

リアメット配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書

ノバルティスファーマ株式会社

リアメット配合錠に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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
製造販売業者	ノバルティスファーマ株式会社	薬効分類	876419
提出年月日		令和6年9月9日	

1.1. 安全性検討事項		
【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】
<u>QT 延長</u>	<u>妊娠14週以降の妊婦に投与した</u>	<u>なし</u>
<u>アナフィラキシー</u>	<u>場合の生殖発生毒性</u>	
1.2. 有効性に関する検討事項		
<u>使用実態下でのマラリアに対する有効性</u>		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

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

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
<u>通常のリスク最小化活動</u>
追加のリスク最小化活動
<u>なし</u>

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノバルティスファーマ株式会社

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		
含量及び剤形	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： 令和 5 年 9 月 28 日
変更内容の概要： 「1.1 安全性検討事項」の「QT 延長」，「アナフィラキシー」及び「妊娠 14 週以降の妊婦に投与した場合の生殖発生毒性」において，追加の医薬品安全性監視活動から使用成績調査を削除。 「1.1 安全性検討事項」の「妊娠 14 週以降の妊婦に投与した場合の生殖発生毒性」において，「妊娠している可能性のある婦人」を「妊娠している可能性のある女性」に変更。 「1.2 有効性に関する検討事項」の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由」から使用成績調査に関する記載を削除。 「2 医薬品安全性監視計画の概要」及び「3 有効性に関する調査・試験の計画の概要」から使用成績調査を削除。 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」において，使用成績調査の実施状況及び報告書の作成予定日を更新。 - 使用成績調査の実施計画書を改訂（軽微な変更，添付資料）。
変更理由： 1., 3.～5. 使用成績調査が終了したため。 2. 電子添文に合わせた記載整備のため。 6. 組織変更，担当者変更に伴う記載整備のため。

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	重要な特定されたリスクとした理由： - 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/日以上以上の群、並びに筋肉内投与の 40 mg/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（970024 試験）。 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 QT 延長の発現状況を把握するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「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では心電図モニタリングを推奨する旨を「特定の背景を有する患者に関する注意」、QT 延長を起こすことが知られている薬剤を「併用注意」に記載し、注意喚起する。さらに、患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。 【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。

アナフィラキシー	
	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。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 アナフィラキシーの発現状況を把握するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「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。 【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。
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	
	重要な潜在的リスクとした理由： - 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）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）。 【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.
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】

	• 通常のリスク最小化活動として、電子添文で、妊婦（妊娠 14 週未満）又は妊娠している可能性のある女性を「禁忌」とし、「特定の背景を有する患者に関する注意」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。 【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。
重要な不足情報	
該当なし	

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	
	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： <u>該当なし</u>
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： <u>該当なし</u>

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常	の医薬品安全性監視活動
通常	
の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	の医薬品安全性監視活動
該当なし	

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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： 電子添文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
該当なし

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	終了	作成済み (2017年10月提出)
使用成績調査	各安全性定期報告時の収集例数／30例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	終了	作成済み (2023年12月提出)

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	各安全性定期報告時の収集例数／30例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	終了	作成済み (2023年12月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供 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	・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	終了