

貯法：

室温保存

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用すること

抗マラリア剤

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)

承認番号	22800AMX00727000
薬価収載	2017年2月
販売開始	2017年3月
国際誕生	1998年10月

リアメット® 配合錠




Riamet® Combination Tablets
アルテメテル／ルメファントリン配合錠



【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦 (妊娠14週未満) 又は妊娠している可能性のある婦人 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
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 (「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

品名	リアメット配合錠		
成分・含量	1錠中アルテメテル20mg及びルメファントリン120mgを含有する。		
添加物	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		
性状	黄色の片面割線入りの素錠		
外形			
識別コード	CG NC		
大きさ(約)	直径：9mm 厚さ：3.2mm 質量：0.24g		

【効能又は効果】

マラリア

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

本剤はヒプロゾイト (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。

【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)

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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、再投与をさせること。(「2. 重要な基本的注意」の項参照)

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
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) (「2. 重要な基本的注意」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
2. 重要な基本的注意
(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。
(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。
(3) 妊娠する可能性のある婦人では、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、本剤投与中は有効な避妊を行うよう指導すること。(「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
(4) 本剤はQT延長を起こすおそれがあるため、特にQT延長のリスクのある患者では、心電図モニターを行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。(「1. 慎重投与」、「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)
(5) 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。
3. 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 (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 (テグレート等) 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 (ミコプティン) 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)	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。



(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 Ia、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	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。
メフロキシン	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。	メフロキシ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	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 エファピレンツ ボセンタン	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。
ロビナビル・リトナビル	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。	ロビナビル・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。

4. 副作用

外国で合併症のない急性熱帯熱マalaria患者を対象に実施された7つの臨床試験 (60時間にわたり6回投与、96時間にわたり6回投与)^{注)}の併合解析データにおいて、13歳以上の小児及び成人712例中124例 (17.4%) に副作用が認められた。主な副作用は浮動性めまい25例 (3.5%)、食欲不

振24例 (3.4%)、悪心20例 (2.8%) 等であった。12歳以下の小児では820例中146例 (17.8%) に副作用が認められた。主な副作用は嘔吐56例 (6.8%)、貧血16例 (2.0%)、好酸球増加症12例 (1.5%) 等であった。(承認時までの集計) 注)：本剤の承認された用法及び用量は、【用法及び用量】の項参照。

(1) 重大な副作用

- 1) QT延長 (頻度不明)：QT延長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。(「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」の項参照)
- 2) アナフィラキシー (頻度不明)：アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

(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、錯覚
心臓障害	動悸
呼吸器、胸部及び縦隔障害	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

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠14週未満の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔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。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は体重5kg未満の小児に対する本剤の安全性は確立していない。

8. 過量投与

過量投与が認められた場合には、対症療法及び支持療法を適宜行うこと。また、心電図及びカリウム等の電解質をモニターすること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

10. その他の注意

- 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。
- 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。

【薬物動態】

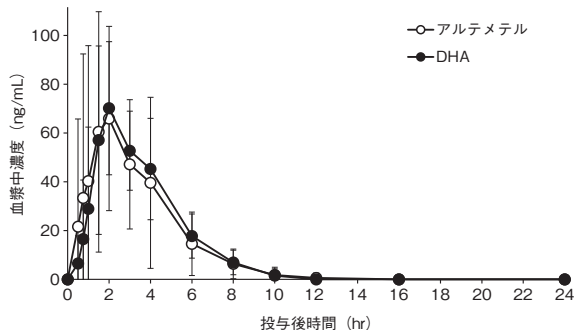
1. 血中濃度

- 日本人健康成人男性に本剤80/480mg(20/120mg錠を4錠)を高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。¹⁾

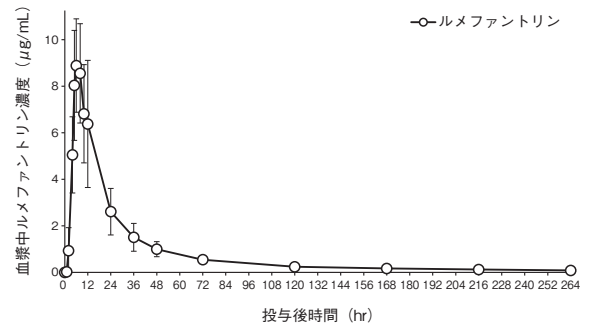
日本人健康成人男性に本剤80/480mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

成分	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} * (h)	1.50 (0.75 : 4.00)	2.00 (1.50 : 4.00)	6.00 (5.00 : 12.0)
T _{1/2} (h)	2.09 ± 1.39	1.62 ± 0.382	87.4 ± 22.0

12例、平均±標準偏差、※：中央値(範囲)



○：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

日本人健康成人男性に本剤80/480mg(20/120mg錠を4錠)を単回経口投与したときの血漿中濃度-時間推移(平均値±標準偏差、12例)

- 健康成人男性にアルテメテル・ルメファントリン合剤80/480mg(20/120mg錠を4錠)を単回経口投与したとき、アルテメテルのC_{max}及びAUC₀₋₁は空腹時投与ではそれぞれ52.3ng/mL(CV%：86%)及び143ng·h/mL(77%)であった。高脂肪食摂取後では104ng/mL(51%)及び338ng·h/mL(52%)であり、アルテメテルの曝露量は空腹時投与に比べ約2倍であった。ルメファントリンのC_{max}及びAUC_{0-168h}は空腹時投与では383ng/mL(40%)及び6,806ng·h/mL(48%)であった。高脂肪食摂取後では5,099ng/mL(37%)及び107,845ng·h/mL(44%)であり、ルメファントリンの曝露量は空腹時投与に比べ約16倍であった。²⁾ (外国人のデータ)
- 健康成人に本剤80/480mg(20/120mg錠を4錠)を高脂肪食摂取後に反復経口投与したとき、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。³⁾ (外国人のデータ)
- 12歳以下の小児マラリア患者を対象として、体重5kg以上15kg未満の患者には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錠を粉砕して投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。⁴⁾ (外国人のデータ)

小児患者に本剤を粉砕して投与したときの薬物動態パラメータ(外国人のデータ)

成分	5kg以上 15kg未満	15kg以上 25kg未満	25kg以上 35kg未満
アルテメテル	55例	29例	8例
C _{max} (ng/mL)	188 ± 168	198 ± 179	174 ± 145
DHA	56例	29例	8例
C _{max} (ng/mL)	54.7 ± 58.9	79.8 ± 80.5	68.4 ± 23.4
ルメファントリン	194例	102例	19例
C _{max} (µg/mL)	6.13 ^{a)}	9.37 ^{b)}	21.9 ^{c)}
AUC _{last} (µg·h/mL)	577	699	1,150

平均±標準偏差、a) 101例、b) 53例、c) 1例

2. 分布

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それぞれ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。アルテメテル及びルメファントリンの血球移行率は11%及び8%であった。⁵⁾

3. 代謝・排泄

アルテメテルは活性代謝物のDHAに代謝され、主な代謝酵素はCYP3A4/5である。ルメファントリンはCYP3A4によりN-脱アチル化される。⁶⁾ また、ルメファントリンは、*in vitro*において、CYP2D6の活性を阻害した(Ki値：0.997 µmol/L)。²⁾ 本剤を粉砕して健康成人に単回経口投与したとき、アルテメテル及びルメファントリンともに尿中には排泄されず、DHAはアルテメテルの投与量の0.01%未満が検出された。⁷⁾

(外国人のデータ)

成人マラリア患者に本剤4錠を1日2回3日間計6回投与し

たとき、ルメファントリンの活性代謝物である desbutyl-ルメファントリンが検出されたが、その曝露量はルメファントリンの曝露量の1%未満であった。⁸⁾ (外国人のデータ)

4. 薬物間相互作用

(1) リファンピシン

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(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から25日目までのAUCは、約84%及び約68%減少した。⁹⁾ (外国人のデータ)

(2) ケトコナゾール(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。¹⁰⁾ (外国人のデータ)

(3) メフロキン

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。¹¹⁾ (外国人のデータ)

(4) キニーネ(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_{0-2h-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_{0-2h-last}は11%(31~40%)及び37%(39~40%)減少した。¹²⁾ (外国人のデータ)

(5) ロピナビル・リトナビル

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3.07µg·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3.47µg·h/mLだった。¹³⁾ (外国人のデータ)

(6) エファビレンツ

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。¹⁴⁾ (外国人のデータ)

(7) グレープフルーツジュース

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と共に服用したとき、アルテメテル及びDHAのC_{max}(107±28及び85±26ng/mL)及びAUC_{0-8h}(336±53及び276±83ng·h/mL)は、水で服用したときのC_{max}(42±17及び67±34ng/mL)及びAUC_{0-8h}(177±49及び239±105ng·h/mL)と比べ高値を示した。¹⁵⁾ (外国人のデータ)

5. QT間隔に対する影響

健康成人126例を対象に、本剤80/480mg(20/120mg錠を4錠)を1日2回3日間計6回投与したときの心再分極への影響についてQT間隔を指標に検討した。初回投与後2.5~168時間までの計13の測定時点のうち、QTcF間隔のベースラインからの平均変化量の群間差(本剤群-プラセボ群)の最大値は、初回投与後68時間の7.45msであった。QTcF間隔のベースラインからの平均変化量の群間差の90%信頼区間の上限値は、初回投与後68、72、及び108時間で10msを上回り、本剤によるQT間隔の延長作用の可能性が確認された。³⁾ (外国人のデータ)

【臨床成績】

合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象とした6試験で、本剤4錠を1日2回3日間計6回投与した。体重35kg未満の患者には体重カテゴリー別の相当量を投与した。その結果、本剤6回投与時の投与開始28日後の治癒率は96.0%~100.0%であった。¹⁶⁾

実施地域/実施年	対象	投与群(被験者数)	投与開始28日後の治癒率(PCR corrected) ^{a)} (治癒例数/評価可能症例数 ^{b)})
A026試験 タイ /1997-98年	急性熱帯熱マラリア患者、 2歳以上	本剤 (150例)	97.7 (130/133)
		Mefloquine-artesunate (50例)	100.0 (47/47)
A028試験 タイ /1998-99年	急性熱帯熱マラリア患者、 13歳以上、体重35kg以上	本剤 (164例)	96.1 (148/154)
		Mefloquine-artesunate (55例)	100.0 (53/53)
A2401試験 ヨーロッパ、 コロンビア /2001-05年	急性熱帯熱マラリア患者、 18歳以上、 Non-immune ^{c)}	本剤 (165例)	96.0 (119/124)
A2403試験 アフリカ /2002-03年	急性熱帯熱マラリア患者、 体重5kg以上 25kg以下	本剤 (310例)	96.7 (289/299)
B2303試験 アフリカ /2006-07年	急性熱帯熱マラリア患者、 12歳以下、体重5kg以上 35kg未満	本剤、粉碎して投与 (452例)	96.2 (403/419)
A2417試験 コロンビア /2007-08年	急性熱帯熱マラリア患者、 12歳以上	本剤 (159例)	100.0 (157/157)

合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象とした試験において、被験者30例で熱帯熱マラリアと熱帯熱マラリア以外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)、中止例1例を除く29例でいずれも本剤投与開始3日目までに熱帯熱マラリア以外のマラリア原虫が消失した。このうち6例でマラリア原虫消失後に非熱帯熱マラリア原虫が再度確認された。

a) 投与開始28日後の治癒率は「治癒薬投与開始から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」と定義した。無性原虫の消失は血液塗抹標本で確認した。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。



- b) 解析対象はベ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抗マラリア薬を使用していない被験者とした。また、「効果不十分」により試験を中止した被験者も含めた。
- c) 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

体重カテゴリー別の投与開始28日後の治癒率は、下表のとおりであった。¹⁶⁾

実施地域/実施年	対象	投与群 (被験者数)	体重 カテゴリー	投与開始28日後 の治癒率 (PCR corrected) ^{a)} % (治癒例数/評価 可能症例数 ^{b)})
A2403試験 アフリカ /2002-03年	急性熱帯熱マ ラリア患者、 体重5kg以上 25kg以下	本剤 (310例)	5kg以上 15kg未満	96.9 (248/256)
			15kg以上 25kg未満	95.1 (39/41)
B2303試験 アフリカ /2006-07年	急性熱帯熱マ ラリア患者、 12歳以下、 体重5kg以上 35kg未満	本剤を粉砕 して投与 (452例)	5kg以上 10kg未満	94.2 (65/69)
			10kg以上 15kg未満	97.2 (174/179)
			15kg以上 25kg未満	95.7 (134/140)
			25kg以上 35kg未満	96.8 (30/31)

- a) 投与開始28日後の治癒率は「治癒薬投与開始から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」と定義した。無性原虫の消失は血液塗抹標本で確認した。顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫が認められた場合、ベ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 (PCR corrected)。
- b) 解析対象はベ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抗マラリア薬を使用していない被験者とした。また、「効果不十分」により試験を中止した被験者を含めた。

【薬効薬理】

(1) 作用機序

本剤は、アルテメテル及びルメファントリンを1:6の比率で含有する。両成分とも、マラリア原虫の食胞内において作用する。アルテメテルは、DHAに速やかに代謝され、アルテメテル及びDHAが有するエンドペルオキシド架橋が赤血球のヘム鉄と反応することで反応性代謝物を産生し、抗マラリア活性を發揮する。¹⁷⁾ また、ルメファントリンは、食胞でのヘモグロビンの分解過程で、有毒な中間生成体であるヘムから毒性のないヘモゾインへの重合過程を阻害することで抗マラリア活性を發揮すると考えられている。¹⁸⁾

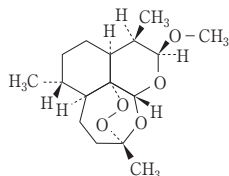
(2) 抗マラリア活性

アルテメテル及びルメファントリンは、赤内型の*P. falciparum* に対し活性を示す。¹⁹⁾ また、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても、アルテメテル及びルメファントリンを併用投与しても耐性は認められなかった。²⁰⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アルテメテル (Artemether)

構造式：



化学名：(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

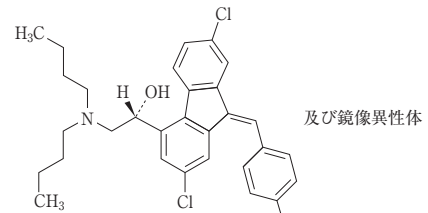
分子式：C₁₆H₂₆O₅

分子量：298.37

性状：白色の結晶性の粉末である。メタノール、2-プロパノール及びアセトンに溶けやすく、エタノールにやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

一般名：ルメファントリン (Lumefantrine)

構造式：



化学名：(1*RS*)-2-Dibutylamino-1-[(*Z*)-2, 7-dichloro-9-(4-chlorobenzylidene)-9*H*-fluoren-4-yl]ethanol

分子式：C₃₀H₃₂Cl₃NO

分子量：528.94

性状：黄色の結晶性の粉末である。酢酸エチルにやや溶けにくく、メタノール、エタノール及び2-プロパノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けにくい。

【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。

【包装】

リアメット配合錠 24錠 (PTP)

【主要文献】

- 社内資料：日本人健康成人男性における単回投与試験 [20160935]
- White, N. et al. : Clin. Pharmacokinet. 37(2), 105, 1999 [20160919]
- 社内資料：外国人健康成人におけるQT間隔に対する影響 [20160936]
- Djimé, A. et al. : Antimicrob. Agents. Chemother. 55(9), 3994, 2011 [20160920]
- Colussi, D. et al. : Eur. J. Pharma. Sci. 9(1), 9, 1999 [20160921]
- Lefèvre, G. et al. : Clin. Drug Invest. 18(6), 467, 1999 [20160922]
- Kiang, T. : Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions Associated with Antimalarials, 13, 2014 [20160923]
- Hatz, C. et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 78(2), 241, 2008 [20160924]
- Lamorde, M. et al. : AIDS 27(6), 961, 2013 [20160928]
- Lefèvre, G. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 54(5), 485, 2002 [20160925]
- Lefèvre, G. et al. : Eur. J. Pharm. Sci. 10(2), 141, 2000 [20160926]
- Lefèvre, G. et al. : J. Clin. Pharmacol. 42(10), 1147, 2002 [20160927]
- German, P. et al. : J. Acquired Immune Defic. Syndr. 51(4), 424, 2009 [20160929]
- Huang, L. et al. : J. Acquired Immune Defic. Syndr. 61(3), 310, 2012 [20160930]
- van Agtmael, M.A. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 55(5), 405, 1999 [20160931]
- 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 [20160937]
- Meshnick, S. et al. : Microbiol. Rev. 60(2), 301, 1996 [20160932]
- Eastman, R. et al. : Nat. Rev. Microbiol. 7(12), 864, 2009 [20160933]

- 19) Hassan Alin, M. et al. : Am. J. Trop. Med. Hyg. 61(3), 439, 1999
[20160934]
- 20) 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 [20160938]

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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
〒105-6333 東京都港区虎ノ門 1-23-1

NOVARTIS DIRECT 
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)
www.novartis.co.jp

(03)

製造販売
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