

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ノバルティス ファーマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	95
	成分名 (一般名)	artemether/lumefantrine
	販売名	Coartem Tablet (米) Riamet Tablet (英, 独, 仏, 豪)
	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
要望内容	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 特に薬剤耐性熱帯性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、小児には体重に応じて1錠～4錠を0, 8, 24, 36, 48, 60時間(3日間)に食後経口投与する。 体重別の投与量は、下記のとおりである。 5～14 kg 1錠 15～24 kg 2錠 25～34 kg 3錠 >34 kg 4錠

	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p>■小児に関する要望 (特記事項等)</p>
	<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 0-5 人 <推定方法> マラリアは四類感染症であり、診断した医師は直ちに最寄りの保健所に届け出ることとなっている。国立感染症研究所感染症情報センターのマラリアの年別・原虫種別報告数によると、2007年から2009年のマラリア報告数は52例、56例、56例と推移し、そのうち熱帯熱マラリアの報告数はそれぞれ23例、35例、37例であったと報告されている。よって熱帯熱マラリア患者数は年間30-40例程度と推定される。 一方、2006年から2009年の4年間に報告された計226例のマラリア患者(うち熱帯熱マラリアは126例)のうち、19歳未満の患者は9例であり、うち熱帯熱マラリアは6例であった。よって小児熱帯熱マラリア患者数は全体の10%未満と考えられ、年間5例未満と推定される。 (http://idsc.nih.go.jp/disease/malaria/2010week38.html, 2014年3月6日アクセス)</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 (<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない (<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし) (特記事項等)</p>	
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)</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。）

1. 適応疾病の重篤性

- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
- 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
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

2013年のWHOの報告によると、2012年の1年間でマラリアは世界で約2億人が感染、約63万人が死亡し、死亡例の多くは小児が占めると報告されている（文献¹）。

マラリアには三日熱マラリア、四日熱マラリア、卵形マラリア、熱帯熱マラリアの4種類があるが、このなかでも特に熱帯熱マラリアは短期間で重症化や死亡に至る可能性があり、早期診断及び適切な治療が求められる。重症化したマラリアの合併症には脳症、腎症、肺水腫/ARDS（急性呼吸窮迫症候群）、出血傾向などがあり、生命に重大な影響を及ぼす。また、薬剤耐性の問題も深刻となっており、薬剤耐性マラリアに罹患した場合は適切な治療が行えず、重症化するリスクが上昇する（文献²）。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- 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
- 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
- エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)

2014年1月時点で、国内で小児に対するマラリア治療薬として承認・販売されているのは、アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠のみである。アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠は体重11kgを超える小児の熱帯熱マラリア、非熱帯熱マラリアいずれにも投与可能であり、国内小児マラリア患者治療の第一選択薬として位置づけられている。

一方、WHOのマラリア治療ガイドライン（文献³）では、マラリア流行地域における合併症のない熱帯熱マラリアに対する第一選択薬として artemisinin 誘導体を基盤とした併用療法（Artemisinin-based combination therapies, ACT）が推奨されている。本剤（artemether/lumefantrine）もこのACTsに分類され、すでに世界80カ国以上で承認され、小児も含め広く用いられている。本剤はチンハオスの抽出化合物である artemisinin の誘導体と halofantrine 類似物質の配合剤であり、作用機序の異なる抗マラリア薬を併用することで、治療効果の向上及び耐性株の出現抑制に加え、コンプライアンスの向上が期待される。

本剤は国内で承認・販売されている薬剤と異なる作用機序の配合剤であること、また小児も含む合併症のない熱帯熱マラリア患者を対象としたこれまでの海外臨

	床試験より，良好な忍容性及び薬剤耐性が認められた地域においても高い治癒率を示したことから，合併症のない熱帯熱マラリア治療に対する国内の新たな治療選択肢として有用であると考えられる。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等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

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。)	<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	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)
米国	販売名 (企業名) Coartem Tablets (Novartis)	効能・効果 <u>体重 5 kg 以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア</u> <u>Coartem Tablet は，クロロキン耐性が報告されている地域において，有効性が示されている。</u> <u>重症または合併症のある熱帯熱マラリアには対しては承認されていない。</u> <u>マラリア予防に対しては承認されていない。</u>
	用法・用量	<u>Coartem は食事と共に服用すること。急性マラリア患者では，しばしば食事をとれない場合がある。artemether 及び lumefantrine の吸収を増加させるため，食事がとれるようになり次第，通常の食事に戻すことが望ましい。</u> <u>本剤を飲みこむことが困難な子供や幼児では，投与直前に錠剤を粉砕し，清潔なコップに入れた少量の水 (スプーン 1, 2 杯) と共に投与してもよい。服用後のコップは水ですすぎ，投与してもよい。粉砕後，可能な限り飲食をすること (e.g.牛乳，乳児用調整乳，プディング菓子，スープ，粥) 。</u> <u>本剤の投与後 1-2 時間以内に嘔吐した場合は，再投与すること。再服用後に再び嘔吐した場合は，別の抗マラリア治療を行うこと。</u>

		<p>成人（16歳以上）： 体重 35kg 以上の成人では，計 6 回，三日間投与する。 一回 4 錠を 0，8 時間後，その後は一日 2 回（朝と夕）二日間投与する（計 24 錠）。 体重 35kg 未満の場合は，小児の用法を適用する。</p> <p>小児： <u>小児では，以下のとおり計 6 回，三日間投与する。</u> <u>体重 5kg 以上 15 kg 未満：一回 1 錠を 0, 8 時間後，その後は一日二回（朝と夕）二日間投与する（計 6 錠）。</u> <u>体重 15 kg 以上 25 kg 未満：一回 2 錠を 0, 8 時間後，その後は一日 2 回（朝と夕）二日間投与する（計 12 錠）。</u> <u>体重 25 kg 以上 35 kg 未満：一回 3 錠を 0, 8 時間後，その後は一日 2 回（朝と夕）二日間投与する（計 18 錠）。</u> <u>体重 35 kg 以上：一回 4 錠を 0，8 時間後，その後は一日 2 回（朝と夕）二日間投与する（計 24 錠）。</u></p>
	備考	
英国	販売名（企業名）	① Riamet 20 mg/120 mg tablets (Novartis) ② Riamet 20 mg/120 mg dispersible tablets (Novartis)
	効能・効果	① <u>合併症のない急性熱帯熱マラリア（体重 5 kg 以上の幼児，小児及び成人）抗マラリア薬の適正使用に関する公的ガイドラインを考慮すること。</u> ② <u>合併症のない急性熱帯熱マラリア（体重 5 kg 以上 35 kg 未満の幼児及び小児）抗マラリア薬の適正使用に関する公的ガイドラインを考慮すること。</u>
	用法・用量	<u>①経口投与。吸収を増加させるため，Riamet は食事又は乳製品飲料と共に服用すること。食事がとれない場合も Riamet を服用すべきだが，曝露量が低下する可能性がある。本剤</u>

		<p>の投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は、再投与すること。</p> <p>小さい子供や幼児では、本剤を粉砕して投与してもよい。</p> <p>体重 35kg 以上の小児及び成人： <u>12 歳以上で体重 35kg 以上の患者では、一回 4 錠を 6 回投与、計 24 錠を 60 時間で以下のとおり投与する。</u> <u>一回 4 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u></p> <p>体重 5 kg 以上 35 kg 未満の小児及び幼児： <u>体重に応じて、一回 1-3 錠の 6 回投与が推奨される。</u> <u>体重 5 kg 以上 15 kg 未満：一回 1 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u> <u>体重 15 kg 以上 25 kg 未満：一回 2 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u> <u>体重 25 kg 以上 35 kg 未満：一回 3 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u></p> <p>②経口投与。一回分の投与量を少量（一錠あたり約 10ml）の水に完全に溶かした後に投与する。本剤懸濁後は、速やかに投与すること。服用後のコップは少量の水（約 10ml）ですすぎ、速やかに投与する。</p> <p>吸収を増加させるため、Riamet は食事又は乳製品飲料と共に服用すること。食事がとれない場合も Riamet dispersible tablet を服用すべきだが、曝露量が低下する可能性がある。本剤の投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は、再投与すること。</p> <p>体重 5 kg 以上 35 kg 未満の小児及び幼児： <u>体重に応じて、一回 1-3 錠の 6 回投与が推奨される。</u> <u>体重 5 kg 以上 15 kg 未満：一回 1 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u> <u>体重 15 kg 以上 25 kg 未満：一回 2 錠を 0, 8,</u></p>
--	--	---

			<p>24, 36, 48, 60 時間後に投与する。 <u>体重 25 kg 以上 35 kg 未満：一回 3 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u></p>
		備考	
独国	販売名（企業名）	Riamet® 20 mg/120 mg Tabletten (Novartis)	
	効能・効果	<p><u>合併症のない急性熱帯熱マラリア</u> <u>(体重 5 kg 以上の幼児, 小児及び成人)</u> <u>抗マラリア薬の適正使用に関する公的ガイドラインを考慮すること。</u></p>	
	用法・用量	<p><u>経口投与。吸収を増加させるため, Riamet は食事又は乳製品飲料と共に服用すること。食事がとれない場合も Riamet を服用すべきだが, 曝露量が低下する可能性がある。本剤の投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は, 再投与すること。</u> <u>小さい子供や幼児では, 本剤を粉砕して投与してもよい。</u></p> <p><u>体重 35kg 以上の小児及び成人：</u> <u>12 歳以上で体重 35kg 以上の患者では, 一回 4 錠を 6 回投与, 計 24 錠を 60 時間で以下のとおり投与する。</u> <u>一回 4 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u></p> <p><u>体重 5 kg 以上 35 kg 未満の小児及び幼児：</u> <u>体重に応じて, 一回 1-3 錠の 6 回投与が推奨される。</u> <u>体重 5 kg 以上 15 kg 未満：一回 1 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u> <u>体重 15 kg 以上 25 kg 未満：一回 2 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u> <u>体重 25 kg 以上 35 kg 未満：一回 3 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u></p>	
	備考		
仏国	販売名（企業名）	RIAMET 20 mg/120 mg, comprimé (Novartis)	
	効能・効果	<p><u>合併症のない急性熱帯熱マラリア</u> <u>(体重 5 kg 以上の幼児, 小児及び成人)</u> <u>抗マラリア薬の適正使用に関する公的ガイ</u></p>	

		<p><u>ドラインを考慮すること。</u></p> <p><u>用法・用量</u></p> <p><u>経口投与。吸収を増加させるため、Riametは食事又は乳製品飲料と共に服用すること。食事がとれない場合も Riamet を服用すべきだが、全身曝露量が低下する可能性がある。本剤の投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は、再投与すること。</u></p> <p><u>小さい子供や幼児では、本剤を粉砕して投与してもよい。</u></p> <p><u>体重 35kg 以上の小児及び成人：</u></p> <p><u>12 歳以上で体重 35kg 以上の患者では、一回 4 錠を 6 回投与、計 24 錠を 60 時間で以下のとおり投与する。</u></p> <p><u>一回 4 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u></p> <p><u>体重 5 kg 以上 35 kg 未満の幼児及び小児：</u></p> <p><u>体重に応じて、一回 1-3 錠の 6 回投与が推奨される。</u></p> <p><u>体重 5 kg 以上 15 kg 未満：一回 1 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u></p> <p><u>体重 15 kg 以上 25 kg 未満：一回 2 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u></p> <p><u>体重 25 kg 以上 35 kg 未満：一回 3 錠を 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。</u></p>
	備考	
加国	販売名（企業名）	承認なし
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国	販売名（企業名）	① Riamet [®] tablets (20 mg/120 mg) (Novartis) ② Riamet [®] 20 mg/120 mg Dispersible tablets (Novartis)
	効能・効果	① <u>熱帯熱マラリア原虫によって引き起こされる合併症のない急性熱帯熱マラリア（体重 5 kg 以上の幼児、小児及び成人）</u> ② <u>熱帯熱マラリア原虫によって引き起こされる合併症のない急性熱帯熱マラリア</u>

			<p>(体重 5 kg 以上 35kg 未満の幼児及び小児)</p> <p>①体重 35kg 以上又は 12 歳超の小児及び成人： 一回 4 錠を 6 回 (計 24 錠)，60 時間で投与する。 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。 可能であれば，食後すぐに投与するのが望ましい。急性マラリア患者では，しばしば食事をとれない場合がある。artemether 及び lumefantrine の吸収を増加させるため，食事がとれるようになり次第，通常の食事に戻すことが望ましい。本剤の投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は，再投与すること。 錠剤はそのまま経口投与する。液体と共に服用してもよい。</p> <p>②体重 5 kg 以上 35 kg 未満で，3 ヶ月齢以上 12 歳以下の幼児及び小児： 体重に応じて，一回 1-3 錠を 6 回 (計 6, 12 または 18 錠)，60 時間で投与する。</p> <p>体重 5kg 以上 15 kg 未満及び 3 ヶ月齢以上： 一回 1 錠を 0, 8 時間後，その後は一日二回 (朝と夕) 二日間投与する (計 6 錠)。</p> <p>体重 15 kg 以上 25 kg 未満：一回 2 錠を 0, 8 時間後，その後は一日 2 回 (朝と夕) 二日間投与する (計 12 錠)。</p> <p>体重 25 kg 以上 35 kg 未満及び 12 歳未満：一回 3 錠を 0, 8 時間後，その後は一日 2 回 (朝と夕) 二日間投与する (計 18 錠)。</p> <p>0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後に投与する。 可能であれば，食後すぐに投与するのが望ましい。急性マラリア患者では，しばしば食事をとれない場合がある。artemether 及び lumefantrine の吸収を増加させるため，食事がとれるようになり次第，通常の食事に戻すことが望ましい。本剤の投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は，再投与すること。</p>
--	--	--	--

		<p>一回分の投与量を少量（一錠あたり約 10ml）の水に完全に溶かした後に投与する。本剤懸濁後は、速やかに投与すること。服用後のコップは少量の水（約 10ml）ですすぎ、速やかに投与する。</p>	
	備考		
<p>欧米等 6 か国での標準的使用状況 <u>（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。）</u></p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕</p>		
	<p>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）</p>		
	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>

海外における臨床試験等

合併症のない熱帯熱マラリア小児患者（幼児，青年を含む）に対する本剤の有効性及び安全性が評価された無作為化試験につき，PubMedを用いて，下記の検索語の掛け合わせにより文献検索した（2014年2月28日時点）。

"Randomized Controlled Trial"[pt]
Uncomplicated
"Malaria, Falciparum/drug therapy"[MAJR]
Artemether
Lumefantrine
"Infant"[MeSH Terms] *
NOT "Adult"[MeSH Terms]
English[lang]

* : "Child, preschool"[MeSH Terms] , "Child"[MeSH Terms] 又は "Adolescent"[MeSH Terms]に置き換えてそれぞれを検索

検索語として，"Infant"，"Child, preschool"，"Child"，及び"Adolescent"をそれぞれ使用した場合，"Infant"，"Child, preschool"，"Child"では各51，58，59報が該当したのに対し，"Adolescent"では4報のみであった。この4報のうち，3報は"Infant"，"Child, preschool"及び"Child"のいずれにも該当していた。

小児適用としての本剤の評価は，未成年の幅広い年齢層，体重範囲の患者を対象とした試験が情報として適切であると考えられる。"Adolescent"で抽出された4報により，幼児から青年までの年齢層に対する本剤の有効性及び安全性に関して評価が可能であると考えた。ここでは，4報のうち，本剤群の例数が100例以上であった文献3報^(文献4-6)を選択した。

また、海外ガイドライン及び外国の添付文書で示された本剤の用量は体重区分別となっており、体重別での本剤の有効性及び安全性の評価も重要であることから、上記の検索で用いた年齢区分を”Body weight” [MeSH Terms]に置き換えて検索を行ったところ、2報が該当した。このうち、本剤の体重別用量について検討された試験報告 1 報告^(文献 7)を併せて記載した。

日本における臨床試験等

日本人小児マラリア患者は非常に少ないと考えられることから、成人も含めた日本人を対象とした無作為化臨床試験について検討した。

医学中央雑誌 Web を使用し、以下の検索式により、合併症のない熱帯熱マラリアに対する本剤の無作為化臨床試験について検索したが、1報も抽出されなかった(検索式 1 及び 2, 2014 年 2 月 7 日時点)。そのため、無作為化試験ではないものの、検索式 3 及び 4 を用いて検索したところ、4報が抽出された。しかし、これらはいずれも成人に対する報告であり、日本人小児患者に対する本剤の投与例の報告は抽出されなかった。

検索式 1 : (アーテメター/TA) and (ルメファントリン/TA) and (ランダム化比較試験 /AL)

検索式 2 : (artemether /TA) and (lumefantrine /TA) and (ランダム化比較試験 /AL)

検索式 3 : (アーテメター/TA) and (ルメファントリン/TA)

検索式 4 : (artemether /TA) and (lumefantrine /TA)

<海外における臨床試験等>

【未成年を対象とした試験】

(1) Similar efficacy and tolerability of double-dose chloroquine and artemether-lumefantrine for treatment of *Plasmodium falciparum* infection in Guinea-Bissau: a randomized trial. (J Infect Dis. 2011; 203(1):109-16)^(文献 4)

合併症のない熱帯熱マラリア患者を対象に、chloroquine を標準の 2 倍量投与した時の有効性及び安全性を本剤投与時と比較検討する無作為化非盲検試験(実施国:ギニアビサウ共和国)。

6 ヶ月-15 歳の患者を、本剤群または chloroquine (50 mg/kg) 群に 1 : 1 の比で割り付けた。本剤は 1 錠あたり artemether 20 mg 及び lumefantrine 120 mg を含有し、体重により 1 ~4 錠を、0, 8, 24, 36, 48 及び 60 時間目に投与した。試験薬は約 200 mL のミルクと共に服用した。両群とも、投与開始後 Day 70 まで追跡した。

主要評価項目は Day 42 の PCR-adjusted adequate clinical and parasitological response (ACPR)、副次評価項目は Day 28 及び 70 の PCR-adjusted ACPR、Day 28, 42 及び 70 の PCR-unadjusted ACPR、ヘモグロビンの改善、発熱消失及び原虫消失、再感染の有無、薬剤の忍容性、耐性に関連する allele の選別とした。

無作為化症例数は、本剤群 190 例、chloroquine 群 188 例であった。また本剤群及び chloroquine 群での月齢(中央値)はそれぞれ 78 ヶ月、87 ヶ月、体重(中央値)は 19.4 kg、20 kg であった。Day 28 及び 42 の PCR-adjusted ACPR は、本剤群で 162/168 例 (97%)

及び 155/161 例 (97%), chloroquine 群で 150/158 例 (95%) 及び 138/148 例 (94%) であった。耐性に関連する *pfprt* 76T を持つ熱帯熱マラリア原虫感染例に chloroquine を投与したときの Day 28 の有効性は 87%であった。薬剤との関連性が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。症状の消失は両群で大きな違いはなかった。

(2) Chlorproguanil-Dapsone-Artesunate versus Artemether-Lumefantrine: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial in African Children and Adolescents with Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria (PLoS One. 2009; 4(8):e6682) (文献⁵)

合併症のない熱帯熱マラリア未成年患者を対象に, Chlorproguanil-dapsone-artesunate (CDA) 配合剤の有効性を本剤と比較した無作為化二重盲検並行群間の非劣性試験 (実施国: アフリカ 5 カ国)。

未成年患者 (1 歳以上, 15 歳未満) 1372 例を, CDA 群と本剤群に 2:1 の割合で割り付けた。本剤群では 1 錠中に artemether 20 mg 及び lumefantrine 120 mg を含有する錠剤を, 体重に応じて初回とその 8 時間後, その後 2 日間は 1 日 2 回ミルクと共に投与した (5-<15 kg では 1 錠, 15-<25 kg では 2 錠, 25-<35 kg では 3 錠, 35 kg 以上では 4 錠)。両群とも, 投与開始後 Day 42 まで追跡した。無作為化症例数は CDA 群及び本剤群でそれぞれ 914 例, 458 例であり, うち 870 例, 441 例が試験を完了した。CDA 群及び本剤群での平均年齢 (標準偏差) は, それぞれ 4.2 歳 (3.0 歳), 4.0 歳 (2.9 歳), 平均体重 (\pm 標準偏差, 範囲) は 16.2 kg (\pm 7.1, 8-62 kg), 16.0 kg (\pm 6.8, 8-59 kg) であった。

28 日後の治癒率について, CDA の本剤に対する非劣性を評価した (per-protocol 集団)。治癒率 (polymerase chain reaction [PCR]-corrected) は, CDA 群で 94.1% (703/747), 本剤群で 97.4% (369/379) であった [差異 -3.3% (95%信頼区間: -5.6 - -0.9)]。CDA は本剤に対し非劣性であることが示されたが, 同時に本剤の優越性が示された。28 日後の adequate clinical and parasitological response (ACPR) は CDA 群で 79% (604/765), 本剤群で 83% (315/381) であった。Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 遺伝子欠損型の患者 (ヘミ接合性の男性 94/603, 16%, ホモ接合性の女性 22/598, 4%) において, CDA 投与により重症で臨床上問題のあるヘモグロビン減少が生じる傾向がみられた。CDA 群でのヘモグロビン平均値の最低値は Day 7 に 75 g/L (95%信頼区間 71-79) であった (本剤群では 97 g/L, 95%信頼区間 91-102)。3 例の死亡例 (CDA 群 2 例, 本剤群 1 例) がみられたが, いずれも試験薬との関連性はなかった。

CDA は 28 日後の治癒率で有効性を示したが, G6PD 遺伝子欠損患者では溶血性の危険性があり, アフリカの一般環境下での使用には不向きである。

(3) Amodiaquine-artesunate vs artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up. (Malar J. 2008; 7:127) (文献⁶)

合併症のないマラリア小児患者を対象に, Amodiaquine-artesunate (AS+AQ) 又は本剤を投与した時の有効性及び安全性を比較検討する無作為化, 1 年間追跡調査試験 (実施国: ガーナ)

マラリア小児患者（6 ヶ月-14 歳）を、無作為に AS+AQ 群（116 例）と本剤群（111 例）に割り付けた。登録患者について、投与開始より 28 日経過後まで、その後は 1 か月毎に 1 年間追跡調査した。投与 28 日以降のすべての合併症のないマラリア再発に対して、無作為割付された治療と同じ治療を実施した。本剤群では 1 錠中に artemether 20 mg 及び lumefantrine 120 mg を含有する錠剤を、1 日 2 回 3 日間投与した（5-14 kg では 1 錠、15-24 kg では 2 錠、25-34 kg では 3 錠、35 kg 以上では 4 錠）。AS + AQ 群及び本剤群での平均年齢（標準偏差）は、それぞれ 6 歳（3.5-9.1 歳）、5.2 歳（3-9 歳）、平均体重（範囲）は 18 kg（15-26 kg）、19 kg（14-27.75 kg）であった。

本剤群及び AS+AQ 群での adequate clinical and parasitological response (ACPR) は、それぞれ Day14 に 97.1%（100/103）及び 98.2%（107/109）、Day28 に 94.2%（97/103）及び 95.3%（102/107）であった。PCR correction 後の結果は同様であった。登録後 1 年以内のマラリア発生率は、両治療群において同様であった（ $p=0.93$ ）。試験実施地域において、AQ 抵抗性疑いのある原虫感染の発現率が高かった。そう痒、疲労及び好中球減少の有害事象発現率は両治療群において同様であった。1 年間の追跡調査において、聴覚障害や神経学的異常の兆候はみられなかった。その他の有害事象はマラリアの症状として知られているものと同様で、程度は軽度であった。1 年の追跡期間中にこれらの ACT（Artemisinin-based Combination Therapy）を複数回受けた患者において、有害事象の増悪はみられなかった。

ガーナの合併症のない熱帯熱マラリア小児患者に対する AS+AQ 及び本剤による治療は有効であり、1 年間の追跡調査において治療を受けた患者の薬剤関連有害事象発現はまれであった。AQ 抵抗性疑いのある原虫感染の流行は、ガーナにおける ACT 療法に AQ を組み込むことに対する疑問を生じさせている。AS+AQ のガーナにおける有効性について、今後も継続した観察と評価が必要である。

【異なる体重区分での有効性及び安全性】

(1) Similar efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem[®]) in African infants and children with uncomplicated falciparum malaria across different body weight ranges. (Malar J. 2011; 10:369) (文献 7)

合併症のないアフリカ人の幼児及び小児の急性熱帯熱マラリア患者を対象とし、本剤投与時の体重別の有効性と安全性の比較及び体重と年齢の関連を調査することを目的とした無作為化、医師盲検、多施設共同治験（実施国：ベナン、ケニア、マリ、モザンビーク及びタンザニア）。

899 例を本剤の dispersible tablet 群と通常錠群（粉碎して投与）に 1:1 の比で割り付けた [Intent-to-treat (ITT) 解析対象は 886 例]。1 錠中に artemether 20 mg 及び lumefantrine 120 mg を含有する dispersible tablet あるいは通常錠を、1 日 2 回 3 日間投与した（5-<15 kg では 1 錠、15-<25 kg では 2 錠、25-<35 kg では 3 錠）。調整 ITT 解析対象例（812 例）を、次のようなグループに分けた；5-10 kg 未満 143 例、10-15 kg 未満 334 例、15-25 kg 未満 277 例、25-35 kg 未満 58 例。

主要評価項目の Day 28 の治癒率（PCR-corrected）は、全体重区分において同様であっ

た (97.2%, 98.9%, 97.8% 及び 98.3%)。体重別での安全性及び忍容性において、臨床的な関連のある違いはみられなかった。3つの体重区分 (5-15 kg 未満, 15-25 kg 未満, 25-35 kg 未満) において、それぞれ 80%の患者が生後 10-50 ヶ月, 46-100 ヶ月及び 90-147 ヶ月であった。本剤の合併症のない熱帯熱マラリアにおける有効性は、現在の添付文書で推奨されている用量を投与した各体重別投与群において同様であり、安全性及び忍容性における臨床的な関連のある違いはみられなかった。体重に基づいた本剤投与を今後も推奨できる。

<日本における臨床試験等* >

該当なし

※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

合併症のない小児熱帯熱マラリアに対する本剤の有効性及び安全性に関するメタ解析及び総説につき、PubMed を用いて、下記の検索式を用いて検索を行った (2014 年 2 月 28 日時点)。

メタ解析 : (((((((Meta-analysis) AND Malaria, Falciparum/drug therapy) AND artemether) AND lumefantrine) AND uncomplicated) AND English[Language])) AND child

総説 : (((((((Review) AND Malaria, Falciparum/drug therapy) AND artemether) AND lumefantrine) AND uncomplicated) AND English[Language])) AND child

メタ解析の検索では 7 報の文献が該当した。上記検索式の”child”の部分をも”infant”とした場合は 6 報が該当し、すべて”child”の検索結果に含まれた文献であった。また、”adolescent”とした場合は 3 報の文献が該当し、2 報は”child”の検索結果に含まれた文献、1 報は adolescent と adult を対象とした文献であった。よって、小児に対するメタ解析の結果として、検索式に”child”を用いた場合の文献を検討対象とした。

検討対象となった 7 報のうち、本剤に特化した文献は 3 報であった。成人が対象に含まれているが、小児と成人の成績が別々に示されている報告 1 報 (文献⁸)、体重 5-25 kg の患者を対象に 6 回投与と 4 回投与の有効性及び安全性を検討した 1 報 (文献⁹)、及び参考として 611 例の小児及び幼児を含む、安全性 pooled 解析 1 報 (文献¹⁰) の計 3 報について、以下に記載した。

総説の検索では 9 報の文献が該当した。”child”の部分をも”infant”とした場合は 5 報が該当し、”adolescent”とした場合は 2 報の文献が該当した。”child”、“infant”、“adolescent”に共通して該当した 1 報 (文献¹¹) について、以下に記載した。

(1) Efficacy and safety of artemether-lumefantrine in the treatment of acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a pooled analysis. (Am J Trop Med Hyg. 2011; 85(5):793-804)

(文献⁸)

合併症のない熱帯熱マラリアに罹患した成人又は小児患者、もしくはその両方を対象

に、本剤が推奨される投与方法（1日2回，3日間）で投与され実施された7つの臨床試験の pooled 解析。

7試験のうち，6試験はマラリア流行地域（タイ，アフリカ）で実施され，1試験は欧州の免疫のない成人旅行者及びコロンビアのマラリア非流行地域の患者を対象に実施された。いずれの試験でも，体重に応じた本剤の用量が投与された（1回あたり 5-<15 kg では1錠，15-<25 kg では2錠，25-<35 kg では3錠，35 kg 以上では4錠）。

結果 [小児（16歳以下）での成績]：対象患児数は1332例で，有効性解析対象例数は877例，安全性解析対象例数は1332例，試験完了例の割合は有効性解析対象例で90.2%（791/877），安全性解析対象例で89.3%（1190/1332）であった。体重は5-58 kgの範囲であった。

評価可能な対象集団での28日後の治癒率（PCR-corrected）は97.3%（792/814）であった。原虫消失時間は35.3時間（中央値）で，48時間以内の消失率は90.3%であった。また，発熱消失時間は7.9時間（中央値）であり，成人（28.5時間，中央値）に比べ明らかに短かった。血中にガメトサイトが検出された患児の割合は，治療開始時に5.1%（45/877）であったが治療開始7日後に0.9%（8/846）に減少した。安全上問題となる所見はみられなかった。死亡例は4例（0.3%）で，いずれも本剤との関連性は否定された。重篤な有害事象は1.3%（17/1332）の患児に発現した。本剤投与は，小児において，高い治癒率と早期の原虫消失，発熱消失及びガメトサイトの消失を示し，かつ優れた安全性及び忍容性を示した。

(2) Efficacy and safety of the six-dose regimen of artemether-lumefantrine in pediatrics with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a pooled analysis of individual patient data. (Am J Trop Med Hyg. 2006; 74(6):991-8) (文献⁹)

体重5-25 kgの小児に対して実施された8つの臨床試験結果をpoolし，本剤の6回投与と4回投与における有効性及び安全性を検討した。患者背景と個々の投与量をマッチさせた，合併症のない熱帯熱マラリア患者544例（6回投与：343例，4回投与：201例）を対象とした。試験はタイ，ガンビア，ケニア，タンザニア，ナイジェリアで実施された。

6回投与での28日後の治癒率（PCR調整）はITT集団，評価可能集団でそれぞれ93%（318/343），96%（317/329）であり，4回投与ではそれぞれ61%（94/153），76%（92/121，両比較とも $p < 0.0001$ ）であった。最低体重5kgの免疫のない幼児においても，6回投与により同様の高い治癒率が得られた。

6回投与と4回投与の忍容性はいずれも同程度であった。本解析の結果，小児に対する本剤の6回投与は安全かつ4回投与より有効性に優れていた。

(3) An integrated assessment of the clinical safety of artemether-lumefantrine: a new oral fixed-dose combination antimalarial drug. (Trans R Soc Trop Med Hyg. 2000; 94(4):419-24) (文献¹⁰)

5歳から12歳までの小児243例及び5歳未満の幼児368例を含む，合併症のない急性熱帯熱マラリア患者1869例（15試験，中国，インド，タイ，ガンビア，タンザニア，フ

ランス、オランダ、イギリスで実施)の安全性データ。15 試験中 13 試験は 4-dose regimen (2 日間投与)で実施され、1 回 4 錠 (小児では体重に応じて減量)が投与された。

結果：比較的多く発現した本剤との関連が否定できない有害事象は、胃腸障害 (腹痛、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢)、中枢神経系事象 (頭痛、浮動性めまい)であった。そう痒症及び発疹の発現頻度は 2%未満であった。

報告された有害事象の 90%以上は軽度あるいは中等度であり、急性マラリアの臨床症状や進行に伴うと考えられる事象が多く見られた。本剤投与と比べ、chloroquine では嘔吐、そう痒症が、mefloquine では浮動性めまい、悪心、嘔吐が、pyrimethamine と sulfadoxine の併用では傾眠が、quinine では嘔吐及び浮動性めまいが、著しく高頻度に発現した。本剤投与による重篤な、あるいは持続する神経学的副作用は発現せず、臨床的に重要な臨床検査結果の変動もみられなかった。

713 例で連続した心電図データが得られた。本剤投与による QT 間隔延長の発現頻度は、chloroquine, mefloquine, artesunate と mefloquine の併用で見られた頻度と同程度かあるいは低く、quinine や halofantrine での発現頻度よりはかなり低かった。QT 間隔延長が見られた患者はいずれも無症状で、臨床的な心イベントの発現もなかった。このように本剤は、小児及び成人の合併症のない熱帯熱マラリア患者において、良好な安全性プロファイルを示すことが期待されるとともに、流行地域への旅行者に対するスタンバイ治療 (reserve treatment) の選択肢となり得る。

(4) Artemether-lumefantrine: an oral antimalarial for uncomplicated malaria in children. (Expert Rev Anti Infect Ther. 2009; 7(6):669-81) (文献 11)

Artemether-lumefantrine は、GMP 下で製造された、ACT (artemisinin 誘導体を基盤とした併用療法)の固定用量配合剤であり、マラリア制圧プログラムで最も広く使用されている ACT 治療薬である。本剤は成人、小児、幼児、及びマラリア流行地域への免疫のない旅行者における合併症のない熱帯熱マラリア治療薬として承認されている。本剤は小児の合併症のない熱帯熱マラリア治療に有効であり、関連する有害事象発現頻度は他の ACT 治療より高くない。本レビューでは、特に小児に着目して本剤の合併症のない熱帯熱マラリアに対する有効性及び安全性のエビデンスを示すと共に、マラリア制圧の政策決定に重要になるであろう特性についても示し、検討した。

結論として、本剤は合併症のない熱帯熱マラリアに対し広く使用されている経口抗マラリア薬であり、忍容性は良好である。有効性を検討した試験には十分な数の患者が含まれており、実地診療下においても幼児及び小児の合併症のない熱帯熱マラリアに有効であることが示されている。本剤との関連性が否定できない有害事象は軽度から中等度であり、マラリアによる症状に合致する事象であった。既存のエビデンスから、本剤は、聴器毒性を示唆するような臨床的に重要な聴力閾値の変化や、再分極異常を示唆するような心電図上の変化のいずれとも関連性はないことが示された。しかしながら、安全性を評価したほとんどの試験は発現頻度の低い有害事象を検出するような試験デザインになっておらず、心電図、聴力検査、神経生理学的検査を行った小児の数は極めて少ない。さらなる試験、特に小児患者の聴力閾値に対する本剤の反復投与の影響を評価する試験が必要であると

考える。

(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>

要望書記載のもの以外特になし

<日本における教科書等>

記載なし

(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>

海外における代表的なガイドラインを以下に示した。

1) Guidelines for the treatment of Malaria (2nd edition, WHO) (文献 3)

7. TREATMENT OF UNCOMPLICATED P. FALCIPARUM malaria

To counter the threat of resistance of *P. falciparum* to monotherapies, and to improve treatment outcome, WHO recommends that artemisinin-based combination therapies be used for the treatment of uncomplicated *P. falciparum* malaria.

(中略)

In summary, the ACT options now recommended for treatment of uncomplicated falciparum malaria in alphabetical order are:

- artemether plus lumefantrine,
- artesunate plus amodiaquine,
- artesunate plus mefloquine,
- artesunate plus sulfadoxine-pyrimethamine,
- dihydroartemisinin plus piperazine.

(中略)

7.5.1 Artemether plus lumefantrine

This is currently available as a fixed-dose formulation with dispersible or standard tablets containing 20 mg of artemether and 120 mg of lumefantrine.

Therapeutic dose. The recommended treatment is a 6-dose regimen over a 3-day period. The dosing is based on the number of tablets per dose according to pre-defined weight bands (5–14 kg: 1 tablet; 15–24 kg: 2 tablets; 25–34 kg: 3 tablets; and > 34 kg: 4 tablets), given twice a day for 3 days. This extrapolates to 1.7/12 mg/kg body weight of artemether and lumefantrine, respectively, per dose, given twice a day for 3 days, with a therapeutic dose range of 1.4–4 mg/kg of artemether and 10–16 mg/kg of lumefantrine.

2) Treatment of Malaria: Guidelines for Clinicians (2013, CDC, US) (文献 12)

For *P. falciparum* infections acquired in areas with chloroquine resistance, four treatment options are available. The first two treatment options are atovaquone-proguanil (Malarone) or

artemether-lumefantrine (Coartem). These are fixed dose combination medicines that can be used for non-pregnant adult and pediatric patients. Both of these options are very efficacious.

Treatment table (updated July 1, 2013)

Recommended dose and regimen

B. Artemether-lumefantrine (Coartem™)

1 tablet = 20mg artemether and 120 mg lumefantrine

A 3-day treatment schedule with a total of 6 oral doses is recommended for both adult and pediatric patients based on weight. The patient should receive the initial dose, followed by the second dose 8 hours later, then 1 dose po bid for the following 2 days.

5 - <15 kg: 1 tablet per dose

15 - <25 kg: 2 tablets per dose

25 - <35 kg: 3 tablets per dose

≥35 kg: 4 tablets per dose

3) UK malaria treatment guidelines (2007) (文献¹³)

Uncomplicated falciparum malaria in children

Oral quinine, atovaquone-proguanil (Malarone) and coartem (Riamet) can all be used for the treatment of uncomplicated malaria in children (Table 1). (中略)

There is limited experience in the use of co-artem (Riamet) and atovaquone-proguanil (Malarone) in a non-endemic paediatric population and co-artem is currently only licensed for over 12 s in the UK.

Table 1 Paediatric doses of antimalarial drugs

Co-artem (Riamet) (only licensed in the UK for children > 12 years or over 35 kg)

>35 kg, 4 tablets then 4 tablets at 8, 24, 36, 48 and 60 h

25-35 kg 3 tablets then 3 tablets at 8, 24, 36, 48 and 60 h

15-24 kg 2 tablets then 2 tablets at 8, 24, 36, 48 and 60 h

5-14 kg 1 tablet then 1 tablet at 8, 24, 36, 48 and 60 h

<日本におけるガイドライン等>

記載なし

(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

国内小児マラリア患児に対し本剤を使用した報告はない。

(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>

要望効能・効果は「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」である。

一方、本剤の主要国での承認効能・効果は「合併症のない急性熱帯熱マラリア」に限定されている。熱帯熱マラリア以外のマラリア（三日熱，四日熱，卵形）に対する本剤の有効性及び安全性は十分に評価・検討されていない。また，熱帯病治療薬研究班の治療の手引きにおいても本剤の適応は「合併症のない熱帯熱マラリアで薬剤耐性が予想される場合」としている。

以上のことから，本邦における本剤の効能・効果は「合併症のない急性熱帯熱マラリア」とすることが妥当と考える。

<要望用法・用量について>

本剤の有効性及び安全性はアジア，アフリカ，南米など異なる地域で実施された複数の臨床試験から同様の結果が確認されており，人種・地域による明確な差異は認められていないことから，海外主要国での承認用法・用量を参照して本邦での用法・用量を同様に設定することは可能と考える。

要望用法・用量は「通常，小児には体重に応じて1錠～4錠を0，8，24，36，48，60時間（3日間）に食後経口投与する。体重別の投与量は，下記のとおりである。5～14 kg 1錠，15～24 kg 2錠，25～34 kg 3錠，>34 kg 4錠」である。また，熱帯病治療薬研究班の治療の手引きでは本剤の小児への投与について「成人における用法・用量（1回量として4錠を，0，8時間後，24時間後，36時間後，48時間後，60時間後の計6回投与。グラス一杯の水および食物とともに服用するが、グレープフルーツと一緒に飲んではならない。）の投与スケジュールに従い，1回量を下記のように減量しての投与が可能である。10～14 kg: 1錠、15～24 kg : 2錠、25～34 kg : 3錠」としている。

一方，合併症のない熱帯熱マラリアに対する本剤の海外主要国での承認用法・用量（小児）の概略は以下のとおりである。

国	1回あたりの錠数	用法
米国	<ul style="list-style-type: none"> ● 5kg から 15kg 未満：1錠 ● 15kg から 25kg 未満：2錠 ● 25kg から 35kg 未満：3錠 ● 35kg 以上：4錠 	0，8時間後，その後2日間1日2回（朝・夕），食事と共に服用 飲み込むことが困難な子供や幼児では，投与直前に錠剤を粉砕して投与しても良い
英国・ 独 国・ 仏 国	12歳以上で体重35kg以上の小児：4錠 体重5kg以上35kg未満の幼児及び小児： <ul style="list-style-type: none"> ● 5kg から 15kg 未満：1錠 ● 15kg から 25kg 未満：2錠 ● 25kg から 35kg 未満：3錠 	0，8，24，36，48，60時間後，食事又は乳製品飲料と共に服用 小さい子供や幼児では粉砕して投与しても良い

投与量については，本剤の承認申請を目的として実施した臨床試験では，小児における1回あたりの投与量は，米国の承認用量と同じく体重区分に応じて1～4錠である。いずれの地域の臨床試験でも有効性及び忍容性は良好であり，各地域で小児の承認用量に差は

ないことから、本邦での1回あたり投与量も海外主要国と同様に設定することは可能と考える。臨床試験での設定に基づき、体重が5kgから15kg未満は1錠、15kgから25kg未満は2錠、25kgから35kg未満は3錠、35kg以上は4錠とすることが妥当と考える。

投与期間については、2日間（4-dose regimen）あるいは3日間（6-dose regimen）投与での有効性及び安全性を検討した結果、3日間（60時間）投与でより有効性が高く、忍容性も良好であったことから、各国で3日間（60時間）投与で承認されており、本邦においても3日間（60時間）投与が妥当と考える。

また、artemether, lumefantrine いずれも食事によって吸収及びバイオアベイラビリティが上昇することから、マラリア患者を対象としたほとんどの臨床試験は、可能な限り本剤を食事と共に服用することを推奨して実施されており、海外主要国でも食事と共に服用することとして承認されている。

以上のことから、本邦における本剤の用法・用量は「通常、小児には体重に応じて1回1錠～4錠を0, 8, 24, 36, 48, 60時間後の計6回、食事と共に服用する。体重別の投与量は、5kgから15kg未満は1錠、15kgから25kg未満は2錠、25kgから35kg未満は3錠、35kg以上は4錠とする。」とすることが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

本剤は、成書及び各種ガイドラインで合併症のない急性熱帯熱マラリアにおける第一選択として推奨されるACT（Artemisinin-based Combination Therapy）の固定用量配合剤であり、有効性、忍容性いずれも良好である。

現在国内で小児に対するマラリア治療薬として承認・販売されているのは、アトバコン/プログアニル塩酸塩配合錠のみであり、artemisinin系薬剤は未承認である。

本剤が国内で承認された場合は唯一のartemisinin系薬剤を含む配合剤となることから、合併症のない急性熱帯熱マラリアの第一選択薬に位置づけられると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本剤は、合併症を伴わない熱帯熱マラリアに対する治療薬として1999年に発売されて以来、アジアを含む世界80カ国以上で広く使用されている。地域による本剤の有効性あるいは安全性に大きな差はなく、小児を含めた十分な使用経験が蓄積されている。小児における本剤の国内使用経験はないものの、成人においては熱帯病治療薬研究班により、10名の日本人における有効性及び安全性が検討されており、海外試験成績と明らかな差異はみられていない。

また、国内のマラリア患者数は年間60名前後であり、そのうち熱帯熱マラリア患者数は30-40名と極めて限られている。さらに、小児のマラリア患者数は全体の10%未満と考えられる。加えて、日本では現在土着マラリアの発生はなく、実質的にすべて熱帯・亜熱帯地域への渡航者における輸入感染症であること、重症化及び死亡を防ぐためには速やかな治療が必要であり、使用可能な薬剤による治療が優先されるべきであること等から、本剤の有効性及び安全性を評価する国内臨床試験の実施は極めて困難である。

以上より、海外臨床試験成績と国内の熱帯病治療薬研究班により蓄積された治療成績を

もって、本剤の当該適応に対する承認の可否を評価することで、日本人患者における有効性及び安全性について評価することが適当と考える。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

1. [World Health Organization. (2013)] World malaria report 2013; Geneva: WHO.
2. [木村幹男 (2002)]マラリアにおける診断と治療の現況.感染症学雑誌; 76(8):585-93.
3. [World Health Organization. (2010)] Guidelines for the treatment of malaria 2nd edition; Geneva: WHO.
4. [Ursing J, Kofoed PE, Rodrigues A, et al. (2011)] Similar efficacy and tolerability of double-dose chloroquine and artemether-lumefantrine for treatment of *Plasmodium falciparum* infection in Guinea-Bissau: a randomized trial. J Infect Dis; 203(1):109-16.
5. [Premji Z, Umeh RE, Owusu-Agyei S, et al. (2009)] Chlorproguanil-dapsone-artesunate versus artemether-lumefantrine: a randomized, double-blind phase III trial in African children and adolescents with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. PLoS One; 4(8):e6682.
6. [Adjei GO, Kurtzhals JA, Rodrigues OP, et al. (2008)] Amodiaquine-artesunate vs artemether-lumefantrine for uncomplicated malaria in Ghanaian children: a randomized efficacy and safety trial with one year follow-up. Malar J; 7:127.p1-11.
7. [Bassat Q, González R, Machevo S, et al. (2011)] Similar efficacy and safety of artemether-lumefantrine (Coartem[®]) in African infants and children with uncomplicated falciparum malaria across different body weight ranges. Malar J; 10:369.p1-9.
8. [Makanga M, Bassat Q, Falade CO, et al. (2011)] Efficacy and safety of artemether-lumefantrine in the treatment of acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a pooled analysis. Am J Trop Med Hyg; 85(5):793-804.
9. [Makanga M, Premji Z, Falade C, et al. (2006)] Efficacy and safety of the six-dose regimen of artemether-lumefantrine in pediatrics with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a pooled analysis of individual patient data. Am J Trop Med Hyg; 74(6):991-8.
10. [Bakshi R, Hermeling-Fritz I, Gathmann I, et al. (2000)] An integrated assessment of the clinical safety of artemether-lumefantrine: a new oral fixed-dose combination antimalarial drug. Trans R Soc Trop Med Hyg; 94:419-24.
11. [Adjei GO, Goka BQ, Binka F, et al. (2009)] Artemether-lumefantrine: an oral antimalarial for uncomplicated malaria in children. Expert Rev Anti Infect Ther; 7(6):669-81.

12. [Centers for Disease Control and Prevention (2013)] Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians). ; Atlanta, GA: CDC.
13. [Lalloo DG, Shingadia D, Pasvol G, et al. (2007)] UK malaria treatment guidelines. *J Infect*; 54(2):111-21.