

2.7.6 個々の試験のまとめ

目 次

目 次	2
略号一覧	4
用語の定義一覧	6
1 生物薬剤学試験	7
1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験	7
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験	8
1.2.1 B2104 試験 (参考資料)	8
1.2.2 B2106 試験 (参考資料)	21
2 臨床薬物動態 (PK) 試験	32
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験	32
2.1.1 A1101 試験 (評価資料)	32
2.1.2 A020 試験 (参考資料)	41
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験	47
2.3 内因性要因を検討した PK 試験	47
2.4 外因性要因を検討した PK 試験	48
2.4.1 A2301 試験 (参考資料)	48
2.4.2 A2302 試験 (参考資料)	54
2.4.3 A027 試験 (参考資料)	63
3 臨床薬力学 (PD) 試験	77
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験	77
3.1.1 A2101 試験 (評価資料)	77
3.1.2 A022 試験 (参考資料)	93
3.1.3 A024 試験 (参考資料)	99
3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験	108
4 有効性及び安全性試験	109
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験	109
4.1.1 A025 試験 (参考資料)	109
4.1.2 A026 試験 (参考資料)	124
4.1.3 A028 試験 (参考資料)	136
4.1.4 A2412 試験 (参考資料)	151
4.1.5 A2417 試験 (参考資料)	163
4.1.6 B2303 試験 (参考資料)	178
4.1.7 AB/MO2 試験 (参考資料)	207
4.1.8 A003 試験 (参考資料)	215
4.1.9 A004 試験 (参考資料)	221

4.1.10	A008 試験 (参考資料)	230
4.1.11	A012 試験 (参考資料)	237
4.1.12	A005 試験 (参考資料)	247
4.1.13	A007 試験 (参考資料)	253
4.1.14	A010 試験 (参考資料)	260
4.1.15	A011 試験 (参考資料)	267
4.1.16	A014 試験 (参考資料)	273
4.1.17	A023 試験 (参考資料)	284
4.2	非対照試験	293
4.2.1	A2401 試験 (参考資料)	293
4.2.2	A2403 試験 (参考資料)	312
4.2.3	AB/MO1 試験 (参考資料)	330
4.2.4	A009 試験 (参考資料)	336
4.3	その他の臨床試験	343
4.3.1	A2407 試験 (参考資料)	343
4.3.2	BR01 試験 (参考資料)	356
4.3.3	A030 試験 (参考資料)	361
4.3.4	BD01 試験 (参考資料)	365
4.3.5	A006 試験 (参考資料)	370
4.3.6	B2102 試験 (参考資料)	376
4.3.7	A2102 試験 (参考資料)	385
5	死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述	398

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
ABR	auditory brainstem response	聴性脳幹反応
ACT	artemisinin-based combination therapy	artemisinin 誘導体と他剤の併用療法
Ae0-24h	amount of unchanged drug excreted into urine from time 0 to 24 hours after administration	投与後 0～24 時間までの尿中未変化体排泄量
Ae0-48h	amount of unchanged drug excreted into urine from time 0 to 48 hours after administration	投与後 0～48 時間までの尿中未変化体排泄量
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 24h)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～24 時間）
AUC0-360h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 360h)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～360 時間）
AUC0-64h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 64h)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～64 時間）
AUC0-672h	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to 675h)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～675 時間）
AUC0-t	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to t)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）
AUCinf	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BMI	body mass index	体格指数 [体重 kg/(身長 m) ²]
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Ccr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コ克蘭・マンテル・ヘンツェル
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms	—
CRF	case report form	症例報告書
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CV	coefficient of variation	変動係数 (%)
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
DHA	dihydroartemisinin	ジヒドロアルテミシニン
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FMI	final market image	市販予定製剤
G6PD	glucose 6-phosphatedehydrogenase	グルコース-6-リン酸脱水素酵素
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IMN	International Medical Nomenclature	—
ITT	intention-to-treat	—
LSE	least-squares estimate	最小二乗推定値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
NA	not applicable	該当なし
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	—
PA	primary analysis	—
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態 (学)
PP, PPS	Per protocol, Per protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	PR interval	PR 間隔
PT	preferred term	基本語
QRS	QRS interval	QRS 間隔
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett's formula	—
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	—
Δ QT	change from mean baseline QT	QT 間隔のベースラインからの変化量
Δ QTcB	change from mean baseline QTcB	QTcB 間隔のベースラインからの変化量
Δ QTcF	change from mean baseline QTcF	QTcF 間隔のベースラインからの変化量
$\Delta\Delta$ QTcB	placebo corrected change from mean baseline QTcB	Δ QTcB のプラセボ群との差
$\Delta\Delta$ QTcF	placebo corrected change from mean baseline QTcF	Δ QTcF のプラセボ群との差
Racc	accumulation ratio	累積係数
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SEM	standard error of the mean	標本平均の標準誤差
SOC	system organ class	器官別大分類

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度到達時間
WHO	World Health Organization	世界保健機関

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名の表記方法	JAN を取得している薬剤はカタカナ表記，未取得の薬剤は英語表記とした。
配合錠及び併用投与の表記方法	<ul style="list-style-type: none"> 配合錠の場合，含有する薬剤を「/」で示した。 例) アルテメテルとルメファントリンの配合錠→Arm/Lmf 錠 併用投与の場合，併用した薬剤とその用量を「+」で示した。 例) メフロキンと artesunate の併用→メフロキン+ artesunate
薬剤名の略号	<p>以下の薬剤又は併用投与は略号で示した。</p> <ul style="list-style-type: none"> アルテメテル：Arm ルメファントリン：Lmf メフロキン+ artesunate：MAS スルファドキシシンとピリメタミンの配合剤：SP

1 生物薬剤学試験

1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験

該当なし

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験

1.2.1 B2104 試験 (参考資料)

5.3.1.2-1-B2104 試験

試験の標題

A randomized, open-label, single-dose, three-period, two-sequence, crossover study to evaluate the relative bioavailability of COA566 given as dispersible tablet for oral suspension, commercial tablet formulation crushed for oral suspension and intact commercial tablet to healthy volunteers

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

S. Fitoussi, 他

治験実施医療機関

Mediscis formerly LARIME /CéMAX, 計 1 医療機関 (フランス)

試験期間

2005 年 10 月 26 日 (最初の被験者の登録日) ~
2006 年 1 月 26 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- アルテメテル/ルメファントリン (Arm/Lmf) 分散錠又は Arm/Lmf を粉砕したもの (粉砕製剤) を単回経口投与したときの Arm, Dihydroartemisinin (DHA), 及び Lmf の薬物動態を評価する。
- Arm/Lmf 分散錠又は Arm/Lmf 粉剤製剤を単回経口投与したときの Arm, DHA, 及び Lmf の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

- 分散錠, 粉砕製剤, 又は市販製剤の 3 剤型を単回経口投与したときの Arm/Lmf の安全性及び忍容性を評価する。

- Arm/Lmf 市販製剤を単回経口投与したときの Arm, DHA, 及び Lmf の薬物動態, 及び Arm/Lmf 分散錠を投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。

試験方法

本治験は、健康被験者を対象とした非盲検、ランダム化、3 期、2 投与順、クロスオーバー、単回経口投与試験である。本治験は、スクリーニング期間、各期のベースライン及び投与期、治験終了時で構成される。投与期の休薬期間は 4 週間とした。投与方法の詳細は、用量及び投与方法の項に示した。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：各投与順 24 名、計 48 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が 18～50 歳の者
- 健康被験者
- スクリーニング及び各ベースライン検査時の既往歴、診察、バイタルサイン、心電図検査及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号を [Table 1-1](#) に示す。

Table 1-1 治験薬及びロット（バッチ）番号（B2104 試験）

治験薬	剤型	含量	投与経路	ロット（バッチ）番号
Arm/Lmf 分散錠	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠 (Arm/Lmf 80/480 mg)	経口投与	X270 0805.
Arm/Lmf 市販製剤	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠 (Arm/Lmf 80/480 mg)	経口投与	041341

用量及び投与方法

各期 Day 1 の朝（07:30～09:30）に FDA 標準高脂肪食を摂取し、その直後（5 分以内）に投与順序 A 及び B に従い（[Table 1-2](#)），Arm/Lmf 市販製剤× 4 錠，Arm/Lmf 粉砕製剤× 4 錠，又は Arm/Lmf 分散錠× 4 錠を単回経口投与した。

Table 1-2 投与順序 (B2104 試験)

投与順序	第 1 期	休薬期	第 2 期	休薬期	第 3 期
A (n=24)	1	4 週間	2	4 週間	3
B (n=24)	2	4 週間	1	4 週間	3

投与 1 : Arm/Lmf 分散錠, 投与 2 : Arm/Lmf 粉碎製剤, 投与 3 : Arm/Lmf 市販製剤
Source : B2104 試験-Table 9-1

投与（観察）期間

本試験の検査・観察スケジュールをTable 1-3に示す。

Table 1-3 検査・観察スケジュール（B2104 試験）

手順	スクリーニング	ベースライン	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	EOS
説明と同意	X														
病歴	X	X													
適格性	X	X													
バイタルサイン ¹	X	X	X												X
診察	X	X													
心電図 ²	X	X	X	X	X										X
安全性臨床検査 ⁴	X	X													X
薬物濃度評価 ³			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Source: B2104 試験-Table 9-2

¹ バイタルサイン - 血圧／脈拍：スクリーニング，Day -1，Day 1（投与前）及び投与後 24，48 時間，及び試験終了時に測定する。

² 心電図は Day -1，Day 1（投与前）及び投与後 2，8，10，12，24，36，48 時間，及び試験終了時に測定する。

³ Arm 及び DHA 用採血：投与前及び投与後 0.5，0.75，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，16，24，36 及び 48 時間

Lmf 用採血：投与前及び投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，5，6，8，10，12，16，24，36，48，72，96，120，168，216 及び 264 時間

⁴ 安全性臨床検査：スクリーニング，Day -1，及び投与後 24，48，72，96 及び 120 時間，及び試験終了時

EOS = 試験終了

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 身体的検査, 心電図

PK

- Arm/Lmf の単回経口投与後に, Arm, DHA, 及び Lmf の血漿中濃度を測定し, 以下の PK パラメータを算出した。
- AUC_{0-t}, AUC_{inf}, T_{max}, C_{max}, T_{1/2}

PD

- 該当なし

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団 (SAF) : 治験薬を 1 回以上投与され, 治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団: 評価可能な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

(2) 有効性

- 該当なし

(3) 安全性

- 有害事象: 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を使用した。また, 有害事象の日本語訳には, 標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類 (SOC) を, 事象名には基本語 (PT) を用いた。有害事象は, 投与別に, 発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を被験者別に示した。
- 臨床検査: 基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また, 記述統計量を投与別, Visit 別に示した。
- バイタルサイン: 基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また, 記述統計量を被験者別, Visit 別に示した。
- 心電図: 基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。定量的な心電図変数について記述統計量を評価時点別及び投与別に示した。

(4) PK

- Arm, DHA, 及び Lmf の PK パラメータを全健康被験者について要約した。なお、要約の際、定量下限未満の値は 0 として扱った。

主要比較

分散錠 vs. 粉砕製剤

- Lmf, Arm, 及び DHA の対数変換した AUC_{0-t}, AUC_{inf} 及び C_{max} について、線形混合モデルを用いて解析した。投与順序 (A 及び B), 投与期 (1, 2), 及び投与薬剤 (分散錠及び粉砕製剤) を固定効果とし、投与順序ごとに割り付けた被験者を変量効果として考慮した。
- 分散錠と粉砕製剤の比の点推定値及び 90%信頼区間は、線形混合モデルの解析から得られた対数平均の差を逆変換することにより算出した。生物学的同等性の評価には、点推定値及び幾何平均の比の 90%信頼区間を用いた。

副次比較

分散錠 vs. 市販製剤

- Lmf, Arm, 及び DHA の対数変換した AUC_{0-t}, AUC_{inf} 及び C_{max} について、線形混合モデルを用いて解析した。投与順序 (A 及び B), 投与期 (1, 2, 3), 及び投与薬剤 (分散錠及び市販製剤) を固定効果とし、投与順序ごとに割り付けた被験者を変量効果として考慮した。
- 分散錠と市販製剤の比の点推定値及び 90%信頼区間は、線形混合モデルの解析から得られた対数平均の差を逆変換することにより算出した。生物学的同等性の評価には、点推定値及び幾何平均の比の 90%信頼区間を用いた。

試験成績

被験者の内訳

健康被験者 48 名が試験に組入れられ、すべての被験者が試験を完了した。

人口統計学的特性及びその他の特性

全体で被験者の平均年齢は 33.1 歳、身長及び体重の平均値はそれぞれ 169.2 cm, 68.26 kg であった。平均 BMI は 23.793 kg/m² であった (Table 1-4)。性別は女性が 45.8% (22/48), 男性が 54.2% (26/48) であった。人種は 97.9% (47/48) が白人であった。

Table 1-4 主な人口統計学的特性及びその他の特性 (B2104 試験)

		投与順序 A N=24	投与順序 B N=24	合計 N=48
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	33.0 (9.21)	33.2 (6.27)	33.1 (7.80)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	170.3 (9.64)	168.1 (7.85)	169.2 (8.77)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	69.94 (9.676)	66.59 (9.761)	68.26 (9.762)
BMI (kg/m ²)	平均値 (標準偏差)	24.085 (2.3023)	23.502 (2.5656)	23.793 (2.4294)
性別	女性	10 (41.7 %)	12 (50.0 %)	22 (45.8%)
n (%)	男性	14 (58.3 %)	12 (50.0 %)	26 (54.2%)
人種	白人	24 (100.0 %)	23 (95.8 %)	47 (97.9%)
	その他		1 (4.2 %)	1 (2.1%)

Source : B2104 試験-Table 11-1

投与順序 A: 分散錠/粉砕製剤/ 市販製剤

投与順序 B: 粉砕製剤 /分散錠/ 市販製剤

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

すべての被験者が市販製剤, 粉砕製剤, 及び分散錠 Arm/Lmf 20/120 mg×4 錠を単回経口投与された。

(2) 有害事象

1) 有害事象

グループ別の有害事象発現被験者数, 及び発現率をTable 1-5に示す。

治験中に被験者 48 名中 32 名 (66.7%) で 75 件の有害事象が発現した。1 件が重度, 35 件が中等度, 39 件が軽度の有害事象であった。重度の有害事象は「膀胱炎」であったが, 治験薬との関連は否定された。

Table 1-5 グループ別の有害事象発現被験者数, 発現率 (B2104 試験, SAF)

器官分類 基本語	分散錠 N=48		粉碎製剤 N=48		市販製剤 N=48	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
- 全器官						
- 合計	22	(45.8)	24	(50.0)	4	(8.3)
胃腸障害						
- 合計	8	(16.7)	7	(14.6)	2	(4.2)
上腹部痛	2	(4.2)	2	(4.2)	1	(2.1)
下痢	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
放屁	0	(0.0)	3	(6.3)	0	(0.0)
悪心	4	(8.3)	2	(4.2)	0	(0.0)
歯痛	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(2.1)
嘔吐	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
- 合計	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症						
- 合計	9	(18.8)	8	(16.7)	0	(0.0)
膀胱炎	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
齲歯	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
麦粒腫	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
咽頭炎	4	(8.3)	3	(6.3)	0	(0.0)
鼻炎	4	(8.3)	2	(4.2)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
傷害, 中毒, および処置合併症						
- 合計	1	(2.1)	1	(2.1)	0	(0.0)
関節捻挫	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
処置後めまい	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害						
- 合計	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害						
- 合計	10	(20.8)	15	(31.3)	2	(4.2)
頭痛	9	(18.8)	15	(31.3)	2	(4.2)
緊張性頭痛	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害						
- 合計	2	(4.2)	1	(2.1)	0	(0.0)
咳嗽	1	(2.1)	1	(2.1)	0	(0.0)
鼻出血	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source : B2104 試験-Table 14.3.1-1.1

N = 投与群の被験者数

n = 1 件以上の有害事象がある被験者数

治験薬の初回投与時又は投与後に発現した有害事象のみを含めた。

同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は, 1 名として集計した。

同一被験者に同一の SOC で複数の異なる有害事象が発現した場合は, SOC の合計欄では 1 名と集計した。

同一被験者に発現した有害事象が次の期間まで継続した場合は, 発現した期間のみで集計した。

(3) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象の報告はなかった。

(4) 投与中止に至った有害事象

本試験では、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

(5) 臨床検査、バイタルサイン及び心電図

試験中に臨床検査、バイタルサイン、又は心電図に臨床的に重要な変化はなかった。

PK/PD の結果

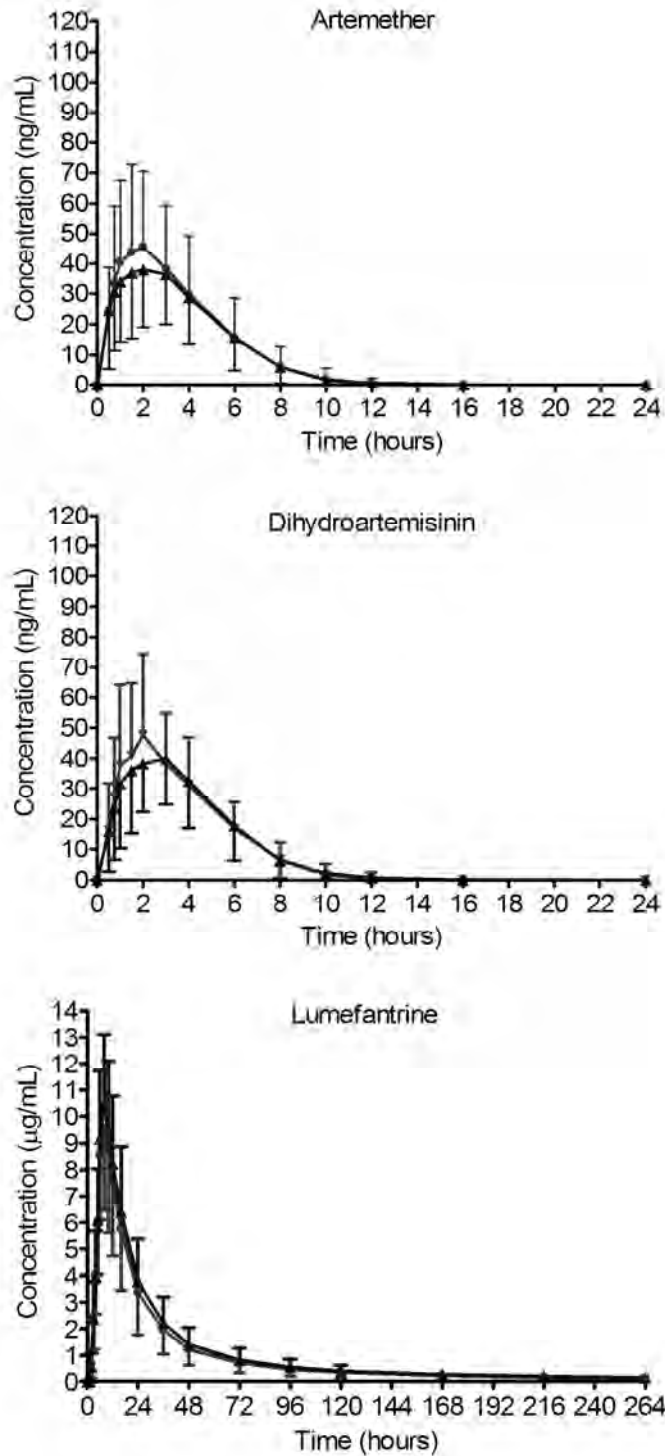
Arm/Lmf の分散錠、粉砕製剤、又は市販製剤を単回経口投与したときの各成分 (Arm, DHA, Lmf) の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 1-1 及びFigure 1-2に、PK パラメータをTable 1-6に、その統計解析結果をTable 1-7及びTable 1-8に示す。

分散錠を投与したとき、各成分 (Arm, DHA, Lmf) の AUC の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも粉砕製剤と比較して生物学的同等性の範囲内 (0.80~1.25) であった。分散錠に対する Arm, DHA, Lmf の相対的バイオアベイラビリティは、AUC_{inf} の推定値に基づき、それぞれ 94%、105%、90%であった。

分散錠を投与したとき、DHA と Lmf の C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、いずれも粉砕製剤と比較して生物学的同等性の基準 (0.80~1.25) の範囲内であった。Arm の C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、1.06~1.29 で生物学的同等性の基準を満たさなかった。

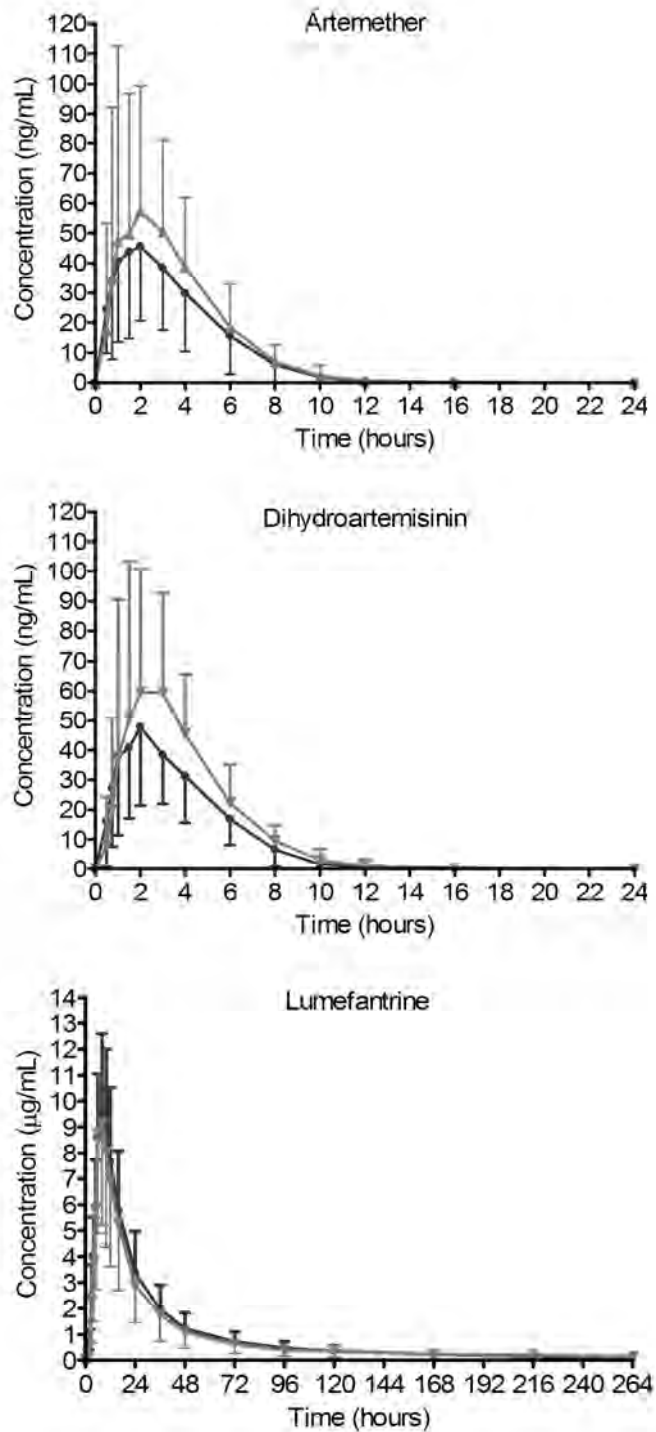
分散錠を投与したとき、各成分 (Arm, DHA) の AUC 及び C_{max} の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、市販製剤と比較していずれも生物学的同等性の基準を満たさなかった。

Figure 1-1 分散錠及び粉砕製剤の血漿中濃度-時間推移



Source : B2104 試験-Figure 11-1, 平均値 ± 標準偏差, ● 分散錠; ▲ 粉砕製剤

Figure 1-2 分散錠及び市販製剤の血漿中濃度-時間推移



Source : B2104 試験-Figure 11-2, ● 分散錠; ▲ 市販製剤

Table 1-6 分散錠, 粉碎製剤, 及び市販製剤を投与したときの Arm, DHA, Lmf の PK パラメータ (B2104 試験)

	分散錠 (n=48)	粉碎製剤 (n=48)	市販製剤 (n=48)
Arm			
Cmax(ng/mL)	58.4 ± 32.2	48.0 ± 22.2	83.8 ± 59.7
Tmax* (h)	2.00 (0.50, 6.00)	2.00 (0.50, 6.00)	2.00 (0.75, 6.00)
AUC0-t (ng·h/mL)	208 ± 113	195 ± 93	259 ± 150
AUCinf (ng·h/mL)	281 ± 120 (n=24)	261 ± 116 (n=20)	330 ± 158 (n=33)
T1/2 (h)	2.20 ± 1.54 (n=29)	2.71 ± 2.16 (n=25)	2.25 ± 1.90 (n=36)
DHA			
Cmax(ng/mL)	57.3 ± 24.9	50.0 ± 18.9	90.4 ± 48.9
Tmax* (h)	2.00 (0.75, 6.00)	2.50 (1.00, 8.00)	2.00 (0.75, 6.00)
AUC0-t (ng·h/mL)	206 ± 81	199 ± 84	285 ± 98
AUCinf (ng·h/mL)	266 ± 80 (n=26)	261 ± 84 (n=25)	326 ± 103 (n=38)
T1/2 (h)	2.07 ± 0.88 (n=28)	2.19 ± 1.10 (n=27)	2.25 ± 1.46 (n=39)
Lmf			
Cmax(μg/mL)	9.9 ± 3.0	10.8 ± 2.8	9.8 ± 4.2
Tmax* (h)	8.00 (6.00, 12.00)	8.00 (6.00, 12.02)	8.00 (5.00, 12.00)
AUC0-t (μg·h/mL)	262 ± 107	291 ± 106	243 ± 117
AUCinf (μg·h/mL)	279 ± 106 (n=46)	316 ± 119 (n=47)	281 ± 133 (n=40)
T1/2 (h)	118 ± 55 (n=46)	115 ± 32 (n=47)	119 ± 51 (n=41)

Source: B2104 試験-Table 11-2, 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値 (最小値, 最大値)

Table 1-7 分散錠と粉碎製剤の PK パラメータの比較

	幾何平均値		幾何平均値の比	
	分散錠	粉碎製剤	推定値	90%信頼区間
Arm				
AUCinf(ng·h/mL)	230.26	246.26	0.94	0.86~1.02
AUC0-t (ng·h/mL)	179.59	174.64	1.03	0.94~1.13
Cmax (ng/mL)	50.89	43.57	1.17	1.06~1.29
DHA				
AUCinf(ng·h/mL)	250.89	238.63	1.05	0.99~1.11
AUC0-t (ng·h/mL)	186.59	180.64	1.03	0.93~1.15
Cmax (ng/mL)	52.70	46.37	1.14	1.04~1.24
Lmf				
AUCinf(μg·h/mL)	264.57	295.27	0.90	0.85~0.95
AUC0-t (μg·h/mL)	243.40	274.29	0.89	0.84~0.94
Cmax (μg/mL)	9.52	10.47	0.91	0.86~0.96

Source: B2104 試験-Table 14.2-1.1

Table 1-8 分散錠と市販製剤の PK パラメータの比較

	幾何平均値		幾何平均値の比	
	分散錠	市販製剤	推定値	90%信頼区間
Arm				
AUCinf(ng·h/mL)	225.25	282.22	0.80	0.71~0.90
AUC0-t (ng·h/mL)	179.59	224.03	0.80	0.73~0.88
Cmax (ng/mL)	50.89	69.69	0.73	0.65~0.82
DHA				
AUCinf(ng·h/mL)	243.33	311.44	0.78	0.72~0.84
AUC0-t (ng·h/mL)	186.59	270.81	0.69	0.62~0.77
Cmax (ng/mL)	52.70	80.54	0.65	0.58~0.73
Lmf				
AUCinf(μg·h/mL)	265.28	251.09	1.06	0.96~1.16
AUC0-t (μg·h/mL)	243.40	217.33	1.12	1.02~1.23
Cmax (μg/mL)	9.52	8.92	1.07	0.97~1.18

Source: B2104 試験-Table 14.2-1.2

1.2.2 B2106 試験 (参考資料)

5.3.1.2-2-B2106 試験

試験の標題

A randomized, open-label, single-dose, three-period, six sequence crossover study of Coartem® to evaluate the bioequivalence between the dispersible tablet manufactured at Suffern [batch #: F0003], the dispersible tablet from a scale up batch [batch #: X0005] (similar to the batch used in Novartis clinical studies) and the commercial tablet crushed for oral suspension [batch #: F0350], in sixty healthy volunteers

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

E. Hancox, et al

治験実施医療機関

Chiltern Clinical Research Unit (CCRU), MDS Pharma Services, 計 2 医療機関 (イギリス)

試験期間

2008 年 1 月 5 日 (最初の被験者の登録日) ~
2008 年 7 月 2 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- Arm/Lmf 分散錠の Suffern バッチ [batch # F0003] 及びスケールアップバッチ [batch # X0005] の生物学的同等性を検討する。
- Arm/Lmf 分散錠の Suffern バッチ [batch # F0003] 及び粉碎製剤 [batch # F0350] の生物学的同等性を検討する。
- Arm/Lmf 分散錠のスケールアップバッチ [batch # X0005] 及び粉碎製剤 [batch # F0350] の生物学的同等性を検討する。

副次目的

- 分散錠 Suffern バッチ [batch # F0003], スケールアップバッチ [batch # X0005], 又は粉碎製剤 [batch # F0350], の 3 つの異なる剤型を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

- 粉碎製剤を投与したときの Arm, DHA, Lmf 及び desbutyl-Lmf の尿中排泄を探索的に検討する。

試験方法

本治験は、健康被験者を対象とした、非盲検、ランダム化、3 期、6 投与順、クロスオーバー、単回投与試験である。本治験は、スクリーニング期間、各期のベースライン及び投与期、治験終了時で構成される。投与期の休薬期間は 5 週間とした。

目標被験者数

目標被験者数：60 名

目標完了例数：50 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢 18～50 歳，男女の健康被験者
- 女性被験者は閉経後（2 年以上）又は不妊手術から 6 ヶ月経過していること
- スクリーニング及び各ベースライン検査時の既往歴，診察，バイタルサイン，ECG 検査及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者
- 文書により同意を取得した者

治験薬，用量及び投与方法，ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号を [Table 1-1](#) に示す。

Table 1-1 治験薬及びロット（バッチ）番号（B2106 試験）

治験薬	剤型	含量	投与経路	ロット（バッチ）番号
Arm/Lmf 分散錠 (Suffern バッチ)	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠 (Arm/Lmf 80/480 mg)	経口投与	F0003
Arm/Lmf 分散錠 (スケールアップバ ッチ)	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠 (Arm/Lmf 80/480 mg)	経口投与	X0005
Arm/Lmf 市販製剤 (粉碎製剤)	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠 (Arm/Lmf 80/480 mg)	経口投与	F0350

用量及び投与方法

各期 Day 1 の朝（08:30～09:30）に FDA 標準高脂肪食を摂取し，その直後（5 分以内）に投与順序 A～F に従い（[Table 1-2](#)），各製剤 4 錠を単回経口投与した。

Table 1-2 投与順序

投与順序	第 1 期	休薬期	第 2 期	休薬期	第 3 期
A	1	5 週間	2	5 週間	3
B	1	5 週間	3	5 週間	2
C	2	5 週間	1	5 週間	3
D	2	5 週間	3	5 週間	1
E	3	5 週間	1	5 週間	2
F	3	5 週間	2	5 週間	1

投与 1 : Suffern バッチ [batch # F0003], 投与 2 : スケールアップバッチ [batch # X0005], 投与 3 : 粉碎製剤 [batch # F0350]

Source : B2106 試験-Table 9-1

本試験の検査・観察スケジュールを [Table 1-3](#) に示す。

Table 1-3 検査・観察スケジュール (B2106 試験)

Study phase	Screening	Baseline	Treatment Periods 1 - 3																								Study Completion
¹ Visit Numbers, Period 1	Visit 1	Visit 2	Visit 3												Visit 4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	Visit 777					
Period 2		Visit 11	Visit 12												Visit 13	V14	V15	V16	V17	V18	V19						
Period 3		Visit 20	Visit 21												Visit 22	V23	V24	V25	V26	V27	V28						
Day	D -21 to -2	Day-1	Day 1												Day 2	D3	D4	D6	D7	D9	D11						
Time (h)			predose	0	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24	36	48	72	120	168	216	264		
Inclusion /Exclusion criteria	X	X ²																									
Relevant med. History/Current med. conditions	X	X ²																									
Demography	X																										
Pregnancy test	X	X																							X		
Physical examination	X	X																							X		
Hepatitis and HIV screen	X																										
Alcohol test, Drug screen,	X	X																									
Meal record											Xa			Xb		Xc											
Drug administration record				X																							
Study completion information																									X		
Comments	As required																										
Vital signs and body measurements																											
Body height	X																										
Body weight	X	X																							X		
Body temperature	X	X																							X		
Blood pressure / Pulse rate	X ³	X ³	X						X				X	X			X	X							X		
ECG evaluation	X	X	X						X					X			X								X		
Hematology, Blood chemistry, including LFT's	X	X																							X		
Urinalysis	X	X																							X		
Adverse Events	As required																										
Concomitant meds/Therapies	As required																										
PK blood collection																											
Artemether & dihydroartemisinin		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Lumefantrine		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urine Sample Collection (20 mL)																											
Artemether & dihydroartemisinin		X																									
Lumefantrine & desbutyl-lumefantrine		X																									

¹ Visit structure given for internal programming purpose only
² Review of Inclusion and exclusion criteria and current medical conditions is required at baseline evaluation.
³ Standing and supine blood pressure and pulse measurements required.
⁴ Ambulatory samples. Subjects are in-house for 48h post dose only

a = lunch
b = large snacks
c = dinner

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 身体的検査, 心電図

PK

- Arm/Lmf の各製剤を単回経口投与後に, Arm, DHA, 及び Lmf の血漿中濃度を測定し, 以下の PK パラメータを算出した。
 - AUClast, AUCinf, Tmax, Cmax, T1/2
- Arm/Lmf 粉砕製剤を単回経口投与後に, Arm, DHA, Lmf, 及び desbutyl-Lmf の尿中濃度を測定し, Ae0-48h を算出した。

PD

- 該当なし

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団 (SAF) : 治験薬を 1 回投与され, 治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団 : 評価可能な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

(2) 有効性

- 該当なし

(3) 安全性

- 有害事象 : 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を使用した。また, 有害事象の日本語訳には, 標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類 (SOC) を, 事象名には基本語 (PT) を用いた。有害事象は, 治験薬との関連別, 及び重症度別に, 発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を被験者別に示した。
- 臨床検査 : 基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また, 記述統計量を, 被験者別に示した。
- バイタルサイン : 基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また, 記述統計量を被験者別に示した。

- 心電図：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また、記述統計量を被験者別に示した。

(4) PK

- Arm, DHA, 及び Lmf の PK パラメータを全健康被験者について要約した。なお、要約の際、定量下限未満の値は 0 として扱った。
- Arm, DHA, 及び Lmf の対数変換した C_{max}, AUC_{last}, 及び AUC_{inf} について、線形混合モデルを用いて解析した。投与順序 (A~F), 投与期 (1, 2, 3), 及び投与薬剤を固定効果とし、投与順序ごとに割り付けた被験者を変量効果として考慮した。比の点推定値及び 90% 信頼区間は、線形混合モデルの解析から得られた対数平均の差を逆変換することにより算出した。点推定値及び幾何平均の比の 90% 信頼区間が、生物学的同等性の判定基準 (0.8~1.25) の範囲内であったとき、両製剤は生物学的に同等であると判定した。
 1. Suffern バッチ [batch # F0003] 及びスケールアップバッチ [batch # X0005] の生物学的同等性
 2. Suffern バッチ [batch # F0003] 及び粉碎製剤 [batch # F0350] の生物学的同等性
 3. スケールアップバッチ [batch # X0005] 及び粉碎製剤 [batch # F0350] の生物学的同等性
- 尿中濃度については記述的に解析した。

試験成績

被験者の内訳

健康被験者 58 名が試験に組入れられ、そのうち 50 名の被験者が試験を完了した。試験を中止した被験者の内訳は、有害事象 1 名、臨床検査値異常 1 名、試験実施計画書の逸脱 3 名、同意撤回 3 名であった。

人口統計学的特性及びその他の特性

全体で被験者の平均年齢は 31.6 歳、身長及び体重の平均値はそれぞれ 176.8 cm, 77.43 kg であった。平均 BMI は 24.708 kg/m² であった (Table 1-4)。性別は女性が 3.4% (2/58), 男性が 96.6% (56/58) であった。人種は 94.8% (55/58) 白人であった。

Table 1-4 主な人口統計学的特性及びその他の特性 (B2106 試験)

投与順序		A N=10	B N=11	C N=9	D N=10	E N=8	F N=10	合計 N=58
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	30.1 (7.95)	34.2 (8.04)	30.6 (10.24)	31.4 (8.85)	31.6 (11.73)	31.6 (10.42)	31.6 (9.18)
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	177.0 (8.33)	176.0 (6.91)	177.7 (8.31)	173.6 (9.12)	177.8 (5.65)	179.3 (7.35)	176.8 (7.61)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	78.78 (8.312)	78.80 (7.577)	77.56 (13.492)	72.14 (9.977)	81.18 (8,885)	76.75 (11.492)	77.43 (10.022)
BMI (kg/m ²)	平均値 (標準偏差)	25.136 (1.8074)	25.455 (2.1530)	24.458 (2.7328)	23.831 (1.2464)	25.646 (2.0398)	23.807 (2.7678)	24.708 (2.2122)
性別 n (%)	男性	10 (100.0%)	11 (100.0%)	8 (88.9%)	9 (90.0%)	7 (87.5%)	10 (100.0%)	56 (96.6%)
	女性			1 (11.1%)	1 (10.0%)	1 (12.5%)		2 (3.4%)
人種	白人	9 (90.0%)	11 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (90.0%)	8 (100.0%)	9 (90.0%)	55 (94.8%)
	黒人						1 (10.0%)	1 (1.7%)
	その他	1 (10.0%)			1 (10.0%)			2 (3.4%)

Source : B2106 試験-Table 11-1

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

(1) 有害事象

グループ別の主な有害事象発現被験者数及び発現率 (>5% いずれかの投与群において) を Table 1-5に示す。すべての有害事象は治験薬と関連がないと判定された。

Table 1-5 グループ別の主な有害事象発現被験者数及び発現率 (B2106 試験, SAF)

器官分類 基本語	Suffern バッチ N=55		スケールアップバ ッチ N=52		粉碎製剤 N=52	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
- 全器官						
- 合計	15	(27.3)	12	(23.1)	14	(26.9)
胃腸障害						
- 合計	4	(7.3)	1	(1.9)	2	(3.8)
下腹部痛	1	(1.8)	0	(0.0)	1	(1.9)
上腹部痛	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	2	(3.6)	1	(1.9)	1	(1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態						
- 合計	3	(5.5)	2	(3.8)	1	(1.9)
カテーテル留置部位疼痛	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
疲労	2	(3.6)	1	(1.9)	1	(1.9)
異常感	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
体温変動感	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害						
- 合計	6	(10.9)	2	(3.8)	8	(15.4)
浮動性めまい	2	(3.6)	1	(1.9)	1	(1.9)
頭痛	5	(9.1)	1	(1.9)	6	(11.5)
錯感覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
- 合計	5	(9.1)	4	(7.7)	1	(1.9)
咳嗽	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
呼吸困難	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻腔腫瘍	0	(0.0)	1	(1.9)	0	(0.0)
鼻閉	1	(1.8)	2	(3.8)	0	(0.0)
咽喉頭疼痛	2	(3.6)	3	(5.8)	1	(1.9)
鼻漏	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source : B2106 試験-Table 12-2

N = 投与群の被験者数, n = 当該カテゴリ内で 1 件以上の有害事象がある被験者数

治験薬の初回投与時又は投与後に発現した有害事象のみを含めた。

ある有害事象が同一被験者に複数回発現した場合は、有害事象カテゴリで 1 件と数える。同一器官分類、同一投与の中で複数の有害事象が発現した被験者は、合計の欄で 1 回のみ数える。

(2) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

「鼻腔腫瘍」が重篤な有害事象として判定されたが、治験薬との関連は否定された。

(3) 投与中止に至った有害事象

「鼻腔腫瘍」により1名が投与中止に至った。

(4) 臨床検査, バイタルサイン及び心電図

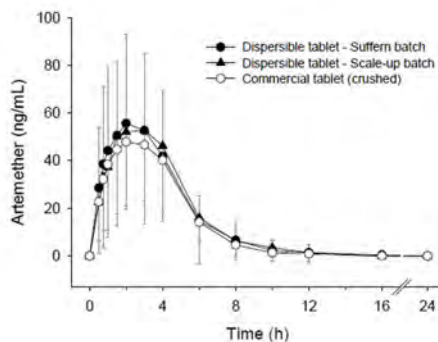
1名を除き、試験中に臨床検査, バイタルサイン, 又は心電図に臨床的に重要な変化はなかった。3期の投与前にPRの延長が認められたが、投与後2時間には正常値に回復した。

PK/PDの結果

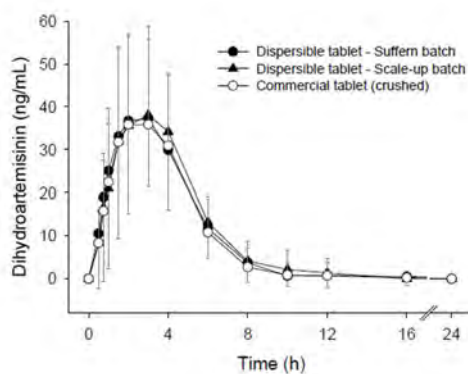
Arm/Lmfの分散錠 (Suffern バッチ, スケールアップバッチ), 及び粉碎製剤を単回投与したときの各成分 (Arm, DHA, Lmf) の平均血漿中濃度 - 時間推移をFigure 1-1に, PK パラメータをTable 1-6に, その統計解析結果をTable 1-7に示す。

Figure 1-1 分散錠 (Suffern バッチ, スケールアップバッチ) 及び粉碎製剤の血漿中濃度 - 時間推移

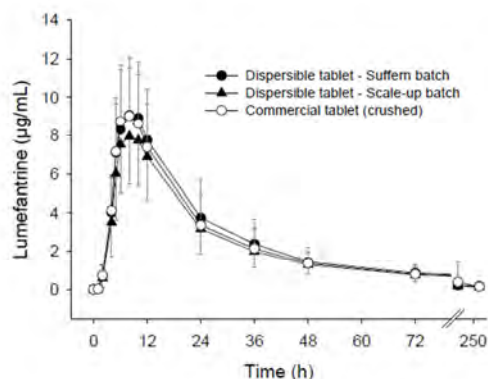
Arm



DHA



Lmf



平均値 +/- 標準偏差, ● 分散錠 (Suffern バッチ), ▲ 分散錠 (スケールアップバッチ), ○ 粉碎製剤
Source :B2106 試験 Figure 11-1~3.

Table 1-6 分散錠 (Suffern バッチ, スケールアップバッチ) 及び粉碎製剤を投与したときの Arm, DHA, Lmf の PK パラメータ (B2106 試験)

Arm	分散錠 (Suffern バッチ) (n=54)	分散錠 (スケールアップバッチ) (n=50)	粉碎製剤(n=50)
DHA	(n=54)	(n=50)	(n=50)
Cmax(ng/mL)	73.3 ± 39.5 (54%)	72.7 ± 38.4 (53%)	67.4 ± 35.5 (53%)
Tmax* (h)	2.02 [0.50-4.02]	2.98 [0.50-4.02]	2.05 [0.52-4.07]
AUClast(ng·h/mL)	263 ± 142 (54%)	263 ± 124 (47%)	229 ± 136 (59%)
AUCinf(ng·h/mL)	308 ± 130 (42%) (n=42)	307 ± 112 (37%) (n=38)	269 ± 115 (43%) (n=32)
T1/2 (h)	2.0 ± 1.0 (53%) (n=46)	2.4 ± 2.9 (121%) (n=41)	1.9 ± 1.6 (86%) (n=36)
Lmf	(n=55)	(n=52)	(n=52)
Cmax(µg/mL)	10.2 ± 3.08 (30%)	8.81 ± 2.43 (28%)	10.0 ± 2.57 (26%)
Tmax* (h)	8.00 [4.98-24.02]	8.00 [5.98-12.02]	8.00 [4.98-24.02]
AUClast(µg·h/mL)	295 ± 107 (36%)	257 ± 80.4 (31%)	280 ± 93.2 (33%)
AUCinf(µg·h/mL)	321 ± 122 (38%) (n=52)	277 ± 88.8 (32%) (n=49)	308 ± 97.9 (32%) (n=47)
T1/2 (h)	125 ± 58.7 (47%)	112 ± 35.0 (31%) (n=50)	117 ± 48.3 (41%) (n=47)

Source: B2106 試験 - Table 11-2 平均値 ± 標準偏差 (CV%), *: 中央値 [最小値- 最大値]

Table 1-7 分散錠 (Suffern バッチ, スケールアップバッチ) と粉砕製剤の PK パラメータの比較

	幾何平均値の比 (90%信頼区間)		
	Suffern バッチ vs スケールアップバッチ	Suffern バッチ vs. 粉砕製剤	スケールアップバッチ vs 粉砕製剤
Arm			
Cmax (ng/mL)	0.96 (0.85, 1.07)	1.03 (0.92, 1.16)	1.08 (0.96, 1.21)
AUClast (ng·h/mL)	0.95 (0.85, 1.05)	1.13 (1.01, 1.25)	1.19 (1.07, 1.33)
AUCinf (ng·h/mL)	0.94 (0.86, 1.02)	1.14 (1.03, 1.25)	1.21 (1.10, 1.32)
DHA			
Cmax (ng/mL)	0.96 (0.86, 1.08)	1.00 (0.89, 1.13)	1.04 (0.93, 1.17)
AUClast (ng·h/mL)	0.94 (0.85, 1.03)	1.12 (1.01, 1.23)	1.19 (1.08, 1.32)
AUCinf (ng·h/mL)	0.89 (0.81, 0.97)	1.00 (0.91, 1.10)	1.12 (1.02, 1.24)
Lmf			
Cmax (µg/mL)	1.15 (1.08, 1.23)	1.01 (0.95, 1.08)	0.88 (0.82, 0.94)
AUClast (µg·h/mL)	1.13 (1.06, 1.21)	1.04 (0.98, 1.11)	0.92 (0.86, 0.98)
AUCinf (µg·h/mL)	1.14 (1.07, 1.21)	1.05 (0.98, 1.12)	0.92 (0.86, 0.98)

Source: B2106 試験 - Table 11-3, 4, 5

尿中排泄

粉砕製剤を単回投与した被験者のうち 16 名の被験者の Arm, Lmf 及び DHA の尿中濃度を測定した。

Arm 及び Lmf は検出限界以下であり、測定できなかった。Lmf が検出できなかったことから、desbutyl-Lmf は測定しなかった。

9 名の被験者において、投与後 0~4 時間及び投与後 4~8 時間の検体から DHA が測定された。Ae0-48h の個別値の最大値は 7.39 µg であり、Arm の初回総投与量 (80 mg) の 0.01% 以下であった。

2 臨床薬物動態 (PK) 試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 A1101 試験 (評価資料)

5.3.3.1-1-A1101 試験

試験の標題

An open-label, single dose study to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of COA566 in Japanese healthy subjects

治験依頼者

ノバルティスファーマ

治験責任医師

■■■■■■■■■■

治験実施医療機関

2015 年 5 月 29 日 (最初の被験者の登録日) ~
2015 年 6 月 23 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 日本人健康男性被験者を対象に, Arm/Lmf を単回経口投与したときの薬物動態を評価する

副次目的

- 日本人健康男性被験者を対象に, Arm/Lmf を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を確認する

試験方法

本治験は, 日本人健康男性被験者を対象とする食後投与の非盲検, 単回経口投与試験である。
本治験はスクリーニング期, ベースライン評価, 治験薬投与日, 及び治験薬投与後の 11 日間の観察期間, 及び治験終了時で構成される。

目標被験者数

組入れ被験者数：12名

完了被験者数：12名

被験者数設定の根拠

被験者数は安全性の観点から設定した。本剤を服用する被験者数が12名である場合、少なくとも1名の被験者で有害事象が認められる確率（有害事象発現率17%の検出確率）は89%以上と算出した。少なくとも1名の被験者で有害事象が認められる確率（有害事象発現率12.5%の検出確率）は80%以上と算出された。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が20歳以上45歳以下の者
- 健康な日本人成人男性
- スクリーニング及び各ベースライン検査時の既往歴、診察、バイタルサイン、ECG検査及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者
- 体重50～100kgの範囲にある者

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号をTable 2-1に示す。

Table 2-1 治験薬及びロット（バッチ）番号（A1101試験）

治験薬	剤型	含量	投与経路	ロット（バッチ）番号
Arm/Lmf	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	経口投与	K0009

Source: A1101試験-Table 9-1

用量及び投与方法

被験者は10時間以上絶食後の朝（Day 1）に、朝食（米国食品医薬品局推奨の高脂肪食に準じたメニュー、940 kcal、脂質53%）をとり、その直後（5分以内）に本剤4錠を水とともに服用した。

用法用量の設定根拠

海外で市販されている用法・用量の一回投与量 Arm/Lmf 20/120 mg × 4錠（Arm/Lmf 80/480 mg）を、本治験の単回投与量とした。

Arm 及び Lmf は主に CYP3A4/5 により代謝される。CYP3A4/5 の遺伝子多型が薬物動態の民族差に影響を与えるとの報告がないことから、本剤を投与においても日本人被験者と外国人被験者で同様の曝露量が期待でき、良好な認容性が得られると考えられた。

投与（観察）期間

本試験の検査・観察スケジュールを[Figure 2-1](#)に示す。

Figure 2-1 検査・観察スケジュール (A1101 試験)

	スクリーニング	ベースライン	投与期																				治験終了時評価*	治験終了後フォローアップ			
			Day 1																	D2	D3	D4			D6	D8	D10
Visit 番号	1	2	3																	4	5	6	7	8	9	777	
Day	D-21 to -2	Day -1	Day 1																	D2	D3	D4	D6	D8	D10	D12	D42
時間 (h)			pre	0	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24	36	48	72	120	168	216	264		
同意取得	X																										
スクリーニング記録	X																										
選択/除外基準	X	S																									
既往歴/合併症	X	X																									
人口統計学的特性	X																										
診察	S	S																			S						S*
肝炎, HIV, 梅毒検査, 結核検査	S																										
アルコール, 尿中薬物, コチニン検査	S	S																									
割り付け				X																							
食事の記録		S	X	S																							
治験薬投与記録			X																								
バイタルサイン																											
身長	X																										
体重	X	X																								X*	
体温	X	X	X														X			X		X				X*	
血圧/脈拍数	X ¹	X ¹	X				X		X		X			X			X			X		X				X*	
ECG 評価	X	X	X										X		X		X									X*	

	スクリーニング	ベースライン	投与期																								治験終了時評価*	治験終了後フォローアップ
Visit 番号	1	2	3												4	5	6	7	8	9	777							
Day	D-21 to -2	Day -1	Day 1												D2	D3	D4	D6	D8	D10	D12	D42						
時間 (h)			pre	0	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	5	6	8	10	12	16	24	36	48	72	120	168	216	264			
血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査	X	X															X			X						X*		
(重篤な) 有害事象	随時																											
併用薬/併用療法	随時																											
薬物動態用採血																												
Arm 及び DHA			X		X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X										
Lmf			X				X		X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X			
治験完了情報																										X*		
安全性フォローアップ																											S2	

X = 臨床データベースに記録される評価

S = 原資料のみに記録し, 症例報告書には入力しない

*これらの評価は投与中止した被験者に対しても実施する

1 立位及び坐位での血圧及び脈拍数を測定する。

Source : A1101 試験-Table 9-2

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 身体的検査, 心電図

PK

- Arm/Lmf の単回経口投与後に, Arm, DHA, 及び Lmf の血漿中濃度を測定し, 以下の PK パラメータを算出した。
- AUClast, AUCinf, Tmax, Cmax, T1/2 及び CL/F

PD

- 該当なし

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団 (SAF) : 治験薬を 1 回投与され, 治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団 : 評価可能な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

(2) 有効性

- 該当なし

(3) 安全性

- 有害事象 : 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を使用した。また, 有害事象の日本語訳には, 標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類 (SOC) を, 事象名には基本語 (PT) を用いた。有害事象は, 投与群別に, 発現被験者数及び発現率を算出した。報告されたすべての事象を投与群別及び被験者別に示した。
- 臨床検査 : 基準範囲からのすべての逸脱値を投与順序別, 被験者別, 及び測定時点別に示した。記述統計量は投与群別及び測定時点別に示した。
- バイタルサイン : 基準範囲からのすべての逸脱値を投与順序別, 被験者別, 及び測定時点別に示した。記述統計量は投与群別及び測定時点別に示した。
- 心電図 : 心電図所見を投与群別, 被験者別, 及び測定時点別に示した。記述統計量は投与群別及び測定時点別に示した。

(4) PK

- Arm, DHA, 及び Lmf の PK パラメータを全健康被験者について要約した。なお、要約の際、定量下限未満の値は 0 として扱った。

被験者の内訳

計 13 名の被験者が組み込まれ、そのうち 12 名が本剤を投薬された。治験薬を投薬された全員が試験を完了した。

人口統計学的特性及びその他の特性

全体で日本人男性被験者の平均年齢は 36 歳、身長及び体重の平均値はそれぞれ 170.4 cm, 68.0 kg であった。

Table 2-2 主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A1101 試験, SAF)

		合計 N=12
年齢 (歳)	平均値 (標準偏差)	36.0(7.58)
	中央値	36.0
	範囲	24-45
性別 n (%)	男性	12(100)
人種 n (%)	アジア人	12(100)
民族 n (%)	日本人	12(100)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	68.01(10.468)
	中央値	65.80
	範囲	56.2-95.5
身長 (cm)	平均値 (標準偏差)	170.42(6.436)
	中央値	170.4
	範囲	163.7-183.0
BMI (kg/m ²)	平均値 (標準偏差)	23.33(2.500)
	中央値	23.00
	範囲	19.7-28.5

Source: A1101 試験-Table 14.1-3.1

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

すべての被験者が Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠を高脂肪食摂取後に単回投与された。

(2) 有害事象

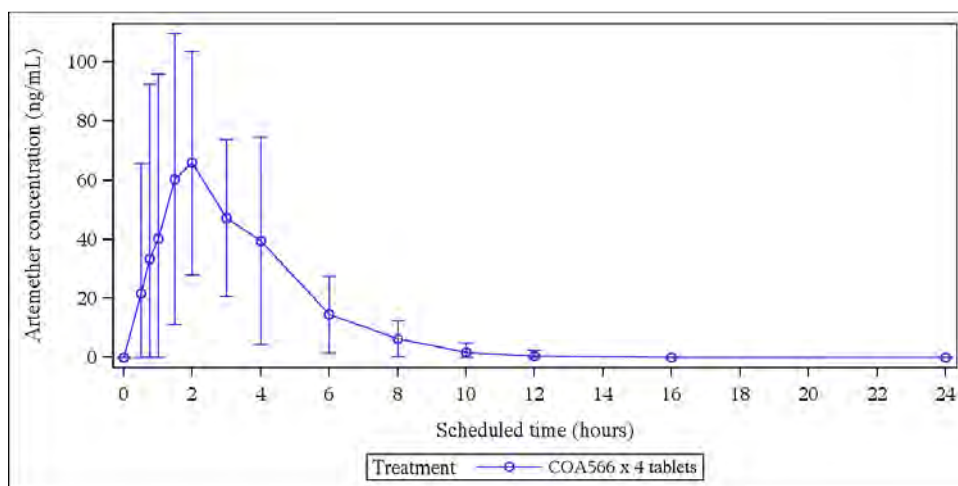
健康被験者への Arm/Lmf の単回投与は安全性に問題は認められず、良好な忍容性を示した。
有害事象の報告はなかった。

PK の結果

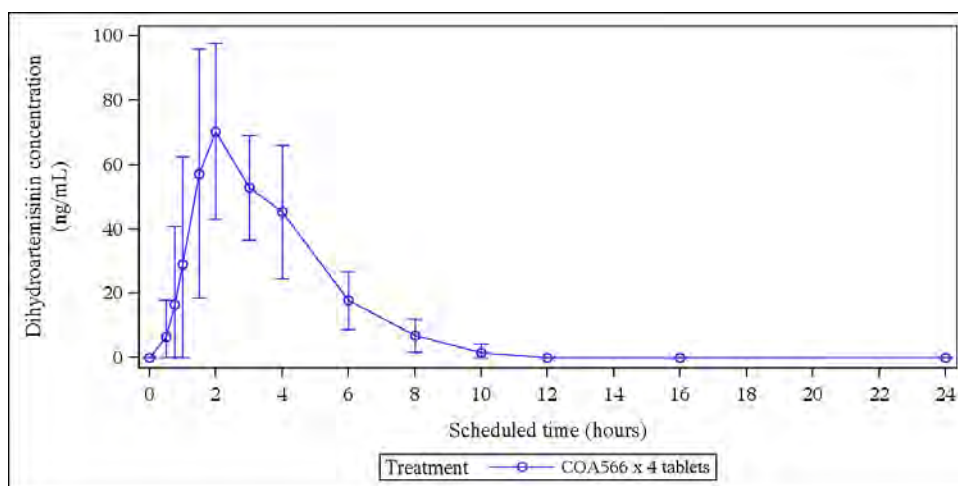
日本人健康被験者に Arm/Lmf を単回投与したときの各成分 (Arm, DHA, Lmf) の平均血漿中濃度-時間推移を Figure 2-2, PK パラメータを Table 2-3 に示す。Arm は速やかに吸収された後、DHA に代謝された。Lmf では 1 時間 (中央値) のタイムラグが認められた。

Figure 2-2 Arm/Lmf を単回投与したときの血漿中濃度-時間推移

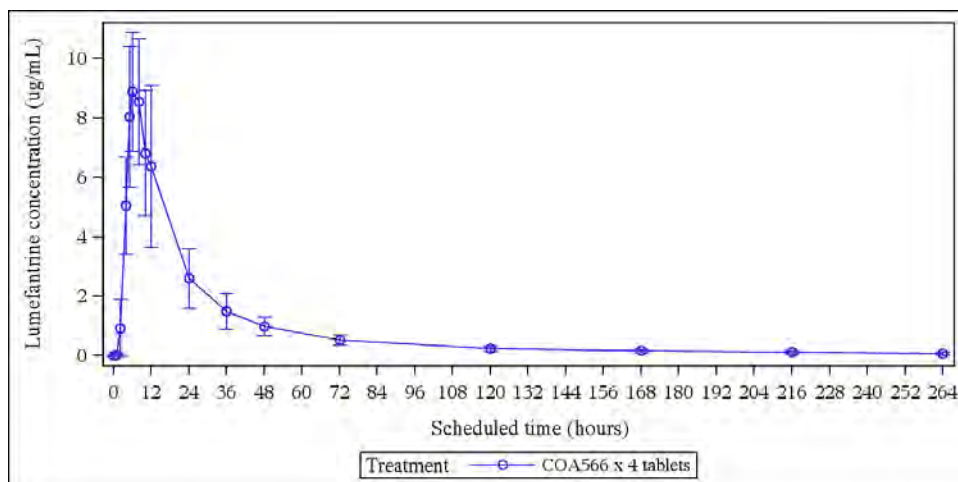
Arm



DHA



Lmf



Source: A1101 試験-Figure 14.2-1.1, 平均値 ± 標準偏差, n=12

Table 2-3 日本人健康被験者に Arm/Lmf を単回投与したときの Arm, DHA, Lmf の PK パラメータ (A1101 試験)

N=12	
Arm	
AUClast (ng·h/mL)	255 ± 152 (59.6)
AUCinf (ng·h/mL)	280 ± 156 (55.8)
Cmax (ng/mL)	90.7 ± 52.3 (57.7)
Tmax*(h)	1.50 (0.75, 4.00)
T1/2 (h)	2.09 ± 1.39 (66.4)
CL/F (L/h)	370 ± 190 (51.5)
DHA	
AUClast (ng·h/mL)	263 ± 65.7 (25.0)
AUCinf (ng·h/mL)	283 ± 64.7 (22.9)
Cmax (ng/mL)	83.1 ± 24.4 (29.3)
Tmax*(h)	2.00 (1.50, 4.00)
T1/2 (h)	1.62 ± 0.382 (23.7)
CL/F (L/h)	297 ± 67.6 (22.)
Lmf	
AUClast (µg·h/mL)	220 ± 63.3 (28.8)
AUCinf (µg·h/mL)	231 ± 69.6 (30.1)
Cmax (µg/mL)	9.84 ± 2.27 (23.1)
Tmax*(h)	6.00 (5.00, 12.0)
T1/2 (h)	87.4 ± 22.0 (25.1)
CL/F (L/h)	2.25 ± 0.682 (30.3)

Source: A1101 試験-Table 14.2-2.1, 2.2, 2.3, 平均値 ± 標準偏差 (CV%), *: 中央値 (最小値, 最大値)

2.1.2 A020 試験 (参考資料)

5.3.3.1-2-A020 試験

試験の標題

Comparative bioavailability of single oral doses of CGP 56697 (co-artemether) under fed and fasted conditions in healthy male volunteers

治験依頼者

チバガイギー社 (現ノバルティス社)

治験責任医師

Jiao Xiuqing, 他

治験実施医療機関

Academy of Military Medical Sciences, 計 1 医療機関 (中国)

試験期間

1995 年 9 月 25 日 (最初の被験者の投薬日) ~
1995 年 11 月 7 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 I 相

目的

- 男性健康被験者に、食後及び空腹時に Arm/Lmf を単回経口投与したときの Arm 及び Lmf のバイオアベイラビリティを比較する。

試験方法

本治験は、16 名の男性健康被験者を対象とした非盲検、単一施設、ランダム化、2 期クロスオーバー、単回経口投与試験である。本治験は、スクリーニング期、各期のベースライン及び投与期、治験終了時で構成される。各投与期の休薬期間は 5 週間とした。

目標被験者数

組入れ被験者数 : 16 名
完了被験者数 : 12 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が 18 歳以上 40 歳以下の者
- 健康な成人男性

- スクリーニング及び各ベースライン検査時の既往歴，診察，バイタルサイン，ECG 検査及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者
- 体重 40～75 kg の範囲にある者

治験薬，用量及び投与方法，ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号をTable 2-1に示す。

Table 2-1 治験薬及びロット（バッチ）番号（A020 試験）

治験薬	剤型	含量	投与経路	ロット（バッチ）番号
F.5	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	経口投与	16/995/5

用量及び投与方法

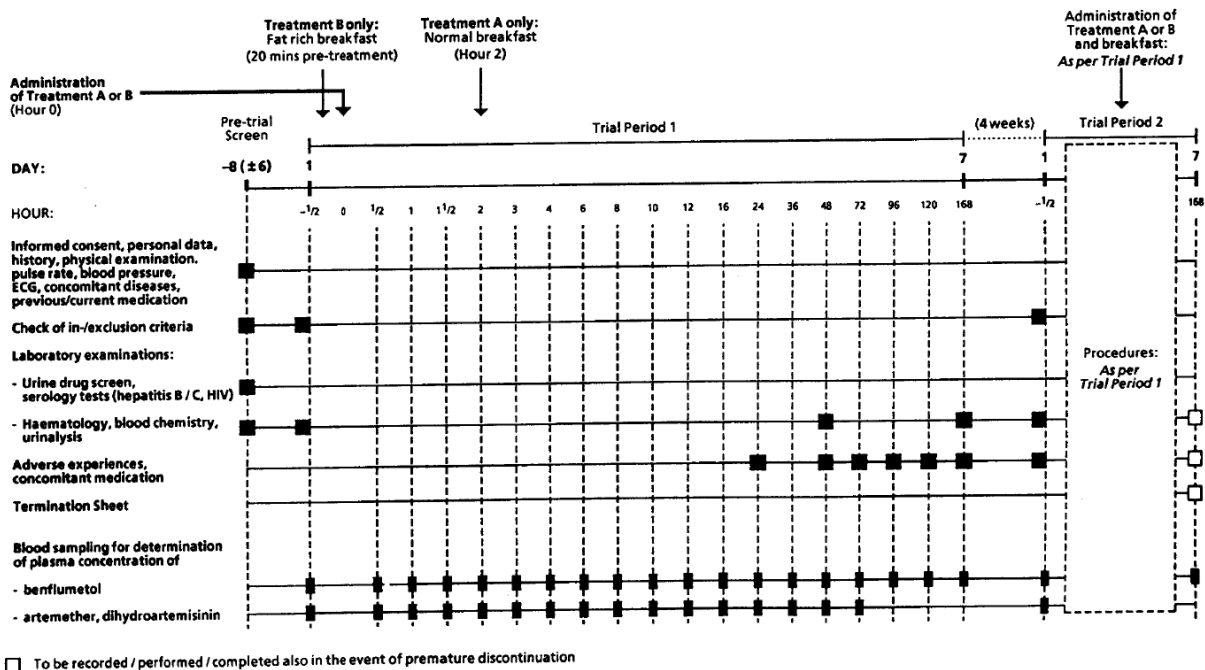
第 1 期及び第 2 期の朝（7：00～7：30）に，割付けられた投与順序に従い，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠を空腹時あるいは食後に単回経口投与した。

空腹時投与の場合，被験者は一晩絶食した後，200 mL の水とともに治験薬を服用した。食後投与の場合，被験者は，治験薬投与 10～25 分前に高脂肪食（1071 kcal，脂質 365.8 kcal）の摂取を開始し，20 分以内に終了した後，200 mL の水とともに治験薬を服用した。

投与（観察）期間

本試験の検査・観察スケジュールをFigure 2-1に示す。

Figure 2-1 検査・観察スケジュール (A020 試験)



Source : A020 試験-Exhibit 3.4.-1

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 身体的検査, 心電図

PK

- Arm/Lmfの単回経口投与後に, Arm, DHA, 及びLmfの血漿中濃度を測定し, 以下のPKパラメータを算出した。
- AUC0-t (Arm, DHA), AUC0-168h (Lmf), Tmax, Cmax

PD

- 該当なし

統計手法

(1) 安全性

- 有害事象: すべての報告された事象を被験者別に示した。
- 臨床検査: すべての異常値を, 被験者別に示した。

(2) PK

- Arm, DHA, 及び Lmf の PK パラメータを全健康被験者について要約した。なお、要約の際、定量下限未満の値は 0 として扱った。
 - 主解析：対数変換した Arm, DHA, Lmf の AUC 及び Cmax について、一般化線形モデルを用いて解析した。投与順序、被験者内変動、投与期及び投与群を主効果とした。空腹時の条件を基準とした投与間の差の最小二乗推定値及びその標準誤差より、投与群の比の事後確率分布を算出した。
 - 副次的解析：食後及び空腹時条件での被験者間変動を比較した。各成分について食後の AUC/空腹時の AUC の比の事後確率分布を算出した。

被験者の内訳

計 16 名の被験者が組み込まれ、全員が試験を完了した。

人口統計学的特性及びその他の特性

全体で中国人男性被験者の平均年齢は 25 歳、身長及び体重の平均値はそれぞれ 170.1 cm, 58.7 kg であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

すべての被験者が Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠を、食後または空腹時に単回投与された。

(2) 有害事象

健康被験者への Arm/Lmf の単回投与は、いずれの食事条件でも安全性に問題は認められず、良好な忍容性を示した。

3 名の被験者に、「腹痛」、「頭痛」及び「めまい感」の有害事象が報告されたが、いずれも治験薬に関連しない、あるいは関連する可能性は低いと診断された。

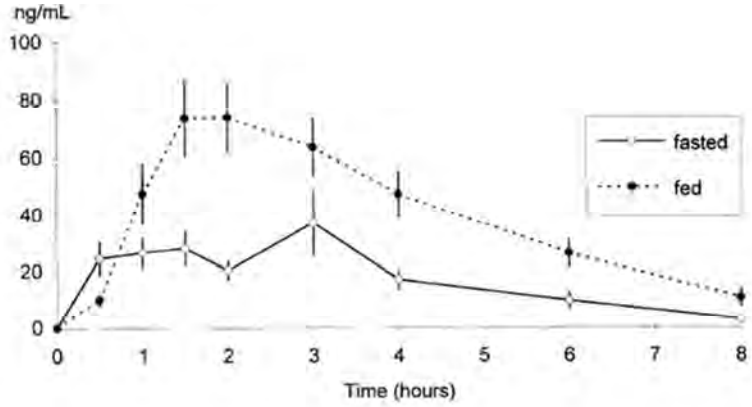
食後投与群の 4 名に、血清 GPT の軽度の増加（正常上限の 2 倍未満）が認められ、治験薬に関連した変動と考えられた。

PK/PD の結果

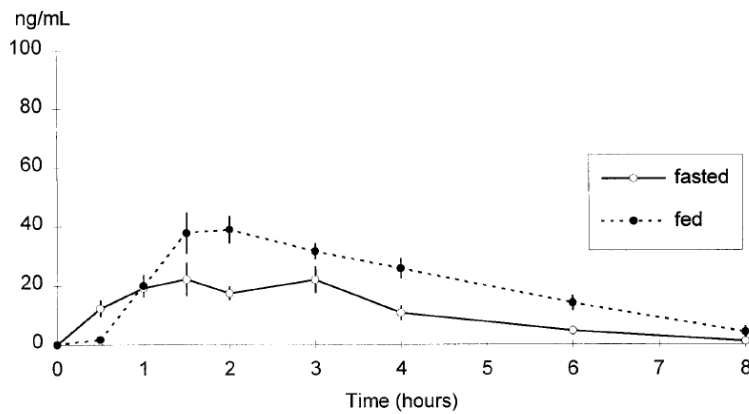
食後または空腹時に単回投与したときの各成分（Arm, DHA, Lmf）の平均血漿中濃度-時間推移を Figure 2-2, PK パラメータを Table 2-2 及び Table 2-3 に示す。食後投与時には、空腹時投与と比べ、Arm 及び Lmf の相対バイオアベイラビリティがそれぞれ約 2 倍及び約 16 倍に増加した。

Figure 2-2 食後または空腹時に Arm/Lmf を投与したときの血漿中濃度-時間推移 (A020 試験)

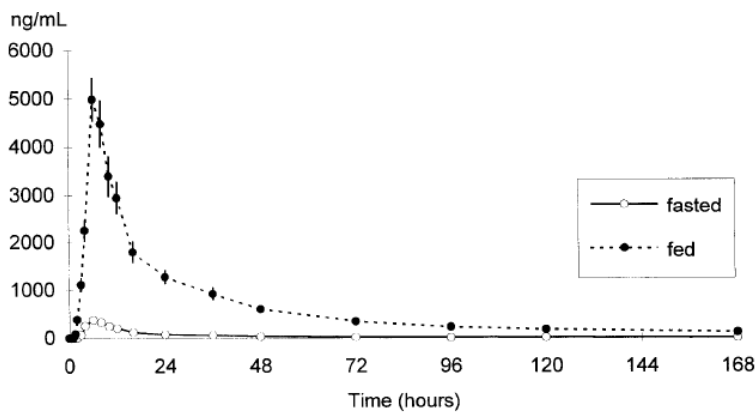
Arm



DHA



Lmf



Source: A020 試験-Exhibit 6.2.-1~6.2.-3, 平均値 ± 標準誤差, ○ 空腹時, ● 食後, n=16 (空腹時の 8 時間値のみ n=15)

Table 2-2 食後または空腹時に Arm/Lmf を投与したときの Arm, DHA, Lmf の PK パラメータ (A020 試験)

	空腹時投与	食後投与	比 (食後/空腹時)
Arm			
Cmax(ng/mL)	52.3 ± 44.8	103.7 ± 53.4	2
AUC0-t (ng·h/mL)	142.6 ± 110.4	338.4 ± 175.1	2.4
Tmax*(h)	1.25 (0.5, 4)	2 (1, 6)	
DHA			
Cmax(ng/mL)	33.3 ± 21.2	49.7 ± 23.3	1.5
AUC0-t (ng·h/mL)	90.5 ± 49.8	168.8 ± 57.1	1.9
Tmax*(h)	1.5 (0.5, 4)	2 (1, 4)	
Lmf			
Cmax(ng/mL)	383.0 ± 152.7	5099.4 ± 1901.7	13.3
AUC0-168h (ng·h/mL)	6806.3 ± 3296.4	107845.3 ± 46980.5	15.8
Tmax*(h)	6 (6, 8)	6 (6, 8)	

Source: A020 試験-Exhibit 6.2.-4 ~ 6.2.-6, 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値 (最小値, 最大値)

Table 2-3 食後または空腹時に Arm/Lmf を投与したときの Arm, DHA, Lmf の PK パラメータの比較 (A020 試験)

		LSE (Log scale)	SEM	比	90% 信頼区間
Arm	AUC	1.07	0.15	2.9	(2.23, 3.78)
	Cmax	0.86	0.15	2.36	(1.81, 3.07)
DHA	AUC	0.71	0.12	2.04	(1.65, 2.52)
	Cmax	0.47	0.13	1.6	(1.28, 2.00)
Lmf	AUC	2.78	0.15	16.13	(12.3, 21.1)
	Cmax	2.58	0.13	13.22	(10.5, 16.6)

Source: A020 試験-Exhibit 6.2.-7, LSE:最小二乗推定値, SEM:標準誤差

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

該当なし

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

2.4.1 A2301 試験 (参考資料)

5.3.3.4-1-A2301 試験

試験の標題

Randomized, open-label, 2 period cross-over study to evaluate the pharmacokinetic interaction of the combined single dose administration of COA566 and a CYP3A4 inhibitor (ketoconazole) in healthy subjects

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Brendan J. Colgan, 他

治験実施医療機関

MDS Pharma Services, 計 1 医療機関 (英国)

試験期間

2001 年 4 月 19 日 (最初の被験者の投薬日) ~
2001 年 6 月 19 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 IV 相

目的

- Arm/Lmf 単独投与と比較して、反復投与時のケトコナゾールに Arm/Lmf を単回併用投与したときの各成分 (Arm, DHA, Lmf) の薬物動態に及ぼす CYP3A4 阻害薬 (ケトコナゾール) の影響を評価する

試験方法

本治験は、白人健康被験者を対象としたランダム化、非盲検、2 期、クロスオーバー試験である。

治験デザインを [Table 2-1](#) に示す。

Table 2-1 治験デザイン (A2301 試験)

	スクリーニング期	ベースライン期	投与期 1 及び 2			ウォッシュアウト期
Day	- 21~-2	- 1	1	2~5	6 - 11 (~264h)	11 (7 週間)
投与 A			ケトコナゾール 400 mg + Arm/Lmf 併用投与 (高脂肪食後)	ケトコナゾール QD (標準食後)		
投与 B			Arm/Lmf 単独投与 (高脂肪食後)			

目標被験者数

目標組入れ例数：16 名

目標完了例数：13 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢 18~50 歳の白人男性（女性を組入れる場合は、スクリーニングの 6 ヶ月以上前に不妊手術の記録があること）
- スクリーニング検査時の既往歴，身体的検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者

治験薬，用量及び投与方法，ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号を [Table 2-2](#) に示す。

Table 2-2 治験薬及びロット（バッチ）番号 (A2301 試験)

治験薬	剤型	含量	投与経路	ロット（バッチ）番号
Arm/Lmf	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠 (Arm/Lmf 80/480 mg)	経口投与	001300.
ケトコナゾール	錠剤	200 mg	経口投与	00KB287

用量及び投与方法

- 単独投与：試験期（Day 1）の朝に高脂肪食摂取後，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠を 180 mL の水とともに単回投与した。
- 併用投与：試験期（Day 1）の朝に高脂肪食摂取後，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠及びケトコナゾール 200 mg × 2 錠投与した。初回投与後 24，48，72，96 時間に，ケトコナゾール錠 200 mg を反復経口投与した。

被験者は 180 mL の水とともに治験薬を服用した。

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 身体的検査, 心電図

PK

- 投与後に, Arm, DHA, 及び Lmf の血漿中濃度を測定し, 以下の PK パラメータを算出した。
- AUClast, AUCinf, Tmax, Cmax, T1/2

PD

- 該当なし

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団 (SAF) : 治験薬を 1 回投与され, 治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団 : 評価可能な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

(2) 有効性

- 該当なし

(3) 安全性

- 有害事象 : 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を使用した。また, 有害事象の日本語訳には, 標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器官別大分類 (SOC) を, 事象名には基本語 (PT) を用いた。有害事象は, 投与群別に, 発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を投与期別に示した。
- 臨床検査 : 基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また, 記述統計量を投与期別に示した。
- バイタルサイン : 基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また, 記述統計量を投与期別に示した。
- 心電図 : 基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また, 記述統計量を投与期別に示した。

(4) PK

- Arm, DHA, 及び Lmf の PK パラメータを要約した。なお、要約の際、定量下限未満の値は 0 として扱った。
- Arm/Lmf 及びケトコナゾールの薬物間相互作用に関して、対数変換後の各成分 (Arm, DHA, Lmf) 及びケトコナゾールの Cmax, AUClast, AUCinf を分散分析 (ANOVA) により解析した。T1/2 並びに Tmax を従属変数とし、投与群、被験者間変動、投与期間、投与時期を用いてモデルを構築した。薬物間相互作用は、対数変換した PK パラメータの比とその 90%信頼区間で示した。

試験成績

被験者の内訳

16 名の被験者が組入れられ、そのうちの 13 名の被験者が本治験を完了した。本治験を完了できなかった 3 名の中止理由は、有害事象 (バイク事故による複数の有害事象)、同意撤回、及び臨床検査値異常であった。

人口統計学的特性及びその他の特性

全体で被験者の平均年齢は 29.7 歳、身長及び体重の平均値はそれぞれ 176.3cm, 78.6 kg であった。性別は女性が 1 名、男性が 15 名で、すべての人種は白人であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

(1) 有害事象

治験期間中、有害事象は 16 名中 5 名 (31%) の被験者に計 9 件報告された。有害事象の内訳は、「擦過傷 NOS」2 件、「サンバーン」、「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「充血した眼」、「手骨折」、「浮動性めまい」、及び「挫傷」各 1 件であった。副作用は「浮動性めまい」1 件のみであった。

(2) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象の報告はなかった。

(3) 投与中止に至った有害事象

治験期間中、投与中止に至った有害事象は 2 名の被験者にみられた。1 名の被験者はバイク事故による複数の有害事象（「擦過傷 NOS」 2 件，「充血した眼」，「手骨折」，「挫傷」各 1 件），もう 1 名は「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」により治験薬の投与を中止した。いずれの事象も，治験薬担当医師によって治験薬との関連を否定された。

(4) 臨床検査，バイタルサイン及び心電図

血圧，脈拍数，及び心電図について，臨床的に問題となる異常と判断された被験者はなかった。

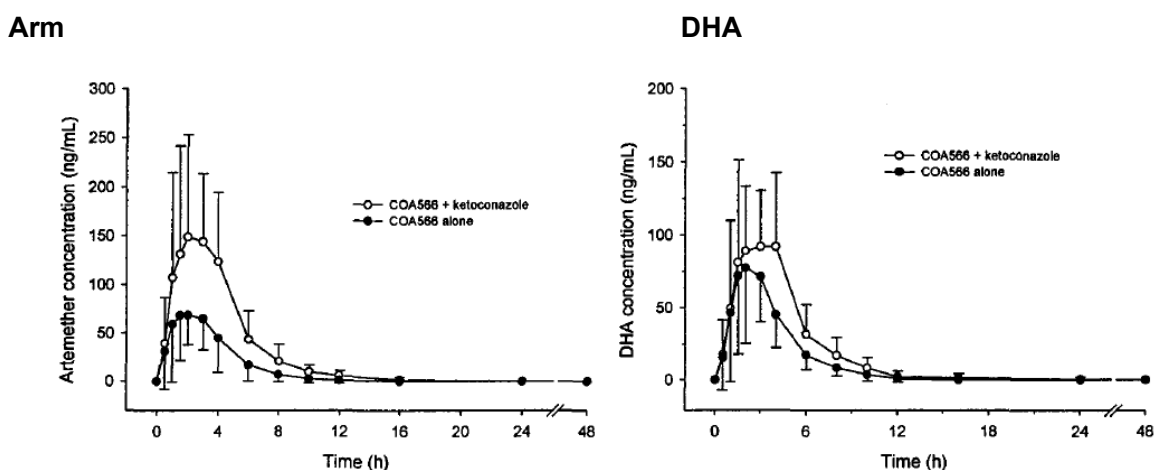
PK の結果

Arm/Lmf を単独投与，あるいはケトコナゾールを併用投与したときの Arm 及び DHA の平均血漿中濃度推移を Figure 2-1 に，Lmf の血漿中濃度推移を Figure 2-2 に示す。PK パラメータを Table 2-3 に示す。

ケトコナゾールを併用投与したとき，Arm/Lmf の薬物動態に及ぼす影響を Table 2-4 に示す。

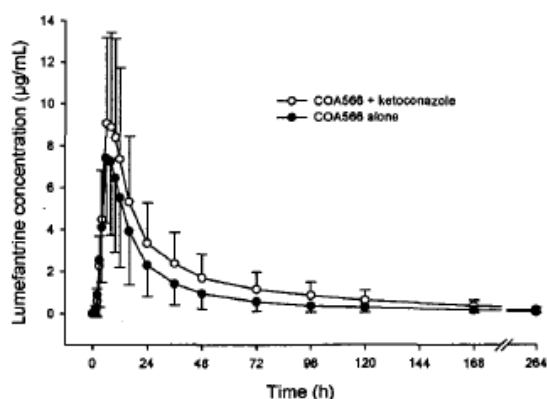
ケトコナゾールと Arm/Lmf との併用投与では，Arm の Cmax 及び AUClast はそれぞれ約 2.2 倍及び約 2.5 倍に増加した。その活性水酸化代謝物である DHA の Cmax 及び AUClast はそれぞれ約 1.4 倍及び約 1.7 倍に増加した。Lmf の Cmax 及び AUClast はそれぞれ約 1.3 倍及び約 1.6 倍に増加した。

Figure 2-1 Arm/Lmf を単独投与またはケトコナゾールと併用投与したときの血漿中 Arm 及び DHA 濃度－時間推移



Source: A2301 試験 - Figure 7.4-2-1, 平均値 +/- 標準偏差, ○ 併用投与; ● 単独投与

Figure 2-2 Arm/Lmf を単独投与またはケトコナゾールと併用投与したときの血漿中 Lmf 濃度推移



Source: A2301 試験 - Figure 7.4-2-2, 平均値 +/- 標準偏差, ○ 併用投与; ● 単独投与

Table 2-3 Arm/Lmf を単独投与またはケトコナゾールと併用投与したときの Arm, DHA, Lmf の PK パラメータ (A2301 試験)

	単独投与	併用投与
Arm		
Cmax(ng/mL)	104 ± 40	225 ± 77
Tmax* (h)	2.0 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)
AUClast (ng·h/mL)	302 ± 135	718 ± 279
AUCinf (ng·h/mL)	320 ± 138	740 ± 286
T1/2 (h)	1.9 ± 0.8	2.5 ± 1.1
DHA		
Cmax(ng/mL)	104 ± 45	142 ± 55
Tmax* (h)	2.5 (1.0, 4.0)	2.0 (1.0, 4.0)
AUClast (ng·h/mL)	308 ± 112	475 ± 139
AUCinf (ng·h/mL)	331 ± 111	501 ± 155
T1/2 (h)	2.1 ± 0.9	3.1 ± 3.8
Lmf		
Cmax(µg/mL)	7.91 ± 3.49	10.1 ± 4.74
Tmax* (h)	6.0 (4.0, 10.0)	6.0 (6.0, 10.0)
AUClast (µg·h/mL)	195 ± 119	312 ± 181
AUCinf (µg·h/mL)	207 ± 123	333 ± 194
T1/2 (h)	95 ± 18	88 ± 15

Source: A2301 試験 - Table 7.4-1, 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値 (最小値, 最大値)

Table 2-4 ケトコナゾールを併用投与したとき, Arm/Lmf の薬物動態に及ぼす影響

	Cmax	AUCinf	AUClast
Arm	224.1 [177.6, 282.6]	239.2 [200.1, 285.8]	250.7 [207.1, 303.6]
DHA	139.5 [112.1, 173.6]	166.3 [139.8, 197.9]	171.8 [141.7, 208.4]
Lmf	125.8 [96.4, 164.2]	164.9 [122.8, 221.3]	165.5 [122.7, 223.4]

Source: A2301 試験 - Appendix 6 Table 1.-1.1, 1.-1.2, 1.-1.3, 併用投与 / 単独投与 [90%信頼区間下限, 上限]

2.4.2 A2302 試験 (参考資料)

5.3.3.4-2-A2302 試験

試験の標題

A randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the cardiac effects and pharmacokinetic interaction of the combined (sequential) administration of oral COA566 and i.v. quinine in healthy subjects

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Dereck Amakye, 他

治験実施医療機関

Covance CRU Ltd, 計 1 医療機関 (イギリス)

試験期間

2000 年 10 月 7 日 (最初の被験者の投薬日) ~
2000 年 12 月 11 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

- Arm/Lmf とキニーネを併用投与したとき, QTc 間隔に及ぼす影響を単独投与と比較して評価する

副次目的

- Arm/Lmf とキニーネを併用投与したとき, 安全性及び忍容性を単独投与と比較して評価する
- Arm/Lmf とキニーネを併用投与したとき, 各成分の薬物動態に及ぼす影響を単独投与と比較して評価する

試験方法

本治験は, 白人健康被験者男性を対象としたランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較, 薬物間相互作用試験である。

治験デザインを [Table 2-1](#) に示す。

Table 2-1 治験デザイン (A2302 試験)

	スクリー ニング期	ベースライ ン期	投与期		試験終了 時評価	
Day	- 21 ~ - 2	- 1	1 ~ 4 (投与 0, 8, 24, 36, 48, 60 時間後)	4 (投与 62 時間後)	6 (投与 118 時間後)	21
Arm/Lmf 投与 群			Arm/Lmf	キニーネプラセボ		
キニーネ投与 群			Arm/Lmf プラセボ	キニーネ		
Arm/Lmf + キ ニーネ併用投 与群			Arm/Lmf	キニーネ		

目標被験者数

目標組入れ例数 : 42 名

完了例数 : 42 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢 18 ~ 50 歳の白人健康男性
- スクリーニング検査時の既往歴, 身体的検査, バイタルサイン, 心電図, 及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者
- 非喫煙者又はたばこ 1 日 5 本以下の喫煙者

治験薬, 用量及び投与方法, ロット (バッチ) 番号

治験薬及びロット (バッチ) 番号

治験薬及びロット (バッチ) 番号を [Table 2-2](#) に示す。

Table 2-2 治験薬及びロット (バッチ) 番号 (A2302 試験)

治験薬	剤型	含量	投与経路	ロット (バッチ) 番号
Arm/Lmf	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠 (Arm/Lmf 80/480 mg)	経口投与	000700
Arm/Lmf プラセボ	錠剤	0 mg	経口投与	U070 0298
キニーネ	注射 剤	10 mg/kg 最大 600 mg	静脈内注 射	159267

用量及び投与方法

- 食後 15 分に、Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠、又は Arm/Lmf プラセボを 6 回（初回、投与 8, 24, 36, 48, 及び 60 時間後）投与した。キニーネ（10 mg/kg）又はキニーネのプラセボは、Arm/Lmf 投与 62 時間後に静脈内投与を開始し、2 時間で投与を完了した。

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 主要評価項目：12 誘導心電図
- 副次評価項目：有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体的検査

PK

- 投与後に、Arm, DHA, Lmf 及びキニーネの血漿中濃度を測定し、以下の PK パラメータを算出した。
- AUClast, AUC62-last, AUCinf, Tmax, Cmax, T1/2

PD

- 該当なし

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回投与され、治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

(2) 有効性

- 該当なし

(3) 安全性

- 12 誘導心電図：キニーネ又はキニーネのプラセボの投与前並びに投与後について、各投与群で最大及び平均 QTc 間隔を共分散分析（ANCOVA）で比較した。さらに Arm/Lmf 及びキニーネ投与前、並びに投与後について最大及び平均 QTc 間隔を分散分析（ANOVA）で比較した。
- 有害事象：有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。また、有害事象の日本語訳には、標準化に使用した MedDRA の日本語版を用いた。器官分類には器

官別大分類（SOC）を、事象名には基本語（PT）を用いた。有害事象は、投与群別、治験薬との関連別、及び重症度別に、発現被験者数及び発現率を算出した。すべての報告された事象を被験者別に示した。

- 臨床検査：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また、記述統計量を被験者別に示した。
- バイタルサイン：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。また、記述統計量を被験者別に示した。
- 心電図：基準範囲からのすべての逸脱値を被験者別に示した。

(4) PK

- Arm, DHA, Lmf, 及びキニーネの PK パラメータを要約した。なお、要約の際、定量下限未満の値は 0 として扱った。
- Arm/Lmf 及びキニーネの薬物間相互作用に関して、対数変換後の各成分（Arm, DHA, Lmf）及びキニーネの Cmax, AUC62h-last（AUClast）を分散分析（ANOVA）により解析し、幾何平均の比とその 90%信頼区間を求めた。Tmax は Wilcoxon 順位和検定で比較し、中央値の差及びその 90%信頼区間を算出した。

被験者の内訳

42 名の被験者が組入れられ、全被験者が試験を完了した。

人口統計学的特性及びその他の特性

白人男性被験者の平均年齢、身長及び体重の平均値を Table 2-3 に示す。

Table 2-3 人口統計学的特性

	Arm/Lmf 投与群	キニーネ投与群	Arm/Lmf + キニーネ併用投与群
年齢（歳）	34.4 (9.43)	34.0 (9.04)	28.4 (8.85)
体重（kg）	71.9 (9.45)	72.6 (7.45)	72.0 (9.87)
身長（cm）	175.3 (5.48)	180.0 (5.39)	179.4 (8.40)

Source: A2302 試験-Table 7.2.-1, N=14, 平均値（標準偏差）

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

(1) 有害事象

治験期間中、有害事象は Arm/Lmf 投与群で 10 名、キニーネ投与群で 12 名、Arm/Lmf + キニーネ併用投与群で 9 名の被験者に、それぞれ 27 件、37 件、27 件報告された。主な副作用を Table 2-4 に示す。

Table 2-4 主な副作用

	Arm/Lmf 投与群	キニーネ投与群	Arm/Lmf + キニーネ併用投与群
浮動性めまい（回転性めまいを除く）	1 [1]	4 [4]	5 [5]
頭痛 NOS	2 [2]	3 [2]	3 [2]
熱感	1 [1]	2 [1]	2 [2]
神経過敏	0	2 [2]	3 [3]
四肢痛	2 [2]	2 [2]	0
関節痛	1 [1]	2 [2]	0
不眠症 NEC	1 [1]	1 [1]	0
悪心	2 [1]	0	0
蒼白	0	0	2 [2]
嘔吐 NOS	0	1 [1]	1 [1]
背部痛	0	1 [1]	0
胸部絞扼感	0	0	1 [1]
冷湿	0	1 [1]	0
便秘	1 [1]	0	0
皮膚炎 NOS	0	1 [1]	0
下痢 NOS	0	0	1 [1]
疲労	0	1 [1]	0
感覚鈍麻	1 [1]	0	0
注射部位疼痛	0	1 [1]	0
筋肉痛	0	0	1 [1]
動悸	0	1 [1]	0
口の錯感覚 NOS	0	1 [1]	0
鼻咽頭炎	1 [1]	0	0
腎臓痛	0	1 [1]	0
静脈痛	0	1 [1]	0
計	13 [7]	26 [11]	19 [7]

Source: A2302 試験 - Table 7.3.2.2-1

NOS: not otherwise specified, NEC: not elsewhere classified.

[]: 有害事象を発現した被験者数

(2) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象の報告はなかった。

(3) 投与中止に至った有害事象

本試験では、投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

(4) 臨床検査、バイタルサイン及び心電図

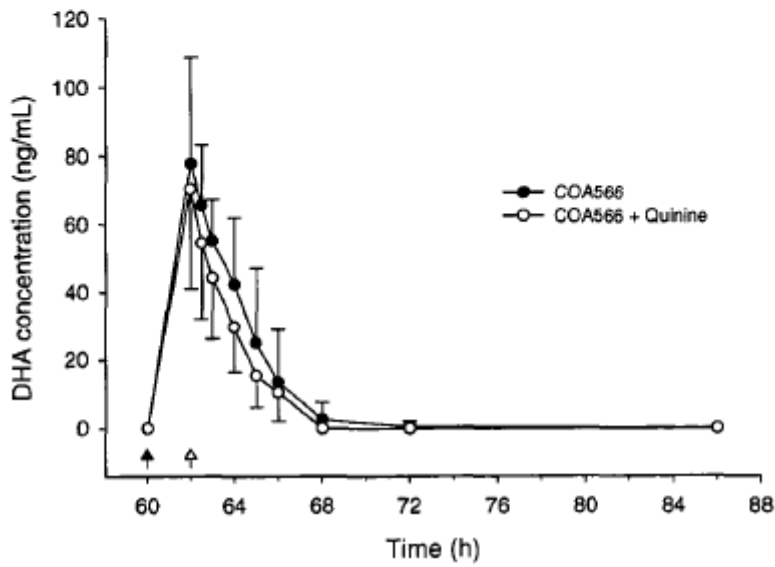
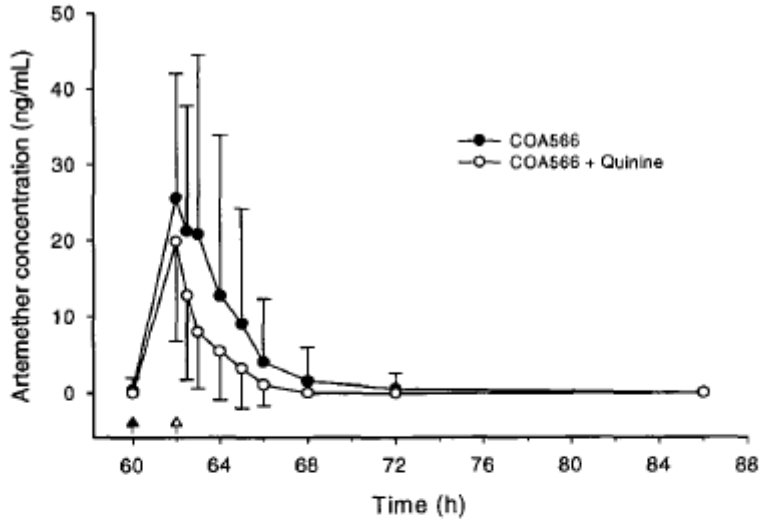
- バイタルサイン、臨床検査：治験期間中、臨床的に問題となる異常と判断された被験者はいなかった。
- 心電図テレメトリー：キニーネの静脈内投与期間（62～64 時間）に不整脈は発現しなかった。
- 12 誘導心電図：Arm/Lmf 投与群は QTc 間隔の延長を示さなかった。
 - キニーネの静脈内投与（62～64 時間）において、平均 QTc 間隔及び最大 QTc 間隔は延長した。
 - キニーネ単独投与群：平均及び最大 QTc 間隔の増加はそれぞれ 3.4 ms 及び 5.5 ms
 - Arm/Lmf + キニーネ併用投与群：平均及び最大 QTc 間隔の増加はそれぞれ 6.6 ms 及び 15.6 ms
- QT 間隔のばらつき（QTc dispersion）：初回投与後の QTc 間隔の最大値と最小値の差 100 ms 又は Day -1 からの変化が 100%超の QTc dispersion が、3 投与群すべてで同程度に発現した。

PK の結果

Arm/Lmf を単独投与またはキニーネと併用投与したときの Arm 及び DHA の血漿中濃度-時間推移を Figure 2-1 に、Lmf の平均血漿中濃度 - 時間推移を Figure 2-2 に示す。PK パラメータを Table 2-5 に、統計解析の結果を Table 2-6 に示す。

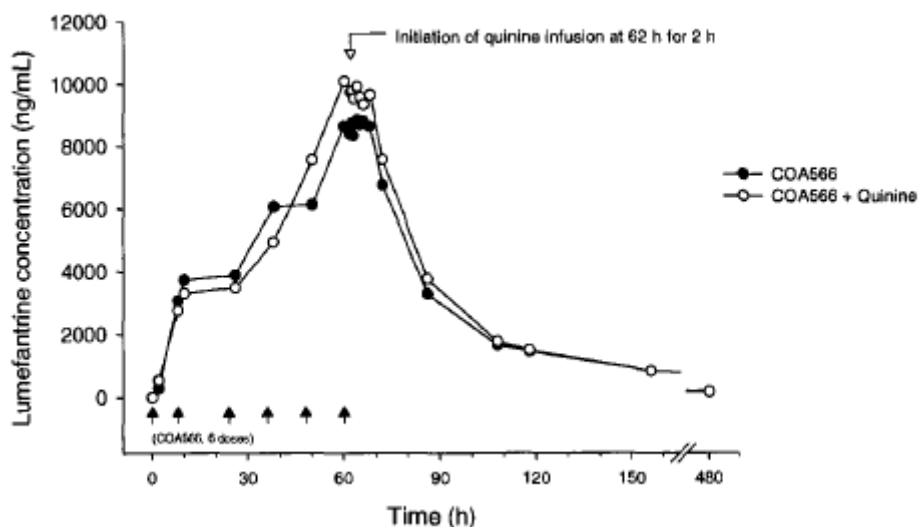
キニーネを併用投与したとき、単独投与に比べ、Arm 及び DHA の C_{max} はそれぞれ 17% 及び 11%、AUC_{62h-last} はそれぞれ 46% 及び 37% 減少した。キニーネを併用投与したとき、単独投与に比べ Lmf の曝露量はほとんど変動しなかった（C_{max} 及び AUC_{62h-last} はそれぞれ 4% 及び 2% 増加）。Arm/Lmf を投与後にキニーネを併用投与したとき、単独投与と比べてキニーネの曝露量はほとんど変動しなかった（C_{max} 及び AUCl_{ast} はそれぞれ 1% 及び 6% 減少）。

Figure 2-1 Arm/Lmf を単独投与またはキニーネと併用投与したときの Arm 及び DHA の血漿中濃度-時間推移



Source:A2302 試験 - Figure 7.4.2-1, 平均値 +/- 標準偏差, ○併用投与, ●単独投与, 黒矢印:Arm/Lmf最終投与 白抜き矢印:キニーネ投与

Figure 2-2 Arm/Lmf を単独投与またはキニーネと併用投与したときの血漿中 Lmf 濃度-時間推移



Source: A2302 試験 - Figure 7.4.2.-2, 平均値 +/- 標準偏差, ○ 併用投与; ● 単独投与, 黒矢印: Arm/Lmf 投与

Table 2-5 単独投与または併用投与したときの PK パラメータ (A2302 試験)

	Arm/Lmf 投与群	キニーネ投与群	併用投与
Arm			
AUC ₆₂ -last (ng·h/mL)	61.4 (87.5)	NA	35.1 (22.2)
C _{max} (ng/mL)	30.8 (25.4)	NA	23.3 (10.9)
T _{max} * (h)	1.92 (1.92-3.0)	NA	1.92 (1.92-2.5)
T _{1/2} (h)	2.0 (1.2)	NA	1.6 (0.8)
DHA			
AUC ₆₂ -last (ng·h/mL)	178 (71)	NA	120 (47)
C _{max} (ng/mL)	84.5 (26.5)	NA	72.3 (29.0)
T _{max} * (h)	1.92 (1.92-5.0)	NA	1.92 (1.92-3.0)
T _{1/2} (h)	1.2 (0.4)	NA	1.1 (0.4)
Lmf			
AUC ₆₂ -last (µg·h/mL)	383 (304)	NA	404 (184)
C _{max} (ng/mL)	10000 (5460)	NA	11400 (4760)
T _{max} * (h)	64 (38-68)	NA	61.9 (50-68)
T _{1/2} (h)	144(31)	NA	164 (38)
キニーネ			
AU _{clast} (µg·h/mL)	NA	55.7 (13.0)	52.6 (13.2)
C _{max} (ng/mL)	NA	4090(452)	4060 (610)
T _{max} * (h)	NA	2.0 (2.0-2.03)	2.0 (2.0-2.05)
T _{1/2} (h)	NA	10.4 (1.7)	9.2 (1.5)

Source: A2302 試験 - Table 7.4.2-1, 平均値 (標準偏差), *: 中央値 (最小値, 最大値), NA: 該当なし

Table 2-6 PKパラメータの比較

	幾何平均の比	90%信頼区間
Arm		
AUC62-last	0.54	0.32, 0.92
Cmax	0.83	0.62, 1.11
Tmax*	0.00	0.00, 0.00
DHA		
AUC62-last	0.63	0.46, 0.86
Cmax	0.89	0.78, 1.03
Tmax*	0.00	0.00, 0.01
Lmf		
AUC62-last	1.02	0.87, 1.20
Cmax	1.04	0.93, 1.16
Tmax*	-1.50	-4.00, 1.80
キニーネ		
AUClast	0.94	0.80, 1.11
Cmax	0.99	0.91, 1.08
Tmax*	0.00	0.00, 0.00

Source: A2302 試験 - Table 7.4.3.-1, 7.4.3.-2, 併用投与/単独投与, *Tmax : 中央値の差

2.4.3 A027 試験 (参考資料)

5.3.3.4-3-A027 試験

試験の標題

Open pilot study followed by a randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the cardiac effects and pharmacokinetic interaction of the combined (sequential) administration of mefloquine and CGP56697 in healthy subjects

試験依頼者

ノバルティス社

試験責任医師

M. Seiberling, M.D

試験実施医療機関

Quintiles Innovex, 計 1 医療機関 (ドイツ)

試験期間

予試験

1998 年 5 月 5 日 (最初の被験者の投薬日) ~

1998 年 6 月 9 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

本試験

1998 年 5 月 26 日 (最初の被験者の投薬日) ~

1998 年 8 月 4 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

QTc 間隔に対するメフロキン (MEF) 及び Arm/Lmf 併用投与時の影響を、単独投与時と比較する。

副次目的

- MEF 及び Arm/Lmf 併用投与時の安全性及び忍容性を、単独投与時と比較する。
- Arm, Lmf 及び MEF の薬物動態を、単独投与時と併用投与時とで比較する。
- Arm/Lmf の CYP3A4 の誘導作用について評価する。

試験方法

予試験として、健康被験者を対象とした、非盲検、単一施設、非ランダム化、単回投与試験を実施した。その後、健康被験者を対象とし、MEF 及び Arm/Lmf 併用投与時と単独投与時を比較するランダム化、二重盲検、並行群間試験を本試験として実施した。

目標被験者数

- 予試験
 - 組入れ被験者数：3名
 - 完了被験者数：3名
- 本試験
 - 組入れ被験者数：45名
 - 完了被験者数：42名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢が18歳以上50歳以下の者
- 健康な成人男性
- スクリーニング及び各ベースライン検査時の既往歴、診察、バイタルサイン、心電図検査及び臨床検査で健康状態が良好と判断された者
- 体重が標準体重 \pm 15%の範囲内にある者

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号をTable 2-1に示す。

Table 2-1 治験薬及びロット（バッチ）番号（A027 試験）

治験薬	剤型	含量	投与経路	ロット（バッチ）番号
Arm/Lmf	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg \times 4 錠 (Arm/Lmf 80/480 mg)	経口投与	X0390298
Arm/Lmf プラセボ (P)	錠剤	0 mg	経口投与	B980028
メフロキン (MEF)	錠剤	250 mg	経口投与	B980050
メフロキン プラセボ (MEF-P)	錠剤	0 mg	経口投与	B980051

用量及び投与方法

予試験

- MEFを初回投与時に 500 mg, 投与 6 時間後及び 12 時間後にそれぞれ 250 mg を計 3 回投与した。
- MEFの最終投与 12 時間後に, Arm/Lmf 4 錠の投与を開始し, 投与 24, 32, 48, 60, 72, 及び 84 時間後に計 6 回投与した (総投与量 : Arm/Lmf 480 / 2880 mg)。

本試験

Table 2-2の投与順序に従い, MEF 及び Arm/Lmf を, 普通食とともに投与した。

Table 2-2 投与順序

時間	0*	6	12	24	32	48	60	72	84
Group A	MEF-P	MEF-P	MEF-P	Arm/Lmf	Arm/Lmf	Arm/Lmf	Arm/Lmf	Arm/Lmf	Arm/Lmf
Dose (mg)	0	0	0	80/480	80/480	80/480	80/480	80/480	80/480
Group B	MEF	MEF	MEF	P	P	P	P	P	P
Dose (mg)	500	250	250	0	0	0	0	0	0
Group C	MEF	MEF	MEF	Arm/Lmf	Arm/Lmf	Arm/Lmf	Arm/Lmf	Arm/Lmf	Arm/Lmf
Dose (mg)	500	250	250	80/480	80/480	80/480	80/480	80/480	80/480

*投与前, MEF : メフロキシン, MEF-P : メフロキシンプラセボ, P: Arm/Lmf プラセボ

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 身体的検査, 心電図

PK

- Arm/Lmf 及び MEF の経口投与後に, Arm, DHA, Lmf, 及び MEF の血漿中濃度を測定し, 以下の PK パラメータを算出した。
 - AUC_{0-t}, AUC_{inf}, T_{1/2}, T_{max}, C_{max}
- Arm/Lmf を経口投与し, 試験開始直後, 4 回目投与後, 及び 6 回目投与後の尿中 6-ヒドロキシコルチゾール/遊離コルチゾール比を算出した。

PD

- 心電図

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団 (SAF) : 治験薬を1回投与され、治験薬投与後に1回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK解析対象集団: 評価可能なPKデータを有するすべての被験者を対象とした。

(2) 有効性

- 該当なし

(3) 安全性

- 有害事象: すべての報告された事象を被験者別に示した。
- 臨床検査: すべての異常値を、被験者別に示した。

(4) PK

- Arm, DHA, Lmf及びMEFのPKパラメータを全健康被験者について要約した。
- 以下の対数変換したPKパラメータを、一般化線形モデルを用いて解析した。投与群間の差は、推定値から算出した。
 - 各投与群を主効果、年齢及び体重を共変量とした。
 1. Arm/Lmf初回投与後(0~8時間)のArm及びDHAのAUC並びにCmax: Arm/Lmf群とMEF+Arm/Lmf群で比較
 2. LmfのAUC(0~816時間): Arm/Lmf群とMEF+Arm/Lmf群で比較
 3. MEFのAUC(0~840時間): MEF群とMEF+Arm/Lmf群で比較
 - 各投与回数を主効果とし、被験者内変動を検討した。
 - Arm及びDHAのAUC並びにCmax: Arm/Lmf初回投与後(0~8時間)とArm/Lmfの最終(6回目)投与後(60~72時間)で比較

(5) PD

QTc 間隔について、一般化線形モデルを用い、推定値から投与群間の差を検出した。差の推定値及びその p 値により、投与効果の統計学的有意性を判断した。両側検定に基づき、p 値が 0.05 未満のとき統計学的に有意とした。多重比較に対する補正はせず、個々の有意水準 0.05 で評価した。

主要解析

- Arm/Lmfの1, 3及び6回目投与後の投与間隔の間(6回目投与後24時間まで)の最長QTc間隔及び平均QTc間隔を3群間で比較した(併用投与 vs Arm/Lmf, 併用投与 vs MEF, Arm/Lmf vs MEF)。ベースラインでの最長又は平均QTc間隔を従属変数とし、投与群を主効果とした。QTc間隔を共変量として用いた。

1. 初回投与後の投与間隔：Lmfが低濃度のときの Arm 及び DHA の影響を評価した。
2. 3 回目投与後の投与間隔：Lmfが中程度の濃度のときの Arm, DHA 及び Lmf の影響を評価した。
3. 6 回目投与後の投与間隔：Lmfが高濃度のときの Arm, DHA 及び Lmf の影響を評価した。

副次的解析

- Arm/Lmf 投与の被験者において、メフロキンプラセボ投与期（0～24 時間）の平均 QTc 間隔を、Arm/Lmf を 1, 3 及び 6 回目投与時の QTc 間隔と比較した。被験者を共変量とし、Arm/Lmf 投与によるベースラインからの変化を評価した。

(6) PK/PD

Arm, DHA, Lmf, 及び MEF の血漿中濃度と、平均 QTc 間隔の相関を検討した。

(7) 代謝物の評価

Arm/Lmf を投与した被験者の尿検体中の 6-ヒドロキシコルチゾール／遊離コルチゾール比を反応変数とした。この変数を対数変換し、一般化線形モデルを用いて検体間で比較した。

試験成績

被験者の内訳

予試験

計 3 名の被験者が組入れられ、全員が試験を完了した。

本試験

計 45 名の被験者が組入れられ、42 名が試験を完了した。

人口統計学的特性及びその他の特性

予試験

組入れられた白人男性被験者の平均年齢は 32 歳、身長及び体重の平均値はそれぞれ 185 cm, 79 kg であった。

本試験

組入れられた白人男性被験者の平均年齢は Arm/Lmf, MEF, MEF + Arm/Lmf で 33 歳, 36 歳, 32 歳、身長及び体重の平均値はそれぞれ 180 cm, 177 cm, 176 cm 及び 75 kg, 74 kg, 72 kg であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

予試験

3名のすべての被験者は、治験実施計画書に従って、MEFを計3回、Arm/Lmf 4錠を計6回投与された。

本試験

すべての被験者は、治験実施計画書に従って治験薬を投与された。MEF投与後 Arm/Lmf投与時に2名が同意撤回、MEF投与初日に1名が有害事象（「疲労」、「悪心」、及び「浮動性めまい」）のため試験を中止した。これら3名の被験者はいずれもMEF + Arm/Lmf群であり、安全性のみ評価対象とした。

(2) 有害事象

1) 有害事象

予試験

有害事象は報告されなかった。

本試験

投与群別の有害事象発現被験者数をTable 2-3に示す。

有害事象は、全体で45名中20名に47件発現した。その内訳は、Arm/Lmf群で14名中7名に15件、MEF群で14名中4名に6件、MEF + Arm/Lmf群で17名中9名に26件発現した。

MEF + Arm/Lmf群において、MEF3回投与が完了し、Arm/Lmf投与1回後及び2回後にそれぞれ1名ずつ個人的理由により同意を撤回した。MEF投与初日に1名が中等度の有害事象（「疲労」、「悪心」、及び「浮動性めまい」）により試験を中止した。

心拍数を補正したQT間隔データの結果からは、投与群間の有意差は認められなかった。

重篤な有害事象は認められず、報告された有害事象の重症度はすべて軽度から中等度であった。

いずれの投与群においても、臨床検査値及びバイタルサインに対する、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

Table 2-3 投与群別の有害事象発現被験者数 (A027 試験, SAF)

Day 1	Arm/Lmf (n=14)		MEF (n=14)		MEF + Arm/Lmf (n=17)	
	MEF-P	Arm/Lmf	MEF	P	MEF	Arm/Lmf
頭痛	2	3	0	0	0	1
放屁	0	0	0	0	1	2
腹痛	0	0	1	0	1	2
下痢	1	0	0	0	2	0
消化不良	0	0	0	0	1	1
悪心	1	0	0	0	1	2
疲労	1	1	0	0	4	0
傾眠状態	0	1	0	0	0	0
浮動性めまい	0	1	2	0	1	4
協調運動障害	0	0	0	0	1	0
背部痛	0	0	0	0	0	1
筋肉痛	0	0	0	0	0	1
神経過敏	0	1	0	0	0	0
胸痛	0	1	0	0	0	0
カニューレ留 置部位硬結	0	1	0	0	0	0
感冒	0	1	0	0	0	0
不眠症	0	0	1	1	0	0
情動不安定	0	0	0	1	0	0

Source: A027 試験-Table 7.3,-1,-2,-3, Day 1 : 各製剤投与 1 日目, MEF : メフロキン, MEF-P : メフロキンプラセボ, P: Arm/Lmf プラセボ

PK/PD の結果

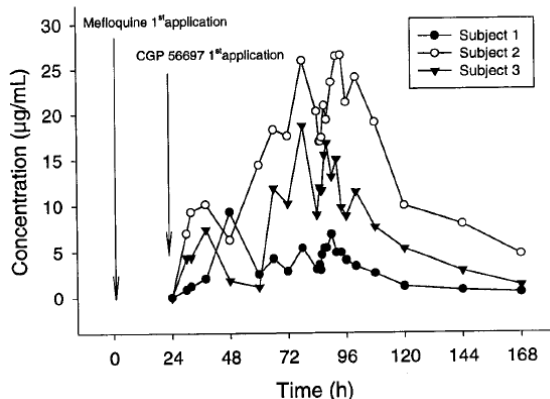
PK

予試験

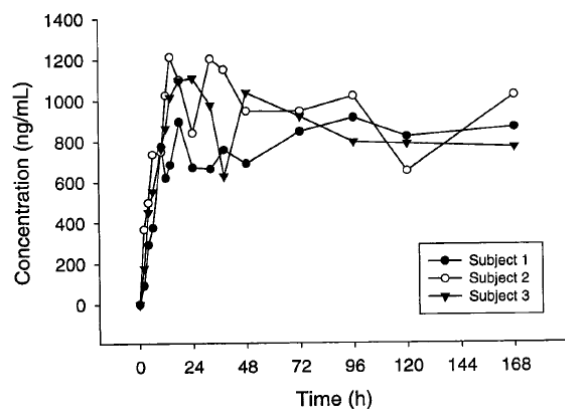
個体間変動は大きいですが, Lmf 濃度の血漿中濃度-時間推移は, Arm/Lmf 4 錠 6 回投与のマラリア患者の血漿中濃度-時間推移と類似していた (Figure 2-1)。

Figure 2-1 Lmf 及び MEF 濃度の血漿中濃度-時間推移

Lmf



MEF



Source: A027 試験-Figure 7.4.-1, 7.4.-2, ●: Subject 1, ○: Subject 2, ▼: Subject 3, CGP56697: Arm/Lmf

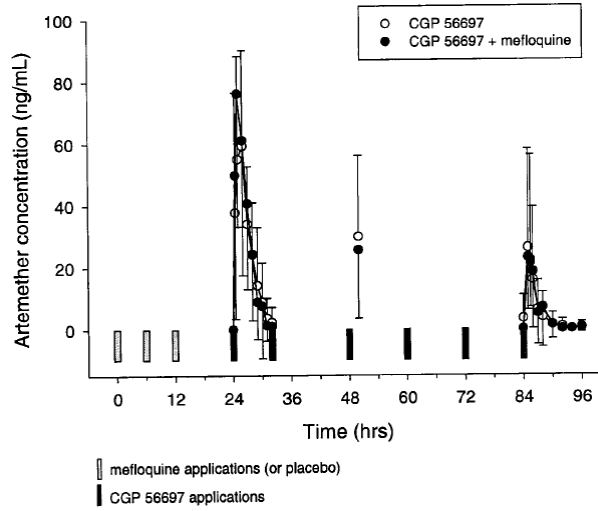
本試験

Arm/Lmf を単独投与あるいは MEF と併用投与したときの Arm, DHA, Lmf 及び MEF の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 2-2 に, Arm 及び DHA の PK パラメータをTable 2-4に, Lmf 及び MEF の PK パラメータをTable 2-5に示す。併用投与あるいは単独投与時の PK パラメータの比較をTable 2-6, Arm/Lmf 群における初回投与及び最終投与後の PK パラメータの比較をTable 2-7 に示す。

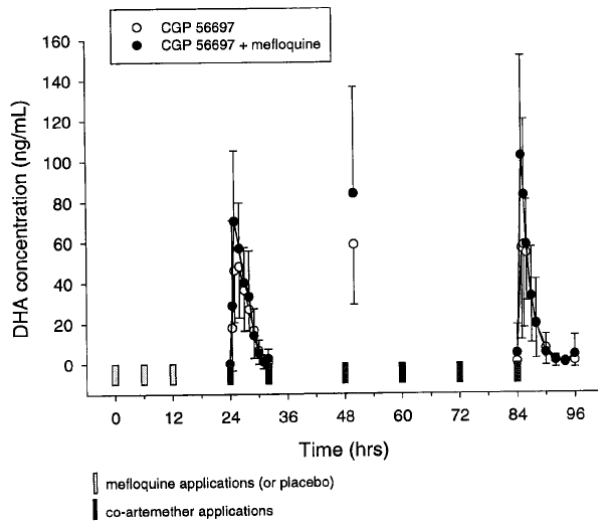
MEF と Arm/Lmf を併用投与したとき、Arm 及び DHA の曝露量はほとんど変動しなかった。Lmf の Cmax 及び AUC は単独投与と比べてそれぞれ 41%及び 32%減少した。

Figure 2-2 Arm/Lmf を単独あるいは MEF と併用投与したときの各成分（Arm, DHA, Lmf）及び MEF の平均血漿中濃度-時間推移

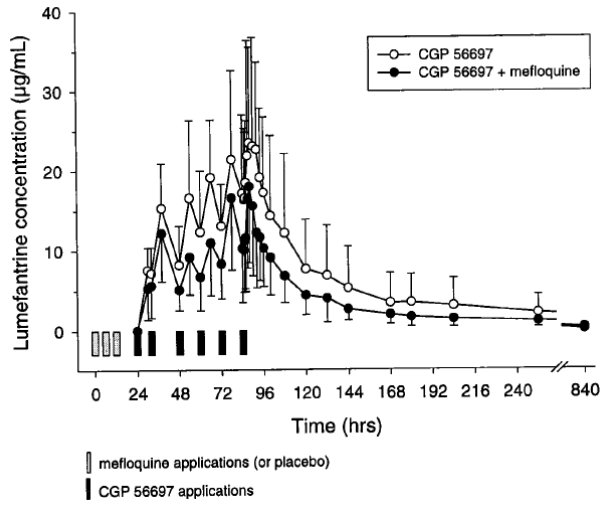
Arm



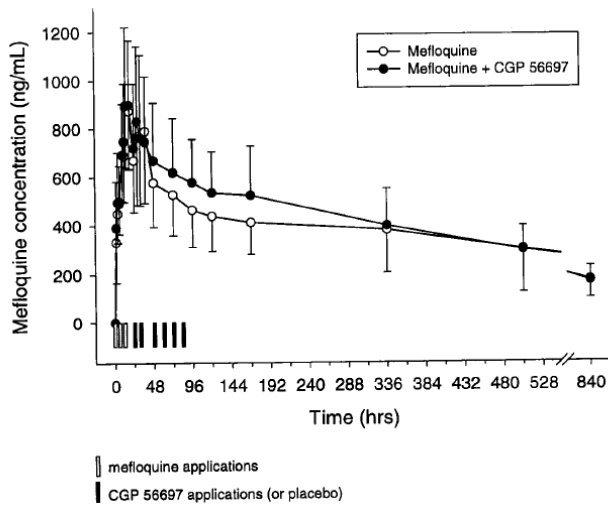
DHA



Lmf



MEF



Source: A027 試験-Figure 7.4.-3 ~ 7.4.-6, ○: 単独投与, ●: 併用投与, CGP56697: Arm/Lmf

Table 2-4 Arm 及び DHA の PK パラメータ (A027 試験)

	単独投与			併用投与		
	初回投与	最終投与	比	初回投与	最終投与	比
Arm						
Cmax (ng/mL)	72.2 ± 33.2	27.4 ± 30.9	0.4	98.8 ± 43.1	28.6 ± 15.2	0.3
Tmax* (h)	2.0	1.5		1.0	2.0	
AUC0-t (ng·h/mL)	204 ± 107	63.6 ± 72.5	0.3	223 ± 112	58.6 ± 48.6	0.3
T1/2 (h)	1.4 ± 0.4	1.6		1.7 ± 1.0	—	
DHA						
Cmax (ng/mL)	57.5 ± 28.1	74.9 ± 41.7	1.6	80.6 ± 29.4	111 ± 42.4	1.5
Tmax* (h)	1.5	1.5		1.0	1.0	
AUC0-t (ng·h/mL)	181 ± 74.9	191 ± 93.1	1.1	215 ± 76.2	244 ± 103	1.2
T1/2 (h)	2.1 ± 1.0	1.5 ± 0.6		2.0 ± 1.1	2.7 ± 1.7	

Source: A027 試験-Table 7.4.-2, 7.4.-3 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値, — : 該当なし

Table 2-5 Lmf 及び MEF の PK パラメータ (A027 試験)

	単独投与	併用投与	比
Lmf			
Cmax (µg/mL)	28.3 ± 13.6	20.0 ± 8.3	0.71
Tmax* (h)	64	63	
AUC0-816h (µg·h/mL)	2290 ± 1450	1340 ± 674	0.59
AUCinf (µg·h/mL)	2730 ± 1710	1530 ± 777	0.56
T1/2 (h)	275 ± 176	187 ± 84	0.68
MEF			
Cmax (ng/mL)	1000 ± 266	973 ± 315	0.97
Tmax* (h)	23	18	
AUC0-840h (µg·h/mL)	280 ± 107	307 ± 90	1.1
AUC inf (µg·h/mL)	375 ± 125	412 ± 142	1.1
T1/2 (h)	427 ± 198	385 ± 141	0.90

Source: A027 試験-Table 7.4.-4, 7.4.-5, 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値

Table 2-6 併用投与あるいは単独投与時の PK パラメータの比較

	推定値	標準誤差	P 値	比	90%信頼区間
Arm					
AUC	0.11	0.24	0.64	1.12	(0.75, 1.68)
Cmax	0.28	0.18	0.14	1.32	(0.97, 1.80)
DHA					
AUC	0.15	0.15	0.35	1.16	(0.89, 1.50)
Cmax	0.36	0.18	0.05	1.43	(1.06, 1.94)
Lmf					
AUC	-0.53	0.20	0.01	0.59	(0.42, 0.83)
Cmax	-0.38	0.15	0.02	0.68	(0.52, 0.89)
MEF					
AUC	0.16	0.14	0.26	1.18	(0.92, 1.51)
Cmax	-0.04	0.12	0.73	0.96	(0.78, 1.18)

Source: A027 試験-Table 7.4.-6,7.4.-7

Table 2-7 Arm/Lmf 群における初回投与及び最終投与後の PK パラメータの比較

	推定値	標準誤差	p 値	比	90%信頼区間
Arm					
AUC	-1.54	0.20	0.0001	0.21	(0.15, 0.31)
Cmax	-1.18	0.17	0.0001	0.31	(0.23, 0.42)
DHA					
AUC	-0.01	0.16	0.96	0.99	(0.75, 1.31)
Cmax	0.24	0.20	0.25	1.27	(0.89, 1.80)

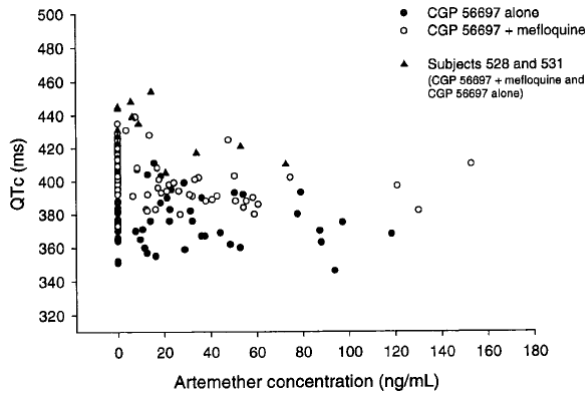
Source: A027 試験-Table 7.4.-8

PK/PD

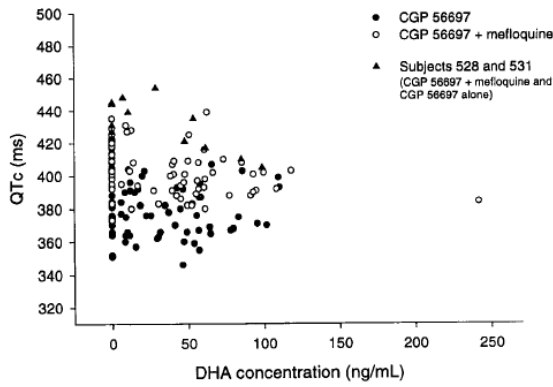
MEF 及び Arm/Lmf を併用投与したときの平均 QTc 間隔と血漿中濃度の関係を Figure 2-3 に示す。Arm, DHA, Lmf, 及び MEF の血漿中濃度と QTc 間隔の長さに関連性は認められなかった。

Figure 2-3 MEF 及び Arm/Lmf を併用投与したときの平均 QTc 間隔と血漿中濃度の関係

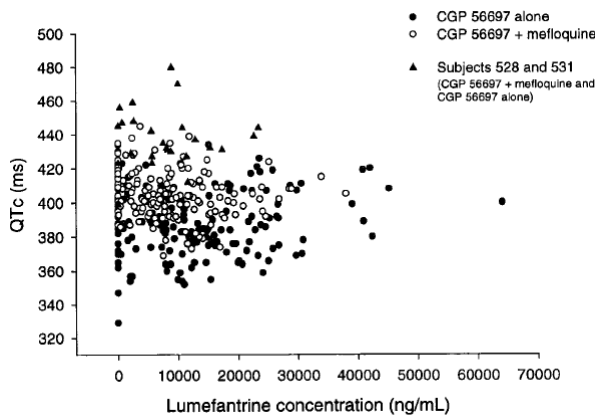
Arm



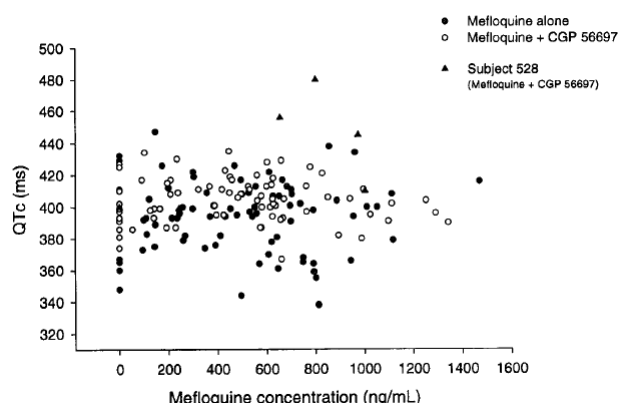
DHA



Lmf



MEF



Source: A027 試験-Figure 7.5.-1 ~ 7.5.-4, ○: 併用投与, ●: 単独投与, ▲: Subject 528 及び 531 (異常値)

尿中代謝物

尿中 6-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比を Table 2-8 に示す。いずれの期間においても有意差は認められなかったが, Arm/Lmf 投与前と比較して, Arm/Lmf の 4 回目投与及び 6 回目投与後において酵素活性のわずかな上昇 (16~19%) が認められた。

Table 2-8 尿中 6-ヒドロキシコルチゾール/コルチゾール比

比較	比	p 値	90%信頼区間
ベースライン vs. 4 回目投与	1.19	0.17	0.97, 1.46
ベースライン vs. 6 回目投与	1.16	0.22	0.95, 1.42

Source: A027 試験-Figure 7.6.-1

3 臨床薬力学 (PD) 試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験

3.1.1 A2101 試験 (評価資料)

5.3.4.1-1-A2101 試験

試験の標題

A randomized, single-blind, parallel group, multiple-dose study to evaluate the effects of the oral 6-dose regimen of COA566 on cardiac safety in healthy subjects versus placebo with positive control (moxifloxacin hydrochloride)

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

T. Duvauchelle, 他

治験実施医療機関

ASTER CEPHAC (Center 1), BIOTRIAL (Center 2), 計 2 医療機関 (フランス)

試験期間

2005 年 11 月 23 日 (最初の被験者のスクリーニング日) ~
2006 年 3 月 14 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康被験者を対象に, Arm/Lmf を 6 回投与したときの心再分極 (QTc 間隔) に対する影響をプラセボを対照, モキシフロキサシンを陽性対照として比較し評価する。

副次目的

Arm/Lmf 投与により Arm/Lmf 6 回投与時の血漿中濃度と PK/PD の関係を探索的に検討する。

試験方法

本試験は, 健康被験者を対象とした, ランダム化, 単盲検 (安全性評価者のみ盲検), プラセボ及び陽性 (モキシフロキサシン) 対照, 2 施設, 反復経口投与試験である。

スクリーニング期 (Day -21~Day -2) 及びベースラインで組入れ基準を満たした被験者を、Arm/Lmf 群、プラセボ群、又はモキシフロキサシン群のいずれかに、1:1:1 の比でランダムに割り付けた。投与方法の詳細は、用量及び投与方法の項に示した。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：126 名

目標完了被験者数：120 名

被験者数設定の根拠

目標完了被験者数は、ICH のガイドライン「非抗不整脈薬における QT / QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」(ICH E14 Guidance for Industry, 2005) に従い、設定した。すなわち、QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (Δ QTcF) の Arm/Lmf とプラセボの差 (Arm/Lmf-プラセボ, 以下 $\Delta \Delta$ QTcF) の平均値の片側 95%信頼区間の上限が 10 ms 以下であることを検証するための被験者数とした。

本試験におけるモキシフロキサシンとプラセボの差の標準偏差を 5 ms 以上と仮定した。この仮定の下に、各投与群完了被験者数が 40 名であれば、 $\Delta \Delta$ QTc が 4 ms 以下で、両側 90%信頼区間の上限が 10 ms 以下である場合の検出力は、98.89%となる。

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本試験の開始前に文書により同意を取得した者
- 年齢が 18~65 歳の健康な男性及び女性 (閉経後あるいは避妊手術を受けている者)
- スクリーニング時及びランダム化前に既往歴、身体的検査、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査により健康状態が良好と判断された者
- BMI が 18~28 kg/m² で体重が 50 kg を超える者
- スクリーニング時及びベースライン時のバイタルサイン (体温、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数) が以下の範囲内であること。
 - 体温が 35.0°C~37.5°C
 - 収縮期血圧 (SBP) が 90~140 mmHg
 - 拡張期血圧 (DBP) が 50~90 mmHg
 - 脈拍数が 40~90 bpm
 - 体位変換による血圧変化の基準 (臥位から起立した際に SBP が 20 mmHg 以上低下、DBP 10 mmHg 以上低下、又は脈拍数が 20 bpm を超えて増加した者) に該当しない者

除外基準

- Arm, Lmf, モキシフロキサシン、又はそれらの構造類似薬に対し、過敏症の既往を有する者
- モキシフロキサシンが禁忌の者又はモキシフロキサシンの使用上の注意に該当する者

- 血管浮腫の既往を有する者
- 臨床的に意味がある心電図異常（QTcB：女性 > 470 ms, 男性 > 450 ms）の既往又は QT 延長症候群の家族歴を有する者
- 体位変換による低血圧の既往又はスクリーニング時にその兆候を示した者

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号をTable 3-1に示す。

Table 3-1 治験薬及びロット（バッチ）番号（A2101 試験）

治験薬	剤型	1錠中の含量	投与経路	ロット（バッチ）番号
Arm/Lmf	錠剤	Arm /Lmf 20/120 mg	経口投与	04120
モキシフロキサシン	錠剤	400 mg	経口投与	BXBPS51
Arm/Lmf プラセボ	錠剤	0 mg	経口投与	X110DA

用量及び投与方法

3群にランダム割付けした被験者に、以下に示す治験薬を投与した。

- Arm/Lmf群：Arm/Lmf 錠を1回4錠，6回投与：初回投与，投与後8，24，36，48，60時間目に投与
- プラセボ群：プラセボ錠を1回4錠，6回投与：初回投与，投与後8，24，36，48，60時間目に投与
- モキシフロキサシン群：プラセボ錠を1回4錠，初回投与，投与後8，24，36，48時間に計5回投与した。投与後60時間後に，プラセボ錠を3錠及びモキシフロキサシン錠を1錠を投与した。

被験者は，1日目の標準朝食の摂取直後（5分以内，7:30～9:00）に，240 mLの水で治験薬を服用した。その後の投与は，1回目投与から8時間後に行われた2回目投与を除き，いずれも12時間の間隔で投与が行われた。服用後4時間は立位を保持した。

用法・用量の設定根拠

4回投与及び6回投与の二つの投与方法が開発されており，それぞれ2日間，3日間で投与される。本試験ではArm，DHA，Lmfに対する曝露量が最大になるように，6回投与を選択した。

モキシフロキサシンの用量は，単回投与時にプラセボと比べて平均QT間隔を延長させることが知られている用量（400 mg）を選択した。

投与（観察）期間

本試験は以下のスケジュールに従って実施された。

Table 3-2 検査・観察スケジュール（A2101 試験）

期	SCR	BS	Day 1	Day 2	Day 3	終了時検査
同意取得	X					
既往歴	X					
選択／除外基準	X	X				
バイタルサイン ¹	X	X	X			X
身体検査	X	X				X
心電図 ²	X	X	X	X	X	X
血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査	X	X				X
PK用血液採取 ³			X	X	X	X

Source : A2101 試験-Table 9-2

SCR = スクリーニング期 (Day -21 ~ Day -2) , BS = ベースライン (Day -1) , 終了時検査 : Day 21

1 バイタルサインの測定は投与前, 初回投与後 1 時間および 2 時間後に実施した。

2 ベースラインの心電図検査は投与前日 (Day -1 の投与 24, 18 及び 6 時間前) , 心電図検査は, Day1 の投与前, Day 1 の投与後 2.5, 28, 52, 61, 62, 64, 66, 68, 72, 96, 108, 156 及び 168 時間

3 Arm 及び DHA の PK 用血液採取は, 初回投与前及び初回投与後 0.5, 0.75, 1, 2, 2.5, 3, 4, 6 及び 8 時間, 6 回目投与前及び 6 回目投与後 0.5, 0.75, 1, 2, 2.5, 3, 4, 6 及び 8 時間。Lmf の PK 用血液採取は, 初回投与前, 投与後 4, 12, 28, 40, 52, 60, 61, 62, 64, 66, 68, 72, 96, 108, 156, 168, 228, 312 及び 480 時間

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象, 臨床検査, 心電図, バイタルサイン, 身体検査

PK

- Arm/Lmf 投与時の Arm, DHA, 及び Lmf の血漿中濃度を測定し, 以下の PK パラメータを算出した。
 - AUC_{inf}, AUC_{last}, C_{max}, T_{max}, 及び T_{1/2}

PD

- 主要評価項目 : QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (ΔQTcF)
- 副次的評価項目 : QTcB 間隔のベースラインからの変化量 (ΔQTcB)

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団 (SAF) : 治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を対象とした。
- PK解析対象集団: 評価可能な血漿中薬物濃度が1回以上測定され、PKデータに影響する治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者を対象とした。
- QTc解析対象集団: SAFのうちQTcF間隔のベースラインからの変化量 ($\Delta QTcF$) が評価可能なすべての被験者を対象とした。

(2) 有効性

- 該当なし

(3) 安全性

- 有害事象: 有害事象名の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) を使用した。また、有害事象の日本語訳には、標準化に使用した MedDRA の日本語版 (Version 16.0) を用いた。器官分類には器官別大分類 (SOC) を、事象名には基本語 (PT) を用いた。有害事象は、投与群別に、発現被験者数及び発現率を算出した。報告されたすべての事象を投与群別及び被験者別に示した。
- 臨床検査: 基準範囲からのすべての逸脱値を投与順序別、被験者別、及び測定時点別に示した。記述統計量は投与群別及び測定時点別に示した。
- バイタルサイン: 基準範囲からのすべての逸脱値を投与順序別、被験者別、及び測定時点別に示した。記述統計量は投与群別及び測定時点別に示した。
- 心電図: 心電図所見を投与群別、被験者別、及び測定時点別に示した。記述統計量は投与群別及び測定時点別に示した。

(4) PK

- Arm, DHA, 及び Lmf の血漿中濃度は、投与群別、被験者別、測定時点別に示した。それぞれの血漿中濃度の記述統計量 (平均値, 標準偏差, CV, 中央値, 最小値, 及び最大値) を投与群別及び測定時点別に示した。
- PKパラメータは投与群別及び被験者別に算出した。PKパラメータの記述統計量は、平均値, 標準偏差, CV, 中央値, 最小値, 及び最大値を含む。Tmax の記述統計量は、中央値, 最小値, 及び最大値を示した。

(5) PD

- PDの解析対象はQTc解析対象集団とした。

- 主要評価項目は Arm/Lmf 投与後の QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (ΔQTcF) とした。帰無仮説は、「Arm/Lmf 投与後の 13 測定時点 (Arm/Lmf 初回投与後 2.5, 28, 52, 61, 62, 64, 66, 68, 72, 96, 108, 156 及び 168 時間後) での ΔQTc が 10 ms 以上である」とした。比較には片側 2 標本 t 検定 ($\alpha=5\%$) を用いた。各測定時点で、QTc の Arm/Lmf 群とプラセボ群との差 (Arm/Lmf 群 - プラセボ群の $\Delta\Delta\text{QTc}$) の 90%信頼区間の上限 (両側) が 10 ms 以内であれば、帰無仮説が棄却され、Arm/Lmf の QTc 間隔への影響はないと判断できる。
- 陽性対照のモキシフロキサシン群とプラセボ群の比較における帰無仮説は、「モキシフロキサシン投与 1, 2, 3, 又は 4 時間後のいずれかの時点で、モキシフロキサシン群とプラセボ群との QTcF の差 (モキシフロキサシン群 - プラセボ群の $\Delta\Delta\text{QTcF}$) が 0 ms 以下である」とした。比較には 5%水準の両側 t 検定を用いた。
- QTc 間隔のベースラインからの変化量 (ΔQTc) が、30 ms 以上、及び 60 ms 以上、並びに QTc 間隔が 450 ms 超、480 ms 超、及び 500 ms 超のカテゴリー別に被験者数を集計した。

(6) PK/PD

ICH E14 で推奨されているように、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ と Arm/Lmf の血漿中濃度の関連を検討した。 $\Delta\Delta\text{QTcF}$ の最大値と、Arm, DHA, Lmf それぞれの AUClast 及び Cmax との関係図を作成し、探索的に解析した。

試験成績

被験者の内訳

126 名の健康被験者が本試験に組入れられ、ランダム化された (各群 42 名)。全員が完了し、試験を中止した被験者はいなかった。

解析対象集団

- 安全性解析対象集団 (SAF) : 126 名
- PK 解析対象集団 : 42 名
- QTc 解析対象集団 : 126 名

人口統計学的特性及びその他の特性

主な人口統計学的特性及びその他の特性を Table 3-3 に示す。全被験者の平均年齢は 47.5 歳、体重及び身長 の平均値はそれぞれ 66.95 kg 及び 168.7cm であった。性別は男性が 63 名、女性が 63 名であり、各群均等に男女が割り付けられた。人種は 111 名 (88.1%) が白人で、黒人は 9 名 (7.1%)、アジア人は 1 名 (0.8%)、その他の人種が 5 名 (4.0%) であった。

Table 3-3 主な人口統計学的特性及びその他の特性 (A2101 試験, SAF)

		Arm/Lmf 群 N = 42	プラセボ群 N = 42	モキシフロキサシ ン群 N = 42	全被験者 N = 126
年齢 (歳) ^{a)}	平均値 (標準偏差)	48.8 (14.60)	47.4 (13.39)	46.2 (14.95)	47.5 (14.25)
	中央値	54.0	52.5	52.0	53.0
	最小値～最大値	20～64	22～65	18～65	18～65
性別 - n (%)	男性	21 (50.0)	21 (50.0)	21 (50.0)	63 (50.0)
	女性	21 (50.0)	21 (50.0)	21 (50.0)	63 (50.0)
人種 - n (%)	白人	36 (85.7)	36 (85.7)	39 (92.9)	111 (88.1)
	黒人	3 (7.1)	3 (7.1)	3 (7.1)	9 (7.1)
	アジア人	1 (2.4)	—	—	1 (0.8)
	その他の人種	2 (4.8)	3 (7.1)	—	5 (4.0)
体重 (kg) ^{b)}	平均値 (標準偏差)	66.23 (10.258)	67.36(11.306)	67.27(10.058)	66.95 (10.483)
	中央値	64.20	65.20	65.85	65.20
	最小値～最大値	50.0～92.0	50.6～107.3	53.3～91.5	50.0～107.3
身長 (cm) ^{b)}	平均値 (標準偏差)	167.5 (10.35)	169.4 (9.87)	169.4 (9.90)	168.7 (10.0)
	中央値	167.0	169.0	168.5	168.0
	最小値～最大値	150～185	155～200	150～188	150～200

Source : A2101 試験-Table 14.1-1

a) 年齢はスクリーニング日と生年月日から算出した。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

治験薬投与被験者数をTable 3-4に示す。全例に規定の治験薬が投与された。

Table 3-4 治験薬投与被験者数 (A2101 試験, SAF)

投与群	1回投与量 (総投与量)	投与被験者数	投与回数
Arm/Lmf	80/480 mg (480/2880 mg)	42	6
モキシフロキサシン	400 mg	42	1
プラセボ	0	42	6

Source : A2101 試験-Table 12-1

(2) 有害事象**1) 有害事象**

投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 3-5に示す。有害事象は、全体で 126 名中 25 名 (19.8%) に発現した。PT 別で最も多く発現した有害事象は「頭痛」で、次いで「下痢」及び「動悸」であった。投与群間での有害事象の発現率に差は認められなかった。

Table 3-5 投与群別の有害事象発現被験者数及び発現率 (A2101 試験, SAF)

SOC PT	Arm/Lmf N = 42 n (%)	プラセボ N = 42 n (%)	モキシフロキサシン N = 42 n (%)
合計	7 (16.7)	10 (23.8)	8 (19.0)
心臓障害- 合計	1 (2.4)	0 (0.0)	3 (7.1)
期外収縮	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.1)
胃腸障害 -合計	1 (2.4)	1 (2.4)	4 (9.5)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
下痢	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (7.1)
消化不良	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
放屁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態 -合計	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症 -合計	2 (4.8)	4 (9.5)	1 (2.4)
気管支炎	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
単純ヘルペス	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
鼻炎	1 (2.4)	2 (4.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害 -合計	1 (2.4)	3 (7.1)	2 (4.8)
背部痛	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
重感	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
神経系障害-合計	3 (7.1)	3 (7.1)	1 (2.4)
頭痛	1 (2.4)	3 (7.1)	0 (0.0)
坐骨神経痛	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
血管障害 -合計	0 (0.0)	2 (4.8)	0 (0.0)
ほてり	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
四肢静脈血栓症	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)

Source : A2101 試験-Table 14.3.1-1.1

n = 少なくとも 1 件の有害事象が発現した被験者数

同一の被験者が、同一投与群で、同一の有害事象を複数回発現した場合、各 PT で 1 名として集計した。

同一の被験者が、同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合、SOC の合計では 1 名として集計した。

SOC 及び SOC 内の PT は英語名のアルファベット順に提示した。

MedDRA Version 16.0 を使用した。

2) 副作用

副作用は全体で 11 件発現した。その内訳は、Arm/Lmf 群で 4 名（「坐骨神経痛」，「期外収縮」，「消化不良」，「背部痛」），モキシフロキサシン群で 5 名（「四肢痛」，「動悸（2 名）」，「振戦」，「下痢」），及びプラセボ群で 2 名（「重感」及び「頭痛」）であった（Listing 16.2.7-1.1）。

3) 重症度

報告された有害事象の重症度はほとんどが軽度又は中等度であり，重度の事象は認められなかった。中等度の有害事象（5 件）の内訳は，「坐骨神経痛」，「背部痛」，「悪寒」，「静脈血栓症」，及び「四肢痛」であった。このうち，Arm/Lmf 群で発現した「坐骨神経痛」と「背部痛」は，治験薬との関連はありと判断された（Listing 16.2.7-1.1）。

(3) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では，死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

本試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。

(4) 投与中止に至った有害事象

本試験では，投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

(5) 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学的検査のいくつかの検査項目で基準値からの逸脱がみられたが，いずれも臨床的に意味のある変化とは判断されず，有害事象として報告されなかった。また，各測定時点のほとんどの平均値はすべての投与群で基準範囲内であった。

(6) その他の安全性評価項目

1) バイタルサイン

臨床的に意味のある変化とは判断されず，有害事象として報告されなかった。

2) 心電図

数名の被験者で心電図に異常所見がみられた（Table 3-6）。心室性期外収縮の発現が，プラセボ群及びモキシフロキサシン群と比べ Arm/Lmf 群で多かった。

Table 3-6 心電図異常所見を示した被験者数

異常の種類/所見	Arm/Lmf N = 42 n (%)	プラセボ N = 42 n (%)	モキシフロキサシン N = 42 n (%)
心電図異常所見- 合計	14 (33.3)	11 (26.2)	8 (19.0)
不整脈- 合計	10 (23.8)	4 (9.5)	3 (7.1)
心房性期外収縮	4 (9.5)	3 (7.1)	2 (4.8)
心室性期外収縮	8 (19.0)	1 (2.4)	1 (2.4)
伝導- 合計	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.4)
I度の房室ブロック	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)
心室内伝導障害	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
左心房肥大	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
調律- 合計	4 (9.5)	6 (14.3)	5 (11.9)
異所性上室性調律	0 (0.0)	1 (2.4)	3 (7.1)
他の異常調律	2 (4.8)	1 (2.4)	0 (0.0)
洞性徐脈	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.8)
洞性頻脈	1 (2.4)	3 (7.1)	1 (2.4)
ST部分- 合計	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
ST部分下降	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)
T波- 合計	3 (7.1)	1 (2.4)	2 (4.8)
T波平坦化	3 (7.1)	1 (2.4)	1 (2.4)
T波逆転	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.8)

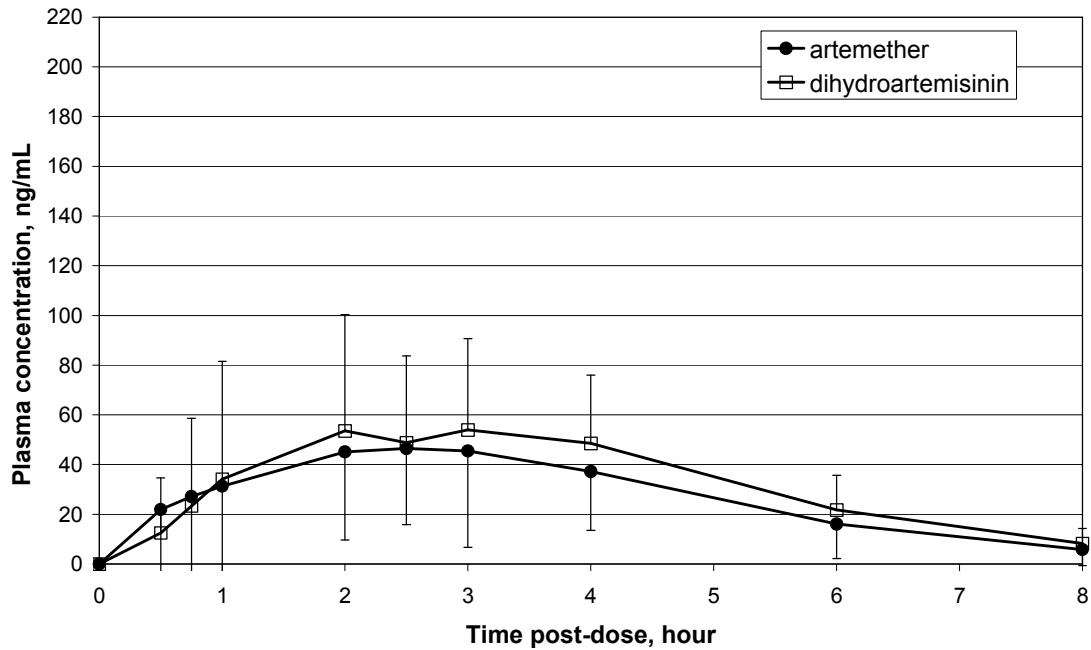
Source : A2101 試験- Post-text Table 14.2-2.5

PKの結果

Day1 及び Day3 の Arm 並びに DHA の血漿中濃度-時間推移をFigure 3-1及びFigure 3-2に、Lmf の血漿中濃度-時間推移をFigure 3-3に示す。Arm, DHA 及び Lmf の PK パラメータをTable 3-7に示す。

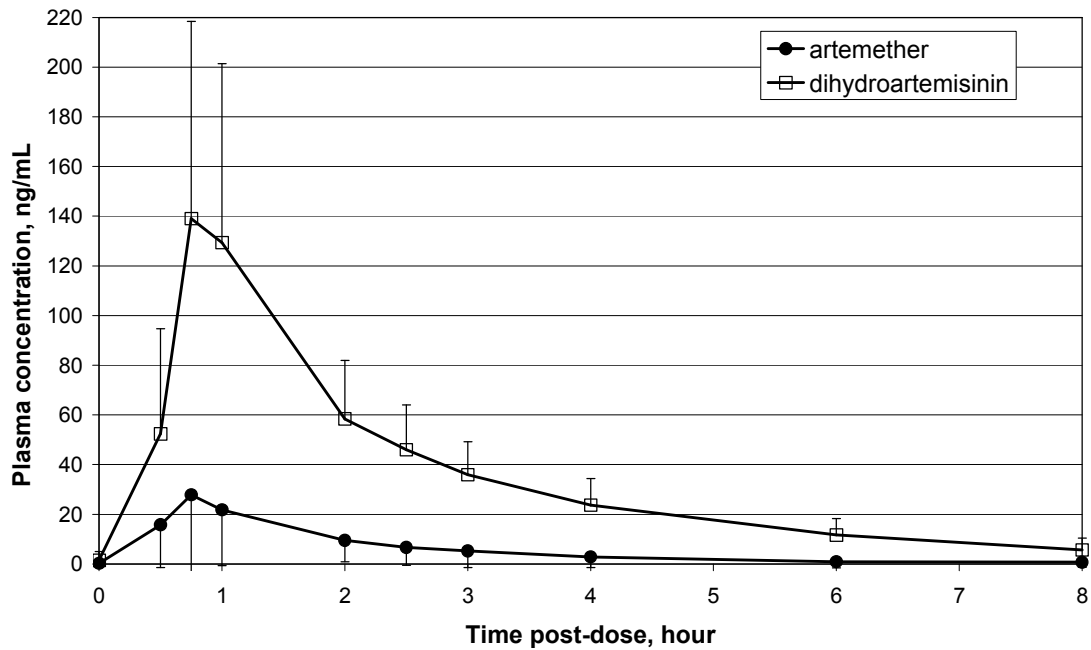
他の臨床試験において、Arm は時間依存性の PK プロファイルを示し、初回投与 (Day1) と比べて 6 回目投与後 (Day 3) の AUClast が小さくなることから Day1 と Day 3 の PK パラメータの比を検討した。Arm で、Cmax 及び AUClast の Day1 と Day 3 の比 (Day 3/Day 1) は、それぞれ 0.40 及び 0.19 であった。DHA では、それぞれ 1.97 及び 1.20 であった。

Figure 3-1 Day1 の Arm 及び DHA の 平均血漿中濃度-時間推移 (A2101 試験, PK 解析対象集団)



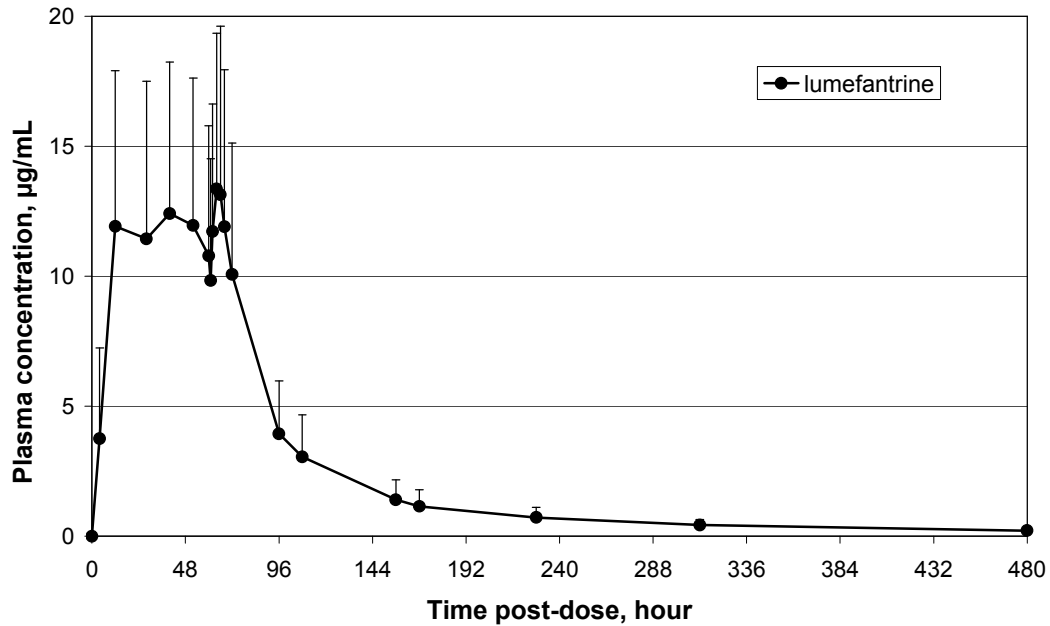
Source : A2101 試験- Figure 11-1, N=42, 平均値 ± 標準偏差

Figure 3-2 Day3 における Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移



Source : A2101 試験- Figure 11-2, N=42, 平均値 ± 標準偏差

Figure 3-3 Lmf の平均血漿中濃度-時間推移



Source : A2101 試験- Figure 11-3, N=42, 平均値+ 標準偏差

Table 3-7 Arm, DHA 及び Lmf の PK パラメータ (A2101 試験)

		Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)
Arm	N	42	42	42	33	33
Day 1	平均値	75.7	2.50	215	254	1.5
	標準偏差	43.8	0.50-6.00	96.6	95.2	0.4
Arm	N	42	40	42	6	6
Day 3	平均値	29.7	0.75	45.1	96.4	1.4
	標準偏差	31	0.50-3.98	46.2	67.4	0.6
DHA	N	42	42	42	35	35
Day 1	平均値	91.8	3.00	259	288	1.5
	標準偏差	43.6	0.75-6.00	79.1	82.3	0.3
DHA	N	42	42	42	39	39
Day 3	平均値	159	0.98	292	323	1.9
	標準偏差	79.3	0.73-4.05	102	103	0.6
		Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUClast (µg·h/mL)	AUCinf (µg·h/mL)	T1/2 (h)
Lmf	N	42	42	42	42	42
	平均値	16.1	59.97	1270	1320	143.3
	標準偏差	6.78	12.00-68.00	547	560	30.5

Source : A2101 試験- Post-text Table 14.2-1.1, Tmax: 中央値及び範囲

PD の結果

(1) 主要評価項目

すべての被験者で、QTcF 間隔のベースラインからの変化量 (Δ QTcF) が評価可能であった。

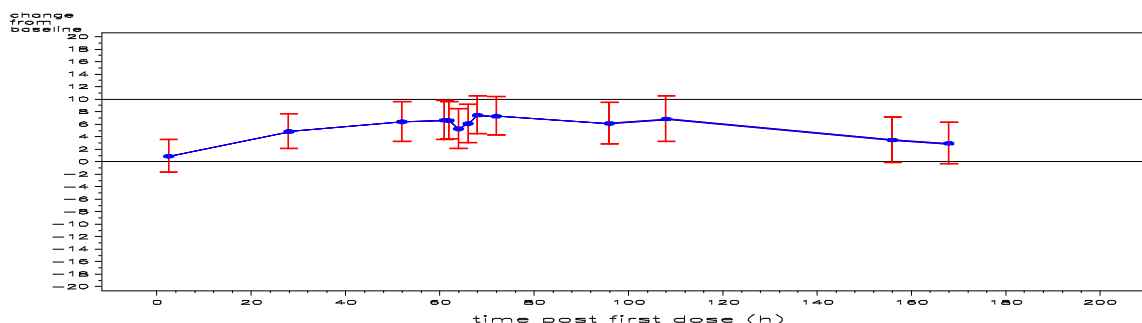
Arm/Lmf 又はモキシフロキサシンを投与したときの Δ QTcF のプラセボとの差 ($\Delta\Delta$ QTcF) の 90%信頼区間の推移図をFigure 3-4に、投与群ごとの $\Delta\Delta$ QTcF の 90%信頼区間をTable 3-8 に示す。

Arm/Lmf 群では、 $\Delta\Delta$ QTcF の推定値は、初回投与後 68 時間の 7.45 ms が最大であった。両側 90%信頼区間の上限は初回投与から 68, 72, 108 時間後でそれぞれ 10.48, 10.38, 10.51 ms であった。このことから、Arm/Lmfによる QTcF 間隔の延長の可能性が確認された。

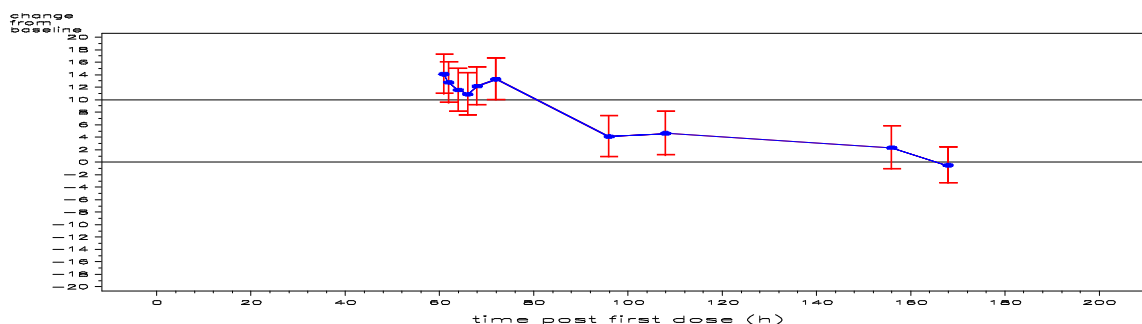
本試験の分析感度を評価するため、陽性対照薬としてモキシフロキサシンを用いた。分析感度の基準は、モキシフロキサシン投与後の $\Delta\Delta$ QTcF の両側 90%信頼区間の下限が少なくとも 1 測定時点で 0 を超えることとした。本試験でのモキシフロキサシン投与後の $\Delta\Delta$ QTcF 推定値の最大値は 14.10 ms であった。 $\Delta\Delta$ QTcF の 90%信頼区間の下限は、モキシフロキサシン投与後ほとんどの測定時点で 0 ms を超えていた。このことから、本試験における QTcF 間隔延長の分析感度が確認された。

Figure 3-4 Arm/Lmf 又はモキシフロキサシンを投与したときの $\Delta\Delta$ QTcF の 90% 信頼区間の推移 (A2101 試験, QTc 解析対象集団)

Arm/Lmf



モキシフロキサシン



Source: A2101 試験-Post-text Figure 14.2-2.1.

ベースライン: 投与前 24 時間, 18 時間, 6 時間, 及び 0 時間の平均値。

Table 3-8 Arm/Lmf 又はモキシフロキサシンを投与したときの QTcF の投与群間差 (A2101 試験, QTc 解析対象集団)

初回投与後時間	QTcF (ms) 90%信頼区間	
	Arm/Lmf-プラセボ	モキシフロキサシン-プラセボ
28	2.06, 7.62	-
52	3.22, 9.56	-
61	3.52, 9.75	10.93, 17.27
62	3.61, 9.55	9.50, 16.04
64	2.08, 8.43	8.16, 14.98
66	3.03, 9.18	7.53, 14.23
68	4.41, 10.48	9.15, 15.19
72	4.20, 10.38	9.98, 16.62
96	3.22, 9.56	3.22, 9.56
108	3.16, 10.51	1.10, 8.15
156	-0.18, 7.12	-1.11, 5.75

Source: A2101 試験-Post-text Table 14.2-2.1

初回投与後 60 時間に、モキシフロキサシンを投与

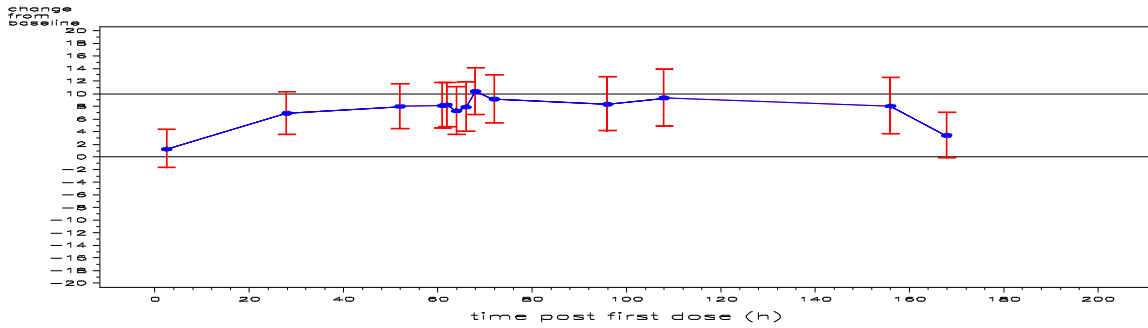
いずれかの群で 90%信頼区間の上限が 10ms を超えた測定時点のみ抜粋

(2) 副次評価項目

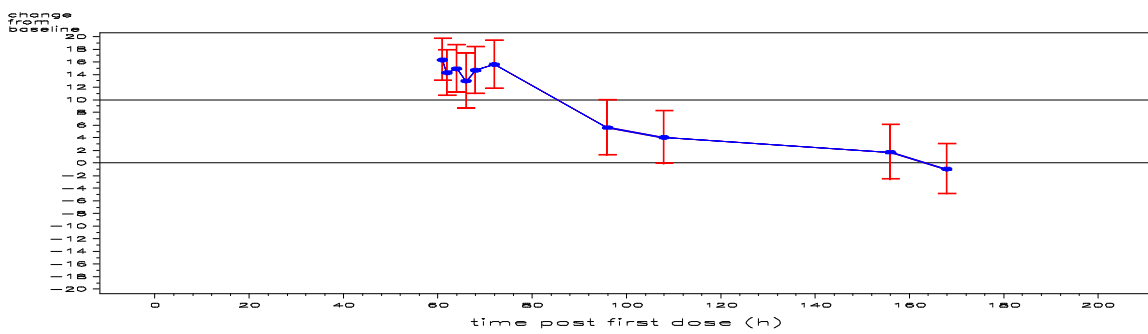
Arm/Lmf 又はモキシフロキサシンを投与したときの Δ QTcB のプラセボとの差 ($\Delta\Delta$ QTcB) の 90%信頼区間の推移図を Figure 3-5 に、投与群ごとの $\Delta\Delta$ QTcB の 90%信頼区間を Table 3-9 に示す。

Figure 3-5 Arm/Lmf 又はモキシフロキサシンを投与したときの $\Delta\Delta QTcB$ の 90% 信頼区間の推移 (A2101 試験, QTc 解析対象集団)

Arm/Lmf



モキシフロキサシン



Source: A2101 試験-Post-text Figure 14.2-2.2.

ベースライン：投与前 24 時間, 18 時間, 6 時間, 及び 0 時間の平均値。

Table 3-9 Arm/Lmf 又はモキシフロキサシンを投与したときの QTcB の投与群間差 (A2101 試験, QTc 解析対象集団)

初回投与後時間	QTcB (ms) 90%信頼区間	
	Arm/Lmf-プラセボ	モキシフロキサシン-プラセボ
28	3.54, 10.31	-
52	4.46, 11.52	-
61	4.57, 11.66	13.01, 19.68
62	4.76, 11.70	10.70, 17.89
64	3.52, 11.04	11.17, 18.71
66	4.03, 11.76	8.64, 17.30
68	6.71, 14.08	10.95, 18.41
72	5.37, 12.94	11.84, 19.38
96	4.07, 12.62	1.23, 9.98
108	4.85, 13.83	-0.14, 8.23
156	3.58, 12.52	-2.59, 6.04

Source: A2101 試験-Post-text Table 14.2-2.1

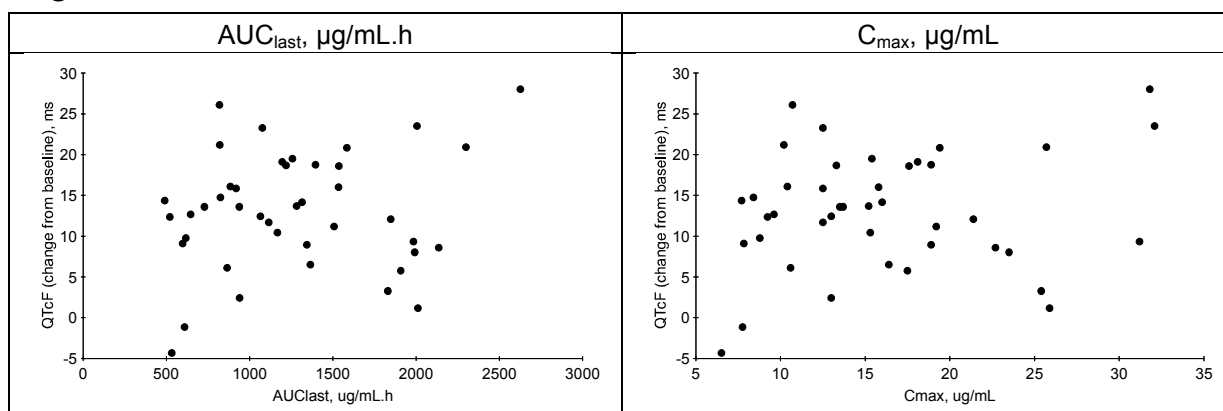
初回投与後 60 時間に、モキシフロキサシンを投与

いずれかの群で 90%信頼区間の上限が 10ms を超えた測定時点のみ抜粋

PK/PD の関係

Δ QTcF と Lmf の AUC_{last} 及び C_{max} との関係を Figure 3-6 に示す。 Δ QTcF と Lmf の PK パラメータに一定の関連性はみられなかった。同様に、 Δ QTcF と Arm 及び DHA の PK パラメータにも関連性はみられなかった。

Figure 3-6 Δ QTcF と Lmf の AUC_{last} 及び C_{max} の関係



Source: A2101 試験- Figure 11-6

3.1.2 A022 試験 (参考資料)

5.3.4.1-2-A022 試験

試験の標題

Open pilot study to evaluate cardiac effects and plasma concentrations of the antimalarials co-artemether (artemether and benflumetol) and halofantrine in healthy male subjects after single oral doses taken with food

治験依頼者

チバガイギー社 (現ノバルティス社)

治験責任医師

M. Bindschedler, 他

治験実施医療機関

Ciba (スイス)

実施期間

1996年3月11日 (最初の被験者の投与日) ~

1996年3月28日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第I相

目的

- Halofantrine 500 mg 及び Arm/Lmf 80/480 mg を、高脂肪食の摂取後に単回経口投与したときの心臓に対する影響について予備的な検討をし、QTc 間隔を主要評価項目とした。
- Halofantrine 500 mg 及び Arm/Lmf 80/480 mg を高脂肪食の摂取後に単回経口投与したときの halofantrine, Arm, DHA, Lmf の血漿中濃度を評価する。

試験方法

本試験は、健康被験者を対象とした、非盲検、単施設、並行群間比較、単回投与試験である。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：6名

目標完了被験者数：6名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本試験の開始前に文書により同意を取得した者

- 年齢が 20～50 歳の健康な男性
- 体重が理想体重の± 15%の者
- スクリーニング時及びランダム化前に既往歴，身体的検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査により健康状態が良好と判断された者
- QTc の延長 (>440 ms) がない者

治験薬，用量及び投与方法，ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号をTable 3-1に示す。

Table 3-1 治験薬及びロット（バッチ）番号（A022 試験）

治験薬	剤型	含量	投与経路	ロット（バッチ）番号
F.5	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠 (80/ 480 mg)	経口投与	16/995/5
Halofantrine	錠剤	Halofantrine 250 mg	経口投与	277

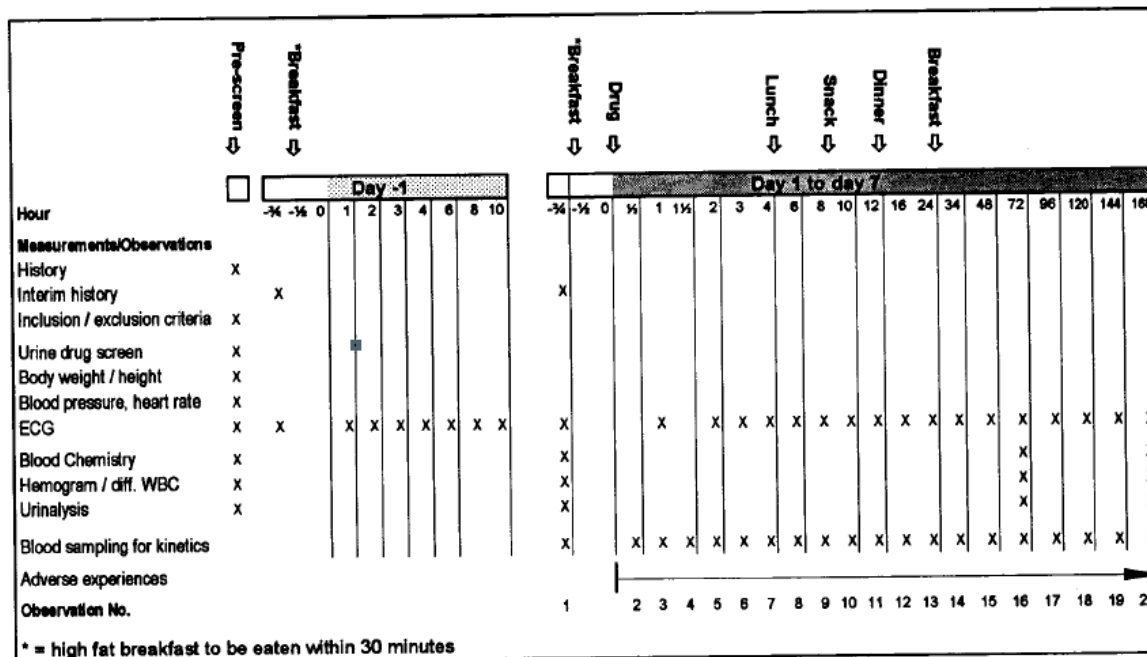
用量及び投与方法

- 投与 A = Halofantrine 500 mg (250 mg × 2 錠) を高脂肪食の摂取後に単回投与
 - 投与 B = Arm/Lmf 80/480 mg (20/120 mg × 4 錠) を高脂肪食の摂取後に単回投与
- 治験薬は，高脂肪食の摂食直後，牛乳 100 mL とともに投与した。

投与（観察）期間

本試験の検査・観察スケジュールをFigure 3-1に示す。

Figure 3-1 検査・観察スケジュール (A022 試験)



Source : A022 試験-Exhibit 3.4.-1

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 身体的検査, 心電図

PK

- Arm/Lmf の単回経口投与後に, Arm, DHA, Lmf 及び Halofantrine の血漿中濃度を測定し, 以下の PK パラメータを算出した。
- AUC0-72h (Arm, DHA), AUC0-168h (Lmf, Halofantrine), Tmax, Cmax, T1/2β

PD

- 該当なし

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団 (SAF) : 治験薬を 1 回投与され, 治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。

- PK 解析対象集団：評価可能な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

(2) 有効性

- 該当なし

(3) 安全性

- 有害事象 (adverse experiences) を記述的に報告した。
- 臨床検査項目：治験期間中のいずれかの測定時点で正常範囲を逸脱した臨床検査値については、被験者別に提示し、記述的に報告した。ベースライン時、さらに治験薬の投与から 72 時間後及び 168 時間後に評価したすべての臨床検査項目については、被験者別及び投与群別に集計し、それぞれの平均値、標準偏差及び標準誤差を投与群別に算出した。
- 12 誘導心電図：PQ 間隔、QRS 間隔、QTc 間隔については、被験者別及び投与群別に集計した。QTc 間隔に対する影響 (主要評価項目) 及び期外収縮又は不整脈の有無について評価した。

(4) PK

- Arm, DHA, Lmf 及び Halofantrine の PK パラメータを全健康被験者について要約した。なお、要約の際、Arm 及び DHA、並びに Lmf 及び Halofantrine が定量下限未満の場合は 0 として扱った。
- 正式な統計解析は実施せず、データは記述的に取り扱った。

試験成績

被験者の内訳

計 6 名の健康被験者男性が試験に組入れられ、全員が完了した。

人口統計学的特性及びその他の特性

全体で男性被験者の平均年齢は 32 歳、身長及び体重の平均値はそれぞれ 185.2 cm, 78.6 kg であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

すべての被験者が Arm/Lmf 20/120 mg×4 錠または Halofantrine を、高脂肪食後に単回投与された。

(2) 有害事象

1) 有害事象

Halofantrine 及び Arm/Lmf の両剤とも忍容性は良好であった。1 名から Halofantrine の投与 4~7 日後に軽度の感冒の報告があったが、治験薬との関連は否定された。

臨床検査項目に治験薬との関連を否定できない重要な逸脱はなかった。

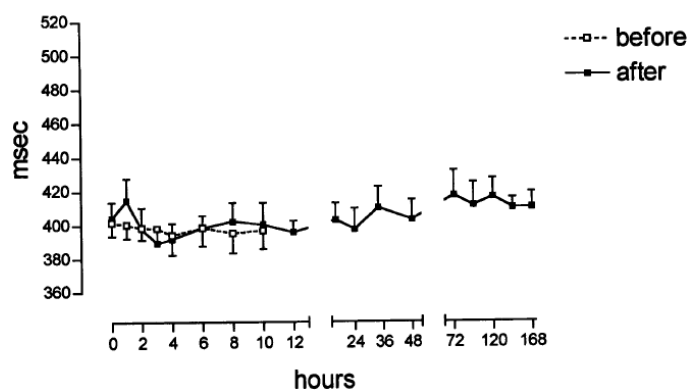
2) 心電図

Halofantrine 又は Arm/Lmf を投与したいずれの被験者にも心拍数、PQ 間隔、QRS 間隔に重要な変動はみられなかった。Halofantrine では 3 名すべてに QTc 間隔の延長、又は非特異的な ST-T 変化がみられたが、Arm/Lmf 投与後にはそのいずれの影響もみられなかった。

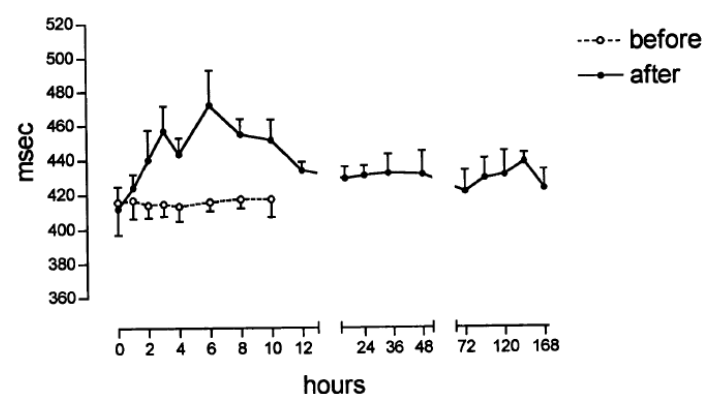
Halofantrine 又は Arm/Lmf の投与前後における QTc 平均値のグラフを Figure 3-2 に示す。

Figure 3-2 Arm/Lmf 及び Halofantrine の投与前後における QTc 間隔

Arm/Lmf



Halofantrine



Source: A022 試験-Exhibit 6.3.-1 ~ 6.3.-2

平均 ± 標準誤差; n=3

PKの結果

高脂肪食摂取後に単回投与したときの Arm/Lmf の各成分 (Arm, DHA, Lmf) 及び Halofantrine の PK パラメータをTable 3-2に示す。

Table 3-2 Arm/Lmf 又は Halofantrine を投与したときの PK パラメータ (A022 試験)

	Arm	DHA
Cmax(ng/mL)	104.4 ± 62.9	69.5 ± 28.2
AUC0-72h (ng·h/mL)	196.6 ± 108.0	158.8 ± 68.1
Tmax* (h)	1 (0.5-1.5)	1 (1.0-1.5)
	Lmf	Halofantrine
Cmax(ng/mL)	1808.5 ± 1143.1	2032.1 ± 377.7
AUC0-168h (ng·h/mL)	32299.3 ± 24364.4	21627.1 ± 3870.3
Tmax* (h)	6 (3-6)	2 (2-4)

Source: A022 試験-Exhibit 6.2.-1 ~ 6.2.-2 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値 (最小値-最大値)

3.1.3 A024 試験 (参考資料)

5.3.4.1-3-A024 試験

試験の標題

Comparison of cardiac effects of the antimalarials co-artemether and halofantrine in relation to the plasma concentrations of the study drugs in healthy male volunteers after single oral doses taken with a high fat meal

治験依頼者

チバガイギー社 (現ノバルティス社)

治験責任医師

M. Bindschedler, et al

治験実施医療機関

Human Pharmacology, 計 1 医療機関 (スイス)

試験期間

1996 年 7 月 29 日 (最初の被験者の検査・観察開始日) ~
1996 年 10 月 31 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 I 相

目的

主要評価項目

- 高脂肪食の摂取後に, Halofantrine 500 mg 及び Arm/Lmf 80/480 mg を単回経口投与したときの QTc 間隔に対する影響を比較する

副次評価項目

- 高脂肪食の摂取後に, Halofantrine 500 mg 及び Arm/Lmf 80/480 mg を単回経口投与したとき, その他の心電図項目 (心拍数及び心調律, PQ 間隔, QRS 間隔, 心電図の定性的評価) に対する影響を比較する
- Halofantrine 又は Arm/Lmf の投与後の心電図をそれぞれの投与前 2 日以内に記録された心電図と比較する
- Halofantrine 500 mg 及び Arm/Lmf 80/480 mg を単回経口投与したときの Halofantrine, Arm, DHA, Lmf の血漿中濃度を評価し, 各成分の血漿中濃度と QTc 間隔に対する影響を検討する

試験方法

本試験は健康男性被験者を対象とした、ランダム化、二重盲検、2期、単施設、クロスオーバー試験である。

目標被験者数

目標組入れ被験者数：14名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 本試験の開始前に文書により同意を取得した者
- 年齢が20～50歳の健康な男性被験者
- 体重が理想体重の±15%の者
- スクリーニング時及びランダム化前に既往歴、身体的検査、バイタルサイン、心電図、及び臨床検査により健康状態が良好と判断された者

治験薬、用量及び投与方法、ロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号

治験薬及びロット（バッチ）番号をTable 3-1に示す。

Table 3-1 治験薬及びロット（バッチ）番号（A024 試験）

治験薬	剤型	含量	投与経路	ロット（バッチ）番号
Arm/Lmf	錠剤	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠 (Arm/Lmf 80/480 mg)	経口投与	16/995/5
Arm/Lmf プラセボ	錠剤	0 mg	経口投与	16/992/1
Halofantrine	錠剤	250 mg × 2 錠	経口投与	G1095/V001
Halofantrine プラセボ	錠剤	0 mg	経口投与	G0995/P001

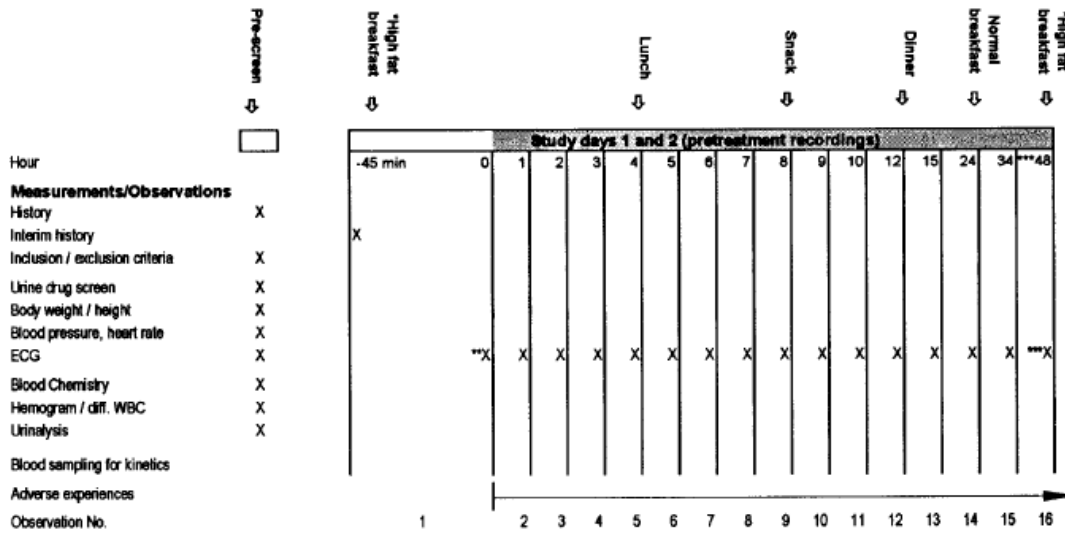
用量及び投与方法

- Halofantrine 500 mg（250 mg × 2 錠）又はプラセボを高脂肪食の摂取後に単回投与
 - Arm/Lmf 80/480 mg（20/120 mg × 4 錠）又はプラセボを高脂肪食の摂取後に単回投与
- 治験薬は、高脂肪食の摂食直後（15 ± 5 分後）、水 200 mL とともに投与した。
朝食は 20 ± 5 分以内に食べ終えることとした。

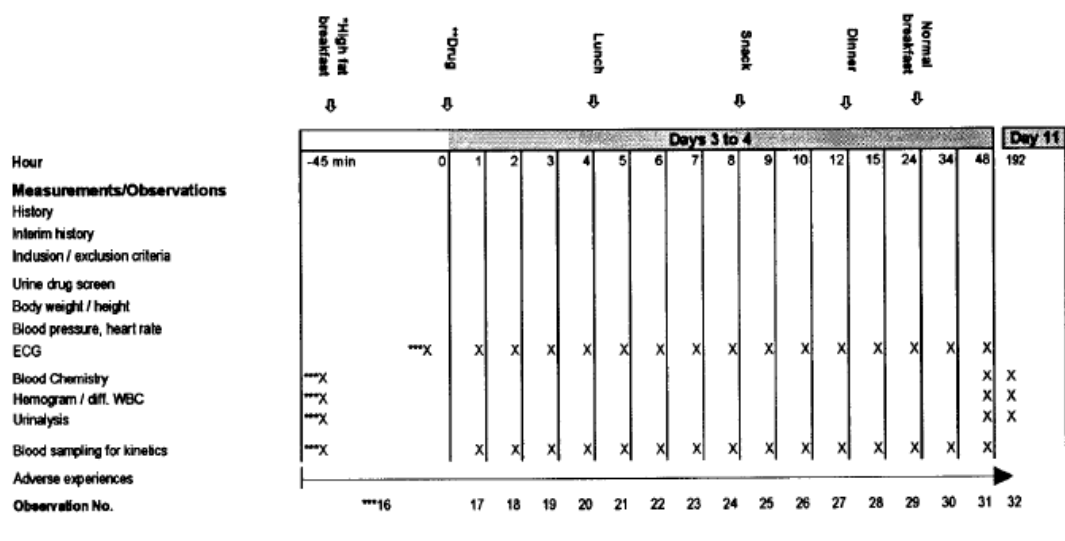
投与（観察）期間

本試験の検査・観察スケジュールをFigure 3-1に示す。

Figure 3-1 検査・観察スケジュール (A024 試験)



* to be eaten within 20±5 minutes
 ** recording of the first ECG within 15±5 minutes after completion of the breakfast (=time 0)
 *** identical with ECG taken immediately before study treatment (for details see next page, study flow chart days 3 to 11)



* to be eaten within 20±5 minutes
 ** drug intake 15±5 minutes after completion of the breakfast
 *** baseline blood sampling to be performed before breakfast; baseline ECG (identical with 48 hours pretreatment ECG) to be performed after breakfast

Source : A024 試験-Exhibit 3.4.-1

評価項目

有効性

- 該当なし

安全性

- 有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 身体的検査, 心電図

PK

- Arm/Lmf 及び Halofantrine の単回経口投与後に, Arm, DHA, Lmf 及び Halofantrine の血漿中濃度を測定し, 以下の PK パラメータを算出した。
- AUC_{0-48h}, T_{max}, C_{max}

PD

- 12 誘導心電図: 心拍数, PQ 間隔, QRS 間隔, QTc 間隔 ($QTc=QT/\sqrt{RR}$)

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団 (SAF) : 治験薬を 1 回投与され, 治験薬投与後に 1 回以上安全性の評価が行われた被験者を対象とした。
- PK 解析対象集団: 評価可能な PK データを有するすべての被験者を対象とした。

(2) 有効性

- 該当なし

(3) 安全性

- 有害事象 (adverse experiences) は記述的に報告した。
- 臨床検査項目: 治験期間中のいずれかの測定時点で正常範囲を逸脱した臨床検査値については, 被験者別に提示し, 記述的に報告した。ベースライン時, さらに治験薬の投与から 48 時間後及び 192 時間後に評価したすべての臨床検査項目については, 被験者別及び投与群別に集計し, それぞれの平均値, SD 及び SEM を投与群別に算出した。

(4) PK

- Arm, DHA, Lmf 及び Halofantrine の PK パラメータを全健康被験者について要約した。なお, 要約の際, Arm 及び DHA が定量下限の 20% 以下, 並びに Lmf 及び Halofantrine が定量下限未満の場合は 0 として扱った。

(5) PD

- QTc (QTcmax 0-15h, QTcmax 24-48h) を Arm/Lmf 投与群と Halofantrine 投与群の間で比較した。また、投与前及び投与後の QTcmax 0-48h を比較した。
- QTc と Halofantrine, Arm, DHA, Lmf の血漿中薬物濃度の関係を探索的に解析した。

試験成績

被験者の内訳

16 名の被験者が組入れられ、そのうちの 13 名の被験者が本治験を完了した。本治験を完了できなかった 3 名の中止理由は、有害事象（治験薬との関連は否定された）、同意撤回、及び服薬遵守不良であった。

人口統計学的特性及びその他の特性

全体で男性被験者の平均年齢は 33 歳、身長及び体重の平均値はそれぞれ 181 cm, 79 kg であった。

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

(1) 有害事象

Halofantrine 及び Arm/Lmf の両剤とも忍容性は良好であった。

副作用は、Halofantrine の投与後に 1 名から報告された「下痢」及び「腹部苦悶」のみであった。その他の有害事象は、「頭痛」、「目の赤み」、「胃部不快感」、「鼻炎」、「疲労」、「前腕痛」で、いずれも治験薬との「因果関係なし」と考えられた。

(2) 死亡及び重篤な有害事象

1) 死亡

本試験では、死亡の報告はなかった。

2) 重篤な有害事象

本試験では、重篤な有害事象の報告はなかった。

(3) 投与中止に至った有害事象

治験期間中、「好中球減少症」が投与後 192 時間まで継続した被験者 1 名が試験を中止したが、治験薬との「因果関係なし」と考えられた。

(4) 臨床検査, バイタルサイン及び心電図

治験期間中, 3 名の被験者に「好中球減少症」が認められ, そのうちの 1 名の被験者に「白血球減少症」が認められた。

血圧, 脈拍数, 及び心電図について, 臨床的に問題となる異常と判断された被験者はなかった。

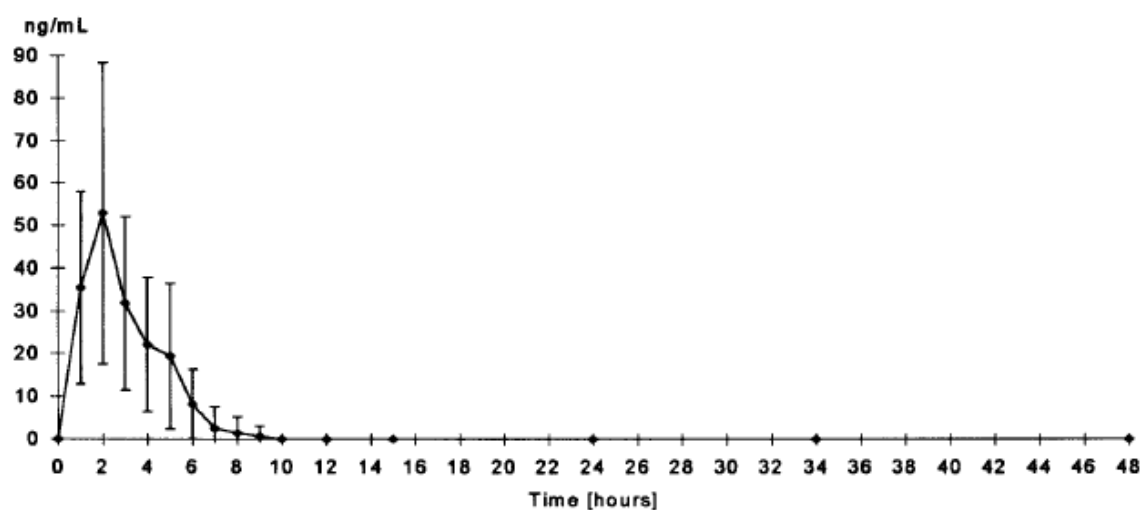
PK/PD の結果

PK

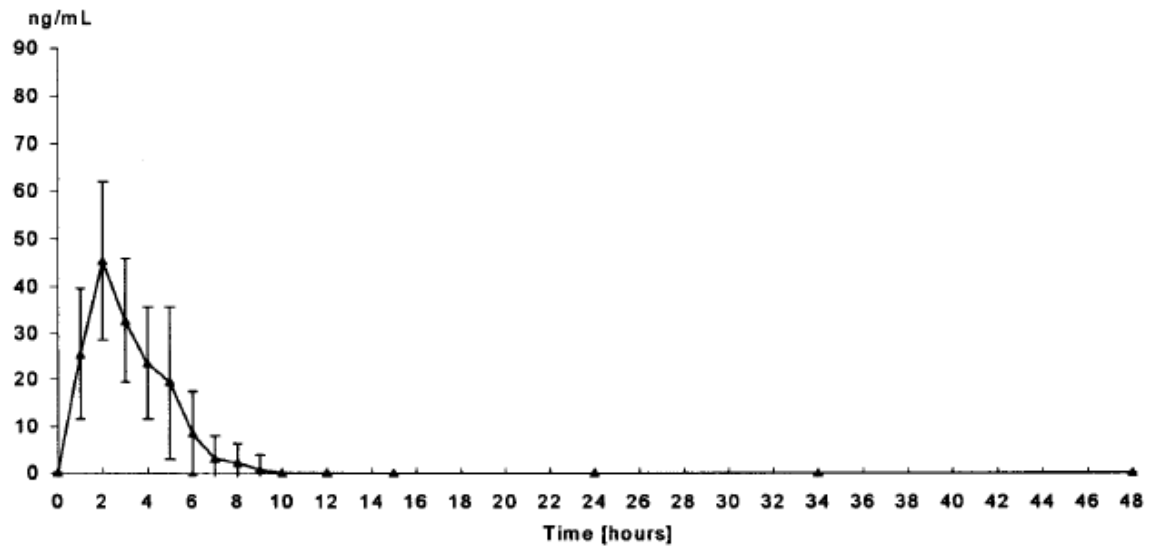
高脂肪食摂取後に単回投与したときの Arm, DHA, Lmf 及び Halofantrine の平均血漿中濃度-時間推移を Figure 3-2 に, PK パラメータを Table 3-2 に示す。

Figure 3-2 Arm/Lmf 又は Halofantrine を単回投与したときの Arm, DHA, Lmf 及び Halofantrine の平均血漿中濃度 - 時間推移

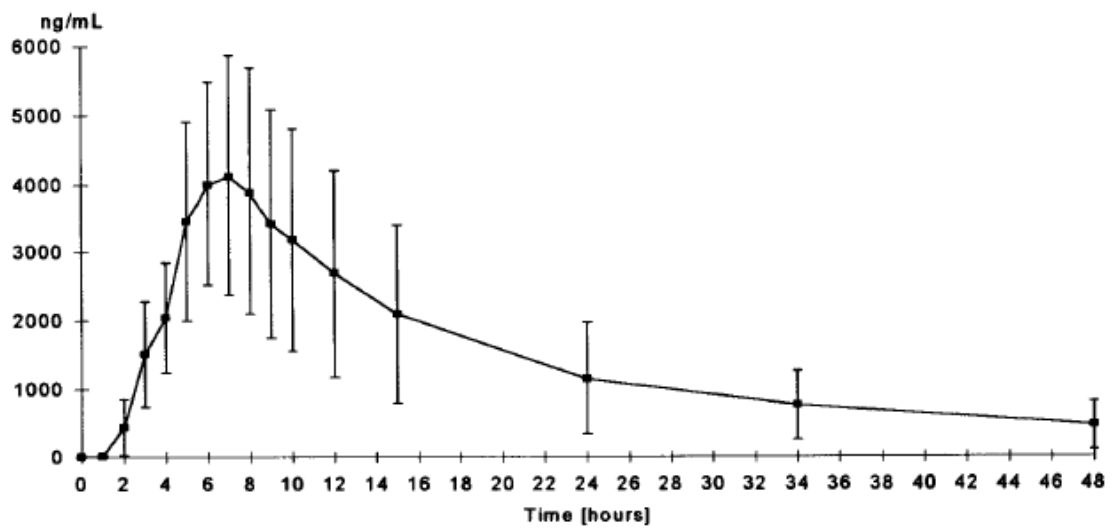
Arm



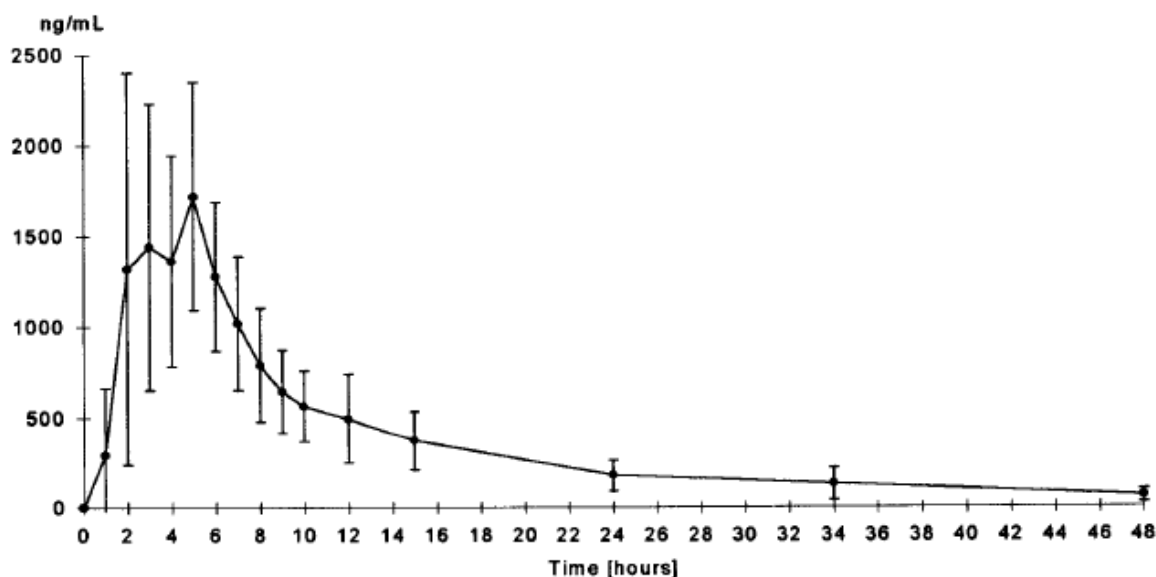
DHA



Lmf



Halofantrine



Source: A024 試験-Exhibit 6.2.-1 ~ 6.2.-3, 6.2.-5
平均 ± 標準偏差; n=14(Arm, DHA, Lmf), n=13(Halofantrine)

Table 3-2 Arm, DHA, Lmf 及び Halofantrine の PK パラメータ (A024 試験)

	Arm	DHA	Lmf	Halofantrine
Cmax (ng/mL)	59.84 ± 35.14	49.37 ± 15.25	4456 ± 1783	2154 ± 770
Tmax* (h)	2 (1, 5)	2 (1, 5)	6 (5, 8)	5 (2, 5)
AUC0-48h (ng·h/mL)	174.17 ± 84.70	160.42 ± 48.72	69879 ± 36789	17483 ± 7000

Source: A024 試験-Exhibit 6.2.-4, 6.2.-6, 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値 (最小値, 最大値)

PD

Halofantrine 又は Arm/Lmf が投与されたいずれの被験者にも心拍数, PQ 間隔, QRS 間隔に重要な変動はみられなかった。

Halofantrine 投与群ではすべての被験者に QTc 間隔の延長がみられ, 一部の被験者において非特異的な ST-T 変化もみられた。

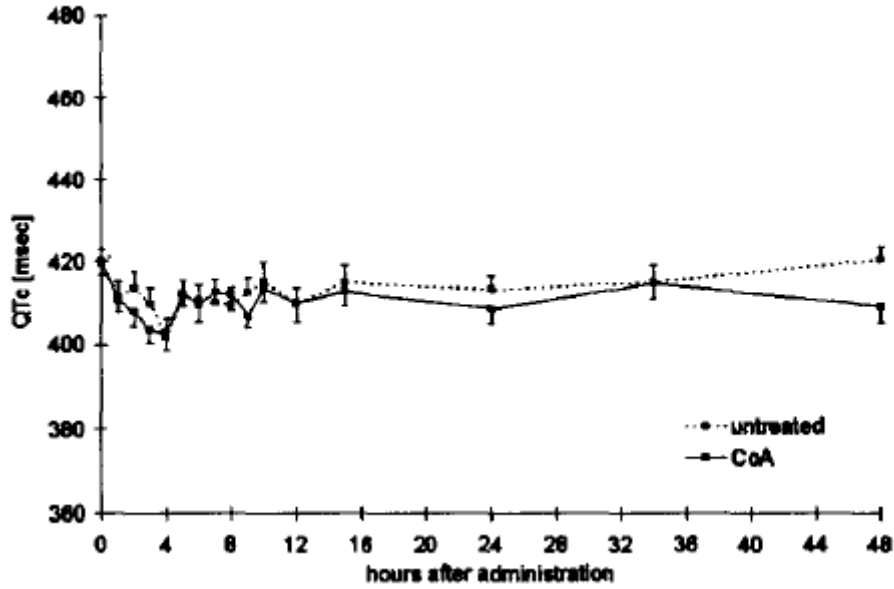
Arm/Lmf 投与群と Halofantrine 投与群の間に認められた最大 QTc の差は, 投与 0~15 時間後及び投与 24~48 時間後の QTcmax 間隔を比較したとき, それぞれ $p = 0.0003$ 及び $p = 0.0001$ であり, 統計学的に有意であった (Figure 3-3)。

Arm, DHA, 及び Lmf の血漿中濃度と QTc 間隔の長さに関連性は認められなかった。

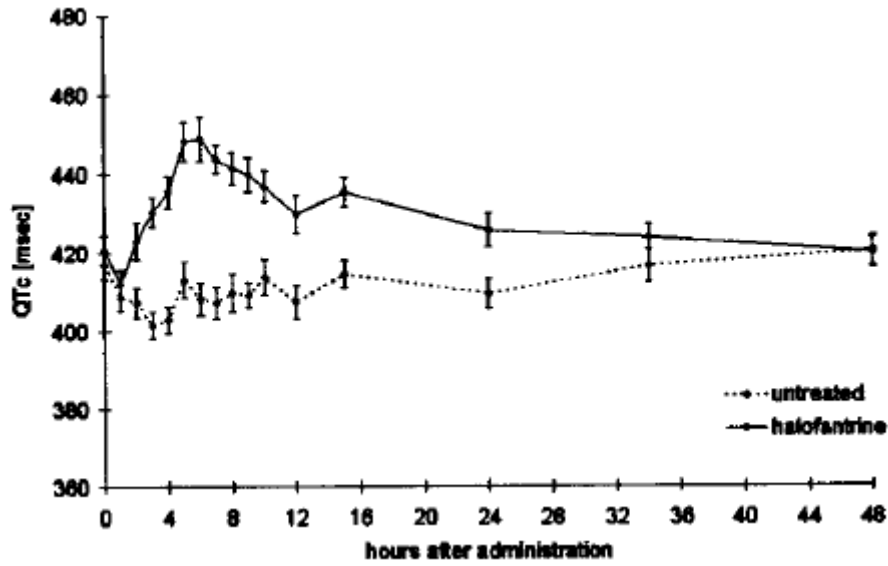
Halofantrine 投与群は, 血漿中濃度が高くなるほど QTc 間隔が有意に延長した。

Figure 3-3 Arm/Lmf 及び Halofantrine の投与前後における QTc 間隔

Arm/Lmf



Halofantrine



Source: A024 試験-Exhibit 6.3.-7, 6.3.-8

平均 ± 標準誤差; n=13

3.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 A025 試験 (参考資料)

添付資料番号 : 5.3.5.1-1-A025 試験

試験の標題

A randomised, double-blind, parallel group trial comparing efficacy, safety and pharmacokinetics of the standard schedule (4 × 4 tablets over 48 hours) with two higher dose schedules of co-artemether in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in adults and children in Thailand

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Looareesuwan S, 他

治験実施医療機関

Hospital of Tropical Disease, Mahidol University (バンコク), MaeLa Camp, Shoklo Malaria Research Unit (メラ), 計 2 医療機関 (タイ)

試験期間

1996 年 9 月 24 日 (最初の被験者の登録日) ~ 1997 年 3 月 10 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 II 相

目的

アルテメテルとルメファントリンの配合剤 (Arm/Lmf) を 6 回投与 (6 回/60 時間) 及び 6 回投与 (6 回/96 時間) した場合の安全性, 有効性, 及び薬物動態を 4 回投与 (4 回/48 時間) した場合と比較し, 6 回投与 (6 回/60 時間及び 6 回/96 時間) した場合, 投与 28 日後の治癒率が 4 回投与 (4 回/48 時間) した場合よりも高くなるかを評価する。

試験方法

本試験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験である。

体重別で調整した用量の Arm/Lmf を 4 回又は 6 回投与した。登録された被験者を、4 回投与（4 回/48 時間）群（以下、4 回投与群）、6 回投与（6 回/60 時間）群 [以下、6 回(60h)投与群]、又は 6 回投与（6 回/96 時間）群 [以下、6 回(96h)投与群] に 1 : 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は、[用量及び投与方法](#)の項に示した。

目標被験者数

有効性及び安全性の評価対象被験者：366 名

薬物動態の評価対象被験者：60 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され、血中の無性原虫数 500/μL 超で、2 歳以上の患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者は除外した。

用量及び投与方法

アルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠（Arm/Lmf 錠）を用いた。

4 回投与群の被験者には、Arm/Lmf を初回及び初回投与後 8、24 及び 48 時間にそれぞれ 4 錠、プラセボを 36、60、72 及び 96 時間に 4 錠投与した。6 回(60h)投与群の被験者には、Arm/Lmf を初回及び初回投与後 8、24、36、48 及び 60 時間に 4 錠、プラセボを 72 及び 96 時間に 4 錠投与した。6 回(96h)投与群の被験者には、Arm/Lmf を初回及び初回投与後 8、24、48、72 及び 96 時間に 4 錠、プラセボを 36 及び 60 時間に 4 錠投与した。

小児の用量は、被験者の各投与時点の体重別で調節した。1 回あたりの投与錠数は、15 kg 未満で 1 錠、15 kg 以上 25 kg 未満で 2 錠、25 kg 以上 35 kg 以下で 3 錠、35 kg 超で 4 錠とした。

初回投与後 1 時間以内に嘔吐した場合、その分の治験薬を再投与した。

投与（観察）期間

治験薬投与期間：96 時間

試験期間：28 日間（メラで組み入れられた被験者は、63 日間）（投与期間と追跡期間の合計）

評価項目

有効性

(1) 主要評価項目

- 投与 28 日後の治癒率

(2) 副次評価項目

- 原虫消失時間
- 発熱消失時間

安全性

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

PK

- Arm/Lmf 投与時の Lmf の血漿中濃度を測定し、AUC を算出した。

統計手法

(1) 解析対象集団

Intention-to-treat (ITT) 集団は治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は、投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者で、Arm/Lmf 投与以外のマラリア治療を受けていない被験者とし、効果不十分により中止した被験者も対象とした。発熱消失時間の評価可能集団は、ベースライン時の体温が 37.5°C 超の被験者を対象とした。

(2) 有効性

投与 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した。原虫消失時間は、治験薬投与開始後、血液塗抹標本で無性原虫が消失し、その後 48 時間以上消失が継続していた場合、無性原虫の消失が最初に確認されるまでの時間とした。発熱消失時間は、治験薬投与開始後、体温が 37.5°C 未満に低下し、その後 48 時間以上体温 37.5°C 未満が継続していた場合、最初に体温 37.5°C 未満が確認されるまでの時間とした。

投与 28 日後の治癒率の解析は、ITT 集団及び評価可能集団を対象とした。投与 28 日後の治癒率の 4 回投与群と 6 回(60h)投与群及び 6 回(96h)投与群の比較は、評価可能集団を対象に Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて解析した（実施医療機関で調整）。

原虫消失時間の解析は ITT 集団、発熱消失時間は評価可能集団を対象とした。原虫消失時間、発熱消失時間はともに Wilcoxon 検定 (Kaplan-Meier 法) を用いて解析した。

さらに、追加解析として、投与 28 日後の治癒率はロジスティック回帰を用い、原虫消失時間及び発熱消失時間は Cox 比例ハザード回帰を用いて解析した。

(3) 安全性

安全性の解析は、ITT 集団を対象とした。

有害事象の標準化に際し、世界保健機関 (WHO) の辞書に基づいて作成された辞書の International Medical Nomenclature (IMN) 及び Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) を使用した。また、有害事象の日本語訳には ICH 国際医薬用語集の日本語版 (MedDRA/J) Version 18.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り、基本語 (PT) を記載した。

有害事象は、治験薬投与後に新たに発現又は悪化した事象を対象とし、COSTART の body system 別及び IMN の PT 別に集計した。有害事象は治験薬との因果関係別でも集計した。重篤な有害事象は、死に至るもの又は生命を脅かすもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの、先天異常、悪性腫瘍、過量投与を対象として集計した。

臨床検査値は、評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。メラで組み入れられた被験者は、血液学的検査のみ実施した。心電図は、心電図パラメータの記述統計量を算出した。心電図検査は、バンコクの治験実施医療機関でのみ実施した。

(4) PK

被験者から採取した 14 検体について、2-コンパートメントモデルを用い、当該モデルの推定パラメータから Lmf の AUC 値を算出した。なお、定量限界未満の濃度をゼロとした。

Lmf の血漿中濃度は、投与群別、測定時点別に示した。

AUC 値は投与群別に算出した。記述統計量は、平均値及び標準偏差を示した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳及び試験中止理由をTable 4-1に示す。

合計 359 名がランダム化された。効果不十分以外の理由で、50 名（13.9%）が 28 日以内に試験を中止した。28 日間の試験期間を完了した被験者は 359 名中 309 名（86.1%）であった。最も多かった中止理由は追跡不能（45 名）であった。

Table 4-1 被験者の内訳及び試験中止理由（A025 試験）

	4 回投与群 n	6 回(60h) 投与群 n	6 回(96h) 投与群 n	合計 n
被験者の内訳				
ランダム化	120	118	121	359
投与未完了	2	1	7	10
試験中止	35	23	18	76
中止理由				
効果不十分	20	4	2	26
死亡	2	0	0	2
追跡不能	11	19	15	45
治験管理上の問題	0	0	1	1
治験実施計画書からの逸脱	1	0	0	1
服薬不遵守	1	0	0	1

Source : Exhibit 6.1-1

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

Table 4-2 解析対象集団（A025 試験）

	4 回投与群 n	6 回(60h) 投与群 n	6 回(96h) 投与群 n	合計 n
ITT 集団	120	118	121	359
評価可能集団（投与 28 日後の治癒率）	104	96	106	306
評価可能集団（発熱消失時間）	61	59	80	200
有害事象 ^{a)}	120	118	121	359
臨床検査 ^{b)}				
Day 1	113	115	120	348
Day 4	114	114	116	344
Day 6（バンコクのみ実施）	34	31	33	98
Day 8	112	107	107	326

	4回投与群 n	6回(60h) 投与群 n	6回(96h) 投与群 n	合計 n
Day 29	85	88	96	269
心電図 ^{b)} (バンコクのみ実施)				
Day 1	34	32	34	100
Day 3	33	29	34	96
Day 4	33	31	33	97
Day 5	32	30	34	96
Day 8	32	32	34	98
Day 29	20	26	28	74
薬物動態 ^{c)}				
薬物動態プロファイル (バンコクのみ実施)	16	18	17	51
母集団薬物動態 (メラのみ実施)	75	75	75	225

Source : Exhibit 6.1-1

治験薬投与開始日を Day 1 とした。

- a) 有害事象が評価された被験者数
- b) 臨床検査又は心電図が各評価時点で評価された被験者数
- c) 薬物動態を評価した被験者数

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 4-3 に、疾患特性を Table 4-4 に示す。

人口統計学的特性は投与群間で大きな違いはなかった。全体 (N = 359) の年齢の中央値 (範囲) は 23 (3~75) 歳, 体重の中央値 (範囲) は 49 (10~92) kg, 性別では男性 (70%) が多かった。

全体の無性原虫数の中央値 (範囲) は 8840 (290~464880) / μ L, 体温の中央値 (範囲) は 37.8°C (36°C~41.5°C) であった。投与群別の無性原虫数の中央値 (範囲) は, 4 回投与群で 11891 (381~199980) / μ L, 6 回(60h)投与群で 6276 (415~195735) / μ L, 6 回(96h)投与群で 7480 (290~464880) / μ L であり 4 回投与群が多かった。その他の疾患特性は投与群間で大きな違いはなかった。

Table 4-3 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A025 試験)

		4回投与群 N = 120	6回(60h) 投与群 N = 118	6回(96h) 投与群 N = 121	合計 N = 359
男性	n (%)	83 (69)	86 (73)	81 (67)	250 (70)
年齢 (歳)	中央値	24	23	21	23
	範囲	3~75	3~62	5~60	3~75
体重 (kg)	中央値	49.5	49.3	48	49
	範囲	12.5~92.0	10.0~90.0	12.0~76.0	10.0~92.0

		4 回投与群	6 回(60h) 投与群	6 回 (96h) 投与群	合計
		N = 120	N = 118	N = 121	N = 359
身長 (cm)	中央値	158	158	158	158
	範囲	92~180	84~177	90~182	84~182
ヘマトクリット ^{a)} (%)	中央値	37.7	37.4	37.5	37.5
	範囲	19.8~56.0	18.8~51.0	18.0~50.8	18.0~56.0
ヘマトクリット<25%	n (%)	7 (6)	4 (3)	5 (4)	16 (5)
脈拍数 (bpm)	中央値	88	90	90	90
	範囲	64~140	60~140	52~140	52~140
拡張期血圧 (mmHg)	中央値	60	60	60	60
	範囲	40~90	40~90	50~90	40~90
収縮期血圧 (mmHg)	中央値	100	100	110	100
	範囲	70~140	80~140	80~160	70~160
過去 3 ヶ月以内のマラリア感染歴あり	n (%)	11 (9)	5 (4)	8 (7)	24 (7)
肝腫大	n (%)	21 (18)	22 (19)	23 (19)	66 (18)
脾腫	n (%)	28 (23)	24 (20)	24 (20)	76 (21)

Source : Exhibit 7.1-1

a) 全体で 11 名のヘマトクリットが欠測

Table 4-4 疾患特性 (A025 試験)

		4 回投与群	6 回(60h) 投与群	6 回 (96h) 投与群	合計
		N = 120	N = 118	N = 121	N = 359
体温 (°C)	中央値	37.6	37.6	38.0	37.8
	平均値	37.8	38.0	38.1	37.9
	範囲	36.0~40.8	36.0~40.8	36.0~41.5	36.0~41.5
体温のカテゴリー	n (%)				
	≤ 37.5°C	59 (49.2)	59 (50.0)	41 (33.9)	159 (44.3)
	37.5°C~39°C	38(31.7)	34 (28.8)	52 (43.0)	124 (34.5)
	≥ 39°C	23(19.2)	25 (21.2)	28 (23.1)	76 (21.2)
原虫数 (/µL)	中央値	11891	6276	7480	8840
	幾何平均値	10273	9260	10153	9889
	範囲	381~199980	415~195735	290~464880	290~464880
原虫数のカテゴリー (/µL)	n (%)				
	< 5000	44 (36.7)	55 (46.6)	52 (43.0)	151 (42.1)
	5000~15000	19 (15.8)	12 (10.2)	13 (10.7)	44 (12.3)
	15000~50000	34 (28.3)	22 (18.6)	27 (22.3)	83 (23.1)
	≥ 50000	23 (19.2)	29 (24.6)	29 (24.0)	81 (22.6)

Source : Exhibit 7.1-3

有効性の結果

投与 28 日後の治癒率

評価可能集団の投与 28 日後の治癒率を Table 4-5, ITT 集団の投与 28 日後の治癒率を Table 4-6, 投与 28 日後の治癒率の投与群間差を Table 4-7 に示す。

評価可能集団での 6 回(60h)投与群及び 6 回(96h)投与群の投与 28 日後の治癒率は、いずれも 4 回投与群と比較して有意に高かった ($p < 0.001$, 実施医療機関で調整した CMH 検定)。

Table 4-5 投与 28 日後の治癒率 (A025 試験, 評価可能集団)

	4 回投与群 N = 104	6 回(60h)投与群 N = 96	6 回(96h)投与群 N = 106
投与 28 日後の治癒率, n (%)	84 (80.8)	93 (96.9)	104 (98.1)
95%信頼区間 ^{a)} , (%)	[71.9, 87.8]	[91.1, 99.4]	[93.4, 99.8]

Source : Exhibit 8.1-2

N = 評価可能集団 (投与 28 日後の治癒率) の被験者数

a) Pearson-Clopper の限界値を用いた。

Table 4-6 投与 28 日後の治癒率 (A025 試験, ITT 集団)

	4 回投与群 N = 120	6 回(60h)投与群 N = 118	6 回(96h)投与群 N = 121
投与 28 日後の治癒率, n (%)	85 (70.8)	96 (81.4)	104 (86.0)
95%信頼区間 ^{a)} , (%)	[61.8, 78.8]	[73.1, 87.9]	[78.5, 91.6]

Source : Exhibit 8.1-1

a) Pearson-Clopper の限界値を用いた。

Table 4-7 投与 28 日後の治癒率の投与群間の比較 (評価可能集団)

	投与群間差 (6 回(60h)投与群 - 4 回投与群) (%) 及び 95%信頼区間 ^{a)}	CMH 検定	無効例のオッズ比及 び 95%信頼区間
4 回投与群 vs. 6 回(60h)投与群	16.1 [7.8, 24.4]	$p < 0.001$	7.92 [2.20, 28.53]
4 回投与群 vs. 6 回(96h)投与群	17.3 [9.3, 25.3]	$p < 0.001$	13.13 [2.96, 58.25]

Source : Exhibit 8.1-2

a) 正規近似 (不等分散)

原虫消失時間

ITT 集団の原虫消失時間を Table 4-8 に示す。

ITT 集団 (359 名) のうち、ほとんどの被験者で投与開始後 81 時間以内に原虫が消失した。原虫消失時間の中央値は、いずれの投与群も 44 時間であった。原虫消失時間は、投与群間で違いはなかった ($p = 0.96$, Wilcoxon 検定)。

81 時間以内に消失しなかった 2 名のうち 1 名 [6 回(60h)投与群] は、Day 2~8 (投与開始日を Day 1 とした) の血液塗沫標本が評価できなかつたため、原虫消失時間が 166 時間と算出された。もう 1 名 [6 回(96h)投与群] では 90 時間後に初回の原虫消失が確認された。

Table 4-8 原虫消失時間 (A025 試験, ITT 集団)

	4 回投与群 N = 120	6 回(60h)投与群 N = 118	6 回(96h)群 N = 121
原虫消失時間 (時間)			
中央値 ^{a)}	44	44	44
95%信頼区間 ^{a)}	[43, 44]	[43, 45]	[43, 44]
25~75 パーセンタイル ^{a)}	34~51	22~47	40~47
範囲 ^{b)}	18~72	17~166	17~90

Source : Exhibit 8.1-5

a) Kaplan-Meier 法を用いた。原虫消失時間は四捨五入した。

b) 打ち切りされた時間は含まない。原虫消失時間は四捨五入した。

発熱消失時間

評価可能集団の発熱消失時間を Table 4-9 に示す。

評価可能集団の発熱消失時間の中央値 (範囲) は、それぞれ 23 時間 (12~95 時間) , 35 時間 (9~160 時間) , 22 時間 (9~164 時間) であり、6 回(60h)投与群でわずかに長かった。

Table 4-9 発熱消失時間 (A025 試験, 評価可能集団)

	4 回投与群 N = 61	6 回(60h)投与群 N = 59	6 回(96h)投与群 N = 80
発熱消失時間 (時間)			
中央値 ^{a)}	23	35	22
95%信頼区間 ^{a)}	[21, 36]	[22, 43]	[21, 34]
25~75 パーセンタイル ^{a)}	20~44	20~46	20~44
範囲 ^{b)}	12~95	9~160	9~164

Source: Exhibit 8.1-9

a) Kaplan-Meier 法を用いた。発熱消失時間は四捨五入した。

b) 打ち切りされた時間は含まない。発熱消失時間は四捨五入した。

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

ランダム化された被験者 (359 名) のうち、16 名 [4 回投与群 5 名、6 回(60h)投与群 4 名、6 回(96h)投与群 7 名] は試験で規定した全 8 回の投与ができなかつた。16 名のうち 10 名 [4 回投与群 2 名、6 回(60h)投与群 1 名、6 回(96h)投与群 7 名] は、ランダム化された投与群で規定した Arm/Lmf の投与未完了であった。残り 6 名 [4 回投与群 3 名、6 回(60h)投与群 3 名] は、規定したプラセボが投与されなかつた。また、16 名のうち 3 名 [4 回投与群 1 名、6 回(96h)投与群 2

名] は、試験を中止したため規定した回数の Arm/Lmf が投与されなかった (CSR-Listing 6, Listing 32)。

359名のうち、体重 35 kg 以下で 1 回 4 錠未満が投与された被験者は、4 回投与群で 13 名、6 回 (60h) 投与群で 20 名、6 回 (96h) 投与群で 15 名であった (CSR-Listing 1, Listing 6)。1 回 1 錠の投与を受けた被験者は 14 名 (3.9%)、1 回 2 錠が 19 名 (5.3%)、1 回 3 錠が 15 名 (4.2%) であった (CSR-Listing 6)。被験者の体重 1 kg あたりの総投与量 [中央値 (25, 75 パーセントイル)、以下同様] は、4 回投与群では Arm が 6.4 (5.8, 7.1) mg/kg, Lmf が 38.4 (34.9, 42.7) mg/kg, 6 回 (60h) 投与群では Arm が 9.6 (8.7, 10.7) mg/kg, Lmf は 57.9 (52.4, 64.0) mg/kg, 6 回 (96h) 投与群では Arm が 9.8 (8.9, 10.9) mg/kg, Lmf は 58.8 (53.3, 65.5) mg/kg であった (CSR-Table 6.4-1)。

治験薬を嘔吐した被験者は 7 名であった。内訳は、初回投与時が 4 名 [4 回投与群 1 名、6 回 (96h) 投与群 3 名]、2 回目投与時が 6 回 (60h) 投与群 1 名、3 回目投与時が 4 回投与群 1 名、及び 4 回目投与時が 6 回 (60h) 投与群 1 名であった。初回投与後に嘔吐した 4 名は、いずれも同量の治験薬を再投与された (CSR-Table 6.4-3, Listing 6)。

(2) 有害事象

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率を Table 4-11 (付録) に示す。

有害事象発現率は、4 回投与群で 70.0% (84/120 名)、6 回 (60h) 投与群で 71.2% (84/118 名)、6 回 (96h) 投与群で 68.6% (83/121 名) であり、いずれの投与群も同程度であった。

すべての投与群で発現率が最も高かった有害事象は、頭痛であった。腹痛、悪心、及び嘔吐等の消化器症状の発現率は、6 回 (96h) 投与群が高かった。また、浮動性めまいの発現率は、6 回 (96h) 投与群と比べ、4 回投与群及び 6 回 (60h) 投与群で高かった。

副作用発現率を Table 4-12 (付録) に示す。

副作用発現率は、4 回投与群で 16.7% (20/120 名)、6 回 (60h) 投与群で 16.1% (19/118 名)、6 回 (96h) 投与群で 14.9% (18/121 名) であり、投与群間で大きな違いはなかった。

(3) 死亡、重篤な有害事象

4 回投与群の 2 名の死亡 (1 名は銃創、もう 1 名は労働災害) が報告された (CSR-9.3 項)。

死亡以外の重篤な有害事象は 3 名に発現し、発現した事象は肝炎 (4 回投与群 1 名)、寄生虫感染及び臨床検査異常 (4 回投与群 1 名)、及び細菌感染 [6 回 (96h) 投与群 1 名] であった (CSR-9.3 項, Listing 28)。

死亡及び重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連は否定された (CSR-9.3 項, Listing 28)。

死亡の叙述を以下に示す。

被験者 THA/0003/00197

死亡に至った事象：銃創

投与群：4回投与群

被験者背景：37歳，男性，体重 54 kg

被験者は4回投与群にランダム化され，Day 1（治験薬投与開始日）の初回及び初回投与後 8，24，48 時間に，それぞれ Arm/Lmf 4錠，36，60，72，96 時間後にプラセボが投与され，治験薬投与を完了した（総投与量は Arm 320 mg 及び Lmf 1920 mg）。Day 2 の塗抹標本の検査結果から，マラリア原虫は陰性であった。追跡調査の来院日に来院しなかった。軍事集団による銃撃を受け，Day 15 に死亡が確認された。死亡と治験薬との関連は否定できると判断された。

被験者 THA/0003/00420

死亡に至った事象：労働災害

投与群：4回投与群

被験者背景：36歳，男性，体重 42 kg

被験者は Day 1（治験薬投与開始日）の初回及び初回投与後 8，24，48 時間に，それぞれ Arm/Lmf 4錠，36，60，72，96 時間後にプラセボが投与され，治験薬投与を完了した（総投与量は Arm 320 mg 及び Lmf 1920 mg）。マラリアは48時間以内に回復した。Day 20 に地雷を踏み即死した。死亡と治験薬との関連は否定できると判断された。

(4) 臨床検査

いずれの投与群も，ベースラインでマラリア患者に特徴的な検査値異常が認められたが，マラリア治療により，回復の傾向が認められた。

(5) 心電図

ベースラインから 60 ms を超える QTc 間隔延長が認められた被験者は 5 名 [6回(60h)投与群 1 名，6回(96h)投与群 4 名] であった。このうち基準値（男性：430 ms，女性：450 ms）を超えた異常が認められた被験者は 2 名 [6回(60h)投与群 1 名，6回(96h)投与群 1 名] のみであった。ほとんどの QTc 間隔延長は合併していた低カリウム血症によるものであり，Lmf の血漿中濃度との関連は認められなかった（CSR-Lisiting 15）。

PK の結果

Arm/Lmf 投与時の Lmf の AUC 値を Table 4-10，平均血漿中濃度-時間推移を Figure 4-1 に示す。

Lmf の血漿中濃度は，投与群にかかわらず，被験者間のばらつきが大きかった。

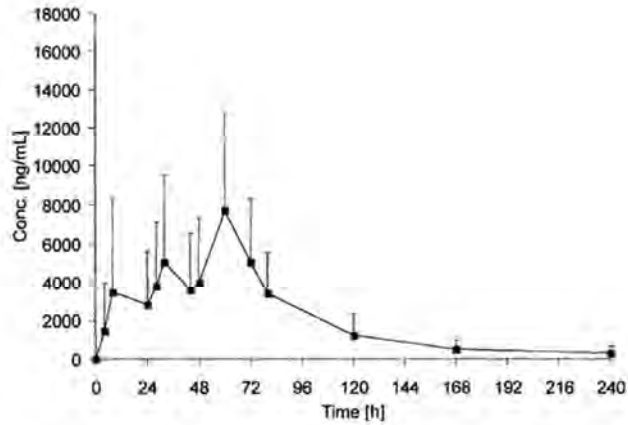
Table 4-10 Lmf の AUC 値（A025 試験）

	4回(48h)投与群 N = 16	6回(60h)投与群 N = 18	6回(96h)投与群 N = 17
AUC (µg·h/mL)	551 ± 299	758 ± 657	1132 ± 771

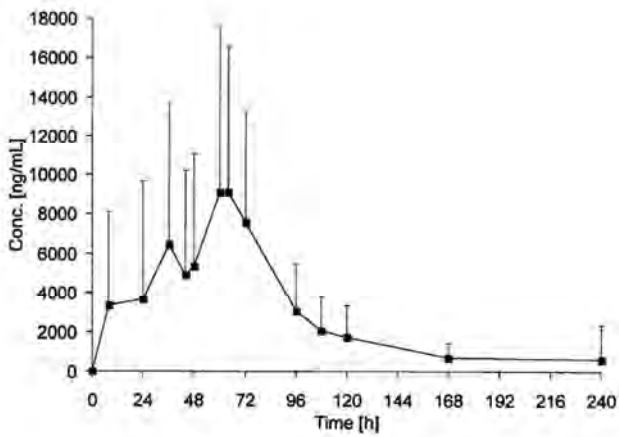
Source : Pharmacokinetics report-Exhibit 4.2-7
平均値 ± 標準偏差

Figure 4-1 Lmf の平均血漿中濃度 - 時間推移 (A025 試験)

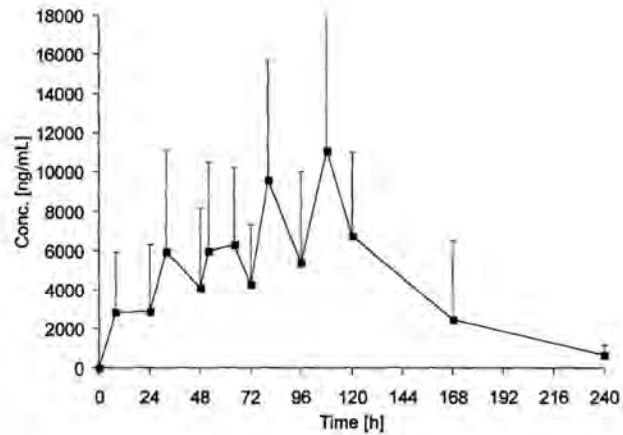
4 回投与群 (N = 16)



6 回(60h)投与群 (N = 18)



6 回(96h)投与群 (N = 17)



Source : Pharmacokinetics report-Exhibit 4.2-1, Exhibit 4.2-3, Exhibit 4.2-5

4.1.1.1 A025 試験 (付録)

Table 4-11 有害事象発現率 (A025 試験, ITT 集団)

Body system	4 回投与群 N = 120	6 回(60h)投与群 N = 118	6 回(96h)投与群 N = 121
PT	n (%)	n (%)	n (%)
合計	84 (70.0)	84 (71.2)	83 (68.6)
一般的全身障害	27 (22.5)	26 (22.0)	26 (21.5)
無力症	20 (16.7)	15 (12.7)	16 (13.2)
浮腫	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
疲労	4 (3.3)	6 (5.1)	4 (3.3)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
蒼白	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	8 (6.7)	5 (4.2)	6 (5.0)
心・血管障害 (一般)	7 (5.8)	8 (6.8)	9 (7.4)
動悸	7 (5.8)	8 (6.8)	9 (7.4)
消化管障害	35 (29.2)	25 (21.2)	41 (33.9)
腹部腫脹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
食欲不振	22 (18.3)	16 (13.6)	19 (15.7)
下痢	4 (3.3)	1 (0.8)	2 (1.7)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
肝炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝腫大	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
悪心	7 (5.8)	5 (4.2)	11 (9.1)
腹痛	10 (8.3)	7 (5.9)	16 (12.4)
消化性潰瘍	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)
嘔吐	4 (3.3)	3 (2.5)	9 (7.4)
血液およびリンパ系障害	7 (5.8)	4 (3.4)	8 (6.6)
貧血	6 (5.0)	4 (3.4)	7 (5.8)
脾腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	13 (10.8)	22 (18.6)	16 (13.2)
膿瘍	4 (3.3)	3 (2.5)	3 (2.5)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
ウイルス感染	2 (1.7)	5 (4.2)	4 (3.3)
寄生虫感染	9 (7.5)	16 (13.6)	11 (9.1)
臨床検査	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
蛋白尿	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミン欠乏症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Body system	4回投与群 N = 120	6回(60h)投与群 N = 118	6回(96h)投与群 N = 121
PT	n (%)	n (%)	n (%)
筋・骨格系障害	20 (16.7)	16 (13.6)	25 (20.7)
関節痛	14 (11.7)	8 (6.8)	16 (13.2)
筋肉痛	15 (12.5)	12 (10.2)	17 (14.0)
背部痛	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.7)
下肢痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
神経系障害	54 (45.0)	54 (45.8)	51 (42.1)
運動失調	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
浮動性めまい	24 (20.0)	23 (19.5)	13 (10.7)
歩行異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
頭痛	43 (35.8)	29 (24.6)	37 (30.6)
感覚鈍麻	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
不随意性筋収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
睡眠障害	12 (10.0)	10 (8.5)	16 (13.2)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
呼吸器系障害	8 (6.7)	8 (6.8)	7 (5.8)
気管支炎	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
咳嗽	3 (2.5)	2 (1.7)	3 (2.5)
咽頭炎	4 (3.3)	3 (2.5)	3 (2.5)
肺炎	3 (2.5)	3 (2.5)	2 (1.7)
皮膚・皮膚付属器障害	4 (3.3)	6 (5.1)	1 (0.8)
皮膚感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (1.7)	4 (3.4)	1 (0.8)
発疹	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
その他の特殊感覚障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
泌尿器系障害	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)
血尿	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
尿路感染	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)

Source : Table 9.1-4

Body system 及び PT は英語表記のアルファベット順

Table 4-12 副作用発現率 (A025 試験, ITT 集団)

Body system PT	4回投与群 N = 120 n (%)	6回(60h)投与群 N = 118 n (%)	6回(96h)投与群 N = 121 n (%)
合計	20 (16.7)	19 (16.1)	18 (14.9)
一般的全身障害	6 (5.0)	6 (5.1)	6 (5.0)
無力症	4 (3.3)	5 (4.2)	6 (5.0)
悪寒	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)
心・血管障害 (一般)	0 (0.0)	5 (4.2)	4 (3.3)
動悸	0 (0.0)	5 (4.2)	4 (3.3)
消化管障害	9 (7.5)	9 (7.6)	11 (9.1)
食欲不振	7 (5.8)	6 (5.1)	3 (2.5)
下痢	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
悪心	1 (0.8)	3 (2.5)	5 (4.1)
腹痛	3 (2.5)	3 (2.5)	2 (1.7)
嘔吐	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)
筋・骨格系障害	8 (6.7)	2 (1.7)	6 (5.0)
関節痛	5 (4.2)	2 (1.7)	2 (1.7)
筋肉痛	5 (4.2)	2 (1.7)	5 (4.1)
神経系障害	8 (6.7)	7 (5.9)	6 (5.0)
運動失調	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
浮動性めまい	5 (4.2)	4 (3.4)	4 (3.3)
頭痛	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
睡眠障害	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.5)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚・皮膚付属器障害	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
その他の特殊感覚障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Soruce : Table 9.1-2

Body system 及び PT は英語表記のアルファベット順

4.1.2 A026 試験 (参考資料)

添付資料番号 : 5.3.5.1-2-A026 試験

試験の標題

A randomised trial confirming efficacy and safety of the high dose regimen of CGP 56697 (in comparison with mefloquine + artesunate) in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in adults and children in Thailand

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Looareesuan S, 他

治験実施医療機関

Hospital for Tropical Disease, Mahidol University (バンコク), MaeLa Camp, Shoklo Malaria Research Unit (メラ), 計 2 医療機関 (タイ)

試験期間

1997 年 11 月 12 日 (最初の被験者の登録日) ~ 1998 年 3 月 9 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 IIIb 相

目的

アルテメテルとルメファントリンの配合剤 (Arm/Lmf) の 6 回投与 (3 日間にわたり 6 回投与) の安全性及び有効性を評価する。また, Lmf の血漿中濃度と QTc 間隔の延長の関連を探索した。

試験方法

本試験は, 多施設共同, 非盲検, ランダム化比較試験である。

メフロキンと artesunate の併用 (MAS) を対照とした。登録された被験者を, Arm/Lmf 群又は MAS 群に 3 : 1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は, [用量及び投与方法](#)の項に示した。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数 : 200 名 (Arm/Lmf 群 150 名, MAS 群 50 名)

対象疾患及び主要な組入れ基準

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され、血中の無性原虫数 500/ μ L 超で、2 歳以上の患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者は除外した。

用量及び投与方法

Arm/Lmf 群では、1 錠あたりアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠 (Arm/Lmf 錠) を、MAS 群では、artesunate 50 mg 錠及びメフロキン 250 mg 錠を用いた。

Arm/Lmf 群の被験者には、体重で調整した用量の Arm/Lmf を、初回、初回投与後 8 時間、その後 2 日間に、朝夕 1 日 2 回投与した。1 回あたりの投与錠数は 15 kg 未満で 1 錠、15 kg 以上 25 kg 未満で 2 錠、25 kg 以上 35 kg 未満で 3 錠、35 kg 以上で 4 錠とした。MAS 群の被験者には、artesunate 4 mg/kg を初回から 3 日間、1 日 1 回、メフロキン 15 mg/kg を artesunate 初回投与 1 日後に 1 回、メフロキン 10 mg/kg を artesunate 初回投与 2 日後に 1 回投与した。artesunate 錠及びメフロキン錠とも、1/4 錠単位で体重別の用量に最も近い用量となる錠数を投与した。

Arm/Lmf 群及び MAS 群とも、初回投与後 1 時間以内に嘔吐した場合、その分の治験薬を再投与した。

投与（観察）期間

治験薬投与期間：3 日間

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

評価項目

有効性

(1) 主要評価項目

- 投与 28 日後の治癒率

(2) 副次評価項目

- 体温

安全性

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）[メラでは、ヘマトクリット、白血球、白血球分画（リンパ球、好中球）、血小板のみ実施]
- 心電図

PK

- Arm/Lmf 投与時の Lmf の血漿中濃度
- Arm/Lmf 投与時の QTc 間隔及び Lmf の血漿中濃度の関係

統計手法

(1) 解析対象集団

Intention-to-treat (ITT) 集団は、ランダム化され、治験薬を 1 回以上受けたすべての被験者とした。

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は、投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者で、Arm/Lmf 投与以外の抗マラリア薬を使用していない被験者とした。効果不十分により中止した被験者も対象とした。

(2) 有効性

投与 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した。

投与 28 日後の治癒率は、ITT 集団及び評価可能集団を対象として、Pearson-Clopper 法を用いて 90%信頼区間を算出した。正規近似及び等分散性の仮定を用いて、投与 28 日後の治癒率の投与群間差の 90%信頼区間を算出した。評価可能集団を対象として、実施医療機関で調整し Van Elteren 検定 ($\alpha = 5\%$, 両側検定) を用いて、投与 28 日後の治癒率を投与群間で比較した。

体温の評価は、ITT 集団を対象として、ベースライン及び Day 2, 3, 及び 4 (投与開始日を Day 1 とした) の体温が 37.5°C 超と 37.5°C 以下の被験者の割合のシフトテーブルを作成した。

(3) 安全性

安全性の解析対象集団は ITT 集団とした。

有害事象の標準化に際し、世界保健機関 (WHO) の辞書に基づいて作成された辞書の International Medical Nomenclature (IMN) 及び Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) を使用した。また、有害事象の日本語訳には ICH 国際医薬用語集の日本語版 (MedDRA/J) Version 18.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り、基本語 (PT) を記載した。

有害事象は、治験薬投与後に新たに発現又は悪化した事象を対象として、COSTART の body system 別及び PT 別に集計した。重篤な有害事象は、死に至るもの又は生命を脅かすもの、治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常又は先天的欠損を来すもの、その他医学的に重要なもの、すなわち被験者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象、悪性腫瘍、過量投与を対象として集計した。

臨床検査値は、評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。心電図は、心電図パラメータの記述統計量を算出した。

(4) PK

Arm/Lmf 投与時の Lmf の血漿中濃度を示した。

Arm/Lmf 投与時又は MAS 投与時の QTc 間隔に対する影響を比較し、Lmf の血漿中濃度と QTc 間隔の相関をグラフ及び混合効果モデルにより評価した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

200 名（Arm/Lmf 群 150 名，MAS 群 50 名，以下同順）の被験者が登録され，治験薬が投与された。規定のすべての治験薬が投与されなかった被験者は 3 名（2 名，1 名）であった。試験期間中に 28 名（23 名，5 名）が中止した。中止理由の内訳は追跡不能が 22 名（17 名，5 名），次いで効果不十分が 4 名（4 名，0 名）であった。

Table 4-1 被験者の内訳（A026 試験）

投与群	Arm/Lmf 群	MAS 群	合計
	n	n	n
ランダム化	150	50	200
治験薬投与未完了	2	1	3
試験中止	23	5	28
中止理由			
効果不十分	4	0	4
追跡不能	17	5	22
服薬不順守	1	0	1
選択除外基準違反	1	0	1

Source : Exhibit 6.1-1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-2 に示す。

治験薬が 1 回以上投与された 200 名が ITT 集団の対象となった。

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は，試験期間中に中止した 28 名（Arm/Lmf 群 23 名，MAS 群 5 名）のうち，効果不十分以外の理由で中止した 19 名（Arm/Lmf 群 16 名，MAS 群 3 名）を ITT 集団から除いた 181 名（Arm/Lmf 群 134 名，MAS 群 47 名）とした。

なお，投与 28 日後までに来院せず，追跡不能で中止した 18 名（Arm/Lmf 群 15 名，MAS 群 3 名）のうち，6 名（Arm/Lmf 群 4 名，MAS 群 2 名）は，投与 29 日後以降に原虫数が評価されており，効果不十分で中止した被験者として取り扱った。

Table 4-2 解析対象集団 (A026 試験)

	Arm/Lmf 群 n	MAS 群 n	合計 n
ITT 集団	150	50	200
評価可能集団 (投与 28 日後の治癒率)	134	47	181
有害事象 ^{a)}	150	50	200
臨床検査 ^{b)}			
Day 1	150	50	200
Day 4	146	49	195
Day 8	140	48	188
Day 29	125	44	169
心電図 ^{b)}			
Day 1	150	49	199
2 (又は 3) 回目投与前 ^{c)}	148	42	190
4 (又は 5) 回目投与前 ^{c)}	146	43	189
6 回目投与前 ^{d)}	147	0	147
6 回目投与 8~16 時間後 ^{c)}	147	50	197
Day 8	143	48	191
Day 29	128	43	171
薬物動態 ^{e)}	148	0	148

Source : Exhibit 6.1-1

Arm/Lmf 群の治験薬の投与開始日を Day 1 とした。

- a) 有害事象が評価された被験者数
- b) 臨床検査又は心電図が各評価時点で評価された被験者数
- c) MAS 群の被験者は、メフロキンの初回投与後 (Day 2), 2 回目投与後 (Day 3), 2 回目投与後の 24 時間後 (Day 4) に心電図検査を実施した。
- d) 6 回目の投与前 (Day 3) の心電図検査は, Arm/Lmf 群の被験者のみ実施した。
- e) 薬物動態を評価した被験者数

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT 集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 4-3 に, 疾患特性を Table 4-4 に示す。人口統計学的特性は, 投与群間で大きな違いはなかった。全体 (N = 200) の年齢の中央値 (範囲) は 22 (2~63) 歳, 体重の中央値 (範囲) は 50 (8~81) kg, 性別では男性 (74%) が多かった。

全体の無性原虫数の中央値 (範囲) は 9269 (264~254490) / μ L, 体温の中央値 (範囲) は 37.8°C (35.6°C~40.2°C) であった。投与群別の無性原虫数の中央値 (範囲) は Arm/Lmf 群で 9374 (264~254490) / μ L, MAS 群で 5285 (625~177840) / μ L であり, Arm/Lmf 群でわずかに多かった。その他の疾患特性は, 投与群間で同様であった。

Table 4-3 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A026 試験, ITT 集団)

		Arm/Lmf 群 N = 150	MAS 群 N = 50	合計 N = 200
男性	n (%)	110 (73)	37 (74)	147 (74)
年齢 (歳)	中央値 (範囲)	22 (2~63)	25 (3~61)	22 (2~63)
体重 (kg)	中央値 (範囲)	50 (8~81)	50 (11~66)	50 (8~81)
身長 (cm)	中央値 (範囲)	155 (77~175)	158 (84~172)	156 (77~175)
ヘマトクリット (%)	中央値 (範囲)	37.0 (18.7~50.9)	38.8 (25.1~60.8)	37.1 (18.7~60.8)
ヘマトクリット < 25%	n (%)	3 (2)	0 (0)	3 (2)
脈拍数 (bpm)	中央値 (範囲)	88 (60~150)	91 (54~133)	88 (54~150)
拡張期血圧 ^{a)} (mmHg)	中央値 (範囲)	60 (30~110)	70 (50~80)	60 (30~110)
収縮期血圧 ^{a)} (mmHg)	中央値 (範囲)	110 (70~140)	110 (80~130)	110 (70~140)
過去 3 ヶ月以内の マラリア感染歴あり	n (%)	6 (4)	0 (0)	6 (3)
肝腫大	n (%)	51 (34)	9 (18)	60 (30)
脾腫	n (%)	40 (27)	13 (26)	53 (27)

Source : Exhibit 7.1-2

a) ベースラインで血圧を測定しなかった 1 名を除く

Table 4-4 疾患特性 (A026 試験, ITT 集団)

		Arm/Lmf 群 N = 150	MAS 群 N = 50	合計 N = 200
体温 (°C)	中央値	37.7	38.0	37.8
	平均値	37.9	38.0	37.9
	範囲	35.6~40.2	36.0~39.9	35.6~40.2
体温のカテゴリー	n (%)			
	≤ 37.5°C	63 (42.0)	17 (34.0)	80 (40.0)
	37.5°C~39°C	63 (42.0)	20 (40.0)	83 (41.5)
	≥ 39°C	24 (16.0)	13 (26.0)	37 (18.5)
原虫数 ^{a)} (/µL)	中央値	9374	5285	9269
	幾何平均値	9162	8452	8978
	範囲	264~254490	625~177840	264~254490
原虫数のカテゴリー (/µL)	n (%)			
	未検出	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.5)
	< 5000	66 (44.0)	22 (44.0)	88 (44.0)
	5000~15000	15 (10.0)	7 (14.0)	22 (11.0)
	15000~50000	40 (26.7)	14 (28.0)	54 (27.0)
	≥ 50000	28 (18.7)	7 (14.0)	35 (17.5)

Source : Exhibit 7.1-3

a) ベースラインで原虫が検出されなかった 1 名を除く。

有効性の結果

投与 28 日後の治癒率

評価可能集団の投与 28 日後の治癒率を Table 4-5 に、ITT 集団の投与 28 日後の治癒率を Table 4-6 に示す。

評価可能集団での投与 28 日後の治癒率は Arm/Lmf 群で 97.0%、MAS 群で 100%であった。Arm/Lmf 群の投与 28 日後の治癒率の 90%信頼区間の下限は 90%を超えており、Arm/Lmf 群の有効性が示された。

Table 4-5 投与 28 日後の治癒率 (A026 試験, 評価可能集団)

	Arm/Lmf 群 N = 134	MAS 群 N = 47
投与 28 日後の治癒率, n (%)	130 (97.0)	47 (100)
90%信頼区間 ^{a)} , (%)	[93.3, 99.0]	[93.8, 100]

Source: Exhibit 8.1-2

a) Pearson-Clopper 法を用いた。

Table 4-6 投与 28 日後の治癒率 (A026 試験, ITT 集団)

	Arm/Lmf 群 N = 150	MAS 群 N = 50
投与 28 日後の治癒率, n (%)	130 (86.7)	47 (94.0)
90%信頼区間 ^{a)} , (%)	[81.2, 91.0]	[85.2, 98.3]

Source: Exhibit 8.1-1

a) Pearson-Clopper 法を用いた。

Arm/Lmf 群と MAS 群の投与群間差の 90%信頼区間は、-1.1%~7.1%であった。投与 28 日後の治癒率に投与群間で有意差は認められなかった ($p = 0.238$, Van Elteren 検定, 両側) (CSR-Module III-Table 1)。

体温

Day 3 以降の体温が 37.5°C 以下の被験者の割合は Arm/Lmf 群が 96.0%、MAS 群が 92.0%であり、投与群間で大きな違いは認められなかった (CSR-Table 8.1-7)。

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

Arm/Lmf 群の Arm の総投与量 [中央値 (範囲), 以下同様] は 9.6 mg/kg (1.3~15.0 mg/kg), Lmf の総投与量は 57.6 mg/kg (8.0~90.0 mg/kg) であった。MAS 群のメフロキンの総投与量は

25.0 mg/kg (13.8~32.0 mg/kg) , artesunate の総投与量は、4.0 mg/kg (3.8~4.6 mg/kg) であった (CSR-Table 6.4-1, Table 6.4-2)。

治験薬を嘔吐した被験者は、Arm/Lmf 群で 4 名、MAS 群で 5 名であった。内訳は、Arm/Lmf 群では初回、2 回目及び 3 回目投与後が 1 名、2 回目投与後が 1 名、2 回目及び 6 回目投与後が 1 名、6 回目投与後が 1 名、MAS 群では初回投与後 (artesunate のみ投与) が 2 名、2 回目投与後及び 3 回目投与後 (いずれも artesunate 及びメフロキン投与) が各 2 名、2 回目及び 3 回目投与後が 1 名であった。Arm/Lmf 群で 1 回目投与後に嘔吐した 1 名及び MAS 群で初回投与後に嘔吐した 2 名は、同量の治験薬を再投与された。また、MAS 群で 2 回目投与後に嘔吐した 1 名に、嘔吐した用量の半量に相当する artesunate とメフロキンが再投与された (CSR-Table 6.4-4, Listing 5, Listing 6)。

(2) 有害事象

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率を Table 4-7 (付録) に示す。

有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 69.3% (104/150 名) , MAS 群で 88.0% (44/50 名) であり、MAS 群が高かった。

Arm/Lmf 群で最も発現率が高かった有害事象は、浮動性めまい (Arm/Lmf 群 26.7%, MAS 群 36.0%, 以下同順) であり、次いで頭痛 (26.0%, 22.0%) , 無力症 (25.3%, 18.0%) であった。MAS 群と比べ Arm/Lmf 群の発現率が高かった主な有害事象は、頭痛 (26.0%, 22.0%) , 無力症 (25.3%, 18.0%) , 関節痛 (18.7%, 10.0%) , 悪寒 (4.7%, 0%) であった。

(3) 死亡及び重篤な有害事象

死亡した被験者はいなかった。

2 名に重篤な有害事象が発現した。1 名は Arm/Lmf 群の被験者で昏睡が発現したが、治験薬との関連は否定された。もう 1 名は MAS 群の被験者で蕁麻疹が発現し、有害事象発現によりメフロキンの投与を中止し、治験薬との関連は否定されなかった (CSR-Listing 25)。

(4) 臨床検査

いずれの投与群も、ベースラインでマラリア患者に特徴的な検査値異常が認められたが、マラリア治療により、回復の傾向が認められた。

(5) 心電図

投与開始後に、QTcB 間隔が男性で 450 ms 超、女性で 470 ms 超、かつベースラインから 30 ms を超えた被験者は Arm/Lmf 群 18 名、MAS 群 6 名であった (CSR-Exhibit 9.5-2) 。QTcB 間隔が 550 ms を超えた被験者はいなかった (CSR-Listing 13)。

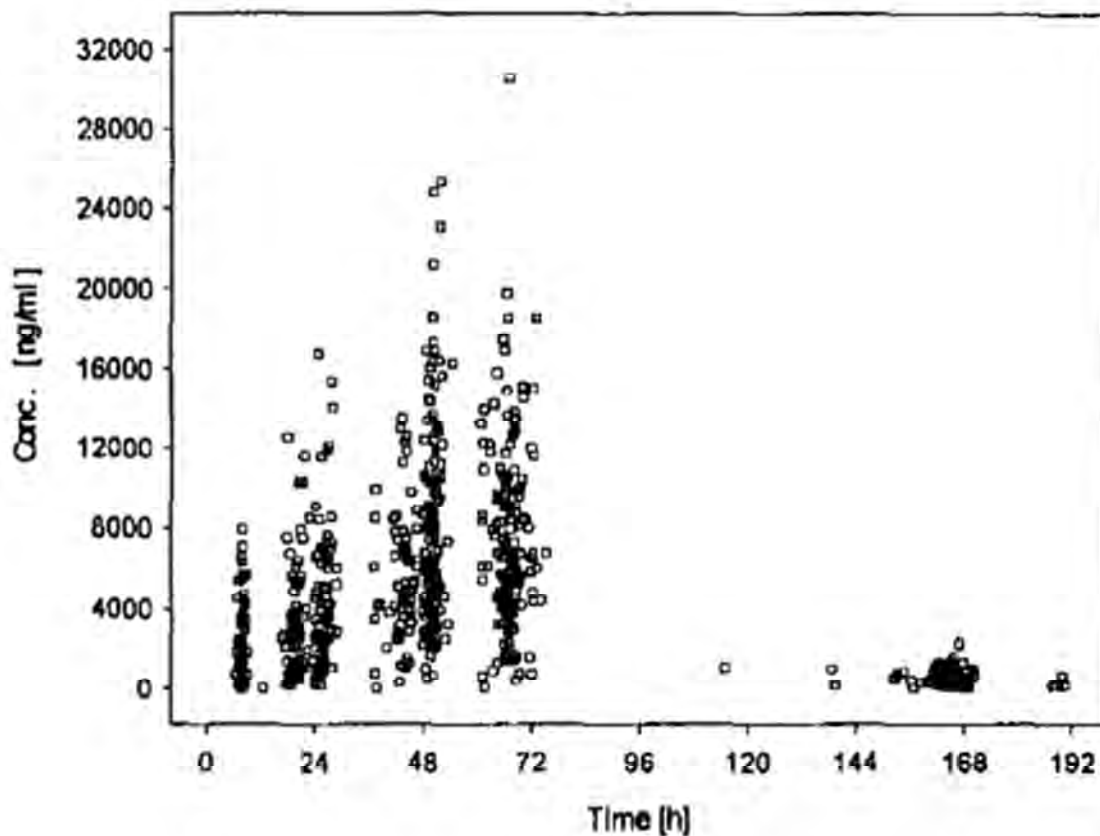
PK/PDの結果

(1) PK

被験者ごとの Arm/Lmf 投与時の Lmf の血漿中濃度をFigure 4-1に示す。

Lmf の血漿中濃度は被験者間でのばらつきが大きかった。

Figure 4-1 Arm/Lmf 投与時の Lmf の血漿中濃度 (A026 試験, 個別値)



Source : Module VII-Exhibit 4.2-1

N = 148

● : QTc 間隔がベースラインと比べ短縮した被験者

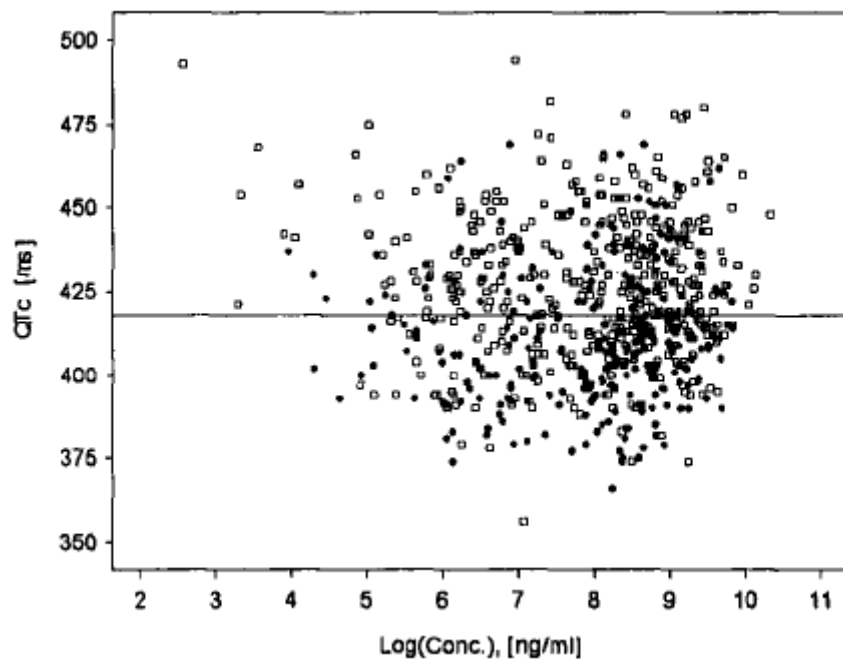
□ : QTc 間隔がベースラインと比べ延長した被験者

(2) PD

Arm/Lmf 投与時の被験者ごとの QTc 間隔及び Lmf の血漿中濃度の関係をFigure 4-2示す。

Lmf の血漿中濃度と QTc 間隔との間に相関は認められなかった。

Figure 4-2 Arm/Lmf 投与時の QTc 間隔及び Lmf の血漿中濃度
(A026 試験, 個別値)



Source : Module VII-Figure 4.3-2

N = 148

- : QTc 間隔がベースラインと比べ短縮した被験者
- : QTc 間隔がベースラインと比べ延長した被験者

4.1.2.1 A026 試験 (付録)

Table 4-7 有害事象発現率 (A026 試験, ITT 集団)

Body system PT	Arm/Lmf 群 N = 150 n (%)	MAS 群 N = 50 n (%)
合計	104 (69.3)	44 (88.0)
一般的全身障害	50 (33.3)	16 (32.0)
無力症	38 (25.3)	9 (18.0)
疲労	3 (2.0)	3 (6.0)
発熱	19 (12.7)	6 (12.0)
悪寒	7 (4.7)	0 (0.0)
過量投与 NOS	0 (0.0)	2 (4.0)
胸痛	0 (0.0)	1 (2.0)
心・血管障害	24 (16.0)	10 (20.0)
動悸	24 (16.0)	10 (20.0)
消化管障害	57 (38.0)	31 (62.0)
食欲不振	34 (22.7)	16 (32.0)
下痢	2 (1.3)	0 (0.0)
肝腫大	4 (2.7)	1 (2.0)
悪心	13 (8.7)	11 (22.0)
腹痛	22 (14.7)	13 (26.0)
歯痛	1 (0.7)	0 (0.0)
嘔吐	7 (4.7)	8 (16.0)
血液およびリンパ系障害	10 (6.7)	4 (8.0)
貧血	5 (3.3)	3 (6.0)
脾腫	5 (3.3)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	1 (2.0)
ウイルス感染	1 (0.7)	0 (0.0)
寄生虫感染	0 (0.0)	1 (2.0)
筋・骨格系障害	33 (22.0)	8 (16.0)
関節痛	28 (18.7)	5 (10.0)
筋肉痛	25 (16.7)	7 (14.0)
背部痛	1 (0.7)	0 (0.0)
神経系障害	68 (45.3)	27 (54.0)
昏睡	1 (0.7)	0 (0.0)
浮動性めまい	40 (26.7)	18 (36.0)
頭痛	39 (26.0)	11 (22.0)
感覚鈍麻	2 (1.3)	0 (0.0)
睡眠障害	24 (16.0)	13 (26.0)
振戦	1 (0.7)	0 (0.0)

Body system PT	Arm/Lmf 群 N = 150 n (%)	MAS 群 N = 50 n (%)
呼吸器系障害	3 (2.0)	0 (0.0)
胸部感染	3 (2.0)	0 (0.0)
皮膚・皮膚付属器障害	3 (2.0)	2 (4.0)
そう痒症	2 (1.3)	2 (4.0)
発疹	3 (2.0)	2 (4.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (2.0)
その他の特殊感覚障害	1 (0.7)	0 (0.0)
結膜炎	1 (0.7)	0 (0.0)

Source : Table 9.1-4

Body system 及び PT は英語表記のアルファベット順

4.1.3 A028 試験 (参考資料)

添付資料番号 : 5.3.5.1-3-A028 試験

試験の標題

A randomised, open-label trial (in comparison with MAS) confirming efficacy and safety of the 6-dose regimen of CGP 56697 using FMI in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in patients aged > 12 years in Thailand

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Looareesuwat S

治験実施医療機関

Hospital for Tropical Diseases, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, 複数施設 (タイ)

試験期間

1998年9月30日 (最初の被験者の登録日) ~1999年1月8日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 IIIb 相

目的

主要目的

市販予定製剤を用いて、アルテメテルとルメファントリンの配合剤 (Arm/Lmf) の 6 回投与 (3 日間にわたり 6 回投与) の安全性及び有効性を評価する。

副次目的

Arm/Lmf 投与後の Arm 及び dihydroartemisinin (DHA) の薬物動態を評価する。

試験方法

本試験は、多施設共同、非盲検、ランダム化比較試験である。

メフロキンと artesunate の併用 (MAS) を対照とした。登録された被験者を、Arm/Lmf 群又は MAS 群に 3 : 1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は、[用量及び投与方法](#)の項に示した。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：200名（Arm/Lmf群 150名，MAS群 50名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断された，13歳以上，かつ体重 35 kg 以上の患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者は除外した。

用量及び投与方法

Arm/Lmf 群では，アルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠（Arm/Lmf 錠），MAS 群では，artesunate 50 mg 錠，メフロキン 250 mg 錠を用いた。

Arm/Lmf 群の被験者には，Arm/Lmf を初回，初回投与後 8 時間，その後の 2 日間は朝夕 1 日 2 回 4 錠投与した。MAS 群の被験者には，artesunate 4 mg/kg を初回から 3 日間，1 日 1 回，メフロキン 15 mg/kg を artesunate 初回投与 1 日後に 1 回，メフロキン 10 mg/kg を artesunate 初回投与 2 日後に 1 回投与した。artesunate 錠及びメフロキン錠とも，1/4 錠単位で体重別の用量に最も近い用量となる錠数を投与した。

Arm/Lmf 群及び MAS 群とも，投与後 1 時間以内に嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

投与（観察）期間

治験薬投与期間：3 日間

観察期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

評価項目

有効性

(1) 主要評価項目

- 投与 28 日後の治癒率
- 原虫消失時間

(2) 副次評価項目

- 発熱消失時間

安全性

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

PK

- Arm/Lmf 投与時の Arm, dihydroartemisinin (DHA) , 及び Lmf の血漿中濃度を測定し, Arm 及び DHA の PK パラメータ (Cmax, Tmax, AUC0-t, 及び T1/2) の推定値を算出した。

統計手法

(1) 解析対象集団

Intention-to-treat (ITT) 集団は, ランダム化されたすべての被験者とした。

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は, 投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者とし, 効果不十分により中止した被験者も対象とした。発熱消失時間の評価可能集団は, ベースラインに 37.5°C を超える発熱が認められた被験者とした。

(2) 有効性

投与 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した。原虫消失時間は治験薬投与開始後, 血液塗抹標本で無性原虫の消失が確認され, その後 48 時間以上消失が継続していた場合, 最初に無性原虫の消失が確認されるまでの時間とした。発熱消失時間は, 治験薬投与開始後, 体温が 37.5°C 未満に低下し, その後 48 時間以上体温 37.5°C 未満が継続していた場合, 最初に体温 37.5°C 未満が確認されるまでの時間とした。

投与 28 日後の治癒率は, ITT 集団及び評価可能集団を対象とし, Pearson-Clopper 法を用いて 90%信頼区間を算出した。評価可能集団の 90%信頼区間の下限が 85%を上回る場合, 帰無仮説 (Ho: $p \leq 0.85$) を棄却することとした。原虫消失時間及び発熱消失時間は, 中央値, 25 パーセントタイル及び 75 パーセントタイル, 並びに Kaplan-Meier 法を用いて中央値の 95%信頼区間を算出した。

(3) 安全性

有害事象の標準化に際し, 世界保健機関 (WHO) の辞書に基づいて作成された辞書の International Medical Nomenclature (IMN) 及び Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms (COSTART) を使用した。また, 有害事象の日本語訳には ICH 国際医薬用語集の日本語版 (MedDRA/J) Version 18.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り, 基本語 (PT) を記載した。

有害事象は, 治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した事象を対象とし, COSTART の body system 別及び IMN の PT 別に集計した。有害事象は治験薬との因果関係別でも集計した。重篤な有害事象は, 死に至るもの又は生命を脅かすもの, 治療のための入院又は入院期間の延長が必要

となるもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、悪性腫瘍、先天異常又は先天的欠損を来すもの、その他医学的に重要なもの、過量投与により発現した事象を対象として集計した。

臨床検査値は、評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。心電図は、心電図パラメータの記述統計量を算出した。

(4) PK

Arm/Lmf 投与時の Arm 及び DHA の Cmax, AUC0-t, Tmax, T1/2 を算出した。Cmax 及び AUC0-t は Arm/Lmf 最終投与後及び初回投与後の比を算出した。Arm, DHA 及び Lmf の平均血漿中濃度を算出した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 4-1 に示す。

219 名 (Arm/Lmf 群 164 名, MAS 群 55 名) の被験者が登録され、治験薬が投与された。両群とも規定のすべての治験薬が投与された。試験期間中に中止した被験者は 18 名であった。中止理由の内訳は追跡不能が 11 名、次いで効果不十分が 7 名であった。

Table 4-1 被験者の内訳 (A028 試験)

	Arm/Lmf 群 n	MAS 群 n	合計 n
ランダム化	164	55	219
治験薬投与未完了	0	0	0
試験中止	16	2	18
中止理由			
追跡不能	9	2	11
効果不十分	7	0	7

Source : Exhibit 6.1-1

解析したデータセット

解析対象集団を Table 4-2 に示す。

ランダム化された 219 名が ITT 集団の対象となった。

試験期間中に追跡不能となった被験者 11 名 (Arm/Lmf 群 9 名, MAS 群 2 名) は、投与 28 日後の治癒率の評価可能集団から除外した。3 週間後の追跡調査時に来院しなかったが、4 週間後以降に最終来院した 11 名 (Arm/Lmf 群 7 名, MAS 群 4 名) は、評価可能集団に含めた。

Table 4-2 解析対象集団 (A028 試験)

	Arm/Lmf 群 n	MAS 群 n	合計 n
ITT 集団	164	55	219
評価可能集団 (投与 28 日後の治癒率)	155	53	208
有害事象 ^{a)}	164	55	219
臨床検査 ^{b)}			
Day 1	164	55	219
Day 4	164	55	219
Day 8	163	55	218
Day 29	149	53	202
心電図 ^{b)}			
Day 1	164	55	219
Day 2	164	55	219
Day 3	164	55	219
Day 4	164	55	219
Day 8	163	55	218
Day 29	149	53	202
薬物動態 ^{c)}	164	0	164

Source : Exhibit 6.1-1

Arm/Lmf 群の治験薬の投与開始日を Day 1 とした。

- a) 有害事象が評価された被験者数
- b) 臨床検査又は心電図が各評価時点で評価された被験者数
- c) 薬物動態が評価された被験者数

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT 集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 4-3 に、疾患特性を Table 4-4 に示す。人口統計学的特性は、投与群間で大きな違いはなかった。全体 (N = 219) の年齢の中央値 (範囲) は 25 (12~71) 歳、体重の中央値 (範囲) は 51 (35~81) kg, 性別では男性 (71%) が多かった。

疾患特性は投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインの無性原虫数の中央値は 3540 (13~436050) / μ L, 体温の中央値 (範囲) は 37.5°C (36.0°C ~40.5°C) であった。

Table 4-3 主な人口統計学的及び他の基準値の特性 (A028 試験, ITT 集団)

		Arm/Lmf 群 N = 164	MAS 群 N = 55	合計 N = 219
男性	n (%)	115 (70)	41 (75)	156 (71)
年齢 (歳)	中央値 (範囲)	25 (12~71)	24 (12~60)	25 (12~71)
体重 (kg)	中央値 (範囲)	50 (35~81)	52 (35~77)	51 (35~81)
身長 (cm)	中央値 (範囲)	160 (132~179)	160 (125~180)	160 (125~180)
ヘマトクリット (%)	中央値 (範囲)	35.5 (15.0~50.0)	36.0 (17.0~54.0)	36.0 (15.0~54.0)

		Arm/Lmf 群 N = 164	MAS 群 N = 55	合計 N = 219
ヘマトクリット < 25%	n (%)	9 (5)	2 (4)	11 (5)
脈拍数 (bpm)	中央値 (範囲)	84 (60~120)	84 (60~110)	84 (60~120)
拡張期血圧 (mmHg)	中央値 (範囲)	70 (50~100)	70 (40~80)	70 (40~100)
収縮期血圧 (mmHg)	中央値 (範囲)	110 (80~160)	110 (80~130)	110 (80~160)
肝腫大	n (%)	54 (33)	20 (36)	74 (34)
脾腫	n (%)	53 (32)	21 (38)	74 (34)
過去 3 ヶ月以内のマラリア 感染歴あり	n (%)	23 (14)	11 (20)	34 (16)
ベースラインで血中にマラリア ア薬の検出あり				
キノーネ	n (%)	34 (21)	8 (15)	42 (19)
メフロキン	n (%)	9 (5)	5 (9)	14 (6)

Source : Exhibit 7.1-1

Table 4-4 疾患特性 (A028 試験, ITT 集団)

		Arm/Lmf 群 N = 164	MAS 群 N = 55	合計 N = 219
体温 (°C)	中央値	37.5	37.6	37.5
	平均値	37.6	37.8	37.7
	範囲	36.0~40.3	36.5~40.5	36.0~40.5
体温のカテゴリー	n (%)			
	≤ 37.5°C	88 (53.7)	26 (47.3)	114 (52.1)
	37.5°C ~ < 39°C	57 (34.8)	22 (40.0)	79 (36.1)
	≥ 39°C	19 (11.6)	7 (12.7)	26 (11.9)
原虫数 (/μL)	中央値	1608	5130	3540
	幾何平均値	2063	3329	2326
	範囲	13~436050	21~207840	13~436050
原虫数のカテゴリー (/μL)	n (%)			
	< 5000	93 (56.7)	27 (49.1)	120 (54.8)
	≥ 5000 ~ < 15000	24 (14.6)	10 (18.2)	34 (15.5)
	≥ 15000 ~ < 50000	23 (14.0)	9 (16.4)	32 (14.6)
	≥ 50000	24 (14.6)	9 (16.4)	33 (15.1)

Source : Exhibit 7.1-2

有効性の結果

(1) 主要評価項目

投与 28 日後の治癒率

評価可能集団の投与 28 日後の治癒率を [Table 4-5](#) に、ITT 集団の投与 28 日後の治癒率を [Table 4-6](#) に示す。

評価可能集団での投与 28 日後の治癒率は、Arm/Lmf 群で 95.5%及び MAS 群で 100%であった。いずれの投与群も治癒率の 90%信頼区間の下限は 90%を超えており、Arm/Lmf 群の有効性が示された。

Table 4-5 投与 28 日後の治癒率 (A028 試験, 評価可能集団)

	Arm/Lmf 群 N = 155	MAS 群 N = 53
投与 28 日後の治癒率, n (%)	148 (95.5)	53 (100)
90%信頼区間, (%) ^{a)}	[91.7, 97.9]	[94.5, 100]

Source : Exhibit 8.1-2

a) Pearson-Clopper 法を用いた。

Table 4-6 投与 28 日後の治癒率 (A028 試験, ITT 集団)

	Arm/Lmf 群 N = 164	MAS 群 N = 55
投与 28 日後の治癒率, n (%)	148 (90.2)	53 (96.4)
90%信頼区間, (%) ^{a)}	[85.6, 93.8]	[89.0, 99.4]

Source : Exhibit 8.1-1

a) Pearson-Clopper 法を用いた。

原虫消失時間

ITT 集団での原虫消失時間を [Table 4-7](#) に示す。

ITT 集団での原虫消失時間の中央値は、Arm/Lmf 群が 29 時間、MAS 群が 31 時間であり、投与群間で違いはなかった。

Table 4-7 原虫消失時間 (A028 試験, ITT 集団)

	Arm/Lmf 群 N = 164	MAS 群 N = 55
原虫消失期間 (時間)		
中央値	29	31
95%信頼区間	[26, 32]	[26, 32]
25~75 パーセンタイル	18~40	24~35
範囲	7~64	7~57

Source : Exhibit 8.1-3, Module III-Table 3

(2) 副次評価項目

発熱消失時間

評価可能集団の発熱消失時間を [Table 4-8](#) に示す。

評価可能集団の発熱消失時間の中央値は、Arm/Lmf 群で 29 時間、MAS 群で 23 時間であり、MAS 群が Arm/Lmf 群よりやや短かった。

Table 4-8 発熱消失時間（A028 試験, 評価可能集団）

	Arm/Lmf 群 N = 76	MAS 群 N = 29
発熱消失期間（時間）		
中央値	29	23
95%信頼区間	[23, 37]	[15, 30]
25～75 パーセンタイル	8～51	15～31
範囲	3～163	6～155

Source : Exhibit 8.1-6

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

Arm/Lmf 群の Arm の総投与量（中央値及び範囲，以下同様）は 9.5 mg/kg（5.9～13.7 mg/kg），Lmf の総投与量は 57.1 mg/kg（35.5～82.3 mg/kg）であった。MAS 群のメフロキンの総投与量は 24.0 mg/kg（16.2～26.6 mg/kg），artesunate の総投与量は，4.0 mg/kg（3.8～4.4 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-1, Table 6.4-2）。

治験薬を嘔吐した被験者は 3 名であった。内訳は，Arm/Lmf 群で 1 回目投与時に 2 名，MAS 群で 2 回目投与時に 1 名であり，いずれも，同量の治験薬が再投与された（CSR-Table 6.4-4, Listing 5, Listing 6）。

(2) 有害事象

治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率を Table 4-10（付録）に示す。

有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 63.4%（104/164 名），MAS 群で 61.8%（34/55 名）であり，大きな違いはなかった。Arm/Lmf 群で最も発現率が高かった有害事象は，発熱（Arm/Lmf 群 41.5%，MAS 群 30.9%，以下同順）であり，次いで頭痛（24.4%，10.9%），腹痛（7.9%，3.6%）であり，いずれも MAS 群と比べ Arm/Lmf 群の発現率が高かった。

治験薬との関連が否定されなかった有害事象は，MAS 群で発現した嘔吐（1 名）のみであった（CSR-Listing 25）。

(3) 死亡及び重篤な有害事象

死亡した被験者はいなかった。

1 名に重篤な有害事象が発現した。Arm/Lmf 群の被験者で呼吸困難及び肺水腫が発現した。いずれの事象も治験薬との関連は否定された（CSR-Listing 25）。

(4) 臨床検査

ベースラインでマラリア患者に特徴的な検査値異常が認められたが，マラリア治療により，回復の傾向が認められた。

白血球数は、試験期間を通じてほとんど変動しなかった。肝機能検査値は、ベースラインでわずかな異常値がみられたが、投与期間中に正常値に回復した。Arm/Lmf 群の 3 名で黄疸の有害事象が発現した。いずれの被験者もベースラインでビリルビン高値が認められ、試験期間又は追跡調査期間に回復が確認された。腎機能検査値は、ベースラインで正常であり、試験期間を通じて大きな変動はみられなかった。

(5) 心電図

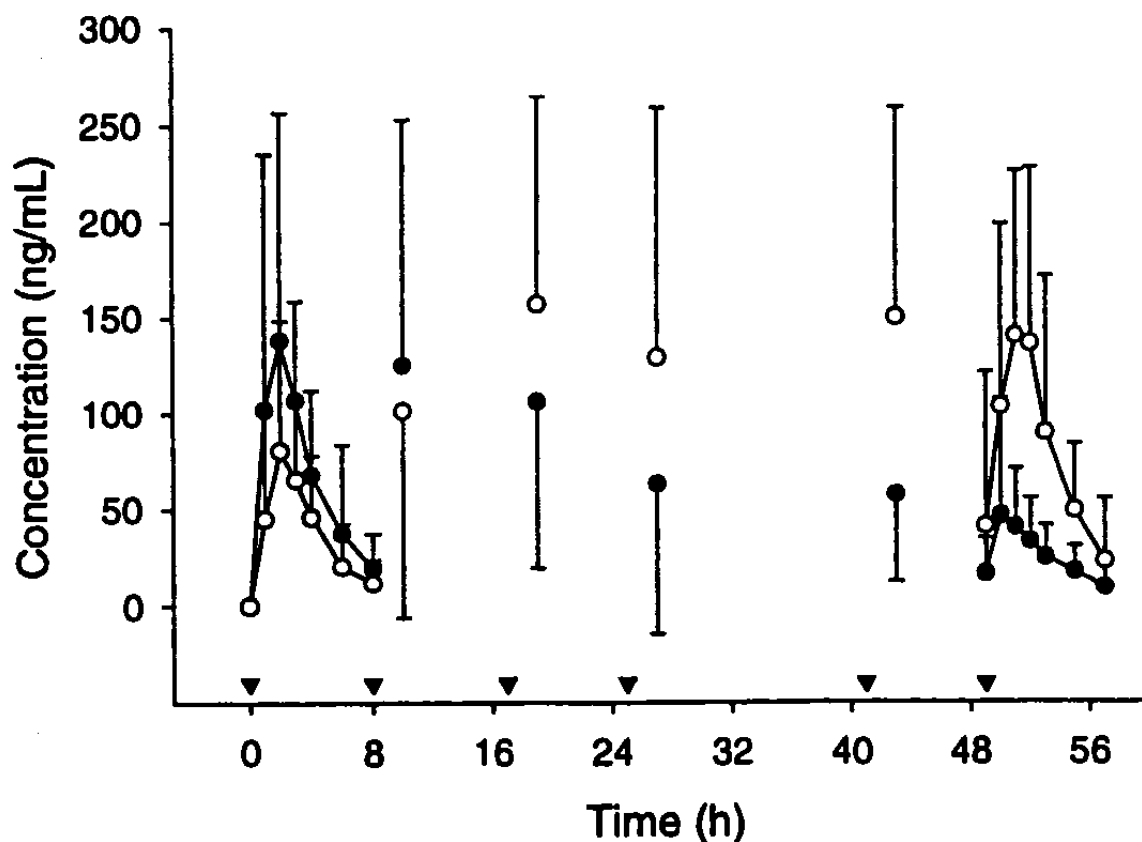
投与 1 週間後までに、QTcB 間隔が男性 450 ms 超、女性 470 ms 超、かつベースラインから 30 ms を超える延長が認められた被験者は Arm/Lmf 群 3 名、MAS 群 1 名であった。ベースラインから 60 ms を超える延長が認められた被験者は MAS 群の 1 名のみであった (CSR-Exhibit 9.5-2)。Arm/Lmf 群及び MAS 群とも、QTcB 間隔が 500 ms を超えた被験者はいなかった (CSR-Listing 13)。

PK の結果

Arm 及び DHA

入院被験者 25 名に Arm/Lmf 投与時の Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移を [Figure 4-1](#) に示す。Arm の血漿中濃度は初回投与後及び最終投与後に速やかに増加し、投与後 2 時間 (中央値) に最高濃度に達した。Arm の曝露量は初回投与に比べて投与回数とともに減少し、DHA の曝露量は最終投与で増加した。

Figure 4-1 Arm/Lmf 群の Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移 (A028 試験)



Source : Module VII-Figure 4.2-1

N = 25

● : Arm, ○ : DHA, ▼ : Arm/Lmf 投与

平均値 ± 標準偏差

入院被験者 25 名に Arm/Lmf 投与時の Arm 及び DHA の PK パラメータを [Table 4-9](#) に示す。

Table 4-9 Arm 及び DHA の PK パラメータ (A028 試験)

		Arm			DHA		
		初回投与後	最終投与後	比	初回投与後	最終投与後	比
C _{max}	(ng/mL)	186 ± 125	66.2 ± 54.3	0.42	101 ± 58	205 ± 102	2.9
T _{max}	中央値 (h)	2.0	2.0		3.0	2.0	
AUC _{0-t}	(ng · h/mL)	535 ± 272	221 ± 109 ^{a)}	0.44	320 ± 159	604 ± 259	2.5
T _{1/2}	(h)	1.6 ± 0.3 ^{b)}	2.2 ± 1.0 ^{c)}		1.5 ± 0.5 ^{d)}	1.6 ± 0.4 ^{b)}	

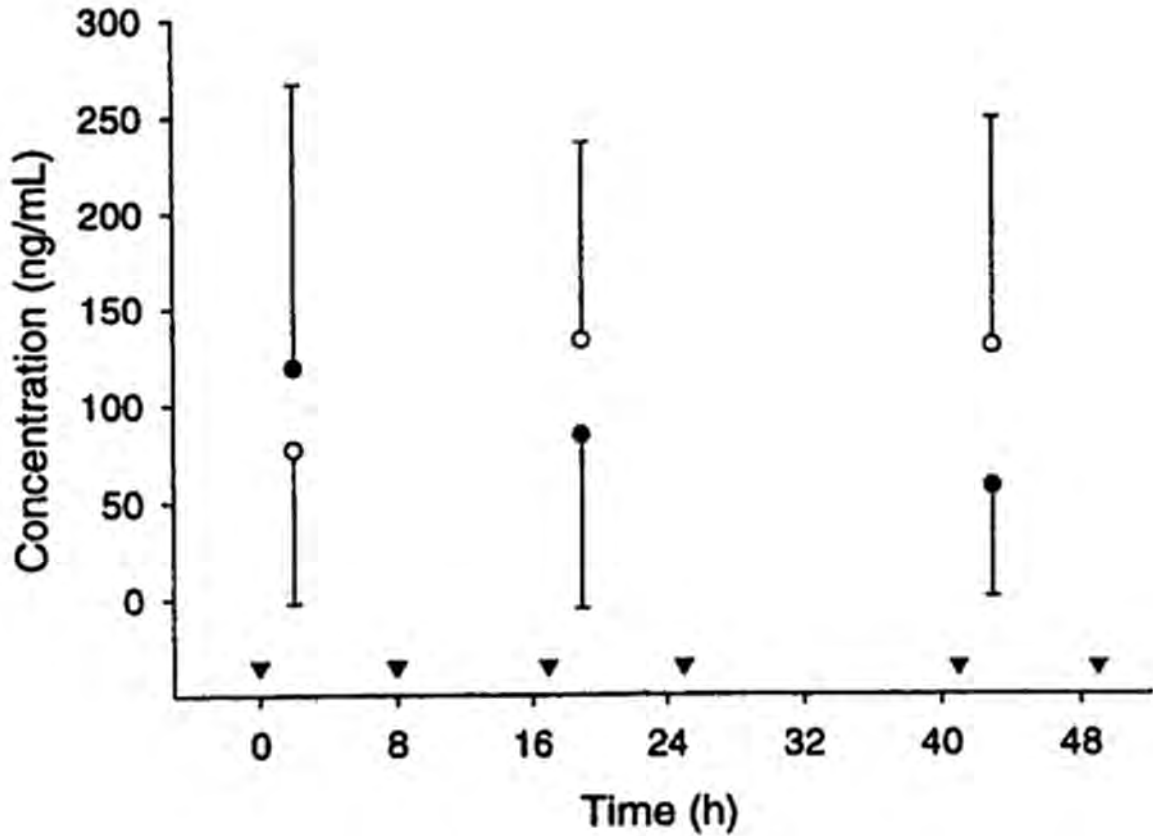
Source : Module VII-Table 4.2-1

N = 25

a) n = 22, b) n = 12, c) n = 9, d) n = 8

入院していない被験者に Arm/Lmf 投与時の Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 4-2に示す。

Figure 4-2 Arm/Lmf 群の Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移 (A028 試験)



Source : Module VII-Figure 4.2-2

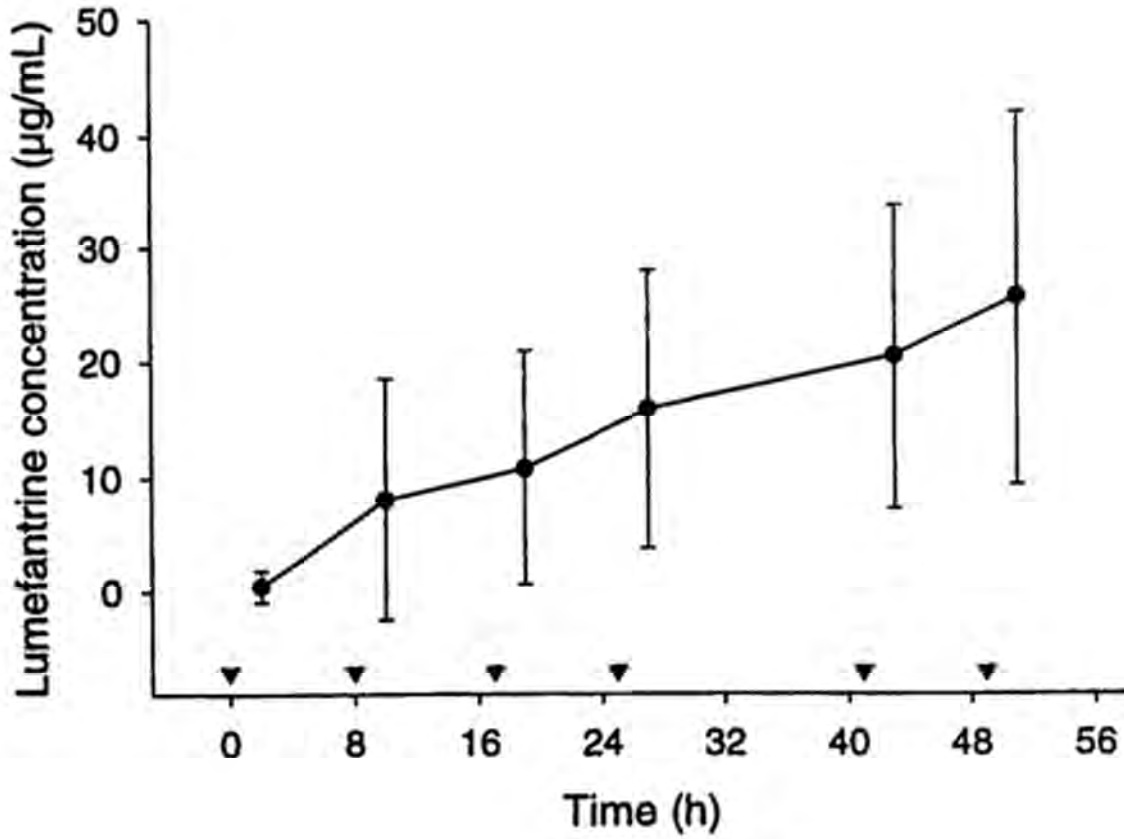
N = 119~139

● : Arm, ○ : DHA, ▼ : Arm/Lmf 投与
平均値 ± 標準偏差

Lmf

入院被験者 25 名に Arm/Lmf 投与時の Lmf の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 4-3に示す。Lmf の曝露量は初回投与に比べて最終投与で曝露量が増加し、半減期の長さから累積性が考えられた。

Figure 4-3 Arm/Lmf 群の Lmf の平均血漿中濃度-時間推移 (A028 試験)



Source : Module VII-Figure 4.2-3

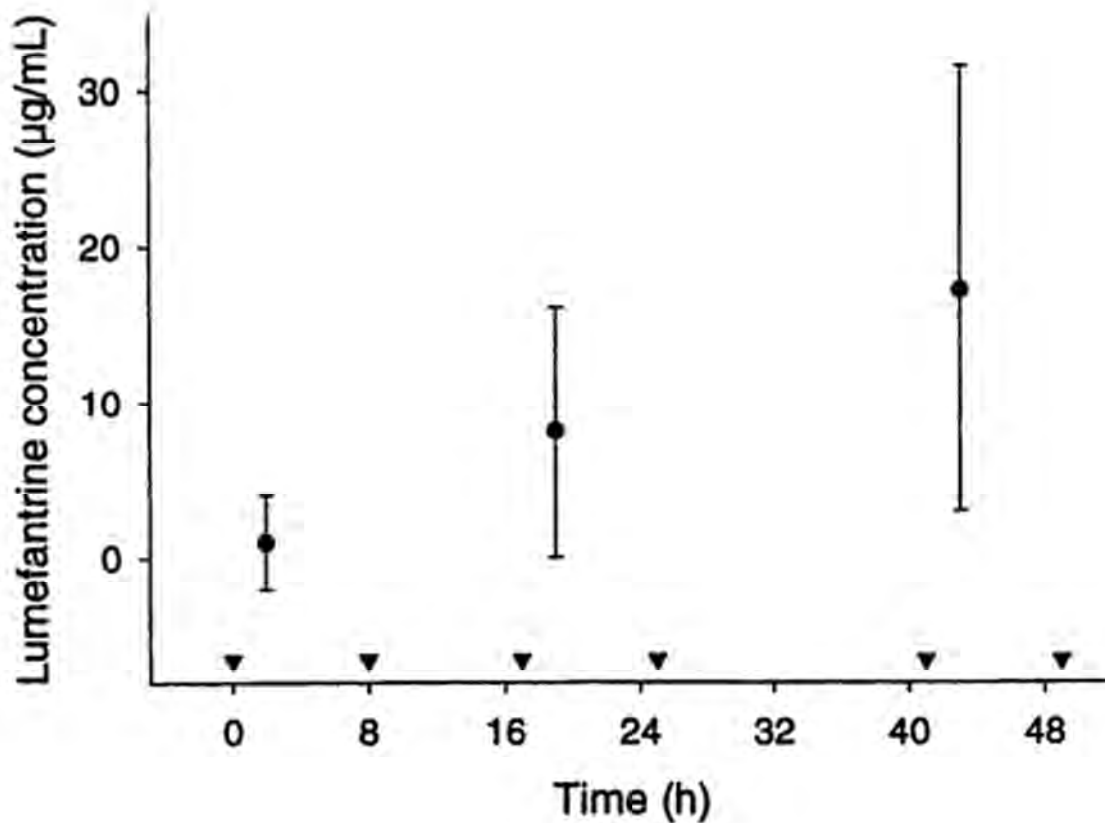
N = 25

▼ : Arm/Lmf 投与

平均値 ± 標準偏差

入院していない被験者に Arm/Lmf 投与時の Lmf の平均血漿中濃度-時間推移を Figure 4-4 に示す。

Figure 4-4 Arm/Lmf 群の Lmf の平均血漿中濃度-時間推移 (A028 試験)



Source : Module VII-Figure 4.2-4

N = 139

▼ : Arm/Lmf 投与

平均値 ± 標準偏差

4.1.3.1 A028 試験 (付録)

Table 4-10 有害事象発現率 (A028 試験, ITT 集団)

Body system PT	Arm/Lmf 群 N = 164 n (%)	MAS 群 N = 55 n (%)
合計	104 (63.4)	34 (61.8)
一般的全身障害	72 (43.9)	17 (30.9)
無力症	3 (1.8)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.6)	0 (0.0)
疲労	1 (0.6)	0 (0.0)
発熱	68 (41.5)	17 (30.9)
胸痛	1 (0.6)	0 (0.0)
蒼白	3 (1.8)	0 (0.0)
悪寒	1 (0.6)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.6)	0 (0.0)
消化管障害	32 (19.5)	12 (21.8)
食欲不振	1 (0.6)	0 (0.0)
便秘	1 (0.6)	0 (0.0)
下痢	4 (2.4)	2 (3.6)
消化不良	10 (6.1)	5 (9.1)
黄疸	3 (1.8)	0 (0.0)
悪心	10 (6.1)	6 (10.9)
腹痛	13 (7.9)	2 (3.6)
嘔吐	5 (3.0)	1 (1.8)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0 (0.0)
貧血	1 (0.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	24 (14.6)	8 (14.5)
膿瘍	9 (5.5)	2 (3.6)
結核菌感染	0 (0.0)	1 (1.8)
ウイルス感染	7 (4.3)	4 (7.3)
寄生虫感染	8 (4.9)	2 (3.6)
臨床検査	3 (1.8)	2 (3.6)
高脂血症	0 (0.0)	1 (1.8)
低カリウム血症	3 (1.8)	1 (1.8)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (1.8)
糖尿病	0 (0.0)	1 (1.8)
筋・骨格系障害	3 (1.8)	0 (0.0)
関節痛	1 (0.6)	0 (0.0)
関節症	1 (0.6)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (0.6)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.6)	0 (0.0)

Body system PT	Arm/Lmf 群 N = 164 n (%)	MAS 群 N = 55 n (%)
神経系障害	47 (28.7)	9 (16.4)
浮動性めまい	8 (4.9)	2 (3.6)
頭痛	40 (24.4)	6 (10.9)
睡眠障害	3 (1.8)	2 (3.6)
呼吸器系障害	19 (11.6)	8 (14.5)
気管支痙攣	1 (0.6)	0 (0.0)
咳嗽	10 (6.1)	2 (3.6)
呼吸困難	1 (0.6)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.6)	4 (7.3)
下気道感染	1 (0.6)	0 (0.0)
咽頭炎	10 (6.1)	4 (7.3)
肺水腫	1 (0.6)	0 (0.0)
上気道感染	2 (1.2)	0 (0.0)
肺浸潤	0 (0.0)	1 (1.8)
皮膚・皮膚付属器障害	11 (6.7)	2 (3.6)
蜂巣炎	1 (0.6)	0 (0.0)
そう痒症	6 (3.7)	1 (1.8)
発疹	3 (1.8)	0 (0.0)
蕁麻疹	2 (1.2)	1 (1.8)
その他の特殊感覚障害	1 (0.6)	0 (0.0)
耳鳴	1 (0.6)	0 (0.0)
泌尿器系障害	2 (1.2)	1 (1.8)
尿路感染	2 (1.2)	1 (1.8)

Source : Table 9.1-3

Body system 及び PT は英語表記のアルファベット順

4.1.4 A2412 試験 (参考資料)

添付資料番号 : 5.3.5.1-4-A2412 試験

試験の標題

An open-label, single-center study of the effects of co-artemether (Coartem[®]), atovaquone-proguanil (Malarone[®]) and artesunate-mefloquine on auditory function following the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in patients 12 years of age or older

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Nosten F

治験実施医療機関

Shoklo Malaria Research Unit, 計 1 医療機関 (タイ)

試験期間

2005 年 6 月 27 日 (最初の被験者の登録日) ~ 2005 年 11 月 28 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

本試験は、実施医療機関の倫理委員会の承認後に試験を開始したが、タイ保健省の倫理委員会の承認は得られていなかった。試験管理上の問題であると判断し、治験依頼者は本試験を中止した。

開発の相

第 IV 相

目的

主要目的

合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象に、アルテメテルとルメファントリンの配合剤 (Arm/Lmf) 3 日間投与後の聴覚に対する安全性を、「Day 7 (投与開始日を Day 1 とした) に、聴性脳幹反応 (auditory brainstem response, ABR) の III 波潜時にベースラインから 0.3 ms 超の延長が認められた Arm/Lmf 群の被験者の割合が 15%以上となること」を帰無仮説とし、仮説検定により評価する。

副次目的

- Day 3, 7, 28 及び 42 に実施した聴力検査（純音閾値, ABR）で評価した聴覚機能のベースラインからの変化を指標として, Arm/Lmf の安全性を評価する。
- 投与 14 日後, 投与 28 日後, 及び投与 42 日後の治癒率（PCR corrected）を指標として, Arm/Lmf, アトバコンとプログアニルの配合剤（アトバコン／プログアニル）, メフロキンと artesunate の併用（MAS）の有効性を評価する。
- 有害事象発現率を指標とし, Arm/Lmf, アトバコン／プログアニル, MAS の安全性及び忍容性を探索する。
- 聴力の変化と治験薬曝露の関係を探索する。
- Arm/Lmf 以外の, アーテミスニン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）の MAS と, ACT 以外の抗マラリア薬（アトバコン／プログアニル）で治療時の ABR で評価した聴覚機能の変化のデータを, 今後実施する他の試験で使用するために収集する。

試験方法

本試験は, 単施設, 非盲検, ランダム化比較試験である。

アトバコン／プログアニル及び MAS を対照とした。登録された被験者を, Arm/Lmf 群, アトバコン／プログアニル群, 又は MAS 群に 3 : 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は, [用量及び投与方法](#)の項に示した。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数 : 265 名 (Arm/Lmf 群 159 名, アトバコン／プログアニル群 53 名, MAS 群 53 名)

対象疾患及び主要な組入れ基準

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され, 血中の無性原虫数 50/μL 超 100000/μL 未満で, 12 歳以上, 37.5°C 以上の発熱が認められた患者を対象とした。

重症マラリアの徴候を有する患者又は重症マラリアの患者, QTc 間隔延長の既往歴又は家族歴を有する患者, QTc 間隔延長を発現する可能性がある薬剤を使用している患者, 本試験の評価に影響を及ぼす可能性のある他の病態又は他の薬剤の使用が認められる患者はいずれも除外した。

用量及び投与方法

Arm/Lmf 群ではアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠 (Arm/Lmf 錠), アトバコン／プログアニル群ではアトバコン 250 mg 及びプログアニル 100 mg を含有する配合剤 (アトバコン／プログアニル錠), MAS 群では artesunate 50 mg 錠及びメフロキン 250 mg 錠を用いた。

Arm/Lmf群の被験者には、体重で調整した用量の Arm/Lmf錠を3日間、初回及び初回投与後8、24、36、48及び60時間の計6回投与した。1回あたりの投与錠数は体重16kg以上25kg以下で2錠、26kg以上35kg以下で3錠、35kg超で4錠とした。

アトバコン/プログアニル群の被験者には、体重で調整した用量のアトバコン/プログアニル錠を3日間、1日1回投与した。1回あたりの投与錠数は体重11kg以上20kg以下で1錠、21kg以上30kg以下で2錠、31kg以上40kg以下で3錠、40kg超で4錠とした。

MAS群の被験者には、体重で調整した用量の artesunate 錠を初回から3日間、1日1回投与した。1回あたりの投与錠数は、25kg以上35kg以下で2錠、36kg以上50kg以下で4錠、50kg超で4錠とした。加えて、体重で調整した用量のメフロキン錠を artesunate 初回投与1日後から2日間、1日1回投与した。1回あたりの投与錠数は、投与1回目は25kg以上35kg以下で2錠、36kg以上50kg以下で3錠、50kg超で3錠とし、2回目は25kg以上35kg以下で1錠、36kg以上50kg以下で2錠、50kg超で3錠とした。

治験薬は、チョコレートミルク250mLとともに投与した。投与後30分以内に嘔吐した場合、その分の治験薬を再投与し、投与後30分～1時間以内に嘔吐した場合は半量の治験薬を再投与した。

投与（観察）期間

治験薬投与期間：3日間

試験期間：42日間（投与期間と追跡期間の合計）

評価項目

有効性

- 投与14日後、投与28日後、投与42日後の治癒率（PCR corrected）

安全性

- 主要評価項目
ABRのIII波潜時のベースラインからの変化量が0.3ms超となった被験者の割合
- 聴力検査（純音閾値）
- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査）

PK

- Arm/Lmf群の被験者のLmfの血漿中濃度を測定し、ノンコンパートメント解析によりArm/Lmf投与時のPKパラメータ（Cmax及びAUC）を算出した。

統計手法

(1) 解析対象集団

ランダム化集団は、ランダム化されたすべての被験者とした。Intention-to-treat (ITT) 集団は、ベースラインに熱帯熱マラリア原虫が確認され、治験薬が 1 回以上投与された被験者で、治験薬投与後に有効性評価を 1 回以上受けた被験者とした。安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与され、治験薬投与後に安全性評価を 1 回以上受けた被験者とした。治験実施計画書に適合した対象 (PP) 集団は、規定の 80%以上の治験薬が投与された被験者で、ベースラインと Day 7 の ABR の III 波潜時が評価可能な被験者とした。

(2) 有効性

投与 14 日後、投与 28 日後、及び投与 42 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、かつそれぞれ投与 14 日後、投与 28 日後、投与 42 日後までに再燃がなかった被験者の割合とした。評価時に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、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。新規感染の場合は「治癒 (有効)」、再燃の場合は「無効」とし、治癒率を算出した (PCR corrected)。

投与 14 日後、投与 28 日後、及び投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected) は、ITT 集団を対象とし、Pearson-Clopper 法を用いて 95%信頼区間を算出した。

(3) 安全性

聴覚機能の測定は、聴覚検査技師が盲検下で実施した。

ABR の III 波潜時にベースラインから 0.3 ms を超える延長が片耳又は両耳に認められた被験者の割合は、PP 集団を対象として算出した。「Day 7 での ABR の III 波潜時にベースラインから 0.3 ms の延長が認められた Arm/Lmf 群の被験者の割合は 15%以上である」という帰無仮説を、Arm/Lmf 群に対する片側正確検定を用いて有意水準 5%で検定した。2 項データについて補助的な 1 標本両側 95%信頼区間及び 1 標本片側 (上限) 95%信頼区間を算出した。1 標本信頼区間は、Pearson-Clopper 法を用いて算出した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の集計時の最新の Version を使用した。また、有害事象の日本語訳には、Version 18.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り、基本語 (PT) を記載した。有害事象は、治験薬投与後に新たに発現又は悪化した事象を対象として、MedDRA の器官別大分類 (SOC) 別及び PT 別に集計した。重篤な有害事象は、死亡又は生命を脅かすもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常又は先天的欠損症を来すもの、治療のための入院又は入院の延長が必要となるもの、その他医学的に重要なもの、すなわち被験者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象を対象として集計した。

臨床検査値は、評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。また、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTC AE) を用いて評価し、Grade 3以上の異常値を臨床的に注目すべき異常値と定義した。

(4) PK

Arm/Lmf群のLmfのPKパラメータを要約した。なお、要約の際、定量下限未満の値は0として扱った。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

87名の被験者がランダム化され、86名（Arm/Lmf群52名、アトバコン／プログアニル群17名、MAS群17名、以下同順）に治験薬が投与された。試験期間中に22名（17名、2名、3名）が試験を中止した。中止理由の内訳は効果不十分が13名（11名、0名、2名）、追跡不能が6名（3名、2名、1名）、臨床検査値以外の検査値の異常が2名（2名、0名、0名）、治験実施計画書からの逸脱が1名（1名、0名、0名）であった。

Table 4-1 被験者の内訳（A2412試験）

	Arm/Lmf群 n (%)	アトバコン/ プログアニル群 n (%)	MAS群 n (%)	合計 n (%)
ランダム化	53 (100.0)	17 (100.0)	17 (100.0)	87 (100.0)
治験薬投与	52 (98.1)	17 (100.0)	17 (100.0)	86 (98.9)
投与期間完了 ^{a)}	52 (98.1)	17 (100.0)	17 (100.0)	86 (98.9)
試験期間完了	36 (67.9)	15 (88.2)	14 (82.4)	65 (74.7)
試験中止	17 (32.1)	2 (11.8)	3 (17.6)	22 (25.3)
中止理由				
効果不十分	11 (20.8)	0 (0.0)	2 (11.8)	13 (14.9)
追跡不能	3 (5.7)	2 (11.8)	1 (5.9)	6 (6.9)
臨床検査値以外の検査値の異常	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.3)
治験実施計画書からの逸脱	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)

Source : Table 7-1

a) 最終投与時までには試験を中止しなかった被験者を投与期間完了とした。割合はランダム化集団の被験者数を分母として算出した。

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

ランダム化された被験者（87名）のうち、86名がITT集団及び安全性解析対象集団として解析された。さらにPP集団として、Day 7に50名が、Day 28に47名、Day 42に39名が解析された。

Table 4-2 解析対象集団（A2412試験）

	Arm/Lmf群 n (%)	アトバコン/ プログアニル群 n (%)	MAS群 n (%)	合計 n (%)
ランダム化集団	53 (100.0)	17 (100.0)	17 (100.0)	87 (100.0)
ITT集団	52 (98.1)	17 (100.0)	17 (100.0)	86 (98.9)
安全性解析対象集団	52 (98.1)	17 (100.0)	17 (100.0)	86 (98.9)
PP集団				
Day 7	31 (58.5)	9 (52.9)	10 (58.8)	50 (57.5)
Day 28	30 (56.6)	8 (47.1)	9 (52.9)	47 (54.0)
Day 42	23 (43.4)	7 (41.2)	9 (52.9)	39 (44.8)

Source : Table 7-3

投与開始日をDay 1とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的特性をTable 4-3に、疾患特性をTable 4-4に示す。

人口統計学的特性は投与群間で大きな違いはなかった。年齢の中央値（範囲）は全体で25.0（13～56）歳、体重の中央値（範囲）は50（29.0～67.0）kgであった。性別では男性（68.6%）が多かった。

無性原虫数の中央値（範囲）は10299（106～146952）/μL、体温の中央値（範囲）は37.1°C（35.8°C～39.9°C）であった。投与群別の無性原虫数（中央値）はArm/Lmf群で11493/μL、アトバコン/プログアニル群で4686/μL、MAS群で7536/μLであり、Arm/Lmf群が多かった。その他の疾患特性は投与群間で大きな違いはなかった。

Table 4-3 主な人口統計学的特性（A2412試験，安全性解析対象集団）

		Arm/Lmf群 N = 52	アトバコン/ プログアニル群 N = 17	MAS群 N = 17	合計 N = 86
年齢（歳）	N	52	17	17	86
	平均値（標準偏差）	26.0 (10.44)	28.2 (11.86)	29.4 (11.19)	27.1 (10.83)
	中央値	23.5	28.0	32.0	25.0
	範囲	13～55	14～56	13～46	13～56
年齢のカテゴリー	n (%)				
	18歳未満	12 (23.1)	5 (29.4)	4 (23.5)	21 (24.4)

		Arm/Lmf群 N = 52	アトバコン/ プログアニル群 N = 17	MAS群 N = 17	合計 N = 86
	18歳以上 65歳未満	40 (76.9)	12 (70.6)	13 (76.5)	65 (75.6)
性別	n (%)				
	男性	38 (73.1)	12 (70.6)	9 (52.9)	59 (68.6)
	女性	14 (26.9)	5 (29.4)	8 (47.1)	27 (31.4)
人種	n (%)				
	Oriental	52 (100.0)	17 (100.0)	17 (100.0)	86 (100.0)
体重 (kg)	N	52	17	17	86
	平均値 (標準偏差)	50.0 (7.40)	48.5 (6.96)	45.7 (6.50)	48.8 (7.26)
	中央値	50	50	46	50
	範囲	30.0~67.0	29.0~60.0	32.5~57.0	29.0~67.0

Source : Table 7-4

Table 4-4 疾患特性 (A2412 試験, 安全性解析対象集団)

		Arm/Lmf群 N = 52	アトバコン/ プログアニル群 N = 17	MAS群 N = 17	合計 N = 86
原虫数 (μL)	中央値	11493	4686	7536	10299
	範囲	106~109774	474~146952	145~118692	106~146952
原虫数のカテゴリー (μL)	n (%)				
	< 1000	10 (19.2)	5 (29.4)	4 (23.5)	19 (22.1)
	1000~ < 5000	8 (15.4)	4 (23.5)	4 (23.5)	16 (18.6)
	5000~ < 15000	12 (23.1)	1 (5.9)	3 (17.6)	16 (18.6)
	15000~ < 50000	13 (25.0)	4 (23.5)	5 (29.4)	22 (25.6)
	≥ 50000	9 (17.3)	3 (17.6)	1 (5.9)	13 (15.1)
体温 (°C)	平均値 (標準偏差)	37.3 (0.82)	37.2 (0.80)	37.1 (0.53)	37.3 (0.76)
	中央値	37.2	37.2	36.9	37.1
	範囲	36.3~39.9	35.8~39.2	36.5~38.4	35.8~39.9
体温のカテゴリー	n (%)				
	< 37.5°C	35 (67.3)	10 (58.8)	13 (76.5)	58 (67.4)
	37.5°C~ < 39.0°C	14 (26.9)	6 (35.3)	4 (23.5)	24 (27.9)
	≥ 39.0°C	3 (5.8)	1 (5.9)	0 (0.0)	4 (4.7)
過去3ヵ月以内の マラリア感染歴あり	n (%)	7 (13.5)	1 (5.9)	4 (23.5)	12 (14.0)
前感染からの 経過月数	n (%)				
	1ヵ月	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.9)	1 (1.2)
	2ヵ月	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (5.9)	2 (2.3)
	3ヵ月以上	6 (11.5)	1 (5.9)	2 (11.8)	9 (10.5)

Source : Table 7-5

有効性の結果

投与 14 日後, 投与 28 日後, 及び投与 42 日後の治癒率

ITT 集団での, 投与 14 日後, 投与 28 日後, 及び投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected) を Table 4-5 に示す。

投与 14 日後, 投与 28 日後, 及び投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected) は, いずれの投与群も高かった。

Table 4-5 投与 14 日後, 投与 28 日後, 及び投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected) (A2412 試験, ITT 集団)

	Arm/Lmf 群	アトバコン/ プログアニル群	MAS 群
投与 14 日後の治癒率 N	51	17	17
(PCR corrected) n ^{a)} (%)	50 (98.0)	17 (100.0)	17 (100.0)
95% 信頼区間 ^{b)}	(89.6~100.0)	(80.5~100.0)	(80.5~100.0)
投与 28 日後の治癒率 N	47	16	16
(PCR corrected) n ^{a)} (%)	43 (91.5)	16 (100.0)	15 (93.8)
95% 信頼区間 ^{b)}	(79.6~97.6)	(79.4~100.0)	(69.8~99.8)
投与 42 日後の治癒率 N	40	15	15
(PCR corrected) n ^{a)} (%)	36 (90.0)	15 (100.0)	14 (93.3)
95% 信頼区間 ^{b)}	(76.3~97.2)	(78.2~100.0)	(68.1~99.8)

Source : Table 9-1

N = 解析対象集団の被験者数

a) PCR 法の結果が不明瞭又は欠測の被験者は「無効」とした。

b) Pearson-Clopper 法を用いた。

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

本試験を早期中止した時点で, ランダム化されていた Arm/Lmf 群 53 名のうち 31 名, アトバコン/プログアニル群 17 名のうち 9 名, MAS 群 17 名のうち 10 名に治験薬が投与された。治験薬を嘔吐した被験者は, Arm/Lmf 群が 1 名, アトバコン/プログアニル群が 1 名であった。Arm/Lmf 群の 1 名は同量, アトバコン/プログアニル群の 1 名では半量の治験薬が再投与された (CSR-Table 8-1, Appendix 7.1 Listing 1-7)。

(2) 聴性脳幹反応検査

PP 集団の ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超となった被験者の割合を Table 4-6 に示す。

Day 7 での ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超の被験者数の割合は、Arm/Lmf 群で 3.2% (1/31 名, 両側 95%信頼区間: 0.1%~16.7%), アトバコン/プログラニル群で 0% (0/9 名, 両側 95%信頼区間: 0.0%~33.6%), MAS 群で 0% (0/10 名, 両側 95%信頼区間: 0.0%~30.8%) であり, 「ベースラインから 0.3 ms 超の延長が認められた Arm/Lmf 群の被験者の割合は 15%以上である」という帰無仮説は棄却された (単一の割合に関する片側正確検定, p 値 = 0.042)。

Table 4-6 ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超となった被験者の割合 (A2412 試験, PP 集団)

		Arm/Lmf 群	アトバコン/ プログラニル群	MAS 群
Day 7	N	31	9	10
	III 波潜時の延長 ^{a)} , n (%)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	両側 95% 信頼区間 ^{b)}	(0.1~16.7)	(0.0~33.6)	(0.0~30.8)
	片側 95% 信頼区間 ^{b)}	(0.0~14.4)	(0.0~28.3)	(0.0~25.9)
	p 値 ^{c)}	0.042	NA	NA
Day 28	N	30	8	9
	III 波潜時の延長 ^{a)} , n (%)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	両側 95% 信頼区間 ^{b)}	(0.1~17.2)	(0.0~36.9)	(0.0~33.6)
	片側 95% 信頼区間 ^{b)}	(0.0~14.9)	(0.0~31.2)	(0.0~28.3)
Day 42	N	23	7	9
	III 波潜時の延長 ^{a)} , n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	両側 95% 信頼区間 ^{b)}	(0.0~14.8)	(0.0~41.0)	(0.0~33.6)
	片側 95% 信頼区間 ^{b)}	(0.0~12.2)	(0.0~34.8)	(0.0~28.3)

Source : Table 10-3

N = 解析対象集団の被験者数

NA = 該当なし

投与開始日を Day 1 とした。

a) ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超となった被験者

b) Pearson-Clopper 法を用いた。

c) ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超となった被験者の割合が 15%以上とする片側帰無仮説に基づく (Arm/Lmf 群のみ)

(3) 聴力検査 (純音閾値)

純音閾値に臨床的に意味のある変化は認められず, 注目すべき投与群間の違いや一貫した傾向も認められなかった (CSR-Post-text table 10.6-8)。

(4) 有害事象

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率を Table 4-8 (付録) に示す。

有害事象発現率は, Arm/Lmf 群 86.5% (45/52 名), アトバコン/プログラニル群 82.4% (14/17 名), MAS 群 64.7% (11/17 名) であった。Arm/Lmf 群で最も発現率が高かった有害事象

は、マラリア（Arm/Lmf 群 44.2%，アトバコン／プログアニル群 52.9%，MAS 群 23.5%，以下同順）であり、次いで浮動性めまい（25.0%，11.8%，23.5%），頭痛（25.0%，23.5%，23.5%），食欲不振（23.1%，11.8%，17.6%）であった。聴覚に影響を及ぼす有害事象は、耳鳴（3.8%，17.6%，5.9%）及び耳感染（0%，5.9%，0%）であった。

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した副作用をTable 4-9（付録）に示す。

副作用発現率は、Arm/Lmf 群 38.5%（20/52 名），アトバコン／プログアニル群 41.2%（7/17 名），MAS 群 29.4%（5/17 名）であった。

いずれの投与群とも死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

(5) 臨床検査

いずれの投与群も、治験薬投与後の臨床検査は、ほとんどの被験者で実施されず、臨床的に意味のある評価はできなかった。アトバコン／プログアニル群の1名で臨床的に重要な異常値（白血球数減少，好中球数減少）が認められた。

PK の結果

Arm/Lmf 投与時の Lmf の PK パラメータの要約をTable 4-7に示す。

Table 4-7 Arm/Lmf 投与時の Lmf の PK パラメータの要約（A2412 試験）

	Cmax (µg/mL)	Tmax (h)	AUClast (µg · h/mL)
平均値 (標準偏差)	3.38 (1.83)	56.00 (9.00, 85.00) ^{a)}	267 (177)

Source : Pharmacokinetics Report-Post-text Table 2

N = 51

a) 中央値 (最小値, 最大値)

4.1.4.1 A2412 試験（付録）

Table 4-8 有害事象発現率（A2412 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	Arm/Lmf 群 N = 52		アトバコン/ プログアニル群 N = 17		MAS 群 N = 17	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	45	(86.5)	14	(82.4)	11	(64.7)
血液およびリンパ系障害	8	(15.4)	1	(5.9)	4	(23.5)
貧血	5	(9.6)	1	(5.9)	3	(17.6)
脾腫	3	(5.8)	0	(0.0)	2	(11.8)
耳および迷路障害	2	(3.8)	3	(17.6)	1	(5.9)
耳鳴	2	(3.8)	3	(17.6)	1	(5.9)
胃腸障害	11	(21.2)	4	(23.5)	2	(11.8)
嘔吐	6	(11.5)	2	(11.8)	0	(0.0)
悪心	4	(7.7)	3	(17.6)	2	(11.8)
下痢	3	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	2	(3.8)	2	(11.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	12	(23.1)	1	(5.9)	3	(17.6)
疲労	5	(9.6)	1	(5.9)	3	(17.6)
発熱	5	(9.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	4	(7.7)	1	(5.9)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
肝腫大	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(5.9)
感染症および寄生虫症	32	(61.5)	11	(64.7)	7	(41.2)
マラリア	23	(44.2)	9	(52.9)	4	(23.5)
熱帯熱マラリア原虫感染	9	(17.3)	1	(5.9)	1	(5.9)
鼻咽頭炎	4	(7.7)	2	(11.8)	2	(11.8)
胃腸炎	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
鉤虫感染	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼓膜炎	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
鞭虫症	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳感染	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
扁桃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.9)
代謝および栄養障害	12	(23.1)	2	(11.8)	3	(17.6)
食欲不振	12	(23.1)	2	(11.8)	3	(17.6)
筋骨格系および結合組織障害	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	20	(38.5)	5	(29.4)	8	(47.1)
浮動性めまい	13	(25.0)	2	(11.8)	4	(23.5)
頭痛	13	(25.0)	4	(23.5)	4	(23.5)

SOC	Arm/Lmf 群		アトバコン/ プログアニル群		MAS 群	
	N = 52		N = 17		N = 17	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)
精神障害	9	(17.3)	1	(5.9)	2	(11.8)
不眠症	9	(17.3)	1	(5.9)	2	(11.8)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	3	(5.8)	1	(5.9)	2	(11.8)
咳嗽	3	(5.8)	1	(5.9)	2	(11.8)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
発疹	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source : Post-text table 10.1-1

SOC の英語表記のアルファベット順

Table 4-9 副作用発現率 (A2412 試験, 安全性解析対象集団)

PT	Arm/Lmf 群		アトバコン/ プログアニル群		MAS 群	
	N = 52		N = 17		N = 17	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	20	(38.5)	7	(41.2)	5	(29.4)
浮動性めまい	9	(17.3)	0	(0.0)	3	(17.6)
食欲不振	6	(11.5)	2	(11.8)	2	(11.8)
嘔吐	5	(9.6)	2	(11.8)	0	(0.0)
不眠症	4	(7.7)	1	(5.9)	2	(11.8)
悪心	4	(7.7)	3	(17.6)	1	(5.9)
下痢	2	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	2	(3.8)	2	(11.8)	1	(5.9)
腹痛	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
咳嗽	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	1	(1.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	1	(1.9)	2	(11.8)	1	(5.9)
疲労	0	(0.0)	1	(5.9)	3	(17.6)

Source : Post-text table 10.1-3

Arm/Lmf 群で発現率が高い順

4.1.5 A2417 試験 (参考資料)

添付資料番号 : 5.3.5.1-5-A2417 試験

試験の標題

An open-label, randomized, single-center, parallel group study of the effects of artemether-lumefantrine (Coartem[®]) atovaquone-proguanil (Malarone[®]) and artesunate-mefloquine on auditory function following the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in patients 12 years of age or older

試験依頼者

ノバルティス社

試験責任医師

Carrasquilla G

試験実施医療機関

Hospital San Andrés de Tumaco, 計 1 医療機関 (コロンビア)

試験期間

2007年5月2日 (最初の被験者の登録日) ~2008年11月22日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 IV 相

目的

主要目的

合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象に、アルテメテルとルメファントリンの配合剤 (Arm/Lmf) 3日間投与後の聴覚に対する安全性を、「Day 7 (投与開始日から 168 時間後、投与開始日を Day 1 とした) に、聴性脳幹反応 (auditory brainstem response, ABR) の III 波潜時にベースラインから 0.3 ms 超の延長が認められた Arm/Lmf 群の被験者の割合が 15%以上となること」を帰無仮説とし、仮説検定により評価する。

副次目的

- 合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象として、Day 3, 7, 28 及び 42 に実施した聴力測定で評価した聴覚機能のベースラインからの変化を指標として、Arm/Lmf の 3 日間投与後の安全性を評価する。

- 投与 14 日後, 投与 28 日後, 投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected) を指標として, Arm/Lmf, アトバコンとプログアニルの配合剤 (アトバコン/プログアニル), メフロキンと artesunate の併用 (MAS) の有効性を評価する。

探索目的

- 有害事象発現率を指標とし, Arm/Lmf, アトバコン/プログアニル, MAS の安全性及び忍容性を探索する。
- 聴力の変化と治験薬曝露の関係を探索する。
- Arm/Lmf 以外のアーテミスニン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) (MAS) と, ACT 以外の抗マラリア薬 (アトバコン/プログアニル) で治療時の ABR で評価した聴性脳幹経路機能の変化のデータを, 今後実施する他の試験で使用するために収集する。

試験方法

本試験は, 単施設, 非盲検, ランダム化比較試験である。

アトバコン/プログアニル及び MAS を対照とした。登録された被験者を Arm/Lmf 群, アトバコン/プログアニル群, 及び MAS 群に 3 : 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は, [用量及び投与方法](#)の項に示した。

目標被験者数

目標ランダム化被験者数 : 265 名 (Arm/Lmf 群 159 名, アトバコン/プログアニル群 53 名, 及び MAS 群 53 名)

対象疾患及び主要な組入れ基準

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され, 血中の無性原虫数 1000/μL 超 100000/μL 未満で, 12 歳以上, 37.5°C 以上の発熱が認められた患者を対象とした。

重症マラリアの徴候を有する患者又は重症マラリアの患者, QTc 間隔延長の既往歴又は家族歴を有する患者, QTc 間隔延長を発現する可能性がある薬剤を使用している患者, 本試験の評価に影響を及ぼす可能性がある他の病態又は他の薬剤の使用が認められる患者はいずれも除外した。

用量及び投与方法

Arm/Lmf 群ではアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠 (Arm/Lmf 錠), アトバコン/プログアニル群ではアトバコン 250 mg 及びプログアニル 100 mg を含有するフィルムコーティング錠 (アトバコン/プログアニル錠), MAS 群では artesunate 50 mg 錠及びメフロキン 250 mg 錠を用いた。

Arm/Lmf 群の被験者には、体重で調整した用量の Arm/Lmf 錠を 3 日間、初回及び初回投与後 8, 24, 36, 48 及び 60 時間の計 6 回投与した。1 回あたりの投与錠数は 15 kg 超 25 kg 以下で 2 錠, 25 kg 超 35 kg 以下で 3 錠, 35 kg 超で 4 錠とした。

アトバコン/プログアニル群の被験者には、体重で調整した用量のアトバコン/プログアニル錠を 3 日間、1 日 1 回投与した。1 回あたりの投与錠数は 11 kg 以上 20 kg 以下で 1 錠, 21 kg 以上 30 kg 以下で 2 錠, 31 kg 以上 40 kg 以下で 3 錠, 40 kg 超で 4 錠とした。

MAS 群の被験者には、体重で調整した用量の artesunate 錠を初回から 3 日間、1 日 1 回投与した。1 回あたりの投与錠数は、25 kg 以上 35 kg 以下で 2 錠, 36 kg 以上 50 kg 以下で 4 錠, 50 kg 超で 4 錠とした。加えて、体重で調整した用量のメフロキン錠を artesunate 初回投与 1 日後から 2 日間、1 日 1 回投与した。1 回あたりの投与錠数は、投与 1 回目は 25 kg 以上 35 kg 以下で 2 錠, 36 kg 以上 50 kg 以下で 3 錠, 50 kg 超で 3 錠とし、2 回目は 25 kg 以上 35 kg 以下で 1 錠, 36 kg 以上 50 kg 以下で 2 錠, 50 kg 超で 3 錠とした。

治験薬は、チョコレートミルク 250 mL と共に投与した。投与後 30 分以内に嘔吐した場合、その分の治験薬を再投与し、投与後 30 分～1 時間以内に嘔吐した場合は半量の治験薬を再投与した。

投与（観察）期間

治験薬投与期間：3 日間

試験期間：42 日間（投与期間と追跡期間の合計）

評価項目

有効性

- 投与 14 日後、投与 28 日後、及び投与 42 日後の治癒率（PCR corrected）

安全性

- 主要評価項目
ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超となった被験者の割合
- 聴力検査（純音閾値）
- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査）

PK/PD

- Arm/Lmf 群：Cmax 及び AUC（Lmf）, Day 3 の投与後 1 時間濃度（Arm 及び dihydroartemisinin（DHA））
- MAS 群：Cmax, Tmax 及び AUClast（メフロキン）, Day 3 投与後 1 時間濃度 [artesunate 及び artesunate の活性代謝物（DHA）]

統計手法

(1) 解析対象集団

ランダム化集団は、ランダム化されたすべての被験者とした。最大の解析対象集団 (FAS) は、急性熱帯熱マラリアの感染が確認され、治験薬が 1 回以上投与され、有効性の評価を 1 回以上受けた、ランダム化されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与され、治験薬投与後に安全性評価を 1 回以上受けた被験者とした。

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は、FAS のうち、ランダム化された群の治験薬が投与され、投与 28 日後の治癒率が評価されたすべての被験者を対象とし、同意撤回を除き効果不十分と考えられる理由により中止した被験者も対象とした。安全性評価での治験実施計画書に適合した対象集団 (Safety PPS) は、規定の 80%以上の治験薬が投与された被験者で、ベースラインと Day 7 の ABR の III 波潜時が評価可能、かつ聴覚毒性を有する薬剤が投与されていないランダム化された被験者とした。

(2) 有効性

投与 14 日後、投与 28 日後、及び投与 42 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、かつそれぞれ投与 14 日後、投与 28 日後、投与 42 日後までに再燃がなかった被験者の割合とした。評価時に顕微鏡検査で熱帯熱マラリアが認められた場合、ベースラインと再感染時の血液を PCR 法により比較し、新規感染か再燃かを判別した。新規感染の場合は「治癒 (有効)」、再燃の場合は「無効」とし、治癒率を算出した (PCR corrected)。

投与 14 日後、投与 28 日後、及び投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected) は、FAS 及び評価可能集団を対象とし、Pearson-Clopper 法を用いて 95%信頼区間を算出した。

(3) 安全性

聴覚機能の測定は、聴覚検査技師が盲検下及び非盲検化下で実施した。盲検下の測定結果を主要な結果、非盲検下の測定結果を補助的な結果とした。

ABR の III 波潜時にベースラインから 0.3 ms を超える延長が認められた被験者の割合は、Safety PPS を対象として算出した。「Day 7 での ABR の III 波潜時にベースラインから 0.3 ms 超の延長が認められた Arm/Lmf 群の被験者の割合は 15%以上である」という帰無仮説を、単一の割合に関する片側正確検定を用いて有意水準 5%で解析した。2 項データについて補助的な 1 標本両側 95%信頼区間及び 1 標本片側 (上限) 95%信頼区間を算出した。1 標本信頼区間は、Pearson-Clopper 法を用いて算出した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の集計時の最新の Version を使用した。また、有害事象の日本語訳には、Version 18.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り、基本語 (PT) を記載した。有害事象は、治験薬投与後に新たに発現又は悪化した事象を対象として、MedDRA の器官別大分類 (SOC) 別及び PT 別に集計した。重篤な有害事象は、死亡又は生

命を脅かすもの、永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの、先天異常又は先天的欠損症を来すもの、治療のための入院又は入院の延長が必要となるもの、その他医学的に重要なもの、すなわち被験者を危険にさらすか、又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象を対象として集計した。

臨床検査値は、評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。

(4) PK/PD

Arm/Lmf群では、母集団解析を用いてLmfのPKパラメータ（Cmax, Tmax及びAUC）を算出した。Arm及びDHAについては、Day 3の投与後1時間濃度の算術統計量を求めた。MAS群では、ノンコンパートメント解析法（WinNonlin Pro）を用いて、PKパラメータ（Cmax及びAUClast）を算出した。artesanateとDHAはDay 3の投与後1時間濃度の算術統計量を求めた。

治験薬の曝露量と聴覚への影響（ABRのIII波潜時のベースラインからの変化量）との関係をグラフ及び線形回帰分析により検討した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

265名の被験者がランダム化され、全被験者（Arm/Lmf群159名、アトバコン／プログアニル群53名、MAS群53名、以下同順）に治験薬が投与された。すべての被験者が投与期間を完了した。265名のうち261名（157名、52名、52名）は試験期間を完了した。

Table 4-1 被験者の内訳（A2417試験）

	Arm/Lmf群 n (%)	アトバコン/ プログアニル群 n (%)	MAS群 n (%)	合計 n (%)
ランダム化	159 (100.0)	53 (100.0)	53 (100.0)	265 (100.0)
治験薬投与	159 (100.0)	53 (100.0)	53 (100.0)	265 (100.0)
投与期間完了	159 (100.0)	53 (100.0)	53 (100.0)	265 (100.0)
試験期間完了	157 (98.7)	52 (98.1)	52 (98.1)	261 (98.5)
試験中止	2 (1.3)	1 (1.9)	1 (1.9)	4 (1.5)
中止理由				
追跡不能	2 (1.3)	1 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.1)
臨床検査以外の検査値の異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (0.4)

Source : Table 7-1

解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

ランダム化された全被験者（265名）がFAS及び安全性解析対象集団として解析された。安全性解析対象集団から各評価時点で、Safety PPSの定義を満たさない被験者を除外した234～246名が各評価時点のSafety PPSとして解析された。

Table 4-2 解析対象集団（A2417試験）

	Arm/Lmf群 n (%)	アトバコン/ プログアニル群 n (%)	MAS群 n (%)	合計 n (%)
ランダム化集団	159 (100.0)	53 (100.0)	53 (100.0)	265 (100.0)
FAS	159 (100.0)	53 (100.0)	53 (100.0)	265 (100.0)
評価可能集団	157 (98.7)	52 (98.1)	52 (98.1)	261 (98.5)
安全性解析対象集団	159 (100.0)	53 (100.0)	53 (100.0)	265 (100.0)
Safety PPS				
Day 3（非盲検下の評価）	145 (91.2)	50 (94.3)	45 (84.9)	240 (90.6)
Day 7（盲検下の評価）	151 (95.0)	50 (94.3)	45 (84.9)	246 (92.8)
Day 7（非盲検下の評価）	145 (91.2)	49 (92.5)	46 (86.8)	240 (90.6)
Day 28（非盲検下の評価）	143 (89.9)	50 (94.3)	46 (86.8)	239 (90.2)
Day 42（非盲検下の評価）	138 (86.8)	49 (92.5)	47 (88.7)	234 (88.3)

Source : Table 7-3

投与開始日をDay 1とした。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-3に、疾患特性をTable 4-4に示す。

人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはなかった。全体（N = 265）での年齢の中央値（範囲）は23.0（12～56）歳、体重の中央値（範囲）は64.0（30.0～110.0）kg、性別では男性（60.8%）が多かった。

疾患特性は投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインの無性原虫数の中央値（範囲）は3950（1008～44744）/μL、体温の中央値（範囲）は37.7°C（36.0°C～40.0°C）であった。

**Table 4-3 主な人口統計学的及び他の基準値の特性
（A2417試験，安全性解析対象集団）**

		Arm/Lmf群 N = 159	アトバコン/ プログアニル群 N = 53	MAS群 N = 53	合計 N = 265
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	25.6 (11.60)	25.1 (11.16)	25.2 (11.26)	25.4 (11.40)
	中央値	23.0	23.0	22.0	23.0
	範囲	12～56	12～53	12～56	12～56
年齢のカテゴリー	n (%)				
	18歳未満	51 (32.1)	21 (39.6)	18 (34.0)	90 (34.0)

		Arm/Lmf 群 N = 159	アトバコン/ プログアニル群 N = 53	MAS 群 N = 53	合計 N = 265
	18 歳以上 65 歳未満	108 (67.9)	32 (60.4)	35 (66.0)	175 (66.0)
	65 歳以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性別	n (%)				
	男性	96 (60.4)	34 (64.2)	31 (58.5)	161 (60.8)
	女性	63 (39.6)	19 (35.8)	22 (41.5)	104 (39.2)
人種	n (%)				
	Caucasian	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Black	132 (83.0)	42 (79.2)	44 (83.0)	218 (82.3)
	Oriental	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other: Hispanic	27 (17.0)	11 (20.8)	9 (17.0)	47 (17.7)
体重 (kg)	平均値 (標準偏差)	62.8 (14.39)	60.3 (14.54)	65.2 (15.37)	62.8 (14.64)
	中央値	64.0	62.0	63.0	64.0
	範囲	30.0~110.0	30.0~97.0	35.0~110.0	30.0~110.0
体重のカテゴリー	n (%)				
	70 kg 未満	109 (68.6)	35 (66.0)	34 (64.2)	178 (67.2)
	70 kg 以上	50 (31.4)	18 (34.0)	19 (35.8)	87 (32.8)
Body mass index の カテゴリー	n (%)				
	25 kg/m ² 未満	109 (68.6)	42 (79.2)	32 (60.4)	183 (69.1)
	25 kg/m ² 以上	50 (31.4)	11 (20.8)	21 (39.6)	82 (30.9)

Source : Table 7-4

Table 4-4 疾患特性 (A2417 試験, 安全性解析対象集団)

		Arm/Lmf 群 N = 159	アトバコン/ プログアニル群 N = 53	MAS 群 N = 53	合計 N = 265
原虫数 (/μL)	中央値	3925	3864	4620	3950
	範囲	1008~44744	1030~31124	1012~35112	1008~44744
原虫数の カテゴリー	n (%)				
	1000/μL 未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1000 以上 5000/μL 未満	93 (58.5)	32 (60.4)	29 (54.7)	154 (58.1)
	5000 以上 15000/μL 未満	45 (28.3)	17 (32.1)	17 (32.1)	79 (29.8)
	15000 以上 50000/μL 未満	21 (13.2)	4 (7.5)	7 (13.2)	32 (12.1)
	50000/μL 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温 (°C)	平均値 (標準偏差)	37.8 (0.64)	37.7 (0.69)	37.8 (0.64)	37.8 (0.65)
	中央値	37.8	37.6	37.6	37.7
	範囲	36.5~40.0	36.5~40.0	36.0~40.0	36.0~40.0
体温のカテゴリー	n (%)				
	37.5°C 未満	18 (11.3)	7 (13.2)	3 (5.7)	28 (10.6)
	37.5°C 以上 39.0°C 未満	130 (81.8)	43 (81.1)	47 (88.7)	220 (83.0)
	39.0°C 以上	11 (6.9)	3 (5.7)	3 (5.7)	17 (6.4)
過去 3 ヶ月以内の マラリア感染歴あり	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)	2 (0.8)

Source : Table 7-5

有効性の結果

投与 14 日後, 投与 28 日後, 及び投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected)

FAS 及び評価対象集団の投与 14 日後, 投与 28 日後, 及び投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected) を Table 4-5 に示す。

投与 14 日後, 投与 28 日後, 及び投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected) は, いずれの投与群も高かった。

Table 4-5 投与 14 日後, 投与 28 日後, 及び投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected) (A2417 試験)

		Arm/Lmf 群 N = 159	アトバコン/ プログアニル群 N = 53	MAS 群 N = 53
投与 14 日後の治癒率 (PCR corrected)	N	159	53	53
(FAS)	n (%)	158 (99.4)	53 (100.0)	52 (98.1)
	95% 信頼区間 ^{a)}	(96.5~100.0)	(93.3~100.0)	(89.9~100.0)
投与 28 日後の治癒率 (PCR corrected)	N	159	53	53
(FAS)	n (%)	157 (98.7)	52 (98.1)	52 (98.1)
	95% 信頼区間 ^{a)}	(95.5~99.8)	(89.9~100.0)	(89.9~100.0)
投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected)	N	159	52	53
(FAS)	n (%)	155 (97.5)	51 (98.1)	52 (98.1)
	95% 信頼区間 ^{a)}	(93.7~99.3)	(89.7~100.0)	(89.9~100.0)
投与 28 日後の治癒率 (PCR corrected)	N	157	52	52
(評価対象集団)	n (%)	157 (100.0)	52 (100.0)	52 (100.0)
	95% 信頼区間 ^{a)}	(97.7~100.0)	(93.2~100.0)	(93.2~100.0)

Source : Table 9-1

a) Pearson-Clopper 法を用いた。

N = 解析対象集団の被験者数

安全性の結果

(1) 治験薬の曝露状況

ランダム化したすべての被験者に治験薬が投与された。

投与後 1 時間以内に治験薬を嘔吐した被験者は MAS 群の 4 名であった。嘔吐した治験薬は, いずれもメフロキンであり, 同量の治験薬が 2 名に, 半量の治験薬が 2 名に再投与された (CSR-Table 8-1, Appendix 7.1 Listing 1-7)。

(2) 聴性脳幹反応検査

Day 7 の ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超となった被験者の割合

Safety PPS での Day 7 の ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超となった被験者の割合を Table 4-6 に示す。

Day 7 での ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超の被験者数の割合（盲検下の評価）は、Arm/Lmf 群で 2.6%（4/151 名，両側 95%信頼区間：0.7%～6.6%），アトバコン／プログアニル群で 0%（0/50 名，両側 95%信頼区間：0.0%～7.1%），MAS 群で 0%（0/45 名，両側 95%信頼区間：0.0%～7.9%）であり、「ベースラインから 0.3 ms 超の延長が認められた Arm/Lmf 群の被験者の割合は 15%以上である」という帰無仮説は棄却された（単一の割合に関する片側正確検定， p 値 < 0.0001 ）。

Table 4-6 Day 7 の ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超となった被験者の割合（A2417 試験，Safety PPS）

		Arm/Lmf 群	アトバコン／ プログアニル群	MAS 群
盲検下の評価	N	151	50	45
	III 波潜時の延長 ^{a)} ，n (%)	4 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	両側 95%信頼区間 ^{b)}	(0.7～6.6)	(0.0～7.1)	(0.0～7.9)
	片側 95%信頼区間 ^{b)}	(0.0～6.0)	(0.0～5.8)	(0.0～6.4)
	p 値 ^{c)}	< 0.0001	not applicable	not applicable
非盲検下の評価	N	145	49	46
	III 波潜時の延長 ^{a)} ，n (%)	2 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	両側 95%信頼区間 ^{b)}	(0.2～4.9)	(0.0～7.3)	(0.0～7.7)
	片側 95%信頼区間 ^{b)}	(0.0～4.3)	(0.0～5.9)	(0.0～6.3)
	p 値 ^{c)}	< 0.0001	not applicable	not applicable

Source : Table 10-3

a) Day 7 の ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超となった被験者

b) Pearson-Clopper 法を用いた。

c) ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超となった被験者の割合が 15%以上とする片側帰無仮説に基づく（Arm/Lmf 群のみ）

(3) 聴力検査（純音閾値）

純音閾値に臨床的に意味のある変化は認められず，注目すべき投与群間の違いや一貫した傾向は認められなかった（CSR-Table 10-9）。

(4) 有害事象

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率を Table 4-10（付録）に示す。

有害事象発現率は，Arm/Lmf 群で 28.9%（46/159 名），アトバコン／プログアニル群で 47.2%（25/53 名），及び MAS 群で 67.9%（36/53 名）であった。Arm/Lmf 群で最も発現率が高かった

有害事象は、浮動性めまい（Arm/Lmf 群 5.7%，アトバコン／プログアニル群 9.4%，MAS 群 26.4%，以下同順）であり、次いで貧血（3.8%，1.9%，3.8%），発熱（3.8%，7.5%，3.8%）であった。

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した副作用発現率をTable 4-11（付録）に示す。

副作用発現率は、Arm/Lmf 群で 3.1%（5/159 名），アトバコン／プログアニル群で 11.3%（6/53 名），及び MAS 群で 28.3%（15/53 名）であった。Arm/Lmf 群で認められた副作用は、浮動性めまい（1.9%，1.9%，15.1%），腹痛（0.6%，0.0%，3.8%），及び上腹部痛（0.6%，1.9%，3.8%）であった。

(5) 死亡、重篤な有害事象

本試験で死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、MAS 群の 1 名に発現した急性呼吸窮迫症候群であった（CSR-Post-text listing 10.2-2）。

(6) 臨床検査

いずれの検査値も投与群間で大きな違いはみられなかった。

PK/PD の結果

Arm/Lmf 投与時の Lmf の PK パラメータをTable 4-7に、MAS 投与時のメフロキンの PK パラメータをTable 4-8に、Day 3 の Arm, DHA, artesunate, 及びその活性代謝物（DHA）をTable 4-9に示す。

Table 4-7 Arm/Lmf 投与時の Lmf の PK パラメータ（A2417 試験）

	Cmax (mg/L)	Tmax (day)	AUC (mg day/L)
平均値 (標準偏差)	6.3 (3.74)	2.11 (0.74)	19.85 (10)

Source : Modeling Report-Table 5-2

N = 159

Table 4-8 MAS 投与時のメフロキンの PK パラメータ（A2417 試験）

	Cmax (ng/mL)	AUClast (µg h/mL)
平均値 (標準偏差)	3340 (1040)	951 (276)

Source : Modeling Report-Table 5-7

N = 53

Table 4-9 Day 3 の Arm, DHA, 及び artesunate の血漿中濃度 (A2417 試験)

	採血日 (Day)	血漿中濃度 (ng/mL)
Arm/Lmf 群 (N = 159)		
Arm	2.54 (0.01)	15.15 (19.94)
DHA	2.54 (0.01)	35.98 (48.44)
MAS 群 (N = 53)		
artesunate	2.04 (0.01)	32.12 (54.19)
DHA (artesunate の活性代謝物)	2.04 (0.01)	274.34 (415.55)

Source : Modeling Report-Table 5-3~Table 5-6

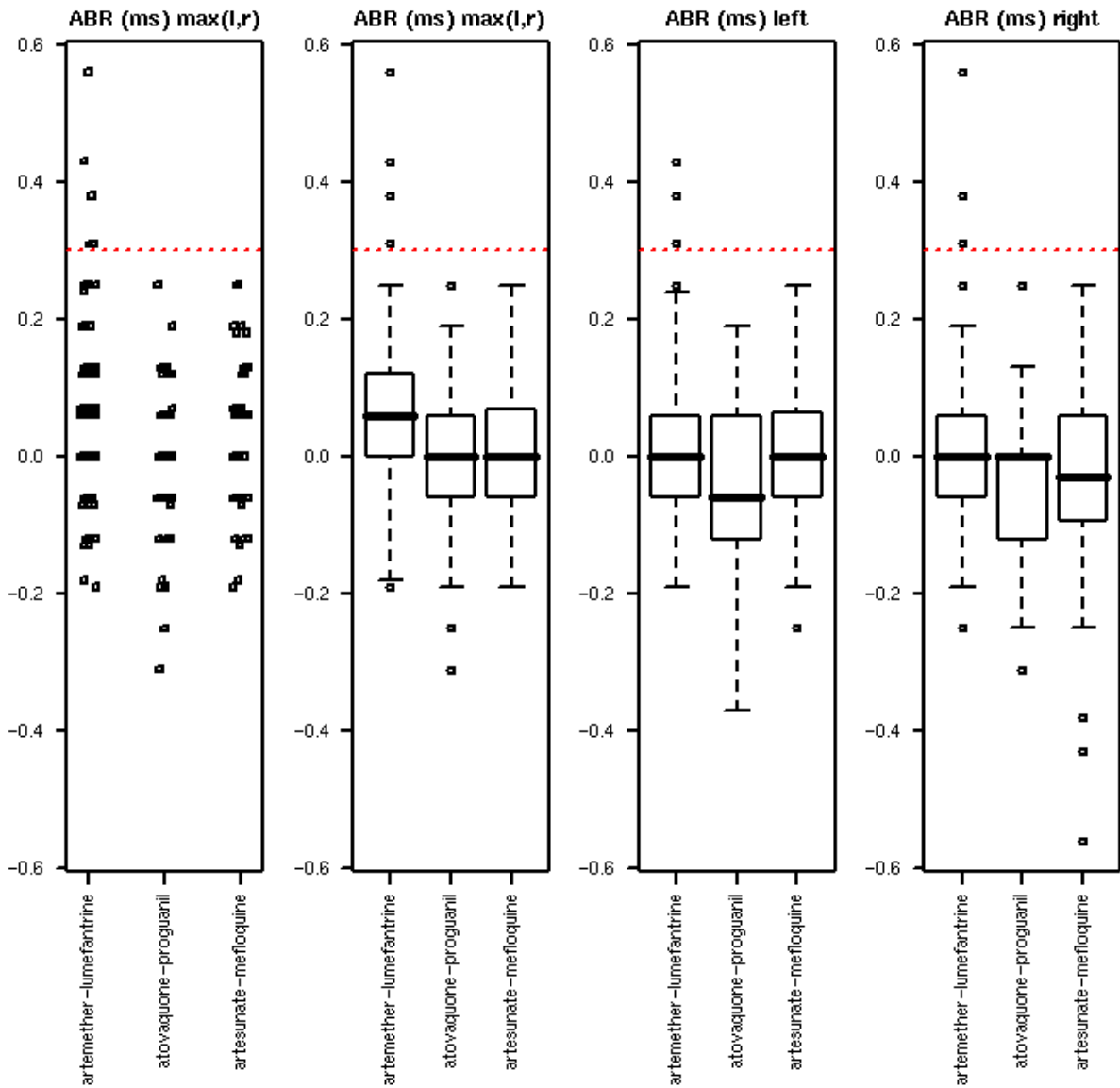
平均値(標準偏差)

グラフ及び線形回帰分析の結果から、Arm/Lmf 群で Lmf, Arm, 及び DHA の曝露量と ABR の変化量 (Day 7 の III 波潜時) との関係は認められなかった (CSR-Modeling Report-5.5.2)。

Day 3 の ABR の変化量を [Figure 4-1](#) に示す。

Arm/Lmf 群で、ABR のベースラインからの変化量が 0.3 ms を超える被験者が認められたが、MAS 群では認められなかった。MAS 群で、メフロキン, artesunate, 及び DHA の曝露量と ABR の変化量との関係を示唆する結果は認められなかった。

Figure 4-1 Day 3 の ABR の変化量 (A2417 試験, Safety PPS)



Source : Modeling Report-Post-text Figure 10-1

l,r: left, right

4.1.5.1 A2417 試験（付録）

Table 4-10 有害事象発現率（A2417 試験，安全性解析対象集団）

SOC PT	Arm/Lmf 群 N = 159 n (%)	アトバコン/ プログアニル群 N = 53 n (%)	MAS 群 N = 53 n (%)
合計	46 (28.9)	25 (47.2)	36 (67.9)
血液およびリンパ系障害	6 (3.8)	1 (1.9)	3 (5.7)
貧血	6 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.8)
リンパ球増加症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)
胃腸障害	12 (7.5)	12 (22.6)	19 (35.8)
腹痛	3 (1.9)	2 (3.8)	4 (7.5)
下痢	3 (1.9)	2 (3.8)	7 (13.2)
上腹部痛	2 (1.3)	1 (1.9)	2 (3.8)
悪心	2 (1.3)	1 (1.9)	2 (3.8)
歯痛	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (1.3)	9 (17.0)	15 (28.3)
胃炎	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (1.9)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.4)	4 (7.5)	2 (3.8)
発熱	6 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.8)
悪寒	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	12 (7.5)	6 (11.3)	5 (9.4)
寄生虫性胃腸炎	2 (1.3)	1 (1.9)	1 (1.9)
ウイルス性気道感染	2 (1.3)	1 (1.9)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
マラリア	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (1.9)
咽頭炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱帯熱マラリア原虫感染	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (0.6)	1 (1.9)	0 (0.0)
ウイルス感染	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

SOC	PT	Arm/Lmf 群 N = 159 n (%)	アトバコン/ プログアニル群 N = 53 n (%)	MAS 群 N = 53 n (%)
	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
傷害, 中毒および処置合併症				
	皮膚裂傷	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	外耳道擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
	異物による損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
代謝および栄養障害				
	高コレステロール血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	食欲不振	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害				
	背部痛	1 (0.6)	1 (1.9)	1 (1.9)
	骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
神経系障害				
	浮動性めまい	9 (5.7)	5 (9.4)	14 (26.4)
	頭痛	5 (3.1)	7 (13.2)	7 (13.2)
	錐体外路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
精神障害				
	不安	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
	不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.5)
	気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害				
	咳嗽	3 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
	急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害				
	接触性皮膚炎	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
	全身性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
	皮膚びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
血管障害				
	高血圧	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
	蒼白	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

Source : Post-text table 10.1-1

SOC は英語表記のアルファベット順

Table 4-11 副作用発現率 (A2417 試験, 安全性解析対象集団)

PT	Arm/Lmf 群	アトバコン/ プログアニル群	MAS 群
	N = 159 n (%)	N = 53 n (%)	N = 53 n (%)
合計	5 (3.1)	6 (11.3)	15 (28.3)
浮動性めまい	3 (1.9)	1 (1.9)	8 (15.1)
腹痛	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (3.8)
上腹部痛	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (3.8)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
下痢	0 (0.0)	2 (3.8)	3 (5.7)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
嘔吐	0 (0.0)	5 (9.4)	9 (17.0)

Source : Post-text table 10.1-3

Arm/Lmf 群の発現率が高い順

4.1.6 B2303 試験 (参考資料)

添付資料番号 : 5.3.5.1-6-B2303 試験

試験の標題

A randomized, investigator-blinded, multicenter, parallel-group study to compare efficacy, safety and tolerability of Coartem[®] dispersible tablet formulation vs. Coartem[®] 6-dose crushed tablet in the treatment of acute uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in infants and children

治験依頼者

ノバルティス社

治験責任医師

Borrmann S, 他

治験実施医療機関

Kenya Medical Research Institute, 他, 計 8 医療機関 (ベナン, ケニア, マリ, モザンビーク, タンザニア)

試験期間

2006 年 8 月 8 日 (最初の被験者の登録日) ~2007 年 3 月 2 日 (最後の被験者の検査・観察終了日)

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

12 歳以下, かつ体重 5 kg 以上 35 kg 未満の熱帯熱マラリア患者を対象に, 投与 28 日後の治癒率 (PCR corrected) を用いて, アルテメテルとルメファントリン配合剤 (Arm/Lmf) の分散錠の 6 回投与法の, 粉碎した Arm/Lmf 錠の 6 回投与法に対する非劣性を検証し, Arm/Lmf 分散錠の有効性を確認する。

副次目的

- 投与 14 日後の治癒率 (PCR corrected) を投与群間で比較する。
- 原虫消失時間, 及び発熱消失時間を投与群間で比較する。
- 安全性及び忍容性プロファイル (有害事象, 臨床検査, バイタルサイン, 及び心電図) を投与群間で比較する。

- Arm/Lmf 投与時の血漿中濃度を測定し、Arm/Lmf の曝露量と安全性及び有効性の相関性を評価する。

探索目的

- 各投与群の投与 42 日後の治癒率 (PCR corrected) を評価する。
- Early Treatment Failure の割合を評価する。
- Late Clinical Failure の割合を評価する。
- Late Parasitological Failure の割合を評価する。
- Adequate Clinical and Parasitological Response を評価する。

試験方法

本試験は、多施設共同、ランダム化、単盲検（評価担当医師のみ盲検）、比較試験である。

粉砕した Arm/Lmf 錠 (Arm/Lmf 粉砕製剤) の 6 回投与方法 (以下、Arm/Lmf 粉砕製剤群とする) を対照とした。登録された被験者を、Arm/Lmf 分散錠の 6 回投与方法 (以下、Arm/Lmf 分散錠群とする) と Arm/Lmf 粉砕製剤群に 1 : 1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は、[用量及び投与方法](#)の項に示した。

目標被験者数

目標組入れ被験者数 : 890 名 (各群 445 名)

対象疾患及び主要な組入れ基準

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され、血中の無性原虫数 2000/μL 以上 200000/μL 未満で、12 歳以下、かつ体重 5 kg 以上 35 kg 未満の患者で、試験開始前 24 時間以内に 37.5°C (腋窩温) 以上又は 38°C (直腸温) 以上の発熱が認められた患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者、試験開始前 14 日以内に他のマラリア治療 (chloroquine は投与可能とした) を受けた患者、高度の消化管疾患、栄養不良、又は貧血を有する患者、QTc 間隔の延長を有する患者、QTc 間隔を延長させることが知られている薬剤の投与を受けている患者はいずれも除外した。

用量及び投与方法

Arm/Lmf 分散錠群では、アルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する分散錠 (Arm/Lmf 分散錠) を用い、Arm/Lmf 粉砕製剤群ではアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠 (Arm/Lmf 錠) を用いた。

Arm/Lmf 分散錠群の被験者には、体重で調整した用量の Arm/Lmf 分散錠を水 10 mL に溶解し、初回及び初回投与後 8, 24, 36, 48 及び 60 時間に投与した。Arm/Lmf 粉砕製剤群の被験者には、体重で調整した用量の Arm/Lmf 錠を粉砕して水 10 mL に溶解し、初回及び初回投与後 8, 24, 36,