

## 再審査報告書

令和7年12月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	リアメット配合錠
有 効 成 分 名	アルテメテル／ルメファントリン
申 請 者 名	ノバルティスファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	マラリア
承 認 の 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）
承 認 年 月 日	平成28年12月19日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リアメット配合錠（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>QT 延長</li> <li>アナフィラキシー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠 14 週以降の妊婦に投与した場合の生殖発生毒性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下でのマラリアに対する有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における、マラリア患者に対する本剤投与時の安全性及び有効性の情報を収集する。
安全性検討事項	QT 延長、アナフィラキシー、妊娠 14 週以降の妊婦に投与した場合の生殖発生毒性
有効性に関する検討事項	使用実態下でのマラリアに対する有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	マラリアに対して本剤を投与する患者
実施期間	平成 29 年 7 月～令和 5 年 2 月
目標症例数	30 例（安全性解析対象症例）
観察期間	本剤投与開始後 28 日間
実施施設数	8 施設
収集症例数	31 例
安全性解析対象症例数	31 例
有効性解析対象症例数	31 例

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象症例 31 例における副作用発現割合は 9.7%（3/31 例）であり、

承認時までの海外臨床試験<sup>1)</sup>における副作用発現割合 17.6% (270/1,532 例) を上回ることはなかった。発現した副作用は、肝障害 2 例及び悪心 1 例 (いずれも非重篤) であった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用 (定義は別添参照) の発現はなかった。

承認時の審査報告書<sup>2)</sup>において、日本人マラリア患者における安全性及び肝機能障害を有する患者における安全性について製造販売後調査等で検討することとされた。日本人マラリア患者 16 例における安全性について、悪心及び肝障害各 1 例が発現した。肝機能障害を有する患者は日本人症例の 1 例のみであり、当該患者に肝障害 (肝機能検査値の上昇) の副作用が発現した。悪心及び肝機能検査値異常は添付文書のその他の副作用にて注意喚起済みである。

以上の検討から、使用実態下における本剤投与時の安全性について、特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 5 例 5 件、予測できない非重篤な副作用は 2 例 2 件であり、予測できる重篤な副作用は収集されなかった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は表 4 のとおりであった。自然流産については、マラリア診断時に妊娠が把握されており、本剤の添付文書で妊娠 14 週未満の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とされているが、前治療のキニーネ製剤で副作用が発現したために患者に説明の上で本剤が投与された症例であったことから、追加の安全対策は不要と判断した。なお、再審査期間終了後の令和 7 年 2 月に添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項の避妊期間を明示する改訂を行った<sup>3)</sup>。その他の副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 4 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類*	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	7	7	5	5	2	2
血液およびリンパ系障害	3	3	3	3	0	0
溶血	1	1	1	1	0	0
溶血性貧血	2	2	2	2	0	0
肝胆道系障害	3	3	1	1	2	2
肝機能異常	1	1	1	1	0	0
肝障害	2	2	0	0	2	2
妊娠、産褥および周産期の状態	1	1	1	1	0	0
自然流産	1	1	1	1	0	0

※：発現した副作用とその器官別大分類を示す。

MedDRA/J version 27.1

<sup>1)</sup> A025、A026、A028、A2412、A2403、B2303、A2401 試験の併合解析結果

<sup>2)</sup> 平成 28 年 11 月 14 日付け「リアメット配合錠」審査報告書

<sup>3)</sup> 「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスについて」(令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号/薬生安発 0216 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長連名通知) に基づく対応

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 31 例のうち、マラリア原虫の有無に関する評価は表 5 のとおりであった。承認時までの臨床試験では投与開始後 28 日目の治癒率<sup>4)</sup>を主要評価項目としており、直接の比較は困難であるが、投与開始後 28 日目の評価が行われた症例は全例でマラリア原虫が消失した。使用成績調査の投与開始後 7 日以内の評価でマラリア原虫を認めた 3 例について、投与開始後 28 日目の原虫有無は評価されていないが、全般改善度<sup>5)</sup>による評価では有効であった。

また、本剤承認時に製造販売後に情報収集が必要とされた、日本人マラリア患者に対する有効性については表 6 のとおりであった。無効とされた症例 3 例は、いずれも本剤以外の抗マラリア薬（プリマキンを除く）の追加投与を行った症例であり、そのうち 2 例は熱帯熱マラリアと診断され、重症であったことからキニーネ製剤等の併用が行われたため無効とされたが、本剤投与開始後 7 日以内にマラリア原虫は消失した。残る 1 例は、投与開始前の原虫測定では熱帯熱マラリアと診断されたが、本剤投与開始後 20 日目にマラリアが再燃しその際の原虫測定では三日熱マラリアと診断されたことから、後から熱帯熱マラリアと三日熱マラリアの混合感染であったことが判明した症例であった。本剤では効果がないヒプノゾイト<sup>6)</sup>に対しアトバコン・プログアニル塩酸塩の追加投与を行ったため、全般改善度としては無効とされた。なお、ヒプノゾイトを形成する三日熱マラリア及び卵形マラリアについては、添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」の項で注意喚起済みである。

表 5 種類別のマラリア原虫の有無

評価時期	評価例数	熱帯熱	卵形	三日熱	四日熱	サル	原虫消失（割合%）
投与開始前	31	27	1	2	0	1	0
投与開始後 7 日以内	27	3 <sup>*</sup>	1 <sup>*</sup>	0	0	0	24 (88.9)
投与開始後 28 日目	5	0	0	0	0	0	5 (100)
最終評価時	28	3 <sup>*</sup>	1 <sup>*</sup>	0	0	0	25 (89.3)

各項目について例数を記載している。※：1 例は混合感染症例であり、両方のマラリア原虫として計上している。

表 6 日本人マラリア患者の全般改善度評価及び背景情報

評価時期	評価症例数		有効	無効
投与開始後 28 日目	日本人	14	12	2
	日本人以外	12	12	0
最終評価時	日本人	16	13	3
	日本人以外	15	15	0
日本人マラリア患者（16 例）の背景				
マラリア感染が疑われる渡航先（渡航歴は全例あり） （重複あり）	罹患マラリアの種類（重複あり <sup>*</sup> ）	抗マラリア薬耐性（疑い）の有無	本剤による治療の転帰	
ブルキナファソ、トーゴ（各 3 例）、ベナン、ウガンダ、タンザニア（各 2 例）、ギニア、マリ、ナイジェリア、南スーダン、モザンビーク、エチオピア、フィリピン（各 1 例）	熱帯熱マラリア 15 例、卵形マラリア、三日熱マラリア、サルマラリア各 1 例	なし：16 例	最終評価時にマラリア原虫を認めた症例はなし	

※：熱帯熱マラリアと三日熱マラリアの混合感染 1 例、熱帯熱マラリアと卵形マラリアの混合感染 1 例

<sup>4)</sup> 投与開始後 7 日以内に無性原虫が消失し、かつ 28 日目までに熱帯熱マラリア原虫が認められなかった（再燃がなかった）被験者の割合

<sup>5)</sup> 医師が患者の検査結果及び臨床症状等から治療効果を総合的に判断し、「有効」、「無効」又は「不明」の 3 段階で評価した。有効の判定基準は以下を全て満たした場合とし、いずれかを満たさない場合は無効とされた。

- ・患者の検査結果、臨床症状等から判断し、本剤投与後にマラリアの所見が消失した。
- ・本調査の観察期間中に本剤以外の抗マラリア薬（プリマキンを除く）を追加投与しなかった。
- ・本調査の観察期間中に再度マラリアの所見が認められなかった。

<sup>6)</sup> 三日熱マラリア及び卵形マラリアで認められる、マラリア原虫の休眠体

承認時に審査報告書<sup>2)</sup>にて製造販売後の情報収集が必要とされた、本剤有効成分の感受性の推移及び耐性発現状況、並びに非熱帯熱マラリア原虫（卵形マラリア、三日熱マラリア、四日熱マラリア、サルマラリア）に対する本剤の抗マラリア原虫活性及び作用機序は、表7から表11のとおりであった。再審査期間中に文献報告された熱帯熱マラリアに対する本剤の感受性調査の結果は表7のとおりであり、アルテメテル（以下、「Arm」）の活性代謝物であるジヒドロアルテミシニン（以下、「DHA」）も含めた各成分の感受性について、以下のように判断した。

- Arm：再審査期間中の報告において、感受性に大きな変動は認められなかった。
- DHA：2015年から2017年及び2018年にガーナで分離された臨床株において文献ごとの耐性カットオフ値（主に10又は12 nmol/Lとされた）を超える平均50%阻害濃度（以下、「平均IC<sub>50</sub>」）を示す株が分離された。ガーナにおいてはDHA耐性の発現状況に今後も注意する必要があるが、それ以外の地域では感受性に大きな変動は認められず、平均IC<sub>50</sub>が経年増加する傾向も認められなかった。
- ルメファントリン（以下、「Lmf」）：2012年から2013年にかけてセネガルで分離された臨床株において、文献の耐性カットオフ値150 nmol/Lを超える平均IC<sub>50</sub>を示した。当該地域の耐性発現状況については今後も注意が必要と考えるが、再審査期間中に平均IC<sub>50</sub>が経年増加する等の耐性化傾向は認められなかった。

表8から表11に示す非熱帯熱マラリア原虫に対する活性についても、報告数及び分離地域は限られるが、熱帯熱マラリア原虫に対する活性と大きく異なることはなく、感受性が維持されているものと判断した。

表7 熱帯熱マラリアに対する抗マラリア原虫活性推移

分離年	平均IC <sub>50</sub> (nmol/L)			引用文献
	Arm	DHA	Lmf	
2002-23	1.11~8.31	0.69~18.93	1.4~173.4	Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e00759-17, Malar J 2016; 15: 433 等
承認時（再審査期間中の報告と文献の重複はなし）				
1991-2014	1.00~15.1	0.585~16.3	0.51~156.8	Malar J 2009; 12: 11、Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 288-98 等

表8 三日熱マラリアに対する抗マラリア原虫活性推移

分離年	株が分離された国	平均IC <sub>50</sub> (nmol/L) (株数)			引用文献
		Arm	DHA	Lmf	
2012-13	中国—ミャンマー国境付近	2.1 (34)	2.1 (34)	—	PLoS Negl Trop Dis 2020; 14: e0008255
2015		—	1.8 (24)	—	
2016		—	1.63 (46)	—	Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e01689-16
2013-15	カンボジア	—	3.6 (57)	7.9 (34)	Malar J 2017; 16: 392
2018-19	アフリカ（渡航先：アフガニスタン）	—	0.42 (1)	—	Int J Parasitol Drugs Drug Resist 2021; 17: 5-11

表9 四日熱マラリアに対する抗マラリア原虫活性推移

分離年	株が分離された国	平均 IC <sub>50</sub> (nmol/L) (株数)			引用文献
		Arm	DHA	Lmf	
2018-19	マリ	7.19 (5) ※	—	48.6 (5) ※	J Antimicrob Chemother 2021; 76: 2079-87
2018-19	アフリカ (渡航先: コンゴ共和国、ナイジェリア、スーダン、ギニア、不明)	—	5.45 (7)	—	Int J Parasitol Drugs Drug Resist 2021; 17: 5-11

※: 異なるサイトから分離された5株それぞれの IC<sub>50</sub> 値の平均値

表10 卵形マラリアに対する抗マラリア原虫活性推移

分離年	株が分離された国	平均 IC <sub>50</sub> (nmol/L) (株数)			引用文献
		Arm	DHA	Lmf	
2018-19	アフリカ (渡航先: ナイジェリア、シエラレオネ、ガーナ、シエラレオネ及びギニア)	—	1.23 (8) ※	—	Int J Parasitol Drugs Drug Resist 2021; 17: 5-11
2019	ガーナ	—	—	58.32 (22)	Microbiol Spectr 2023; 11: e04916-22

※: *Plasmodium* (以下、「P.」) *ovale curtisi*、*P. ovale wallikeri* 及びこれらの区別が不可能であった *P. ovale* 種を含む。

表11 サルマラリアに対する抗マラリア原虫活性推移

分離年	株が分離された国	平均 IC <sub>50</sub> (nmol/L) (株数)			引用文献
		Arm	DHA	Lmf	
	実験室適応株 A1-H.1※	—	2.0	90.4	J Antimicrob Chemother 2017; 72: 3051-8
	実験室適応株 A1-H.1※	—	0.48 (2)	—	Int J Parasitol Drugs Drug Resist 2021; 17: 5-11
2018-19	東南アジア (渡航先: マレーシア)	—	1.64 (1)	—	

※: サルマラリアに対する抗マラリア原虫活性の報告が少ないため、新鮮分離株の対照として含められた。

なお、同様に製造販売後の情報収集が必要とされた非熱帯熱マラリア原虫に対する本剤の作用機序については、現在も明確にはならず、研究が続けられている。

以上の検討から、使用実態下でのマラリア患者に対する本剤の有効性について、特段の懸念はないと判断した。

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなく、再審査申請時点で対応中の事案はない。

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	安全性検討事項の定義
QT 延長	SMQ:「トルサード ド ポイント/QT 延長」(狭域)又は SOC:「心臓障害」に包含される PT
アナフィラキシー	SMQ:「アナフィラキシー反応」、「アナフィラキシー/アナフィラキシー様ショック状態」(いずれも狭域)に包含される PT
妊娠 14 週以降の妊婦に投与した場合の生殖発生毒性	SMQ:「先天性、家族性および遺伝性障害」、「妊娠、分娩合併症と危険因子(流産および死産を除く)」、「妊娠中絶および流産のリスク」、「新生児障害」、「正常妊娠の状態および転帰」、「胎児障害」(いずれも広域・狭域の別があるものは広域)に包含される PT

各リスクの定義において MedDRA を省略し、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。 MedDRA/J version 25.1