

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意 - 医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1錠中アルテメテル 20mg 及びルメファントリン 120mg を含有
一般名	和名：アルテメテル・ルメファントリン (JAN) 洋名：Artemether・Lumefantrine (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016年12月19日 薬価基準収載年月日：2017年2月15日 販売開始年月日：2017年3月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.pro.novartis.com/jp-ja/

本IFは2025年2月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ[®]」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



0114987443371412

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	8
I-1. 開発の経緯	1	(2) 包装	8
I-2. 製品の治療学的特性	2	(3) 予備容量	8
I-3. 製品の製剤学的特性	3	(4) 容器の材質	8
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	IV-11. 別途提供される資材類	8
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	IV-12. その他	8
(1) 承認条件	3	V. 治療に関する項目	9
(2) 流通・使用上の制限事項	3	V-1. 効能又は効果	9
I-6. RMPの概要	3	V-2. 効能又は効果に関連する注意	9
II. 名称に関する項目	4	V-3. 用法及び用量	9
II-1. 販売名	4	(1) 用法及び用量の解説	9
(1) 和名	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(2) 洋名	4	V-4. 用法及び用量に関連する注意	10
(3) 名称の由来	4	V-5. 臨床成績	11
II-2. 一般名	4	(1) 臨床データパッケージ	11
(1) 和名 (命名法)	4	(2) 臨床薬理試験	13
(2) 洋名 (命名法)	4	(3) 用量反応探索試験	14
(3) システム	4	(4) 検証的試験	16
II-3. 構造式又は示性式	4	1) 有効性検証試験	16
II-4. 分子式及び分子量	4	2) 安全性試験	27
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	4	(5) 患者・病態別試験	27
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(6) 治療的使用	33
III. 有効成分に関する項目	5	1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	33
III-1. 物理化学的性質	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	33
(1) 外観・性状	5	(7) その他	33
(2) 溶解性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	34
(3) 吸湿性	5	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	34
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	VI-2. 薬理作用	34
(5) 酸塩基解離定数	5	(1) 作用部位・作用機序	34
(6) 分配係数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	35
(7) その他の主な示性値	5	(3) 作用発現時間・持続時間	38
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII. 薬物動態に関する項目	39
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	VII-1. 血中濃度の推移	39
IV. 製剤に関する項目	7	(1) 治療上有効な血中濃度	39
IV-1. 剤形	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	39
(1) 剤形の区別	7	(3) 中毒域	42
(2) 製剤の外観及び性状	7	(4) 食事・併用薬の影響	42
(3) 識別コード	7	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	42
(4) 製剤の物性	7	(1) 解析方法	42
(5) その他	7	(2) 吸収速度定数	42
IV-2. 製剤の組成	7	(3) 消失速度定数	42
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	7	(4) クリアランス	42
(2) 電解質等の濃度	7	(5) 分布容積	42
(3) 熱量	7	(6) その他	43
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	7	VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	43
IV-4. 力価	7	(1) 解析方法	43
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	7	(2) パラメータ変動要因	43
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	8	VII-4. 吸収	43
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	8		
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8		
IV-9. 溶出性	8		
IV-10. 容器・包装	8		

VII-5.	分布	43	(6) 局所刺激性試験	66
	(1) 血液－脳関門通過性	43	(7) その他の特殊毒性	67
	(2) 血液－胎盤関門通過性	44		
	(3) 乳汁への移行性	44	X. 管理的事項に関する項目	68
	(4) 髄液への移行性	44	X-1. 規制区分	68
	(5) その他の組織への移行性	45	X-2. 有効期間	68
	(6) 血漿蛋白結合率	46	X-3. 包装状態での貯法	68
VII-6.	代謝	47	X-4. 取扱い上の注意	68
	(1) 代謝部位及び代謝経路	47	X-5. 患者向け資材	68
	(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	48	X-6. 同一成分・同効薬	68
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	48	X-7. 国際誕生年月日	68
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	48	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	68
VII-7.	排泄	49	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	68
VII-8.	トランスポーターに関する情報	50	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	68
VII-9.	透析等による除去率	50	X-11. 再審査期間	68
VII-10.	特定の背景を有する患者	50	X-12. 投薬期間制限に関する情報	68
VII-11.	その他	51	X-13. 各種コード	68
			X-14. 保険給付上の注意	68
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		52	XI. 文献	69
VIII-1.	警告内容とその理由	52	XI-1. 引用文献	69
VIII-2.	禁忌内容とその理由	52	XI-2. その他の参考文献	70
VIII-3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	52	XII. 参考資料	71
VIII-4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	52	XII-1. 主な外国での発売状況	71
VIII-5.	重要な基本的注意とその理由	52	XII-2. 海外における臨床支援情報	73
VIII-6.	特定の背景を有する患者に関する注意	53	XIII. 備考	77
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	53	XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
	(2) 腎機能障害患者	53	(1) 粉碎	77
	(3) 肝機能障害患者	53	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	77
	(4) 生殖能を有する者	53	XIII-2. その他の関連資料	77
	(5) 妊婦	53		
	(6) 授乳婦	54		
	(7) 小児等	54		
	(8) 高齢者	54		
VIII-7.	相互作用	54		
	(1) 併用禁忌とその理由	54		
	(2) 併用注意とその理由	55		
VIII-8.	副作用	58		
	(1) 重大な副作用と初期症状	58		
	(2) その他の副作用	58		
VIII-9.	臨床検査結果に及ぼす影響	61		
VIII-10.	過量投与	61		
VIII-11.	適用上の注意	61		
VIII-12.	その他の注意	61		
	(1) 臨床使用に基づく情報	61		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	61		
IX. 非臨床試験に関する項目		62		
IX-1.	薬理試験	62		
	(1) 薬効薬理試験	62		
	(2) 安全性薬理試験	62		
	(3) その他の薬理試験	63		
IX-2.	毒性試験	63		
	(1) 単回投与毒性試験	63		
	(2) 反復投与毒性試験	63		
	(3) 遺伝毒性試験	65		
	(4) がん原性試験	65		
	(5) 生殖発生毒性試験	65		

略語表

略語	略語内容 (英語)	略語内容 (日本語)
ABR	auditory brainstem response	聴性脳幹反応
ACT	artemisinin-based combination therapy	artemisinin 誘導体と他剤の併用療法
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to t)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (時間 0~t)
AUC _{inf}	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~無限大)
AUC _{last}	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿 (血清/血液) 中薬物濃度-時間曲線下面積 (0~最終定量可能時点)
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数 (%)
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DHA	dihydroartemisinin	ジヒドロアルテミシニン
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ITT	intention-to-treat	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集日本語版
NA	not applicable	該当なし
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	pharmacokinetics	薬物動態 (学)
PP, PPS	Per protocol, Per protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	—
Δ QT	change from mean baseline QT	QT 間隔のベースラインからの変化量
Δ QTcF	change from mean baseline QTcF	QTcF 間隔のベースラインからの変化量
T _{1/2}	elimination half life	消失半減期
T _{max}	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿 (血清/血液) 中薬物濃度到達時間
WHO	World Health Organization	世界保健機関

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

マラリアは、メスのハマダラカの刺咬によりマラリア原虫 (*Plasmodium* 属) が体内に侵入することによって感染する原虫性の疾患であり、アフリカ、アジア、オセアニア及び中南米等、熱帯、亜熱帯地域を中心に約 100 の国又は地域で流行し、年間 2 億人が感染し、60 万人が死亡している世界最大の感染症の一つである。現在、日本では風土病としてのマラリアはなく、2000 年以降日本で報告された患者はすべて外国で感染する輸入マラリアである。日本で報告されるマラリア患者は 2000 年の 154 名をピークに漸減傾向で、最近では年間 50～70 名くらいで推移している。ヒトに感染するマラリアの病原体は 5 種類あり、熱帯熱マラリアを引き起こす熱帯熱マラリア原虫 (*Plasmodium falciparum*) と、非熱帯熱マラリアを引き起こす非熱帯熱マラリア原虫 4 種 (三日熱マラリア原虫 *P. vivax*、四日熱マラリア原虫 *P. malariae*、卵形マラリア原虫 *P. ovale*、サルマラリア原虫 *P. knowlesi*) に分けられる。マラリア原虫に感染した後の経過は熱帯熱マラリアと非熱帯熱マラリアで異なり、非熱帯熱マラリアは比較的緩徐な経過をたどり、死亡に至ることは滅多にない。一方、熱帯熱マラリアは速やかに適切な処置を施さないと短期間のうちに血中の原虫数が急激に増加し重症化しやすいことから早期診断及び適切な治療が求められる。マラリアが重症化し、臓器不全等の臨床的徴又は検査所見がみられた場合には「重症マラリア」と呼ばれ、重症化していない熱帯熱マラリアは「合併症のない急性熱帯熱マラリア」と呼ばれる。マラリアの治療は、合併症のない急性熱帯熱マラリア、非熱帯熱マラリア、重症マラリアで区別される。合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する治療は、薬剤耐性株の出現を防止あるいは遅らせ、治療効果を向上させるために、異なる作用機序の抗マラリア薬を併用投与することが治療の基本であり、「World Health Organization Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition 2015」(以下、WHO ガイドライン) ではそれらが可能となる artemisinin 誘導体と、作用機序の異なる他剤を組み合わせた併用療法 (以下、ACT : artemisinin-based combination therapy) が第一選択薬として位置づけ (Strong recommendation, high-quality evidence) られる。

リアメット®配合錠は、アルテメテル 20mg とルメファントリン 120mg を含有する配合剤であり、ACT の代表的な薬剤である。アルテメテルは、古くからマラリアの治療に用いられていた漢方薬の一種であるヨモギ属植物 (*Artemisia annua*) から 1972 年に発見された活性成分アルテミシニンの誘導体で、1987 年に合成された。ルメファントリンは、1976 年に抗マラリア薬として発見された。中国の The Academy of Military Medical Sciences (AMMS) においてアルテメテルとルメファントリンの配合剤の開発が開始され、1992 年に中国でアルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 配合錠が承認された。1993 年からチバガイギー社 (現ノバルティス社) が臨床開発を行い、「合併症のない急性熱帯熱マラリア」に対する治療薬として本剤は 1998 年にガボン共和国で初めて承認を取得した。「合併症のない急性熱帯熱マラリア」を適応症として、海外では、本剤 (アルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 錠) 以外の剤形であるアルテメテル・ルメファントリン 80/480mg 錠及び 20/120mg 分散錠も開発されており、1998 年以降、3 剤形の累計として 140 以上の国又は地域で承認されている。

日本では、熱帯病治療薬研究班 [日本医療研究開発機構感染症実用化研究事業 (新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業) 「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」に関する研究班の略称] が 2002 年から輸入し、熱帯病治療薬研究班に所属する国内の医療機関に提供していた。熱帯病治療薬研究班より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」として本剤の小児及び成人に対するマラリア治療薬としての要望書が厚生労働省に提出され、2014 年、ノバルティス ファーマ株式会社は厚生労働省から未承認薬・適応外薬の開発要請を受け開発に着手した。

外国では合併症のない急性熱帯熱マラリア患者（混合感染を含む）及び健康成人を対象に有効性及び安全性を評価した臨床試験が計 26 試験実施されており、本剤の有効性及び安全性は年齢、性別、人種、実施地域、マラリアに対する免疫状態で大きな違いはないことが認められた。また、日本人の健康被験者を対象に薬物動態試験を実施した結果、日本人及び外国人での本剤単回経口投与時のアルテメテルとルメファントリンの薬物動態にほとんど差はみられなかった。国内では患者数が少ないため、本剤の有効性及び安全性の評価を目的とした国内臨床試験の実施は困難であった。しかしながら、日本人における 2 つのレトロスペクティブ研究の成績が公表論文及び熱帯病治療薬研究班による「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」平成 26 年度総括分担研究報告書で報告され、日本人の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者での本剤の有効性及び安全性は、外国臨床試験結果と大きな違いはないことが示唆された。

以上を踏まえ、本承認申請において、外国臨床試験成績及び市販後データ、日本人での薬物動態データ、日本人患者での使用経験をを用いることで、日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性の評価は可能であると考えた。本剤の開発要請における効能又は効果は「マラリア」であったが、非熱帯熱マラリア患者及び重症マラリア患者を対象とした臨床試験は実施していないこと、外国主要国（米国、イギリス、ドイツ、フランス、オーストラリア）での承認効能又は効果は「合併症のない急性熱帯熱マラリア」であることから、国内における本剤の効能又は効果も「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、2016 年 2 月に「合併症のない急性熱帯熱マラリア」を効能又は効果として申請した。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構での審査の過程において、以下の理由から効能又は効果（案）は「マラリア」となり、2016 年 12 月、「マラリア」を効能又は効果として、製造販売承認を取得した。

1) 海外臨床試験において、合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する有効性及び安全性が確認されたこと、2) 本剤の作用機序を踏まえると、重症マラリアにおいても本剤は抗マラリア原虫活性を示すと考えられること、3) 海外臨床試験、公表文献、WHO ガイドラインの記載及び本剤の作用機序を踏まえると、赤血球サイクルの非熱帯熱マラリアに対しても本剤の有効性は期待できること、4) 成書（Mandell, Douglas, and Bennett's Principles And Practice of Infectious Diseases Eighth Edition. Elsevier Health Science ; 2014, Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition. Mcgraw-Hill Companies ; 2015）においてマラリアの病型が判明するまでは熱帯熱マラリアに準じた治療薬投与が推奨されていること。

I-2. 製品の治療学的特性

1. リアメット® 配合錠は、アルテメテル 20mg とルメファントリン 120mg を含有する配合剤であり、ACT (artemisinin-based combination therapy) の代表的薬剤である。
(「I-1.開発の経緯」、「VI-2. 薬理作用」の項参照)
2. 合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対して、治験実施地域、年齢、マラリアに対する免疫状態を問わず、さまざまな患者に対して有効性を示す。
(「V-5. 臨床成績」の項参照)
3. 体重により用量調節して投与した小児患者（合併症のない急性熱帯熱マラリア）に対しても有効性を示す。
(「V-5. 臨床成績」の項参照)
4. 混合感染した患者において、熱帯熱マラリア原虫の消失及び赤血球サイクルの非熱帯熱マラリア原虫の消失が確認でき、有効性を示す。
(「V-5. 臨床成績」の項参照)
5. 重大な副作用として、QT 延長（頻度不明）及びアナフィラキシー（頻度不明）が報告されている。
(「VIII-8. 副作用」の項参照)

- I-3. 製品の製剤学的特性 | 該当しない
- I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	「I-6. RMP」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

- I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(理由)

- ・ RMP に関しては「I-6. RMP の概要」の項参照

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

- I-6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要 (2024 年 9 月)

1.1 安全性検討項目		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
QT 延長 アナフィラキシー	妊娠 14 週以降の妊婦に投与した場合の生殖発生毒性	なし
1.2 有効性に関する検討事項		
使用実態下でのマラリアに対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全監視計画
通常の医薬品安全監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 なし

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

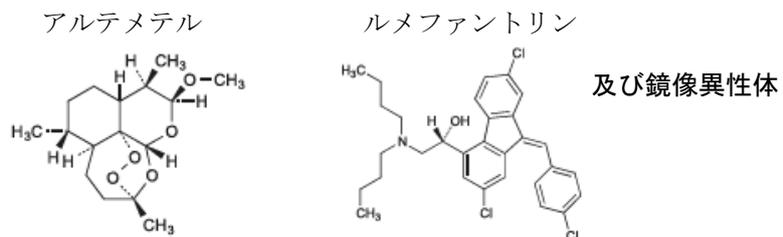
II-1. 販売名

- (1) 和名 リアメット®配合錠
- (2) 洋名 Riamet® combination tablets
- (3) 名称の由来 配合成分の一つである artemether の「artem」に由来する RAMET の R と A の間に I を入れ、RIAMET となった。

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) アルテメテル (JAN)
ルメファントリン (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Artemether (JAN)、artemether (INN)
Lumefantrine (JAN)、lumefantrine (INN)
- (3) ステム antimalarial agents, artemisinin related compounds : arte-

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

アルテメテル：C₁₆H₂₆O₅，298.37
ルメファントリン：C₃₀H₃₂Cl₃NO，528.94

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

アルテメテル：(3*R*, 5*aS*, 6*R*, 8*aS*, 9*R*, 10*S*, 12*R*, 12*aR*) -10-Methoxy-3, 6, 9-trimethyldecahydro-1*H*-3, 12-epoxy [1, 2] dioxepino [4, 3-*i*] isochromene
ルメファントリン：(1*RS*) -2-Dibutylamino-1- [(Z) -2, 7-dichloro-9- (4-chlorobenzylidene) -9*H*-fluoren-4-yl] ethanol

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

アルテメテル：CGP 56696, COA566B
ルメファントリン：CGP 56695

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

アルテメテル：白色の結晶性の粉末
ルメファントリン：黄色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

アルテメテル：
各種溶媒に対する溶解度（25℃）

溶媒	溶解度 (g/L)	溶解性
水	0.13	極めて溶けにくい
メタノール	≥ 100	溶けやすい
2- プロパノール	≥ 100	溶けやすい
アセトン	>160	溶けやすい
エタノール	>80	やや溶けやすい

ルメファントリン：
各種溶媒に対する溶解度（25℃）

溶媒	溶解度 (g/L)	溶解性
水	<0.00004	ほとんど溶けない
エタノール	0.46~0.56	極めて溶けにくい
メタノール	0.37~0.43	極めて溶けにくい
2- プロパノール	0.81~0.94	極めて溶けにくい
酢酸エチル	12.1~13.7	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

アルテメテル：吸湿性を示さない
ルメファントリン：吸湿性を示さない

(4) 融点(分解点)、
沸点、凝固点

アルテメテル：融点 86~90℃
ルメファントリン：融点 128~132℃

(5) 酸塩基解離定数

アルテメテル：該当しない
ルメファントリン：pKa = 約 9 (ルメファントリンは水及び塩酸に溶けないため、計算により求めた)

(6) 分配係数

アルテメテル：Log P = 3.28 (1- オクタノール/ 水、25℃)
ルメファントリン：Log P >7.0
(1- オクタノール/pH7.4 緩衝液、37℃ での予測値)

(7) その他の主な示性値

アルテメテル：旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：
+166~+173° (0.1g、エタノール (99.5)、10mL、100mm)
ルメファントリン：該当しない

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

アルテメテル

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	5℃	2重のポリエチレン袋 + 金属ドラム	36ヵ月	36ヵ月まで規格内であった
加速試験	25℃/60%RH	2重のポリエチレン袋 + 金属ドラム	6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった
苛酷試験	50℃/ <30%RH	-	1ヵ月	類縁物質の増加、定量値の低下、確認試験でわずかな変化が認められた
	25℃/75%RH	-	3週間	3週間まで規格内であった
	25℃/94%RH	-	3週間	3週間まで規格内であった
光安定性試験	キセノンランプ	-	120万 Lux・h	類縁物質の増加、定量値の低下、旋光度及び確認試験で変化が認められた

測定項目：性状、旋光度、類縁物質、含量等

ルメファントリン

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	2重のポリエチレン袋 + 金属ドラム	60ヵ月	60ヵ月まで規格内であった
加速試験	40℃/75%RH	2重のポリエチレン袋 + 金属ドラム	6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった
苛酷試験	50℃/	褐色ガラス瓶	6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった
	40℃	褐色ガラス瓶	12ヵ月	12ヵ月まで規格内であった
	25℃/75%RH	褐色ガラス瓶 (開封)	3週間	3週間まで規格内であった
光安定性試験	キセノンランプ	-	220～240万 Lux・h	規格内であった

測定項目：性状、類縁物質、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

アルテメテル：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

ルメファントリン：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：

アルテメテル：液体クロマトグラフィー

ルメファントリン：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

性状	外形	大きさ（約）
黄色の片面割線入りの素錠		直径：9mm 厚さ：3.2mm 質量：0.24g

(3) 識別コード

錠剤に CG、NC と表示

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分の含量：

1錠中アルテメテル 20mg 及びルメファントリン 120mg を含有

添加剤：

セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリソルベート 80、無水ケイ酸

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

アルテメテル由来：

アルテメテルの代謝物であるジヒドロアルテミシニン等の類縁物質

ルメファントリン由来：

ルメファントリンの分解物及び副生成物

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は照射量	結果
長期保存試験	30°C/75%RH	ポリ塩化ビニリデンポリエチレン / ポリ塩化ビニルフィルムによる PTP 包装	24 ヶ月	24 ヶ月まで規格内であった
加速試験	40°C/75%RH	同上	6 ヶ月	6 ヶ月まで規格内であった
苛酷試験	50°C	同上	1 ヶ月	1 ヶ月まで規格内であった
光安定性試験	キセノンランプ	-	120 万 Lux・h	規格内であった

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当資料なし

IV-9. 溶出性

アルテメテル：
溶出試験法（パドル法）
試験液：水 1000mL
回転数：100 回転/分
測定法：液体クロマトグラフィー

ルメファントリン：
溶出試験法（パドル法）
試験液：ベンザルコニウム塩化物塩酸溶液（ベンザルコニウム塩化物を 1% 含む 0.1N 塩酸溶液）1000mL
回転数：100 回転/分
測定法：紫外可視吸光度測定法

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

リアメット配合錠 24 錠 [12 錠 (PTP) × 2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニリデン/ポリエチレン/ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

IV-11. 別途提供される資料類

該当資料なし

IV-12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
マラリア

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 本剤はヒプノゾイト（マラリア原虫の休眠体）には効果がないため、マラリア原虫の休眠体が形成される三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療に用いる場合は、再発に注意し、マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す薬剤による治療を考慮すること。
5.2 意識障害や臓器不全を伴う重症マラリア患者においては、本剤の効果が十分に得られない可能性があるため、他の治療を考慮すること。
5.3 下痢又は嘔吐が認められている急性マラリアの患者では、代替治療を検討すべきであるが、本剤を用いる場合には、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。[7. 参照]

（解説）

- 5.1 本剤は、その作用機序からヒプノゾイト（マラリア原虫の休眠体）に対して効果が期待できず、マラリア原虫の休眠体が形成される三日熱マラリア及び卵形マラリアの治療に用いる場合は、再発に注意し、他剤での治療を考慮する必要があるため設定した。
- 5.2 本剤の重症マラリアに対する有効性及び安全性は確立しておらず、意識障害や臓器不全を伴う重症マラリアの患者においては、本剤の効果が十分に得られない可能性があり、他の適切な治療を行うことが推奨されるため設定した。
- 5.3 下痢又は嘔吐が認められている急性マラリアの患者では本剤の吸収が低下する可能性があり、本剤の効果が減弱する可能性がある。そのような場合には、速やかに他のマラリア治療に切り替えることが望ましいが、本剤を用いる場合には、血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすることが推奨されるため設定した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量
通常、体重に応じて1回1錠～4錠（アルテメテル／ルメファントリンとして20mg／120mg～80mg／480mg）を初回、初回投与後8時間、その後は朝夕1日2回2日間（計6回）、食直後に経口投与する。
体重別の1回投与量は、下記の通りである。
5kg以上15kg未満：20mg／120mg（1錠）
15kg以上25kg未満：40mg／240mg（2錠）
25kg以上35kg未満：60mg／360mg（3錠）
35kg以上：80mg／480mg（4錠）

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用法

外国において小児及び成人を対象に 6 回投与法（60 時間にわたり 6 回投与する用法）^{注 1)}で実施した臨床試験（A026、A028、A2417、A2403、B2303、A2401 試験）の投与開始 28 日後の治癒率（PCRcorrected）^{注 2)}は、いずれも 90%を超えており、WHO の acceptable cure rate の基準^{注 3)}を満たしていた。

また、外国人健康成人において食事の影響を検討した結果（A020 試験）、食後投与に比べ空腹時投与では曝露量の減少がみられた。アルテメテル／ルメファントリンの曝露量と有効性に関連が認められることから、本剤の効果を十分に得るために、食直後に経口投与することとした。

体重 35kg 以上の患者における用量

中国の The Academy of Military Medical Sciences（AMMS）の検討結果に基づき、体重 35kg 以上の患者に対する本剤の 1 回あたりの投与量は、アルテメテル／ルメファントリンとして 80/480mg（20/120mg 錠を 4 錠）とした。

体重 5～35kg 未満の患者における体重別の用量

体重 5～35kg 未満の患者での体重別の推奨用量は、小児患者を対象に体重別の有効性を検討した A2403 試験及び B2303 試験の結果に基づき設定した。

注 1) 60 時間にわたり 6 回投与：初回、初回投与後 8、24、36、48、60 時間後の投与もしくは、初回、初回投与後 8 時間、2 日目及び、3 日目は朝夕の 1 日 2 回投与。

注 2) 治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し、かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者の割合。顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫が認められた場合、ベースラインと再感染時の血液検体を polymerase chain reaction（PCR）法により比較し、新規感染か再燃かを判別した。

注 3) WHO のガイドライン「World Health Organization Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition 2015」*では、投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）が 90% 超の場合、有効な抗マラリア薬として許容できるとしている。

*http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/162441/9789241549127_eng.pdf;jsessionid=D47D2E747C22518B208D124C56D7D4CB?sequence=1

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

下痢又は嘔吐を来している患者では本剤の吸収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には、再投与させること。[5.3 参照]

（解説）

下痢又は嘔吐を来している患者では本剤の吸収が低下する可能性があるため設定した。投与 1 時間以内に患者が嘔吐した場合は、本剤の成分が吸収されず効果が得られない可能性があるため、再投与が必要である。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験区分	試験番号	対象・例数	評価項目			概要	資料区分
			有効性	安全性	薬物動態		
国内第Ⅰ相	A1101 (2015年)	健康成人男性 12例		○	○	非盲検	評価
外国第Ⅰ相	A020 (1995年、中国)	健康成人男性 16例		○	○	ランダム化、非盲検、 2期クロスオーバー	参考
外国第Ⅰ相	A2101 (2005～06年、 フランス)	健康成人 126例		○	○	ランダム化、単盲検、 プラセボ・陽性対照	評価
外国第Ⅰ相	B2104 (2005～06年、 フランス)	健康成人 48例		○	○	ランダム化、非盲検、 3期2投与順クロスオーバー	参考
外国第Ⅰ相	B2106 (2008年、 イギリス)	健康成人 58例		○	○	ランダム化、非盲検、 3期6投与順クロスオーバー	参考
外国第Ⅱ相	A023 (1996年、中国)	合併症のない急性 熱帯熱マラリア 13歳以上、体重 35kg以上 153例	○	○	○	単施設、ランダム化、 二重盲検（本剤及びル メフェントリン錠のみ 盲検化）、実薬対照、 並行群間比較	参考
外国第Ⅱ相	A025 (1996～97年、 タイ)	合併症のない急性 熱帯熱マラリア (混合感染含む) 2歳以上 359例	○	○	○	多施設共同、ランダム 化二重盲検、並行群間 比較	参考
外国第Ⅱ相	AB/MO2 (1994年、中国)	合併症のない急性 熱帯熱マラリア 13～60歳、体重 25～75kg 157例	○	○	○	単施設、ランダム化、 二重盲検、並行群間比 較	参考
外国第Ⅲ相	A026 (1997～98年、 タイ)	合併症のない急性 熱帯熱マラリア (混合感染含む) 2歳以上 200例	○	○	○	多施設共同、ランダム 化比較、非盲検、実薬 対照	参考
外国第Ⅲ相	A027 (1998年、 ドイツ)	健康成人男性 (18～50歳) 45例		○	○	ランダム化、二重盲 検、並行群間比較	参考
外国第Ⅲ相	A028 (1998～99年、 タイ)	合併症のない急性 熱帯熱マラリア (混合感染含む) 13歳以上、体重 35kg以上 219例	○	○	○	多施設共同、非盲検、 ランダム化比較	参考
外国第Ⅲ相	A2302 (2000年、 イギリス)	白人健康成人男性 (18～50歳) 42例		○	○	ランダム化、二重盲 検、プラセボ対照、並 行群間比較	参考
外国第Ⅲ相	A2403 (2002～03年、 アフリカ)	合併症のない急性 熱帯熱マラリア 体重5kg以上25kg 以下の小児 310例	○	○	○	多施設共同、非盲検、 非対照	参考

外国 第Ⅲ相	B2303 (2006～07年、 アフリカ)	合併症のない急性 熱帯熱マラリア 12歳以下、体重 5kg以上35kg未満 899例	○	○	○	多施設共同、ランダム 化、単盲検、並行群間 比較	参考
外国 第Ⅳ相	A2301 (2001年、 イギリス)	白人健康成人 (18～50歳) 16例		○	○	ランダム化、非盲検、 2期クロスオーバー	参考
外国 第Ⅳ相	A2401 (2001～05年、 ヨーロッパ、コロ ンビア)	Non-immuneの合 併症のない急性熱 帯熱マラリア (混合感染含む)、 18歳以上 165例	○	○	○	多施設共同、非盲検、 非対照	参考
外国 第Ⅳ相	A2412 (2005年、タイ)	合併症のない急性 熱帯熱マラリア (混合感染含む) 12歳以上 87例	○	○	○	単施設、ランダム化比 較、非盲検、実薬対照	参考
外国 第Ⅳ相	A2417 (2007～08年、 コロンビア)	合併症のない急性 熱帯熱マラリア (混合感染含む) 12歳以上 265例	○	○	○	単施設、ランダム化比 較、非盲検、実薬対照	参考
外国 第Ⅳ相	A2301 (2001年、 イギリス)	白人健康成人 16例			○	ランダム化、非盲検、 2期クロスオーバー	参考
外国 第Ⅳ相	A2407 (2004～2008年、 ザンビア)	合併症のない急性 熱帯熱マラリア (妊婦) 1001例		○		多施設共同 前向き観察研究	参考
外国 第Ⅳ相	BR01 (2000～2002年、 ブラジル)	合併症のない熱帯 熱マラリア 16歳以上 59例	○	○		多施設共同、ランダム 化、非盲検、実薬対照	参考
外国	A030 (2001年、 ベトナム)	合併症のない急性 熱帯熱マラリア 15～55歳 83例	○	○		単施設、ランダム化、 非盲検、実薬対照	参考
外国	BD01 (2002～2003年、 バングラディシ ュ)	合併症のない急性 熱帯熱マラリア 13歳以上、体重 15kg超 206例	○	○		単施設、ランダム化、 非盲検、実薬対照	参考

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相臨床試験 (A1101 試験) ¹⁾

目的：日本人健康男性被験者を対象に、アルテメテル・ルメファントリンを単回経口投与したときの薬物動態を評価する。

試験実施国	日本
試験デザイン	非盲検、単回経口投与試験
対象	20～45 歳の日本人健康成人男性 12 例
試験方法	10 時間以上絶食後、高脂肪食 (FDA 推奨の高脂肪食に準じたメニュー 940kcal、脂質 53%) を摂食直後 (5 分以内) にアルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 配合錠を 4 錠、単回経口投与し薬物動態、安全性及び忍容性を検討した。
結果	アルテメテルは速やかに吸収された後、DHA (dihydroartemisinin) に代謝された。ルメファントリンでは 1 時間 (中央値) のタイムラグが認められた。有害事象の報告はなく、良好な忍容性を示した。

2) 外国第 I 相臨床試験 (A2101 試験) ²⁾

目的：健康成人を対象に、アルテメテル・ルメファントリンを 6 回投与したときの心再分極 (QTc 間隔) に対する影響について、プラセボを対照、モキシフロキサシンを陽性対照として比較し評価する。

試験実施国	フランス
試験デザイン	ランダム化、単盲検 (安全性評価者のみ盲検)、プラセボ及び陽性 (モキシフロキサシン) 対照、反復経口投与試験
対象	18～65 歳の健康成人 126 例
試験方法	アルテメテル・ルメファントリン群、プラセボ群又はモキシフロキサシン群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。 アルテメテル・ルメファントリン群 (42 例) : アルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 錠を 1 回 4 錠、6 回 (初回、初回投与後 8、24、36、48、60 時間) 投与。 プラセボ群 (42 例) : プラセボ錠を 1 回 4 錠、6 回 (初回、初回投与後 8、24、36、48、60 時間) 投与。 モキシフロキサシン群 (42 例) : プラセボ錠を 1 回 4 錠、5 回 (初回、初回投与後 8、24、36、48 時間) 投与し、初回投与後 60 時間後にプラセボ錠 3 錠及びモキシフロキサシン 400mg 錠 1 錠を投与。 なお、いずれの投与群も初回は標準朝食の摂取直後に (5 分以内、7 : 30～9 : 00) に投与した。その後の投与は、1 回目投与から 8 時間後に行われた 2 回目投与を除き、いずれも 12 時間の間隔で投与が行われた。服用後 4 時間は立位を保持した。
結果	アルテメテル・ルメファントリン群において、QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (Δ QTcF) のプラセボとの差 ($\Delta\Delta$ QTcF) の推定値は、初回投与後 68 時間の 7.45ms が最大であった。 $\Delta\Delta$ QTcF の両側 90%信頼区間の上限は初回投与から 68、72、108 時間後でそれぞれ 10.48、10.38、10.51ms であり、アルテメテル・ルメファントリンによる QTcF 間隔延長の可能性が確認された。

(3) 用量反応探索試験

外国第Ⅱ相臨床試験 (A025 試験) ³⁾

目的：アルテメテル・ルメファントリン配合錠の6回投与（60時間）、6回投与（96時間）の安全性、有効性及び薬物動態を4回投与（48時間）と比較検討する。

試験実施国	タイ
試験期間	1996年9月～1997年3月
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験
対象	合併症のない急性熱帯熱マラリア(混合感染を含む)と診断された2歳以上の患者359例
試験方法	<p>登録された被験者を4回（48時間）投与群、6回（60時間）投与群又は6回（96時間）投与群に1：1：1の割合でランダムに割り付け、アルテメテル・ルメファントリン20mg/120mg配合錠及びプラセボを以下の通り投与した。</p> <p><u>4回（48時間）投与群</u> 初回、初回投与後8、24及び48時間に各4錠 (プラセボを36、60、72及び96時間に各4錠)</p> <p><u>6回（60時間）投与群</u> 初回、初回投与後8、24、36、48及び60時間に各4錠 (プラセボを72及び96時間に各4錠)</p> <p><u>6回（96時間）投与群</u> 初回、初回投与後8、24、48、72及び96時間に各4錠 (プラセボを36及び60時間に各4錠)</p> <p>小児の用量は、被験者の各投与時点の体重別で調節した。1回あたりの投与錠数は、15kg未満で1錠、15kg以上25kg未満で2錠、25kg以上35kg以下で3錠、35kg超で4錠とした。初回投与後1時間以内に嘔吐した場合、その分の治験薬を再投与した。</p>
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目： 投与28日後の治癒率（治験薬投与開始から7日以内に無性原虫が消失し、かつ28日後までに再燃がなかった被験者の割合） 副次評価項目： 原虫消失時間、発熱消失時間</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、心電図</p> <p><u>薬物動態</u> アルテメテル・ルメファントリン投与時のルメファントリンの薬物動態</p>
結果	<p><u>有効性</u> 評価可能集団は、投与28日後までの原虫数が測定されている被験者で、アルテメテル・ルメファントリン投与以外のマラリア治療を受けていない被験者とし、効果不十分により中止した被験者も対象とした。 評価可能集団での6回（60時間）投与群及び6回（96時間）投与群の投与28日後の治癒率は、それぞれ96.9%、98.1%で、いずれも4回（48時間）投与群（80.8%）と比較して高かった。</p> <p><u>安全性</u> 安全性の解析は、Intention-to-treat (ITT) 集団を対象とした。ITT 集団は治験薬の投与を1回以上受けたすべての被験者とした。 有害事象発現率は、4回（48時間）投与群で70.0%（84/120例）、6回（60時間）投与群で71.2%（84/118例）、6回（96時間）投与群で68.6%（83/121例）であった。副作用発現率は、本剤4回（48時間）投与群16.7%（20/120例）、6回（60時間）投与群16.1%（19/118例）及び6回（96時間）投与群14.9%（18/121例）であり、いずれかの群で5%以上に認められた副作用は下表の通りであった。 死亡は、4回（48時間）投与群で2例（銃創、労働災害各1例）が認められ、いずれも本剤との関連は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、3例〔慢性肝炎（4回（48時間）投与群）、重症マラリア（4回（48時間）投与群）及び腸チフス熱（6回（96時間）投与群）各1例〕で、いずれも本剤との関連は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、4回（48時間）投与群の1例（重症マラリア）であり、本剤との関連は否定され、転帰は回復であった。</p>

いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象			副作用		
	4回(48時間)投与群(120例)	6回(60時間)投与群(118例)	6回(96時間)投与群(121例)	4回(48時間)投与群(120例)	6回(60時間)投与群(118例)	6回(96時間)投与群(121例)
全体	84 (70.0)	84 (71.2)	83 (68.6)	20 (16.7)	19 (16.1)	18 (14.9)
頭痛	43 (35.8)	29 (24.6)	37 (30.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
浮動性めまい	24 (20.0)	23 (19.5)	13 (10.7)	5 (4.2)	4 (3.4)	4 (3.3)
食欲不振	22 (18.3)	16 (13.6)	19 (15.7)	7 (5.8)	6 (5.1)	3 (2.5)
無力症	20 (16.7)	15 (12.7)	16 (13.2)	4 (3.3)	5 (4.2)	6 (5.0)
筋肉痛	15 (12.5)	12 (10.2)	17 (14.0)	5 (4.2)	2 (1.7)	5 (4.1)
関節痛	14 (11.7)	8 (6.8)	16 (13.2)	5 (4.2)	2 (1.7)	2 (1.7)
睡眠障害	12 (10.0)	10 (8.5)	16 (13.2)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.5)
腹痛	10 (8.3)	7 (5.9)	15 (12.4)	3 (2.5)	3 (2.5)	2 (1.7)
寄生虫感染	9 (7.5)	16 (13.6)	11 (9.1)	0	0	0
悪寒	8 (6.7)	5 (4.2)	6 (5.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0
動悸	7 (5.8)	8 (6.8)	9 (7.4)	0	5 (4.2)	4 (3.3)
悪心	7 (5.8)	5 (4.2)	11 (9.1)	1 (0.8)	3 (2.5)	5 (4.1)
貧血	6 (5.0)	4 (3.4)	7 (5.8)	0	0	0
疲労	4 (3.3)	6 (5.1)	4 (3.3)	0	0	0
嘔吐	4 (3.3)	3 (2.5)	9 (7.4)	0	2 (1.7)	2 (1.7)

例数 (%)

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

【効能又は効果】

マラリア

【用法及び用量】

通常、体重に応じて1回1錠～4錠(アルテメテル/ルメファントリンとして20mg/120mg～80mg/480mg)を初回、初回投与後8時間、その後は朝夕1日2回2日間(計6回)、食直後に経口投与する。

体重別の1回投与量は、下記のとおりである。

5kg以上15kg未満: 20mg/120mg (1錠)

15kg以上25kg未満: 40mg/240mg (2錠)

25kg以上35kg未満: 60mg/360mg (3錠)

35kg以上: 80mg/480mg (4錠)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①外国第Ⅲ相臨床試験 (A026 試験) ⁴⁾

目的：小児（2歳以上）及び成人患者において、アルテメテル・ルメファントリン配合錠の有効性及び安全性を、mefloquine と artesunate の併用療法と比較する。

試験実施国	タイ
試験期間	1997年11月～1998年3月
試験デザイン	多施設共同、ランダム化比較、非盲検、実薬対照
対象	合併症のない急性熱帯熱マラリア（混合感染を含む）と診断された2歳以上の患者200例
試験方法	<p>被験者を、本剤（アルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 配合錠）群又は MAS（mefloquine 250mg 錠と artesunate 50mg 錠の併用）群に 3：1 の割合でランダムに割り付け、以下の通り投与した。</p> <p><u>本剤群</u> 体重で調整した用量*を初回、初回投与8時間後、その後朝夕1日2回2日間投与（計6回投与） *35kg以上：4錠、25kg以上35kg未満：3錠、15kg以上25kg未満：2錠、15kg未満：1錠（1回あたり）</p> <p><u>MAS群</u> Artesunate 4mg/kg を初回から3日間、1日1回、mefloquine 15mg/kg を artesunate 初回投与1日後に1回、mefloquine 10mg/kg を artesunate 初回投与2日後に1回投与した。Artesunate 錠及び mefloquine 錠とも、1/4錠単位で体重別の用量に最も近い用量となる錠数を投与した。 両群とも投与後1時間以内に嘔吐した場合はその分の治験薬を再投与した。</p>
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目： 投与28日後の治癒率（治験薬投与開始から7日以内に無性原虫が消失し、かつ28日後までに再燃がなかった被験者の割合） 副次評価項目：体温</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、心電図</p> <p><u>薬物動態</u> 本剤投与時のルメファントリンの薬物動態</p>
解析方法	<p>主要評価項目： 投与28日後の治癒率は、評価可能集団を対象として、Pearson-Clopper法を用いて90%信頼区間を算出した。正規近似及び等分散性の仮定を用いて、投与28日後の治癒率の投与群間差の90%信頼区間を算出した。評価可能集団を対象として、実施医療機関で調整し Van Elteren 検定（$\alpha=5\%$、両側検定）を用いて、投与28日後の治癒率を投与群間で比較した。</p> <p>追加解析： FDAのガイダンスに基づき、追加解析として評価可能集団での有効性評価を実施した。</p>

結果	有効性	<p>主要評価項目：投与 28 日後の治癒率 評価可能集団は、投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者で本剤以外の抗マラリア薬を使用していない被験者とした。効果不十分により中止した被験者も対象とした。</p> <p>投与 28 日後の治癒率（評価可能集団）</p> <table border="1" data-bbox="373 318 1318 450"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>本剤群</th> <th>MAS 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">評価可能集団</td> <td>例数</td> <td>134例</td> <td>47例</td> </tr> <tr> <td>治癒率、%（例数）</td> <td>97.0（130/134）</td> <td>100（47/47）</td> </tr> <tr> <td>90%信頼区間、%</td> <td>[93.3 - 99.0]</td> <td>[93.8 - 100]</td> </tr> </tbody> </table> <p>95% 信頼区間は、Pearson Clopper 法より算出した</p> <p>追加解析： 投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected） 評価可能集団は、ベースラインに熱帯熱マラリアの感染が確認され、かつ投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者で、試験期間中に本剤以外の他の抗マラリア薬を使用していない被験者。投与 28 日以前に効果不十分により試験を中止した被験者を含む。</p> <p>投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）（評価可能集団）</p> <table border="1" data-bbox="373 730 1329 869"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>本剤群</th> <th>MAS 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">評価可能集団</td> <td>例数</td> <td>134 例</td> <td>47 例</td> </tr> <tr> <td>治癒率、%（例数）</td> <td>97.7（130/133）</td> <td>100（47/47）</td> </tr> <tr> <td>95% 信頼区間、%</td> <td>[93.5 - 99.5]</td> <td>[92.5 - 100]</td> </tr> </tbody> </table> <p>95% 信頼区間は、Pearson Clopper 法より算出した</p>			本剤群	MAS 群	評価可能集団	例数	134例	47例	治癒率、%（例数）	97.0（130/134）	100（47/47）	90%信頼区間、%	[93.3 - 99.0]	[93.8 - 100]			本剤群	MAS 群	評価可能集団	例数	134 例	47 例	治癒率、%（例数）	97.7（130/133）	100（47/47）	95% 信頼区間、%	[93.5 - 99.5]	[92.5 - 100]																																																								
		本剤群	MAS 群																																																																																			
評価可能集団	例数	134例	47例																																																																																			
	治癒率、%（例数）	97.0（130/134）	100（47/47）																																																																																			
	90%信頼区間、%	[93.3 - 99.0]	[93.8 - 100]																																																																																			
		本剤群	MAS 群																																																																																			
評価可能集団	例数	134 例	47 例																																																																																			
	治癒率、%（例数）	97.7（130/133）	100（47/47）																																																																																			
	95% 信頼区間、%	[93.5 - 99.5]	[92.5 - 100]																																																																																			
安全性	安全性	<p>安全性の解析対象集団は ITT 集団とした。ITT 集団は、ランダム化され、治験薬を 1 回以上受けたすべての被験者とした。有害事象発現率は、本剤群 69.3%（104/150 例）、MAS 群 88.0%（44/50 例）、副作用発現率はそれぞれ本剤群で 22.0%（33/150 例）、MAS 群で 46.0%（23/50 例）であり、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用は下表の通りであった。</p> <p>死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群 1 例（昏睡及び発熱）、MAS 群 1 例（全身性掻痒性蕁麻疹）に認められたが、治験薬との関連は否定され、転帰はいずれも回復であった。中止に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象および副作用</p> <table border="1" data-bbox="373 1245 1394 1827"> <thead> <tr> <th rowspan="2">事象名</th> <th colspan="2">有害事象</th> <th colspan="2">副作用</th> </tr> <tr> <th>本剤群 (150 例)</th> <th>MAS 群 (50 例)</th> <th>本剤群 (150 例)</th> <th>MAS 群 (50 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>104 (69.3)</td> <td>44 (88.0)</td> <td>33 (22.0)</td> <td>23 (46.0)</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>40 (26.7)</td> <td>18 (36.0)</td> <td>8 (5.3)</td> <td>13 (26.0)</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>39 (26.0)</td> <td>11 (22.0)</td> <td>0</td> <td>2 (4.0)</td> </tr> <tr> <td>無力症</td> <td>38 (25.3)</td> <td>9 (18.0)</td> <td>4 (2.7)</td> <td>3 (6.0)</td> </tr> <tr> <td>食欲不振</td> <td>34 (22.7)</td> <td>16 (32.0)</td> <td>9 (6.0)</td> <td>8 (16.0)</td> </tr> <tr> <td>関節痛</td> <td>28 (18.7)</td> <td>5 (10.0)</td> <td>0</td> <td>1 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>筋肉痛</td> <td>25 (16.7)</td> <td>5 (10.0)</td> <td>2 (1.3)</td> <td>1 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>動悸</td> <td>24 (16.0)</td> <td>10 (20.0)</td> <td>1 (0.7)</td> <td>7 (14.0)</td> </tr> <tr> <td>睡眠障害</td> <td>24 (16.0)</td> <td>13 (26.0)</td> <td>2 (1.3)</td> <td>8 (16.0)</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>22 (14.7)</td> <td>13 (26.0)</td> <td>4 (2.7)</td> <td>1 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>19 (12.7)</td> <td>6 (12.0)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>13 (8.7)</td> <td>11 (22.0)</td> <td>4 (2.7)</td> <td>6 (12.0)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>7 (4.7)</td> <td>8 (16.0)</td> <td>0</td> <td>1 (2.0)</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>5 (3.3)</td> <td>3 (6.0)</td> <td>1 (0.7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>3 (2.0)</td> <td>3 (6.0)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数 (%)</p>	事象名	有害事象		副作用		本剤群 (150 例)	MAS 群 (50 例)	本剤群 (150 例)	MAS 群 (50 例)	全体	104 (69.3)	44 (88.0)	33 (22.0)	23 (46.0)	浮動性めまい	40 (26.7)	18 (36.0)	8 (5.3)	13 (26.0)	頭痛	39 (26.0)	11 (22.0)	0	2 (4.0)	無力症	38 (25.3)	9 (18.0)	4 (2.7)	3 (6.0)	食欲不振	34 (22.7)	16 (32.0)	9 (6.0)	8 (16.0)	関節痛	28 (18.7)	5 (10.0)	0	1 (2.0)	筋肉痛	25 (16.7)	5 (10.0)	2 (1.3)	1 (2.0)	動悸	24 (16.0)	10 (20.0)	1 (0.7)	7 (14.0)	睡眠障害	24 (16.0)	13 (26.0)	2 (1.3)	8 (16.0)	腹痛	22 (14.7)	13 (26.0)	4 (2.7)	1 (2.0)	発熱	19 (12.7)	6 (12.0)	0	0	悪心	13 (8.7)	11 (22.0)	4 (2.7)	6 (12.0)	嘔吐	7 (4.7)	8 (16.0)	0	1 (2.0)	貧血	5 (3.3)	3 (6.0)	1 (0.7)	0	疲労	3 (2.0)	3 (6.0)	0	0
事象名	有害事象			副作用																																																																																		
	本剤群 (150 例)	MAS 群 (50 例)	本剤群 (150 例)	MAS 群 (50 例)																																																																																		
全体	104 (69.3)	44 (88.0)	33 (22.0)	23 (46.0)																																																																																		
浮動性めまい	40 (26.7)	18 (36.0)	8 (5.3)	13 (26.0)																																																																																		
頭痛	39 (26.0)	11 (22.0)	0	2 (4.0)																																																																																		
無力症	38 (25.3)	9 (18.0)	4 (2.7)	3 (6.0)																																																																																		
食欲不振	34 (22.7)	16 (32.0)	9 (6.0)	8 (16.0)																																																																																		
関節痛	28 (18.7)	5 (10.0)	0	1 (2.0)																																																																																		
筋肉痛	25 (16.7)	5 (10.0)	2 (1.3)	1 (2.0)																																																																																		
動悸	24 (16.0)	10 (20.0)	1 (0.7)	7 (14.0)																																																																																		
睡眠障害	24 (16.0)	13 (26.0)	2 (1.3)	8 (16.0)																																																																																		
腹痛	22 (14.7)	13 (26.0)	4 (2.7)	1 (2.0)																																																																																		
発熱	19 (12.7)	6 (12.0)	0	0																																																																																		
悪心	13 (8.7)	11 (22.0)	4 (2.7)	6 (12.0)																																																																																		
嘔吐	7 (4.7)	8 (16.0)	0	1 (2.0)																																																																																		
貧血	5 (3.3)	3 (6.0)	1 (0.7)	0																																																																																		
疲労	3 (2.0)	3 (6.0)	0	0																																																																																		

②外国第Ⅲ相臨床試験（A028 試験）⁴⁾

目的：小児（13 歳以上）及び成人患者においてアルテメテル・ルメファントリン配合錠の有効性及び安全性を、mefloquine と artesunate 併用療法と比較する。

試験実施国	タイ															
試験期間	1998 年 9 月～1999 年 1 月															
試験デザイン	多施設共同、ランダム化比較、非盲検、実薬対照															
対象	合併症のない急性熱帯熱マラリア（混合感染を含む）と診断された 13 歳以上かつ体重 35kg 以上の患者 219 例															
試験方法	<p>登録された被験者を本剤（アルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 配合錠）群又は MAS（mefloquine 250mg 錠と artesunate 50mg 錠の併用療法）群に 3：1 の割合でランダムに割り付け、以下の通り投与した。</p> <p><u>本剤群</u> 初回、初回投与 8 時間後、その後朝夕 1 日 2 回 2 日間、各 4 錠投与（計 6 回投与）</p> <p><u>MAS 群</u> Artesunate 4mg/kg を初回から 3 日間、1 日 1 回、mefloquine 15mg/kg を artesunate 初回投与 1 日後に 1 回、mefloquine 10mg/kg を artesunate 初回投与 2 日後に 1 回投与した。Artesunate 錠及び mefloquine 錠とも、1/4 錠単位で体重別の用量に最も近い用量となる錠数を投与した。</p> <p>両群とも投与後 1 時間以内に嘔吐した場合はその分の治験薬を再投与した。</p>															
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目： 投与 28 日後の治癒率（治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失しかつ 28 日後までに再燃がなかった被験者の割合） 原虫消失時間（治験薬投与開始後、血液塗抹標本で無性原虫の消失が確認され、その後 48 時間以上消失が継続していた場合、最初に無性原虫の消失が確認されるまでの時間） 副次評価項目： 発熱消失時間</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、心電図</p> <p><u>薬物動態</u> 本剤投与時のアルテメテル、dihydroartemisinin (DHA)、及びルメファントリンの薬物動態</p>															
解析方法	<p>主要評価項目： 投与 28 日後の治癒率は、評価可能集団を対象とし、Pearson-Clopper 法を用いて 90%信頼区間を算出した。評価可能集団の 90%信頼区間の下限が 85%を上回る場合、帰無仮説 ($H_0: p \leq 0.85$) を棄却することとした。 原虫消失時間は、ITT 集団を対象とし、中央値、25 パーセントタイル及び 75 パーセントタイル、並びに Kaplan-Meier 法を用いて中央値の 95%信頼区間を算出した。</p> <p>追加解析： FDA のガイダンスに基づき、追加解析として評価可能集団での有効性評価を実施した。</p>															
結果	有効性	<p>主要評価項目：投与 28 日後の治癒率 評価可能集団は、投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者とし、効果不十分により中止した被験者も対象とした。</p> <p>投与 28 日後の治癒率（評価可能集団）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>本剤群</th> <th>MAS 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">評価可能集団</td> <td>例数</td> <td>155 例</td> <td>53 例</td> </tr> <tr> <td>治癒率、% (例数)</td> <td>95.5 (148/155)</td> <td>100 (53/53)</td> </tr> <tr> <td>95% 信頼区間、%</td> <td>[91.7 - 97.9]</td> <td>[94.5 - 100]</td> </tr> </tbody> </table> <p>95%信頼区間は、Pearson Clopper 法より算出した</p>			本剤群	MAS 群	評価可能集団	例数	155 例	53 例	治癒率、% (例数)	95.5 (148/155)	100 (53/53)	95% 信頼区間、%	[91.7 - 97.9]	[94.5 - 100]
		本剤群	MAS 群													
評価可能集団	例数	155 例	53 例													
	治癒率、% (例数)	95.5 (148/155)	100 (53/53)													
	95% 信頼区間、%	[91.7 - 97.9]	[94.5 - 100]													

追加解析：投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）
 評価可能集団は、ベースラインに熱帯熱マラリアの感染が確認され、かつ投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者で、試験期間中に本剤以外の他の抗マラリア薬を使用していない被験者とした。投与 28 日以前に「効果不十分」により試験を中止した被験者を含む。

投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）（評価可能集団）

		本剤群	MAS 群
評価可能集団	例数	155 例	53 例
	治癒率、%（例数）	96.1（148/154）	100（53/53）
	95% 信頼区間、%	[91.7 - 98.6]	[93.3 - 100]

95%信頼区間は、Pearson Clopper 法より算出した

原虫消失時間：

ITT 集団は、ランダム化されたすべての被験者とした。

原虫消失時間（ITT 集団）

		本剤群	MAS 群
原虫消失時間 （時間）	例数	164例	55例
	中央値	29	31
	95%信頼区間	[26, 32]	[26, 32]
	25~75 パーセンタイル	18~40	24~35
	範囲	7~64	7~57

安全性

安全性の解析対象集団は ITT 集団とした。ITT 集団は、ランダム化され、治験薬を 1 回以上受けたすべての被験者とした。有害事象発現率は本剤群 63.4%（104/164 例）、MAS 群 61.8%（34/55 例）で、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は下表の通りである。副作用は MAS 群 1 例のみ（嘔吐）であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群の 1 例（呼吸困難及び肺水腫）に認められ、本剤の投与が中止されたが、本剤との関連は否定され、転帰は回復であった。また、中止に至った有害事象は認められなかった。

いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象

	本剤群（164 例）	MAS 群（55 例）
全体	104（63.4）	34（61.8）
発熱	68（41.5）	17（30.9）
頭痛	40（24.4）	6（10.9）
腹痛	13（7.9）	2（3.6）
消化不良	10（6.1）	5（9.1）
悪心	10（6.1）	6（10.9）
咳嗽	10（6.1）	2（3.6）
咽頭炎	10（6.1）	4（7.3）
膿瘍	9（5.5）	2（3.6）
ウイルス感染	7（4.3）	4（7.3）
鼻出血	1（0.6）	4（7.3）

例数（%）

③外国第Ⅲ相臨床試験 (B2303 試験)⁵⁾

目的：小児（12 歳以下）患者においてアルテメテル・ルメファントリン配合錠の粉碎投与と、同分散錠の有効性及び安全性を検討する。

試験実施国	アフリカ	
試験期間	2006 年 8 月～2007 年 3 月	
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、単盲検、並行群間比較	
対象	合併症のない急性熱帯熱マラリア（混合感染を含む）と診断された 12 歳以下かつ体重 5kg 以上 35kg 未満の患者 899 例	
試験方法	<p>登録された被験者を、本剤粉碎（アルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 配合錠の粉碎）群又は分散錠（アルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 配合分散錠）群に 1：1 の割合でランダムに割り付け、以下の通り初回、初回投与 8、24、36、48 及び 60 時間に計 6 回投与した。</p> <p><u>本剤粉碎群</u> 体重で調整した用量*の配合錠を粉碎して水 10mL に溶解</p> <p><u>分散錠群</u> 体重で調整した用量*の分散錠を水 10mL に溶解</p> <p>*5kg 以上 15kg 未満：1 錠、15kg 以上 25 kg 未満：2 錠、25kg 以上 35kg 以下：3 錠（1 回あたり）</p> <p>治験薬は、可能な限り、食事又は飲料〔ブイヨン又は牛乳等（コンデンスミルクが望ましい）〕とともに投与した。投与後 1 時間以内に嘔吐した場合、その分の治験薬を再投与した（再投与は 2 回まで）。</p>	
評価項目	<p><u>有効性</u> 主要評価項目： 投与 28 日後の治癒率（投与 28 日後の治癒率は、治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し、かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者の割合）、評価時に顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫が認められた場合ベースラインと再感染時の血液を PCR 法により比較し、新規感染か再燃かを判別した。新規感染の場合は「治癒（有効）」、再燃の場合は「無効」とし、治癒率を算出した（PCR corrected）。</p> <p>副次評価項目： 投与 14 日後の治癒率、投与 42 日後の治癒率、原虫消失時間、発熱消失時間</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、心電図</p> <p><u>薬物動態</u> アルテメテル・ルメファントリン投与時のアルテメテル、dihydroartemisinin (DHA)、及びルメファントリンの薬物動態</p>	
解析方法	<p>主要評価項目： 投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）は、Primary analysis (PA) 集団を主要解析集団とした。投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）は、分散錠群が本剤粉碎群に対し非劣性であるかを、投与群間差（分散錠群－本剤粉碎群）の片側 97.5%信頼区間の下限を算出し評価した。97.5%信頼区間の下限が-5%超である場合、非劣性が示されたとした。対となる片側 p 値も Hauck-Anderson 補正を用いて算出した。</p> <p>追加解析： FDA のガイダンスに基づき、追加解析として評価可能集団での有効性評価を実施した。</p>	
結果	有効性	<p>主要評価項目：投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）</p> <p>ITT 集団は、熱帯熱マラリアと診断され、規定された 1 回あたりの用量の治験薬の投与を 1 回以上受け、治験薬投与後に有効性評価項目を 1 回以上評価されたすべての被験者とした。PA 集団は、ITT 集団の被験者のうちアルテメテル・ルメファントリン以外の抗マラリア薬を使用していない被験者で、28 日間の試験期間を完了し、かつ投与 28 日後に原虫が確認された場合には PCR 法で評価された被験者、又は効果不十分により中止した被験者を対象とした。治験薬投与後に 2 回再投与し、2 回目の再投与後 1 時間以内に嘔吐した被験者、再投与後 2 時間以内に嘔吐した被験者、3 日間の治験薬投与期間に他のマラリア薬によるレスキュー治療を受けた被験者は、PA 集団から除外した。</p>

本剤粉砕群における投与 28 日後の治癒率 (PCR corrected) (PA 集団)

	全体
例数	409 例
治癒率 (PCR corrected) 、% (例数)	98.5 (403/409)
漸近 95%信頼区間、%	[97.4 - 99.7]

追加解析：

評価可能集団は、ベースラインに熱帯熱マラリアの感染が確認され、かつ投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者で、試験期間中に本剤以外の他の抗マラリア薬を使用していない被験者。投与 28 日以前に効果不十分」により試験を中止した被験者を含む。

本剤粉砕群における投与 28 日後の治癒率 (PCR corrected) (評価可能集団)

	全体
例数	419 例
治癒率 (PCR corrected) 、% (例数)	96.2 (403/419)
漸近 95% 信頼区間、%	[93.9 - 97.8]

95%信頼区間は、Pearson Clopper 法より算出した

本剤粉砕群における体重別治癒率 (評価可能集団)

体重区分	投与量	投与 28 日後の治癒率 % (例数) 95% 信頼区間、%
5 kg 以上 10 kg 未満	20/120 mg (本剤 1 錠)	94.2 (65/69) [85.8 - 98.4]
10kg 以上 15kg 未満	20/120 mg (本剤 1 錠)	97.2 (174/179) [93.6 - 99.1]
15kg 以上 25kg 未満	40/240 mg (本剤 2 錠)	95.7 (134/140) [90.9 - 98.4]
25kg 以上 35kg 未満	60/360 mg (本剤 3 錠)	96.8 (30/31) [83.3 - 99.9]

95%信頼区間は、Pearson Clopper 法より算出した

安全性

安全性の評価は、安全性解析対象集団を対象とした。安全性解析対象集団は 1 回以上治験薬が投与され、安全性評価項目を 1 回以上評価されたすべての被験者とした。

有害事象は、分散錠群 68.7% (307/447 例)、本剤粉砕群 70.4% (318/452 例) で認められ、副作用は、分散錠群 9.4% (42/447 例)、本剤粉砕群 12.4% (56/452 例) で認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用は下表の通りであった。

死亡は、分散錠群で 2 例 (感染及び出血各 1 例)、本剤粉砕群で 1 例 (熱帯熱マラリア原虫感染) が認められ、いずれも治験薬との関連は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は分散錠群で 5 例 (熱帯熱マラリア原虫感染 2 例、貧血、鉄欠乏性貧血、下痢、嘔吐、発熱、痙攣、脱水、経口摂取減少及び下気道感染各 1 例)、本剤粉砕投与群で 5 例 (熱帯熱マラリア原虫感染 3 例、貧血、発熱、顔面浮腫、気管気管支炎、痙攣及び肺炎各 1 例) が認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。転帰は熱帯熱マラリア原虫感染 1 例及び痙攣 1 例が未回復、その他の事象は回復であった。

中止に至った有害事象は分散錠群で 9 例 (嘔吐 6 例、熱帯熱マラリア 2 例、下気道感染、鉄欠乏性貧血及び貧血各 1 例) 及び本剤粉砕群で 11 例 (嘔吐 11 例) が認められた。両群に認められた嘔吐 (それぞれ 6 例及び 11 例) を除き、治験薬との関連は否定された。いずれも転帰は回復であった。

結果	安全性	いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用				
		事象名	有害事象		副作用	
			分散錠群 (447例)	本剤粉砕群 (452例)	分散錠群 (447例)	本剤粉砕群 (452例)
		全体	307 (68.7)	318 (70.4)	42 (9.4)	56 (12.4)
		発熱	167 (37.4)	165 (36.5)	1 (0.2)	4 (0.9)
		咳嗽	105 (23.5)	113 (25.0)	1 (0.2)	0
		熱帯熱マラリア原虫感染	86 (19.2)	101 (22.3)	0	2 (0.4)
		嘔吐	75 (16.8)	76 (16.8)	33 (7.4)	42 (9.3)
		腹痛	37 (8.3)	31 (6.9)	1 (0.2)	0
		下痢	36 (8.1)	26 (5.8)	1 (0.2)	0
		頭痛	33 (7.4)	33 (7.3)	0	1 (0.2)
		脾腫	30 (6.7)	30 (6.6)	0	1 (0.2)
		食欲不振	28 (6.3)	30 (6.6)	0	0
アミノ酸アミノ トランスフェラーゼ増加	27 (6.0)	20 (4.4)	3 (0.7)	2 (0.4)		
例数 (%)						

④外国第IV相臨床試験 (A2412 試験)³⁾

目的：小児（12歳以上）及び成人患者を対象に、アルテメテルとルメファントリン配合剤3日間投与後の聴覚に対する安全性を検討する。

試験実施国	タイ
試験期間	2005年6月～2005年11月
試験デザイン	単施設、ランダム化比較、非盲検、実薬対照
対象	合併症のない急性熱帯熱マラリア（混合感染を含む）と診断された12歳以上の患者87例
試験方法	<p>登録された被験者を本剤（アルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 配合錠）群、アトバコン/プログアニル（アトバコン/プログアニル 250/100mg 配合錠）群及び MAS（mefloquine 250mg 錠と artesunate 50mg 錠の併用療法）群に3：1：1の割合でランダムに割り付け、以下の通り投与した。</p> <p><u>本剤群</u> 体重で調整した次の用量*を初回、初回投与後8、24、36、48及び60時間の計6回投与 *体重16kg以上25kg以下：2錠、26kg以上35kg以下：3錠、35kg超：4錠（1回あたり）</p> <p><u>アトバコン/プログアニル群</u> 体重で調整した次の用量*を3日間1日1回投与 *体重11kg以上20kg以下：1錠、21kg以上30kg以下：2錠、31kg以上40kg以下：3錠、40kg超：4錠（1回あたり）</p> <p><u>MAS 群</u> 体重で調整した次の用量*1の artesunate 錠を3日間1日1回投与及び、体重で調整した用量*2の mefloquine 錠を artesunate 錠初回投与1日後から2日間、1日1回投与 *1 25kg以上35kg以下2錠、36kg以上50kg以下4錠、50kg超4錠（1回あたり） *2 投与1回目：25kg以上35kg以下2錠、36kg以上50kg以下3錠、50kg超3錠（1回あたり） 投与2回目：25kg以上35kg以下1錠、36kg以上50kg以下2錠、50kg超3錠（1回あたり）</p> <p>治験薬は、チョコレートミルク 250mL とともに投与した。投与後30分以内に嘔吐した場合、その分の治験薬を再投与し、投与後30分～1時間以内に嘔吐した場合は半量の治験薬を再投与した。</p>
評価項目	<p><u>安全性</u> 主要評価項目： 聴性脳幹反応（ABR）のⅢ波潜時のベースラインからの変化量が0.3ms超となった被験者の割合 副次評価項目： 聴力検査（純音閾値）、有害事象、臨床検査</p> <p><u>有効性</u> 投与14日後、投与28日後、投与42日後の治癒率（PCR corrected） 投与14日後、投与28日後、及び投与42日後の治癒率は、治験薬投与開始から7日以内に無性原虫が消失し、かつそれぞれ投与14日後、投与28日後、投与42日後までに再燃がなかった被験者の割合とした。評価時に顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫の感染が認められた場合、ベースラインと再感染時の血液検体を PCR 法により比較し、新規感染か再燃かを判別した。新規感染の場合は「治癒（有効）」、再燃の場合は「無効」とし治癒率を算出した（PCR corrected）。</p> <p><u>薬物動態</u> 本剤群のルメファントリンの薬物動態</p>
解析方法	<p><u>安全性</u> 「Day 7 での ABR のⅢ波潜時にベースラインから 0.3 ms の延長が認められた本剤群の被験者の割合は 15%以上である」という帰無仮説を、本剤群に対する片側正確検定を用いて有意水準 5%で検定した。2 項データについて補助的な 1 標本両側 95%信頼区間及び 1 標本片側（上限）95%信頼区間を算出した。1 標本信頼区間は、Pearson-Clopper 法を用いて算出した。</p> <p><u>有効性</u> 投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）は、ITT 集団を対象とし、Pearson-Clopper 法を用いて 95%信頼区間を算出した。</p>

結果	安全性	<p>安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与され、治験薬投与後に安全性評価を 1 回以上受けた被験者とした。治験実施計画書に適合した対象 (PP) 集団は、規定の 80%以上の治験薬が投与された被験者で、ベースラインと Day7 の ABR のⅢ波潜時が評価可能な被験者とした。</p> <p>主要評価項目： PP 集団における投与 7 日目の ABR において、ベースラインから 0.3ms 超のⅢ波潜時の延長が認められた被験者は、本剤群 3.2% (1/31 例) に認められ、アトバコン/プログアニル群及び MAS 群では認められなかった。</p> <p>副次評価項目： 有害事象は、本剤群 86.5% (45/52 例)、アトバコン/プログアニル群 82.4% (14/17 例) 及び MAS 群 64.7% (11/17 例) で認められ、副作用は本剤群 38.5% (20/52 例)、アトバコン/プログアニル群 41.2% (7/17 例)、MAS 群 29.4% (5/17 例) で認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用は下表の通りであった。いずれの群も死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用</p> <table border="1" data-bbox="371 696 1458 1778"> <thead> <tr> <th rowspan="2">事象名</th> <th colspan="3">有害事象</th> <th colspan="3">副作用</th> </tr> <tr> <th>本剤群 (52 例)</th> <th>アトバコン/ プログアニ ル群 (17 例)</th> <th>MAS 群 (17 例)</th> <th>本剤群 (52 例)</th> <th>アトバコン/ プログアニ ル群 (17 例)</th> <th>MAS 群 (17 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>45 (86.5)</td> <td>14 (82.4)</td> <td>11 (64.7)</td> <td>20 (38.5)</td> <td>7 (41.2)</td> <td>5 (29.4)</td> </tr> <tr> <td>マラリア</td> <td>23 (44.2)</td> <td>9 (52.9)</td> <td>4 (23.5)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>熱帯熱マラリア 原虫感染</td> <td>9 (17.3)</td> <td>1 (5.9)</td> <td>1 (5.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>13 (25.0)</td> <td>4 (23.5)</td> <td>4 (23.5)</td> <td>2 (3.8)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>1 (5.9)</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>13 (25.0)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>4 (23.5)</td> <td>9 (17.3)</td> <td>0</td> <td>3 (17.6)</td> </tr> <tr> <td>食欲不振</td> <td>12 (23.1)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>3 (17.6)</td> <td>6 (11.5)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>2 (11.8)</td> </tr> <tr> <td>不眠症</td> <td>9 (17.3)</td> <td>1 (5.9)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>4 (7.7)</td> <td>1 (5.9)</td> <td>2 (11.8)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>6 (11.5)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>0</td> <td>5 (9.6)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>5 (9.6)</td> <td>1 (5.9)</td> <td>3 (17.6)</td> <td>0</td> <td>1 (5.9)</td> <td>3 (17.6)</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>5 (9.6)</td> <td>1 (5.9)</td> <td>3 (17.6)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>5 (9.6)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (1.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>4 (7.7)</td> <td>3 (17.6)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>4 (7.7)</td> <td>3 (17.6)</td> <td>1 (5.9)</td> </tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td> <td>4 (7.7)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>悪寒</td> <td>4 (7.7)</td> <td>1 (5.9)</td> <td>0</td> <td>1 (1.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>咳嗽</td> <td>3 (5.8)</td> <td>1 (5.9)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>1 (1.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>脾腫</td> <td>3 (5.8)</td> <td>0</td> <td>2 (11.8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>3 (5.8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (3.8)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>耳鳴</td> <td>2 (3.8)</td> <td>3 (17.6)</td> <td>1 (5.9)</td> <td>1 (1.9)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>1 (5.9)</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>2 (3.8)</td> <td>2 (11.8)</td> <td>0</td> <td>1 (1.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>肝腫大</td> <td>1 (1.9)</td> <td>0</td> <td>1 (5.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>耳感染</td> <td>0</td> <td>1 (5.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>扁桃炎</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (5.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数 (%)</p>	事象名	有害事象			副作用			本剤群 (52 例)	アトバコン/ プログアニ ル群 (17 例)	MAS 群 (17 例)	本剤群 (52 例)	アトバコン/ プログアニ ル群 (17 例)	MAS 群 (17 例)	全体	45 (86.5)	14 (82.4)	11 (64.7)	20 (38.5)	7 (41.2)	5 (29.4)	マラリア	23 (44.2)	9 (52.9)	4 (23.5)	0	0	0	熱帯熱マラリア 原虫感染	9 (17.3)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0	頭痛	13 (25.0)	4 (23.5)	4 (23.5)	2 (3.8)	2 (11.8)	1 (5.9)	浮動性めまい	13 (25.0)	2 (11.8)	4 (23.5)	9 (17.3)	0	3 (17.6)	食欲不振	12 (23.1)	2 (11.8)	3 (17.6)	6 (11.5)	2 (11.8)	2 (11.8)	不眠症	9 (17.3)	1 (5.9)	2 (11.8)	4 (7.7)	1 (5.9)	2 (11.8)	嘔吐	6 (11.5)	2 (11.8)	0	5 (9.6)	2 (11.8)	0	疲労	5 (9.6)	1 (5.9)	3 (17.6)	0	1 (5.9)	3 (17.6)	貧血	5 (9.6)	1 (5.9)	3 (17.6)	0	0	0	発熱	5 (9.6)	0	0	1 (1.9)	0	0	悪心	4 (7.7)	3 (17.6)	2 (11.8)	4 (7.7)	3 (17.6)	1 (5.9)	鼻咽頭炎	4 (7.7)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	0	0	悪寒	4 (7.7)	1 (5.9)	0	1 (1.9)	0	0	咳嗽	3 (5.8)	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (1.9)	0	0	脾腫	3 (5.8)	0	2 (11.8)	0	0	0	下痢	3 (5.8)	0	0	2 (3.8)	0	0	耳鳴	2 (3.8)	3 (17.6)	1 (5.9)	1 (1.9)	2 (11.8)	1 (5.9)	腹痛	2 (3.8)	2 (11.8)	0	1 (1.9)	0	0	肝腫大	1 (1.9)	0	1 (5.9)	0	0	0	耳感染	0	1 (5.9)	0	0	0	0	扁桃炎	0	0	1 (5.9)	0	0	0
事象名	有害事象			副作用																																																																																																																																																																					
	本剤群 (52 例)	アトバコン/ プログアニ ル群 (17 例)	MAS 群 (17 例)	本剤群 (52 例)	アトバコン/ プログアニ ル群 (17 例)	MAS 群 (17 例)																																																																																																																																																																			
全体	45 (86.5)	14 (82.4)	11 (64.7)	20 (38.5)	7 (41.2)	5 (29.4)																																																																																																																																																																			
マラリア	23 (44.2)	9 (52.9)	4 (23.5)	0	0	0																																																																																																																																																																			
熱帯熱マラリア 原虫感染	9 (17.3)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0																																																																																																																																																																			
頭痛	13 (25.0)	4 (23.5)	4 (23.5)	2 (3.8)	2 (11.8)	1 (5.9)																																																																																																																																																																			
浮動性めまい	13 (25.0)	2 (11.8)	4 (23.5)	9 (17.3)	0	3 (17.6)																																																																																																																																																																			
食欲不振	12 (23.1)	2 (11.8)	3 (17.6)	6 (11.5)	2 (11.8)	2 (11.8)																																																																																																																																																																			
不眠症	9 (17.3)	1 (5.9)	2 (11.8)	4 (7.7)	1 (5.9)	2 (11.8)																																																																																																																																																																			
嘔吐	6 (11.5)	2 (11.8)	0	5 (9.6)	2 (11.8)	0																																																																																																																																																																			
疲労	5 (9.6)	1 (5.9)	3 (17.6)	0	1 (5.9)	3 (17.6)																																																																																																																																																																			
貧血	5 (9.6)	1 (5.9)	3 (17.6)	0	0	0																																																																																																																																																																			
発熱	5 (9.6)	0	0	1 (1.9)	0	0																																																																																																																																																																			
悪心	4 (7.7)	3 (17.6)	2 (11.8)	4 (7.7)	3 (17.6)	1 (5.9)																																																																																																																																																																			
鼻咽頭炎	4 (7.7)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	0	0																																																																																																																																																																			
悪寒	4 (7.7)	1 (5.9)	0	1 (1.9)	0	0																																																																																																																																																																			
咳嗽	3 (5.8)	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (1.9)	0	0																																																																																																																																																																			
脾腫	3 (5.8)	0	2 (11.8)	0	0	0																																																																																																																																																																			
下痢	3 (5.8)	0	0	2 (3.8)	0	0																																																																																																																																																																			
耳鳴	2 (3.8)	3 (17.6)	1 (5.9)	1 (1.9)	2 (11.8)	1 (5.9)																																																																																																																																																																			
腹痛	2 (3.8)	2 (11.8)	0	1 (1.9)	0	0																																																																																																																																																																			
肝腫大	1 (1.9)	0	1 (5.9)	0	0	0																																																																																																																																																																			
耳感染	0	1 (5.9)	0	0	0	0																																																																																																																																																																			
扁桃炎	0	0	1 (5.9)	0	0	0																																																																																																																																																																			
	有効性	<p>ITT 集団は、ベースラインに熱帯熱マラリア原虫が確認され、治験薬が 1 回以上投与された被験者で、治験薬投与後に有効性評価を 1 回以上受けた被験者とした。</p> <p>ITT 集団における投与 28 日後の治癒率 (PCR corrected) は、本剤群で 91.5%、アトバコン/プログアニル群で 100%、及び MAS 群で 93.8%であった。</p>																																																																																																																																																																							

⑤外国第IV相臨床試験 (A2417 試験) 4)

目的：小児 (12 歳以上)及び成人患者においてアルテメテル・ルメファントリン配合錠の聴覚に対する安全性を検討する。

試験実施国	コロンビア
試験デザイン	単施設、ランダム化比較、非盲検、実薬対照
試験期間	2007 年 5 月~2008 年 11 月
対象	合併症のない急性熱帯熱マラリア (混合感染を含む) と診断された 12 歳以上の患者 265 例
試験方法	<p>登録された被験者を、本剤 (アルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 配合錠) 群、アトバコン/プログアニル (アトバコン/プログアニル 250/100mg 配合錠) 群及び MAS (mefloquine 250mg 錠と artesunate 50mg 錠の併用療法) 群に 3 : 1 : 1 の割合でランダムに割り付け、以下の通り投与した。</p> <p><u>本剤群</u> 体重で調整した次の用量*を初回、初回投与後 8、24、36、48 及び 60 時間の計 6 回投与 *15kg 超 25kg 以下 : 2 錠、25kg 超 35kg 以下 : 3 錠、35kg 超 : 4 錠 (1 回あたり)</p> <p><u>アトバコン/プログアニル群</u> 体重で調整した次の用量*を 3 日間 1 日 1 回投与 *11kg 以上 20kg 以下 : 1 錠、21kg 以上 30kg 以下 : 2 錠、31kg 以上 40kg 以下 : 3 錠、40kg 超 : 4 錠 (1 回あたり)</p> <p><u>MAS 群</u> 体重で調整した次の用量*1 の artesunate 錠を 3 日間 1 日 1 回投与及び、体重で調整した次の用量*2 の mefloquine 錠を artesunate 錠初回投与 1 日後から 2 日間 1 日 1 回投与 *1 25kg 以上 35kg 以下 2 錠、36kg 以上 50kg 以下 4 錠、50kg 超 4 錠 (1 回あたり) *2 投与 1 回目 : 25kg 以上 35kg 以下 2 錠、36kg 以上 50kg 以下 3 錠、50kg 超 3 錠 (1 回あたり) 投与 2 回目 : 25kg 以上 35kg 以下 1 錠、36kg 以上 50kg 以下 2 錠、50kg 超 3 錠 (1 回あたり)</p> <p>なお、治験薬はチョコレートミルク 250mL とともに投与した。投与後 30 分以内に嘔吐した場合、その分の治験薬を再投与し、投与後 30 分~1 時間以内に嘔吐した場合は半量を再投与した。</p>
評価項目	<p><u>安全性</u> 主要評価項目： 聴性脳幹反応 (ABR) の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3m 超となった被験者の割合 副次評価項目： 聴力検査 (純音閾値)、有害事象、臨床検査</p> <p><u>有効性</u> 投与 14 日後、投与 28 日後、投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected) 投与 14 日後、投与 28 日後、及び投与 42 日後の治癒率は、治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し、かつそれぞれ投与 14 日後、投与 28 日後、投与 42 日後までに再燃がなかった被験者の割合とした。評価時に顕微鏡検査で熱帯熱マラリアが認められた場合、ベースラインと再感染時の血液を PCR 法により比較し、新規感染か再燃かを判別した。新規感染の場合は「治癒 (有効)」、再燃の場合は「無効」とし、治癒率を算出した (PCR corrected)。</p> <p><u>薬物動態</u> 本剤群のルメファントリン及び DHA の薬物動態、MAS 群の mefloquine、artesunate およびその活性代謝物の薬物動態</p>
解析方法	<p><u>安全性</u> 「Day 7 での ABR の III 波潜時にベースラインから 0.3ms 超の延長が認められた本剤群の被験者の割合は 15%以上である」という帰無仮説を、単一の割合に関する片側正確検定を用いて有意水準 5%で解析した。2 項データについて補助的な 1 標本両側 95%信頼区間及び 1 標本片側 (上限) 95%信頼区間を算出した。1 標本信頼区間は、Pearson-Clopper 法を用いて算出した。</p>

		<p>有効性 投与 14 日後、投与 28 日後、及び投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected) は、最大の解析集団 (FAS) 及び評価可能集団を対象とし、Pearson-Clopper 法を用いて 95%信頼区間を算出した。</p>																																																																																																								
結果	安全性	<p>安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与され、治験薬投与後に安全性評価を 1 回以上受けた被験者とした。安全性評価での治験実施計画書に適合した対象集団 (Safety PPS) は、規定の 80%以上の治験薬が投与された被験者で、ベースラインと Day7 の ABR の III 波潜時が評価可能かつ聴覚毒性を有する薬剤が投与されていないランダム化された被験者とした。</p> <p>主要評価項目： Safety PPS において、投与 7 日目の ABR においてベースラインから 0.3ms 超の III 波潜時の延長が認められた被験者は、本剤群 2.6% (4/151 例) に認められ、アトバコン/プログアニル群及び MAS 群では認められなかった。</p> <p>副次評価項目： 有害事象発現率は、本剤群 28.9% (46/159 例)、アトバコン/プログアニル群 47.2% (25/53 例)、MAS 群 67.9% (36/53 例)、副作用発現率はそれぞれ 3.1% (5/159 例)、11.3% (6/53 例)、28.3% (15/53 例) で、いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用は下表の通りであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は MAS 群 1 例 (呼吸切迫症候群) に認められたが、治験薬との関連は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は認められなかった。</p> <p>いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">事象名</th> <th colspan="3">有害事象</th> <th colspan="3">副作用</th> </tr> <tr> <th>本剤群 (159 例)</th> <th>アトバコン / プログア ニル群 (53 例)</th> <th>MAS 群 (53 例)</th> <th>本剤群 (159 例)</th> <th>アトバコン/ プログアニ ル群 (53 例)</th> <th>MAS 群 (53 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>46 (28.9)</td> <td>25 (47.2)</td> <td>36 (67.9)</td> <td>5 (3.1)</td> <td>6 (11.3)</td> <td>15 (28.3)</td> </tr> <tr> <td>浮動性めまい</td> <td>9 (5.7)</td> <td>5 (9.4)</td> <td>14 (26.4)</td> <td>3 (1.9)</td> <td>1 (1.9)</td> <td>8 (15.1)</td> </tr> <tr> <td>貧血</td> <td>6 (3.8)</td> <td>4 (7.5)</td> <td>2 (3.8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>発熱</td> <td>6 (3.8)</td> <td>4 (7.5)</td> <td>2 (3.8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>5 (3.1)</td> <td>7 (13.2)</td> <td>7 (13.2)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (1.9)</td> </tr> <tr> <td>腹痛</td> <td>3 (1.9)</td> <td>2 (3.8)</td> <td>4 (7.5)</td> <td>1 (0.6)</td> <td>0</td> <td>2 (3.8)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>3 (1.9)</td> <td>2 (3.8)</td> <td>7 (13.2)</td> <td>0</td> <td>2 (3.8)</td> <td>3 (5.7)</td> </tr> <tr> <td>上腹部痛</td> <td>2 (1.3)</td> <td>1 (1.9)</td> <td>2 (3.8)</td> <td>1 (0.6)</td> <td>1 (1.9)</td> <td>2 (3.8)</td> </tr> <tr> <td>嘔吐</td> <td>2 (1.3)</td> <td>9 (17.0)</td> <td>15 (28.3)</td> <td>0</td> <td>5 (9.4)</td> <td>9 (17.0)</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td>2 (1.3)</td> <td>1 (1.9)</td> <td>2 (3.8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (3.8)</td> </tr> <tr> <td>不眠症</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4 (7.5)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3 (5.7)</td> </tr> <tr> <td>不安</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (3.8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (3.8)</td> </tr> <tr> <td>気分動揺</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>2 (3.8)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (1.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数 (%)</p>	事象名	有害事象			副作用			本剤群 (159 例)	アトバコン / プログア ニル群 (53 例)	MAS 群 (53 例)	本剤群 (159 例)	アトバコン/ プログアニ ル群 (53 例)	MAS 群 (53 例)	全体	46 (28.9)	25 (47.2)	36 (67.9)	5 (3.1)	6 (11.3)	15 (28.3)	浮動性めまい	9 (5.7)	5 (9.4)	14 (26.4)	3 (1.9)	1 (1.9)	8 (15.1)	貧血	6 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.8)	0	0	0	発熱	6 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.8)	0	0	0	頭痛	5 (3.1)	7 (13.2)	7 (13.2)	0	0	1 (1.9)	腹痛	3 (1.9)	2 (3.8)	4 (7.5)	1 (0.6)	0	2 (3.8)	下痢	3 (1.9)	2 (3.8)	7 (13.2)	0	2 (3.8)	3 (5.7)	上腹部痛	2 (1.3)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (3.8)	嘔吐	2 (1.3)	9 (17.0)	15 (28.3)	0	5 (9.4)	9 (17.0)	悪心	2 (1.3)	1 (1.9)	2 (3.8)	0	0	2 (3.8)	不眠症	0	0	4 (7.5)	0	0	3 (5.7)	不安	0	0	2 (3.8)	0	0	2 (3.8)	気分動揺	0	0	2 (3.8)	0	0	1 (1.9)
事象名	有害事象			副作用																																																																																																						
	本剤群 (159 例)	アトバコン / プログア ニル群 (53 例)	MAS 群 (53 例)	本剤群 (159 例)	アトバコン/ プログアニ ル群 (53 例)	MAS 群 (53 例)																																																																																																				
全体	46 (28.9)	25 (47.2)	36 (67.9)	5 (3.1)	6 (11.3)	15 (28.3)																																																																																																				
浮動性めまい	9 (5.7)	5 (9.4)	14 (26.4)	3 (1.9)	1 (1.9)	8 (15.1)																																																																																																				
貧血	6 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.8)	0	0	0																																																																																																				
発熱	6 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.8)	0	0	0																																																																																																				
頭痛	5 (3.1)	7 (13.2)	7 (13.2)	0	0	1 (1.9)																																																																																																				
腹痛	3 (1.9)	2 (3.8)	4 (7.5)	1 (0.6)	0	2 (3.8)																																																																																																				
下痢	3 (1.9)	2 (3.8)	7 (13.2)	0	2 (3.8)	3 (5.7)																																																																																																				
上腹部痛	2 (1.3)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (3.8)																																																																																																				
嘔吐	2 (1.3)	9 (17.0)	15 (28.3)	0	5 (9.4)	9 (17.0)																																																																																																				
悪心	2 (1.3)	1 (1.9)	2 (3.8)	0	0	2 (3.8)																																																																																																				
不眠症	0	0	4 (7.5)	0	0	3 (5.7)																																																																																																				
不安	0	0	2 (3.8)	0	0	2 (3.8)																																																																																																				
気分動揺	0	0	2 (3.8)	0	0	1 (1.9)																																																																																																				

有効性	FAS は、急性熱帯熱マラリアの感染が確認され治験薬が 1 回以上投与され、有効性の評価を 1 回以上受けた、ランダム化されたすべての被験者とした。投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は、FAS のうち、ランダム化された群の治験薬が投与され、投与 28 日後の治癒率が評価されたすべての被験者を対象とし、同意撤回を除き効果不十分と考えられる理由により中止した被験者も対象とした。				
	投与 28 日後の治癒率 (PCR corrected)				
			本剤群	アトバコン/ プログアニル群	MAS 群
	FAS	例数 治癒率、% (例数)	159 例 98.7 (157/159)	53 例 98.1 (52/53)	53 例 98.1 (52/53)
		95%信頼区間、%	[95.5 – 99.8]	[89.9 – 100.0]	[89.9 – 100.0]
評価可能集団	例数 治癒率、% (例数)	157 例 100.0 (157/157)	52 例 100 (52/52)	52 例 100.0 (52/52)	
	95%信頼区間、%	[97.7 – 100.0]	[93.2 – 100.0]	[93.2 – 100.0]	
95% 信頼区間は、Pearson Clopper 法より算出した					

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

1) 外国第IV相臨床試験 (A2401 試験)⁶⁾

目的：18 歳以上の患者におけるアルテメテル・ルメファントリン配合錠の有効性及び安全性を評価する。

試験実施国	ヨーロッパ、コロンビア
試験期間	2001 年 5 月～2005 年 8 月
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	合併症のない急性熱帯熱マラリア（混合感染を含む）と診断された 18 歳以上の non-immune 患者 165 例 なお、non-immune 患者は、生後 5 年間又は過去 5 年間にマラリア流行地域に居住せず、過去 5 年間に急性熱帯熱マラリアと診断されたことのない患者と定義した。
試験方法	本剤（アルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 配合錠）を初回、初回投与後 8、24、36、48 及び 60 時間の計 6 回、それぞれ 4 錠投与した。 可能な限り脂肪分の高い食品又は飲料とともに投与し、投与後 1 時間以内に嘔吐した場合はその分の治験薬を再投与した（再投与は試験期間を通じて 2 回まで）。
評価項目	有効性 主要評価項目： 投与 28 日後の治癒率（投与 28 日後の治癒率は、治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し、かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者の割合） 評価時に顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫の感染が認められた場合、ベースラインと再感染時の血液検体を PCR 法により比較し、新規感染か再燃かを判別した。投与 28 日後の治癒率は、新規感染を「治癒（有効）」、再燃を「無効」として取り扱った結果（PCR corrected）を算出した。 副次評価項目： 投与 7 日後の治癒率、発熱消失時間、原虫消失時間 安全性 有害事象、臨床検査、心電図 薬物動態 本剤投与時のルメファントリン、desbutyl-ルメファントリンの薬物動態
解析方法	有効性 投与 28 日後の治癒率（PCR corrected 及び Non-PCR corrected）は、Intention-to-treat (ITT) 集団で主要解析を実施し、評価可能集団で補助的解析を実施した。ITT 集団での解析は、中止理由にかかわらず投与中止した被験者をすべて無効と取り扱い、原虫消失後の原虫数のデータが得られていない被験者及びレスキュー薬として抗マラリア薬の投与を受けた被験者も、無効と取り扱った。Pearson-Clopper 法を用いて 95%信頼区間を算出した。

結果	有効性	<p>主要評価項目：投与 28 日後の治癒率 (PCR corrected) ITT 集団は、急性熱帯熱マラリア感染が確認された投与集団の被験者とした。</p> <p>ITT 集団</p> <table border="1" data-bbox="373 291 1307 409"> <tr> <td></td> <td>全体</td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>162 例</td> </tr> <tr> <td>治癒率 (PCR corrected) 、% (例数)</td> <td>74.1 (120)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間、%</td> <td>[66.6 - 80.6]</td> </tr> </table> <p>95%信頼区間は、Pearson Clopper 法より算出した</p> <p>評価可能集団は、ベースラインに熱帯熱マラリアの感染が確認され、かつ投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者で、試験期間中に本剤以外の他の抗マラリア薬を使用していない被験者。投与 28 日以前に「効果不十分」により試験を中止した被験者を含む。</p> <p>評価可能集団</p> <table border="1" data-bbox="373 624 1307 743"> <tr> <td></td> <td>全体</td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>124 例</td> </tr> <tr> <td>治癒率 (PCR corrected) 、% (例数)</td> <td>96.0% (119/124)</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間、%</td> <td>[90.8 - 98.7]</td> </tr> </table> <p>95%信頼区間は、Pearson Clopper 法より算出した</p>		全体	例数	162 例	治癒率 (PCR corrected) 、% (例数)	74.1 (120)	95%信頼区間、%	[66.6 - 80.6]		全体	例数	124 例	治癒率 (PCR corrected) 、% (例数)	96.0% (119/124)	95%信頼区間、%	[90.8 - 98.7]																																												
	全体																																																													
例数	162 例																																																													
治癒率 (PCR corrected) 、% (例数)	74.1 (120)																																																													
95%信頼区間、%	[66.6 - 80.6]																																																													
	全体																																																													
例数	124 例																																																													
治癒率 (PCR corrected) 、% (例数)	96.0% (119/124)																																																													
95%信頼区間、%	[90.8 - 98.7]																																																													
	安全性	<p>安全性解析対象集団は、同意取得した被験者で治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。</p> <p>有害事象発現率は 75.2% (124/165 例)、副作用発現率は 29.1% (48/165 例) であった。2%以上に認められた有害事象及び副作用は下表の通りであった。重篤な有害事象は 6 例 [血尿、倦怠感、腹痛、血小板減少症、血中ビリルビン増加、トランスアミラーゼ上昇、嘔吐、悪寒、頭痛、マラリア、発熱、精神的機能障害、肝機能検査異常、心内膜炎、熱帯熱マラリア原虫感染、肝細胞損傷、疾患進行及び心電図異常各 1 例 (重複含む)] に認められ、精神的機能障害、肝機能検査異常、血中ビリルビン増加、トランスアミラーゼ上昇、嘔吐、疾患進行及び熱帯熱マラリア原虫感染では本剤との関連は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。中止に至った有害事象は 1 例 (腹痛及び下痢) に認められ、本剤との関連は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。</p> <p>2%以上に認められた有害事象及び副作用</p> <table border="1" data-bbox="373 1182 1227 1863"> <thead> <tr> <th></th> <th>有害事象 (165 例)</th> <th>副作用 (165 例)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>全体</td><td>124 (75.2)</td><td>48 (29.1)</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>48 (29.1)</td><td>6 (3.6)</td></tr> <tr><td>不眠症</td><td>22 (13.3)</td><td>11 (6.7)</td></tr> <tr><td>下痢</td><td>22 (13.3)</td><td>5 (3.0)</td></tr> <tr><td>回転性めまい</td><td>21 (12.7)</td><td>6 (3.6)</td></tr> <tr><td>倦怠感</td><td>20 (12.1)</td><td>2 (1.2)</td></tr> <tr><td>咳嗽</td><td>18 (10.9)</td><td>2 (1.2)</td></tr> <tr><td>食欲不振</td><td>17 (10.3)</td><td>4 (2.4)</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>14 (8.5)</td><td>6 (3.6)</td></tr> <tr><td>無力症</td><td>13 (7.9)</td><td>1 (0.6)</td></tr> <tr><td>悪心</td><td>11 (6.7)</td><td>5 (3.0)</td></tr> <tr><td>悪寒</td><td>11 (6.7)</td><td>4 (2.4)</td></tr> <tr><td>多汗症</td><td>10 (6.1)</td><td>3 (1.8)</td></tr> <tr><td>腹痛</td><td>10 (6.1)</td><td>2 (1.2)</td></tr> <tr><td>筋肉痛</td><td>8 (4.8)</td><td>2 (1.2)</td></tr> <tr><td>疲労</td><td>7 (4.2)</td><td>2 (1.2)</td></tr> <tr><td>発熱</td><td>5 (3.0)</td><td>0</td></tr> <tr><td>貧血</td><td>4 (2.4)</td><td>0</td></tr> <tr><td>掻痒症</td><td>4 (2.4)</td><td>1 (0.6)</td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数 (%)</p>		有害事象 (165 例)	副作用 (165 例)	全体	124 (75.2)	48 (29.1)	頭痛	48 (29.1)	6 (3.6)	不眠症	22 (13.3)	11 (6.7)	下痢	22 (13.3)	5 (3.0)	回転性めまい	21 (12.7)	6 (3.6)	倦怠感	20 (12.1)	2 (1.2)	咳嗽	18 (10.9)	2 (1.2)	食欲不振	17 (10.3)	4 (2.4)	嘔吐	14 (8.5)	6 (3.6)	無力症	13 (7.9)	1 (0.6)	悪心	11 (6.7)	5 (3.0)	悪寒	11 (6.7)	4 (2.4)	多汗症	10 (6.1)	3 (1.8)	腹痛	10 (6.1)	2 (1.2)	筋肉痛	8 (4.8)	2 (1.2)	疲労	7 (4.2)	2 (1.2)	発熱	5 (3.0)	0	貧血	4 (2.4)	0	掻痒症	4 (2.4)	1 (0.6)
	有害事象 (165 例)	副作用 (165 例)																																																												
全体	124 (75.2)	48 (29.1)																																																												
頭痛	48 (29.1)	6 (3.6)																																																												
不眠症	22 (13.3)	11 (6.7)																																																												
下痢	22 (13.3)	5 (3.0)																																																												
回転性めまい	21 (12.7)	6 (3.6)																																																												
倦怠感	20 (12.1)	2 (1.2)																																																												
咳嗽	18 (10.9)	2 (1.2)																																																												
食欲不振	17 (10.3)	4 (2.4)																																																												
嘔吐	14 (8.5)	6 (3.6)																																																												
無力症	13 (7.9)	1 (0.6)																																																												
悪心	11 (6.7)	5 (3.0)																																																												
悪寒	11 (6.7)	4 (2.4)																																																												
多汗症	10 (6.1)	3 (1.8)																																																												
腹痛	10 (6.1)	2 (1.2)																																																												
筋肉痛	8 (4.8)	2 (1.2)																																																												
疲労	7 (4.2)	2 (1.2)																																																												
発熱	5 (3.0)	0																																																												
貧血	4 (2.4)	0																																																												
掻痒症	4 (2.4)	1 (0.6)																																																												

2) 外国第Ⅲ相臨床試験 (A2403 試験) ⁴⁾

目的：小児におけるアルテメテル・ルメファントリン配合錠の安全性及び有効性を評価する。

試験実施国	アフリカ	
試験期間	2002年7月～2003年2月	
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験	
対象	体重5kg以上25kg以下の小児で、合併症のない急性熱帯熱マラリア患者310例	
試験方法	<p>本剤（アルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 配合錠）を初回、初回投与後 8、24、36、48 及び 60 時間の計 6 回、体重で調整した用量*を投与 *体重 5kg 以上 15kg 未満：1 錠、15kg 以上 25kg 以下 2 錠（1 回あたり）</p> <p>可能な限り、食事又は飲料（ブイヨン又は牛乳等）とともに投与した。錠剤の投与が困難な小児には、粉碎して投与することを可能とした。投与後 2 時間以内に嘔吐した場合、その分の治験薬を再投与した。再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能とした。</p>	
評価項目	<p>主要評価項目：安全性</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、臨床検査、心電図</p> <p><u>有効性</u> 投与 7 日後、14 日後、28 日後の治癒率、原虫消失時間、発熱消失時間</p> <p><u>薬物動態</u> 本剤投与時のルメファントリンの薬物動態</p> <p>投与 28 日後の治癒率は、治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し、かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者の割合とした。 評価時に顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫が認められた場合、ベースラインと再感染時の血液検体を PCR 法により比較し、新規感染か再燃かを判別した。投与 28 日後の治癒率は、新規感染を「治癒（有効）」、再燃を「無効」として取り扱った結果（PCR corrected）を算出した。</p>	
解析方法	<p><u>有効性</u> 投与 28 日後の治癒率（PCR corrected 及び Non-PCR corrected）は ITT 集団を主要解析対象集団として解析し、評価可能集団を対象に補助的な解析を行った。Pearson-Clopper 法を用いて 95%信頼区間を算出した。有効性評価項目は、全体及び体重別に記述統計量を用いて要約した。</p>	
結果	安全性	<p>安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。</p> <p>有害事象は、72.6% (225/310 例) [5kg 以上 10kg 未満 75.3% (116/154 例)、10kg 以上 15kg 未満 71.8% (79/110 例)、15kg 以上 25kg 以下 65.2% (30/46 例)] に認められ、副作用は 24.5% (76/310 例) [5kg 以上 10kg 未満 27.3% (42/154 例)、10kg 以上 15kg 未満 25.5% (28/110 例)、15kg 以上 25kg 以下 13.0% (6/46 例)] に認められた。いずれかの集団で 5%以上に認められた有害事象及び副作用は下表の通りであった。</p> <p>死亡は、1 例（10kg 以上 15kg 未満、重症胃腸炎）に認められたが、本剤との関連は否定された。</p> <p>死亡以外の重篤な有害事象は 3 例 [5kg 以上 10kg 未満 2 例（痙攣、マラリア及びウイルス性肝炎各 1 例）、10kg 以上 15kg 未満 1 例（蕁麻疹、原発性異型肺炎)] に認められ、蕁麻疹以外は本剤との関連は否定され、転帰は、マラリア及びウイルス性肝炎が未回復、その他の事象は回復であった。中止に至った有害事象は 1 例（10kg 以上 15kg 未満、蕁麻疹）であり本剤との関連は否定されなかったが、転帰は回復であった</p>

いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象				副作用			
	全 体 (310 例)	5kg 以上 10 kg未満 (154 例)	10 kg以上 15 kg未満 (110 例)	15 kg以上 25kg 未満 (46 例)	全 体 (310 例)	5kg 以上 10 kg未満 (154 例)	10 kg以上 15 kg未満 (110 例)	15 kg以上 25kg 未満 (46 例)
全 体	225(72.6)	226(75.3)	79(71.8)	30(65.2)	76(24.5)	42(27.3)	28(25.5)	6(13.0)
咳 嗽	77(24.8)	44(28.6)	28(25.5)	5(10.9)	3(1.0)	2(1.3)	1(0.9)	0
貧 血 N O S	71(22.9)	41(26.6)	21(19.1)	9(19.6)	15(4.8)	8(5.2)	6(5.5)	1(2.2)
嘔 吐 N O S	45(14.5)	25(16.2)	12(10.9)	8(17.4)	14(4.5)	10(6.5)	0	4(8.7)
食欲不振	37(11.9)	17(11.0)	15(13.6)	5(10.9)	2(0.6)	2(1.3)	0	0
下 痢 N O S	33(10.6)	20(13.0)	10(9.1)	3(6.5)	11(3.5)	5(3.2)	5(4.5)	1(2.2)
マラリア N O S	30(9.7)	15(9.7)	11(10.0)	4(8.7)	0	0	0	0
肝腫大	27(8.7)	10(6.5)	12(10.9)	5(10.9)	0	0	0	0
脾 腫	26(8.4)	11(7.1)	13(11.8)	2(4.3)	0	0	0	0
気道感染 N O S	25(8.1)	19(12.3)	6(5.5)	0	0	0	0	0
発 疹 N O S	20(6.5)	13(8.4)	7(6.4)	0	9(2.9)	6(3.9)	3(2.7)	0
鼻 炎 N O S	19(6.1)	13(8.4)	6(5.5)	0	0	0	0	0
上 気道 感 染 N O S	15(4.8)	6(3.9)	5(4.5)	4(8.7)	0	0	0	0
好酸球 増加症	13(4.2)	7(4.5)	6(5.5)	0	12(3.9)	6(3.9)	6(5.5)	0
下 気道 感 染 N O S	12(3.9)	9(5.8)	2(1.8)	1(2.2)	0	0	0	0
発 熱	12(3.9)	4(2.6)	7(6.4)	1(2.2)	0	0	0	0
便 秘	11(3.5)	5(3.2)	6(5.5)	0	5(1.6)	2(1.3)	3(2.7)	0
腹 痛 N O S	7(2.3)	1(0.6)	2(1.8)	4(8.7)	2(0.6)	0	2(1.8)	0
頭 痛	6(1.9)	0	2(1.8)	4(8.7)	0	0	0	0

例数 (%)

有効性

投与 28 日後の治癒率 (PCR corrected)

ITT 集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。

ITT 集団

	全 体
例数	310 例
治癒率 (PCR corrected) 、% (例数)	93.9 (291/310)
95%信頼区間、%	[90.6 - 96.3]

体重別治癒率 (5kg 以上 25kg 未満)

ITT 集団	5kg 以上 10kg 未満	10kg 以上 15kg 未満	15kg 以上 25kg 未満
例数	154 例	110 例	46 例
治癒率 (PCR corrected) 、%	94.2	93.6	93.5
(例数)	(145/154)	(103/110)	(43/46)
95%信頼区間、%	[89.2 - 97.3]	[87.3 - 97.4]	[82.1 - 98.6]

95%信頼区間は、Pearson Clopper 法より算出した

評価可能集団は、ベースラインに熱帯熱マラリアと診断され、かつ投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者で、試験期間中に本剤以外の他の抗マラリア薬を使用していない被験者。投与 28 日以前に「効果不十分」により試験を中止した被験者を含む。

評価可能集団

	全体
例数	300 例
治癒率 (PCR corrected) 、% (例数)	96.7 (289/299)
95%信頼区間、%	[93.9 - 98.4]

95%信頼区間は、Pearson Clopper 法より算出した

体重別治癒率 (5kg 以上 25kg 未満)

評価可能集団	5kg 以上 15kg 未満	15kg 以上 25kg 未満
例数	256 例	41 例
治癒率 (PCR corrected) 、% (例数)	96.9 (248/256)	95.1 (39/41)
95%信頼区間、%	[93.9 - 98.6]	[83.5 - 99.4]

95%信頼区間は、Pearson Clopper 法より算出した

3) 熱帯熱マラリアと非熱帯熱マラリアの混合感染患者に対する有効性

成人及び小児の合併症のない熱帯熱マラリア患者を対象とした外国臨床試験 (A026、A028、A2401、B2303 試験) において、30 例の非熱帯熱マラリアとの混合感染が認められ (三日熱マラリア 22 例、四日熱マラリア 6 例、卵形マラリア 2 例)、このうち治癒中止例の 1 例を除く 29 例における投与 28 日後の治癒例数は下表の通りであった。

試験	非熱帯熱マラリアの種類	被験者	投与 28 日後の治癒例数
A026 試験	三日熱マラリア	成人	2/3 例
		小児	1/2 例
A208 試験	三日熱マラリア	成人	10/12 例
		小児	1/2 例
A2401 試験	三日熱マラリア	成人	2/2 例
	四日熱マラリア	成人	5/6 例
B2303 試験	卵形マラリア	12 歳以下	2/2 例

感染したマラリア原虫の種類 (三日熱、四日熱又は卵形マラリア) に関わらず、29 例全てで本剤の初回投与から 3 日以内に非熱帯熱マラリア原虫が消失した。一方、マラリア原虫消失後の観察期間中に 6 例 (三日熱マラリア 5 例及び四日熱マラリア 1 例) に非熱帯熱マラリア原虫が再度確認されたが、プリマキン又はクロロキンの投与により消失した。いずれも PCR 検査を実施していないため再燃と新規感染の判別は不明であった。三日熱マラリア原虫は肝細胞内でヒプノゾイトとして持続感染している原虫の再活性化により再発するが、本剤は赤血球サイクルのマラリア原虫を殺滅する一方で肝細胞内のヒプノゾイトに対しては効果がないと考えられ、三日熱マラリアが再確認された 5 例はヒプノゾイトによる再発であった可能性がある。

〈参考〉日本人での使用経験

国内における本剤の使用経験については熱帯病治療薬研究班により蓄積され、「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」平成 26 年度分担報告書及び公表論文で報告されている。なお、公表論文の一部データは、分担報告書のデータに含まれる。

1) わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築、平成 26 年度分担報告書⁷⁾

本報告は、2003 年 4 月～2015 年 3 月までに熱帯病治療薬研究班の薬剤使用機関でアルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 配合錠 (AL 配合錠) が投与されたマラリア患者に関するレトロスペクティブ研究である。

効果解析対象は 50 例であり、その平均年齢は 38 歳 (18～67 歳) であった。熱帯熱マラリアは 43 例で、その中で日本人は 27 例 (男性 22 例、女性 5 例) であった。外国人は 16 例で、性別では男性 15 例、女性 1 例であった。熱帯熱マラリアのうち重症マラリア (WHO マラリア治療ガイドライン (第 2 版、2010 年) の診断基準に準拠) は 10 例で、その中で日本人は、9 例 (男性 7 例、女性 2 例) であり、外国人は 1 例であった。三日熱マラリアは 4 例 (混合感染含む) であり、日本人 3 例 (全て男性)、米国人 1 例 (女性) であった。卵形マラリアは 2 例 (混合感染含む) で、ともに日本人 (男性、女性各 1 例) で、四日熱マラリアの 1 例は日本人男性であったが、意識障害を生じて重症マラリアと判定された。副作用解析症例は、上記の効果解析対象 50 例に 1 例が加わり、計 51 例であった。

〈有効性〉

有効性については、AL 配合錠 (1 回 4 錠、6 回投与) が使用された非重症熱帯熱マラリア患者 33 例 (全例 18 歳以上、熱帯熱及び三日熱マラリアの混合感染 1 例、熱帯熱及び卵形マラリアの混合感染 1 例を含む) を対象とした。このうち日本人は 18 例であった。投与 28 日後の治癒率は全例で 91% (30/33 例)、日本人で 83.3% (15/18 例) であった。再燃を来した 3 例 (いずれも日本人男性患者) のうち、ウガンダ又はタンザニアでの感染が推定された 1 例は熱帯熱マラリアと卵形マラリアの混合感染で、AL 配合錠による治療後に熱帯熱マラリアの再燃が確認され、再燃に対しアトバコン・プログアニル合剤、後療法としてプリマキンが追加投与された。シエラレオネで感染した 1 例にはアトバコン・プログアニル合剤が投与された。残りの 1 例はタンザニアで感染したが再燃後の治療は不明であった。

重症熱帯熱マラリア患者 10 例では、投与 28 日後の治癒率は全例で 80% (8/10 例)、日本人で 77.8% (7/9 例) であった。重症マラリア該当項目としては高原虫血症 (赤血球感染率高値) が多かった。国籍では 1 例以外は日本人であり、推定感染地はインドの 1 例以外はアフリカであった。再燃を来した 2 例 (いずれも日本人) で、その中の 1 例の赤血球感染率は 32% と高く、肝障害も生じて重症度が高かった。他の再燃例では赤血球感染率 2.7% であったが、体重が 83kg と多かった。

非熱帯熱マラリア患者については、三日熱マラリアの 4 例 (混合感染含む、日本人 3 例)、卵形マラリアの 2 例 (混合感染含む、全て日本人)、四日熱マラリアの 1 例 (重症マラリア、日本人) は全て治癒し、三日熱/卵形マラリアでは後療法としてプリマキンが投与されたが、再発は報告されていない。

〈安全性〉

安全性については、AL 配合錠による単独治療が行われ治療報告書が熱帯病治療薬研究班に提出された患者 (副作用により 6 回投与を完了しなかった患者も含む) を副作用解析対象とした。副作用解析対象となった日本人患者は 33 例 (全例 18 歳以上、熱帯熱マラリア 27 例、三日熱マラリア 3 例、卵形マラリア 2 例、四日熱マラリア 1 例、重症マラリア患者を含む) で、このうち熱帯熱マラリア患者 6 例 (うち 3 例は重症マラリア) に副作用が報告された。内訳は、遅発性溶血性貧血 3 例、肝障害 2 例、血小板減少、悪心・嘔吐各 1 例であった。遅発性溶血性貧血 (AL 配合錠投与開始後 7 日を過ぎて原虫が消失している 2 時点において Hb 値の 10% 超の低下、及び LDH の 10% 超の上昇と定義) を発現した 3 例は、いずれも重症マラリア患者であった。肝障害の 2 例は、いずれも AST は 5～6 日目に最大値 (122 IU/L、131 IU/L) となり、8 日目には減少 (88 IU/L、40IU/L) したが、ALT は 8 日目まで増加傾向にあった。血小板減少発現

例の血小板数は 2 日目に減少 (2.9 万個/ μ L) し、いったん 17 日目に増加 (26.5 万個/ μ L) した後再度 22 日目に減少 (3.5 万個/ μ L) したが、その後は無処置で回復した (26 日目で 20 万個/ μ L)。悪心・嘔吐は 1 日目に発現し、メトクロプラミドの投与により改善した。

なお、AL 配合錠と他の抗マラリア薬との併用投与により副作用解析対象例から除かれた日本人患者 2 例 (マラリア原虫種は不明) で遅発性溶血性貧血が発現した。2 例とも重症マラリアであった。1 例 (27 歳、女性、体重 56kg、赤血球感染率 4.5%) はキニーネ経口薬及びドキシサイクリンをそれぞれ 1 回投与した後に AL 配合錠が投与され、9 日目から 12 日目にかけて遅発性溶血性貧血の悪化がみられた。別の 1 例 (29 歳、女性、体重 54kg、赤血球感染率 12%) はアテスネート坐薬及びキニーネ注射薬をそれぞれ 1 回投与した後に AL 配合錠が投与され、7 日目から 12 日目にかけて遅発性溶血性貧血がみられた。

2) 公表論文⁸⁾

2005 年 10 月 1 日～2013 年 3 月 31 日に、国立国際医療研究センターを受診しマラリアと診断され、アルテメテル・ルメファントリン 20/120mg 配合錠 (AL 配合錠) が使用された日本人症例 19 例 (年齢中央値 29 歳、範囲 18～53 歳、熱帯熱マラリア 18 例、三日熱マラリア 1 例) に関する報告である。3 例が予防内服 (ドキシサイクリン 1 例、メフロキン 1 例、クロロキン/プログアニル 1 例) をしていたが、いずれも滞在中に内服を中断していた。原虫寄生率は 0 (PCR 法でのみ陽性) ～27.7% (中央値 0.72%)、寄生原虫数は 0～1,263,100/ μ L (中央値 33,500/ μ L) に分布した。

〈有効性〉

AL 配合錠による単独治療が行われた熱帯熱マラリア患者は 19 例中 10 例で、本剤投与 28 日後の治癒率は 80% (8/10 例) であった。投与 28 日以内に再燃した 2 例は、いずれも再燃時に AL 配合錠による追加治療が行われ、最終的には全例が治癒した。再燃例 (2 例) は非再燃例 (8 例) と比較して、原虫寄生率が 高く (再燃例 4.05% vs 非再燃例 0.24%、 $p=0.044$)、原虫消失時間が長かった (再燃例 55.5 時間 vs 非再燃例 31.5 時間、 $p=0.044$)。

19 例のうち 8 例において、AL 配合錠投与前に他の抗マラリア薬が使用されていた。5 例にアテスネート坐薬 (Plasmotrim Rectocaps; Mepha 社)、2 例にアテスネート静注製剤 (中国桂林製薬社)、1 例にグルコン酸キニーネ注 (Quinimax; Sanofi-Aventis 社)、1 例にメフロキン錠 (メファキン「ヒサミツ」錠 275; 久光製薬) が使用されており、1 例は現地で処方されたアテスネート錠を内服していた。また、このうち 2 例は AL 配合錠に加えてドキシサイクリン (ビブラマイシン; ファイザー) が併用されていた。三日熱マラリアの 1 例では AL 配合錠の投与後にプリマキンによる根治療法が行われた。

〈安全性〉

安全性については、19 例中 4 例 (21.1%) に副作用が発現した。内訳は肝機能障害及び嘔気各 2 例、黒水熱、嘔吐及び全身倦怠感各 1 例 (重複含む) であった。黒水熱を発現した 1 例は重症マラリア患者で、アテスネート坐薬及びグルコン酸キニーネ注射薬をそれぞれ 1 回投与した後に AL 配合錠が投与され、経過中に黒水熱が発現した。

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査 (実施)

使用実態下での本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集し検討する。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アルテメテル：artemisinin、artemisinin 誘導体 (artesunate、arteether)
ルメファントリン：メフロキン、クロロキン

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

マラリア原虫は、メスのハマダラカ内で有性生殖により増殖した後、スポロゾイト (sporozoite) と呼ばれる孢子小体を形成し、ハマダラカの刺咬時に唾液とともにヒト体内に入る。ヒト体内では、スポロゾイトはただちに肝細胞に侵入し、通常 1~3 週間ほどかけてメロゾイト (merozoite、分裂小体) に分裂・増殖した後、メロゾームとして肝細胞に蓄積され、メロゾーム破裂後、血液中に放出されたメロゾイトは赤血球に侵入する。赤血球内のメロゾイトは、環状体 (ring form)、トロフォゾイト (trophozoite、栄養体) を経て、シズント (schizont、分裂体) へと形態を変えながら成熟し新たなメロゾイトを放出する。放出されたメロゾイトは新たな赤血球に侵入し、このサイクルを繰り返す。一部のメロゾイトは、生殖母体となり、刺咬時にハマダラカに移行する。三日熱マラリア原虫と卵形マラリア原虫の一部は肝臓に休眠体 (ヒプノゾイト、hypnozoite) として残り、再発の原因となる^{9,10)}。

赤血球内のマラリア原虫は、寄生胞膜に包まれて存在し、赤血球中のヘモグロビンを取り込み食胞で消化する。この時、ヘモグロビンの分解過程で中間体としてヘムが生成されるが、ヘムはマラリア原虫にとって毒性があるため、ヘムを重合し毒性のないヘモジンとして食胞内に蓄積する¹¹⁾。

作用機序は、明らかとなっていないが、アルテメテルとルメファントリンは、赤血球に侵入したトロフォゾイトからシズントのマラリア原虫に対して抗マラリア原虫活性を有すると考えられている。

2) 作用機序

アルテメテル及びルメファントリンの正確な作用機序は明らかにされていないが、現在までに得られている薬理学的作用の知見は下記の通りである。

アルテメテル：

その活性代謝物である dihydroartemisinin (DHA) とともに以下の作用が示唆されている。

- 1) マラリア原虫細胞食胞で生成されるヘムとの反応で生じたフリーラジカルによるマラリア原虫の傷害¹²⁻¹⁴⁾
- 2) マラリア原虫の小胞体型カルシウムポンプ PfATP6 の阻害¹⁵⁾
- 3) ミトコンドリア膜電位の脱分極誘発による機能抑制作用^{16,17)}

ルメファントリン：

食胞でのヘムからヘモジンへの重合過程を阻害することで、マラリア原虫にとって有害なヘムを蓄積し抗マラリア活性を発揮することが示唆されている¹⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 熱帯熱マラリア原虫に対する *in vitro* 抗マラリア原虫活性

①アルテメテル (*In vitro*)^{19, 20)}

パプアニューギニア及びアフリカのマラリア患者由来の熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum*) 株に対し、アルテメテル及びその活性代謝物である DHA は抗マラリア原虫活性を示した (IC₅₀ 値はそれぞれ約 6~10 及び 4~5nM)。

<i>P. falciparum</i> に対する抗マラリア原虫活性		アルテメテル	DHA
パプアニューギニア臨床分離株 *1	(n)	(48)	(50)
	IC ₅₀ (nM)	5.7	5.2
アフリカ臨床分離株 *2	(n)	(28)	(28)
	IC ₅₀ (nM)	10.3	3.62

(方法)

*1 2011~2013年にパプアニューギニアで熱帯熱マラリア患者(複合感染なし)より *P. falciparum* が寄生した赤血球を分離し、原虫寄生率 0.5~1%、ヘマトクリット値 1%となるよう調製した赤血球混合培地をマイクロプレートに播種し、種々の濃度の被験薬を添加して 48 時間培養し IC₅₀ 値を算出した。

*2 サハラ以南のアフリカからカナダに帰国後にマラリアと診断された患者より *P. falciparum* に寄生した赤血球を分離し、分離直後に試験する場合は原虫寄生率 0.05~0.2%、ヘマトクリット値 1.5%、赤血球を保存後に試験する場合にはそれぞれ 1~1.2%及び 0.5%となるよう調製した赤血球混合培地をマイクロプレートに播種した。種々の濃度の被験薬を添加して 37°C で 72 時間培養し IC₅₀ 値を算出した。

②ルメファントリン (*In vitro*)³⁾

ルメファントリン及びその活性代謝物である desbutyl-ルメファントリンは、実験室適応株であるクロロキン耐性 *P. falciparum* F-32 株(タンザニア分離株)、クロロキン耐性 FCR-3 株(ガンビア分離株)及びクロロキン低感受性 K-1 株(タイ分離株)に対し抗マラリア原虫活性を示した (EC₅₀ 値はそれぞれ約 1.2~1.8 及び 0.7~1.3nM)。なお、培養条件等の方法は③に準じた。

<i>P. falciparum</i> に対する抗マラリア原虫活性		ルメファントリン	desbutyl-ルメファントリン
クロロキン耐性 F-32 株 (タンザニア分離株)	EC ₅₀ (nM)	1.765	1.037
クロロキン耐性 FCR-3 株 (ガンビア分離株)	EC ₅₀ (nM)	1.235	0.7064
クロロキン低感受性 K-1 株 (タイ分離株)	EC ₅₀ (nM)	1.675	1.261

③アルテメテル及びルメファントリン併用 (*In vitro*)²¹⁾

アルテメテル及びルメファントリンは、実験室適応株であるクロロキン・ピリメタミン耐性 *P. falciparum* T-996 株 (タイ分離株)、及びクロロキン耐性・ピリメタミン低感受性 LS-21 株 (インド分離株) のいずれに対しても広範囲の用量の組み合わせで原虫阻害率 90%以上を示した。アルテメテル・ルメファントリンの配合比 100 : 1、30 : 1、10 : 1、3 : 1、1 : 1、1 : 3、1 : 10、1 : 30、1 : 100 のうち、10 : 1~1 : 30 の間で相加作用を示した。

アルテメテル (nM)	原虫寄生阻害率 (%)							
	ルメファントリン (nM)							
	0.01	0.03	0.1	0.3	1	10	30	100
T-996 株								
0.01	11.5	14.0	22.5	30.0	39.5	39.0	49.5	93.0
0.03	20.0	26.0	36.5	38.0	47.5	50.0	64.5	97.5
0.1	44.5	45.5	37.5	50.0	65.5	64.0	74.5	100.0
0.3	51.5	55.0	52.0	63.5	77.5	82.0	85.5	100.0
1	62.5	64.0	70.5	79.5	83.5	84.0	90.0	100.0
3	75.5	67.0	79.5	85.0	94.0	92.0	94.0	100.0
10	95.5	97.5	98.5	97.5	100.0	94.5	100.0	100.0
30	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
100	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
LS-21 株								
0.01	9.5	13.5	15.5	29.5	36.0	37.5	63.0	96.0
0.03	25.0	27.0	32.5	39.0	43.0	49.0	79.0	97.0
0.1	37.0	40.0	49.5	44.0	54.5	51.5	86.5	100.0
0.3	41.5	55.5	57.0	57.0	70.5	63.0	84.0	100.0
1	65.5	73.5	67.5	71.5	81.5	79.0	95.0	100.0
3	86.0	89.0	87.0	93.5	90.5	88.5	97.5	100.0
10	95.5	100.0	98.0	95.5	100.0	98.0	100.0	100.0
30	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
100	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

(方法)

T-996 株及び LS-21 株に対する抗マラリア原虫活性を検討するため、原虫寄生率 0.4~0.5%、ヘマトクリット値が 5%となるよう調製した赤血球混合培地をマイクロプレートに播種した後、終濃度が 0.01~100nM の範囲内となるよう組み合わせたアルテメテル及びルメファントリンを添加し、低酸素濃度下、37.5°Cで 48 時間培養した。ギムザ法により相対原虫寄生率から EC 値を算出した。

また、被験薬添加群の原虫寄生阻害率は、顕微鏡下で塗抹標本における *P. falciparum* 寄生及び非寄生赤血球を計数し、薬剤非添加群の原虫寄生率を C、被験薬添加群の原虫寄生率を Z として次の式により算出した。

$$\text{原虫寄生阻害率} = 100 \times (1 - Z/C)$$

2) 非熱帯熱マラリア原虫に対する抗マラリア原虫活性 (*in vitro*)²²⁻²⁵⁾

ヒト三日熱マラリア原虫 *P. vivax* の実験室株及び臨床分離株に対し、アルテメテル及びルメファントリンは抗マラリア原虫活性を示し、熱帯熱マラリア原虫 *P. falciparum* 臨床分離株に対する抗マラリア原虫活性と大きな差異は認められなかった。

P. vivax に対する各種薬剤の抗マラリア原虫活性

分離地域 (分離年)	株数	薬剤	IC ₅₀ (nmol/L)
実験室株 (-)	3	アルテメテル	1.7
タイ (2001 年)	21	ルメファントリン	12
タイ (2001 年)	53		17.6
インドネシア (2004 年)	54		19.3

3) *in vivo*抗マラリア原虫活性³⁾

①マウスでの検討

げっ歯類マラリア原虫 *P.berghei* K173 N 株を感染させた赤血球 1×10^7 個/0.2 mL を腹腔内投与することにより作製したマラリア感染マウスを用い、感染赤血球投与日よりアルテメテル、ルメファントリン及びアルテメテル・ルメファントリンの各種用量を1日1回4日間経口投与し、抗マラリア原虫活性を評価した。

その結果、4日目における原虫寄生阻害率は、アルテメテル 4mg/kg/日で 82.1%、ルメファントリン 2mg/kg/日で 91.7%、アルテメテル・ルメファントリンの複数の用量の組み合わせで 95%以上であった。

②サルでの検討

サルマラリア原虫 *P.knowlesi* のクロロキン感受性 Nuri 株を感染させた赤血球 5×10^8 個を、アカゲザルに静脈内投与してマラリア感染サルを作製し、投与開始時の原虫寄生率が 90%低下及び完全消失（100%低下）するまでに要する時間で抗マラリア原虫活性を評価した。その結果、アルテメテル・ルメファントリンを48時間までに4回投与した群では48.0~56.0時間で血中マラリア原虫が完全消失し、再燃も認められなかった。

被験薬	投与量 (mg/kg)		投与時間	90%低下時間 (時間)	100%低下時間 (時間)	治癒 (n)	再燃 (n)
	アルテメテル	ルメファントリン					
アルテメテル	2	-	0, 12, 24, 48	20.9±10.1	未達	0	-
ルメファントリン	-	12		52.4±18.2	96.0±12.0	2	1
	-	16		23.6±7.4	84.0±12.0	1	2
アルテメテル・ルメファントリン	2	8	0, 24, 48, 72	19.0±1.1	48.0±0.0	3	0
	2	8		20.0±2.9	71.0±12.0	2	1
	2	12	0, 12, 24, 48	20.0±1.9	56.0±13.9	3	0

(方法)

被験薬は、原虫寄生率が 3~5%に達した時点で被験薬の投与を開始し（0時間）、その12~48時間後（一部24~72時間後）に経口投与した。投与開始後は血液塗末検査（ギムザ法）を3回目の陰性判定となるまでは12時間毎、その後は15日目まで24時間毎、15日目以降105日目までは48時間毎に実施した。各群 n=3

4) 薬剤耐性²⁶⁾

① *in vitro*試験

タイで分離されたクロロキン耐性 *P.falciparum* K1 株を、アルテメテル、ルメファントリン及びアルテメテル・ルメファントリンをそれぞれの IC₅₀ 値に相当する濃度を含有する培地で培養し、原虫寄生率が 1%となるよう 2~3 日間隔にて被験薬含有培地で希釈することで薬剤耐性の誘発が検討されたが、アルテメテル、ルメファントリン及びアルテメテル・ルメファントリンに対する *P.falciparum* K1 株の感受性は低下しなかった。

② *in vivo*試験

i) 2%再発法による耐性誘導（マウスでの検討）

アルテメテル、ルメファントリン及びアルテメテル・ルメファントリンに対するマラリア原虫の耐性発現の可能性を、寄生率 2%到達時間を指標とした継代法（2%再発法）により検討した。被験薬を投与した雄性マウスに *P.berghei* NS 株を感染させた赤血球を接種し、原虫寄生率が 2%に達した時点で継代接種を繰り返すと原虫寄生率が 2%に達するまでの時間（以下 2%到達時間）が短縮される。被験薬を1日1回4日間連続投与し、継代を繰り返したときの寄生抑制効果の ED₅₀ 値を算出し、継代株の感受性を親株と比較した。

その結果、アルテメテルでは 29 継代目までに 2%到達時間が短縮されたが、ED₅₀ 値は親株と大差なく、耐性は確認されなかった。一方、ルメファントリンについては、7 継代目までに 2%到達時間が著明に短縮され、ED₅₀ 値の比較でも親株と比べ耐性株（7あるいは18継代目）の感受性はそれぞれ 1/4 及び 1/90

に低下した。なお、アルテメテル・ルメファントリン（用量比は 1:6）については、ED₅₀ 値は両株間（親株と 18 継代目）で大きな差はなく、耐性は認められなかった。

ii) 最高寄生率株の継代による耐性誘導（マウスでの検討）

P. berghei K173 N 株を感染させた赤血球を雄性 KM マウスに接種し、最も原虫寄生率が高かったマウスの赤血球を次のマウスへの継代を繰り返すことで耐性を誘導した。被験薬は感染 3、4 及び 5 日後に 1 日 1 回経口投与し、感染 7 日後に赤血球を次のマウスへ継代した。5 継代毎に 4 日連続投与試験を行い、ED₉₀ 値を算出した結果、20 継代後のアルテメテル、ルメファントリン及びアルテメテル・ルメファントリン（2 : 0.75）の ED₉₀ 値は、初回継代時と比べそれぞれ 6 倍強、200 倍以上及び 2.9 倍に上昇した。アルテメテル・ルメファントリンはそれぞれの単剤投与と比べ耐性の発現する可能性が低いことが示唆された。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な
血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認され
た血中濃度

1) 健康成人単回投与

①A1101 試験¹⁾ (日本人のデータ)

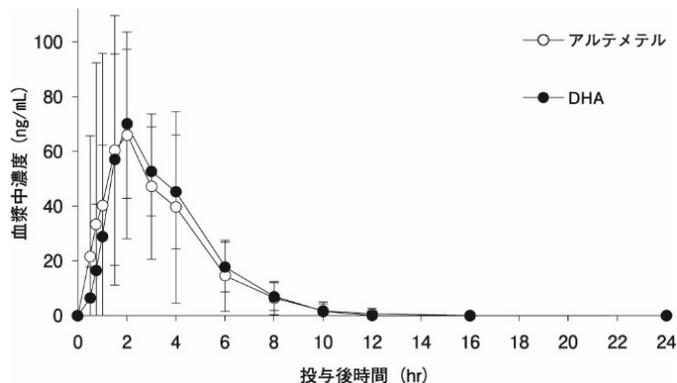
日本人健康成人男性 12 例において、10 時間以上絶食後の朝、高脂肪食 (FDA 推奨の高脂肪食に準じたメニュー、940kcal、脂質 53%) 摂取後 5 分以内に本剤 4 錠 (アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg) を単回経口投与したとき、アルテメテルは速やかに吸収された後、dihydroartemisinin (DHA) に代謝された。一方、ルメファントリンは 1 時間 (中央値) の吸収のラグタイムが認められた。

日本人健康成人男性に本剤 4 錠 (アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg) を食後に単回経口投与したときのアルテメテル、DHA 及びルメファントリンの薬物動態パラメータ

	アルテメテル	DHA	ルメファントリン
C _{max}	90.7±52.3 ng/mL	83.1±24.4 ng/mL	9.84±2.27 µg/mL
AUC _{last}	255±152 ng·h/mL	263±65.7 ng·h/mL	220±63.3 µg·h/mL
AUC _{inf}	280±156 ng·h/mL	283±64.7 ng·h/mL	231±69.6 µg·h/mL
T _{max} *	1.50 h (0.75~4.00)	2.00 h (1.50~4.00)	6.00 h (5.00~12.0)
T _{1/2}	2.09±1.39 h	1.62±0.382 h	87.4±22.0 h

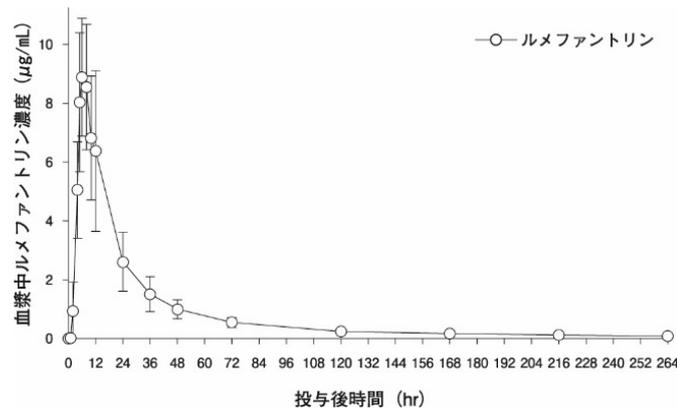
n = 12、平均±標準偏差、*:中央値(範囲)

日本人健康成人男性に本剤 4 錠 (アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg) を食後に単回経口投与した時の血漿中アルテメテル、活性代謝物 DHA 及びルメファントリンの平均血漿中濃度推移



○: 80/480mg (20/120mg 錠を 4 錠) 投与時、アルテメテル

●: 80/480mg (20/120mg 錠を 4 錠) 投与時、DHA



○： 80/480mg（20/120mg錠を4錠）投与時、ルメファントリン

②B2104 試験³⁾（外国人のデータ）

外国人健康成人男性 48 例において、本剤、粉碎製剤各 4 錠（アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg）を、高脂肪食（FDA 標準）摂取後 5 分以内に単回経口投与したときの薬物動態パラメータを下記に示す。

外国人健康成人男性に本剤、粉碎製剤各 4 錠（アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg）を食後に単回経口投与したときのアルテメテル、DHA 及びルメファントリンの薬物動態パラメータ

	アルテメテル	DHA	ルメファントリン
本剤			
C _{max}	83.8±59.7 ng/mL	90.4±48.9 ng/mL	9.8±4.2 µg/mL
AUC ₀₋₄	259±150 ng h/mL	285±98 ng h/mL	243±117 µg h/mL
AUC _{inf}	330±158 ng h/mL	326±103 ng h/mL	281±133 µg h/mL
T _{max} [*]	2.00 h (0.75-6.00)	2.00 h (0.75-6.00)	8.00 h (5.00-12.00)
T _{1/2}	2.25±1.90 h	2.25±1.46 h	119±51 h
粉碎製剤			
C _{max}	48.0±22.2 ng/mL	50.0±18.9 ng/mL	10.8±2.8 µg/mL
AUC ₀₋₄	195±93 ng h/mL	199±84 ng h/mL	291±106 µg h/mL
AUC _{inf}	261±116 ng h/mL	261±84 ng h/mL	316±119 µg h/mL
T _{max} [*]	2.00 h (0.50-6.00)	2.50 h (1.00-8.00)	8.00 h (6.00-12.02)
T _{1/2}	2.71±2.16 h	2.19±1.10 h	115±32 h

n=48、平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

2) 健康成人反復投与（A2101 試験²⁾、外国人のデータ）

外国人健康成人 42 例において、本剤 4 錠（アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg）を、初回（Day1 の標準朝食摂取直後）、初回投与 8 時間後、その後は 1 日 2 回 12 時間毎（朝、夕）に 2 日間、計 6 回投与したとき、アルテメテルは時間依存性の薬物動態プロファイルを示し、C_{max} 及び AUC_{last} の初回投与（Day1）に対する 6 回目投与後（Day3）の比（Day3/Day1）は、アルテメテルでそれぞれ 0.40 及び 0.19、DHA でそれぞれ 1.97 及び 1.20 であった。アルテメテルの血漿中濃度は時間依存的に減少し、DHA は増加すると考えられた。ルメファントリンの消失半減期が長いことから、曝露量は累積する傾向が認められた。

外国人健康成人に本剤 4 錠（アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg）を計 6 回投与したときのアルテメテル、DHA 及びルメファントリンの薬物動態パラメータ

	アルテメテル		DHA		ルメファン トリン
	Day1	Day3	Day1	Day3	
C _{max}	75.7±43.8 ng/mL	29.7±31 ng/mL	91.8±43.6 ng/mL	159±79.3 ng/mL	16.1±6.78 µg/mL
AUC _{last}	215±96.6 ng·h/mL	45.1±46.2 ng·h/mL	259±79.1 ng·h/mL	292±102 ng·h/mL	1270±547 µg·h/mL
T _{max} *	2.50 h (0.50-6.00)	0.75 h ^{a)} (0.50-3.98)	3.00 h (0.75-6.00)	0.98 h (0.73-4.05)	59.97 h (12.0-68.0)
T _{1/2}	1.5±0.4 h ^{b)}	1.4±0.6 h ^{c)}	1.5±0.3 h ^{d)}	1.9±0.6 h ^{e)}	143.3±30.5 h

n=42、平均±標準偏差、*:中央値(範囲)

a) n=40、 b) n=33、 c) n=6、 d) n=35、 e) n=39

3) 13 歳以上のマラリア患者 (A028 試験⁴⁾、外国人のデータ)

13 歳以上かつ体重 35kg 以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者（混合感染含む）164 例に、本剤 4 錠（アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg）を、初回、初回投与 8 時間後、その後は 1 日 2 回 12 時間毎（朝、夕）に 2 日間、計 6 回投与した。入院被験者（25 例）の薬物動態パラメータを表に示す。アルテメテルの血漿中濃度は初回投与後及び最終投与後に速やかに増加し、投与 2 時間後(中央値)に最高濃度に達した。また、アルテメテルの曝露量は初回投与に比べ投与回数とともに減少し、DHA の曝露量は最終投与で増加した。一方、ルメファントリンは初回投与に比べて最終投与で曝露量が増加し、半減期の長さから累積性が考えられた。

外国人マラリア患者に本剤 4 錠（アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg）を計 6 回投与したときのアルテメテル及び DHA の薬物動態パラメータ

	アルテメテル			DHA		
	初回投与後	最終投与後	比#	初回投与後	最終投与後	比#
C _{max}	186±125 ng/mL	66.2±54.3 ng/mL	0.42	101±58 ng/mL	205±102 ng/mL	2.9
AUC _{0-sh}	535±272 ng·h/mL	221±109 ^{a)} ng·h/mL	0.44	320±159 ng·h/mL	604±259 ^{a)} ng·h/mL	2.5
T _{max} *	2.0 h	2.0 h	NA	3.0 h	2.0 h	NA
T _{1/2}	1.6±0.3 ^{b)} h	2.2±1.0 ^{c)} h	MA	1.5±0.5 ^{d)} h	1.6±0.4 ^{b)} h	NA

n=25、平均±標準偏差、*:中央値、#:最終投与後/初回投与後、NA: 該当なし

a) n=22、 b) n=12、 c) n=9、 d) n=8

4) Non-immune マラリア患者 (A2401 試験 PK サブ試験⁶⁾、外国人のデータ)

18 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア（混合感染を含む）患者で、熱帯熱マラリアに対する免疫を持たない non-immune 患者（生後 5 年間又は過去 5 年間にマラリア流行地域に居住せず、過去 5 年間に急性熱帯熱マラリアを診断されたことがない）15 例を対象に、本剤 4 錠（アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg）を初回、初回投与後 8、24、36、48 及び 60 時間の計 6 回、可能な限り脂肪分の高い食品又は飲料とともに投与したときの、ルメファントリン及びその代謝物の薬物動態を評価した結果、ルメファントリンの活性代謝物 desbutyl-ルメファントリンが定量されたが、その AUC はルメファントリンの 1%未満であった。

外国人 non-immune マラリア患者に本剤 4 錠（アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg）を計 6 回投与したときのルメファントリン及び desbutyl-ルメファントリンの薬物動態パラメータ

	ルメファントリン	desbutyl-ルメファントリン
C _{max}	5.72±2.91 (50.8) µg/mL	0.0193±0.0079 (40.7) µg/mL
AUC _{0-t}	272±159 (58.4) µg·h/mL	0.905±0.738 (81.5) µg·h/mL
AUC _{inf}	335±196 ^{a)} (58.5) µg·h/mL	NA
T _{max} [*]	62.42 (12.08-93.50) h	62.67 (50.00-93.50) h
T _{1/2}	26.9±7.19 ^{a)} (31.8) h	75.6±55.1 ^{b)} (72.8) h

n=15、平均±標準偏差 (CV%)、*:中央値 (範囲)、NA: 該当なし、
a) n = 8、b) n = 4

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (A020 試験²⁷⁾、外国人のデータ)

外国人健康成人男性 16 例を対象に、本剤 4 錠（アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg）を空腹時（一晚絶食）または食後（高脂肪食摂取後）に単回経口投与した。高脂肪食摂取後投与時の曝露量は空腹時投与と比較して、アルテメテル及び DHA が約 2 倍、ルメファントリンが約 16 倍であった。

外国人健康成人男性に本剤 4 錠（アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg）を空腹時または食後に単回投与したときのアルテメテル、DHA 及びルメファントリンの薬物動態パラメータ

		空腹時投与	高脂肪食摂取後投与
アルテメテル	C _{max} (ng/mL)	52.3±44.8	103.7±53.4
	AUC _{0-t} (ng/mL)	142.6±110.4	338.4±175.1
	T _{max} [*]	1.25 h (0.5-4)	2 h (1-6)
DHA	C _{max} (ng/mL)	33.3±21.2	49.7±23.3
	AUC _{0-t} (ng/mL)	90.5±49.8	168.8±57.1
	T _{max} [*]	1.5 h (0.5-4)	2 h (1-4)
ルメファントリン	C _{max} (ng/mL)	383.0±152.7	5099.4±1901.7
	AUC _{0-t} (ng/mL)	6806.3±3296.4	107845.3±46980.5
	T _{max} [*]	6 h (6-8)	6 h (6-8)

平均±標準偏差 *中央値 (範囲)

2) 併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

単回投与試験：薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

A1101 試験¹⁾

日本人健康成人男性 12 例を対象に、アルテメテル・ルメファントリン (20mg/120mg) 4 錠を高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの見かけの全身クリアランス (CL/F) はアルテメテル (平均値±標準偏差) 370±190L/h、DHA297±67.6L/h、ルメファントリン 2.25±0.683L/h であった。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他	該当資料なし
VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析	
(1) 解析方法	該当資料なし
(2) パラメータ変動要因	該当資料なし
VII-4. 吸収	<p>1) 吸収部位 該当資料なし</p> <p>2) 吸収率 該当資料なし</p> <p>3) 腸肝循環 該当資料なし</p> <p><参考>動物データ（ラット） 胆管にカニューレ処置した雄性ラットにアルテメテル・ルメファントリン 20mg/kg を経口内投与したとき、投与 72 時間後までに投与量の 58.5%が胆汁から回収され、そのときの主な代謝物は 9a-hydroxy-artemether-9-O-glucuronided（投与量の約 26%）であった。</p> <p>4) バイオアベイラビリティ 該当資料なし</p> <p><参考>動物データ（ラット、イヌ）²⁸⁾ <u>アルテメテル</u> 雄性ラットにアルテメテル 10mg/kg を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 19.7%であった。</p> <p><u>ルメファントリン</u> 雄性イヌにアルテメテル・ルメファントリン 20mg/kg を経口投与したときのルメファントリンの絶対的バイオアベイラビリティは 8~24%であった。</p>
VII-5. 分布	
(1) 血液-脳関門通過性	<p>該当資料なし</p> <p><参考>動物データ（イヌ） <u>アルテメテル</u> 雄性イヌにアルテメテル 20mg/kg/日を 4 週間反復筋肉内投与したとき、アルテメテルは血液脳関門を通過することが確認された。脳脊髄液中アルテメテル濃度は血漿中アルテメテル濃度の約 10%未満であった。</p>

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット、ウサギ)

1) ラット

アルテメテル

妊娠 13 日目のラットに放射性標識したアルテメテル・ルメファントリン 30mg/kg ([³H] -アルテメテルとして 4.29mg/kg) を単回経口投与したとき、経口投与後、胎盤、羊水及び胎児中に放射能が認められ、羊水並びに胎児では投与後 1 時間後に最高濃度に達した。その他の組織についてもすべて投与後 0.5 ~ 8 時間に最高濃度に達した。母体血液中放射能濃度と比べ、胎盤中放射能は高い値を示したが、羊水及び胎児中放射能濃度は低い値であった。胎児組織中放射能の母体血液中放射能に対する比は 0.34~0.74 であり、胎児はアルテメテル又はその代謝物に曝露されていることが示唆された。

ルメファントリン

妊娠 13 日目のラットに放射性標識したアルテメテル・ルメファントリン 30mg/kg ([¹⁴C] -ルメファントリンとして 25.7mg/kg) を単回経口投与したとき、経口投与後、胎盤、羊水及び胎児中に放射能が認められ、羊水並びに胎児では投与 24 時間後に最高濃度に達した。胎児組織中放射能の母体血液中放射能に対する比は 0.004~0.262 と小さいが、胎児はルメファントリンあるいはその代謝物に曝露されていることが示唆された。

2) ウサギ

妊娠 17 日目のウサギにアルテメテル・ルメファントリン 175mg/kg ([¹⁴C] -アルテメテルとして 25mg/kg、 [¹⁴C] -ルメファントリンとして 150mg/kg) を単回経口投与したとき、投与 24 時間後で胎盤、羊水及び胎児中にアルテメテルまたはルメファントリンの放射能が認められた。胎児組織中放射能の母体血液中放射能に対する比は、アルテメテルで 0.50~0.99、ルメファントリンで 0.02~0.03 であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ (ラット、ウサギ)

妊娠ラット及び妊娠ウサギに [³H] -及び [¹⁴C] -アルテメテル又は [¹⁴C] -ルメファントリンを経口投与したとき、投与 24 時間後の乳腺中の放射能が定量可能であったことから、アルテメテル、ルメファントリン及びそれらの代謝物は乳汁中に移行することが考えられた。

(4) 髄液への移行性

「VII-5. (1) 血液-脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

血球移行率 (*In vitro* のデータ) ²⁹⁾

ヒトにおけるアルテメテルの血球移行率は、11%であった。4.6%は非結合型アルテメテルであった。ヒトにおけるルメファントリンの血球移行率は約 8%であった。

<参考>動物データ

1) アルテメテル

雄性アルビノラットにアルテメテル・ルメファントリン 20mg/kg ([³H]-アルテメテルとして 2.86mg/kg) を単回または反復経口投与したときの臓器・組織内放射能濃度を下表に示す。

	放射能濃度 (nmol/g)			
	単回投与後 30分 n=3	単回投与後 24時間 n=3	単回投与後 168時間 n=3	10日間反復投 与後24時間 n=3
血液	3.10	0.67	0.32	3.03
血漿	4.00	0.49	0.07	1.56
赤血球	2.49	0.91	0.47	-
唾液腺	3.38	0.95	0.72	2.92
甲状腺	3.97	1.14	0.60	4.74
食道	16.95	1.14	0.25	3.68
腋窩リンパ節	4.56	1.42	0.48	5.19
胸腺	2.43	0.73	0.48	2.41
肺	2.87	0.64	0.35	2.34
心臓	4.17	1.26	1.02	4.05
大動脈	3.54	0.90	0.37	2.25
肝臓	18.65	3.18	1.67	12.39
膵臓	3.73	0.89	0.62	2.93
脾臓	3.31	1.64	1.39	6.65
副腎	6.84	2.00	1.59	7.89
白色脂肪	2.79	0.24	0.09	0.69
腸間膜リンパ節	3.00	0.59	0.35	2.52
精巣	1.51	0.39	0.18	1.25
前立腺	2.53	0.46	0.22	-
膀胱	5.19	0.62	0.18	2.21
腎臓	10.38	4.47	3.14	15.21
筋肉	1.91	0.29	0.19	1.23
坐骨神経	2.01	0.40	0.19	1.57
骨髄	3.28	0.79	0.45	2.66
皮膚	2.13	0.57	0.29	2.42
褐色脂肪	8.56	3.92	2.58	12.46
ハーダー腺	3.33	0.67	0.18	1.71
眼	1.19	0.18	0.08	0.77
小脳	1.16	0.27	0.17	-
大脳	1.11	0.28	0.20	1.32*
延髄	1.21	0.29	0.20	-
脳下垂体	2.93	0.66	0.44	-
脊髄	1.13	0.21	0.17	-
無腺胃	108.7	4.80	0.40	7.33
腺胃	39.47	2.98	0.93	6.59
小腸	16.71	1.37	0.48	7.08

* : 脳

1nmol/g=298.38Eq/g

2) ルメファントリン

雄性アルビノラットにアルテメテル・ルメファントリン 20mg/kg ([¹⁴C]-ルメファントリンとして 17.1mg/kg) を単回または反復経口投与したときの臓器・組織内放射能濃度を下表に示す。

	放射能濃度 (nmol/g)			
	単回投与後 30分 n=3	単回投与後 24時間 n=3	単回投与後 168時間 n=3	10日間反復投 与後24時間 n=3
血液	2.14	0.35	NS	2.07
血漿	3.75	0.44	0.00	2.18
赤血球	0.57	0.19	NS	1.67
唾液腺	0.45	3.01	0.20	33.9
甲状腺	1.15	5.80	0.28*	47.2
食道	4.85	1.38	0.13*	11.9
腋窩リンパ節	0.66	4.01	0.42	62.1
胸腺	0.26	1.82	0.32	31.6
肺	3.31	6.65	0.24	57.0
心臓	1.82	3.86	0.12	25.8
大動脈	0.19*	0.96	0.19*	10.4
肝臓	24.6	7.02	0.18	47.0
脾臓	0.73	3.97	0.27	40.6
脾臓	5.77	9.29	0.31	66.7
副腎	14.9	44.6	0.96	251
白色脂肪	0.43	2.09	0.36	33.2
腸間膜リンパ節	24.8	6.44	0.46	45.1
精巣	0.13	0.39	0.07	5.73
前立腺	0.25	1.23	0.19	17.5
膀胱	0.42	1.26	0.08	11.6
腎臓	1.39	5.15	0.25	44.1
筋肉	0.11	1.33	0.08	9.49
坐骨神経	0.00	0.78	0.27*	16.11
骨髄	3.03	5.57	0.33	42.2
皮膚	0.16	1.35	0.18	15.8
褐色脂肪	1.61	6.89	1.23	103
ハーダー腺	0.14	1.27	0.19	20.2
眼	0.07	0.34	0.03*	3.81
小脳	0.04*	0.05	0.00	0.85
大脳	0.06*	0.03*	0.01*	0.66
延髄	0.08	0.11	NS	0.99
脳下垂体	1.22	5.98	0.80	55.7
脊髄	0.05	0.00*	NS	0.79
無腺胃	44.7	1.78	0.07	10.2
腺胃	8.98	2.17	0.13	16.0
小腸	4.60	2.39	0.08	14.1

*: 中央値、NS: 定量限界未滿かつ検出限界以上の濃度 1nmol/g=528.95Eq/g

(6) 血漿蛋白結合率

In vitro のデータ²⁹⁾

ヒトにおけるアルテメテル及びルメファントリンの血漿蛋白結合率は 95.4%及び 99.7%であった。DHA の血清蛋白結合率は 47%~76%であった。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

アルテメテル：

アルテメテル (Arm) の主な代謝経路は、水酸化、グルクロン酸抱合、O-脱メチル化（薬理的に活性のある代謝物 DHA）と推定された。なお、DHA は、UGT1A9 及び 2B7 により、 α -DHA-glucuronide に代謝されることが報告されている³⁰⁾。

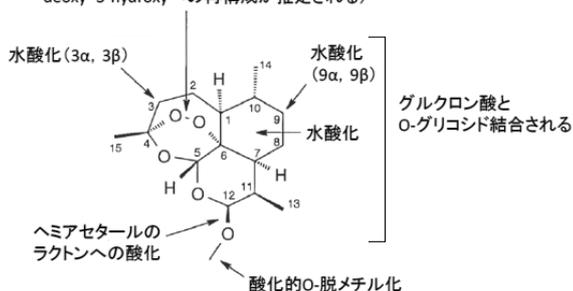
ルメファントリン：

ルメファントリン (Lmf) の主な代謝経路は、N-脱ブチル化 (desbutyl-ルメファントリン、desbutyl-Lmf)、C-水酸化、グルクロン酸抱合と推定された。

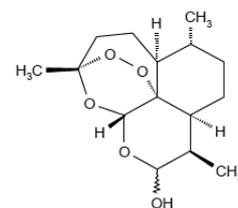
アルテメテル及びルメファントリンはいずれも主として CYP3A4 によって代謝される。³¹⁾

Arm

鉄触媒による開裂→脱酸素反応
(tetrahydrofuran (5員環) ketal acetate 及び deoxy-3-hydroxy への再構成が推定される)

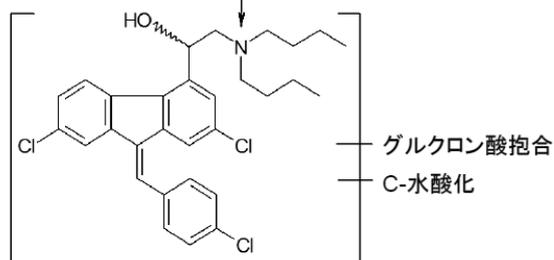


DHA

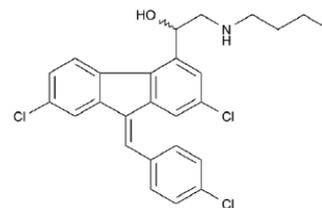


Lmf

N-脱ブチル反応



desbutyl-Lmf



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP等) の分子種、寄与率

1) 代謝酵素 (*in vitro*)³¹⁾

各種動物及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、アルテメテル及びルメファントリンの主な代謝酵素は CYP3A4 であった。

2) 代謝酵素阻害作用 (*in vitro*)

アルテメテル

ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、アルテメテルは CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A の基質の代謝を阻害した (阻害定数 [Ki 値] はそれぞれ 100 超、100 超、38.4 及び 48.5 $\mu\text{mol/L}$)。急性熱帯熱マラリア患者にアルテメテル・ルメファントリン 80/480mg を 6 回投与した際のアルテメテルの C_{max} は 0.623 $\mu\text{mol/L}$ (186ng/mL)であり (A028 試験)⁴⁾、臨床使用時においてアルテメテルによる CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

ルメファントリン

ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、ルメファントリンは CYP2D6 の活性を阻害し、Ki 値は 0.997 $\mu\text{mol/L}$ であった²⁷⁾。急性熱帯熱マラリア患者にアルテメテル・ルメファントリン 80/480mg を 6 回経口投与した際のルメファントリンの C_{max} は 11 $\mu\text{mol/L}$ (5.72 $\mu\text{g/mL}$)であり (A2401 試験)⁴⁾、Ki 値に比べ高値であることから、臨床使用時においてルメファントリンによる CYP2D6 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある。

3) 代謝酵素誘導作用 (*in vitro*)³²⁾

ヒト肝細胞を用いた検討において、アルテメテル (0.025~2.5 $\mu\text{mol/L}$)、DHA (0.07~7 $\mu\text{mol/L}$) 及びルメファントリン (2~200 $\mu\text{mol/L}$) は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A に対して誘導作用を示さなかった。一方、CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) 及び UGT 分子種 (UGT1A9 及び 2B7) に対する DHA の誘導作用がヒト肝細胞を用いて検討された結果、DHA 10 $\mu\text{mol/L}$ により CYP2B6 及び 3A の活性並びに mRNA 発現量が上昇することが報告されている。しかし、急性熱帯熱マラリア患者にアルテメテル・ルメファントリン 80/480mg を 6 回経口投与した際のアルテメテル及び DHA の C_{max} はそれぞれ 0.623 $\mu\text{mol/L}$ (186ng/mL)及び 0.72 $\mu\text{mol/L}$ (205ng/mL)であり (A028 試験)⁶⁾、臨床使用時において、アルテメテル及び DHA による CYP2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

「VI-2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照

VII-7. 排泄

1) 排泄部位および経路

尿中排泄 (B2106 試験³³⁾、外国人のデータ)

外国人健康被験者 (尿中排泄評価例数 16 例) を対象に、アルテメテル・ルメファントリン 80/480mg 配合錠 (粉碎製剤) を高脂肪食摂取直後に単回経口投与したときのアルテメテル、DHA 及びルメファントリンの尿中排泄が検討された。その結果、投与 48 時間後までの尿中排泄について、アルテメテル及びルメファントリンは定量下限未満 (アルテメテル: 5ng/mL、ルメファントリン: 0.05µg/mL) であり、DHA の尿中排泄率 (アルテメテルの投与量に対する割合) は 0.01% 以下であった。

<参考>動物データ (ラット、イヌ)

アルテメテル

雄性ラット及び雄性イヌにアルテメテル・ルメファントリン 20mg/kg (³H)-アルテメテル、又は¹⁴C-アルテメテル) を単回経口投与したとき、放射能は速やかに排泄され、投与後 24 時間までの尿中排泄量は投与量の 41.4% 及び 45.1%、糞中排泄量は 33.5% 及び 26.3% であり、投与後 7 日には投与量のほとんどが回収された。

胆管にカニューレ処置をしたラットに アルテメテル・ルメファントリン 20mg/kg (¹⁴C)-アルテメテルとして 2.86 mg/kg) を経口投与したとき、投与後 72 時間までの胆汁及び尿中にそれぞれ投与量の約 58% 及び約 28% が排泄された。このことから、ラットにおけるアルテメテル及びその代謝物の排泄には、胆汁中排泄の寄与が大きいと考えられた。

ルメファントリン

雄性ラット及び雄性イヌにアルテメテル・ルメファントリン 20mg/kg (¹⁴C)-ルメファントリン) を単回経口投与したとき、投与後 24 時間までの尿中排泄量は投与量の 0.16% 及び 0.26%、糞中排泄量は 88.7% 及び 88.7% であり、投与後 7 日には投与量のほとんどが回収された。

胆管にカニューレ処置をしたラットに アルテメテル・ルメファントリン 1mg/kg (¹⁴C)-ルメファントリンとして 0.86 mg/kg) を静脈内投与したとき、投与後 72 時間までの胆汁及び尿中にそれぞれ投与量の約 39% 及び約 2% が排泄された。このことから、ラットにおけるルメファントリン及びその代謝物の排泄には、胆汁中排泄の寄与が大きいと考えられた。

2) 排泄率

該当資料なし

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

【効能又は効果】

マラリア

【用法及び用量】

通常、体重に応じて 1 回 1 錠～4 錠 (アルテメテル/ルメファントリンとして 20mg/120mg～80mg/480mg) を初回、初回投与後 8 時間、その後は朝夕 1 日 2 回 2 日間 (計 6 回)、食直後に経口投与する。

体重別の 1 回投与量は、下記のとおりである。

5kg 以上 15kg 未満: 20mg/120mg (1 錠)

15kg 以上 25kg 未満: 40mg/240mg (2 錠)

25kg 以上 35kg 未満: 60mg/360mg (3 錠)

35kg 以上: 80mg/480mg (4 錠)

VII-8. トランスポーターに関する情報

*In vitro*薬物トランスポーター阻害作用及び誘導作用^{32, 34)}

アルテメテル及びDHA

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞における P-gp (p-glycoprotein, MDR1) を介した rhodamine123 (5 μmol/L) の輸送は、アルテメテル (1mmol/L) により阻害されなかった。ヒト肝細胞を DHA 1~50μmol/L 存在下で 3 日間インキュベートした結果、P-gp、MRP1 及び MRP2 の発現量に対する DHA の誘導作用は認められなかった。

ルメファントリン

Caco-2 細胞を用いて P-gp を介したジゴキシンの輸送に対するルメファントリンの阻害作用について、ルメファントリン (100 及び 1,000μmol/L) 存在下によりジゴキシンの輸送は低下することが示されたが、濃度依存性は認められなかった。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

小児 (B2303 試験サブ解析⁵⁾、外国人のデータ)

12 歳以下かつ体重 5kg 以上 35kg 未満の熱帯熱マラリア患者 (混合感染含む) を対象として、1 回あたり体重 5kg 以上 15kg 未満の患者には本剤 (アルテメテル・ルメファントリン 20/120mg) を 1 錠、15kg 以上 25kg 未満の患者には 2 錠、25kg 以上 35kg 未満の患者には 3 錠を、それぞれ粉砕して水 10mL に溶解し、初回、初回投与 8 時間後、その後は 1 日 2 回 12 時間毎 (朝、夕) に 2 日間、計 6 回投与 (可能な限り食事とともに投与) したときの、アルテメテル、DHA 及びルメファントリンの体重別の薬物動態パラメータを表に示す。

アルテメテル及び DHA の解析に用いた血漿検体は、初回投与後 1 時間及び 2 時間に 1 例 2 検体ずつ 93 例から採取した。一方、ルメファントリンの解析に用いた血漿検体は、3 回投与後 6 時間、5 回投与後 6 時間、6 回投与後 6 及び 24 時間、7 日目、14 日目のいずれかで 1 例 1 検体ずつ、315 例から採取した。

小児マラリア患者に本剤を粉砕投与 (計 6 回投与) したときのアルテメテル、DHA 及びルメファントリンの薬物動態パラメータ

	5kg 以上 15kg 未満 (1 錠)	15kg 以上 25kg 未満 (2 錠)	25kg 以上 35kg 未満 (3 錠)
アルテメテル 例数	56	29	8
総投与量	11.1±3.54 mg/kg	13.4±1.76 mg/kg	13.2±1.02 mg/kg
アルテメテル C _{max}	188±168 ^{a)} (89) ng/mL	198±179 (90) ng/mL	174±145 (83) ng/mL
DHA C _{max}	54.7±58.9 (108) ng/mL	79.8±80.5 (101) ng/mL	68.4±23.4 (34) ng/mL
ルメファントリン 例数	194	102	19
総投与量	66.7±15.3 mg/kg	82.9±11.0 mg/kg	75.9±7.21 mg/kg
C _{max}	6.13 ^{b)} μg/mL	9.37 ^{c)} μg/mL	21.9 ^{d)} μg/mL
AUC _{last}	577 μg·h/mL	699 μg·h/mL	1150 μg·h/mL

平均±標準偏差 (CV%)、a) n=5、b) n=101、c) n=53、d) n=1

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

【効能又は効果】

マラリア

【用法及び用量】

通常、体重に応じて1回1錠～4錠（アルテメテル／ルメファントリンとして20mg／120mg～80mg／480mg）を初回、初回投与後8時間、その後は朝夕1日2回2日間（計6回）、食直後に経口投与する。

体重別の1回投与量は、下記のとおりである。

5kg以上15kg未満：20mg／120mg（1錠）

15kg以上25kg未満：40mg／240mg（2錠）

25kg以上35kg未満：60mg／360mg（3錠）

35kg以上：80mg／480mg（4錠）

VII-11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"><p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p><p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p><p>2.2 妊婦（妊娠 14 週未満）又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]</p><p>2.3 リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、セイヨウオトギリソウ（St. John's wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、ホスフェニトインを投与中の患者 [10.1、16.7.1 参照]</p></div> <p>（解説）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として設定した。</p> <p>2.2 動物実験の結果⁴⁾から、本剤の器官形成期である妊娠第 1 三半期の投与により重篤な先天性欠損が起こる可能性が示唆されており、妊娠している可能性のある女性を含め、妊娠第 1 三半期である妊娠 14 週未満の患者への投与を避けるため設定した。</p> <p>2.3 本剤の成分であるアルテメテル及びルメファントリンは、いずれも主として CYP3A で代謝される。強力な CYP3A 誘導作用がある薬剤との併用により、本剤の血中濃度が低下し、十分な抗マラリア作用が得られない可能性があるため、強力な CYP3A 誘導作用がある薬剤を投与中の患者への投与は避けるべきであるため設定した。本剤との相互作用の報告がある、強力な CYP3A 誘導作用がある薬剤はリファンピシンのみだが、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）（厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡平成 26 年 7 月 8 日）」に基づき強力な CYP3A 誘導作用がある薬剤を併用禁忌として記載した。</p>
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>8. 重要な基本的注意</p><p>8.1 本剤の使用に際しては、マラリアに関して十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で行うこと。</p></div> <p>（解説）</p> <p>8.1 本剤は、抗マラリア治療薬であることから、一般的な注意として設定した。</p>

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT 延長を起こしやすい患者（先天性 QT 延長症候群のある患者、心疾患のある患者、低カリウム血症や低マグネシウム血症のある患者等）

心電図モニターを行うなど観察を十分に行うこと。本剤は QT 延長を起こすおそれがある。[11.1.1 参照]

(解説)

本剤の外国における臨床試験において、QT 間隔の延長が報告³⁾されており、本剤の使用が QT 間隔の延長のリスクとなりうることから設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、必要に応じて本剤投与開始前に妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与中及び最終投与後最初の月経までの間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

(解説)

妊婦（妊娠 14 週未満）又は妊娠している可能性がある女性は本剤の投与が禁忌であるため、本剤投与前に妊娠の有無を明確にする必要がある。そのため、妊娠する可能性のある女性では、年齢、妊娠している可能性の有無、病状の重篤度等を考慮し、必要に応じて妊娠検査を実施して妊娠の有無を確認するよう設定した。また、本剤投与中は妊娠に関して注意が必要であるため、適切な避妊措置を指導する必要がある。避妊期間は、本剤の成分の血中消失半減期および非臨床試験結果を考慮し、本剤投与中及び最終投与後最初の月経までが推奨される（「VII-1. 血中濃度の推移」、「IX-2. 毒性試験」の項参照）。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠 14 週未満の妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠 14 週以降の妊婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験の結果から、本剤の器官形成期の投与により重篤な先天性欠損が起こる可能性が示唆されている。アルテメテル・ルメファントリン又はアルテメテルの胚・胎児発生に関する試験（ラット及びウサギ）では、臨床曝露量（アルテメテル及び DHA として）の等倍未満となる用量でアルテメテル及びルメファントリンを併用経口投与したとき、早期吸収胚数、総吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加、並びに生存胎児数の減少が報告されている。アルテメテル・ルメファントリンの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）では、臨床曝露量（アルテメテル、DHA 及びルメファントリンとして）の等倍以下となる用量でアルテメテル及びルメファントリンを併用経口投与したとき、妊娠期間の延長、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められたことが報告されている。Artemisinin 系薬物を妊娠動物の器官形成期に投与した動物実験において、胚・胎児死亡及び催奇形性（ラット及びウサギ）、胎児死亡（サル）が報告されている。[2.2、9.4、15.2.1 参照]

(解説)

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」、「VIII-6. (4) 生殖能を有する者」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験において、本剤の乳汁中への移行が示唆されている。

(解説)

動物実験において、本剤の乳汁中への移行が認められているため設定した。また、本剤の成分であるルメファントリンの血中濃度半減期は長いため、投与開始から 28 日後までは乳汁中への移行の可能性が考えられる。

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は体重 5kg 未満の小児に対する臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児、新生児又は体重 5kg 未満の小児に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般に高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下しているので、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与する必要があることから設定した。

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

アルテメテル及びルメファントリンはいずれも主として CYP3A によって代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン (リファジン等) カルバマゼピン (テグレトール等) フェノバルビタール (フェノバル等) フェニトイン (アレビアチン、ヒダントール) リファブチン (ミコブチン) セイヨウオトギリソウ (St.John's wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 ホスフェニトイン (ホストイン) [2.3、16.7.1 参照]	アルテメテル及びルメファントリンの血中濃度が低下し、抗マラリア作用が減弱する可能性がある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用により、アルテメテル及びルメファントリンの代謝が促進される。

(解説)

本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 3A (CYP3A) で代謝されることから、相互作用及び本剤の副作用が増強されるリスクが特に高いと考えられるものについて併用禁忌に設定した。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 キニーネ クラス I a、クラス III の抗不整脈剤 ジソピラミド プロカインアミド キニジン アミオダロン ソタロール等 抗精神病薬 ピモジド クロルプロマジン ハロペリドール等 抗うつ剤 アミトリプチリン イミプラミン等 マクロライド系抗菌剤 エリスロマイシン等 フルオロキノロン系抗菌剤 モキシフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤 フルコナゾール等 等 [16.7.4 参照]	QT 延長 が起こるおそれがある。	本剤は QT 延長 を起こすおそれがあるため、これらの薬剤との併用により QT 延長 及びトルサード・ド・ポアントが起こるおそれがある。
メフロキン [16.7.3 参照]	本剤との併用により、ルメファントリンの血中濃度が低下する。	メフロキンによる胆汁生成の低下により、ルメファントリンの吸収が低下するためと考えられる。
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン等	アルテメテル及びルメファントリンの血中濃度が上昇し、 QT 延長 が起こるおそれがある。	これらの薬剤の CYP3A 阻害作用 により、アルテメテル及びルメファントリンの代謝が阻害される。
グレープフルーツジュース [16.7.7 参照]	アルテメテル及びルメファントリンの血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤服用中はグレープフルーツジュースの飲用を避けさせること。	グレープフルーツジュースに含まれる成分の CYP3A 阻害作用 により、アルテメテル及びルメファントリンの代謝が阻害される。
エトラピリン モダフィニル エファビレンツ ボセンタン [16.7.6 参照]	アルテメテル及びルメファントリンの血中濃度が低下し、抗マalaria作用が減弱する可能性がある。	これらの薬剤の CYP3A 誘導作用 により、アルテメテル及びルメファントリンの代謝が促進される。
CYP3A で代謝される薬剤 アンブレナビル ホスアンブレナビル等	これらの薬剤の血中濃度が低下し、効果が減弱する可能性がある。	アルテメテルとその活性代謝物 dihydroartemisinin (DHA) には、肝薬物代謝酵素 (CYPs) 誘導作用が報告されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロピナビル・リトナビル [16.7.5 参照]	アルテメテル及び DHA の血中濃度が低下し、ルメファントリンの血中濃度が上昇する。	ロピナビル・リトナビルの CYP3A 阻害作用により、ルメファントリンの代謝が阻害されると考えられる。アルテメテル及び DHA の曝露量が低下した機序は不明である。
経口避妊薬	本剤との併用により、経口避妊薬の効果が減弱する可能性がある。経口避妊薬等を投与中の患者には、追加で他の避妊方法を用いることが推奨される。	アルテメテルと DHA には、肝薬物代謝酵素 (CYPs) 誘導作用が報告されている。

(解説)

本剤の有効成分であるアルテメテル及びルメファントリンはいずれも主として CYP3A によって代謝される。強力な CYP3A 阻害剤又は誘導剤と併用した場合、本剤の血中濃度が上昇又は低下したとの報告がある。

薬物間相互作用について、以下の報告がある。

(1) リファンピシン³⁵⁾

HIV-1 と結核の重複感染を有するマラリア患者ではない成人にリファンピシン (600 mg/日) と本剤 80/480mg (20/120mg 錠を 4 錠) を併用投与したとき、単独投与に比べてアルテメテルの C_{max} 及び AUC_{0-12h} はそれぞれ約 83%及び約 89%減少、DHA の C_{max} 及び AUC_{0-12h} は約 78%及び約 85%減少、並びに投与 8 日目のルメファントリンの血漿中濃度及び投与 3~25 日目までの AUC は、約 84%及び約 68%減少した。(外国人のデータ)

(2) ケトコナゾール³⁶⁾ (経口剤は国内未発売)

健康成人にケトコナゾール (初回投与 400mg、4 日間反復投与 200mg/日) と本剤 80/480mg (20/120mg 錠を 4 錠) を併用投与したとき、アルテメテルの C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ約 2.2 倍 (CV% : 34%~38%) 及び約 2.5 倍 (39%~45%) に増加した。DHA の C_{max} 及び AUC_{last} はそれぞれ約 1.4 倍 (39%~43%) 及び約 1.7 倍 (29%~36%) に増加した。ルメファントリンの C_{max} 及び AUC_{last} は約 1.3 倍 (44%~47%) 及び約 1.6 倍 (58%~61%) に増加した。(外国人のデータ)

(3) メフロキン³⁷⁾

健康成人にメフロキン (初回投与 500mg、2 回目及び 3 回目投与 250mg) と本剤 80/480mg (20/120mg 錠を 4 錠) を併用投与したとき、アルテメテル及び DHA の曝露量に影響はみられなかった。ルメファントリンの C_{max} 及び AUC_{0-816h} はそれぞれ 32%及び 41%減少した。メフロキンの C_{max} 及び AUC は 4%減少及び 18%増加した。(外国人のデータ)

(4) キニーネ³⁸⁾ (注射剤は国内未発売)

健康成人にキニーネ (10mg/kg) の静脈内投与と本剤 80/480mg (20/120mg 錠を 4 錠) を併用投与したとき、ルメファントリン及びキニーネの血漿中濃度に影響は認められなかった。アルテメテルの C_{max} 及び $AUC_{62h-last}$ はそれぞれ 17% (CV% : 47%~82%) 及び 46% (63%~142%) 減少した。DHA の C_{max} 及び $AUC_{62h-last}$ は 11% (31%~40%) 及び 37% (39%~40%) 減少した。(外国人のデータ)

(5) ロピナビル・リトナビル³⁹⁾

健康成人に、ロピナビル・リトナビル (400/100mg、1日2回) と本剤 80/480mg (20/120mg 錠を4錠) を併用したとき、単独投与と比べてアルテメテルの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ約 22%及び約 34%減少、DHA の C_{max} 及び AUC_{inf} は約 36%及び約 45%減少した。また、ルメファントリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は、単独投与と比べて約 1.4 倍及び約 2.3 倍に増加した。ロピナビルの曝露量に本剤との併用による影響は認められなかった。リトナビルを単独投与したときの C_{max} と AUC_{0-12h} は 516ng/mL 及び 3.07 μ g \cdot h/mL、リトナビルと本剤を併用投与したときの C_{max} と AUC_{0-12h} は 585ng/mL 及び 3.47 μ g \cdot h/mL だった。(外国人のデータ)

(6) エファビレンツ⁴⁰⁾

健康成人にエファビレンツ (600mg/日) と本剤 80/480mg (20/120mg 錠を4錠) を併用投与したとき、単独投与と比べてアルテメテルの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ約 21%及び約 34%減少、DHA の C_{max} 及び AUC_{inf} は約 38%及び約 39%減少、ルメファントリンの C_{max} 及び AUC_{inf} は約 4%増加及び約 22%減少した。エファビレンツの C_{max} 及び AUC_{0-24h} は 9%及び 17%減少した。(外国人のデータ)

(7) グレープフルーツジュース⁴¹⁾

健康成人において、アルテメテル 100mg をグレープフルーツジュース 350mL とともに服用したとき、アルテメテル及び DHA の C_{max} (107 \pm 28 及び 85 \pm 26ng/mL) 及び AUC_{0-8h} (336 \pm 53 及び 276 \pm 83ng \cdot h/mL) は、水で服用したときの C_{max} (42 \pm 17 及び 67 \pm 34ng/mL) 及び AUC_{0-8h} (177 \pm 49 及び 239 \pm 105ng \cdot h/mL) と比べ高値を示した。(外国人のデータ)

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

【効能又は効果】

マラリア

【用法及び用量】

通常、体重に応じて1回1錠～4錠(アルテメテル/ルメファントリンとして 20mg/120mg～80mg/480mg)を初回、初回投与後8時間、その後は朝夕1日2回2日間(計6回)、食直後に経口投与する。

体重別の1回投与量は、下記のとおりである。

5kg以上15kg未満：20mg/120mg (1錠)

15kg以上25kg未満：40mg/240mg (2錠)

25kg以上35kg未満：60mg/360mg (3錠)

35kg以上：80mg/480mg (4錠)

Ⅷ-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.1 QT 延長 (頻度不明)
 [9.1.1 参照]
11.1.2 アナフィラキシー (頻度不明)
 蕁麻疹、血管浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

- 1) 以下の理由により設定した。
 - ・ ICH E14 ガイドラインに準拠した、外国人の健康被験者を対象とした心再分極 (QT 間隔) に対する影響を検討した試験 (A2101 試験)³⁾で、アルテメテル・ルメファントリンによる QTcF 間隔の延長作用の可能性が認められた。なお、QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の群間差 (アルテメテル・ルメファントリン群-プラセボ群) は最大で 7.45ms (初回投与後 68 時間) であった。
 - ・ 本剤 6 回投与方法の外国臨床試験の併合解析の結果、QT 間隔延長*が認められた被験者の割合は 6.5% (82/1,270 例) であった。 (*: ベースライン後の QT 間隔が 500ms 超、又はベースラインに比べて 60ms 超の延長)
 - ・ アルテメテルのイヌを用いた経口及び筋肉内投与による 8 日間反復投与試験で、経口投与の 150mg/kg/日以上以上の群、並びに筋肉内投与の 40mg/kg/日以上以上の群の一部の個体で QTc 間隔の延長が認められた。
- 2) 外国においてアナフィラキシーを含む重篤な過敏症の症例が報告されたことから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用	
	頻度不明
代謝及び栄養障害	食欲減退
精神障害	睡眠障害
神経系障害	頭痛、浮動性めまい、間代、傾眠、感覚鈍麻、運動失調、錯感覚
心臓障害	動悸
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽
胃腸障害	嘔吐、腹痛、悪心、下痢
皮膚及び皮下組織障害	発疹、そう痒症
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、筋肉痛
一般・全身障害	無力症、疲労、歩行障害
血液及びリンパ系障害	貧血、好酸球増加症
臨床検査	肝機能検査値異常

(解説)

本剤は国内においてマラリア患者を対象とした臨床試験を実施していないため、副作用の発現状況の概要に関しては、本剤 6 回投与方法での 7 試験 (A025、A026、A028、A2412、A2403、B2303、A2401 試験) の併合解析結果を示した。

<参考>

項目別副作用発現頻度及び臨床値異常一覧

本剤6回投与方法での7試験（A025、A026、A028、A2412、A2403、B2303、A2401試験）の併合解析結果を示した。

	13歳以上	12歳以下
症例数	712例	820例
副作用発現例数	124例	146例
副作用発現率	17.4%	17.8%

副作用名	13歳以上	12歳以下
	例数 (%)	例数 (%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.3)	31 (3.8)
貧血	1 (0.1)	16 (2.0)
脾腫	1 (0.1)	3 (0.4)
好酸球増加症	0 (0.0)	12 (1.5)
好中球減少症	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害	13 (1.8)	2 (0.2)
動悸	10 (1.4)	0 (0.0)
右脚ブロック	1 (0.1)	0 (0.0)
右房拡張	1 (0.1)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (0.1)	0 (0.0)
不整脈	0 (0.0)	1 (0.1)
洞性不整脈	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	8 (1.1)	0 (0.0)
回転性めまい	6 (0.8)	0 (0.0)
難聴	1 (0.1)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	45 (6.3)	79 (9.6)
悪心	20 (2.8)	3 (0.4)
嘔吐	15 (2.1)	56 (6.8)
腹痛	10 (1.4)	4 (0.5)
下痢	8 (1.1)	11 (1.3)
上腹部痛	1 (0.1)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	1 (0.1)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	5 (0.6)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (0.1)
全身障害および投与局所様態	26 (3.7)	8 (1.0)
無力症	14 (2.0)	2 (0.2)
悪寒	7 (1.0)	0 (0.0)
疲労	2 (0.3)	0 (0.0)
倦怠感	2 (0.3)	0 (0.0)
疾患進行	1 (0.1)	0 (0.0)
発熱	1 (0.1)	4 (0.5)
低体温	0 (0.0)	2 (0.2)
肝胆道系障害	2 (0.3)	3 (0.4)
肝炎	1 (0.1)	1 (0.1)
肝腫大	1 (0.1)	2 (0.2)
感染症および寄生虫症	2 (0.3)	3 (0.4)
熱帯熱マラリア原虫感染	2 (0.3)	2 (0.2)
マラリア	1 (0.1)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.1)

副作用名	13 歳以上	12 歳以下
	例数 (%)	例数 (%)
臨床検査	13 (1.8)	9 (1.1)
肝機能検査異常	3 (0.4)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	2 (0.3)	0 (0.0)
心電図異常	2 (0.3)	0 (0.0)
肝酵素異常	2 (0.3)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	0 (0.0)
心電図異常 T 波	1 (0.1)	0 (0.0)
心電図変化	1 (0.1)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (0.1)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ球形態異常	0 (0.0)	3 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.1)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.1)
ヘモクロビン減少	0 (0.0)	1 (0.1)
血小板数減少	0 (0.0)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	25 (3.5)	6 (0.7)
食欲不振	24 (3.4)	6 (0.7)
高血糖	1 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	13 (1.8)	0 (0.0)
筋痛	11 (1.5)	0 (0.0)
関節痛	5 (0.7)	0 (0.0)
神経系障害	37 (5.2)	16 (2.0)
浮動性めまい	25 (3.5)	1 (0.1)
頭痛	11 (1.5)	1 (0.1)
運動失調	1 (0.1)	0 (0.0)
精神的機能障害	1 (0.1)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.1)	0 (0.0)
振戦	1 (0.1)	0 (0.0)
間代	0 (0.0)	10 (1.2)
反射亢進	0 (0.0)	4 (0.5)
ミオクローヌス	0 (0.0)	3 (0.4)
精神障害	20 (2.8)	2 (0.2)
不眠症	15 (2.1)	1 (0.1)
睡眠障害	5 (0.7)	1 (0.1)
思考異常	1 (0.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.1)	0 (0.0)
膣出血	1 (0.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.4)	3 (0.4)
咳嗽	3 (0.4)	3 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	7 (1.0)	11 (1.3)
多汗症	3 (0.4)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (0.3)	1 (0.1)
多毛症	1 (0.1)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.1)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	9 (1.1)
皮膚炎	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	2 (0.3)	0 (0.0)
潮紅	1 (0.1)	0 (0.0)
高血圧性クリーゼ	1 (0.1)	0 (0.0)

国際医薬品用語集日本語版 (MedDRA/J version 14.1) の基本語を使用し表示した。

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	設定されていない
VIII-10. 過量投与	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>13. 過量投与 13.1 処置 心電図及びカリウム等の電解質をモニターすること。</p> </div> <p>(解説) 過量投与時における、一般的注意として設定した。また、本剤の過量投与により、QT 間隔延長が起こる可能性がある。</p>
VIII-11. 適用上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</p> </div> <p>(解説) PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。</p>
VIII-12. その他の注意	<p>(1) 臨床使用に基づく情報 設定されていない</p> <p>(2) 非臨床試験に基づく情報</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験において、臨床曝露量(アルテメテル、DHA 及びルメファントリンとして)の約 8 倍以上、約 23 倍以上及び約等倍となる用量でアルテメテル及びルメファントリンを併用経口投与したとき、異常精子数及び着床前胚死亡率の増加、並びに精巣上体精子数、精子運動性、授胎能、妊娠率、生存胚数及び着床数の低下が認められたことが報告されている。[9.5 参照] 15.2.2 アルテメテルのラット及びイヌを用いた筋肉内投与による毒性試験において、ラットでは 25mg/kg/日以上の用量で 7 日間以上、イヌでは 20mg/kg/日以上の用量で 8 日間以上の投与により、脳幹の核でニューロン変性を主とする病理組織学的変化が認められた。一方、経口投与による 13 週間反復投与毒性試験では、最高用量(ラット：200mg/kg/日、イヌ：300mg/kg/日)群においても脳の変化は認められなかった。</p> </div> <p>(解説) 15.2.1 ラットを用いた受胎能及び初期胚発生に関する試験において、異常精子数及び着床前胚死亡率の増加、並びに精巣上体精子数、精子運動性、授胎能、妊娠率、生存胚数及び着床数の低下がみられたため設定した。 15.2.2 ラットを用いた 14 日間反復筋肉内投与試験及びイヌを用いた 8 日間反復筋肉内投与試験において中枢神経系への影響が認められたため設定した。</p>

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

評価項目	試験系	投与経路	濃度・用量	結果
hERG* 電流	HEK293細胞	<i>In vitro</i>	アルテメテル: 10、31.3 μ M	影響なし
			アルテメテル: 10、30、100 μ M	軽度の阻害作用 (IC ₅₀ >10 μ M)
			DHA:30、112 μ M	影響なし
			DHA:100、300 μ M	軽度の阻害作用 (IC ₅₀ >30 μ M)
			ルメファントリン: 0.1、1、3、10 μ g/mL desbutyl-ルメファントリン: 0.1、1、3、10 μ g/mL	ルメファントリン desbutyl-ルメファントリンで有意な阻害作用 (IC ₅₀ 値はそれぞれ4.3、2.6 μ g/mL)
活動電位持続時間	モルモット 摘出乳頭筋	<i>In vitro</i>	アルテメテル・ルメファントリン: 15.25、30.5、305 μ g/mL アルテメテル: 0.25、0.5、5 μ g/mL DF 0.25、0.5、5 μ g/mL ルメファントリン: 15、30、300 μ g/mL	アルテメテル 5 μ g/mLで再分極活動電位持続時間の軽度の短縮
拍動数、収縮力	モルモット 摘出心房	<i>In vitro</i>	アルテメテル・ルメファントリン: 21 μ M アルテメテル: 3 μ M ルメファントリン: 18 μ M	影響なし
心血管系	ラット/ Wistar	経口	アルテメテル・ルメファントリン: 3000mg/kg アルテメテル: 3000mg/kg ルメファントリン: 3000mg/kg	影響なし
心血管系	イヌ/ ビーグル	経口	アルテメテル: 50、150、600mg/kg/日 8日間反復投与	150mg/kg/日群の雌及び600mg/kg/日群の雌雄でQTc間隔の延長
		筋肉内	20、40、80mg/kg/日 8日間反復投与	40mg/kg/日以上でQTc間隔の延長
腎/泌尿器系	ラット/ Wistar	経口	アルテメテル・ルメファントリン: アルテメテル: 3000mg/kg ルメファントリン: 3000mg/kg	アルテメテル・ルメファントリン及びルメファントリン: なし アルテメテル: 投与後2~8時間の尿量、並びにナトリウム、カリウム及びクロライド排泄量の軽度増加

* hERG:Human ether-a-go-go-related gene

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験

1) 神経伝達物質受容体に対する結合親和性 (*In vitro*)

アルテメテルは 10 μ M の高濃度でアドレナリン α 1、セロトニン 3、ヒスタミン H1、アデノシン 1 及び N-メチル-D-アスパラギン酸受容体に対し弱い親和性 (阻害率: 11~37%) を示し、ルメファントリンも 10 μ M でセロトニン 3、オピオイド μ 及びカイニン酸受容体に対し同じく弱い親和性 (阻害率: 20~38%) を示したが、その他の神経伝達物質受容体に対してはいずれも結合親和性を示さなかった。

2) 神経細胞への影響 (*In vitro*)

アルテメテル (又は DHA) は神経毒性を示す。ルメファントリンとの併用時の神経毒性についてマウス神経芽細胞腫を用いて検討したところ、最高濃度がアルテメテル 100 μ M 及びルメファントリン 2 μ M、又は DHA208nM 及びルメファントリン 160nM の組み合わせで、神経毒性の増強を示唆する結果は得られなかった。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

被験物質	動物種	性別、動物数/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量	毒性所見あるいは試験結果
アルテメテル・ルメファントリン	ラット	雌 1 → 雄 5、雌 5	経口	2000 (286/171)*	>2000	異常なし
	イヌ	雌 1	経口	1000 (143/857)*	>1000	異常なし
アルテメテル	ラット	雌 1 → 雄 5、雌 5	経口	800	>800	活動性低下、運動失調、呼吸困難、立毛、体温低下
	イヌ	雌 1	経口	200、600、1000	>1000	異常なし
ルメファントリン	ラット	雌 1 → 雄 5、雌 5	経口	2000	>2000	異常なし
	イヌ	雌 1	経口	1000	>1000	異常なし

* () 内は、アルテメテル・ルメファントリン用量

(2) 反復投与毒性試験

被験物質: アルテメテル・ルメファントリン

動物種	投与期間	性別、動物数/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量	毒性所見あるいは試験結果
ラット	4 週間	雌 10 雄 10	経口	0 200 (28.6/171) 600 (85.7/514) 1000 (143/857)	<200	$\geq 200\text{mg/kg}$: 体重増加抑制(雌)、摂餌量低下(雌)、赤血球系パラメータ低下、赤血球形態異常、ALP 低下(雌)、脾重量増加、腸間膜リンパ節: 組織球増加、骨髓: 赤血球系細胞過形成・ヘモジデリン沈着(雌)、脾臓: 造血像増加・ヘモジデリン沈着、下垂体: 空胞化(雄)、腎臓: 尿細管硝子滴増加(雄)

						<p><u>≥600mg/kg:</u> 網状赤血球数増加、赤血球形成亢進、ALP 低下(雄)、肝臓: ヘモジデリン沈着(雌)</p> <p><u>1000 mg/kg :</u> 体重増加抑制(雄)、摂餌量低下(雄)、腸間膜リンパ節: 腫大(雄)、骨髓: 細胞過形成(雄)</p>
	回復試験: 4週間	雄 5 雌 5		0、600、1000		投与期間終了時にみられた変化は休薬により回復もしくは回復傾向
ラット	13週間	雄 10 雌 10	経口	0 100 (14.3/85.7) 300 (42.9/257) 1000 (143/857)	<100	<p><u>≥100mg/kg :</u> ヘモグロビン低下、ヘマトクリット低下、赤血球数増加、網状赤血球数増加、トリグリセリド減少、下垂体: 空胞化(雄)、甲状腺: 過形成(雄)、腎臓: 尿細管リポフスチン増加(雌)</p> <p><u>≥300mg/kg :</u> 体重増加抑制(雄)、血小板数増加、赤血球形態異常、ALT 上昇(雄)、ALP 低下(雌)、腸間膜リンパ節: 腫大(雌)、脾重量増加、腸間膜リンパ節: 肉芽腫性炎症、脾臓: ヘモジデリン沈着(雌)、肝臓: 胆管上皮変性、甲状腺: 過形成(雌)</p> <p><u>1000 mg/kg :</u> 体重増加抑制(雌)、摂餌量低下、AST 上昇、ALP 低下(雄)、コレステロール増加、尿素増加(雌)、尿比重低下(雌)、腸間膜リンパ節: 腫大(雄)、肝臓・腎臓の重量増加、骨格筋: ミオパチー、肝臓: 色素沈着、大腿骨骨髓: 赤血球系造血亢進、小腸の肉芽腫性炎症(雌)</p>
	回復試験: 4週間	雄 5 雌 5		0、300、1000		投与期間終了時にみられた変化は休薬により回復もしくは回復傾向

イヌ	4 週間	雄 3 雌 3	経口	0 60 (8.57/51.4) 200 (28.6/171) 600 (85.7/514)	<60	<u>≥60mg/kg</u> : 甲状腺: 濾胞上皮細胞肥大 <u>≥200mg/kg</u> : 下痢、薬物様物質混入便、ALP 上昇、肝重量増加、下垂体前葉: 細胞肥大 <u>600 mg/kg</u> : 膵臓: 腺房壊死・慢性炎症(雌)
	回復試験: 4 週間	雄 3 雌 3		600		投与期間終了時にみられた変化は休薬により回復
	13 週間	雄 3 雌 3	経口	0 20 (2.86/17.1) 60 (8.57/51.4) 200 (28.6/171)	20	<u>≥20mg/kg</u> 甲状腺刺激ホルモン(TSH)増加、甲状腺重量増加(雌)、甲状腺: 濾胞上皮細胞肥大 <u>≥60mg/kg</u> コレステロール増加、チロキシン(T4)・トリヨードサイロニン(T3)・リパース T3 低下、肝重量増加(雄)、甲状腺重量増加(雄) <u>200mg/kg</u> 下痢、変色便、薬物様物質混入便、肝重量増加(雌)、肝臓: 胆管炎
	回復試験: 4 週間	雄 3 雌 3		200		投与期間終了時にみられた変化は休薬により回復

(3) 遺伝毒性試験

アルテメテル・ルメファントリン、アルテメテル及びルメファントリンの *in vitro* 及びラットを用いた *in vivo* 遺伝毒性試験において、突然変異誘発性及び染色体異常誘発性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)

[アルテメテル・ルメファントリン: 30 (4.29/25.7)、100 (14.3/85.7)、300 (42.9/257)、1000 (143/857) mg/kg/日]

ラットにアルテメテル・ルメファントリンを雄では交配前 70 日間、交配期間中及び剖検日まで、雌では交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 6 日まで経口投与したところ、すべての投与群で異常精子発現頻度の増加がみられ、1000mg/kg/日群では精巣重量の増加、精巣上体重量、精子運動性及び精巣上体精子数の低下、並びに雄授胎率及び妊娠率の低下、着床数の減少、着床前胚死亡率の増加及び生存胚数の低下が認められた。親動物の生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 300mg/kg/日と推定された。

2) 胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）

[アルテメテル・ルメファントリン；ラット：0、30（4.29/25.7）、100（14.3/85.7）、300（42.9/257）mg/kg/日、ウサギ：0、35（5/30）、105（15/90）、175（25/150）mg/kg/日]

アルテメテル・ルメファントリンをラットでは妊娠 6～15 日、ウサギでは妊娠 7～19 日に経口投与した。ラットでは 100mg/kg/日以上で早期吸収胚数、総吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加、並びに生存胎児数の減少が認められ、母動物及び胎児に対する無毒性量は 30mg/kg/日と考えられた。ウサギでは 175mg/kg/日群の母動物で流産がみられ、早期吸収胚数、総吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加、並びに生存胎児数の減少が認められ、母動物及び胎児に対する無作用量はいずれも 105mg/kg/日と考えられた。いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。

[アルテメテル；ラット：0、1、3、10mg/kg/日、ウサギ：0、5、15、25mg/kg/日]

アルテメテルをラットでは妊娠 6～17 日、ウサギでは妊娠 7～19 日に経口投与した。ラットでは 10mg/kg/日群で早期吸収胚数、総吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加、生存胎児数の減少、並びに胎児体重の低下がみられ、母動物及び胎児に対する無作用量は 3mg/kg/日と考えられた。ウサギでは母動物及び胚・胎児への影響はみられず、無作用量は 25mg/kg/日と考えられた。いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。

[ルメファントリン；ラット：0、100、300、1000mg/kg/日、ウサギ：0、100、500、1000 mg/kg/日]

ルメファントリンをラットでは妊娠 6～17 日、ウサギでは妊娠 7～19 日に経口投与した。いずれの試験においても、最高用量の 1000mg/kg/日群で母動物及び胚・胎児への影響は認められず、催奇形性は認められなかった。無作用量は、いずれも 1000mg/kg/日と考えられた。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）

[アルテメテル・ルメファントリン：0、5（0.71/4.29）、25（3.57/21.4）、50（7.14/42.9）mg/kg/日]

ラットにアルテメテル・ルメファントリンを妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与したところ、50 mg/kg/日群で妊娠期間の延長、着床後胚死亡率の増加及び生存児数の減少が認められた。出生児の身体発達、行動・機能及び生殖能への影響はみられなかった。本試験における無作用量は、母動物に対しては 25 mg/kg/日、出生児に対しては 50 mg/kg/日と推定された。

4) 新生児及び幼若動物の発達に関する試験（ラット）

[アルテメテル・ルメファントリン：0、100（14.3/85.7）、300（42.9/257）、1000（143/857）mg/kg/日]

離乳後幼若ラット（3～5 週齢）にアルテメテル・ルメファントリンを 13 週間反復経口投与した結果、良好な忍容性がみられ、毒性学的プロファイルに成熟ラットとの違いは認められなかった。

[アルテメテル：0、10、30、100 mg/kg/日]

離乳前幼若ラットにアルテメテルを生後 7 日から 21 日まで経口投与した結果、100 mg/kg/日群の瀕死・死亡例で脳出血及び腎臓の尿細管腎症が認められた。

[アルテメテル：0、30、120 mg/kg/日]

アルテメテルに対する感受性と日齢との関連性を検討するため、7 日齢から投与開始日齢ごとに投与群を設定し発現する毒性を評価した結果、7～13 日齢及び 14～21 日齢群で、死亡及び重篤な一般状態の変化が認められた。いずれの動物においても行動・機能検査に異常はみられず、脳の病理組織学的検査においてアルテメテルの直接的影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性及び皮膚感作性（ウサギ、マウス）

アルテメテルのウサギを用いた皮膚一次刺激性試験、及びマウスを用いた局所リンパ節試験の結果、アルテメテルの一次刺激性及び皮膚感作性を示唆する反応は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 神経毒性に関する探索的試験（ラット、イヌ）

アルテメテルのラット及びイヌを用いた神経毒性に関する探索的試験の結果、7日間以上の筋肉内投与による20 mg/kg/日以上群では、主に中枢聴覚経路の核でニューロンの変性が認められたが、5日間までの筋肉内投与ではみられず、また、経口投与では13週間反復投与試験の最高用量（ラット：200 mg/kg/日、イヌ：300 mg/kg/日）群でも観察されなかった。

2) 光安全性（マウス）

アルテメテル・ルメファントリン及びルメファントリンのヘアレスマウスを用いた皮膚光毒性試験の結果、いずれの試験においても光毒性を示唆する反応は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：リアメット配合錠 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：アルテメテル 劇薬										
X-2. 有効期間	24 ヶ月										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない										
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り										
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：アトバコン/プログアニル塩酸塩、メフロキン塩酸塩、キニーネ塩酸塩水和物										
X-7. 国際誕生年月日	1998 年 10 月										
X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	製造販売承認年月日：2016 年 12 月 19 日 承認番号：22800AMX00727000 薬価基準収載年月日：2017 年 2 月 15 日 販売開始年月日：2017 年 3 月 7 日										
X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない										
X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない										
X-11. 再審査期間	8 年間（2016 年 12 月 19 日～2024 年 12 月 18 日）										
X-12. 投薬期間制限に関する情報	本剤の用法及び用量は 3 日間投与となっているため、本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。										
X-13. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th>個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th>HOT (13桁) 番号</th> <th>レセプト 電算処理 コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リアメット 配合錠</td> <td>6419102F1024</td> <td>6419102F1024</td> <td>1253290010101</td> <td>622532901</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト 電算処理 コード	リアメット 配合錠	6419102F1024	6419102F1024	1253290010101	622532901
販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト 電算処理 コード							
リアメット 配合錠	6419102F1024	6419102F1024	1253290010101	622532901							
X-14. 保険給付上の注意	特になし										

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | 社内文献No. |
|---|------------|
| 1) 社内資料：日本人健康成人男性における単回投与試験 (2016年12月19日承認、CTD2.7.6-2.1.1) | [20160935] |
| 2) 社内資料：外国人健康成人におけるQT間隔に対する影響 (2016年12月19日承認、CTD2.7.6-3.1.1) | [20160936] |
| 3) 承認申請時資料 (2016年12月19日承認) | |
| 4) 社内資料：外国人合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象とした臨床試験の結果 (2016年12月19日承認、CTD2.7.3-3.2.1) | [20160937] |
| 5) Djimdé, AA. et al. : Antimicrob. Agents. Chemother. 2011; 55(9): 3994-3999 (PMID : 21670177) | [20160920] |
| 6) Hatz, C. et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 2008; 78(2): 241-247 (PMID : 18256423) | [20160924] |
| 7) 木村幹男, ほか：平成26年度総括・分担報告書 厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業：丸山治彦, 2015; p.19-25 | [20161071] |
| 8) 忽那賢志, ほか：感染症学雑誌. 2014; 88(6): 833-839 | [20161072] |
| 9) 後藤元：内科学書 改訂第8版. 中山書店, 2013; p129-131 | [20161104] |
| 10) 吉田眞一, ほか：戸田新細菌学 改訂第34版. 南山堂, 2013; p782-785 | [20161105] |
| 11) 堀井俊宏：蛋白質 核酸 酵素. 2001; 46(15): 2154-2162 | [20161106] |
| 12) Meshnick, S.R. et al. : Microbiol. Rev. 1996; 60(2): 301-315 (PMID : 8801435) | [20160932] |
| 13) Butler, AR. et al. : Free Radic. Res. 1998; 28(5): 471-476 (PMID : 9702527) | [20161076] |
| 14) Avery, MA. et al. : J. Med. Chem. 1993; 36(26): 4264-4275 (PMID : 8277509) | [20161077] |
| 15) Eckstein-Ludwig, U. et al. : Nature 2003; 424(6951): 957-961 (PMID : 12931192) | [20161078] |
| 16) Wang, J. et al. : PLoS One 2010; 5(3): e9582 (PMID : 20221395) | [20161079] |
| 17) Li, W. et al. : PLoS Genet. 2005; 1(3): e36 (PMID : 16170412) | [20161080] |
| 18) Eastman, RT. et al. : Nat. Rev. Microbiol. 2009; 7(12): 864-874 (PMID : 19881520) | [20160933] |
| 19) Koleala, T. et al. : Malar. J. 2015; 14: 37 (PMID : 25626445) | [20161081] |
| 20) Pillai, DR. et al. : Malar. J. 2012; 11: 131 (PMID : 22540925) | [20161082] |
| 21) Hassan Alin, M. et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 1999; 61(3): 439-445 (PMID : 10497987) | [20160934] |
| 22) Kocken, CH. et al. : Exp Parasitol. 2006; 113(3): 197-200 (PMID : 16458301) | [20161083] |
| 23) Lux, D. et al. : Wien Klin Wochenschr. 2003; 115(Suppl 3): 50-54 (PMID : 15508781) | [20161084] |
| 24) Pirker-Krassnig, DK. et al. : Wien Klin Wochenschr. 2004; 116(Suppl 4): 47-52 (PMID : 15683043) | [20161085] |
| 25) Russell, B. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2008; 52(3): 1040-1045 (PMID : 18180357) | [20161086] |
| 26) 社内資料：アルテメテル, ルメファントリン及び併用に対する耐性発現検討 (2016年12月19日承認、CTD2.6.2-2.1.5) | [20160938] |
| 27) White, NJ. et al. : Clin. Pharmacokinet. 1999; 37(2): 105-125 (PMID : 10496300) | [20160919] |
| 28) Li, QG. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1998; 50(2): 173-182 (PMID : 9530985) | [20161087] |

- | | | |
|-----|--|------------|
| | | 社内文献No. |
| 29) | Colussi, D. et al. : Eur. J. Pharma. Sci. 1999; 9(1): 9-16 (PMID : 10493991) | [20160921] |
| 30) | Ilett, KF. et al. : Drug Metab. Dispos. 2002; 30(9): 1005-1012 (PMID : 12167566) | [20161088] |
| 31) | Lefèvre, G. et al. : Clin. Drug Invest. 1999; 18(6): 467-480 | [20160922] |
| 32) | Xing, J. et al. : Drug Met. Dispos. 2012; 40(9): 1757-1764 (PMID : 22679214) | [20161108] |
| 33) | Kiang, T.K.L. et al. : Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions Associated with Antimalarials. 2014;13 | [20160923] |
| 34) | Oga, E.F. et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 2012; 87(1): 64-69 (PMID : 22764293) | [20161107] |
| 35) | Lamorde, M. et al. : AIDS. 2013; 27(6): 961-965 (PMID : 23698061) | [20160928] |
| 36) | Lefèvre, G. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2002; 54(5): 485-492 (PMID : 12445027) | [20160925] |
| 37) | Lefèvre, G. et al. : Eur. J. Pharm. Sci. 2000; 10(2): 141-151 (PMID : 10727880) | [20160926] |
| 38) | Lefèvre, G. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2002; 42(10): 1147-1158 (PMID : 12362930) | [20160927] |
| 39) | German, P. et al. : J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2009; 51(4): 424-429 (PMID : 19506482) | [20160929] |
| 40) | Huang, L. et al. : J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2012; 61(3): 310-316 (PMID : 22918158) | [20160930] |
| 41) | van Agtmael, M.A. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1999; 55(5): 405-410 (PMID : 10456492) | [20160931] |

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

2020年11月現在、本剤は米国、イギリス等60カ国以上の国又は地域で承認されている。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果 マラリア

6. 用法及び用量

通常、体重に応じて1回1錠～4錠（アルテメテル/ルメファントリンとして20mg/120mg～80mg/480mg）を初回、初回投与後8時間、その後は朝夕1日2回2日間（計6回）、食直後に経口投与する。

体重別の1回投与量は、下記のとおりである。

5kg以上15kg未満：20mg/120mg（1錠）

15kg以上25kg未満：40mg/240mg（2錠）

25kg以上35kg未満：60mg/360mg（3錠）

35kg以上：80mg/480mg（4錠）

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2022年11月時点）

国名	米国
販売会社	Novartis
販売名	COARTEM® Tablets
剤型	錠剤
含量	1錠中にアルテメテル 20mg/ルメファントリン 120mg を含有する
承認年月日	1999年11月30日
効能・効果	体重5kg以上で生後2ヵ月以上の合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療
用法・用量	<p><u>投与方法</u></p> <p>本剤は、食事とともに服用すること。急性マラリア患者は、食事を拒むことが多い。食事によりアルテメテル及びルメファントリンの吸収が促進するため、食事が可能になればすぐに普通食を再開するよう患者に指導すること。</p> <p>乳幼児及び小児のような、錠剤を飲み込むことが困難な患者には、投与直前に本剤を粉砕し、清潔な容器内で少量の水（ティースプーン1～2杯）と混合してもよい。水を加えて容器内に残った薬剤を服用させてもよい。錠剤を粉砕して服用した後は、可能な限り食事又は飲料（牛乳、調製粉乳、プリン、具なしスープ、粥等）を摂取すること。</p> <p>投与後1～2時間以内に嘔吐した場合は、再投与すること。再投与後に嘔吐した場合は、別の抗マラリア薬を投与する。</p> <p><u>成人患者（16歳以上）の用法・用量</u></p> <p>体重35kg以上の成人患者には、3日間の投与スケジュールで計6回の投与が推奨される。</p> <p>初回4錠、8時間後に再度4錠、その後2日間は4錠を1日2回（朝、夕）投与する（計24錠）。</p> <p>体重35kg未満の成人患者については、小児患者の用法・用量を参照。</p>

小児患者の用法・用量

下記のとおり 3 日間の投与スケジュールで計 6 回の投与が推奨される。

体重 5kg 以上 15kg 未満	初回 1 錠、8 時間後に再度 1 錠、その後 2 日間は 1 錠を 1 日 2 回（朝、夕）投与する（計 6 錠）
体重 15kg 以上 25kg 未満	初回 2 錠、8 時間後に再度 2 錠、その後 2 日間は 2 錠を 1 日 2 回（朝、夕）投与する（計 12 錠）
体重 25kg 以上 35kg 未満	初回 3 錠、8 時間後に再度 3 錠、その後 2 日間は 3 錠を 1 日 2 回（朝、夕）投与する（計 18 錠）
体重 35kg 以上	初回 4 錠、8 時間後に再度 4 錠、その後 2 日間は 4 錠を 1 日 2 回（朝、夕）投与する（計 24 錠）

肝機能障害又は腎機能障害を有する患者の用法・用量

肝機能障害患者又は腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験はこれまで実施されていない。大半の急性マラリア患者には、疾患に起因する肝機能障害や腎機能障害がある程度認められる。臨床試験では、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者と肝機能が正常な患者の有害事象プロファイルに違いは認められなかった。軽度又は中等度の肝機能障害患者に対する特別な用量調節の必要はない。

臨床試験では、軽度又は中等度の腎機能障害患者と腎機能が正常な患者の有害事象プロファイルに違いは認められなかった。臨床試験に参加した重度腎機能障害患者はごく少数であった。健康被験者では、ルメファントリン、アルテメテル及び dihydroartemisinin (DHA) の顕著な腎排泄は認められておらず、一方で腎機能障害の患者への使用経験も限られていることから、用量調節は推奨されない。

重度の肝機能障害又は腎機能障害を有する患者に本剤を投与する際には、注意が必要である。

(2019 年 8 月改訂)

国名	英国
販売会社	Novartis
販売名	Riamet® 20mg/120mg tablets
剤型	錠剤
含量	1 錠中にアルテメテル 20mg・ルメファントリン 120mg を含有する
承認年月日	1999 年 11 月 30 日
効能・効果	体重 5kg 以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア 抗マラリア剤の適切な使用に関する公式ガイダンスを考慮すること。
用法・用量	経口投与すること。 吸収を高めるために、本剤は食物又は乳性飲料と共に服用する。患者が食物を摂取できない場合は、本剤を水と共に服用させるが、全身曝露量が減少する可能性がある。本剤投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は、再投与すること。 小児及び乳幼児に投与するために錠剤を砕いてもよい。 <u>成人と体重 35 kg 以上の小児：</u> 12 歳以上で体重 35 kg 以上の患者には、治療 1 コースとして 1 回 4 錠を 6 回、計 24 錠を、以下のスケジュールで 60 時間にわたって投与する：初回診断時に 4 錠を 1 回投与、8、24、36、48、及び 60 時間後にそれぞれ 4 錠を投与する。

体重 5kg 以上 35kg 未満の小児及び乳幼児： 体重に応じて 1 回 1~3 錠を 6 回投与することが推奨される。	
体重 5kg 以上 15kg 未満	初回診断時に1錠を1回投与し、8、24、36、48、及び60時間後にそれぞれ1錠を投与する。
体重 15kg 以上 25kg 未満	初回診断時に2錠を1回投与し、8、24、36、48、及び60時間後にそれぞれ2錠を投与する。
体重 25kg 以上 35kg 未満	初回診断時に3錠を1回投与し、8、24、36、48、及び60時間後にそれぞれ3錠を投与する。
(2021 年 9 月改訂)	

X II-2. 海外における臨床支援情報

1) 妊娠に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪ADEC 分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

2.2 妊婦（妊娠 14 週未満）又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、必要に応じて本剤投与開始前に妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認すること。また、本剤投与中及び最終投与後最初の月経までの間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊娠 14 週未満の妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠 14 週以降の妊婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験の結果から、本剤の器官形成期の投与により重篤な先天性欠損が起こる可能性が示唆されている。アルテメテル・ルメファントリン又はアルテメテルの胚・胎児発生に関する試験（ラット及びウサギ）では、臨床曝露量（アルテメテル及び DHA として）の等倍未満となる用量でアルテメテル及びルメファントリンを併用経口投与したとき、早期吸収胚数、総吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加、並びに生存胎児数の減少が報告されている。アルテメテル・ルメファントリンの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（ラット）では、臨床曝露量（アルテメテル、DHA 及びルメファントリンとして）の等倍以下となる用量でアルテメテル及びルメファントリンを併用経口投与したとき、妊娠期間の延長、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められたことが報告されている。Artemisinin 系薬物を妊娠動物の器官形成期に投与した動物実験において、胚・胎児死亡及び催奇形性（ラット及びウサギ）、胎児死亡（サル）が報告されている。[2.2、9.4、15.2.1 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験において、本剤の乳汁中への移行が示唆されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019 年 8 月)	8.1 Pregnancy Risk Summary Published data from clinical studies and pharmacovigilance data have not established an association with artemether/lumefantrine use during pregnancy

and major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Malaria during and after pregnancy increases the risk for adverse pregnancy and neonatal outcomes, including maternal anemia, severe malaria, spontaneous abortion, stillbirths, preterm delivery, low birth weight, intrauterine growth restriction, congenital malaria, and maternal and neonatal mortality.

Data

Human Data

While available studies cannot definitively establish the absence of risk, a meta-analysis of observational studies including over 500 artemether-lumefantrine exposed women in their first trimester of pregnancy, data from observational, and open label studies including more than 1200 pregnant women in their second- or third trimester exposed to artemether-lumefantrine compared to other antimalarials, and pharmacovigilance data have not demonstrated an increase in major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Published epidemiologic studies have important methodological limitations which hinder interpretation of data, including inability to control for confounders, such as underlying maternal disease, and maternal use of concomitant medications and missing information on the dose and duration of use.

Animal Data

Pregnant rats dosed orally during the period of organogenesis [gestational days (GD) 7 through 17] at 50 mg/kg/day artemether-lumefantrine combination (corresponding to 7 mg/kg/day artemether or higher, a dose of less than half the maximum recommended human dose (MRHD) of 1120 mg artemether-lumefantrine per day (based on body surface area (BSA) comparisons), showed increases in fetal loss, early resorptions, and postimplantation loss. No adverse effects were observed in animals dosed at 25 mg/kg/day artemether-lumefantrine (corresponding to 3.6 mg/kg/day of artemether), about one-third the MRHD (based on BSA comparison). Similarly, oral dosing in pregnant rabbits during organogenesis (GD 7 through GD 19) at 175 mg/kg/day, (corresponding to 25 mg/kg/day artemether) about 3 times the MRHD (based on BSA comparisons) resulted in abortions, preimplantation loss, post implantation loss and decreases in the number of live fetuses. No adverse reproductive effects were detected in rabbits at 105 mg/kg/day artemether-lumefantrine (corresponding to 15 mg/kg/day artemether), about 2 times the MRHD.

Artemether and other artemisinins are associated with maternal toxicity and embryotoxicity and malformations in animals at clinically relevant exposures; however, lumefantrine doses as high as 1000 mg/kg/day, showed no evidence to suggest maternal, embryo- or fetotoxicity or teratogenicity in rats and rabbits. The relevance of the findings from the animal reproductive studies to human risk is unclear.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of artemether or lumefantrine in human milk, the effects on the breastfed infant or the effects on milk production. Artemether and lumefantrine are transferred into rat milk. When a drug is transferred into animal milk, it is likely that the drug will also be transferred into human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Coartem and any potential adverse effects on the breastfed infant from Coartem or from the underlying maternal condition.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Use of Coartem may reduce the efficacy of hormonal contraceptives. Advise patients using hormonal contraceptives to use an alternative non-hormonal contraceptive method or add a barrier method of contraception during treatment with Coartem [see *Drug Interactions (7.5)*].

Infertility

In animal fertility studies, administration of repeated doses of artemether-lumefantrine combination to female rats (for 2 to 4 weeks) resulted in pregnancy rates that were reduced by one half. In male rats dosed for approximately 3 months with artemether-lumefantrine combination, abnormal sperm cells, decreased sperm motility, and increased testes weight were observed [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	D (2020年06月)

<参考>オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.

2) 小児に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児又は体重 5kg 未満の小児に対する臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年8月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of Coartem Tablets have been established in pediatric patients aged 2 months and older with a bodyweight of 5 kg and above for the treatment of acute, uncomplicated malaria [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>]. The safety and effectiveness of Coartem Tablets have not been established in pediatric patients younger than 2 months old or who weigh less than 5 kg. Pediatric patients from non-endemic countries were not included in clinical trials.

XIII. 備考

XⅢ-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること
照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

XⅢ-2. その他の関連資料

該当資料なし

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

RIA00004ZG0003