

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する学会見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティス (Novartis) 社	
要望された医薬品	要望番号	
	成分名 (一般名)	Artemether・Lumefantrine (アーテメター・ルメファントリン合剤)
	販売名	Riamet Tablet (英、独、仏、豪) Coartem Tablet (米)
要望内容	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	マラリア 特に薬剤耐性熱帯熱マラリアで合併症がない場合の治療
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常体重の成人では4錠/回を0, 8, 24, 36, 48時間(3日間)に投与する。1回あたりの投与量は、体重が31~40kgの場合は3錠, 40kgを超える場合は4錠とする。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)

<p>希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象患者数、 推定方法 についても記載 する。)</p>	<p>約 40 人 (熱帯熱マラリアの場合) <推定方法> 2010 年と 2009 年に届出があったわが国のマラリア患者数は 70 人と 56 人で、そのうち熱帯熱マラリア患者数は 41 人と 37 人であった。本剤が熱帯熱マラリアを対象とするならば年間約 40 人が推定される。熱帯熱マラリア以外のマラリアでは服薬回数が少ないメフロキンやアトバコン・プログアニルが使用される可能性が高い。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/> 現在開発中 <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 開発状況不明 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) マラリアは熱帯・亜熱帯地域で感染する疾患のうち、最も重要な感染症の 1 つである。中でも熱帯熱マラリアは短期間で、脳マラリア、急性腎不全、肺水腫/ARDS などの状態に陥り (重症マラリア)、生命の危険が高い疾患である。マラリア (特に熱帯熱マラリア) に対し免疫がない日本人患者は、早期に適切な治療を受けなければ死亡する可能性が高く、治療が遅れた場合や不適切な治療を受けた場合は、重篤な後遺症を残すこととなる。さらに、現在の日本国内で保険診療上承認されているマラリア薬に耐性あるいは低感性を示す熱帯熱マラリアの分布域が拡大している。</p> <p>2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる <input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) 現在、わが国でマラリア治療薬として保険収載されているものは、キニーネ (経口投与、販売名: 塩酸キニーネ「ホエイ」)、メフロキン (経口投与、販売名: メファキン「エスエス」)、アトバコン/プログアニル合剤</p>

	<p>(経口投与、販売名：マラロン配合錠) の 3 種類である。重症マラリアでは点滴静注用キニーネの効果が期待できるが、上記の塩酸キニーネは経口薬であり、重症化が推測される患者には使用できない。メフロキンは他の薬剤に比べて精神神経症状や消化器症状等の副作用発現頻度が高く、さらにこれらに耐性を示すマラリアの分布域が拡大している。アトバコン/プログアニル合剤は 2013 年 2 月に日本国内で販売され、熱帯熱マラリアにも使用できるが既に耐性マラリアが出現している。アーテメター/ルメファントリンは 2 種類の薬剤の合剤で薬剤耐性を生じにくいことから、世界保健機関 (WHO) は流行地における第一選択薬としている。欧米など先進国やマラリア流行地では本薬剤の導入が進み、標準療法と考えられるようになってきている。欧米で出版され世界的に使用されている教科書にも熱帯熱マラリアに対する第一選択薬として記載されており、アジア諸国でも広く使用されている。わが国においても、アトバコン/プログアニル合剤やメフロキンの予防内服中にマラリアを発症した場合や多剤耐性マラリア原虫が常在するタイ国境地帯などで感染した場合などで本薬剤の有用性が期待できる。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、個人又は患者団体より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州																				
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 1402 504 1447"></th> <th colspan="2" data-bbox="504 1402 1372 1447">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1447 504 1729" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="504 1447 759 1491">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1447 1372 1491">Coartem® Tablets (Novartis 社)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1491 759 1536">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1491 1372 1536">合併症のない熱帯熱マラリア</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1536 759 1684">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1536 1372 1684">通常成人には、1 回 4 錠を計 6 回投与する。2 回目は初回投与の 8 時間後、3 回目以降は朝夕 2 回投与する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1684 759 1729">備考</td> <td data-bbox="759 1684 1372 1729"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1729 504 2011" rowspan="4">英国</td> <td data-bbox="504 1729 759 1774">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="759 1729 1372 1774">Riamet® 20/120mg tablets (Novartis 社)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1774 759 1818">効能・効果</td> <td data-bbox="759 1774 1372 1818">合併症のない熱帯熱マラリア</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1818 759 1966">用法・用量</td> <td data-bbox="759 1818 1372 1966">通常成人には、1 回 4 錠を計 6 回投与する。2 回目は初回投与の 8 時間後、3 回目以降は朝夕 2 回投与する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1966 759 2011">備考</td> <td data-bbox="759 1966 1372 2011"></td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		米国	販売名 (企業名)	Coartem® Tablets (Novartis 社)	効能・効果	合併症のない熱帯熱マラリア	用法・用量	通常成人には、1 回 4 錠を計 6 回投与する。2 回目は初回投与の 8 時間後、3 回目以降は朝夕 2 回投与する。	備考		英国	販売名 (企業名)	Riamet® 20/120mg tablets (Novartis 社)	効能・効果	合併症のない熱帯熱マラリア	用法・用量	通常成人には、1 回 4 錠を計 6 回投与する。2 回目は初回投与の 8 時間後、3 回目以降は朝夕 2 回投与する。	備考	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)																				
米国	販売名 (企業名)	Coartem® Tablets (Novartis 社)																			
	効能・効果	合併症のない熱帯熱マラリア																			
	用法・用量	通常成人には、1 回 4 錠を計 6 回投与する。2 回目は初回投与の 8 時間後、3 回目以降は朝夕 2 回投与する。																			
	備考																				
英国	販売名 (企業名)	Riamet® 20/120mg tablets (Novartis 社)																			
	効能・効果	合併症のない熱帯熱マラリア																			
	用法・用量	通常成人には、1 回 4 錠を計 6 回投与する。2 回目は初回投与の 8 時間後、3 回目以降は朝夕 2 回投与する。																			
	備考																				

	独国	販売名（企業名）	Riamet® 20/120mg tablets（Novartis 社）
		効能・効果	合併症のない熱帯熱マラリア
		用法・用量	通常成人には、1回4錠を計6回投与する。 2回目は初回投与の8時間後、3回目以降は朝夕2回投与する。
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	RIAMET® 20/120mg（Novartis 社）
		効能・効果	合併症のない熱帯熱マラリア
		用法・用量	通常成人には、1回4錠を計6回投与する。 2回目は初回投与の8時間後、3回目以降は朝夕2回投与する。
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	Riamet® 20/120mg tablets（Novartis 社）
		効能・効果	合併症のない熱帯熱マラリア
		用法・用量	通常成人には、1回4錠を計6回投与する。 2回目は初回投与の8時間後、3回目以降は朝夕2回投与する。
		備考	

欧米等6か国での標準的使用状況

（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）
	ガイドラインの根拠論文
	備考
英国	ガイドライ ン名

		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量			

		(または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Mandell, Douglas, and Bennett' s Principle and Practice of Infectious Diseases 7th edition

合併症のないマラリア：クロロキン耐性熱帯熱マラリアあるいはクロロキン耐性三日熱マラリアに対し、アーテメター/ルメファントリンを当初4錠投与、その8時間後に4錠投与、2日目と3日目にそれぞれ1回4錠を1日2回ずつ投与する。

2) Manson' s Tropical Diseases 23rd edition (Saunders, Elsevier)

合併症のない熱帯熱マラリアおよび多剤耐性熱帯熱マラリアに対し、成人では artemether 1.5mg/kg, lumefantrine 9mg/kg (同 20mg/120mg 含有錠として1回4錠) を1日2回、3日間、食事と共に服用する。

<日本における教科書等>

1) トラベルクリニック—海外渡航者の診療指針— (医学書院)

合併症のない熱帯熱マラリアに対し、成人では本薬剤を1回4錠、1日2回、3日間、食事と共に服用する。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

1)

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 妥当である。合併症のない熱帯熱マラリアに対し、欧米諸国では第一選択薬の一つであり、世界標準の治療が日本国内でも行うことが可能になる。今後さらに深刻化が予想される多剤耐性熱帯熱マラリアへの効能・効果についても評価に値する。

<要望用法・用量について>

1) 妥当である。添付文書に従っている。空腹時の服薬において再燃例が散見されていることから、用法については食事と共に服薬することを強く推奨す

る。

<臨床的位置づけについて>

1) 既承認の抗マラリア薬 2 種と比較し、解熱時間および原虫消失時間が有意差をもって短いことが証明されていることから、原虫寄生率が比較的高い患者においても、優れた臨床効果が期待できる。

2) 既承認の抗マラリア薬（同上）に対し、耐性を示す熱帯熱マラリアの代替薬としても優れた臨床効果が期待できる。

3) 本薬剤は予防的投薬としての適応はないが、簡易迅速診断キット（**Rapid Diagnostic Test; RDT**、国内未承認）との併用により、予防的投薬が困難な渡航者への緊急スタンバイ治療として選択することが可能となる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 国内におけるマラリア患者がきわめて少ないことから、データを有効活用する必要がある。有効性および安全性は既に国外のデータが存在することから、現段階においては厚生労働科学研究費補助金による熱帯病治療研究班の臨床成績を活用することが推奨される。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)