

審議結果報告書

平成 28 年 12 月 2 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 リアメット配合錠
〔一 般 名〕 アルテメテル／ルメファントリン
〔申 請 者 名〕 ノバルティスファーマ株式会社
〔申 請 年 月 日〕 平成 28 年 2 月 26 日

〔審 議 結 果〕

平成 28 年 11 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、アルテメテルの原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

該当箇所	訂正後	訂正前
44 頁、表 20	188 ± 168 ^{a)}	188 ± 168
44 頁、表 20 注釈	平均値 ± 標準偏差、単位：ng/mL、a) 55例	平均値 ± 標準偏差、単位：ng/mL
44 頁、上から 17 行目	Lmf の血漿中濃度データを用いて推定された $C_{\max}$ 及び AUC_{last}	Lmf の血漿中濃度データを用いて推定された $C_{\max}$ 及び AUC_{inf}

(下線部変更)

以上

審査報告書

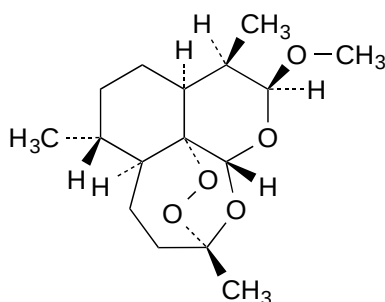
平成 28 年 11 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] リアメット配合錠
[一 般 名] アルテメテル／ルメファントリン
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 2 月 26 日
[剤形・含量] 1 錠中にアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品、(2) 新医療用配合剤
[化学構造] <アルテメテル>



分子式： $C_{16}H_{26}O_5$

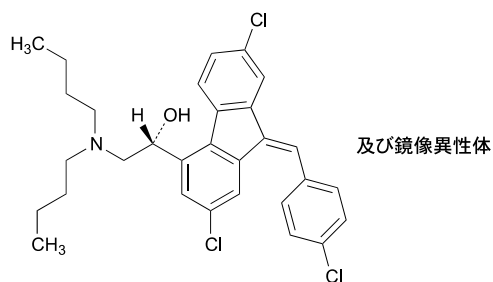
分子量： 298.37

化学名：

(日 本 名) (3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-10-メトキシ-3,6,9-トリメチルデカヒドロ-1*H*-3,12-エポキシ[1,2]ジオキセピノ[4,3-*i*]イソクロメン

(英 名) (3*R*,5*aS*,6*R*,8*aS*,9*R*,10*S*,12*R*,12*aR*)-10-Methoxy-3,6,9-trimethyldecahydro-1*H*-3,12-epoxy[1,2]dioxepino[4,3-*i*]isochromene

<ルメファントリン>



分子式： $C_{30}H_{32}Cl_3NO$

分子量： 528.94

化学名：

(日 本 名) (1*RS*)-2-ジブチルアミノ-1-[(*Z*)-2,7-ジクロロ-9-(4-クロロベンジリデン)-9*H*-フルオレン-4-イル]エタノール

(英 名) (1*RS*)-2-Dibutylamino-1-[(*Z*)-2,7-dichloro-9-(4-chlorobenzylidene)-9*H*-fluoren-4-yl]ethanol

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のマラリアに対する有効性は期待でき、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

マラリア

[用法及び用量]

通常、体重に応じて1回1錠～4錠(アルテメテル／ルメファントリンとして20 mg/120 mg～80 mg/480 mg)を初回、初回投与後8時間、その後は朝夕1日2回2日間(計6回)、食直後に経口投与する。体重別の1回投与量は、下記のとおりである。

5 kg 以上 15 kg 未満：20 mg/120 mg (1錠)

15 kg 以上 25 kg 未満：40 mg/240 mg (2錠)

25 kg 以上 35 kg 未満：60 mg/360 mg (3錠)

35 kg 以上：80 mg/480 mg (4錠)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 10 月 7 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] リアメット配合錠
[一 般 名] アルテメテル／ルメファントリン
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 2 月 26 日
[剤形・含量] 1 錠中にアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する錠剤
[申請時の効能又は効果]

合併症のない急性熱帯熱マラリア

[申請時の用法及び用量]

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

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

体重別の 1 回投与量は、下記のとおりである。

5～15 kg 未満：20 mg/120 mg（1 錠）
15～25 kg 未満：40 mg/240 mg（2 錠）
25～35 kg 未満：60 mg/360 mg（3 錠）
35 kg 以上：80 mg/480 mg（4 錠）

[目 次]

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	5
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	19
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	29
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	41
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	48
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	71
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	71

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACT	Artemisinin-based combination therapy	Artemisinin 誘導体と作用機序の異なる抗マラリア薬を併用する治療法
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Arm	Artemether	アルテメテル
Arm/Lmf		アルテメテル及びルメファントリンを含有する配合剤
AUC	Area under the plasma concentration versus time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from 0 to the time t	投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニークリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
DHA	Dihydroartemisinin	ジヒドロアルテミシニン（アルテメテルの活性代謝物）
EC _{50/90/99}	50/90/99% effective concentration	50/90/99%有効濃度
efflux 比	Basal-to-apical versus apical-to-basal ratio	頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH Q3A		新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について（平成14年12月16日付け医薬審発第1216001号）
ICH Q3B		新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について（平成15年6月24日付け医薬審発第0624001号）
ITT	Intention-to-Treat	
Lmf	lumefantrine	ルメファントリン
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
<i>P. berghei</i>	<i>Plasmodium berghei</i>	げっ歯類マラリア原虫
<i>P. cynomolgi</i>	<i>Plasmodium cynomolgi</i>	サルマラリア原虫
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	ヒト熱帯熱マラリア原虫
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
<i>P. knowlesi</i>	<i>Plasmodium knowlesi</i>	霊長類マラリア原虫
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>	ヒト四日熱マラリア原虫
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>	ヒト卵形マラリア原虫
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>	ヒト三日熱マラリア原虫
QD		1 日 1 回投与
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿濃度到達時間
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
WHO ガイドライン	Guidelines for the treatment of malaria third edition. WHO; 2015	
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

略語	英語	日本語
熱帯病治療 薬研究班		日本医療研究開発機構 感染症実用化研究事業 (新興・再興感染症研究事業)「わが国における 熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」 に関する研究班
本剤		リアメット配合錠

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

マラリアの病原体は *Plasmodium* 属原虫であり、このうち熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*)、三日熱マラリア原虫 *Plasmodium vivax* (*P. vivax*)、四日熱マラリア原虫 *Plasmodium malariae* (*P. malariae*)、卵形マラリア原虫 *Plasmodium ovale* (*P. ovale*) 及びサルマラリア原虫の 1 種である *Plasmodium knowlesi* (*P. knowlesi*) がヒトに感染する (WHO ガイドライン)。マラリア原虫の感染は、夜間吸血性のハマダラカのメスによって媒介される。蚊の刺咬によりスポロゾイトとして体内に入ったマラリア原虫は、血中から速やかに肝細胞内に侵入し、通常 1~3 週間かけて数千個に分裂・増殖してからメロゾイト (分裂小体) として血中に放出される (肝臓内ステージ)。血中に放出されたメロゾイトは赤血球内に侵入し、トロフォゾイト (輪状体、栄養体) を経てシゾント (分裂体) に成熟し、新たなメロゾイトを放出する。放出されたメロゾイトは新たな赤血球に侵入し、上記の過程を繰り返し (赤血球内サイクル)、感染が持続する (図 1)。マラリア感染後、肝臓内ステージでは無症状であるが、赤血球内サイクルにおいて発熱、脾腫、貧血等のマラリアの臨床症状を発症する (内科学書 改訂第 8 版. 中山書店; 2013. p129-31、戸田新細菌学 改訂 34 版. 南山堂; 2013. p782-4)。

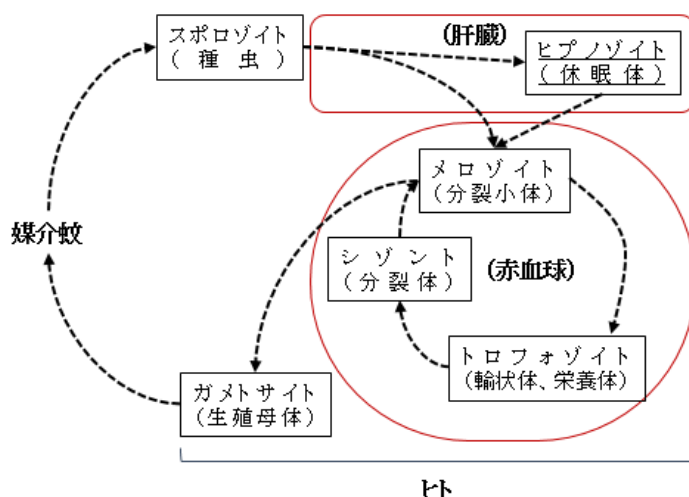


図 1 マラリア原虫の生活環

非熱帯熱マラリアは比較的緩徐な経過で推移し、重症化することは稀である。一方、熱帯熱マラリアは、早期に適切な治療が行われないと、短期間のうちに重症化し、痙攣や昏睡等の脳症、急性呼吸窮迫症候群、肺水腫、急性腎不全、重症貧血、循環不全によるショック等の重篤な症状や合併症を呈し、最終的に死に至ることがある (日本の旅行者のためのマラリア予防ガイドライン. マラリア予防専門家会議 編; 2005)。

リアメット配合錠は、クソニンジン *Artemisia annua* 抽出物より見出された artemisinin の誘導体であるアルテメテル (Arm) とルメファントリン (Lmf) の配合錠であり、作用機序は明らかとなっていないが、それぞれ赤血球に侵入したトロフォゾイトからシゾンドのマラリア原虫に対して抗マラリア原虫活性を有すると考えられている。

Arm と Lmf の配合剤は中国の The Academy of Military Medical Sciences によって開発され、1992 年に中国で承認された。その後、Ciba-Geigy 社 (現 Novartis 社) が臨床開発に着手した。本剤は、Novartis

社が開発し、海外においては「合併症のない急性熱帯熱マラリア」の効能・効果で、2016 年 9 月時点で、米国、英国等 60 以上の国又は地域で承認されている。

本邦では、急性期のマラリア治療薬として、キニーネ塩酸塩水和物、メフロキン塩酸塩及びアトバコン／プログアニル塩酸塩配合剤が承認されているが、未承認の本剤は熱帯病治療薬研究班により海外から輸入され医療機関では臨床研究として患者に投与されてきた（熱帯病治療薬研究班，寄生虫症薬物治療の手引き 改訂第 8.2 版，2014）。このような状況を踏まえ、熱帯病治療薬研究班より本剤の開発要望が提出され、平成 26 年 7 月 11 日に開催された厚生労働省の第 20 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、「医療上の必要性が高い」と評価され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 26 年 8 月 29 日付け医政研発 0829 第 2 号及び薬食審査発 0829 号第 3 号）により、申請者に対して、本剤の開発要請がなされた。

申請者は、海外臨床試験成績、日本人の健康被験者を対象とした薬物動態試験成績等に基づき、本剤の製造販売承認申請を行った。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬（アルテメテル：Arm）

2.1.1 特性

原薬は白色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、融点、分配係数、吸湿性、立体異性体が検討されている。原薬には、2 種類の結晶形（結晶形 A 及び B）が確認されており、●～●℃で●●●●●●な挙動を示す。●●●●●●では結晶形●●が●●であり、●●●●●●では結晶形●●が●●である。●●●●●●結晶形●●が原薬の結晶形として選択されている。原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR 及び ¹³C-NMR）、質量分析及び粉末 X 線回折により確認されている。

原薬には、8 個の不斉炭素原子が存在し、このうち●個の不斉中心については、出発物質である●●●●●●の●●●●●●に由来する。●●●●●●の還元により●個の不斉中心が形成される。この不斉中心により、原薬である●●●●●●の他に●●●●●●が存在する。

2.1.2 製造方法

原薬は、●●●●●●を出発物質として合成される。●●●●●●及び●●●●●●は設定されていない。

2.1.3. 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、旋光度、純度試験〔重金属、類縁物質（液体クロマトグラフィー）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、結晶形●●（粉末 X 線回折測定法）〕、強熱残分、微生物限度、粒子径及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験					
試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5℃	—	ポリエチレン袋（二重）＋金属製ドラム	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これを金属製ドラムで2～8℃で遮光して保存するとき、36カ月と設定された。

2.2 原薬（ルメファントリン：Lmf）

2.2.1 特性

原薬は、黄色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、融点、pKa、分配係数、吸湿性及び立体異性体が検討されている。原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR 及び ¹³C-NMR）、質量分析及び粉末X線回折により確認されている。

原薬には、1個の不斉炭素原子が存在し、ラセミ体である。また、幾何異性体が存在するが、XXXXXXXXXX Z体の化合物のみが得られる。

2.2.2 製造方法

原薬はXXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質として合成される。XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXは設定されていない。

2.2.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験〔重金属（誘導結合プラズマ質量分析法）、類縁物質（液体クロマトグラフィー）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、XXXXXXXXXX（ガスクロマトグラフィー）〕、乾燥減量、強熱残分、微生物限度、粒子径及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.2.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）＋金属製	60カ月
加速試験	実生産3ロット	40℃	75%RH	ドラム	6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これを金属製ドラムで室温保存するとき、60カ月と設定された。

2.3 製剤

2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に Arm 20 mg 及び Lmf 120 mg を含有する錠剤である。製剤には、セルロース*、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、無水ケイ酸*、ポリソルベート 80 及びステアリン酸マグネシウムが添加剤として含まれる。

2.3.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、混合、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、篩過、XXXXXXXXXX混合、篩過、最終混合、打錠、一次包装、最終包装、保管、試験の工程により製造される。これらの工程のうち、XXXXXXXXXX工程が重要工程と設定され、XXXXXXXXXX工程、XXXXXXXXXX工程及びXXXXXXXXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.3.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（薄層クロマトグラフィー）、純度試験〔Arm 由来類縁物質（XXXXXXXXXX）、Lmf 由来類縁物質（液体クロマトグラフィー）〕、製剤均一性、溶出性〔Arm（液体クロマトグラフィー）、Lmf（紫外可視吸光光度法）〕及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

2.3.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 3 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	30℃	75%RH	ポリ塩化ビニリデン／ポリエチレン／ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔による PTP 包装	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニリデン／ポリエチレン／ポリ塩化ビニルフィルム及びアルミニウム箔）に包装し、室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の管理（純度試験）について

申請者は、純度試験の Arm 由来類縁物質はXXXXXXXXXXによる試験を設定した経緯について、以下のように説明している。

Arm はその構造にXXXXXXXXXXを有さずXXXXXXXXXXもないためにXXXXXXXXXXでの検出が必要となる。しかしながらXXXXXXXXXXではXXXXXXXXXXが乏しく、XXXXXXXXXXが広範囲に測定XXXXXXXXXXをする。このため、当初の試験法開発時に実施したXXXXXXXXXXを用いたXXXXXXXXXXの検討では、適切な試験条件を見出すことができなかった。一方、XXXXXXXXXXによる試験ではXXXXXXXXXXがなかったため、XXXXXXXXXXによる試験を設定し、各国の承認を得ている。その後、米国での審査時にXXXXXXXXXXによる試験法の設定を再検討したが、適切な試験条件を見出すことができなかった。その際に実施した、XXXXXXXXXXの検討において、XXXXXXXXXXは排除できず、XXXXXXXXXXため目標とした定量限界を達成することができなかった。また、XXXXXXXXXXはXXXXXXXXXXと比較して Arm 由来類縁物質へのXXXXXXXXXXが高く、XXXXXXXXXXを低減できると期待されたが、検討の結果、XXXXXXXXXXではXXXXXX%よりも低い濃度において、XXXXXXXXXXの直線性が得られず、XXXXXX%の定量下限も達成することはできなかった。

以上の検討の結果、XXXXXXXXXXによる Arm 由来類縁物質の試験方法を確立することは困難であったことから、XXXXXXXXXXによる試験方法が各国で承認され、長年にわたり類縁物

質の管理が行われている。本邦での申請においても、同様に[]による試験を設定した。

機構は、製剤の類縁物質の試験方法における[]の分析法バリデーション結果を踏まえて、測定対象となる各類縁物質の特異性、[]、併行精度等が担保可能であるか、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

[]の分析法バリデーションでは、[]、[]、[]、[]について検討し、適切な結果が得られた。純度試験の Arm 由来類縁物質は[]と見なすことができ、「分析法バリデーションに関するテキスト（実施項目）について」（平成 7 年 7 月 20 日付け薬審第 775 号）では、[]が必要とされている。したがって、[]と[]と考え、[]していない。標準溶液は[]で調製され、[]試験料溶液に含まれる類縁物質を適切に評価することができると判断した。

なお、標準溶液に[]を用いることは、[]適切と考える。また、[]標準物質として[]に用いることは困難である。以上のことから、製剤の類縁物質の試験方法に[]を用いることは適切と考える。

機構は、製剤の類縁物質の試験方法として、[]試験を設定することが望ましいと考える。しかしながら、[]を用いた試験方法の検討経緯を踏まえると、[]を類縁物質の試験方法として設定することは困難であること、提案された[]を用いた試験方法が、[]適切な結果が得られていること、海外市販製剤が[]を用いた類縁物質の試験方法によって長年にわたり管理されていることから、申請者の説明について了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

Arm 及び Lmf の薬理作用は、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験にて検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗マラリア原虫活性

3.1.1.1 *P. falciparum* 臨床分離株に対する Arm 類縁体 (artemisinin) 及び Lmf の抗マラリア原虫活性 (参考 CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3、4.2.1.1-4、4.2.1.1-5、4.2.1.1-6)

1992～1996 年にタンザニア、タイ及び中国において、他のマラリア原虫種との混合感染のない熱帯熱マラリア原虫感染患者¹⁾より分離された *P. falciparum* を用いて artemisinin (Arm 類縁体、本邦未承認)

¹⁾ マラリアの臨床症状を有するマラリア原虫に感染している患者又は臨床症状は認められないが慢性的にマラリア原虫に感染している患者。

2)、Lmf、クロロキン（本邦未承認）、キニーネ及びメフロキンの抗マラリア原虫活性が検討された。患者から分離された *P. falciparum* 感染赤血球を用いて調製された赤血球混合培地を用いて、抗マラリア原虫活性³⁾ が検討された。結果は表 4 のとおりであった。

申請者は、タンザニア及びタイの臨床分離株と比較して中国の臨床分離株に対する artemisinin の EC₅₀ 値が高かったことについて、中国では古くからマラリアの治療に artemisinin 等が使用されていたが、その際に適切な投与量や投与間隔で使用されていなかった可能性があったため、感受性が低下していたことが推察されると説明している。

表 4 *P. falciparum* に対する各被験薬の抗マラリア原虫活性

分離地域	分離年		artemisinin	Lmf	クロロキン	キニーネ	メフロキン
タンザニア	1992	株数	61 株	64 株	24 株	54 株	37 株
		EC ₅₀	21.06	9.844	433.4	199.4	383.5
		EC ₉₀	112.5	37.97	2,829	1,049	696.5
		EC ₉₉	441.1	114.1	13,057	4,062	1,133
	1993	株数	42 株	141 株	48 株	65 株	53 株
		EC ₅₀	27.37	5.933	894.8	163.0	162.2
		EC ₉₀	95.67	17.01	3,693	646.1	351.1
		EC ₉₉	265.4	40.14	11,733	1,986	659.1
タイ	1994	株数	51 株	45 株	19 株	25 株	44 株
		EC ₅₀	35.85	7.042	1,566	549.9	781.4
		EC ₉₀	436.4	28.83	7,391	1,825	2,511
		EC ₉₉	3,347	90.94	26,185	4,850	6,502
	1995	株数	40 株	43 株	12 株	11 株	17 株
		EC ₅₀	24.93	17.14	840.5	256.8	472.7
		EC ₉₀	244.6	81.70	2,852	1,315	1,174
		EC ₉₉	1,573	291.7	7,721	4,979	2,464
	1996	株数	41 株	40 株	24 株	21 株	24 株
		EC ₅₀	10.24	25.91	1,350	412.2	568.9
		EC ₉₀	60.37	142.3	4,167	1,541	1,337
		EC ₉₉	256.4	570.3	10,445	4,515	2,684
中国	1992	株数	51 株				
		EC ₅₀	652.5	24.0	2,625	603.0	680.5
		EC ₉₀	1,917	80.0	10,272	1,929	1,712
		EC ₉₉	3,888	213.1	31,238	4,978	3,634

EC : nmol/L

3.1.1.2 *P. falciparum* に対する Lmf 立体異性体の抗マラリア原虫活性（参考 CTD 4.2.1.1-7、4.2.1.1-8）

実験室株であるクロロキン・ピリメタミン耐性 *P. falciparum* T-996 株（タイ分離株）、クロロキン耐性・ピリメタミン低感受性 *P. falciparum* LS-21 株（インド分離株）、及びタンザニアにおいて他のマラリア原虫種との混合感染のない熱帯熱マラリア患者¹⁾ より分離された *P. falciparum* に対する Lmf 立体異性体及びラセミ体の抗マラリア原虫活性が検討された。結果は表 5 のとおりであり、Lmf 立体異性体及びラセミ体の抗マラリア原虫活性に差異は認められなかった。

表 5 *P. falciparum* に対する Lmf 立体異性体の抗マラリア原虫活性

	クロロキン・ピリメタミン耐性 T-996 株			クロロキン耐性・ピリメタミン低感受性 LS-21 株			タンザニア由来臨床分離株 (29 株)		
	(S) Lmf	(R) Lmf	ラセミ体	(S) Lmf	(R) Lmf	ラセミ体	(S) Lmf	(R) Lmf	ラセミ体
EC ₅₀	0.8993	1.024	—	1.023	0.9130	—	8.870	9.710	12.44
EC ₉₀	19.86	18.71		39.18	25.38		42.39	41.12	46.98
EC ₉₉	138.9	131.9		453.6	238.4		151.8	133.4	138.8

EC : nmol/L、— : 未検討

²⁾ Arm 及びその活性代謝物である DHA をプラスチック製プレートにプレコートすると、不可逆的吸着によりそれぞれ数日及び 2 カ月以内に失活するため、*P. falciparum* に対する Arm 及び DHA の抗マラリア原虫活性との関連が確認されている Arm 類縁体の artemisinin が用いられた（参考 CTD 4.2.1.1-1）。

³⁾ 顕微鏡下で塗抹標本における *P. falciparum* 感染及び非感染赤血球数を計数し、被験薬添加時及び非添加時の赤血球の原虫感染率から、被験薬添加時の相対原虫感染率が算出され（相対原虫感染率：被験薬添加時の原虫感染率／被験薬非添加時の原虫感染率）、種々の濃度の被験薬で得られた相対原虫寄生率から、プロビット法を用いて EC が算出された。

3.1.1.3 *P. falciparum* に対する Arm、Lmf 及びその代謝物の抗マラリア原虫活性

Arm 及び Lmf は、経口投与後、それぞれ活性代謝物である DHA 及び desbutyl-Lmf に変換されることから（4.3.1、4.8.1 参照）、これら代謝物の抗マラリア原虫活性について検討された。

3.1.1.3.1 *P. falciparum* に対する Arm、代謝物及び Arm 類縁体の抗マラリア原虫活性（CTD 4.3-12⁴⁾、4.3-22⁵⁾）

2011～2013 年にパプアニューギニアにおいて、他のマラリア原虫種との混合感染のない熱帯熱マラリア患者（52 例）から分離された *P. falciparum* 感染赤血球を用いて調製された赤血球混合培地を用いて、Arm、DHA 及び artesunate（artemisinin 系薬剤）の抗マラリア原虫活性が検討された。Arm、DHA 及び artesunate の IC₅₀ はそれぞれ 5.7、5.2 及び 6.1 nmol/L であった。

また、2008～2011 年にサハラ以南のアフリカ諸国等⁶⁾ からカナダに帰国後にマラリアと診断された患者（28 例）から分離された *P. falciparum* 感染赤血球を用いて調製された赤血球混合培地を用いて、Arm、DHA、artesunate 及び artemisinin の抗マラリア原虫活性が検討された。Arm、DHA、artesunate 及び artemisinin の IC₅₀ は、それぞれ 10.3、3.62、5.39 及び 12.3 nmol/L であった。

3.1.1.3.2 *P. falciparum* に対する Lmf 及び代謝物の抗マラリア原虫活性（参考 CTD 4.2.1.1-9）

実験室株であるクロロキン耐性 *P. falciparum* F-32 株（タンザニア分離株）、クロロキン耐性 FCR-3 株（ガンビア分離株）及びクロロキン低感受性 K-1 株（タイ分離株）を用いて、Lmf 及び desbutyl-Lmf の抗マラリア原虫活性が検討され、結果は表 6 のとおりであった。

表 6 *P. falciparum* に対する Lmf 及び desbutyl-Lmf の抗マラリア原虫活性

	クロロキン耐性 F-32 株		クロロキン耐性 FCR-3 株		クロロキン低感受性 K-1 株	
	Lmf	desbutyl-Lmf	Lmf	desbutyl-Lmf	Lmf	desbutyl-Lmf
EC ₅₀	1.765	1.037	1.235	0.7064	1.675	1.261
EC ₉₀	62.55	23.94	53.91	13.71	41.83	28.55
EC ₉₉	1,147	309.5	1,171	153.8	576.8	363.3

EC : nmol/L

3.1.1.4 Arm 及び Lmf の併用効果（参考 CTD 4.2.1.1-10）

クロロキン・ピリメタミン耐性 *P. falciparum* T-996 株（タイ分離株）及びクロロキン耐性・ピリメタミン低感受性 LS-21 株（インド分離株）に対する Arm、Lmf 及び Arm/Lmf（100 : 1、30 : 1、10 : 1、3 : 1、1 : 1、1 : 3、1 : 10、1 : 30、1 : 100）の抗マラリア原虫活性が検討され、Arm/Lmf の配合比 10 : 1～1 : 30 では、相加作用⁷⁾を示した。

3.1.2 *in vivo* 抗マラリア原虫活性

P. falciparum を含むヒトマラリア原虫を用いた *in vivo* 試験系は確立されていないことから、*in vivo* 試験における抗マラリア原虫活性の評価については、*P. falciparum* と同様にヒプノゾイト（休眠体）を形成しない、げっ歯類マラリア原虫 *P. berghei* 及び霊長類マラリア原虫 *P. knowlesi* を用いて検討されている。

⁴⁾ Malar J 2015; 14: 37

⁵⁾ Malar J 2012; 11: 131

⁶⁾ トーゴ、コンゴ、ナイジェリア、ギアナ、ガーナ、チャド、ハイチ、ウガンダ、ガボン、アンゴラ、リベリア、ケニア、カメルーン、タンザニア、インド

⁷⁾ Arm/Lmf の EC 実測値／単剤の EC 実測値から算出された Arm/Lmf の EC 予測値が 1 未満の場合、相加作用と判断。

3.1.2.1 マウスを用いた Arm、Lmf 及び Arm/Lmf による抗マラリア原虫活性（参考 CTD 4.2.1.1-12）

P. berghei K173 N 株が感染した赤血球を腹腔内投与し、マラリアに感染させた KM マウス（10 例/群）に溶媒、Arm（0.25、0.5、1、2 及び 4 mg/kg）、Lmf（0.1875、0.2、0.375、0.5、0.75、1、1.5 及び 2 mg/kg）及び Arm/Lmf（Arm 及び Lmf の検討用量の全ての組合せ）を 1 日 1 回 4 日間経口投与し、投与 4 日目の末梢血を用いて血液塗末検査（ギムザ法）により原虫寄生阻害率⁸⁾が算出された。Arm 及び Lmf の検討された最高用量（それぞれ 4 及び 2 mg/kg）における原虫寄生阻害率は、それぞれ 82.1%及び 91.7%であった。Arm/Lmf の複数用量（Arm/Lmf の用量が 0.25/2、0.5/2、1/1.5、1/2、2/1、2/1.5、2/2、4/0.5、4/1、4/1.5 及び 4/2 mg/kg）では 95%以上の阻害が認められた。また、Arm/Lmf の用量比を 1 : 0.1875～2 としたときの有効用量（ED）が検討され、Arm/Lmf の用量比が 1 : 2 のときに 90%有効用量（ED₉₀）が最も低値となった。

3.1.2.2 アカゲザルを用いた Arm、Lmf 及び Arm/Lmf による抗マラリア原虫活性（参考 CTD 4.2.1.1-13）

クロロキン感受性 *P. knowlesi* Nuri 株に感染した赤血球を静脈内投与し、マラリアに感染させたアカゲザルに、Arm（2 mg/kg）、Lmf（12 及び 16 mg/kg）又は Arm/Lmf（2/8 及び 2/12 mg/kg）を一定間隔で経口投与し、投与後の末梢血を用いて、血液塗末検査（ギムザ法）により、赤血球からマラリア原虫が消失するまでの時間が検討された。結果は表 7 のとおりであった。

表 7 *P. falciparum* に対する Arm、Lmf 及び Arm/Lmf の抗マラリア原虫活性

被験薬	投与用量 (mg/kg)		投与時間 (h)	90%低下時間 ^{a)} (h)	100%低下時間 ^{b)} (h)	治癒 ^{c)} (例)	再燃 ^{d)} (例)
	Arm	Lmf					
Arm	2	—	0, 12, 24, 48	20.9	— ^{e)}	0	—
Lmf	—	12	0, 12, 24, 48	52.4	96.0	2	1
Lmf	—	16	0, 12, 24, 48	23.6	84.0	1	2
Arm/Lmf	2	8	0, 12, 24, 48	19.0	48.0	3	0
Arm/Lmf	2	8	0, 24, 48, 72	20.0	72.0	2	1
Arm/Lmf	2	12	0, 12, 24, 48	20.0	56.0	3	0

平均値、—：マラリア原虫の完全消失が認められなかったため未算出。

a) マラリア原虫に感染した赤血球数が、投与開始時から 90%低下するまでに要する時間

b) マラリア原虫に感染した赤血球が完全に消失するまでに要する時間

c) 観察期間中にマラリア原虫に感染した赤血球が完全に消失した状態を維持している個体。

d) マラリア原虫に感染した赤血球が完全消失した後に、観察期間中にマラリア原虫に感染した赤血球が再出現した個体。

e) マラリア原虫に感染した赤血球が完全に消失しなかった。

3.1.3 Arm、Lmf 及び Arm/Lmf に対する耐性発現に関する試験

3.1.3.1 *in vitro* 試験（参考 CTD 4.2.1.1-11）

タイで分離されたクロロキン耐性 *P. falciparum* K1 株を、Arm、Lmf 及び Arm/Lmf をそれぞれの IC₅₀ 値に相当する濃度を含有する培地で培養し、原虫寄生率が 1%となるよう 2～3 日間隔に被験薬含有培地で希釈することで薬剤耐性の誘発が検討されたが、Arm、Lmf 及び Arm/Lmf に対する *P. falciparum* K 1 株の感受性は低下しなかった。

⁸⁾ 原虫寄生阻害率 (%) : $100 \times [1 - (\text{被験薬群の原虫寄生率}) / (\text{溶媒対照群の原虫寄生率})]$

3.1.3.2 *in vivo* 試験（参考 CTD 4.2.1.1-11、CTD 4.2.1.1-14）

Arm、Lmf 及び Arm/Lmf に対する感受性を低下させたマラリア原虫感染赤血球⁹⁾ 又はその親株（*P. berghei* NS 株）のマラリア原虫感染赤血球を、それぞれ TFW マウスに静脈内投与し、被験薬を 1 日 1 回、4 日間連続投与後の耐性発現について検討された。結果は表 8 のとおりであった。

表 8 Arm、Lmf 及び Arm/Lmf の反復継代後のマラリア原虫に対する 50%有効用量（ED₅₀）

被験薬	ED ₅₀ (mg/kg/日)	
	親株のマラリア原虫感染赤血球	感受性低下マラリア原虫感染赤血球 (継代数) ^{a)}
Lmf	0.05	0.2 (7 継代)
	0.01	0.90 (18 継代)
Arm	3.24	2.01 (29 継代)
Arm/Lmf	0.009/0.06	0.004/0.02 (18 継代)

a) 被験薬の感受性が低下したマラリア原虫感染赤血球の作成時の継代数（操作の繰返し回数）

3.1.4 作用機序に関する試験

3.1.4.1 Arm 及び DHA の作用機序（CTD 4.3-3¹⁰⁾、4.3-6¹¹⁾、4.3-10¹²⁾、4.3-15¹³⁾、4.3-19¹⁴⁾）

Arm 及び DHA のマラリア原虫に対する作用機序は明らかにされていないが、現在までに得られている Arm 及び DHA の抗マラリア原虫作用に関する知見は以下のとおりである。

① 赤血球内マラリア原虫に対する作用

Artemisinin 誘導体は、化学構造中のエンドペルオキシド架橋が還元されると抗マラリア活性が著しく低下又は消失することから、エンドペルオキシド架橋が活性中心であると考えられている（J Med Chem 1993; 36:4264-75）。Artemisinin 誘導体と同様にエンドペルオキシド架橋構造を有する Arm 及び DHA は、赤血球内のヘム鉄¹⁵⁾ と反応することで架橋構造が開裂して炭素中心ラジカルが生じる。このフリーラジカルが、赤血球内のマラリア原虫を殺滅すると考えられている（Free Rad Res 1998; 28:471-6、Microbiol Rev 1996; 60:301-15）。

② ミトコンドリアに対する作用

培地中の炭素源をグリセロールとした培地¹⁶⁾ に artemisinin を添加し、酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）を培養すると、artemisinin は酵母の増殖を阻害した（IC₅₀：約 10 nmol/L）（PLoS Genet 2005; 1: 329-34）。

また、*P. berghei* から精製したミトコンドリアを artemisinin（100 nmol/L）存在下でインキュベートした後、ミトコンドリア膜電位プローブである Rhodamine 123 を添加したところ、artemisinin 非存在下よりも artemisinin 存在下で Rhodamine 123 の取込み量が減少した。また、artemisinin によるこの作用は活性酸素種捕捉剤の添加により消失したこと、及び構造内にエンドペルオキシド架橋を有さない deoxy-artemisinin ではこの作用は認められなかったことから、artemisinin のエンドペルオキシド架橋構造から

⁹⁾ 被験薬〔溶媒、Arm、Lmf 又は Arm/Lmf（用量比 1：6）〕を投与した TFW マウスに、*P. berghei* NS 株感染赤血球（親株）を静脈内投与後、原虫寄生率が 2%に達した時点で同被験薬を投与した別のマウスに感染赤血球を接種する。原虫寄生率が 2%に到達するまでの時間の短縮が継続して確認されるまで、これらの操作を繰り返し、被験薬に対する感受性が低下したマラリア原虫感染赤血球を作成した（Ann trop Med Parasitol 1970; 64: 25-40）。

¹⁰⁾ J Med Chem 1993; 36: 4264-75

¹¹⁾ Free Rad Res 1998; 28: 471-6

¹²⁾ Nature 2003; 424: 957-61

¹³⁾ PLoS Genet 2005; 1: 329-34

¹⁴⁾ Microbiol Rev 1996; 60: 301-15

¹⁵⁾ マラリア原虫は赤血球内でヘモグロビンを栄養源として増殖する。その際に遊離するヘムはマラリア原虫にとって有害であるが、マラリア原虫はヘムを重合させることで無害化する。

¹⁶⁾ 炭素源をグリセロール等の非発酵性にした培地中では、酵母の増殖にミトコンドリアの電子伝達系による ATP 合成が必須となる。

生成される炭素中心ラジカルにより、マラリア原虫のミトコンドリア膜電位の脱分極が誘導されることが示唆されている (PLoS One 2010; 5: e9582)。

③ 筋小胞体カルシウムポンプ [Sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA)] 阻害作用

アフリカツメガエルの卵母細胞膜上に発現させた PfATP6 (SERCA のオーソログ) に対して、artemisinin 及び DHA は阻害作用を示した [阻害定数 (K_i): 約 150 nmol/L]。また、鉄キレート剤と共に artemisinin を作用させた際には、阻害作用が減弱化した。以上のことから、SERCA の阻害作用が抗マラリア原虫活性に関与している可能性が示唆されている (Nature 2003; 424: 957-61)。

3.1.4.2 Lmf 及び desbutyl-Lmf の作用機序 (CTD 4.3-9¹⁷⁾、4.3-18¹⁸⁾)

アリルアミノアルコール構造を有するキニーネは、マラリア原虫によるヘムの重合¹⁵⁾を阻害し、マラリア原虫内に有害なヘムが蓄積することで、抗マラリア活性を示すと考えられている (Handb Exp Pharmacol 1984; 68 II: 3-61)。Lmf 及び desbutyl-Lmf の正確な作用機序は明らかにされていないが、Lmf 及び desbutyl-Lmf はキニーネと同様にアリルアミノアルコール構造を有することから、ヘムの重合阻害作用が Lmf 及び desbutyl-Lmf の抗マラリア活性の主な作用機序と考えられている (Nat Rev Microbiol 2009; 7: 864-74、Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2106-9)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 Arm 及び Lmf の神経伝達物質受容体に対する結合親和性 (参考 CTD 4.2.1.2-1)

各種神経伝達物質の受容体 (アドレナリン $\alpha 1/\alpha 2\beta$ 受容体、5-HT_{1/2/3} 受容体、ヒスタミン H₁ 受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体、オピオイド μ 受容体、ベンゾジアゼピン受容体、アデノシン 1 受容体、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体、AMPA 受容体、カイニン酸受容体、GABA-A/B 受容体及びニューロキニン-1 受容体) と放射性標識リガンドとの結合に対する、Arm 及び Lmf (それぞれ 10 $\mu\text{mol/L}$) の結合阻害活性が検討された。Arm は、アドレナリン $\alpha 1$ 、5HT-3、ヒスタミン H₁、アデノシン-1 及び N-メチル-D-アスパラギン酸受容体に対する阻害率は、それぞれ 11、17、25、14 及び 37% であり、Lmf は、5HT-3、オピオイド μ 及びカイニン酸受容体に対する阻害率は、それぞれ 20、38 及び 29% であった。その他の神経伝達物質受容体に対する Arm 及び Lmf の結合阻害活性は示されなかった。

3.2.2 Arm 又は DHA 及び Lmf の併用による神経細胞への影響 (参考 CTD 4.2.1.2-2)

マウス神経芽細胞腫由来 NB2a 細胞を、無血清下でジブチルサイクリック AMP 及び被験薬 [Arm、DHA、Arm/Lmf 又は DHA/Lmf (濃度比 1:4、2:3、3:2 及び 4:1)] 存在下で、培養後の神経突起伸長阻害率¹⁹⁾が検討された。Arm 及び DHA は神経突起伸長を阻害した。この阻害作用に対して、Lmf の併用による影響は認められず、神経毒性の増強を示唆する結果は示されなかった。

¹⁷⁾ Nat Rev Microbiol 2009; 7: 864-74

¹⁸⁾ Handb Exp Pharmacol 1984; 68/II: 3-61

¹⁹⁾ NB2a 細胞を無血清下でジブチルサイクリック AMP 処理すると、神経細胞の形質が誘導され神経突起が伸長する。
神経突起伸長阻害率 (%) : {1 - [(被験薬添加時の神経突起数) - (血清添加時の神経突起数) / (被験薬非添加時の神経突起数) - (血清添加時の神経突起数)]} × 100

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3-2、4.2.1.3-4～4.2.1.3-7、4.2.3.2-3、4.2.3.2-4)

心血管系及び腎／泌尿器系に対する Arm 及び Lmf 並びにこれらの代謝物の影響が検討された (表 9)。なお、中枢神経系及び呼吸系に及ぼす影響の検討については、Arm 及び Lmf 併用投与時の一般毒性試験において、中枢神経系及び呼吸系の異常を示唆する一般状態の変化は認められなかったこと (5.2.3、5.2.4 参照) 等から、申請者は新たな安全性薬理試験は不要と判断したと説明している。

表 9 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見
心血管系	HEK293 細胞 (各濃度 3 標本)	hERG 電流	Arm : 0、10、30、100 µmol/L	in vitro	IC ₅₀ > 100 µmol/L (10 µmol/L : 4.8%阻害、30 µmol/L : 13.7%阻害、100 µmol/L : 36.2%阻害)
	HEK293 細胞 (各濃度 3 標本)	hERG 電流	DHA : 0、100、300 µmol/L		IC ₅₀ > 300 µmol/L (100 µmol/L : 10.6%阻害、300 µmol/L : 27.9%阻害)
	HEK293 細胞 (各濃度 5 又は 6 標本)	hERG 電流	Lmf : 0、0.1、1、3、10 µg/mL desbutyl-Lmf : 0、0.1、1、3、10 µg/mL		Lmf : IC ₅₀ 4.3 µg/mL desbutyl-Lmf : IC ₅₀ 2.6 µg/mL
	Dunkin-Hartley モルモット摘出心室乳頭筋 (各濃度 4 又は 5 標本)	再分極活動電位持続時間、活動電位最大立ち上がり速度、活動電位振幅、拡張期膜電位	Arm/Lmf : 15.25、30.5、305 µg/mL Arm : 0.25、0.5、5 µg/mL DHA : 0.25、0.5、5 µg/mL Lmf : 15、30、300 µg/mL		Arm/Lmf、DHA 及び Lmf : なし Arm : 5 µg/mL で再分極活動電位持続時間の軽度短縮。活動電位最大立ち上がり速度、活動電位振幅及び拡張期膜電位への影響なし。
	GOHI モルモット摘出心房 (各濃度 4 又は 5 標本)	拍動数、収縮力	Arm/Lmf : 21 µmol/L (終濃度) Arm : 3 µmol/L (終濃度) Lmf : 18 µmol/L (終濃度)		なし
	Wistar ラット (1 群雄各 4 例)	平均動脈血圧、心拍数、心電図	Arm/Lmf : 3000 mg/kg Arm : 3000 mg/kg Lmf : 3000 mg/kg	経口	なし
腎/泌尿器系	Wistar ラット (1 群雌各 6 例)	尿量、尿中ナトリウム、カリウム及びクロライド濃度	Arm/Lmf : 3000 mg/kg Arm : 3000 mg/kg Lmf : 3000 mg/kg	経口	Arm/Lmf 及び Lmf : なし Arm : 投与後 2～8 時間の尿量、並びにナトリウム、カリウム及びクロライド排泄量の軽度増加。

本剤の心血管系に及ぼす影響について、申請者は以下のように説明している。

Lmf 及び desbutyl-Lmf について、hERG 電流の阻害作用が認められており、Arm 及び DHA においても阻害作用が認められた。また、ラットを用いた心血管系に及ぼす影響を検討することを目的とした試験 (単回投与) では、心電図パラメータについて、異常は認められなかったものの、イヌを用いた Arm の 8 日間反復投与試験において、150 mg/kg/日以上経口投与群及び 40 mg/kg/日以上筋肉内投与群の一部の個体で QTc 間隔延長が認められた (5.7.4.3 参照)。イヌにおける Arm (遊離型) の C_{max} は、ヒト (0.009～0.014 µmol/L)²⁰⁾ と比較して、600 mg/kg/日経口投与群では 1.4～2.2 倍、40 mg/kg/日筋肉内投与群では 5.6～8.6 倍高値であった。これらのことから、非臨床試験成績に基づくと、本剤の臨床使用時における QTc 間隔延長リスクについて否定できないと考える。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 *P. falciparum* に対する抗マラリア原虫活性及び耐性機序について

機構は、最新の *P. falciparum* 臨床分離株に対する Arm 及び Lmf の抗マラリア原虫活性並びに地域間での抗マラリア原虫活性の異同について、説明を求めた。

²⁰⁾ 12 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象海外臨床試験試験 (A028 試験、6.2.2.4 参照) 及び 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とした海外臨床試験 (B2303 試験、6.2.3.2 参照) より、ヒトの Arm 曝露量 (C_{max}) が算出された。

申請者は、以下のように説明した。

1990年代から近年までの *P. falciparum* に対する Arm、DHA 及び Lmf の抗マラリア原虫活性は表 10 のとおり報告されている。Arm 及び DHA について、近年の報告（2003～2004 年：マラウイ、2009～2010 年：カンボジア、2011～2012 年：ケニア）では、DHA 耐性のカットオフ値²¹⁾（10、10.5 又は 12.5 nmol/L）を超える、又はカットオフ値とほぼ同様の IC₅₀ 値（平均値）の臨床分離株が認められたことから、これらの地域における Arm 及び DHA 耐性の発現状況については今後も注意が必要ではあるが、Arm 及び DHA の抗マラリア原虫活性の経年推移に大きな変動は認められておらず、感受性は概ね維持されていると考える。また、Lmf について、近年の報告（2005 年：フランス領ギアナ、2003～2004 年：マラウイ、2003～2005 年：タイ）で、Lmf 耐性のカットオフ値²¹⁾（150 nmol/L）を超える、又はカットオフ値とほぼ同様の IC₅₀ 値（平均値）の臨床分離株が認められたことから、これらの地域における耐性の発現状況については今後も注意が必要と考える。また、2000 年代の報告における IC₅₀ 値の変動が大きく、抗マラリア原虫活性の経年推移について結論付けることは困難であるが、1990 年代と比較して、近年の臨床分離株に対する Lmf の耐性化傾向は認められていない。

表 10 *P. falciparum* に対する Arm、DHA 及び Lmf の抗マラリア原虫活性

分離年	分離国又は地域	IC ₅₀ 値 (nmol/L) (株数)			特記事項	文献
		Arm	DHA	Lmf		
1991 - 1993	フィリピン	1.4 (31) ^{a)}	—	—		1)
1992	中央/西アフリカ	3.71 (21) 5.14 (15)	—	—	クロロキン耐性 ^{b)} クロロキン感受性	2)
1993	中央/西アフリカ	3.34 (26) 4.84 (35)	—	—	クロロキン耐性 ^{b)} クロロキン感受性	3)
1993 - 1995	中央/西アフリカ	2.6 (108) ^{a)}	—	—		4)
1994 - 1995	アジア	6.1 (34) ^{a)}	—	—		5)
1993 - 1996	アフリカ	2.69 (417)	1.17 (247)	—	耐性率：Arm 7.2% ^{c)} 、DHA 2.0% ^{e)}	6)
1993 - 2005	タイ	—	—	38.6 (324)		7)
1994 - 1995	カメルーン	1.61 (74) 2.37 (45)	—	—	クロロキン耐性 ^{b)} クロロキン感受性	8)
1995	タイ	—	—	18.1 (80)		9)
1995 - 1996	セネガル	3.43 (56)	—	—	耐性率：Arm 11% ^{g)}	10)
1995 - 1999	タイ	16.2 (26)	4.3 (84)	61.6 (20)		11)
1995 - 2002	タイ	—	—	32.0 (187)		12)
1996	セネガル	5.2 (78) 5.3 (80)	—	55.1 (158)	クロロキン耐性 ^{b)} クロロキン感受性 耐性率：Lmf 6% ^{j)}	13)
1997	ガボン	5.0 (63)	—	—	耐性率：Arm 14% ^{f)}	14)
1997 - 1998	セネガル	3.07 (71)	—	—		15)
1997 - 1998 2001 - 2002 2003	カメルーン	—	1.11 (65) 1.29 (90) 0.585 (93)	11.9 (61) — 9.57 (95)		16)
1998 - 1999	マダガスカル	4 (51)	—	—		17)
1998 1999 2000 2002	タイ	—	—	27.97 (34) 41.27 (62) 19.75 (44) 15.13 (41)		18)
1998 - 2001 2001 - 2003	タイ	—	4.6 (86) 3.3 (171)	56.7 (71) 53.2 (163)		19)
2001 - 2002	タイ	—	2.4 (79)	49.1 (75)		20)
2001 2002 - 2003	セネガル フランス領ギアナ	1.3 (110) 2 (289)	—	—		21)
2002 - 2004	カンボジア	1.00 (40)	—	19.27 (50)		22)
2002 - 2005	フランス領ギアナ	2.03 (413)	—	156.8 (36)		23)
2002 - 2008	タイ	—	1.2 (46) ^{a)}	11.9 (46) ^{a)}		24)
2003 - 2004	マラウイ	15.1 (21)	9.1 (21)	90.1 (21)		

²¹⁾ IC₅₀ 値の平均値に標準偏差の 2 倍を加えた値がカットオフ値として設定された (Med Trop 1998; 58: 18-21、Am J Trop Med Hyg 1998; 58: 354-7、Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:418-20)。

分離年	分離国又は地域	IC ₅₀ 値 (nmol/L) (株数)			特記事項	文献
		Arm	DHA	Lmf		
2003 - 2004	アフリカ	—	0.75 (40)	10.8 (42)	耐性率 : DHA 0% ^{d)} 、Lmf 0% ^{j)}	25)
2003 - 2004	ラオス	—	6.29 (44)	59.07 (70)		26)
2003 - 2005	タイ	3.5 (96)	—	117 (96)	耐性率 : Lmf 24.8% ^{j)}	27)
2004	サントメ・プリンシペ	1.12 (50)	—	—		28)
2004 - 2005	タイ	—	—	11.77 (22)		29)
2005	ブラジル	3.0 (56)	—	—		30)
2004 - 2006 2005	マリ	—	0.579 (34) 0.796 (49)	10.4 (42) 11.2 (50)	フランス在住者 (耐性率 0% ^{d, j)}) マリ在住者 (耐性率 0% ^{d, j)})	31)
2004 - 2006	コモロ諸島	—	0.93 (101)	6.6 (81)	耐性率 : DHA 1% ^{g)} 、Lmf 0% ^{j)}	32)
2005 - 2006	コンゴ	—	1.02 (110)	6.8 (91)	耐性率 : DHA 0% ^{g)} 、Lmf 0% ^{j)}	33)
2006 - 2007	パプアニューギニア	—	2.1 (30)	2.4 (25)	耐性率 : DHA 0% ^{g)} 、Lmf 0% ^{j)}	34)
2006 - 2008	ウガンダ	—	0.55 (212)	0.51 (200)		35)
2007	ベナン	—	3.1 (95)	9.3 (90)		36)
2007	マラウイ	10.4 (48)	5.8 (49)	71.5 (48)		37)
2008 - 2010	ブルキナファソ	—	0.8 (381)	25.1 (382)		38)
2008 - 2010	アフリカ、インド、タイ	—	1.3 (181)	7.3 (181)		39)
2008 - 2011	アフリカ	10.3 (28)	3.62 (28)	—		40)
2008 2009 2010 2011	ケニア	—	—	22.91 (11) ^{a)} 23.88 (51) ^{a)} 32.08 (50) ^{a)} 31.56 (52) ^{a)}		41)
2009 - 2010	カンボジア	—	9.0 (200)	7.4 (200)		42)
2009 - 2010	セネガル	—	1.6 (88)	21.3 (79)	耐性率 : DHA 0% ^{h)} 、Lmf 4% ⁱ⁾	43)
2009 - 2011	セネガル	—	2.9 (163)	22.9 (174)		44)
2010 - 2011	セネガル	—	3.6 (32)	9.8 (34)	耐性率 : DHA 0% ^{h)} 、Lmf 2.9% ⁱ⁾	45)
2010 - 2012	ブルキナファソ	—	1.2 (86)	1.4 (85)		46)
2010 - 2013	ウガンダ	—	1.4 (442)	3.0 (378)	耐性率 : DHA 8% ^{d)} 、Lmf 0% ^{k)}	47)
2010 2011 2012 2013	ケニア	—	5.87 (29) 16.3 (39) 14.38 (34) 7.2 (67)	—		48)
2011	ニジェール	—	2.9 (37)	7.1 (33)	耐性率 : DHA 0% ^{g)} 、Lmf 0% ^{j)}	49)
2011 - 2013	パプアニューギニア	5.7 (48)	5.2 (50)	1.5 (44)		50)
2013	セネガル	—	0.72 (18)	4.1 (18)	耐性率 : DHA 0% ^{h)} 、Lmf 0% ⁱ⁾	51)
2014	セネガル	—	1.8 (36)	6.8 (36)	耐性率 : DHA 2.8% ^{h)} 、Lmf 0% ⁱ⁾	52)

平均値、— : 未検討

a) 中央値、b) クロロキンに対する IC₅₀ が 100 nmol/L 超、c) Arm のカットオフ値 10 nmol/L、d) DHA のカットオフ値 10 nmol/L、e) DHA のカットオフ値 5 nmol/L、f) Arm のカットオフ値 10.5 nmol/L、g) DHA のカットオフ値 10.5 nmol/L、h) DHA のカットオフ値 12 nmol/L、i) Lmf のカットオフ値 115 nmol/L、j) Lmf のカットオフ値 150 nmol/L、k) Lmf のカットオフ値 50 nmol/L

文献 : 1) Bull World Health Organ 1994; 72: 729-35、2) Am J Trop Med Hyg 1993; 49: 301-7、3) Am J Trop Med Hyg 1995; 53: 388-91、4) Am J Trop Med Hyg 1997; 56: 315-7、5) Med Trop 1998; 58: 18-21、6) PLoS One 2013; 8: e69505、7) Am J Trop Med Hyg 1996; 55: 254-8、8) Br J Clin Pharmacol 2010; 49: 437-44、9) Am J Trop Med Hyg 1998; 58: 354-7、10) Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94: 537-44、11) Clin Inf Dis 2006; 42: 1570-7、12) Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 418-20、13) Parasitology 1998; 117: 541-5、14) J Antimicrob Chemother 2006; 57: 1093-9、15) Am J Trop Med Hyg 2007; 76: 20-6、16) Ann Trop Med Parasitol 2001; 95: 237-43、17) Wien Klin Wochenschr 2004; 116: 41-6、18) Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2180-8、19) Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 1426-9、20) Lancet 2005; 366: 1960-3、21) Malar J 2009; 12: 11、22) Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 288-98、23) PLoS One 2009; 6: e20212、24) Am J Trop Med Hyg 2007; 76: 1107-12、25) Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3343-9、26) Am J Trop Med Hyg 2007; 76: 245-50、27) Am J Trop Med Hyg 2010; 83: 1005-9、28) Trop Med Int Health 2007; 12: 353-62、29) Malar J 2007; 6: 81、30) Trop Med Int Health 2008; 13: 199-207、31) Int J Parasitol 2008; 38: 791-8、32) Am J Trop Med Hyg 2007; 77: 431-7、33) J Clin Microbiol 2006; 44: 2404-8、34) Trop Med Int Health 2010; 15: 342-9、35) Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 1200-6、36) Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 1-10、37) Acta Trop 2009; 111: 78-81、38) Malar J 2014; 13: 207、39) Malar J 2012; 11: 45、40) Malar J 2012; 11: 131、41) Plos One 2013; 8: e64299、42) Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 5831-40、43) Malar J 2011; 10: 310、44) Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 7032-40、45) Malar J 2013; 12: 107、46) Malar J 2015; 14: 251、47) Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 3018-30、48) Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 7540-7、49) Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 3415-9、50) Malar J 2015; 14: 37、51) Malar J 2015; 14: 60、52) Emerg Infect Dis 2016; 22: 841-5

また、マラリアの流行地域はアフリカ（特に中部アフリカ、西アフリカ、東アフリカ）、東南アジア、オセアニア及び南米の 5 つの地域に大別されるが、各地域における抗マラリア原虫活性の異同について、Arm の抗マラリア原虫活性は、中部アフリカ、西アフリカ、オセアニア、南米、一部を除く東南アジア及び東アフリカで差異は認められなかったが、カンボジア、マラウイ等ではその他の地域と比較して活性がやや低い傾向が認められた。Lmf の抗マラリア原虫活性は、中部アフリカ、西アフリカ及びオセア

ニアと比較して、マラウィやフランス領ギアナでは、情報が限られているものの活性が低い傾向が認められ、東南アジアでは一定した傾向は認められなかったものの、一部の地域（タイ）で活性の低下が認められる報告があることから、引き続き注意が必要と考える。

また、申請者は、本剤の耐性機序について以下のように説明している。

Arm 及び Lmf の *P. falciparum* に対する耐性機序に関する報告について、以下にその概要を示す。

P. falciparum が本剤に対する耐性を獲得するためには、複数の機序の耐性が同時に発生する必要があると考えられていることから（Trends Mol Med 2006; 12: 200-5）、Arm 及び Lmf の併用は、抗マラリア原虫活性の増強及び薬剤耐性獲得の抑制に有益であると考ええる。

- 本剤 4 回投与レジメン施行後に再燃した熱帯熱マラリア感染患者から分離した *P. falciparum* において、Pfmdr1（哺乳類 P-gp のオーソログ）の DNA コピー数が増加しており、*in vitro* において Lmf に対する感受性低下との関連性が認められた（Clin Inf Dis 2006; 42: 1570-7）。
- *P. falciparum* において、PfATP6 の A623E 及び S769N 変異、並びに Pfmdr1 の DNA コピー数の増加と、Arm に対する感受性低下の関連性が認められた（Malar J 2012; 11: 131）。
- K13 遺伝子（PfKelch13 遺伝子）²²⁾ のプロペラドメイン内に C580Y、R539T 又は Y493H 変異を有する *P. falciparum* について、*in vitro* において Arm によるマラリア原虫消失時間を遅延することが確認されている（Nature 2014; 505: 50-5、N Engl J Med 2014; 371: 411-23）。また、PfKelch13 の C580Y 又は R539T 変異によりホスファチジルイノシトール-3-キナーゼ（PfPI3K）との結合性が低下し、PfPI3K の分解が抑制されることで、ホスファチジルイノシトール 3-リン酸（PIP3）の産生が亢進することが報告されている。DHA は、PfPI3K に結合してキナーゼ活性を阻害し、PI3P の産生を強力に阻害すること、及び *P. falciparum* において PIP3 の産生を増加させることで Arm に対する感受性低下が認められた（Nature 2015; 520: 683-7）。

機構は、以下のように考える。

本申請において提出された試験成績を踏まえると、*P. falciparum* に対する Arm 及び Lmf、並びにその活性代謝物である DHA 及び desbutyl-Lmf の抗マラリア原虫活性は期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。また、1990 年代から 2010 年代までの期間で、*P. falciparum* に対する Arm 及び Lmf の抗マラリア原虫活性に顕著な経年変化は認められないものの、一部の地域で感受性の低下が認められていること、非熱帯熱マラリア原虫の本剤に対する耐性に関する情報は限られていること等から、製造販売後にはマラリア原虫に対する Arm 及び Lmf の感受性の推移及び耐性発現状況について引き続き情報収集する必要があると考える。

3.R.2 非熱帯熱マラリアに対する抗マラリア原虫活性について

機構は、非熱帯熱マラリア原虫（*P. vivax*、*P. ovale*、*P. malariae* 及び *P. knowlesi*）に対する Arm 及び Lmf の抗マラリア原虫活性及び作用機序について、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

マラリア原虫は宿主特異性が高く、ヒトマラリア原虫がげっ歯類、サル等に感染することは極めて稀であり、*P. vivax*、*P. ovale* 及び *P. malariae* について、*in vivo* 試験系は確立されておらず、これらの原虫

²²⁾ *P. falciparum* の PfPI3K と結合して、ユビキチン化を誘導し、PfPI3K の分解を促進する（Nature 2015; 520: 683-7）。

に対する *in vivo* 抗マラリア原虫活性に関する報告はない。また、*P. ovale* 及び *P. malariae* については、*in vitro* 試験系も確立されておらず、これらの原虫に対しては *in vitro* 抗マラリア原虫活性に関する報告もない。

P. vivax について、実験室株及び臨床分離株に対する Arm、artemisinin 及び Lmf の *in vitro* 抗マラリア原虫活性は表 11 のとおりであり、*P. falciparum* 臨床分離株に対する artemisinin 及び Lmf の抗マラリア原虫活性（3.1.1.1 参照）と比較して、大きな差異は認められなかった。

表 11 *P. vivax* に対する各種薬剤の抗マラリア原虫活性

分離地域（分離年）	株数	薬剤	IC ₅₀ (nmol/L)	文献
実験室株（－）	3	Arm	1.7	1)
タイ（2003）	45	artemisinin	32.6	2)
タイ（2004）	43		8.7	3)
タイ（2001）	21	Lmf	12	4)
タイ（2001）	53		17.6	5)
インドネシア（2004）	54		19.3	6)

平均値

1) Exp Parasitol 2006;113:197-200、2) Wien Klin Wochenschr 2006;118:62-9、3) Wien Klin Wochenschr 2007;119:76-82、4) Wien Klin Wochenschr 2003;115:50-4、5) Wien Klin Wochenschr 2004;116:47-52、6) Antimicrob Agents Chemother 2008;52:1040-5

P. knowlesi について、*P. knowlesi* 感染アカゲザルを用いた試験で、Arm/Lmf 併用時に 48.0～56.0 時間で血中マラリア原虫が完全消失したことから（3.1.2.2 参照）、*P. knowlesi* に対する本剤の抗マラリア原虫活性が確認されている。

P. cynomolgi について、*P. cynomolgi*²³⁾ 感染アカゲザルを用いた試験において、artemisinin（水懸濁液：30 mg/kg 又は 100 mg/kg 7 日間、ピーナッツ油溶媒：2.5 mg/kg 7 日間、5、10 又は 20 mg/kg 3 又は 7 日間）を筋肉内投与すると、水懸濁液 100 mg/kg 7 日間及びピーナッツ油溶媒 20 mg/kg 3 日間又は 10 mg/kg 7 日間投与群では最終投与 50 日後に再発は認められなかったが、それ以下の用量での投与群では再発²⁴⁾ が認められたことから（Trans R Soc Trop Med Hyg 1989; 83: 56-7）、artemisinin はヒプノゾイトには作用しないと考えられる。以上のことから、Arm、artemisinin 及び Lmf は赤血球内の *P. vivax* に対して抗マラリア原虫活性を発揮し、artemisinin 誘導体である Arm は、artemisinin と同様に *P. vivax* のヒプノゾイトに作用しないと考える。

また、*P. falciparum* 以外のヒトマラリア原虫（*P. vivax*、*P. ovale*、*P. malariae* 及び *P. knowlesi*）に対する Arm 及び Lmf の作用機序に関する報告はない。しかしながら、*P. falciparum* に対する Arm の作用機序の一つとして、Arm 内のエンドペルオキシド架橋構造が、マラリア原虫により消化されたヘモグロビン由来のヘム鉄と反応することで炭素中心ラジカルが産生し、抗マラリア原虫活性を発揮すると考えられているが（3.1.4.1 参照）、ヘモグロビンの消化は *P. falciparum* 以外のマラリア原虫にも認められる事象である。また、Lmf の作用機序は、ヘムの重合阻害と考えられているが（3.1.4.2 参照）、ヘムの重合は、*P. falciparum* 以外のマラリア原虫にも認められる事象である。したがって、Arm 及び Lmf は、*P. falciparum* 以外のヒトマラリア原虫に対しても *P. falciparum* と同様の作用機序により抗マラリア原虫活性を発揮すると考えられる。

機構は、以下のように考える。

²³⁾ *P. vivax* は、サルマラリア原虫である *P. cynomolgi* がヒトへの感染能力を獲得し、サルへの感染能力が消失したヒトマラリア原虫である。*P. vivax* 及び *P. cynomolgi* はいずれも肝臓内でヒプノゾイトを形成する（Nat Genet 2012; 44: 1051-5）。

²⁴⁾ 血中のマラリア原虫が完全に消失した後、肝臓に残存したヒプノゾイトが再度活性化し、マラリア症状が再度発現した状態。

非熱帯熱ヒトマラリア原虫 (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* 及び *P. knowlesi*) に対する Arm 及び Lmf の抗マラリア原虫活性のうち、*P. vivax* に対する Arm 及び Lmf の抗マラリア原虫活性は、*P. falciparum* に対する artemisinin 及び Lmf の抗マラリア原虫活性に大きな差異は認められなかったこと等から、一定の抗マラリア原虫活性が期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。また、*P. knowlesi* に対する Arm 及び Lmf の抗マラリア原虫活性の情報は限定的であり、*P. ovale* 及び *P. malariae* に対する情報は得られていないものの、Arm 及び Lmf のマラリア原虫に対する作用機序を踏まえると、ヒプノゾイト形成期のマラリア原虫に対しては本剤の抗マラリア原虫活性は期待できないが、赤血球サイクルのマラリア原虫に対する本剤の抗マラリア原虫活性は期待できる可能性があると考ええる。

ただし、非熱帯熱ヒトマラリア原虫に関して得られている情報は限定的であることから、製造販売後に、非熱帯熱ヒトマラリア原虫に対する本剤の抗マラリア原虫活性及び作用機序について、引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

なお、*P. falciparum* 及び非熱帯熱マラリア原虫 (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* 及び *P. knowlesi*) に対する本剤の有効性については、7.R.3.2 に記載する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、イヌ、サル及びウサギに Arm (^3H 若しくは ^{14}C 標識体又は非標識体) 及び Lmf (^{14}C 標識体又は非標識体) をそれぞれ単独又は併用投与したときの PK が検討された。

生体試料中の Arm 又は Lmf の濃度測定には、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 [定量下限 Arm 及び DHA : 5 又は 20 ng/mL、Lmf : 0.1 µg/mL]、生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法が用いられた。

4.1 吸収 (Arm)

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

ラット (雄各 3 例) に Arm の ^3H 標識体、イヌ (雄各 2 例) に Arm の ^{14}C 標識体を Lmf 併用下で単回静脈内又は経口投与したときの血漿中又は血液中放射能濃度に関する PK パラメータは、表 12 のとおりであった。

ラットでは検討された用量範囲において、放射能の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は用量比を下回って上昇した。なお、ラット (雄) に Arm 10 mg を単回静脈内又は経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは 19.7%であることが報告されている (J Pharm Pharmacol 1998; 50: 173-82)。

表 12 Arm の ^3H 又は ^{14}C 標識体の単回静脈内又は経口投与時の放射能の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)		例数	食餌	測定 試料	$C_{\max}$ (µg eq./mL)	$t_{\max}^{\text{a)}}$ (h)	AUC_{0-24} (µg eq.·h/L)	AUC_{0-t} (µg eq.·h/mL)
		Arm	Lmf							
ラット	静脈内	1.43	8.57	3	絶食	血液	1.21 ± 0.11	0.1	9.65 ± 1.15	22.2 ± 2.01 ^{b)}
						血漿	1.48 ± 0.14	0.1	11.4 ± 1.67	20.3 ± 2.41 ^{b)}
	経口	2.86	17.14	3	絶食	血液	0.92 ± 0.53	0.5 [0.3 - 1]	9.56 ± 0.75	24.4 ± 0.49 ^{b)}
						血漿	1.10 ± 0.62	0.5 [0.3 - 0.5]	9.10 ± 0.49	17.8 ± 0.72 ^{b)}
		14.29	85.71	3	非絶食	血液	3.60 ± 0.38	1 [0.5 - 1]	42.2 ± 8.70	104 ± 32.6 ^{b)}
イヌ	静脈内	1.43	8.57	2	非絶食	血液	21.6 ± 9.75	1 [1 - 1]	303 ± 94.0	948 ± 138 ^{b)}
						血漿	21.6 ± 9.75	1 [1 - 1]	303 ± 94.0	948 ± 138 ^{b)}
	経口	2.86	17.14	2	非絶食	血液	1.15, 1.26	0.3, 0.5	—	31.8, 30.1 ^{c)}
						血漿	2.12, 2.27	0.3, 0.3	—	40.8, 41.4 ^{c)}
		28.6	171.4	2	非絶食	血液	1.81, 3.03	1, 2	—	37.5, 38.5 ^{c)}
						血漿	3.14, 4.77	1, 2	—	45.1, 45.1 ^{c)}
						血液	7.24, 14.5	2, 4	—	271, 368 ^{c)}
						血漿	11.8, 21.2	2, 4	—	292, 409 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差 (2 例の検討では個々の値)、— : 算出せず、a) 中央値 [範囲]、b) AUC_{0-144} 、c) AUC_{0-168}

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.7.3-2、4.2.3.7.7-5）

ラット（雌雄各 2 例/時点）に Arm 及び Lmf を 1 日 1 回反復経口投与、又はイヌ（雄 3 又は 6 例）に Arm 単独又は Arm 及び Lmf を 1 日 1 回反復経口投与したときの Arm 及びその代謝物である DHA の PK パラメータは表 13 のとおりであった。

ラットにおいて、投与初日の Arm 及び DHA の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、雌雄ともに、用量比を上回って増加した。投与初日と比較して、投与 14 日目における Arm 及び DHA の C_{max} 及び AUC_{0-24} は低値を示した。当該要因について、代謝酵素である CYP3A を自己誘導（4.5.1 参照）したことに起因すると考える、と申請者は説明している。なお、Arm の C_{max} 及び AUC_{0-24} について、雄と比較して雌で高値を示す傾向が認められたが、DHA の C_{max} 及び AUC_{0-24} については、一貫した性差は認められなかった。

また、イヌにおいても、Arm 及び DHA の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、反復投与により低下した。

表 13 Arm 反復経口投与時の PK パラメータ

動物種	測定対象	投与量 (mg/kg)		測定日 (日)	例数	C_{max} (ng/mL)		t_{max} (h)		AUC_{0-24} (ng·h/L)	
		Arm	Lmf			雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	Arm	2.86	17.14	1	雌雄各 2/時点	107	130	0.5	0.5	104	309
				3	雌雄各 2/時点	132	174	0.5	1	203	240
				14	雌雄各 2/時点	38.5	122	0.5	0.5	30	177
		28.6	171.4	1	雌雄各 2/時点	815	3,220	1	1	3,417	16,990
				3	雌雄各 2/時点	635	1,250	0.5	1	700	2,982
				14	雌雄各 2/時点	65.2	402	0.5	1	198	1,243
	DHA	2.86	17.14	1	雌雄各 2/時点	194	83.5	0.5	1	234	206
				3	雌雄各 2/時点	87.3	96.7	1	1	174	115
				14	雌雄各 2/時点	57.5	82.3	0.5	1	45	87
		28.6	171.4	1	雌雄各 2/時点	2,630	1,390	2	2	12,103	7,160
				3	雌雄各 2/時点	435	1,400	0.5	1	1,080	4,384
				14	雌雄各 2/時点	141	592	1	1	365	2,038
イヌ ^{b)}	Arm	600/300 ^{b)}	—	1	雄 6	3,358 ± 1,666	—	2.3 ± 0.8	—	22,479 ± 12,729	—
				3	雄 6	130 ± 131	—	1.8 ± 0.6	—	602 ± 448	—
				7	雄 3	49 ± 28	—	0.8 ± 0.3	—	73 ± 28	—
		143	857.1	1	雄 6	486 ± 587	—	1.2 ± 0.7	—	1,294 ± 1,936	—
				3	雄 6	29 ± 11	—	1.0 ± 0.8	—	52 ± 28	—
				7	雄 3	18 ± 8	—	0.3 ± 0.1	—	16 ± 5	—
	DHA	600/300 ^{a)}	—	1	雄 6	2,572 ± 606	—	1.7 ± 0.5	—	13,375 ± 5,570	—
				3	雄 6	609 ± 624	—	1.7 ± 0.8	—	1,389 ± 1,374	—
				7	雄 3	186 ± 48	—	1.0 ± 0.0	—	186 ± 48	—
		143	857.1	1	雄 6	1,027 ± 579	—	1.3 ± 0.6	—	2,253 ± 1,848	—
				3	雄 6	187 ± 175	—	0.50 ± 0.0	—	363 ± 396	—
				7	雄 3	9 ± 3	—	0.50 ± 0.0	—	7 ± 4	—

平均値 ± 標準偏差、—：未検討、a) 投与 1 日目は 600 mg/kg、投与 2 日目以降は 300 mg/kg

4.2 分布 (Arm)

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.2-1)

アルビノラット (雄 3~4 例/時点) に Arm の ^3H 標識体 2.86 mg/kg 及び Lmf 17.14 mg/kg を単回経口又は 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの放射能の組織分布が検討された。単回投与 30 分後において、放射能は全身に広く分布し、放射能濃度は消化管 (食道、胃及び小腸)、肝臓及び腎臓で高値を示し、投与 168 時間後においても、多くの組織で放射能が検出された。また、反復投与時のいずれの組織においても、最終投与 24 時後の放射能濃度は、単回投与 24 時間後と比較して高値を示し、血液、脳及び小腸における放射能濃度は、単回投与 24 時間後と比較して約 5 倍高値を示した。

有色ラット (雄 3 例/時点) に Arm の ^{14}C 標識体 2.86 mg/kg 及び Lmf 17.14 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の組織分布が検討された。その結果、メラニン含有組織である眼における放射能の蓄積は認められなかったことから、Arm のメラニン親和性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.2.2 血清及び血漿タンパク結合、並びに血球移行性 (CTD 4.2.2.3-1)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに、Arm の ^{14}C 標識体 1 又は 10 $\mu\text{g/mL}$ を添加したときの血清タンパク結合率はそれぞれ、マウスで 98.3 及び 98.4、ラットで 97.3 及び 97.3、ウサギで 97.1 及び 97.2、イヌで 97.1 及び 97.3、並びにサルで 96.0 及び 96.2%であり、いずれの動物種においても濃度によらず同程度であった。

ヒトの血液に、Arm の ^{14}C 標識体 0.323~10 $\mu\text{g/mL}$ を添加したときの Arm の血清タンパク結合率が検討された。その結果、Arm の血清タンパク結合率はそれぞれ 97.9~98.6%であった。また、Arm の ^{14}C 標識体 0.5 $\mu\text{g/mL}$ を用いて赤血球分配法により検討した結果、Arm の血漿タンパク結合率は 95.4%であり、血液中の Arm は主に α_1 -酸性糖タンパク (約 33%)、及び血清アルブミン (約 17%) に結合し、血球移行率は約 11%と推定された。なお、DHA の血漿タンパク結合率は 47~76%と報告されている (Clin. Pharmacol Therapeut 1994; 55: 166)。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-4、4.2.2.3-8)

妊娠 13 日のラット (3 例/時点) に Arm の ^3H 標識体 4.29 mg/kg 及び Lmf 25.71 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 0.5~24 時間後における母動物に対する胎児の血液中放射能濃度の比は、0.34~0.74 であった。

妊娠 17 日のウサギ (2 例) に Arm の ^{14}C 標識体 25 mg/kg 及び Lmf 150 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後における母動物に対する胎児の血液中放射能濃度の比は、0.5 及び 1.0 (個々の値) であった。

以上より、Arm は胎盤を通過し、胎児に移行することが示唆された。

4.3 代謝 (Arm)

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 及び 4.3.3 項での検討結果より、Arm の主な代謝経路は、水酸化、O-脱メチル化及びグルクロン酸抱合と推定された。なお、DHA は、UGT1A9 及び 2B7 により、 α -DHA-glucuronide に代謝されることが報告されている (Drug Metab Dispos 2002; 30: 1005-12)。

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-4、4.2.2.4-5)

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝 S12 画分を用いて、Arm の代謝物が検討された結果、主な代謝物として O-脱メチル体である DHA が検出された。

ヒトにおける Arm の代謝に関与する CYP 分子種を検討することを目的として、以下の検討が行われた。当該検討結果から、ヒトにおける Arm の代謝には、主に CYP3A が関与することが示唆された。

- Arm の ^3H 標識体 $50\text{ }\mu\text{mol/L}$ をヒト肝ミクロソームと 37°C で 20 分間インキュベートした際の各ドナーにおける Arm の代謝活性と、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A 及び 4A9/11) の指標活性との関連を検討した結果、Arm の代謝活性と CYP3A 及び 2B6 の指標活性との間に関連が認められた。
- Arm の ^3H 標識体 $20\text{ }\mu\text{mol/L}$ を遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5 及び 4A11) と 37°C で 60 分間インキュベートした結果、Arm は CYP1A1、1A2、2B6 及び 3A4 及び 3A5 発現系において代謝された。
- CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール ($2\text{ }\mu\text{mol/L}$) 存在下において、Arm の ^3H 標識体 $50\text{ }\mu\text{mol/L}$ をヒト肝ミクロソームと 37°C で 20 分間インキュベートした結果、Arm の代謝は 79.3%阻害された。

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.2-1)²⁵⁾

ラット (雄 3 例) に Arm の ^3H 標識体 2.86 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討された。投与 24 時間後、血漿中には、未変化体 (4.4%)、及び代謝物として、P52.5、P57.5 (それぞれ投与放射能の 8.0、2.7%) 等が認められた。投与 96 時間後までの尿及び糞中には、未変化体はほとんど認められず (投与放射能の 0 及び 0.1%)、P52.5 (投与放射能の 2.5 及び 1.2%) 等が認められた。

胆管カニューレ処置をしたラット (雄 3 例) に Arm の ^3H 標識体 2.86 mg/kg を単回経口投与した結果、投与 72 時間後までの胆汁中には主に P52.5 が認められた (投与放射能の約 26%)。

イヌ (雄 2 例) に Arm の ^{14}C 標識体 28.6 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿及び糞中代謝物が検討された。投与 8 時間後、血漿中には、未変化体 (0.6%)、及び代謝物として、P33.0、P57.5、P72.0 等が認められた (投与放射能の 5.4、9.4、2.7%)。投与 96 時間後までの尿及び糞中において、未変化体はほとんど認められず (投与放射能の 0.1 及び 0.2%)、尿中代謝物として P33.0、P57.5 (投与放射能の 2.7、7.9%) 等が認められた。

4.4 排泄 (Arm)

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

ラット (雄 3 例) に Arm の ^3H 標識体 142.86 mg/kg 及び Lmf 857.14 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の 65.5 及び 32.8%であった。

イヌ (雄 2 例) に Arm の ^{14}C 標識体 28.6 mg/kg 及び Lmf 171.4 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の 57.2 及び 37.3%であった。

胆管カニューレ処置したラット (雄 3 例) に、Arm の標識体 2.86 mg/kg 及び Lmf 17.14 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの放射能の尿、胆汁及び糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の 27.9、58.5 及び 7.6%であった。

²⁵⁾ 本項に記載した代謝物は、次のとおりである。P33.0 : $3\beta,9\beta$ -dihydroxy-deoxyartemisinin-9-O-glucuronide、P52.5 : 9α -hydroxy-artemether-9-O-glucuronide、P57.5 : 3β -hydroxy-deoxyartemisinin-deoxyartemether-3-O-glucuronide、P72.0 : 3β -hydroxy-deoxyartemether-3-O-glucuronide

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-4、4.2.2.3-8)

Arm の乳汁中排泄については検討されていないが、妊娠 13 日のラット及び妊娠 17 日のウサギに Arm の ^{14}C 標識体を単回経口投与したとき、投与 24 時間後において、乳腺中に放射能が認められたことから、Arm 又はその代謝物は、乳汁中に排泄される可能性があると考え、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用 (Arm)

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.4-8、4.2.2.4-10)

CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A 及び 4A9/11) に対する Arm (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が、ヒト肝ミクロソームを用いて検討された。その結果、Arm は CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A の基質の代謝を阻害した (K_i 値はそれぞれ 100 超、100 超、38.4 及び 48.5 $\mu\text{mol/L}$)。急性熱帯熱マラリア患者に Arm 20 mg を経口投与した際の Arm の $C_{\max}$ [0.623 $\mu\text{mol/L}$ (186 ng/mL)、6.2.2.4 参照] を踏まえると、臨床使用時において、Arm による CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。なお、臨床試験において、CYP3A の基質であるキニーネ及びメフロキンの曝露量に対して Arm は影響を及ぼさないことが示されている (6.2.4.2 及び 6.2.4.3 参照)。

CYP 分子種 (CYP2B6 及び 3A) に対する DHA (125 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が、ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系を用いて検討された結果、DHA は CYP2B6 及び 3A に対して明確な阻害作用を示さなかったことが報告されている (Drug Metab Dispos 2012; 40: 1757-64)。

ヒト肝細胞を Arm 0.025~2.5 $\mu\text{mol/L}$ 及び DHA 0.07~7 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で 48 時間インキュベートし、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A) の発現量及び酵素活性を指標として誘導作用が検討された。その結果、Arm 及び DHA は、検討された濃度範囲において、いずれの CYP 分子種に対しても誘導作用を示さなかった。一方、CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) 及び UGT 分子種 (UGT1A9 及び 2B7) に対する DHA の誘導作用がヒト肝細胞を用いて検討された結果、DHA 10 $\mu\text{mol/L}$ により CYP2B6 及び 3A の活性並びに mRNA 発現量が上昇することが報告されている (Drug Metab Dispos 2012; 40: 1757-64)。以上の知見及び急性熱帯熱マラリア患者に Arm 20 mg を経口投与した際の Arm 及び DHA の $C_{\max}$ [0.623 $\mu\text{mol/L}$ (186 ng/mL) 及び 0.72 $\mu\text{mol/L}$ (205 ng/mL)、6.2.2.4 参照] を踏まえると、臨床使用時において、Arm 及び DHA による CYP2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.5.2 薬物トランスポーター阻害作用及び誘導作用 (CTD 4.3-28²⁶⁾、CTD 4.3-29²⁷⁾)

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞における P-gp を介した Rhodamine 123 (5 $\mu\text{mol/L}$) の輸送は、Arm (1 mmol/L) により阻害されなかった。

ヒト肝細胞を DHA 1~50 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で 3 日間インキュベートした結果、P-gp、MRP1 及び MRP2 の発現量に対する DHA の誘導作用は認められなかった。

²⁶⁾ Am J Trop Med Hyg 2012; 87: 64-9

²⁷⁾ Drug Metab Dispos 2012; 40: 1757-64

4.6 吸収 (Lmf)

4.6.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-4、4.2.2.2-5)

ラット及びイヌ (雄各 3 例及び雄各 2 例) に Lmf の ^{14}C 標識体を Arm 併用下で単回投与したときの血漿中又は血液中の放射能及び Lmf の PK パラメータは、表 14 及び表 15 のとおりであった。

ラットに Lmf の ^{14}C 標識体 17.14~857.1 mg/kg を経口投与した際の放射能の AUC_{0-144} を基に算出した吸収率は 0.9~19.0%であった。

イヌに Lmf の ^{14}C 標識体 17.14 mg/kg を経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは 8.0~24.0%であった。

また、サル (雌 3 例) に Arm/Lmf 50/300 mg/kg (カプセル剤) を単回経口投与したときの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-120} は、それぞれ $5.3 \pm 0.96 \mu\text{g/mL}$ 及び $102 \pm 32.1 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

表 14 Lmf の ^{14}C 標識体を単回投与時の放射能の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)		例数	食餌	測定 試料	$C_{\max}$ ($\mu\text{g eq./mL}$)	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	AUC_{0-144} ($\mu\text{g eq.} \cdot \text{h/mL}$)
		Arm	Lmf						
ラット	静脈内	0.14	0.86	3	絶食	血液	3.07 ± 1.59	0.08	22.5 ± 4.26
						血漿	4.28 ± 2.94	0.08	31.4 ± 6.52
	経口	2.86	17.14	3	絶食	血液	1.48 ± 0.44	2 [1 - 4]	25.8 ± 7.22
						血漿	2.31 ± 0.71	2 [1 - 4]	36.4 ± 10.1
				3	非絶食	血液	4.17 ± 1.44	4 [2 - 4]	$65.1 \pm 21.6^{\text{b)}$
						血漿	6.13 ± 1.86	2 [2 - 4]	89.9 ± 26.6
		14.29	85.71	3	非絶食	血液	8.63 ± 0.71	4 [4 - 8]	173 ± 34.8
						血漿	12.6 ± 1.22	4 [4 - 4]	220 ± 29.8
		142.9	857.1	3	非絶食	血液	9.77 ± 2.69	24 [4 - 24]	367 ± 121
						血漿	13.1 ± 3.12	24 [4 - 24]	404 ± 140
イヌ	静脈内	0.14	0.86	2	非絶食	血液	1.77, 2.86	0.08	15.2, 16.3 ^{c)}
						血漿	2.26, 2.30	0.08	26.7, 27.2 ^{c)}
	経口	2.86	17.14	2	絶食	血液	3.01, 6.29	2, 4	24.4, 45.2 ^{c)}
						血漿	5.64, 11.2	2, 4	38.6, 77.2 ^{c)}
				2	非絶食	血液	3.06, 5.11	2, 2	17.2, 54.0 ^{c)}
						血漿	6.28, 12.0	2, 2	39.0, 131 ^{c)}

平均値 $\pm$ 標準偏差 (2 例の検討では個々の値)、a) 中央値 [範囲]、b) AUC_{0-48} 、c) AUC_{0-168}

表 15 Lmf の ^{14}C 標識体を単回投与時の Lmf の PK パラメータ (イヌ)

投与経路	投与量 (mg/kg)		例数	食餌	$C_{\max}$ ($\mu\text{g eq./mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-168} ($\mu\text{g eq.} \cdot \text{h/mL}$)
	Arm	Lmf					
静脈内	0.14	0.86	2	非絶食	2.14, 2.88	0.08, 2	17.7, 19.8
経口	2.86	17.14	2	絶食	5.29, 13.0	2, 4	40.7, 68.2
			2	非絶食	6.10, 11.1	2, 2	35.0, 86.7

個々の値

4.6.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-4、4.2.3.2-7、4.2.3.2-8)

ラット及びイヌ (雌雄各 2 例/時点及び雌雄各 3 例) に Lmf 単独又は Arm との併用で 1 日 1 回 13 週間反復経口投与したときの Lmf の PK パラメータは、表 16 のとおりであった。

ラットでは、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は用量比を下回って増加し、反復投与による $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} の増加は認められなかった。なお、投与初日に、Lmf の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} に明確な性差は認められなかったものの、投与 87 日目に、雄と比較して雌で高値を示す傾向が認められた。

イヌでは、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は用量比を下回って増加し、反復投与により $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} が増加する傾向が認められた。

表 16 Lmf 反復経口投与時の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)		測定日 (日)	例数	C _{max} (μg/mL)		t _{max} ^{a)} (h)		AUC ₀₋₂₄ (μg·h/L)	
	Arm	Lmf			雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	—	100	1	雌雄各 2/ 時点	17.9	18.5	8	8	282	285
			87	雌雄各 2/ 時点	11.2	24.7	2	8	180	445
	—	300	1	雌雄各 2/ 時点	25.4	26.7	4	4	483	425
			87	雌雄各 2/ 時点	14.4	25.1	0	4	263	491
	—	1000	1	雌雄各 2/ 時点	28.6	42.5	8	8	475	747
			87	雌雄各 2/ 時点	26.0	38.6	24	8	385	768
イヌ ^{b)}	—	60	71	雌雄各 3	6.61 ± 7.33	5.23 ± 3.61	4 [2 - 24]	2 [0 - 24]	97.1 ± 101	48.6 ± 24.6
	—	200	71	雌雄各 3	17.2 ± 8.24	12.3 ± 11.2	0 [0 - 24]	0 [0 - 8]	224 ± 137	136 ± 103
	—	600	71	雌雄各 3	21.6 ± 10.3	25.5 ± 2.14	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	224 ± 86.3	270 ± 37.8
	2.86	17.1	1	雌雄各 3	2.00 ± 0.93	2.86 ± 1.81	24 [24 - 24]	8 [4 - 24]	19.7 ± 13.4	39.7 ± 24.0
			89	雌雄各 3	6.15 ± 4.46	6.03 ± 5.33	1 [0 - 2]	4 [0 - 8]	86.3 ± 69.5	94.7 ± 78.7
	8.57	51.4	1	雌雄各 3	7.71 ± 6.59	6.65 ± 2.11	24 [8 - 24]	8 [4 - 8]	100 ± 101	112 ± 43.9
			89	雌雄各 3	12.5 ± 6.15	18.3 ± 3.76	2 [0 - 8]	8 [0 - 8]	233 ± 133	334 ± 52.0
	28.6	171.4	1	雌雄各 3	7.82 ± 5.66	9.51 ± 6.01	24 [8 - 24]	8 [4 - 8]	98.3 ± 88.6	136 ± 90.6
			89	雌雄各 3	15.8 ± 12.4	15.6 ± 4.34	0 [0 - 8]	8 [0 - 24]	230 ± 250	286 ± 103

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 [範囲]、b) カプセル剤として投与

4.6.3 *in vitro* における膜透過性

Caco-2 細胞株における Lmf 10 μmol/L の efflux 比は 0.7 であったことから、Lmf は受動的に膜透過することが示唆された。

4.7 分布 (Lmf)

4.7.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.2-4)

アルビノラット (雄 3 例) に Lmf の ¹⁴C 標識体 17.14 mg/kg 及び Arm 2.86 mg/kg を単回経口投与又は 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの放射能の組織分布が全身オートラジオグラフィーにより検討された。単回投与 3 時間後において、放射能濃度は胃、腸間膜リンパ節、肝臓及び副腎で高値を示し、投与 168 時間後においても、多くの組織で放射能は検出された。反復投与時では、いずれの組織においても、最終投与 24 時間後の放射能濃度は単回投与 24 時間後と比較して高値を示し、腋窩リンパ節、胸腺、白色脂肪、褐色脂肪及び精巣における放射能濃度は、単回投与 24 時間後の放射能濃度と比較して 15 倍以上の高値を示した。

有色ラット (雄 1 例/時点) に Lmf の ¹⁴C 標識体 0.86 mg/kg 及び Arm 0.14 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の組織分布が検討された。その結果、メラニン含有組織である眼において放射能の蓄積は認められなかったことから、Lmf のメラニン親和性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.7.2 血清及び血漿タンパク結合、並びに血球移行性 (CTD 4.2.2.3-2)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに、Lmf の ¹⁴C 標識体 10 μg/mL を添加したときの血清タンパク結合率は、いずれの動物種においても、99%超であった。

ヒトの血液に、Lmf の ¹⁴C 標識体 1 及び 10 μg/mL を添加したときの血清タンパク結合率は、いずれも 99.9%であった。また、Lmf の ¹⁴C 標識体 1 μg/mL を用いて赤血球分配法により検討した結果、Lmf 血漿タンパク結合率は 99.7%であり、血液中の Lmf は主に高比重リポタンパク (77.1%) に結合し、血球移行率は 8.2%であることが推定された。

4.7.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-5、4.2.2.3-6)

妊娠 13 日のラット (3 例/時点) に Lmf の ^{14}C 標識体 25.7 mg/kg 及び Arm 4.3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1~24 時間後における母動物に対する胎児の血液中放射能濃度の比は、0.004~0.262 であった。

妊娠 17 日のウサギ (2 例) に Lmf の ^{14}C 標識体 150 mg/kg 及び非標識の Arm 25 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後における母動物に対する胎児の血液中放射能濃度の比は、0.02 及び 0.03 (個別値) であった。

以上より、Lmf は胎盤を通過し、胎児に移行することが示唆された。

4.8 代謝 (Lmf)

4.8.1 推定代謝経路

4.8.2 項での検討結果より、Lmf の主な代謝経路は、図 2 のとおりと推定された。

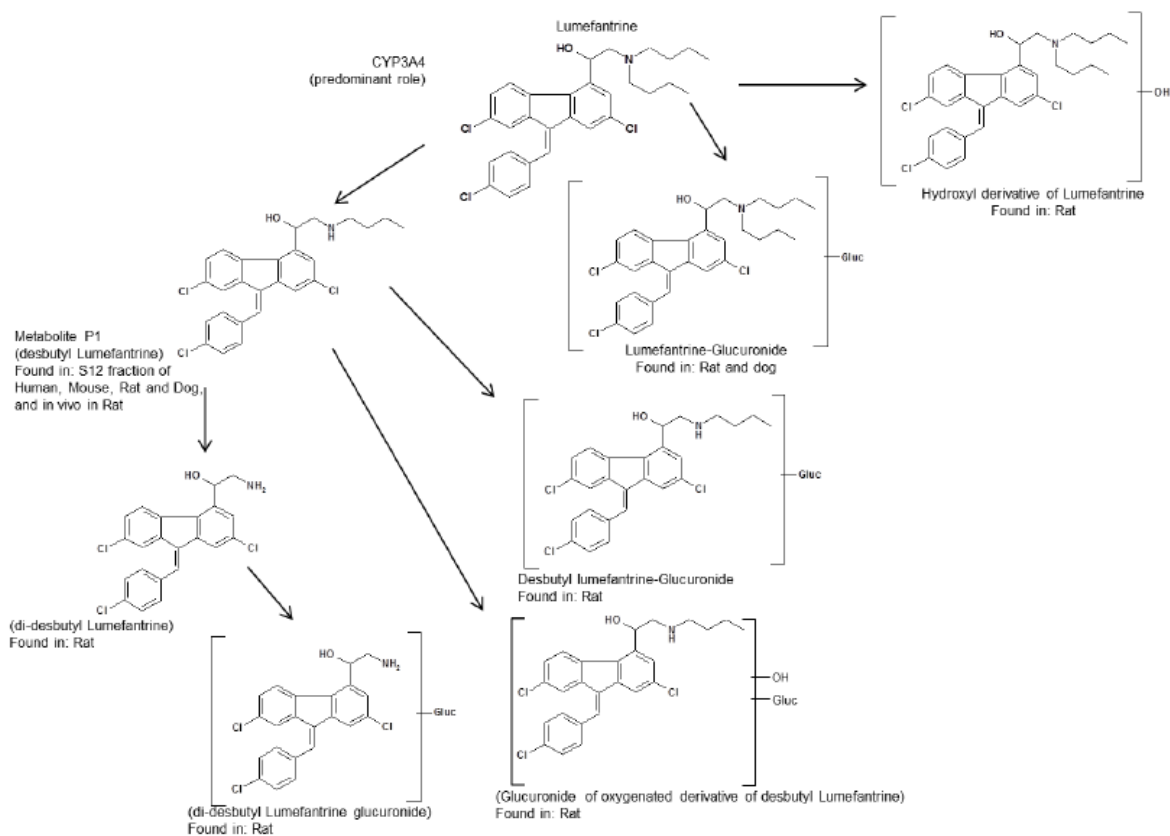


図 2 Lmf の推定代謝経路

4.8.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-6、4.2.2.4-7)

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝 S12 画分を用いて、Lmf の代謝物が検討された結果、いずれの動物種においても主に未変化体が検出され、主な代謝物として *N*-desbutyl-Lmf が検出された。

ヒトにおける Lmf の代謝に関与する CYP 分子種を検討することを目的として、以下の検討が行われた。当該検討結果より、ヒトにおける Lmf の代謝には、主に CYP3A が関与することが示唆された。

- Lmf の ^{14}C 標識体 $50\text{ }\mu\text{mol/L}$ をヒト肝ミクロソームと 37°C で 20 分間インキュベートした際の各ドナーにおける Lmf の代謝速度と、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A 及び 4A9/11) の指標活性との関連を検討した結果、Lmf の代謝速度と CYP3A の指標活性との間に関連が認められた。Lmf の ^{14}C 標識体 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ を遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (CYP2C19、2D6、3A4 及び 3A5) と 37°C で 30 分間インキュベートした結果、Lmf は CYP3A4 及び 3A5 発現系において代謝された。
- CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール ($1\text{ }\mu\text{mol/L}$) 存在下において、Lmf の ^{14}C 標識体 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ をヒト肝ミクロソームと 37°C で 180 分間インキュベートした結果、Lmf の代謝は 90%以上、阻害された。

4.8.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-2)

ラット及びイヌに Lmf の ^{14}C 標識体 0.86 mg/kg を単回静脈内投与したときの糞中代謝物が検討された。投与 72 時間後までの糞中には未変化体、*N*-desbutyl-Lmf、並びに Lmf 及び *N*-desbutyl-Lmf のグルクロン酸抱合体が認められた。

4.9 排泄 (Lmf)

4.9.1 尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-4)

ラット (雄 3 例) に Lmf の ^{14}C 標識体 857.14 mg/kg 及び Arm 142.86 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の 0.33 及び 95.5%であった。

イヌ (雄 2 例) に Lmf の ^{14}C 標識体 17.14 mg/kg 及び Arm 2.86 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の 0.68 及び 85.8%であった。

胆管カニューレ処置したラット (雄 4 例) に、Lmf の ^{14}C 標識体 17.14 mg/kg 及び Arm 2.86 mg/kg を単回経口投与したときの投与 72 時間後までの放射能の尿、胆汁及び糞中排泄率は、それぞれ投与放射能の 0.20、0.32 及び 94.5%であった。

4.9.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-5、4.2.2.3-6)

Lmf の乳汁中排泄については検討されていないが、妊娠ラット及び妊娠ウサギに Lmf の ^{14}C 標識体を単回経口投与したとき、投与 24 時間後において、乳腺中に放射能が認められたことから、Lmf 又はその代謝物は、乳汁中に排泄されると考える、と申請者は説明している。

4.10 薬物動態学的相互作用 (Lmf)

4.10.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.4-9、4.2.2.4-10)

CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A 及び 4A9/11) に対する Lmf ($0.05\sim 2.0\text{ }\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が、ヒト肝ミクロソームを用いて検討された。その結果、Lmf は CYP2D6 の基質の代謝を阻害し (Ki 値 $0.997\text{ }\mu\text{mol/L}$)、その他の CYP 分子種に対しては、検討された濃度範囲では阻害作用は示されなかった。以上の結果及び急性熱帯熱マラリア患者に Lmf 480 mg を経口投与した際の Lmf の C_{max} [$11\text{ }\mu\text{mol/L}$ ($5.72\text{ }\mu\text{g/mL}$)、6.2.2.5 参照] を踏まえると、臨床使用時において、Lmf による CYP2D6 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性がある、と申請者は説明している。

ヒト肝細胞を Lmf 2～200 $\mu\text{mol/L}$ 存在下で 48 時間インキュベートし、CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A）の発現量及び酵素活性を指標として誘導作用が検討された結果、Lmf は、検討された用量において、いずれの CYP 分子種に対しても誘導作用は示されなかった。

4.10.2 薬物トランスポーター阻害作用（CTD 4.3-29²⁸⁾）

Caco-2 細胞を用いて P-gp を介したジゴキシンの輸送に対する Lmf の阻害作用について、Lmf（100 及び 1,000 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下によりジゴキシンの輸送は低下することが示されたが、濃度依存性は認められなかった。以上の結果、並びに急性熱帯熱マラリア患者に Lmf 480 mg を経口投与した際の Lmf の C_{max} [11 $\mu\text{mol/L}$ (5.72 $\mu\text{g/mL}$)、6.2.2.5 参照] 及び Lmf の消化管内最高濃度の予測値 (3.63 mmol/L) から、臨床使用時に於いて、Lmf による P-gp 阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

申請者は *in vitro* での検討において、本剤の臨床使用時に Lmf が CYP2D6 を阻害する可能性が示唆された（4.10.1 参照）と説明しているが、CYP2D6 の基質となる薬剤と Lmf の薬物動態学的相互作用の検討を目的とした臨床試験は実施されていない。

機構は、CYP2D6 の基質となる薬剤と Lmf における臨床薬物相互作用試験を実施しなかった理由及び CYP2D6 の基質となる薬剤との併用に関する注意喚起の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

in vitro における検討結果から、Lmf と CYP2D6 の基質となる薬剤を併用投与した場合に、CYP2D6 の基質となる薬剤の曝露量が高値を示す可能性があることが推測されたことから、当該薬物動態学的相互作用を検討する臨床試験を実施することは安全性上の懸念があると考え、当該臨床薬物相互作用試験は実施しなかった。なお、6 回投与法の海外臨床試験（A025、A026、A028、A2403、B2303、A2401 及び A2417 試験、計 23 例）において、CYP2D6 の基質となる薬剤（トラマドール、メトプロロール、デキストロメトルフアン等）と併用されたが、いずれの併用例においても重篤な有害事象は認められておらず、臨床上的問題となる薬物相互作用は認められていない。また、海外市販後の使用経験において、CYP2D6 の基質であるアセトアミノフェン、メチルドパ及びカプトプリルと本剤との併用投与時に本剤又は併用薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（全身性表皮水疱症及び貧血）が発現し、本剤及び併用薬の投与中止に至った症例が 1 例認められたが、これらの有害事象と薬物動態学的相互作用との関連は不明である。本剤が CYP2D6 の基質となる薬剤の曝露量に及ぼす影響は不明であるが、*in vitro* における検討結果を踏まえると、本剤との併用により、治療域が狭い CYP2D6 の基質となる薬剤（フレカイニド、メトプロロール、イミプラミン等）との相互作用が臨床上的問題となる可能性は否定できないと考え、CYP2D6 の基質となる薬剤との併用は避ける必要があると判断し、これらの薬剤は併用禁忌に設定した。

機構は、以下のように考える。

CYP2D6 基質と Lmf との薬物動態学的相互作用を検討した臨床試験は実施されておらず、当該相互作用が本剤の臨床使用時に生じる可能性については不明である。したがって、*in vitro* において認められた、

²⁸⁾ Am J Trop Med Hyg 2012; 87: 64-9

Lmf の CYP2D6 阻害作用については添付文書において情報提供を行った上で、CYP2D6 を介した薬物動態学的相互作用については、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

Arm 及び Lmf 又はこれらの併用の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（神経毒性に関する探索的試験、光毒性試験等）が実施された。なお、特に記載のない限り、溶媒には 0.1%ポリソルベートを含む 0.5%ヒドロキシプロピルセルロース溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、4.2.3.1-3、4.2.3.1-4、4.2.3.1-5、4.2.3.1-6）

ラット（雌雄各 5 例）に Arm/Lmf 286/1714 mg/kg 又は Lmf 2000 mg/kg が単回経口投与され、異常所見は認められなかった。

ラット（雌雄各 5 例）に Arm 800 mg/kg が単回経口投与され、投与 3 時間後から活動性の低下、運動失調、呼吸困難等が認められた。

イヌ（雄又は雌各 1 例）に Arm/Lmf 143/857mg/kg、Lmf 1,000 mg/kg 又は Arm 200、600 及び 800 mg/kg が単回経口投与され、異常所見は認められなかった。

以上より、概略の致死量はラットにおいて Arm では 800 mg/kg 超、Lmf では 2000 mg/kg 超、及び Arm/Lmf では 286/1,714mg/kg 超、イヌにおいて Arm 及び Lmf で 1,000 mg/kg 超、Arm/Lmf で 143/857mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

Arm のラット及びイヌ（13 週間）、Lmf のラット及びイヌ（13 週間）、Arm/Lmf のラット及びイヌ（4 週間、13 週間）の経口投与試験が実施された。Arm の主な毒性学的標的は末梢血中赤血球（ラット及びイヌ）、肝臓（ラット）、甲状腺（イヌ）であった。Lmf の主な毒性学的標的は甲状腺、下垂体、腸管膜リンパ節及び小腸（ラット）であり、イヌでは特定の臓器に毒性所見は認められなかった。Arm/Lmf の毒性試験では、Arm 及び Lmf それぞれの単独投与時に認められた毒性所見に加え、ラットにおいて胆管上皮の変性、甲状腺の濾胞上皮過形成及び骨格筋のミオパチー、イヌでは肝臓における胆管炎並びに脾臓の慢性炎症及び腺房壊死が認められた。Arm/Lmf 4 週間経口投与時の無毒性量は決定されておらず [ラット：28.6/171 mg/kg/日未満、イヌ：8.57/51.4 mg/kg/日未満]、各試験の Arm/Lmf の最低用量（ラット 28.6/171 mg/kg/日、イヌ：8.57/51.4 mg/kg/日）投与時における血漿中曝露量（AUC₀₋₂₄）²⁹⁾ は、ラットで Arm 198 ng・h/mL、DHA 365 ng・h/mL 及び Lmf 281 µg・h/mL、イヌで Lmf 115 µg・h/mL であった。なお、イヌでは Arm 及び DHA は当該用量の血漿中曝露量のデータは得られていない。このラット及びイヌにおける血漿中曝露量は、臨床用量（Arm として 160 mg/日、Lmf として 960 mg/日）投与時のヒトにおける推定血漿中曝露量（AUC₀₋₂₄）³⁰⁾（Arm：430 ng・h/mL、DHA：518 ng・h/mL、Lmf：423 µg・h/mL）の等

²⁹⁾ ラットについて、Arm 及び DHA はラットを用いたトキシコキネティクス試験（CTD 4.2.3.7-5）において Arm/Lmf 28.6/171 mg/kg/日を 14 日間反復投与時、Lmf はラット 4 週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）において Arm/Lmf 28.6/171 mg/kg/日 28 日間反復投与時、イヌについてはイヌ 4 週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-3）において Arm/Lmf 8.57/51.4 mg/kg/日を 25 日間反復投与時の曝露量との比較。

³⁰⁾ A2101 試験において得られた各成分の AUC を基に、Arm 及び DHA については AUC₀₋₈（215 及び 259 ng・h/mL）の 2 倍の値、Lmf については蓄積を考慮して AUC₀₋₄₈₀（1270 µg・h/mL）を 3 で除した値が、推定血漿中曝露量（AUC₀₋₂₄）とされた。

倍未満であった。各反復投与毒性試験で認められている所見については、休薬による回復性が認められていること、本剤の臨床投与期間は3日間であること、臨床試験では関連する可能性のある有害事象は認められていないこと等を踏まえると、ヒトにおいてこれらの毒性所見が安全性上の懸念となる可能性は低いと申請者は説明している。

5.2.1 Arm のラット 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5)

ラット（各群雌雄各 10 例）に Arm 0（溶媒）、20、60 及び 200 mg/kg が 13 週間経口投与された（4 週間休薬による回復性評価³¹⁾を含む）。200 mg/kg/日群では重度の貧血による一般状態の悪化が認められた動物（雄 2 例、雌 10 例）が切迫屠殺された。20 mg/kg/日以上用量群で赤血球系パラメータへの影響（ヘモグロビン濃度の減少、ヘマトクリット値の低下等）、血清中カルシウムの減少、血清中グルコースの減少、血清中マグネシウムの増加、血清中尿素の増加、骨髓における赤血球形成の亢進、涙腺の暗色化、諸臓器の黄色/退色化、肝臓、副腎、腎臓、腸間膜リンパ節等における色素沈着、脾臓への影響（腫大及び造血亢進）、60 mg/kg/日以上用量群で体重増加抑制、血小板数の増加、網状赤血球数の増加、赤血球の形態変化、血清鉄の減少、血清中トリグリセリドの減少、血清中カリウムの増加、血清中ビリルビンの増加、血清中 AST の増加、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼの増加、フィブリノーゲン濃度の増加、心臓、腎臓及び脾臓重量の増加、骨髓における細胞過形成、肝臓への影響（重量増加、造血亢進及び肝細胞肥大）、副腎における慢性細胞肥大及び、200 mg/kg 群で一般状態の悪化（円背位、呼吸緩除、消瘦等）、摂餌量の減少、血清中コレステロールの減少、肝臓における小葉中心性肝細胞壊死、肺血管腔内における泡沫状マクロファージ集簇、胸腺の萎縮が認められた。なお、休薬群では投与終了時に認められた所見に回復性が認められた。以上より、無毒性量は 20 mg/kg/日未満と判断された。

5.2.2 Arm のイヌ 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6)

イヌ（各群雌雄各 3 例）に Arm 0（ゼラチンカプセル）、30、100 及び 300 mg/kg/日が 13 週間経口投与された（4 週間休薬による回復性評価を含む）。300 mg/kg 群では体重増加抑制又は体重減少、赤血球系パラメータへの影響（ヘモグロビン濃度の減少、ヘマトクリット値の低値等）、網状赤血球数の増加、骨髓における赤血球形成の亢進、脾臓の髄外造血及び甲状腺濾胞上皮細胞の肥大が認められた。なお、休薬群では投与終了時に認められた所見の回復性が認められた。以上より、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

5.2.3 Lmf のラット 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-7)

ラット（各群雌雄各 10 例）に Lmf 0（溶媒）、100、300 及び 1000 mg/kg が 13 週間経口投与された（4 週間休薬による回復性評価を含む）。100 mg/kg/日以上用量群で赤血球系パラメータへの影響（ヘモグロビン濃度の減少等）、血清中コリンエステラーゼの増加、血清中甲状腺刺激ホルモンの増加、血清中カルシウム、血清中チロキシン及び血清中リバーストリヨードサイロニンの低下、肝臓及び卵巣重量の増加、腸間膜リンパ節の肉芽腫性炎、甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び下垂体における空胞変性、300 mg/kg/日以上用量群で血清中コレステロールの増加、小腸におけるびまん性又は巣状の肉芽腫性炎、1000 mg/kg/日群で血清中 AST の増加が認められた。なお、休薬群では投与終了時に認められた所見の回復性が認められた。以上より、無毒性量は 100 mg/kg/日未満と判断された。

³¹⁾ 200 mg/kg/日群の雌では重篤な貧血のため、46 日間投与後、4 週間、休薬された。

5.2.4 Lmf のイヌ 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-8)

イヌ（各群雌雄各 3 例）に Lmf 0（ゼラチンカプセル）、60、200 及び 600 mg/kg/日 が 13 週間経口投与された（4 週間休薬による回復性評価を含む）。60 mg/kg/日以上 の用量群で薬物様物質混入便が認められたが、その他の一般状態、血液学的検査値、血液生化学検査値、剖検、病理組織学的検査等における異常所見は認められなかった。以上より、無毒性量は 600 mg/kg/日 と判断された。なお、200 mg/kg/日以上 の用量群で Lmf の曝露量に飽和が認められている。

5.2.5 Arm/Lmf のラット 4 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1)

ラット（各群雌雄各 10 例）に Arm/Lmf 0/0（溶媒）、28.6/171、85.7/514 及び 143/857 mg/kg/日 が 4 週間経口投与された（4 週間休薬による回復性評価を含む）。28.6/171 mg/kg/日以上 の用量群で体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球系パラメータへの影響（ヘモグロビン濃度の減少、ヘマトクリット値の低下等）、赤血球の形態変化、血清中トリグリセリドの減少、脾臓への影響（重量増加、造血亢進、ヘモジデリン沈着）、腸管膜リンパ節における組織球増加、骨髓への影響（赤血球系細胞過形成、ヘモジデリン沈着等）、下垂体の空胞化、腎臓における尿細管硝子滴、85.7/514 mg/kg/日以上 の用量群で網状赤血球数の増加、血清中リンの増加、肝臓におけるヘモジデリン沈着、143/857 mg/kg/日 群で腸管膜リンパ節の腫大が認められた。なお、休薬群では投与期間終了時に認められた所見に回復性が認められた。以上より、無毒性量は 28.6/171 mg/kg/日 未満と判断された。

5.2.6 Arm/Lmf のラット 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-2)

ラット（各群雌雄各 10 例）に Arm/Lmf 0/0（溶媒）、14.3/85.7、42.9/257 及び 143/857 mg/kg/日 が 13 週間経口投与された（4 週間休薬による回復性評価を含む）。14.3/85.7 mg/kg/日以上 の用量群で赤血球系パラメータの影響（ヘモグロビン濃度の減少、ヘマトクリット値の低下等）、赤血球の形態変化、腎尿細管におけるリボフスチン沈着、甲状腺濾胞上皮細胞の過形成、下垂体細胞の空胞化、42.9/257 mg/kg/日以上 の用量群で体重増加抑制、網状赤血球数の増加、白血球数の増加、血小板数の増加、尿比重の低下、涙腺の暗色化、諸臓器の黄色化、腸管膜リンパ節への影響（異物巨細胞を伴う肉芽腫性炎、腫大）、胆管上皮変性、脾臓への影響（重量増加、ヘモジデリン沈着）、骨髓への影響（造血亢進、ヘモジデリン沈着）、143/857 mg/kg/日 群で摂餌量の減少、血清中 AST の増加、血清中トリグリセリドの減少、血清中尿素の増加、血清中コレステロールの増加、尿比重の低下、肝臓及び腎臓重量の増加、肝臓へのヘモジデリン沈着、小腸の肉芽腫性炎、骨格筋のミオパチーが認められた。休薬群では、投与期間終了時に認められた所見に回復性が認められた。以上より無毒性量は 14.3/85.7 mg/kg/日 未満と判断された。

5.2.7 Arm/Lmf のイヌ 4 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-3)

イヌ（各群雌雄各 3 例）に Arm/Lmf 0/0（ゼラチンカプセル）、8.57/51.4、28.6/171 及び 85.7/514 mg/kg/日 が 4 週間経口投与された（4 週間休薬による回復性評価を含む）。8.57/51.4 mg/kg/日以上 の用量群で甲状腺における濾胞上皮細胞の肥大、28.6/171 mg/kg/日以上 の用量群で被験物質混入便、下痢、血清中アルカリホスファターゼの増加、血清中コレステロールの増加、肝臓重量の増加、骨髓における細胞充実性の増加、下垂体前葉における肥大、85.7/514 mg/kg/日 群では脾臓における慢性炎症が認められた。なお、休薬群では投与期間終了時に認められた所見に回復性が認められた。以上より、無毒性量は 8.57/51.4 mg/kg/日 未満と判断された。

5.2.8 Arm/Lmf のイヌ 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-4)

イヌ (各群雌雄各 3 例) に Arm/Lmf 0/0 (ゼラチンカプセル)、2.86/17.1、8.57/51.4 及び 28.6/171 mg/kg/日 が 13 週間経口投与された (4 週間休薬による回復性評価を含む)。2.86/17.1 mg/kg/日 群では甲状腺への影響 (重量増加、濾胞上皮細胞の肥大)、甲状腺刺激ホルモンの増加、8.57/51.4 mg/kg/日 群で血清中コレステロールの増加、血清中チロキシン、トリヨードサイロニン及びリバーストリヨードサイロニンの低下、肝臓重量の増加、28.6/171 mg/kg/日 群では被験物質混入便、変色便、下痢、肝臓における胆管炎が認められた。なお、休薬群では投与期間終了時に認められた所見の回復性が認められた。2.86/17.1 mg/kg/日 群で認められた甲状腺への影響については、重量増加 (雌 1/3 例) と濾胞上皮細胞の肥大 (雄 1/3 例) との関連が明らかでないこと及び回復性が認められていることから、毒性学的意義の低い所見であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は 2.86/17.1 mg/kg/日 と判断された。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.1-3、4.2.3.3.1-4、4.2.3.3.1-5、4.2.3.3.1-6、4.2.3.3.1-7、4.2.3.3.1-8、4.2.3.3.1-9、4.2.3.3.2-1、4.2.3.3.2-2、4.2.3.3.2-3)

Arm、Lmf 及び Arm/Lmf それぞれについて、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験として小核試験が実施された。いずれの試験も陰性であり Arm 及び Lmf は遺伝毒性を有しないと判断された。

5.4 生殖発生毒性試験

Arm/Lmf のラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (受胎能試験)、Arm、Lmf 及び Arm/Lmf のラット及びウサギを用いた胚胎児発生に関する試験 (胚胎児試験)、Arm/Lmf のラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (出生前・出生後の発達に関する試験) が実施された。Arm/Lmf を用いた試験において、受胎能試験では精子への影響 (異常精子頻度の増加、精子運動性の減少、精巣上体精子数の減少)、妊娠率の低下、着床数の減少、着床前胚死亡率の増加及び生存胚数の減少、胚胎児試験ではラット及びウサギで早期吸収胚数、総吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加並びに生存胎児数の減少、出生前・出生後の発達に関する試験では、妊娠期間の延長、着床後胚死亡率の増加及び生存児数の減少が認められた。胚胎児発生に関する無毒性量 (ラット : 4.29/25.7 mg/kg/日、ウサギ : 15/90 mg/kg/日) における血漿中曝露量 (AUC_{0-24} 及び C_{max}) は、ラットで Arm 309 ng·h/mL 及び 130 ng/mL、DHA 206 ng·h/mL 及び 83.5 ng/mL、ウサギで Lmf 310 ng·h/mL 及び 22.8 ng/mL であった。なお、ラットの Lmf、ウサギの Arm 及び DHA については当該用量における血漿中曝露量のデータは得られていない。ラット及びウサギの血漿中曝露量は、臨床用量 (Arm として 160 mg/日、Lmf として 960 mg/日) 投与時のヒトにおける推定血漿中曝露量³²⁾ (Arm : 430 ng·h/mL 及び 75.5 ng/mL、DHA : 518 ng·h/mL 及び 91.8 ng/mL、Lmf : 423 µg·h/mL 及び 16.1 ng/mL) の等倍未満であった。申請者は artemisinin 系薬剤の器官形成期の投与により、ラット及びウサギでは胚胎児死亡及び催奇形性 (心血管系及び長骨の異常)、サルでは胎児死亡が認められたとの報告 (Reprod Toxicol 2009; 28: 285-96) を踏まえ、本剤の

³²⁾ A2101 試験において得られた各成分の血漿中曝露量。なお、Arm 及び DHA については AUC_{0-8} (215 及び 259 ng·h/mL) の 2 倍の値、Lmf については蓄積を考慮して AUC_{0-480} (1270 µg·h/mL) を 3 で除した値が、推定血漿中曝露量 (AUC_{0-24}) とされた。

妊婦に対する投与については、「他に有効なマラリアの治療法がない場合を除き、本剤は妊娠 14 週未満の妊婦には投与しないこと」を添付文書において注意喚起することが適切であると説明している。

5.4.1 Arm/Lmf のラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.1-1)

ラット（各群雌雄各 24 例）に Arm/Lmf 0/0（溶媒）、4.29/25.7、14.3/85.7、42.9/257 及び 143/857 mg/kg/日が、雄には交配前 70 日から交配期間を通じて剖検日まで（約 90 日間）、雌には交配前 2 週間から交配期間を通じて妊娠 6 日まで（約 4 週間）経口投与された。親動物では 30 mg/kg/日以上用量群で異常精子頻度の増加、300 mg/kg/日以上用量群で流産、体重増加抑制及び摂餌量の減少、1000 mg/kg/日群で脱毛、精巣重量の増加、精巣上体重量の減少、精子運動性の減少及び精巣上体精子数の減少、妊娠率の低下及び着床数の減少、着床前胚死亡率の増加及び生存胚数の減少が認められた。全ての用量群で異常精子頻度の増加が認められたが、300 mg/kg 以下の用量群で受胎能に影響は認められなかったこと、精巣ステージ検査で異常所見は認められなかったこと、及び雄性生殖器に病理組織学的検査で異常所見が認められなかったことから、異常精子頻度の増加は毒性学的意義の低い所見であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は親動物の一般状態に対して 14.3/85.7 mg/kg/日、生殖能及び初期胚発生に対して 42.9/257 mg/kg/日と判断された。

5.4.2 Arm のラットを用いた胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-6)

妊娠ラット（各群 22～26 例）に Arm 0（溶媒）、1、3 及び 10 mg/kg/日が妊娠 6 日から妊娠 17 日まで経口投与された。母動物では 10 mg/kg/日群で体重増加抑制又は体重減少、膈口周囲に血液の付着、全胚吸収、早期吸収胚数の増加、総吸収胚数の増加、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。胎児では 10 mg/kg/日群で胎児体重の減少が認められた。外表、内臓及び骨格検査において異常所見は認められなかった。以上より、母動物及び胎児に対する無毒性量は 3 mg/kg/日と判断された。

5.4.3 Arm のウサギを用いた胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-8)

妊娠ウサギ（各群 18～20 例）に Arm 0（溶媒³³⁾）、5、15 及び 25 mg/kg/日が妊娠 7 日から妊娠 19 日まで経口投与された。母動物及び胎児に対する異常所見は認められず、母動物及び胎児に対する無毒性量は 25 mg/kg/日と判断された。

5.4.4 Lmf のラットを用いた胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-9)

妊娠ラット（各群 18～23 例）に Lmf 0（溶媒）、100、300 及び 1,000 mg/kg/日が妊娠 6 日から妊娠 17 日まで経口投与された。母動物では 1,000 mg/kg/日で着床数の減少、着床前胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。着床前胚死亡率の増加は試験実施施設における背景値の範囲内であり、Lmf の投与時期が器官形成期であることを踏まえると、着床数の減少と Lmf 投与との関連性は低いと申請者は説明している。また、生存胎児数の減少は、着床数及び着床前胚死亡の増加に伴う変化と考えられたことから毒性学的意義は低いと申請者は説明している。胎児では、外表、内臓及び骨格検査において異常所見は認められなかった。以上より、母動物及び胎児に対する無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断された。

5.4.5 Lmf のウサギを用いた胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-11)

妊娠ウサギ (各群 18 又は 19 例) に Lmf 0 (溶媒³³⁾)、100、500 及び 1,000 mg/kg/日 が妊娠 7 日から妊娠 19 日まで経口投与された。母動物及び胎児に対する異常所見は認められず、母動物及び胎児に対する無毒性量は 1,000 mg/kg/日 と判断された。

5.4.6 Arm/Lmf のラットを用いた胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-2)

妊娠ラット (各群 25 又は 26 例) に Arm/Lmf 0/0 (溶媒)、4.29/25.7、14.3/85.7 及び 42.9/257 mg/kg/日 が妊娠 6 日から妊娠 15 日まで経口投与された。母動物では 14.3/85.7 mg/kg/日以上 の用量群で体重増加抑制、早期吸収胚数、総吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加並びに生存胎児数の減少が認められた。胎児では外表、内臓及び骨格検査において異常所見は認められなかった。なお、14.3/85.7 mg/kg/日 群では生存胎児数が 2 例しか得られず、42.9/257 mg/kg/日 群では全動物で胚吸収が認められたことから、14.3/85.7 mg/kg/日以上 の用量群における胎児の体重、性比、外表、内臓及び骨格に対する影響について評価されていない。以上より、母動物及び胎児に対する無毒性量は 4.29/25.7 mg/kg/日 と判断された。

5.4.7 Arm/Lmf のウサギを用いた胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2-5)

妊娠ウサギ (各群 16～19 例) に Arm/Lmf 0/0 (溶媒³³⁾)、5/30、15/90 及び 25/150 mg/kg/日 が妊娠 7 日から妊娠 19 日まで経口投与された。母動物では 25/150 mg/kg/日 群で流産、出血、早期吸収胚数の増加、総吸収胚数の増加、着床後胚死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。胎児では、外表、内臓及び骨格検査において異常所見は認められなかった。以上より、母動物及び胎児に対する無毒性量は 15/90 mg/kg/日 と判断された。

5.4.8 Arm/Lmf のラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3-1)

妊娠ラット (各群 24～26 例) に Arm/Lmf 0/0 (溶媒)、0.71/4.29、3.57/21.4 及び 7.14/42.9 mg/kg/日 が妊娠 6 日から分娩後 20 日まで経口投与された。母動物では 7.14/42.9 mg/kg/日 群で妊娠期間の延長、着床後胚死亡率の増加、生存児数の減少が認められた。出生児では身体発達、行動、機能及び生殖能への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物に対して 3.57/21.4 mg/kg/日、出生児に対して 7.14/42.9 mg/kg/日 と判断された。

5.5 幼若動物を用いた試験

5.5.1 Arm/Lmf の離乳ラットを用いた 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-1)

3～5 週齢の離乳ラット (各群雌雄各 10 例) に Arm/Lmf 0/0 (溶媒)、14.3/85.7、42.9/257 及び 143/857 mg/kg/日 が 13 週間経口投与された (4 週間休薬による回復性評価を含む)。14.3/85.7 mg/kg/日以上 の用量群で赤血球系パラメータへの影響 (ヘモグロビン濃度の減少等)、骨髄への影響 (赤血球産生の亢進等)、血清中コリンエステラーゼの増加、血清中甲状腺刺激ホルモンの増加、血清中チロキシンの低下、外涙腺の退色、甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大、脾臓への影響 (ヘモジデリン沈着の増加等)、下垂体細胞の空胞化、腸管膜リンパ節への影響 (肉芽腫性炎等)、腎臓への影響 (尿細管色素沈着等)、42.9/257 mg/kg/日以上 の用量群で体重増加抑制、赤血球の形態異常、肝臓への影響 (胆管上皮変性等)、小腸の肉芽腫性炎、

³³⁾ 0.5% ヒドロキシプロピルセルロース溶液が用いられた。

胸腺への影響（萎縮等）、眼窩外涙腺の色素沈着、143/857 mg/kg/日群では退色便、網状赤血球数の増加、血小板数の減少、血清中 AST の増加、血清中尿素窒素の増加、血清中グルコースの減少が認められた。休薬群においても甲状腺濾胞上皮細胞の肥大、下垂体細胞の空胞変性等が認められた。本試験において幼若動物で認められた毒性プロファイルは、成熟動物で認められている毒性プロファイルと大きな違いはないと申請者は説明している。

5.5.2 Arm の幼若ラットを用いた 14 日間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4-3)

幼若ラット（各群雌雄各 16 例）に Arm 0（溶媒）、10、30 及び 100 mg/kg/日が生後 7 日から 21 日まで経口投与された（5 週間休薬による回復性評価を含む）。30 mg/kg 以上の用量群で死亡又は瀕死例（30 mg/kg/日群：雌雄各 1 例、100 mg/kg/日群³⁴⁾：雄 24 例及び雌 23 例）、脱水、血清中ビリルビンの増加、肝臓への影響（重量増加、造血像の亢進、空胞化）、脳への影響（出血、アポトーシスを示唆する所見³⁵⁾等）、腎臓への影響（尿細管腎症、尿細管好塩基性化）、100 mg/kg/日群で振戦及び活動性低下、体重減少が認められた。以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

5.5.3 Arm の幼若ラットの発達に関する探索的試験 (CTD 4.2.3.5.4-6)

幼若ラット（各群雌雄各 38 例）に Arm 0（溶媒）、30 及び 80 mg/kg/日が生後 7 日から 13 日まで又は Arm 0（溶媒）、30 及び 120 mg/kg/日が生後 14 日から 36 日のうち、いずれかの期間（生後 14 日から 21 日、22 日から 28 日又は 29 日から 36 日）に経口投与された³⁶⁾（投与終了後 6～11 週間休薬による回復性評価を含む）。生後 7 日から 13 日投与では 30 mg/kg/日以上用量群で死亡又は瀕死例（30 mg/kg/日群：雌雄各 2 例、80 mg/kg/日群：雌雄各 9 例）、消瘦、脱水、自発運動の低下、体重減少、80 mg/kg/日群では努力呼吸及び振戦並びに生後 7 日の投与 72 時間後に大脳の神経細胞壊死が認められた。また、生後 14 日から 21 日投与³⁷⁾では、30 mg/kg/日以上用量群で体重減少、120 mg/kg/日群では死亡又は瀕死例（雌 5 例）、消瘦、自発運動低下、運動失調、脱水、蒼白、立毛、異常歩行及び振戦並びに生後 14 日の投与 72 時間後に歯状回の局所領域で壊死性ニューロンが認められた。生後 22 日から 28 日投与及び生後 29 日から 36 日投与では 120 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められたが、全ての用量群で投与期間終了時及び休薬期間終了時の行動及び学習課題行動に異常所見は認められなかった。なお、幼若動物では血液－脳関門や代謝酵素が未成熟であることが知られ（Birth Defects Res 2013; 98: 183-99）、本試験においても低日齢ほど Arm 及び DHA の曝露が増加する傾向が認められている。以上より、21 日齢までの幼若ラットの Arm に対する感受性は、成熟ラットと比較して高いと申請者は説明している。

5.6 局所刺激性試験

5.6.1 Arm のウサギを用いた皮膚刺激性試験 (CTD 4.2.3.6-1)

ウサギ（雄又は雌 3 例）の背部皮膚に Arm 1%溶液が 0.5 g/匹に 4 時間、半閉塞貼付され、貼付除去 1、24、48 及び 72 時間後の皮膚反応が評価³⁸⁾された。一過性の紅斑及び浮腫が認められたが、投与 48 時間に皮膚反応は認められず、Arm は非刺激性物質と判断された。

³⁴⁾ 100 mg/kg/日群では生後 16 日までに休薬群を含めて半数以上の死亡が認められたことから、生後 17 日以降の投与を中止し、生後 21 日に残りの生存例全例が剖検された。そのため、100 mg/kg/日群の回復性について、評価されなかった。

³⁵⁾ 核の形態変化、カスパーゼ 3 陽性細胞の存在

³⁶⁾ 体重、一般状態、行動及び学習課題行動、脳への影響（器官重量、剖検、病理組織学的検査）について、評価された。

³⁷⁾ 120 mg/kg/日群では重篤な一般状態の変化が認められたことから生後 16 日以降の投与を中止し、78 日間の休薬期間が設定された。

³⁸⁾ Commission Directive 2001/59/EC of August 2001 基準に従って評価された。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 Armのマウスを用いる局所リンパ節試験 (CTD 4.2.3.6-2)

マウス（雌 6 例）の耳介背面皮膚に Arm 0（溶媒³⁹⁾）、0.3、3 及び 30%溶液又は陽性対照物質（0.5% ジニトロクロロベンゼン溶液）が 50 µL/匹に 3 日間塗布された。Arm 30%群では体重増加抑制、リンパ節への影響（重量減少、細胞数減少）が認められた。同群ではリンパ球の表現型検査において、CD4 芽球、CD4/CD25 陽性細胞の相対数の増加が認められたことからリンパ球の活性化が示唆されたが、陽性対照群における表現型検査の結果（CD4 T 細胞総対数の減少、B 細胞相対数の増加）と異なることから毒性学的意義は低く、Arm は皮膚感作性を有さないと判断された。

5.7.2 Lmf の光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-4)

ヘアレスマウス（各群雌雄各 2 例）に Lmf 0（溶媒）、85、250 及び 850 mg/kg が単回経口投与され、投与 1 時間後に人工太陽光 10 J/cm² を全身照射された。投与前、照射 2 及び 4 時間後並びに 1、2 及び 3 日後の皮膚反応を評価⁴⁰⁾ したところ、一般状態及び皮膚の変化は認められず、Lmf は経口投与時に光毒性を示す可能性は低いと判断された。

5.7.3 Arm/Lmf の光毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-3)

ヘアレスマウス（各群雌雄各 2 例）に Arm/Lmf 0/0（溶媒）、14.3/85.7、42.9/257 及び 143/857 mg/kg 又は陽性対照物質（8-メトキシソラレン 10 mg/kg）が単回経口投与され、投与 1 時間後に人工太陽光 10 J/cm² を全身照射された。投与前、照射 2 及び 4 時間後並びに 1、2 及び 3 日後の皮膚反応を評価⁴⁰⁾ したところ、Arm/Lmf 群では一般状態及び皮膚の変化は認められなかった。以上より、Arm/Lmf は経口投与時に光毒性を示す可能性は低いと判断された。

5.7.4 Arm の神経毒性に関する探索的試験

Artemisinin 系薬剤ではラット及びイヌの筋肉内投与による神経毒性が報告されていること（Am J Trop Med Hyg 1994; 51: 251-9）を踏まえ、Arm の神経毒性を評価する目的で探索的試験が実施された。

5.7.4.1 ラットを用いた 14 日間反復筋肉内投与試験（参考資料：CTD 4.2.3.7.3-1）

ラット（各群雄 2 例）に Arm 25 mg/kg が 7 日間又は 14 日間反復筋肉内投与された。14 日間投与群では、体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められた。7 日間及び 14 日間投与群いずれにも脳への影響（中枢聴覚経路の核におけるニューロン変性等）が認められ、所見の程度は 14 日間投与群で顕著であった。

5.7.4.2 イヌを用いた 8 日間反復経口投与試験 (CTD 4.2.3.7.3-2)

イヌ（各群雄 3 例）に Arm 0（溶媒）及び 600⁴¹⁾ mg/kg/日又は Arm/Lmf 143/857 mg/kg/日が 3 日間又は 8 日間経口投与された（3 日間投与後、6 日間休薬による回復性評価を含む）。Arm 600 mg/kg/日群では流涎、嘔吐、頭部振戦、痙攣、よろめき歩行、横臥が認められた。これらの所見は 300 mg/kg/日に減量した後、嘔吐を除いて認められなかった。Arm 600 mg/kg/日群及び Arm/Lmf 143/857 mg/kg/日群では体重

³⁹⁾ 40%ジメチルアセトアミド、30%アセトン、30%エタノールの混合物が用いられた。

⁴⁰⁾ Draze の基準（J Pharmacol Exp Ther 1944; 82: 377-89）による評価が行われた。

⁴¹⁾ 一般状態の悪化が認められたことから、投与 2 日目に 300mg/kg/日に減量された。

増加量の抑制又は体重減少、摂餌量の減少、聴性脳幹誘発電位検査において 20 dB で聴覚閾値の軽微な低下が認められた。その他の神経学的検査、剖検及び病理組織学的検査で異常所見は認められなかった。聴性脳幹誘発電位検査で認められた影響については、40～90 dB での影響は認められないことから毒性的意義は低い⁴²⁾と申請者は説明している。

5.7.4.3 イヌを用いた経口又は筋肉内投与による 8 日間反復投与試験 (CTD 4.2.3.7.3-3)

イヌ（各群雌雄各 4 例）に Arm 0（ゼラチンカプセル）、50、150 及び 600 mg/kg/日が 8 日間経口投与又は、Arm 0（溶媒）、20、40 及び 80 mg/kg/日が 8 日間筋肉内投与された。経口投与群では、150 mg/kg/日群で QTc 間隔の延長、600 mg/kg/日群で嘔吐、体重減少及び摂餌量の減少が認められたが、脳神経への影響は認められなかった。筋肉内投与群では、20 mg/kg/日以上用量群で脳神経への影響（ニッスル小体の消失、壊死、小膠細胞症）、40 mg/kg/日群で活動性の低下及び流涎、QTc 間隔の延長、80 mg/kg/日群で死亡、嘔吐、体重減少、摂餌量の減少が認められた。

5.7.4.4 イヌを用いた 30 日間反復筋肉内投与予備試験 (CTD 4.2.3.7.3-4)

イヌ（各群 1 例又は 3 例）に Arm 0（ピーナッツオイル）及び 20 mg/kg/日が 5 日間又は 30 日間筋肉内投与された。20 mg/kg/日群の 5 日間投与群及び 30 日間投与群では胸腺への影響（萎縮、重量減少）、30 日間投与群では切迫屠殺例（一過性の振戦、不穏、ふらつき歩行、攻撃行動、横臥、呼吸困難、大脳皮質及び海馬におけるニューロンの壊死が認められた）、間代性/強直性痙攣、赤血球系パラメータへの影響（赤血球数の減少、ヘモグロビン濃度の低下等）、血液生化学的検査値の異常（血清中 AST の増加等）、腎臓重量の増加、肝臓への影響（重量増加、色素沈着）、脳神経（主に小脳蓋核、橋核、前庭神経核、縫線核のニューロン）への影響（ニッスル小体の消失、小膠細胞症）、脾臓への影響（ヘモジデリン沈着、髄外造血亢進）が認められた。

5.7.4.5 イヌを用いた 8 日間反復筋肉内投与試験 (CTD 4.2.3.7.3-6)

イヌ（各群雄 3 例）に Arm 0（ピーナッツオイル）、10 及び 40 mg/kg/日が 3 日又は 8 日間筋肉内投与された（3 日間投与後 6 日間休薬による回復性評価を含む）。40 mg/kg/日群では 3 日投与及び 8 日間投与により体重減少及び摂餌量の減少、8 日間投与により嘔吐、中枢神経〔中枢聴覚経路の核（蝸牛核、網様核、オリブ核、尾状核）、脳におけるその他の核（前庭神経核、楔状束核等）〕への影響（ニッスル小体の消失、小膠細胞症、ニューロンの壊死、軸索傷害等）が認められた。なお、全ての用量群で聴覚検査及び神経学的検査で異常所見は認められなかった。

5.7.5 不純物に関する試験 (CTD 4.2.3.7.6-1 及び 4.2.3.7.6-2)

原薬に関しては ICH Q3A での安全性確認が必要な閾値を超えて規格値が設定されている不純物はない。製剤に関しては、ICH Q3B での安全性確認が必要な閾値を超えて規格値が設定されている不純物

（DHA、類縁物質A*、類縁物質B* 及び 類縁物質C*）のうち、類縁物質B* 及び 類縁物質C* については Ames 試験が実施され、いずれも陰性であった。DHA はヒト及び動物で認められる Arm の代謝物であること、

類縁物質A* は Arm の Ames 試験で使用された被験物質に含有されていることから、Arm の Ames 試験で一定の評価が可能と考え、これらの Ames 試験は実施していないと申請者は説明している。

⁴²⁾ イヌを用いた聴性脳幹誘発電位検査では、正常において 30dB で波形は誘発されず、90dB ですべての波形が確認され、聴覚伝導路の機能評価が可能とされている（非臨床試験評価マニュアル 2001.p227-231.エル・アイ・シー）

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 中枢神経系への影響について

機構は、Arm の試験において、幼若動物で認められた脳への影響（アポトーシスを示唆する所見、大脳の神経細胞壊死等）及び、成熟動物に対する筋肉内投与時に認められた神経毒性（ニューロンの変性・壊死等）について、臨床使用時に安全性上の懸念とならないか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

幼若動物の試験では、Arm 30 mg/kg/日以上用量群において、脳への影響が認められたが、いずれも死亡又は瀕死例が認められた用量であった（5.5.2 及び 5.5.3 参照）。また、脳への影響を詳細に検討した Arm の幼若ラットの発達に関する探索的試験（5.5.3 参照）において、脳への影響は生後 7 日投与の 80 mg/kg 群及び生後 14 日投与の 120 mg/kg 群の各 1 例のみに認められ、生存例の学習課題行動及び行動検査で異常所見は認められなかったことから、この 2 例で認められた脳の病理組織学的変化は、Arm 又は DHA の直接的な影響ではなく、一般状態の悪化に伴う低酸素状態等の二次的変化と考える。なお、成熟動物では、Arm 200 mg/kg/日を 13 週間投与する試験においても脳への影響は認められていない（5.2.2 参照）。幼若動物で脳への影響が認められた用量である 30 mg/kg/日投与時の血漿中曝露量⁴³⁾（C_{max} : Arm として 94.7ng/mL、DHA として 73.5ng/mL）は臨床用量投与時の小児における血漿中曝露量⁴⁴⁾と比較して、Arm は等倍未満、DHA は等倍程度であるが、本剤の臨床試験で神経系障害関連事象として報告されている有害事象は、頭痛（13 歳以上 : 57.2%、12 歳以下 : 10.6%）及び浮動性めまい（13 歳以上 : 40.6%、12 歳以下 : 2.4%）が認められたが（7.R.4.1 参照）、いずれもマラリア又は熱性疾患に関連する徴候又は症状と考えられる。また、体重 5 kg 以上 25 kg 以下の小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（A2403 試験）において、体重区分別の有害事象に大きな差異は認められず（7.2.3 参照）、乳幼児（2 歳以下）と 12 歳以下の小児で比較しても、有害事象発現割合は同様であった（71.2%及び 73.2%）⁴⁵⁾。なお、海外市販後において、主な神経系障害関連副作用は、頭痛及び浮動性めまいのみであった。以上より、幼若動物で認められた脳への影響が臨床使用時に安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

成熟動物では、Arm をラットに 7 日間又はイヌに 8 日間以上筋肉内投与した試験で神経毒性が認められ（5.7.4.1～5.7.4.5 参照）、Arm の曝露量は経口投与時と比較して筋肉内投与で高かった。経口投与後の artemisinin 系薬剤は速やかに DHA に代謝されるのに対し、筋肉内投与時には artemisinin 系薬剤が投与局所に貯留し持続的な吸収を示すことから消失半減期の延長、及び反復投与による artemisinin 系薬剤の曝露量の増加及び体内の蓄積が示唆されている（Toxicology 2011; 279: 1-9）。Arm のイヌを用いた試験（CTD 4.2.3.7.3-3）においても反復筋肉内投与による Arm の曝露量の増加が確認されており、筋肉内投与時の神経毒性の発現には Arm の持続的な高曝露が関与していると考えられる。神経毒性が認められた用量における Arm の血漿中曝露量⁴⁶⁾（AUC₀₋₂₄）は、臨床用量における血漿中曝露量³⁰⁾と比較して 6.5 倍（30 日間投与時）～12 倍（8 日間投与時）であった。前述のとおり、本剤の臨床試験で認められた神経系障害関連事象として安全性上の懸念となるものは認められておらず、想定している本剤の投与期間（3

⁴³⁾ 幼若ラットの反復経口投与試験（CTD 4.2.3.5.4-3）において Arm 30 mg/kg/日を 21 日間投与した際の曝露量。

⁴⁴⁾ B2303 試験より分散錠を用いた際の血漿中曝露量（C_{max}）は Arm 134～196 ng/mL、DHA 62.0～73.9 ng/mL であった。AUC は算出されていない（6.2.3.2 参照）。

⁴⁵⁾ 小児及び成人の合併症のない熱帯熱マラリア患者を対象とした本剤 6 回投与法の主要な海外臨床試験（A025、A026、A028、A2412 及び A2401 試験）及び小児を対象とした海外臨床試験（A2403 及び B2303 試験）の併合解析

⁴⁶⁾ イヌを用いた経口又は筋肉内投与投与による 8 日間反復投与試験（CTD 4.2.3.7.3-3）において Arm 20mg/kg/日を 7 日間反復投与時、又はイヌを用いた 30 日間筋肉内反復投与予備試験（CTD 4.2.3.7.3-4）において Arm 20 mg/kg/日を 30 日間反復投与時の血漿中曝露量（AUC₀₋₂₄）。

日間)を考慮すると、臨床使用時にラット及びイヌで認められた神経毒性が安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。ただし、Arm 投与に伴う潜在的リスクとして、筋肉内投与時に認められた神経毒性については添付文書で情報提供を行う予定である。

機構は、毒性学的観点から経口製剤である本剤の臨床使用時には神経毒性が安全性上の懸念となる可能性は低いとする申請者の説明は、受入れ可能と判断した。

5.R.2 生殖発生毒性について

機構は、妊娠 14 週未満の妊婦に対する本剤の投与は禁忌と設定されている一方で、妊娠 14 週以降の妊婦に対する本剤の投与は許容可能と考えた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

Arm/Lmf の胎児試験ではラット及びウサギで早期吸収胚数、総吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加並びに生存胎児数の減少が認められ、安全域は臨床推奨用量投与時の血漿中曝露量の等倍未満であった(5.4 項参照)。また、artemisinin 系薬剤では器官形成期に投与した場合の催奇形性が知られている(Reprod Toxicol 2009; 28: 285-96)。一方、Arm/Lmf の出生前・出生後の発達に関する試験では着床後胚死亡率の増加及び生存児数の減少が認められたものの(5.4.8 項参照)、同様の所見は Arm/Lmf の胎児試験で同程度の Arm を投与した群でも認められたことから、Arm/Lmf の出生前・出生後の発達に関する試験で認められた胎児毒性は、器官形成期の曝露に起因する可能性が高いと考える。また、妊娠第 2 及び第 3 三半期のマラリア患者においては ACT が WHO ガイドラインにより推奨されており、合併症のない急性熱帯熱マラリアと診断された妊婦に Arm/Lmf を投与した観察研究では、周産期死亡率及び先天異常の発現割合は対照群(スルファドキシシン/ピリメタミン投与群⁴⁷⁾)と同程度であった。本剤の臨床投与期間は 3 日間であることも考慮すると、妊娠第 2 及び第 3 三半期の妊婦に対して、本剤の治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合に投与することは許容可能と考えた。

機構は、申請者の説明は、毒性学的観点から受入れ可能であり、妊娠 14 週以降の妊婦に対しては、本剤の治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合に投与可能と判断した。

5.R.3 不純物の安全性評価について

ICH Q3B での安全性確認が必要な閾値を超えて規格値が設定されている不純物に関して、各不純物の遺伝毒性(突然変異誘発性及び染色体異常誘発性)及び一般毒性について、安全性上の懸念がないか申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

ICH Q3B での安全性確認が必要な閾値を超えて規格値が設定されている不純物(DHA、類縁物質A*、類縁物質B* 及び 類縁物質C*)のうち、類縁物質B* 及び 類縁物質C*については Ames 試験を実施し、陰性であった。DHA 及び 類縁物質A* について Ames 試験は実施していないが、DHA はヒト及び動物で認められる Arm の代謝物であること及び、類縁物質A* は Arm の Ames 試験で使用された被験物質に含有されていることから、Arm の Ames 試験で一定の評価が可能と考えるが、当該試験は陰性であった。ま

⁴⁷⁾ 観察研究の行われた 2004 年当時、妊娠第 2 及び第 3 三半期のマラリア患者に対する標準薬はスルファドキシシン/ピリメタミンであったことから、対照薬として選択された。なお、スルファドキシシン及びピリメタミン共に器官形成期の投与により催奇形性が示唆されている(Drug Study 2007;30:481-501)。

た、DHA 及び 類縁物質A* の *in silico* SAR 解析 (Derek Nexus,v.4.1.0、Case Ultra,v.1.5.2.0、Sarah Nexus,v.1.2.0) において、突然変異誘発性に関する警告構造は認められなかった。以上より、各不純物が突然変異誘発性を示す可能性は低いと考える。

染色体異常誘発性について、Arm のラット小核試験の無影響量 (200 mg/kg/日) 投与時の DHA の血漿中曝露量 (AUC : 12,103 ng・h/mL、C_{max} : 2,630 ng/mL) は臨床用量 (Arm として 160 mg/日、Lmf として 960 mg/日) 投与時のヒトにおける DHA の血漿中曝露量 (推定値; AUC : 518 ng・h/mL、C_{max} : 91.8 ng/mL)⁴⁷⁾ の約 23 倍及び約 29 倍であった。また、Arm の *in vitro* 染色体異常試験の被験物質における類縁物質A* の含量 (■%) 及び当該試験における Arm の無影響濃度 (105 µg/mL) を踏まえると、類縁物質A* の染色体異常誘発性に関する無影響濃度は ■ng/mL と考えられるが、この濃度は 類縁物質A* のヒトにおける推定血漿中濃度⁴⁸⁾ (■ng/mL) とほぼ同様であった。以上より、DHA 及び 類縁物質A* が染色体異常誘発性を惹起する可能性は低いと考える。類縁物質B* 及び 類縁物質C* については実施済みの遺伝毒性試験の被験物質として含有されていなかったことから、*in silico* SAR 解析 (Toxchech,v.1.06、Derek,v.7.0、Mcass,v.1.6) を実施した。その結果、染色体傷害の可能性のある警告構造 (alkyl aldehydes) を有することが示されたが、この警告構造は Arm でも認められ、Arm の *in vitro* 染色体異常試験及び小核試験は陰性であったことから、この警告構造に関連した染色体異常誘発性の懸念はないと考える。なお、Derek Nexus システムにおいて *in vivo* 染色体異常誘発性の予測性向上が認められたとの報告 (Mutagenesis 2016; 31: 17-25) を踏まえ、最新版の Derek Nexus,v.5.0.2 を用いて類縁物質B* 及び 類縁物質C* の染色体異常誘発性について再度解析したところ、新たな警告構造は確認されなかった。以上より、類縁物質B* 及び 類縁物質C* が染色体異常誘発性を示す可能性は低いと考える。

一般毒性について、DHA は反復投与毒性試験で十分な曝露が確認されていること、類縁物質A* についてはイヌ 13 週間反復投与毒性試験で使用された被験物質として含有され、ヒトにおける最大摂取量 (■µg/kg/日) を超える用量 (■µg/kg/日) で影響が認められなかったこと、類縁物質B* 及び 類縁物質C* については、熱帯で実施された臨床試験 (004 及び 007 試験) で使用された治験薬において、各不純物の安定性試験成績⁴⁹⁾ から規格値の上限 (類縁物質B* : ■%, 類縁物質C* : ■%) に達していたことが推測されるが、新たな安全性上の懸念は認められなかった。以上、不純物に関して、本剤と同一の規格値である海外市販用製剤の使用実績等も踏まえると、各不純物に起因する一般毒性が安全性上の懸念となる可能性は低いと考えた。

機構は、DHA 及び 類縁物質A* については、申請者の説明は受入れ可能と判断した。類縁物質B* 及び 類縁物質C* については染色体異常誘発性及び一般毒性に関する毒性評価は限定的であるものの、本剤の適応対象疾患、臨床投与期間、海外における市販後安全性情報等を踏まえると、毒性学的観点からの更なる評価は不要と判断した。

⁴⁷⁾ 類縁物質A* の規格値 (■%) 及び Arm の臨床用量 160mg/日から想定される最大摂取量 (■µg) が全て吸収され血漿中 (血漿量を 2.5L と仮定) に分布したと仮定して算出。

⁴⁸⁾ 25°C/60%RH の保存条件下では 24 カ月時点で 類縁物質B* は ■%, 類縁物質C* は ■%, 30°C/60%RH の保存条件下では 24 カ月時点で 類縁物質B* は ■%, 類縁物質C* は ■%以上の生成が確認されている。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

Arm 及び Lmf 単剤の臨床開発においては、Arm 20 mg 錠、Lmf 120 mg 錠及び Lmf 100 mg カプセルが使用され、Arm/Lmf 配合剤の臨床開発においては主に以下の製剤⁵⁰⁾ が使用され、製剤 2 が市販用製剤とされた。

- ・ 製剤 1 : Arm 20 mg 及び Lmf 120 mg を含む錠剤
- ・ 製剤 2 : 製剤 1 の [] の含量を変更した錠剤
- ・ 製剤 3 : Arm 20 mg 及び Lmf 120 mg を含む分散錠

ヒト血漿中の Arm 及び DHA の定量は、電気化学検出高速液体クロマトグラフィー法 [定量下限 Arm : 2.5~25 ng/mL、DHA : 1.25~25 ng/mL]、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 [定量下限 Arm 及び DHA : 3~5 ng/mL] 及び液体クロマトグラフィー質量分析法 [定量下限 Arm 及び DHA : 5 ng/mL] により行われた。ヒト血漿中の Lmf の定量は、紫外吸光度検出高速液体クロマトグラフィー法 [定量下限 : 5~50 ng/mL] 及び液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 [定量下限 : 0.05 µg/mL] により行われ、desbutyl-Lmf の定量は液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法 [定量下限 : 0.005 µg/mL] により行われた。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験

6.1.1.1 第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.1.2-1 : B2104 試験<2005 年 10 月~2006 年 1 月>)

外国人健康成人 (PK 評価例数 48 例) を対象に、製剤 2 (普通錠)、製剤 2 を粉碎した製剤 (粉碎製剤)、及び製剤 3 (分散錠) 各 4 錠 (Arm/Lmf 80/480 mg) を高脂肪食摂取直後に単回経口投与したときの各製剤投与時の PK 及び相対的バイオアベイラビリティが、3 処置 3 期クロスオーバー試験にて検討された。各製剤の PK パラメータは表 17 のとおりであり、普通錠投与時に対する分散錠投与時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、Arm で C_{max} 0.73 [0.65, 0.82] 及び AUC 0.80 [0.71, 0.90]、DHA で C_{max} 0.65 [0.58, 0.73] 及び AUC 0.78 [0.72, 0.84]、Lmf で C_{max} 1.07 [0.97, 1.18] 及び AUC 1.06 [0.96, 1.16] であった。

表 17 各製剤投与時の PK パラメータ

測定対象	例数	C_{max} (Arm 及び DHA : ng/mL) (Lmf : µg/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	AUC _{inf} (Arm 及び DHA : ng·h/mL) (Lmf : µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
普通錠					
Arm	48 ^{b)}	83.8 ± 59.7	2.0 [0.8 - 6.0]	330 ± 158	2.3 ± 1.9
DHA	48 ^{c)}	90.4 ± 48.9	2.0 [0.8 - 6.0]	326 ± 103	2.3 ± 1.5
Lmf	48 ^{d)}	9.8 ± 4.2	8.0 [5.0 - 12]	281 ± 133	119 ± 51
粉碎製剤					
Arm	48 ^{e)}	48.0 ± 22.2	2.0 [0.5 - 6.0]	261 ± 116	2.7 ± 2.2
DHA	48 ^{f)}	50.0 ± 18.9	2.5 [1.0 - 8.0]	261 ± 84	2.2 ± 1.1
Lmf	48 ^{g)}	10.8 ± 2.8	8.0 [6.0 - 12]	316 ± 119	115 ± 32
分散錠					
Arm	48 ^{h)}	58.4 ± 32.2	2.0 [0.5 - 6.0]	281 ± 120	2.2 ± 1.5
DHA	48 ⁱ⁾	57.3 ± 24.9	2.0 [0.8 - 6.0]	266 ± 80	2.1 ± 0.9
Lmf	48 ^{j)}	9.9 ± 3.0	8.0 [6.0 - 12]	279 ± 106	118 ± 55

平均値 ± 標準偏差、

a) 中央値 [範囲]、b) AUC 33 例、 $t_{1/2}$ 36 例、c) AUC 38 例、 $t_{1/2}$ 39 例、d) AUC 40 例、 $t_{1/2}$ 41 例、e) AUC 20 例、 $t_{1/2}$ 25 例、f) AUC 25 例、 $t_{1/2}$ 27 例、g) AUC 47 例、 $t_{1/2}$ 47 例、h) AUC 24 例、 $t_{1/2}$ 29 例、i) AUC 26 例、 $t_{1/2}$ 28 例、j) AUC 46 例、 $t_{1/2}$ 46 例

⁵⁰⁾ 各製剤を用いた主な臨床試験は、以下のとおりである。

製剤 1 : A020 試験及び A012 試験

製剤 2 : B2104 試験、A1101 試験、B2106 試験、A023 試験、A025 試験、A028 試験、A2401 試験、A2403 試験、B2303 試験、A2301 試験、A2302 試験、A027 試験及び A2101 試験

製剤 3 : B2104 試験、B2106 試験及び B2303 試験

6.1.2 食事の影響試験（参考 CTD 5.3.3.1-2 : A020 試験<1995 年 9 月～1995 年 11 月>）

外国人成人（PK 評価例数 16 例）を対象に、製剤 1 を空腹時又は高脂肪食（1071 kcal、うち脂質 365.8 kcal）摂取後に単回経口投与したときの食事の影響が、2 処置 2 期クロスオーバー試験にて検討された。

空腹時投与時に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} （Arm 及び DHA : AUC_{0-16} 、Lmf : AUC_{0-168} ）の最小二乗幾何平均の比〔90%信頼区間〕は、Arm で 2.36 [1.81, 3.07] 及び 2.90 [2.23, 3.78]、DHA で 1.60 [1.28, 2.00] 及び 2.04 [1.65, 2.52]、Lmf で 13.2 [10.5, 16.6] 及び 16.1 [12.3, 21.1] であった。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験、急性熱帯熱マラリア患者を対象とした第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び第Ⅳ相試験の成績が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した（4.2.2、4.3.2、4.5、4.6.3、4.7.2、4.8.2、4.10 参照）。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差として示している。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 日本人を対象とした第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1 : A1101 試験<2015 年 5 月～2015 年 6 月>）

日本人健康被験者（PK 評価例数 12 例）を対象に、Arm/Lmf（80/480 mg）を高脂肪食摂取直後に単回経口投与したときの Arm、DHA 及び Lmf の PK が検討された。結果は表 18 のとおりであった。

表 18 日本人健康成人に Arm/Lmf を単回経口投与した際の PK パラメータ

測定対象	例数	C_{max} (Arm 及び DHA : ng/mL) (Lmf : µg/mL)	t_{max}^a (h)	AUC_{inf} (Arm 及び DHA : ng·h/mL) (Lmf : µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
Arm	12	90.7 ± 52.3	1.5 [0.8 - 4.0]	280 ± 156	2.1 ± 1.4	370 ± 190
DHA	12	83.1 ± 24.4	2.0 [1.5 - 4.0]	283 ± 64.7	1.6 ± 0.4	297 ± 67.6
Lmf	12	9.84 ± 2.27	6.0 [5.0 - 12]	231 ± 69.6	87 ± 22	2.25 ± 0.682

平均値 ± 標準偏差、CL/F : 見かけのクリアランス、a) 中央値 [範囲]

6.2.1.2 外国人を対象とした第Ⅰ相試験（参考 CTD 5.3.1.2-2 : B2106 試験<2008 年 1 月～2008 年 7 月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数 16 例）を対象に、Arm/Lmf 80/480 mg を高脂肪食摂取直後に単回経口投与したときの Arm、DHA 及び Lmf の尿中排泄が検討された。その結果、投与 48 時間後までの尿中排泄について、Arm 及び Lmf は定量下限未満（Arm : 5 ng/mL、Lmf : 0.05 µg/mL）であり、DHA の尿中排泄率（Arm の投与量に対する割合）は 0.01%以下であった。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-17 : A023 試験<1996 年 6 月～1996 年 11 月>）

外国人急性熱帯熱マラリア患者（PK 評価例数 36 例）を対象に、食間に Arm/Lmf 80/480 mg 又は Lmf 480 mg を計 4 回（初回、初回投与 8、24 及び 48 時間後）に経口投与したときの PK が検討された。Lmf の AUC_{0-360} 及び $t_{1/2}$ は、Arm/Lmf 併用投与時で 620 ± 356 µg·h/mL 及び 147 ± 30 時間、Lmf 単独投与時で 729 ± 297 µg·h/mL 及び 144 ± 30 であり、ほぼ同様であった。

6.2.2.3 第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1-1 : A025 試験<1996 年 11 月～1997 年 3 月>）

外国人急性熱帯熱マラリア患者（PK 評価例数 51 例）を対象に、Arm/Lmf 80/480 mg を、初回、初回投与 8、24 及び 48 時間後（48 時間 4 回投与法）、初回、初回投与 8、24、36、48 及び 60 時間後（60 時間

6 回投与法)、又は初回、初回投与 8、24、48、72 及び 96 時間後 (96 時間 6 回投与法) に、それぞれ経口投与したときの Lmf の PK が検討された。なお、食事に関する規定は設定されなかった。その結果、Lmf の AUC_{inf} の平均値±標準偏差は、4 回投与法で $551 \pm 299 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、60 時間 6 回投与法で 758 ± 657 及び 96 時間 6 回投与法で $1,132 \pm 771 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

6.2.2.4 第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.1-3 : A028 試験<1998 年 9 月～1999 年 1 月>)

外国人急性熱帯熱マラリア患者 (PK 評価例数 25 例) を対象に、Arm/Lmf 80/480 mg を、初回、初回投与 8 時間後、その後の 2 日間は 1 日 2 回朝夕に、計 6 回経口投与したときの PK が検討された。なお、食事に関する規定は設定されなかった。Arm 及び DHA の PK パラメータは表 19 のとおりであり、初回投与後と比較して、6 回投与後に、Arm の C_{max} 及び AUC_{0-8} は低値を示した一方、DHA の C_{max} 及び AUC_{0-8} は高値を示した。当該理由について、代謝酵素である CYP3A を自己誘導 (4.5.1 参照) したことに起因すると思われる、と申請者は説明している。また、Arm/Lmf 投与 2 時間後の Lmf の血漿中濃度は、初回投与後 ($0.47 \pm 1.40 \mu\text{g/mL}$) と比較して、6 回投与後 ($25.7 \pm 16.3 \mu\text{g/mL}$) で高値を示した。

表 19 Arm/Lmf を 6 回経口投与した際の Arm 及び DHA の PK パラメータ

測定対象	測定時点	例数	C_{max} (ng/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Arm	初回投与後	25	186 ± 125	2.0 [1 - 8]	535 ± 272	$1.6 \pm 0.3^b)$
	6 回投与後	25	66.2 ± 54.3	2.0 [1 - 8]	$211 \pm 109^c)$	$2.2 \pm 1.0^d)$
DHA	初回投与後	25	101 ± 58	3.0 [1 - 8]	320 ± 159	$1.5 \pm 0.5^e)$
	6 回投与後	25	205 ± 102	2.0 [1 - 6]	604 ± 259	$1.6 \pm 0.4^c)$

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 [範囲]、b) 12 例、c) 22 例、d) 9 例、e) 8 例

6.2.2.5 第Ⅳ相試験 (参考 CTD 5.3.5.2-1 : A2401 試験<2001 年 5 月～2005 年 8 月>)

外国人急性熱帯熱マラリア患者 (PK 評価例数 15 例) を対象に、Arm/Lmf 80/480 mg を可能な限り脂肪分の多い食事又は飲料とともに、初回、初回投与 8、24、36、48 及び 60 時間に計 6 回経口投与したときの PK が検討された。Lmf の C_{max} は、 $5.72 \pm 2.91 \mu\text{g/mL}$ であり、 AUC_{0-168} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ $272 \pm 159 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 27 ± 7.2 時間であった。また、Lmf の主代謝物である desbutyl-Lmf はそれぞれ $0.0193 \pm 0.0079 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.905 \pm 0.738 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 76 ± 55 時間であった。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 小児患者を対象とした第Ⅲ相試験 (参考 CTD 5.3.5.2-2 : A2403 試験<2002 年 7 月～2003 年 2 月>)

外国人急性熱帯熱マラリア患者 (0～9 歳) (PK 評価例数 : 181 例) を対象に、Arm/Lmf を食事又は飲料とともに初回、初回投与 8、24、36、48 及び 60 時間後の計 6 回経口投与したときの Lmf の PK が検討された。用量について、5 kg 以上 15 kg 未満の患者では 20/120 mg、15 kg 以上 25 kg 未満の患者では 40/240 mg と設定された⁵¹⁾。その結果、各検体から得られた血漿中濃度から推定された Lmf の AUC_{inf} は、体重 5 kg 以上 10 kg 未満で $371 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、10 kg 以上 15 kg 未満で $370 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、15 kg 以上 25 kg 未満で $666 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

⁵¹⁾ 錠剤の投与が困難な小児には粉碎投与が許容された。

6.2.3.2 小児患者における分散錠と粉砕製剤の検討（参考 CTD 5.3.5.1-6 : B2303 試験<2006 年 8 月～2007 年 3 月>）

外国人熱帯熱マラリア患者（0～12 歳）を対象に、Arm/Lmf（分散錠又は粉砕製剤）を食事又は飲料とともに初回、初回投与 8、24、36、48 及び 60 時間後の計 6 回経口投与したときの Arm、DHA 及び Lmf の PK が検討された。用量について、5 kg 以上 15 kg 未満の患者では 20/120 mg、15 kg 以上 25 kg 未満の患者では 40/240 mg、25 kg 以上 35 kg 未満の患者では 60/360 mg と設定された。初回投与の 1 及び 2 時間後に Arm 及び DHA の血漿中濃度が測定され、 C_{max} は表 20 のとおりであった。

表 20 Arm 及び DHA の C_{max}

投与量	5 kg 以上 15 kg 未満		15 kg 以上 25 kg 未満		25 kg 以上 35 kg 未満	
	20/120 mg		40/240 mg		60/360 mg	
投与製剤	分散錠	粉砕製剤	分散錠	粉砕製剤	分散錠	粉砕製剤
例数	53 例	56 例	30 例	29 例	9 例	8 例
Arm	196 ± 204	188 ± 168	150 ± 106	198 ± 179	134 ± 56.7	174 ± 145
DHA	62.0 ± 64.8	54.7 ± 58.9	66.5 ± 49.0	79.8 ± 80.5	73.9 ± 48.7	68.4 ± 23.4

平均値 ± 標準偏差、単位：ng/mL

また、3、5 及び 6 回目投与 6 時間後、並びに投与 4、7 及び 14 日後のいずれかの時点で測定された Lmf の血漿中濃度データを用いて推定された C_{max} 及び AUC_{inf} は、分散錠投与時で 5 kg 以上 15 kg 未満で 5.16 µg/mL 及び 441 µg·h/mL、15 kg 以上 25 kg 未満で 8.03 µg/mL 及び 704 µg·h/mL、25 kg 以上 35 kg 未満で 12.3 µg/mL 及び 1,260 µg·h/mL、粉砕製剤投与時で 5 kg 以上 15 kg 未満で 6.13 µg/mL 及び 577 µg·h/mL、15 kg 以上 25 kg 未満で 9.37 µg/mL 及び 699 µg·h/mL、25 kg 以上 35 kg 未満で 21.9 µg/mL 及び 1,150 µg·h/mL であった。

6.2.3.3 腎機能障害患者における PK

腎機能障害患者を対象に、Arm 及び Lmf の PK を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。申請者は、海外第 I 相試験（B2106 試験）の結果、Arm、DHA 及び Lmf の尿中排泄はほとんど認められず（6.2.1.2 参照）、Arm 及び Lmf を経口投与した際の消失における腎排泄の寄与は小さいと考えることから、腎機能障害が Arm 及び Lmf の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.4 薬物相互作用の検討

6.2.4.1 ケトコナゾールとの薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4-1 : A2301 試験<2001 年 4 月～2001 年 6 月>）

健康成人（16 例）を対象に、Arm/Lmf 80/480 mg とケトコナゾール 400 mg を併用投与したときの薬物相互作用が検討された。

その結果、Arm/Lmf 単独投与時に対するケトコナゾールとの併用投与時における C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、Arm で 2.24 [1.78, 2.83] 及び 2.39 [2.00, 2.86]、DHA で 1.40 [1.12, 1.74] 及び 1.66 [1.40, 1.98]、Lmf で 1.26 [0.96, 1.64] 及び 1.65 [1.23, 2.21] であった。以上より、CYP3A 阻害剤との併用により、Arm、DHA 及び Lmf の曝露量が増加することが示されたことから、CYP3A 阻害剤との併用について注意喚起が必要と考える、と申請者は説明している。

6.2.4.2 キニーネとの薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4-2 : A2302 試験<2000 年 10 月～2000 年 12 月>）

健康成人 42 例を対象に、Arm/Lmf 80/480 mg とキニーネ 10 mg/kg を併用投与したときの薬物相互作用が検討された。

その結果、Arm/Lmf 単独投与時に対するキニーネとの併用投与時における $C_{\max}$ 及び $AUC_{62h-last}^{52)}$ の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、Arm で 0.83 [0.62, 1.11] 及び 0.54 [0.32, 0.92]、DHA で 0.89 [0.78, 1.03] 及び 0.63 [0.46, 0.86]、Lmf で 1.04 [0.93, 1.16] 及び 1.02 [0.87, 1.20] であった。また、キニーネ単独投与時に対する Arm/Lmf 併用投与時における $C_{\max}$ 及び AUC_{0-56} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、0.99 [0.91, 1.08] 及び 0.94 [0.80, 1.11] であった。

6.2.4.3 メフロキンとの薬物相互作用試験（参考 CTD 5.3.3.4-3 : A027 試験<1998 年 5 月～1998 年 8 月>）

健康成人 45 例を対象に、Arm/Lmf 80/480 mg とメフロキン 250 mg を併用投与したときの薬物相互作用が検討された。

その結果、Arm/Lmf 単独投与時に対するメフロキンとの併用投与時における $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、Arm で 1.32 [0.97, 1.80] 及び 1.12 [0.75, 1.68]、DHA で 1.43 [1.06, 1.94] 及び 1.16 [0.89, 1.50]、Lmf で 0.68 [0.52, 0.89] 及び 0.59 [0.42, 0.83] であった。また、メフロキン単独投与時に対する Arm/Lmf 併用投与時における $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、0.96 [0.78, 1.18] 及び 1.18 [0.92, 1.51] であった。

メフロキンとの併用により、Lmf の曝露量が低下した機序として、メフロキンにより胆汁酸生成が低下することが報告されている（Biopharm Drug Dispos 1989; 10: 153-64）ことから、胆汁酸分泌の低下により、Lmf の消化管吸収量が低下した可能性があると考え、と申請者は説明している。

6.2.4.4 薬物動態学的相互作用に関する公表文献（参考 CTD 5.4-12⁵³⁾、5.4-28⁵⁴⁾、5.4-29⁵⁵⁾、5.4-30⁵⁶⁾）

Arm 及び Lmf の薬物動態学的相互作用に関して、以下の公表文献が提出された。

- Arm/Lmf 80/480 mg とリファンピシン 600 mg を併用投与したとき、非併用時と比較して、Arm の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12} は約 83 及び約 89%低下、DHA の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12} は約 78 及び約 85%低下、並びに投与 8 日目の Lmf の血漿中濃度及び投与 3 から 25 日目までの AUC は、約 84 及び約 68%低下することが示された。
- Arm/Lmf 80/480 mg とロピナビル/リトナビル 400/100 mg を併用投与したとき、非併用時と比較して、Arm の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は、約 22 及び約 39%低下、DHA の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は、約 36 及び約 45%低下することが示された。また、Lmf の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は、非併用時と比較して 1.4 及び 2.3 倍上昇することが示された。一方、ロピナビル/リトナビルの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12} については、Arm/Lmf 併用による明らかな影響は認められなかった。
- Arm/Lmf 80/480 mg とエファビレンツ 600 mg を併用投与したとき、非併用時と比較して、Arm の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は、約 21 及び約 34%低下、DHA の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は、約 38 及び約 39%低下、

⁵²⁾ 投与 62 時間後から最終定量可能時点までの AUC

⁵³⁾ Eur J Clin Pharmacol 1999; 55: 405-10

⁵⁴⁾ AIDS 2013; 27: 961-5

⁵⁵⁾ J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 51: 424-9

⁵⁶⁾ J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 61: 310-16

Lmf の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は約 4%上昇及び約 22%低下することが示された。一方、エファビレンツの $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24} は、Arm/Lmf 併用による明らかな影響は認められなかった。

- Arm 100 mg をグレープフルーツジュース 350 mL と共に投与したとき、Arm 及び DHA の $C_{\max}$ (107 ± 28 及び 85 ± 26 ng/mL) 及び AUC_{0-8} (336 ± 53 及び 276 ± 83 ng·h/mL) は、水で投与したときの $C_{\max}$ (42 ± 17 及び 67 ± 34 ng/mL) 及び AUC_{0-8} (177 ± 49 及び 239 ± 105 ng·h/mL) と比較して、高値を示した。

6.2.5 QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1-1 : A2101 試験<2005 年 11 月~2006 年 3 月>)

健康成人 126 例 (各群 42 例) を対象に、モキシフロキサシン塩酸塩 400 mg (単回経口投与) を陽性対照として、プラセボ又は Arm/Lmf 80/480 mg を食直後に初回、初回投与 8、24、36、48 及び 60 時間後の計 6 回経口投与したときの QTcF 間隔に及ぼす影響を検討することを目的とした無作為化単盲検並行群間比較試験が実施された。Arm/Lmf 投与時において、ベースラインの値で補正した QTcF 間隔のプラセボ投与時の値との差 (推定値) は、初回投与 68 時間後に最大値を示し、その群間差 [90%信頼区間] は 7.45 ms [4.41, 10.48] であり、90%信頼区間の上限値が 10 ms を上回ったことから、Arm/Lmf 投与により、QTc 間隔が延長することが示された、と申請者は説明している。なお、Arm/Lmf 80/480 mg 初回投与時の Arm の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は、それぞれ 75.7 ng/mL 及び 254 ng·h/mL であった。また、Arm/Lmf 80/480 mg を計 6 回経口投与したときの Lmf の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は 16.1 ± 6.78 µg/mL 及び $1,320 \pm 560$ µg·h/mL であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の用法における食事の規定について

申請者は、本剤投与時の食事の影響及び用法・用量における食事の規定について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (A020 試験) の結果、Arm 及び Lmf の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} について、食事の影響が認められ (6.1.2 参照)、その要因については、Arm 及び Lmf は難溶性であることから、食事摂取により胆汁酸等の消化液の分泌が促進され、Arm 及び Lmf の溶解性が上昇し、消化管での吸収量が増加した可能性があると考ええる。なお、A020 試験では、製剤 1 が用いられたが、Arm 及び Lmf の曝露量に食事が影響を及ぼす要因を踏まえると、製剤 2 でも同様に、食事摂取により Arm 及び Lmf の曝露量は上昇すると考える。

Arm 及び Lmf の曝露量を高めるため、6 回投与法の海外臨床試験のうち、A2412、A2417、A2403 及び A2401 試験においては、食事と共に (食事中又は食直後) 投与する旨を規定し、B2303 試験においては、食直後に投与する旨を規定した。また、A025 試験の治験実施計画書に食事の規定は明確には記載されていないものの、A025 試験の用法・用量は中国の The Academy of Military Medical Sciences が実施した臨床試験 (食直後投与) に基づき設定されたことから、A025 試験では食直後に本剤が投与されたと推測している。これらの臨床試験において、いずれの食事の規定においても、本剤の一定の有効性及び安全性が示されたこと (7.R.3 及び 7.R.4 参照) から、申請用法・用量における食事に関する規定として、食事中又は食直後に本剤を投与することを意図し、「食事と共に経口投与する」と設定した。

機構は、以下のように考える。

Arm/Lmf 80/480 mg 投与時の Arm 及び Lmf の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-t} は食事の影響が認められていること、海外臨床試験においては、食事中又は食直後に経口投与することと設定されており、本剤の用法・用量に食事に関する規定を設定することは適切と考える。ただし、申請用法・用量における「食事と共に経口投与する」との設定は、食事摂取と本剤投与のタイミングが不明確であること、本邦において食事中投与との規定は、飲忘れが多くなることが想定されること等を踏まえると、本剤の食事の規定は食直後投与と設定することが適切である。

6.R.2 PK の国内外差について

申請者は、Arm 及び Lmf の PK の国内外差について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験（6.2.1.1 参照）及び海外第 I 相試験（6.1.1.1 参照）で得られた Arm/Lmf 80/480 mg（本剤 4 錠）を高脂肪食摂取後に単回経口投与時の PK データは表 21 のとおりであり、Arm、DHA 及び Lmf の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ は、日本人と外国人で同程度であった。以上より、Arm 及び Lmf の PK に明確な国内外差は認められていないと考える。

表 21 Arm/Lmf を単回経口投与した際の PK パラメータの日本人と外国人の比較

測定対象	$C_{\max}$ (Arm 及び DHA : ng/mL) (Lmf : $\mu\text{g/mL}$)		$AUC_{\inf}$ (Arm 及び DHA : ng·h/mL) (Lmf : $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	
	日本人	外国人	日本人	外国人
Arm	90.7 ± 52.3	83.8 ± 59.7	280 ± 156	330 ± 158
DHA	83.1 ± 24.4	90.4 ± 48.9	283 ± 64.7	326 ± 103
Lmf	9.84 ± 2.27	9.8 ± 4.2	231 ± 69.6	281 ± 133

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 [範囲]

機構は、Arm、DHA 及び Lmf の $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ について、日本人と外国人で同程度であることを確認し、Arm 及び Lmf の PK に明確な国内外差は認められていないとする申請者の説明を了承した。

6.R.3 低体重患者における PK について

申請者は、体重 35 kg 未満の患者における Arm 及び Lmf の PK について、以下のように説明している。

体重 35 kg 未満の被験者に Arm/Lmf を体重別の用量（5 kg 以上 15 kg 未満：20/120 mg、15 kg 以上 25 kg 未満：40/240 mg、25 kg 以上 35 kg 未満：60/360 mg）で経口投与した際の Arm の $C_{\max}$ 及び Lmf の $AUC_{\inf}$ [A2403 試験及び B2303 試験（6.2.3.1 及び 6.2.3.2 参照）] について、各集団で明らかな差異は認められず、また、35 kg 以上の被験者に Arm/Lmf 80/480 mg を経口投与した際の Arm の $C_{\max}$ [A028 試験（6.2.2.4 参照）]（55.7～636 ng/mL）及び Lmf の $AUC_{\inf}$ [A025 試験（6.2.2.3 参照）] の分布（78.4～1,973 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）の範囲内であった。したがって、35 kg 未満の患者に体重別の用量で投与した際の PK と、35 kg 以上の患者に Arm/Lmf 80/480 mg を投与した際の PK に明らかな差異は認められないと考える。

機構は、以下のように考える。

A2403 試験及び B2303 試験において、35 kg 未満の集団で、体重別の用量が設定され、Arm の $C_{\max}$ 及び Lmf の $AUC_{\inf}$ について、明らかな差異は認められていないことを確認した。また、これらの臨床試験の成績と A025 試験及び A028 試験では、異なる製剤が使用されていること、血漿中濃度の測定時点が異なること等から、体重 35 kg 未満の患者と 35 kg 以上の患者での PK の比較には限界があるものの、体重 35 kg 未満の患者に体重別の用量で Arm/Lmf を投与した際の PK と、35 kg 以上の患者に Arm/Lmf 80/480

mg を投与した際の PK が明らかに異なる傾向は示されていない。なお、用法・用量については 7.R.6 項で検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤の有効性及び安全性に関する主な試験として海外第Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅲ相試験 4 試験及び海外第Ⅳ相試験 3 試験が提出された。これらの試験の概要は表 22 のとおりである。

表 22 有効性及び安全性に関する主な試験の概要

試験名 (相)	対象	本剤の用法・用量及び投与回数	例数 (ITT 集団)
A025 (Ⅱ)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 2 歳以上	成人は本剤 4 錠、小児用量は体重に応じた用量 ^{a)} の本剤を、4 回 48 時間投与法 ^{b)} 、6 回 60 時間投与法 ^{c)} 、6 回 96 時間投与法 ^{d)} により投与。	4 回 48 時間投与群 120 例 6 回 60 時間投与群 118 例 6 回 96 時間投与群 121 例
A026 (Ⅲb)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 2 歳以上	本剤群：体重に応じた用量 ^{a)} の本剤を、初回、初回投与 8 時間後、その後 2 日間朝夕 1 日 2 回投与。	本剤群 150 例 対照群 (メフロキン+アーテスネート) 50 例
A028 (Ⅲb)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13 歳以上かつ 35 kg 以上	本剤群：本剤 4 錠を初回、初回投与 8 時間後、その後 2 日間朝夕 1 日 2 回投与。	本剤群 164 例 対照群 (メフロキン+アーテスネート) 55 例
A2403 (Ⅲ)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 5 kg 以上 25 kg 以下	体重に応じた用量 ^{a)} の本剤を 6 回 60 時間投与法 ^{c)} により投与。	310 例
B2303 (Ⅲ)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12 歳以下かつ 5 kg 以上 35 kg 未満	本剤分散錠群：体重に応じた用量 ^{a)} の本剤分散錠を 6 回 60 時間投与法 ^{c)} により投与。 本剤錠粉碎群：体重に応じた用量 ^{a)} の本剤を粉碎し、6 回 60 時間投与法 ^{c)} により投与。	本剤分散錠群 442 例 本剤錠粉碎群 444 例
A2412 (Ⅳ)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12 歳以上	本剤群：本剤を 6 回 60 時間投与法 ^{c)} により投与。用量は体重 16kg 以上 25kg 以下：2 錠、26 kg 以上 35 kg 以下：3 錠、35 kg 超：4 錠。	本剤群 52 例 対照群 (アトバコン/プログアニル) 17 例 対照群 (メフロキン+アーテスネート) 17 例
A2417 (Ⅳ)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12 歳以上	本剤群：本剤を 6 回 60 時間投与法 ^{c)} により投与。用量は体重 15 kg 超 25 kg 以下：2 錠、25 kg 超 35 kg 以下：3 錠、35 kg 超：4 錠。	本剤群 159 例 対照群 (アトバコン/プログアニル) 53 例 対照群 (メフロキン+アーテスネート) 53 例
A2401 (Ⅳ)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 Non-immune ^{e)} 18 歳以上	本剤 4 錠を 6 回 60 時間投与法 ^{c)} により投与。	162 例

a) 用量は体重別に以下のように設定された。5 kg 以上 15 kg 未満又は 15 kg 未満：本剤 1 錠 (Arm/Lmf 20/120 mg)、15 kg 以上 25 kg 未満 (A2403 試験：15 kg 以上 25 kg 以下、A2412 試験：16 kg 以上 25 kg 以下、A2417 試験：15 kg 超 25 kg 以下)：本剤 2 錠 (Arm/Lmf 40/240 mg)、25 kg 以上 35 kg 未満 (A025 試験：25 kg 以上 35 kg 以下、A2412 試験：26 kg 以上 35 kg 以下、A2417 試験：25 kg 超 35 kg 以下)：本剤 3 錠 (Arm/Lmf 60/360 mg)、35 kg 以上 (A025、A2412 及び A2417 試験：35 kg 超)：本剤 4 錠 (Arm/Lmf 80/480 mg)、
b) 4 回 48 時間投与法：本剤を初回、初回投与後 8、24、48 時間、c) 6 回 60 時間投与法：本剤を初回、初回投与後 8、24、36、48、60 時間、d) 6 回 96 時間投与法：本剤を初回、初回投与後 8、24、48、72、96 時間、e) 熱帯熱マラリアに対する免疫を持たない患者

7.1 海外第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1：A025 試験<1996 年 9 月～1997 年 3 月>)

成人及び 2 歳以上の小児の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者⁵⁷⁾ [目標例数 366 例 (各群 122 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が、タイの 2 施設で実施された。

用法・用量は、成人の 1 回投与量として Arm/Lmf 80/480 mg (本剤 4 錠)、小児の体重別の 1 回投与量 [Arm/Lmf：15 kg 未満 20/120 mg (本剤 1 錠)、15 kg 以上 25 kg 未満 40/240 mg (本剤 2 錠)、25 kg 以上 35 kg 以下 60/360 mg (本剤 3 錠)、35 kg 超 80/480 mg (本剤 4 錠)] を、以下のように、投与することと設定された。食事に関する規定は設定されなかった。また、初回投与後 1 時間以内に嘔吐した場

⁵⁷⁾ マラリアの兆候が認められ、顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫の感染が確認され、かつ重症マラリアを示唆する臨床所見又は兆候がなく、血液塗抹標本にて、*P. falciparum* 無性原虫が 500 個/μL 超 (上限は施設毎の判断) の急性熱帯熱マラリア患者 (混合感染患者も含む)。

合は、1回投与量を再投与することと設定された。

- ・4回 48時間投与群：本剤を初回、初回投与8、24、48時間後に経口投与、プラセボを36、60、72、96時間後に経口投与
- ・6回 60時間投与群：本剤を初回、初回投与8、24、36、48、60時間後に経口投与、プラセボを72、96時間後に経口投与
- ・6回投与 96時間投与群：本剤を初回、初回投与8、24、48、72、96時間後に経口投与、プラセボを36、60時間後に経口投与

無作為化され、治験薬が投与された359例（4回 48時間投与群120例、6回 60時間投与群118例及び6回投与 96時間投与群121例）全例がITT集団及び安全性解析対象集団であり、ITT集団が有効性解析対象集団であった。また、ITT集団のうち、投与28日後までの原虫数が測定され、本剤以外のマラリア治療が施行されていない被験者が評価可能集団（4回 48時間投与群104例、6回 60時間投与群96例及び6回投与 96時間投与群106例）であり、有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である投与28日後の治癒率⁵⁸⁾は表23のとおりであり、6回 60時間投与群及び6回 96時間投与群の治癒率は4回 48時間投与群よりも高かった。

表 23 投与28日後の治癒率

	ITT 集団			評価可能集団		
	4回 48時間投与群 (120例)	6回 60時間投与群 (118例)	6回 96時間投与群 (121例)	4回 48時間投与群 (104例)	6回 60時間投与群 (96例)	6回 96時間投与群 (106例)
投与28日後の治癒率	70.8 [61.8, 78.8] (85/120)	81.4 [73.1, 87.9] (96/118)	86.0 [78.5, 91.6] (104/121)	80.8 [71.9, 87.8] (84/104)	96.9 [91.1, 99.4] (93/96)	98.1 [93.4, 99.8] (104/106)
群間差 [95%信頼区間] ^{a)}		10.5 [-0.2, 21.3]	15.1 [4.9, 25.3]		16.1 [7.8, 24.4]	17.3 [9.3, 25.3]

% (例数)

a) 正規近似 (不等分散)

有害事象は、本剤4回 48時間投与群70.0% (84/120例)、6回 60時間投与群71.2% (84/118例)及び6回 96時間投与群68.6% (83/121例)で認められ、副作用は本剤4回 48時間投与群16.7% (20/120例)、6回 60時間投与群16.1% (19/118例)及び6回投与 96時間投与群14.9% (18/121例)であり、いずれかの群で5%以上に認められた有害事象は表24のとおりであった。

表 24 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象			副作用		
	4回 48時間投与群 (120例)	6回 60時間投与群 (118例)	6回 96時間投与群 (121例)	4回 48時間投与群 (120例)	6回 60時間投与群 (118例)	6回 96時間投与群 (121例)
全体	84 (70.0)	84 (71.2)	83 (68.6)	20 (16.7)	19 (16.1)	18 (14.9)
頭痛	43 (35.8)	29 (24.6)	37 (30.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
浮動性めまい	24 (20.0)	23 (19.5)	13 (10.7)	5 (4.2)	4 (3.4)	4 (3.3)
食欲不振	22 (18.3)	16 (13.6)	19 (15.7)	7 (5.8)	6 (5.1)	3 (2.5)
無力症	20 (16.7)	15 (12.7)	16 (13.2)	4 (3.3)	5 (4.2)	6 (5.0)
筋肉痛	15 (12.5)	12 (10.2)	17 (14.0)	5 (4.2)	2 (1.7)	5 (4.1)
関節痛	14 (11.7)	8 (6.8)	16 (13.2)	5 (4.2)	2 (1.7)	2 (1.7)
睡眠障害	12 (10.0)	10 (8.5)	16 (13.2)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.5)
腹痛	10 (8.3)	7 (5.9)	15 (12.4)	3 (2.5)	3 (2.5)	2 (1.7)
寄生虫感染	9 (7.5)	16 (13.6)	11 (9.1)	0	0	0
悪寒	8 (6.7)	5 (4.2)	6 (5.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0
動悸	7 (5.8)	8 (6.8)	9 (7.4)	0	5 (4.2)	4 (3.3)
悪心	7 (5.8)	5 (4.2)	11 (9.1)	1 (0.8)	3 (2.5)	5 (4.1)
貧血	6 (5.0)	4 (3.4)	7 (5.8)	0	0	0
疲労	4 (3.3)	6 (5.1)	4 (3.3)	0	0	0
嘔吐	4 (3.3)	3 (2.5)	9 (7.4)	0	2 (1.7)	2 (1.7)

例数 (%)

⁵⁸⁾ 投与開始から7日以内に無性原虫が消失し、かつ28日後までに熱帯熱マラリア原虫が認められなかった被験者の割合。

死亡は本剤 4 回 48 時間投与群で 2 例（銃創、労働災害各 1 例）が認められ、いずれも本剤との関連は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は 3 例〔慢性肝炎（4 回 48 時間投与群）、重症マラリア（4 回 48 時間投与群）及び腸チフス熱（6 回投与 96 時間群）各 1 例〕で、いずれも本剤との関連は否定され、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は本剤 4 回 48 時間投与群の 1 例（重症マラリア）であり、本剤との関連は否定され、転帰は回復であった。

7.2 海外第Ⅲ相試験

7.2.1 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-2：A026 試験＜1997 年 11 月～1998 年 3 月＞）

成人及び 2 歳以上の小児の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者⁵⁷⁾〔目標例数 200 例（本剤群 150 例、アーテスネートとメフロキン併用（MAS）群 50 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、アーテスネート及びメフロキン併用レジメンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、タイの 2 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、体重別の 1 回用量〔Arm/Lmf：15 kg 未満 20/120 mg（本剤 1 錠）、15 kg 以上 25 kg 未満 40/240 mg（本剤 2 錠）、25 kg 以上 35 kg 未満 60/360 mg（本剤 3 錠）、35 kg 以上 80/480 mg（本剤 4 錠）〕を初回、初回投与 8 時間後、その後 2 日間朝夕 1 日 2 回、経口投与と設定された。MAS 群はアーテスネート 4 mg/kg を 3 日間 1 日 1 回及びメフロキン 15 mg/kg をアーテスネート初回投与 1 日後に 1 回、10 mg/kg を 2 日後に 1 回経口投与と設定された⁵⁹⁾。食事に関する規定は設定されず、初回投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は同量を再投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 200 例（本剤群 150 例、MAS 群 50 例）全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。また、ITT 集団のうち、投与 28 日後までの原虫数が測定され、本剤以外のマラリア治療が施行されていない被験者が評価可能集団（本剤群 134 例、MAS 群 47 例）であり、有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である投与 28 日後の治癒率⁵⁸⁾は、表 25 のとおりであった。評価可能集団の本剤群の治癒率における 90%信頼区間の下限値は、事前に設定された閾値（90%⁶⁰⁾）を上回ったことから、本剤群の有効性が示された。

表 25 投与 28 日後の治癒率

	ITT 集団		評価可能集団	
	本剤群 (150 例)	MAS 群 (50 例)	本剤群 (134 例)	MAS 群 (47 例)
投与 28 日後の治癒率 [90%信頼区間] ^{a)}	86.7 [81.2, 91.0] (130/150)	94.0 [85.2, 98.3] (47/50)	97.0 [93.3, 99.0] (130/134)	100 [93.8, 100] (47/47)

%（例数）

a) Clopper-Pearson 法

有害事象は、本剤群 69.3%（104/150 例）、MAS 群 88.0%（44/50 例）で認められ、副作用は本剤群 22.0%（33/150 例）、MAS 群 46.0%（23/50 例）で認められた⁶¹⁾。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 26 のとおりであった。

⁵⁹⁾ アーテスネート 50 mg 錠とメフロキン 250 mg 錠はともに 1/4 錠単位で体重毎の投与量に最も近い用量に調整することとされた。

⁶⁰⁾ 海外第Ⅱ相試験（A025 試験）の 6 回投与法における治癒率を踏まえ、治癒率の閾値は 90%と設定された。

⁶¹⁾ 有害事象について、治験薬投与開始後に発現した事象が集計の対象とされ、副作用については、治験薬投与開始前を含む試験期間中に発現した全事象のうち、治験薬との関連が否定できない事象が集計の対象とされた。

表 26 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象 ^{a)}		副作用 ^{a)}	
	本剤群 (150 例)	MAS 群 (50 例)	本剤群 (150 例)	MAS 群 (50 例)
全体	104 (69.3)	44 (88.0)	33 (22.0)	23 (46.0)
浮動性めまい	40 (26.7)	18 (36.0)	8 (5.3)	13 (26.0)
頭痛	39 (26.0)	11 (22.0)	0	2 (4.0)
無力症	38 (25.3)	9 (18.0)	4 (2.7)	3 (6.0)
食欲不振	34 (22.7)	16 (32.0)	9 (6.0)	8 (16.0)
関節痛	28 (18.7)	5 (10.0)	0	1 (2.0)
筋肉痛	25 (16.7)	7 (14.0)	2 (1.3)	1 (2.0)
動悸	24 (16.0)	10 (20.0)	1 (0.7)	7 (14.0)
睡眠障害	24 (16.0)	13 (26.0)	2 (1.3)	8 (16.0)
腹痛	22 (14.7)	13 (26.0)	4 (2.7)	1 (2.0)
発熱	19 (12.7)	6 (12.0)	0	0
悪心	13 (8.7)	11 (22.0)	4 (2.7)	6 (12.0)
嘔吐	7 (4.7)	8 (16.0)	0	1 (2.0)
貧血	5 (3.3)	3 (6.0)	1 (0.7)	0
疲労	3 (2.0)	3 (6.0)	0	0

例数 (%)

a) 有害事象について、治験薬投与開始後に発現した事象が集計の対象とされ、副作用については、治験薬投与開始前を含む試験期間中に発現した全事象のうち、治験薬との関連が否定できない事象が集計の対象とされた。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は本剤群 1 例（昏睡及び発熱）、MAS 群 1 例（全身性掻痒性蕁麻疹）に認められ、昏睡及び発熱 1 例は治験薬との関連は否定され、転帰は回復であった。本剤群で中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-3 : A028 試験＜1998 年 9 月～1999 年 1 月＞）

13 歳以上かつ体重 35 kg 以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者⁶²⁾ [目標例数 200 例（本剤群 150 例、MAS 群 50 例）] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、アーテスネート及びメフロキンの併用レジメンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、タイで実施された。

用法・用量は、本剤群は Arm/Lmf 80/480 mg（本剤 4 錠）を初回、初回投与 8 時間後、その後 2 日間朝夕 1 日 2 回、経口投与と設定された。MAS 群はアーテスネート 4 mg/kg を 3 日間 1 日 1 回及びメフロキン 15 mg/kg をアーテスネート初回投与 1 日後に 1 回、10 mg/kg を 2 日後に 1 回、経口投与と設定された⁶³⁾。食事に関する規定は設定されなかった。いずれの投与群も投与 1 時間以内に嘔吐した場合は同量を再投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 219 例（本剤群 164 例、MAS 群 55 例）全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。また、ITT 集団のうち、投与 28 日後までの原虫数が測定された被験者が評価可能集団（本剤群 155 例、MAS 群 53 例）であり、有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である投与 28 日後の治癒率⁵⁸⁾ は表 27 のとおりであった。ITT 集団及び評価可能集団の本剤群の治癒率における 90%信頼区間の下限値は、事前に設定された閾値（85%⁶⁴⁾）を上回ったことから、本剤群の有効性が示された。

⁶²⁾ マラリアの兆候が認められ、顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫の感染が確認され、かつ重症マラリアを示唆する臨床所見又は兆候がない急性熱帯熱マラリア患者（混合感染患者も含む）。

⁶³⁾ アーテスネート 50 mg 錠とメフロキン 250 mg 錠はともに 1/4 錠単位で体重毎の投与量に最も近い用量に調整された。

⁶⁴⁾ 海外第Ⅲ相試験（A026 試験）でバンコクの治験実施施設の本剤群における治癒率が 90%台であったことを踏まえ、治癒率の閾値は 85%と設定された。

表 27 投与 28 日後の治癒率

	ITT 集団		評価可能集団	
	本剤群 (164 例)	MAS 群 (55 例)	本剤群 (155 例)	MAS 群 (53 例)
投与 28 日後の治癒率 [90%信頼区間] ^{a)}	90.2 [85.6, 93.8] (148/164)	96.4 [89.0, 99.4] (53/55)	95.5 [91.7, 97.9] (148/155)	100 [94.5, 100] (53/53)

% (例数)、a) Clopper-Pearson 法

有害事象は、本剤 63.4% (104/164 例)、MAS 群 61.8% (34/55 例) で認められ、いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象は表 28 のとおりであった。副作用は MAS 群 1 例のみ (嘔吐) であった。

表 28 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (ITT 集団)

	本剤群 (164 例)	MAS 群 (55 例)
全体	104 (63.4)	34 (61.8)
発熱	68 (41.5)	17 (30.9)
頭痛	40 (24.4)	6 (10.9)
腹痛	13 (7.9)	2 (3.6)
消化不良	10 (6.1)	5 (9.1)
悪心	10 (6.1)	6 (10.9)
咳嗽	10 (6.1)	2 (3.6)
咽頭炎	10 (6.1)	4 (7.3)
膿瘍	9 (5.5)	2 (3.6)
ウイルス感染	7 (4.3)	4 (7.3)
鼻出血	1 (0.6)	4 (7.3)

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は本剤群の 1 例 (呼吸困難及び肺水腫) に認められ、本剤の投与が中止されたが、治験薬との関連は否定され、転帰は回復であった。また、中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.3 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-2 : A2403 試験<2002 年 7 月~2003 年 2 月>)

体重 5 kg 以上 25 kg 以下の小児の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者⁶⁵⁾ [目標例数 300 例 (5 kg 以上 10 kg 未満 150 例、10 kg 以上 15 kg 未満 105 例、15 kg 以上 25 kg 以下 45 例)] を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が、ナイジェリア、ケニア及びタンザニアの 3 施設で実施された。

用法・用量は、体重別の本剤 1 回用量 [Arm/Lmf : 体重 5 kg 以上 15 kg 未満 20/120 mg (本剤 1 錠)、15 kg 以上 25 kg 以下 40/240 mg (本剤 2 錠)] を初回、初回投与 8、24、36、48、60 時間後に可能な限り食事又は飲料と共に経口投与⁵¹⁾ と設定された。投与 2 時間以内に嘔吐した場合は同量を再投与することとされ、再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能と設定された。

治験薬が投与された 310 例 (5 kg 以上 10 kg 未満 154 例、10 kg 以上 15 kg 未満 110 例、15 kg 以上 25 kg 以下 46 例) 全例が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目は本剤投与時の安全性であり、有害事象は 72.6% (225/310 例) [5 kg 以上 10 kg 未満 75.3% (116/154 例)、10 kg 以上 15 kg 未満 71.8% (79/110 例)、15 kg 以上 25 kg 以下 65.2% (30/46 例)] に認められ、副作用は 24.5% (76/310 例) [5 kg 以上 10 kg 未満 27.3% (42/154 例)、10 kg 以上 15 kg 未満 25.5% (28/110 例)、15 kg 以上 25 kg 以下 13.0% (6/46 例)] に認められた。いずれかの集団で 5%以

⁶⁵⁾ 37.5℃以上 (腋下温) の発熱が認められ、血液塗抹標本にて、*P. falciparum* 無性原虫が 1,000 個/μL 以上 100,000 個/μL 以下の急性熱帯熱マラリア患者。混合感染患者は除外された。

上に認められた有害事象及び副作用は表 29 のとおりであった。

表 29 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象				副作用			
	全体 (310 例)	5 kg 以上 10 kg 未満 (154 例)	10 kg 以上 15 kg 未満 (110 例)	15 kg 以上 25 kg 以下 (46 例)	全体 (310 例)	5 kg 以上 10 kg 未満 (154 例)	10 kg 以上 15 kg 未満 (110 例)	15 kg 以上 25 kg 以下 (46 例)
全体	225 (72.6)	116 (75.3)	79 (71.8)	30 (65.2)	76 (24.5)	42 (27.3)	28 (25.5)	6 (13.0)
咳嗽	77 (24.8)	44 (28.6)	28 (25.5)	5 (10.9)	3 (1.0)	2 (1.3)	1 (0.9)	0
貧血 NOS	71 (22.9)	41 (26.6)	21 (19.1)	9 (19.6)	15 (4.8)	8 (5.2)	6 (5.5)	1 (2.2)
嘔吐 NOS	45 (14.5)	25 (16.2)	12 (10.9)	8 (17.4)	14 (4.5)	10 (6.5)	0	4 (8.7)
食欲不振	37 (11.9)	17 (11.0)	15 (13.6)	5 (10.9)	2 (0.6)	2 (1.3)	0	0
下痢 NOS	33 (10.6)	20 (13.0)	10 (9.1)	3 (6.5)	11 (3.5)	5 (3.2)	5 (4.5)	1 (2.2)
マラリア NOS	30 (9.7)	15 (9.7)	11 (10.0)	4 (8.7)	0	0	0	0
肝腫大	27 (8.7)	10 (6.5)	12 (10.9)	5 (10.9)	0	0	0	0
脾腫	26 (8.4)	11 (7.1)	13 (11.8)	2 (4.3)	0	0	0	0
気道感染 NOS	25 (8.1)	19 (12.3)	6 (5.5)	0	0	0	0	0
発疹 NOS	20 (6.5)	13 (8.4)	7 (6.4)	0	9 (2.9)	6 (3.9)	3 (2.7)	0
鼻炎 NOS	19 (6.1)	13 (8.4)	6 (5.5)	0	0	0	0	0
上気道感染 NOS	15 (4.8)	6 (3.9)	5 (4.5)	4 (8.7)	0	0	0	0
好酸球増加症	13 (4.2)	7 (4.5)	6 (5.5)	0	12 (3.9)	6 (3.9)	6 (5.5)	0
下気道感染 NOS	12 (3.9)	9 (5.8)	2 (1.8)	1 (2.2)	0	0	0	0
発熱	12 (3.9)	4 (2.6)	7 (6.4)	1 (2.2)	0	0	0	0
便秘	11 (3.5)	5 (3.2)	6 (5.5)	0	5 (1.6)	2 (1.3)	3 (2.7)	0
腹痛 NOS	7 (2.3)	1 (0.6)	2 (1.8)	4 (8.7)	2 (0.6)	0	2 (1.8)	0
頭痛	6 (1.9)	0	2 (1.8)	4 (8.7)	0	0	0	0

例数 (%)

死亡は 1 例（10kg 以上 15kg 未満、重症胃腸炎）に認められたが、本剤との関連は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は 3 例 [5 kg 以上 10 kg 未満 2 例（痙攣、マラリア及びウイルス性肝炎各 1 例）、10 kg 以上 15 kg 未満 1 例（蕁麻疹、原発性異型肺炎）] に認められ、蕁麻疹以外は本剤との関連は否定され、転帰は、マラリア及びウイルス性肝炎が未回復、その他の事象は回復であった。中止に至った有害事象は 1 例（10kg 以上 15kg 未満、蕁麻疹）であり、本剤との関連は否定されなかったが、転帰は回復であった。

有効性について、投与 28 日後の治癒率は、表 30 のとおりであった。

表 30 投与 28 日後の治癒率（ITT 集団）

	全体 (310 例)	5 kg 以上 10 kg 未満 (154 例)	10 kg 以上 15 kg 未満 (110 例)	15 kg 以上 25 kg 以下 (46 例)
投与 28 日後の治癒率 (non-PCR corrected) ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}	86.5 [82.1, 90.1] (268/310)	86.4 [79.9, 91.4] (133/154)	85.5 [77.5, 91.5] (94/110)	89.1 [76.4, 96.4] (41/46)
投与 28 日後の治癒率 (PCR corrected) ^{a)} [95%信頼区間] ^{b)}	93.9 [90.6, 96.3] (291/310)	94.2 [89.2, 97.3] (145/154)	93.6 [87.3, 97.4] (103/110)	93.5 [82.1, 98.6] (43/46)

% (例数)

a) 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、かつ投与 28 日後まで再燃がなかった被験者割合と定義され、PCR genotyping により新規感染又は再燃が判断された。non-PCR corrected は投与 28 日後までに顕微鏡で熱帯熱マラリア原虫が確認された被験者を全て「無効」とし、PCR corrected は新規感染を「治癒（有効）」、再燃を「無効」として定義。b) Clopper-Pearson 法

7.2.4 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1-6 : B2303 試験＜2006 年 8 月～2007 年 3 月＞）

12 歳以下かつ体重 5 kg 以上 35 kg 未満の小児の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者⁶⁶⁾ [目標例数 890 例 (各群 445 例)] を対象に、Arm/Lmf の分散錠の有効性及び安全性を検討することを目的として、本剤の粉砕製剤を対照とした無作為化並行群間比較試験（評価者盲検）が、ベナン、ケニア、マリ、モ

⁶⁶⁾ 37.5℃以上（腋下温）又は 38℃以上（直腸温）の発熱が認められ、血液塗抹標本にて、*P. falciparum* 無性原虫が 2,000 個/μL 以上 200,000 個/μL 以下の急性熱帯熱マラリア患者。混合感染患者も組入れ可とされた。

ザンベーク及びタンザニアの 8 施設で実施された。

用法・用量について、分散錠投与群、本剤粉碎投与群のいずれも体重別の 1 回用量（Arm/Lmf：体重 5 kg 以上 15 kg 未満 20/120 mg、15 kg 以上 25 kg 未満 40/240 mg、25 kg 以上 35 kg 未満 60/360 mg）を初回、初回投与 8、24、36、48、60 時間後に、可能な限り食事又は飲料と共に経口投与と設定された。投与製剤は、分散錠投与群は Arm/Lmf の分散錠を、本剤粉碎投与群は本剤を粉碎し投与することと設定された。投与 1 時間以内に嘔吐した場合は同量を再投与することとされ、再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能と設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 899 例（分散錠投与群 447 例、粉碎投与群 452 例）全例が安全性解析対象集団であり、治験薬が投与され有効性評価項目について 1 回以上評価された 886 例（分散錠投与群 442 例、本剤粉碎投与群 444 例）が ITT 集団であり、そのうち 28 日間の試験期間を完了し、他の抗マラリア薬を使用していない被験者⁶⁷⁾ 又は効果不十分による中止例で構成される 812 例（分散錠投与群 403 例、本剤粉碎群 409 例）が評価可能集団であり、有効性解析集団であった。

有効性について、主要評価項目である投与 28 日後の治癒率⁶⁸⁾ は、分散錠投与群 97.8% (394/403 例)、本剤粉碎投与群 98.5% (403/409 例) であり、分散錠投与群と本剤粉碎投与群の群間差は -0.8、片側 97.5% 信頼区間の下限値は -2.7 であり、事前に設定された非劣性マージン (-5%)⁶⁹⁾ を上回ったことから、本剤粉碎投与に対する分散錠の非劣性が検証された。

有害事象は、分散錠投与群 68.7% (307/447 例)、本剤粉碎投与群 70.4% (318/452 例) で認められ、副作用は分散錠投与群 9.4% (42/447 例)、本剤粉碎投与群 12.4% (56/452 例) で認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用は表 31 のとおりであった。

表 31 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	分散錠投与群 (447 例)	本剤粉碎投与群 (452 例)	分散錠投与群 (447 例)	本剤粉碎投与群 (452 例)
全体	307 (68.7)	318 (70.4)	42 (9.4)	56 (12.4)
発熱	167 (37.4)	165 (36.5)	1 (0.2)	4 (0.9)
咳嗽	105 (23.5)	113 (25.0)	1 (0.2)	0
熱帯熱マラリア原虫感染	86 (19.2)	101 (22.3)	0	2 (0.4)
嘔吐	75 (16.8)	76 (16.8)	33 (7.4)	42 (9.3)
腹痛	37 (8.3)	31 (6.9)	1 (0.2)	0
下痢	36 (8.1)	26 (5.8)	1 (0.2)	0
頭痛	33 (7.4)	33 (7.3)	0	1 (0.2)
脾腫	30 (6.7)	30 (6.6)	0	1 (0.2)
食欲不振	28 (6.3)	30 (6.6)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27 (6.0)	20 (4.4)	3 (0.7)	2 (0.4)

例数 (%)

死亡は分散錠投与群で 2 例（感染症及び出血各 1 例）、本剤粉碎投与群で 1 例（熱帯熱マラリア）が認められ、いずれも治験薬との関連は否定された。

死亡以外の重篤な有害事象は分散錠投与群で 5 例（熱帯熱マラリア原虫感染 2 例、貧血、鉄欠乏性貧血、下痢、嘔吐、発熱、痙攣、脱水、経口摂取減少及び下気道感染各 1 例）、本剤粉碎投与群で 5 例（熱

⁶⁷⁾ 投与 28 日後に原虫が確認された場合には PCR 法で評価された被験者。

⁶⁸⁾ 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、かつ評価日まで再燃がなかった被験者割合と定義され、PCR genotyping により新規感染、再燃が判断された。PCR の結果が不明確か欠測の場合、又は効果不十分による中止は無効例として扱われた。

⁶⁹⁾ 2000 年の WHO ガイドライン（Informal Consultation on “Use of antimalarial drugs” 2000, WHO）において、治療失敗率が 15%超を閾値として、合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療方針を変更することとされており、ACT 治療では少なくとも 90%の治療率となることとされていた。本剤の治癒率が少なくとも 95%と想定されていたことから、推奨される 90%の閾値に合致するため、5%のマージンが設定された。

帯熱マラリア 3 例、貧血、発熱、顔面浮腫、喉頭気管支炎、痙攣及び肺炎各 1 例) が認められたが、いずれも治験薬との関連は否定され、転帰は熱帯熱マラリア原虫感染 2 例及び痙攣 1 例が未回復、その他の事象は回復であった。

中止に至った有害事象は分散錠投与群で 9 例(嘔吐 6 例、熱帯熱マラリア 2 例、下気道感染、鉄欠乏性貧血及び貧血各 1 例) 及び本剤粉碎投与群で 11 例(嘔吐 11 例) が認められた。分散錠投与群及び本剤粉碎投与群に認められた嘔吐(それぞれ 6 及び 11 例)を除き、治験薬との関連は否定された。いずれも転帰は回復であった。

7.3 海外第Ⅳ相試験

7.3.1 海外第Ⅳ相試験 (5.3.5.1-4 : A2412 試験<2005 年 6 月～2005 年 11 月>)

12 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者⁷⁰⁾ [目標例数 265 例(本剤群 159 例、アトバコン/プログアニル群 53 例、MAS 群 53 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、アトバコン/プログアニルレジメン並びにアーテスネート及びメフロキン併用レジメンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験がタイの 1 施設で実施された⁷¹⁾。

用法・用量は、本剤群は体重別の 1 回用量 [Arm/Lmf : 体重 16 kg 以上 25 kg 以下 40/240 mg (本剤 2 錠)、26 kg 以上 35 kg 以下 60/360 mg (本剤 3 錠)、35 kg 超 80/480 mg (本剤 4 錠)] を初回、初回投与 8、24、36、48、60 時間後に経口投与、アトバコン/プログアニル群は体重別の 1 回用量 (アトバコン/プログアニル : 体重 11 kg 以上 20 kg 以下 250/100 mg、21 kg 以上 30 kg 以下 500/200 mg、31 kg 以上 40 kg 以下 750/300 mg、40 kg 超 1,000/400 mg) を 3 日間 1 日 1 回経口投与、MAS 群は体重別の 1 回用量⁷²⁾ を、アーテスネートは初回から 3 日間 1 日 1 回及びメフロキンはアーテスネート初回投与 1 日後から 2 日間 1 日 1 回経口投与と設定された。いずれの群も治験薬はチョコレートミルク 250 mL とともに経口投与することと設定された。投与 30 分以内に嘔吐した場合は同量、投与 30～60 分に嘔吐した場合は半量を再投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 86 例(本剤群 52 例、アトバコン/プログアニル群 17 例、MAS 群 17 例) が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団が有効性解析集団であった。

主要評価項目である投与 7 日目の聴性脳幹反応⁷³⁾ において、ベースラインから 0.3ms 超のⅢ波潜時の延長が認められた被験者は、本剤群 3.2% (1/31 例) に認められ、アトバコン/プログアニル群及び MAS 群では認められなかった。

有害事象は、本剤群 86.5% (45/52 例)、アトバコン/プログアニル群 82.4% (14/17 例) 及び MAS 群 64.7% (11/17 例) で認められ、副作用は、本剤群 38.5% (20/52 例)、アトバコン/プログアニル群 41.2% (7/17 例)、MAS 群 29.4% (5/17 例) で認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用は表 32 のとおりであった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

⁷⁰⁾ 37.5℃以上(鼓膜温又は腋下温)の発熱が認められ、血液塗抹標本にて、*P. falciparum* 無性原虫が 50 個/μL 以上 100,000 個/μL 以下の急性熱帯熱マラリア患者。混合感染患者も組入れ可とされた。

⁷¹⁾ A2412 試験は実施医療機関の倫理委員会の承認後に試験開始されたが、実施国であるタイの保健省の倫理委員会の承認が得られていないことが判明したため、治験依頼者により試験管理上問題であると判断され、試験中止とされた。

⁷²⁾ アーテスネートの投与量は、25 kg 以上 35 kg 以下で 100 mg、36 kg 以上で 200 mg と設定された。メフロキンの投与量は、25 kg 以上 35 kg 以下で 500/250 mg (1 日目/2 日目)、36 kg 以上 50 kg 以下で 750/500 mg (1 日目/2 日目)、50 kg 超で 750/750 mg (1 日目/2 日目) と設定された。

⁷³⁾ 聴覚測定検査及び波形の評価はいずれも盲検下で実施された。

表 32 いずれかの群で3%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象			副作用		
	本剤群 (52 例)	アトバコン/プログアニル群 (17 例)	MAS 群 (17 例)	本剤群 (52 例)	アトバコン/プログアニル群 (17 例)	MAS 群 (17 例)
全体	45 (86.5)	14 (82.4)	11 (64.7)	20 (38.5)	7 (41.2)	5 (29.4)
マラリア	23 (44.2)	9 (52.9)	4 (23.5)	0	0	0
熱帯熱マラリア原虫感染	9 (17.3)	1 (5.9)	1 (5.9)	0	0	0
頭痛	13 (25.0)	4 (23.5)	4 (23.5)	2 (3.8)	2 (11.8)	1 (5.9)
浮動性めまい	13 (25.0)	2 (11.8)	4 (23.5)	9 (17.3)	0	3 (17.6)
食欲不振	12 (23.1)	2 (11.8)	3 (17.6)	6 (11.5)	2 (11.8)	2 (11.8)
不眠症	9 (17.3)	1 (5.9)	2 (11.8)	4 (7.7)	1 (5.9)	2 (11.8)
嘔吐	6 (11.5)	2 (11.8)	0	5 (9.6)	2 (11.8)	0
疲労	5 (9.6)	1 (5.9)	3 (17.6)	0	1 (5.9)	3 (17.6)
貧血	5 (9.6)	1 (5.9)	3 (17.6)	0	0	0
発熱	5 (9.6)	0	0	1 (1.9)	0	0
悪心	4 (7.7)	3 (17.6)	2 (11.8)	4 (7.7)	3 (17.6)	1 (5.9)
鼻咽頭炎	4 (7.7)	2 (11.8)	2 (11.8)	0	0	0
悪寒	4 (7.7)	1 (5.9)	0	1 (1.9)	0	0
咳嗽	3 (5.8)	1 (5.9)	2 (11.8)	1 (1.9)	0	0
脾腫	3 (5.8)	0	2 (11.8)	0	0	0
下痢	3 (5.8)	0	0	2 (3.8)	0	0
耳鳴	2 (3.8)	3 (17.6)	1 (5.9)	1 (1.9)	2 (11.8)	1 (5.9)
腹痛	2 (3.8)	2 (11.8)	0	1 (1.9)	0	0
肝腫大	1 (1.9)	0	1 (5.9)	0	0	0
耳感染	0	1 (5.9)	0	0	0	0
扁桃炎	0	0	1 (5.9)	0	0	0

例数 (%)

有効性について、投与 14 日、28 日及び 42 日後の治癒率⁷⁴⁾ は表 33 のとおりであった。

表 33 投与 14、28 及び 42 日後の治癒率 (ITT 集団)

	本剤群	アトバコン/プログアニル群	MAS 群
投与 14 日後の治癒率	98.0 (50/51)	100 (17/17)	100 (17/17)
投与 28 日後の治癒率	91.5 (43/47)	100 (16/16)	93.8 (15/16)
投与 42 日後の治癒率	90.0 (36/40)	100 (15/15)	93.3 (14/15)

例数 (%)

7.3.2 海外第IV相試験 (5.3.5.1-5 : A2417 試験<2007 年 5 月～2008 年 11 月>)

12 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者⁷⁵⁾ [目標例数 265 例 (本剤群 159 例、アトバコン/プログアニル群 53 例、MAS 群 53 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、アトバコン/プログアニルレジメン並びにアーテスネート及びメフロキン併用レジメンを対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、コロンビアの 1 施設で実施された。

用法・用量について、本剤群は体重別の 1 回用量 [Arm/Lmf : 体重 15 kg 超 25 kg 以下 40/240 mg (2 錠)、25 kg 超 35 kg 以下 60/360 mg (3 錠)、35 kg 超 80/480 mg (4 錠)] を初回、初回投与 8、24、36、48、60 時間後に経口投与、アトバコン/プログアニル群は体重別の 1 回用量 (アトバコン/プログアニル : 体重 11 kg 以上 20 kg 以下 250/100 mg、21 kg 以上 30 kg 以下 500/200 mg、31 kg 以上 40 kg 以下 750/300 mg、40 kg 超 1,000/400 mg) を 3 日間 1 日 1 回経口投与、MAS 群は、1 回投与量は体重で調整⁷⁶⁾ し、アーテスネートは初回から 3 日間 1 日 1 回及びメフロキンはアーテスネート初回投与 1 日後から 2 日間 1

⁷⁴⁾ 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、かつ評価日まで再燃がなかった被験者割合と定義され、PCR genotyping により新規感染、再燃が判断された。PCR の結果が不明確か欠測の場合、又は効果不十分による中止は非治癒例として扱った。

⁷⁵⁾ 37.5℃以上 (鼓膜温又は腋下温) の発熱が認められ、血液塗抹標本にて、*P. falciparum* 無性原虫が 1,000 個/μL 以上 100,000 個/μL 以下の急性熱帯熱マラリア患者。混合感染患者も組入れ可とされた。

⁷⁶⁾ アーテスネート 50 mg は 25 kg 以上 35 kg 以下で 2 錠、36 kg 以上で 4 錠とされた。メフロキン 250 mg は、25 kg 以上 35 kg 以下で 2 錠/1 錠 (1 日目/2 日目)、36 kg 以上 50 kg 以下で 3 錠/2 錠 (1 日目/2 日目)、50 kg 超で 3 錠/3 錠 (1 日目/2 日目)と設定された。

日 1 回経口投与と設定された。いずれの群も治験薬はチョコレートミルクと共に経口投与することと設定された。投与後 30 分以内に嘔吐した場合は同量、投与後 30～60 分に嘔吐した場合は半量を再投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 265 例（本剤群 159 例、アトバコン/プログアニル群 53 例及び MAS 群 53 例）が安全性解析対象集団及び ITT 集団であり、ITT 集団のうち有効性が 1 回以上評価された集団が FAS であり、FAS が有効性解析集団であった。また、FAS のうち投与 28 日後の治癒率が評価された全ての被験者が評価可能集団であり、有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である投与 7 日目の聴性脳幹反応⁷⁷⁾においてベースラインから 0.3 ms 超のⅢ波潜時の延長が見られた被験者は、本剤群 2.6% (4/151 例) に認められ、アトバコン/プログアニル群及び MAS 群では認められなかった。

有害事象は、本剤群 28.9% (46/159 例)、アトバコン/プログアニル群 47.2% (25/53 例)、MAS 群 67.9% (36/53 例) で認められ、副作用は本剤群 3.1% (5/159 例)、アトバコン/プログアニル群 11.3% (6/53 例)、MAS 群 28.3% (15/53 例) で認められた。いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用は表 34 のとおりであった。

表 34 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象			副作用		
	本剤 (159 例)	アトバコン/プログアニル (53 例)	MAS 群 (53 例)	本剤 (159 例)	アトバコン/プログアニル (53 例)	MAS 群 (53 例)
全体	46 (28.9)	25 (47.2)	36 (67.9)	5 (3.1)	6 (11.3)	15 (28.3)
浮動性めまい	9 (5.7)	5 (9.4)	14 (26.4)	3 (1.9)	1 (1.9)	8 (15.1)
貧血	6 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.8)	0	0	0
発熱	6 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.8)	0	0	0
頭痛	5 (3.1)	7 (13.2)	7 (13.2)	0	0	1 (1.9)
腹痛	3 (1.9)	2 (3.8)	4 (7.5)	1 (0.6)	0	2 (3.8)
下痢	3 (1.9)	2 (3.8)	7 (13.2)	0	2 (3.8)	3 (5.7)
上腹部痛	2 (1.3)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (3.8)
嘔吐	2 (1.3)	9 (17.0)	15 (28.3)	0	5 (9.4)	9 (17.0)
悪心	2 (1.3)	1 (1.9)	2 (3.8)	0	0	2 (3.8)
不眠症	0	0	4 (7.5)	0	0	3 (5.7)
不安	0	0	2 (3.8)	0	0	2 (3.8)
気分動揺	0	0	2 (3.8)	0	0	1 (1.9)

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は MAS 群 1 例（急性呼吸窮迫症候群）に認められたが、治験薬との関連は否定され、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は認められなかった。

有効性について、投与 14 日、28 日及び 42 日後の治癒率 (FAS)⁷⁸⁾ は表 35 のとおりであった。また、評価可能集団における投与 28 日後の治癒率は本剤群 100% (157/157 例)、アトバコン/プログアニル群 100% (52/52 例)、MAS 群 100% (52/52 例) であった。

⁷⁷⁾ 聴覚測定検査は盲検下で実施され、波形の評価は非盲検下及び盲検下で実施された。

⁷⁸⁾ 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、かつ評価日まで再燃がなかった被験者割合と定義され、PCR genotyping により新規感染又は再燃が判断された。PCR の結果が不明確か欠測の場合、又は効果不十分による中止の場合は「無効」と定義。

表 35 投与 14、28、42 日後の治癒率 (FAS)

	本剤群 (159 例)	アトバコン/プログ アニル群 (53 例)	MAS 群 (53 例)
投与 14 日後の治癒率	99.4 (158/159)	100 (53/53)	98.1 (52/53)
投与 28 日後の治癒率	98.7 (157/159)	98.1 (52/53)	98.1 (52/53)
投与 42 日後の治癒率	97.5 (155/159)	98.1 (51/52)	98.1 (52/53)

% (例数)

7.3.3 海外第IV相試験 (5.3.5.2-1 : A2401 試験<2001 年 5 月～2005 年 8 月>)

18 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者⁷⁹⁾ [Non-immune (生後 5 年間又は過去 5 年間にマラリア流行地域の居住歴がなく、過去 5 年間に急性熱帯熱マラリアと診断されていない)] [目標例数 152 例 (コア試験群 140 例、PK サブ試験群⁸⁰⁾ 12 例)] を対象に、本剤の有効性、安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が、スイス、コロンビア、ドイツ、フランス、イタリア及びオランダの 16 施設で実施された。

用法・用量は、Arm/Lmf 80/480 mg (本剤 4 錠) を、初回、初回投与 8、24、36、48、60 時間後に、可能な限り脂肪分を含む食事又は飲料と共に経口投与と設定された。投与後 1 時間以内に嘔吐した場合は同量を再投与され、再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能と設定された。

治験薬が 1 回以上投与された 165 例全例が安全性解析対象集団であり、165 例のうち初回投与時に熱帯熱マラリア原虫が認められなかった被験者を除く 162 例が ITT 集団であり、有効性解析集団であった。

有効性について、主要評価項目である投与 28 日後の治癒率⁷⁸⁾ は 74.1% (120/162 例) であった。

有害事象は 75.2% (124/165 例) で認められ、副作用は 29.1% (48/165 例) で認められた。2%以上で認められた有害事象及び副作用は表 36 のとおりであった。

表 36 2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

	有害事象	副作用
例数	165 例	165 例
全体	124 (75.2)	48 (29.1)
頭痛	48 (29.1)	6 (3.6)
不眠症	22 (13.3)	11 (6.7)
下痢	22 (13.3)	5 (3.0)
回転性めまい	21 (12.7)	6 (3.6)
倦怠感	20 (12.1)	2 (1.2)
咳嗽	18 (10.9)	2 (1.2)
食欲不振	17 (10.3)	4 (2.4)
嘔吐	14 (8.5)	6 (3.6)
無力症	13 (7.9)	1 (0.6)
悪心	11 (6.7)	5 (3.0)
悪寒	11 (6.7)	4 (2.4)
多汗症	10 (6.1)	3 (1.8)
腹痛	10 (6.1)	2 (1.2)
筋肉痛	8 (4.8)	2 (1.2)
疲労	7 (4.2)	2 (1.2)
発熱	5 (3.0)	0
貧血	4 (2.4)	0
そう痒症	4 (2.4)	1 (0.6)

例数 (%)

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 6 例 [血尿、倦怠感、腹痛、血小板減少症、血中ビリルビン増加、トランスアミラ

⁷⁹⁾ 血液塗抹標本にて、*P. falciparum* 無性原虫が 2%以上の急性熱帯熱マラリア患者 (抗マラリア薬の予防投与歴がある場合は、マラリアの明らかな進行が認められる場合のみ)。混合感染患者も対象とされた。

⁸⁰⁾ 本試験ではコア試験と同一選択基準で選択された PK サブ試験群が設定され、Arm/Lmf 投与時 Lmf 及びその活性代謝物 (desbutyl-Lmf) の薬物動態データが収集された。

ーゼ上昇、嘔吐、悪寒、頭痛、マラリア、発熱、精神的機能障害、肝機能検査異常、心内膜炎、熱帯熱マラリア原虫感染、肝細胞損傷、疾患進行及び心電図異常各 1 例（重複含む）に認められ、精神的機能障害、肝機能検査異常、血中ビリルビン増加、トランスアミラーゼ上昇、嘔吐、疾患進行及び熱帯熱マラリア原虫感染では本剤との関連は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は 1 例（腹痛及び下痢）に認められ、本剤との関連は否定されなかったが、いずれも転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤の配合意義及び臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の配合意義及び臨床的位置づけについて、以下のように説明している。

本剤は異なる作用機序により抗マラリア活性を発現する Arm と Lmf の配合剤である。Arm は artemisinin の誘導体であり、経口投与後に活性代謝物（DHA）に代謝され、主に炭素中心ラジカルを発生させることにより赤血球内のマラリア原虫を殺滅すると考えられている（3.1.4.1 参照）。一方、Lmf はマラリア原虫によるヘモグロビンの消化産物であるヘムの重合を阻害することで抗マラリア原虫活性を示すと考えられている（3.1.4.2 参照）。マラリア感染サルモデル（*P. knowlesi*）において、Arm は早期にマラリア原虫が減少したが完全消失には至らず、Lmf は消失には時間を要するが、完全消失が得られ、Arm と Lmf の併用により、マラリア原虫の完全消失及び消失時間の短縮が認められたことから（3.1.2.2 参照）、作用機序の異なる 2 成分を併用することにより、より確実な抗マラリア活性が期待できる。

中国の The Academy of Military Medical Sciences が実施した臨床試験において、成人の熱帯熱マラリア患者における、Arm 80 mg 単独、Lmf 480 mg 単独及び Arm/Lmf 配合剤（Arm 80 mg/Lmf 480 mg）を 4 回投与（初回、初回投与 8、24、48 時間）したときの投与 28 日後の治癒率は、Arm 単独群 45.0%（9/20 例）、Lmf 単独群 75.0%（15/20 例）及び Arm/Lmf 配合剤群 90.0%（18/20 例）、であり、Arm/Lmf 配合剤による有効性が各単剤より高いことが示された。また、別の臨床試験では、Arm 及び Lmf の用量比 [1 : 5（80 mg/400 mg）及び 1 : 6（80 mg/480 mg）] について検討が行われ、治癒率は、用量比 1 : 5 で 80.0%（16/20 例）、1 : 6 で 100%（20/20 例）であり、用量比 1 : 6 の有効性が 1 : 5 よりも高かった。以上の結果より、マラリア治療に対しては、Arm 及び Lmf を 1 : 6 の用量比で併用することで有効性が期待できることが示された。

マラリア治療では、マラリア原虫を速やかにかつ確実に消失させ、薬剤耐性株の出現を防止・遅延させることが極めて重要であり、WHO ガイドラインでは薬剤耐性株の出現を防止あるいは遅らせるため、又は治療効果を向上させることを目的として、artemisinin 誘導体と作用機序の異なる抗マラリア薬を併用する治療法（ACT）を推奨している。WHO ガイドラインでは、ACT は合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する治療の第一選択薬とされており、Arm 及び Lmf の配合剤である本剤は代表的な ACT の一つとされている。本邦のガイドライン（熱帯病治療薬研究班，寄生虫薬物治療の手引き 改訂第 9.1 版，2016）においても、合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療薬の一つに本剤が記載されており、本剤の他、本邦で承認されているアトバコン/プログアニル塩酸塩、メフロキン塩酸塩、キニーネ塩酸塩水和物が記載されている。しかし、アトバコン/プログアニル塩酸塩は重度の腎障害患者は禁忌であり、メフロキンやキニーネは、東南アジアの一部地域、アフリカ等で薬剤耐性化が進んでおり、薬剤耐性マラリア原虫に感染した患者に対しては治療が困難な可能性がある（診断と治療 2010; 98:1345-53、臨床免疫・アレルギー科 2014; 62: 447-54）。Arm 及び Lmf に対する耐性化については、一部の地域で感受性の低下傾向が認められているものの感受性の経年推移に一定の傾向は認められず（3.R 参照）、また、アジアの一

部地域において熱帯熱マラリア原虫の artemisinin に対する耐性が認められ、Arm/Lmf 投与後の原虫消失時間に遅れは認められたものの、地域によらず本剤によるマラリアの治療率は高いことから（WHO Update on artemisinin resistance September 2014（<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/update-artemisinin-resistance-sep2014/en/><2016 年 10 月>）、Southeast Asian J Trop Med Pub Health 2013 ; 44 Suppl 1: 201-30 等）、本剤はマラリア治療に対して有用な治療法であると考えられる。

以上より、本剤は、マラリア治療に有効な Arm と Lmf の用量比で確実に ACT が施行できることで、薬剤耐性株の発現抑制及び良好な治療効果が期待でき、また、国内外のガイドラインにおいて合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療法の一つに位置付けられていることから、本邦においても合併症のない急性熱帯熱マラリアの第一選択薬になりうると考える。

機構は、ガイドラインの記載等を踏まえると、本邦においても、本剤はマラリア治療の選択肢の一つとなりうると考える。ただし、Arm 及び Lmf の耐性化については、一部の地域で感受性の低下が認められていることから、製造販売後にはマラリア原虫に対する Arm 及び Lmf の感受性の推移及び耐性発現状況について引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2 臨床データパッケージについて

申請者は本申請の臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本剤は、国内外のガイドラインにおいて合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療法の一つに位置付けられ（7.R.1 参照）、海外の多くの国又は地域で承認されているが、本邦では未承認であり、これまで熱帯病治療薬研究班が輸入・保管し、医療機関に提供されてきた。このような状況を踏まえ、熱帯病治療薬研究班より本剤の開発要望が提出され、厚生労働省の第 20 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、「医療上の必要性が高い」と評価され、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成 26 年 8 月 29 日付け医政研発 0829 第 2 号及び薬食審査発 0829 号第 3 号）により、申請者に対して、本剤の開発要請がなされた。

現在、日本で報告されるマラリア患者は、全てマラリア流行地域等に渡航した際に感染又はこれらの患者から二次感染した輸入マラリア患者であり、近年報告されている国内マラリア患者数は年間 50～70 例程度（<http://www.nih.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/5194-report-ja2013-20.html><2016 年 10 月>）と少数であるため、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした国内臨床試験を実施することは困難と考え、日本人と外国人の PK を比較検討することを計画した。日本人と外国人での本剤単回投与時の Arm、DHA 及び Lmf の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{inf}) は、日本人と外国人で同程度であったことから（6.R.2 参照）、新たに本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした国内臨床試験を実施せずに、既存の海外臨床試験成績を基に臨床データパッケージを構築することは可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

国内外のガイドラインで合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療法の一つに位置付けられていること、国内のマラリア患者は全て輸入マラリア患者であり、本剤は赤血球サイクルのマラリア原虫を殺滅すること（3.1.4 参照）でマラリアに対して効果を発揮すること、国内のマラリア患者は少数であること、日本人と外国人の Arm、DHA 及び Lmf の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は同程度であったこと等を踏まえると、マラリアに対する本剤の有効性、安全性等について海外臨床試験成績に基づき評価することは可能と判断した。

7.R.3 有効性について

機構は、以下の検討を踏まえ、マラリアに対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人患者に対する本剤の使用経験は限定的であることから、製造販売後において、熱帯熱マラリア患者及び非熱帯熱マラリア患者における本剤の有効性及び安全性について情報収集し、得られた情報は速やかに医療現場に提供する必要があると考える。また、本剤はヒプノゾイトに対する有効性は期待できないことについて、添付文書で情報提供する必要があると考える。なお、効能・効果及び用法・用量については、7.R.5 及び 7.R.6 で議論する。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3.1 熱帯熱マラリア患者における本剤の有効性について

申請者は、熱帯熱マラリアの治療に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

Arm/Lmf は、中国の The Academy of Military Medical Sciences により開発され、同機関が実施した臨床試験成績に基づき、Arm/Lmf 80 mg/480 mg の 4 回投与の用法・用量で、中国で 1992 年に承認された。その後、Ciba-Geigy 社が本剤の臨床開発を行ったが、タイで実施した臨床試験において、本剤 4 回投与法で十分な有効性が示されなかったことから、4 回投与法と 6 回投与法を検討する A025 試験を実施した（7.1.1 参照）。その結果、投与 28 日後の治癒率⁸¹⁾ は、4 回投与法で 83.3%（85/102 例）、6 回 60 時間投与法（初回、初回投与 8、24、36、48 及び 60 時間に本剤を投与）で 96.9%（93/96 例）、6 回 96 時間投与法（初回、初回投与 8、24、48、72 及び 96 時間に本剤を投与）で 99.1%（105/106 例）であったことから、以降の臨床開発における本剤の用法として、6 回投与法を設定して、臨床試験を実施した。

外国人成人及び小児の合併症のない熱帯熱マラリア患者を対象とした臨床試験における、本剤 6 回投与による投与 28 日後の治癒率は表 37 のとおりであった。これらの臨床試験は抗マラリア薬に対する薬剤耐性株が問題となっている地域を含む地域で実施したが、どの臨床試験においても投与 28 日後の治癒率は、WHO ガイドラインで、有効な抗マラリア薬として許容可能な治癒率とされる 90%を超えており、本剤の 6 回投与法の有効性が示された。

⁸¹⁾ 顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫が認められた場合は PCR genotyping により新規感染又は再燃が判断され、新規感染を「治癒（有効）」、再燃を「無効」として定義（PCR corrected）。WHO ガイドラインにおいては、抗マラリア薬の熱帯熱マラリア原虫に対する有効性の評価時に PCR genotyping により、新規感染と再燃を分けて評価することが推奨されている。

表 37 熱帯熱マラリア患者対象の本剤 6 回投与法による主な臨床試験における投与 28 日後の治癒率（評価可能集団）

試験	実施国	対象	投与群	投与 28 日後の治癒率 ^{a)}
A026	タイ	成人及び小児（2 歳以上）	本剤群	97.7 (130/133)
			メフロキン+アーテスネート群	100 (47/47)
A028	タイ	成人及び小児（13 歳以上かつ体重 35 kg 以上）	本剤群	96.1 (148/154)
			メフロキン+アーテスネート群	100 (53/53)
A2417	コロンビア	成人及び小児（12 歳以上）	本剤群	100 (157/157)
			アトバコン/プログアニル群	100 (52/52)
			メフロキン+アーテスネート群	100 (52/52)
A2401	スイス、コロンビア、ドイツ、フランス、イタリア、オランダ	成人（18 歳以上）	本剤群	96.0 (119/124)
A2403	ナイジェリア、ケニア、タンザニア	小児（体重 5 kg 以上 25 kg 以下）	本剤群	96.7 (289/299)
B2303	ベナン、ケニア、マリ、モザンビーク、タンザニア	小児（12 歳以下かつ体重 5 kg 以上 35 kg 未満）	本剤群（粉砕投与）	96.2 (403/419)

%（例数）

a) 顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫が認められた場合は PCR genotyping により新規感染又は再燃が判断され、新規感染を「治癒（有効）」、再燃を「無効」として定義（PCR corrected）。WHO ガイドラインにおいては、抗マラリア薬の熱帯熱マラリア原虫に対する有効性の評価時に PCR genotyping により、新規感染と再燃を分けて評価することが推奨されている。

小児における本剤の用量は体重区分別に設定して、臨床試験を実施したが、小児に対する本剤 6 回投与の有効性について、12 歳以下の小児の併合解析データ（A025、A026、A028、A2403 及び B2303 試験）の投与 28 日後の治癒率は 97.2%（740/761 例）、年齢別では 1 カ月超 2 歳以下 97.1%（366/377 例）、2 歳超 12 歳以下 97.4%（374/384 例）であり、成人を含む全体集団と比較しても同程度であった。また、小児を対象とした A2403 及び B2303 試験における体重区分別の投与 28 日後の治癒率は表 38 のとおりであり、いずれの体重区分でも治癒率は、一貫して 90%以上であった。

表 38 小児の体重区分別の投与 28 日後の治癒率（評価可能集団）

試験	体重区分	Arm/Lmf 投与量	投与 28 日後の治癒率 ^{a)}
A2403	全体		96.7 (289/299) ^{b)}
	5 kg 以上 15 kg 未満	20/120 mg（本剤 1 錠）	96.9 (248/256)
	15 kg 以上 25 kg 未満	40/240 mg（本剤 2 錠）	95.1 (39/41)
B2303	全体		96.2 (403/419)
	5 kg 以上 10 kg 未満	20/120 mg（本剤 1 錠）	94.2 (65/69)
	10 kg 以上 15 kg 未満	20/120 mg（本剤 1 錠）	97.2 (174/179)
	15 kg 以上 25 kg 未満	40/240 mg（本剤 2 錠）	95.7 (134/140)
	25 kg 以上 35 kg 未満	60/360 mg（本剤 3 錠）	96.8 (30/31)

%（例数）

a) 顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫が認められた場合は PCR genotyping により新規感染又は再燃が判断され、新規感染を「治癒（有効）」、再燃を「無効」として定義（PCR corrected）。

b) A2403 試験の対象は 5 kg 以上 25 kg 以下であったが、25 kg 以上 35 kg 未満の被験者が 2 例組み入れられ、本剤 2 錠が投与され、いずれの被験者も治癒が認められた。

また、熱帯熱マラリアに対する患者の免疫状態別の本剤 6 回投与法の有効性について、Non-immune（過去にマラリア感染歴がない）の患者を対象とした A2401 試験の投与 28 日後の治癒率は 96.0%（119/124 例）、Semi-immune（過去にマラリア感染歴がある、又はマラリア流行地域で育ち、マラリア感染歴がある可能性が高い）の患者を対象とした A025、A026 及び A028 試験の治癒率（17 歳以上の被験者の併合解析データ）は、97.4%（376/386 例）であり、被験者の免疫状態によらず同程度であった。また、小児においても同様であった。[A2403 試験の体重 5 kg 以上 10 kg 未満の小児：Non-immune 95.0%（38/40 例）、Semi-immune 93.3%（98/105 例）]。

以上より、海外臨床試験で成人及び小児の合併症のない熱帯熱マラリア患者において、被験者の免疫状態に関わらず本剤 6 回投与法の有効性が確認されたこと、日本人と外国人の Arm、DHA 及び Lmf の

曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) は同程度であったこと (6.R.2 参照)、国内外のガイドラインで合併症のない熱帯熱マラリアに対して本剤による治療が推奨されていること、一部の地域で感受性の低下は認められているものの、感受性の経年推移に一定の傾向は認められておらず (3.R 参照)、臨床試験の実施地域によらず有効性が確認されたこと等を踏まえると、本剤は日本人の合併症のない熱帯熱マラリア患者に対しても有効性が期待できると判断した。

なお、本邦での使用経験は限られているものの、文献報告における熱帯熱マラリア患者に対する本剤の投与 28 日後の治癒率は、88.4% (38/43 例) 及び 83.3% (15/18 例) (厚生労働科学研究費補助金・医療技術実用化総合研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」；平成 26 年度総括・分担報告書: 19-25、感染症誌 2014; 88: 833-9) であった。

機構は、重症マラリア患者に対する本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外臨床試験では重症マラリアは除外基準に設定したため、重症マラリア患者は組み入れられていない。国内での後ろ向き研究において、重症熱帯熱マラリア患者 10 例に対して本剤が投与され、このうち 8 例が治癒し、再燃が認められた 2 例はアトバコン／プログアニル又はメフロキンの投与により治癒した (厚生労働科学研究費補助金・医療技術実用化総合研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」；平成 26 年度総括・分担報告書: 19-25)。一方、別の後ろ向き研究において、重症マラリアを含む熱帯熱マラリア患者 18 例のうち、3 例に再燃が認められ、いずれも高原虫血症の患者であった (感染症誌 2014; 88: 833-9)。

機構は、以下のように考える。

薬剤耐性マラリアが問題となっている地域を含む地域で実施された、成人及び小児の合併症のない熱帯熱マラリア患者を対象とした海外臨床試験において、WHO ガイドラインで有効な抗マラリア薬として許容可能とされる 90%を超える治癒率が示されていること、Non-immune 患者と Semi-immune 患者で同程度の治癒率が示されていること、日本人と外国人の Arm、DHA 及び Lmf の曝露量 ($C_{\max}$ 及び AUC) は同程度であったこと、国内外のガイドラインで本剤による治療が推奨されていること等を踏まえると、日本人の合併症のない熱帯熱マラリア患者に対しても本剤の有効性は期待できる。

重症マラリア患者に対する本剤の有効性データは限定的であるが、Arm 及び Lmf の作用機序 (3.1.4 参照) を考慮すると、本剤は赤血球サイクルのマラリア原虫を殺滅することから、重症マラリアにおいても、抗マラリア原虫活性を示すと考えられる。ただし、重症マラリア患者で、意識障害や臓器不全を伴う場合等、経口剤である本剤は十分な効果が得られない可能性があり、国内ガイドライン (熱帯病治療薬研究班, 寄生虫症薬物治療の手引き 改訂第 9.1 版, 2016) では、重症マラリア患者に対しては注射製剤が推奨されていることから、これらの患者に対しては、患者の状態に応じて、他の治療法も考慮する必要がある。

7.R.3.2 非熱帯熱マラリア患者における本剤の有効性について

申請者は、非熱帯熱マラリアの治療に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

成人及び小児の合併症のない熱帯熱マラリア患者を対象とした海外臨床試験において、37 例に三日熱マラリア、四日熱マラリア又は卵形マラリアのいずれかとの混合感染が認められ、このうち治験中止例の 1 例を除く 36 例における投与 28 日後の治癒例数は表 39 のとおりであった。

表 39 非熱帯熱マラリアに対する投与 28 日後の治癒例数

試験	非熱帯熱マラリアの種類	被験者	投与 28 日後の治癒例数
A025	三日熱マラリア	成人	2/4 例
		12 歳以下	2/3 例
A026	三日熱マラリア	成人	3/4 例
		小児 (15 歳未満)	0/1 例
A028	三日熱マラリア	成人	10/13 例
		小児 (15 歳未満)	1/1 例
A2401	三日熱マラリア	成人	2/2 例
	四日熱マラリア	成人	5/6 例
B2303	卵形マラリア	12 歳以下	2/2 例

感染したマラリア原虫の種類（三日熱、四日熱又は卵形マラリア）に関わらず、36 例全てで本剤の初回投与から 3 日以内に非熱帯熱マラリア原虫が消失した。一方、マラリア原虫消失後の観察期間中に 9 例（三日熱マラリア 8 例及び四日熱マラリア 1 例）に非熱帯熱マラリア原虫が再度確認されたが、プリマキン又はクロロキンの投与により消失した。いずれも PCR 検査を実施していないため再燃と新規感染の判別は不明であった。三日熱マラリア原虫は肝細胞内でヒプノゾイトとして持続感染している原虫の再活性化により再発するが、本剤は赤血球サイクルのマラリア原虫を殺滅する一方で肝細胞内のヒプノゾイトに対しては効果がないと考えられ、三日熱マラリアが再確認された 8 例はヒプノゾイトによる再発であった可能性がある。

WHO ガイドラインでは非熱帯熱マラリアの赤血球サイクルに対する治療薬として、本剤が記載されている。その根拠とされる公表文献は、成人及び小児の三日熱マラリアを対象とした臨床試験 5 試験の systematic review (Cochrane Database Syst Rev 2013; Issue 10: Art. No.CD008492) であり、Arm/Lmf を含む ACT により速やかな三日熱マラリア原虫の消失が認められ、多くの被験者で投与 28 日後までに原虫の再確認は認められなかったことが報告されている。また、その他、成人及び小児の三日熱マラリアに対する臨床試験 (Bull World Health Organ 2011; 89: 211-20、PLoS One 2013; 8: e63433 等)、小児の卵形、四日熱及び熱帯熱マラリアを含む混合感染患者に対する臨床試験 (Malar J 2012; 11: 120) 及び日本人における報告 (感染症誌 2014; 88: 833-839) において、非熱帯熱マラリア患者におけるマラリア血症及び症状の消失が報告されている。

以上を踏まえると、本剤は非熱帯熱マラリア患者に対しても、有効性が期待できると考える。ただし、本剤の作用機序を考慮すると、ヒプノゾイトを形成する原虫に感染したマラリア患者に本剤を投与する場合には、ヒプノゾイトに対して有効な治療薬（プリマキン）による根治療が必要と考える。

機構は、以下の点を踏まえると、非熱帯熱マラリアの急性期治療に対して本剤は有効性が期待できると考える。

- 本剤は、海外臨床試験に組み入れられた非熱帯熱マラリアの混合感染患者において、非熱帯熱マラリアに対する有効性が認められていること、
- 公表文献において非熱帯熱マラリアに対する本剤の有効性が示唆されていること、
- WHO ガイドラインにおいて非熱帯熱マラリアの赤血球サイクルの治療薬として本剤が記載されていること
- *in vitro* における検討で、Arm 及び Lmf は *P. vivax* に対して一定の抗マラリア原虫活性が期待できると考えられること (3.R 参照)
- 本剤は赤血球内のマラリア原虫に作用することから、各種マラリアの急性期に有効性が認められると考えられること (3.R 参照)

ただし、本剤の作用機序（3.1.4 参照）を考慮すると、三日熱マラリア及び卵形マラリアで肝細胞に形成されるヒプノゾイトでは効果は期待できないと考えられ、WHO ガイドラインでは三日熱マラリア及び卵形マラリアの根治療法としてプリマキンの投与が推奨されていることを踏まえると、非熱帯熱マラリアの急性期治療に対して本剤は有用と考えられるものの、ヒプノゾイトに対する本剤の有効性は期待できないことを添付文書で注意喚起する必要があると考える。

7.R.4 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、QT 間隔延長については注意喚起が必要と考えるものの、マラリア患者に対する本剤の安全性は忍容可能と判断した。

ただし、日本人患者に対する本剤の使用経験は限られていることから、製造販売後に引き続き、本剤の安全性について情報収集し、得られた情報は速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4.1 本剤のマラリア治療に対する安全性について

申請者は、本剤のマラリア治療に対する安全性について、以下のように説明した。

小児及び成人の合併症のない熱帯熱マラリア患者を対象とした本剤 6 回投与法の主要な海外臨床試験（A025、A026、A028、A2412 及び A2401 試験）及び小児を対象とした海外臨床試験（A2403 及び B2303 試験）の併合解析において、5%以上に認められた有害事象は表 40 のとおりであった。

表 40 海外臨床試験の本剤 6 回投与法において 5%以上に認められた有害事象（併合解析）（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	12 歳以下 (820 例)	13 歳以上 (712 例)	12 歳以下 (820 例)	13 歳以上 (712 例)
全体	600 (73.2)	617 (86.7)	146 (17.8)	124 (17.4)
発熱	198 (24.1)	174 (24.4)	4 (0.5)	7 (1.0)
咳嗽	193 (23.5)	38 (5.3)	3 (0.4)	3 (0.4)
熱帯熱マラリア原虫感染	136 (16.6)	14 (2.0)	2 (0.2)	2 (0.3)
嘔吐	147 (17.9)	133 (18.7)	56 (6.8)	15 (2.1)
食欲不振	110 (13.4)	297 (41.7)	6 (0.7)	24 (3.4)
頭痛	87 (10.6)	407 (57.2)	1 (0.1)	11 (1.5)
脾腫	88 (10.7)	62 (8.7)	3 (0.4)	1 (0.1)
貧血	100 (12.2)	27 (3.8)	16 (2.0)	1 (0.1)
下痢	62 (7.6)	47 (6.6)	11 (1.3)	8 (1.1)
腹痛	53 (6.5)	133 (18.7)	4 (0.5)	10 (1.4)
肝腫大	56 (6.8)	73 (10.3)	2 (0.2)	1 (0.1)
悪寒	35 (4.3)	170 (23.9)	0	7 (1.0)
悪心	30 (3.7)	195 (27.4)	3 (0.4)	20 (2.8)
疲労	19 (2.3)	126 (17.7)	0	2 (0.3)
無力症	26 (3.2)	279 (39.2)	2 (0.2)	14 (2.0)
浮動性めまい	20 (2.4)	289 (40.6)	1 (0.1)	25 (3.5)
筋痛	16 (2.0)	229 (32.2)	0	11 (1.5)
関節痛	14 (1.7)	244 (34.3)	0	5 (0.7)
睡眠障害	11 (1.3)	160 (22.5)	1 (0.1)	5 (0.7)
動悸	5 (0.6)	134 (18.8)	0	10 (1.4)

例数 (%)

本剤 6 回投与法における有害事象発現割合は、12 歳以下 73.2% (600/820 例)、13 歳以上 86.7% (617/712 例) であった。発現割合が高かった有害事象は、12 歳以下では発熱 24.1% (198/820 例)、咳嗽 23.5% (193/820 例)、嘔吐 17.9% (147/820 例) 及び熱帯熱マラリア原虫感染 16.6% (136/820 例) であり、13 歳以上では頭痛 57.2% (407/712 例)、食欲不振 41.7% (297/712 例)、浮動性めまい 40.6% (289/712 例)

であった。年齢別で発現傾向に違いが認められる有害事象も認められたが、ほとんどが軽度又は中等度で、多くの事象がマラリア又は熱性疾患による徴候又は症状に関連するものとされる事象であり、本剤との関連は否定された。

死亡は、12歳以下に2例（胃腸炎及び熱帯熱マラリア原虫感染各1例）認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象は12歳以下1.2%（10/820例）、13歳以上1.3%（10/712例）に認められ、このうち、本剤との関連が否定されなかった事象は、12歳以下1例（蕁麻疹）、13歳以上7例（肝機能検査異常、疾患進行、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、精神的機能障害、嘔吐及び熱帯熱マラリア原虫感染各1例）であり、いずれも転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、12歳以下1.5%（12/820例、嘔吐11件及び蕁麻疹各1件）であり、いずれも転帰は回復であった。13歳以上では中止に至った有害事象は認められなかった。また、体重5kg以上25kg以下の小児を対象とした海外第Ⅲ相試験（A2403試験）において、体重区分別の有害事象に大きな差異は認められなかった（7.2.3参照）。

なお、対照群を設定した臨床試験（A026、A028及びA2417試験）において、本剤群で認められた有害事象及びその発現割合は、対照群（アトバコン／プログアニル群又はメフロキン及びアーテスネート群）と大きな差異は認められなかった（7.2.1、7.2.2及び7.3.2項参照）。

本剤の海外市販後（1998年から2015年10月24日まで）に報告された副作用の器官別大分類は海外臨床試験で認められた副作用と類似しており、基本語別の主な事象は、13歳以上で薬効欠如43件、発熱40件等であり、12歳以下では発熱13件、嘔吐9件、発疹9件等であった。

また、本邦における本剤投与時の安全性については、2つの後ろ向き研究において報告されている。忽那らの報告（感染症誌2014; 88: 833-9）では、本剤が投与された18歳以上の日本人患者19例のうち副作用は21.1%（4/19例）に報告され、その内訳は肝機能障害及び嘔気各2例、黒水熱、嘔吐及び全身倦怠感各1例（重複含む）であった。重症マラリア患者で認められた黒水熱以外は海外臨床試験でも認められている事象であった。また木村らの報告（厚生労働科学研究費補助金・医療技術実用化総合研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」；平成26年度総括・分担報告書: 19-25）では、本剤が投与された18歳以上の日本人患者33例のうち副作用は18.2%（6/33例）に報告され、その内訳は遅発性溶血性貧血3例、肝障害2例、悪心、嘔吐及び血小板減少各1例（重複含む）であった。遅発性溶血性貧血は、重症マラリア患者にアーテスネート注射薬を投与した際の有害事象として知られているが（Emerg Infect Dis. 2015; 21: 804-12）、本報告で認められた遅発性溶血性貧血（3例）はいずれも重症マラリア患者であった。その他の副作用はいずれもマラリアによる症状と関連するものであった。日本人患者における本剤の安全性情報は限られており詳細な検討は困難であるが、日本人マラリア患者における安全性プロファイルは、一部の重症マラリア患者で見られた遅発性溶血性貧血や黒水熱を除き、海外臨床試験成績における安全性プロファイルと大きな差異は認められなかった。

以上の、海外臨床試験、海外市販後データから、本剤投与時の安全性が確認され、国内文献報告より、日本人マラリア患者で認められた安全性プロファイルは、一部の重症マラリア患者で認められた事象を除き海外臨床試験成績と同様であったことから、本剤の安全性が確認されたと考える。

機構は、以下のように考える。

海外臨床試験成績から、成人及び小児において認められた事象も急性期のマラリア感染患者で認められる事象であり、重症度もほとんどが軽度又は中等度であったこと、本剤の有害事象発現割合に対照と比較して大きな差異は認められなかったこと、海外市販後で報告された事象は海外臨床試験成績と同様

であったことを確認した。また、日本人における安全性データは限られているものの、得られている情報からは特段の懸念は認められていないことを確認した。

以上の検討から本剤の安全性は許容可能と考えるが、本剤の QT 間隔延長リスク及び肝機能障害を有する患者における安全性については、以下の項で詳細に検討した。また、日本人での本剤の使用経験は極めて限られていることから、製造販売後に引き続き、本剤の安全性について情報収集し、得られた知見は速やかに医療現場に情報提供を行う必要がある。

7.R.4.2 QT 間隔延長リスクについて

機構は、本剤の QT 間隔延長リスクについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

非臨床試験において、Lmf、desbutyl-Lmf、Arm 及び DHA で hERG 電流の阻害作用が認められていること、イヌを用いた Arm の 8 日間反復投与試験において QTc 間隔延長が認められていることから、非臨床試験成績からは、本剤の臨床使用時における QTc 間隔延長リスクについて否定できないと考える（3.3 参照）。また、健康成人を対象とした QT/QTc 試験において Arm/Lmf 投与により QTc 間隔が延長することが示された（6.2.5 参照）。

また、本剤 6 回投与法の海外臨床試験（A025、A026、A028、A2412、A2403、B2303、A2417 及び A2401 試験）の心電図において QT 間隔延長⁸²⁾ が 82 例に認められ、このうち追跡データが得られ、転帰の評価が可能であった 28 例のうち 24 例は回復、4 例が未回復であった。QT 間隔延長が認められた 82 例の被験者に QT 間隔延長関連有害事象⁸³⁾ は発現せず、転帰の評価が可能であった 28 例のうち 24 例が回復していることから、QT 間隔延長は可逆的であると考えた。ただし、本剤の QT 間隔延長リスクが確認されていることから、添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査においても、QT 延長に関連する事象の発現状況について情報収集する予定である。また QT 延長リスクのある患者や QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者については本剤を投与しないことが適切と考える。

機構は、本剤は非臨床試験及び QT/QTc 試験において QT 間隔延長リスクが示唆されているが、海外臨床試験では心電図で QT 間隔延長が認められているものの可逆的であり、また、QT 間隔延長に関連する有害事象は認められていないこと、対象疾患の重篤性や本剤の投与期間が 3 日間であることを踏まえると、QT 延長リスクのある患者や QT 延長を起こすことが知られている薬剤を投与中の患者を禁忌に設定はせずに、添付文書で QT 延長リスクについて注意喚起を行った上で、本剤投与中は心電図モニタリングを行い、観察を十分に行う等、慎重に投与することが適切と考える。なお、製造販売後調査において QT 延長に関連する事象の発現状況について情報収集するとする申請者の対応は受け入れ可能と考える。

7.R.4.3 肝機能障害を有する患者における安全性について

機構は、Arm 及び Lmf の代謝には CYP3A が関与することが示されているが（4.3.2 及び 4.8.2 参照）、肝機能障害を有する被験者を対象とした Arm 及び Lmf の PK を検討することを目的とした臨床試験は

⁸²⁾ ベースライン後の QT 間隔が 500ms 超又はベースライン時に比べて 60 ms 超の延長を QT 間隔延長と定義

⁸³⁾ 心停止、心臓死、心細動、心肺停止、心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 延長、心電図 U 波異常、心電図 2 相性 U 波、心電図再分極異常、QT 延長症候群、先天性 QT 延長症候群、意識消失、心突然死、突然死、失神、血管迷走神経性失神、トルサードポアン、心室性不整脈、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈、心室性頻脈

実施されていないことから、肝機能障害を有する患者に対する本剤の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

6 回投与法で実施した海外臨床試験 7 試験（A025、A026、A028、A2403、B2303、A2401 及び A2412 試験）の成績の併合解析において、ベースラインの肝機能障害の重症度別⁸⁴⁾の有害事象は、肝機能正常被験者 68.8% (214/311 例)、軽度肝機能障害被験者 78.4% (228/291 例)、中等度肝機能障害被験者 85.7% (72/84 例)、高度肝機能障害被験者 100% (19/19 例) に認められた。

副作用の発現状況は表 41 のとおりであり、肝機能正常被験者 10.9% (34/311 例)、軽度肝機能障害被験者 17.9% (52/291 例)、中等度肝機能障害被験者 11.9% (10/84 例)、高度肝機能障害被験者 10.5% (2/19 例) に認められた。

表 41 いずれかの集団で 3 例以上認められた副作用（安全性解析対象集団）

事象名	肝機能正常 (311 例)	軽度肝機能障害 (291 例)	中等度肝機能障害 (84 例)	高度肝機能障害 (19 例)
全体	34 (10.9)	52 (17.9)	10 (11.9)	2 (10.5)
貧血	3 (1.0)	9 (3.1)	2 (2.4)	1 (5.3)
好酸球増加症	7 (2.3)	5 (1.7)	0	0
便秘	2 (0.6)	3 (1.0)	0	0
下痢	7 (2.3)	4 (1.4)	2 (2.4)	0
嘔吐	4 (1.3)	10 (3.4)	3 (3.6)	0
食欲不振	0	3 (1.0)	0	0
間代	3 (1.0)	7 (2.4)	0	0
反射亢進	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0
ミオクローヌス	3 (1.0)	0	0	0
不眠症	2 (0.6)	3 (1.0)	0	0
発疹	3 (1.0)	6 (2.1)	0	0

例数 (%)

重篤な有害事象の発現割合は、それぞれ 0.6% (2/311 例)、1.4% (4/291 例)、3.6% (3/84 例)、及び 10.5% (2/19 例) であり、肝機能正常患者、軽度及び中等度肝機能障害被験者と比較して、高度肝機能障害被験者において、重篤な有害事象の発現割合が高値を示す傾向が認められた。したがって、高度肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与は慎重に行う必要があると考える。一方、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する本剤の投与については、上記の重篤な有害事象の発現割合、及び海外での製造販売後の使用経験において、肝機能障害に伴う安全性の懸念は特段認められていないことを踏まえると注意喚起は不要と考える。重篤な有害事象は、肝機能正常 0.6% (2/311 例、肝細胞障害及び胃腸炎各 1 例)、軽度肝機能障害被験者 1.4% (4/291 例、嘔吐、悪寒、疾患進行、発熱、熱帯熱マラリア原虫感染、原発性異型肺炎、腸チフス熱、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇、頭痛、精神的機能障害及び蕁麻疹各 1 例)、中等度肝機能障害被験者 3.6% (3/84 例、熱帯熱マラリア原虫感染 2 例、ウイルス性肝炎、心電図異常 T 波及び痙攣各 1 例)、高度肝機能障害被験者 10.5% (2/19 例、血小板減少症、腹痛、肝機能検査異常、水分過負荷、血尿及び呼吸困難各 1 例) に認められた。また、中止に至った有害事象は、軽度肝機能障害被験者 1 例（蕁麻疹）に認められた。高度の肝機能障害被験者が少ないことから、結果の解釈には留意が必要なもの、肝機能障害の重症度が高い被験者で重篤な有害事象の発現割合について、高い傾向が認められた。

⁸⁴⁾ 正常：総ビリルビン値及び AST が基準値以下又は総ビリルビン値が基準値以下かつ AST が欠測。
 軽度：総ビリルビン値が基準値以下かつ AST が基準値上限超又は総ビリルビン値が基準値上限の 1～1.5 倍。
 中等度：総ビリルビン値が基準値上限の 1.5～3 倍。
 高度：総ビリルビン値が基準値上限の 3 倍超。

したがって、高度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与は慎重に行う必要があると考える。一方、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する本剤の投与については、上記の重篤な有害事象の発現割合、及び海外での製造販売後の使用経験において、肝機能障害に伴う安全性の懸念は特段認められていないことを踏まえると注意喚起は不要と考える。

機構は以下のように考える。

高度肝機能障害被験者において、その他の集団よりも有害事象の発現割合が高い傾向であったものの、認められた有害事象のプロファイルに特徴的な傾向は認められていないことから、現時点で肝機能障害を有する患者に対する注意喚起は不要と考える。ただし、製造販売後には肝機能障害を有する患者における本剤の安全性について情報収集し、新たな情報が得られた場合には医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.5 効能又は効果について

本剤の申請効能・効果は「合併症のない急性熱帯熱マラリア」である。

機構は、以下の点から、本剤の効能・効果は、「マラリア」とすることが適切と考える。

- 海外臨床試験において、合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する有効性及び安全性が確認されたこと（7.R.3.1 及び 7.R.4 参照）
- 本剤の作用機序を踏まえると、重症マラリアにおいても本剤は抗マラリア原虫活性を示すと考えられること（7.R.3.1 参照）
- 海外臨床試験、公表文献、WHO ガイドラインの記載及び本剤の作用機序を踏まえると、赤血球サイクルの非熱帯熱マラリアに対しても、本剤の有効性は期待できること（7.R.3.2 参照）
- 成書（Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases eighth edition. Elsevier Science Health Science; 2014、Harrison's Principles of Internal Medicine 19th edition. McGraw-Hill Companies; 2015）においてマラリアの病型が判明するまでは熱帯熱マラリアに準じた治療薬投与が推奨されていること

ただし、意識障害や臓器不全を伴う重症マラリア患者においては経口剤である本剤の有効性が十分に得られない可能性があること（7.R.3.1 参照）、本剤の作用機序を踏まえると、三日熱マラリア及び卵形マラリアで肝細胞に形成されるヒプノゾイトに対する本剤の効果は期待できないこと（7.R.3.2 参照）について、添付文書で注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法及び用量について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

Arm/Lmf は、中国の The Academy of Military Medical Sciences が実施した臨床試験成績に基づき、Arm 80 mg/Lmf 480 mg を 4 回投与の用法・用量により中国で承認された（7.R.1 参照）。その後、申請者がタイで実施した臨床試験において、Arm 80 mg/Lmf 480 mg を 4 回投与で十分な有効性が示されなかったことから、本剤の用法を検討するために、海外第Ⅱ相試験（A025 試験、7.1.1 参照）を実施した。当該試験は、成人及び小児のマラリア患者を対象とし、用量は体重毎に 15 kg 未満で本剤 1 錠（Arm/Lmf 20/120 mg）、15 kg 以上 25 kg 未満で本剤 2 錠（Arm/Lmf 40/240 mg）、25 kg 以上 35 kg 以下で本剤 3 錠（Arm/Lmf

60/360 mg)、35 kg 超で本剤 4 錠 (Arm/Lmf 80/480 mg) と設定し、用法は、4 回投与群は、初回、初回投与 8、24、48 時間、6 回 60 時間投与群は、初回、初回投与 8、24、36、48、60 時間、6 回投与 96 時間投与群は初回、初回投与 8、24、48、72、96 時間に、本剤を経口投与することと設定した。その結果、投与 28 日後の治癒率は、4 回投与群 83.3% (85/102 例) に比べ、6 回 60 時間投与群 96.9% (93/96 例) 及び 6 回 96 時間投与群 99.1% (105/106 例) で高く、4 回投与群と 6 回投与群で有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。マラリア流行地域では外来患者への投与が想定されることから、投与期間が短い方が患者の服薬コンプライアンスが良好となると考え、その後の臨床試験では、6 回 60 時間投与法、又は利便性を考慮し、初回、初回投与後 8 時間、その後は 1 日 2 回朝、夕を 2 日間 (計 6 回) 投与と設定した。また、本剤は食事の影響が認められることから、食事と共に投与又は食直後投与と設定した。用量については、A025 試験で設定した用量で 6 回投与法において、有効性及び安全性が確認されたことから、以降の臨床試験でも同様の体重別の用量を設定した。その後、小児及び成人マラリア患者を対象とした海外臨床試験において、体重別の用量及び 6 回投与の用法により、本剤の有効性及び安全性が確認された (7.R.3 及び 7.R.4 参照)。また、体重別の用量投与時の PK は、体重区分間で大きな差異は認められず (6.R.3 参照)、小児を対象とした臨床試験において、いずれの体重区分でも投与 28 日後の治癒率は 90%を超えており、有害事象の発現割合は体重区分で大きな差異は認められなかった。

日本人と外国人で C_{max} 及び AUC は同程度であったことから (6.R.2 参照)、海外臨床試験で有効性及び安全性が確認された用法・用量を設定することで、日本人マラリア患者でも外国人マラリア患者と同様に、本剤の有効性が期待でき、良好な忍容性が得られると判断した。

以上より、本剤の用法・用量は、5 kg 以上 15 kg 未満 : Arm/Lmf 20/120 mg、15 kg 以上 25 kg 未満 : Arm/Lmf 40/240 mg、25 kg 以上 35 kg 未満 : Arm/Lmf 60/360 mg、35 kg 以上 : Arm/Lmf 80/480 mg を初回、初回投与後 8 時間、その後は 1 日 2 回朝、夕を 2 日間、計 6 回を食事と共に投与すると設定することが適切と考えた。

なお、この体重別の用量及び用法は、海外のガイドライン [WHO ガイドライン、Centers for Disease Control and Prevention Treatment Guidelines Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians) 2013 等] で推奨されている用法・用量と同じである。

機構は、7.R.3 及び 7.R.4 における検討、海外ガイドラインの記載等を踏まえ、体重別の 1 回用量 (5 kg 以上 15 kg 未満 : Arm/Lmf 20/120 mg、15 kg 以上 25 kg 未満 : Arm/Lmf 40/240 mg、25 kg 以上 35 kg 未満 : Arm/Lmf 60/360 mg、35 kg 以上 : Arm/Lmf 80/480 mg) を初回、初回投与後 8 時間、その後は 1 日 2 回朝、夕を 2 日間、計 6 回経口投与と設定することは可能と考える。ただし、6.R.1 における検討から、食事の規定は、「食直後」と設定することが適切と判断した。

以上の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように計画している。

- 調査目的 : 使用実態下における安全性及び有効性の情報収集
- 調査例数 : 20 例、又は 5 年間の登録期間に登録された症例数

【設定根拠】

日本で報告されるマラリア患者数は年間約 50 例程度と少数であるため、5 年間の登録期間に本剤が使用され、調査協力が得られる合併症のない急性熱帯熱マラリア患者の例数として 20 例と設定した。

- 観察期間：投与開始から 28 日間
- 調査期間：5 年 28 日間（登録期間 5 年）

機構は、製造販売後において、以下の点について情報収集を行う必要があると考える。

- 日本人マラリア患者における本剤投与時の安全性及び有効性（渡航国、罹患マラリアの種類、耐性の有無、患者の転帰を含む）
- 肝機能障害を有する患者における安全性について
- QT 間隔延長の発現状況について

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.1-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤のマラリアに対する有効性は期待でき、期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤はマラリア治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。なお、日本人におけるマラリア治療の有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 11 月 14 日

申請品目

〔販 売 名〕	リアメット配合錠
〔一 般 名〕	アルテメテル／ルメファントリン
〔申 請 者〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 2 月 26 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告（1）に記載した論点（「7.R.3 有効性について」、「7.R.4 安全性について」及び「7.R.6 用法及び用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 効能又は効果について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 効能又は効果について」における機構の判断は、専門委員から支持する旨の意見の他、以下のような意見が出された。

- 申請効能・効果である「合併症のない急性熱帯熱マラリア」は、合併症の範囲が明確でなく、軽症の合併症も含まれ、医療現場が混乱する可能性がある。
- 経口摂取が困難な患者や臓器不全を伴う重症マラリアに対しては、注射剤の方が経口剤よりも治療効果は高いと考える。

機構は、以上の専門委員からの意見及び類薬の効能又は効果を踏まえ、リアメット配合錠（以下、「本剤」）の効能又は効果は「マラリア」とし、添付文書において、重症マラリアに対しては他の治療を考慮する旨を注意喚起するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

1.2 用法及び用量について

専門協議において、審査報告（1）の「6.R.1 本剤の用法における食事の規定について」及び「7.R.6 用法及び用量について」における機構の判断は専門委員から支持されたことから、機構は、本剤の用法及び用量における食事の規定は「食直後」とするよう申請者に指示し、申請者は了解した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議にでの議論を踏まえ、製造販売後調査で、以下の点を追加で検討すべきと考える。

- 日本人マラリア患者における本剤投与時の安全性及び有効性（渡航国、罹患マラリアの種類、耐性の有無、患者の転帰を含む）
- 肝機能障害を有する患者における安全性について
- QT 間隔延長の発現状況について

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 42 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 43 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、提出された使用成績調査の骨子案を表 44 に示す。

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ QT 延長 ・ アナフィラキシー	・ 妊娠 14 週以降の妊婦に投与した場合の生殖発生毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 使用実態下でのマラリアに対する有効性		

表 43 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査	・ 市販直後調査による情報提供

表 44 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下での本剤の安全性及び有効性の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	マラリア患者
観察期間	投与開始から 28 日間
予定症例数	30 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬剤の使用状況、臨床経過、全般改善度評価、有害事象

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体のアルテメテル及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

マラリア

[用法及び用量]

通常、体重に応じて 1 回 1 錠～4 錠（アルテメテル／ルメファントリンとして 20 mg/120 mg～80 mg/480 mg）を初回、初回投与後 8 時間、その後は朝夕 1 日 2 回 2 日間（計 6 回）、食直後に経口投与する。

体重別の1回投与量は、下記のとおりである。

5 kg 以上 15 kg 未満：20 mg/120 mg（1錠）

15 kg 以上 25 kg 未満：40 mg/240 mg（2錠）

25 kg 以上 35 kg 未満：60 mg/360 mg（3錠）

35 kg 以上：80 mg/480 mg（4錠）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上