

リアメット配合錠に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はノバルティス ファーマ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ノバルティス ファーマ株式会社

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 2 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門一丁目 23 番 1 号

氏名：ノバルティスファーマ株式会社

代表取締役社長 ダークコッシャ 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年12月19日	薬効分類	876419
再審査期間	2016年12月19日～ 2024年12月18日	承認番号	22800AMX00727000
国際誕生日	1998年10月14日		
販売名	リアメット配合錠		
有効成分	アルテメテル／ルメファントリン		
含量及び剤型	1錠中アルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する。		
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 20 mg／120 mg～80 mg／480 mg）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。 5 kg 以上 15 kg 未満： 20 mg／120 mg （1 錠） 15 kg 以上 25 kg 未満： 40 mg／240 mg （2 錠） 25 kg 以上 35 kg 未満： 60 mg／360 mg （3 錠） 35 kg 以上： 80 mg／480 mg （4 錠）		
効能又は効果	マラリア		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

該当せず

変更内容の概要：

該当せず

変更理由：

該当せず

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
QT 延長	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">• 外国人の健康被験者を対象として、ICH E14 ガイドラインに準拠して実施した心再分極（QT 間隔）に対する影響を検討した試験（A2101 試験）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 7.45 ms（初回投与後 68 時間）であった。• 本剤 6 回投与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 名）であった。（※ベースライン後の QT 間隔が 500 ms 超、又はベースラインに比べて 60 ms 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 150 mg/kg/日以上 の群、並びに筋肉内投与の 40 mg/kg/日以上 の群の一部の個体で QTc 間隔の延長が認められた（970024 試験）。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査2. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>QT 延長の発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」に記載し、注意喚起する。また、QT 延長を起こしやすい患者を「慎重投与」、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を「併用注意」とし、QT 延長のリスクのある患者では心電図モニタリングを推奨する旨を「重要な基本的注意」に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>

アナフィラキシー	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 外国市販後で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ていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 使用成績調査 <p>【選択理由】 アナフィラキシーの発現状況を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 <p>【選択理由】 医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重要な潜在的リスク	
妊娠 14 週以降の妊婦に投与した場合の生殖発生毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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、臨床曝露量（アルテメテル及び dihydroartemisinin 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。 ● 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（Clark 2009）。 <p>【参考文献】 Clark RL (2009) Embryotoxicity of the artemisinin antimalarials and potential consequences for use in women in the first trimester. <i>Reprod Toxicol</i>; 28:285-96.</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動

	<ul style="list-style-type: none"> ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>妊娠 14 週以降の妊婦に投与した場合の生殖発生毒性の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書で、妊婦（妊娠 14 週未満）又は妊娠している可能性のある婦人を「禁忌」とし、「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」でも注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。なお、本剤に含まれるアルテメテルの胚胎児毒性は器官形成期の曝露に起因する可能性が高いこと、及び妊娠第 2 及び第 3 半期のマラリア患者に対しては artemisinin 誘導体と他剤の併用療法が WHO のガイドラインにより推奨されていることから、妊娠 14 週以降の患者は「禁忌」としていない。 ● 追加のリスク最小化活動として、市販直後調査による情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重要な不足情報	
該当無し	

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

有効性に関する検討事項とした理由：

日本での使用実態下における本剤の有効性の情報は限定的であるため。

有効性に関する調査・試験の名称：

使用成績調査

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

日本人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、本邦の使用実態下における安全性及び有効性の情報を収集することを目的とした使用成績調査を実施する。

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> 重要な特定されたリスク：QT 延長，アナフィラキシー 重要な潜在的リスク：妊娠 14 週以降の妊婦に投与した場合の生殖発生毒性 <p>【目的】 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こと</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 症例登録期間：2017 年 12 月から 2022 年 12 月 <ul style="list-style-type: none"> 登録の対象となる患者は登録期間中に本剤を投与開始した症例とする。 本剤投与開始日を 1 日目として 7 日目まで登録票を受付ける。 実施予定期間：2017 年 7 月から 2023 年 1 月 目標例数：30 例（安全性解析対象症例として） 実施方法：リアメット配合錠の効能・効果において本剤を使用した患者を対象として，中央登録方式にて実施する。 本剤投与期間：添付文書に従い 3 日間 観察期間：本剤投与開始日から 28 日間 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 目標登録例数の設定根拠 日本で報告されるマラリア患者数は年間約 50 例程度と少数であるため，5 年間の登録期間に本剤が使用され，調査協力が得られる例数として，安全性解析対象症例を 30 例と設定した。 観察期間の設定根拠 WHO のガイドラインで推奨されている熱帯熱マラリアの治療効果の観察期間，及び合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象にした海外臨床試験の観察期間を参考に投与開始後 28 日間と設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告時:
安全性情報について包括的な検討を行う。
- 調査終了時 :
本調査に登録されたすべての患者の観察期間が終了し、データ固定した段階で最終集計を実施する。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化活動の策定要否を検討する。
- 現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容の変更要否を検討する。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査

2 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照。

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

5 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から6ヵ月後	販売開始後より実施予定	調査終了から2ヵ月以内
使用成績調査	30例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	2017年7月より実施予定	調査終了から1年以内

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
使用成績調査	30例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	2017年7月より実施予定	調査終了から1年以内

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の 名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査	<ul style="list-style-type: none">・実施期間：販売開始後 6 ヶ月間・評価の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内に報告の予定	販売開始後より実施予定