2.4 非臨床試験の概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 3
略号一覧 4
用語の定義一覧 5
1 緒言 6
2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性 7
3 薬理試験 8
3.1 薬効を裏付ける試験 8
3.1.1 *P. falciparum* に対する *in vitro* 抗マラリア原虫活性 8
3.1.2 *In vivo* 試験 9
3.1.3 作用機序 9
3.2 副次的薬理試験 10
3.3 安全性薬理試験 10
3.4 薬力学的薬物相互作用試験 11
4 薬物動態試験 11
4.1 分析法 11
4.2 吸収及びバイオアベイラビリティ 12
4.3 分布 12
4.3.1 *In vitro* 血清及び血漿蛋白結合率及び血球への移行性 12
4.3.2 臓器及び組織への分布 13
4.3.3 胎盤通過性 13
4.4 代謝 13
4.4.1 *in vitro* 代謝 13
4.4.2 *in vivo* 代謝 13
4.5 排泄 14
4.6 薬物間相互作用 14
4.7 トキシコキネティクス 14
5 毒性試験 16
5.1 単回投与毒性試験 16
5.2 反復投与毒性試験 17
5.3 遺伝毒性試験 19
5.4 がん原性試験 19
5.5 生殖発生毒性試験 20
5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 20

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験 20
5.5.3 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 21
5.5.4 新生児及び幼若動物の発達に関する試験 22
5.5.5 生殖発生毒性試験の総合評価 23
5.6 曝露量の比較 24
5.7 局所刺激性試験 27
5.8 その他の毒性試験 27
5.8.1 神経毒性に関する探索的試験 27
5.8.2 皮膚感作性試験 27
5.8.3 光安全性評価 27
6 不純物及び分解物 27
7 安全性の総合評価 28
8 結論 29
9 参考文献 30

表一覧

Table 3-1 抗マラリア薬の *in vitro* hERG 試験成績 10
Table 3-2 Arm のヒトとイヌの曝露量（Cmax）比 11
Table 5-1 単回投与毒性試験の概要 16
Table 5-2 反復投与毒性試験一覧 17
Table 5-3 遺伝毒性試験一覧 19
Table 5-4 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 20
Table 5-5 胚・胎児発生に関する試験 21
Table 5-6 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 21
Table 5-7 新生児・幼若動物を用いた試験 22
Table 5-8 Arm の曝露量比 24
Table 5-9 DHA の曝露量比 25
Table 5-10 Lmf の曝露量比 26

図一覧

Figure 1-1 Arm 及び Lmf の化学構造 7

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
Arm	artemether	アルテメテル
Arm/Lmf	artemether/lumefantrine	アルテメテル／ルメファントリン
AUC	area under the drug plasma (blood) concentration-time curve	血漿（血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
CGP56695	lumefantrine	ルメファントリン
CGP56696	artemether	アルテメテル
CGP56697	COA566 (artemether:lumefantrine in a 1:6 ratio)	-
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
COA566	artemether:lumefantrine in a 1:6 ratio	-
DHA	dihydroartemisinin	-
Desbutyl-Lmf	desbutyl-lumefantrine	desbutyl-ルメファントリン
EC50	50% effective concentration	50%有効濃度
ED50/90	50/90% effective dose	50/90%有効用量
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	human ether-à-go-go related gene	human ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC50	50% Inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
Lmf	lumefantrine	ルメファントリン
NA	not applicable	該当なし
ND	not detected	検出されず
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
rT3	reverse T3	リバース T3
T3	triiodothyronine	トリヨードサイロニン
T4	thyroxine	チロキシン
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to the maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名の表記方法	JAN を取得している薬剤はカタカナ表記，未取得の薬剤は英語表記とした。
配合原薬の表記方法	配合原薬の場合，含有する薬剤を「／」で示した。 例）アルテメテルとルメファントリンの配合原薬→Arm/Lmf
薬剤名の略号	以下の薬剤については略号を用いた。 アルテメテル：Arm ルメファントリン，benflumetol：Lmf

1 緒言

本剤は，アルテメテル（artemether，CGP56696，以下，Arm）とルメファントリン（lumefantrine，CGP56695，以下，Lmf）の配合剤であり，合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療薬として開発された。Arm は経口投与後に薬理学的に活性のある代謝物（活性代謝物）の dihydroartemisinin（DHA）に代謝され，Arm と DHA は主に炭素中心ラジカルを発生することにより，赤血球内のマラリア原虫を殺滅すると考えられている。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阻害が主な作用機序として考えられている。また，マラリア感染サルモデルにおいて抗マラリア原虫作用を検討した結果，Arm では原虫寄生率が速やかに低下したものの完全な消失は認められなかったのに対し，Lmf では抗マラリア作用は緩徐であるもののマラリア原虫の完全な消失が認められた。したがって，作用機序及び 90%原虫消失時間が異なる 2 剤の抗マラリア薬を併用することにより，相加効果が期待される。

以下が本剤の用法及び用量（案）である。

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。

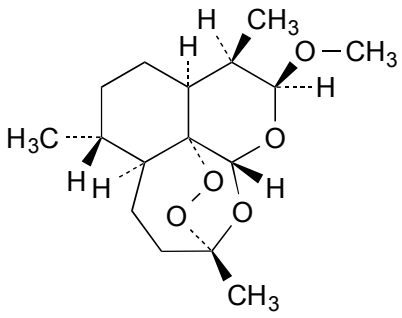
体重別の 1 回投与量は，下記のとおりである。

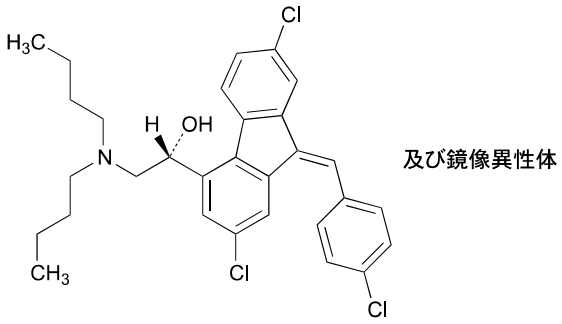
5～15 kg 未満： 20 mg／120 mg（1 錠）
15～25 kg 未満： 40 mg／240 mg（2 錠）
25～35 kg 未満： 60 mg／360 mg（3 錠）
35 kg 以上： 80 mg／480 mg（4 錠）

Arm 及び Lmf の化学構造を Figure 1-1 に示す。

Figure 1-1 Arm 及び Lmf の化学構造

Arm **Lmf ***





*: ラット，イヌ及びヒトの血漿中濃度を測定した結果，エナンチオマー比に大きな差が認められなかったことから， R-及び S-エナンチオマーのラセミ化はないと考えられる。

非臨床試験では Arm 及びその活性代謝物である DHA，Lmf 及びその活性代謝物である desbutyl-ルメファントリン（Desbutyl-Lmf），並びに両成分配合原薬である COA566（CGP56697, 配合比 1：6，以下，Arm/Lmf）を使用した。この「非臨床試験の概括評価」では，薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験の結果から，Arm/Lmf の非臨床における有効性及び安全性を総合的に評価し記載した。

2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性

非臨床薬理試験のうち，薬効を裏付ける試験及び副次的薬理試験は，本剤の予定する効能又は効果である急性熱帯熱マラリアの原因病原体である熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum*（以下，*P. falciparum*）に対する Arm，Lmf 及び Arm/Lmf の *in vitro* 及び *in vivo* での有効性を確認することを主たる目的とし，一部の試験をノバルティス社（チバガイギー社を含む）で，多くの試験を外部研究機関で実施した。また，安全性薬理試験では，Arm/Lmf の心血管系及び腎臓に対する作用を評価した。主要な安全性薬理試験は，ICH S7A 及び S7B ガイドラインに準拠して，GLP 適用で実施した。これらの試験は，ノバルティス社又は受託研究機関の試験施設で実施した。

Arm/Lmf 並びに Arm，DHA 及び Lmf の薬物動態特性を明らかにするために，ラット，ウサギ，イヌ，及びサルにおける吸収，分布，代謝及び排泄（ADME）を，*in vivo* 及び *in vitro* 試験で検討した。また，毒性試験におけるトキシコキネティクス（toxicokinetics，TK）を評価した。薬物間相互作用の可能性を評価するため，代謝に関与する酵素を用いた *in vitro* 試験を実施した。これらの試験は，ノバルティス社又は受託研究機関の試験施設で実施した。

Arm/Lmf の毒性プロファイルは，Arm/Lmf，Arm 及び Lmf の毒性試験成績を用いて総合的に評価した。毒性試験として，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，局所刺激性試験，及びその他の毒性試験を実施した。主要な毒性試験は ICH M3(R2) ガイドライン（医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施 についてのガイダンス）及びその他の安全性に関する ICH ガイドラインに従い，GLP に準拠して実施した。これらの試験は，ノバルティス社又は受託研究機関の試験施設で実施した。なお，探索的試験のうち聴覚系の病理組織学的検査は高い専門性が必要とされたが，適切な GLP 適合試験施設がなかったため，GLP 非適用で実施した。

3 薬理試験

薬効を裏付ける試験では，Arm 及び Lmf とこれらの活性代謝物である DHA 及び Desbutyl-Lmf の薬理作用を明らかにし，2 剤併用時の抗マラリア原虫活性及び耐性発現を評価するため，*in vitro* では感受性試験により，*in vivo* 試験ではマラリア感染マウス及びサルモデルを用いて検討した。また，現在までに得られている知見から Arm 及び Lmf の作用機序について考察した。副次的薬理試験では，神経伝達物質受容体に対する Arm 及び Lmf の結合親和性及び Arm 又は DHA と Lmf の併用による神経毒性増強作用を評価した。

3.1 薬効を裏付ける試験

3.1.1 *P. falciparum* に対する *in vitro* 抗マラリア原虫活性

In vitro 試験では，一部の検討で Arm ではなくその類縁体である artemisinin を使用し，artemisinin 及び Lmf の *P. falciparum* 新鮮分離株に対する活性を検討した。Artemisinin 及び Lmf の EC50 値は，それぞれ 21.06～27.37 及び 5.933～9.844 nM（タンザニア分離株），652.5 及び 24.0 nM（中国分離株），及び 10.24～35.85 及び 7.042～25.91 nM（タイ分離株）であった[2.6.2-2.1.1 項]。*P. falciparum* 実験室適応株に対する Lmf 立体異性体の抗マラリア原虫活性比較検討において，（+）及び（−）Lmf の EC50 値は，それぞれ 0.8993 及び 1.024 nM（T-996 株），1.023 及び 0.9130 nM（LS-21 株）であった。また，タンザニア新鮮分離株に対する（+）及び（−）Lmf，及びラセミ体の EC50 値は，それぞれ 8.870，9.710 及び 12.44 nM 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[2.6.2-2.1.2 項]。Arm 及び DHA，Lmf 及び Desbutyl-Lmf の抗マラリア原虫活性を比較したところ，*P. falciparum* パプアニューギニア新鮮分離株に対する Arm 及び DHA の EC50 値はそれぞれ 5.7 及び 5.2 nM，主にサハラ以南で感染したマラリア患者からの *P. falciparum* 新鮮分離株に対する Arm 及び DHA の IC50 値はそれぞれ 10.3 及び 3.62 nM であり，抗マラリア原虫活性は同等か DHA のほうがやや高いことが示唆された。また，*P. falciparum* 実験室適応株に対する Lmf 及び Desbutyl-Lmf の EC50 値は，それぞれ 1.765 及び 1.037 nM（F-32 株），1.235 及び 0.7064 nM（FCR-3 株），1.675 及び 1.261 nM（K-1 株）であり，抗マラリア原虫活性は Desbutyl-Lmf のほうがやや高いことが示された[2.6.2-2.1.3 項]。Arm/Lmf の抗マラリア原虫活性検討では，T-996 及び LS-21 株のいずれに対しても，広範囲の用量の組み合わせで原虫寄生阻害率は 90%以上を示し，また，単剤での活性から予想される

Arm/Lmf の EC 値と比べ実際の EC 値は低値であり，相加作用を示した[2.6.2-2.1.4 項]。Arm，Lmf 及び Arm/Lmf に対する耐性発現の可能性を *P. falciparum* K-1 株を用いて検討したが，これらに対し感受性は低下せず，*in vitro* では耐性発現は認められなかった[2.6.2-2.1.5 項]。

3.1.2 *In vivo* 試験

In vivo 試験では，げっ歯類マラリア原虫である *Plasmodium berghei*（以下，*P. berghei*）及び霊長類マラリア原虫である *Plasmodium knowlesi*（以下，*P. knowlesi*）を用いてマラリア感染マウス及びサルモデルを作製し，Arm，Lmf 及び Arm/Lmf による抗マラリア原虫活性を評価した。マラリア感染マウスモデルにおける Arm 及び Lmf の原虫寄生阻害率はそれぞれ最高で 82.1%及び 91.7%であったのに対し，Arm/Lmf の投与により複数の用量及び用量比で 95%以上の阻害が認められた[2.6.2-2.2.1 項]。マラリア感染サルモデルにおいては，投与開始時の原虫寄生率から 90%低下させるのに要する時間及び完全消失に要する時間で抗マラリア原虫活性を評価した。Arm 2 mg/kg 投与群では投与開始 20.9 時間後に原虫寄生率は 90%低下したが完全消失には至らなかった。Lmf は 12 mg/kg 投与群では投与開始 52.4 時間後には原虫寄生率は 90%低下し，完全消失には 96.0 時間を要した。一方，Arm/Lmf 2/12 mg/kg 投与群では 20.0 時間後に原虫寄生率は 90%低下し，56.0 時間でマラリア原虫を完全に消失し，再燃も認められなかったことから単剤による治療と比べ併用のほうがマラリア原虫をより速やかに減少・消失させ，また再燃もきたしにくいことが示唆された[2.6.2-2.2.2 項]。また，Arm/Lmf に対する耐性発現の可能性を，マウスを用いた 2 つの方法により検討した。薬剤を投与したマウスから別のマウスへ *P. berghei* 感染赤血球を反復継代することで，原虫寄生率が 2%に達するまでの時間が短縮される。この時間短縮が繰り返し発現した時点で *P. berghei* 感染赤血球を分取し，薬剤の 4 日間連続投与試験における ED50 値を親株と比較して耐性発現を検証した。その結果，Lmf への耐性の発現は比較的容易に認められたが，Arm 及び Arm/Lmf に対しては頻回に継代した後でも ED50 値の上昇は認められなかった。また，別の耐性誘導試験において，頻回継代後の Arm，Lmf 及び Arm/Lmf 群の ED90 値は，親株と比べそれぞれ 6 倍強，200 倍以上及び 2.9 倍に上昇し，Arm/Lmf はそれぞれの単剤投与と比べ耐性の発現する可能性が低いことが示唆された[2.6.2-2.2.3 項]。これは，速やかにマラリア原虫を減少させる Arm と長時間かけてマラリア原虫を完全に消失させる Lmf を組み合わせたこと[2.6.2-2.2.2 項]に加え，Arm 及び Lmf がそれぞれ異なる作用機序を有すること[2.6.2-2.3 項]に起因すると考えられる。

3.1.3 作用機序

Arm 及び Lmf の正確な作用機序は明らかにされていない。現在までに得られている知見では，Arm や DHA が有するエンドペルオキシド架橋が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鉄と反応して炭素中心ラジカルとなり，このラジカルが赤血球内のマラリア原虫を傷害して死を誘発すると考えられている[2.6.2-2.3.1 項]。一方，Lmf はマラリア原虫にとって有毒なヘ

ムから毒性のない重合体であるヘモゾインへの重合を阻害することでヘムを蓄積し，抗マラリア原虫活性を発揮すると考えられている[2.6.2-2.3.2 項]。

3.2 副次的薬理試験

副次的薬理試験では，神経伝達物質受容体に対する Arm 及び Lmf の結合親和性を放射性同位体含有リガンドを用いた結合アッセイにより評価した。10 µM の濃度では，Arm は 5 種類（アドレナリン α1，セロトニン 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），Lmf は 3 種類（セロトニン 3，オピオイド µ 及びカイニン酸受容体）の受容体に対して弱い親和性を示したが，その他の 12 種類の受容体に対しては結合しなかった[2.6.2-3.1.1 項]。また，マウス神経芽細胞腫 NB2a 細胞の神経突起伸長阻害を指標として神経毒性作用を検討したが，Lmf と併用することによる Arm 又は DHA の神経毒性の増強を示唆する結果は得られなかった[2.6.2-3.1.2 項]。

3.3 安全性薬理試験

Arm/Lmf の安全性薬理試験として，*in vitro* 電気生理学的試験（hERG 電流，活動電位持続時間，拍動数及び収縮力），並びにラットを用いた心血管系及び腎機能に関する試験を実施した。中枢神経系及び呼吸系に関する独立した試験は実施していないが，一般毒性試験で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。また，Arm の神経毒性に関する探索的試験において神経系に関する詳細な検討を実施した。

hERG 電流に及ぼす作用について検討した結果，Arm 及び DHA では軽度の阻害作用が認められ，IC50 はいずれもいずれも>100 µM であった。Lmf 及び Desbutyl-Lmf では有意な hERG 電流の阻害がみられ，IC50 値はそれぞれ 4.3 及び 2.6 µg/mL であった。他の抗マラリア薬と比較すると，Lmf 及び Desbutyl-Lmf の hERG 阻害作用は弱いものと考えられた（Table 3-1）。

Table 3-1 抗マラリア薬の *in vitro* hERG 試験成績

抗マラリア薬	IC50 (試験番号 0120007)	IC50 (µM) [a]	血漿中遊離薬物濃度 (µM) [a]	IC50 / 曝露量比 [a]
Halofantrine	19 ng/mL	0.04	0.57	0.07
Chloroquine	0.8 µg/mL	2.50	0.41	6.1
Mefloquine	1.0 µg/mL	2.64	0.05	53
Lmf	4.3 µg/mL	8.13	0.17	48
Desbutyl-Lmf	2.6 µg/mL	5.49	NA	NA

Source: Table 2.6.3.4- 0120007，a: Traebert et al. 2004

NA: 該当なし

モルモット摘出乳頭筋の活動電位に及ぼす作用について検討した結果，Arm の 5 µg/mL 濃度で活動電位持続時間の軽度の短縮が認められた。ラットの心血管系に対する作用について検討した結果，Arm/Lmf，Arm 及び Lmf をそれぞれ 3000 mg/kg の用量で単回経口投与しても平均動脈血

圧，心拍数及び心電図への影響は認められなかった。一方，イヌを用いた神経毒性に関する探索的試験の試験 7 日の心電図検査では，経口投与の 150 mg/kg/日以上の群，筋肉内投与の 40 mg/kg/日以上の群で QTc 間隔の延長が認められた [2.6.6-8.2.3 項]。イヌにおける Arm の曝露量（Cmax）をヒトの曝露量と比較すると，経口投与 600 mg/kg/日群では 1.4～2.2 倍，筋肉内投与 80 mg/kg/日群では 7.9～12.3 倍の差が認められた（Table 3-2）。したがって，本剤の臨床使用における QTc 間隔延長リスクを否定することはできないと考える。

Table 3-2　　Arm のヒトとイヌの曝露量（Cmax）比

対処患者	血漿中薬物濃度 (Cmax)	血漿中遊離薬物濃度 (Cmax) [a]	筋肉内投与後の Cmax 比 [b] (イヌ/ヒト)	経口投与後の Cmax 比 [c] (イヌ/ヒト)
成人	186 ng/mL	0.013 µM	8.5	1.5
小児 (粉砕市販製剤投与)				
5-<15 kg	0.630 µM	0.013 µM	8.5	1.5
15-<25 kg	0.664 µM	0.014 µM	7.9	1.4
25-<35 kg	0.583 µM	0.012 µM	9.3	1.7
小児 (分散錠投与)				
5-<15 kg	0.657 µM	0.014 µM	7.9	1.4
15-<25 kg	0.503 µM	0.011 µM	10.1	1.8
25-<35 kg	0.449 µM	0.009 µM	12.3	2.2

Source: CCOA566A028 試験，CCOA566B2303 試験，Table 2.6.7.17 A-970024，Colussi et al. 1999

a: Arm/Lmf 経口投与後の Cmax とヒト血清蛋白結合率 (97.9%) から遊離 Cmax を算出

b: Arm 80 mg/kg/day, i.m.の Cmax (1180 ng/mL) とイヌ血清蛋白結合率 (97.2%) から遊離 Cmax (0.111 µM) を算出

c: Arm 600 mg/kg/day, p.o..の Cmax (208 ng/mL) とイヌ血清蛋白結合率 (97.2%) から遊離 Cmax (0.02 µM) を算出

3.4　　薬力学的薬物相互作用試験

実施していない。

4　　薬物動態試験

4.1　　分析法

[^{14}C]-又は[^{3}H]-標識した Arm 及び Lmf の放射能は，液体シンチレーションカウンター（LSC）又は定量的全身性オートラジオグラフィー（QWBA）によって測定した。血漿中の定量は HPLC-ECD 法，HPLC-UV 法，LC-MS 法及び LC-MS/MS 法により行った。代謝物の組成分析は，放射能検出器を接続した HPLC を用いた。代謝物の構造は，構造既知代謝物との保持時間の比較，あるいは単離後の質量分析及び核磁気共鳴分光分析により同定した。なお，毒性試験で得た試料は GLP に準拠して分析した。

4.2 吸収及びバイオアベイラビリティ

[^{3}H] - 標識，又は [^{14}C] - 標識した Arm 及び Lmf を，動物（ラット，ウサギ，イヌ，及びサル）に，静脈内，経口，皮下，又は筋肉内投与して検討した。

Arm

雄性ラットに Arm を経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ（BA）は 19.7%であると報告されている（Li et al. 1998）。

非絶食時の雄性ラットに Arm/Lmf 20 mg/kg（[^{3}H]-Arm として 2.86 mg/kg，非標識の Lmf として 17.14 mg/kg，Arm:Lmf は 1:6 の比率で投与した。以下標識体の用量のみを記載）を単回経口投与したときの血漿中放射能の AUC0-144h は 59.42 µmol· h/L，T1/2 は約 50 時間であり，Tmax（中央値）は 0.5 時間であった。

雄性イヌに Arm/Lmf 20 mg/kg（[^{14}C]-Arm として 2.86 mg/kg）を単回経口投与したときの血漿中放射能の AUC0-168h は 151.26 µmol· h/L であった。

Arm/Lmf をラット及びイヌに反復投与したとき，Arm 及び DHA の血漿中濃度は経時的に減少した。

Lmf

雄性ラットに Arm/Lmf を経口投与したとき Lmf の吸収率は 0.9%～19%であった。雄性イヌに Arm/Lmf を経口投与したときの Lmf の絶対的 BA は 8%～24%であった。

絶食時の雄性ラットに Arm/Lmf 20 mg/kg（[^{14}C]-Lmf として 17.14 mg/kg）を単回経口投与したときの血漿中放射能の AUC0-144h は 68.9 µmol· h/L であり，T1/2 は約 50 時間，Tmax は 2 時間であった。非絶食時の雄性ラットに Arm/Lmf 20 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中放射能の AUC0-48h は 170 µmol· h/L，Tmax は 2 時間であった。

雄性イヌに Arm/Lmf 20 mg/kg（[^{14}C]-Lmf として 17.14 mg/kg）を単回経口投与したときの血漿中放射能の AUC0-168h は，絶食時で 109 µmol· h/L，非絶食時で 155 µmol· h/L であった。未変化体の AUC0-168h は，絶食時で 103 µmol· h/L，非絶食時で 115 µmol· h/L であった。

イヌ及びラットの Lmf の累積性については，初回投与に比べ反復投与後に曝露量が増加したものの，一定の傾向はみとめられなかった。

4.3 分布

4.3.1 *In vitro* 血清及び血漿蛋白結合率及び血球への移行性

Arm の血清蛋白結合率は，マウス，ラット，ウサギ，イヌ，及びカニクイザルで，それぞれ 98.3%～98.4%，97.3%，97.1%～97.2%，97.1%～97.3%，及び 96.0%～96.2%であり，濃度依存性は認められなかった（最終濃度：0.323～10 µg/mL）。

Lmf の血清蛋白結合率は，マウス，ラット，ウサギ，イヌ，及びカニクイザルで，それぞれ 99.8%，99.9%，99.93%，99.92%，及び 99.94%であった（最終濃度：10 µg/mL）。

ヒトにおける Arm の血清蛋白結合率は 97.9%であり，血漿蛋白結合率は 95.4%であった。DHA の血清蛋白結合率は 47%～76%であった。ヒト血漿及び赤血球において，Arm は主に α1-酸性糖蛋白質（33%），次に血清アルブミン（17%），高，低及び超低比重リポ蛋白質（それぞれ 12%, 9.3%及び 12%）並びに γ グロブリン（0.4%）に結合した。Arm の 11%が血球に移行し，4.6%は非結合型 Arm であった。ヒトにおける Lmf の血清蛋白結合率は 99.9%であり，血漿蛋白結合率は 99.7%であった。Lmf は 1 μg/mL（1.89 μmol/L）の濃度で主にリポ蛋白質，特に高比重リポ蛋白質（99.6%）に結合した。約 62%がヒト血清アルブミンに，約 8%が血球に移行した。

4.3.2 臓器及び組織への分布

[^{3}H]-Arm，[^{14}C]-Arm，又は[^{14}C]-Lmf を有色及びアルビノラットに，単回経口投与並びに単回静脈内投与したとき，Arm，Lmf，及びその代謝物は全身に分布した。静脈内投与後 5 分で全身に広く分布し，Arm は副腎，褐色脂肪，甲状腺，及び脳・脊髄等の神経組織に，Lmf は肝臓と血漿に高い放射能が認められた。経口投与では，Arm は消化管及び肝臓以外，Lmf は消化管及び腸間膜リンパ以外への分布は静脈内投与後の放射能分布パターンと類似していた。有色ラットの組織内放射能分布はアルビノラットと類似しており，メラニン含有組織である眼から放射能が比較的早く消失することから，メラニンへの親和性は強くないと考える。

4.3.3 胎盤通過性

妊娠 13 日目のラット及び妊娠 17 日目のウサギに経口投与したとき，Arm 及び Lmf ともに胎児への移行が認められ，投与後 24 時間の胎児放射能の母体血中放射能に対する比は，ラットの Arm 及び Lmf はそれぞれ 0.34～0.74 及び 0.004～0.262，ウサギではそれぞれ 0.50～0.99 及び 0.02～0.03 であった。胎児は Arm，Lmf，及びそれらの代謝物に曝露されていることが示唆された。

4.4 代謝

4.4.1 *in vitro* 代謝

各種動物及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において，Arm 及び Lmf の主な代謝酵素は CYP3A4/5 であった。Arm の主な代謝経路は，1）水酸化，2）グルクロン酸抱合，3）O-脱メチル化（薬理的に活性のある代謝物 DHA）と推察された。Lmf の主な代謝経路は，1）N-脱ブチル化（薬理的に活性のある代謝物 Desbutyl-Lmf），2）C-水酸化，3）グルクロン酸抱合と推察された。

4.4.2 *in vivo* 代謝

[^{3}H]-Arm 又は[^{14}C]-Arm を雄性ラット及び雄性イヌに単回投与したとき，いずれも血漿中に未変化体が認められたが，DHA は同定できなかった。[^{14}C]-Lmf を雄性ラット及び雄性イヌに単回投与したときの血漿中未変化体並びに主代謝物の組成は検討していないが，いずれの動物種でも

Lmf の未変化体の放射能濃度に対する割合は 90%以上であった。また，ラット及びイヌ肝 S12 画分を用いた *in vitro* 試験の結果から，主要な代謝物は N-desbutyl-Lmf であると考える。

[^{3}H]-Arm 又は[^{14}C]-Arm を雄性ラット及び雄性イヌに単回投与したとき，尿中並び糞中に未変化体はほとんど定量されず，主代謝物は O-グルクロン酸抱合体であった。なお，[^{14}C]-Lmf を雄性ラット及び雄性イヌに単回投与したときの尿並びに糞中の未変化体並びに主代謝物の組成は検討していない。

また，胆管にカニュレーション処置したラットに Arm/Lmf 20 mg/kg を経口内投与したとき，投与 72 時間後までに投与量の 58.5%が胆汁から回収され，そのときの主な代謝物は P52.5（9a-hydroxy-artemether-9-0-glucuronided，投与量の約 26%）であった。

4.5 排泄

Arm を経口投与したとき，Arm 及びその代謝物は尿及び糞中にほぼ同じ割合で排泄され，投与後 7 日までにほとんど排泄された。Lmf を経口投与したとき，未変化体として約 90%が糞中から回収された。Desbutyl-Lmf はわずかであり，投与後 7 日までにほぼ排泄された。

妊娠ラット及び妊娠ウサギの乳腺に放射能が定量されたことから，Arm 及び Lmf とその代謝物は乳汁中に移行すると考える。

4.6 薬物間相互作用

Arm は *in vitro* 試験において，CYP1A2 に対して弱い阻害作用を示したが，臨床的に問題となる程度ではなかった。Lmf は CYP2D6 を阻害し，Ki 値は 0.997 μmol/L（0.527 μg/mL）であった。Non-immune の患者での Lmf の最高血漿中濃度（平均値）は約 11 μmol/L（5.72 μg/mL，A2401 試験）であり，K_i 値に比べ高値であることから，治療域の狭い化合物では薬物間相互作用が臨床的に問題となる可能性が示唆された。

ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験では，Arm，DHA 及び Lmf（それぞれ 2.5，7 及び 200 μM の濃度で検討）は CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A を誘導しなかった。一方，Arm 及び DHA 等の artemisinin 誘導体は，ヒト初代肝細胞及びヒト腸細胞株 LS174T において， CYP2B6，CYP3A4 及び MDR1 を誘導することが報告されている。

以上のことから，Arm 及び DHA の CYP 誘導の有無について，*in vitro* 試験では分子種で結論が一致していないが，Arm 及び DHA の CYP 誘導については否定できないと考える。したがって，CYP3A4 の誘導により，CYP3A4 によって代謝される薬剤の薬物動態に影響が生じる可能性が考えられる。

4.7 トキシコキネティクス

ラット及びイヌに経口投与したときの毒性試験での Arm，DHA，並びに Lmf のトキシコキネティクスを評価した。また，ラット及びウサギに経口投与したときの生殖発生毒性試験，ラット

及びイヌに経口並びに筋肉内投与したときの神経毒性試験のトキシコキネティクスについても評価した。

Arm

雌雄ラットに Arm/Lmf 20 及び 200 mg/kg/日を 2 週間反復経口投与した。投与初日では，雌雄ともに 20 及び 200 mg/kg/日群間の Arm 並びに DHA の曝露量は用量比を超えて増加した（Table 5-8，Table 5-9）。Arm の性差については投与群間のばらつきが大きく，一定の傾向が認められなかった。また，投与初日と比べ投与後 14 日の曝露量が減少したことから，Arm 及び DHA の代謝の自己誘導の可能性が考えられる。

雄性イヌに Arm 300 mg/kg/日を 7 日間反復経口投与（初日のみ Arm 600 mg/kg/日）した。ラットの結果と同様に，投与後 3 日と 7 日における用量補正した Arm 及び DHA の曝露量は，投与初日に比べ減少した。また，雄性イヌに Arm/Lmf 1000 mg/kg/日（Arm/Lmf 143/857 mg/kg）を 7 日間反復経口投与したとき，投与後 7 日の Arm 及び DHA の曝露量は投与初日と比べ減少した（Table 5-8，Table 5-9）。

イヌの神経毒性試験では，雄性イヌに Arm 20 mg/kg/日を 4 週間反復筋肉内投与したとき，血漿中トラフ濃度は投与後 5 日まで上昇したが，投与後 8 日以降低下した。Arm は血液脳関門を通過し，脳脊髄液中 Arm 濃度は血漿中 Arm 濃度の約 10%未満であった。血漿中 DHA 濃度は定量下限未満（10.0 ng/mL）であり，定量できなかった。雄性イヌに Arm を 8 日間反復筋肉内投与したとき，反復投与最終日の Arm の曝露量は投与初日と比べ約 2 倍に増加した。

Lmf

3～5 週齢の雌雄幼若ラットに Arm/Lmf 100，300 及び 1000 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき，投与後 8 時間の Lmf 濃度は用量比を下回った。雌雄ラットに Arm/Lmf 200，600 及び 1000 mg/kg/日を 4 週間反復経口投与したとき，1000 mg/kg/日群の最終投与日の Lmf の曝露量は，投与初日に比べ高かった。雌雄ラットに Arm/Lmf 100，300 及び 1000 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき，Lmf のトラフ値並びに曝露量はばらつきが大きく，明らかな累積性及び性差は認められなかった（Table 5-10）。

雌雄イヌに Lmf 60，200，600 mg/kg/日を 13 週間反復経口投与したとき，最終日における 200 及び 600 mg/kg/日群の Lmf の Cmax は投与初日と比べて増加した。投与後 71 日における曝露量の用量比例性は用量比を下回った。イヌの神経毒性試験では，雄性イヌに Arm/Lmf（Arm/Lmf 143/857）1000 mg/kg を 7 日間反復経口投与したとき，投与後 3 日と 7 日における Lmf の曝露量は，投与初日に比べて増加する傾向がみられた。

雌雄イヌに Arm/Lmf 60，200，600 mg/mL/日を 4 週間反復経口投与試験，及び Arm/Lmf 20，60，200 mg/mL/日を 13 週間反復経口投与試験ともに，個体間のばらつきが大きく，Lmf の累積性，用量比例性，及び性差については一定の傾向が認められなかった。しかしながら，ほとんどの用量で反復投与の AUC0-24h は初日と比べ反復投与最終日で増加した個体が多かった。

以上の結果，個体間変動を含めたすべてのデータから判断すると，検討したいずれの動物種でも Arm，DHA 及び Lmf の曝露量に明らかな性差はないと考える。また，イヌ及びラットの Lmf の累積性については，初回投与時に比べ反復投与後に曝露量が増加したものの，ばらつきが大きく，一定の傾向は認められなかった。

5 毒性試験

Arm/Lmf の毒性プロファイルは，Arm/Lmf の毒性試験成績，並びに Arm 及び Lmf の各毒性試験成績から総合的に評価した。Arm/Lmf の毒性試験として，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，神経毒性に関する探索的試験，及び光毒性試験を実施した。Arm 及び Lmf の毒性試験として，それぞれ単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施し，さらに，Arm の幼若動物を用いた試験及び神経毒性に関する探索的試験，並びに Lmf の光毒性試験を実施した。毒性試験の供試動物には，毒性評価の動物種として一般に使用されているラット，ウサギ及びイヌを選択した。ラット，ウサギ及びイヌにおける Arm 及び Lmf の薬物動態及び代謝はヒトと類似していることから，これらの動物種の選択は妥当なものと考えられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回投与毒性試験では，Arm の 800 mg/kg 群で投与 3 時間後から活動性低下，運動失調，呼吸困難，立毛及び体温低下が観察され，投与 24 時間後には軽度の活動性の低下又は運動失調が認められた。Arm/Lmf 及び Lmf の単回投与毒性試験では，異常は認められなかった。イヌを用いた単回投与毒性試験では，いずれの試験においても死亡はみられず，明らかな毒性徴候は認められなかった。試験の概要をTable 5-1に示す。

Table 5-1 単回投与毒性試験の概要

被験物質	試験系	動物数/群	投与経路	用量 (mg/kg) [a]	概略の致死量 (mg/kg)	試験番号
Arm/Lmf	ラット	雌 1 → 雄 5, 雌 5	経口	2000 [286/1714]	>2000	956032
	イヌ	雌 1	経口	1000 [143/857]	>1000	956033
Arm	ラット	雌 1 → 雄 5, 雌 5	経口	800	>800	956057
	イヌ	雄 1	経口	200, 600, 1000	>1000	956058
Lmf	ラット	雌 1 → 雄 5, 雌 5	経口	2000	>2000	956055
	イヌ	雄 1	経口	1000	>1000	956056

Sources: Table 2.6.7.5 A-956032，Table 2.6.7.5 A-956033，Table 2.6.7.5 B-956057，Table 2.6.7.5 B-956058，Table 2.6.7.5 C-956055，Table 2.6.7.5 C-956056

a: 括弧内は Arm/Lmf 用量

5.2 反復投与毒性試験

Arm/Lmf，Arm 及び Lmf のラット及びイヌを用いた 13 週間までの反復投与毒性試験を実施した。反復投与毒性試験一覧をTable 5-2に示す。

Table 5-2 反復投与毒性試験一覧

被験物質	動物種	投与期間	投与経路	動物数/群	用量 (mg/kg/日) [a]	試験番号
Arm/Lmf	ラット	4 週間	経口	雄 10, 雌 10 [b]	0, 200 [28.6/171], 600 [85.7/514], 1000 [143/857]	946152
		13 週間	経口	雄 10, 雌 10 [b]	0, 100 [14.3/85.7], 300 [42.9/257], 1000 [143/857]	946153
	イヌ	4 週間	経口 (カプセル)	雄 3, 雌 3 [c]	0, 60 [8.57/51.4], 200 [28.6/171], 600 [85.7/514]	946154
		13 週間	経口 (カプセル)	雄 3, 雌 3 [c]	0, 20 [2.86/17.1], 60 [8.57/51.4], 200 [28.6/171]	946155
Arm	ラット	13 週間	経口	雄 10, 雌 10 [b]	0, 20, 60, 200	956031
	イヌ	13 週間	経口 (カプセル)	雄 3, 雌 3 [d]	0, 30, 100, 300	956030
Lmf	ラット	13 週間	経口	雄 10, 雌 10 [b]	0, 100, 300, 1000	956026
	イヌ	13 週間	経口 (カプセル)	雄 3, 雌 3 [d]	0, 60, 200, 600	956025

Sources: Table 2.6.7.7 A-946152，Table 2.6.7.7 B-946153，Table 2.6.7.7 C-946154，Table 2.6.7.7 D-946155，Table 2.6.7.7 E-956031，Table 2.6.7.7 F-956030，Table 2.6.7.7 G-956026，Table 2.6.7.7 H-956025

a: 括弧内は Arm/Lmf 用量
b: 1 群雌雄各 5 例を回復性試験群として追加（対照群，中・高用量群）
c: 1 群雌雄各 3 例を回復性試験群として追加（高用量群）
d: 1 群雌雄各 3 例を回復性試験群として追加（対照群，高用量群）

反復投与毒性試験では，主な毒性変化が赤血球系でみられ，その二次的変化が複数の器官で認められた。その他の毒性変化が甲状腺，下垂体，腸間膜リンパ節，小腸及び肝臓で認められた。反復投与毒性試験で認められた主な毒性変化を以下に示す。

赤血球系への影響

Arm/Lmf 及び Arm のラットを用いた反復投与毒性試験において，血液学的検査では赤血球系パラメータの低下，網状赤血球数の増加，及び赤血球形態の異常，骨髄検査では正赤芽球数の増加を伴う赤血球形成の亢進が認められ，貧血（低色素性，鉄芽球性，小球性）が示唆された。これらの変化はラットで顕著にみられ，イヌでは血液学的検査値の変動は認められなかった。赤血球系の変化に関連した二次的変化として，体重及び摂餌量の減少，肝臓及び脾臓の重量増加，並びに肝臓，脾臓及び骨髄の造血亢進等が散見され，さらに，脾臓，骨髄，肝臓，卵巣，副腎，腎臓，リンパ節及び涙腺等の多くの器官で色素（ヘモジデリン）沈着が認められた。Arm 投与に関連した貧血は，薬理作用であるラジカルによる酸化ストレスに伴う二次的変化である可能性が考

えられている（Golenser et al. 2006）。Lmf のラットを用いた反復投与毒性試験においても赤血球系パラメータの軽度の低下がみられたが，発現機序は不明であった。Arm/Lmf 投与後の赤血球系の変化は Arm 単独投与後の変化と同程度又は軽度であることから，Lmf との併用による毒性の増強はないものと考えられた。Arm/Lmf 及び Arm の単回投与毒性試験では貧血がみられず，イヌを用いた反復投与毒性試験では血液学的検査値の変動が認められていないことから，本剤の臨床での投与期間を考慮すると，マラリア患者における本剤投与に関連した貧血発症リスクは低いものと考えられる。

内分泌系（甲状腺・下垂体）への影響

Arm/Lmf 及び Lmf のラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験では，甲状腺の濾胞上皮細胞肥大又は過形成がみられ，ラットではすべての Lmf 投与群の雄で下垂体の空胞化も認められた。一部の反復投与毒性試験で甲状腺機能検査を行った結果，ラット及びイヌのいずれにおいても甲状腺刺激ホルモン（thyroid stimulating hormone，TSH）の増加，トリヨードサイロニン（triiodothyronine，T3；reverse T3，rT3）又はサイロキシン（thyroxine，T4）の低下が認められ，Lmf の甲状腺への影響が示唆された。甲状腺の過形成は 4 週間反復投与毒性試験では認められていないことから，本剤の臨床での予定投与期間が 3 日間であることを考慮すると，患者における発現リスクは低いものと考えられる。

腸間膜リンパ節・小腸への影響

Arm/Lmf 及び Lmf のラットを用いた反復投与毒性試験では，低用量群から腸間膜リンパ節の組織球増加又は肉芽腫性炎症がみられ，高用量群では小腸の肉芽腫性炎症が認められた。これらの変化は Lmf の低溶解性に関連したものであり，投与液中の不溶性粒子に対する局所反応と考えられた。イヌでは，消化管容積が大きく消化管内の投与液が低濃度になることから，同様の変化は認められなかったものと推察された。本剤の Lmf の予定臨床用量は最大で 24 mg/kg（Lmf 120 mg を体重 5 kg の小児に投与した場合）であり，ラットと比較してヒトの消化管容積は大きいため，ラットで認められた小腸及び腸間膜リンパ節の炎症性変化が発現する可能性は低いものと考えられる。

その他の変化

Arm/Lmf のラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験のすべての投薬群の雄で腎臓の尿細管硝子滴の増加，13 週間反復投与毒性試験の 300 mg/kg/日以上の群で尿細管リポフスチンの増加，1000 mg/kg/日群で骨格筋ミオパチーがみられた。Arm/Lmf のイヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験では，600 mg/kg/日群の雌で膵臓の腺房壊死を伴う可逆的な慢性炎症性病変が認められた。いずれの変化も 1 試験のみでみられた変化であり，他の試験では同様の変化が認められなかったことから，毒性学的意義は不明である。

5.3 遺伝毒性試験

Arm/Lmf，Arm 及び Lmf の *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験では，染色体構造異常誘発能及び染色体数的異常誘発能は認められなかった。遺伝毒性試験一覧をTable 5-3に示す。

Table 5-3 遺伝毒性試験一覧

被験物質	試験の種類	試験系	用量範囲	結果	試験番号
***In vitro* 試験**					
Arm/Lmf	復帰突然変異	*S. typhimurium* TA 98, 100, 102, 1535, 1537; *E. coli* WP2 υvrA	61.7-5000 µg/plate (± S9) (析出 ≥556 µg/plate)	陰性	946169
	遺伝子突然変異	V79 細胞	3.7-100 µg/mL (± S9)	陰性	946171
	染色体異常	CHO 細胞	12.5-50 µg/mL (+S9); 0.39-3.13 µg/mL (-S9)	陰性	946170
Arm	復帰突然変異	*S. typhimurium* TA 98, 100, 102, 1535, 1537; *E. coli* WP2 υvrA	61.7-5000 µg/plate (± S9) (析出 5000 µg/plate)	陰性	946227
	遺伝子突然変異	V79 細胞	11.1-300 µg/mL (+S9); 5.56-150 µg/mL (-S9)	陰性	956041
	染色体異常	CHO 細胞	0.41-105 µg/mL (+S9); 0.10-105 µg/mL (-S9)	陰性	946228
Lmf	復帰突然変異	*S. typhimurium* TA 98, 100, 102, 1535, 1537; *E. coli* WP2 υvrA	61.7-5000 µg/plate (± S9) (析出 ≥1667 µg/mL)	陰性	946229
	遺伝子突然変異	V79 細胞	1.85-50 µg/mL (± S9)	陰性	956038
	染色体異常	CHO 細胞	12.5-50 µg/mL (±S9)	陰性	946230
***In vivo* 試験**					
Arm/Lmf	*In vivo* 小核	ラット(SD)	500, 1000, 2000 mg/kg 125, 250, 500 mg/kg	陰性	946172
Arm	*In vivo* 小核	ラット(SD)	250, 500, 1000 mg/kg 雄: 50, 100, 200 mg/kg 雌: 12.5, 25, 50 mg/kg	陰性	956040
Lmf	*In vivo* 小核	ラット(SD)	500, 1000, 2000 mg/kg	陰性	956039

SD: Sprague Dawley
Sources: Table 2.6.7.8 A-946169, Table 2.6.7.8 B-946171, Table 2.6.7.8 C-946170, Table 2.6.7.8 D-946227, Table 2.6.7.8 E-956041, Table 2.6.7.8 F-946228, Table 2.6.7.8 G-946229, Table 2.6.7.8 H-956038, Table 2.6.7.8 I-946230, Table 2.6.7.9 A-946172, Table 2.6.7.9 B-956040, Table 2.6.7.9 C-956039

5.4 がん原性試験

本剤の臨床での予定投与期間は 3 日間であり，Arm/Lmf，Arm 及び Lmf に遺伝毒性は認められず，発がん性に関する懸念がないことから，がん原性試験は実施しなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

Arm/Lmf の生殖発生毒性試験として，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，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験，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，並びに幼若ラットを用いた毒性試験を実施した。さらに，Arm 及び 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，並びに Arm の幼若ラットを用いた毒性試験を実施し，Arm/Lmf の生殖発生毒性について総合的に評価した。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

Arm/Lmf の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，すべての投薬群で異常精子発現頻度の増加がみられ，1000 mg/kg/日群では精巣重量の増加，精巣上体重量，精子運動性及び精巣上体精子数の低下，並びに雄授胎率及び妊娠率の低下，着床数の減少，着床前胚死亡率の増加及び生存胚数の低下が認められた。親動物の生殖毒性及び初期胚発生に対する無毒性量はいずれも 300 mg/kg/日と考えられた。

Table 5-4 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

動物種/系統	投与経路	動物数/群	用量 (mg/kg/日) [Arm/Lmf]	投与期間	試験番号
ラット/SD	経口	雄 24, 雌 24	0, 30 [4.29/25.7], 100 [14.3/85.7], 300 [42.9/257], 1000 [143/857]	雄: 交配前 70 日間，交配期間中及び剖検まで 雌: 交配前 14 日間～妊娠 6 日まで	956089

Source: Table 2.6.7.12-0956089

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

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では，ラットでは 60 mg/kg/日（Arm/Lmf 8.57/51.4 mg/kg/日）以上の群，ウサギでは 175 mg/kg/日（Arm/Lmf 25/150 mg/kg/日）群で母動物毒性及び着床後胚死亡率の増加が認められた。同様の変化は，Arm のラットを用いた試験でもみられ，10 mg/kg/日（最高用量）群で胚・胎児毒性が認められた。ウサギを用いた試験では，用量設定試験の最高用量（30 mg/kg/日）群では胚・胎児毒性がみられたが，本試験では最高用量（25 mg/kg/日）群でも胚・胎児への影響は認められなかった。Lmf のラット及びウサギを用いた試験では，最高用量の 1000 mg/kg/日群でも母動物及び胚・胎児への影響は認められなかった。いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。

Table 5-5 胚・胎児発生に関する試験

被験物質	動物種/系統	投与経路	動物数/群	用量 (mg/kg/日) [Arm/Lmf]	投与期間	試験番号
Arm/Lmf	ラット/SD	経口	雌 8	0, 40 [5.71/34.3], 60 [8.57/51.4], 80 [11.4/68.6]	妊娠 6～17 日	956065
	ラット/SD	経口	雌 26	0, 30 [4.29/25.7], 100 [14.3/85.7], 300 [42.9/257]	妊娠 6～15 日	946158
	ウサギ/NZW	経口	雌 6	0, 7 [1/6], 35 [5/30], 70 [10/60]	妊娠 7～19 日	954007
	ウサギ/NZW	経口	雌 8	0, 210 [30/180], 700 [100/600], 2100 [300/1800]	妊娠 7～19 日	954092
	ウサギ/NZW	経口	雌 20	0, 35 [5/30], 105 [15/90], 175 [25/150]	妊娠 7～19 日	946157
Arm	ラット/SD	経口	雌 26	0, 1, 3, 10	妊娠 6～17 日	956159
	ウサギ/NZW	経口	雌 8	0, 3, 10, 30	妊娠 7～19 日	956027
	ウサギ/NZW	経口	雌 20	0, 5, 15, 25	妊娠 7～19 日	956028
Lmf	ラット/SD	経口	雌 24	0, 100, 300, 1000	妊娠 6～17 日	956024
	ウサギ/NZW	経口	雌 8	0, 1000	妊娠 7～19 日	956022
	ウサギ/NZW	経口	雌 20	0, 100, 500, 1000	妊娠 7～19 日	956023

Sources: Table 2.6.7.11 A-956065, Table 2.6.7.13 A-946158, Table 2.6.7.11 A-954092, Table 2.6.7.11 A-954007, Table 2.6.7.13 B-946157, Table 2.6.7.13 C-956159, Table 2.6.7.11 B-956027, Table 2.6.7.13 D-956028, Table 2.6.7.13 E-956024, Table 2.6.7.11 C-956022, Table 2.6.7.13 F- 956023

5.5.3 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

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動物の機能に関する試験では，最高用量（50 mg/kg/日）群で，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。出生児の身体発達，行動・機能及び生殖能への影響はみられなかった。本試験における無作用量は，母動物に対しては 25 mg/kg/日，出生児に対しては 50 mg/kg/日と考えられた。

Table 5-6 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

動物種/系統	投与経路	動物数/群	用量 (mg/kg/日) [Arm/Lmf]	投与期間	試験番号
ラット/ SD	経口	雌 26	0, 5 [0.71/4.29], 25 [3.57/21.4], 50 [7.17/42.9]	妊娠 6 日～分娩後 20 日	946159

Source: Table 2.6.7.14-946159

5.5.4 新生児及び幼若動物の発達に関する試験

Arm/Lmf の離乳後幼若ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では良好な忍容性がみられ，毒性学的プロファイルに成熟ラットとの違いは認められなかった。一方，Arm の離乳前幼若ラット（7～21 日齢）を用いた試験では，高用量（100 mg/kg/日）群の瀕死・死亡例で脳出血及び腎臓の尿細管腎症が認められたことから，Arm に対するラットの感受性は日齢により異なる可能性が考えられた。Arm に対する感受性と日齢との関連性を検討するため，7 日齢から投与開始日齢ごとに投与群を設定し，発現する毒性を評価した。試験の結果，7～13 日齢及び 14～21 日齢群で死亡及び重篤な一般状態の変化が認められた。TK の結果，若齢の動物における Arm 及び DHA の曝露量の増加傾向が認められた。なお，いずれの動物においても行動・機能検査に異常はみられず，脳の病理組織学的検査でも Arm の直接的影響は認められなかった。以上のことから，21 日齢までの若齢ラットの Arm に対する感受性は，成熟ラットよりも高いものと考えられた。

Table 5-7 新生児・幼若動物を用いた試験

被験物質	動物種/系統	投与経路	動物数/群	用量 (mg/kg/日) [Arm/Lmf]	投与期間	試験番号
Arm/Lmf	ラット/SD	経口	雄 10, 雌 10 [a]	0, 100 [14.3/85.7], 300 [42.9/257], 1000 [143/857]	13 週間 (投与開始時 3～5 週齢)	956088
Arm	ラット/Wistar	経口	雄 12, 雌 12	0, 60, 200, 600	分娩後 7～21 日	0570031
	ラット/Wistar	経口	雄 16, 雌 16 [b]	0, 10, 30, 100	分娩後 7～21 日	0570013
	ラット/Wistar	経口	雄 12, 雌 12	0, 30, 50, 75	分娩後 7～34 日 [c]	0970209
	ラット/Wistar	経口	雄 18, 雌 18 [d]	0, 10, 30, 60, 120	分娩後 7～13 日	1070282
			雄 18, 雌 18	0, 10, 30, 60, 120	分娩後 14～21 日	
			雄 18, 雌 18	0, 10, 30, 60, 120	分娩後 22～28 日	
			雄 18, 雌 18	0, 10, 30, 60, 120	分娩後 29～36 日	

被験物質	動物種/系統	投与経路	動物数/群	用量 (mg/kg/日) [Arm/Lmf]	投与期間	試験番号
Arm	ラット/Wistar	経口	雄 38, 雌 38[e]	0, 30, 80	分娩後 7～13 日	0970453
			雄 38, 雌 38[e]	0, 30, 120	分娩後 14～21 日	
			雄 38, 雌 38[e]	0, 30, 120	分娩後 22～28 日	
			雄 38, 雌 38[e]	0, 30, 120	分娩後 29～36 日	

Sources: Table 2.6.7.15 A-956088, Table 2.6.7.11 B-0570031, Table 2.6.7.15 B-0570013, Table 2.6.7.11 B-0970209, Table 2.6.7.11 B-1070282, Table 2.6.7.15 C-0970453

a: 回復性試験群: 1 群雌雄各 5 例 (対照群，中・高用量群); TK 用: 1 群雌雄各 6 例
b: 回復性試験群: 1 群雌雄各 12 例; TK 用: 1 群雌雄各 16 例
c: 重篤な毒性のため生後 16 日に試験終了
d: 1 群雌雄各 18 例のうち，1 群雌雄各 10 例を TK 用 (5 例を単回投与後, 5 例を投与期間終了時)，1 群雌雄各 8 例を投与期間終了後に剖検，対照群は 1 群雌雄各 12 例，投与期間は分娩後 7～36 日
e: 1 群雌雄各 38 例のうち，1 群雌雄各 10 例を TK 用，1 群雌雄各 8 例を単回投与群 (投与 72 時間後に剖検)，1 群雌雄各 8 例を投与期間終了後に剖検，1 群雌雄各 12 例を回復性試験群 (機能検査，回復性)

5.5.5 生殖発生毒性試験の総合評価

Arm/Lmf 及び Arm のラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では胚致死作用がみられたが，いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。一方，artemisinin 系薬剤の器官形成期投与により，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）が，サルでは胎児死亡が認められたことが報告されており（Clark 2009），artemisinin 系薬剤の胚・胎児毒性の機序としては，器官形成期に投与された artemisinin 系薬剤の胎生期造血への影響により生じる局所的貧血により組織の低酸素状態及び細胞障害が誘導され，その結果，胚・胎児毒性が発現するものと考えられている（Clark 2009，Longo et al. 2006）。ノバルティス社で実施した胚・胎児発生に関する試験ではいずれの試験においても催奇形性は認められなかったが，この結果は用量反応の傾きが急勾配であることに起因したものと考えられる。Artemisinin 系薬剤による胚・胎児毒性は，ラット，ウサギ及びサルで報告されており，ヒトにおける発生毒性リスクを否定できないことから，妊娠第 1 三半期における本剤の使用は避けることが推奨される。

Arm/Lmf の幼若ラット（離乳後）を用いた試験では良好な忍容性がみられ，毒性学的プロファイルに成熟ラットとの違いは認められなかった。一方，Arm の幼若ラット（離乳前）を用いた試験では瀕死・死亡例で脳出血及び腎臓の尿細管腎症が認められたことから，ラットの日齢と Arm に対する感受性との関連性について検討した。試験の結果，7～13 日齢及び 14～21 日齢投与群で死亡及び重篤な一般状態の変化が認められ，離乳前幼若ラットでは Arm に対する感受性が高いものと推察された。なお，いずれの動物においても行動・機能検査に異常はみられず，脳の病理組織学的検査でも Arm の直接的影響は認められなかった。

5.6 曝露量の比較

本剤の予定 1 回臨床用量（560 mg; Arm 80 mg/Lmf 480 mg）における Arm，DHA 及び Lmf の曝露量をラット及びイヌを用いた毒性試験の曝露量と比較し，それぞれTable 5-8，Table 5-9及びTable 5-10に示す。毒性試験の低用量群における Arm，DHA 及び Lmf の曝露量はヒト曝露量に比較して同等若しくは低値を示した。高用量群の Arm 及び DHA の投与初日の曝露量はヒト曝露量を上回る値を示したが，反復投与後には低下し代謝の自己誘導が考えられた。

Table 5-8 Arm の曝露量比

試験の種類 [試験番号]	用量 [a] (mg/kg/日)	検査日	性	AUC0-24h (ng h/mL)	Cmax (ng/mL)	曝露量比 [b]	
						AUC 比	Cmax 比
ラット, TK [0570030]	20 (2.86)	1	雄	104	107	0.4	1.2
			雌	309	130	1.1	1.4
		3	雄	203	132	0.7	1.5
			雌	240	174	0.9	1.9
		14	雄	30	38.5	0.1	0.4
			雌	177	122	0.6	1.3
	200 (28.6)	1	雄	3417	815	12	9.0
			雌	16990	3220	61	36
		3	雄	700	635	2.5	7.0
			雌	2980	1250	11	14
		14	雄	198	65.2	0.7	0.7
			雌	1240	402	4.4	4.4
ラット, 幼若 [0570013]	30 (A)	21	雄	231	129	0.8	1.4
			雌	263	94.7	0.9	1
イヌ, 神経毒性 [0510009]	600 (A) [c]	1	雄	22500	3360	80	37
	300 (A)	3	雄	602	130	2.2	1.4
	300 (A)	7	雄	73	49	0.3	0.5
	1000 (143)	1	雄	1290	486	4.6	5.4
		3	雄	52	29	0.2	0.3
		7	雄	16	18	0.1	0.2
イヌ, 神経毒性 [970024]	600 (A)	1	雄	1730	208	6.2	2.3
		7	雄	250	27.8	0.9	0.3

Sources: Table 2.6.7.17 G-0570030, Table 2.6.7.15 B-0570013, Table 2.6.7.17 A-0510009, Table 2.6.7.17 A-970024

a: 括弧内は Arm/Lmf 投与における Arm 用量又は Arm 投与 (A) であることを示す.
b: ヒト曝露量: AUC0-inf = 280 ng h/mL; Cmax = 90.7 ng/mL (CCOA566A1101)
c: 試験 2 日に 600 → 300 mg/kg に減量

Table 5-9 DHA の曝露量比

試験の種類 [試験番号]	用量 [a] (mg/kg/日)	検査日	性	AUC0-24h (ng h/mL)	Cmax (ng/mL)	曝露量比 [b]	
						AUC 比	Cmax 比
ラット, TK [0570030]	20 (2.86)	1	雄	234	194	0.8	2.3
			雌	206	83.5	0.7	1.0
		3	雄	174	87.3	0.6	1.1
			雌	115	96.7	0.4	1.2
		14	雄	45	57.5	0.2	0.7
			雌	87	82.3	0.3	1.0
	200 (28.6)	1	雄	12100	2630	43	3.2
			雌	7160	1390	25	17
		3	雄	1080	435	3.8	5.2
			雌	4380	1400	15	17
		14	雄	365	141	1.3	1.7
			雌	2040	592	7.2	7.1
ラット, 幼若 [0570013]	30 (A)	21	雄	200.5	129	0.7	1.6
			雌	73.5	73.5	0.3	0.9
イヌ, 神経毒性 [0510009]	600 (A) [c]	1	雄	13400	2570	47	31
	300 (A)	3	雄	1390	609	4.9	7.3
	300 (A)	7	雄	186	144	0.7	1.7
	1000 (143)	1	雄	2250	1030	8	12
		3	雄	363	187	1.3	2.3
		7	雄	7	9	0.02	0.1
イヌ, 神経毒性 [970024]	600 (A)	1	雄	6600	795	23	9.6
		7	雄	125	19.2	0.4	0.2

Sources: Table 2.6.7.17 G-0570030, Table 2.6.7.15 B-0570013, Table 2.6.7.17 A-0510009, Table 2.6.7.17 A-970024

a: 括弧内は Arm/Lmf 投与における Arm 用量又は Arm 投与 (A) であることを示す.

b: ヒト曝露量: AUC0-inf = 283 ng h/mL; Cmax = 83.1 ng/mL (CCOA566A1101)

c: 試験 2 日に 600 → 300 mg/kg に減量

Table 5-10 Lmf の曝露量比

試験の種類 [試験番号]	用量 [a] (mg/kg/日)	検査日	性	AUC0-24h (ng h/mL)	Cmax (ng/mL)	曝露量比 [b]	
						AUC 比	Cmax 比
ラット, 13 週間 [946153]	100 (85.7)	1	雄	228	15.7	1.0	1.6
			雌	293	19.6	1.3	2.0
		91	雄	174	12.7	0.8	1.3
			雌	262	14.2	1.1	1.4
	300 (257)	1	雄	271	18	1.2	1.8
			雌	298	18.1	1.3	1.8
		91	雄	434	24	1.9	2.4
			雌	591	29.5	2.6	3.0
	1000 (857)	1	雄	227	13.9	1.0	1.4
			雌	210	13.7	0.9	1.4
		91	雄	337	18.9	1.5	1.9
			雌	645	35.8	2.8	3.6
ラット, 13 週間 [956026]	100 (L)	1	雄	282	17.9	1.2	1.8
			雌	285	18.5	1.2	1.9
		87	雄	180	11.2	0.8	1.1
			雌	445	24.7	1.9	2.5
	300 (L)	1	雄	483	25.4	2.1	2.6
			雌	425	26.7	1.8	2.7
		87	雄	263	14.4	1.1	1.5
			雌	491	25.1	2.1	2.6
	1000 (L)	1	雄	475	28.6	2.1	2.9
			雌	747	42.5	3.2	4.3
		87	雄	385	26	1.7	2.6
			雌	768	38.6	3.3	3.9
イヌ, 13 週間 [946155]	20 (17.1)	1	雄	20	2	0.1	0.2
			雌	40	2.86	0.2	0.3
		89	雄	86	6.15	0.4	0.6
			雌	95	6.03	0.4	0.6
	60 (51.4)	1	雄	100	7.71	0.4	0.8
			雌	112	6.65	0.5	0.7
		89	雄	233	12.5	1.0	1.3
			雌	334	18.3	1.4	1.9
	200 (171)	1	雄	98	7.82	0.4	0.8
			雌	136	9.51	0.6	1.0
		89	雄	230	15.8	1.0	1.6
			雌	286	15.6	1.2	1.6

Sources: Table 2.6.7.7 B-946153, Table 2.6.7.7 G-956026, Table 2.6.7.7 D-946155

a: 括弧内は Arm/Lmf 投与における Lmf 用量又は Lmf 投与 (L) であることを示す.

b: ヒト曝露量: AUC0-inf = 231 µg h/mL; Cmax = 9.84 µg/mL (CCOA566A1101)

5.7 局所刺激性試験

Arm のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験を実施した結果，Arm の一次刺激性を示唆する反応は認められなかった。

5.8 その他の毒性試験

5.8.1 神経毒性に関する探索的試験

Artemisinin 系薬剤の筋肉内投与により，ラット及びイヌで神経毒性が発現することが報告されている（Brewer et al. 1994）ことから，Arm の神経毒性に関する探索的試験を実施した。ラット及びイヌを用いた試験の結果，7 日間以上の筋肉内投与による 20 mg/kg/日以上の群では，主に中枢聴覚経路の核でニューロンの変性が認められたが，5 日間までの筋肉内投与ではみられず，また，経口投与では 13 週間反復投与試験の最高用量（ラット：200 mg/kg/日，イヌ：300 mg/kg/日）群でも観察されなかった。一般状態の変化として，イヌでは経口投与による神経系症状（振戦又は痙攣）が高用量（600 mg/kg/日）群のみでみられたが，筋肉内投与では低用量（20 mg/kg/日）群でも投与 27 日に認められた。聴性脳幹誘発電位による聴覚検査ではすべての投薬群において 20 dB で軽微な低下がみられたが，40～90 dB では影響は認められなかった。Arm の経口投与により，離乳前幼若ラットの瀕死・死亡例で脳出血がみられたが，筋肉内投与により成熟ラットで認められた特異的病変とは異なるものであった。筋肉内投与後の Arm 及び DHA の曝露量は，経口投与後の曝露量に比較して高値であり持続的であった。投与経路の違いによる薬物動態の差が，Arm の神経毒性の発現に関与している可能性が推察された。

5.8.2 皮膚感作性試験

Arm のマウスを用いた局所リンパ節試験を実施した結果，Arm の皮膚感作性を示唆する反応は認められなかった。

5.8.3 光安全性評価

Arm 及び Lmf の紫外線・可視光線（290～700 nm）における光吸収スペクトルを測定した結果，Arm では光吸収はみられなかったが，Lmf では 300 nm 及び 340 nm で明らかな光吸収が認められ，モル吸光係数はそれぞれ 13900 及び 12600 L/mol/cm であった。*In vivo* 光安全性試験として，Arm/Lmf 及び Lmf のヘアレスマウスを用いた皮膚光毒性試験を実施した結果，いずれの試験においても光毒性を示唆する反応は認められなかった。これらの *in vivo* 非臨床試験成績及び本剤の臨床使用実績を考慮すると，ヒトにおける光毒性リスクは低いものと考えられた。

6 不純物及び分解物

本剤の予定 1 日臨床用量は Arm 160 mg/Lmf 960 mg（1 回 Arm 80 mg/Lmf 480 mg を 1 日 2 回）であることから，不純物に関する ICH ガイドライン「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（ICH Q3B）」に従うと，安全性の評価が必要な閾値 [redacted]%）を上回る不

純物として，DHA，類縁物質A*，類縁物質B* 及び 類縁物質C* が該当する。しかしながら，DHA はヒト及び動物で認められる Arm の主代謝物であり，類縁物質A* は毒性試験で使用した被験物質中に臨床使用を上回る量が認められていることから，これらの不純物の安全性は既に評価されているものと考えられた。したがって，不純物の安全性評価のための独立した試験として 類縁物質B* 及び 類縁物質C* の復帰突然変異試験を実施した。試験の結果，いずれの不純物においても遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。

以上のことから，各不純物の規格値までの安全性は確認されたものと判断した [2.6.6-8.7.3 項]。

7 安全性の総合評価

Arm/Lmf の非臨床安全性プロファイルは，Arm/Lmf，Arm，及び Lmf の安全性薬理試験及び毒性試験の成績を用いて総合的に評価した。

安全性薬理試験では，Lmf 及び Desbutyl-Lmf で hERG 電流の阻害作用がみられ，IC50 値は Lmf：8.13 μM，Desbutyl-Lmf：5.49 μM であった。Arm 及び DHA の阻害作用は軽度であり IC50 値はいずれも>100 μM であった。ラットを用いた心血管系に関する安全性薬理試験では心電図の異常はみられなかったが，Arm のイヌを用いた経口及び筋肉内投与による 8 日間反復投与試験において，経口投与では 150 mg/kg/日以上の群，筋肉内投与では 40 mg/kg/日以上の群の一部の個体で QTc 間隔の延長が認められた。イヌにおける Arm の曝露量（Cmax）をヒトの曝露量と比較すると，経口投与 600 mg/kg/日群では 1.4～2.2 倍，筋肉内投与 80 mg/kg/日群では 7.9～12.3 倍であった（Table 3-2）。したがって，本剤の臨床使用における QTc 間隔延長リスクを否定することはできないと考える。

反復投与毒性試験では，低用量群から赤血球系パラメータの低下がみられ，赤血球形態の異常を伴う用量依存的な貧血（鉄芽球性，小細胞性，低色素性貧血）が認められた。この変化に伴う二次的変化として，造血亢進及びヘモジデリン沈着等が認められた。赤血球系の変化は，いずれも休薬による回復性が確認された。ラット及びイヌでは Arm/Lmf 及び Lmf 投与に関連した甲状腺の濾胞上皮細胞肥大又は過形成がみられ，雄ラットでは下垂体の空胞化も認められた。甲状腺機能検査の結果，TSH の増加，T3，rT3 及び T4 の低下が認められ，Lmf の甲状腺への影響が示唆された。また，ラットでは腸間膜リンパ節の組織球増加又は肉芽腫性炎症，小腸の肉芽腫性炎症が認められた。これらの変化は Lmf の低溶解性に関連したものであり，投与液中の不溶性粒子に対する局所反応と考えられた。消化管容積が大きいイヌでは認められなかったことから，ヒトで同様の変化が発現する可能性は低いものと推察された。

生殖発生毒性試験では，Arm/Lmf の雄性生殖器系への影響として異常精子率の増加がみられ，最高用量（1000 mg/kg/日）群では精巣上体精子数，精子運動性及び精巣上体重量の減少，並びに雄授胎率の低下が認められた。病理組織学的検査では精巣及び精子形成過程への影響は認められなかった。Arm/Lmf 及び Arm 投与に関連した胚・胎児発生への影響として，ラット及びウサギで吸収胚数増加，着床後胚死亡率増加，及び生存胎児数減少等の胚・胎児毒性が認められた。い

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

ずれの試験においても催奇形性は認められなかった。一方，artemisinin 系薬剤の器官形成期投与により，ラット及びウサギでは胚・胎児死亡及び催奇形性が，サルでは胎児死亡が認められたことが報告されている。したがって，本剤のヒトにおける発生毒性リスクを否定できないことから，妊娠第 1 三半期における本剤の使用を避けることが推奨され，妊娠第 2 三半期及び第 3 三半期の服用については，治療のベネフィットとリスクを考慮し判断すべきである。また，Arm 及び Lmf の乳汁中への移行が示唆されているため，本剤を服用中の婦人は授乳を避けるように指導しなければならない。

Arm の幼若（離乳前）ラットを用いた試験では，瀕死・死亡例で脳出血及び腎臓の尿細管腎症が認められたことから，ラットの Arm に対する感受性は日齢により異なる可能性が考えられた。探索的試験の結果，7～13 日齢及び 14～21 日齢投与群で死亡及び重篤な一般状態の変化が認められた。いずれの動物においても行動・機能検査に異常はみられず，脳の病理組織学的検査でも Arm の直接的影響は認められなかった。これらのことから，離乳前の若齢ラットの Arm に対する感受性は，成熟ラットよりも高いことが示唆された。Arm のラット及びイヌを用いた神経毒性に関する探索的試験では，脳の中枢聴覚経路で病理組織学的変化が認められた。この変化は 7 日間以上の筋肉内投与による 20 mg/kg/日以上の群で認められたが，5 日間までの筋肉内投与ではみられず，また，経口投与では 13 週間反復投与試験の最高用量（ラット：200 mg/kg/日，イヌ：300 mg/kg/日）群でも認められなかった。筋肉内投与後の Arm 及び DHA の曝露量は，経口投与後の曝露量に比較して高値かつ持続的であり，この薬物動態の差が神経毒性の発現に関与していることが推察された。したがって，本剤の臨床使用期間が 3 日間であることを考慮すると，ヒトで同様の変化が認められる可能性は低いものと考えられる。

非臨床安全性試験において，本剤の遺伝毒性及び光毒性を示唆する変化は認められなかった。

以上のとおり，非臨床安全性試験で認められた毒性変化は Arm 又は Lmf の投与に関連した変化であり，胚・胎児毒性を除き，休薬による回復性が確認された。したがって，いずれも予測可能な変化であり臨床でのモニターが可能と考えられることから，合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療を目的とした本剤の患者への投与を妨げるものではないと判断した。

8 結論

本剤は，異なる作用機序を有すると考えられている Arm と Lmf の配合剤である。薬効を裏付ける試験では，Arm 及び Lmf を併用することでその抗マラリア原虫活性が増強し，また，より速やかに *P. falciparum* を減少・消失させることが示された。したがって，本剤は，ヒトにおける急性熱帯熱マラリアに伴う症状を速やかに寛解し，完治に導くと期待される。また，作用機序の異なる 2 剤を併用することで耐性株の発現を抑制することから，再燃を予防する上で両成分を併用することには高い意義があると考えられる。

Arm 及び Lmf の薬物動態を検討した結果，Arm は初回通過を受けやすく速やかに代謝され，Lmf は絶食時と非絶食時で曝露量が異なることから食事の影響が示唆された。

Art/Lmf をラット及びイヌに反復投与したとき，Arm 及び DHA の血漿中濃度は経時的に減少した。イヌ及びラットの Lmf の累積性については，初回投与に比べ反復投与後に曝露量が増加したものの，各試験間のデータにばらつきが大きく，一定の傾向は認められなかった。毒性試験で検討したいずれの動物種でも曝露量に明らかな性差はないと考えられた。

有色ラットの組織内放射能分布はアルビノラットと類似しており，メラニン含有組織である眼から放射能が比較的早く消失することから，メラニンへの親和性は強くないと考える。

妊娠ラット及び妊娠ウサギにおいて，Arm 及び Lmf の代謝物は胎盤を通過し胎児へ移行した。乳腺に分布した放射能が定量できたことから，乳汁中移行が示唆された。

Arm を経口投与したとき，Arm 及びその代謝物は尿中及び糞中にほぼ同じ割合で排泄され，投与後 7 日までにほとんど排泄された。Lmf を経口投与したとき，約 90%が未変化体であり，糞中から回収された。定量された desbutyl-Lmf はわずかであり，投与後 7 日までにほぼ排泄された。

Arm は *in vitro* 試験において，CYP1A2 に対して弱い阻害作用を示したが，臨床的に問題となる程度ではなかった。Lmf は CYP2D6 を阻害し，治療域の狭い化合物では薬物間相互作用は臨床的に問題となる可能性が示唆された。

Arm の CYP 誘導の有無について，*in vitro* 試験では分子種で結論が一致しておらず，Arm 及び DHA の CYP 誘導については否定できないと考える。したがって，CYP3A4 の誘導により，CYP3A4 によって代謝される薬剤の薬物動態に影響が生じる可能性が考えられる。

非臨床安全性試験で認められた毒性変化は，Arm 又は Lmf の投与に関連した変化であり，併用による毒性の増強若しくは新たな毒性の発現は認められなかった。非臨床安全性試験の成績から，ヒトでの発現を否定できないリスクとして QTc 間隔の延長及び胚・胎児毒性が考えられる。胚・胎児毒性が示唆されていることから，妊娠第 1 三半期における本剤の使用は避けることが推奨され，妊娠第 2 三半期及び第 3 三半期の使用は，治療のベネフィットがリスクを上回ると判断される場合のみに考慮すべきである。また，Arm 及び Lmf の乳汁中への移行が示唆されているため，本剤の服用中の婦人は授乳を避けるように指導しなければならない。

本剤の非臨床有効性及び安全性試験成績，並びにヒト臨床試験における良好な忍容性及び有効性を考慮すると，合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療において，予定されている用法及び用量の範囲内で，添付文書案に従って本剤を使用することは妥当と判断した。

9 参考文献

[Brewer TG, Grate SJ, Peggins JO, et al. (1994)] Fatal neurotoxicity of arteether and artemether. Am J Trop Med Hyg; 51:251-9.

[Clark RL (2009)] Embryotoxicity of the artemisinin antimalarials and potential consequences for use in women in the first trimester. Reprod Toxicol; 28:285-96.

[Colussi D, Parisot C, Legay F, et al. (1999)] Binding of artemether and lumefantrine to plasma proteins and erythrocytes. Eur J Pharm Sci; 9(1):9-16.

[Golenser J, Waknine JH, Krugliak M, et al. (2006)] Current perspectives on the mechanisms of action of artemisinins. Int J Parasitol; 36(14):1427-41.

[Li QG, Peggins JO, Fleckenstein LL, et al (1998)] The pharmacokinetics and bioavailability of dihydroartemisinin, arteether, artemether, artesunic acid and artelinic acid in rats. J Pharm Pharmacol; 50(2):173-82.

[Longo M, Zanoncelli S, Della Torre P, et al. (2006)] *In vivo* and *in vitro* investigations of the effects of the antimalarial drug dihydroartemisinin (DHA) on rat embryos. Reprod Toxicol; 22:797-810.

[Traebert M, Dumotier B, Meister L, et al. (2004] Inhibition of hERG K^+ currents by antimalarial drugs in stably transfected HEK293 cells. Eur J Pharmacol; 484(1):41-8.