

再審査報告書

平成 24 年 7 月 3 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *	メファキン「ヒサミツ」錠 275
有 効 成 分 名	メフロキン塩酸塩
申 請 者 名 **	久光製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	マラリア
承 認 の 用 法 ・ 用 量	治療： 通常成人には、体重に応じメフロキン塩酸塩として、825mg（3 錠）～1,100mg（4 錠）を 2 回に分割して経口投与する。 30kg 以上 45kg 未満：初回 550mg（2 錠）、6～8 時間後に 275mg（1 錠）を経口投与する。 45kg 以上：初回 550mg（2 錠）、6～8 時間後に 550mg（2 錠）を経口投与する。 感染地（メフロキン耐性のマラリア流行地域）及び症状によって、成人には体重に応じメフロキン塩酸塩として、1,100mg（4 錠）～1,650mg（6 錠）を 2～3 回に分割して経口投与する。 30kg 以上 45kg 未満：初回 825mg（3 錠）、6～8 時間後に 275mg（1 錠）を経口投与する。 45kg 以上 60kg 未満：初回 825mg（3 錠）、6～8 時間後に 550mg（2 錠）を経口投与する。 60kg 以上：初回 825mg（3 錠）、6～8 時間後に 550mg（2 錠）、さらに 6～8 時間後に 275mg（1 錠）を経口投与する。 予防： 通常成人には、体重に応じメフロキン塩酸塩として、206.25mg（3/4 錠）～275mg（1 錠）を、マラリア流行地域到着 1 週間前より開始し、1 週間間隔（同じ曜日）で経口投与する。流行地域を離れた後 4 週間は経口投与する。なお、流行地域での滞在が短い場合であっても、同様に流行地を離れた後 4 週間は経口投与する。 30kg 以上 45kg 未満：206.25mg（3/4 錠） 45kg 以上：275mg（1 錠）
承認年月日	平成 13 年 4 月 4 日
再 審 査 期 間	10 年
備 考	*平成 17 年 4 月 22 日付で、メファキン「エスエス」錠 275 からメファキン「ヒサミツ」錠 275 に名称変更となった。 **平成 17 年 4 月 1 日付で、エスエス製薬株式会社より久光製薬株式会社に医薬品製造販売承認が承継された。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、①未知の副作用等の発現（特に重要な副作用について）、②使用実態下での副作用等の発現状況の把握、③安全性、有効性に影響を与えられとされる要因を把握するとともに、特別調査、市販後臨床試験の必要性の有無を検討することを目的とし、調査目標症例数を治療 200 例、予防 3,000 例とし、全例調査方式により実施され、治療：104 例、予防：3,591 例が収集された。なお、治療に関する症例観察期間は、原則として、メファキン「ヒサミツ」錠 275（以下、「本剤」という。）投与開始から投与終了時までとされ、予防に関する調査の観察期間は、本剤を服用したときから、最終の服用終了後まで、ただし、長期滞在対象者への調査は、原則として処方後 1 年間とされた。

2. 使用成績調査（治療）の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 104 例から 16 例（重複症例 13 例、初診以降連絡なし 1 例、登録違反 2 例）を除外した 88 例が安全性評価対象症例とされた。収集された 88 例中 2 例は、本剤を予防目的投与中に副作用が発生したため投与中止され、その後マラリアを発症し、治療目的でも投与された症例であったことから、予防目的および治療目的、両方の安全性評価対象症例として取り扱うこととされた。安全性評価対象症例 88 例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 35.2%（31/88 例）であり、承認時までの副作用発現率 71.4%（10/14 例）に比べて低かった。発現した主な副作用は、浮動性めまい 15 件、悪心 11 件及び嘔吐 9 件であった。重篤な副作用は、3 例 5 件に認められ、悪心、嘔吐及び神経学的症状が各 1 例 1 件、浮動性めまいが 1 例 2 件であり、いずれも転帰は回復であった。安全性評価対象除外例 16 例のうち、副作用が発現した症例は 1 例（浮動性めまい 2 件）あったが、重複症例であった。

安全性に影響を与えると考えられる要因について、性別、年齢、合併症の有無、投与前重症度、診断名、併用薬の有無、既往歴、アレルギー歴、医薬品副作用歴、マラリア予防薬の有無について検討された。その結果、性別、既往歴において有意差が認められた。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

性別については、女性の副作用発現率 65.0%（13/20 例）は男性の 26.5%（18/68 例）に比べ有意に高かった。女性は男性に比べ器官別大分類別では、神経系障害が女性 45.0%（9/20 例）、男性 10.3%（7/68 例）、胃腸障害が女性 30.0%（6/20 例）、男性 11.8%（8/68 例）と高く、また重篤な副作用は女性で、3 例 4 件（浮動性めまい、悪心及び嘔吐）発現した。発現傾向の変化として再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）に報告した海外論文では、精神神経系副作用の発現は男性より女性が多かったと報告しており¹、今回の調査結果と大きく異なるものではなかった。しかし、女性の副作用が高い傾向については特定の要因は不明である。既往歴については、既往歴「有」の副作用発現率 55.2%（16/29 例）は既往歴「無」の 27.3%（15/55 例）に比べて高かった。副作用の種類別では、既往歴「有」は既往歴「無」と比べ、下痢（「有」：5 件、「無」：0 件）、悪心（「有」：6 件、「無」：5 件）、嘔吐（「有」：5 件、「無」：4 件）の胃腸障害の副作用が高かった。既往歴はマラリアが多かったが副作用の「有」で 8 件、「無」10 件と同程度であった。また、既往歴「有」で発現が高かった副作用はいずれも非重篤で「使用上の注意」から予測できるものであり、特に問題はないと考える。

2-2 有効性

安全性評価対象症例 88 例のうち、3 例（併用薬使用による評価不能例）を除いた 85 例が有効性評価対象症例とされた。有効性は血中マラリア原虫検査、体温、臨床症状から担当医師により「有効」、「無効」、「悪化」の 3 段階で評価された。本調査においては、84 例が有効と評価され、無効と評価されたのは 1 例、悪化と評価された症例は 0 例であり、無効・悪化率は 1.2%（1/85 例）であった。なお、無効・悪化と評価された症例が 1 例のみのため、症例の背景別解析は実施されなかった。

¹ CLIN. PHARMACOL.THER. 2006; 80(4):367-374.

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者）については、本調査で収集された症例より該当する患者を抽出することによって、それぞれ安全性及び有効性が検討された。なお、本剤の治療の投与期間は最長で2日間であり長期使用投与が行われた患者はみられなかったため、長期使用に関する調査は実施していない。また、腎機能障害を有する患者は収集されなかった。特別な背景を有する患者の安全性及び有効性について、申請者は以下のように説明した。

小児（15歳未満）：安全性評価対象症例として1例収集されたが副作用の発現はなかった。有効性対象症例として1例収集されたが無効・悪化例ではなかった。

高齢者（65歳以上）：年齢別副作用発現率は、15歳以上65歳未満は36.5%（31/85例）、65歳以上では0%（0/2例）であった。高齢者の安全性評価対象症例として2例収集されたが副作用の発現はなく、特に問題はないと考える。年齢別無効・悪化率は、15歳以上65歳未満は1.2%（1/82例）、65歳以上では0%（0/2例）であった。高齢者の有効性対象症例として2例収集されたが無効・悪化例ではなく、特に問題はないと考える。

妊産婦：安全性評価対象症例として1例収集された。本症例は熱帯熱マラリアに罹患し、妊娠22週目であった。副作用として浮動性めまい、頭痛を発現したが、いずれも回復した。なお、分娩後の健康状態は母子ともに後遺症の発現はなく、発育状況も良好であった。有効性については、投与3日後に原虫が消失しており無効・悪化例ではなかった。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者の副作用発現率は50.0%（1/2例）であり、肝機能障害を有さない患者34.9%（30/86例）に比して高かった。肝機能障害を有する患者で副作用を発現した1例は、肝膿瘍の疑いに罹患しており、副作用として嘔吐を発現していた。もう1例は慢性B型肝炎に罹患しており、有害事象として尿中血陽性、便潜血、高ビリルビン血症が各1件発現していたが、医師は因果関係を「なし」と判定している。肝機能障害を有する患者は2例と少なく、肝機能障害を有さない患者と比べて副作用発現の傾向は不明である。肝機能障害を有する患者の無効・悪化率は50.0%（1/2例）であり、肝機能障害を有さない患者0%（0/83例）に比して高かった。無効の1例は慢性B型肝炎に罹患していたが、無効・悪化例が1例のみであることから、肝機能障害への無効・悪化率への影響は不明である。

以上より、申請者は、治療の使用成績調査における、安全性及び有効性に影響を与える要因を検討した結果、問題となる事象は認められなかったと説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。また、発現件数の多かった浮動性めまい、悪心、嘔吐は既に「使用上の注意」に関連記載のある事象であることから一定の注意喚起はされているものと判断した。

3. 使用成績調査（予防）の概要

3-1 安全性

安全性については、収集された 3,591 例から 1,150 例（重複症例 76 例、服薬せず 41 例、初診以降連絡なし 985 例、登録違反 48 例）を除外した 2,441 例が安全性評価対象症例とされた。なお、重複症例であっても、渡航期間及び服用期間が連続していない症例のうち、副作用が発現している症例（4 例）は安全性評価対象症例に含めた。このことについて、申請者は以下のように説明した。渡航期間、服用期間が異なる重複症例は、54 例あり、そのうち、副作用が発現している症例は 4 例であった。初回投与(渡航)時に副作用が発現しなかった症例は、副作用発現の可能性が低いと考えられ、再渡航時に再投与が行われる場合がある。一方、初回投与時に副作用が発現した症例は、再投与時にも副作用が発現する可能性が高いと考えられ、再渡航時に再投与される可能性は低いと考える。このことから、安全性集計対象症例に再投与の症例を含めることは、副作用発現の可能性が低い症例を集めるバイアスとなり、副作用発現症例率を低下させる一因になると考えるので、再投与時に副作用が発現していない症例は評価対象より除外したが、再投与により副作用が発現した症例については、安全性のより厳しい集計・評価との観点から安全性評価対象症例に含めた。機構は、申請者の説明について、渡航期間、服用期間が連続していない症例であれば、副作用発現の有無に関わらず、安全性評価対象症例に含めるべきと考えるが、より厳しい集計・評価をしたとの説明より、了承した。

安全性評価対象症例 2,441 例における副作用発現率は 24.7% (603/2,441 例、1,337 件) であった。発現した副作用は、浮動性めまい 283 件、倦怠感 96 件、下痢 87 件、不眠症 86 件、悪心 82 件であり、いずれも非重篤な事象で転帰はほとんどが回復もしくは軽快であった。

重篤な副作用は 3 例 3 件で認められ、視神経炎、糸球体腎炎、Stevens-Johnson 症候群が各 1 例 1 件であった。現行の「使用上の注意」から予測できない副作用は 30 例 32 件であった。主な副作用はほてり、治癒不良が各 4 例 4 件、咳嗽、口腔咽頭痛が各 2 例 2 件で、重篤な副作用は視神経炎、糸球体腎炎が各 1 例 1 件あり、いずれも入院により「重篤」、因果関係は「可能性小」と医師は評価している。視神経炎の転帰は発現から 33 日後に回復であったが、糸球体腎炎の転帰は未回復であった。

安全性に影響を与えると考えられる要因について、性別、年齢、合併症の有無、総服用回数(累積)、総服用量(累積)、併用薬の有無、既往歴、アレルギー歴、医薬品副作用歴について検討された。その結果、性別、年齢、併用薬、アレルギー歴、医薬品副作用歴において有意差が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

性別については、女性の副作用発現率 37.5% (105/280 例) は男性の 23.0% (498/2,161 例) に比べ有意に高かった。女性は男性に比べ器官別大分類別では代謝および栄養障害が女性 6.8% (19/280 例)、男性 1.1% (23/2,161 例)、筋骨格系および結合組織障害が女性 3.2% (9/280 例)、男性 1.0% (22/2,161 例)、心臓障害が女性 2.1% (6/280 例)、男性 0.8% (18/2,161 例)、胃腸障害が女性 13.9% (39/280 例)、男性 6.9% (150/2,161 例)、神経系障害が女性 18.9% (53/280 例)、男性 10.8% (234/2,161 例)、一般・全身障害および投与部位の状態が女性 12.1% (34/280 例)、男性 7.4% (160/2,161 例) であり高く発現した。治療の使用成績調査においても副作用発現は女性が高く、予防の使用成績調査の結果においても類似するものであったが、女性が男性に比べ副作用が高くなる特定の要因は不明であった。年齢においては、10 代以下の副作用発現率 (12.5% (3/24 例)) は 20 代以上の副作用発現率 (20 代 22.2% (213/961 例)、30 代 28.6% (234/819 例)、40 代 24.1% (97/403 例)、

50代 22.4% (28/125 例)、60代 26.2% (27/103 例)、不明 33.3% (1/3 例)) に比べ低かったが、10代以下の症例数が少なく発現率が異なる特定の要因は不明であった。また、年代毎で特定の副作用が高くなる傾向は認められなかったことから、有意な差はみられたが、特に問題はないと考える。併用薬については、併用薬「有」の副作用発現率は 40.4% (19/47 例)、併用薬「無」24.4% (581/2,383 例) に比べ有意に高かった (併用薬不明 11 例あり)。併用薬の種類別の副作用発現件数は、血圧降下剤 11 件、ビタミン B 剤 (ビタミン B1 を除く) 8 件、解熱鎮痛消炎剤、血管拡張剤各 7 件であった。発現した副作用の内訳で最も多かったのは、浮動性めまいで、血圧降下剤併用時に 4 件であった。また、併用薬の種類別で副作用「有」の症例数はいずれも 3 例以下であり、特定の併用薬により副作用の発現率が高くなる傾向は示されず、併用薬の有無による副作用発現への影響は不明であった。アレルギー歴については、アレルギー歴「有」の副作用発現率は 38.3% (23/60 例)、アレルギー歴「無」24.3% (574/2,364 例) に比べ有意に高かった (アレルギー歴不明 17 例あり)。副作用の種類別とアレルギー歴の有無別には大きな違いはなく、アレルギー歴の有無と副作用発現の関連性は不明であった。医薬品副作用歴については、医薬品副作用歴「有」の副作用発現率は 56.3% (9/16 例)、医薬品副作用歴「無」24.3% (585/2,407 例) に比べ有意に高かった (医薬品副作用歴不明 18 例あり)。医薬品副作用歴「有」の副作用の件数は少なく、「無」と比べ発現の傾向は不明であった。また、医薬品副作用歴「有」の背景を有する症例は少なく、特定の要因は不明であった。

3-2 有効性

安全性評価対象症例 2,441 例のうち、19 例 (アンケートによる渡航後の情報がない 15 例および安全性評価対象症例に含めた重複症例 4 例) を除いた 2,422 例を有効性評価対象症例とされた。有効性の評価は、マラリア発病の有無から、発病なしを「有効」、発病ありを「無効」として、無効率が算出された。本剤の無効率は 0.2% (6/2,422 例) であった。承認時まで、予防について有効性を検討した試験は実施されていないが、東アフリカへの短期旅行したヨーロッパ観光客を対象としたアンケート結果で、マラリアの予防薬としてメフロキンを用いた場合のマラリアの発病率は 0.9% であったとの報告があり²、今回の調査結果と大きく異なるものではなかった。また無効例のうち、服用終了から 3 ヶ月後に渡航先で発病した 2 例について、申請者は以下のように説明した。本剤の半減期は 2 錠及び 4 錠をヒトに単回経口投与したときで 462.9 ± 119.6 時間、 400.1 ± 46.6 時間、6 錠を分割投与でも 447.5 ± 78.5 時間であり、これらの 2 例は感染時には本剤の予防効果が期待できない状態であった可能性が考えられた。しかし、予防調査において、対象者の観察期間は本剤を服用したときから、最終の服用終了後までとしており、明確な観察期間を明記していなかったこと、本症例は無効症例であり、より厳しい集計、評価との観点から集計対象に含めるべきと考えたことから、有効性評価対象症例として含めた。機構は、申請者の説明について、本剤の半減期より、予防目的の服用を中止すれば、渡航先でマラリアを発病する可能性は十分考えられ、服用終了から 3 ヶ月後に発症した症例については、無効例とは言えないと考える。また、本来であれば、予め観察期間を適切に設定し、本調査を実施するべきであったと考える。しかし、

² 申請者社内資料：ヨーロッパ人観光客の熱帯アフリカにおけるマラリアに対する科学的予防 (使用方法、有害事象及び有効性)

現段階において観察期間を新たに定めることは適当ではないこと、マラリアの発病率がヨーロッパにおけるアンケート結果と大きく異なるものではなかったことより、申請者の説明を了承した。

予防投与の有効性（無効率）に影響を与える要因として、年齢、合併症の有無、併用薬の有無、併用療法の有無、渡航先、刺咬防止策の有無、投与期間について検討された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

年齢については、マラリアを発症した 6 例の平均年齢は 29.5 歳（21～49 歳）であった。一方、「有効」の平均年齢は 34.2 歳（6～79 歳）と「無効」と「有効」に大きな違いはなく、年齢の有効性への影響はないと考えられた。併用薬については、マラリアを発症した 6 例全てが併用薬の投与を行っておらず、併用薬の有効性への影響は確認できなかった。併用療法については、マラリアを発症した 6 例全てで併用療法を行っていなかったが、発症せず「有効」とされた症例についても全てが併用療法実施なしまたは不明であり、併用療法の有効性への影響は確認できなかった。渡航先については、マラリアを発症した 6 例のうち、5 例は東ティモール民主共和国へ、1 例はナイジェリア連邦共和国へ渡航し罹患したが、渡航先の違いや、渡航先における宿泊地の違いにより有効性が低下する傾向を認めることはなかった。刺咬防止策の有無別のマラリア発症率は、刺咬防止策「有」0.22%（5/2286 例）、「無」0.75%（1/134 例）であり、有意差は見られなかった。投与期間については、「無効」6 例の平均投与期間は 102.0 日、「有効」2,416 例の平均投与期間は 169.9 日と「無効」とされた症例の投与期間が短い傾向にあった。「無効」6 例のうち 5 例は渡航中に投与を中止していた。そのうち 2 例は 76 日目まで投与を中止して、その 3 ヶ月後に渡航先で発症した症例であること、他の 2 例は渡航先で発症して投与を中止している症例であることから、これらの症例の影響を受けて「無効」とされた症例の平均投与期間が短くなったと考えられた。投与期間と無効率の直接的な関係は不明であるが、投与中止後約 3 ヶ月で発症している症例があることから、渡航期間中に投与を中止した場合、本剤の予防効果が期待できなくなり、無効率が高くなった可能性が考えられた。

3.3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者および長期使用）については、本調査で収集された症例より該当する患者を抽出することによって、それぞれ安全性及び有効性が検討された。申請者は以下のように説明した。

小児（15 歳未満）：安全性評価対象症例として 6 例収集されたが副作用の発現はなかった。有効性評価症例として 6 例収集されたが無効例ではなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性評価対象症例として 58 例収集され、高齢者の副作用発現率は 25.9%（15/58 例）、15 歳以上 65 歳未満の副作用発現率は 24.7%（587/2,374 例）であり、副作用発現率に有意な差は認められなかった。なお、年齢不明および未記載 3 例における副作用発現率は、33.3%（1/3 例）であった。高齢者の有効性評価対象症例として 56 例が収集され、高齢者の無効率は 0%（0/56 例）、15 歳以上 65 歳未満の無効率は 0.3%（6/2,358 例）であった。なお、年齢不明および未記載 2 例における無効率は、0%（0/2 例）であった。

妊産婦：安全性評価対象症例として 1 例収集された。最終服用日の約 3 週間後が妊娠 3 週目で

あった。追跡調査を実施した結果、正常分娩であり母子ともに異常は認められなかった。なお、本症例は本剤服用時、副作用として不眠症が3回発現したがいずれも回復した。有効性については、妊娠例1例が収集され、無効例はなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性評価対象症例として1例は、腎細胞癌に罹患しており、副作用として浮動性めまいが2件、倦怠感、呼吸困難、腹部不快感各1件が発現していた。しかし、1例のみであることから、腎機能障害を有する患者の安全性への影響は不明である。有効性については、有効性評価対象症例として1例を収集した、無効例は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性評価対象症例として1例は、C型慢性肝炎に罹患していたが、副作用は認められなかった。有効性については、有効性評価対象症例として1例を収集されたが、無効例は認められなかった。

長期使用：予防の使用成績調査の安全性評価対象症例のうち、投与期間が明らかな2,433例のうち、投与期間が6ヶ月（180日）未満の症例は784例、6ヶ月以上の症例は1,649例であった。6ヶ月未満投与群の副作用発現率は30.2%（237/784例）、6ヶ月以上投与群の副作用発現率は21.4%（353/1,649例）であり、そのうち投与開始6ヶ月以降の副作用発現率は0.3%（5/1,649例、13件）であった。投与開始6ヶ月以降で発現した副作用は浮動性めまい5件、下痢、傾眠各2件、腹部膨満、倦怠感、発疹、蕁麻疹各1件であった。いずれも非重篤で、「使用上の注意」から予測できる副作用であり転帰は回復であった。これらの副作用は6ヶ月未満投与群においても発現しており、遅延性の副作用発現傾向はないと考えられる。有効性については、投与期間が6ヶ月未満の症例の無効率は0.7%（5/765例）であり、投与期間6ヶ月以上の症例の無効率は0.1%（1/1,649例）に比べて高かった。「無効」6例のうち2例が渡航中の76日目に投与を中止していること、他の2例は渡航先で発症して投与を中止していることから、投与期間が6ヶ月未満の症例の無効率が高い傾向になったと考えられた。

以上より、申請者は、予防の使用成績調査における、安全性及び有効性に影響を与える要因を検討した結果、問題となる事象は認められなかったと説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、マラリア予防における本剤の安全性について重篤な副作用と報告された「視神経炎、糸球体腎炎、Stevens-Johnson症候群」は、「使用上の注意」に関連記載があること、報告医師により因果関係は「可能性小」と評価されていることから現時点で直ちに対応が必要な特段の問題ではないと判断した。また、安全性に影響を与えられと考えられる要因について検討した結果、女性に副作用発現が多く報告されていたことについては、研究報告において関連の報告もあることから今後も引き続き公表論文等から関連情報を収集し、適切に評価を行い情報提供する必要があると考える。マラリア予防における本剤の有効性について、本調査における無効率は、患者の服薬状況や渡航先でのマラリア発生状況などにも影響されられと考えられるが現段階では特段の問題はないと判断した。また、観察期間については、本来であれば予め観察期間を適切に設定し、本調査を実施するべきであったと考えるが、現段階において観察期間を新たに定めることは適当ではないこと、本調査において、安全性、有効性に特段の問題はないと考えられたことから、申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副作用は 28 例 33 件であり、内訳は、使用成績調査からの報告が 25 例 30 件（治療：5 例 7 件、予防：20 例 23 件）、自発報告が 3 例 3 件であった。再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 24 年 2 月 3 日までに感染症の報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない（未知）重篤な副作用は 5 例 5 件であった。その内訳は神経学的症状 2 件、溶血性貧血、視神経炎、糸球体腎炎各 1 件であり、転帰は糸球体腎炎の未回復を除き、軽快又は回復であった。「使用上の注意」から予測できる（既知）重篤な副作用は 4 例 6 件であった。その内訳は浮動性めまい 2 件、てんかん、悪心、嘔吐、Stevens-Johnson 症候群各 1 件であり、転帰は軽快又は回復であった。重篤な副作用について申請者は以下のように説明した。

神経学的症状は Postmalaria neurological syndrome と報告されいずれも本剤による治療終了 2 週間以上経過して発現しているが、メフロキンの半減期が約 2 週間と長いことより本剤による可能性が疑われる。しかし、その発症機序は不明であり、重症マラリアの影響も否定できないと考える。また、2 例のみの集積であるため、現時点では特段の対応はとらず、今後も情報の収集に留意することとした。また、視神経炎については医師が因果関係を不明と評価しており、集積は 1 例のみであることから、同様に現時点では特段の対応はとらず、今後も情報の収集に留意することとした。

未知の副作用は、使用成績調査および自発報告合わせて 39 件（重篤な副作用 5 件を含む）であった。その内訳は、ほてり、治癒不良各 4 件、神経学的症状、口腔咽頭痛および咳嗽各 2 件、出血性素因、溶血性貧血、食欲亢進、低カリウム血症、視神経炎、精神的機能障害、味覚異常、感覚鈍麻、アレルギー性結膜炎、眼乾燥、末梢冷感、咽喉乾燥、食道痛、ひび・あかぎれ、接触性皮膚炎、背部痛、糸球体腎炎、不規則月経、異物感、口渇、末梢性浮腫、血中ビリルビン増加、C-反応性蛋白増加、転倒、挫傷各 1 件であった。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

ほてりについては、4 例 4 件集積しており、いずれも非重篤な症例である。本剤との因果関係は可能性大が 3 件、可能性小が 1 件であった。集積件数が少ないため、現時点では特段の対応をとらず、今後も情報の収集に留意することとした。治癒不良については、4 件 4 例集積しており、いずれも非重篤な症例であり、傷が治りにくくなったという情報以外は詳細不明である。またいずれも本剤との因果関係は可能性小と評価しており、集積は 4 例にとどまっているため、現時点では特段の対応をとらず、今後も情報の収集に留意することとした。神経学的症状については、2 例 2 件集積しており、いずれも重篤な症例であるため副作用・感染症報告を行った。本剤との因果関係は可能性大と評価しているが、発症機序は不明であり、重症マラリアの影響も否定できないと考える。また、集積は 2 例にとどまっているため、現時点では特段の対応はとらず、今後も情報の収集に留意することとした。口腔咽頭痛および咳嗽についてはそれぞれ 2 例 2 件集積しており、いずれも非重篤な症例である。またいずれも本剤との因果関係は可能性小と評価しており、集積は各 2 例にとどまっているため、現時点では特段の対応をとらず、今後も情報の集積に留意することとした。また、その他の副作用についても現在の情報の集積状況においては、集積件数

が少なく使用上の注意改訂等の対応は行わないが、今後も同様の情報の集積に留意する。

また、再審査期間終了後から平成 24 年 2 月 3 日までに新たな重篤な副作用及び未知の副作用報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、副作用・感染症について、重篤な副作用と報告された「神経学的症状」の具体的症状は「振戦」「錯乱」など現行の添付文書に記載があること、重症マラリアの影響も否定できないとされていることから、今回の調査の範囲では安全性において現時点で新たな対応を必要とするような特段の問題はないと判断した。非重篤症例「ほてり」については可能性ありと判断されているものの、再投与後には発現していない症例や、数回投与後に初めて発現した症例であったことから、本剤投与との明らかな関連性のある副作用とは判断できないため、今後の集積に留意することとした。

5. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了後平成 24 年 2 月 3 日までに、本剤による相互作用が示唆される報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 24 年 2 月 3 日時点で、本剤と同一成分の外国における承認、市販状況は世界 52 カ国で販売されている。

再審査期間中に、海外における措置報告が 4 報報告され、内訳はメフロキン塩酸塩製剤である Lariam (Roche 社) の製品情報改訂に関する措置 2 件、Medication Guide (服用ガイド) に関する措置が 2 件であり、いずれも神経精神系有害事象に関する注意喚起であった。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

1 報目の措置報告は、米国の United Press International により Lariam の製品情報に自殺に関する警告を追記したとの報道であり、2 報目はその改訂内容が FDA MedWatch に掲載されたことである。改訂内容として、「警告」に、希死念慮及び自殺例がまれに報告される旨を追記、「禁忌」に抑うつ、不安症、精神病、統合失調症あるいは精神疾患の新しい病歴を持つ患者を追加、「有害反応」に自殺や重篤な神経精神的障害等が追記され、神経精神系有害事象に関する注意が喚起された。メフロキンと自殺の因果関係は明らかではないこと、国内で本剤との関連が疑われる「自殺」の報告はないこと、本剤の使用上の注意の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」には神経精神系有害事象に関する注意を記載していることから、本剤の使用上の注意改訂等の対応は必要ないものと考ええる。

3 報目の措置報告は、米国で Lariam 添付文書に Medication Guide を追加したこと、及び医療関係者宛てに、Lariam 服用者に Medication Guide を読むように指導すべきであるとの内容の連絡文書を出したことである。また、4 報目の措置報告は、カナダで薬剤師及び医療専門家に対して Lariam と Apo-mefloquine に関する最新患者情報パンフレットが入手可能であることを通知し、薬剤師に対しては投薬時にこのパンフレットを患者に配布するよう情報提供したことである。いずれの患者向けの説明文書とも、メフロキンを服用することの危険性と有用性の説明及びまれでは

あるが、重篤な精神神経系有害事象が発現することに関する注意喚起の内容となっている。本措置に対しては、本剤では発売時から“本剤を飲まれる方へ”及び“服薬告知書”を医療機関へ配布して注意喚起しているため、特段の対応は必要ないものとする。

また、再審査期間終了後平成 24 年 2 月 3 日までに新たな措置報告、海外からの情報はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について精神神経症状等については現行添付文書の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「その他副作用」に関連の記載はあり、精神神経系の副作用報告の傾向に変化はないと考えられることから、現時点で直ちに対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する研究報告が 3 報、有効性に関する研究報告 1 報が機構に提出された。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

安全性については、1 報目はマラリア予防のため Lariam (Roche 社) を投与後、急性呼吸不全(間質性肺炎)を発現し、入院した症例の報告である。当該症例はステロイドパルス療法にて改善し、40 日後に退院した。2 報目は、本来措置報告として報告すべきことを研究報告として誤って報告したものであり、後日厚生労働省の指示により、措置報告(1 報目)として再提出を行った。3 報目は、メフロキン神経精神系副作用と *MDR1* 遺伝子多型との関連性について調査したプロスペクティブなコホート研究である。女性は有意に高頻度で神経精神系副作用が発現し、*MDR1* 遺伝子多型と神経精神系副作用の間に有意な関連性が示唆されたため、発生傾向の変化として研究報告を行った。本報告以外には同様に報告はなく、特に対応は不要と判断した。

有効性についての 1 報は、タイにおける合併症のない熱帯性マラリアに対するメフロキン単独療法、artesunate-メフロキン併用療法の効果を州別にモニターした研究である。州によってメフロキン単独療法、artesunate-メフロキン併用療法が十分な反応を示した割合が低下していたが、限定された地域での結果であるため、ただちに有効性欠如と結論づけることはできないと考え、特に対応は必要ないと判断した。

また、再審査期間終了後平成 24 年 2 月 3 日までに新たな研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、使用成績調査では女性に副作用の発現が多い傾向がみられたこと、また 1 報ではあるが関連の研究報告があることから今後も引き続き公表論文等から関連情報を収集し、適切に評価を行い情報提供する必要があると考える。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1 (薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。)と判断した。

以上