リアメット配合錠に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は，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

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目　　次

目　　次 2
用語の定義一覧 3
1　起原又は発見の経緯 4
2　合併症のない急性熱帯熱マラリアについて 4
2.1　定義及び患者数 4
2.2　合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する治療の現状 5
2.3　本剤の治療上の位置付け 6
3　開発の経緯 6
3.1　品質に関する試験 8
3.2　非臨床試験 9
3.2.1　薬理試験 9
3.2.2　薬物動態試験 9
3.2.3　毒性試験 10
3.3　外国における開発 10
3.4　国内での開発経緯 11
4　特徴及び有用性 12
5　まとめ 13
6　参考文献 15

用語の定義一覧

<table>
<tr><th>用語</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>Non-immune 患者</td><td>・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（A2401 試験）
・過去にマラリア感染歴がない患者（A2403 試験）</td></tr>
<tr><td>Semi-immune 患者</td><td>少なくとも 1 回マラリアに感染したことがある，又は流行地で成育し，過去にマラリアに感染した可能性が高い患者 （A2403 試験）</td></tr>
<tr><td>Arm/Lmf の表記方法</td><td>特に断らない限り，製剤を問わず Arm/Lmf 20/120 mg 錠が投与された場合は Arm/Lmf 20/120 mg 錠と示す。また，用量及び製剤を問わず Arm/Lmf が投与された場合は Arm/Lmf と示す。</td></tr>
<tr><td>PCR（polymerase chain reaction） corrected</td><td>顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫が認められた場合は，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，熱帯熱マラリア原虫のマイクロサテライトを多型マーカーとして新規感染か再燃かを判別した。
新規感染と判定された場合は「治癒（有効）」とし，再燃と判定された場合は「無効」とみなした。また，PCR 結果が不明瞭な場合は，すべて「再燃（無効）」とみなした。</td></tr>
<tr><td>評価可能集団</td><td>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。
主要な臨床試験では，評価可能集団を対象に「投与開始 28 日後の治癒率」を評価した。</td></tr>
<tr><td>A2403 及び B2303 試験における用量</td><td>
<table>
<tr><th>試験番号</th><th>年齢又は体重に関する組入れ基準</th><th>1 回あたりの Arm/Lmf 20/120 mg 錠の投与錠数</th></tr>
<tr><td>A2403</td><td>体重 5 kg 以上 25 kg 以下</td><td>5 kg 以上 15 kg 未満：1 錠
15 kg 以上 25 kg 以下：2 錠</td></tr>
<tr><td>B2303</td><td>12 歳以下
体重 5 kg 以上 35 kg 未満</td><td>5 kg 以上 15 kg 未満：1 錠
15 kg 以上 25 kg 未満：2 錠
25 kg 以上 35 kg 未満：3 錠</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

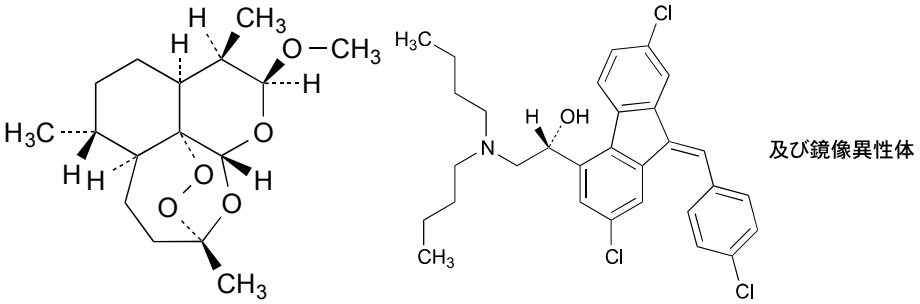
1 起原又は発見の経緯

本剤はアルテメテル（以下，Arm）とルメファントリン（以下，Lmf）を有効成分とした配合錠（以下，Arm/Lmf）であり，1 錠にそれぞれ 20 mg 及び 120 mg を含有する抗マラリア薬である。Arm と Lmf の正確な作用機序は明らかにされていないが，いずれも赤血球に侵入したマラリア原虫に対して異なる作用機序を有すると考えられる。

1972 年に漢方薬の一種でヨモギ属植物（*artemisia annua*）からマラリア原虫に活性を持つ artemisinin が抽出され，その後 1987 年に artemisinin 誘導体である Arm が合成された（Liwang 2009）。Lmf は 1976 年に抗マラリア薬として発見された（Liwang 2009）。

Arm と Lmf の配合剤は中国の The Academy of Military Medical Sciences（以下，AMMS）によって開発され，1992 年に中国で承認された。1993 年からはチバガイギー社（現ノバルティス社）が臨床開発に着手した。ノバルティス社が開発した本剤は，外国では「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 1998 年に初めて承認を取得した。

Figure 1-1 Arm 及び Lmf の構造式



左：Arm，右：Lmf

2 合併症のない急性熱帯熱マラリアについて

2.1 定義及び患者数

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，約 1～4 週間の潜伏期間の後，一般に頭痛や消化器症状などの前駆症状を伴う発熱がみられる。また，マラリアに特徴的な症状に貧血，脾腫があげられる。ヒトに感染するマラリアの原虫は熱帯熱マラリアを引き起こす熱帯熱マラリア原虫（*P. 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（熱帯病治療薬研究班 2014）。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大きく異なる。非熱帯熱マラリアは，病態としては比較的緩徐

な経過をたどり，死亡に至ることは滅多にないが，熱帯熱マラリアの場合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く，死亡に至る可能性がある。熱帯熱または非熱帯熱にかかわらず重症化した状態は「重症マラリア」と定義され（2.5-1.1.1 項），重症化していない熱帯熱マラリアである「合併症のない急性熱帯熱マラリア」は「マラリアの徴候が認められ，顕微鏡検査又は迅速診断検査で熱帯熱マラリア原虫の感染が確認され，かつ重症マラリアを示唆する臨床所見又は徴候がない患者」と定義される（WHO 2015b）。

マラリア感染の予防や制御などの対策が進み，年々マラリア感染者数及びマラリアによる死亡者数は減少しているものの，現在でも世界最大の感染症のひとつである。マラリアは，アフリカ，アジア，オセアニア，及び中南米など，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（WHO 2014）。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 名程度で推移しており（国立感染症研究所 2012），このうち熱帯熱マラリアの患者数は 30～40 名と少数である（国立感染症研究所 2014）。

2.2 合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する治療の現状

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。このうち，本剤の適応症である「合併症のない急性熱帯熱マラリア」に対する治療薬は，「World Health Organization Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition 2015」（以下，WHO のガイドライン）（WHO 2015b）によると，薬剤耐性株の出現を防止あるいは遅らせるため，又は治療効果を向上させることを目的として，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（artemisinin-based combination therapy，以下 ACT）を第一選択薬とされている。

日本では，熱帯病治療薬研究班が「寄生虫症薬物治療の手引き（改訂第 8.2 版）」を作成しており，マラリア治療の参考として使用されている。手引きでは，「合併症のない急性熱帯熱マラリア」の治療薬として（1）アトバコン／プログアニル塩酸塩（2）メフロキン塩酸塩（3）キニーネ塩酸塩水和物（4）ACT である Arm/Lmf の 4 剤をあげており（熱帯病治療薬研究班 2014），Arm/Lmf のみが国内未承認である。国内で既に承認されている抗マラリア薬のうち，アトバコン／プログアニルは重度の腎機能障害患者に対して禁忌である。メフロキンやキニーネは，タイとカンボジアあるいはミャンマーとの国境地帯，アマゾン川流域，アフリカなどで薬剤耐性化が進んでおり，薬剤耐性原虫に感染した患者に対しては，メフロキンやキニーネによる治療ができない（大友，狩野 2010，日谷 他 2014）。また，メフロキンは精神神経系の副作用が懸念されるため，欧州の多くの国では第二選択薬となっており，キニーネは特有の苦みによるコンプライアンスの低下，それに伴う効果の低下により，保険適用外となっている薬剤（ドキシサイクリン，クリンダマイシン）との併用が必要になることがある（日谷 他 2014）。このため，国内既承認薬だけでは，薬剤耐性や副作用のため十分な治療効果が得られない患者が存在する。

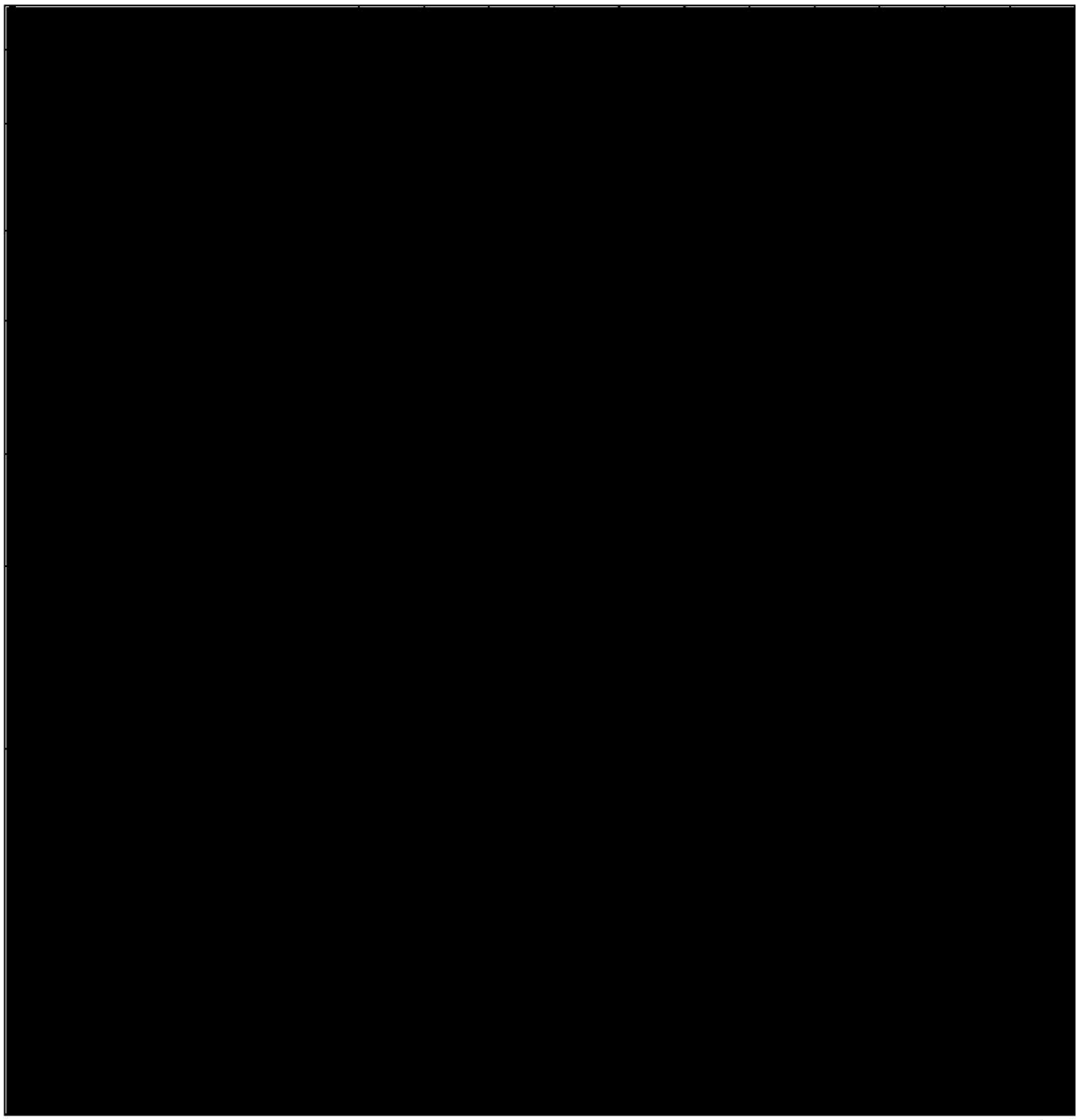
2.3 本剤の治療上の位置付け

ACT は WHO のガイドラインで「合併症のない急性熱帯熱マラリア」治療の第一選択薬となっており，ACT の配合剤の代表的な薬剤として Arm と Lmf の配合錠がある。日本では，Arm/Lmf は未承認であるものの，国内で実施されたレトロスペクティブ研究の結果として日本人の使用経験がまとめられており，日本人患者に対しても外国で実施した臨床試験と同程度の有効性が期待できると考えられ，臨床試験成績から予測されるリスクと異なるリスクは認められなかったことから，外国で合併症のない急性熱帯熱マラリアの第一選択薬となっている Arm/Lmf は，国内でも第一選択薬になり得ると考える。

3 開発の経緯

開発経緯図を Figure 3-1 に示す。

Figure 3-1　　開発の経緯





3.1 品質に関する試験

原薬の化学構造の確認，物理的・化学的性質の検討は海外で実施した。規格及び試験方法については原薬及び製剤のいずれも ICH ガイドラインに準拠した試験を実施し，その成績に基づき設定した。原薬及び製剤の安定性試験は，ICH ガイドラインに従って海外で実施した。本剤の有効期間については，長期保存試験（30°C/75%RH）において安定であることが確認された実保存期間である 24 ヵ月間を有効期間とし，保存条件については室温保存とした。

3.2 非臨床試験

3.2.1 薬理試験

薬効を裏付ける試験では，Arm 及び Lmf とこれらの活性代謝物である dihydroartemisinin（以下，DHA）及び Desbutyl-ルメファントリン（以下，Desbutyl-Lmf）の薬理作用を明らかにし，Arm 及び Lmf 併用時の抗マラリア原虫活性及び耐性発現を *in vitro* 及び *in vivo* 試験で検討した。*In vitro* 試験では *P. falciparum* 実験室適応株に対する Arm/Lmf のマラリア原虫寄生阻害率は 90%以上を示した。*In vivo* 試験では Arm/Lmf はマラリア原虫を速やかに減少・消失させ，また再燃もきたしにくいことが示唆された。

副次的薬理試験では，神経伝達物質受容体に対する Arm 及び Lmf の結合親和性を評価した。また，Arm 又は DHA と Lmf の併用による神経毒性作用を評価した。併用することによる Arm 又は DHA の神経毒性の増強を示唆する結果は得られなかった。

安全性薬理試験では，Lmf 及び Desbutyl-Lmf では有意な hERG（human ether-à-go-go 関連遺伝子）電流阻害作用がみられ，Arm 及び DHA においても軽度の阻害作用が認められた。ラットを用いた心血管系に関する安全性薬理試験では心電図の異常はみられなかったが，Arm のイヌを用いた神経毒性に関する探索的試験では，経口投与及び筋肉内投与の一部の個体で QT 間隔の延長が認められた（2.4-3.3 項）。

3.2.2 薬物動態試験

Arm 及び Lmf の薬物動態を検討した結果，Arm は初回通過を受けやすく速やかに代謝され，Lmf は絶食時と非絶食時で曝露量が異なることから食事の影響が示唆された。

[^{3}H]-Arm，[^{14}C]-Arm，又は[^{14}C]-Lmf を有色及びアルビノラットに，単回経口投与並びに単回静脈内投与したとき，Arm，Lmf，及びその代謝物は全身に分布した。有色ラットの組織内放射能分布はアルビノラットと類似しており，メラニン含有組織である眼から放射能が比較的早く消失することから，メラニンへの親和性は強くないと考える。

妊娠ラット及び妊娠ウサギに放射性標識した Arm 及び Lmf を投与したとき，胎児で放射能が測定されたことから，胎盤通過性が示唆された。妊娠ラット及び妊娠ウサギに放射性標識した Arm 及び Lmf を投与したとき，乳腺に分布した放射能が定量できたことから，乳汁中移行が示唆された。

Arm 及び Lmf の主な代謝酵素は CYP3A4/5 であった。Arm を経口投与したとき，Arm 及びその代謝物は尿と糞中にほぼ同じ割合で排泄され，投与後 7 日までにほとんど排泄された。Lmf を経口投与したとき，約 90%が未変化体であり，糞中から回収された。

Arm は *in vitro* 試験において，CYP1A2 に対して弱い阻害作用を示したが，臨床的に問題となる程度ではなかった。Lmf は CYP2D6 を阻害し，治療域の狭い化合物では薬物間相互作用が臨床的に問題となる可能性が示唆された。Arm 及び DHA の CYP 誘導については否定できないと考え

られ，CYP3A4 の誘導により，CYP3A4 によって代謝される薬剤の薬物動態に影響が生じる可能性が考えられる。

3.2.3 毒性試験

反復投与毒性試験では，赤血球形態の異常を伴う用量依存的な貧血が認められた。その他の毒性変化が甲状腺，下垂体，腸間膜リンパ節，小腸及び肝臓で認められた。いずれの変化についても，休薬による回復性が確認された。生殖発生毒性試験では，Arm/Lmf の雄性生殖器系への影響として異常精子率の増加がみられ，最高用量（1000 mg/kg/日）群では精巣上体精子数，精子運動性の減少，並びに雄授胎率，妊娠率及び生存胚数の低下が認められた。また，胚・胎児毒性が確認されたが，いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。一方，artemisinin 系薬剤の器官形成期投与により，ラット及びウサギでは胚・胎児死亡及び催奇形性が，サルでは胎児死亡が報告されている（Clark 2009）。したがって，本剤のヒトにおける発生毒性リスクを否定できないことから，妊娠第 1 三半期における本剤の使用を避けることが推奨され，妊娠第 2 三半期及び第 3 三半期の服用については，治療のベネフィットとリスクを考慮し判断すべきである。Arm 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では，7 日間以上の筋肉内投与により脳の中枢聴覚経路で病理組織学的変化が認められたが，経口投与による 13 週間反復投与試験では同様の変化は認められなかった。非臨床安全性試験において，本剤の遺伝毒性及び光毒性を示唆する変化は認められなかった。

3.3 外国における開発

Arm/Lmf は中国の AMMS によって開発が開始され，Arm/Lmf 20/120 mg 錠 4 錠を 4 回投与（初回，初回投与後 8，24，48 時間）する用法・用量で 1992 年に中国で承認された。1993 年にチバガイギー社（現ノバルティス社）が本剤の臨床開発に着手した。ノバルティス社が開発した本剤は，1998 年にガボン共和国で承認を取得して以降，1999 年 1 月にスイス，1999 年 11 月に英国，2009 年 4 月に米国で承認を取得している。

主要な臨床試験では，合併症のない急性熱帯熱マラリアと診断された患者を組み入れ，重症マラリアの徴候または症状を有する患者を除外した。Arm と Lmf の配合錠は各単剤との比較試験（A023 試験及び AB/MO2 試験）により各単剤投与時を上回る有効性を示し，配合錠とすることの妥当性を確認した。1 回あたりの用量は AMMS が設定した体重 35 kg 以上の患者に対する用量（Arm/Lmf 20/120 mg を 4 錠）とした。用法については，薬剤耐性株が問題となっているタイで実施した試験で，4 回投与法では十分な効果が認められなかったことから，6 回投与法が検討された（A025 試験）。その結果，60 時間にわたり 6 回投与する用法の有効性が確認できたため，以後に実施する臨床試験の用法は 6 回投与法とし，この用法を用いて有効性及び安全性を確認する試験を実施した（A026，A028，A2412，A2417 試験）。なお，A2412 試験は，タイ保健省の承認を得る前に被験者の組み入れを開始し，試験を中止することになったため，中止までに組み入れられた被験者の安全性のみ評価した。Non-immune の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を

対象に有効性及び安全性を確認する試験も実施した（A2401 試験）。体重 35 kg 未満の患者に対しては，体重別の用量調節によって本剤 1～3 錠を投与し（用語の定義一覧），小児を対象とした 2 試験（A2403，B2303 試験）で，用量調節の妥当性を確認した。その他，健康被験者に Arm/Lmf を 6 回投与した時の心再分極（QT 間隔）に対する影響を検討した（A2101 試験）。

外国では本剤以外の剤型として，Arm/Lmf 80/480 mg 錠及び Arm/Lmf 20/120 mg 分散錠の承認を取得している。Arm/Lmf 80/480 mg 錠は 2013 年にナイジェリアで初めて承認を取得以降，10 を超える国又は地域で承認を取得した。Arm/Lmf 20/120 mg 分散錠は 2008 年にトーゴ共和国で初めて承認を取得以降，40 を超える国又は地域で承認を取得した。

3.4 国内での開発経緯

Arm/Lmf は，熱帯病治療薬研究班が 2002 年 11 月から 2013 年 3 月までは個人輸入，同年 4 月からは臨床研究用薬剤として輸入し（木村 2015），国内の 31 の医療機関に提供している。こうした状況下で，小児及び成人に対するマラリア治療薬として，熱帯病治療薬研究班により本剤に対し「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」の要望書が厚生労働省に提出され，2014 年 8 月 29 日にノバルティスファーマ株式会社は厚生労働省医政局研究開発振興課及び厚生労働省医薬食品局審査管理課から未承認薬・適応外薬の開発の要請（医政研発 0829 第 2 号，薬食審査発 0829 第 3 号）を受領した。これを受け，ノバルティスファーマ株式会社は本剤の製造販売承認申請を計画した。

本剤の開発要請での効能・効果は「マラリア」であるが，以下の理由により，本承認申請での本剤の効能・効果は「合併症のない急性熱帯熱マラリア」とすることが妥当と考えた。現在までに非熱帯熱マラリア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おらず，欧米（米国，英国，独国，仏国，豪州）での承認効能・効果は「合併症のない急性熱帯熱マラリア」であること，また，「寄生虫症薬物治療の手引き（改訂第 8.2 版）」では，本剤の適応は「合併症のない熱帯熱マラリア」とされているためである。

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本剤の有効性及び安全性を評価するために，計 26 試験が実施された。これらの試験はアジア，アフリカ，南米，欧州で実施され，年齢，人種や地域，マラリアに対する免疫状態，混合感染の有無によらず，熱帯熱マラリアに対する Arm/Lmf の有効性及び安全性が確認されている。本剤は 1998 年にガボン共和国で最初に承認を取得後，世界で広く使用されるようになり，現在までに十分な使用経験が蓄積，評価されているとともに，WHO のガイドラインでは合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する第一選択薬として推奨されている。

国内では使用経験が蓄積されており，2 つのレトロスペクティブ研究の成績が公表論文（忽那他 2014）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 年度分担報告書（木村 2015）で報告されている。これらのレトロスペクティブ研究の成績から，日本人患者での Arm/Lmf の有効性が示唆されている（2.5-4.4.3 項）。また，

これらの報告に基づくと，日本人に対する本剤のリスクは，外国の臨床試験及び市販後データの安全性プロファイルから予測されるリスクと異なるリスクは認められなかった（2.5-5.8.2.3 項）。

現在，日本で報告される患者はすべて外国に渡航した際に感染した輸入マラリア患者であり，報告される熱帯熱マラリア患者数は年間 30～40 名と少数である（国立感染症研究所 2014）。そのため，本剤の有効性及び安全性の評価を目的とした臨床試験を国内で実施することは極めて困難であると考えた。本剤の申請にあたり，日本人の健康被験者を対象に薬物動態試験（A1101 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 Arm と Lmf の薬物動態にほとんど差はみられなかった。

以上を踏まえ，本剤の国内承認申請においては，有効性は外国で実施した Arm/Lmf を 6 回投与した 7 試験（A025，A026，A028，A2417，A2403，B2303，A2401 試験）を中心に評価し，安全性は併合解析データ（A025，A026，A028，A2412，A2403，B2303，A2401 試験）及び A2417 試験を中心に評価した。A2417 試験は 2008 年の米国申請時の併合解析には含めていなかったため，個別に安全性を評価した（2.5-5.1.1 項）。また，健康被験者に Arm/Lmf を 6 回投与した A2101 試験で心再分極（QT 間隔）に対する影響を検討した。

その結果，既存の外国臨床試験成績から合併症のない熱帯熱マラリアに対する Arm/Lmf の有効性が認められた。Arm/Lmf の忍容性は良好であり，QT 延長以外で特に注意すべき安全性上の問題は認められなかった。本剤の曝露量と有効性には関連があり，また総投与量と有効性の関連も認められている。本剤の薬物動態は日本人と外国人でほとんど差はみられなかったことから，本剤は日本人患者に対しても有効性を示し，QT 延長に関しては添付文書で注意喚起することにより，安全性上大きな問題はないと考える。以上より，「合併症のない急性熱帯熱マラリア」を効能又は効果（案）として日本で申請することとした。

4 特徴及び有用性

合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対し，Arm/Lmf は高い治癒率を示す

・Arm/Lmf の 6 回投与は，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高い治癒率を示す

・体重により Arm/Lmf を用量調節して投与した小児患者に対しても，Arm/Lmf は高い治癒率を示す

・混合感染した患者でも Arm/Lmf は熱帯熱マラリア原虫の消失が期待できる

合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対して有効性及び安全性を評価した主要な 7 試験は，マラリア流行地域及び非流行地域の両方で実施され，幅広い年齢層の患者が含まれた。これらのうち，小児及び成人患者を対象に実施した比較対照試験である 4 試験（A025，A026，A028，A2417 試験）で，投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，WHO が acceptable cure rate と

している 90%（WHO 2015b）を超えていた。また，実薬対照試験（A026，A028，A2417 試験）の Arm/Lmf の投与開始 28 日後の治癒率は，対照としたアトバコン／プログアニルやメフロキンと artesunate の併用（Arm/Lmf と同じ ACT）と同程度であった。小児を対象とした試験（B2303，A2403 試験）で，投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）はいずれの体重区分でも 90%以上であり，体重 35 kg 未満で用量調節した場合も，体重 35 kg 以上の患者と同様に高い有効性が得られることが示された。また，マラリア原虫及び発熱は，いずれの試験でも投与期間中（3 日間）に消失した。これらの結果から，年齢や体重によらず，本剤の有効性が確認された。

Non-immune の患者を対象にした非盲検，非対照試験（A2401 試験）でも，投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は WHO の基準である 90%を超えていた。また，マラリア原虫及び発熱は，いずれも投与期間内（3 日間）に消失し，他の臨床試験の結果と大きな違いはなかった。また，小児を対象とした試験（A2403 試験）の semi-immune 又は non-immune の患者（いずれも体重 5～10 kg 未満）でも，投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は semi-immune が 93%，non-immune が 95%であり，マラリア原虫に対して免疫を獲得していない患者でもマラリア流行地域の患者と同様の有効性が示された。

Arm/Lmf を 6 回投与した 5 試験（A025，A026，A028，B2303，A2401 試験）で，ベースライン時に熱帯熱マラリア原虫と他のマラリア原虫との混合感染が認められた被験者が計 46 名含まれた。このうち 41 名で投与開始 28 日後までに熱帯熱マラリア原虫の消失が確認された。Arm/Lmf は混合感染した場合でも，熱帯熱マラリア原虫に対して有効性を示すことが示唆された。

安全性を評価した 7 試験（A025，A026，A028，A2412，A2403，B2303，A2401 試験）の併合データと A2417 試験の結果，ほとんどの被験者（95%以上）が投与を中止することなく 6 回すべての投与が可能であった。また，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は少数で，治験薬と関連のある死亡の報告はなかった。以上より，Arm/Lmf 6 回投与の忍容性は良好であることが示された。

東南アジアやアフリカなど，広い範囲で抗マラリア薬に対する薬剤耐性株の蔓延が問題となっており，地域によって耐性化している薬剤が異なる（大友，狩野 2010，日谷 他 2014）。しかしながら，治験実施地域を問わず，合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認された。また，年齢，体重，及びマラリアに対する免疫状態，混合感染の有無によらず，有効性及び安全性の結果に違いはみられなかった。重要な特定されたリスクである QT 延長に関しては，添付文書で注意喚起することとした。

5 まとめ

本剤は，WHO のガイドラインでは合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療薬として第一選択薬となっており，1998 年以降，累計で 80 を超える国又は地域で承認された。日本国内でも「寄生虫症薬物治療の手引き（改訂第 8.2 版）」にマラリア治療薬として記載されており，個人輸入

もしくは臨床研究用薬剤として使用されてきた。本剤の国内開発は熱帯病治療薬研究班による要望に基づき，厚生労働省より開発要請を受けたものである。

既存の外国臨床試験の結果から，本剤が「合併症のない急性熱帯熱マラリア」患者に対して有効であることが確認され，安全性上大きな問題は認められなかった。本剤の健康成人に対する薬物動態は，日本人と外国人でほとんど差はみられなかった。また，国内のマラリア患者に対する 2 つのレトロスペクティブ研究の結果から日本人患者でも外国で実施した臨床試験と同程度の有効性が期待できると考えられ，臨床試験成績から予測されるリスクと異なるリスクは認められなかった。

したがって，以下の効能又は効果（案），用法及び用量（案）で承認申請することとした。

【申請品目】

リアメット配合錠

【効能又は効果（案）】

合併症のない急性熱帯熱マラリア

【用法及び用量（案）】

通常，体重 35 kg 以上の患者には 1 回 4 錠（アルテメテル／ルメファントリンとして 80 mg／480 mg）を初回，初回投与後 8 時間，その後は 1 日 2 回朝，夕を 2 日間，計 6 回，食事と共に経口投与する。

通常，体重 5 kg 以上 35 kg 未満の患者には体重に応じて 1 回 1 錠～3 錠（アルテメテル／ルメファントリンとして 20 mg／120 mg～60 mg／360 mg）を初回，初回投与後 8 時間，その後は 1 日 2 回朝，夕を 2 日間，計 6 回，食事と共に経口投与する。

体重別の 1 回投与量は，下記のとおりである。

5～15 kg 未満：20 mg／120 mg（1 錠）

15～25 kg 未満：40 mg／240 mg（2 錠）

25～35 kg 未満：60 mg／360 mg（3 錠）

35 kg 以上：80 mg／480 mg（4 錠）

なお，独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの専門協議後照会事項を踏まえ，効能又は効果（案）及び用法及び用量（案）は以下となった。

【効能又は効果（案）】

マラリア

【用法及び用量（案）】

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）

6 参考文献

[Clark RL (2009)] Embryotoxicity of the artemisinin antimalarials and potential consequences for use in women in the first trimester. Reprod Toxicol; 28:285-96.

[Liwang C and Xin-zhuan S (2009)] Discovery, mechanisms of action and combination therapy of artemisinin. Expert Rev Anti Infect Ther; 7(8):999-1013

[WHO (2014)] World Malaria Report 2014 (Internet) Available from: <http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/> (Accessed 6 October 2015)

[WHO (2015b)] Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition 2015, (Internet) Available from: < http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1> (Accessed 6 October 2015)

[大友弘士，狩野繁之 (2010)] マラリア-その病態と治療の変遷. 診断と治療; 98(8):1345-53.

[木村幹男 (2015)] 国内未承認薬の有効性と安全性の検討および適切な情報提供. In: 「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. 宮崎:丸山治彦, p. 19-25.

[国立感染症研究所 (2012)] 感染症発生動向調査 2012 年 2 月 25 日現在 年別報告数 (Internet) Available from: <http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Ja.html> (Accessed 6 October 2015)

[国立感染症研究所 (2014)] 感染症発生動向調査におけるマラリア報告症例の特徴 2006 年～2014 年前期. IASR; 35:224-6. (Internet) Available from: <http://www.nih.go.jp/niid/ja/malaria-m/malaria-iasrd/4979-kj4152.html> (Accessed 25 January 2016)

[忽那賢志，小林泰一郎，加藤康幸，他 (2014)] アーテメター・ルメファントリン合剤の日本人における使用経験. 感染症学雑誌; 88(6):833-9.

[日谷明裕，党雅子，春木宏介，他 (2014)] マラリアに対する治療薬. 臨床免疫・アレルギー科; 62(4):447-54.

[熱帯病治療薬研究班 (2014)] 「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」（略称：熱帯病治療薬研究班）寄生虫症薬物治療の手引き -2014-. 改訂第 8.2 版, p.1-7.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目　　次

目　　次 2
List of tables 2
1　外国における使用状況等 3
2　外国の添付文書等の概要 3

List of tables

Table 1-1　主要国での承認状況 3
Table 2-1　米国の添付文書の概略 3
Table 2-2　EU 共通の添付文書の概略 11

1 外国における使用状況等

本剤は，2016 年 9 月時点で，米国，英国等 60 以上の国又は地域で承認されている。主要国での承認状況を，Table 1-1 に示す。なお，外国ではアルテメテル 20 mg／ルメファントリン 120 mg の分散錠やアルテメテル 80 mg／ルメファントリン 480 mg 錠の承認を取得している国又は地域もある。

Table 1-1 主要国での承認状況

国名	販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果
米国	COARTEM® Tablets	2009 年 4 月 7 日	錠剤・ アルテメテル 20 mg／ルメファントリン 120 mg	体重 5 kg 以上の患者の合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療を適応とする。 本剤はクロロキン耐性が報告されている地域での有効性が示されている。 本剤は重症マラリア若しくはマラリア予防の治療として使用されるべきではない。
英国	Riamet® 20 mg/120 mg tablets	1999 年 11 月 30 日	錠剤・ アルテメテル 20 mg ／ルメファントリン 120 mg	本剤は，成人，小児及び体重 5 kg 以上の乳幼児の合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療を適応とする。 抗マラリア薬の適正使用に関する公式な指針を考慮すること。

2 外国の添付文書等の概要

米国の添付文書（2015 年 3 月改訂）の概略を Table 2-1 に，EU 共通の添付文書（2015 年 7 月改訂）の概略を Table 2-2 に示す。1999 年に英国で承認を取得し，その後相互認証方式（Mutual Recognition Procedure）によって EU 各国で承認を取得したため，英国での添付文書が EU 共通のものとなる。また，ノバルティス社の企業中核データシート（CDS／Core Data Sheet，20[redacted]年[redacted]月改訂），米国の添付文書及び EU 共通の添付文書を添付した。

Table 2-1 米国の添付文書の概略

販売名	COARTEM® Tablets
剤型・含量	1 錠中にアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する。 周縁部が面取りされ，片面に割線の入った黄色，円形，平型の錠剤である。錠剤の片面には N/C，反対の面には CG と刻印されている。
効能・効果	体重 5 kg 以上の患者の合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療を適応とする。本剤はクロロキン耐性が報告されている地域での有効性が示されている。 使用の制限： • 本剤は，重症又は合併症を伴う熱帯熱マラリアを適応としない。 • 本剤は，マラリア予防を適応としない。
用法・用量	**投与方法** 本剤は，食事と共に服用すること。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

販売名	COARTEM® Tablets
用法・用量 （続き）	開するよう患者に指導すること。 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。 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。 **成人患者（16 歳以上）の用法・用量** 体重 35 kg 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。 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）。 体重 35 kg 未満の成人患者については，小児患者の用法・用量を参照 **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 5 kg 以上 15 kg 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 15 kg 以上 25 kg 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 25 kg 以上 35 kg 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 35 kg 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。
使用上の注意	**禁忌** **過敏症** • アルテメテル，ルメファントリン又は本剤の添加物に対する過敏症の既往歴（副作用を参照）。 **強力な CYP3A4 誘導剤** • リファンピシン，カルバマゼピン，フェニトイン，St. John’s wort 等の強力な CYP3A4 誘導作用のある薬剤と本剤との併用により，アルテメテルやルメファントリンの濃度が低下し，抗マラリア効果が減弱する可能性がある。 **警告及び使用上の注意** **QT 間隔の延長** 本剤を含め，一部の抗マラリア薬（halofantrine，キニーネ，キニジン等）による心電図の QT 間

販売名	COARTEM® Tablets
使用上の注意 （続き）	隔延長が認められている。 以下の患者には本剤を使用しないこと。 • 先天性 QT 延長（QT 延長症候群等）の患者，又は症候性不整脈の既往，臨床的に QT 延長に関連した徐脈，重度な心疾患を有する患者等の QTc 間隔を延長することが知られている臨床状態を有する患者。 • 先天性の QT 延長又は突然死の家族歴のある患者。 • 低カリウム血症，低マグネシウム血症等の電解質異常の既往歴を有する患者。 • クラス IA（キニジン，プロカインアミド，ジソピラミド）又はクラス III（アミオダロン，ソタロール）の抗不整脈剤，抗精神病薬（ピモジド，ziprasidone），抗うつ剤，一部の抗生物質（マクロライド系抗生物質，フルオロキノロン系抗生物質，イミダゾール系抗真菌薬，トリアゾール系抗真菌薬）等，QT 間隔を延長する他の薬剤を服用中の患者。 • チトクローム酵素 CYP2D6 の代謝を受け，心臓にも作用する薬剤（フレカイニド，イミプラミン，アミトリプチリン，クロミプラミン等）を服用中の患者。 **QT 延長作用がある薬剤及びその他の抗マラリア薬の使用** ルメファントリンの消失半減期が長く（3～6 日間），QT 延長作用が相加的に増強する可能性があるため，halofantrine と本剤との投与間隔は 1 ヵ月超あけること。 安全性データが限られているため，他に治療選択肢がない場合を除き，抗マラリア薬を本剤と併用しないこと。 キニーネやキニジン等の抗マラリア薬を含め，QT 間隔を延長する薬剤を本剤投与後に使用する際は，ルメファントリンの消失半減期が長く（3～6 日間），QT 延長作用が相加的に増強する可能性があるため，慎重に投与すること。QT 間隔を延長する薬剤の使用が医学的に必要な場合には，心電図モニタリングが推奨される。 本剤の投与直前にメフロキンを投与すると，ルメファントリンの曝露量が減少する可能性がある。メフロキンにより胆汁生成が減少するためと考えられる。そのため，本剤の有効性に低下がみられないか患者を経過観察し，本剤投与時には食事を取るよう指導すること。 **CYP3A4 との薬物相互作用** 本剤を CYP3A4 の基質と併用すると，基質濃度が低下し，有効性が低下する可能性がある。本剤をグレープフルーツジュース等の CYP3A4 阻害剤と併用すると，アルテメテルやルメファントリンの濃度が上昇し，QT 延長作用が増強する可能性がある。本剤を CYP3A4 誘導剤と併用すると，アルテメテルやルメファントリンの濃度が低下し，抗マラリア効果が減弱する可能性がある。 CYP3A4 に対して阻害と誘導の両作用を示す薬剤，特に HIV プロテアーゼ阻害剤や非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤等の抗レトロウイルス剤及び QT 延長作用のある薬剤を本剤服用中の患者に投与する際には注意が必要である。 本剤によりホルモン避妊薬の効果が減弱する可能性がある。したがって，経口避妊薬，経皮吸収避妊パッチ等の全身用ホルモン避妊薬を使用している患者には，非ホルモン避妊法を併用するよう指導すること。 **CYP2D6 との薬物相互作用** 本剤を CYP2D6 の代謝を受ける薬剤と服用すると，併用薬の血漿中濃度が著明に上昇して有害な作用のリスクが増大する可能性がある。CYP2D6 の代謝を受ける薬剤には QT 間隔を延長する薬剤が多く，QT 延長作用が相加的に増強する可能性があるため，本剤と併用しないこと（フレカイニド，イミプラミン，アミトリプチリン，クロミプラミン等）。 **再燃** 食事により本剤投与後のアルテメテル及びルメファントリンの吸収が促進される。投与期間中に食事を拒む患者は再燃のリスクが高いと考えられるため，注意深く経過観察すること。 本剤投与後に熱帯熱マラリアが再燃した場合には，別の抗マラリア薬により治療すること。 **肝機能障害及び腎機能障害**

販売名	COARTEM® Tablets
使用上の注意（続き）	重度の肝機能障害や腎機能障害を有する患者を対象とした本剤の有効性及び安全性を検討する試験は，これまで実施されていない。 **三日熱マラリア原虫（*Plasmodium vivax*）感染** 熱帯熱マラリアと三日熱マラリア原虫の混合感染のデータは限られているが（43 名），本剤は赤内期の三日熱マラリア原虫感染の治療に有効であることが示されている。しかし，三日熱マラリアの再発には，根治治療のため，すなわち肝臓で休眠しているヒプノゾイトを根絶するため，他の抗マラリア薬による追加治療が必要である。 **副作用** **重篤な副作用** 以下の重篤かつ重要な副作用は，他のセクションで詳細に考察する。 • 過敏症反応 *[禁忌，副作用を参照]* **臨床試験成績** 臨床試験は多様な条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で観察された副作用発現率を別の薬剤の臨床試験の発現率と直接比較することはできず，実際の発現率が反映されていない可能性がある。 下記のデータは，成人（16 歳超）647 名及び小児（16 歳以下）1,332 名の計 1,979 名に対する本剤の 6 回投与法の曝露結果を反映している。本剤の 6 回投与法は，実薬対照試験（366 名）及び非対照非盲検試験（1,613 名）で検討された。6 回投与の対象集団は 2 ヵ月から 71 歳までのマラリア患者であり，67%（1,332 名）が 16 歳以下，33%（647 名）が 16 歳超であった。成人と小児の集団のうち，それぞれ 73%と 53%が男性であった。成人患者の大半がタイの試験の被験者であったのに対し，小児患者の大半はアフリカの試験の被験者であった。 表 1 及び 2 にはそれぞれ，本剤を 6 回投与法で投与された成人と小児において最も報告頻度の高かった副作用（3%以上）を記載している。臨床試験で収集される副作用にはベースラインの徴候及び症状が含まれるが，下表では治療開始後に発現又は悪化した事象と定義される，治験薬投与後に発現した有害事象のみを挙げている。成人で最も報告頻度の高かった副作用は頭痛，食欲不振，浮動性めまい及び無力症であった。小児では，発熱，咳嗽，嘔吐，食欲不振，及び頭痛であった。ほとんどの副作用は軽度であり，治験薬の投与中止に至ることなく回復した。 実施された比較試験は限られているが，本剤の副作用プロファイルは他の抗マラリア薬と類似していると考えられる。 6 回投与法で投与された患者全体の 1.1%が，副作用により本剤の投与を中止した。内訳は，成人 0.2%（1/647），小児 1.6%（21/1,332）であった。 **表 1：臨床試験で Coartem Tablets を 6 回投与法で投与された成人患者において発現率 3%以上の副作用**

器官別大分類	基本語	成人* N=647 (%)
神経系障害	頭痛	360 (56)
	浮動性めまい	253 (39)
代謝および栄養障害	食欲不振	260 (40)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	243 (38)
	発熱	159 (25)
	悪寒	147 (23)
	疲労	111 (17)
	倦怠感	20 (3)

販売名	COARTEM® Tablets		
使用上の注意（続き）	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	219 (34)
		筋肉痛	206 (32)
	胃腸障害	悪心	169 (26)
		嘔吐	113 (17)
		腹痛	112 (17)
		下痢	46 (7)
	精神障害	睡眠障害	144 (22)
		不眠症	32 (5)
	心臓障害	動悸	115 (18)
	肝胆道系障害	肝腫大	59 (9)
	血液およびリンパ系障害	脾腫	57 (9)
		貧血	23 (4)
	呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	37 (6)
	皮膚および皮下組織障害	そう痒症	24 (4)
		発疹	21 (3)
	耳および迷路障害	回転性めまい	21 (3)
	感染症および寄生虫症	マラリア	18 (3)
		鼻咽頭炎	17 (3)

*成人患者は 16 歳超と定義

表 2：臨床試験で Coartem Tablets を 6 回投与法で投与された小児患者において発現率 3%以上の副作用

器官別大分類	**基本語**	**小児*** **N=1,332 (%)**
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱	381 (29)
	悪寒	72 (5)
	無力症	63 (5)
	疲労	46 (3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	咳嗽	302 (23)
胃腸障害	嘔吐	242 (18)
	腹痛	112 (8)
	下痢	100 (8)
	悪心	61 (5)
感染症および寄生虫症	熱帯熱マラリア原虫感染	224 (17)
	鼻炎	51 (4)
代謝および栄養障害	食欲不振	175 (13)
神経系障害	頭痛	168 (13)
	浮動性めまい	56 (4)
血液およびリンパ系障害	脾腫	124 (9)
	貧血	115 (9)
肝胆道系障害	肝腫大	75 (6)

販売名	COARTEM® Tablets		
使用上の注意（続き）	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	51 (4)
	筋骨格系および結合組織障害	関節痛	39 (3)
		筋肉痛	39 (3)
	皮膚および皮下組織障害	発疹	38 (3)

*小児患者は 16 歳以下と定義

臨床試験で本剤を 6 回投与法で投与された成人や小児で発現率 3%未満であるものの，因果関係に関係なく発現した臨床的に重要な副作用は以下のとおりである。

血液およびリンパ系障害：好酸球増加症

耳および迷路障害：耳鳴

眼障害：結膜炎

胃腸障害：便秘，消化不良，嚥下障害，消化性潰瘍

一般・全身障害：歩行障害

感染症および寄生虫症：膿瘍，肢端皮膚炎，気管支炎，耳感染，胃腸炎，蠕虫感染，鉤虫感染，膿痂疹，インフルエンザ，下気道感染，マラリア，鼻咽頭炎，口腔ヘルペス，肺炎，気道感染，皮下組織膿瘍，上気道感染，尿路感染

臨床検査：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，ヘマトクリット減少，リンパ球形態異常，血小板数減少，血小板数増加，白血球数減少，白血球数増加

代謝および栄養障害：低カリウム血症

筋骨格系および結合組織障害：背部痛

神経系障害：運動失調，間代，微細運動遅延，反射亢進，感覚鈍麻，眼振，振戦

精神障害：激越，気分動揺

腎および尿路障害：血尿，蛋白尿

呼吸器，胸郭および縦隔障害：喘息，咽喉頭疼痛

皮膚および皮下組織障害：蕁麻疹

市販後経験

本剤承認後に，以下の副作用が確認されている。これらの事象は，患者数が不確実な集団から自発的に報告されているため，副作用の頻度を確実に推定，又は薬剤曝露との因果関係を解明することが可能とは限らない。

- 過敏症反応：アナフィラキシー，蕁麻疹，血管浮腫，及び重篤な皮膚反応（水疱性皮疹）が報告されている。

薬物相互作用

リファンピシン

強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンを本剤と併用経口投与したところ，アルテメテル，DHA 及びルメファントリンの曝露量が有意に減少し，本剤単独投与後の曝露量と比較してそれぞれ 89%，85%，及び 68%の減少を示した。リファンピシン，カルバマゼピン，フェニトイン，St. John’s wort 等の強力な CYP3A4 誘導剤と本剤との併用は禁忌である*［禁忌，臨床薬理を参照］*。

ケトコナゾール

健康被験者 15 名の試験において，強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールを本剤の単回投

販売名	COARTEM® Tablets
使用上の注意（続き）	与との併用により経口投与したところ，アルテメテル，DHA 及びルメファントリンの曝露量に中等度の増加が認められた。ケトコナゾール等の強力な CYP3A4 阻害剤と併用する場合には本剤の用量調節は必要ない。ただし，ルメファントリン濃度が上昇し，その結果 QT 延長を来す可能性があるため，本剤を CYP3A4 阻害剤と併用する際には慎重に投与すること。 **抗レトロウイルス剤** アルテメテルもルメファントリンも CYP3A4 によって代謝される。プロテアーゼ阻害剤や非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤等の抗レトロウイルス剤は，CYP3A4 に対する阻害，誘導又は競合のパターンが変動することが知られている。そのため，アルテメテル，DHA 及びルメファントリンの曝露に対する抗レトロウイルス剤の影響も変動する。抗レトロウイルス剤を服用中の患者に本剤を投与する際には，アルテメテル，DHA 又はルメファントリンの濃度低下により本剤の抗マラリア効果が減弱する可能性があり，またルメファントリンの濃度上昇により QT 延長が生じる可能性があるため，慎重に投与すること。 **メフロキンの前投与** 健康被験者 14 名にメフロキンを 3 回投与し，12 時間後に本剤の 6 回投与法を開始したところ，アルテメテルの血漿中濃度及びアルテメテル ／ DHA の血漿中濃度比に対するメフロキンの影響は認められなかった。しかし， ルメファントリンの曝露量が減少した。メフロキンによる胆汁生成の減少に伴い吸収が低下したためと考えられる。有効性の低下がみられないか患者を経過観察し，本剤の投与時には食事を取るよう指導すること。 **ホルモン避妊薬** *In vitro* では，エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの代謝は，アルテメテル，DHA 又はルメファントリンにより誘導されなかった。しかし，アルテメテルはヒトにおいて，CYP2C19，CYP2B6，及び CYP3A の活性をわずかに誘導することが報告されている。したがって，本剤にはホルモン避妊薬の効果を減弱させる可能性がある。経口避妊薬，経皮吸収避妊パッチ等の全身用ホルモン避妊薬を使用している患者には，非ホルモン避妊法を併用するよう指導すること。 **CYP2D6 基質** ルメファントリンは *in vitro* で CYP2D6 を阻害する。本剤を CYP2D6 の代謝を受ける薬剤と併用すると，併用薬の血漿中濃度が著明に増加して有害作用のリスクが増大する可能性がある。CYP2D6 の代謝を受ける薬剤には QT 間隔を延長する薬剤が多く，QT 延長作用が相加的に増強する可能性があるため，本剤と併用しないこと（フレカイニド，イミプラミン，アミトリプチリン，クロミプラミン等）。 **キニーネの逐次使用** 静注キニーネの単回投与（10 mg/kg）を本剤の 6 回投与法の最終投与と同時に行ったところ，DHA 又はルメファントリンの全身曝露量に対する静注キニーネの影響は認められなかった。キニーネの曝露量にも変化はみられなかったが，アルテメテルの曝露量が減少した。このアルテメテルの曝露量減少は臨床的に重要なものとは考えていない。しかし，QT 間隔を延長するキニーネ等の薬剤を本剤投与後に使用する際は，ルメファントリンの消失半減期が長く，QT 延長作用が相加的に増大する可能性があるため，慎重に投与する必要がある。QT 間隔を延長する薬剤の使用が医学的に必要な場合には，心電図モニタリングが推奨される。 **QT 間隔を延長することが知られている薬剤との相互作用** 薬剤クラス IA 及び III の抗不整脈薬，抗精神病薬，抗うつ剤，一部の抗生物質（マクロライド系抗生物質，フルオロキノロン系抗生物質，イミダゾール系抗真菌薬，及びトリアゾール系抗真菌薬の一部薬剤を含む）等，QT 延長を引き起こす可能性のある薬剤と本剤を併用する場合には注意が必要である。 **特別な集団での使用** **妊娠** 妊娠カテゴリーC

販売名	COARTEM® Tablets
使用上の注意（続き）	本剤に曝露された約 500 例の妊婦（3 分の 1 は妊娠第 1 三半期に曝露）を対象とした観察試験の安全性データ，及び artemisinin 誘導体に曝露された 1,000 例を超える妊婦に関する公表データからは，自然発生率を上回る有害な妊娠成績又は催奇形作用の増加は示されなかった。 妊婦の急性マラリア治療に対する本剤の有効性は確立されていない。 妊娠中は治療上の有益性が胎児への危険性を上回ると判断される場合にのみ本剤を使用すること。 妊娠ラットの器官形成期にアルテメテル／ルメファントリン配合剤を最高臨床用量 1120 mg/日の約半量以上の用量（体表面積換算による）で投与したところ，胎児死亡，早期胚吸収，及び着床後胚死亡の増加が認められた。最高臨床用量の約 3 分の 1 量を投与した動物では毒性作用は認められなかった。同様に，臨床用量の約 3 倍の用量（体表面積換算による）で投与した妊娠ウサギでは，流産，着床前胚死亡，着床後胚死亡，及び生存胎児数の減少が認められた。臨床用量の 2 倍の用量を投与したウサギでは，生殖発生毒性は認められなかった。胚・胎児の死亡は重大な生殖発生毒性である。他の artemisinin 系薬剤では動物における胎児毒性が知られている。しかし，動物とヒトの代謝プロファイルは異なるため，動物でのアルテメテル曝露からヒトでの曝露を予測することはできない。これらのデータからヒトでの早期胚・胎児死亡又は奇形発現リスクの増大を否定することはできない。 **授乳婦** アルテメテル又はルメファントリンがヒトの乳汁中に移行するかは不明である。多くの薬剤がヒト乳汁中に移行するため，本剤を授乳婦に投与する場合は注意が必要である。動物実験のデータによりアルテメテルとルメファントリンはいずれも母乳中へ移行することが示唆されている。母親と乳児にとっての授乳の有益性は，母乳を介してアルテメテルとルメファントリンが乳児に曝露することによる危険性と比較考量しなければならない。 **小児への投与** 合併症のない急性マラリアの治療に対する本剤の安全性及び有効性は，体重 5 kg 以上の小児患者を対象とした試験で確立されている。体重 5 kg 未満の小児患者における安全性及び有効性は確立されていない。また，マラリアが風土病となっていない国の小児は臨床試験に参加していなかった。 **高齢者への投与** 本剤の臨床試験には 65 歳以上の被験者が十分に登録されておらず，65 歳未満の被験者との反応の違いを明らかにすることはできなかった。概して，高齢患者に本剤を処方する際には，高頻度の肝臓，腎臓又は心臓の機能低下，合併症，及び他の薬物療法について考慮する必要がある。 **肝機能障害及び腎機能障害** 肝機能障害又は腎機能障害を有する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。重度の肝機能障害や腎機能障害を有する患者に対する本剤の有効性及び安全性は検討されていない。健康被験者 16 名の薬物動態データでは，ルメファントリン，アルテメテル，及び DHA の腎排泄は認められないか，重要ではないことが示されており，腎機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は推奨されない。軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は必要ない。 **過量投与** 推奨用量を上回る用量での本剤の過量投与に関する情報はない。 過量投与が疑われる場合には，心電図及び血中電解質のモニタリングを含め，適宜，対症療法や支持療法を行うこと。
改訂年月日	2015 年 3 月

Table 2-2　　EU 共通の添付文書の概略

販売名	Riamet® 20 mg/120 mg tablets
剤型・含量	1 錠中にアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する。 錠剤。淡黄色の円形錠で，片面に「NC」，反対面に「CG」と刻印されている。
効能・効果	本剤は，成人と体重 5 kg 以上の小児及び乳幼児の合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療に対して適応を有する。 抗マラリア薬の適正使用に関する公式な指針を考慮すること。
用法・用量	経口投与用錠剤。 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でも本剤を投与すべきであるが，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。 成人と体重 35 kg 以上の小児 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 回投与し，8，24，36，48，及び 60 時間後にそれぞれ 4 錠を投与する。 体重 5 kg 以上 35 kg 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 5 kg 以上 15 kg 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 15 kg 以上 25 kg 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 25 kg 以上 35 kg 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。
使用上の注意	**禁忌** 次の患者には投与しないこと： • 本剤の有効成分又は添加物に対し過敏症の既往歴のある患者 • WHO の定義*に従った重症マラリアの患者 • チトクローム酵素 CYP2D6 により代謝される薬剤（例：メトプロロール，イミプラミン，アミトリプチリン，クロミプラミン）を服用している患者 突然死又は先天性の心電図 QTc 間隔延長の家族歴を有するか，QTc 間隔を延長させるその他の病態を有する患者 • QTc 間隔を延長させる（催不整脈性）薬剤を服用している患者。以下の薬剤が含まれる： - クラス IA 及び III の抗不整脈薬 - 抗精神病薬，抗うつ薬 - 以下に示すクラスの一部の薬剤を含む特定の抗生剤：マクロライド系，フルオロキノロン系，イミダゾール及びトリアゾール抗真菌薬 - 特定の非鎮静型抗ヒスタミン薬（テルフェナジン，アステミゾール） - シサプリド - フレカイニド • 症候性不整脈の既往歴がある患者，臨床的に重要な徐脈を有する患者，及び左駆出率低下を伴ううっ血性心不全を有する患者

販売名	Riamet® 20 mg/120 mg tablets
使用上の注意（続き）	• 低カリウム血症，低マグネシウム血症等電解質異常を有する患者 • リファンピシン，カルバマゼピン，フェニトイン，St. John's wort（セイヨウオトギリソウ）等の CYP3A4 の強力な誘導剤である薬剤を服用している患者 *以下の臨床症状又は臨床検査所見が 1 つ以上存在する場合： 臨床症状：疲はい；意識障害又は覚醒不能な昏睡；経口摂取不能；肩呼吸及び呼吸窮迫（アシドーシス性）；複数の痙攣；循環虚脱又はショック；肺水腫（画像検査による）；異常出血；臨床的黄疸；ヘモグロビン尿症 臨床検査所見：重篤な正球性貧血；ヘモグロビン尿症，低血糖，代謝性アシドーシス，腎機能障害，高乳酸血症，高寄生虫血症 **特別な警告及び使用上の注意** 他に適切で有効な抗マラリア薬が利用可能な場合には，本剤を妊娠第 1 三半期に使用してはならない。 本剤は，脳マラリアや他の重度の徴候（肺水腫や腎機能障害等）の症例を含む重症マラリアに対する治療薬としての評価は行われていない。 安全性及び有効性に関するデータが限られているため，他の治療選択肢がない場合を除き，別の抗マラリア薬と併用投与しないこと。 本剤投与中に患者が悪化した場合は，直ちに別のマラリア治療を開始すること。その場合，心電図のモニタリングが推奨される。また，電解質の補正を行うこと。 本剤を投与した患者に対してキニーネを投与する際は，ルメファントリンの消失半減期が長いことを考慮しなければならない。 本剤の投与後にキニーネを投与する場合，心電図を注意深くモニタリングすること。 メフロキン投与後に本剤を投与する場合，摂食量を注意深くモニタリングすること。 Halofantrine を投与した患者には，halofantrine の最終投与後 1 ヵ月間は本剤を投与しないこと。 本剤は予防には適応しない。また，予防薬としての評価は行われていない。 アルテメテル，DHA，及び／又はルメファントリンの濃度が低下すると本剤の抗マラリア作用が低下する可能性があるため，本剤は抗レトロウイルス療養中の患者には慎重に使用すること。 他の抗マラリア薬（halofantrine，キニーネ，キニジン等）と同様に，本剤は QT 延長を引き起こす可能性がある。 CYP3A4 に対するさまざまな阻害作用，中等度の誘導作用，又は競合作用を有する薬剤と本剤を併用する場合，薬剤によっては治療効果が変化することがあるため，注意が必要である。本剤を服用中の患者では，CYP3A4 に対する阻害／誘導の混合効果を有する薬剤，特に HIV プロテアーゼ阻害剤や非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤等の抗レトロウイルス剤は慎重に使用すること。 ホルモン避妊薬と本剤を併用する場合，注意が必要である。本剤の投与によって，ホルモン避妊薬の効果が減少することがある。したがって，経口避妊薬，経皮吸収避妊パッチ等の全身用ホルモン避妊薬を使用している患者には，約 1 ヵ月間はホルモンを使用しない別の避妊法を用いるよう指導すること。 治療中に摂食が困難な患者では再燃リスクが増大する可能性があるため，注意深くモニタリングすること。 重度の肝機能障害を有する患者では，アルテメテル及びルメファントリンやそれらの代謝物の曝露量が臨床的に関連のある増加を示す可能性を否定することはできない。したがって，重度の肝機能障害を有する患者に投与する際には注意すること。 <u>腎機能障害</u> この患者群を対象にした試験は実施していない。健康成人を対象にした試験ではルメファントリン，アルテメテル，及び DHA の著しい腎排泄は認められておらず，臨床経験は限られている。腎機能障害を有する患者に本剤を投与する場合，用量調節は推奨されない。重度の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。これらの患者には心電図及び血中カリウ

販売名	Riamet® 20 mg/120 mg tablets
使用上の注意（続き）	ムのモニタリングを行うよう勧められる。 肝機能障害 この患者群を対象にした試験は実施していない。軽度～中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は推奨されない。重度肝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。これらの患者には心電図及び血中カリウムのモニタリングを行うよう勧められる。 高齢者 65 歳を超える患者では 65 歳以下の成人とは異なる用法・用量を用いるべきであることを示唆する情報は得られていない。 新たな感染 マラリア流行地域における少数の患者データから，新たな感染は本剤の再投与（2 クール目）によって治療可能であることが示されている。がん原性試験データがなく，臨床経験も欠いているため，2 クールを超える本剤の投与は推奨できない。 **他の医薬品との相互作用とその他の相互作用** **併用禁忌** QTc 間隔を延長する薬剤との相互作用 本剤は，以下の薬剤（QTc 間隔延長及びトルサード・ド・ポアントを引き起こす可能性がある薬剤）とは併用しないこと：クラス IA 及び III の抗不整脈薬，抗精神病薬及び抗うつ薬，以下に示すクラスの一部の薬剤を含む特定の抗生物質：マクロライド系，フルオロキノロン系，イミダゾール及びトリアゾール抗真菌薬，特定の鎮静性のない抗ヒスタミン剤（テルフェナジン，アステミゾール），シサプリド，フレカイニド等，QT 延長を引き起こす可能性のある薬剤と本剤を併用する場合には注意が必要である CYP2D6 により代謝される薬剤との相互作用 ルメファントリンは *in vitro* で CYP2D6 を阻害した。これは，治療指数が低い化合物で特に臨床上関連のある可能性がある。このアイソザイムにより代謝される薬剤（例：抗精神病薬，メトプロロール，及びイミプラミン，アミトリプチリン，クロミプラミン等の三環系抗うつ薬）と本剤は併用投与しないこと。 CYP3A4 の強力な誘導剤（リファンピシン等）との相互作用 HIV-1 及び結核に同時感染しているがマラリアには感染していない成人 6 例に強力な CYP3A4 誘導剤リファンピシン（600 mg/日）と Riamet Tablets（3 日間にわたり 6 回投与）を経口投与すると，本剤の単独投与と比較して，アルテメテル（89%），DHA（85%），及びルメファントリン（68%）の曝露量が有意に減少した。強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピシン，カルバマゼピン，フェニトイン，St. John’s wort 等）と本剤は併用投与しないこと。 使用が不可欠であると処方者が判断した場合を除き，本剤投与後少なくとも 1 ヵ月間は誘導剤を投与しないこと。 **推奨されない併用** 他の抗マラリア薬との相互作用 安全性及び有効性に関するデータが限られているため，他の治療選択肢がない場合を除き，本剤を別の抗マラリア薬と併用投与しないこと。 メフロキン又はキニーネの投与後に本剤を投与する場合，食事の摂取量（メフロキンの場合）又は心電図（キニーネの場合）を注意深くモニタリングすることが勧められる。本剤を投与した患者に対してキニーネを投与する際は，ルメファントリンの消失半減期が長いことを考慮しなければならない。Halofantrine を投与した患者には，halofantrine の最終投与後 1 ヵ月間は本剤を投与しないこと。 メフロキン ヒトにおける本剤の薬物相互作用試験では，健康成人を対象に，メフロキン又はプラセボの 3 回投与終了後 12 時間の時点から 60 時間にわたって本剤を 6 回投与した。本剤追加後の血漿中メフロキン濃度は，メフロキン投与後にプラセボを投与された群と比較して変化は認められなかった。

販売名	Riamet® 20 mg/120 mg tablets
使用上の注意（続き）	メフロキンの前投与はアルテメテルの血漿中濃度やアルテメテル / DHA 比に影響を及ぼさなかったが，ルメファントリンの血漿中濃度が有意に低下した。これは，メフロキンによる胆汁生成の減少に伴い吸収が低下したためと考えられる。バイオアベイラビリティの低下を補うために，投与時にはできるだけ摂食するよう患者に指示すること。 キニーネ 健康男性を対象にした薬物相互作用試験では，ルメファントリン及びキニーネの最高血漿中濃度が同時に生じるように，本剤の最終（6 回目）投与の 2 時間後にキニーネ（10 mg/kg を 2 時間にわたって静注）を投与したところ，ルメファントリン及びキニーネの血漿中濃度は影響を受けなかった。アルテメテル及び DHA の血漿中濃度は低下した。この試験で本剤を 14 例に投与したところ，QTc 間隔に対する影響は認められなかった。キニーネ単剤を別の 14 例に静注すると QTc 間隔が一時的に延長したが，これはキニーネの既知の心毒性に一致していた。この作用はわずかではあるものの，別の 14 例に本剤を投与した後にキニーネを静注すると，有意に増大した。したがって，キニーネ静注に伴う特有の QTc 延長リスクは本剤の前投与によって増大すると考えられる。 **注意を要する併用** **本剤の使用に影響を及ぼす相互作用** CYP3A4 阻害剤との相互作用 アルテメテル及びルメファントリンはいずれも，主にチトクローム酵素 CYP3A4 により代謝されるが，治療濃度でこの酵素を阻害しない。 ケトコナゾール 健康成人にケトコナゾールと本剤を併用経口投与するとアルテメテル，DHA，及びルメファントリンの曝露量が若干増加（2 倍以下）した。抗マラリア薬の曝露量は増加したが，副作用の増加や心電図パラメータの変化は認められなかった。この試験に基づき，熱帯熱マラリア患者に本剤をケトコナゾールや他の強力な CYP3A4 阻害薬と併用投与する場合，本剤の用量調節は不要であると考えられる。 CYP3A4 を阻害する薬剤と本剤を併用する際は慎重に使用する。また，ルメファントリン濃度が上昇することによって QT 延長が起こる可能性があるため，QTc を延長する薬剤とは併用しないこと。 グレープフルーツジュース 健康成人に対してグレープフルーツジュースと一緒にアルテメテルを投与すると，親薬物の全身曝露量が約 2 倍に増加した。本剤投与中は，グレープフルーツジュースは慎重に摂取させること。 CYP3A4 の軽度～中等度の誘導剤との相互作用 本剤を CYP3A4 の中等度の誘導剤と併用投与すると，アルテメテル及び／又はルメファントリンの濃度が低下し，抗マラリア効果が低下する可能性がある。 プロテアーゼ阻害薬や非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤等の抗レトロウイルス剤との相互作用 アルテメテル及びルメファントリンはいずれも CYP3A4 により代謝される。プロテアーゼ阻害薬や非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤等の抗レトロウイルス剤は，CYP3A4 に対するさまざまな阻害作用，誘導作用，又は競合作用を有することが知られている。アルテメテル，DHA，及び／又はルメファントリンの濃度が低下すると本剤の抗マラリア作用が低下する可能性があり，ルメファントリン濃度が上昇すると QT 延長が起こる可能性があるため，本剤は抗レトロウイルス療法中の患者には慎重に使用すること。 ロピナビル／リトナビル 健康成人を対象とした臨床試験では，ロピナビル／リトナビル投与によってアルテメテル及び DHA の全身曝露量が約 40%減少し，ルメファントリンの曝露量が約 2.3 倍に増加した。ロピナビル／リトナビルの曝露量は，本剤との併用によって有意な影響を受けなかった。 ネビラピン HIV 感染成人を対象とした臨床試験では，ネビラピン投与によってアルテメテルの Cmax 及び

販売名	Riamet® 20 mg/120 mg tablets
使用上の注意（続き）	AUC 中央値がそれぞれ約 61%及び 72%減少し，DHA の Cmax 及び AUC 中央値がそれぞれ約 45%及び 37%減少した。ルメファントリンの Cmax 及び AUC は，ネビラピン投与によって有意な減少を示さなかった。アルテメテル／ルメファントリン投与によって，ネビラピンの Cmax 及び AUC 中央値がそれぞれ約 43%及び 46%減少した。 エファビレンツ エファビレンツ投与によってアルテメテル，DHA，及びルメファントリンの曝露量がそれぞれ約 50%，45%，及び 20%減少した。エファビレンツの曝露量は，本剤の併用によって有意な影響を受けなかった。 **本剤が他剤に影響を及ぼす相互作用** CYP450 酵素により代謝される薬剤との相互作用 本剤を CYP3A4 の基質と併用投与すると，基質の濃度が低下し，基質の有効性が失われる可能性がある。ヒトを対象とした試験から，artemisinin には CYP3A4 及び CYP2C19 の誘導作用と CYP2D6 及び CYP1A2 の阻害作用があることが示されている。一般的に変化の程度は低いが，この作用によって，主にこれらの酵素により代謝される薬剤の治療効果が変化する可能性がある。 ホルモン避妊薬との相互作用 *in vitro* では，エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの代謝は，アルテメテル，DHA 又はルメファントリンにより誘導されなかった。しかし，アルテメテルはヒトにおいて，CYP2C19，CYP2B6，及び CYP3A の活性をわずかに誘導することが報告されている。したがって，本剤にはホルモン避妊薬の効果を減弱させる可能性がある。経口避妊薬，経皮吸収避妊パッチ等の全身用ホルモン避妊薬を使用している患者には，約 1 ヵ月間は非ホルモン避妊法を併用するよう指導すること。 薬物と飲食物の相互作用 アルテメテル及びルメファントリンの両方の吸収が増加するように，本剤は牛乳等の高脂肪の飲食物と一緒に服用させること。 本剤投与中は，グレープフルーツジュースは慎重に摂取させること。 **受胎能，妊娠，及び授乳** 妊娠 妊婦におけるアルテメテル及びルメファントリンの使用に関するデータは十分ではない。動物実験の結果から，本剤を妊娠第 1 三半期に投与すると重篤な先天性欠損が生じる可能性が考えられる。アルテメテルの生殖試験では，ラット及びウサギで着床後胚死亡と催奇形性が認められている。他の artemisinin 誘導体でも，妊娠初期における催奇形性リスクの増加が認められている。 本剤に曝露された約 500 例の妊婦（3 分の 1 は妊娠第 1 三半期に曝露）を対象とした観察試験の安全性データ，アルテメテル及びルメファントリンに曝露された別の 500 例以上の妊婦（50 例以上は妊娠第 1 三半期に曝露）に関する公表データ，及び artemisinin 誘導体に曝露した 1000 例を超える妊婦に関する公表データからは，自然発生率を上回る有害な妊娠成績または催奇形性作用の増加は示されなかった。 他に適切で有効な抗マラリア薬が利用可能な場合には，本剤を妊娠第 1 三半期に使用してはならない。ただし，他に有効な抗マラリア薬がない生命を脅かす状況では使用を控えないこと。妊娠第 2 三半期及び第 3 三半期には，母体の利益が胎児のリスクを上回ることが予想される場合にのみ使用を考えること。 妊娠可能な女性 経口避妊薬，経皮吸収避妊パッチ等の全身用ホルモン避妊薬を使用している患者には，非ホルモン避妊法を併用するよう指導すること。 授乳 動物を用いた試験データから乳汁への排泄が示唆されるが，ヒトにおけるデータは得られていない。本剤を服用中の女性は授乳しないこと。ルメファントリンの消失半減期は長い（2～6 日）ため，母子の利益が本剤投与によるリスクを上回らない限り，本剤の最終投与後少なくとも 1 週間は授乳を再開しないことが推奨される。

販売名	Riamet® 20 mg/120 mg tablets
使用上の注意（続き）	受胎能 本剤がヒトの受胎能に及ぼす影響に関する情報は得られていない。 **運転及び機械操作の能力に及ぼす影響** 本剤を投与した患者には，めまいや疲労／無力症が起こることがあるため，運転や機械操作を行わないように警告すること。 **望ましくない作用** 本剤の安全性は，3500 例を超える患者を対象にした 20 の臨床試験で評価されている。臨床試験では，成人及び 12 歳超の青年 1810 例と 12 歳以下の小児 1788 例に本剤を投与した。 臨床試験と市販後の使用経験で報告された副作用を器官別大分類ごとに以下に示す。 副作用は MedDRA の頻度基準に従って，以下の発現頻度のいずれかに分類する： 極めて高頻度（≥ 1/10） 高頻度（≥ 1/100～< 1/10） 低頻度（≥ 1/1,000～< 1/100） まれ（≥ 1/10,000～< 1/1,000） 極めてまれ（< 1/10,000） 不明（現在得られているデータからは推定不能）

表 1　　副作用の頻度

	成人と 12 歳超の青年	**12 歳以下の小児（推定発現率）**
免疫系障害		
過敏症	不明	まれ
代謝および栄養障害		
食欲減退	極めて高頻度	極めて高頻度（16.8%）
精神障害		
睡眠障害	極めて高頻度	高頻度（6.4%）
不眠症	高頻度	低頻度
神経系障害		
頭痛	極めて高頻度	極めて高頻度（17.1%）
浮動性めまい	極めて高頻度	高頻度（5.5%）
錯感覚	高頻度	－
運動失調，感覚鈍麻	低頻度	－
傾眠	低頻度	低頻度
間代	高頻度	低頻度
心臓障害		
動悸	極めて高頻度	高頻度（1.8%）
心電図 QT 延長	高頻度	高頻度（5.3%）
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
咳嗽	高頻度	極めて高頻度（22.7%）
胃腸障害		
嘔吐	極めて高頻度	極めて高頻度（20.2%）

販売名	Riamet® 20 mg/120 mg tablets		
使用上の注意（続き）	腹痛	極めて高頻度	極めて高頻度（12.1%）
	悪心	極めて高頻度	高頻度（6.5%）
	下痢	高頻度	高頻度（8.4%）
	肝胆道系障害		
	肝機能検査値異常	低頻度	高頻度（4.1%）
	皮膚および皮下組織障害		
	発疹	高頻度	高頻度（2.7%）
	そう痒症	高頻度	低頻度
	蕁麻疹	低頻度	低頻度
	血管浮腫*	不明	不明
	筋骨格系および結合組織障害		
	関節痛	極めて高頻度	高頻度（2.1%）
	筋肉痛	極めて高頻度	高頻度（2.2%）
	一般・全身障害および投与部位の状態		
	無力症	極めて高頻度	高頻度（5.2%）
	疲労	極めて高頻度	高頻度（9.2%）
	歩行障害	高頻度	－

*これらの副作用は市販後の使用経験で報告された。これらは規模が不明な集団から自発的に報告された事象であるため，頻度を推定するのは困難である。

関連性が疑われる副作用の報告

承認後に関連性が疑われる副作用を報告することは重要である。本剤のベネフィット／リスクのバランスをモニタリングし続けることが認められる。医療従事者は Yellow Card Scheme で関連性が疑われる副作用を報告することが求められる（www.mhra.gov.uk/yellowcard）。

過量投与

過量投与が疑われる場合，適宜，対症療法及び支持療法を行うこと。これには心電図及び血中カリウムのモニタリングを含めること。

改訂年月日	2015 年 7 月 27 日

NOVARTIS

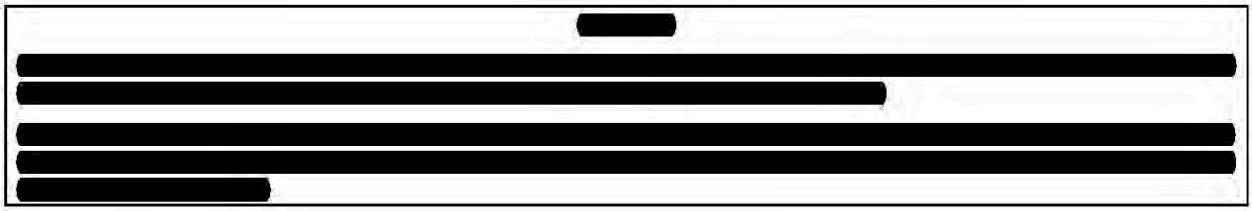
[redacted]

COARTEM®/RIAMET®
COARTEM®/RIAMET® Dispersible
(artemether/lumefantrine)

20 mg/120 mg, 80 mg/480 mg Tablets
20 mg/120 mg Dispersible Tablets

Core Data Sheet

[redacted]



[redacted]

2-32頁削除

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use COARTEM Tablets safely and effectively. See full prescribing information for COARTEM Tablets.

COARTEM® (artemether/lumefantrine) Tablets
Initial U.S. Approval: 2009

----------INDICATIONS AND USAGE----------

- Coartem (artemether and lumefantrine) Tablets are indicated for treatment of acute, uncomplicated malaria infections due to *Plasmodium falciparum* in patients of 5 kg bodyweight and above. (1)
- Coartem Tablets have been shown to be effective in geographical regions where resistance to chloroquine has been reported. (1)
- Coartem Tablets should not be used to treat severe malaria or to prevent malaria. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Coartem Tablets should be taken with food. (2.1, 5.2)
- Tablets may be crushed and mixed with 1 to 2 teaspoons of water immediately prior to administration to patients, including children. (2.1)
- Coartem Tablets should be administered over 3 days for a total of 6 doses: an initial dose, second dose after 8 hours and then twice-daily (morning and evening) for the following 2 days. (2.2, 2.3)
- The adult dosage for patients with bodyweight of 35 kg and above is 4 tablets per dose for a total of 6 doses. (2.2)
- The number of tablets per dose for children is determined by bodyweight, as shown in the chart below. (2.3)

Tablets per dose by bodyweight; total of 6 doses over 3 days

5 to <15 kg	1 tablet
15 to <25 kg	2 tablets
25 to <35 kg	3 tablets
35 kg and over	4 tablets

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Tablets are scored and contain 20 mg artemether and 120 mg lumefantrine. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

- Known hypersensitivity to artemether, lumefantrine, or to any of the excipients. (4)
- Coadministration of strong inducers of CYP3A4 such as rifampin, carbamazepine, phenytoin, and St. John's wort with Coartem Tablets. (4, 7.1, 12.3)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Avoid use in patients with known QT prolongation, those with hypokalemia or hypomagnesemia, and those taking other drugs that prolong the QT interval. (5.1, 12.6)
- Halofantrine and Coartem Tablets should not be administered within one month of each other due to potential additive effects on the QT interval. (5.1, 5.2, 12.3)
- Antimalarials should not be given concomitantly, unless there is no other treatment option, due to limited safety data. (5.2)
- QT prolonging drugs, including quinine and quinidine, should be used cautiously following Coartem Tablets. (5.1, 5.2, 7.7, 12.3)
- Substrates, inhibitors, or inducers of CYP3A4, including antiretroviral medications, should be used cautiously with Coartem Tablets, due to a potential loss of efficacy of the concomitant drug or additive QT prolongation. (5.3, 7.2, 7.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions in adults (>30%) are headache, anorexia, dizziness, asthenia, arthralgia and myalgia. The most common adverse reactions in children (>12%) are pyrexia, cough, vomiting, anorexia, and headache. (6.2)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Novartis Pharmaceuticals Corporation at 1-888-669-6682 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

----------DRUG INTERACTIONS----------

- CYP3A4 Inducers: Potential for loss of antimalarial efficacy. (4, 5.3, 7.1, 12.3)
- CYP3A4 Inhibitors: Use cautiously due to potential for QT prolongation. (5.3, 7.2, 12.3)
- Antiretrovirals: Use cautiously due to potential for QT prolongation, loss of antiviral efficacy, or loss of antimalarial efficacy of Coartem Tablets. (5.3, 7.3, 12.3)
- Mefloquine: If used immediately before treatment, monitor for decreased efficacy of Coartem Tablets and encourage food consumption. (2.1, 7.4, 12.3)
- Hormonal Contraceptives: Effectiveness may be reduced; use an additional method of birth control. (5.3, 7.5, 12.3)
- CYP2D6 Substrates: Monitor for adverse reactions and potential QT prolongation. (5.1, 5.4, 7.6)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Pregnancy: Based on animal data, may increase fetal loss. (8.1)
- Nursing Mothers: Use caution when administering to a nursing woman. (8.3)
- Pediatric Use: Studied in children 2 months of age and older with a bodyweight of 5 kg and greater. (8.4)
- Geriatric Use: Not studied in geriatric patients. (8.5)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 3/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Administration Instructions
2.2 Dosage in Adult Patients (>16 years of age)
2.3 Dosage in Pediatric Patients
2.4 Dosage in Patients with Hepatic or Renal Impairment
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Prolongation of the QT Interval
5.2 Use of QT Prolonging Drugs and Other Antimalarials
5.3 Drug Interactions with CYP3A4
5.4 Drug Interactions with CYP2D6
5.5 Recrudescence
5.6 Hepatic and Renal Impairment
5.7 *Plasmodium vivax* Infection
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Serious Adverse Reactions
6.2 Clinical Studies Experience
6.3 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Rifampin
7.2 Ketoconazole
7.3 Antiretroviral Drugs
7.4 Prior Use of Mefloquine
7.5 Hormonal Contraceptives
7.6 CYP2D6 Substrates
7.7 Sequential Use of Quinine
7.8 Interaction with Drugs that are Known to Prolong the QT Interval
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic and Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
12.6 Effects on the Electrocardiogram
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Treatment of Acute, Uncomplicated *P. falciparum* Malaria
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

Coartem (artemether/lumefantrine) Tablets are indicated for treatment of acute, uncomplicated malaria infections due to *Plasmodium falciparum* in patients of 5 kg bodyweight and above. Coartem Tablets have been shown to be effective in geographical regions where resistance to chloroquine has been reported [*see Clinical Studies (14.1)*].

Limitations of Use:

- Coartem Tablets are not approved for patients with severe or complicated *P. falciparum* malaria.
- Coartem Tablets are not approved for the prevention of malaria.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Administration Instructions

Coartem Tablets should be taken with food. Patients with acute malaria are frequently averse to food. Patients should be encouraged to resume normal eating as soon as food can be tolerated since this improves absorption of artemether and lumefantrine.

For patients who are unable to swallow the tablets such as infants and children, Coartem Tablets may be crushed and mixed with a small amount of water (1 to 2 teaspoons) in a clean container for administration immediately prior to use. The container can be rinsed with more water and the contents swallowed by the patient. The crushed tablet preparation should be followed whenever possible by food/drink (e.g., milk, formula, pudding, broth, and porridge).

In the event of vomiting within 1 to 2 hours of administration, a repeat dose should be taken. If the repeat dose is vomited, the patient should be given an alternative antimalarial for treatment.

2.2 Dosage in Adult Patients (>16 years of age)

A 3-day treatment schedule with a total of 6 doses is recommended for adult patients with a bodyweight of 35 kg and above:

Four tablets as a single initial dose, 4 tablets again after 8 hours and then 4 tablets twice-daily (morning and evening) for the following 2 days (total course of 24 tablets).

For patients weighing less than 35 kg, *see* Dosage in Pediatric Patients (2.3).

2.3 Dosage in Pediatric Patients

A 3-day treatment schedule with a total of 6 doses is recommended as below:

5 kg to less than 15 kg bodyweight: One tablet as an initial dose, 1 tablet again after 8 hours and then 1 tablet twice-daily (morning and evening) for the following 2 days (total course of 6 tablets).

15 kg to less than 25 kg bodyweight: Two tablets as an initial dose, 2 tablets again after 8 hours and then 2 tablets twice-daily (morning and evening) for the following 2 days (total course of 12 tablets).

25 kg to less than 35 kg bodyweight: Three tablets as an initial dose, 3 tablets again after 8 hours and then 3 tablets twice-daily (morning and evening) for the following 2 days (total course of 18 tablets).

35 kg bodyweight and above: Four tablets as a single initial dose, 4 tablets again after 8 hours and then 4 tablets twice-daily (morning and evening) for the following 2 days (total course of 24 tablets).

2.4 Dosage in Patients with Hepatic or Renal Impairment

No specific pharmacokinetic studies have been carried out in patients with hepatic or renal impairment. Most patients with acute malaria present with some degree of related hepatic and/or renal impairment. In clinical

studies, the adverse event profile did not differ in patients with mild or moderate hepatic impairment compared to patients with normal hepatic function. No specific dose adjustments are needed for patients with mild or moderate hepatic impairment.

In clinical studies, the adverse event profile did not differ in patients with mild or moderate renal impairment compared to patients with normal renal function. There were few patients with severe renal impairment in clinical studies. There is no significant renal excretion of lumefantrine, artemether and dihydroartemisinin (DHA) in healthy volunteers and while clinical experience in this population is limited, no dose adjustment is recommended.

Caution should be exercised when administering Coartem Tablets in patients with severe hepatic or renal impairment *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Coartem Tablets contain 20 mg of artemether and 120 mg of lumefantrine. Coartem Tablets are supplied as yellow, round, flat tablets with beveled edges and scored on one side. Tablets are imprinted with N/C on one side and CG on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity

- Known hypersensitivity to artemether, lumefantrine, or to any of the excipients of Coartem Tablets *[see Adverse Reactions (6.3)]*.

Strong CYP3A4 Inducers

- Coadministration of strong inducers of CYP3A4 such as rifampin, carbamazepine, phenytoin, and St. John's wort with Coartem Tablets can result in decreased concentrations of artemether and/or lumefantrine and loss of antimalarial efficacy *[see Warnings and Precautions (5.3), Drug Interactions (7.1),* and *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Prolongation of the QT Interval

Some antimalarials (e.g., halofantrine, quinine, quinidine) including Coartem Tablets have been associated with prolongation of the QT interval on the electrocardiogram.

Coartem Tablets should be avoided in patients:

- with congenital prolongation of the QT interval (e.g., long QT syndrome) or any other clinical condition known to prolong the QTc interval such as patients with a history of symptomatic cardiac arrhythmias, with clinically relevant bradycardia or with severe cardiac disease.
- with a family history of congenital prolongation of the QT interval or sudden death.
- with known disturbances of electrolyte balance, e.g., hypokalemia or hypomagnesemia.
- receiving other medications that prolong the QT interval, such as class IA (quinidine, procainamide, disopyramide), or class III (amiodarone, sotalol) antiarrhythmic agents; antipsychotics (pimozide, ziprasidone); antidepressants; certain antibiotics (macrolide antibiotics, fluoroquinolone antibiotics, imidazole, and triazole antifungal agents) *[see Clinical Pharmacology (12.6)]*.
- receiving medications that are metabolized by the cytochrome enzyme CYP2D6 which also have cardiac effects (e.g., flecainide, imipramine, amitriptyline, clomipramine) *[see Warnings and Precautions (5.4), Drug Interactions (7.6),* and *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.2 Use of QT Prolonging Drugs and Other Antimalarials

Halofantrine and Coartem Tablets should not be administered within 1 month of each other due to the long elimination half-life of lumefantrine (3 to 6 days) and potential additive effects on the QT interval [*see Warnings and Precautions (5.1)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

Antimalarials should not be given concomitantly with Coartem Tablets, unless there is no other treatment option, due to limited safety data.

Drugs that prolong the QT interval, including antimalarials such as quinine and quinidine, should be used cautiously following Coartem Tablets, due to the long elimination half-life of lumefantrine (3 to 6 days) and the potential for additive effects on the QT interval; ECG monitoring is advised if use of drugs that prolong the QT interval is medically required *[see Warnings and Precautions (5.1), Drug Interactions (7.7),* and *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

If mefloquine is administered immediately prior to Coartem Tablets there may be a decreased exposure to lumefantrine, possibly due to a mefloquine-induced decrease in bile production. Therefore, patients should be monitored for decreased efficacy and food consumption should be encouraged while taking Coartem Tablets *[see Dosage and Administration (2.1), Drug Interactions (7.4),* and *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.3 Drug Interactions with CYP3A4

When Coartem Tablets are coadministered with substrates of CYP3A4 it may result in decreased concentrations of the substrate and potential loss of substrate efficacy. When Coartem Tablets are coadministered with an inhibitor of CYP3A4, including grapefruit juice it may result in increased concentrations of artemether and/or lumefantrine and potentiate QT prolongation. When Coartem Tablets are coadministered with inducers of CYP3A4 it may result in decreased concentrations of artemether and/or lumefantrine and loss of antimalarial efficacy *[see Contraindications (4)* and *Drug Interactions (7)]*.

Drugs that have a mixed effect on CYP3A4, especially antiretroviral drugs such as HIV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and those that have an effect on the QT interval should be used with caution in patients taking Coartem Tablets *[see Drug Interactions (7.3, 7.7)]*.

Coartem Tablets may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives. Therefore, patients using oral, transdermal patch, or other systemic hormonal contraceptives should be advised to use an additional non-hormonal method of birth control *[see Drug Interactions (7.5)]*.

5.4 Drug Interactions with CYP2D6

Administration of Coartem Tablets with drugs that are metabolized by CYP2D6 may significantly increase plasma concentrations of the coadministered drug and increase the risk of adverse effects. Many of the drugs metabolized by CYP2D6 can prolong the QT interval and should not be administered with Coartem Tablets due to the potential additive effect on the QT interval (e.g., flecainide, imipramine, amitriptyline, clomipramine) *[see Warnings and Precautions (5.1), Drug Interactions (7.6),* and *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

5.5 Recrudescence

Food enhances absorption of artemether and lumefantrine following administration of Coartem Tablets. Patients who remain averse to food during treatment should be closely monitored as the risk of recrudescence may be greater *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

In the event of recrudescent *P. falciparum* infection after treatment with Coartem Tablets, patients should be treated with a different antimalarial drug.

5.6 Hepatic and Renal Impairment

Coartem Tablets have not been studied for efficacy and safety in patients with severe hepatic and/or renal impairment *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

5.7 *Plasmodium vivax* Infection

Coartem Tablets have been shown in limited data (43 patients) to be effective in treating the erythrocytic stage of *P. vivax* infection. However, relapsing malaria caused by *P. vivax* requires additional treatment with other antimalarial agents to achieve radical cure i.e., eradicate any hypnozoites forms that may remain dormant in the liver.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Serious Adverse Reactions

The following serious and otherwise important adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of labeling:

- Hypersensitivity Reactions *[see Contraindications (4)* and *Adverse Reactions (6.3)]*.

6.2 Clinical Studies Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rate observed in practice.

The data described below reflect exposure to a 6-dose regimen of Coartem Tablets in 1,979 patients including 647 adults (older than 16 years) and 1,332 children (16 years and younger). For the 6-dose regimen, Coartem Tablets was studied in active-controlled (366 patients) and non-controlled, open-label trials (1,613 patients). The 6-dose Coartem Tablets population was patients with malaria between ages 2 months and 71 years: 67% (1,332) were 16 years and younger and 33% (647) were older than 16 years. Males represented 73% and 53% of the adult and pediatric populations, respectively. The majority of adult patients were enrolled in studies in Thailand, while the majority of pediatric patients were enrolled in Africa.

Tables 1 and 2 show the most frequently reported adverse reactions (≥3%) in adults and children respectively who received the 6-dose regimen of Coartem Tablets. Adverse reactions collected in clinical trials included signs and symptoms at baseline but only treatment emergent adverse events, defined as events that appeared or worsened after the start of treatment, are presented below. In adults, the most frequently reported adverse reactions were headache, anorexia, dizziness, and asthenia. In children, the adverse reactions were pyrexia, cough, vomiting, anorexia, and headache. Most adverse reactions were mild, did not lead to discontinuation of study medication, and resolved.

In limited comparative studies, the adverse reaction profile of Coartem Tablets appeared similar to that of another antimalarial regimen.

Discontinuation of Coartem Tablets due to adverse drug reactions occurred in 1.1% of patients treated with the 6-dose regimen overall: 0.2% (1/647) in adults and 1.6% (21/1,332) in children.

Table 1: Adverse Reactions Occurring in 3% or More of Adult Patients Treated in Clinical Trials with the 6-dose Regimen of Coartem Tablets

System Organ Class	Preferred Term	Adults* N=647 (%)
Nervous system disorders	Headache	360 (56)
	Dizziness	253 (39)
Metabolism and nutrition disorders	Anorexia	260 (40)
General disorders and administration site conditions	Asthenia	243 (38)
	Pyrexia	159 (25)
	Chills	147 (23)
	Fatigue	111 (17)
	Malaise	20 (3)

Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	219 (34)
	Myalgia	206 (32)
Gastrointestinal disorders	Nausea	169 (26)
	Vomiting	113 (17)
	Abdominal pain	112 (17)
	Diarrhea	46 (7)
Psychiatric disorders	Sleep disorder	144 (22)
	Insomnia	32 (5)
Cardiac disorders	Palpitations	115 (18)
Hepatobiliary disorders	Hepatomegaly	59 (9)
Blood and lymphatic system disorders	Splenomegaly	57 (9)
	Anemia	23 (4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	37 (6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	24 (4)
	Rash	21 (3)
Ear and labyrinth disorders	Vertigo	21 (3)
Infections and infestations	Malaria	18 (3)
	Nasopharyngitis	17 (3)

* Adult patients defined as >16 years of age

Table 2: Adverse Reactions Occurring in 3% or More of Pediatric Patients Treated in Clinical Trials with the 6-dose Regimen of Coartem Tablets

System Organ Class	Preferred Term	Children* N=1,332 (%)
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	381 (29)
	Chills	72 (5)
	Asthenia	63 (5)
	Fatigue	46 (3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	302 (23)
Gastrointestinal disorders	Vomiting	242 (18)
	Abdominal pain	112 (8)
	Diarrhea	100 (8)
	Nausea	61 (5)
Infections and infestations	*Plasmodium falciparum* infection	224 (17)
	Rhinitis	51 (4)
Metabolism and nutrition disorders	Anorexia	175 (13)
Nervous system disorders	Headache	168 (13)
	Dizziness	56 (4)
Blood and lymphatic system disorders	Splenomegaly	124 (9)
	Anemia	115 (9)
Hepatobiliary disorders	Hepatomegaly	75 (6)
Investigations	Aspartate aminotransferase increased	51 (4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	39 (3)
	Myalgia	39 (3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	38 (3)

* Children defined as patients ≤16 years of age

Clinically significant adverse reactions reported in adults and/or children treated with the 6-dose regimen of Coartem Tablets which occurred in clinical studies at <3% regardless of causality are listed below:

Blood and lymphatic system disorders: eosinophilia

Ear and labyrinth disorders: tinnitus

Eye disorders: conjunctivitis

Gastrointestinal disorders: constipation, dyspepsia, dysphagia, peptic ulcer

General disorders: gait disturbance

Infections and infestations: abscess, acrodermatitis, bronchitis, ear infection, gastroenteritis, helminthic infection, hookworm infection, impetigo, influenza, lower respiratory tract infection, malaria, nasopharyngitis, oral herpes, pneumonia, respiratory tract infection, subcutaneous abscess, upper respiratory tract infection, urinary tract infection

Investigations: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, hematocrit decreased, lymphocyte morphology abnormal, platelet count decreased, platelet count increased, white blood cell count decreased, white blood cell count increased

Metabolism and nutrition disorders: hypokalemia

Musculoskeletal and connective tissue disorders: back pain

Nervous system disorders: ataxia, clonus, fine motor delay, hyperreflexia, hypoesthesia, nystagmus, tremor

Psychiatric disorders: agitation, mood swings

Renal and urinary disorders: hematuria, proteinuria

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: asthma, pharyngo-laryngeal pain

Skin and subcutaneous tissue disorders: urticaria

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of Coartem Tablets. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Hypersensitivity reactions: anaphylaxis, urticaria, angioedema, and serious skin reactions (bullous eruption) have been reported.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Rifampin

Oral administration of rifampin, a strong CYP3A4 inducer, with Coartem Tablets resulted in significant decreases in exposure to artemether, dihydroartemisinin (DHA, metabolite of artemether) and lumefantrine by 89%, 85% and 68%, respectively, when compared to exposure values after Coartem Tablets alone. Concomitant use of strong inducers of CYP3A4 such as rifampin, carbamazepine, phenytoin, and St. John's wort is contraindicated with Coartem Tablets *[see Contraindications (4)* and *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Ketoconazole

Concurrent oral administration of ketoconazole, a potent CYP3A4 inhibitor, with a single dose of Coartem Tablets resulted in a moderate increase in exposure to artemether, DHA, and lumefantrine in a study of 15 healthy subjects. No dose adjustment of Coartem Tablets is necessary when administered with ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors. However, due to the potential for increased concentrations of lumefantrine which could lead to QT prolongation, Coartem Tablets should be used cautiously with drugs that inhibit CYP3A4 *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.3)* and *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.3 Antiretroviral Drugs

Both artemether and lumefantrine are metabolized by CYP3A4. Antiretroviral drugs, such as protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, are known to have variable patterns of inhibition, induction or competition for CYP3A4. Therefore, the effects of antiretroviral drugs on the exposure to artemether, DHA, and lumefantrine are also variable *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Coartem Tablets should be used cautiously in patients on antiretroviral drugs because decreased artemether, DHA, and/or lumefantrine concentrations may result in a decrease of antimalarial efficacy of Coartem Tablets, and increased lumefantrine concentrations may cause QT prolongation *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

7.4 Prior Use of Mefloquine

Administration of 3 doses of mefloquine followed 12 hours later by a 6-dose regimen of Coartem Tablets in 14 healthy volunteers demonstrated no effect of mefloquine on plasma concentrations of artemether or the artemether/DHA ratio. However, exposure to lumefantrine was reduced, possibly due to lower absorption secondary to a mefloquine-induced decrease in bile production. Patients should be monitored for decreased efficacy and food consumption should be encouraged with administration of Coartem Tablets *[see Warnings and Precautions (5.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.5 Hormonal Contraceptives

In vitro, the metabolism of ethinyl estradiol and levonorgestrel was not induced by artemether, DHA, or lumefantrine. However, artemether has been reported to weakly induce, in humans, the activity of CYP2C19, CYP2B6, and CYP3A. Therefore, Coartem Tablets may potentially reduce the effectiveness of hormonal contraceptives. Patients using oral, transdermal patch, or other systemic hormonal contraceptives should be advised to use an additional non-hormonal method of birth control *[see Warnings and Precautions (5.3)* and *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.6 CYP2D6 Substrates

Lumefantrine inhibits CYP2D6 in vitro. Administration of Coartem Tablets with drugs that are metabolized by CYP2D6 may significantly increase plasma concentrations of the coadministered drug and increase the risk of adverse effects. Many of the drugs metabolized by CYP2D6 can prolong the QT interval and should not be administered with Coartem Tablets due to the potential additive effect on the QT interval (e.g., flecainide, imipramine, amitriptyline, clomipramine) *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.4)* and *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.7 Sequential Use of Quinine

A single dose of intravenous quinine (10 mg/kg bodyweight) concurrent with the final dose of a 6-dose regimen of Coartem Tablets demonstrated no effect of intravenous quinine on the systemic exposure of DHA or lumefantrine. Quinine exposure was also not altered. Exposure to artemether was decreased. This decrease in artemether exposure is not thought to be clinically significant. However, quinine and other drugs that prolong the QT interval should be used cautiously following treatment with Coartem Tablets due to the long elimination half-life of lumefantrine and the potential for additive QT effects; ECG monitoring is advised if use of drugs that prolong the QT interval is medically required *[see Warnings and Precautions (5.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.8 Interaction with Drugs that are Known to Prolong the QT Interval

Coartem Tablets are to be used with caution when coadministered with drugs that may cause prolonged QT interval such as antiarrhythmics of classes IA and III, neuroleptics and antidepressant agents, certain antibiotics including some agents of the following classes: macrolides, fluoroquinolones, imidazole, and triazole antifungal agents *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

Safety data from an observational pregnancy study of approximately 500 pregnant women who were exposed to Coartem Tablets (including a third of patients who were exposed in the first trimester), and published data of over 1,000 pregnant patients who were exposed to artemisinin derivatives, did not show an increase in adverse pregnancy outcomes or teratogenic effects over background rate.

The efficacy of Coartem Tablets in the treatment of acute, uncomplicated malaria in pregnant women has not been established.

Coartem Tablets should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Pregnant rats dosed during the period of organogenesis at or higher than a dose of about half the highest clinical dose of 1120 mg artemether-lumefantrine per day (based on body surface area comparisons), showed increases in fetal loss, early resorptions and post implantation loss. No adverse effects were observed in animals dosed at about one-third the highest clinical dose. Similarly, dosing in pregnant rabbits at about 3 times the clinical dose (based on body surface area 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 2 times the clinical dose. Embryo-fetal loss is a significant reproductive toxicity. Other artemisinins are known to be embryotoxic in animals. However, because metabolic profiles in animals and humans are dissimilar, artemether exposures in animals may not be predictive of human exposures *[see Nonclinical Toxicology (13.2)]*. These data cannot rule out an increased risk for early pregnancy loss or fetal defects in humans.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether artemether or lumefantrine is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Coartem Tablets are administered to a nursing woman. Animal data suggest both artemether and lumefantrine are excreted into breast milk. The benefits of breastfeeding to mother and infant should be weighed against potential risk from infant exposure to artemether and lumefantrine through breast milk.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of Coartem Tablets have been established for the treatment of acute, uncomplicated malaria in studies involving pediatric patients weighing 5 kg or more *[see Clinical Studies (14.1)]*. The safety and efficacy have not been established in pediatric patients who weigh less than 5 kg. Children from non-endemic countries were not included in clinical trials.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of Coartem Tablets did not include sufficient numbers of subjects aged 65 years and over to determine they respond differently from younger subjects. In general, the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy in elderly patients should be considered when prescribing Coartem Tablets.

8.6 Hepatic and Renal Impairment

No specific pharmacokinetic studies have been performed in patients with either hepatic or renal impairment. Coartem Tablets have not been studied for efficacy and safety in patients with severe hepatic and/or renal impairment. Based on the pharmacokinetic data in 16 healthy subjects showing no or insignificant renal excretion of lumefantrine, artemether and DHA, no dose adjustment for the use of Coartem Tablets in patients with renal impairment is advised. No dosage adjustment is necessary in patients with mild to moderate hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.4)* and *Warnings and Precautions (5.6)]*.

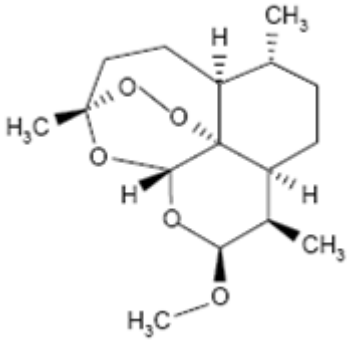
10 OVERDOSAGE

There is no information on overdoses of Coartem Tablets higher than the doses recommended for treatment.

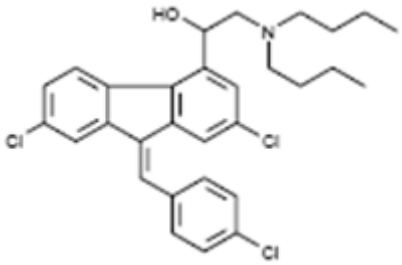
In cases of suspected overdosage, symptomatic and supportive therapy, which would include ECG and blood electrolyte monitoring, should be given as appropriate.

11 DESCRIPTION

Coartem Tablets contain a fixed combination of 2 antimalarial active ingredients, artemether, an artemisinin derivative, and lumefantrine. Both components are blood schizontocides. The chemical name of artemether is (3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-methoxy-3,6,9-trimethyldecahydro-3,12-epoxypyrano[4,3-*j*]-1,2-benzodioxepine. Artemether is a white, crystalline powder that is freely soluble in acetone, soluble in methanol and ethanol, and practically insoluble in water. It has the empirical formula $C_{16}H_{26}O_5$ with a molecular weight of 298.4, and the following structural formula:



The chemical name of lumefantrine is (1*RS*)-2-(dibutylamino)-1-{(9*Z*)-2,7-dichloro-9-[(4-chlorophenyl)methylene]-9*H*-fluorene-4-yl}ethanol. Lumefantrine is a yellow, crystalline powder that is freely soluble in N,N-dimethylformamide, chloroform, and ethyl acetate; soluble in dichloromethane; slightly soluble in ethanol and methanol; and insoluble in water. It has the empirical formula $C_{30}H_{32}Cl_3NO$ with a molecular weight of 528.9, and the following structural formula:



Coartem Tablets are for oral administration. Each Coartem Tablet contains 20 mg of artemether and 120 mg lumefantrine. The inactive ingredients are colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, and polysorbate 80.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Coartem Tablets, a fixed dose combination of artemether and lumefantrine in the ratio of 1:6, is an antimalarial agent *[see Clinical Pharmacology (12.4)]*.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following administration of Coartem Tablets to healthy volunteers and patients with malaria, artemether is absorbed with peak plasma concentrations reached about 2 hours after dosing. Absorption of lumefantrine, a highly lipophilic compound, starts after a lag-time of up to 2 hours, with peak plasma concentrations about 6 to

8 hours after administration. The single dose (4 tablets) pharmacokinetic parameters for artemether, dihydroartemisinin (DHA), an active antimalarial metabolite of artemether, and lumefantrine in adult Caucasian healthy volunteers are given in Table 3. Multiple dose data after the 6-dose regimen of Coartem Tablets in adult malaria patients are given in Table 4.

Table 3: Single Dose Pharmacokinetic Parameters[a] for Artemether, Dihydroartemisinin (DHA), and Lumefantrine under Fed Conditions

	Study 2102 (n=50)	**Study 2104 (n=48)**
Artemether		
C_{max} (ng/mL)	60.0 ± 32.5	83.8 ± 59.7
t_{max} (h)	1.50	2.00
AUC_{last} (ng·h/mL)	146 ± 72.2	259 ± 150
$t_{½}$ (h)	1.6 ± 0.7	2.2 ± 1.9
DHA		
C_{max} (ng/mL)	104 ± 35.3	90.4 ± 48.9
t_{max} (h)	1.76	2.00
AUC_{last} (ng·h/mL)	284 ± 83.8	285 ± 98.0
$t_{½}$ (h)	1.6 ± 0.6	2.2 ± 1.5
Lumefantrine		
C_{max} (µg/mL)	7.38 ± 3.19	9.80 ± 4.20
t_{max} (h)	6.01	8.00
AUC_{last} (µg·h/mL)	158 ± 70.1	243 ± 117
$t_{½}$ (h)	101 ± 35.6	119 ± 51.0

[a]Mean ± SD C_{max}, AUC_{last}, $t_{½}$ and Median t_{max}

Food enhances the absorption of both artemether and lumefantrine. In healthy volunteers, the relative bioavailability of artemether was increased between 2- to 3-fold, and that of lumefantrine 16-fold when Coartem Tablets were taken after a high-fat meal compared under fasted conditions. Patients should be encouraged to take Coartem Tablets with a meal as soon as food can be tolerated *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Distribution

Artemether and lumefantrine are both highly bound to human serum proteins in vitro (95.4% and 99.7%, respectively). Dihydroartemisinin is also bound to human serum proteins (47% to 76%). Protein binding to human plasma proteins is linear.

Biotransformation

In human liver microsomes and recombinant CYP450 enzymes, the metabolism of artemether was catalyzed predominantly by CYP3A4/5. Dihydroartemisinin (DHA) is an active metabolite of artemether. The metabolism of artemether was also catalyzed to a lesser extent by CYP2B6, CYP2C9 and CYP2C19. In vitro studies with artemether at therapeutic concentrations revealed no significant inhibition of the metabolic activities of CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, and CYP4A9/11. In vitro studies with artemether, DHA, and lumefantrine at therapeutic concentrations revealed no significant induction of the metabolic activities of CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, or CYP3A5.

During repeated administration of Coartem Tablets, systemic exposure of artemether decreased significantly, while concentrations of DHA increased, although not to a statistically significant degree. The artemether/DHA AUC ratio is 1.2 after a single dose and 0.3 after 6 doses given over 3 days. This suggests that there was induction of enzymes responsible for the metabolism of artemether.

In human liver microsomes and in recombinant CYP450 enzymes, lumefantrine was metabolized mainly by CYP3A4 to desbutyl-lumefantrine. The systemic exposure to the metabolite desbutyl-lumefantrine was less than 1% of the exposure to the parent compound. In vitro, lumefantrine significantly inhibits the activity of CYP2D6 at therapeutic plasma concentrations.

Caution is recommended when combining Coartem Tablets with substrates, inhibitors, or inducers of CYP3A4, especially antiretroviral drugs and those that prolong the QT interval (e.g., macrolide antibiotics, pimozide) *[see Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3),* and *Drug Interactions (7)]*.

Coadministration of Coartem Tablets with CYP2D6 substrates may result in increased plasma concentrations of the CYP2D6 substrate and increase the risk of adverse reactions. In addition, many of the drugs metabolized by CYP2D6 can prolong the QT interval and should not be administered with Coartem Tablets due to the potential additive effect on the QT interval (e.g., flecainide, imipramine, amitriptyline, clomipramine) *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.4)* and *Drug Interactions (7.6)]*.

Elimination

Artemether and DHA are cleared from plasma with an elimination half-life of about 2 hours. Lumefantrine is eliminated more slowly, with an elimination half-life of 3 to 6 days in healthy volunteers and in patients with *falciparum* malaria. Demographic characteristics such as sex and weight appear to have no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of artemether and lumefantrine.

In 16 healthy volunteers, neither lumefantrine nor artemether was found in the urine after administration of Coartem Tablets, and urinary excretion of DHA amounted to less than 0.01% of the artemether dose.

Hepatic and Renal Impairment

No specific pharmacokinetic studies have been performed in patients with either hepatic or renal impairment. There is no significant renal excretion of lumefantrine, artemether and DHA in healthy volunteers and while clinical experience in this population is limited, no dose adjustment in renal impairment is recommended *[see Dosage and Administration (2.4)]*.

Pediatric Patients

The PK of artemether, DHA, and lumefantrine were obtained in 2 pediatric studies by sparse sampling using a population-based approach. PK estimates derived from a composite plasma concentration profile for artemether, DHA, and lumefantrine are provided in Table 4.

Systemic exposure to artemether, DHA, and lumefantrine, when dosed on a mg/kg body weight basis in pediatric patients (≥5 to <35 kg body weight), is comparable to that of the recommended dosing regimen in adult patients.

Table 4: Summary of Pharmacokinetic Parameters for Lumefantrine, Artemether and DHA in Pediatric and Adult Patients with Malaria Following Administration of a 6-dose Regimen of Coartem Tablets

	Adults[1]	**Pediatric patients (body weight, kg)[2]**		
Drug		5 to <15	15 to <25	25 to <35
Lumefantrine				
Mean C_{max}, range (mcg/mL)	5.60–9.0	4.71–12.6		Not Available
Mean AUC_{last}, range (mcg·h/mL)	410–561	372–699		Not Available
Artemether				
Mean C_{max} ± SD (ng/mL)	186 ± 125	223 ± 309	198 ± 179	174 ± 145
Dihydroartemisinin				

Mean C_{max} ± SD (ng/mL)	101 ± 58	54.7 ± 58.9	79.8 ± 80.5	65.3 ± 23.6

[1] There are a total of 181 adults for lumefantrine pharmacokinetic parameters and a total of 25 adults for artemether and dihydroartemisinin pharmacokinetic parameters.

[2] There are 477 children for the lumefantrine pharmacokinetic parameters; for artemether and dihydroartemisinin pharmacokinetic parameters there are 55, 29, and 8 children for the 5 to <15, 15 to <25 and the 25 to <35 kg groups, respectively.

Geriatric Patients

No specific pharmacokinetic studies have been performed in patients older than 65 years of age.

Drug Interactions

Rifampin (strong CYP3A4 inducer)

Oral administration of rifampin (600 mg daily), a strong CYP3A4 inducer, with Coartem Tablets (6-dose regimen over 3 days) in 6 HIV-1 and tuberculosis co-infected adults without malaria resulted in significant decreases in exposure, in terms of AUC, to artemether, DHA and lumefantrine by 89%, 85% and 68%, respectively, when compared to exposure values after Coartem Tablets alone. Concomitant use of strong inducers of CYP3A4 such as rifampin, carbamazepine, phenytoin, and St. John's wort is contraindicated with Coartem Tablets *[see Contraindications (4)]*.

Ketoconazole (potent CYP3A4 inhibitor)

Concurrent oral administration of ketoconazole (400 mg on day 1 followed by 200 mg on days 2, 3, 4 and 5) with Coartem Tablets (single dose of 4 tablets of 20 mg artemether/120 mg lumefantrine per tablet) with a meal led to an increase in exposure, in terms of area under the curve (AUC), of artemether (2.3-fold), DHA (1.5-fold), and lumefantrine (1.6-fold) in 13 healthy subjects. The pharmacokinetics of ketoconazole was not evaluated. Based on this study, dose adjustment of Coartem Tablets is considered unnecessary when administered with ketoconazole or other CYP3A4 inhibitors. However, due to the potential for increased concentrations of lumefantrine which could lead to QT prolongation, Coartem Tablets should be used cautiously with other drugs that inhibit CYP3A4 (e.g., antiretroviral drugs, macrolide antibiotics, antidepressants, imidazole antifungal agents) *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.3)]*.

Antimalarials

The oral administration of mefloquine in 14 healthy volunteers administered as 3 doses of 500 mg, 250 mg and 250 mg, followed 12 hours later by Coartem Tablets (6 doses of 4 tablets of 20 mg artemether/120 mg lumefantrine per tablet), had no effect on plasma concentrations of artemether or the artemether/DHA ratio. In the same study, there was a 30% reduction in C_{max} and 40% reduction in AUC of lumefantrine, possibly due to lower absorption secondary to a mefloquine-induced decrease in bile production.

Intravenous administration of a single dose of quinine (10 mg/kg bodyweight) concurrent with the last dose of a 6-dose regimen of Coartem Tablets had no effect on systemic exposure of DHA, lumefantrine or quinine in 14 healthy volunteers. Mean AUC of artemether were 46% lower when administered with quinine compared to Coartem Tablets alone. This decrease in artemether exposure is not thought to be clinically significant. However, quinine should be used cautiously in patients following treatment with Coartem Tablets due to the long elimination half-life of lumefantrine and the potential for additive effects on the QT interval; ECG monitoring is advised if use of quinine is medically required *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Antiretroviral Drugs

The oral administration of lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg twice daily for 26 days) in 10 healthy volunteers coadministered with Coartem Tablets (6-dose regimen over 3 days), resulted in a decrease in systemic exposures, in terms of AUC, to artemether and DHA by approximately 40%, but an increase in exposure to lumefantrine by approximately 2.3-fold. The oral administration of efavirenz (600 mg once daily for 26 days) in

12 healthy volunteers coadministered with Coartem Tablets (6-dose regimen over 3 days), resulted in a decrease in exposures to artemether, DHA, and lumefantrine by approximately 50%, 45%, and 20%, respectively. Exposures to lopinavir/ritonavir and efavirenz were not significantly affected by concomitant use of Coartem Tablets. Coartem Tablets should be used cautiously in patients on antiretroviral drugs such as HIV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors because decreased artemether, DHA, and/or lumefantrine concentrations may result in a decrease of antimalarial efficacy of Coartem Tablets, and increased lumefantrine concentrations may cause QT prolongation *[see Warnings and Precautions (5.3)* and *Drug Interactions (7.3)]*.

Hormonal Contraceptives

No clinical drug-drug interaction studies between Coartem Tablets and hormonal contraceptives have been performed. In vitro studies revealed that the metabolism of ethinyl estradiol and levonorgestrel was not induced by artemether, DHA or lumefantrine. However, artemether has been reported to weakly induce, in humans, the activity of CYP2C19, CYP2B6, and CYP3A. Therefore, coadministration of Coartem Tablets may potentially reduce the effectiveness of hormonal contraceptives *[see Warnings and Precautions (5.3)* and *Drug Interactions (7.5)]*.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Coartem Tablets, a fixed ratio of 1:6 parts of artemether and lumefantrine, respectively, is an antimalarial agent. Artemether is rapidly metabolized into an active metabolite dihydroartemisinin (DHA). The antimalarial activity of artemether and DHA has been attributed to endoperoxide moiety. The exact mechanism by which lumefantrine exerts its antimalarial effect is not well defined. Available data suggest lumefantrine inhibits the formation of β-hematin by forming a complex with hemin. Both artemether and lumefantrine were shown to inhibit nucleic acid and protein synthesis.

Activity In Vitro and In Vivo

Artemether and lumefantrine are active against the erythrocytic stages of *Plasmodium falciparum*.

Drug Resistance

Strains of *P. falciparum* with a moderate decrease in susceptibility to artemether or lumefantrine alone can be selected in vitro or in vivo, but not maintained in the case of artemether. The clinical relevance of such an effect is not known.

12.6 Effects on the Electrocardiogram

In a healthy adult volunteer parallel-group study including a placebo and moxifloxacin control-group (n=42 per group), the administration of the 6-dose regimen of Coartem Tablets was associated with prolongation of QTcF (Fridericia). Following administration of a 6-dose regimen of Coartem Tablets consisting of 4 tablets per dose (total of 4 tablets of 80 mg artemether/480 mg lumefantrine) taken with food, the maximum mean change from baseline and placebo adjusted QTcF was 7.5 msec (1-sided 95% Upper CI: 11 msec). There was a concentration-dependent increase in QTcF for lumefantrine.

In clinical trials conducted in children, no patient had QTcF >500 msec. Over 5% of patients had an increase in QTcF of over 60 msec.

In clinical trials conducted in adults, QTcF prolongation of >500 msec was reported in 3 (0.3%) patients. Over 6% of adults had a QTcF increase of over 60 msec from baseline.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis

Carcinogenicity studies were not conducted.

Mutagenesis

No evidence of mutagenicity was detected. The artemether: lumefantrine combination was evaluated using the *Salmonella* and *Escherichia*/mammalian-microsome mutagenicity test, the gene mutation test with Chinese hamster cells V79, the cytogenetic test on Chinese hamster cells in vitro, and the rat micronucleus test, in vivo.

Impairment of Fertility

Pregnancy rates were reduced by about one-half in female rats dosed for 2 to 4 weeks with the artemether-lumefantrine combination at 1000 mg/kg (about 9 times the clinical dose based on body surface area comparisons). Male rats dosed for 70 days showed increases in abnormal sperm (87% abnormal) and increased testes weights at 30 mg/kg doses (about one-third the clinical dose). Higher doses (about 9 times the clinical dose) resulted in decreased sperm motility and 100% abnormal sperm cells.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Neonatal rats (7 to 21 days old) were more sensitive to the toxic effects of artemether (a component of Coartem Tablets) than older juvenile rats or adults. Mortality and severe clinical signs were observed in neonatal rats at doses which were well tolerated in pups above 22 days old.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Treatment of Acute, Uncomplicated *P. falciparum* Malaria

The efficacy of Coartem Tablets was evaluated for the treatment of acute, uncomplicated malaria caused by *P. falciparum* in HIV negative patients in 8 clinical studies. Uncomplicated malaria was defined as symptomatic *P. falciparum* malaria without signs and symptoms of severe malaria or evidence of vital organ dysfunction. Baseline parasite density ranged from 500/mcL to 200,000/mcL (0.01% to 4% parasitemia) in the majority of patients. Studies were conducted in partially immune and non-immune adults and children (≥5kg body weight) with uncomplicated malaria in China, Thailand, sub-Saharan Africa, Europe, and South America. Patients who had clinical features of severe malaria, severe cardiac, renal, or hepatic impairment were excluded.

The studies include two 4-dose studies assessing the efficacy of the components of the regimen, a study comparing a 4-dose versus a 6-dose regimen, and 5 additional 6-dose regimen studies.

Coartem Tablets were administered at 0, 8, 24, and 48 hours in the 4-dose regimen, and at 0, 8, 24, 36, 48, and 60 hours in the 6-dose regimen. Efficacy endpoints consisted of:

- 28-day cure rate, defined as clearance of asexual parasites (the erythrocytic stage) within 7 days without recrudescence by day 28
- parasite clearance time (PCT), defined as time from first dose until first total and continued disappearance of asexual parasite which continues for a further 48 hours
- fever clearance time (FCT), defined as time from first dose until the first time body temperature fell below 37.5°C and remained below 37.5°C for at least a further 48 hours (only for patients with temperature >37.5°C at baseline)

The modified intent to treat (mITT) population includes all patients with malaria diagnosis confirmation who received at least 1 dose of study drug. Evaluable patients generally are all patients who had a day 7 and a day 28 parasitological assessment or experienced treatment failure by day 28.

Studies 1 and 2: The 2 studies which assessed the efficacy of Coartem Tablets (4 doses of 4 tablets of 20 mg artemether/120 mg lumefantrine) compared to each component alone were randomized, double-blind, comparative, single center, conducted in China. The efficacy results (Table 5) support that the combination of artemether and lumefantrine in Coartem Tablets had a significantly higher 28-day cure rate compared to artemether and had a significantly faster parasite clearance time (PCT) and fever clearance time (FCT) compared to lumefantrine.

Table 5: Clinical Efficacy of Coartem Tablets versus Components (mITT Population)[1]

Study No. Region/patient ages	28-day cure rate[2] n/N (%) patients	Median FCT[3] [25th,75th percentile]	Median PCT [25th,75th percentile]
Study 1			
China, ages 13 to 57 years			
Coartem Tablets	50/51 (98.0)	24 hours [9, 48]	30 hours [24, 36]
Artemether[4]	24/52 (46.2)	21 hours [12, 30]	30 hours [24, 33]
Lumefantrine[5]	47/52 (90.4)	60 hours [36, 78]	54 hours [45, 66]
Study 2			
China, ages 12 to 65 years			
Coartem Tablets	50/52 (96.2)	21 hours [6, 33]	30 hours [24, 36]
Lumefantrine[6]	45/51 (88.2)	36 hours [12, 60]	48 hours [42, 60]

[1]In mITT analysis, patients whose status was uncertain were classified as treatment failures.
[2]Efficacy cure rate based on blood smear microscopy.
[3]For patients who had a body temperature >37.5°C at baseline only
[4]95% CI (Coartem Tablets–artemether) on 28-day cure rate: 37.8%, 66.0%
[5]P-value comparing Coartem Tablets to lumefantrine on parasite clearance time (PCT) and fever clearance time (FCT): <0.001
[6]P-value comparing Coartem Tablets to lumefantrine on parasite clearance time (PCT): <0.001 and on fever clearance time (FCT): <0.05

Results of 4-dose studies conducted in areas with high resistance such as Thailand during 1995-96 showed lower efficacy results than the above studies. Therefore, Study 3 was conducted.

Study 3: Study 3 was a randomized, double-blind, 2-center study conducted in Thailand in adults and children (aged ≥2 years), which compared the 4-dose regimen (administered over 48 hours) of Coartem Tablets to a 6-dose regimen (administered over 60 hours). Twenty-eight day cure rate in mITT subjects was 81% (96/118) for the Coartem Tablets 6-dose arm as compared to 71% (85/120) in the 4-dose arm.

Studies 4, 5, 6, 7, and 8: In these studies, Coartem Tablets were administered as the 6-dose regimen.

In study 4, a total of 150 adults and children aged ≥2 years received Coartem Tablets. In study 5, a total 164 adults and children ≥12 years received Coartem Tablets. Both studies were conducted in Thailand.

Study 6 was a study of 165 non-immune adults residing in regions non-endemic for malaria (Europe and Colombia) who contracted acute uncomplicated *falciparum* malaria when traveling in endemic regions.

Study 7 was conducted in Africa in 310 infants and children aged 2 months to 9 years, weighing 5 kg to 25 kg, with an axillary temperature ≥37.5°C.

Study 8 was conducted in Africa in 452 infants and children, aged 3 months to 12 years, weighing 5 kg to <35 kg, with fever (≥37.5°C axillary or ≥38°C rectally) or history of fever in the preceding 24 hours.

Results of 28-day cure rate, median parasite clearance time (PCT), and fever clearance time (FCT) for Studies 3 to 8 are reported in Table 6.

Table 6: Clinical Efficacy of 6-dose Regimen of Coartem Tablets

Study No. Region/ages	28-day cure rate[1] n/N (%) patients		Median FCT[2]	Median PCT
	mITT[3]	Evaluable	[25th, 75th percentile]	[25th, 75th percentile]
Study 3 Thailand, ages 3–62 years	96/118 (81.4)	93/96 (96.9)	35 hours [20, 46]	44 hours [22, 47]

Early failure[4]	0	0		
Late failure[5]	4 (3.4)	3 (3.1)		
Lost to follow-up	18 (15.3)			
Other[6]	0			
Study 4 Thailand, ages 2–63 years	130/149 (87.2)	130/134 (97.0)	22 hours [19, 44]	NA
Early failure[4]	0	0		
Late failure[5]	4 (2.7)	4 (3.0)		
Lost to follow-up	13 (8.7)			
Other[6]	2 (1.3)			
Study 5 Thailand, ages 12–71 years	148/164 (90.2)	148/155 (95.5)	29 hours [8, 51]	29 hours [18, 40]
Early failure[4]	0	0		
Late failure[5]	7 (4.3)	7 (4.5)		
Lost to follow-up	9 (5.5)			
Other[6]	0			
Study 6 Europe/Columbia, ages 16–66 years	120/162 (74.1)	119/124 (96.0)	37 hours [18, 44]	42 hours [34, 63]
Early failure[4]	6 (3.7)	1 (0.8)		
Late failure[5]	3 (1.9)	3 (2.4)		
Lost to follow-up	17 (10.5)			
Other[6]	16 (9.9)	1 (0.8)		
Study 7 Africa, ages 2 months–9 years	268/310 (86.5)	267/300 (89.0)	8 hours [8, 24]	24 hours [24, 36]
Early failure[4]	2 (0.6)	0		
Late failure[5]	34 (11.0)	33 (11.0)		
Lost to follow-up	2 (0.6)			
Other[6]	4 (1.3)			
Study 8 Africa, ages 3 months–12 years	374/452 (82.7)	370/419 (88.3)	8 hours [8, 23]	35 hours [24, 36]
Early failure[4]	13 (2.9)	0		
Late failure[5]	49 (10.8)	49 (11.7)		
Lost to follow-up	6 (1.3)			
Other[6]	10 (2.2)			

[1] Efficacy cure rate based on blood smear microscopy
[2] For patients who had a body temperature >37.5°C at baseline only
[3] In mITT analysis, patients whose status was uncertain were classified as treatment failures.
[4] Early failures were usually defined as patients withdrawn for unsatisfactory therapeutic effect within the first 7 days or because they received another antimalarial medication within the first 7 days
[5] Late failures were defined as patients achieving parasite clearance within 7 days but having parasite reappearance including recrudescence or new infection during the 28-day follow-up period
[6] Other includes withdrawn due to protocol violation or non-compliance, received additional medication after day 7, withdrew consent, missing day 7 or 28 assessment

In all studies, patients' signs and symptoms of malaria resolved when parasites were cleared.

In studies conducted in areas with high transmission rates, such as Africa, reappearance of *P. falciparum* parasites may be due to recrudescence or a new infection.

The efficacy by body weight category for studies 7 and 8 is summarized in Table 7.

Table 7: Clinical Efficacy by Weight for Pediatric Studies

Study No. Age category	Coartem Tablets 6-dose Regimen mITT population[1]		Evaluable population
	Median PCT [25th,75th percentile]	28-day cure rate[2] n/N (%) patients	28-day cure rate[2] n/N (%) patients
Study 7			
5 to <10 kg	24 [24, 36]	133/154 (86.4)	133/149 (89.3)
10 to <15 kg	35 [24, 36]	94/110 (85.5)	94/107 (87.9)
15 to 25 kg	24 [24, 36]	41/46 (89.1)	40/44 (90.9)
Study 8[3]			
5 to <10 kg	36 [24, 36]	61/83 (73.5)	61/69 (88.4)
10 to <15 kg	35 [24, 36]	160/190 (84.2)	157/179 (87.7)
15 to <25 kg	35 [24, 36]	123/145 (84.8)	123/140 (87.9)
25 to <35 kg	26 [24, 36]	30/34 (88.2)	29/31 (93.5)

[1] In mITT analysis, patients whose status was uncertain were classified as treatment failures.
[2] Efficacy cure rate based on blood smear microscopy
[3] Coartem Tablets administered as crushed tablets

The efficacy of Coartem Tablets for the treatment *P. falciparum* infections mixed with *P. vivax* was assessed in a small number of patients. Coartem Tablets are only active against the erythrocytic phase of *P. vivax* malaria. Of the 43 patients with mixed infections at baseline, all cleared their parasitemia within 48 hours. However, parasite relapse occurred commonly (14/43; 33%). Relapsing malaria caused by *P. vivax* requires additional treatment with other antimalarial agents to achieve radical cure i.e., eradicate any hypnozoite forms that may remain dormant in the liver.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Coartem (artemether/lumefantrine) Tablets

20 mg/120 mg Tablets - yellow, round flat tablets with beveled edges and scored on one side. Tablets are imprinted with N/C on one side and CG on the other.

Bottle of 24 NDC 0078-0568-45

Store at 25ºC (77ºF); excursions permitted to 15ºC to 30ºC (59ºF to 86ºF) [*see USP Controlled Room Temperature*].

Dispense in tight container (USP).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to read the FDA-Approved Patient Labeling.

Information for Safe Use

- Instruct patients to take Coartem Tablets with food. Patients who do not have an adequate intake of food are at risk for recrudescence of malaria.
- Patients with known hypersensitivity to artemether, lumefantrine, or to any of the excipients should not receive Coartem Tablets.
- Instruct patients to inform their physician of any personal or family history of QT prolongation or proarrhythmic conditions such as hypokalemia, bradycardia, or recent myocardial ischemia.
- Instruct patients to inform their physician if they are taking any other medications that prolong the QT interval, such as class IA (quinidine, procainamide, disopyramide), or class III (amiodarone, sotalol) antiarrhythmic agents; antipsychotics (pimozide, ziprasidone); antidepressants; certain antibiotics (macrolide antibiotics, fluoroquinolone antibiotics, imidazole, and triazole antifungal agents).
- Instruct patients to notify their physicians if they have any symptoms of prolongation of the QT interval, including prolonged heart palpitations or a loss of consciousness.

- Instruct patients to avoid medications that are metabolized by the cytochrome enzyme CYP2D6 while receiving Coartem Tablets since these drugs also have cardiac effects (e.g., flecainide, imipramine, amitriptyline, clomipramine).
- Inform patients that based on animal data, Coartem Tablets administered during pregnancy may result in fetal loss. Fetal defects have been reported when artemisinins are administered to animals.
- Halofantrine and Coartem Tablets should not be administered within 1 month of each other due to potential additive effects on the QT interval.
- Antimalarials should not be given concomitantly with Coartem Tablets, unless there is no other treatment option, due to limited safety data.
- QT prolonging drugs, including quinine and quinidine, should be used cautiously following Coartem Tablets due to the long elimination half-life of lumefantrine and the potential for additive effects on the QT interval. ECG monitoring is advised if use of drugs that prolong the QT interval is medically required.
- Closely monitor food intake in patients who received mefloquine immediately prior to treatment with Coartem Tablets.
- Use Coartem Tablets cautiously in patients receiving other drugs that are substrates, inhibitors or inducers of CYP3A4, including grapefruit juice, especially those that prolong the QT interval or are antiretroviral drugs.
- Coadministration of strong inducers of CYP3A4 such as rifampin, carbamazepine, phenytoin, and St. John's wort is contraindicated with Coartem Tablets.
- Coartem Tablets may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives. Therefore, patients using oral, transdermal patch, or other systemic hormonal contraceptives should be advised to use an additional non-hormonal method of birth control.
- Inform patients that Coartem Tablets can cause hypersensitivity reactions. Instruct patients to discontinue the drug at the first sign of a skin rash, hives or other skin reactions, a rapid heartbeat, difficulty in swallowing or breathing, any swelling suggesting angioedema (e.g., swelling of the lips, tongue, face, tightness of the throat, hoarseness), or other symptoms of an allergic reaction.

T2015-44
March 2015

FDA-Approved Patient Labeling

Patient Information

Coartem®

(co-AR-tem)

(artemether and lumefantrine)

Tablets

Read this patient information before you start taking Coartem. There may be new information. This information does not take the place of talking to your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is Coartem?

Coartem is a prescription medicine used to treat uncomplicated malaria in adults and children who weigh at least 11 pounds (5 kg).

Who should not take Coartem?

Do not take Coartem if you are allergic to any of the ingredients. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in Coartem.

Do not take Coartem if you are taking rifampin (medicine to treat leprosy or tuberculosis), certain medicines used to treat epilepsy (such as carbamazepine, phenytoin), or St. John's wort (*Hypericum perforatum*, a medicinal plant or extract of this medicinal plant).

What should I tell my healthcare provider before taking Coartem?

Before you take Coartem, tell your healthcare provider about all your medical conditions including if you:

- have heart disease or a family history of heart problems or heart disease
- have liver or kidney problems
- have recently taken other medicines used to treat malaria
- are pregnant or are planning to become pregnant. Coartem may increase your risk for loss of pregnancy. Fetal defects have been reported when artemisinins are administered to animals. Talk to your healthcare provider before taking Coartem.
- are breastfeeding. It is not known if Coartem passes into your breast milk. You and your doctor will decide the best way to feed your baby if you take Coartem.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and non-prescription medicines, vitamins, and herbal supplements. Coartem and other medicines may affect each other causing side effects. Coartem may affect the way other medicines work and other medicines may affect how Coartem works.

Especially tell your doctor if you take:

- any other medicines to treat or prevent malaria
- medicines for your heart
- antipsychotic medicines
- antidepressants
- medicines for seizures or trigeminal neuralgia (facial nerve pain)

- antibiotics (including medicines to treat tuberculosis)
- medicines to treat HIV-infection
- hormonal methods of birth control (for example, birth control pills or patch). If you are taking a hormonal birth control medicine, you should also use an additional method of birth control.

Ask your healthcare provider if you are not sure if your medicine is 1 that is listed above. Know the medicines you take. Keep a list of your medicines with you to show your healthcare providers when you get a new medicine.

How should I take Coartem?

- Take Coartem exactly as prescribed.
- If you weigh 77 pounds (35 kg) or more, 1 dose of Coartem is 4 tablets.
- If you weigh less than 77 pounds (35 kg), your healthcare provider will tell you how many tablets to take for each dose.
- A full course of treatment is 6 doses of Coartem taken over 3 days:
  Day 1: take 1 dose; 8 hours later take 1 dose
  Day 2: take 1 dose in the morning, 1 dose in the evening
  Day 3: take 1 dose in the morning, 1 dose in the evening

Take Coartem for 3 days even if you are feeling better.

- Every dose of Coartem should be taken with food, such as milk, infant formula, pudding, porridge, or broth. It is important for you to eat as soon as you can so that your malaria will go away and not get worse.
- Do not drink grapefruit juice while you take Coartem. Drinking grapefruit juice during treatment with Coartem can cause you to have too much medicine in your blood.
- Coartem may be crushed and mixed with 1 to 2 teaspoons of water in a clean container.
- If you vomit within 1 hour of taking Coartem you should take another dose of Coartem. If you vomit the second dose, tell your healthcare provider. A different medicine may need to be prescribed for you.

Tell your healthcare provider right away if:

- your malaria does not get better
- you vomited any of your doses of Coartem
- you are not able to eat
- you get flu-like symptoms (chills, fever, muscle pains, or headaches) again after you have finished your treatment with Coartem.
- you have any change in the way your heart beats or a loss of consciousness (fainting).

What are the possible side effects of Coartem?

Coartem can cause serious side effects including:

- **A heart problem called QT prolongation** that can cause an abnormal heartbeat can happen in people who take Coartem. The chance of this happening is higher in people with a family history of prolonged QT interval, low potassium (hypokalemia), and in people who take medicines to control heartbeats.

- **Allergic reactions.** Symptoms of an allergic reaction include**:** rash, hives, fast heartbeat, trouble swallowing or breathing, swelling of lips, tongue, face, tightness of the throat, or trouble speaking. If you have a serious allergic reaction, stop taking Coartem and get emergency medical help right away.

The most common side effects in adults are:

- headache
- feeling dizzy
- feeling weak
- loss of appetite
- muscle and joint pain or stiffness
- feeling tired
- chills
- fever

The most common side effects in children are:

- fever
- cough
- vomiting
- headache
- loss of appetite

These are not all the possible side effects of Coartem. For more information, ask your doctor or pharmacist. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store Coartem?

Store Coartem between 59ºF to 86ºF (15ºC to 30ºC).

Keep Coartem and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of Coartem.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in patient information leaflets. Do not use Coartem for a condition for which it was not prescribed. Do not give Coartem to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This patient information leaflet summarizes the most important information about Coartem. If you would like more information about Coartem talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about Coartem that is written for health professionals. For more information call 1-855-262-7836.

What are the ingredients in Coartem?

Active ingredients include: artemether, lumefantrine

Inactive ingredients include: colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate 80

Distributed by:
Novartis Pharmaceuticals Corporation
East Hanover, New Jersey 07936

© Novartis

T2015-44/T2015-45
March 2015/March 2015

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Riamet® 20 mg/120 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One tablet contains 20 mg artemether and 120 mg lumefantrine.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Light yellow, round tablet with “NC” debossed on one side and “CG” on the other.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Riamet is indicated for the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in adult, children and infants of 5 kg and above.

Consideration should be given to official guidance regarding the appropriate use of antimalarial agents.

4.2 Posology and method of administration

Tablets for oral administration.

To increase absorption, Riamet should be taken with food or a milky drink (see section 5.2). If patients are unable to tolerate food, Riamet should be administered, but the systemic exposure may be reduced. Patients who vomit within 1 hour of taking the medication should repeat the dose.

For administration to small children and infants, the tablet/s may be crushed.

<u>Adults and children weighing 35 kg and above</u>
For patients 12 years of age and above and 35 kg body weight and above, a course of treatment comprises six doses of four tablets i.e. total of 24 tablets, given over a period of 60 hours as follows: the first dose of four tablets, given at the time of initial diagnosis, should be followed by five further doses of four tablets given at 8, 24, 36, 48 and 60 hours thereafter.

<u>Children and infants weighing 5 kg to less than 35 kg</u>
A six-dose regimen is recommended with 1 to 3 tablets per dose, depending on bodyweight:

5 to less than 15 kg bodyweight: the first dose of one tablet, given at the time of initial diagnosis, should be followed by five further doses of one tablet given at 8, 24, 36, 48 and 60 hours thereafter.

15 to less than 25 kg bodyweight: the first dose of two tablets, given at the time of initial diagnosis, should be followed by five further doses of two tablets given at 8, 24, 36, 48 and 60 hours thereafter.

25 to less than 35 kg bodyweight: the first dose of three tablets, given at the time of initial diagnosis, should be followed by five further doses of three tablets given at 8, 24, 36, 48 and 60 hours thereafter.

4.3 Contraindications

Riamet is contraindicated in:

- patients with known hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.
- patients with severe malaria according to WHO definition*.
- patients who are taking any drug which is metabolised by the cytochrome enzyme CYP2D6 (e.g. metoprolol, imipramine, amitryptyline, clomipramine).
- patients with a family history of sudden death or of congenital prolongation of the QTc interval on electrocardiograms, or with any other clinical condition known to prolong the QTc interval.
- patients taking drugs that are known to prolong the QTc interval (proarrythmic). These drugs include:
    - antiarrhythmics of classes IA and III,
    - neuroleptics, antidepressive agents,
    - certain antibiotics including some agents of the following classes: macrolides, fluoroquinolones, imidazole and triazole antifungal agents,
    - certain non-sedating antihistamines (terfenadine, astemizole),
    - cisapride.
    - flecainide
- patients with a history of symptomatic cardiac arrythmias or with clinically relevant bradycardia or with congestive cardiac failure accompanied by reduced left ventricle ejection fraction.
- patients with disturbances of electrolyte balance e.g. hypokalemia or hypomagnesemia.
- patients taking drugs that are strong inducers of CYP3A4 such as rifampin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*).

(*Presence of one or more of the following clinical or laboratory features:
Clinical manifestation: Prostration; impaired consciousness or unarousable coma; failure to feed; deep breathing, respiratory distress (acidotic breathing); multiple convulsions; circulatory collapse or shock; pulmonary edema (radiological); abnormal bleeding; clinical jaundice; hemoglobinuria
Laboratory test: Severe normocytic anemia; hemoglobuniuria; hypoglycemia; metabolic acidosis; renal impairment; hyperlactatemia; hyperparasitemia)

4.4 Special warnings and precautions for use

Riamet must not be used in the first trimester of pregnancy in situations where other suitable and effective antimalarials are available (see section 4.6).

Riamet has not been evaluated for the treatment of severe malaria, including cases of cerebral malaria or other severe manifestations such as pulmonary oedema or renal failure.

Due to limited data on safety and efficacy, Riamet should not be given concurrently with any other antimalarial agent (see section 4.5) unless there is no other treatment option.

If a patient deteriorates whilst taking Riamet, alternative treatment for malaria should be started without delay. In such cases, monitoring of the ECG is recommended and steps should be taken to correct any electrolyte disturbances.

The long elimination half-life of lumefantrine must be taken into account when administering quinine in patients previously treated with Riamet.

If quinine is given after Riamet, close monitoring of the ECG is advised (see section 4.5).

If Riamet is given after mefloquine, close monitoring of food intake is advised (see section 4.5).

In patients previously treated with halofantrine, Riamet should not be administered earlier than one month after the last halofantrine dose.

Riamet is not indicated and has not been evaluated for prophylaxis.

Riamet should be used cautiously in patients on ARTs since decreased artemether, DHA, and/or lumefantrine concentrations may result in a decrease of antimalarial efficacy of Riamet, (see section 4.5).

Like other antimalarials (e.g. halofantrine, quinine and quinidine) Riamet has the potential to cause QT prolongation (see section 5.1).

Caution is recommended when combining Riamet with drugs exhibiting variable patterns of inhibition, moderate induction or competition for CYP3A4 as the therapeutic effects of some drugs could be altered. Drugs that have a mixed inhibitory/induction effect on CYP3A4, especially anti-retroviral drugs such as HIV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors should be used with caution in patients taking Riamet (see sections 4.5 and 5.2).

Caution is recommended when combining Riamet with hormonal contraceptives. Riamet may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives. Therefore, patients using oral, transdermal patch, or other systemic hormonal contraceptives should be advised to use an additional non-hormonal method of birth control for about one month (see sections 4.5).

Patients who remain averse to food during treatment should be closely monitored as the risk of recrudescence may be greater.

In patients with severe hepatic impairment, a clinically relevant increase of exposure to artemether and lumefantrine and/or their metabolites cannot be ruled out. Therefore caution should be exercised in dosing patients with severe hepatic impairment (see section 5.2).

Renal impairment

No specific studies have been carried out in this group of patients. There is no significant renal excretion of lumefantrine, artemether and dihydroartemisinin in studies conducted in healthy volunteers and clinical experience is limited. No dose adjustment for the use of Riamet in patients with renal impairment is recommended. Caution is advised when administering Riamet to patients with severe renal impairment. In these patients, ECG and blood potassium monitoring is advised.

Hepatic impairment

No specific studies have been carried out in this group of patients. No dose adjustment is recommended for patients with mild to moderate hepatic impairment. Caution is advised when administering Riamet to patients with severe hepatic impairment. In these patients, ECG and blood potassium monitoring is advised.

Elderly
There is no information suggesting that the dosage in patients over 65 years of age should be different than in younger adults.

New infections
Data for a limited number of patients in a malaria endemic area show that new infections can be treated with a second course of Riamet. In the absence of carcinogenicity study data, and due to lack of clinical experience, more than two courses of Riamet cannot be recommended.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Contraindications of concomitant use
Interaction with drugs that are known to prolong the QTc interval
Riamet is contraindicated with concomitant use of drugs (they may cause prolonged QTc interval and Torsade de Pointes) such as: antiarrhythmics of classes IA and III, neuroleptics and antidepressant agents, certain antibiotics including some agents of the following classes: macrolides, fluoroquinolones, imidazole, and triazole antifungal agents, certain non-sedating antihistaminics (terfenadine, astemizole), cisapride, flecainide (see section 4.3)

Interaction with drugs metabolized by CYP2D6
Lumefantrine was found to inhibit CYP2D6 in vitro. This may be of particular clinical relevance for compounds with a low therapeutic index. Co-administration of Riamet with drugs that are metabolised by this iso-enzyme is contraindicated (e.g. neuroleptics, metoprolol, and tricyclic antidepressants such as imipramine, amitriptyline, clomipramine) is contraindicated (see sections 4.3 and 5.2).

Interaction with strong inducers of CYP3A4 such as rifampin
Oral administration of rifampin (600 mg daily), a strong CYP3A4 inducer, with Riamet Tablets (6-dose regimen over 3 days) in six HIV-1 and tuberculosis coinfected adults without malaria resulted in significant decreases in exposure to artemether (89%), DHA (85%) and lumefantrine (68%) when compared to exposure values after Riamet alone. Concomitant use of strong inducers of CYP3A4 such as rifampin, carbamazepine, phenytoin, St. John's Wort is contraindicated with Riamet (see section 4.3).

Inducers should not be administered at least one month after Riamet administration, unless critical to use as judged by the prescriber.

Concomitant use not recommended
Interaction with other antimalarial drugs (see section 4.4)
Data on safety and efficacy are limited, and Riamet should therefore not be given concurrently with other antimalarials unless there is no other treatment option (see section 4.4).
If Riamet is given following administration of mefloquine or quinine, close monitoring of food intake (for mefloquine) or of the ECG (for quinine) is advised. The long elimination half-life of lumefantrine must be taken into account when administering quinine in patients previously treated with Riamet. In patients previously treated with halofantrine, Riamet should not be administered earlier than one month after the last halofantrine dose (see section 4.4).

Mefloquine
A drug interaction study with Riamet in man involved administration of a 6-dose regimen over 60 hours in healthy volunteers which was commenced at 12 hours after completion of a 3-dose regimen of mefloquine or placebo. Plasma mefloquine concentrations from the time of addition of Riamet were not affected compared with a group which received mefloquine followed by placebo.

Pre-treatment with mefloquine had no effect on plasma concentrations of artemether or the artemether/dihydroartemisinin ratio but there was a significant reduction in plasma levels of lumefantrine, possibly due to lower absorption secondary to a mefloquine-induced decrease in bile production. Patients should be encouraged to eat at dosing times to compensate for the decrease in bioavailability.

Quinine
A drug interaction study in healthy male volunteers showed that the plasma concentrations of lumefantrine and quinine were not affected when i.v. quinine (10 mg/kg BW over 2 hours) was given sequentially 2 hours after the last (sixth) dose of Riamet (so as to produce concurrent plasma peak levels of lumefantrine and quinine). Plasma concentrations of artemether and dihydroartemisinin (DHA) appeared to be lower. In this study, administration of Riamet to 14 subjects had no effect on QTc interval. Infusion of quinine alone in 14 other subjects caused a transient prolongation of QTc interval, which was consistent with the known cardiotoxicity of quinine. This effect was slightly, but significantly, greater when quinine was infused after Riamet in 14 additional subjects. It would thus appear that the inherent risk of QTc prolongation associated with i.v. quinine was enhanced by prior administration of Riamet.

Concomitant use requiring caution
Interactions affecting the use of Riamet

Interaction with CYP3A4 inhibitors
Both artemether and lumefantrine are metabolised predominantly by the cytochrome enzyme CYP3A4, but do not inhibit this enzyme at therapeutic concentrations.

Ketoconazole
The concurrent oral administration of ketoconazole with Riamet led to a modest increase (≤ 2-fold) in artemether, DHA, and lumefantrine exposure in healthy adult subjects. This increase in exposure to the antimalarial combination was not associated with increased side effects or changes in electrocardiographic parameters. Based on this study, dose adjustment of Riamet is considered unnecessary in falciparum malaria patients when administered in association with ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors.

Riamet should be used cautiously with drugs that inhibit CYP3A4 and are contraindicated with drugs which additionally are known to prolong QTc (see Section 4.3 Contraindications), due to potential for increased concentrations of lumefantrine which could lead to QT prolongation.

Grapefruit juice
Administration of artemether with grapefruit juice in healthy adult subjects resulted in an approximately two fold increase in systemic exposure to the parent drug. Grapefruit juice should be used cautiously during Riamet treatment.

Interaction with weak to moderate inducers of CYP3A4
When Riamet is co-administered with moderate inducers of CYP3A4, it may result in decreased concentrations of artemether and/or lumefantrine and loss of antimalarial efficacy (see section 4.4).

Interaction with anti-retroviral drugs such as protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
Both artemether and lumefantrine are metabolized by CYP3A4. Anti-retroviral drugs (ARTs), such as protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, are known to have variable patterns of inhibition, induction or competition for CYP3A4. Riamet should be used cautiously in patients on ARTs since decreased artemether, DHA, and/or lumefantrine concentrations may result in a decrease of antimalarial efficacy of Riamet, and increased lumefantrine concentrations may cause QT prolongation (see Section 4.4).

Lopinavir/ ritonavir
In a clinical study in healthy volunteers, lopinavir/ritonavir decreased the systemic exposures to artemether and DHA by approximately 40% but increased the exposure to lumefantrine by approximately 2.3- fold. Exposures to lopinavir/ritonavir were not significantly affected by concomitant use of Riamet.

Nevirapine
In a clinical study in HIV-infected adults, nevirapine significantly reduced the median Cmax and AUC of artemether by approximately 61% and 72%, respectively and reduced the median Cmax and AUC of dihydroartemisinin by approximately 45% and 37%, respectively. Lumefantrine Cmax and AUC were non-significantly reduced by nevirapine. Artemether/lumefantrine reduced the median Cmax and AUC of nevirapine by approximately 43% and 46% respectively.

Efavirenz
Efavirenz decreased the exposures to artemether, DHA, and lumefantrine by approximately 50%, 45%, and 20%, respectively. Exposures to efavirenz were not significantly affected by concomitant use of Riamet.

Interactions resulting in effects of Riamet on other drugs

Interaction with drugs metabolized by CYP450 enzymes
When Riamet is co-administered with substrates of CYP3A4 it may result in decreased concentrations of the substrate and potential loss of substrate efficacy. Studies in humans have demonstrated that artemisinins have some capacity to induce CYP3A4 and CYP2C19 and inhibit CYP2D6 and CYP1A2. Although the magnitude of the changes was generally low it is possible that these effects could alter the therapeutic response of drugs that are predominantly metabolised by these enzymes (see sections 4.4 and 5.2).

Interaction with hormonal contraceptives
In vitro, the metabolism of ethinyl estradiol and levonorgestrel was not induced by artemether, DHA, or lumefantrine. However, artemether has been reported to weakly induce, in humans, the activity of CYP2C19, CYP2B6, and CYP3A. Therefore, Riamet may potentially reduce the effectiveness of hormonal contraceptives. Patients using oral, transdermal patch, or other systemic hormonal contraceptives should be advised to use an additional nonhormonal method of birth control for about one month (see sections 4.4 and 4.6).

Drug-food/drink interactions
Riamet should be taken with food or drinks rich in fat such as milk as the absorption of both artemether and lumefantrine is increased (see Section 4.2).

Grapefruit juice should be used cautiously during Riamet treatment.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There is insufficient data from the use of artemether and lumefantrine in pregnant women. Based on animal data, Riamet is suspected to cause serious birth defects when administered during the first trimester of pregnancy (see sections 4.4 and 5.3) Reproductive studies with artemether have shown evidence of post-implantation losses and teratogenicity in rats and rabbits. Other artemisinin derivatives have also demonstrated teratogenic potential with an increased risk during early gestation (see section 5.3).

Safety data from an observational pregnancy study of approximately 500 pregnant women who were exposed to Riamet (including a third of patients who were exposed in the first trimester), and published data of another over 500 pregnant women who were exposed to artemether- lumefantrine (including over 50 patients who were exposed in the first trimester), as well as published data of over 1,000 pregnant

women who were exposed to artemisinin derivatives, did not show an increase in adverse pregnancy outcomes or teratogenic effects over background rates.

Riamet treatment must not be used during the first trimester of pregnancy in situations where other suitable and effective antimalarials are available (see section 4.4). However, it should not be withheld in life-threatening situations, where no other effective antimalarials are available. During the second and third trimester, treatment should only be considered if the expected benefit to the mother outweighs the risk to the foetus.

Women of childbearing potential
Women using oral, transdermal patch, or other systemic hormonal contraceptives should be advised to use an additional non-hormonal method of birth control for about one month (see section 4.4).

Lactation
Animal data suggest excretion into breast milk but no data are available in humans. Women taking Riamet should not breast-feed during their treatment. Due to the long elimination half-life of lumefantrine (2 to 6 days), it is recommended that breast-feeding should not resume until at least one week after the last dose of Riamet unless potential benefits to the mother and child outweigh the risks of Riamet treatment.

Fertility
There is no information on the effects of Riamet on human fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients receiving Riamet should be warned that dizziness or fatigue/asthenia may occur in which case they should not drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

The safety of Riamet has been evaluated in 20 clinical trials with more than 3500 patients. A total of 1810 adults and adolescents above 12 years of age as well as 1788 infants and children of 12 years of age and below have received Riamet in clinical trials.

Adverse reactions reported from clinical studies and post-marketing experience are listed below according to system organ class.

Adverse reactions are ranked under headings of frequency using the MedDRA frequency convention:
Very common (≥1/10)
Common (≥1/100 to <1/10)
Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
Very rare (<1/10,000)
Not known (cannot be estimated from available data).

Table 1 Frequency of Undesirable effects

	Adults and adolescents above 12 years of age	**Infants and children of 12 years of age and below (incidence estimates)**
Immune system disorders		
Hypersensitivity	Not known	Rare
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	Very common	Very common (16.8 %)

Psychiatric disorders		
Sleep disorders	Very common	Common (6.4 %)
Insomnia	Common	Uncommon
Nervous system disorders		
Headache	Very common	Very common (17.1 %)
Dizziness	Very common	Common (5.5 %)
Paraesthesia	Common	--
Ataxia, hypoaesthesia	Uncommon	--
Somnolence	Uncommon	Uncommon
Clonus	Common	Uncommon
Cardiac disorders		
Palpitations	Very common	Common (1.8 %)
Electrocardiogram QT prolonged	Common	Common (5.3 %)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough	Common	Very common (22.7 %)
Gastrointestinal disorders		
Vomiting	Very common	Very common (20.2 %)
Abdominal pain	Very common	Very common (12.1 %)
Nausea	Very common	Common (6.5 %)
Diarrhoea	Common	Common (8.4 %)
Hepatobiliary disorders		
Liver function tests increased	Uncommon	Common (4.1 %)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash	Common	Common (2.7 %)
Pruritus	Common	Uncommon
Urticaria	Uncommon	Uncommon
Angioedema*	Not known	Not known
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Arthralgia	Very common	Common (2.1 %)
Myalgia	Very common	Common (2.2 %)
General disorders and administration site conditions		
Asthenia	Very common	Common (5.2 %)
Fatigue	Very common	Common (9.2 %)
Gait disturbance	Common	--

*: These adverse reactions were reported during post-marketing experience. Because these spontaneously reported events are from a population of uncertain size, it is difficult to estimate their frequency.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Yellow Card Scheme (www.mhra.gov.uk/yellowcard).

4.9 Overdose

In cases of suspected overdosage symptomatic and supportive therapy should be given as appropriate, which should include ECG and blood potassium monitoring.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antimalarials, blood schizontocide, ATC code: P01 BF01.

Pharmacodynamic effects
Riamet comprises a fixed ratio of 1:6 parts of artemether and lumefantrine, respectively. The site of antiparasitic action of both components is the food vacuole of the malarial parasite, where they are thought to interfere with the conversion of haem, a toxic intermediate produced during haemoglobin breakdown, to the nontoxic haemozoin, malaria pigment. Lumefantrine is thought to interfere with the polymerisation process, while artemether generates reactive metabolites as a result of the interaction between its peroxide bridge and haem iron. Both artemether and lumefantrine have a secondary action involving inhibition of nucleic acid- and protein synthesis within the malarial parasite.

Treatment of Acute Uncomplicated P. falciparum Malaria
The efficacy of Riamet Tablets was evaluated for the treatment of acute, uncomplicated malaria (defined as symptomatic P. falciparum malaria without signs and symptoms of severe malaria or evidence of vital organ dysfunction) in five 6-dose regimen studies and one study comparing the 6-dose regimen with the 4-dose regimen. Baseline parasite density ranged from 500/μL - 200,000/μL (0.01% to 4% parasitemia) in the majority of patients. Studies were conducted in otherwise healthy, partially immune or non-immune adults and children (≥5kg body weight) with uncomplicated malaria in Thailand, sub-Saharan Africa, Europe, and South America.

Efficacy endpoints consisted of:
- 28-day cure rate, proportion of patients with clearance of asexual parasites within 7 days without recrudescence by day 28
- parasite clearance time (PCT), defined as time from first dose until first total and continued disappearance of asexual parasite which continues for a further 48 hours
- fever clearance time (FCT), defined as time from first dose until the first time body temperature fell below 37.5°C and remained below 37.5°C for at least a further 48 hours (only for patients with temperature >37.5°C at baseline)

The modified intent to treat (mITT) population includes all patients with malaria diagnosis confirmation who received at least one dose of study drug. Evaluable patients generally are all patients who had a day 7 and a day 28 parasitological assessment or experienced treatment failure by day 28. The results are presented in the table below:

Table 2 Clinical efficacy results

Study No.	Age	Polymerase chain reaction (PCR)-corrected 28-day cure rate[1] n/N (%) in evaluable patients	Median FCT[2] [25th, 75th percentile]	Median PCT[2] [25th, 75th percentile]	Year/ Study location
A025[4]	3-62 years	93/96 (96.9)	n[3]=59 35 hours [20, 46]	n=118 44 hours [22, 47]	1996-97 Thailand
A026	2-63 years	130/133 (97.7)	n[3]=87 22 hours [19, 44]	NA	1997-98 Thailand
A028	12-71 years	148/154 (96.1)	n[3]=76 29 hours [8, 51]	n=164 29 hours [18, 40]	1998-99 Thailand
A2401	16-66 years	119/124 (96.0)	n[3]=100 37 hours [18, 44]	n=162 42 hours [34, 63]	2001-05 Europe, Columbia
A2403	2 months-9 years	289/299 (96.7)	n[3]=309 8 hours [8, 24]	n=310 24 hours [24, 36]	2002-03 3 countries in Africa
B2303[CT]	3 months-12 years	403/419 (96.2)	n[3]=323 8 hours [8, 23]	n=452 35 hours [24, 36]	2006-07 5 countries in Africa
B2303[DT]	3 months-12 years	394/416 (94.7)	n[3]=311 8 hours [8, 24]	n=446 34 hours [24, 36]	2006-07 5 countries in Africa

[1] Efficacy cure rate based on blood smear microscopy
[2] mITT population
[3] For patients who had a body temperature >37.5°C at baseline only
[4]Only the 6-dose regimen over 60 hours group data is presented
[CT] –Riamet tablets administered as crushed tablets
[DT] –Riamet Dispersible tablets

Riamet is not indicated for, and has not been evaluated in, the treatment of malaria due to *P. vivax*, *P. malariae* or *P. ovale*, although some patients in clinical studies had co-infection with *P. falciparum* and *P. vivax* at baseline. Riamet is active against blood stages of *Plasmodium vivax*, but is not active against hypnozoites.

Paediatric population

Two studies have been conducted

Study A2403 was conducted in Africa in 310 infants and children aged 2 months to 9 years, weighing 5 kg to 25 kg, with an axillary temperature ≥37.5°C. Results of 28-day cure rate (PCR-corrected), median parasite clearance time (PCT), and fever clearance time (FCT) are reported in table 3 below.

Study B2303 was conducted in Africa in 452 infants and children, aged 3 months to 12 years, weighing 5 kg to <35 kg, with fever (≥37.5°C axillary or ≥38°C rectally) or history of fever in the preceding 24 hours. This study compared crushed tablets and dispersible tablets. Results of 28-day cure rate (PCR-corrected), median parasite clearance time (PCT), and fever clearance time (FCT) for crushed tablets are reported in table 3 below.

Table 3 Clinical efficacy by weight for pediatric studies

Study No.	Median PCT[1]	PCR-corrected 28-day cure

Weight category	[25th, 75th percentile]	rate[2] n/N (%) in evaluable patients
Study A2403		
5 - <10 kg	24 hours [24, 36]	145/149 (97.3)
10 - <15 kg	35 hours [24, 36]	103/107 (96.3)
15 -25 kg	24 hours [24, 36]	41/43 (95.3)
Study B2303[CT]		
5 - <10 kg	36 hours [24, 36]	65/69 (94.2)
10 - <15 kg	35 hours [24, 36]	174/179 (97.2)
15 -<25 kg	35 hours [24, 36]	134/140 (95.7)
25-35 kg	26 hours [24, 36]	30/31 (96.8)

[1] mITT population
[2] Efficacy cure rate based on blood smear microscopy
[CT] Riamet tablets administered as crushed tablets

QT/QTc Prolongation:

Adults and children with malaria

For information on the risk of QT/QTc prolongation in patients see section 4.4

Healthy adults
In a healthy adult volunteer parallel group study including a placebo and moxifloxacin control group (n=42 per group), the administration of the six dose regimen of Riamet was associated with prolongation of QTcF. The mean changes from baseline at 68, 72, 96, and 108 hours post first dose were 7.45, 7.29, 6.12 and 6.84 msec, respectively. At 156 and 168 hours after first dose, the changes from baseline for QTcF had no difference from zero. No subject had a >30 msec increase from baseline nor an absolute increase to >500 msec. Moxifloxacin control was associated with a QTcF increase as compared to placebo for 12 hours after the single dose with a maximal change at 1 hour after dose of 14.1 msec.

In the adult/adolescent population included in clinical trials, 8 patients (0.8%) receiving Riamet experienced a QTcB >500 msec and 3 patients (0.4%) a QTcF >500 msec. Prolongation of QTcF interval >30 msec was observed in 36% of patients.

In clinical trials conducted in children with the 6-dose regimen, no patient had post-baseline QTcF >500 msec whereas 29.4% had QTcF increase from baseline >30 msec and 5.1% >60 msec. In clinical trials conducted in adults and adolescents with the 6-dose regimen, post-baseline QTcF prolongation of >500 msec was reported in 0.2% of patients, whereas QTcF increase from baseline >30 msec was reported in 33.9% and >60 msec in 6.2% of patients.

In the infant/children population included in clinical trials, 3 patients (0.2%) experienced a QTcB >500 msec. No patient had QTcF >500 msec. Prolongation of QTcF intervals >30 msec was observed in 34% of children weighing 5-10 kg, 31% of children weighing 10-15 kg and 24% of children weighing 15-25 kg, and 32% of children weighing 25-35 kg.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetic characterisation of Riamet is limited by the lack of an intravenous formulation, and the very high inter-and intra-subject variability of artemether and lumefantrine plasma concentrations and derived pharmacokinetic parameters (AUC, Cmax).

Absorption
Artemether is absorbed fairly rapidly and dihydroartemisinin, the active metabolite of artemether, appears rapidly in the systemic circulation with peak plasma concentrations of both compounds reached about 2 hours after dosing. Mean Cmax and AUC values of artemether ranged between 60.0-104 ng/mL

and 146-338 ng·h/mL, respectively, in fed healthy adults after a single dose of Riamet, 80 mg artemether/480 mg lumefantrine. Mean Cmax and AUC values of dihydroartemisinin ranged between 49.7-104 ng/mL and 169-308 ng·h/mL, respectively. Absorption of lumefantrine, a highly lipophilic compound, starts after a lag-time of up to 2 hours, with peak plasma concentration (mean between 5.10-9.80 µg/mL) about 6-8 hours after dosing. Mean AUC values of lumefantrine ranged between 108 and 243 µg·h/mL. Food enhances the absorption of both artemether and lumefantrine: in healthy volunteers the relative bioavailability of artemether was increased more than two-fold, and that of lumefantrine sixteen-fold compared with fasted conditions when Riamet was taken after a high-fat meal.

Food has also been shown to increase the absorption of lumefantrine in patients with malaria, although to a lesser extent (approximately two-fold), most probably due to the lower fat content of the food ingested by acutely ill patients. The food interaction data indicate that absorption of lumefantrine under fasted conditions is very poor (assuming 100% absorption after a high-fat meal, the amount absorbed under fasted conditions would be <10% of the dose). Patients should therefore be encouraged to take the medication with a normal diet as soon as food can be tolerated.

Distribution

Artemether and lumefantrine are both highly bound to human serum proteins *in vitro* (95.4% and 99.7%, respectively). Dihydroartemisinin is also bound to human serum proteins (47-76%).

Metabolism

Artemether is rapidly and extensively metabolised (substantial first-pass metabolism) both *in vitro* and in humans. Human liver microsomes metabolise artemether to the biologically active main metabolite dihydroartemisinin (demethylation), predominantly through the isoenzyme CYP3A4/5. This metabolite has also been detected in humans *in vivo*.

Dihydroartemisinin is further converted to inactive metabolites.

The pharmacokinetics of artemether in adults is time-dependent. During repeated administration of Riamet, plasma artemether levels decreased significantly, while levels of the active metabolite (dihydroartemisinin) increased, although not to a statistically significant degree. The ratio of day 3/day 1 AUC for artemether was between 0.19 and 0.44, and was between 1.06 and 2.50 for dihydroartemisinin. This suggests that there was induction of the enzyme responsible for the metabolism of artemether. Artemether and dihydroartemisinin were reported to have a mild inducing effect on CYP3A4 activity. The clinical evidence of induction is consistent with the *in vitro* data described in section 4.5

Lumefantrine is N-debutylated, mainly by CYP3A4, in human liver microsomes. *In vivo* in animals (dogs and rats), glucuronidation of lumefantrine takes place directly and after oxidative biotransformation. In humans, the exposure to lumefantrine increases with repeated administration of Riamet over the 3-day treatment period, consistent with the slow elimination of the compound (see section 5.2 Elimination). Systemic exposure to the metabolite desbutyl-lumefantrine, for which the *in vitro* antiparasitic effect is 5 to 8 fold higher than that for lumefantrine, was less than 1% of the exposure to the parent drug. Desbutyl-lumefantrine data is not available specifically for an African population. *In vitro*, lumefantrine significantly inhibits the activity of CYP2D6 at therapeutic plasma concentrations (see sections 4.3 and 4.5).

Elimination

Artemether and dihydroartemisinin are rapidly cleared from plasma with a terminal half-life of about 2 hours. Lumefantrine is eliminated very slowly with an elimination half-life of 2 to 6 days. Demographic characteristics such as sex and weight appear to have no clinically relevant effects on the pharmacokinetics of Riamet.

Limited urinary excretion data are available for humans. In 16 healthy volunteers, neither lumefantrine nor artemether was found in urine after administration of Riamet, and only traces of dihydroartemisinin

were detected (urinary excretion of dihydroartemisinin amounted to less than 0.01% of the artemether dose).

In animals (rats and dogs), no unchanged artemether was detected in faeces and urine due to its rapid and extensive first-pass metabolism, but numerous metabolites (partly identified) have been detected in faeces, bile and urine. Lumefantrine was excreted unchanged in faeces and with traces only in urine. Metabolites of lumefantrine were eliminated in bile/faeces.

Dose proportionality
No specific dose proportionality studies were performed. Limited data suggest a dose-proportional increase of systemic exposure to lumefantrine when doubling the Riamet dose. No conclusive data is available for artemether.

Bioavailability/bioequivalence studies
Systemic exposure to lumefantrine, artemether and dihydroartemisinin was similar following administration of Riamet as dispersible tablets and crushed tablets in healthy adults.
Systemic exposure to lumefantrine was similar following administration of Riamet dispersible tablets and intact tablets in healthy adults. However, exposure to artemether and dihydroartemisinin was significantly lower (by 20-35%) for the dispersible than for the intact tablet. These findings are not considered to be clinically relevant for the use of the dispersible tablets in the paediatric population since adequate efficacy of Riamet dispersible tablets was demonstrated in this population. The dispersible tablet is not recommended for use in adults.

Special populations
No specific pharmacokinetic studies have been performed in elderly patients. However, there is no information suggesting that the dosage in patients over 65 years of age should be different than in younger adults.

In paediatric malaria patients, mean Cmax (CV%) of artemether (observed after first dose of Riamet) were 223 (139%), 198 (90%) and 174 ng/mL (83%) for body weight groups 5-<15, 15-<25 and 25-<35 kg, respectively, compared to 186 ng/mL (67%) in adult malaria patients. The associated mean Cmax of DHA were 54.7 (108%), 79.8 (101%) and 65.3 ng/mL (36%), respectively compared to 101 ng/mL (57%) in adult malaria patients. AUC of lumefantrine (population mean, covering the six doses of Riamet) were 577, 699 and 1150 µg•h/mL for paediatric malaria patients in body weight groups 5-<15, 15-<25 and 25-<35 kg, respectively, compared to a mean AUC of 758 µg•h/mL (87%) in adult malaria patients. The elimination half-lives of artemether and lumefantrine in children are unknown.

No specific pharmacokinetic studies have been performed either in patients with hepatic or renal insufficiency or elderly patients. The primary clearance mechanism of both artemether and lumefantrine may be affected in patients with hepatic impairment. In patients with severe hepatic impairment, a clinically significant increase of exposure to artemether and lumefantrine and/or their metabolites cannot be ruled out. Therefore caution should be exercised in dosing patients with severe hepatic impairment. Based on the pharmacokinetic data in 16 healthy subjects showing no or insignificant renal excretion of lumefantrine, artemether and dihydroartemisinin, no dose adjustment for the use of Riamet in patients with renal impairment is advised.

5.3 Preclinical safety data

General toxicity
The main changes observed in repeat-dose toxicity studies were associated with the expected pharmacological action on erythrocytes, accompanied by responsive secondary haematopoiesis.

Neurotoxicity

Studies in dogs and rats have shown that intramuscular injections of artemether resulted in brain lesions. Changes observed mainly in brainstem nuclei included chromatolysis, eosinophilic cytoplasmic granulation, spheroids, apoptosis and dark neurons. Lesions were observed in rats dosed with artemether at 25 mg/kg for 7 or 14 days and dogs dosed at 20 mg/kg for 8 days or longer, but lesions were not observed after shorter courses of drug or after oral dosing. The estimated artemether 24 h AUC after 7 days of dosing at the no observed effect level (10 mg/kg/day given intramuscularly) is approximately 7-fold greater than the estimated artemether 24 h AUC in humans on day 1 of the standard 3-day oral treatment regimen; oral exposure in humans decreases on subsequent days, thus the exposure margin increases. Dogs dosed orally with 143 mg/kg artemether showed a statistically measureable effect on the hearing threshold at 20 dB. This dose is equivalent to about 29 times the highest artemether clinical dose (160 mg/day) based on body surface area comparisons. Most nervous system disorder adverse events in the studies of the 6-dose regimen were mild in intensity and resolved by the end of the study.

Mutagenicity

No evidence of mutagenicity was detected in *in vitro* or *in vivo* tests with an artemether:lumefantrine combination (consisting of 1 part artemether:6 parts lumefantrine). In the micronucleus test myelotoxicity was seen at all dose levels (500, 1,000 and 2,000 mg/kg), but recovery was almost complete 48 hours after dosing.

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies with the artemether:lumefantrine combination were not conducted.

Reproductive toxicity studies

Reproductive toxicity studies performed with the artemether:lumefantrine combination caused maternal toxicity and increased post-implantation loss in rats and rabbits at doses ≥50 mg/kg/day (corresponding to approximately 7 mg/kg/day artemether) and 175 mg/kg/day (corresponding to 25 mg/kg/day artemether) respectively. These effects were not observed at lower doses.
Lumefantrine alone caused no sign of reproductive or development toxicity at doses up to 1,000 mg/kg/day in rats and rabbits.

Embryotoxicity has been observed in rat and rabbit reproductive toxicity studies conducted with artemether, a derivative of artemisinin. Artemisinins (e.g. artesunate) are known to be embryotoxic.

Artemether caused increases in post-implantation loss and teratogenicity (characterised as a low incidence of cardiovascular and skeletal malformations) in rats at 19.4 mg/kg, and in rabbits at 30 mg/kg. Maternal toxicity was also observed in rabbits at 30 mg/kg/day. No other adverse effects were observed at lower doses in rabbits. The no observed effect dose was 3 mg/kg/day in rats and 25 mg/kg/day in rabbits.

The embryotoxic artemether dose, 20 mg/kg/day in the rat, yields artemether and dihydroartemisinin exposures similar to those achieved in humans.

Artesunate, a structurally related compound, also caused increases in post-implantation loss and teratogenicity (low incidence of cardiovascular and skeletal malformations) in rats at 6 mg/kg and in the lowest dose tested in the rabbits, 5 mg/kg/day.

Fertility

After artemether-lumefantrine administration for 10 weeks in males and 2 weeks in females, reduced fertility occurred at 1000 mg/kg/day where altered sperm motility, abnormal sperm, reduced epididymal sperm count, increased testes weight, and embryotoxicity and other reproductive effects (decreased implants and viable embryos, increased preimplantation loss) were also observed. General toxicity was observed in males and females at doses ≥ 300 mg/kg/day. The no adverse effect level for fertility was 300 mg/kg/day. The relevance to this finding in humans is unknown.

Juvenile toxicity studies
A specific study to investigate the neurotoxicity of artemether in juvenile rats involved oral administration of artemether during four different dosing intervals, at doses of 30 or 80 mg/kg/day on post partum days 7 to 13, and at doses of 30 or 120 mg/kg/day on post partum days 14 to 21, 22 to 28, or 29 to 36. Mortality, clinical signs and reductions in body weight parameters occurred most notably during the first two dosing intervals. Despite the systemic toxicity noted, there were no effects of artemether on any of the functional tests performed and there was no evidence of a direct neurotoxic effect of orally administered artemether on the brain of juvenile rats.

Juvenile studies in the rat indicate that very young animals (aged 7-21 days) are more sensitive to artemether than adult animals. There is no difference in sensitivity in slightly older (3-5 weeks of age) animals following 13 weeks of artemether/lumefantrine administration. Consistent with the later data, clinical studies have established the safety of artemether and lumefantrine administration in patients weighing 5 kg and above.

Cardiovascular Safety Pharmacology
In toxicity studies in dogs at doses ≥600 mg/kg/day only, there was some evidence of prolongation of the QTc interval (safety margin of 1.3-fold to 2.2-fold for artemether using calculated free Cmax), at higher doses than intended for use in man. In an *in vitro* assay of HERG channels stably expressed in HEK293 cells, lumefrantrine and the main metabolite desbutyl-lumefantrine showed some inhibitory potential in one of the currents responsible for cardiac repolarization. The potency was lower than the other antimalarial drugs tested. From the estimated IC_{50} values, the order of potency of HERG current block was halofantrine (IC_{50} = 0.04 μM) >chloroquine (2.5 μM) >mefloquine 2.6 μM) >desbutyl-lumefantrine (5.5 μM) >lumefantrine (8.1 μM).

Additional studies were performed to evaluate the in vitro effects of artemether and its active metabolite, dihydroartemisinin, on the HERG current. At concentrations that produced significant inhibition, the safety margins for artemether and dihydroartemisinin are greater than 100 if they are estimated using the total therapeutic concentration at Cmax or greater than 1000 if they are estimated using the calculated free Cmax. Based on the available non-clinical data, a potential for QTc prolongation in the human cannot be discounted. For effects in the human see sections 4.3, 4.4 and 5.1.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Polysorbate 80, hypromellose, microcrystalline cellulose, colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium and magnesium stearate.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

PVC/PE/PVDC/aluminium blisters.
Packs of 24.

No specific pack for the treatment of children and infants is available. The 24-tablets pack should be used for this patient population and the parent or care giver should be given the necessary information (see section 6.6).

6.6 Special precautions for disposal and other handling

For the treatment of children and infants, the 24-tablets pack should be prescribed. The prescriber and pharmacist should instruct the parent or care giver on the posology for their child and that a variable number of tablets (depending on the child's body weight) will be requested for the full treatment. Therefore, the whole pack may not be used. After successful treatment the remaining tablets should be discarded or returned to the pharmacist.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Frimley Business Park
Frimley
Camberley
Surrey
GU16 7SR

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

PL 00101/0566

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

30 November 1999 / 29 November 2009

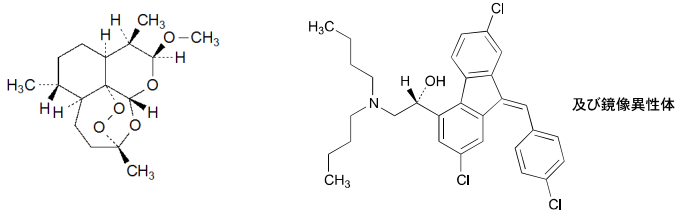
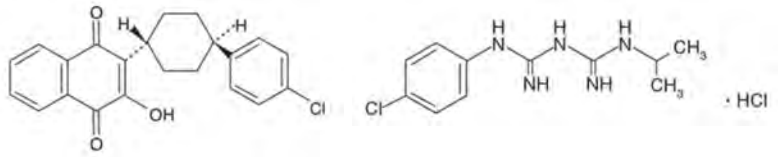
10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

27 July 2015

LEGAL CATEGORY

POM

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	アルテメテル／ルメファントリン	アトバコン／プログアニル塩酸塩
販売名	リアメット配合錠	マラロン配合錠
会社名	ノバルティスファーマ株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社
承認年月日	-	2012 年 12 月 25 日
再評価年月日 再審査年月日	- -	- -
規制区分	劇薬，処方箋医薬品	劇薬，処方箋医薬品
化学構造式	アルテメテル　ルメファントリン 	アトバコン　プログアニル塩酸塩 
剤型・含量	剤型：黄色の片面割線入りの素錠 含量：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。	剤型：淡紅白色円形のフィルムコーティング錠 含量：1 錠中，アトバコン 250 mg 及びプログアニル塩酸塩 100 mg を含有

一般的名称	アルテメテル／ルメファントリン	アトバコン／プログアニル塩酸塩
用法・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） <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，再投与させること。	治療： 通常，成人には 1 日 1 回 4 錠（アトバコン／プログアニル塩酸塩として 1000 mg／400 mg）を 3 日間，食後に経口投与する。通常，小児には体重に応じてアトバコン／プログアニル塩酸塩として 250 mg／100 mg（1 錠）～1000 mg／400 mg（4 錠）を 1 日 1 回 3 日間，食後に経口投与する。体重別の投与量は，下記のとおりである。 11～20 kg：　250 mg／100 mg（1 錠） 21～30 kg：　500 mg／200 mg（2 錠） 31～40 kg：　750 mg／300 mg（3 錠） >40 kg：　1000 mg／400 mg（4 錠） 予防： 通常，成人及び体重 40 kg を超える小児には 1 日 1 回 1 錠（アトバコン／プログアニル塩酸塩として 250 mg／100 mg）を，マラリア流行地域到着 24～48 時間前より開始し，流行地域滞在中及び流行地域を離れた後 7 日間，毎日食後に経口投与する。 用法・用量に関連する使用上の注意 (1) 本剤の配合成分であるアトバコンは絶食下では吸収量が低下するため，食後又は乳飲料とともに 1 日 1 回毎日定められた時刻に投与させること。 (2) 下痢又は嘔吐を来している患者ではアトバコン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（「重要な基本的注意」の項参照）。
効能・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 効能・効果に関連する使用上の注意 (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

一般的名称	アルテメテル／ルメファントリン	アトバコン／プログアニル塩酸塩
効能・効果 （続き）	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。	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（「重要な基本的注意」の項参照）。 (2) 重度の腎障害のある患者に治療の目的で投与する場合，本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し，血中濃度が上昇することで副作用が発現する危険性が高いため，他剤の投与を考慮するなど投与の可否を慎重に判断し，治療による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（「慎重投与」，「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。
使用上の注意	【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） （赤枠） 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）	【禁忌】（次の患者には投与しないこと） 〔共通（治療及び予防）〕 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 〔予防の目的で投与する場合〕 重度の腎障害のある患者［本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し，血中濃度が上昇する可能性がある（「慎重投与」，「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）。］ （赤枠） 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎障害のある患者（重度の腎障害のある患者に予防の目的で投与する場合を除く）［本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し，血中濃度が上昇する可能性がある（「禁忌」，「効能・効果に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照）］

一般的名称	アルテメテル／ルメファントリン	アトバコン／プログアニル塩酸塩
使用上の注意 （続き）	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。	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) 本剤を予防に用いる場合には，渡航先のマラリア汚染状況も踏まえて，本剤の必要性を慎重に検討すること［「その他の注意」の項参照］。 (3) 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。 (4) 本剤の投与後にマラリアが再燃した場合，又は予防的化学療法が失敗した場合には，マラリアの赤血球期に有効な別の薬剤の投与を考慮すること。 (5) 三日熱マラリアに対しアトバコン及びプログアニルを単独投与したとき，再発がしばしば報告されている。三日熱マラリア又は卵形マラリアに曝露された旅行者及びこれらの原虫によるマラリア発症者には，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。 (6) 腎障害のある患者において，本剤の配合成分であるプログアニルの排泄が遅延し，血中濃度が上昇する可能性がある。重度の腎障害のある患者に予防の目的で投与しないこと。なお，重度の腎障害のある患者に治療の目的で使用する場合，副作用が発現する危険性が高いため，投与にあたっては，十分に観察すること（「禁忌」，「効能・効果に関連する使用上の注意」，「慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）。 (7) 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。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アルテメテル／ルメファントリン</td><td>アトバコン／プログアニル塩酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>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）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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
（フェノバール等）
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）</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>
(2) 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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</td><td>QT 延長が起こるおそれがある。</td><td>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。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
テトラサイクリン，メトクロプラミド，リファンピシン及びリファブチン等を併用投与中の患者では，アトバコンの血中濃度が低下することから，血液中のマラリア原虫数を慎重にモニターすること。
また，プログアニルは主にCYP2C19 で代謝される。

併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>クマリン系抗凝固剤
ワルファリン等</td><td>プログアニルはこれらの薬剤の抗凝固作用を増強する可能性がある。これらの薬剤を継続している患者においてマラリアの予防及び治療に対し本剤を開始又は中止する場合には，注意すること。</td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>リファンピシン
リファブチン</td><td>リファンピシンとの併用によりアトバコンの血中濃度が約 53%低下し，$t_{1/2}$ は約 33 時間短縮した。また，リファブチンとの併用によりアトバコンの血中濃度が約 34%低下し，$t_{1/2}$ は約 14 時間短縮した。</td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>テトラサイクリン
メトクロプラミド</td><td>アトバコンの血漿中濃度はテトラサイクリンの併用で約 40%低下した。また，メトクロプラミドの併用でアトバコンの血漿中濃度は約</td><td>機序は不明である。</td></tr></table></td></tr>
</table>

一般的名称	アルテメテル／ルメファントリン			アトバコン／プログアニル塩酸塩		
使用上の注意（続き）	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				58%低下した。	
	メフロキン	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。	ジドブジン	ジドブジンのみかけの経口クリアランスはアトバコンとの併用により約 25%低下し，AUC は約 33%増加した。	機序は不明である。
	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。	インジナビル	アトバコンとの併用によりインジナビルの Cmin,ss が有意に減少した（約 23%減少）。インジナビルのトラフ濃度が減少するため，併用に注意すること。	機序は不明である。
	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ので，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。			
	エトラビリン モダフィニル エファビレンツ 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。			
	CYP3A で代謝される薬剤 アンプレナビル ホスアンプレナビル等	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。			
	ロピナビル・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			

一般的名称	アルテメテル／ルメファントリン	アトバコン／プログアニル塩酸塩
使用上の注意 （続き）	<table><tr><td></td><td></td><td>曝露量が低下した機序は不明である。</td></tr><tr><td>経口避妊薬</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table> 4. 副作用 外国で合併症のない急性熱帯熱マラリア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。	4. 副作用 マラリアの成人及び 12 歳以上の小児患者を対象とした海外臨床試験において，総症例 436 例中，202 例（46%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは，腹痛 74 例（17%），悪心 54 例（12%），嘔吐 54 例（12%），頭痛 44 例（10%）であった。 マラリアの小児患者（3～12 歳）を対象とした海外臨床試験において，総症例 115 例中，27 例（23%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは，嘔吐 11 例（10%），そう痒症 7 例（6%）であった。 健康成人を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（投与期間 10 週間）において，総症例 381 例中，64 例（17%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは，頭痛 18 例（5%）であった。 健康小児（4～16 歳）を対象としたマラリア予防の海外臨床試験（投与期間 12 週間）において，総症例 125 例中，52 例（42%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは，腹痛 39 例（31%），頭痛 17 例（14%），嘔吐 9 例（7%）であった。 健康小児（3 歳以上）及び成人を対象としたマラリア予防の海外実薬対照臨床試験（平均投与期間 28 日）において，総症例 493 例中，149 例（30%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは，下痢 37 例（8%），異常な夢 33 例（7%），口腔内潰瘍形成 29 例（6%），腹痛 27 例（5%）であった。

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>アルテメテル／ルメファントリン</td><td>アトバコン／プログアニル塩酸塩</td></tr>
<tr><td>使用上の注意
（続き）</td><td>(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
<table><tr><th></th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>代謝及び栄養障害</td><td>食欲減退</td></tr><tr><td>精神障害</td><td>睡眠障害</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛，浮動性めまい，間代，傾眠，感覚鈍麻，運動失調，錯感覚</td></tr><tr><td>心臓障害</td><td>動悸</td></tr><tr><td>呼吸器，胸郭及び縦隔障害</td><td>咳嗽</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>嘔吐，腹痛，悪心，下痢</td></tr><tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td>発疹，そう痒症</td></tr><tr><td>筋骨格系及び結合組織障害</td><td>関節痛，筋肉痛</td></tr><tr><td>一般・全身障害</td><td>無力症，疲労，歩行障害</td></tr><tr><td>血液及びリンパ系障害</td><td>貧血，好酸球増加症</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>肝機能検査値異常</td></tr></table></td><td>健康小児（14 歳以上）及び成人を対象としたマラリア予防の海外実薬対照臨床試験（平均投与期間 26 日）において，総症例 511 例中，110 例（22%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告されている。その主なものは，下痢 27 例（5%）であった。

(1) 重大な副作用
1）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑（頻度不明注 1)）：皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑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し，適切な処置を行うこと。
2）重度の肝機能障害，肝炎，胆汁うっ滞（頻度不明注 1)）：重度の肝機能障害，肝炎，胆汁うっ滞があらわれることがあるので，必要に応じ肝機能検査を行うこと。
3）アナフィラキシー（頻度不明注 1)）：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，異常が認められた場合には本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。
4）汎血球減少症（頻度不明注 1)，注 2)），無顆粒球症，白血球減少（頻度不明注 1)）：汎血球減少症，無顆粒球症，白血球減少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し，適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用
<table><tr><th></th><th>頻度不明注 1)</th></tr><tr><td>血液</td><td>貧血</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>血管浮腫，血管炎</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>幻覚，頭痛，不眠症，浮動性めまい</td></tr><tr><td>消化器</td><td>腹痛，悪心・嘔吐，下痢，口内炎，胃障害，口腔内潰瘍形成</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>発疹，脱毛，蕁麻疹</td></tr><tr><td>その他</td><td>低ナトリウム血症，食欲不振，アミラーゼ上昇，肝酵素上昇，発熱，咳嗽</td></tr></table>注 1）自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。
注 2）重度の腎障害患者で報告されている。</td></tr>
</table>

一般的名称	アルテメテル／ルメファントリン	アトバコン／プログアニル塩酸塩
使用上の注意 （続き）	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。〕	5. 高齢者への投与 本剤の薬物動態試験において，高齢者の全身曝露量が増加した（「薬物動態」の項参照）。一般に高齢者では肝・腎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ながら慎重に投与すること。 6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。［アトバコン：ラットに投与したところ，ヒトに本剤を投与したときの推定曝露量の約 6.5 倍の血漿中濃度において生殖発生毒性はみられなかったが，ウサギでは，ヒトでの推定曝露量の約 1.4 倍の血漿中濃度において母動物毒性（体重及び摂餌量の低値）に関連すると考えられる流産及び胎児体長・体重の軽度な低値がみられた。また，ラット及びウサギでは単回経口投与により胎盤を通過して胎児に分布することが報告されている。プログアニル：ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験では，最高用量のそれぞれ 20 及び 40 mg/kg/日（ヒト推定曝露量の約 1/25 及び 1 倍に相当）の投与によっても悪影響は認められなかった。ラットの出生前・後の発生及び母体機能に関する試験では，最高 16 mg/kg/日（ヒト推定曝露量の約 1/50 に相当）の投与により悪影響は認められなかった。］ (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。［アトバコン：動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。プログアニル：わずかにヒト乳汁中に移行することが報告されている。］ (3) 本剤の配合成分であるプログアニルは，マラリア原虫のジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）を阻害することにより効果を発現する。葉酸サプリメントにより本剤の効果が減弱することを示すデータはない。神経管欠損の予防のために葉酸サプリメントを投与中の出産可能年齢の女性は，本剤投与中もサプリメントを継続して良い。

一般的名称	アルテメテル／ルメファントリン	アトバコン／プログアニル塩酸塩
使用上の注意 （続き）	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児又は体重 5 kg 未満の小児に対する本剤の安全性は確立していない。	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児又は体重 5 kg 未満の小児に対する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。	8. 過量投与 徴候・症状：アトバコン 31500 mg までの過量投与症例が報告されている。そのうちジアフェニルスルホン（投与量不明）も同時に服用した過量投与患者 1 例では，メトヘモグロビン血症が発現した。過量投与後に発疹も報告されている。プログアニルでは，100～200 mg /日のプログアニル塩酸塩の用量に伴って時々見られる心窩部不快感や嘔吐などの有害事象が発現する可能性がある。また，可逆性の脱毛，手掌及び足底部の皮膚鱗屑，可逆性のアフタ性潰瘍ならびに血液学的副作用も報告されている。 処置：本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。また，血液透析の効果は不明である。過量投与時には患者を慎重に観察し，標準的な支持療法を行うこと。
	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）	9. 適用上の注意 薬剤交付時：以下の点について指導すること。 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用すること。［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報告されている。］

一般的名称	アルテメテル／ルメファントリン	アトバコン／プログアニル塩酸塩
使用上の注意 （続き）	10. その他の注意 (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。 (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 25 mg/kg/日以上の用量で 7 日間以上，イヌでは 20 mg/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：200 mg/kg/日，イヌ：300 mg/kg/日）群においても脳の変化は認められなかった。	10. その他の注意 (1) アトバコン及びプログアニル塩酸塩のイヌにおける 6 ヵ月間併用投与試験において，プログアニル塩酸塩投与群に心臓（右心房）の線維性血管組織増殖及び間質性肺炎の増悪がみられた。 (2) アトバコンのマウスのがん原性試験において，種特異的と考えられる肝薬物代謝酵素の誘導に関連した肝臓腫瘍の増加がみられた。 (3) プログアニルの活性代謝物である cycloguanil（DHFR 阻害作用を有す）は細菌を用いた復帰突然変異試験で陰性であったが，マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた小核試験では陽性を示した。しかしながら，cycloguanil によるこれらの影響は，フォリン酸の添加によって著しく消失又は減弱した。 (4) マラリア流行地域への渡航者が本剤を予防に使用する際には，予防の基本はマラリア媒介蚊による刺咬を防ぐことであるため，他の予防手段（防虫スプレー，蚊帳の使用など）も必要であることを説明し，注意を促すこと。
添付文書の 作成年月日	-	2016 年 1 月改訂（第 4 版）
備考	-	本剤と同じく配合剤であり，かつ，1 回の治療における投与期間が 3 日間であることから同種同効品とした。

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照する

日本標準商品分類番号	876419

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	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1998 年 10 月

リアメット®配合錠

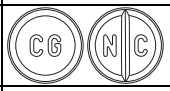
Riamet® Combination Tablets

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：240mg

【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。

【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）

®登録商標

<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、再投与させること。

【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（テグレトール等） フェノバルビタール（フェノバール等） フェニトイン（アレビアチン、ヒダントール） リファブチン	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
（ミコブティン） 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）		

(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 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ので、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。
エトラビリン モダフィニル エファビレンツ 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。
CYP3A で代謝される薬剤 アンプレナビル ホスアンプレナビル等	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。
ロピナビル・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ラリア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

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

(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。

(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。

【薬物動態】

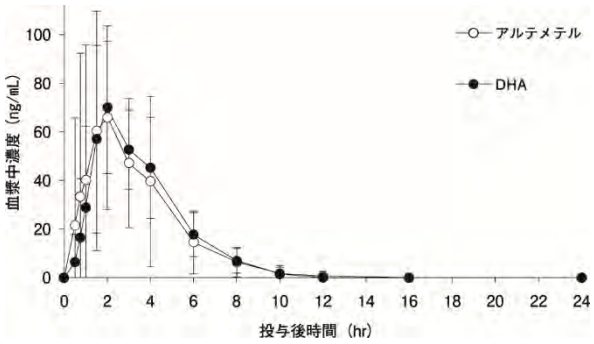
1. 血中濃度

(1) 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)]

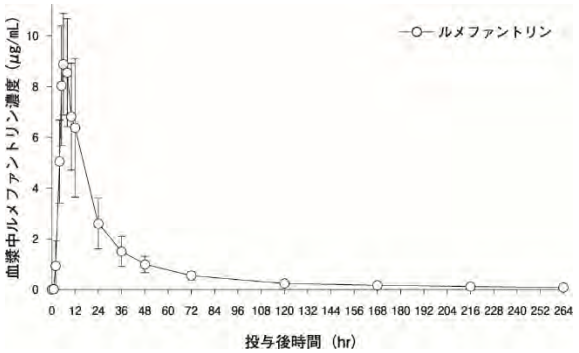
日本人健康成人男性に本剤 80/480mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

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）

(2) 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 $AUC_{0\text{-}t}$ 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 $AUC_{0\text{-}168h}$ は空腹時投与では 383 ng/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）

(3) 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）

(4) 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			
C_{max} (ng/mL)	54.7 ± 58.9	79.8 ± 80.5	68.4 ± 23.4
ルメファントリン			
C_{max} (μg/mL)	6.13	9.37	21.9
AUC_{last} (μg·h/mL)	577	699	1,150

平均±標準偏差

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-脱ブチル化される。[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) 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。[9]
（外国人のデータ）

(2) 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 $AUC_{0\text{-}816h}$ 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。[10]
（外国人のデータ）

(3) 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 $AUC_{62h\text{-}last}$ はそれぞれ 17%（CV% : 47～82%）及び 46%（63～142%）減少した。DHA の C_{max} 及び $AUC_{62h\text{-}last}$ は 11%（31～40%）及び 37%（39～40%）減少した。[11]
（外国人のデータ）

(4) 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 $AUC_{0\text{-}12h}$ はそれぞれ約 83%及び約 89%減少、DHA の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ 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。[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（400/100 mg、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 $AUC_{0\text{-}12h}$ 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 $AUC_{0\text{-}12h}$ 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 $AUC_{0\text{-}24h}$ 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 $AUC_{0\text{-}8h}$（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 $AUC_{0\text{-}8h}$（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 7.45 ms 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 10 ms 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)] %(例数)、評価可能症例 [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-artesnate（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-artesnate（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、粉砕して投与（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

体重別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)] %(例数)、評価可能症例 [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 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、抗マラリア活性を発揮する。[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発揮すると考えられている。[18)]

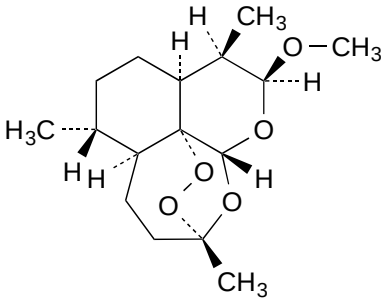
(2) 抗マラリア活性

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：



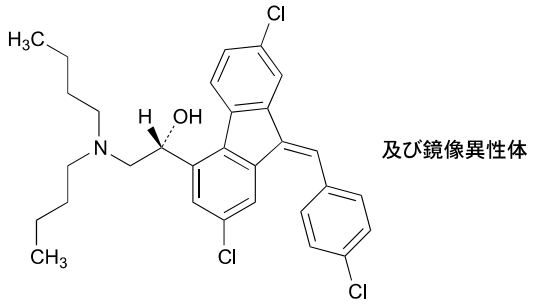
化学名：(3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*S*,12*R*,12a*R*)-10-Methoxy-3,6,9-trimethyldecahydro-1*H*-3,12-epoxy[1,2]dioxepino[4,3-*i*]isochromene

分子式：　$C_{16}H_{26}O_5$

分子量：　298.37

性　状：　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： $C_{30}H_{32}Cl_3NO$
分子量： 528.94
性　状： 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、水にほとんど溶けない。

【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】

1) 社内資料：日本人健康成人男性における単回投与試験 〔20160935〕
2) White, N. et al.：Clin. Pharmacokinet. 37, 105, 1999 〔20160919〕
3) 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〕
4) Djimdé, A. et al.：Antimicrob. Agents. Chemother. 55(9), 3994, 2011 〔20160920〕
5) Colussi, D. et al.：Eur. J. Pharma. Sci. 9, 9, 1999 〔20160921〕
6) Lefèvre, G. et al.：Clin. Drug Invest. 18(6), 467, 1999 〔20160922〕
7) Kiang, T.：Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug Interactions Associated with Antimalarials, 2014 〔20160923〕
8) Hatz, C. et al.：Am. J. Trop. Med. Hyg. 78, 241, 2008 〔20160924〕
9) Lefèvre, G. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 54, 485, 2002 〔20160925〕
10) Lefèvre, G. et al.：Eur. J. Pharm. Sci. 10, 141, 2000 〔20160926〕
11) Lefèvre, G. et al.：J. Clin. Pharmacol. 42(10), 1147, 2002 〔20160927〕
12) Lamorde, M. et al.：AIDS 27(6), 961, 2013 〔20160928〕
13) German, P. et al.：J. Acquired Immune Defic. Syndr. 51(4), 424, 2009 〔20160929〕
14) Huang, L. et al.：J. Acquired Immune Defic. Syndr. 61(3), 310, 2012 〔20160930〕
15) van Agtmael, M.A. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 55, 405, 1999 〔20160931〕
16) 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〕
17) Meshnick, S. et al.：Microbiol. Rev. 60(2), 301, 1996 〔20160932〕
18) Eastman, R. et al.：Nat. Rev. Microbiol. 7, 864, 2009 〔20160933〕
19) 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

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

1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

目　　次

目　　次 2
用語の定義一覧 3
1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 5
1.1　効能又は効果（案） 5
1.2　効能又は効果（案）の設定根拠 5
2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 7
2.1　用法及び用量（案） 7
2.2　用法及び用量（案）の設定根拠 7
3　参考文献 9

用語の定義一覧

<table>
<tr><th>用語</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>薬剤名の略号</td><td>以下の薬剤は略号を用いて表記した。
・アルテメテル：Arm
・ルメファントリン：Lmf</td></tr>
<tr><td>polymerase chain reaction（PCR）corrected</td><td>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は，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，熱帯熱マラリア原虫のマイクロサテライトを多型マーカーとして新規感染か再燃かを判別した。
新規感染と判定された場合は「治癒（有効）」とし，再燃と判定された場合は「無効」とみなした。また，PCR 結果が不明瞭な場合は，すべて「再燃（無効）」とみなした。</td></tr>
<tr><td>評価可能集団</td><td>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。
主要な臨床試験では，評価可能集団を対象に「投与開始 28 日後の治癒率」を評価した。</td></tr>
<tr><td>臨床試験の用法（Arm/Lmf 20/120 mg 錠）</td><td>特に記載のない限り，4 回投与法，6 回投与法の投与時期は以下のとおりとした。
48 時間にわたり 4 回投与：初回，初回投与後 8，24，48 時間
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
ただし，A025, A026, A028 試験は以下の用法で投与された。
A025 試験
・48 時間にわたり 4 回投与：初回，初回投与後 8，24，48 時間
・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
・96 時間にわたり 6 回投与：初回，初回投与後 8，24，48，72，96 時間
A026 試験，A028 試験
初回，初回投与後 8 時間，Day 2, 3 は朝夕の 1 日 2 回</td></tr>
<tr><td>6 回投与法による各臨床試験の用量</td><td>
<table>
<tr><th>試験番号</th><th>年齢又は体重に関する組入れ基準</th><th>1 回あたりの Arm/Lmf 20/120 mg 錠の投与錠数</th></tr>
<tr><td>A025</td><td>2 歳以上</td><td>15 kg 未満：1 錠
15 kg 以上 25 kg 未満：2 錠
25 kg 以上 35 kg 以下：3 錠
35 kg 超：4 錠</td></tr>
<tr><td>A026</td><td>2 歳以上</td><td>15 kg 未満：1 錠
15 kg 以上 25 kg 未満：2 錠
25 kg 以上 35 kg 未満：3 錠
35 kg 以上：4 錠</td></tr>
<tr><td>A028</td><td>13 歳以上，体重 35 kg 以上</td><td>4 錠（体重による用量調節なし）</td></tr>
<tr><td>A2412</td><td>12 歳以上</td><td>16 kg 以上 25 kg 以下：2 錠
26 kg 以上 35 kg 以下：3 錠
35 kg 超：4 錠</td></tr>
<tr><td>A2417</td><td>12 歳以上</td><td>15 kg 超 25 kg 以下：2 錠
25 kg 超 35 kg 以下：3 錠
35 kg 超：4 錠</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

用語	定義		
6 回投与法による各臨床試験の用量（続き）			
	試験番号	年齢又は体重に関する組入れ基準	1 回あたりの Arm/Lmf 20/120 mg 錠の投与錠数
	A2403	体重 5 kg 以上 25 kg 以下	5 kg 以上 15 kg 未満：1 錠 15 kg 以上 25 kg 以下：2 錠
	B2303	12 歳以下 体重 5 kg 以上 35 kg 未満	5 kg 以上 15 kg 未満：1 錠 15 kg 以上 25 kg 未満：2 錠 25 kg 以上 35 kg 未満：3 錠
	A2401	18 歳以上	4 錠（体重による用量調節なし）

1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.1 効能又は効果（案）

合併症のない急性熱帯熱マラリア

1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

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る。ヒトに感染するマラリアの原虫は熱帯熱マラリア原虫（*P. falciparum*）と，その他 4 種類の非熱帯熱マラリア原虫（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*）（熱帯病治療薬研究班 2014）に分けられる。非熱帯熱マラリアでは比較的緩徐な経過をたどることが多いが，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重症化しやすい。熱帯熱マラリア又は非熱帯熱マラリアにかかわらず重症化した状態は「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である「合併症のない急性熱帯熱マラリア」は「マラリアの徴候が認められ，顕微鏡検査又は迅速診断検査で熱帯熱マラリア原虫の感染が確認され，かつ重症マラリアを示唆する臨床所見又は徴候がない患者」と定義されている（WHO2015b）。本剤の適応症である「合併症のない急性熱帯熱マラリア」に対する治療薬は，「World Health Organization Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition 2015」（以下，WHO のガイドライン）（WHO 2015b）によると，薬剤耐性株の出現を防止あるいは遅らせるため，又は治療効果を向上させることを目的として，漢方薬の一種でヨモギ属植物（*artemisia annua*）の抽出化合物である 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（artemisinin-based combination therapy，ACT）が第一選択薬とされている。ACT の配合剤として代表的な薬剤がチバガイギー社（現ノバルティス社）で開発したアルテメテルとルメファントリンの配合錠であり，本剤はこれまでに「合併症のない急性熱帯熱マラリア」を適応症として 1998 年以降，80 を超える国又は地域で承認された。

合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対する有効性は Arm/Lmf を 6 回投与した 7 試験（A025，A026，A028，A2417，A2403，B2303，A2401 試験）で評価した。これらの臨床試験は，薬剤耐性株の蔓延が深刻な地域を含むさまざまな地域で実施され，幅広い年齢層の患者が含まれた。さらに，熱帯熱マラリアに対する免疫を獲得していない non-immune 患者，ベースラインに熱帯熱マラリア原虫及びその他のマラリア原虫との混合感染が認められた患者も組み入れた。その結果，これらの臨床試験で得られた投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）はいずれも 90%超であり，WHO のガイドラインで有効なマラリア薬として許容できるとされる基準（Acceptable cure rate）を満たしていた。また，副次評価項目の原虫消失時間及び発熱消失時間（中央値）は，いずれも 3 日間以内（投与期間内）であった。

Arm/Lmf の安全性は，Arm/Lmf を 6 回投与した 7 試験（A025，A026，A028，A2412，A2403，B2303，A2401 試験）の併合データ及び A2417 試験を中心に評価した。Arm/Lmf に関連した死亡はなかった。Arm/Lmf の 6 回投与群で多くみられた有害事象は，年齢を問わず，マラリア又は熱性疾患による徴候又は症状と関連する事象であり，ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。また，Non-immune 患者を対象とした A2401 試験の有害事象やその発現率は，併合データと大きな差はなかった。健康成人を対象に心再分極（QT 間隔）に対する影響を検討した試験（A2101 試験）で，Arm/Lmf による QT 間隔の延長作用の可能性が確認された。併合データのうち，Arm/Lmf が投与された被験者で，QT 延長に関連する有害事象が計 4 名に発現した。合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対して年齢，並びにマラリアに対する免疫状態を問わず，Arm/Lmf の 6 回投与の忍容性は良好であり，QT 延長以外で特に注意すべき安全性上の大きな問題は認められなかった。QT 延長は RMP（案）で重要な特定されたリスクとし，QT 延長を発現する可能性のある患者は，添付文書（案）で「禁忌」として注意喚起した。

本剤の日本人に対する使用経験として，熱帯病治療薬研究班による「わが国における熱帯熱・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（木村 2015）及び国内で実施された Arm/Lmf のレトロスペクティブ研究が報告されている公表論文（忽那 他 2014）を参照した。熱帯病治療薬研究班の分担報告書では，Arm/Lmf（1 回 4 錠，6 回投与）が投与された非重症熱帯熱マラリア患者（計 33 名，日本人 18 名，外国人 15 名）での治癒率は 91%であった。公表論文では Arm/Lmf（1 回 4 錠，6 回投与）が投与された日本人患者 10 名の原虫消失時間及び発熱消失時間の中央値はいずれも 3 日以内であった。これらはプロスペクティブな臨床研究で得られたものではないが，いずれも，外国臨床試験で認められた試験成績と類似していた。これらを踏まえ，日本人患者でも外国で実施した臨床試験と同様の有効性が得られると考えた。また，Arm/Lmf が投与された日本人の熱帯熱マラリア患者では，一部の重症熱帯熱マラリア患者にみられた遅発性溶血性貧血を除き，ノバルティス社の外国臨床試験及び市販後データの安全性プロファイルから予測されるリスクと異なるリスクは認められなかった。

Arm/Lmf の曝露量は，熱帯熱マラリアに対する有効性に関連があると考えられている。また，A025 試験の結果からも Arm/Lmf の総投与量と有効性に関連があることが示された。日本人健康被験者を対象に Arm/Lmf を単回投与した臨床薬理試験（A1101 試験）の結果，外国人健康被験者を対象に実施した試験（B2104 試験）と比較して日本人と外国人で Cmax 及び AUC に大きな違いはなかった。日本人の使用経験から，日本人患者における有効性は外国臨床試験の結果と類似しており，外国臨床試験結果から予測できない新たな安全性上のリスクは認められなかったことから，日本人の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対しても有効性を示し，安全性もこれまで特定されたリスク管理によって問題なく投与できると判断した。

以上のことから，本剤の効能又は効果（案）を「合併症のない急性熱帯熱マラリア」とすることは適切であると判断した。

なお，独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの専門協議後照会事項において，下記の理由及び類薬の効能・効果等から，本剤の効能又は効果（案）は「マラリア」とするよう指示された。その結果，効能又は効果（案）は「マラリア」となった。

- 本剤の作用機序を踏まえると非熱帯熱マラリアの赤血球サイクル及び経口投与可能な重症マラリアに対する有効性が期待できると考える
- 海外臨床試験成績での混合感染患者のデータ，公表文献及び WHO ガイドラインの記載を踏まえると，非熱帯熱マラリアの赤血球サイクルに対して本剤の有効性は期待できると考える

【効能又は効果（案）】
マラリア

2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

2.1 用法及び用量（案）

通常，体重 35kg 以上の患者には 1 回 4 錠（アルテメテル／ルメファントリンとして 80mg／480mg）を，初回，初回投与後 8 時間，その後は 1 日 2 回朝，夕を 2 日間，計 6 回，食事と共に経口投与する。
通常，体重 5kg 以上 35kg 未満の患者には体重に応じて 1 回 1 錠～3 錠（アルテメテル／ルメファントリンとして 20mg／120mg～60mg／360mg）を初回，初回投与後 8 時間，その後は 1 日 2 回朝，夕を 2 日間，計 6 回，食事と共に経口投与する。
体重別の 1 回投与量は，下記のとおりである。
5～15kg 未満：20mg／120mg（1 錠）
15～25kg 未満：40mg／240mg（2 錠）
25～35kg 未満：60mg／360mg（3 錠）
35kg 以上：80mg／480mg（4 錠）

2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

Arm/Lmf は中国の The Academy of Military Medical Sciences（AMMS）によって開発され，Arm/Lmf 20/120 mg 錠 4 錠を 4 回投与する用法及び用量で 1992 年に中国で承認され，1993 年からチバガイギー社（現ノバルティス社）が本剤の臨床開発に着手した。

用法の検討

チバガイギー社（現ノバルティス社）は，当初 4 回投与法を用いて臨床試験を実施していたが，タイで実施した一部の試験で十分な有効性が確認できなかったことから，より頻回な用法を検討するため，4 回投与法と 2 種類の 6 回投与法（60 又は 96 時間にわたり 6 回投与）を比較する A025 試験を実施した。その結果，A025 試験の評価可能集団での投与開始 28 日後の治癒率は 4 回投与群（83.3%）に比べ 6 回投与群（60 時間：96.9%，96 時間：99.1%）で高く，4 回投与群と 6 回投与群で有害事象の発現率に大きな違いはなかった。また，マラリア流行地域では外来患者への投与が想定されることから，投与期間が短い方が患者の服薬コンプライアンスが良好であると考え，2 種類の 6 回投与（60 又は 96 時間にわたり 6 回投与）のうち，より早く投与が完了する「60 時間にわたり 6 回投与する用法」が適切と判断し，これを選択した。その後，臨床試験では用法として 3 日間にわたり 6 回投与する用法が用いられた。

以降，小児及び成人を対象に 6 回投与法で実施した A026，A028，及び A2417 試験，小児患者を対象とした A2403 試験及び B2303 試験，Non-immune 患者を対象とした A2401 試験の投与開始 28 日後の治癒率は，いずれも 90%超であり，WHO の acceptable cure rate の基準を満たしていた。

また，外国人健康被験者で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が減少した。Arm/Lmf 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，食事と共に経口投与することとした。

用量の検討

体重 35 kg 以上の患者における用量

AMMS の検討結果に基づき，体重 35 kg 以上の患者に対する本剤の 1 回あたりの投与量は，Arm/Lmf として 80/480 mg（20/120 mg 錠を 4 錠）とした。

体重 5～35 kg 未満の患者における体重別の用量

体重 5～35 kg 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での有効性を検討した A2403 試験及び B2303 試験の結果に基づき決定した。各試験での体重別投与量は用語の定義一覧に示す。

体重 35 kg 以下の小児患者を対象に 6 回投与法で実施した A2403 試験及び B2303 試験での，評価可能集団における体重別の投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，A2403 試験（体重区分：5 - < 15 kg，15 - < 25 kg，25 - < 35 kg），及び B2303 試験（体重区分：5 - < 10 kg，10 - < 15 kg，15 - < 25 kg，25- < 35 kg）で，いずれの体重区分でも 90%を超えていた。また，6 回投与法で実施した 7 試験の併合解析の結果，35 kg 未満の被験者では体重区分によらず有害事象の発現率に大きな違いはなかった。

日本人患者での用法及び用量

1.2 項で説明したように，Arm/Lmf の曝露量と総投与量は，熱帯熱マラリアに対する有効性に関連があると考えられており，また，日本人と外国人で Cmax 及び AUC は類似していた。外国と同一の用法及び用量を用いて実施された国内のレトロスペクティブ研究（木村 2015，忽那 他 2014）の日本人の使用成績によれば，有効性（治癒率，原虫消失時間及び発熱消失時間）は外国臨床試験成績と類似しており，臨床試験成績から予測できない日本人患者に特有の安全性シグナルは認められなかった。

以上より，外国臨床試験で設定された用法及び用量は，外国人と同様に日本人患者でも忍容性は良好であり，有効性が得られると判断したことから，本剤の用法及び用量（案）を 2.1 項のとおり設定した。

なお，独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの専門協議後照会事項を踏まえ，用法及び用量（案）は以下となった。

【用法及び用量（案）】

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）

3 参考文献

[WHO (2015b)] Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition 2015, (Internet) Available from: < http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1> (Accessed 6 October 2015)

[木村幹男 (2015)] 国内未承認薬の有効性と安全性の検討および適切な情報提供. In: 「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. 宮崎:丸山治彦, p. 19-25.

[忽那賢志，小林泰一郎，加藤康幸，他 (2014)] アーテメター・ルメファントリン合剤の日本人における使用経験. 感染症学雑誌; 88(6):833-9.

[熱帯病治療薬研究班 (2014)] 「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」（略称：熱帯病治療薬研究班）寄生虫症薬物治療の手引き -2014-. 改訂第 8.2 版, p.1-7.

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

目　　次

目　　次 2
1　禁忌欄 4
1.1　禁忌 4
1.2　禁忌の設定根拠 4
2　効能又は効果に関連する使用上の注意欄 5
2.1　効能又は効果に関連する使用上の注意 5
2.2　効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠 5
3　用法及び用量に関連する使用上の注意欄 5
3.1　用法及び用量に関連する使用上の注意 5
3.2　用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠 5
4　慎重投与欄 5
4.1　慎重投与 5
4.2　慎重投与の設定根拠 5
5　重要な基本的注意欄 6
5.1　重要な基本的注意 6
5.2　重要な基本的注意の設定根拠 6
6　相互作用欄 7
6.1　相互作用 7
6.2　相互作用の設定根拠 9
7　副作用欄 10
7.1　副作用 10
7.2　副作用の設定根拠 11
8　高齢者への投与欄 11
8.1　高齢者への投与 11
8.2　高齢者への投与の設定根拠 11
9　妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄 11
9.1　妊婦，産婦，授乳婦等への投与 11
9.2　妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠 12
10　小児等への投与欄 12
10.1　小児等への投与 12
10.2　小児等への投与の設定根拠 12
11　過量投与欄 12
11.1　過量投与 12
11.2　過量投与の設定根拠 12
12　適用上の注意欄 12

12.1 適用上の注意 12
12.2 適用上の注意の設定根拠 12
13 その他の注意欄 13
13.1 その他の注意 13
13.2 その他の注意の設定根拠 13

使用上の注意（案）は，本剤の Company Core Data Sheet（CCDS）を参考に設定した。

また，使用上の注意（案）における，「再発」及び「再燃」に関しては，下記の定義に基づき記載した。

- 再燃：抗マラリア薬を投与しても血中の原虫が完全には消失せず，再度血中で同じ遺伝子型の原虫が増加し，マラリア症状が再度発現した状態
- 再発：三日熱マラリアと卵形マラリアで認められる肝臓に残存したヒプノゾイト（休眠体）が再度活性化し，マラリア症状が再度発現した状態

1 禁忌欄

1.1 禁忌

【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）

（赤枠）

1.2 禁忌の設定根拠

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。
2. 動物実験の結果から，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婦人を含め妊娠第 1 三半期である妊娠 14 週未満の妊婦への投与を避けるため設定した。
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 CYP3A4 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。なお，強力な CYP3A 誘導作用がある薬剤は，「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）」に基づき記載した。

2 効能又は効果に関連する使用上の注意欄

2.1 効能又は効果に関連する使用上の注意

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。

2.2 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

本剤はヒプノゾイト（マラリア原虫の休眠体）には活性を示さず効果がないと考えられる。したがって，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には，再発のおそれがあるため注意が必要であり，マラリア原虫の休眠体に対する活性を示す他剤での治療を考慮する必要があるため設定した。

3 用法及び用量に関連する使用上の注意欄

3.1 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，再投与させること。

3.2 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

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，注意が必要である。また，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，そのような場合には再投与するよう設定した。

4 慎重投与欄

4.1 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）

4.2 慎重投与の設定根拠

外国における本剤の臨床試験において，QT 間隔の延長が報告されている。QT 延長を発現するリスクが高い患者への本剤の投与により，QT 間隔の延長が起こるおそれがあり，このような患者への本剤の投与は慎重に行う必要があるため設定した。なお，QT 延長を発現するリスクが高い患者の例としては，主なものとして「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」と記載したが，他に症候性不整脈の既往，臨床的に QT 延長に関連した徐脈，先天性の QT 延長又は突然死の家族歴のある患者等が考えられる。

5 重要な基本的注意欄

5.1 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，本剤治療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。

5.2 重要な基本的注意の設定根拠

(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。
(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。
(3) 妊娠が可能な患者では，本剤投与開始時に妊娠の有無が明確ではない場合が予測される。一方で，妊婦（妊娠 14 週未満）又は妊娠している可能性のある婦人は，禁忌と設定していることから本剤投与前に妊娠の有無を明らかにする必要があると考えられる。そのため，妊娠が可能な患者では，患者の年齢，妊娠している可能性が高いかどうか，病状の重篤性等を考慮し，必要に応じて妊娠検査等を用いて妊娠の有無を確認することが推奨されるため，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本剤治療中は有効な避妊を行うよう指導する旨，設定した。
(4) QT 延長のリスクが考えられる患者では，本剤の投与により QT 延長が起こる可能性があるため，本剤投与中は必要に応じて心電図モニターを行うなど十分に観察することが推奨されるため設定した。

(5) 下痢又は嘔吐を来し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。

6 相互作用欄

6.1 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 （テグレトール等） フェノバルビタール （フェノバール等） 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。

（赤枠）

(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	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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 等		ド・ド・ポアントが起こるおそれがある。
メフロキン	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ので，本剤服用	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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	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。	ァントリンの代謝が阻害される。
エトラビリン モダフィニル エファビレンツ 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。
CYP3A で代謝される薬剤 アンプレナビル ホスアンプレナビル等	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。
ロピナビル・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。

6.2 相互作用の設定根拠

本剤は主に代謝酵素チトクローム P450 3A（CYP3A）で代謝されるためその旨冒頭に記載した。

相互作用では，上記の薬物動態に関連する相互作用及び本剤の副作用が増強されるおそれのある薬剤について注意喚起した。特にリスクが高いと考えられる強力な 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併用禁忌に設定した。なお，強力な CYP3A 誘導作用がある薬剤は，「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）」に基づき記載した。

また，本剤の外国における臨床試験において，QT 間隔の延長が報告されており，本剤の使用が QT 間隔の延長のリスクとなることが示唆されている。抗マラリア薬である，キニーネを含む QT 延長を起こすおそれがある薬剤を投与中の患者への本剤の投与は注意が必要であるため設定した。

7 副作用欄

7.1 副作用

外国で合併症のない急性熱帯熱マラリア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

7.2 副作用の設定根拠

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 回投与法での 7 試験（A025，A026，A028，A2412，A2403，B2303，A2401 試験）の併合解析結果に基づき設定した。

重大な副作用及びその他の副作用の項は，上記 7 試験の併合解析結果及び本剤の Company Core Data Sheet（CCDS）に基づき設定した。なお，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，発現頻度は「頻度不明」とした。

8 高齢者への投与欄

8.1 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。

8.2 高齢者への投与の設定根拠

高齢者への投与に関する一般的な注意を記載した。

9 妊婦，産婦，授乳婦等への投与欄

9.1 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。〕

9.2 妊婦，産婦，授乳婦等への投与の設定根拠

(1) 本剤の動物実験において，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いるため，妊娠第 1 三半期である妊娠 14 週未満の妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は避けるべきであり，禁忌に設定した。

(2) 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。

10 小児等への投与欄

10.1 小児等への投与

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

10.2 小児等への投与の設定根拠

低出生体重児，新生児又は体重 5 kg 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ことからその旨記載した。

11 過量投与欄

11.1 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。

11.2 過量投与の設定根拠

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ため設定した。

12 適用上の注意欄

12.1 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）

12.2 適用上の注意の設定根拠

本剤は PTP 包装であることから設定した。

13 その他の注意欄

13.1 その他の注意

(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。

(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 25 mg/kg/日以上の用量で 7 日間以上，イヌでは 20 mg/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：200 mg/kg/日，イヌ：300 mg/kg/日）群においても脳の変化は認められなかった。

13.2 その他の注意の設定根拠

(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，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。

(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，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ため設定した。なお，ラットでは筋肉内投与後の曝露量を測定していないため臨床曝露量との比は求められず，また，本事象が薬物動態の異なる筋肉内投与で認められた変化であることから，本記載では毒性試験における用量のみを記載した。