2.2 緒 言

1 緒 言

アルテメテル 20 mg とルメファントリン 120 mg の配合錠（以下，Arm/Lmf 20/120 mg 錠又は本剤）は合併症のない急性熱帯熱マラリアを適応症として開発された治療薬である。アルテメテルとルメファントリンの正確な作用機序は明らかにされていないが，いずれも赤血球内に侵入したマラリア原虫に対して活性を示し，アルテメテルはフリーラジカルを発生して赤血球内のマラリア原虫を殺滅すること，ルメファントリンはマラリア原虫によるヘモグロビンの消化産物であるヘムの重合阻害が主な作用機序と考えられている。

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が体内に侵入することによって感染する疾患であり，年間 2 億人が感染する世界最大の感染症のひとつである。ヒトに感染するマラリア原虫には熱帯熱マラリア原虫と，その他 4 種類の非熱帯熱マラリア原虫がある。非熱帯熱マラリア原虫に感染した場合は比較的緩徐な経過をたどるが，熱帯熱マラリア原虫に感染した場合に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。マラリアが重症化し，臓器不全等の臨床的特徴又は検査所見がみられた場合には「重症マラリア」と呼ばれ，重症化していない熱帯熱マラリアは「合併症のない急性熱帯熱マラリア」と呼ばれる。マラリアの治療は，合併症のない急性熱帯熱マラリア，非熱帯熱マラリア，重症マラリアで区別される。合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する治療では，薬剤耐性株の出現を防止あるいは遅らせ，治療効果を向上させるために，異なる作用機序の抗マラリア薬を併用投与することが治療の基本であり，WHO ではそれらが可能となる artemisinin 誘導体と作用機序の異なる他剤を組み合わせた併用療法（artemisinin-based combination therapy，ACT）を第一選択薬としている。本剤は ACT の配合剤として代表的な薬剤であり，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，Arm/Lmf 20/120 mg 錠（本承認申請製剤），Arm/Lmf 80/480 mg 錠並びに Arm/Lmf 20/120 mg 分散錠の 3 剤型が累計で 140 以上の国又は地域で承認され，世界的な標準薬となっている。

日本では，熱帯病治療薬研究班が本剤を輸入し，国内の医療機関に提供している。こうした状況下で，熱帯病治療薬研究班より「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」として本剤の小児及び成人に対するマラリア治療薬としての要望書が厚生労働省に提出され，2014 年 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・適応外薬の開発要請（医政研発 0829 第 2 号，薬食審査発 0829 第 3 号）を受領した。

本剤の開発要請に対し，ノバルティスファーマ株式会社は「医療上の必要性に係る基準」のうち，「医療上の有効性」は「（ウ）欧米において標準的療法に位置付けられており，国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考えた。本剤の開発要請における効能・効果は「マラリア」であるが，非熱帯熱マラリア患者及び重症マラリア患者を対象とした臨床試験は実施していないこと，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」であることから，国内における本剤の効能・効果も「合併症のない急性熱帯熱マラリア」とすることが妥当と考えた。

これまでに合併症のない急性熱帯熱マラリア患者及び健康成人を対象に有効性及び安全性を評価した外国臨床試験が 26 試験実施されており，本剤の有効性及び安全性は年齢，性別，人種，マラリアに対する免疫状態で大きな違いはないことが認められている。また，本剤は，1998 年以来，十分な使用経験があり，これまでの評価結果は企業中核データシートに集約されている。国内では，上述のとおり，熱帯病治療薬研究班による使用成績があり，その結果は 2 つのレトロスペクティブ研究の結果として報告され，外国で評価された有効性及び安全性の成績と大きな違いはないと推察された。国内の熱帯熱マラリア患者数は年間 30～40 名と少数であり，臨床試験の実施は困難と考えられるが，日本人の健康成人男子を対象とした薬物動態試験を実施した結果，本剤の薬物動態に人種差は認められなかった。

以上より，日本人の熱帯熱マラリア患者に対する臨床評価は，これまでに得られたデータに基づき評価可能と考え，「合併症のない急性熱帯熱マラリア」を効能効果（案）として製造販売承認申請を行うこととした。