

2.5 臨床に関する概括評価

目 次

目 次	2
表 一 覧	4
図 一 覧	5
略号一覧	6
用語の定義一覧	7
臨床試験一覧	11
1 製品開発の根拠	20
1.1 目標適応症及び開発の根拠	20
1.1.1 目標適応症の臨床的特性	20
1.1.2 目標適応症に対して本剤を開発した科学的根拠	21
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性, 目標適応症の病態生理学的特性	22
1.2 臨床開発計画	22
1.2.1 本承認申請における臨床評価の概略	23
1.2.2 外国での臨床開発計画の概略	24
1.2.3 本承認申請データパッケージの概略	24
1.2.4 治験デザイン, 実施, 及び評価方法の妥当性	26
1.2.5 医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) の遵守	27
2 生物薬剤学に関する概括評価	28
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ/生物学的同等性	28
2.1.1 製剤開発経緯	28
2.1.2 バイオアベイラビリティ	28
2.1.3 相対的バイオアベイラビリティ	28
2.2 食事の影響	29
3 臨床薬理に関する概括評価	30
3.1 薬物動態	30
3.1.1 薬物動態試験の概略	30
3.1.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄	30
3.1.3 用量比例性	31
3.2 部分集団における薬物動態	32
3.2.1 小児患者	32
3.2.2 人種	32
3.3 医薬品の相互作用	33
3.3.1 <i>In vitro</i> 試験	33
3.3.2 <i>In vivo</i> 試験	33
3.4 曝露量と有効性の関係	35

3.5	QT/QTc 間隔への影響	35
4	有効性の概括評価	36
4.1	有効性評価の計画	36
4.1.1	有効性評価対象となった臨床試験の概略	36
4.1.2	対象集団の特性	37
4.1.3	有効性の評価方法	38
4.2	主要な臨床試験における用法・用量の設定根拠	41
4.3	目標適応症に対する有効性	42
4.3.1	被験者の内訳	42
4.3.2	人口統計学的特性及びその他の特性	43
4.3.3	有効性の結果	43
4.4	部分集団での有効性	47
4.4.1	ベースライン特性格の有効性	47
4.4.2	特別な患者集団	47
4.4.3	日本人患者での有効性	49
4.5	長期投与時の有効性及び耐薬性	50
4.6	有効性と用法・用量の関係	50
4.6.1	用法用量の設定	50
4.6.2	部分集団での検討	51
4.7	有効性の結論	51
5	安全性の概括評価	53
5.1	安全性評価の計画	53
5.1.1	安全性評価対象となった臨床試験の概略	53
5.1.2	安全性評価項目及び解析方法	55
5.1.3	安全性解析における集団及びグループ分け	57
5.1.4	安全性データの提示	58
5.2	被験者の内訳	59
5.3	曝露状況	59
5.4	人口統計学的特性及びその他の特性	60
5.5	有害事象	61
5.5.1	比較的良好にみられる有害事象	61
5.5.2	死亡, その他の重篤あるいは重要な有害事象	66
5.5.3	器官別又は症候群別有害事象の解析	71
5.6	臨床検査及びその他の検査	72
5.7	バイタルサイン, 体重, 心電図, 及び身体的検査	74
5.7.1	バイタルサイン	74

5.7.2	心電図	74
5.7.3	聴性脳幹反応 (ABR)	75
5.8	特別な患者集団での安全性	75
5.8.1	ベースライン特性別の安全性	75
5.8.2	特別な患者集団での検討	77
5.9	中止した試験	80
5.10	市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性	80
5.10.1	公表論文	80
5.10.2	進行中の試験	80
5.10.3	市販後の使用経験	80
5.11	安全性に関するその他の事項	81
5.11.1	過量投与	81
5.11.2	乱用を誘発する可能性	81
5.11.3	離脱症状及び反跳現象	82
5.11.4	妊娠, 出産, 及び授乳	82
5.12	安全性の結論	83
6	ベネフィットとリスクに関する結論	85
6.1	ベネフィットの要約	85
6.2	リスクの要約, 並びにリスクに関する未解決の問題点	87
6.3	推奨する使用法	88
6.4	総合的なベネフィットとリスク	89
7	参考文献	90

表 一 覧

Table 3-1	Arm/Lmf を投与したときの Lmf の総投与量と AUC	32
Table 3-2	日本人及び外国人健康被験者に Arm/Lmf を単回経口投与したときの PK パラメータ	33
Table 4-1	有効性評価に使用した臨床試験の一覧	37
Table 4-2	本書に提示した有効性評価項目	39
Table 4-3	6 回投与方法の臨床試験の被験者内訳の一覧	42
Table 4-4	6 回投与方法の臨床試験の投与開始 28 日後の治癒率 (評価可能集団)	44
Table 4-5	体重別の投与開始 28 日後の治癒率 (A2403 試験及び B2303 試験, 評価可能集団)	44
Table 4-6	6 回投与方法の臨床試験の原虫消失時間 (mITT)	45
Table 4-7	体重別の原虫消失時間 (A2403 試験及び B2303 試験, mITT)	46
Table 4-8	6 回投与方法の臨床試験の発熱消失時間 (mITT)	46
Table 4-9	体重別の発熱消失時間 (A2403 試験及び B2303 試験, mITT)	47

Table 4-10	投与開始 28 日後の治癒率, 原虫消失時間, 及び発熱消失時間 (A2401 試験)	48
Table 5-1	安全性評価に使用した臨床試験の一覧	54
Table 5-2	併合解析に含めた試験数及び被験者数	57
Table 5-3	本書で評価した安全性評価項目	58
Table 5-4	有害事象発現被験者数及び発現率 (発現率 30%以上の PT) (併合解 析, 13 歳以上, SAF)	61
Table 5-5	有害事象発現被験者数及び発現率 (発現率 10%以上の PT) (併合解 析, 12 歳以下, SAF)	62
Table 5-6	有害事象発現被験者数及び発現率 (いずれかの投与群で 2 名以上に発 現) (A2417 試験, SAF)	63
Table 5-7	Arm/Lmf を投与された被験者で発現した死亡, 重篤, 又は投与中止 に至った有害事象の発現被験者数	66
Table 5-8	重篤な有害事象の一覧 (併合解析, 13 歳以上, SAF)	67
Table 5-9	重篤な有害事象の一覧 (併合解析, 12 歳以下, SAF)	69
Table 5-10	日本人マラリア患者に報告された副作用一覧 (2003 年 4 月~2015 年 3 月, 熱帯病治療薬研究班の分担報告書, 副作用解析対象例)	79
図 一 覧		
Figure 1-1	臨床データパッケージの概観	25

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)
ABR	auditory brainstem response	聴性脳幹反応
ACT	artemisinin-based combination therapy	artemisinin 誘導体と他剤の併用療法
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMMS	The Academy of Military Medical Sciences	—
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
CCr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
desbutyl-lmf	desbutyl-lumefantrine	desbutyl-ルメファントリン
DAIDS	Division of Aids Table for Grading the Severity of ADULT AND PEDIATRIC Adverse Events	—
DHA	dihydroartemisinin	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FMI	final market image	市販予定製剤
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HIV-1	human immunodeficiency virus	1 型ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ITT	intention-to-treat	—
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition	ICH 国際医薬用語集 日本語版
mITT	modified intention-to-treat	—
NCI CTC	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria	—
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PK	pharmacokinetics	薬物動態 (学)
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett's formula	—

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	—
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	elimination half life	消失半減期
T-Bil	total bilirubin	総ビリルビン
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
ULN	upper limit normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

用語の定義一覧

用語	定義
Non-immune 患者	<ul style="list-style-type: none"> A2401 試験 生後 5 年間又は過去 5 年間にマラリア流行地域に居住せず、過去 5 年間に急性熱帯熱マラリアと診断されたことのない患者 A2403 試験 過去にマラリア感染歴がない患者
Semi-immune 患者	<ul style="list-style-type: none"> A2403 試験 少なくとも 1 回マラリアに感染したことがある、又は流行地で成育し、過去にマラリアに感染した可能性が高い患者
薬剤名の表記方法	JAN を取得している薬剤はカタカナ表記、未取得の薬剤は英語表記とした。
配合錠及び併用投与の表記方法	<ul style="list-style-type: none"> 配合錠の場合、含有する薬剤を「/」で示した。 例) アルテメテルとルメファントリンの配合錠→Arm/Lmf 併用投与の場合、併用した薬剤とその用量を「+」で示した。 例) メフロキンと artesunate の併用投与→メフロキン 250 mg + artesunate 50 mg
薬剤名の略号	<p>以下の薬剤又は併用投与は略号で示した。</p> <ul style="list-style-type: none"> アルテメテル：Arm ルメファントリン：Lmf メフロキン + artesunate：MAS スルファドキシシン／ピリメタミン：SP
Arm/Lmf の表記方法	<p>特に断らない限り、製剤を問わず Arm/Lmf 20/120 mg 錠が投与された場合は Arm/Lmf 20/120 mg 錠と示す。また、用量及び製剤を問わず Arm/Lmf が投与された場合は Arm/Lmf と示す。ただし、以下については特定して表記した。</p> <ul style="list-style-type: none"> Arm/Lmf 20/120 mg 錠の市販予定製剤：本剤 Arm/Lmf 20/120 mg 錠の臨床試験製剤：Arm/Lmf 20/120 mg 錠（臨床試験製剤） Arm/Lmf 20/120 mg 分散錠：分散錠 Arm/Lmf 10/60 mg 錠：Arm/Lmf 10/60 mg 錠（臨床試験製剤）

用語	定義
臨床試験の用法 (Arm/Lmf 20/120 mg 錠)	特に記載のない限り、4回投与方法、6回投与方法の投与時期は以下のとおりとした。 48時間にわたり4回投与：初回、初回投与後8、24、48時間 60時間にわたり6回投与：初回、初回投与後8、24、36、48、60時間 なお、以下の試験では用法・用量が異なった。 A025 試験では以下の3種類の用法で投与された。6回投与方法は「6回(60h)投与」、「6回(96h)投与」と表記した。 <ul style="list-style-type: none">48時間にわたり4回投与：初回、初回投与後8、24、48時間60時間にわたり6回投与：初回、初回投与後8、24、36、48、60時間96時間にわたり6回投与：初回、初回投与後8、24、48、72、96時間 A026、A028 試験は「初回、初回投与後8時間、Day2、3は朝夕の1日2回」とした。 A007 試験は「4回投与：初回、6～8、24、48時間」、A012 試験は「(1) 4錠4回(初回、初回投与後8、24、48時間)、(2) 2錠4回(初回、初回投与後8、24、48時間)、(3) 4錠3回(初回、初回投与後8、24時間)」の3種類の用法用量で投与された。安全性の併合解析ではいずれも4回投与方法として集計した。

用語	定義		
6回投与法による各臨床試験の用量	試験番号	年齢又は体重に関する組入れ基準	1回あたりの Arm/Lmf 20/120 mg 錠の投与錠数
	A025	2歳以上	15 kg 未満 : 1錠 15 kg 以上 25 kg 未満 : 2錠 25 kg 以上 35 kg 以下 : 3錠 35 kg 超 : 4錠
	A026	2歳以上	15 kg 未満 : 1錠 15 kg 以上 25 kg 未満 : 2錠 25 kg 以上 35 kg 未満 : 3錠 35 kg 以上 : 4錠
	A028	13歳以上, 体重 35 kg 以上	4錠 (体重による用量調節なし)
	A2412	12歳以上	16 kg 以上 25 kg 以下 : 2錠 26 kg 以上 35 kg 以下 : 3錠 35 kg 超 : 4錠
	A2417	12歳以上	15 kg 超 25 kg 以下 : 2錠 25 kg 超 35 kg 以下 : 3錠 35 kg 超 : 4錠
	A2403	体重 5 kg 以上 25 kg 以下	5 kg 以上 15 kg 未満 : 1錠 15 kg 以上 25 kg 以下 : 2錠
	B2303	12歳以下 体重 5 kg 以上 35 kg 未満	5 kg 以上 15 kg 未満 : 1錠 15 kg 以上 25 kg 未満 : 2錠 25 kg 以上 35 kg 未満 : 3錠
	A2401	18歳以上	4錠 (体重による用量調節なし)

用語	定義
熱帯病治療薬研究班	<p>熱帯病治療薬研究班の経緯を以下に示す。本書では「熱帯病治療薬研究班」と記載し、年代や正式名称は特記しない。</p> <p>1980年に厚生省研究事業「輸入熱帯病の薬物治療法に関する研究班（班長：東京大学医科学研究所 田中寛）」が発足した。</p> <p>1988年4月～1993年3月には厚生省新薬開発研究事業として、1993年4月～1998年3月には厚生省オーファンドラッグ研究事業として「熱帯病治療薬の開発研究班（班長：東京慈恵会医科大学 大友弘士）」の名称で継続された。</p> <p>1998年4月からは、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対するオーファンドラッグの臨床評価に関する研究班（班長：東京慈恵会医科大学 大友弘士）」に再編成された。</p> <p>2001年4月からは厚生労働科学研究費補助金・創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究班（班長：東京慈恵会医科大学 大友弘士、その後、宮崎大学医学部 名和行文）」として発足した。</p> <p>2002年11月より、Arm/Lmfの輸入を開始した（木村 2015）。</p> <p>2004年4月からは厚生労働科学研究費補助金・創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業「熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究」（班長：宮崎大学医学部 名和行文）として発足した。</p> <p>2007年4月からは厚生労働科学研究費補助金・政策創薬総合研究事業「輸入熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬を用いた最適な治療法による医療対応の確立に関する研究」（班長：結核予防会新山手病院 木村幹男）として活動した。</p> <p>2010年4月からは厚生労働科学研究費補助金・創薬基盤推進研究事業「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」（班長：結核予防会新山手病院 木村幹男）として発足し、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日全部改正）を遵守した薬剤使用体制を確立した。2013年4月より新研究班（班長：宮崎大学 丸山治彦）として活動している。</p>

臨床試験一覧

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数(目標/登録/完了)	対象	投与期間	試験の進行状況	資料区分添付資料番号
生物薬剤学試験									
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験	B2104 (外国)	相対的 BA	ランダム化非盲検 3期 2投与順クロスオーバー	Arm/Lmf 分散錠 20/120 mg: 4錠×1回 粉碎市販製剤 20/120 mg: 4錠×1回 市販製剤 20/120 mg: 4錠×1回 経口	48/48/48	健康被験者	単回	完了	参考 [5.3.1.2-1]
比較 BA 試験及び生物学的同等性 (BE) 試験	B2106 (外国)	BE 尿中排泄	ランダム化非盲検 3期 6投与順クロスオーバー	Arm/Lmf 分散錠 (Suffern製) 20/120 mg: 4錠×1回 分散錠 (スケールアップバッチ) 20/120 mg: 4錠×1回 粉碎市販製剤 20/120 mg: 4錠×1回 経口	60/58/50	健康被験者	単回	完了	参考 [5.3.1.2-2]
臨床薬物動態 (PK) 試験									
健康被験者における PK 及び初期忍容性	A1101 (国内)	安全性 忍容性 PK	非盲検 単回投与	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×1回 経口	12/13/12	健康被験者	単回	完了	評価 [5.3.3.1-1]
健康被験者における PK 及び初期忍容性	A020 (外国)	食事の影響(高脂 肪食)	ランダム化非盲検 2期クロスオーバー	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×1回 経口	16/16/16	健康被験者	単回	完了	参考 [5.3.3.1-2]
外因性要因を検討した PK 試験	A2301 (外国)	薬物間相互作用	ランダム化非盲検 2期クロスオーバー	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×1回 ケトコナゾール 200 mg: 2錠×1回 (0 h) 及び 1錠×4回 (24, 48, 72, 96h) 経口	16/16/13	健康被験者	Arm/Lmf 単回 ケトコナゾール 96時間	完了	参考 [5.3.3.4-1]

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/ 投与量/ 投与経路/	被験者数 (目標/ 登録/完了)	対象	投与 期間	試験の 進行状況	資料区分 添付資料 番号
外因性要因 を検討した PK 試験	A2302 (外国)	薬物間相 相互作用	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×6回(0, 8, 24, 36, 48, 60h) プラセボ 経口 quinine 10 mg/kg (最大 600 mg)×1回 (62h から 64h の 間) プラセボ 静脈内投与	42/42/42	健康被験者	Arm/Lmf 60時間 quinine 単回	完了	参考 [5.3.3.4-2]
外因性要因 を検討した PK 試験	A027 (外国)	薬物間相 相互作用	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×6回(24, 32, 48, 60, 72, 84h) mefloquine 250 mg: 2錠×1回(0h), 1錠×2回(6, 12h) プラセボ 経口	Arm/Lmf: 14/14/14 mefloquine: 14/14/14 mefloquine + Arm/Lmf: 14/17/14	健康被験者	Arm/Lmf 84時間 mefloquine 12時間	完了	参考 [5.3.3.4-3]
臨床薬力学 (PD) 試験									
健康被験者 における PD 試験及 び PK/PD 試験	A2101 (外国)	心臓への 影響	ランダム化 単盲検 プラセボ及び 陽性対照 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×6回(3日 間, b.i.d.) 塩酸モキシフロ キサシン 400 mg×1回 (Day 3) プラセボ 経口	126/126/126	健康被験者	3日間	完了	評価 [5.3.4.1-1]
健康被験者 における PD 試験及 び PK/PD 試験	A022 (外国)	心臓への 影響	非盲検 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×1回 halofantrine 250 mg: 2錠×1回 経口	6/6/6	健康被験者	単回	完了	参考 [5.3.4.1-2]
健康被験者 における PD 試験及 び PK/PD 試験	A024 (外国)	心臓への 影響	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 2期クロス オーバー	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×1回 halofantrine 250 mg: 2錠×1回 プラセボ 経口	14/16/13	健康被験者	単回	完了	参考 [5.3.4.1-3]

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数(目標/登録/完了)	対象	投与期間	試験の進行状況	資料区分 添付資料 番号
有効性及び安全性試験									
申請する適応症に関する比較対照試験	A025 (外国)	有効性 安全性 PK	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: [1] 1~4錠 × 4回 (0, 8, 24, 48h), 又は [2] 1~4錠 × 6回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h), 又は [3] 1~4錠 × 6回 (0, 8, 24, 48, 72, 96h) プラセボ 経口	Arm/Lmf [1] 122/120/85 (2) [2] 122/118/95 (1) [3] 122/121/103 (7)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 2歳以上	63日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.1-1]
申請する適応症に関する比較対照試験	A026 (外国)	有効性 安全性 PK	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照	Arm/Lmf 20/120 mg: 1~4 錠 × 2回 (0, 8h) 及び 1~4錠 × 2回/日 (Day 2, 3) MAS artesunate 50 mg: 4 mg/kg 相当を1 日1回 (Day 1~ 3) + mefloquine 250 mg: 15 mg/kg 又は 10 mg/kg 相 当を1日1回 (Day 2, 3) 経口	Arm/Lmf 150/150/127 (2) MAS 50/50/45 (1)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 2歳以上	28日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.1-2]
申請する適応症に関する比較対照試験	A028 (外国)	有効性 安全性 PK	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠 × 2回 (0, 8h) 及び 4錠 × 2回/日 8h 間隔 (Day 2, 3) MAS artesunate 50 mg: 4 mg/kg 相当を1 日1回 (Day 1~ 3) + mefloquine 250 mg: 15 mg/kg 又は 10 mg/kg 相 当を1日1回 (Day 2, 3) 経口	Arm/Lmf 150/164/148 (0) MAS 50/55/53 (0)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13歳以上 ≥ 35 kg	28日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.1-3]

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数(目標/登録/完了)	対象	投与期間	試験の進行状況	資料区分 添付資料 番号
申請する適応症に関する比較対照試験	A2412 (外国)	有効性 安全性	非盲検 ランダム化 単施設 実薬対照	Arm/Lmf 20/120 mg: 2~4錠 × 6回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h) atovaquone/proguanil (250 mg/100 mg): 1~4錠 × 3日間 artesunate 50 mg + mefloquine 250 mg: artesunate 2~4錠 × 3日間 + mefloquine (2日目 2~3錠, 3日目 1~3錠) 経口	Arm/Lmf: 159/53/36 atovaquone/proguanil: 53/17/15 artesunate 50 mg + mefloquine: 53/17/14	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12歳以上	42日 ^{a)}	中止	参考 [5.3.5.1-4]
申請する適応症に関する比較対照試験	A2417 (外国)	有効性 安全性	非盲検 ランダム化 単施設 実薬対照	Arm/Lmf 20/120 mg: 2~4錠 × 6回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h) atovaquone/proguanil: 250 mg/100 mg: 1~4錠 1日1回 (Day 1~3) MAS: artesunate 50 mg: 2~4錠 1日1回 (Day 1~3) + mefloquine 250 mg: 2~3錠 1日1回 (Day 2), 1~3錠 1日1回 (Day 3) 経口	Arm/Lmf 159/159/157 atovaquone/proguanil 53/53/52 MAS 53/53/52	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12歳以上	42日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.1-5]
申請する適応症に関する比較対照試験	B2303 (外国)	有効性 安全性 PK	多施設共同 ランダム化 単盲検(治験担当医師のみ盲検) 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: 1~3錠 × 6回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h) Arm/Lmf (分散錠) 20/120 mg: 1~3錠 × 6回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h) 経口	Arm/Lmf 445/452/388 Arm/Lmf (分散錠) 445/447/394	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12歳以下 ≥ 5 kg, < 35 kg	42日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.1-6]

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数(目標/登録/完了)	対象	投与期間	試験の進行状況	資料区分 添付資料 番号
申請する適応症に関する比較対照試験	AB/MO2 (外国)	有効性 安全性 PK	単施設 ランダム化 二重盲検 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: 2~4 錠×4回(0, 8, 24, 48h) artemether 20 mg: 2~4 錠×4回(0, 8, 24, 48h) lumefantrine 120 mg: 2~4 錠×4回(0, 8, 24, 48h) 経口	Arm/Lmf 48/53/50 (1) artemether 48/52/24 (0) lumefantrine 48/52/47 (0)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13~60歳 25~75 kg	28日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.1-7]
申請する適応症に関する比較対照試験	A003 (外国)	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照	Arm/Lmf 20/120 mg: 1~4 錠×4回(0, 8, 24, 48h) quinine 300 mg: 10 mg/kg相当を 8h間隔(Day 1~ 4),その後 15 mg/kg相当を 8h間隔(Day 1~ 4) 経口	Arm/Lmf 142/111/48 (2) quinine 142/108/53 (5)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 5~12歳 >10 kg	28日 ^{a)}	中止	参考 [5.3.5.1-8]
申請する適応症に関する比較対照試験	A004 (外国)	有効性 安全性 PK	単施設 ランダム化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×4回(0, 8, 24, 48h) mefloquine 250 mg: 3錠×1 回(0h)及び 2錠×1回(8h) プラセボ 経口	Arm/Lmf 126/126/79 (0) mefloquine 126/126/98 (4)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12歳以上 >35 kg	28日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.1-9]
申請する適応症に関する比較対照試験	A008 (外国)	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照	Arm/Lmf 20/120 mg: 1~4 錠×4回(0, 8, 24, 48h) MAS artesunate 50 mg: 4 mg/kg相当を1 日1回(Day 1~ 3)+mefloquine 250 mg: 15 mg/kg 又は10 mg/kg相 当を1日1回 (Day 2, 3) 経口	Arm/Lmf 308/309/195 (7) MAS 308/308/208 (6)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 5歳以上 >10 kg	63日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.1-10]

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数(目標/登録/完了)	対象	投与期間	試験の進行状況	資料区分 添付資料 番号
申請する適応症に関する比較対照試験	A012 (外国)	有効性 安全性 PK	多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: [1] 4錠×4回(0, 8, 24, 48h), 又は [2] 2錠×4回(0, 8, 24, 48h), 又は [3] 4錠×3回(0, 8, 24h) プラセボ 経口	Arm/Lmf [1] 75/87/62 (3) [2] 75/87/41 (0) [3] 75/86/42 (0)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 15歳以上 > 35 kg	28日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.1-11]
申請する適応症に関する比較対照試験	A005 (外国)	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×4回(0, 8, 24, 48h) quinine/SP/ quinine 600 mg/ 回: 1日3回, 臨床的に重要な副作用発現後は1日2回に減量, 原虫消失後はSP 500/25 mg: 3錠×1回 経口	Arm/Lmf 50/12/7 (2) quinine/SP 50/11/10 (0)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 18歳以上	28日 ^{a)}	中止	参考 [5.3.5.1-12]
申請する適応症に関する比較対照試験	A007 (外国)	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×4回(0, 6~8, 24, 48h) chloroquine 150 mg: 4錠×1回(0h) 及び2錠×3回(6~8, 24, 48h) プラセボ 経口	Arm/Lmf 126/89/62 (1) chloroquine 126/90/15 (2)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 16歳以上	28日 ^{a)}	中止	参考 [5.3.5.1-13]
申請する適応症に関する比較対照試験	A010 (外国)	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: 1錠又は2錠×4回(0, 8, 24, 48h) SP 500/25 mg: 0.5錠又は1錠1回(0h) プラセボ 経口	Arm/Lmf 176/144/123 (3) SP 176/143/132 (0)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 1~5歳 > 6 kg	28日 ^{a)}	中止	参考 [5.3.5.1-14]

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量/投与経路/	被験者数(目標/登録/完了)	対象	投与期間	試験の進行状況	資料区分添付資料番号
申請する適応症に関する比較対照試験	A011 (外国)	有効性 安全性	単施設 ランダム化 非盲検 実薬対照	Arm/Lmf 10/60 mg: 1~4 錠×4回(0, 8, 24, 48h) chloroquine 150 mg: 10 mg/kg 相当を1回(0h) 及び5 mg/kg相 当を3回(6, 24, 48h) 経口	Arm/Lmf 114/130/107 (8) chloroquine 114/130/36 (22)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 1~5歳 > 5 kg	28日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.1-15]
申請する適応症に関する比較対照試験	A014 (外国)	有効性 安全性 PK	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×4回(0, 8, 24, 48h) halofantrine 250 mg: 2錠×3回(0, 6, 12h)+同用量(1 週後の0, 6, 12h) プラセボ 経口	Arm/Lmf 50/51/40 (2) halofantrine 50/52/42 (2)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 18歳以上 > 40 kg	28日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.1-16]
申請する適応症に関する比較対照試験	A023 (外国)	有効性 安全性 PK	単施設 ランダム化 二重盲検 (Arm/Lmf及び Lmf錠のみ盲 検化) 実薬対照 並行群間比較	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×4回(0, 8, 24, 48h) lumefantrine 120 mg(錠): 4錠×4回(0, 8, 24, 48h), 又は 100 mg(カプセル): 8カプセル×1回(0h)及 び4カプセル×3 回(24, 48, 72h) プラセボ 経口	Arm/Lmf 50/52/51 (1) lumefantrine (錠) 50/51/49 (1) lumefantrine (カプセル) 50/50/49 (1)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13歳以上 ≥ 35 kg	28日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.1-17]
非対照試験	A2401 (外国)	有効性 安全性 PK	多施設共同 非盲検	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×6回(0, 8, 24, 36, 48, 60h) 経口	Arm/Lmf 152/165/135	Non-immune の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 18歳以上	28日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.2-1]
非対照試験	A2403 (外国)	有効性 安全性 PK	多施設共同 非盲検	Arm/Lmf 20/120 mg: 1~2 錠×6回(0, 8, 24, 36, 48, 60h) 経口	Arm/Lmf 300/310/306	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 ≥ 5 kg, ≤ 25 kg	28日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.2-2]

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/ 投与量/ 投与経路/	被験者数 (目標/ 登録/完了)	対象	投与 期間	試験の 進行状況	資料区分 添付資料 番号
非対照試験	AB/MO1 (外国)	有効性 安全性 PK	単施設 非盲検	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×4回(0, 8, 24, 48h) 経口	Arm/Lmf 100/102/98 (0)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13~60歳 35~75kg	28日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.2-3]
非対照試験	A009 (外国)	有効性 安全性 PK	単施設 非盲検	Arm/Lmf 10/60 mg: 1~4 錠×4回(0, 8, 24, 48h) 経口	Arm/Lmf 60/60/57 (0)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 1~5歳 5~25kg	28日 ^{a)} (安全性追跡期間 6ヵ月)	完了	参考 [5.3.5.2-4]
その他の 試験	A2407 (外国)	安全性 妊娠及び 出産に対する影響	多施設共同 前向き観察研究	治験薬投与の介入なし	Arm/Lmf 500/495/428 SP 500/506/417	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者, 妊婦	母親:産後 6週間 ^{a)} , 新生児:生 後12ヵ月 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.4-1]
その他の 試験	BR01 (外国)	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×2回/日(0, 8h)(Day 0)及び 4錠×2回/日12h 間隔(Day 1, 2) quinine/ doxycycline quinine 1500 mg/ 日8h間隔(Day 0 ~2)+ doxycycline 200 mg/日12h間 隔(Day 0~4) 経口	Arm/Lmf 36/28/27 quinine/doxycy cline 36/31/29	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 16歳以上	6日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.4-2]
その他の 試験	A030 (外国)	有効性 安全性	単施設 ランダム化 非盲検 実薬対照	Arm/Lmf 20/120 mg: 4錠×2回/日 MAS artesunate 50 mg: 2 mg/kg相当×2 回/日(Day 1~2), 及び同量×1回/ 日(Day 3)+ mefloquine 250 mg: 15 mg/kg 相当を1日1回 (Day3) 経口	Arm/Lmf NA/45/36 MAS NA/38/34	合併症のない熱帯熱マラリア患者 15~55歳	28日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.4-3]

試験の種類	試験番号	試験の目的	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/ 投与量/ 投与経路/	被験者数 (目標/ 登録/完了)	対象	投与 期間	試験の 進行状況	資料区分 添付資料 番号
その他の 試験	BD01 (外国)	有効性 安全性	単施設 ランダム化 非盲検 実薬対照	Arm/Lmf 20/120 mg: 1~4 錠 × 6回 (0, 8, 24, 40, 48, 64h) quinine/SP quinine 300 mg: 10 mg/kg 相当 × 9 回 8h 間隔 + SP 500/25 mg: sulfadoxine 25 mg/kg 相当 × 1 回 (64h のみ) 経口	Arm/Lmf 100/103/100 quinine/SP 100/103/102	合併症のない急性熱帯 熱マラリア 患者 12 歳以上 > 15 kg	28 日 ^{a)}	完了	参考 [5.3.5.4-4]
その他の 試験	A006 (外国)	相対的 BA	ランダム化 非盲検 2 期クロス オーバー	Arm/Lmf F81 製 剤 20/120 mg: 4 錠 × 1 回 Arm/Lmf F2 製剤 20/120 mg: 4 錠 × 1 回 経口	12/12/12	健康被験者	単回	完了	参考 [5.3.5.4-5]
その他の 試験	B2102 (外国)	相対的 BA	ランダム化 非盲検 2 期クロス オーバー	Arm/Lmf 経口懸濁用散剤 (PIB) 20/120 mg: 4 本 × 1 回 Arm/Lmf 20/120 mg: 4 錠 × 1 回 経口	48/53/47	健康被験者	単回	完了	参考 [5.3.5.4-6]
その他の 試験	A2102 (外国)	BE	ランダム化 非盲検 2 期クロス オーバー	[1] Arm/Lmf 80/480 mg: 1 錠 × 1 回 Arm/Lmf 20/120 mg: 4 錠 × 1 回 経口 [2] Arm/Lmf 60/360 mg: 1 錠 × 1 回 Arm/Lmf 20/120 mg: 3 錠 × 1 回 経口	[1] 60/60/58 [2] 60/60/57	健康被験者	単回	完了	参考 [5.3.5.4-7]

Arm/Lmf : artemether/lumefantrine (COA566 又は CGP56697), SP : sulfadoxine/pyrimethamine, MAS : mefloquine+artesunate

有効性安全性試験の「完了」は 28 日間の追跡調査まで終わった被験者数。() 内は投与未完了の被験者数

BR01 試験では、投与開始日を Day 0 とした。

A009 試験では、目標被験者数を計画当初 40 名としたが、その後の変更により 20 名を増加し 60 名とした。

a) 試験期間 (投与期間と追跡期間の合計)

1 製品開発の根拠

本書では、アルテメテル 20 mg とルメファントリン 120 mg の配合錠（以下 Arm/Lmf 20/120 mg 錠又は本剤）について、「合併症のない急性熱帯熱マラリア」に対する適応症の取得を目的とした開発計画で得られた臨床試験成績及び市販後データを概括評価する。

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 目標適応症の臨床的特性

マラリアは、メスのハマダラカの刺咬によりマラリア原虫 (*Plasmodium* 属) が体内に侵入することによって感染する原虫性の疾患である。マラリア感染の予防や制御等の対策が進み、年々マラリア感染者数及びマラリアによる死亡者数は減少しているものの、現在でも世界最大の感染症のひとつである。アフリカ、アジア、オセアニア、及び中南米等、熱帯、亜熱帯地域を中心に約 100 の国又は地域で流行し、年間 2 億人が感染し、60 万人が死亡している (WHO 2014)。現在、日本では風土病としてのマラリアはなく、2000 年以降日本で報告された患者はすべて外国で感染する輸入マラリアである (国立感染症研究所 2013)。日本で報告されるマラリア患者は 2000 年の 154 名をピークに漸減傾向で、最近では年間 50~70 名くらいで推移している (国立感染症研究所 2012)。年齢別では、2006 年から 2014 年までに報告された患者はほとんどが成人で、20 歳未満の患者は全体の約 6%とわずかであった (国立感染症研究所 2014)。

マラリアは急性熱性疾患であり、約 1~4 週間の潜伏期間の後、一般に頭痛や消化器症状等の前駆症状を伴う発熱がみられる。また、マラリアに特徴的な症状に貧血、脾腫があげられる。ヒトに感染するマラリアの病原体は 5 種類あり、熱帯熱マラリアを引き起こす熱帯熱マラリア原虫 (*P. falciparum*) と、非熱帯熱マラリアを引き起こす非熱帯熱マラリア原虫 4 種 (三日熱マラリア原虫 *P. vivax*, 四日熱マラリア原虫 *P. malariae*, 卵形マラリア原虫 *P. ovale*, サルマラリア原虫 *P. knowlesi*) (熱帯病治療薬研究班 2014) に分けられる。マラリア原虫に感染した後の経過は熱帯熱マラリアと非熱帯熱マラリアで大きく異なる。非熱帯熱マラリアは、病態としては比較的緩徐な経過をたどり、死亡に至ることは滅多にない。一方、熱帯熱マラリアは速やかに適切な処置を施さないと短期間のうちに血中の原虫数が急激に増加し重症化しやすい。熱帯熱マラリア又は非熱帯熱マラリアにかかわらず重症化した状態を「重症マラリア」と呼び、その臨床的特徴又は検査所見を WHO で定義している。重症化するとマラリア原虫により赤血球が破壊され、重症貧血を発症したり、マラリア原虫が寄生した赤血球が毛細血管に付着し、閉塞することによって、脳症や急性呼吸窮迫症候群、肺水腫、又は急性腎不全等の臓器不全を起こし、死亡に至る可能性がある (熱帯病治療薬研究班 2014)。重症化していない熱帯熱マラリアは「合併症のない急性熱帯熱マラリア」とされ、WHO では「マラリアの徴候が認められ、顕微鏡検査又は迅速診断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徴候がない患者」と定義される (WHO 2015b)。熱帯熱マラリア原虫に感染した場合、発症後から治療開始

までの時間が 24 時間を超えると致死的な状況に陥ることがあるため、早期に診断し、早期に適切な治療を開始することが重要である (WHO 2015a)。

日本で報告されるマラリア患者の半数以上は熱帯熱マラリア患者である (国立感染症研究所 2014)。熱帯熱マラリアの重症化あるいは死亡に至るリスクとして、マラリア原虫に対する免疫状態が関係している。すなわち、免疫を獲得していない 5 歳未満の小児患者や、マラリアの非流行地からの渡航者、免疫機能が寛容化している妊婦等は、マラリア原虫が起こす病態に対して脆弱であり、感染した場合に重症化するリスクが高い。日本はマラリア流行地域ではないため、日本人はマラリア原虫に対する免疫を獲得しておらず、感染した場合に重症化するリスクが高い。国内で報告された熱帯熱マラリア患者のうち、重症化した被験者の割合を推定出身地別で比較すると、重症化した割合は外国出身者に比べて日本が出身地と考えられた患者で高かった (国立感染症研究所 2014)。また、マラリア流行地では、複数種のマラリア原虫による混合感染がみられる場合があり、日本人の輸入マラリア患者にも熱帯熱マラリア原虫と非熱帯熱マラリア原虫に混合感染した患者が報告されている (木村 2015)。近年、国内で報告されるマラリア患者数は横ばいではあるものの、国内の熱帯熱マラリアに対する治療環境を整備することは重要である。

1.1.2 目標適応症に対して本剤を開発した科学的根拠

マラリアの治療は、「合併症のない急性熱帯熱マラリア」、「非熱帯熱マラリア」、「重症マラリア」で区別される。このうち、本剤の適応症である「合併症のない急性熱帯熱マラリア」に対する治療薬は、「World Health Organization Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition 2015」(以下、WHO のガイドライン) (WHO 2015b) によると、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、漢方薬の一種でヨモギ属植物 (*artemisia annua*) の抽出化合物である artemisinin 誘導体と作用機序の異なる他剤を組み合わせた併用療法 (artemisinin-based combination therapy, ACT) が第一選択薬とされている。ACT の配合剤として代表的な薬剤がアルテメテルとルメファントリンの配合錠 (Arm/Lmf) であり、「合併症のない急性熱帯熱マラリア」を適応症として、1998 年以降、Arm/Lmf 20/120 mg 錠 (本承認申請製剤)、Arm/Lmf 80/480 mg 錠、並びに Arm/Lmf 20/120 mg 分散錠 (以下、分散錠) の 3 剤型が累計で 140 以上の国又は地域で承認されており、世界的な標準薬となっている。

日本でのマラリア治療については、熱帯病治療薬研究班が「寄生虫薬物治療の手引き (改訂第 8.2 版)」を作成しており、マラリア治療の参考として使用されている。手引きでは、「合併症のない急性熱帯熱マラリア」の治療薬として (1) アトバコン/プログアニル塩酸塩 (2) メフロキシン塩酸塩 (3) キニーネ塩酸塩水和物 (4) Arm/Lmf の 4 剤をあげている (熱帯病治療薬研究班 2014)。このうち Arm/Lmf のみが国内未承認であり、Arm/Lmf は熱帯病治療薬研究班が 2002 年 11 月から 2013 年 3 月までは個人輸入、2013 年 4 月からは臨床研究用薬剤として輸入して使用してきた。しかしながら、個人輸入時は Arm/Lmf 投与に際して倫理委員会の承認が必要であり、また、緊急性が高く、患者を研究班の薬剤保管施設に移送することが不適当と考えられる場合以

外は、研究班所属の薬剤保管施設で保管薬による治療を行わなければならなかった。現在は臨床研究用薬剤として使用されているが、世界的な標準薬である Arm/Lmf よりも上掲の (1) ~ (3) の国内既承認の 3 剤が優先的に使用されている (丸山 2008, 日谷 他 2014)。一方、抗マラリア薬の選択には、薬物耐性株が流行している地域での感染かどうかを考慮する必要がある。すなわち、メフロキンやキニーネは、タイとカンボジアあるいはミャンマーとの国境地帯、アマゾン川流域、アフリカ等で薬剤耐性化が進んでおり、薬剤耐性原虫に感染した患者に対しては、メフロキンやキニーネによる治療ができない (大友, 狩野 2010, 日谷 他 2014)。さらに、メフロキンは精神神経系の副作用が懸念されるため、欧州の多くの国では第二選択薬となっている。アトバコン/プログアニルは重度の腎機能障害患者に対して禁忌である。また、キニーネは、特有の苦みによるコンプライアンスの低下、それに伴う効果の低下により、保険適用外となっている薬剤 (ドキシサイクリン, クリンダマイシン) との併用が必要になることがある (日谷 他 2014)。このため、患者によっては、薬剤耐性や副作用のため、国内既承認薬での治療に支障をきたす場合がある。

以上のことから、合併症のない急性熱帯熱マラリアに対して、薬物耐性を生じにくく、さらに治療効果やコンプライアンスの向上が期待される配合錠で、かつ安全な治療薬が求められている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性, 目標適応症の病態生理学的特性

本剤は Arm と Lmf の配合錠である。Arm と Lmf の正確な作用機序は明らかにされていないが、いずれも赤血球に侵入したマラリア原虫に対して異なる作用機序を有すると考えられる。Arm は経口投与後に活性代謝物である dihydroartemisinin (DHA) に代謝される。Arm と DHA は主にフリーラジカルを発生し、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、マラリア原虫に感染させたサル の 90% 又は 100% 原虫消失時間を検討した結果、Arm は速やかにマラリア原虫を減少させ、Lmf は長時間かけてマラリア原虫を消失させた (2.4-3.1.2 項)。以上のことから、作用機序及び原虫消失時間が異なる 2 剤の併用により、相加効果が期待できる。

1.2 臨床開発計画

Arm/Lmf は、熱帯病治療薬研究班が 2002 年 11 月から 2013 年 3 月までは個人輸入、同年 4 月からは臨床研究用薬剤として輸入し (木村 2015)、国内の 31 の医療機関に提供している。こうした状況下で、小児及び成人に対するマラリア治療薬として、熱帯病治療薬研究班により本剤に対し「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」の要望書が厚生労働省に提出され、2014 年 8 月 29 日にノバルティスファーマ株式会社は厚生労働省医政局研究開発振興課及び厚生労働省医薬食品局審査管理課から未承認薬・適応外薬の開発の要請 (医政研発 0829 第 2 号, 薬食審査発 0829 第 3 号) を受領した。

本剤の開発要請に対し、ノバルティスファーマ株式会社は「医療上の必要性に係る基準」のうち、「医療上の有効性」は「(ウ) 欧米において標準的療法に位置付けられており、国内外の医

療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考え、製造販売承認申請を計画した。

1.2.1 本承認申請における臨床評価の概略

本剤の開発要請における効能・効果は「マラリア」であるが、現在までに非熱帯熱マラリア及び重症マラリアに対する本剤の有効性及び安全性は評価されていないため、欧米（米国、英国、独国、仏国、豪州）での承認効能・効果は「合併症のない急性熱帯熱マラリア」に限定している。また、「寄生虫症薬物治療の手引き（改訂第 8.2 版）」では、本剤の適応は「合併症のない熱帯熱マラリア」とされていることから、国内における本剤の効能・効果も「合併症のない急性熱帯熱マラリア」とすることが妥当と考えた。

外国では合併症のない急性熱帯熱マラリア患者（混合感染を含む）及び健康成人を対象に有効性及び安全性を評価した臨床試験が計 26 試験実施されている。これらの試験はアジア、アフリカ、南米、欧州で実施されており、年齢、人種や地域、マラリアに対する免疫状態、混合感染の有無によらず、熱帯熱マラリアに対する Arm/Lmf の有効性が認められた。また、Arm/Lmf の忍容性は良好であり、QT 延長以外は大きな安全性上の問題は認められなかった。Arm/Lmf には本承認申請製剤である Arm/Lmf 20/120 mg 錠のほか、Arm/Lmf 80/480 mg 錠及び分散錠の 3 剤型がある。1998 年以降、累計で 140 以上の国又は地域で承認され、十分な使用経験（本剤及び Arm/Lmf 80/480 mg 錠で約 5 億 200 万人、分散錠で約 3 億 3900 万人）が蓄積、評価されており、Arm/Lmf の有効性及び安全性情報は企業中核データシートに集約されているとともに、WHO のガイドラインで第一選択薬として推奨されている。

国内でも、先述のとおり熱帯病治療薬研究班が 2002 年 11 月から個人輸入する等して使用経験が蓄積されており、2つのレトロスペクティブ研究の成績が公表論文（[忽那他 2014](#)）及び熱帯病治療薬研究班による「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 年度分担報告書（[木村 2015](#)）で報告されている。これらのレトロスペクティブ研究の成績から、日本人患者での Arm/Lmf の有効性が示唆されている。また、日本人患者に対して、外国の臨床試験及び市販後データの安全性プロファイルから予測されるリスクと異なるリスクは示唆されていない。

現在、日本で報告される患者はすべて外国に渡航した際に感染した輸入マラリア患者である。報告されるマラリア患者数は年間 50～70 名であり、このうち熱帯熱マラリアの患者数は 30～40 名と少数である（[国立感染症研究所 2014](#)）。そのため、本剤の有効性及び安全性の評価を目的とした国内臨床試験の実施は極めて困難であると考え。本剤の申請にあたり、日本人の健康被験者を対象に薬物動態（pharmacokinetics, PK）試験（A1101 試験）を実施した結果、日本人及び外国人での本剤単回経口投与時の Arm と Lmf の薬物動態にほとんど差はみられなかった。

以上を踏まえ、本承認申請において、外国臨床試験成績及び市販後データ、日本人での薬物動態データ、日本人患者での使用経験を用いることで、日本人患者に対する本剤の有効性及び安全性の評価は可能であると考えます。

1.2.2 外国での臨床開発計画の概略

Arm/Lmf は中国の The Academy of Military Medical Sciences (AMMS) によって開発され、Arm/Lmf 20/120 mg 錠 4 錠を 4 回投与（初回，初回投与後 8，24，48 時間）する用法・用量で 1992 年に中国で承認された。1993 年からチバガイギー社（現ノバルティス社）が本剤の臨床開発に着手し、配合錠と各単剤の比較試験（A023 試験及び AB/MO2 試験）で、Arm と Lmf の配合錠は各単剤投与時を上回る有効性を示し、配合錠とすることの妥当性を確認した（4.2 項）。また、薬剤耐性株が問題となっているタイで実施した試験で、4 回投与方法では十分な効果が認められなかったことから、6 回投与方法を検討し（A025 試験）、本剤の用法として 6 回投与する用法を選択した（4.6.1 項）。以後、実施した臨床試験はすべて 6 回投与方法で行った。用量は AMMS が体重 35 kg 以上の患者に対する 1 回あたりの用量を 4 錠と設定し、チバガイギー社（現ノバルティス社）が開発を開始してからも、用量は 1 回あたり 4 錠で臨床試験を実施した。体重 35 kg 未満の患者に対しては、チバガイギー社で開発を開始して以降に体重別の用量調節が検討され、1996 年以降に実施した 6 回投与方法の試験ではいずれも本申請とほぼ同じ体重別の用量調節によって投与し、体重 35 kg 未満の患者に対する用量調節の妥当性は小児を対象とした 2 試験（A2403，B2303 試験）で最終的に確認した。各試験で用いた用量調節は用語の定義一覧に示す。

1.2.3 本承認申請データパッケージの概略

本承認申請の臨床データパッケージは、ノバルティス社（又はチバガイギー社）が実施した 4 回投与方法及び 6 回投与方法での臨床試験で構成し、このうち本剤の有効性及び安全性は本承認申請の用法・用量である 6 回投与方法で実施した 8 試験（A025，A026，A028，A2412，A2417，A2403，B2303，A2401 試験）を中心に評価した。なお、8 試験のうち A2412 試験は試験を中止したため（1.2.5 項）、中止までに組み入れられた被験者の安全性のみ評価した。また、日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験（A1101 試験）で、日本人の薬物動態及び安全性を評価した。

臨床データパッケージの概観を Figure 1-1 に、各試験の概要を臨床試験一覧に示す。

加えて、上記の臨床データパッケージ以外に、国内で実施された 2 つのレトロスペクティブ研究の成績（忽那 他 2014，木村 2015）を、日本人患者の有効性及び安全性評価のために参照した。

Figure 1-1 臨床データパッケージの概観

主な臨床薬理試験	4回投与法	4回投与と6回投与の比較	6回投与法
日本人でのPK 単回投与 A1101 (2015年, 日本)	配合錠と各単剤の比較 AB/MO2 (1994年, 中国) A023 (1996年, 中国)	小児(2歳以上)及び成人 (混合感染含む) 二重盲検, 用法比較試験 A025 ^{a)} (1996~97年, タイ)	小児(2歳以上)及び成人 (混合感染含む) 非盲検, MAS 対照 A026 (1997~98年, タイ)
<ul style="list-style-type: none"> 相対的 BA (B2104) BE 及び尿中排泄 (B2106) 食事の影響(A020) 心再分極(QT 間隔) に対する影響 (A2101) 薬物間相互作用 (A2301, A2302, A027) 	4回投与 上記以外, 計 11 試験 (1993~97年)		小児(13歳以上, 体重 35 kg 以上)及び成人 (混合感染含む) 非盲検, MAS 対照 A028 (1998~99年, タイ)
			小児(12歳以上)及び成人 (混合感染含む) 非盲検, アトパコン/プログアニル及び MAS 対照 A2412 ^{b)} (2005年, タイ)
			小児(12歳以上)及び成人 (混合感染含む) 非盲検, アトパコン/プログアニル及び MAS 対照 A2417 (2007~08年, コロンビア)
			小児(体重 5~25 kg) 非盲検, 非対照 A2403 ^{c)} (2002~03年, アフリカ)
			小児(体重 5~35 kg) (混合感染を含む) 単盲検(治験担当医師のみ盲検), 本剤と Arm/Lmf 分散錠 ^{d)} との比較 B2303 (2006~07年, アフリカ)
			Non-immune の成人患者 ^{e)} (混合感染含む) 非盲検, 非対照 A2401 (2001~05年, 欧州, コロンビア)
			観察研究 妊婦 A2407 (2004~08年, ザンビア)
			その他の臨床試験 ^{f)} BR01 (2000~02年, ブラジル) A030 (2001年, ベトナム) BD01 (2002~03年, バングラデシュ)

臨床データパッケージの評価資料は A1101 試験 (日本人での PK) 及び A2101 試験 (心再分極に対する影響) であり, それ以外はすべて参考資料とした
特に記載のない限り, 6回投与法: Arm/Lmf を初回, 初回投与後 8, 24, 36, 48, 60 時間の計 6回投与, 4回投与法: Arm/Lmf を初回, 初回投与後 8, 24, 48 時間の計 4回投与

6回投与法で実施した8試験の1回あたりの投与錠数：5 kg以上15 kg未満：1錠，15 kg以上25 kg未満：2錠，25 kg以上35 kg未満：3錠，35 kg以上：4錠（8試験の体重区分はいずれも同じだが、「未満，以下，超，以上」が試験によって異なる）

MAS：アーテスネート+メフロキン（併用投与）

a) A025試験では4回投与，6回(60h)投与及び6回(96h)投与を並行群間比較した

b) A2412試験は試験を中止したため，中止までに組み入れられた被験者の安全性を評価した

c) A2403試験の組入れ基準は体重25 kg以下の患者を対象としていたが，組み入れられた被験者は9歳以下であり，小児を対象とした試験として評価した

d) 分散錠は Arm/Lmf 20/120 mg を含有した

e) A2401試験では，non-immuneの患者を「生後5年間又は過去5年間にマラリア流行地域に居住せず，過去5年間に急性熱帯熱マラリアと診断されたことのない患者」と定義した

f) BR01，A030，BD01試験は，ノバルティス社でデータセットを保有しておらず，評価可能なデータが限られるため，安全性（死亡及び重篤な有害事象）のみを評価した

1.2.4 治験デザイン，実施，及び評価方法の妥当性

臨床データパッケージに含めた試験のうち，6回投与法による Arm/Lmf の有効性及び安全性を評価した8試験（A025，A026，A028，A2412，A2417，A2403，B2303，A2401試験，なおA2412試験は安全性のみ評価）は，1997年～2008年に実施された。いずれの試験も2007年の米国食品医薬品局（Food and Drug Administration，FDA）による「Guidance for Industry Malaria: Developing Drug and Nonvaccine Biological Products for Treatment and Prophylaxis」（以下，FDAのガイダンス）（FDA 2007）の発行前に計画されたが，治験デザイン及び有効性評価項目はFDAのガイダンスで規定された主な項目を満たしていた。以下に，8試験の治験デザイン及び有効性評価項目の妥当性を示す。

本承認申請の臨床データパッケージに含めた治験デザインの詳細は[臨床試験一覧](#)に，有効性の評価項目及び解析方法の詳細は[4.1.3項](#)に，6回投与法による試験で用いた用法・用量の設定根拠は[4.2項](#)に示す。

治験デザイン

8試験のうち，1試験（A025試験）は二重盲検，1試験（B2303試験）は単盲検で実施したが，残り6試験は非盲検で実施した。非盲検とした主な理由は，熱帯熱マラリアは悪心・嘔吐といった消化器症状を伴うことから，服薬錠数が増加するダブルダミー法を用いることが困難と考えたためであった。8試験のうち6試験は対照を置いた比較試験として実施した。そのうち，A025試験は Arm/Lmf の用法比較試験，B2303試験は分散錠との比較試験で，残り4つの比較試験（A026，A028，A2412，A2417）は実薬対照との比較試験であった。これらの試験でプラセボを使用しなかったのは，熱帯熱マラリアは無治療下で急激に病態が悪化し死に至る可能性があるためである。また，対照薬には，試験を実施した地域の標準治療薬又は当該臨床試験が実施された時点でWHOが推奨した治療薬を選択した。残り2試験で非対照とした主な理由は，体重10 kg未満の患者に倫理的に問題なく投与できる対照薬がなかったため（A2403試験），及び対象となる患者（マラリア非流行地から流行地への渡航による感染等）が少ないことが想定された（A2401試験）ためである。

実施地域及び対象患者はFDAのガイダンスの要求事項に合致していた。すなわち，8試験のうち7試験はマラリア流行地域であるアジア，南米，アフリカ地域で実施し，熱帯熱マラリア原虫

に対する免疫を獲得した患者が組み入れられた。残り 1 試験は、熱帯熱マラリアに対する免疫を獲得していない患者（non-immune 患者）を対象とした。また、8 試験の対象患者には小児から成人までの幅広い年代の患者（男女）と多様な人種を含めた。

有効性評価項目

臨床データパッケージに含めたすべての試験の主要有効性評価項目は、投与開始 28 日後の治癒率、副次評価項目は原虫消失時間及び発熱消失時間とした。いずれも客観的指標であり、FDA のガイダンスで要求されている評価項目であった（4.1.3.1 項）。

マラリア流行地域では試験期間中に組入れ前とは異なる熱帯熱マラリア原虫に新規感染する可能性がある。そのため、試験期間中に顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫が認められた場合には、ベースラインと再感染時の血液検体を PCR 法により比較し、新規感染か再燃かを判別した。新規感染であれば治癒、再燃であれば無効とみなし、投与開始 28 日後の治癒率を算出した。この算出方法は FDA のガイダンス及び WHO のガイドラインの両方で推奨されている。

1.2.5 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

本承認申請の臨床データパッケージに含めた臨床試験は、すべて 1993 年以降に実施されており、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。なお、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とした非盲検試験（A2412 試験）は、試験開始に必要なタイ保健省の倫理委員会の承認取得前に被験者の組入れが開始されたため、試験を中止した。本試験には、中止するまでに 87 名（目標被験者 265 名）が組み入れられた。

2 生物薬剤学に関する概括評価

外国で実施した食事の影響試験（A020 試験）及び分散錠（小児用，海外市販製剤）の市販予定製剤（final market image, FMI）に対する相対的バイオアベイラビリティ（BA）試験（B2104 試験）の 2 試験により，本剤の生物薬剤学を検討した。各試験の詳細は，「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」に示した。

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

2.1.1 製剤開発経緯

FMI には，1 錠あたり Arm 20 mg 及び Lmf 120 mg が含まれる。FMI は，中国の AMMS で開発した処方に基づき，錠剤の物理的特性の改善や，Arm の化学的不安定性の解消を目指した。改良したノバルティスの処方には，各国で使用可能で，汎用される添加剤を選択し，錠剤質量を低減した。また，FMI の服用が困難な小児患者のために FMI を粉砕して使用した（粉砕製剤）。その後，分散錠が小児用製剤として開発された。FMI の服用が困難な小児患者には，FMI を粉砕して投与することができることから，今回，分散錠の申請は行わない。なお，粉砕製剤の安定性は検討されていないため，粉砕製剤として投与する場合，投与直前に FMI を粉砕することが望ましい[2.7.1-1.1 項]。

2.1.2 バイオアベイラビリティ

Arm 及び Lmf はいずれも脂溶性が高く，水に溶けにくい。したがって，Arm/Lmf として投与可能な静脈内投与製剤を製造できなかったため，Arm/Lmf としての絶対的バイオアベイラビリティは検討していない。

2.1.3 相対的バイオアベイラビリティ

B2104 試験において，FMI，粉砕製剤，又は分散錠を FDA 標準高脂肪食摂取後にそれぞれ単回投与したときの各成分（Arm，DHA，Lmf）の薬物動態を比較し，相対的 BA を検討した。

分散錠の Lmf の AUC 及び Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも FMI と比較して生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であった。Arm 及び DHA のパラメータはいずれも生物学的同等性の基準を満たさなかった。また，分散錠の DHA と Lmf の AUC 及び Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，いずれも粉砕製剤と比較して生物学的同等性の基準の範囲内であった。Arm の AUC は生物学的同等性の基準の範囲内であったが，Cmax の 90%信頼区間の上限値（1.29）はわずかに基準範囲を超えた。FMI と粉砕製剤の生物学的同等性は統計的に評価していないが，FMI と比較して粉砕製剤の相対的バイオアベイラビリティは，Arm 及び DHA で 20%～45%低く，Lmf は 10%～20%高かった。FMI と粉砕製剤の Arm 及び DHA の曝露量は異なるものの，Lmf の曝露量は類似していると考えられる。なお，粉砕製剤と分散錠の両製剤を用い，有

効性及び安全性を比較した試験でも、両製剤の投与群に大きな違いは認められなかった（B2303 試験）。

以上のことから、FMI の服用が困難な小児患者には、FMI を粉砕して投与することができると考える。

2.2 食事の影響

外国人健康被験者に Arm/Lmf を投与したとき、空腹時投与と比べ、Arm, DHA, 及び Lmf の食後投与時の曝露量は、それぞれ 2.9 倍, 2.0 倍, 及び 16 倍に増加した（A020 試験, [2.7.1-3.2 項]）。Arm/Lmf の曝露量と有効性に関連が認められることから（3.4 項）, Arm/Lmf の効果を十分に得るために、食事もしくは飲料（乳製品等の高脂肪のもの）とともに服用することが望ましい。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態試験の概略

日本人健康男性被験者を対象に、単回経口投与したときの Arm/Lmf の薬物動態を検討した (A1101 試験)。外国人健康被験者を対象に、相対的バイオアベイラビリティ (B2104 試験)、尿中排泄 (B2106 試験)、及び食事の影響 (A020 試験) を検討した。また、特別な試験として、心再分極 (QT 間隔) に対する影響 (QT/QTc 評価試験, A2101 試験) を検討した。ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価 (2009 年 10 月 23 日)」のステップ 4 (2005 年 5 月 12 日) 発効前に、心臓への影響の探索的試験として Halofantrine との相互作用を実施した (A022 試験, A024 試験)。

薬物間相互作用については、外国人健康被験者を対象に、本剤と CYP3A4 の阻害剤 (ケトコナゾール, A2301 試験) 又は CYP3A4 の基質となる抗マラリア薬 (A2302 試験, A027 試験) との相互作用を検討した。

また、有効性及び安全性試験 25 試験のうち 11 試験において熱帯熱マラリア患者の薬物動態を評価した (臨床試験一覧)。

3.1.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄

3.1.2.1 吸収

日本人健康被験者を対象とした Arm/Lmf 単回投与試験 (A1101 試験, 3.2.2 項) において, Arm, DHA, Lmf の T_{max} (中央値) はそれぞれ 1.5 時間, 2 時間, 6 時間であった。T_{1/2} (平均値 ± 標準偏差) はそれぞれ 2.09 ± 1.39 時間, 1.62 ± 0.382 時間, 及び 87.4 ± 22.0 時間であった。Arm より脂溶性の高い Lmf の吸収では 1 時間 (中央値) のラグタイムが認められた。日本人健康被験者の PK パラメータは外国人健康被験者と類似していた (Table 3-2)。

外国人健康被験者及びマラリア患者に Arm/Lmf を 6 回投与したとき, Arm の血漿中濃度は時間依存的に減少し, 活性代謝物である DHA は増加すると考えられた (3.1.2.3.2 項)。一方, Lmf は半減期が長いことから, 外国人健康被験者及びマラリア患者とともに, 曝露量は累積する傾向が認められた (A2101 試験, A028 試験, Lefèvre et al. 2001)。

3.1.2.2 分布

ヒトにおける Arm 及び Lmf の血漿蛋白結合率はそれぞれ 95.4%及び 99.7%であり, Arm 及び Lmf の蛋白結合は検討した濃度範囲 (それぞれ 0.323~10 µg/mL 及び 1~10 µg/mL) では濃度に依存しなかった。血清蛋白結合率は 97.9%及び 99.9%であった。また, α₁-酸性糖蛋白, リポ蛋白及びアルブミンへの Arm の結合率は, それぞれ 33%, 33%, 及び 17%であった。Lmf は主とし

てリポ蛋白に結合し (91%) , そのうち高比重リポ蛋白, 低比重リポ蛋白及び超低比重リポ蛋白への結合率は, それぞれ 77%, 7%, 7%であった。Arm 及び Lmf の血球移行率はそれぞれ 11% 及び 8%であった (Colussi et al. 1999) 。マラリア患者で, *Ex vivo* における DHA の血漿蛋白結合率は約 93%であった (Batty et al. 2004, [2.7.2-3.1.3 項]) 。

3.1.2.3 代謝

3.1.2.3.1 *In vitro* 試験

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 ([2.6.4-5.2 項], Lefèvre and Thomsen 1999) 。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) と推定された。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定された。

3.1.2.3.2 *In vivo* 試験

健康被験者に Arm/Lmf を 6 回投与したとき, Arm は時間依存性の薬物動態を示し, Arm の AUClast は初回投与 (Day 1) に比べて 6 回投与 (Day 3) で減少し (Day 3/Day 1 : 0.19) , DHA の AUClast は増加した (Day 3/Day 1 : 1.20) (A2101 試験) 。また, マラリア患者での AUClast の比は, それぞれ 0.44 及び 2.5 であった。また, 未変化体/活性代謝物 (Arm/DHA) の AUC 比 (平均値 ± 標準偏差) は, 初回投与後で 0.7 ± 0.3 , 6 回投与後では 3.5 ± 1.7 であった。

代謝物の割合が初回投与に比べて最終投与の 6 回投与で大きく増えたことから, Arm の自己誘導の可能性が考えられる (A028 試験, Lefèvre et al. 2001) 。

Non-immune の患者に Arm/Lmf を 6 回投与したとき, Lmf の活性代謝物 desbutyl-Lmf が検出されたが, その曝露量 (AUC) は Lmf の 1%未満であった (A2401 試験) 。

3.1.2.4 排泄

ヒトにおいて放射能標識体を用いた ADME 試験は実施していない。Arm 及び Lmf とともに尿中では定量限界下限値未満であり, DHA は Arm の投与量の 0.01%未満であった (B2106 試験) 。

3.1.3 用量比例性

健康被験者を対象とした用量比例性は検討していない。マラリア患者を対象とした A012 試験において, 4錠 4回投与 (48時間 4錠 4回投与) と 2錠 4回投与 (48時間 2錠 4回投与) したとき, Arm, DHA, 及び Lmf の曝露量は用量とともに増加した。4錠 4回投与 (Arm/Lmf 総投与量 320/1920 mg) の曝露量は, 2錠 4回投与 (Arm/Lmf 総投与量 160/960 mg) のほぼ 2 倍であった。同様に, A025 試験において 4回投与法と 6回投与法を比較したとき, Lmf の曝露量は用量とともに増加した。

3.2 部分集団における薬物動態

3.2.1 小児患者

A2403 試験, B2303 試験, 及び A025 試験の結果を用い, 成人及び小児患者 (35 kg 以下) に Arm/Lmf を 6 回投与したときの Lmf の AUC について検討した。食事の摂取状況等の条件の違いにより, マラリア 患者を対象とした試験での被験者間変動は大きい, 小児患者の平均 AUC は 372~1150 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり, 成人の 6 回投与の AUC (78.38~1973 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) の範囲内であった (Table 3-1)。このことから, 小児患者において体重別で投与量を調整したときの曝露量は成人患者と概ね類似していると考ええる。

Table 3-1 Arm/Lmf を投与したときの Lmf の総投与量と AUC

	小児患者					成人
	5~<15 kg N = 156	15~≤25 kg N = 25	5~<15 kg N = 194	15~<25 kg N = 102	25~<35 kg N = 19	N = 96
Lmf 総投与量 (mg)	720	1440	720	1440	2160	2880
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	372	655	577	699	1150	758 (78.38~1973)*
年齢 (年)*	0.2~6.8	2.9~9.9	NA	NA	NA	NA
体重 (kg)*	5.0~14.5	15.0~25.0	NA	NA	NA	36~69
試験番号	A2403			B2303		A025

Source : 2.7.2-Table 3-1

平均値, *: 最小値~最大値, NA:該当なし

3.2.2 人種

A1101 試験及び B2104 試験の結果から, 日本人及び外国人健康被験者に同じ用量の FMI を, 高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの PK パラメータに及ぼす人種の影響について検討した。いずれのパラメータにおいても人種間でほとんど差はみられなかった (Table 3-2)。

以上のことから, 外国人において評価された Arm/Lmf の薬物動態的特性は, 日本人に外挿可能であると考ええる。

Table 3-2 日本人及び外国人健康被験者に Arm/Lmf を単回経口投与したときの PK パラメータ

		日本人, N = 12 (A1101 試験)	外国人, N = 48 (B2104 試験)
	民族 (N)	日本人 (12)	白人/その他 (47/1)
	体重 (kg)	68.01 ± 10.468	68.26 ± 9.762
	朝食カロリー (脂肪含量)	940 kcal (53%)	927 kcal (57%)
Arm	AUClast (ng·h/mL)	255 ± 152	259 ± 150
	AUCinf (ng·h/mL)	280 ± 156	330 ± 158 [n = 33]
	Cmax (ng/mL)	90.7 ± 52.3	83.8 ± 59.7
	Tmax (h)*	1.50 (0.750~4.00)	2.00 (0.75~ 6.00)
	T1/2 (h)	2.09 ± 1.39	2.25 ± 1.90 [n = 36]
DHA	AUClast (ng·h/mL)	263 ± 65.7	285 ± 98
	AUCinf (ng·h/mL)	283 ± 64.7	326 ± 103 [n = 38]
	Cmax (ng/mL)	83.1 ± 24.4	90.4 ± 48.9
	Tmax (h)*	2.00 (1.50~4.00)	2.00 (0.75~6.00)
	T1/2 (h)	1.62 ± 0.382	2.25 ± 1.46 [n = 39]
Lmf	AUClast (µg·h/mL)	220 ± 63.3	243 ± 117
	AUCinf (µg·h/mL)	231 ± 69.6	281 ± 133 [n = 40]
	Cmax (µg/mL)	9.84 ± 2.27	9.8 ± 4.2
	Tmax (h)*	6.00 (5.00~12.0)	8.00 (5.00~ 12.00)
	T1/2 (h)	87.4 ± 22.0	119 ± 51 [n = 41]

Source: 2.7.2-Table 2-1, 2.7.1-Table 2-1, 平均値 ± 標準偏差, *: 中央値 (範囲), [n 数]

3.3 医薬品の相互作用

3.3.1 *In vitro* 試験

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。*In vitro* 試験において、Lmf は臨床用量での血漿中濃度で CYP2D6 を阻害することが報告されており [2.7.2-2.1.3 項], 治療域の狭い化合物では薬物間相互作用の可能性は臨床的に問題となることから、併用の際には注意が必要と考える。したがって、CYP2D6 により代謝される薬剤との併用は避けるべきである。

Arm 及び DHA の CYP 誘導の有無について、*in vitro* 試験では結論が一致しておらず、Arm/Lmf を投与したときの 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。

3.3.2 *In vivo* 試験

健康成人被験者を対象に、CYP3A4 の基質又は阻害剤を用いて、薬物間相互作用を検討した (A2301 試験, A2302 試験, 及び A027 試験, [2.7.2-3.3.2 項])。

高脂肪食摂取後、健康被験者に Arm/Lmf と CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾール 400 mg を併用投与し、その後、ケトコナゾール 200 mg を 3 日間反復経口投与した。ケトコナゾールと Arm/Lmf を併用投与したとき、Arm の Cmax 及び AUClast はそれぞれ約 2.2 倍及び約 2.5 倍に、DHA の Cmax 及び AUClast はそれぞれ約 1.4 倍及び約 1.7 倍に増加した。Lmf の Cmax 及び AUClast はそれぞれ約 1.3 倍及び約 1.6 倍に増加した。ケトコナゾールの CYP3A4 の阻害作用により、Arm、DHA、及び Lmf の代謝に影響が認められた (A2301 試験)。

CYP3A4 の基質である抗マラリア薬のキニーネとの相互作用を検討した A2302 試験では、食後、健康被験者に Arm/Lmf を 6 回 (60h) 投与した。Arm/Lmf 初回投与 62 時間後にキニーネ (10 mg/kg) を 2 時間静脈内投与した。キニーネと Arm/Lmf を併用投与したとき、単独投与に比べ、Arm 及び DHA の Cmax はそれぞれ 17%及び 11%、AUC62h-last はそれぞれ 46%及び 37%減少した。Lmf の曝露量は、単独投与に比べほとんど変動しなかった。Arm/Lmf と併用投与したとき、単独投与と比べてキニーネの曝露量はほとんど変動しなかった。キニーネは CYP3A4 の基質であることから、Arm 及び DHA との相互作用が認められた。キニーネの静脈内投与に関連する QTc 延長のリスクは、Arm/Lmf の前投与により増強すると考えられる (A2302 試験, [White et al. 1983](#))

健康被験者に CYP3A4 の基質である抗マラリア薬のメフロキンあるいはプラセボを 6 時間ごとに 3 回投与し、最終投与 12 時間後 (メフロキン初回投与後 84 時間) に、Arm/Lmf 又はプラセボを 6 回投与した。メフロキンと Arm/Lmf を併用投与したとき、Arm、DHA 及びメフロキンの曝露量は単独投与と比べてほとんど変動しなかった。Lmf の Cmax 及び AUC は単独投与と比べてそれぞれ 32%及び 41%減少した (A027 試験)。メフロキンは CYP3A4 の基質であり、Lmf との相互作用が認められたことから、Arm/Lmf と CYP3A4 の基質又は阻害剤との併用は慎重に行う必要があると考える。

さらに、CYP3A4 の基質又は阻害剤との薬物間相互作用に関しては、以下の結果が報告されている。

- 健康被験者に Arm 100 mg をグレープフルーツジュースで服用したとき、水での服用と比べアルテメテル及び DHA の AUC が約 2 倍増加した ([van Agtmael et al. 1999](#))。
- HIV-1 と結核の重複感染を有するマラリア患者ではない成人 6 名に強力な CYP3A4 誘導剤のリファンピシン (600 mg/日) を Arm/Lmf (6 回投与) と併用投与すると、単独投与に比べて Arm (89%)、DHA (85%) 及び Lmf (68%) の曝露量が減少した ([Lamorde et al. 2013](#))。
- 健康被験者において、ロピナビル/リトナビルは Arm 及び DHA の曝露量を約 40%減少させたが、Lmf の曝露量を約 2.3 倍に増加させた ([German et al. 2009](#))。エファビレンツは Arm、DHA 及び Lmf の曝露量をそれぞれ約 50%、45%及び 20%減少させた ([Huang et al. 2012](#))。ロピナビル/リトナビル及びエファビレンツの曝露量に、Arm/Lmf の併用による大きな変化は認められなかった。

3.4 曝露量と有効性の関係

3 試験 (A004 試験, A012 試験, 及び A025 試験) において 4 回投与したときの結果を用い, マラリア患者における Arm/Lmf の薬物動態と治療効果の関係を評価する母集団モデル解析を行った。本モデルにおいて, Lmf の AUC は, 投与開始 28 日後の治癒率に影響を及ぼす主要な薬物動態パラメータとして特定され, AUC の増加により治癒する可能性が高くなることが示唆された。ベースラインの原虫数と再燃例の AUC は有意に相関する傾向が認められた ($p = 0.0005$, [2.7.2-3.4 項])。

なお, A012 試験の結果を用いたモデルでは, Arm 及び DHA の AUC_{inf} が, 原虫消失時間に影響を及ぼす有意な ($p = 0.002$ 及び $p = 0.003$) 薬物動態パラメータとして特定されたが, Lmf の影響は認められなかった。

3.5 QT/QTc 間隔への影響

外国人健康被験者 126 名を対象に, Arm/Lmf を経口投与したときの心再分極の影響について QT 間隔を指標に検討した (A2101 試験)。Arm/Lmf の曝露量に人種差がないこと (3.2.2 項), 及び ICH E14 ガイドライン「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価 (2009 年 10 月 23 日)」に記載されているとおり, 民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられていることも踏まえ, QT/QTc 評価試験 (A2101 試験) を日本人のリスク評価に用いることは可能と判断した。

初回投与後 2.5~168 時間までの計 13 の測定時点のうち, QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の群間差 (Arm/Lmf 群 - プラセボ群) が最大だった測定時点は, 初回投与後 68 時間の 7.45 ms であった。QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の群間差の 90%信頼区間の上限値は, 3 時点 (初回投与後 68, 72, 108 時間) で 10 ms を上回り, Arm/Lmf による QT 間隔の延長作用の可能性が確認された。

以上の結果から, 日本人においても Arm/Lmf は心再分極に影響を及ぼす可能性が考えられる (6.2 項)。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

Arm/Lmf の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対する有効性は、ノバルティス社又はチバガイギー社（現ノバルティス社）が外国で実施した 6 回投与法による 7 試験（A025, A026, A028, A2417, A2403, B2303, 及び A2401 試験）を中心に評価した（以下、主要な臨床試験）。さらに、米国での承認申請時に評価した 19 試験（6 回投与法の 6 試験及び 4 回投与法の 13 試験。ただし、併合解析時に実施中であった A2417 試験を除く）の併合解析を用いて、部分集団における有効性を評価した。併合解析の詳細は「2.7.3 臨床の有効性」、併合解析に含めた個別の試験結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各総括報告書に示した。有効性評価に使用した臨床試験の一覧を [Table 4-1](#) に示す。

国内での Arm/Lmf の使用経験は、レトロスペクティブ研究の結果として、熱帯病治療薬研究班による「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 年度分担報告書（[木村 2015](#)）、及び国内公表論文（[忽那 他 2014](#)）により報告されていることから、これらの結果を日本人での使用成績として参照した。

有効性評価に使用した試験は 1993 年～2008 年にアジア、アフリカ、南米、欧州の多様な地域で実施し、年齢 2 歳以上又は体重 5 kg 以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象とした。6 回投与法の試験ではいずれも本申請用法用量 [体重 35 kg 以上で Arm/Lmf 20/120 mg 錠を 4 錠とし、体重 35 kg 未満の場合は体重別に用量調節した（5 kg 以上 15 kg 未満：1 錠，15 kg 以上 25 kg 未満：2 錠，25 kg 以上 35 kg 未満：3 錠）] とほぼ同様の用量調節方法を用いた。各試験で用いた用量調節を [用語の定義一覧](#) に示す。

Table 4-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧

用法	主な試験目的	対象	対照薬	試験番号	併合解析 ^{a)}
6回投与法	有効性, 安全性	小児, 成人	実薬	A026, A028, A2417 ^{b)}	Yes
		小児	なし	A2403, B2303 ^{c)}	Yes
	4回投与法と 6回投与法の比較	小児, 成人	なし	A025 ^{d)}	Yes
	Non-immune 患者の有効性, 安全性	成人	なし	A2401 ^{e)}	Yes
	その他 ^{f)}	小児, 成人	実薬	BR01, A030, BD01	—
4回投与法	有効性, 安全性	小児, 成人	実薬	A004, A005, A007, A008, , A014	Yes
			なし	AB/MO1, A012	Yes
	配合錠と単剤との比較	小児	実薬	A003, A010, A011	Yes
			なし	A009	Yes
		小児, 成人	—	AB/MO2, A023	Yes

小児：15歳未満，成人：15歳以上

a) 併合解析は A025 試験を含む 6回投与法の 6試験，4回投与法の 13試験の計 19試験を対象とした

b) 併合解析には A2417 試験は含めなかった

c) B2303 試験は，本剤（粉砕した製剤）と分散錠を比較した試験であるが，本書では，本剤の結果のみを示す

d) A025 試験は，4回投与法と 6回投与法（60時間又は 96時間にわたり 6回投与）を比較した

e) A2401 試験では，non-immune の患者を「生後 5年間又は過去 5年間にマラリア流行地域に居住せず，過去 5年間に急性熱帯熱マラリアと診断されたことのない患者」と定義した

f) BR01, A030, 及び BD01 試験について，ノバルティス社はこれらのデータセットを保有しておらず，評価可能なデータが限られているため，「その他の試験」に分類した

4.1.2 対象集団の特性

主要な臨床試験はいずれも，合併症のない急性熱帯熱マラリアと診断された患者を組み入れ，重症マラリアの徴候又は症状を有する患者を除外した。また，7試験のうち A025, A026, A028, A2417, B2303, 及び A2401 試験ではベースライン時に熱帯熱マラリア原虫が認められていれば，他の原虫種との混合感染でも組み入れを可とした。A2417 試験，A2403 試験及び B2303 試験では 37.5°C（腋窩温）又は 38°C（直腸温）の発熱が認められた被験者を組み入れた。その他の試験では発熱に関する組み入れ基準はなかった。

A025, A026 試験は 2歳以上，A028 試験は 13歳以上かつ体重 35 kg 以上，A2401 試験は 18歳以上，A2417 試験は 12歳以上の小児及び成人を対象とした。また，B2303 試験では 12歳以下かつ体重 5 kg 以上 35 kg 未満，A2403 試験では体重 5 kg 以上 25 kg 以下の小児を対象とした。

A2401 試験のみ，マラリアに対する免疫を持たない non-immune の患者を対象とした。

WHO のガイドラインによれば，合併症のない急性熱帯熱マラリアは「マラリアの徴候が認められ，顕微鏡検査又は迅速診断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徴候がない患者」と定義されており（WHO 2015b），6回投与法の臨床試験での組み入れ患者はすべて WHO の基準に合致していた。また，FDA のガイダンスでは，さま

さまざまな地域で、マラリアに対する免疫を獲得している患者及び免疫を持たない患者（non-immune）を対象に、幅広い年齢層（特に小児）で臨床試験を実施することが推奨されており、臨床データパッケージに含めた試験は、FDA の基準にも合致していた。

4.1.3 有効性の評価方法

本項では、主要な臨床試験で用いた有効性の評価項目及び統計解析手法を示す。本書では、FDA のガイダンス及び WHO のガイドラインで推奨されている有効性評価項目である「投与開始 28 日後の治癒率」、「原虫消失時間」、及び「発熱消失時間」に着目し、Arm/Lmf の有効性を評価した。評価項目及び統計解析手法の詳細は「2.7.3 臨床的有効性」に示した。

4.1.3.1 評価項目

本書に提示した有効性評価項目を [Table 4-2](#) に示す。

主要評価項目

主要評価項目は FDA のガイダンス及び WHO のガイドラインで推奨されている「投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）」とした。投与開始 28 日後の治癒率は「治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し、かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者の割合」と定義した。無性原虫の有無は顕微鏡検査で確認した。顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫が認められた場合は、ベースラインと再感染時の血液検体を PCR 法により比較し、熱帯熱マラリア原虫のマイクロサテライトを多型マーカーとして新規感染か再燃かを判別した（PCR corrected）。

新規感染と判定された場合は「治癒（有効）」とし、再燃と判定された場合は「無効」とみなした。また、PCR 結果が不明瞭な場合は、すべて「再燃（無効）」とみなした。

なお、4 回投与方法の一部の試験では、再感染時に PCR 法による判定をせず、すべて無効と取り扱った。本文中、当該試験の投与開始 28 日後の治癒率を示す場合は Non-PCR corrected と明記した。

副次評価項目

FDA のガイダンスで推奨されている「原虫消失時間」及び「発熱消失時間」を副次評価項目として評価した。定義は以下のとおりとした。

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

Table 4-2 本書に提示した有効性評価項目

有効性評価項目	比較対照					非盲検	
	A025	A026	A028	B2303	A2417	A2403	A2401
投与開始 28 日後の治癒率 (PCR corrected) (%)	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
原虫消失時間 (hours)	○	○	○	○	—	○	○
発熱消失時間 (hours)	○	○	○	○	○ ^{a)}	○	○

◎：主要評価項目，○：副次評価項目

a) 発熱消失時間を算出していないため，FAS (Full analysis set) を対象に評価時点別の体温が 37.5°C 未満であった被験者の割合を提示した。

4.1.3.2 解析対象

主要な臨床試験では，評価可能集団を対象に「投与開始 28 日後の治癒率」を評価した。また，A2417 試験以外の主要な臨床試験では mITT を対象に「原虫消失時間」及び「発熱消失時間」を評価した。

評価可能集団及び mITT の定義は以下のとおりである。

- 評価可能集団：ベースラインに熱帯熱マラリアと診断され，かつ投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者で，試験期間中に本剤以外の他の抗マラリア薬を使用していない被験者。投与 28 日以前に「効果不十分」により試験を中止した被験者を含む。
- mITT：ベースラインに熱帯熱マラリアと診断され，かつ治験薬が少なくとも 1 回投与されたすべてのランダム化された被験者。

A2417 試験のみ，いずれの有効性評価項目も総括報告書の結果に基づき FAS 及び評価可能集団の結果を提示した。A2417 試験での FAS は「急性熱帯熱マラリアの感染が確認され，1 回以上治験薬が投与され，有効性の評価を 1 回以上受けた，ランダム化されたすべての被験者」，評価可能集団は「FAS のうち，ランダム化された群の治験薬が投与され，治験薬投与開始 28 日後の治癒率が評価されたすべての被験者。同意撤回を除き効果不十分と考えられる理由により試験を中止した被験者を含む」と定義した。

4.1.3.3 解析方法

主要な臨床試験のうち，比較対照試験のいずれも統計学的比較検定は行っておらず，本剤と対照薬である他の抗マラリア薬の有効性を記述的に比較した。

主要評価項目である投与開始 28 日後の治癒率の 95%信頼区間は Pearson Clopper 法により算出した。また，副次評価項目である原虫消失時間及び発熱消失時間，並びにその 95%信頼区間は Kaplan-Meier 法により推定した。

4.1.3.4 部分集団での有効性

(1) ベースラインの特性別（併合解析）

有効性の併合データを対象に、以下のベースライン特性別に投与開始 28 日後の治癒率を評価した。mITT 及び評価可能集団を解析対象集団とした。

なお、有効性の併合解析は、各試験の体重 35 kg 未満の被験者の 98%が 12 歳以下であったという所見に基づき、併合解析データを「13 歳以上（小児及び成人）」及び「12 歳以下（小児）」の年齢区分別に解析した（2.7.3-1.1.1.5 項）。

- 原虫数
 - 100,000/ μ L 以下, 100,000/ μ L 超
一般的に高寄生原虫数の基準とされる 100,000/ μ L をカットオフ値として 2 つの区分に分類した。
- 性別（13 歳以上のみ実施）
- 肝機能障害の程度
 - 正常：総ビリルビン（T-Bil） \leq 基準値上限（upper limit normal, ULN）, かつ AST \leq ULN 又は（AST が欠測の場合）T-Bil \leq ULN
 - 軽度：T-Bil \leq ULN, かつ AST $>$ ULN 又は T-Bil $>$ ULN \sim 1.5 \times ULN（AST 値にかかわらず）
 - 中等度：T-Bil $>$ 1.5 \times ULN \sim 3 \times ULN（AST 値にかかわらず）
 - 高度：T-Bil $>$ 3 \times ULN（AST 値にかかわらず）
 - 欠測：AST の測定有無にかかわらず, T-Bil が欠測の場合は欠測とした。
なお、B2303 試験ではビリルビンの測定を規定しなかったため、肝機能のみ評価対象外とした。
- 腎機能障害の程度（クレアチニンクリアランス） [13 歳以上では Cockcroft-Gault formula の計算式（単位 mL/min）, 12 歳以下では Shull の計算式（単位 mL/min/1.73 m²）を用いた]
 - 正常：80 超
 - 軽度：50 以上 80 以下
 - 中等度：30 以上 50 未満
 - 高度：30 未満
- 人種（13 歳以上のみ実施）
 - Black, Caucacian, その他, 不明
なお、13 歳以上の被験者が含まれる主要な臨床試験のうち、A2401 試験のみ人種のデータを収集した。
- 体重（12 歳以下のみ実施）

- 5 kg 以上 10 kg 未満, 10 kg 以上 15 kg 未満, 15 kg 以上 25 kg 未満, 25 kg 以上 35 kg 未満, 35 kg 以上

(2) 特別な患者集団

Non-immune 患者

A2401 試験は non-immune 患者を対象とし, 投与開始 28 日後の治癒率, 原虫消失時間, 及び発熱消失時間を評価した (Table 4-2)。Non-immune 患者は生後 5 年間又は過去 5 年間にマラリア流行地域に居住せず, 過去 5 年間に急性熱帯熱マラリアと診断されたことのない患者と定義した。

A2403 試験では, 最も低い体重区分である 5 kg 以上 10 kg 未満の被験者で, ベースラインに non-immune と診断された被験者を対象に投与開始 28 日後の治癒率を評価した。Non-immune 患者は過去にマラリア感染歴がない患者と定義した。なお, semi-immune 患者は少なくとも 1 回マラリアに感染したことがある, 又は流行地で成育し, 過去にマラリアに感染した可能性が高い患者と定義した。

高齢者又は乳幼児 (併合解析)

高齢者 (年齢 65 歳以上) 又は乳幼児 (1 ヶ月超 2 歳以下) の被験者を対象に, 投与開始 28 日後の治癒率を評価した。

混合感染

ベースライン時に熱帯熱マラリア原虫と他のマラリア原虫との混合感染が認められた被験者における, 投与開始 28 日後の熱帯熱マラリア原虫の有無を評価した。

4.2 主要な臨床試験における用法・用量の設定根拠

本項では主要な臨床試験で用いられた用法・用量の設定根拠を示す。

Arm/Lmf の用量は, 1980 年代に中国の AMMS の臨床試験で決定された成人に対する 1 回用量 (Arm/Lmf 80/480 mg, 20/120 mg 錠を 4 錠) に基づき設定した。

Arm/Lmf の用法は, チバガイギー社 (現ノバルティス社) による開発当初 (1997 年まで), AMMS の臨床試験結果に基づき 4 回投与法 (48 時間にわたり 4 回投与) を用いていたが, その後, 薬剤耐性株の蔓延が深刻なタイで実施された臨床試験で十分な効果が認められなかったことから, より頻回な 6 回投与法の有効性及び安全性を検討することとなった。

そこで, 4 回投与法と 2 種類の 6 回投与法 (60 時間又は 96 時間にわたり 6 回投与) を比較する A025 試験を実施した。A025 試験の結果の詳細は 4.3 項に示した。

さらに, FDA のガイダンスでは, 配合剤として抗マラリア薬を開発する場合, 各単剤投与時を上回る併用投与時の有効性を示すことが求められていることから, 配合剤の意義を評価した試験である AB/MO2 試験及び A023 試験の結果を要約した。各試験の結果の概略を以下に示す。詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。これらの結果から, 単剤投与時を上回る Arm/Lmf 配

合錠の有効性が確認され、合併症のない熱帯熱マラリア患者に対する Arm/Lmf を配合錠とすることの妥当性が確認された。

- AB/MO2 試験では、13 歳以上の熱帯熱マラリア患者を対象に Arm/Lmf と各単剤投与時（Arm 又は Lmf）の有効性を比較した。評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（Non-PCR corrected）では、Arm 群（54.5%）に比べ Arm/Lmf 群（100%）で高かった。また、原虫消失時間及び発熱消失時間は Lmf 群（54.0 時間及び 60.0 時間）に比べ併用投与群（30.0 時間及び 24.0 時間）で短かった。
- A023 試験では、13 歳以上の熱帯熱マラリア患者を対象に Arm/Lmf と Lmf 単剤（錠又はカプセル）投与時の有効性を比較した。評価可能集団での投与開始 28 日後の治癒率（Non-PCR corrected）は投与群間で大きな違いはなかったが（Arm/Lmf 98.0%，Lmf 錠群 91.8%，Lmf カプセル群 95.9%），原虫消失時間及び発熱消失時間の中央値は、いずれも Lmf 錠群（48 時間及び 36 時間）及び Lmf カプセル群（54 時間及び 36 時間）と比べ、Arm/Lmf 群（30 時間及び 21 時間）で短かった。

4.3 目標適応症に対する有効性

本項では 6 回投与法の臨床試験の人口統計学的特性及びその他の特性を示した。6 回投与法以外の臨床試験に関する有効性の結果は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

4.3.1 被験者の内訳

6 回投与法の臨床試験の被験者内訳の一覧を Table 4-3 に示した。

6 回投与法の臨床試験の各投与群の中止被験者の割合は 1～30% であり、試験間でばらつきがみられた。このうち、比較対照試験の中止被験者の割合は Arm/Lmf 群（1～15%）と対照群（2%～10%）で大きな違いはなかった。ランダム化又は治験薬が投与された被験者のうち、約 75%～99% の被験者が評価可能集団に含まれた。

Arm/Lmf 群 [A025 試験では 6 回(60h)投与群] で最も多かった中止理由は、A025 試験、A026 試験、A028 試験、A2417 試験、A2403 試験及び A2401 試験では追跡不能、B2303 試験では有害事象であった（2.7.3-3.1.2 項）。

Table 4-3 6 回投与法の臨床試験の被験者内訳の一覧

種別 試験	投与群	ランダム化又は 治験薬が投与さ れた被験者数	中止 被験者数 n (%) ^{a)}	有効性解析対象集団	
				mITT n (%) ^{a)}	評価可能集団 n (%) ^{a)}
成人及び小児					
A025	4 回投与	120	35 (29.2)	120 (100.0)	104 (86.7)
	6 回(60h)投与	118	23 (19.5)	118 (100.0)	96 (81.4)
	6 回(96h)投与	121	18 (14.9)	121 (100.0)	106 (87.6)
A026	Arm/Lmf	150	23 (15.3)	149 (99.3)	134 (89.3)
	MAS	50	5 (10.0)	50 (100.0)	47 (94.0)

種別 試験	投与群	ランダム化又は 治験薬が投与さ れた被験者数	中止 被験者数 n (%) ^{a)}	有効性解析対象集団	
				mITT n (%) ^{a)}	評価可能集団 n (%) ^{a)}
A028	Arm/Lmf	164	16 (9.8)	164 (100.0)	155 (94.5)
	MAS	55	2 (3.6)	55 (100.0)	53 (96.4)
A2401	Arm/Lmf	165	30 (18.2)	162 (98.2)	124 (75.2)
A2417	Arm/Lmf	159	2 (1.3)	159 (100.0) ^{b)}	157 (98.7)
	アトバコン／プログアニル	53	1 (1.9)	53 (100.0) ^{b)}	52 (98.1)
	MAS	53	1 (1.9)	53 (100.0) ^{b)}	52 (98.1)
小児のみ					
A2403	Arm/Lmf	310	7 (2.3)	310 (100.0)	300 (96.8)
B2303	Arm/Lmf	452	64 (14.2)	452 (100.0)	419 (92.7)

Source : 5.3.5.1-1-A025 試験-Exhibit 6.1-1, 5.3.5.1-2-A026 試験-Exhibit 6.1-1, 5.3.5.1-3-A028 試験-Exhibit 6.1-1, 5.3.5.2-1-A2401 試験 addendum-Table 2-1, Table 2-2, Post-text table 9.1-4, 5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 7.1-1, Post-text table 7.3-1, 5.3.5.1-6-B2303 試験-Post-text table 7.1-1, 5.3.5.2-2-A2403 試験-Post text table 7.1-1, 5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-4, Additional post-text table 101-6, Additional post-text table 101-7, Additional post-text table 101-8b

a) ランダム化又は組み入れられた被験者数に対する割合

b) FAS

4.3.2 人口統計学的特性及びその他の特性

主要な臨床試験の Arm/Lmf 群での年齢の中央値は 2.0~37.0 歳、体重の中央値は 10.0~73.0 kg、小児及び成人対象の試験では男性の割合が約 6~7 割、小児対象試験の男女比は概ね 1 : 1 であった。ベースラインの無性原虫数の中央値は 1608~32288/μL とばらつきが大きかった。体温の中央値は 37.5°C~38.5°C であった。

主要な臨床試験の人口統計学的特性及びその他の特性の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

4.3.3 有効性の結果

4.3.3.1 投与開始 28 日後の治癒率 (PCR corrected)

主要な臨床試験のうち 6 試験 (A025, A026, A028, A2417, A2403 及び B2303 試験) の評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率 (PCR corrected) を Table 4-4 に示す。Non-immune 患者対象の A2401 試験の結果は部分集団の項 (4.4.2 項) に示す。

用法比較試験である A025 試験の結果、投与開始 28 日後の治癒率 (PCR corrected) は 4 回投与群 (83.3%) と比較して、2 種類の 6 回投与群 (60 時間 : 96.9%, 96 時間 : 99.1%) で高く、2 種類の 6 回投与群の投与開始 28 日後の治癒率は同程度であった。

6 回投与法で実施した実薬対照試験 (A026, A028, A2417 試験) での Arm/Lmf 群の投与開始 28 日後の治癒率 (96.1%~100%) は、対照群である MAS 群やアトバコン／プログアニル群の治癒率 (100%) と同程度であった。

また、小児患者を対象に 6 回投与法で実施した試験（B2303 試験及び A2403 試験）では、投与開始 28 日後の治癒率（96.2%～96.7%）は 95%を超えていた。また、体重別のいずれの区分でも治癒率は 90%を超えていた（Table 4-5）。また、A025 試験及び A026 試験では体重 35 kg 未満の被験者に対し体重別に用量を調節したが、用量調節を要した被験者も含め全体として治癒率は 95%を超えていた。

以上、抗マラリア薬に対する薬剤耐性株の蔓延が問題となっているタイやアフリカ等のさまざまな地域で実施した 6 回投与法の 6 試験のいずれも、Arm/Lmf 群の投与開始 28 日後の治癒率は 95%を超えていた。

WHO のガイドラインでは、投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）が 90%超の場合、有効な抗マラリア薬として許容できるとしており（Acceptable cure rate）（WHO 2015b），6 回投与法の臨床試験での投与開始 28 日後の治癒率は小児及び成人ともにこの基準を満たしていた。

Table 4-4 6 回投与法の臨床試験の投与開始 28 日後の治癒率（評価可能集団）

種別	試験	投与群	投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）（%）		
			N	n/N ^{a)} (%)	95%CI
成人及び小児	A025	4 回投与	104	85/102 (83.3)	(74.7 - 90.0)
		6 回(60h)投与	96	93/96 (96.9)	(91.1 - 99.4)
		6 回(96h)投与	106	105/106 (99.1)	(94.9 - 100.0)
	A026	Arm/Lmf	134	130/133 (97.7)	(93.5 - 99.5)
		MAS	47	47/47 (100.0)	(92.5 - 100.0)
	A028	Arm/Lmf	155	148/154 (96.1)	(91.7 - 98.6)
		MAS	53	53/53 (100.0)	(93.3 - 100.0)
	A2417	Arm/Lmf	157	157/157 (100.0)	(97.7 - 100.0)
		アトバコン／プログアニル	52	52/52 (100.0)	(93.2 - 100.0)
MAS		52	52/52 (100.0)	(93.2 - 100.0)	
小児のみ	A2403	Arm/Lmf	300	289/299 (96.7)	(93.9 - 98.4)
	B2303	Arm/Lmf	419	403/419 (96.2)	(93.9 - 97.8)

Source : 5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-3～Additional post-text table 101-5, Additional post-text table 101-7, Additional post-text table 101-8b, 5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 9.1-3

Pearson Clopper 法により信頼区間を算出した。

N' = 投与 27 日以降に原虫が確認され PCR 未実施の場合は、PCR corrected の解析から除外した。

n = 試験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し、かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者数

Table 4-5 体重別の投与開始 28 日後の治癒率（A2403 試験及び B2303 試験，評価可能集団）

試験		投与開始 28 日後の治癒率（PCRcorrected）（%）	
		n/N' (%)	(95% CI)
A2403	5～ < 15 kg	248/256 (96.9)	(93.9 - 98.6)
	15～ < 25 kg	39/41 (95.1)	(83.5 - 99.4)
	25～ < 35 kg	2/2 (100.0)	(15.8 - 100.0)

試験		投与開始 28 日後の治癒率 (PCRcorrected) (%)	
		n/N' (%)	(95% CI)
B2303	5~< 10 kg	65/69 (94.2)	(85.8 - 98.4)
	10~< 15 kg	174/179 (97.2)	(93.6 - 99.1)
	15~< 25 kg	134/140 (95.7)	(90.9 - 98.4)
	25~< 35 kg	30/31 (96.8)	(83.3 - 99.9)

Source : 5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-7, Additional post-text table 101-8b

N' = 投与 27 日以降に原虫が確認され PCR 未実施の場合は, PCR corrected の解析から除外した。

n = 治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し, かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者数

4.3.3.2 原虫消失時間

主要な臨床試験の原虫消失時間の結果を Table 4-6 に示す。なお, A2417 試験では原虫消失時間を算出しなかった。

各試験の原虫消失時間 (中央値) は, 24~48 時間であった。また, 実薬対照試験 (A026 試験及び A028 試験) での Arm/Lmf 群の原虫消失時間 (中央値) は対照薬群と同程度であった。いずれの試験でも原虫消失時間 (中央値) は投与期間中 (3 日間) に消失した。

また, B2303 試験及び A2403 試験における体重別の原虫消失時間 (中央値) は, 被験者数の少ない区分 (25 kg 以上 35 kg 未満) があつたものの, いずれの区分も投与期間中 (3 日間) に消失した (Table 4-7)。

Table 4-6 6 回投与法の臨床試験の原虫消失時間 (mITT)

種別	試験	投与群	N	原虫消失時間 (h) 中央値 (95%CI)
小児及び成人	A025	4 回投与	120	43.8 (43.3 - 44.3)
		6 回(60h)投与	118	43.6 (42.8 - 44.9)
		6 回(96h)投与	121	43.6 (43.0 - 44.0)
	A026	Arm/Lmf	149	48.0 (NE - NE)
		MAS	50	48.0 (NE - NE)
	A028	Arm/Lmf	164	29.3 (25.8 - 32.0)
MAS		55	31.0 (25.5 - 32.0)	
小児	A2403	Arm/Lmf	310	24.0 (24.0 - 35.4)
	B2303	Arm/Lmf	452	34.9 (25.2 - 35.6)

Source: 5.3.5.3-2-Additional post-text table 102-3~Additional post-text table 102-5, Additional post-text table 102-7~Additional post-text table 102-8

Kaplan-Meier による推定

NE = not estimable.

Table 4-7 体重別の原虫消失時間（A2403 試験及び B2303 試験, mITT）

試験		体重		
		5~< 15 kg	15~< 25 kg	25~< 35 kg
A2403	N	264	44	2
	中央値 (95% CI) (h)	24.1 (24.0 - 35.6)	24.0 (23.8 - 24.2)	41.9 (35.9 - 47.9)
B2303	N	273	145	34
	中央値 (95% CI) (h)	35.3 (25.1 - 35.8)	34.6 (24.2 - 35.7)	25.8 (24.0 - 35.6)

Source : 5.3.5.3-2-Additional post-text table 102-7, Additional post-text table 102-8
Kaplan-Meier による推定

4.3.3.3 発熱消失時間

主要な臨床試験の発熱消失時間の一覧を Table 4-8 に示す。なお、A2417 試験では発熱消失時間を算出していないため、評価時点ごとの無熱の被験者の割合を示した。

発熱消失時間（中央値）は、8~35 時間であった。また、実薬対照試験（A026 試験及び A028 試験）での Arm/Lmf 群の発熱消失時間（中央値）は対照薬群と同程度であった。いずれの試験でも発熱消失時間（中央値）は投与期間中（3 日間）に消失した。

A2417 試験では発熱消失時間を算出していないため、評価時点ごとの無熱（37.5°C 未満）の被験者の割合を提示した。Day 3 までにほとんどの被験者で発熱消失が確認された（2.7.3-Table 3-7）。

また、小児患者を対象とした B2303 試験及び A2403 試験における体重別の発熱消失時間（中央値）は、被験者数の少ない体重区分（25 kg 以上 35 kg 未満）があったものの、いずれの区分も投与期間中（3 日間）に消失した（Table 4-9）。

Table 4-8 6 回投与法の臨床試験の発熱消失時間（mITT）

種別	試験	投与群	M	発熱消失時間 (h) 中央値 (95%CI)
小児及び成人	A025	4 回投与	61	23.0 (20.9 - 36.0)
		6 回(60h)投与	59	35.0 (21.7 - 43.4)
		6 回(96h)投与	80	21.8 (21.0 - 34.0)
	A026	Arm/Lmf	87	22.0 (20.8 - 41.9)
		MAS	33	22.2 (21.1 - 41.4)
	A028	Arm/Lmf	76	29.0 (22.8 - 37.0)
MAS		29	23.0 (15.0 - 29.5)	
小児	A2403	Arm/Lmf	309	7.8 (7.8 - 7.9)
	B2303	Arm/Lmf	323	7.8 (7.8 - 7.9)

Source : 5.3.5.3-2-Additional post-text table 103-3~Additional post-text table 103-5, Additional post-text table 103-7, Additional post-text table 103-8

Kaplan-Meier による推定

M = mITT のうちベースラインの体温が 37.5°C 以上であった被験者。ベースラインの体温が 37.5°C 未満の被験者は集計に含めなかった。

Table 4-9 体重別の発熱消失時間（A2403 試験及び B2303 試験, mITT）

試験		体重		
		5~< 15 kg	15~< 25 kg	25~< 35 kg
A2403	M	263	44	2
	中央値 (95% CI) (h)	7.9 (7.8 - 7.9)	7.8 (7.8 - 8.0)	15.8 (7.8 - 23.8)
B2303	M	191	105	27
	中央値 (95% CI) (h)	7.9 (7.8 - 8.0)	7.8 (7.7 - 8.0)	7.8 (7.5 - 8.5)

Source : 5.3.5.3-2-Additional post-text table 103-7, Additional post-text table 103-8

M = mITT のうちベースラインの体温が 37.5°C 以上であった被験者。ベースラインの体温が 37.5°C 未満の被験者は集計に含めなかった。

4.4 部分集団での有効性

本項では、併合解析を対象としたベースライン特性別（ベースラインの原虫数、性別、肝機能障害、腎機能障害、人種、体重）の有効性、特別な患者集団（non-immune 患者、高齢者又は乳幼児、混合感染）での有効性、及び日本人集団での有効性を示した。

4.4.1 ベースライン特性別の有効性

ベースライン特性別の投与開始 28 日後の治癒率を評価した結果、ベースラインの原虫数、性別、腎機能障害、人種及び体重による影響は認められなかった。一方、13 歳以上の年齢区分のうち、ベースラインの肝機能障害が高度に該当する被験者では、投与開始 28 日後の治癒率が低くなる傾向が認められた（高度：64.3%，正常～中等度：94.2%～99.4%，欠測：99.1%）。

ただし、全体のうちベースラインの腎機能が欠測の被験者は 2 割、肝機能が欠測の被験者は 5 割を占めており、腎機能障害又は肝機能障害の程度が中等度又は高度のカテゴリーに該当する被験者も少ないため、結果の解釈には限界がある（2.7.3-3.3.1 項）。

4.4.2 特別な患者集団

Non-immune 患者（A2401 及び A2403 試験）

• A2401 試験

Non-immune 患者を対象とした A2401 試験の結果、投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は 96.0%であり、前述の WHO の基準（90%超）を超えていた。また、原虫消失時間（中央値）は 41.8 時間、発熱消失時間（中央値）は 36.5 時間であり、いずれも投与期間中（3 日間）に消失した（Table 4-10）。

A2401 試験での有効性の結果は、マラリア流行地で実施した 6 回投与法の臨床試験結果と同様であった。

Table 4-10 投与開始 28 日後の治癒率, 原虫消失時間, 及び発熱消失時間 (A2401 試験)

Parameter		Arm/Lmf
投与開始 28 日後の治癒率(%) (PCR corrected) ^{a)}		N = 124
評価可能集団	n/N' (%) (95% CI)	119/124 (96.0) (90.8 - 98.7)
原虫消失時間 (h) ^{b)}		n = 162
mITT	Median (95%CI)	41.8 (40.3 - 43.8)
発熱消失時間 (h) ^{b)}		M = 100
mITT	Median (95%CI)	36.5 (27.8 - 39.5)

Source: 5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-6, Additional post-text table 102-6, Additional post-text table 103-6

a) Pearson Clopper 法により 95%信頼区間を算出した。

b) Kaplan-Meier による推定

N' = 投与 27 日以降に原虫が確認され PCR 未実施の場合は, PCR corrected の解析から除外した。

n = 治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し, かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者数

M = mITT のうちベースラインの体温が 37.5°C 以上であった被験者。ベースラインの体温が 37.5°C 未満の被験者は集計に含めなかった。

• A2403 試験

A2403 試験では体重区分 5 kg 以上 10 kg 未満の被験者のうち, ベースラインで non-immune と診断された被験者を対象に有効性を評価した。その結果, non-immune と診断された 40 名で投与開始 28 日後の治癒率 (PCR corrected) は 95%であった。なお, semi-immune と診断された 105 名での投与開始 28 日後の治癒率 (PCR corrected) は 93%であった。

高齢者又は乳幼児 (併合解析)

高齢者: 65 歳以上の被験者数は 3 名と少なかった。65 歳以上での投与開始 28 日後の治癒率 (PCR corrected, 100%) はその他の年齢区分 (97.0%~98.1%) と同程度であった (2.7.3-Table 3-15)。

乳幼児: 評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率 (PCR corrected) は, 乳幼児 (1 ヶ月超 2 歳以下) で 97.1% (366/377 名) であり, 2 歳超 12 歳以下 (97.4%, 374/384 名) の区分と同程度であった。

混合感染 (A025, A026, A028, A2401 及び B2303 試験)

6 回投与法の臨床試験でベースラインに熱帯熱マラリア原虫と他のマラリア原虫との混合感染が認められた被験者は計 46 名であった。このうち, 再燃が確認された 2 名及び投与 28 日後の原虫数が欠測の 3 名を除き, すべて投与 28 日後までに熱帯熱マラリア原虫の消失が確認された (2.7.3-Table 3-16)。

以上、合併症のない急性熱帯熱マラリア患者の免疫状態、年齢（高齢者又は乳幼児）、又はベースラインの混合感染の有無にかかわらず、Arm/Lmf は熱帯熱マラリアに対し有効であると判断した。

4.4.3 日本人患者での有効性

国内における本剤の使用経験に関する分担報告書及び公表論文の結果を以下に示す。

- 分担報告書：

本報告は 2003 年 4 月から 2015 年 3 月までに熱帯病治療薬研究班の薬剤使用機関で Arm/Lmf が投与されたマラリア患者に関するレトロスペクティブ研究である。

本書では、熱帯熱マラリア患者のうち WHO のガイドライン（第 2 版，2010 年）に基づき重症と診断された患者を除く非重症患者での有効性に着目した。Arm/Lmf（1 回 4 錠，6 回投与）が投与された非重症熱帯熱マラリア患者は計 33 名（日本人 18 名，外国人 15 名）で，全員が 18 歳以上であった。33 名のうち 2 名は混合感染患者で，内訳は熱帯熱及び三日熱マラリアが 1 名，熱帯熱及び卵形マラリアが 1 名であった。

非重症熱帯熱マラリア患者での治癒率は 91%（30/33 名）であり，WHO の基準（90%超）を超えていた。再燃を来した 3 名（いずれも日本人男性患者）のうち，ウガンダ又はタンザニアでの感染が推定された 1 名は熱帯熱マラリアと卵形マラリアの混合感染であり，Arm/Lmf の治療後に熱帯熱マラリアの再燃が確認され，再燃に対しアトバコン・プログアニル合剤，後療法としてプリマキンが追加投与された。シエラレオネで感染した 1 名にはアトバコン・プログアニル合剤が投与された。残りの 1 名はタンザニアで感染したが詳細不明であった。

- 公表文献：

本報告は 2005 年 10 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日までに熱帯病治療薬研究班の薬剤使用機関のうちの 1 施設を受診し，マラリアと診断され Arm/Lmf が投与された日本人患者に関するレトロスペクティブ研究である。なお，本集計には上記の分担報告書で評価対象とした患者も一部含まれる。

Arm/Lmf（1 回 4 錠，6 回投与）が単独投与された熱帯熱マラリア患者 10 名のベースラインの原虫数は 22～225720/ μL （中央値 12440/ μL ）であった。

Arm/Lmf が単独投与された熱帯熱マラリア患者（ $n = 10$ ）での原虫消失時間の中央値（範囲）は 36.0（16～62）時間，発熱消失時間の中央値（範囲）は 25.0（14～66）時間であり，いずれも投与期間内に消失した。このうち 2 名が投与開始から 28 日以内に再燃した。2 名とも再燃時に Arm/Lmf の追加治療が行われ，すべての患者が治癒した。

以上の報告には，日本人患者だけではなく一部に外国人患者が含まれており，データの収集や評価方法の詳細は明らかではないものの，治癒率は 91%（分担報告書），原虫消失時間及び発熱消失時間（いずれも中央値）はいずれも 3 日以内（公表論文）であった。これらはプロスペク

タイプな臨床研究で得られた結果ではないが、いずれも外国臨床試験で認められた試験成績と類似していた。これらを踏まえ、日本人患者でも外国で実施した臨床試験と同様の有効性が得られると考えた。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

Arm/Lmf は合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対し原則として 3 日間投与する薬剤であり、長期間の投与は想定されない。そのため、本剤の効果の持続に関するデータは報告されていない。

4.6 有効性と用法・用量の関係

4.6.1 用法用量の設定

用法の検討

チバガイギー社（現ノバルティス社）の開発当初、4 回投与法を用いていたが、タイで実施した一部の試験で十分な有効性が確認できなかったことから、より頻回な用法を検討するため、4 回投与法と 2 種類の 6 回投与法（60 時間又は 96 時間）を比較する A025 試験を実施した。

A025 試験の結果、評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率は 4 回投与群（83.3%）に比べ 2 種類の 6 回投与群（60 時間：96.9%、96 時間：99.1%）でいずれも高く、4 回投与群と 2 種類の 6 回投与群で有害事象の発現率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であると考え、より早く投与が完了する 60 時間にわたり 6 回投与する用法が適切と判断し、これを選択した。その後の臨床試験では用法として 3 日間にわたり 6 回投与する用法が用いられた。

以降、小児及び成人を対象に 6 回投与法で実施した A026、A028、及び A2417 試験、小児患者を対象とした A2403 試験及び B2303 試験、non-immune 患者を対象とした A2401 試験のいずれも、投与開始 28 日後の治癒率は 95%を超えていた（2.7.3-Table 4-1）。6 回投与法の 7 試験はすべて WHO の基準（90%超）を満たしていた。

また、外国人健康被験者で食事の影響を検討した結果、食後投与に比べ空腹時投与で曝露量が減少した（2.2 項）。Arm/Lmf の曝露量と有効性に関連が認められることから、本剤の十分な効果を得るために、食事と共に経口投与することとした。

用量の検討

- 体重 35 kg 以上の患者における用量

AMMS の検討結果に基づき、体重 35 kg 以上の患者に対する本剤の 1 回の用量はアルテメテル／ルメファントリンとして 80/480 mg（20/120 mg 錠を 4 錠）とし決定された。

- 体重 5～35 kg 未満の患者における体重別の用量

体重 5 kg～35 kg 未満の患者での体重別の推奨用量は、小児患者を対象に体重別での有効性を検討した A2403 試験及び B2303 試験の結果に基づき決定した。

体重 35 kg 以下の小児患者を対象に 6 回投与法で実施した A2403 試験及び B2303 試験での、評価可能集団における体重別の投与開始 28 日後の治癒率 (PCR corrected) は、A2403 試験で 95.1%~100.0%、B2303 試験で 94.2%~97.2%であり (2.7.3-Table 4-2)、いずれの体重区分でも 90%を超えていた。以上より、体重別の用量調節の適切性が確認された。

日本人患者での用法用量

Arm/Lmf の曝露量は、熱帯熱マラリアに対する有効性に関連があると考えられている (3.4 項)。また、A025 試験の結果からも Arm/Lmf の総投与量と有効性に関連があることが示された。

日本人健康被験者を対象に Arm/Lmf を単回投与した臨床薬理試験 (A1101 試験) の結果、日本人と外国人 (B2104 試験) で Cmax 及び AUC に大きな違いはなかった (3.2.2 項)。

また、外国と同一の用法・用量に基づく Arm/Lmf の国内での使用経験は限定的であるものの、外国人と同程度の有効性が確認され (4.4.3 項) 日本人患者において外国臨床試験結果から予測できない新たな安全性上のリスクは認められなかったことから (5.8.2.3 項)、日本人の合併症を伴わない急性熱帯熱マラリア患者に対しても、外国臨床試験と同程度の有効性が期待できると考える。

以上、外国と同一の推奨用法・用量に基づく Arm/Lmf の投与により、日本人患者でも外国人と同様に有効性が得られると判断した。

4.6.2 部分集団での検討

ベースライン特性別 (ベースラインの原虫数、性別、腎機能障害、肝機能障害、人種、体重) の有効性及び特別な患者集団 (高齢者及び乳幼児、non-immune、混合感染) の有効性を評価した結果、該当被験者が少ない部分集団があるため結果の解釈には限界があるものの、肝機能障害が高度の部分集団を除き部分集団における有効性は全体の結果と大きな違いはなかった。

以上を踏まえ、該当被験者が少ない部分集団があるため結果の解釈には限界があるものの、特定の集団での用法・用量の調節は不要と判断した。なお、重度の肝機能障害患者では Arm/Lmf の有効成分及び有効成分の代謝物の曝露が上昇するおそれがあることから、添付文書 (案) では慎重投与として設定した。

4.7 有効性の結論

合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対する本剤の有効性は、Arm/Lmf を 6 回投与した 7 試験の結果に基づき評価した。主要な臨床試験は、さまざまな地域で実施され、薬剤耐性株の蔓延が深刻なタイに加え、アフリカ等も含まれていた。また、幅広い年齢層の患者が含まれた。さらに、熱帯熱マラリアに対する免疫を獲得していない non-immune 患者、ベースラインに熱帯熱マラリア原虫及びその他のマラリア原虫との混合感染が認められた患者も組み入れた。

6 回投与法で実施した 7 試験のうち、小児及び成人患者を対象に実施した 4 試験 (A025, A026, A028, A2417 試験) の投与開始 28 日後の治癒率 (PCR corrected) は 96.1%~100.0%であった。

また、35 kg 未満の小児を対象に実施した 2 試験（A2403 試験及び B2303 試験）の結果、投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は 96.2%～96.7%であり、体重のカテゴリー間で大きな違いはなかった。さらに、non-immune の成人患者を対象に実施した A2401 試験では、投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は 96.0%であった。主要な臨床試験で得られた結果はすべて WHO の基準を満たしていた。原虫消失時間及び発熱消失時間（中央値）は、いずれも 3 日間以内（投与期間内）であった。

また、国内での使用経験は限定的であるものの、投与開始 28 日後の治癒率は WHO の基準を満たしており、かつ原虫消失時間及び発熱消失時間（中央値）はいずれも 3 日間以内であったことから、主要な臨床試験で認められた試験成績と類似していた。

以上、治験実施地域、年齢、マラリアに対する免疫状態を問わず、外国臨床試験で本剤の有効性が確認された。国内の使用経験は限定的であるが、外国の主要な臨床試験で認められた成績と類似していたことから、Arm/Lmf は日本人の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対しても、外国で実施した臨床試験と同様の有効性が期待できると判断した。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対する Arm/Lmf の安全性は、主に外国人患者を対象とした、4 回投与法及び 6 回投与法での臨床試験 26 試験及び前向き観察研究 1 試験の計 27 試験で評価した。非臨床試験で中枢聴覚経路の核でニューロンの変性が認められ (2.4-5.8.1 項)、モザンビークの建設現場の労働者を対象としたケースコントロール研究では、マラリアを発症せず Arm/Lmf を投与しなかった群に比べて、マラリアを発症して Arm/Lmf を投与した群の聴力 (純音閾値) が有意に低下した (Toovey and Jaimeson 2004, Toovey 2006)。このことから 27 試験のうち 2 試験 (A2412, A2417 試験) で聴性脳幹反応 (auditory brainstem response, ABR) を評価した。また、妊娠中にマラリア原虫に感染した場合、胎盤感染により胎児又は出生児に異常がみられることがある。母親も妊娠により免疫力が低下し、マラリアによる重度の貧血及び死亡のリスクが高まる。2004 年当時、アフリカのマラリア流行地ではマラリアによる貧血が、死産や早産等妊娠後の転帰を不良にする主な原因となっていた。その時点の妊娠第 1 三半期のマラリア患者に対する標準薬はキニーネ、妊娠第 2 及び第 3 三半期の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 (以下、SP) で、ACT は他に選択肢がない場合にのみ投与可とされていたが、アフリカでの SP の薬物耐性株の増加が問題となっていた。ACT は小児及び成人では高い有効性と安全性が示されていたが、妊婦に対する評価は十分行われていなかった。このため、Arm/Lmf の妊婦に対する安全性の評価が必要となり、Arm/Lmf の有効性及び安全性を SP と比較し評価する観察研究 (A2407 試験) を実施した。その他の臨床試験はいずれも標準的な安全性評価項目を評価した。

本項では、本承認申請の用法である 6 回投与法でノバルティス社 (又はチバガイギー社) が実施した 8 試験 (A025, A026, A028, A2412, A2417, A2403, B2303, A2401 試験) を中心に本剤の安全性を評価した。8 試験のうち A2417 試験を除く 7 試験は、2008 年の米国申請時に併合解析しており、本申請でも本剤の安全性データを包括的に検討するため、この併合データを用いて評価した。併合解析時に実施中であった A2417 試験は個別に安全性を評価した。なお、A2412 試験は試験を中止したため (1.2.5 項)、中止するまでに組み入れられた被験者 87 名の安全性を評価した。米国申請時の併合解析には 4 回投与法で実施した 13 試験のデータも含まれたが、この投与法は本承認申請の用法・用量とは異なるため、4 回投与法の併合データは死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、及び器官別症候群別有害事象のみを評価した。このほか、6 回投与法と 4 回投与法での安全性の比較 (A025 試験)、熱帯熱マラリアに対する免疫を持たない non-immune の患者に対する安全性 (A2401 試験)、心再分極 (QT 間隔) に対する影響 (A2101 試験)、配合錠と単剤での安全性の比較 (AB/MO2 及び A023 試験)、日本人健康被験

者での安全性（A1101 試験），及び妊娠及び出産に対する影響（前向き観察研究 A2407 試験）については，個別に試験成績を評価した。また，6 回投与法による試験ではあるが，ノバルティス社でデータセットを保有しておらず評価可能なデータが限られている BR01, A030, BD01 試験の 3 試験は，死亡及び重篤な有害事象のみを評価した。安全性評価に使用した臨床試験の一覧を Table 5-1 に示す。

これまでに日本人の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象とした臨床試験は実施していない。日本人患者に対する Arm/Lmf の安全性は，2 つのレトロスペクティブ研究の結果 [公表論文 (忽那 他 2014)，熱帯病治療薬研究班による「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 年度分担報告書 (木村 2015)] を参照した。

Arm/Lmf は本剤 (Arm/Lmf 20/120 mg 錠)，Arm/Lmf 80/480 mg 錠，及び分散錠の 3 剤型があり，1998 年以降，これまでに累計で 140 以上の国又は地域で承認された。3 剤型の市販後データは最新の定期的安全性最新報告 (periodic safety update report, PSUR) (分散錠 PSUR 5, 調査期間 2015 年 4 月 25 日～2015 年 10 月 24 日) を用いて評価した。

Table 5-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧

試験種類	用法	主な試験目的	対象	対照薬	盲検	試験番号	併合解析 ^{a)}
臨床試験	6 回投与法	有効性, 安全性	小児, 成人	実薬	非盲検	A026, A028, A2412 ^{b),c)} , A2417 ^{c)}	Yes ^{d)}
			小児	なし	非盲検	A2403	Yes
					単盲検	B2303 ^{e)}	Yes
		4 回投与法と 6 回投与法の比較	小児, 成人	なし	二重盲検	A025 ^{f)}	Yes
		Non-immune 患者の有効性, 安全性	成人	なし	非盲検	A2401 ^{g)}	Yes
		心再分極(QT 間隔)に対する影響	健康成人	実薬及びプラセボ	単盲検	A2101 ^{h)}	—
		その他 ⁱ⁾	小児, 成人	実薬	非盲検	BR01, A030, BD01	—
	4 回投与法	有効性, 安全性	小児, 成人	実薬	二重盲検	A004, A007, A014	Yes
					非盲検	A005, A008	Yes
					なし	二重盲検	A012 ^{j)}
小児			実薬	非盲検	AB/MO1	Yes	
				二重盲検	A010	Yes	
				非盲検	A003, A011	Yes	
	なし	非盲検	A009	Yes			
	配合錠と単剤との比較	小児, 成人	—	二重盲検	AB/MO2 ^{k)} , A023 ^{l)}	Yes	
単回投与	日本人での薬物動態	健康成人	なし	非盲検	A1101 (国内試験)	—	
観察研究	介入なし	妊娠及び出産に対する影響	妊婦	—	—	A2407	—

小児：15 歳未満，成人：15 歳以上

Yes：併合解析に含めた試験，—：併合解析に含めなかった試験

a) 併合解析は A025 試験を含む 6 回投与法の 7 試験，4 回投与法の 13 試験の計 20 試験を対象

b) A2412 試験は試験を中止したため，中止までに組み入れられた被験者の安全性を評価

c) A2412, A2417 試験で ABR を評価

- d) A2417 試験は併合解析に含めなかった
- e) B2303 試験は本剤と分散錠を比較した医師に対する単盲検試験
- f) A025 試験は、4 回投与法と 2 種類の 6 回投与法 (60h, 96h) を比較
- g) A2401 試験では、non-immune 患者を「生後 5 年間又は過去 5 年間にマラリア流行地域に居住せず、過去 5 年間に急性熱帯熱マラリアと診断されたことのない患者」と定義
- h) A2101 試験は安全性評価者に対する単盲検試験
- i) BR01, A030, 及び BD01 試験はノバルティス社でデータセットを保有しておらず、評価可能なデータが限られているため、「その他の臨床試験」に分類
- j) A012 試験は Arm/Lmf 20/120 mg 錠を 4 錠×4 回 (0, 8, 24, 48h), 2 錠×4 回 (0, 8, 24, 48h), 又は 4 錠×3 回 (0, 8, 24h) を比較した試験
- k) AB/MO2 試験は Arm/Lmf 20/120 mg 錠, Arm 20 mg 錠, 及び Lmf 120 mg 錠それぞれ 4 錠×4 回 (0, 8, 24, 48h) を比較した試験
- l) A023 試験は, Arm/Lmf 20/120 mg 錠及び Lmf 120 mg 錠が二重盲検, Lmf 100 mg カプセルが非盲検

5.1.2 安全性評価項目及び解析方法

本項では、本書で評価した安全性評価項目及び解析方法について示し、詳細は[\[2.7.4-1.1.2 項\]](#)に示す。

安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図、及び ABR とした。また、妊婦の患者を対象とした観察研究 (A2407 試験) に対しては、妊娠及び出産に関連する安全性評価項目を設定した。

安全性解析対象集団 (safety analysis population, SAF) は、併合データでは「同意取得後に治験薬が 1 回以上投与された被験者」、A2417 試験では「治験薬が 1 回以上投与され、治験薬投与後に安全性評価を 1 回以上受けた被験者」と定義した。併合データ及び A2417 試験は特に記載のなにかぎり、SAF を対象に評価した。ABR の評価対象集団は、A2412 試験及び A2417 試験ともに「規定の 80%以上の治験薬が投与された被験者で、ベースラインと Day 7 の ABR の III 波潜時が評価可能な被験者」(A2417 試験ではさらに「かつ聴覚毒性を有する薬剤が投与されていないランダム化された被験者」を加えた) とした。

有害事象は、併合データ及び A2417 試験で評価した。有害事象の定義は「治験薬との関連にかかわらず、治験薬投与開始後に発現又は悪化したあらゆる好ましくない徴候、症状、又は医療上の状態」とした。有害事象は、治験担当医師が、被験者の自発報告、問診、及び各種検査により情報を収集したが、併合解析した 7 試験中 3 試験 (A025, A026, A028 試験) の症例報告書は、マラリアの症状・徴候及び神経系に関する事象が印字されており、治験担当医師がチェックを入れる形式となっていた。有害事象の重症度は、軽度、中等度、高度の 3 段階で評価したが、併合解析した 7 試験中 4 試験 (A025, A026, A028, A2401) は「生命を脅かすもの」を加えた 4 段階で評価した。治験薬との関連は 2 段階 (not suspected : 関連を否定できる, suspected : 関連を否定できない) で判定した。重篤な有害事象は観察研究 (A2407 試験) を除くすべての臨床試験を対象に評価した。重篤性の定義は各試験で異なっていた[\[2.7.4-Table 1-8\]](#)。

有害事象の標準化に際し、併合解析は ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) version 10.1 を使用し、有害事象の日本語への翻訳には、MedDRA 日本語版

(MedDRA/Japanese edition, MedDRA/J) version 10.1 を使用した。A2417 試験では、有害事象の標準化は version 12.0 を使用し、日本語への翻訳には version 18.0 を使用した。

器官別又は症候群別有害事象は「QT 延長」を評価した。評価対象とした有害事象は、併合データは「QT 延長」に関連する有害事象[5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-19], A2417 試験は「トルサード ドポアント/QT 延長」(MedDRA 標準検索式, standardised MedDRA queries, SMQ) とした。有害事象は特に記載のない限り、器官別大分類 (system organ class, SOC) 別及び基本語 (preferred term, PT) 別に集計した。同一の PT を複数回発現した被験者は、各 PT で 1 名とカウントした。また、同一の SOC の中で複数の PT を発現した被験者は、SOC の合計は 1 名とカウントした。

臨床検査は併合データ及び A2417 試験で評価した。併合データは、血液学的検査及び血液生化学的検査 (好中球数, ヘモグロビン, 血小板数, 白血球数, ALT, AST, T-Bil) について、Division of Aids Table for Grading the Severity of ADULT AND PEDIATRIC Adverse Events (DAIDS 分類, 2004 年 12 月発行) [2.7.4-Table 1-9]に基づきベースライン及びベースライン後の最悪値に対してシフトテーブルを作成した。また、肝機能 (ALT, AST, T-Bil) は「ALT 又は AST が $3 \times \text{ULN}$ 以上, かつ T-Bil が $2 \times \text{ULN}$ 以上に増加」に該当した被験者を集計した。腎機能は CCr 値 (計算式: [2.7.4-Table 1-10]) に基づく腎機能分類別[2.7.4-Table 1-11]に評価期間 (ベースライン, Day 2~4, Day 5~12, Day 13~26, Day 27~40, Day 41 以降) ごとにシフトテーブルを作成した。A2417 試験は血液学的検査 (ヘモグロビン, 白血球数, 好中球数) について、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTC) version 3.0 に基づき、ベースライン及びベースライン後の評価時点 (Day 3, 7, 14, 28, 42) ごとにシフトテーブルを作成した。「臨床的に注目すべき異常値」は、DAIDS 分類では「ベースライン後に Grade 3 以上の異常値が新たに発現又は Grade 3 以上に悪化した場合」、NCI CTC では「Grade 3 以上の異常値」と定義した。

バイタルサインは併合データ及び A2417 試験で評価した。収縮期血圧, 拡張期血圧, 及び脈拍数を評価し、「臨床的に注目すべき異常値の基準」(併合データは[2.7.4-Table 1-12], A2417 試験は[2.7.4-Table 1-13]) に該当した被験者の割合を算出した。

心電図は、A2101 試験, 併合データで評価した。A2101 試験で心再分極 (QT 間隔) に対する影響を検討した。本試験では「非抗不整脈薬における QT / QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価」(ICH E14) に従って主要評価項目を「QTcF のベースラインからの変化量」とし、Arm/Lmf 群とプラセボ群を比較した。「QTcF のベースラインからの平均変化量の群間差 (Arm/Lmf - プラセボ) の両側 90%信頼区間の上限值がすべての評価時点で 10 ms 未満である」ことを、片側 2 標本 t 検定 ($\alpha = 5\%$) を用いて評価した。併合データは、QTcF 間隔がベースラインに比べて 60 ms 超延長又はベースライン後の QTcF 間隔が 500 ms 超に延長した被験者の割合を評価した。併合解析した 7 試験のうち、心電図を測定した 6 試験 (A2412 試験は除く) の心電図の評価時点, 評価回数は試験によって異なっていた。なお、A2412 試験では治験実

施計画書で心電図の測定を規定していなかった。QTcF 間隔は Fridericia 補正法 ($QTcF = QT/RR1/3$) , QTcB 間隔は Bazett 補正法 ($QTcB = QT/RR0.5$) により算出した。

ABR は、A2412 及び A2417 試験で評価した。いずれの試験も主要評価項目は「ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超となった被験者の割合」とし、Day 7 (168h) の「この割合が Arm/Lmf 群で 15%以下である」という帰無仮説に対して、単一の割合に関する片側正確検定を用いて有意水準 5%で評価した。

日本人健康被験者に対する安全性は A1101 試験で評価し、有害事象及び心電図を評価した。

妊娠及び出産に対する影響は、A2407 試験で評価し、周産期死亡率（死産又は生後 7 日以内に死亡した新生児の割合）を主要評価項目とした。

5.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

5.1.3.1 安全性データの併合

2008 年の米国申請時に安全性データを包括的に検討するため、1993 年から 2007 年までにノバルティス社又はチバガイギー社（現ノバルティス社）が実施した 6 回投与方法及び 4 回投与方法による計 20 試験（Table 5-1）を年齢別で併合解析した。なお、20 試験には単盲検、非盲検の試験が含まれた。

本剤の 1 回あたりの投与量は体重 35 kg 以上が 4 錠、35 kg 未満（又は以下）の被験者は体重別に用量調節し、1~3 錠を投与することとなっている。併合解析した 6 回投与方法の試験に組み入れられた被験者（1533 名、体重欠測 3 名を含む）のうち、体重 35 kg 未満の被験者（823 名）の 99.0%（815 名）が 12 歳以下、体重 35 kg 以上の被験者（707 名）の 99.3%（702 名）が 13 歳以上であった。このため、年齢を 13 歳以上と 12 歳以下に分けることは妥当であると考えた。

併合解析に含めた試験数及び被験者数の合計を Table 5-2 に、併合解析の詳細は[2.7.4-Table 1-16, Table 1-17]に示す。また、併合解析した 6 回投与方法の試験での 1 回あたりの投与錠数を用語の定義一覧に示す。

Table 5-2 併合解析に含めた試験数及び被験者数

	13 歳以上			12 歳以下			合計
	4 回投与	6 回投与	合計	4 回投与	6 回投与	全 6 回投与 ^{a)}	
試験数	10 ^{b)}	5 ^{c)}	14 ^{c)}	6	5	5	10
被験者数	1098 ^{b)}	713 ^{d)}	1811 ^{d)}	521	820	1267	1788

比較対照試験はランダム化されたすべての被験者数、非対照試験は組み入れられたすべての被験者数を集計した（AB/M01 試験は治験薬が投与された被験者）

a) B2303 試験で本剤及び分散錠が投与された。6 回投与には本剤が投与された被験者数、全 6 回投与には本剤と分散錠が投与された被験者数の合計を示す

b) A012 試験には Arm/Lmf 20/120 mg 錠の 4 錠 × 4 回、2 錠 × 4 回、又は 4 錠 × 3 回が投与され、いずれの結果も併合解析に含めた

c) A025 試験は 4 回投与方法と 6 回投与方法を比較した試験である。また、6 回投与方法には 60h、96h と 2 種類の投与方法があり、いずれも 6 回投与として集計した

d) A2412 試験の 1 名は治験薬未服用のため、SAF から除外した

5.1.3.2 部分集団及び特別な患者集団

部分集団は、併合データを対象に性別、年齢 [高齢者 (65 歳以上)、乳幼児 (1 ヶ月超 2 歳以下)]、人種 (13 歳以上のデータを評価)、体重 (12 歳以下のデータを評価)、肝機能、腎機能別に有害事象を評価した。特別な患者集団として、non-immune の患者 (A2401 試験)、日本人健康被験者 (A1101 試験) を評価した。

5.1.4 安全性データの提示

本書で評価した安全性評価項目を Table 5-3 に示す。

Table 5-3 本書で評価した安全性評価項目

	併合データ ^{a)}		A2417 ^{b)}	A2101 ^{c)}	A1101 ^{d)}	BR01 ^{e)} A030 ^{e)} BD01 ^{e)}	A2407 ^{f)}
	6 回投与法	4 回投与法					
曝露状況	○	—	○	—	—	—	—
人口統計学的データ	○	—	○	—	—	—	—
有害事象							
有害事象	○	—	○	—	○	—	—
副作用	○	—	○	—	○	—	—
重症度別	○	—	○	—	○	—	—
配合錠と単剤との比較	—	AB/MO2 A023	—	—	—	—	—
用法の比較	A025	—	—	—	—	—	—
発現時期別	○	—	—	—	—	—	—
死亡	○	○	○	○	○	○	—
重篤な有害事象	○	○	○	○	○	○	—
重要な有害事象 (投与中止に至った有害事象)	○	○	○	—	○	—	—
器官別・症候群別有害事象	○	○	○	—	—	—	—
臨床検査	○	—	○	—	—	—	—
バイタルサイン	○	—	○	—	—	—	—
心電図	○	—	○	○	○	—	—
聴性脳幹反応 (ABR)	A2412	—	○	—	—	—	—
特別な患者集団における安全性							
ベースライン別 ^{g)}	○	—	—	—	—	—	—
Non-immune 患者	A2401	—	—	—	—	—	—
日本人健康被験者	—	—	—	—	○	—	—
妊娠及び出産に対する影響	—	—	—	—	—	—	○

a) 併合解析には、6 回投与法の 7 試験 (A025, A026, A028, A2412, A2403, B2303, A2401 試験)、4 回投与法の 13 試験 (AB/MO1, AB/MO2, A004, A005, A007, A008, A012, A014, A023, A003, A009, A010, A011 試験) の計 20 試験を含めた

b) A2417 試験は 6 回投与法により、アトバコン/プログアニル、MAS を対照とした非盲検試験

c) A2101 試験は、健康成人被験者を対象に心再分極 (QT 間隔) に対する影響を検討した単盲検 (安全性評価者)、6 回投与法による試験

d) A1101 試験は、日本人健康成人男子を対象に、Arm/Lmf 20/120 mg 錠を単回投与し、薬物動態を評価した非盲検試験

e) BR01, A030, BD01 試験は 6 回投与法による試験

f) A2407 試験は、妊婦の患者を対象とした前向き観察研究

g) ベースライン別部分集団は、性別、年齢、体重、人種、肝機能、腎機能別に評価した

5.2 被験者の内訳

本項以降では、併合データ（6回投与群）及び A2417 試験の結果を示す。

併合データ

13 歳以上で、6 回投与群にランダム化された、又は組み入れられた被験者は 713 名で、このうち 596 名（83.6%）が試験を完了した。最も多かった中止理由は追跡不能（10.2%）であり、次いで効果不十分（3.8%）であった。713 名のうち、治験薬を投与されなかった 1 名を除く 712 名が SAF に含まれた。

12 歳以下で、6 回投与群にランダム化された、又は組み入れられた被験者は 820 名で、このうち 739 名（90.1%）が試験を完了した。最も多かった中止理由は有害事象（5.0%）であり、次いで追跡不能（2.6%）であった。820 名全員が SAF に含まれた。

A2417 試験

265 名が組み入れられ、Arm/Lmf 群（159 名）、アトバコン／プログアニル群（53 名）、MAS 群（53 名）にランダム化された。このうち 4 名（Arm/Lmf 群：2 名、アトバコン／プログアニル群：1 名、MAS 群：1 名）が試験を中止した。中止した理由は追跡不能（Arm/Lmf 群 2 名、アトバコン／プログアニル群：1 名）及び臨床検査以外の検査値の異常（MAS 群：1 名）であった。265 名全員が SAF に含まれた。

5.3 曝露状況

併合データ

13 歳以上の 6 回投与群（SAF：712 名）で、ほとんどの被験者（97.2%）が 6 回すべての投与を完了した。6 回投与群の Arm/Lmf の総投与量の中央値（範囲）は 480.0/2880.0 mg（80.0/480.0～480.0/2880.0 mg）であり、Arm/Lmf 20/120 mg 錠を 1 回あたり 4 錠、6 回投与したときに相当する投与量であった。

12 歳以下の 6 回投与群（SAF：820 名）で、ほとんどの被験者（97.3%）が 6 回すべての投与を完了した。Arm/Lmf の総投与量の中央値（範囲）は 120.0/720.0 mg（20.0/120.0～480.0/2880.0 mg）であり、Arm/Lmf 20/120 mg 錠を 1 回あたり 1 錠、6 回投与したときに相当する投与量であった。これは体重区分で 1 回あたり 1 錠を投与する 15 kg 未満の投与量に相当し、この区分に該当する被験者が 12 歳以下の半数以上（547/820 名）を占めた。

A2417 試験

SAF（265 名）全員が治験薬の投与を完了し、Arm/Lmf 群、アトバコン／プログアニル群、MAS 群ともに、全被験者がそれぞれ規定した投与回数すべての投与を完了した。Arm/Lmf の総

投与量の中央値（範囲）は、480.0/2880.0 mg（360/2160～480/2880 mg）であり、Arm/Lmf 20/120 mg 錠を1回あたり4錠、6回投与したときに相当する投与量であった。

5.4 人口統計学的特性及びその他の特性

併合データ

ランダム化された又は試験に組み入れられた被験者に対する人口統計学的特性及びその他の特性を示す。

13歳以上の6回投与群（713名）では、男女比は7:3と男性が多かった。平均年齢は29.5歳（範囲13～71歳）で、65歳以上の被験者が3名含まれた。人種の情報は7割の被験者で収集されておらず、収集された3割の被験者はタイで実施したA2412試験（すべてOriental）、欧州及びコロンビアで実施したA2401試験（Caucasian, Black, Otherのいずれか）の被験者であった。最も多かった人種はCaucasian（11.2%）で、次いでOriental（7.4%）であった。平均体重は55.6 kg（範囲30～119 kg）で、ほとんど（98.5%）の被験者が35 kg以上であった。ベースライン時の無性原虫数の中央値（範囲）は5455（0～464880）/μLであり、ばらつきが大きかった。ベースライン時の体温の中央値（範囲）は37.7°C（35.1°C～41.5°C）であり、約4割の被験者が37.5°C未満であった。

12歳以下の6回投与群（820名）では、男女比はほぼ1:1であった。平均年齢は3.9歳（範囲0.2～12.7歳）であり、820名のうち半数が1ヵ月超2歳以下の被験者であった。人種は約9割がBlackであった。平均体重は13.7 kg（範囲5～40 kg）で、体重区分別では、10 kg以上15 kg未満（37.7%）が最も多く、次いで5 kg以上10 kg未満（29.0%）、15 kg以上25 kg未満（26.5%）であり、35 kg以上の被験者が0.6%（5/820名）含まれた。ベースライン時の無性原虫数の中央値（範囲）は24013（290～628571）/μLであり、ばらつきが大きかった。ベースライン時の体温の中央値（範囲）は38.1°C（35.6°C～41.1°C）であり、約2割の被験者が37.5°C未満であった。

A2417 試験

SAFの人口統計学的特性及びその他の特性にArm/Lmf群、アトバコン/プログアニル群、及びMAS群の間で大きな違いはみられなかった。全体（265名）の性別は男性が約6割と多く、平均年齢は25.4歳（範囲12～56歳）であった。人種は約8割がBlackで、平均体重は62.8 kg（範囲30～110 kg）であった。ベースライン時の無性原虫数の中央値（範囲）は3950（1008～44744）/μLであり、ばらつきが大きかった。ベースライン時の体温の中央値（範囲）は37.7°C（36.0°C～40.0°C）であり、約1割の被験者が37.5°C未満であった。

5.5 有害事象

5.5.1 比較的よくみられる有害事象

5.5.1.1 併合データ

13 歳以上

6 回投与群の有害事象発現率は 86.7% (617/712 名) , 治験薬との関連が否定できない有害事象 (副作用) の発現率は 17.4% (124/712 名) であった。多くみられた PT 別有害事象 (発現率 30% 以上) は、頭痛, 食欲不振, 浮動性めまい, 無力症, 関節痛, 筋痛であった (Table 5-4)。

発現した有害事象の重症度は、ほとんどが軽度又は中等度であり, 高度の有害事象発現率は 4.6% (33/712 名) で, 生命を脅かす有害事象の発現率は 0.1% (昏睡 1 名) であった。2 名以上にみられた高度の有害事象は発熱 (15 名, 2.1%), 脾腫 (8 名, 1.1%), 頭痛 (3 名, 0.4%), 及び熱帯熱マラリア原虫感染 (2 名, 0.3%) であった。

Table 5-4 有害事象発現被験者数及び発現率 (発現率 30%以上の PT) (併合解析, 13 歳以上, SAF)

SOC PT		6 回投与 N = 712 n (%)
Any primary system organ class	合計	617 (86.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	85 (11.9)
Cardiac disorders	心臓障害	139 (19.5)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	29 (4.1)
Endocrine disorders	内分泌障害	1 (0.1)
Eye disorders	眼障害	2 (0.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	299 (42.0)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	442 (62.1)
Asthenia	無力症	279 (39.2)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	78 (11.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	108 (15.2)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害, 中毒および処置合併症	1 (0.1)
Investigations	臨床検査	17 (2.4)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	303 (42.6)
Anorexia	食欲不振	297 (41.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	278 (39.0)
Arthralgia	関節痛	244 (34.3)
Myalgia	筋痛	229 (32.2)
Nervous system disorders	神経系障害	433 (60.8)
Headache	頭痛	407 (57.2)
Dizziness	浮動性めまい	289 (40.6)

SOC PT		6回投与 N = 712 n (%)
Psychiatric disorders	精神障害	193 (27.1)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	7 (1.0)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	54 (7.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	53 (7.4)
Vascular disorders	血管障害	6 (0.8)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-3

SOCは6回投与群で発現したすべてのSOCとその発現被験者数及び発現率を表示

12歳以下

6回投与群の有害事象発現率は73.2% (600/820名), 副作用発現率は17.8% (146/820名)であった。多くみられたPT別有害事象(発現率10%以上)は, 発熱, 咳嗽, 嘔吐, 熱帯熱マラリア原虫感染, 食欲不振, 貧血, 脾腫, 頭痛であった (Table 5-5)。

発現した有害事象の重症度は, ほとんどが軽度又は中等度であり, 高度の有害事象発現率は6.8% (56/820名)で, 生命を脅かす有害事象の発現はなかった。2名以上にみられた高度の有害事象は発熱 (25名, 3.0%), 脾腫 (12名, 1.5%), 熱帯熱マラリア原虫感染 (6名, 0.7%), 貧血 (4名, 0.5%), 嚥下障害 (2名, 0.2%), 肝腫大 (2名, 0.2%), 及び咳嗽 (2名, 0.2%)であった。

Table 5-5 有害事象発現被験者数及び発現率 (発現率10%以上のPT) (併合解析, 12歳以下, SAF)

SOC PT		6回投与 N = 820 n (%)
Any primary system organ class	合計	600 (73.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	181 (22.1)
Anaemia	貧血	100 (12.2)
Splenomegaly	脾腫	88 (10.7)
Cardiac disorders	心臓障害	9 (1.1)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6 (0.7)
Eye disorders	眼障害	14 (1.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	248 (30.2)
Vomiting	嘔吐	147 (17.9)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	243 (29.6)
Pyrexia	発熱	198 (24.1)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	59 (7.2)
Immune system disorders	免疫系障害	1 (0.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	310 (37.8)

SOC PT		6回投与 N = 820 n (%)
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	136 (16.6)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害, 中毒および処置合併症	6 (0.7)
Investigations	臨床検査	56 (6.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	111 (13.5)
Anorexia	食欲不振	110 (13.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	21 (2.6)
Nervous system disorders	神経系障害	109 (13.3)
Headache	頭痛	87 (10.6)
Psychiatric disorders	精神障害	42 (5.1)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (0.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器, 胸郭および縦隔障害	203 (24.8)
Cough	咳嗽	193 (23.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	44 (5.4)
Vascular disorders	血管障害	4 (0.5)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-4

SOCは6回投与群で発現したすべてのSOCとその発現被験者数及び発現率を表示

5.5.1.2 A2417 試験

有害事象発現率は, Arm/Lmf 群で 28.9% (46/159 名), アトバコン/プログアニル群で 47.2% (25/53 名), MAS 群で 67.9% (36/53 名) であった。副作用発現率は Arm/Lmf 群で 3.1% (5/159 名), アトバコン/プログアニル群で 11.3% (6/53 名), MAS 群で 28.3% (15/53 名) であり, 有害事象及び副作用ともに Arm/Lmf 群の発現率は対照薬群に比べて低かった。

Arm/Lmf 群で発現率が最も高かった有害事象は浮動性めまい (Arm/Lmf 群 5.7%, アトバコン/プログアニル群 9.4%, MAS 群 26.4%, 以下同順) で, 次いで発熱 (3.8%, 7.5%, 3.8%), 貧血 (3.8%, 1.9%, 3.8%) であった。いずれの事象も Arm/Lmf 群の発現率は対照薬群と比べて低いか同程度であった (Table 5-6)。

高度の有害事象は MAS 群で急性呼吸窮迫症候群が 1 名にみられたが, Arm/Lmf 群で発現した有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。

Table 5-6 有害事象発現被験者数及び発現率 (いずれかの投与群で 2 名以上に発現) (A2417 試験, SAF)

SOC PT		アトバコン/ プログアニル		
		Arm/Lmf N = 159 n (%)	プログアニル N = 53 n (%)	MAS N = 53 n (%)
Any primary system organ class	合計	46 (28.9)	25 (47.2)	36 (67.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6 (3.8)	1 (1.9)	3 (5.7)
Anaemia	貧血	6 (3.8)	1 (1.9)	2 (3.8)
Cardiac disorders	心臓障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)

SOC PT		Arm/Lmf	アトバコン/ プログアニル	MAS
		N = 159 n (%)	N = 53 n (%)	N = 53 n (%)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	12 (7.5)	12 (22.6)	19 (35.8)
Abdominal pain	腹痛	3 (1.9)	2 (3.8)	4 (7.5)
Diarrhoea	下痢	3 (1.9)	2 (3.8)	7 (13.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (1.3)	1 (1.9)	2 (3.8)
Nausea	悪心	2 (1.3)	1 (1.9)	2 (3.8)
Toothache	歯痛	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	2 (1.3)	9 (17.0)	15 (28.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	7 (4.4)	4 (7.5)	2 (3.8)
Pyrexia	発熱	6 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.8)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	12 (7.5)	6 (11.3)	5 (9.4)
Parasitic gastroenteritis	寄生虫性胃腸炎	2 (1.3)	1 (1.9)	1 (1.9)
Respiratory tract infection viral	ウイルス性気道感染	2 (1.3)	1 (1.9)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (3.8)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (3.8)
Nervous system disorders	神経系障害	13 (8.2)	11 (20.8)	19 (35.8)
Dizziness	浮動性めまい	9 (5.7)	5 (9.4)	14 (26.4)
Headache	頭痛	5 (3.1)	7 (13.2)	7 (13.2)
Psychiatric disorders	精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.4)
Anxiety	不安	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.5)
Mood swings	気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.8)
Cough	咳嗽	3 (1.9)	1 (1.9)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (3.8)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (3.8)

Source: 5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 10.1-1

SOC はいずれかの投与群で発現したすべての SOC とその発現被験者数及び発現率を表示

まとめ

併合データ及び A2417 試験で最もよくみられた事象は頭痛、浮動性めまい、発熱、食欲不振、貧血、脾腫等で、いずれもマラリア又は熱性疾患による徴候又は症状と関連するものであった。A2417 試験は非盲検試験ではあるが、Arm/Lmf 群の有害事象発現率はアトバコン/プログアニル群及び MAS 群に比べて低く、Arm/Lmf 群で多くみられた有害事象の各発現率は対照薬群に比べて低いか同程度であった。

併合データでは、13 歳以上と 12 歳以下で、有害事象の発現内容及び重症度に大きな違いはみられなかったが、各有害事象の発現率は 13 歳以上が 12 歳以下に比べて高かった。これは、年齢により有害事象を報告する能力に差があったためと考えられた。熱帯熱マラリア原虫感染 (13 歳

以上：2.0%，12歳以下：16.6%）及び咳嗽（13歳以上：5.3%，12歳以下：23.5%）は，13歳以上に比べて12歳以下で発現率が10%以上高かった。熱帯熱マラリア原虫感染は，13歳以上を対象とした試験が中国やタイ，欧州等，熱帯熱マラリアの流行が低度若しくは非流行地域で実施したのに対し，12歳以下のほとんど（762/820名）は熱帯熱マラリアの高度流行地域であるアフリカで実施された試験の被験者であり，12歳以下の被験者は13歳以上の被験者に比べて熱帯熱マラリア感染へのリスクが高かったことが影響していると考えられる。咳嗽の発現率が年齢別で違いがみられた原因は不明であるものの，12歳以下の発現率が試験期間（Day 1～29）を通してほぼ一定（3.7%～7.5%）であり，Day 30以降（8.9%）も変わらなかったことから（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-10），原疾患及び治験薬との関連性は低いと考える。

5.5.1.3 用法，投与期間，又はその他の因子との関係

配合錠と各単剤との比較

Arm/Lmf 20/120 mg 錠と Arm 及び Lmf の各単剤を4回投与したときの安全性を AB/MO2 試験（Arm/Lmf 20/120 mg 錠，Arm 20 mg 錠，Lmf 120 mg 錠，二重盲検）及び A023 試験（Arm/Lmf 20/120 mg 錠及び Lmf 120 mg 錠は二重盲検，Lmf 100 mg カプセルは非盲検）で評価した。

AB/MO2 試験では Arm/Lmf 群（53名）及び Arm 群（52名）で有害事象の発現はなく，Lmf 群（52名）で1名に下痢及びメレナが発現した。

A023 試験の有害事象発現率は，Arm/Lmf 群で13.5%（7/52名），Lmf の錠剤群が17.6%（9/51名），カプセル剤群が18.0%（9/50名）であり，投与群間で発現率に大きな違いはなかった。Arm/Lmf 群では，無食欲，腹痛，及び頭痛が各2名に発現し，それ以外はすべて1名に発現した。Arm/Lmf 群で発現した有害事象の重症度はすべて軽度であった。Arm/Lmf 群で発現した有害事象の内容及び重症度は Lmf 錠剤群及びカプセル剤群と大きな違いはなかった。

4回投与法と6回投与法の比較

A025 試験では，2歳以上の熱帯熱マラリア患者を対象に，Arm/Lmf 20/120 mg 錠を4回投与法，6回(60h)投与法，又は6回(96h)投与法で投与したときの安全性を二重盲検化して比較した。

有害事象発現率は4回投与群で70.0%（84/120名），6回(60h)投与群で71.2%（84/118名），6回(96h)投与群で68.6%（83/121名）であり，発現率は投与群間で同程度であった。

6回(60h)投与群で，最も多く発現した事象は頭痛であり，次いで浮動性めまい，食欲不振，寄生虫感染，無力症，筋肉痛であった。いずれも投与群間で発現率に大きな違いはなかった。

重症度が高度又は生命を脅かすと判定された有害事象は，4回投与法の各1名に発現した。高度な有害事象は嘔吐，生命を脅かすと判定された有害事象は寄生虫感染であった（5.3.5.1-1-A025 試験-Table 9.1-4）。死亡が4回投与群の2名（銃創，労働災害が各1名）で報告され，死亡以外の重篤な有害事象は4回投与群で2名（慢性肝炎，臨床検査異常，熱帯熱マラリア原虫感染が各

1名), 6回(96h)投与群で1名(腸チフス熱)に報告された。死亡及び重篤な有害事象はいずれも治験薬との関連は否定された(5.5.2.2項)。

発現時期別の検討

併合データの6回投与群で発現した有害事象を発現時期別に評価した。併合解析に含めた試験の治験薬投与期間は, A025試験の6回(96h)投与群(Day 1~4)以外は, ほとんどの被験者がDay 1~3であった。

13歳以上及び12歳以下のいずれの集団も, 有害事象発現率は治験薬投与期間中であるDay 1~3が最も高かった(13歳以上: 78.1%, 12歳以下: 46.5%, 以下同順)。13歳以上では, Day 4以降(15.8%~30.4%)の発現率はDay 1~3に比べて低下した。12歳以下では, Day 4以降の発現率はDay 1~3に比べて低下したが, Day 16以降は増加する傾向がみられた(Day 4~8: 34.1%, Day 9~15: 17.8%, Day 16~29: 27.9%, Day 30以降: 32.1%)。

事象別では, 13歳以上及び12歳以下のいずれの集団も, 熱帯熱マラリア原虫感染及びマラリアはDay 1~3での発現はなかったが, Day 16以降に発現率が高くなる傾向がみられた。これら以外のほとんどの有害事象は, Day 1~3での発現率が最も高くその後は低下するか, 若しくはDay 1から試験期間を通じてほぼ一定に推移するかのいずれかであった(5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-9, Table 5.2-10)。

5.5.2 死亡, その他の重篤あるいは重要な有害事象

死亡及び重篤な有害事象は, 観察研究(A2407試験)を除くすべての試験で, 用法又は剤型を問わずArm/Lmfが投与されたすべての被験者を対象に評価した。また, 重要な有害事象として投与中止に至った有害事象を, 併合データ, A2417試験, 及びA1101試験で, 用法又は剤型を問わずArm/Lmfが投与されたすべての被験者を対象に評価した。死亡, 重篤な有害事象な有害事象, 投与中止に至った有害事象の発現被験者数をTable 5-7に示す。

Table 5-7 Arm/Lmfを投与された被験者で発現した死亡, 重篤, 又は投与中止に至った有害事象の発現被験者数

	併合データ				心再分極に対する影響 A2417試験 N = 159	日本人健康被験者 A1101試験 N = 12	その他の臨床試験 BR01, A030, BD01試験 N = 176 ^{b)}
	13歳以上		12歳以下				
	4回投与 N = 1098	6回投与 N = 712	4回投与 N = 521	全6回投与 ^{a)} N = 1267	A2101試験 N = 42		
死亡	3	0	0	4	0	0	0
重篤な有害事象	6	9	7	17	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0 ^{c)}	0	21	0	—	—

a) 本剤及び分散錠を6回投与した被験者の合計

b) BR01試験: 28名, A030試験: 45名, BD01試験: 103名

c) 投与中止に至った有害事象の集計には含まれなかったが, A2401試験の1名が初回投与後に軽度の腹痛及び下痢により治験薬の投与を中止した。いずれも投与中止以外の処置は要することなく消失した。

5.5.2.1 死亡

併合データで、13歳以上の6回投与群（712名）で死亡した被験者はいなかった。4回投与群で3名が死亡したが、死因は銃創が2名、労働災害が1名で、いずれもArm/Lmfとの関連は否定された。12歳以下の全6回投与群（本剤及び分散錠の合計1267名）で4名（本剤2名、分散錠2名）が死亡した。死因は胃腸炎（本剤）、熱帯熱マラリア原虫感染（本剤）、出血（分散錠）、感染（分散錠）が各1名であり、いずれもArm/Lmfとの関連は否定された。4回投与群で死亡した被験者はいなかった。

併合解析に含めなかった試験（A2417, A2101, A1101, BR01, A030, BD01 試験）で死亡の報告はなかった。

5.5.2.2 その他の重篤な有害事象

併合データで、13歳以上の重篤な有害事象の発現率（及び発現件数）は、6回投与群が1.3%（9/712名、22件）であり、4回投与群が0.5%（6/1098名、7件）であった。両投与群で合わせて2名以上に発現した重篤な有害事象は、熱帯熱マラリア原虫感染（6回投与群：2名、4回投与群：3名）であり、その他の事象はいずれも1名での発現であった。

6回投与群で発現した重篤な有害事象22件のうち、熱帯熱マラリア原虫感染及び心電図異常T波の各1件は最終観察時点で継続中であったが、残りの事象はいずれも消失した。処置に関するデータが得られた被験者では治験薬の減量又は休薬、投与中止に至った事象はなかった。治験薬との関連を否定できない事象は7件あり、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が各1件であった。治験薬との関連が不明と判断された事象は2件あり、腹痛及び心電図異常T波が各1件であった。

4回投与群で発現した重篤な有害事象7件のうち貧血及びウイルス性肝炎の各1件は最終観察時点で継続中であったが、残りの事象はいずれも消失した。治験薬の減量又は休薬、投与中止の有無は、7件すべての事象に対して不明であった。治験薬との関連を否定できない事象は貧血及び熱帯熱マラリア原虫感染の各1件であった。治験薬との関連が不明と判断された事象はなかった（Table 5-8）。

Table 5-8 重篤な有害事象の一覧（併合解析，13歳以上，SAF）

試験	群	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	事象 (PT)	発現日 (Day) ^{a)}	持続期間 (Day) ^{a)}	重症度 ^{b)}	治験薬との 関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
A014	4回投与	FRA/0002/00086	35/M/BI	貧血	15	-	高度	Susp	NA
	4回投与	FRA/0002/00096	37/M/Ca	熱帯熱マラリア原虫感染	21	4	高度	Susp	NA
	4回投与	FRA/0003/00078	49/M/Ca	ウイルス性肝炎	29	-	高度	Not susp	NA
	4回投与	NLD/0001/00122	25/F/Ca	熱帯熱マラリア原虫感染	19	3	高度	Not susp	NA
A025	4回投与	THA/0001/00021	20/M/NC	慢性肝炎	29	12	軽度	Not susp	NA
	4回投与	THA/0001/00046	28/M/NC	臨床検査異常	1	30	高度	Not susp	NA
				熱帯熱マラリア原虫感染	2	29	Life	Not susp	NA

試験群	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	事象 (PT)	発現日 (Day) ^{a)}	持続期間 (Day) ^{a)}	重症度 ^{b)}	治験薬との 関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	
A025	6回投与	THA/0001/00041	20/M/NC	腸チフス熱	8	12	中等度	Not susp	NA
A026	6回投与	THA/0002/00259	17/M/NC	昏睡	14	11	Life	Not susp	NA
A028	6回投与	THA/0001/00292	28/M/NC	呼吸困難	2	3	高度	Not susp	NA
				水分過負荷	2	4	高度	Not susp	NA
A2401	6回投与	CHE/0002/00011	30/M/Ot	血尿	1	5	軽度	Not susp	5
				倦怠感	1	8	軽度	Not susp	5
				腹痛	2	38	中等度	Unknown	5
				肝機能検査異常	4	23	中等度	Susp	5
				血小板減少症	4	5	中等度	Not susp	5
	6回投与	CHE/0004/00007	55/F/Ca	疾患進行	2	6	高度	Susp	3,5
				血中ビリルビン増加	2	6	中等度	Susp	5
				トランスアミナーゼ上昇	2	6	中等度	Susp	5
				精神的機能障害	2	3	中等度	Susp	5
				嘔吐	2	2	中等度	Susp	5
	6回投与	DEU/0013/00022	55/M/Bl	心内膜炎	3	41	中等度	Not susp	3,5
	6回投与	DEU/0015/00002	62/F/Ca	悪寒	23	5	中等度	Not susp	5
				発熱	23	5	中等度	Not susp	5
				頭痛	23	5	中等度	Not susp	5
				熱帯熱マラリア原虫感染	23	-	高度	Not susp	5
	6回投与	DEU/0015/00003	37/F/Ca	肝細胞障害	8	9	中等度	Not susp	5
	6回投与	NLD/0061/00001	54/M/Ca	熱帯熱マラリア原虫感染	21	9	高度	Susp	3,5
				心電図異常 T波	22	-	高度	Unknown	0

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Listing 5.2-3

被験者番号: CHE = スイス, DEU = ドイツ, FRA = フランス, IND = インド, NLD = オランダ, THA = タイ

性別: F = 女性, M = 男性

人種: Bl = Black, Ca = Caucasian, Ot = Other, NC = 不明

a) 投与開始日を Day 1 とした。持続期間の「-」は有害事象が継続中であることを示す

b) Life = 生命を脅かすもの

c) Not susp = 関連を否定できる, Susp = 関連を否定できない

d) 0 = 処置なし, 1 = 治験薬の減量又は休薬, 2 = 治験薬の投与中止, 3 = 薬物治療あり, 4 = 薬物以外の治療あり, 5 = 入院, NA = データなし (処置を収集しなかった試験)

12 歳以下の重篤な有害事象の発現率 (及び発現件数) は, 6 回投与群が 1.2% (10/820 名, 16 件) であり, 分散錠 6 回投与群が 1.6% (7/447 名, 14 件), 4 回投与群が 1.3% (7/521 名, 7 件) であった。これらの投与群で合わせて 2 名以上に発現した重篤な有害事象は, 熱帯熱マラリア原虫感染 (6 回投与群 5 名, 分散錠 6 回投与群 2 名, 4 回投与群 0 名, 以下同順), 貧血 (1 名, 1 名, 3 名), 痙攣 (2 名, 1 名, 0 名), 嘔吐 (0 名, 1 名, 1 名), 発熱 (1 名, 1 名, 0 名), 肺炎 (1 名, 0 名, 1 名) であり, その他の事象はいずれも 1 名での発現であった。

6 回投与群で発現した重篤な有害事象 16 件のうち, 胃腸炎 (被験者番号 NGA/0002/00204) 及び熱帯熱マラリア原虫感染 (被験者番号 TZA/0301/00203) は死亡に至った。いずれの事象も治験薬の関連は否定された (5.5.2.1 項)。このほか, 熱帯熱マラリア原虫感染の 2 件, ウイルス性肝炎及び痙攣の各 1 件は最終観察時点で継続中であったが, 残りの事象はいずれも消失した。蕁麻疹

疹 1 件は治験薬の投与中止に至り、治験薬との関連を否定できないと判断されたが、その他の事象はいずれも治験薬との関連を否定された。治験薬の減量又は休薬を要した事象はなかった。

分散錠 6 回投与群で発現した重篤な有害事象 14 件のうち、出血（被験者番号 BEN/0801/00047）及び感染（被験者番号 MLI/0601/00203）は死亡に至った。いずれの事象も治験薬との関連は否定された（5.5.2.1 項）。脱水、下痢、経口摂取減少、及び嘔吐の各 1 件は最終観察時点で継続中であったが、その他の事象はいずれも消失した。熱帯熱マラリア原虫感染 2 件、下気道感染、鉄欠乏性貧血、及び貧血の各 1 件は、治験薬の投与中止に至ったが、治験薬の減量又は休薬を要した事象はなかった。治験薬との関連を否定できない又は関連が不明と判断された事象はなかった。

4 回投与群で発現した重篤な有害事象 7 件のうち、気管支肺炎及び貧血の各 1 件は最終観察時点で継続中であったが、それ以外の 5 件はいずれも消失した。処置に関するデータは 7 件とも収集されていない。貧血 2 件が治験薬との関連を否定できないと判断されたが、その他の事象は、いずれも治験薬との関連を否定された（Table 5-9）。

Table 5-9 重篤な有害事象の一覧（併合解析，12 歳以下，SAF）

試験 群	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	事象 (PT)	発現日 (Day) ^{a)}	持続 期間 (Day) ^{a)}	重症度 ^{b)}	治験薬と の関連 ^{c)}	処置 ^{d)}	
A009	4 回投与	GMB/0001/00071	2/F/NC	貧血	15	3	高度	Not susp	NA
A010	4 回投与	GMB/0001/00011	1/M/NC	結膜炎	2	14	高度	Not susp	NA
		GMB/0001/00157	3/F/NC	嘔吐	1	3	高度	Not susp	NA
A011	4 回投与	TZA/0001/00053	1/F/NC	気管支肺炎	29	-	中等度	Not susp	NA
		TZA/0001/00064	1/M/NC	貧血	4	-	Life	Susp	NA
		TZA/0001/00075	1/M/NC	肺炎	17	14	中等度	Not susp	NA
		TZA/0001/00090	3/M/NC	貧血	4	12	Life	Susp	NA
A2403	6 回投与	KEN/0001/00145	0/F/BI	痙攣	28	1	中等度	Not susp	5
				熱帯熱マラリア原虫感染	28	-	高度	Not susp	3
		KEN/0001/00149	1/M/BI	ウイルス性肝炎	2	-	高度	Not susp	3,5
		KEN/0001/00222	4/F/BI	蕁麻疹	2	5	高度	Susp	2,3,5
				原発性異型肺炎	22	8	中等度	Not susp	5
		NGA/0002/00204	4/F/BI	胃腸炎	9	1	高度	Not susp	0
B2303	6 回投与	BEN/0801/00051	4/F/BI	貧血	4	12	高度	Not susp	5
				発熱	4	12	高度	Not susp	5
				顔面浮腫	6	10	高度	Not susp	5
		KEN/0101/00044	0/M/BI	気管支炎	22	8	高度	Not susp	3,5
		KEN/0102/00011	1/M/BI	熱帯熱マラリア原虫感染	27	8	高度	Not susp	3,5
		KEN/0102/00022	2/M/BI	痙攣	42	-	軽度	Not susp	5
				熱帯熱マラリア原虫感染	42	-	高度	Not susp	3,5
		KEN/0102/00031	0/M/BI	肺炎	26	18	高度	Not susp	3,5
				熱帯熱マラリア原虫感染	26	7	高度	Not susp	3,5
		TZA/0301/00203	0/M/BI	熱帯熱マラリア原虫感染	29	3	高度	Not susp	5

試験	群	被験者番号	年齢/ 性別/ 人種	事象 (PT)	発現日 (Day) ^{a)}	持続 期間 (Day) ^{a)}	重症度 ^{b)}	治験薬と の関連 ^{c)}	処置 ^{d)}
B2303	分散錠 6回投与	BEN/0801/00047	2/M/BI	ヘモグロビン減少	4	4	中等度	Not susp	3
				出血	6	2	高度	Not susp	0
		KEN/0101/00084	2/F/BI	下気道感染	2	3	高度	Not susp	2,3,5
				鉄欠乏性貧血	2	28	高度	Not susp	2,3,5
		KEN/0101/00106	0/M/BI	熱帯熱マラリア原虫感染	2	2	高度	Not susp	2,5
				貧血	1	29	高度	Not susp	2,3,5
		KEN/0102/00009	0/M/BI	熱帯熱マラリア原虫感染	1	8	高度	Not susp	2,3,5
				脱水	43	-	中等度	Not susp	5
		KEN/0102/00026	1/F/BI	下痢	43	-	中等度	Not susp	3,5
				経口摂取減少	43	-	中等度	Not susp	5
				嘔吐	43	-	軽度	Not susp	5
		MLI/0601/00046	5/M/BI	痙攣	29	2	高度	Not susp	3,5
				発熱	29	2	軽度	Not susp	3
MLI/0601/00203	0/M/BI	感染	2	2	高度	Not susp	0		

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Listing 5.2-4

被験者番号: BEN = ベナン, GMB = ガンビア, KEN = ケニア, MLI = マリ, TZA = タンザニア

性別: F = 女性, M = 男性

人種: BI = Black, NC = 不明

a) 投与開始日を Day 1 とした。持続期間の「-」は有害事象が継続中であることを示す

b) Life = 生命を脅かすもの

c) Not susp = 関連を否定できる, Susp = 関連を否定できない

d) 0 = 処置なし, 1 = 治験薬の減量又は休業, 2 = 治験薬の投与中止, 3 = 薬物治療あり, 4 = 薬物以外の治療あり, 5 = 入院,

NA = データなし (処置を収集しなかった試験)

併合解析に含めなかった試験 (A2417, A2101, A1101, BR01, A030, BD01 試験) で重篤な有害事象の報告はなかった。

5.5.2.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、投与中止に至った有害事象を評価した。併合データ、A2417 試験、及び A1101 試験で、用法、剤型を問わず Arm/Lmf が投与された被験者で、有害事象の処置が「投与中止」であることが症例報告書で特定可能な事象を評価した。

併合データの 13 歳以上、A2417 試験、及び A1101 試験で投与中止に至った有害事象の発現はなかった。なお、併合データの 13 歳以上の 1 名 (A2401 試験、6 回投与群) が、初回投与後に軽度の腹痛及び下痢により治験薬の投与を中止したが、投与中止に至った有害事象の集計には含まれなかった。いずれも治験薬投与を中止した以外の処置は要することなく消失した。

併合データの 12 歳以下で、6 回投与群の 1.5% (12/820 名、12 件)、分散錠 6 回投与群の 2.0% (9/447 名、11 件) に投与中止に至った有害事象が発現した。4 回投与群では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現はなかった。6 回投与群及び分散錠 6 回投与群で合わせて 2 名以上に発現した事象は、嘔吐 (6 回投与群 11 名、分散錠 6 回投与群 6 名) 及び熱帯熱マラリア原虫感染 (分散錠 6 回投与群 2 名) であり、その他の事象はいずれも 1 名での発現であった。嘔吐を発現

した 17 名は、すべて B2303 試験の被験者であった。本試験では治験実施計画書で治験薬投与後に嘔吐した被験者に対する中止基準（投与後 1 時間以内に治験薬を 2 回以上嘔吐した場合、又は再投与後 2 時間以内に嘔吐した場合、中止する）が規定されていた。6 回投与群及び分散錠 6 回投与群で発現した事象は、すべて最終観察時点までに消失した。

5.5.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

非臨床試験（2.4-3.3 項）及び臨床試験成績から QT 延長が認められている。そのため、本項では、併合データ及び A2417 試験を対象に QT 延長を評価した。併合データは用法、剤型を問わず Arm/Lmf が投与された被験者を評価した。評価の対象とした有害事象は、併合データは「QT 延長」に関連する有害事象[5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-19]、A2417 試験は「トルサード ド ポアント/QT 延長」（SMQ）とした。なお、A2412 試験及び A2417 試験では、治験実施計画書で心電図の測定を規定していなかった。

併合データ

13 歳以上の「QT 延長」に関連する有害事象の発現率は、6 回投与群で 0.3%（2/712 名）、4 回投与群で 0.1%（1/1098 名）であった。6 回投与群の 2 名（被験者番号 DEU/0012/00018、FRA/0042/00007）の事象はいずれも心電図 QT 延長、4 回投与群の 1 名（被験者番号 FRA/0001/00011）は血管迷走神経性失神であった。6 回投与群の心電図 QT 延長の 2 名はいずれも中等度で、発現日はそれぞれ Day 1、Day 3 であった。いずれも処置せずに、最終観察時点で継続中であった。治験薬との関連はいずれも否定されなかった。Day 1 に事象を発現した 1 名（被験者番号 DEU/0012/00018、46 歳、男性、Caucasian）の事象発現日の QTcF 間隔は正常範囲内（男性 430 ms 以下）であったが、Day 2 以降に QTcF 間隔の延長（430 ms 超）がみられ、Day 28 の QTcF 間隔は 441 ms であった。また、Day 2、Day 3、Day 7 の QTcF 間隔でベースラインに比べて 30 ms を超える延長がみられた。Day 3 に事象を発現したもう 1 名（被験者番号 FRA/0042/00007、58 歳、女性、Black）の事象発現日の QTcF 間隔は正常範囲内（女性 450 ms 以下）であり、ベースラインに比べて 30 ms を超える延長もみられなかった。なお、Day 3 以降のデータは得られていない。4 回投与群の 1 名（被験者番号 FRA/0001/00011、33 歳、男性、Caucasian）は、Day 2 に高度の血管迷走神経性失神を発現し、同日に消失した。治験薬との関連は否定された。処置及び QTcF 間隔のデータは得られていないが、QTcB 間隔は正常範囲内（430 ms 以下）であった。

12 歳以下の「QT 延長」に関連する有害事象の発現率は、6 回投与群の 0.1%（1/820 名）で、心電図 QT 延長がみられた。発現した被験者は 0 歳の男児で、Day 4 に発現した。軽度であり、無処置で Day 15 に消失した。事象を発現した日の QTcF 間隔は 423 ms で、ベースラインから 30 ms を超える延長であった。消失した日（Day 15）の QTcF 間隔は 399 ms であった。

心電図の測定結果で、ベースライン後に QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者が 1 名（30 歳、男性、60 kg）にみられた。Day 8 の QTcF 間隔は 534 ms であったが、QT 延長に関連する有害事

象の発現はなかった。12 歳以下でベースライン後に QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者はいなかった (5.7.2.2 項)。

A2417 試験

「トルサード ドポアント/QT 延長」(SMQ) に該当する有害事象の発現はなかった。

5.6 臨床検査及びその他の検査

併合データ

13 歳以上 (SAF 712 名) で「臨床的に注目すべき異常値」(DAIDS 分類に基づきベースライン後に Grade 3 以上の異常値が新たに発現又は Grade 3 以上に悪化) がみられた検査項目は、血小板数、ヘモグロビン、ALT、及び T-Bil であった。ヘモグロビンは、ベースライン時に Grade 2 以下又は欠測であった 421 名のうち、ベースライン後に 35 名が Grade 3、1 名が Grade 4 に悪化した。また、ベースライン時に Grade 3 であった 32 名のうち 4 名が Grade 4 に悪化した。「臨床的に注目すべき異常値」がみられた被験者のうち、75%が最終観察時点で Grade 2 以下に回復していた。ヘモグロビン以外の検査項目で「臨床的に注目すべき異常値」がみられた被験者は少数 (1~3 名) であり、T-Bil の 1 名を除きいずれも最終観察時まで Grade 2 以下に回復した。

12 歳以下 (SAF 820 名) では、評価したすべての検査項目 (好中球数、血小板数、ヘモグロビン、白血球数、ALT、AST、T-Bil) で「臨床的に注目すべき異常値」がみられた。ヘモグロビンは、ベースライン時に Grade 2 以下又は欠測であった 435 名のうち、ベースライン後に 155 名が Grade 3、9 名が Grade 4 に悪化した。また、ベースライン時に Grade 3 であった 248 名のうち 54 名が Grade 4 に悪化した。「臨床的に注目すべき異常値」がみられた被験者のうち、75%以上が最終観察時点で Grade 2 以下に回復していた。好中球数及び血小板数で、ベースライン時に Grade 2 以下又は欠測であった被験者 (それぞれ 786 名、789 名) のうち Grade 3 以上に悪化した被験者は 5%以下 (それぞれ 33 名、25 名) で、これらの約半数 (それぞれ 15 名、11 名) が最終観察時点で Grade 2 以下に回復していた。白血球数、ALT、AST、T-Bil で「臨床的に注目すべき異常値」がみられた被験者は少数 (2~8 名) であり、最終観察時までほとんどが Grade 2 以下に回復していた。

肝機能検査 (ALT、AST、T-Bil) で「ALT 又は AST が $3 \times \text{ULN}$ 以上、かつ T-Bil が $2 \times \text{ULN}$ 以上に増加」に該当した被験者は、13 歳以上では 3 名、12 歳以下では 1 名にみられたが、いずれもベースライン時から肝機能検査値異常がみられた。

腎機能は、CCr による腎機能分類に基づき、ベースライン後に腎機能が悪化した被験者数を評価期間 (ベースライン、Day 2~4、Day 5~12、Day 13~26、Day 27~40、Day 41 以降) ごとに評価した。13 歳以上の 6 回投与群 (評価対象例 407 名) では欠測が多く、評価可能であった被験者の割合は Day 2~4 及び Day 5~12 が各 6 割、Day 27~40 では約 8 割であったが、その他の評価期間では 2~9 名しかデータが得られなかった。ベースライン時に腎機能が正常であった被験者

(237名)のうち、評価可能例の多かった Day 2~4, Day 5~12, 及び Day 27~40 で腎機能障害がみられた被験者はわずか(7~10名)であり、いずれも障害の程度は「軽度」であった。ベースライン時に腎機能障害がみられた被験者(軽度 153名, 中等度 13名)のうち、腎機能が悪化したのは「軽度」から「中等度」へ悪化した1名(Day 2~4)だけであった(5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.3-41)。12歳以下の6回投与群(評価対象例 767名)でも欠測が多く、評価可能であった被験者の割合は Day 2~4 及び Day 27~40 が各約9割, Day 41以降が約5割であったが, Day 5~12では2割, Day 13~26では5名しかデータが得られなかった。ベースライン時に腎機能が正常であった被験者(172名)のうち、評価可能例の多かった Day 2~4, Day 27~40, 及び Day 41以降の評価期間で腎機能の悪化がみられた被験者は45~47名であった。このうち「正常」から「軽度」への悪化が多く(39~41名), 「正常」から「中等度」への悪化はわずかであった(4~8名)。ベースライン時に軽度の腎機能障害がみられた被験者(311名)のうち、ベースライン後に腎機能が「中等度」へ悪化した被験者は2割以下(24~62名)にみられ、「高度」へ悪化した被験者はわずか(1~7名)であった。また、ベースライン時に中等度の腎機能障害がみられた被験者(188名)のうち、ベースライン後に腎機能が「高度」へ悪化した被験者はわずか(2~16名)であった(5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.3-42)。

A2417 試験

ヘモグロビン, 白血球数, 及び好中球数について, ベースライン後の「臨床的に注目すべき異常値」(NCI CTC version 3.0に基づき, Grade 3以上の異常値)を評価時点(Day 3, Day 7, Day 14, Day 28, Day 42)ごとに評価した。

ヘモグロビンで「臨床的に注目すべき異常値」を示した被験者は, Arm/Lmf群(159名)ではすべての評価時点で3名以下であり, いずれも Grade 3であった。アトバコン/プログアニル群(53名)では最も多い評価時点で5名, MAS群(53名)では Day 3以外のすべての評価時点で各1名にみられ, 異常値を示した被験者数に投与群間で大きな違いはみられなかった。ヘモグロビンで「臨床的に注目すべき異常値」を示した被験者のうち Arm/Lmf群の2名及び MAS群の1名は最終観察時も継続していた。

白血球数で「臨床的に注目すべき異常値」を示した被験者は, いずれの投与群でもみられなかった。

好中球数で「臨床的に注目すべき異常値」を示した被験者は, Arm/Lmf群で1名(Day 3のみ), アトバコン/プログアニル群で1名(Day 42のみ)にみられ, いずれも Grade 3であった。投与群間で異常値を示した被験者数に大きな違いはみられなかった。Arm/Lmf群の1名は最終観察時点で回復したが, アトバコン/プログアニル群の1名は継続していた。

5.7 バイタルサイン, 体重, 心電図, 及び身体的検査

5.7.1 バイタルサイン

併合データの 13 歳以上及び A2417 試験で, バイタルサインで「臨床的に注目すべき異常値」を示した被験者はいなかった。併合データの 12 歳以下 (820 名) で異常値を示した被験者の割合は, 収縮期血圧の低値が 6.0%, 高値が 11.0%, 拡張期血圧の低値が 2.4%, 高値が 3.8%, 脈拍数の低値が 2.3%, 高値が 0.7%であった。12 歳以下で, 高血圧, 低血圧, 徐脈, 頻脈の有害事象はみられなかった。

5.7.2 心電図

心再分極 (QT 間隔) に対する影響 (A2101 試験), 並びに併合データ及び A1101 試験で QTcF のベースライン後の変化を評価した。

5.7.2.1 心再分極 (QT 間隔) に対する影響

A2101 試験で, 健康被験者 (Arm/Lmf 群, プラセボ群, モキシフロキサシン群, 各 42 名) を対象に Arm/Lmf 20/120 mg 錠を 6 回投与 (初回投与, 初回投与後 8, 24, 36, 48, 60 時間) し, QTcF 間隔のベースラインからの変化量をプラセボと比較して評価した。

初回投与後 2.5~168 時間までの計 13 の測定時点のうち, QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の群間差 (Arm/Lmf 群 - プラセボ群) が最大だった測定時点は, 初回投与後 68 時間で, 7.45 ms であった。QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の群間差の 90%信頼区間の上限値は, 3 時点 (初回投与後 68, 72, 108 時間) で 10 ms を上回り, Arm/Lmf による QT 間隔の延長作用の可能性が確認された。

Arm/Lmf 群で QTcF 間隔がベースラインから 30 ms 以上延長した被験者, あるいはベースライン後の QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者はいなかった。

5.7.2.2 併合データ

13 歳以上で, QTcF 間隔がベースラインに比べて 60 ms 超延長した被験者の割合は 6.2% (31/502 名) であった。ベースライン後に QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者は 1 名 (30 歳, 男性, 60 kg) で, Day 8 の QTcF 間隔は 534 ms であった。本被験者で「QT 延長」に関連する有害事象はみられなかった。なお, 併合データに含めた対照薬群のうち QT 間隔が認められている halofantrine で, QTcF 間隔がベースラインに比べて 60 ms 超延長した被験者の割合は 18.8% (3/16 名) であり, Arm/Lmf 群と同程度であった。Halofantrine 群でベースライン後に 500 ms 超に延長した被験者はいなかった。

12 歳以下で QTcF 間隔がベースラインに比べて 60 ms 超延長した被験者の割合は 6.0% (46/768 名) であり, ベースライン後に QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者はいなかった。

5.7.2.3 日本人健康被験者 (A1101 試験)

A1101 試験で、日本人健康被験者 12 名を対象に、Arm/Lmf 20/120 mg 錠を単回投与し、治験薬投与前、投与 6, 10, 24, 264 時間後に標準 12 誘導心電図を測定した。

QTcF 間隔がベースラインから 30 ms 超延長した被験者、及びベースライン後の QTcF 間隔が 450 ms を超えた被験者はいなかった。

5.7.3 聴性脳幹反応 (ABR)

A2412 試験及び A2417 試験で ABR を評価した。

A2412 試験は、目標被験者数 265 名のうち、87 名が組み入れられた時点で試験を中止した。Day 7 の ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms を超えた被験者の割合は、Arm/Lmf 群で 3.2% (1/31 名, 両側 95%信頼区間 0.1%~16.7%) , アトバコン/プログアニル群で 0% (0/9 名, 両側 95%信頼区間 0.0%~33.6%) , MAS 群で 0% (0/10 名, 両側 95%信頼区間 0.0%~30.8%) であった。

A2417 試験で Day 7 の ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms を超えた被験者の割合は、Arm/Lmf 群で 2.6% (4/151 名, 両側 95%信頼区間 0.7%~6.6%) , アトバコン/プログアニル群で 0% (0/50 名, 両側 95%信頼区間 0.0%~7.1%) , MAS 群で 0% (0/45 名, 両側 95%信頼区間 0.0%~7.9%) であった。

両試験の ArmLmf 群に対して「ベースラインから 0.3 ms 超の延長が認められた Arm/Lmf 群の被験者の割合は 15%である」とする帰無仮説を検定した結果、A2412 試験及び A2417 試験ともに棄却された (A2412 試験 : $p = 0.042$, A2417 試験 : $p < 0.0001$, 単一の割合に関する片側正確検定)。

以上の結果より、ABR に対する本剤の影響はないと考える。

5.8 特別な患者集団での安全性

5.8.1 ベースライン特性別の安全性

併合データを対象に、性別、年齢 (高齢者、乳幼児)、人種、体重、肝機能、腎機能別に有害事象を評価した。

性別

性別の有害事象発現率は、13 歳以上及び 12 歳以下にかかわらず、大きな違いはなかった。多くみられた有害事象 (13 歳以上では発現率 30%以上, 12 歳以下では発現率 10%以上) の内容も性別で大きな違いはなかった。

年齢 (高齢者, 乳幼児)

高齢者 (65 歳以上) に該当した被験者は 3 名と少なかった。このうち 1 名で発熱が発現した。

乳幼児（1 ヶ月超 2 歳以下）の有害事象発現率は 71.2%（292/410 名）であり、12 歳以下の有害事象発現率（73.2%）と同程度であった。乳幼児で多くみられた有害事象（発現率 10%以上）は、咳嗽、発熱、嘔吐、貧血、食欲不振であった。なお、1 ヶ月未満の被験者はいなかった。

人種

人種別の有害事象は 13 歳以上（712 名）を対象に評価した。人種情報は約 3 割の被験者でしか収集されなかった。情報が得られた被験者はタイで実施した A2412 試験（すべて Oriental）と、欧州及びコロンビアで実施した non-immune 患者を対象とした A2401 試験（Caucasian, Black, Other のいずれか）の被験者であった。有害事象発現率は、Oriental が 86.5%（45/52 名）、Other が 80.0%（36/45 名）、Caucasian が 77.5%（62/80 名）、Black が 65.0%（26/40 名）であり、Oriental の有害事象発現率が人種間で最も高かった。Oriental で最も多く発現し、かつ他の人種に比べて多くみられた有害事象は、マラリア、熱帯熱マラリア原虫感染、浮動性めまい、及び食欲不振であった。いずれもマラリアに関連する事象であり、Oriental の被験者はすべて熱帯熱マラリアの流行地域であるタイで組み入れられた被験者であったことから、マラリアに感染しやすかったことが影響したと考える。

体重

ベースライン時の体重別（5 kg 以上 10 kg 未満、10 kg 以上 15 kg 未満、15 kg 以上 25 kg 未満、25 kg 以上 35 kg 未満）の有害事象は、12 歳以下を対象に評価した。各体重区分の被験者数にばらつきはみられたが（51~309 名）、各体重区分の有害事象発現率は 71.9%~75.2%と、体重別で大きな違いはみられなかった。体重低下に伴い発現率が増加する傾向がみられた事象は貧血及び咳嗽であり、体重増加に伴い発現率が増加する傾向がみられた事象は腹痛及び頭痛であった。5 歳以下の小児は免疫を獲得しておらず、熱帯熱マラリアが重症化しやすい。そのため、体重が低い被験者で貧血が多くみられたと考える。咳嗽の発現率は体重によらず試験期間を通じてほぼ一定に推移しており、Day 30 以降（7.7%~9.5%）も高かったことから（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-10g）、原疾患及び治験薬との関連性は低いと考える。また、体重の増加は年齢とも関連しており、年齢が高いほど、自覚症状による有害事象が増える傾向がみられた。

肝機能

ベースライン時の肝機能（正常、軽度、中等度、高度、欠測）に関するデータは欠測が多く、データが得られた被験者の割合は 13 歳以上では約 5 割（390/712 名）、12 歳以下では約 4 割（315/820 名）であった。データが得られた被験者のうち、13 歳以上の有害事象発現率は、正常が 72.3%（128/177 名）、軽度が 79.4%（104/131 名）、中等度が 84.4%（54/64 名）、高度が 100%（18/18 名）であった。12 歳以下の有害事象発現率は、正常が 64.2%（86/134 名）、軽度が 77.5%（124/160 名）、中等度が 90.0%（18/20 名）、高度が 100%（1/1 名）であった。

有害事象発現率は、13 歳以上及び 12 歳以下ともに肝機能障害の程度が悪化するほど増加する傾向がみられたが、肝機能別の被験者数は 13 歳以上及び 12 歳以下ともにばらつきがあり、結果の解釈には限界がある。

腎機能

ベースライン時の腎機能（正常、軽度、中等度、高度、欠測）データが得られた被験者の割合は 13 歳以上では約 6 割（403/712 名）、12 歳以下では約 9 割（763/820 名）であった。データが得られた被験者のうち、13 歳以上の有害事象発現率は、正常が 78.5%（186/237 名）、軽度が 77.8%（119/153 名）、中等度が 100%（13/13 名）、高度の被験者はいなかった。12 歳以下の有害事象発現率は、正常が 66.9%（115/172 名）、軽度が 68.2%（212/311 名）、中等度が 71.3%（134/188 名）、高度が 91.3%（84/92 名）であった。

有害事象発現率は、13 歳以上及び 12 歳以下ともに腎機能障害の程度が悪化するほど増加する傾向がみられたが、腎機能別の被験者数は 13 歳以上及び 12 歳以下ともにばらつきがあり、結果の解釈には限界がある。

5.8.2 特別な患者集団での検討

5.8.2.1 Non-immune 患者での安全性

Non-immune の患者（18 歳以上）に対する安全性は、A2401 試験で評価した。本試験は非盲検、非対照試験であり、欧州（スイス、ドイツ、フランス、イタリア、オランダ）及びコロンビアで実施した。

SAFのうち、93.3%（154/165 名）が Arm/Lmf 20/120 mg 錠（1 回 4 錠）の 6 回すべての投与を完了した。有害事象発現率は 75.2%（124/165 名）、副作用発現率は 29.1%（48/165 名）であった。発現率が 10%以上であった有害事象は、頭痛、下痢、不眠症、回転性めまい、倦怠感、咳嗽、食欲不振であった。有害事象の重症度は、ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。

死亡はなく、重篤な有害事象が 6 名に 18 件発現した。重篤な有害事象は熱帯熱マラリア原虫感染が 2 名に発現したが、それ以外はすべて 1 名での発現であった。治験薬の投与中止又は減量が行われた重篤な有害事象はなかった。心電図異常 T 波が無処置で最終観察時に継続中であった以外は、すべて入院加療により消失した。治験薬との関連が否定されなかった事象（不明も含む）は、腹痛、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、熱帯熱マラリア原虫感染、及び心電図異常 T 波が各 1 名であった（Table 5-8）。治験薬の投与中止に至った有害事象で集計された事象はなかったが、1 名が初回投与後に軽度の腹痛及び下痢により治験薬の投与を中止した。いずれも治験薬投与を中止した以外、処置を要することなく消失した（5.5.2.3 項）。

QT 延長に関連する有害事象は 2 名にみられた。いずれも中等度で、処置せずに、最終観察時点で継続中であった。治験薬との関連はいずれも否定されなかった（5.5.3 項）。

5.8.2.2 日本人健康被験者での安全性

A1101 試験で有害事象の発現はなかった。

5.8.2.3 日本人患者での安全性

日本人の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象とした臨床試験は実施していない。

国内では、熱帯病治療薬研究班が 2002 年から Arm/Lmf 20/120 mg 錠を個人輸入し、国内のマラリア患者の治療に使用してきた。2003 年 4 月から 2015 年 3 月までに熱帯病治療薬研究班の薬剤使用機関で Arm/Lmf 20/120 mg 錠が投与されたマラリア患者（外国人を含む）に関するレトロスペクティブ研究の結果が熱帯病治療薬研究班の分担報告書（木村 2015）で報告されている。また、2005 年 10 月から 2013 年 3 月までに上記薬剤使用機関のうち一つの医療機関で Arm/Lmf 20/120 mg 錠が投与された日本人マラリア患者に関するレトロスペクティブ研究の結果が公表論文（忽那 他 2014）で報告されている。これらの成績のうち、日本人患者に関する安全性データを以下に要約する。なお、公表論文（忽那 他 2014）の一部のデータは、分担報告書のデータにも含まれる。

熱帯病治療薬研究班のレトロスペクティブ研究（2003 年 4 月から 2015 年 3 月まで）

2003 年 4 月から 2015 年 3 月までに Arm/Lmf による単独治療が行われ、治療報告書が熱帯病治療薬研究班に提出された患者（副作用により 6 回投与完了しなかった患者も含む）を副作用解析対象として評価した。副作用解析対象となった日本人患者は 33 名（熱帯熱マラリア 27 名、三日熱マラリア 3 名、卵形マラリア 2 名、四日熱マラリア 1 名、重症マラリア患者を含む）で、全員 18 歳以上であった。33 名のうち熱帯熱マラリア患者 6 名に副作用が報告された。内訳は、遅発性溶血性貧血（3 名）、肝障害（2 名）、血小板減少、悪心・嘔吐（各 1 名）であった（Table 5-10）。遅発性溶血性貧血（Arm/Lmf の投与開始後 7 日を過ぎて原虫が消失している 2 時点において Hb 値の 10%超の低下、及び LDH の 10%超の上昇と定義）を発現した 3 名はいずれも重症マラリア患者であった。肝障害を発現した 2 名の AST はいずれも 5~6 日目に最大値（122 IU/L、131 IU/L）となり、8 日目は減少（88 IU/L、40 IU/L）した。一方、ALT は 2 名とも 8 日目まで増加傾向であった。血小板減少を発現した患者の血小板数は 2 日目に減少（2.9 万個/ μ L）し、いったん 17 日目に増加（26.5 万個/ μ L）したあと再度 22 日目に減少（3.5 万個/ μ L）したが、その後は無処置で回復した（26 日目 20 万個/ μ L）。悪心・嘔吐は 1 日目に発現し、メトクロプラミドの投与により改善した。

Arm/Lmf と他の抗マラリア薬との併用投与により副作用解析対象例から除かれた日本人患者 2 名（マラリア原虫種は不明）で遅発性溶血性貧血が発現した。2 名とも重症マラリアであった。1 名（27 歳、女性、体重 56 kg、赤血球感染率 4.5%）はキニーネ経口薬及びドキシサイクリンをそれぞれ 1 回投与した後に Arm/Lmf が投与され、9 日目から 12 日目にかけて遅発性溶血性貧血の悪化がみられた。別の 1 名（29 歳、女性、体重 54 kg、赤血球感染率 12%）は artesunate 座薬及び

キニーネ注射薬をそれぞれ 1 回投与した後に Arm/Lmf が投与され、7 日目から 12 日目にかけて遅発性溶血性貧血がみられた。

Table 5-10 日本人マラリア患者に報告された副作用一覧（2003 年 4 月～2015 年 3 月，熱帯病治療薬研究班の分担報告書，副作用解析対象例）

年齢/ 性別	国籍	体重 (kg)	副作用	発現 時期	経過
58/男	日本	83	悪心・嘔吐 肝障害	1 日目 2 日目	メトクロプラミドを投与し、服薬終了後に改善 AST/ALT は 3 日目に 120/115，6 日目に 122/172，8 日目に 88/184
50/男	日本	ND	肝障害	5 日目	AST/ALT は 5 日目に 131/153，8 日目に 40/158
55/男	日本	63	血小板減少	22 日目	血小板数は 2 日目 2.9 万，17 日目 26.5 万，22 日目 3.5 万，26 日目 20 万
21/男	日本	62	遅発性溶血性貧血*	9 日目	Hb/LDH は 8 日目に 5.6/945，10 日目に 3.8/1400，輸血を行い 16 日目に 8.5/855
19/男	日本	66	遅発性溶血性貧血*	16 日目	Hb/LDH は 8 日目に 11.9/511，17 日目に 7.2/1238，自然経過で 30 日目に 10.1/407
39/男	日本	68	遅発性溶血性貧血*	13 日目	Hb/LDH は 13 日目に 11.1/882，19 日目に 6.5/1064，自然経過で 32 日目に 9.7/269

Source: 木村 2015

副作用評価解析例：急性期に Arm/Lmf（1 回 4 錠）6 回投与による単独治療が行われ，治療報告書が熱帯病治療薬研究班に提出された患者（副作用により 6 回投与完了しなかった患者も含む）

日本人患者 33 名（熱帯熱マラリア 27 名，三日熱マラリア 3 名，卵形マラリア 2 名，四日熱マラリア 1 名，重症マラリア患者を含む）中，副作用を発現した 6 名はすべて熱帯熱マラリア患者

発現時期：Arm/Lmf 服用開始後の日数

経過：AST，ALT，LDH の単位は IU/L，Hb（ヘモグロビン）の単位は g/dL，血小板数の単位は個/ μ L

ND：記載なし

遅発性溶血性貧血の定義：Arm/Lmf の投与開始後 7 日を過ぎて原虫が消失している 2 時点で，Hb の 10% 超の低下，LDH の 10% 超の上昇がみられた場合

*：重症熱帯熱マラリアの患者，重症マラリアの診断基準は WHO 治療ガイドライン（第 2 版，2010 年）に準拠（21 歳男性：赤血球感染率 32%，T-Bil 4.4 mg/dL，19 歳男性：赤血球感染率 21%，39 歳男性：赤血球感染率 10%）

日本人マラリア患者に関するレトロスペクティブ研究（2005 年 10 月から 2013 年 3 月まで）

2005 年 10 月から 2013 年 3 月までに日本人患者 19 名（熱帯熱マラリア 18 名，三日熱マラリア 1 名，重症の有無は不明）に Arm/Lmf 20/120 mg が投与された。19 名の年齢の中央値は 29 歳（範囲 18～53 歳）であった。19 名のうち，4 名に副作用が発現した。内訳は肝機能障害 2 名，嘔気 2 名，黒水熱，嘔吐，及び全身倦怠感が各 1 名であった。黒水熱を発現した 1 名（29 歳，女性，赤血球感染率 12%）は，artesunate 座薬及びキニーネ注射薬をそれぞれ 1 回投与した後に Arm/Lmf が投与された。

2 つのレトロスペクティブ研究の結果より，Arm/Lmf が投与された日本人の熱帯熱マラリア患者では，一部の重症熱帯熱マラリア患者にみられた遅発性溶血性貧血を除き，ノバルティス社が

実施した外国の臨床試験及び市販後データの安全性プロファイルから予測されるリスクと異なるリスクは認められなかった。

5.9 中止した試験

本剤の安全性を評価した臨床試験 27 試験のうち、6 回投与法による 1 試験（A2412 試験）及び 4 回投与法による 4 試験（A003, A005, A010, A007 試験）は中止した。

A2412 試験は試験開始に必要なタイ保健省の倫理委員会の承認取得前に被験者の組入れが開始されたため、試験を中止した。なお、本試験では、中止するまでに 87 名（目標被験者 265 名）が組み入れられた。A003 及び A005 試験は被験者の組入れが遅かったため、A010 試験は実施地域のマラリア流行期が終わったため、A007 試験は対照薬のクロロキン投与群で原疾患（マラリア）の進行により被験者が 1 名死亡したため、それぞれ試験を中止した。

5.10 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.10.1 公表論文

PSUR 5 の調査期間中、MEDLINE, Embase, 及び BIOSIS Previews の 3 データベースを用いて文献調査した結果、本剤の有効性及び安全性に関する臨床論文が 11 報報告された。11 報はすべてアフリカ地域で実施された臨床研究に基づくものであった。その他、総説が 2 報報告された。これらの公表論文から新規又は重要な安全性の知見は得られていない（5.3.6-1-Section 11）。

5.10.2 進行中の試験

本剤の安全性を評価した臨床試験 27 試験（[臨床試験一覧](#)）は、本承認申請時点でいずれも完了又は中止しており、本承認申請時点でノバルティス社が継続している試験はない。

Non-immune 患者に対する本剤の有効性及び安全性データが限定されているため、米国での承認条件として、本剤の臨床的効果及び副作用等に関する調査を目的に 5 年間の観察研究（A2424 試験）を Centers for Disease Control and Prevention（CDC）と共同で実施した。2015 年 9 月に観察研究は終了し、これまでに 2010 年 5 月 1 日から 2014 年 9 月 30 日までに回収されたデータが評価されている。マラリア（熱帯熱マラリアに限定しない）と診断され、本剤が投与された米国在住（在米外国人を含む）の成人又は小児患者計 186 名 [年齢の中央値 32 歳（範囲 1～88 歳）、体重の中央値 72.7 kg（範囲 9～144.1 kg）] に本剤が投与された。このうち 4 週間の追跡投与期を完了し安全性データが収集されたのは 101 名で、4 名（4.0%）に有害事象が発現した。内訳は貧血が 2 名（いずれも重篤な有害事象）、三日熱マラリア原虫感染及び悪心が各 1 名であった。いずれも既知の有害事象であった（[A2424 study](#)）。

5.10.3 市販後の使用経験

Arm/Lmf 20/120 mg 錠, Arm/Lmf 80/480 mg 錠, 及び分散錠が、いずれも合併症のない急性熱帯熱マラリアを適応症として、1998 年以降累計で 140 以上の国又は地域で承認された。分散錠

PSUR 5（調査期間 2015 年 4 月 25 日～2015 年 10 月 24 日）で報告されたこれまでの累積曝露量は Arm/Lmf 20/120 mg 錠と Arm/Lmf 80/480 mg 錠で合わせて 5 億 200 万人、分散錠は 3 億 3900 万人と推定されている。

市販後の副作用の累積報告数は、自発報告又は文献では普通錠（Arm/Lmf 20/120 mg 錠、80/480 mg 錠の合計）が 360 名、分散錠が 67 名、市販後調査ではそれぞれ 17 名と 9 名であった。

分散錠 PSUR 5 では「心臓障害」、「溶血、ヘモグロビン尿、貧血、黒水熱」、「肝毒性/肝障害」、及び「耐性の可能性及び妊娠中の効果減弱の可能性」の 4 つを重要な潜在的リスクとして評価している。このうち本項では、RMP（案）で重要な特定されたリスクに設定した「QT 延長」に関連して「心臓障害」、並びに RMP（案）で重要な潜在的リスクに設定した「妊娠中の効果減弱の可能性」に関連して「耐性の可能性及び妊娠中の効果減弱の可能性」について記載した。

「心臓障害」は「不整脈（SMQ, broad）」を評価した。「不整脈（SMQ, broad）」の有害事象は、累積（剤型不明）で 44 名（臨床試験 20 名、自発報告 19 名、文献報告 3 名、市販後調査 2 名）抽出された。突然死、トルサード ド ポアントの報告はなく、新たに懸念すべき事項は特定されなかった。

「耐性の可能性及び妊娠中の効果減弱の可能性」に関する報告は、分散錠 PSUR 5 の調査期間中、薬剤耐性・効果の減弱に該当する事象は計 19 名（普通錠 17 名、分散錠 2 名）報告された。いずれの報告も妊娠中の効果減弱には該当しなかった。普通錠の 17 名中 3 名は、国内の使用経験に関する分担報告書（木村 2015）で報告された熱帯熱マラリアの再燃を来した日本人患者 3 名（いずれも男性）で、発現した事象はいずれも熱帯熱マラリア感染及び状態悪化であった（4.4.3 項）。

分散錠 PSUR 5 の調査期間に評価した市販後データの結果、これまでの Arm/Lmf のリスク及びベネフィットの評価結果に修正が必要と考えられる安全性シグナルは認められなかった。

5.11 安全性に関するその他の事項

5.11.1 過量投与

併合データ及び A2417 試験で、本剤の過量投与に関する報告はなかった。

市販後の累積データ（Arm/Lmf 20/120 mg 錠、Arm/Lmf 80/480 mg 錠、及び分散錠）で、「偶発的過量投与」及び「過量投与」が計 4 件（いずれも自発報告で、剤型不明）報告された。また、PSUR 5 の調査期間中に、剤型を問わず過量投与の報告はなかった。

5.11.2 乱用を誘発する可能性

薬物乱用を評価した臨床試験は実施していない。PSUR 5 でも薬物乱用に関する報告はない。

5.11.3 離脱症状及び反跳現象

本剤の投与回数は 6 回で、投与期間は 3 日間と短期であり、本剤による離脱症状及び反跳現象を検討した臨床試験は実施していない。

なお、併合データを対象に発現時期別の有害事象発現率を評価したところ、13 歳以上及び 12 歳以下ともに離脱症状及び反跳現象を示唆する所見は認められなかった (5.5.1.3 項)。

5.11.4 妊娠、出産、及び授乳

5.11.4.1 妊娠及び出産

1) 観察研究 (A2407 試験)

A2407 試験は前向き観察研究であり、合併症のない急性熱帯熱マラリアと診断された妊婦に対する本剤の影響を SP と比較し評価した。試験への組入れ直前に Arm/Lmf 又は SP による治療を受けていた妊婦 1001 名 (Arm/Lmf 群 495 名, SP 群 506 名) が組み入れられた。試験組入れ直前に使用していた治療薬と、それ以外の時点 (組入れ前後を問わず) で使用していた治療薬が異なっていた患者も含まれた。また、試験組入れ時にかかわらず、妊娠期間中の SP の間欠予防投与が行われており、Arm/Lmf 群の分娩が確認された被験者 473 名のうち、421 名 (89%) が妊娠中に SP の間欠予防投与を受けていた。母親は出産後 6 ヶ月間、出生児は生後 12 ヶ月まで追跡調査した。

主要評価項目である周産期死亡率 (死産又は生後 7 日以内に死亡した新生児の割合) は、Arm/Lmf 群で 4.2% (20/475 名, 95%信頼区間 2.6%~6.4%) であり、SP 群の 5.0% (24/480 名, 95%信頼区間 3.2%~7.3%) と大きな違いはみられなかった。また、最終月経から推定した分娩時の在胎週数 (平均値) 及び先天異常の発現率も、Arm/Lmf 群と SP 群で大きな違いはみられなかった。Arm/Lmf の妊娠第 1 三半期 (妊娠 14 週未満) の投与は禁忌ではあるが、妊娠第 1 三半期に Arm/Lmf のみを投与された被験者での周産期死亡率 (4.4%, 6/135 名) は、妊娠第 1 三半期に抗マラリア薬の治療を受けていなかった被験者 (4.8%, 31/644 名) 及び Arm/Lmf 以外の抗マラリア薬を投与された被験者 (3.9%, 5/129 名) の周産期死亡率と大きな違いはみられなかった。

組入れ後から分娩後 6 週までに妊婦に発現した有害事象の発現率は Arm/Lmf 群で 34.5% (171/495 名), SP 群で 36.8% (186/506 名) と同程度であった。

2) 臨床試験

妊婦に対する Lmf/Arm の安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施していない。併合データ及び A2417 試験で、「妊娠、産褥および周産期の状態」の SOC 及び「Pregnancy」を含む PT を検索した結果、これらに該当する有害事象はなかった。

3) PSUR

PSUR 5 の調査期間中、妊娠中の Arm/Lmf の投与は 13 件（臨床試験 9 件、自発報告 3 件、文献報告 1 件）報告された（いずれも剤型不明）。13 件中 1 件（自発報告）に妊娠第一期中の Arm/Lmf の投与が報告された。本被験者では Arm/Lmf 投与開始 3 日後に胎児死亡に至った出血も報告された。このほか 9 件は、妊婦を対象にアフリカで実施した医師主導治験での報告であり、Arm/Lmf との因果関係はいずれも否定された。残り 3 件では、妊娠中の Arm/Lmf の投与以外の報告はなかった。PSUR 5 の調査期間中に報告された 13 件で、先天性奇形に関する事象の報告はなかった。

4) 非臨床試験

妊娠したラット及びウサギに、放射性標識した Arm 及び Lmf を投与したとき、胎児で放射能が測定されたことから、Arm, Lmf, 及びそれらの代謝物の胎盤移行性が示唆された（2.4-4.3 項）。Artemisinin 系薬剤を器官形成期の妊娠動物に投与した結果、胚・胎児死亡及び催奇形性（ラット・ウサギ）、胎児死亡（サル）の発現が報告されている（Clark 2009）。

5.11.4.2 授乳

授乳中の女性に対する Lmf/Arm の安全性の検討を目的とした臨床試験は実施していない。PSUR 5 の調査期間中、授乳中の女性に Arm/Lmf（剤型を問わない）を投与した報告はなかった。

非臨床試験で、妊娠したラット及びウサギに放射性標識した Arm 及び Lmf を投与したとき、乳腺で放射能が測定されたため、Arm, Lmf, 及びそれらの代謝物の乳汁移行性が示唆された（2.4-4.5 項）。

5.12 安全性の結論

合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対して Arm/Lmf の安全性を評価した試験は、4 回投与方法及び 6 回投与方法での臨床試験 26 試験及び前向き観察研究 1 試験の計 27 試験とした。このうち Arm/Lmf を 6 回投与した臨床試験 7 試験の併合データ及びアトバコン/プログアニル及び MAS を対照薬とした非盲検試験 1 試験（A2417 試験）を中心に本剤の安全性を評価した。

その結果、年齢を問わず Arm/Lmf に関連した死亡はなかった。2 名以上に発現した重篤な有害事象は、13 歳以上では熱帯熱マラリア原虫感染、12 歳以下では熱帯熱マラリア原虫感染、貧血、痙攣、嘔吐、発熱、肺炎であった。このうち、熱帯熱マラリア原虫感染（13 歳以上の 1 名、12 歳以下の 2 名）、貧血、痙攣、及び嘔吐（12 歳以下の各 1 名）は最終観察時点で継続中であったが、その他はいずれも消失した。治験薬の投与中止に至った有害事象は嘔吐が最も多かったが、治験実施計画書で規定した中止基準に該当したものであり、いずれも消失した。併合データ及び A2417 試験の Arm/Lmf 6 回投与群で多くみられた有害事象は、年齢を問わず頭痛、浮動性めまい、発熱、食欲不振、貧血、脾腫等で、いずれもマラリア又は熱性疾患による徴候又は症状と関連する事象であった。有害事象の重症度は、ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。A2417 試験

で、Arm/Lmf で多くみられた有害事象の発現率は、いずれもアトバコン／プログアニル及び MAS に比べて低いか同程度であった。併合データを対象に発現時期別に有害事象を評価した結果、Arm/Lmf の投与期間中である Day 1～3 の有害事象発現率が最も高く、投与終了 (Day 4) 以降、発現率が顕著に増加した有害事象は熱帯熱マラリア原虫感染以外認められなかった。

健康成人を対象に心再分極 (QT 間隔) に対する影響を検討した試験 (A2101 試験) で、Arm/Lmf による QT 間隔の延長作用の可能性が確認された。併合データのうち、Arm/Lmf が投与された被験者で、QT 延長に関連する有害事象が計 4 名に発現した。このうち 2 名 (13 歳以上、12 歳以下の各 1 名、いずれも 6 回投与群) の QTcF 間隔で、正常範囲の逸脱及びベースラインに比べて 30 ms 超の延長がみられた。QTcF が 500 ms を超えた被験者はいなかった。

臨床検査では、ヘモグロビンで「臨床的に注目すべき異常値」を示した被験者が多くみられたが、そのうち 75% は最終観察時まで Grade 2 以下に回復した。その他の検査項目で「臨床的に注目すべき異常値」がみられた被験者は少数であり、その多くが最終観察時まで Grade 2 以下に回復した。バイタルサインは、13 歳以上及び 12 歳以下ともに特定の傾向はみられなかった。ABR に対する本剤の影響はないと考える。

性別、年齢、体重、人種、肝機能、腎機能別に有害事象を評価した。このうち、肝機能及び腎機能障害の程度が悪化するほど有害事象発現率が増加する傾向がみられたが、いずれも欠測が多く、区分別の被験者数のばらつきがあるため、結果の解釈には限界がある。高齢者は被験者数が少なく (3 名)、評価が困難であった。体重別でも被験者数にばらつきがあり、厳密な評価は困難ではあるものの、35 kg 未満の被験者では体重区分によらず有害事象の発現率に大きな違いはなかった。性別、人種別では有害事象の発現率や内容に大きな違いはみられなかった。

Non-immune 患者を対象とした試験 (A2401 試験) の有害事象発現率は、併合データの発現率と大きな違いはなく、また A2401 試験で多くみられた有害事象も、併合データと同様にマラリア又は熱性疾患による徴候又は症状と関連するものであった。重症度はほとんどの有害事象で軽度又は中等度であった。

妊婦に対する前向き観察研究で、Arm/Lmf 投与によって周産期死亡率等が上昇する傾向はみられなかった。

日本人患者に対する臨床試験は実施していないが、国内で行われた 2 つのレトロスペクティブ研究の結果、日本人患者における Arm/Lmf の安全性は、ノバルティス社が外国で実施した臨床試験の安全性成績と大きな違いはなく、臨床試験成績から予測できない安全性シグナルも認められなかった。また、日本人健康被験者に Arm/Lmf を単回投与した結果、有害事象の発現はなかった。

以上より、合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対して年齢並びに熱帯熱マラリア原虫に対する免疫状態を問わず、Arm/Lmf の 6 回投与の忍容性は良好であり、QT 延長以外で特に注意すべき安全性上の問題は認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

合併症のない急性熱帯熱マラリアは、早期診断及び早期治療が必要であり、無治療あるいは不適切な治療により重症化し死亡する可能性がある。合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する治療薬は、従来より薬剤耐性が重大な問題となっている。薬剤耐性株の出現を防止あるいは遅らせ、治療効果を向上させるために、異なる作用機序の抗マラリア薬を併用投与することが治療の基本であり、WHO ではそれらが可能となる ACT を第一選択薬としている。

Arm/Lmf は ACT の代表的な薬剤であり、合併症のない急性熱帯熱マラリア患者（混合感染も含む）を対象とした臨床試験で、Arm/Lmf の有効性及び安全性を評価した。以下に臨床試験成績に基づき、合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する Arm/Lmf の臨床的ベネフィット及びリスクを評価する。

6.1 ベネフィットの要約

(1) 合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対し、Arm/Lmf は高い治癒率を示す

1) Arm/Lmf の 6 回投与は、試験実施地域、年齢、マラリアに対する免疫状態を問わず、さまざまな患者に対して高い治癒率を示す

WHO のガイドラインでは、90%超の投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）を、acceptable cure rate としている（WHO 2015b）。7 試験のうち、小児及び成人を対象に実施した 4 試験（A025, A026, A028, A2417 試験）の投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）（評価可能集団）はすべて 95%超で、WHO のガイドラインの acceptable cure rate の基準を満たしていた。また、4 試験のうち 3 つの実薬対照試験（A026, A028, A2417 試験）の Arm/Lmf の投与開始 28 日後の治癒率は、アトバコン／プログアニルや Arm/Lmf と同じ ACT である MAS と同程度であった（Table 4-4）。

副次評価項目として、原虫消失時間及び発熱消失時間を 3 試験（A025, A026, A028 試験）で評価した。mITT の原虫消失時間は中央値 29.3～48.0 時間、発熱消失時間は中央値 22.0～35.0 時間で、マラリア原虫及び発熱はいずれも投与期間中（3 日間）に消失した。また、3 試験のうち 2 つの比較対照試験（A026, A028 試験）では、Arm/Lmf 群の原虫消失時間及び発熱消失時間はいずれも MAS 群と同程度であった。なお、一般的に artemisinin 系の薬剤は、マラリア生活環のうち赤血球中のあらゆるステージの原虫に効果があるため、他剤と比べて原虫及び発熱の消失が早いと考えられている（熱帯病治療薬研究班 2014, Visser et al. 2014）。

Non-immune の患者を対象にした非盲検、非対照試験（A2401 試験）でも、投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected, 評価可能集団）は 96.0%と、WHO の基準である 90%を超えていた。また、原虫消失時間（中央値）は 41.8 時間、発熱消失時間（中央値）は 36.5 時間と、いずれも投与期間内（3 日間）に消失し、A2401 試験以外の試験の結果と大きな違いはなかった。また、小

児を対象とした試験（A2403 試験）の semi-immune 又は non-immune の患者（いずれも体重 5～10 kg 未満）で、投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は semi-immune が 93%，non-immune が 95%であったことから、マラリア原虫に対して免疫を獲得していない患者でもマラリア流行地域の患者と同様の有効性が示された。

本剤を 6 回投与したときの安全性は 7 試験（A025, A026, A028, A2412, A2403, B2303, A2401 試験）の併合データと A2417 試験の結果を評価した。いずれもほとんどの被験者（95%以上）が投与を中止することなく 6 回すべての投与が可能であった。また、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現は少数で、治験薬と関連のある死亡の報告はなかった。Arm/Lmf 投与によって頭痛、浮動性めまい、発熱、食欲不振、貧血、脾腫が多く発現したが、いずれもマラリア又は熱性疾患に関連する症状と関連するものであった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、Arm/Lmf の忍容性は良好であった。

2) 体重により Arm/Lmf を用量調節して投与した小児患者に対しても、Arm/Lmf は高い治癒率を示す

体重 5 kg 以上 35 kg 未満の小児を対象とした 2 試験（B2303, A2403 試験）で、体重別に有効性を評価した。その結果、体重によらず、投与開始 28 日後の治癒率は 90%以上を示した。原虫消失時間及び発熱消失時間も投与期間内（3 日間）であったことから、体重 35 kg 未満で用量調節した小児患者でも体重 35 kg 以上の患者と同様の有効性が示された。また、7 試験（A025, A026, A028, A2412, A2403, B2303, A2401 試験）の併合データで 12 歳以下（体重 35 kg 未満の被験者の割合は 99.4%）を対象に体重別に有害事象を評価した。その結果、体重区分によって被験者数が大きく異なるため、厳密な評価は難しいが、35 kg 未満の被験者の有害事象の発現率には体重による大きな違いはなかった。

東南アジアやアフリカ等、広い範囲で抗マラリア薬に対する薬剤耐性株の蔓延が問題となっており、地域によって耐性化している薬剤が異なる（大友, 狩野 2010, 日谷 他 2014）。しかしながら、治験実施地域を問わず、合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する本剤の有効性及び安全性が確認された。また、年齢、体重、及びマラリアに対する免疫状態によらず、有効性及び安全性の結果に違いはみられなかった。国内のマラリア患者に対する 2 つのレトロスペクティブ研究の結果、Arm/Lmf を投与した日本人患者 10 名の原虫消失時間及び発熱消失時間はいずれも 3 日以内であった（忽那 他 2014）。また、外国人を含む非重症の熱帯熱マラリア患者の治癒率（臨床試験での定義と異なる）は 91%（30/33 名）であったことから（木村 2015）、日本人患者に対する本剤の有効性が示唆された。安全性に臨床試験成績から予測されるリスクと異なるリスクは認められなかった。本剤の曝露量と有効性には関連があり（3.4 項）、また総投与量と有効性の関連も認められている（4.6.1 項）。本剤の薬物動態は日本人と外国人でほとんど差はみられなかつ

たことから、本剤は日本人患者に対しても有効性を示し、安全性もこれまで特定されたリスク管理によって問題なく投与できると考える。

(2) 混合感染した患者でも Arm/Lmf は熱帯熱マラリア原虫の消失が期待できる

Arm/Lmf を 6 回投与した 7 試験のうち 5 試験 (A025, A026, A028, B2303, A2401 試験) で、ベースライン時に混合感染した被験者が 46 名含まれた。このうち 41 名で投与開始 28 日後までに熱帯熱マラリア原虫の消失が確認された。被験者数は限られるが、Arm/Lmf は混合感染した場合でも、熱帯熱マラリア原虫に対しても有効性を示すことが示唆された。

6.2 リスクの要約, 並びにリスクに関する未解決の問題点

年齢を問わず Arm/Lmf の 6 回投与時の忍容性は良好であり、臨床検査、バイタルサイン、及び ARB に安全性上懸念すべき所見は認められなかった。Non-immune 患者に特有の安全性上問題となる所見は認められなかった。また、日本人患者に対するレトロスペクティブ研究でも一部の重症熱帯熱マラリア患者を除き、臨床試験成績から予測できない安全性上のリスクは認められなかった。PSUR は、外国規制当局の要請等を踏まえ、「心臓障害」、「溶血、ヘモグロビン尿、貧血、黒水熱」、「肝毒性/肝障害」、及び「耐性の可能性及び妊娠中の効果減弱の可能性」の 4 つを重要な潜在的リスクとして評価しており、最新の PSUR 5 では、Arm/Lmf のリスク及びベネフィットの修正が必要と考えられる安全性シグナルは認められていない。

これまでに得られた非臨床試験及び臨床試験成績、PSUR、並びに企業中核データシートを踏まえ、本剤のリスクとして、RMP (案) では「QT 延長」を重要な特定されたリスク、「生殖発生毒性」及び「妊娠中の効果減弱の可能性」を重要な潜在的リスクとして特定した。以下にこれらの詳細を示す。

QT 延長

Lmf は、QT 延長が認められている抗マラリア薬 halofantrine と類似の構造を有する。また、非臨床試験で Arm の QT 間隔の延長が認められている (2.4-3.3 項)。心再分極に対する影響を検討した試験 (A2101 試験) でも、Arm/Lmf 投与による QT 間隔の延長作用の可能性が確認された。臨床試験の併合データでは、QT 延長に関する有害事象が 4 名 (13 歳以上 3 名, 12 歳以下 1 名) に発現した。4 名のうち、13 歳以上及び 12 歳以下の各 1 名で QTcF の正常範囲の逸脱及び QTcF 間隔がベースラインに比べて 30 ms 超延長したが、500 ms 超の延長はみられなかった。また、併合データの心電図の結果でも、QTcF 間隔の延長 (ベースラインに比べて 60 ms 超の延長、ベースライン後の QTcF 間隔が 500 ms 超) がみられた。そのため、RMP (案) で QT 延長を重要な特定されたリスクとし、QT 延長を発現する可能性のある患者は、添付文書 (案) で「禁忌」として注意喚起した。

生殖発生毒性

妊婦の患者を対象とした前向き観察研究（A2407 試験）で、出生児の安全性は対照薬とした SP と大きな違いは認められなかったが、artemisinin 系薬物を器官形成期の妊娠動物に投与した結果、胚・胎児死亡及び催奇形性（ラット・ウサギ）、胎児死亡（サル）の発現が報告されている（Clark 2009）。そのため、生殖発生毒性を重要な潜在的リスクとし、添付文書（案）では妊娠 14 週未満の患者を「禁忌」、妊娠 14 週以上の妊婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することと、注意喚起した。

妊娠中の効果減弱の可能性

妊婦では、Arm と DHA の曝露量が成人の患者集団に比べて低く、妊娠中の効果減弱の可能性が報告されている（McGready et al. 2008, Tarning et al. 2009）。市販後データで、妊娠中に効果減弱を示すデータは認められなかったものの、公表論文の結果から、RMP（案）で重要な潜在的リスクとした。

臨床試験の有害事象データを部分集団別に評価した結果、腎及び肝機能障害の程度が悪化するほど、有害事象の発現率が上昇する傾向がみられた。しかしながら、腎機能障害の程度別、肝機能障害の程度別の被験者数はいずれもばらつきがみられ、結果の解釈には限界があること、腎機能障害患者及び肝機能障害患者に対する臨床試験はいずれも実施していないことから、重要な不足情報とした。ただし、Arm 及び Lmf はいずれも肝臓で代謝され、肝機能障害患者では本剤の有効成分及びその代謝物の血中濃度が上昇する可能性がある。そのため、重度の肝機能障害患者に対しては添付文書（案）では「慎重投与」とし、注意喚起した。高齢者に対しても臨床試験は実施しておらず、これまでに得られた臨床データは限られているため、重要な不足情報とした。

国内で実施した 2 つのレトロスペクティブ研究に日本人の小児患者は含まれていなかった。しかしながら、Arm/Lmf の薬物動態に健康成人男子では日本人と外国人で人種差は認められていないこと、外国の臨床試験の有効性及び安全性成績は、治験実施地域、年齢、体重、マラリア原虫に対する免疫の獲得状態で大きな違いは認められなかったことから、日本人の小児患者に対しても、外国の臨床試験及び国内のレトロスペクティブ研究と同様の有効性及び安全性が得られると考える。

6.3 推奨する使用法

臨床試験データに基づき、添付文書（案）での効能又は効果は「合併症のない急性熱帯熱マラリア」とした。なお、臨床試験には、non-immune 患者、混合感染した患者も含まれ、これらの患者に対しても本剤の有効性が示された。ただし、重症マラリア患者に対しては本剤の有効性及び安全性が評価されていないため、疾患の重篤性を考慮し、添付文書（案）で「禁忌」とした。

6 回投与による臨床試験で、体重 35 kg 以上の患者には本剤 1 回 4 錠、12 歳以下又は体重 35 kg 未満の患者に対しては、体重別に 1 回あたりの投与量を調節した（～15 kg : 1 錠、15～25 kg : 2

錠，25～35 kg : 3 錠）。体重又は年齢によらず有効性は一貫して認められ，安全性上の大きな問題は認められなかった。食後投与に比べて空腹時の投与で曝露量が減少した。曝露量と有効性は関連が認められており，本剤の効果を十分に得るためには食事とともに投与することが必要と考えた。

以上の結果から，推奨用法・用量は「通常，体重 35 kg 以上の患者には 1 回 4 錠（Arm/Lmf 80 mg/480 mg），体重 5 kg～35 kg 未満の患者には体重に応じて 1 回 1 錠～3 錠（Arm/Lmf 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」と設定した。

6.4 総合的なベネフィットとリスク

Arm/Lmf は WHO が合併症のない急性熱帯熱マラリアに対する第一選択薬としている ACT であり，1998 年以降，累計で 140 を超える国又は地域で承認された。国内では，熱帯熱病治療薬研究班が 2002 年から個人輸入して使用してきたが，使用できる医療機関が限られ，また投与できる患者にも制限がある。

合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象に実施した外国の臨床試験の結果，本剤のベネフィット・リスクバランスは良好であることが確認された。本剤は，年齢及びマラリア原虫に対する免疫の獲得状態によらず優れた治療効果（投与開始 28 日後の治癒率が 95%超）を示し，原虫及び発熱も投与期間内に消失することが確認された。本剤投与時の重要なリスクとして，QT 延長，生殖発生毒性，及び妊娠中の効果減弱の可能性が確認された。そのため，QT 延長及び生殖発生毒性に関しては添付文書で注意を喚起し，適切にリスク管理を行う予定である。また，日本で行われたレトロスペクティブ研究の結果から，日本人患者でも外国で実施した臨床試験と同様の有効性及び安全性が認められた。したがって，外国で第一選択薬となっている本剤は日本でも合併症のない急性熱帯熱マラリアの治療選択肢になり得ると考える。

7 参考文献

- [Batty KT, Ilett KF, Davis TME (2004)] Protein binding and α : β anomer ratio of dihydroartemisinin *in vivo*. Br J Clin Pharmacol; 54(4):529-33.
- [Clark RL (2009)] Embryotoxicity of the artemisinin antimalarials and potential consequences for use in women in the first trimester. Reprod Toxicol; 28(3):285-96.
- [Colussi D, Parisot C, Legay F, et al. (1999)] Binding of artemether and lumefantrine to plasma proteins and erythrocytes. Eur J Pharma Sci; 9:9-16.
- [FDA (2007)] Guidance for Industry Malaria: Developing Drug and Nonvaccine Biological Products for Treatment and Prophylaxis. Rockville:Center for Drug Evaluation and Research.
- [German P, Parikh S, Lawrence J, et al. (2009)] Lopinavir/ritonavir affects pharmacokinetic exposure of artemether/lumefantrine in HIV-uninfected healthy volunteers. J Acquir Immune Defic Syndr. ;51(4):424-9.
- [Huang L, Parikh S, Rosenthal PJ, et al. (2012)] Concomitant efavirenz reduces pharmacokinetic exposure to the antimalarial drug artemether-lumefantrine in healthy volunteers. J Acquir Immune Defic Syndr. ;61(3):310-16.
- [Lamorde M, Kibwika PB, Mayito J, et al. (2013)] Lower artemether, dihydroartemisinin and lumefantrine concentrations during rifampicin-based tuberculosis treatment. AIDS; 27(6):961-5.
- [Lefèvre G and Thomsen MS (1999)] Clinical pharmacokinetics of artemether and lumefantrine (Riamet®). Clin Drug Invest; 18(6):467-80.
- [Lefèvre G, Looareesuwan S, Treeprasertsuk S, et al. (2001)] A clinical and pharmacokinetic trial of six doses of artemether-lumefantrine for multidrug resistant Plasmodium falciparum malaria in Thailand. Am J Trop Med Hyg; 64(5,6):247-56.
- [McGready R, Tan SO, Ashley EA, et al. (2008)] A Randomised Controlled Trial of Artemether-Lumefantrine Versus Artesunate for Uncomplicated Plasmodium falciparum Treatment in Pregnancy. PLoS Med; 5(12):e253.
- [Tarning J, McGready R, Lindegardh N, et al. (2009)] Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant women treated with artemether-lumefantrine for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. Antimicrob Agents Chemother; 53(9):3837-46.
- [Toovey S and Jamieson A (2004)] Audiometric changes associated with the treatment of uncomplicated falciparum malaria with co-artemether. Trans R Soc Trop Med Hyg; 98(5):261-7.
- [Toovey S (2006)] Effects of weight, age, and time on artemether-lumefantrine associated ototoxicity and evidence of irreversibility. Travel Med Infect Dis; 4(2):71-6.
- [van Agtmael MA, Gupta V, van der Wösten TH, et al. (1999)] Grapefruit juice increases the bioavailability of artemether. Eur J Clin Pharmacol; 55: 405-10.
- [Visser BJ, van Vugt M, Grobusch MP (2014)] Malaria: an update on current chemotherapy. Expert Opin Pharmacother; 15(15):2219-54
- [White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA (1983)] Quinine and quinidine: a comparison of EKG effects during the treatment of malaria. J Cardiovasc Pharmacol; 5:173-5.
- [WHO (2014)] World Malaria Report 2014 (Internet) Available from:
<http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/> (Accessed 6 October 2015)

[WHO (2015a)] Chapter 7. Malaria (updated 2015). In: World Health Organization International travel and health 2012 (Internet) Available from:

<<http://www.who.int/ith/2015-ith-chapter7.pdf?ua=1>> (Accessed 6 October 2015)

[WHO (2015b)] Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition 2015, (Internet) Available from:

<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1> (Accessed 6 October 2015)

[大友弘士, 狩野繁之 (2010)] マラリア-その病態と治療の変遷. 診断と治療; 98(8):1345-53.

[木村幹男 (2015)] 国内未承認薬の有効性と安全性の検討および適切な情報提供. In: 「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 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. 宮崎:丸山治彦, p. 19-25.

[国立感染症研究所 (2012)] 感染症発生動向調査 2012 年 2 月 25 日現在 年別報告数 (Internet)

Available from:

<<http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Ja.html>> (Accessed 6 October 2015)

[国立感染症研究所 (2013)] 感染症情報 マラリアとは 2013 年 3 月 7 日 (Internet) Available from:

<<http://www.nih.go.jp/niid/ja/kansennohanashi/519-malaria.html>> (Accessed 6 October 2015)

[国立感染症研究所 (2014)] 感染症発生動向調査におけるマラリア報告症例の特徴 2006 年～2014 年前期. IASR; 35:224-6. (Internet) Available from:

<<http://www.nih.go.jp/niid/ja/malaria-m/malaria-iasrd/4979-kj4152.html>> (Accessed 25 January 2016)

[忽那賢志, 小林泰一郎, 加藤康幸, 他 (2014)] アーテメター・ルメファントリン合剤の日本人における使用経験. 感染症学雑誌; 88(6):833-9.

[熱帯病治療薬研究班 (2014)] 「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」 (略称:熱帯病治療薬研究班) 寄生虫症薬物治療の手引き -2014-. 改訂第 8.2 版. p.1-7

[日谷明裕, 党雅子, 春木宏介, 他 (2014)] マラリアに対する治療薬. 臨床免疫・アレルギー科; 62(4):447-54.

[丸山治彦 (2008)] わが国における寄生虫病・熱帯病薬物治療の実際. 日本薬理学雑誌; 132(5):292-6.

[A2424 study] Surveillance for the effectiveness and safety of artemether-lumefantrine (Coartem®) in pediatric and adult patients with malaria – Fourth annual report.