2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
図 一 覧 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 3
1 背景及び概観 4
1.1 製剤開発の経緯 4
1.2 生物薬剤学試験の概観 5
1.3 分析方法 5
2 個々の試験結果の要約 8
2.1 健康被験者における試験 8
2.1.1 相対的バイオアベイラビリティ（B2104 試験） 8
2.1.2 食事の影響（A020 試験） 9
3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
3.1 相対的バイオアベイラビリティ 12
3.2 食事の影響 12
3.3 被験者間及び被験者内変動 12

表 一 覧

Table 1-1 主要な臨床試験に用いた製剤の処方 5
Table 1-2 臨床試験において使用した分析法一覧 6
Table 2-1 各 Arm/Lmf 製剤の PK パラメータ（B2104 試験） 8
Table 2-2 FMI，又は粉砕製剤と分散錠の幾何平均値の比とその 90%信頼区間（B2104 試験） 9
Table 2-3 食後又は空腹時に Arm/Lmf を投与したときの Arm，DHA，Lmf の PK パラメータ（A020 試験） 10
Table 2-4 食後又は空腹時に Arm/Lmf を投与したときの Arm，DHA，Lmf の PK パラメータの比較（A020 試験） 10
Table 3-1 Arm/Lmf を投与したときの被験者間変動と被験者内変動 13

図 一 覧

Figure 2-1 食後又は空腹時に Arm/Lmf を投与したときの血漿中濃度-時間推移（A020 試験） 11

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）
AMMS	The Academy of Military Medical Sciences	-
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
Desbutyl – Lmf	desbutyl lumefantrine	Desbutyl-ルメファントリン
DHA	dihydroartemisinin	-
FMI	final marketed image	市販予定製剤
HPLC-ECD	high performance liquid chromatography with electrochemical detection	電気化学検出高速液体クロマトグラフィー法
HPLC-UV	high performance liquid chromatography with ultraviolet absorbance detection	紫外吸光度検出高速液体クロマトグラフィー法
LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー質量分析法
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度到達時間

用語の定義一覧

用語	定義
薬剤名の略号	以下の薬剤については略号を用いた。 • アルテメテル：Arm • ルメファントリン：Lmf

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

本剤は，異なる作用機序を有する 2 つのアルテメテル（Arm）及びルメファントリン（Lmf）からなる配合錠である。Arm は経口投与後に活性代謝物の 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。また，Lmf 及び Lmf の活性代謝物 Desbutyl-ルメファントリン（Desbutyl-Lmf）はマラリア原虫によるヘモグロビンの消化過程において，ヘムに対する重合阻害が主な作用機序として考えられている。

Arm の吸収は極めて速やかで，一方 Lmf の吸収は 1 時間（中央値）のラグタイムが認められた。作用機序が異なる 2 剤の併用により，相加効果が期待される。

市販予定製剤（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 The Academy of Military Medical Sciences（AMMS）で開発した処方を基に，錠剤の[redacted]の改善や，Arm の[redacted]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，[redacted]を[redacted]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と考えることから，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。

主要な臨床試験に用いた製剤の処方をTable 1-1に示す。

Table 1-1 主要な臨床試験に用いた製剤の処方

成分	配合量（mg/錠） FMI	F.5	分散錠[redacted]
アルテメテル	20.0	[redacted]	[redacted]
ルメファントリン	120.0	[redacted]	[redacted]
セルロース*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
クロスカルメロースナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ヒプロメロース	[redacted]	[redacted]	[redacted]
無水ケイ酸*	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ポリソルベート 80	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
合計	240.0	[redacted]	[redacted]
臨床試験番号	A1101，A2101，B2104, A027, A2301, A2302, A023, A025, A026, A028, A2401, A2403, B2102, B2303	A020, A022, A024, A004, A012, A014	B2104, B2303

A006，AB/MO01，及び AB/MO02 では，AMMS の製剤を用いた。

1.2 生物薬剤学試験の概観

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（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，いずれも参考資料とした。

1.3 分析方法

ヒト血漿中 Arm 及び DHA の定量は，電気化学検出高速液体クロマトグラフィー法（HPLC-ECD）又は高速液体クロマトグラフィー質量分析法（LC-MS/MS 及び LC-MS）により行った。ヒト尿中 Arm 及び DHA の定量は LC-MS/MS 法により行った。ヒト血漿中 Lmf の定量は紫外吸光度検出高速液体クロマトグラフィー法（HPLC-UV）又は LC-MS/MS 法により，ヒト尿中 Lmf の定量は LC-MS/MS 法により行った。ヒト血漿中 Desbutyl-Lmf の定量は LC-MS/MS 法により行った。

ヒト血漿中における測定対象物質の安定性は，Arm 及び DHA では-75°C ±10°C で少なくとも 12 ヵ月まで（5.3.1.4-4-DMPK R0700513），Lmf では-70°C 以下で少なくとも 21 ヵ月まで（5.3.1.4-9- DMPK R0300924A-02），Desbutyl-Lmf では-70°C 以下で少なくとも 4.5 ヵ月まで（4.2.2.1-8-DMPK R0300924B）確認されている。ヒト尿中における Arm 及び DHA の安定性は，-75±10°C で少なくとも 3 ヵ月まで確認されている（5.3.1.4-5-DMPK R0700901）。

＊：新薬承認情報申請時に置き換えた

本申請のデータパッケージに含まれている臨床試験において使用した分析方法をTable 1-2に示す。

Table 1-2 臨床試験において使用した分析法一覧

測定対象物質	マトリックス及び分析方法	定量下限	真度及び精度(%)[a]	資料番号	臨床試験番号
Arm, DHA	血漿, HPLC-ECD	10.9 ng/mL (Arm) 11.2 ng/mL (DHA)	真度：-4～0[b]，精度：6～13[b] (Arm) 真度：-8～0[b]，精度：4～16[b] (DHA)	5.3.1.4-1-BPK(F) 1996/001, [Sandrenan et al. 1997]	A022, A023, A024, A028
	血漿, HPLC-ECD	2.5 ng/mL[c] (Arm) 1.25 ng/mL[c] (DHA)	真度：81.6±4.7[d]，精度：2.06～8.43 (Arm) 真度：93.4±6.0[d]，精度：3.22～6.33 (DHA)	[Navaratnam et al. 1995]	AB/MO1, AB/MO2, A025, A027, A012
	血漿, HPLC-ECD	25 ng/mL (Arm) 25 ng/mL (DHA)	真度：89.8～97.2[d]，精度：2.4～4.7 (arteether) 真度：96.2～103[d]，精度：1.6～7.2 (DHA)	[Melendez et al. 1991]	A006, A020, A014
	血漿, LC-MS/MS	5 ng/mL (Arm) 5 ng/mL (DHA)	真度：-6.63～1.60，精度：4.38～12.74 (Arm) 真度：-3.88～0，精度：4.52～8.65 (DHA)	4.2.2.1-1-BAPK(EU) R0301212	B2102, B2104, A2101, B2303, A2412
	血漿, LC-MS/MS	3 ng/mL (Arm) 3 ng/mL (DHA)	真度：-0.69～5.00，精度：2.34～3.41 (Arm) 真度：-2.78～3.33，精度：2.08～4.50 (DHA)	5.3.1.4-2-DMPK R1100375A	A2102
	血漿, LC-MS/MS	5 ng/mL (Arm) 5 ng/mL (DHA)	真度：-2.0～1.9，精度：4.5～7.8 (Arm) 真度：-4.0～-1.0，精度：3.9～10.5 (DHA)	5.3.1.4-3-DMPK R1300197	A1101
	血漿, LC-MS/MS	5 ng/mL (Arm) 5 ng/mL (DHA)	真度：-9.07～-4.65，精度：6.22～7.81 (Arm) 真度：-4.40～1.25，精度：2.47～6.25 (DHA)	5.3.1.4-4-DMPK R0700513	A2417, B2106
	血漿, LC-MS	5 ng/mL (Arm) 5 ng/mL (DHA)	真度：-9～-3，精度：5～13 (Arm) 真度：-7～0，精度：5～11 (DHA)	4.2.2.1-5-BAPK(F) R00-1840	A2301, A2302
	尿, LC-MS/MS	5 ng/mL (Arm) 5 ng/mL (DHA)	真度：-6.00～-1.63，精度：3.66～4.53 (Arm) 真度：-9.40～1.50，精度：4.47～7.59 (DHA)	5.3.1.4-5-DMPK R0700901	B2106
Lmf	血漿, HPLC-UV	0.05 µg/mL	真度：-11～5，精度：5～13	4.2.2.1-10-DMPK R00-2105	A2302
	血漿, HPLC-UV	0.05 µg/mL	真度：-8～5，精度：4～8	4.2.2.1-11-DMPK R00-2105-02	A2301, A2403

測定対象物質	マトリックス及び分析方法	定量下限	真度及び精度(%)[a]	資料番号	臨床試験番号
	血漿, HPLC-UV	35 nmol/L	真度：-24.19～-0.39，精度：0.33～14.8	4.2.2.1-13-BPK(CH) 1994/038	A004, A006, A014, A022, A024, A025, A026, A027
	血漿, HPLC-UV	11.8 ng/mL[c]	真度：0.05～21.20，精度：2.46～17.85	[Zeng et al. 1996]	AB/MO1, AB/MO2, A009, A012, A020, A023
	血漿, HPLC-UV	5 ng/mL[c]	真度：96.8±5.2[d]，精度：1.8～4.2	[Mansor et al. 1996]	A028
	血漿, LC-MS/MS	0.05 µg/mL	真度：-4.1～9.0，精度：2.2～6.8	4.2.2.1-7-DMPK R0300924A	A2101, A2401, B2102, B2104, B2303, A2412, B2106
	血漿, LC-MS/MS	0.05 µg/mL	真度：-0.6～7.0，精度：4.0～8.7	5.3.1.4-6-DMPK R0900894	A2417
	血漿, LC-MS/MS	0.05 µg/mL	真度：-5.4～2.0，精度：3.2～8.1	5.3.1.4-7-DMPK R0900894A	A1101
	血漿, LC-MS/MS	0.05 µg/mL	真度：0.33～3.33，精度：1.43～3.22	5.3.1.4-8-DMPK R1100375	A2102
	尿, LC-MS/MS	0.05 µg/mL	真度：-3.1～4.5[b]，精度：1.3～3.2[b]	5.3.1.4-10-DMPK R0300924A-03	B2106
Desbutyl Lmf	血漿, LC-MS/MS	0.005 µg/mL	真度：-3.5～3.2：精度：7.6～16.9	4.2.2.1-8-DMPK R0300924B	B2102, A2401

a：日間変動の真度及び精度，b：日内変動の真度及び精度，c：検出下限を記載，d：回収率を記載

2 個々の試験結果の要約

2.1 健康被験者における試験

2.1.1 相対的バイオアベイラビリティ（B2104 試験）

48 名の外国人健康被験者を対象に， 2 群 3 期クロスオーバー法で，FMI，FMI を粉砕したもの（小児用，以下，粉砕製剤），又は分散錠（小児用，海外市販製剤）を FDA 標準高脂肪食摂取後にそれぞれ単回経口投与し，相対的 BA を検討した。

各 Arm/Lmf 製剤の PK パラメータをTable 2-1に，FMI，又は粉砕製剤と分散錠の幾何平均値の比とその 90%信頼区間をTable 2-2に示す。

FMI と分散錠を比較したとき，分散錠の Lmf の AUC 及び Cmax は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内であったが， Arm 及び DHA のいずれのパラメータも,生物学的同等性の基準を満たさなかった。

粉砕製剤と分散錠を比較したとき，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，いずれも生物学的同等性の基準の範囲内であった。Arm では Cmax の幾何平均値の比の 90%信頼区間は，1.06～1.29 で生物学的同等性の基準を満たさなかった。

Table 2-1 各 Arm/Lmf 製剤の PK パラメータ（B2104 試験）

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

Source: 5.3.1.2-1-B2104 試験-Table 14.2-1.5
平均値 ± 標準偏差， *: 中央値（最小値, 最大値）

Table 2-2　FMI，又は粉砕製剤と分散錠の幾何平均値の比とその 90%信頼区間（B2104 試験）

	分散錠／FMI		分散錠／粉砕製剤	
	幾何平均値の比	90%信頼区間	幾何平均値の比	90%信頼区間
Arm				
AUCinf (ng·h/mL)	0.80	0.71～0.90	0.94	0.86～1.02
AUC0-t (ng·h/mL)	0.80	0.73～0.88	1.03	0.94～1.13
Cmax (ng/mL)	0.73	0.65～0.82	1.17	1.06～1.29
DHA				
AUCinf (ng·h/mL)	0.78	0.72～0.84	1.05	0.99～1.11
AUC0-t (ng·h/mL)	0.69	0.62～0.77	1.03	0.93～1.15
Cmax (ng/mL)	0.65	0.58～0.73	1.14	1.04～1.24
Lmf				
AUCinf (µg·h/mL)	1.06	0.96～1.16	0.90	0.85～0.95
AUC0-t (µg·h/mL)	1.12	1.02～1.23	0.89	0.84～0.94
Cmax (µg/mL)	1.07	0.97～1.18	0.91	0.86～0.96

Source: 5.3.1.2-1-B2104 試験-Table 14.2-1.1，Table 14.2-1.2

2.1.2　食事の影響（A020 試験）

16 名の外国人健康被験者を対象に，2 群 2 期クロスオーバー法で臨床試験製剤（F5，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠）を食後又は空腹時に単回経口投与し，食事の影響を検討した。食後投与では，高脂肪食（1071 kcal，脂質 約 34%，365.8 kcal）摂取開始から 20 分以内に投与した。空腹時投与では，投与前に一晩絶食した。

Arm/Lmf（Arm，DHA，及び Lmf）の PK パラメータをTable 2-3に，PK パラメータの比較をTable 2-4に，平均血漿中濃度-時間推移をFigure 2-1にそれぞれ示す。

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。

Table 2-3 食後又は空腹時に Arm/Lmf を投与したときの Arm，DHA，Lmf の PK パラメータ（A020 試験）

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

Source: 5.3.3.1-2-A020 試験-Exhibit 6.2.-4 ～ 6.2.-6
平均値 ± 標準偏差， *: 中央値（最小値～最大値）

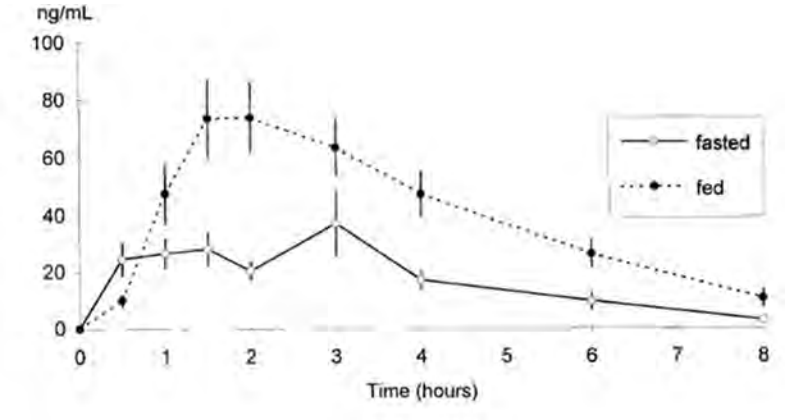
Table 2-4 食後又は空腹時に Arm/Lmf を投与したときの Arm，DHA，Lmf の PK パラメータの比較（A020 試験）

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

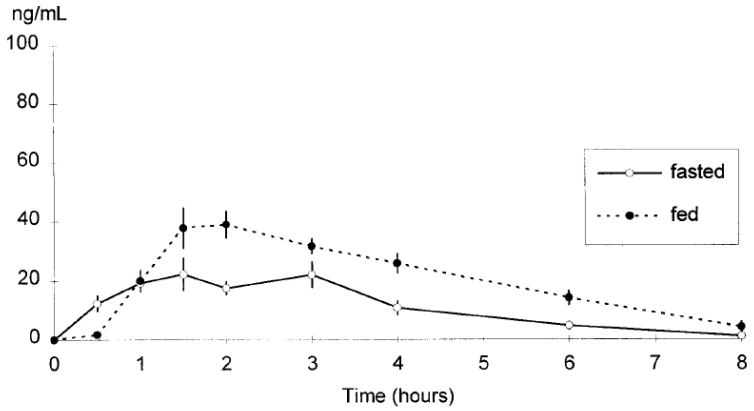
Source: 5.3.3.1-2-A020 試験-Exhibit 6.2.-7
LSE:最小二乗推定値，SEM:標準誤差

Figure 2-1　食後又は空腹時に Arm/Lmf を投与したときの血漿中濃度-時間推移（A020 試験）

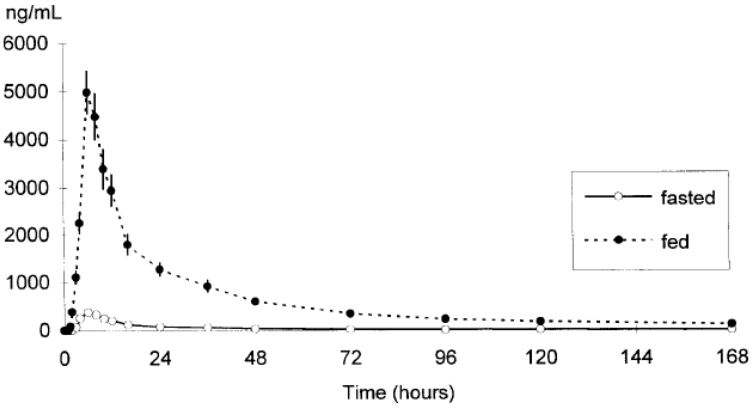
Arm



DHA



Lmf



Source: 5.3.3.1-2-A020 試験-Exhibit 6.2.-1～6.2.-3
平均値 ± 標準偏差，○ 空腹時，● 食後，n=16（空腹時の 8 時間値のみ n=15）

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 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学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。

3.2 食事の影響

A020 試験において，外国人健康被験者に Arm/Lmf を高脂肪食の摂取後に単回投与したとき，空腹時投与と比べ，Arm，DHA，及び Lmf の曝露量がそれぞれ 2.9 倍，2.0 倍，及び 16 倍に増加した（2.1.2 項）。Arm/Lmf の曝露量と有効性に関連が認められることから（2.7.2-3.4 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）とともに投与することが望ましい。

3.3 被験者間及び被験者内変動

外国人健康被験者を対象とした生物学的同等性試験（B2104 試験）において，薬物動態パラメータの被験者間及び被験者内変動について評価した。また，心再分極（QT 間隔）に対する影響試験（A2101 試験）並びに日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験（A1101 試験）の被験者間変動について評価した。Arm/Lmf を投与したときの被験者間変動と被験者内変動をTable 3-1に示す。日本人健康被験者の被験者間変動は，外国人健康被験者の被験者間変動と類似していた。

Table 3-1 Arm/Lmf を投与したときの被験者間変動と被験者内変動

	試験番号	投与条件	Arm	DHA	Lmf
被験者間変動 (CV%)					
AUC0-t	B2104	単回，食後	58	35	48
	A1101	単回，食後	60	25	29
	A2101	初回 Day1，食後	45	31	43
		6 回 Day3，食後	102	35	N/A
Cmax	B2104	単回，食後	71	54	43
	A1101	単回，食後	58	29	23
	A2101	初回 Day1，食後	58	48	42
		6 回 Day3，食後	104	50	N/A
被験者内変動 (CV%)					
AUC0-t	B2104	単回，食後	27	33	27
Cmax	B2104	単回，食後	37	35	29

Source: 5.3.1.2-1-B2104 試験-Table 14.2-1.4~1.5，5.3.3.1-1-A1101 試験-Table 14.2-2.1~2.3， 5.3.4.1-1-A2101 試験-Table 14.2-1.1，N/A: 評価せず

2.7.2 臨床薬理試験

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 4
略号一覧 5
用語の定義一覧 6
1 背景及び概観 7
1.1 概　観 7
1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 7
1.1.2 臨床薬理試験の概観 7
2 個々の試験結果の要約 10
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 10
2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行性 10
2.1.2 代謝 10
2.1.3 薬物間相互作用 11
2.2 健康被験者における試験 11
2.2.1 単回投与試験 11
2.2.2 食事の影響 14
2.3 患者における試験 15
2.3.1 外国人熱帯熱マラリア患者における検討 15
2.4 内因性要因の検討 23
2.4.1 特別な集団における薬物動態 23
2.5 外因性要因の検討 27
2.5.1 薬物間相互作用 27
2.6 薬力学 37
2.6.1 心臓への影響に関する検討 37
2.7 特別な試験 39
2.7.1 外国人健康被験者を対象とした QT/QTc 間隔に対する Arm/Lmf の影響の検討（A2101 試験） 39
3 全試験を通しての結果の比較と解析 43
3.1 薬物動態 43
3.1.1 吸収 43
3.1.2 反復投与 43
3.1.3 分布 43
3.1.4 代謝 44
3.1.5 排泄 45

3.1.6 用量比例性 45
3.2 部分集団における薬物動態 46
3.2.1 小児患者 46
3.2.2 人種 46
3.3 医薬品の相互作用 47
3.3.1 *In vitro* 試験 47
3.3.2 *In vivo* 試験 47
3.4 曝露量と有効性の関係 49
3.5 QT/QTc 間隔への影響 49

表 一 覧

Table 1-1 臨床薬理試験一覧表 8
Table 1-2 熱帯熱マラリア患者において薬物動態を評価した臨床試験一覧表 9
Table 2-1 日本人健康男性被験者に Arm/Lmf を単回投与したときの PK パラメータ（A1101 試験） 12
Table 2-2 Arm/Lmf 又は Lmf 錠を 4 回投与したときの PK パラメータ（A023 試験） 15
Table 2-3 Arm/Lmf を投与したときの投与回数及び投与量別の PK パラメータ（A012 試験） 16
Table 2-4 Arm/Lmf を 4 回投与したときの Lmf の PK パラメータ（A014 試験） 18
Table 2-5 Halofantrine を 3 回投与したときの PK パラメータ（A014 試験） 18
Table 2-6 Arm/Lmf を投与したときの Lmf の AUC 値（A025 試験） 19
Table 2-7 Arm 及び DHA の PK パラメータ（A028 試験） 22
Table 2-8 Lmf 及び desbutyl-Lmf の PK パラメータ（A2401 試験） 22
Table 2-9 Arm/Lmf を 6 回投与したときの Lmf の PK パラメータ（A2403 試験） 24
Table 2-10 分散錠又は粉砕製剤を投与したときの Arm 及び DHA の体重別の Cmax（B2303 試験） 26
Table 2-11 分散錠又は粉砕製剤を投与したときの Lmf の体重別の PK パラメータ（B2303 試験） 27
Table 2-12 Arm/Lmf を単独投与またはケトコナゾールと併用投与したときの PK パラメータ（A2301 試験） 29
Table 2-13 ケトコナゾールを併用投与したときの Arm/Lmf の薬物動態に及ぼす影響（併用投与／単独投与，A2301 試験） 29
Table 2-14 単独投与または併用投与したときの PK パラメータ（A2302 試験） 32
Table 2-15 PK パラメータの比較（併用投与／単独投与 ， A2302 試験） 33
Table 2-16 Arm 及び DHA の PK パラメータ（A027 試験） 36
Table 2-17 Lmf 及びメフロキンの PK パラメータ（A027 試験） 36
Table 2-18 併用投与と単独投与の PK パラメータの比較（A027 試験） 37

Table 2-19 Arm/Lmf 群において初回投与及び最終投与後の PK パラメータの比較（A027 試験） 37
Table 2-20 Arm/Lmf 又は Halofantrine を投与したときの PK パラメータ（A022 試験） 38
Table 2-21 Arm/Lmf 又は Halofantrine を投与したときの PK パラメータ（A024 試験） 39
Table 2-22 Arm，DHA 及び Lmf の PK パラメータ（A2101 試験） 41
Table 3-1 Arm/Lmf を投与したときの Lmf の総投与量と AUC 46
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 47

図 一 覧

Figure 2-1 日本人健康男性被験者に Arm/Lmf を単回投与したときの平均血漿中濃度-時間推移（A1101 試験） 13
Figure 2-2 Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移（A028 試験） 20
Figure 2-3 Lmf の平均血漿中濃度-時間推移（A028 試験） 21
Figure 2-4 Arm/Lmf を投与したときの平均血漿中濃度-時間推移（A2401 試験） 23
Figure 2-5 Arm/Lmf を投与したときの Lmf の平均血漿中濃度-時間推移（A2403 試験） 24
Figure 2-6 分散錠又は粉砕製剤を投与したときの血漿中濃度の個別値（B2303 試験） 25
Figure 2-7 分散錠又は粉砕製剤を投与したときの平均血漿中濃度-時間推移（B2303 試験） 26
Figure 2-8 Arm/Lmf を単独投与またはケトコナゾールと併用投与したときの平均血漿中濃度-時間推移（A2301 試験） 28
Figure 2-9 Arm/Lmf を単独投与またはキニーネと併用投与したときの平均血漿中濃度-時間推移（A2302 試験） 31
Figure 2-10 Arm/Lmf を投与したときの平均血漿中濃度-時間推移（A027 試験） 34
Figure 2-11 Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移（Day1，A2101 試験） 39
Figure 2-12 Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移（Day3，A2101 試験） 40
Figure 2-13 Lmf の平均血漿中濃度-時間推移（初回投与～初回投与後 480 時間，A2101 試験） 40
Figure 2-14 Arm/Lmf 又はモキシフロキサシンを投与したときのプラセボ補正した QTcF の 90%信頼区間の推移（A2101 試験，QTc 解析対象集団） 42
Figure 2-15 ΔΔQTcF と Lmf の AUClast 及び Cmax の関係 42
Figure 3-1 Arm/Lmf の推定代謝部位 44
Figure 3-2 Arm/Lmf を投与したときの Lmf の AUC と PCB の関係（A004 試験，A012 試験，A025 試験） 49

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）
AUC	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-t	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to t)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（時間 0～t）
AUC62h-last	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 62 to the last measurable concentration sampling time)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（投与後 62 時間～最終定量可能時点）
AUCinf	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma (serum/blood) concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿（血清/血液）中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
Cmax	maximal drug plasma (serum/blood) concentration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
Desbutyl - Lmf	desbutyl-lumefantrine	desbutyl ルメファントリン
DHA	dihydroartemisinin	－
FMI	final market image	市販予定製剤
HIV-1	human immunodeficiency virus	1 型ヒト免疫不全ウィルス
PCB	Parasite density at baseline	－
PK	pharmacokinetics	薬物動態
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug plasma (serum/blood) concentration following drug administration	最高血漿（血清/血液）中薬物濃度到達時間

用語の定義一覧

用語	定義
Non-immune 患者	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
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	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	以下の薬剤（配合錠）については略号を用いた。 アルテメテル：Arm ルメファントリン，benflumetol：Lmf
Arm/Lmf の表記方法	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。 Arm/Lmf 20/120 mg 錠の市販予定製剤：FMI Arm/Lmf 20/120 mg 分散錠：分散錠 Coartem®/Riamet®，COA566，co-artemether，CGP 56695/CGP 56696：Arm/Lmf Arm/Lmf 80/480 mg 錠：Arm/Lmf 20/120 mg の 4 倍量を 1 錠に含有した製剤
臨床試験の用法（Arm/Lmf 20/120 mg 錠）	特に記載のない限り，4 回投与法，6 回投与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 回投与法は「6 回投与（60 h）」，「6 回投与（96 h）」と表記した。 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 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 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。 母集団解析ではいずれも 4 回投与法として集計した。

1 背景及び概観

1.1 概　観

本剤は有効成分としてアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠（Arm/Lmf 20/120 mg 錠）である。経口投与後に Arm は 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。一方，Lmf はマラリア原虫によるヘモグロビンの消化産物であるヘムの重合阻害が主な作用機序として考えられている。また，マラリア感染サルの 90%原虫消失時間は，Arm 単独（2 mg/kg）で約 20 時間，Lmf 単独（12 mg/kg）で約 52 時間，Arm/Lmf 併用（2/12 mg/kg）では約 20 時間であり，Arm は速やかにマラリア原虫を減少し，Lmf は長時間かけてマラリア原虫を完全に消失した（2.6.2-2.2.2 項）。以上のことから，作用機序及び 90%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。

Arm/Lmf の臨床薬理は，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び薬物動態（PK）並びに薬力学（PD）の検討を含む臨床試験から評価した。

国内で実施した日本人健康被験者を対象とした 1 試験（A1101 試験），及び QT/QTc 評価試験（A2101 試験）の計 2 試験を評価資料とした。これ以外に，薬物間相互作用試験及び外国人健康被験者を対象とした臨床薬理試験を含む計 8 試験を参考資料とした（Table 1-1）。また，その他の試験として，本邦では申請する予定のない製剤（以下，申請しない製剤，Arm/Lmf 80/480 mg 錠等）の生物学的同等性試験 3 試験を含め，試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。熱帯熱マラリア患者において薬物動態を評価した 11 試験は，有効性及び安全性試験報告書として添付した（Table 1-2）。

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については，「2.6.4-4.1 項」 及び 「2.6.4-5.1 項」に詳細を記載した。 *In vitro* 試験において血球移行性を検討した。ヒト血漿を用いて，[^{14}C] Arm 及び[^{14}C] Lmf の *in vitro* 血漿蛋白結合率を限外ろ過法により測定した。また，生理学的濃度のヒト血清アルブミン及び α_1 酸性糖蛋白質との結合率を検討した。ヒト肝ミクロソームを用いて，13 種の CYP 分子種（CYP1A1，CYP1A2，CYP2A6，CYP3A4，CYP3A5，CYP4A11，CYP1B1，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP2E1）に対する阻害効果を検討した。

1.1.2 臨床薬理試験の概観

臨床薬理に関する臨床試験一覧をTable 1-1に，熱帯熱マラリア患者において薬物動態を評価した臨床試験一覧をTable 1-2に示す。臨床薬理試験の要約は2.2 項に，健康被験者を対象とした 13 試験，及び熱帯熱マラリア患者を対象とした 11 試験，計 24 試験の詳細については「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

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，尿中排泄，及び食事の影響を検討した（B2104 試験， B2106 試験，及び A020 試験）。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」（ステップ 5：2009 年 10 月 23 日，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抗マラリア薬の Halofantrine との相互作用を検討した（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，CYP3A4 の阻害剤（ケトコナゾール，A2301 試験）及び抗マラリア薬のキニーネ及びメフロキン（A2302 試験，A027 試験）について検討した。

Table 1-1　　臨床薬理試験一覧表

試験項目	試験の内容	試験番号	実施場所	1 回投与量	対象	添付資料番号	評価/参考
単回投与	第 I 相試験 PK/安全性	A1101	国内	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	日本人健康被験者	5.3.3.1-1	評価
	相対的 BA	B2104	外国	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）*	外国人健康被験者	5.3.1.2-1	参考
	BE，尿中排泄	B2106	外国	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）*	外国人健康被験者	5.3.1.2-2	参考
食事の影響	食事の影響(高脂肪食)	A020	外国	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	外国人健康被験者	5.3.3.1-2	参考
PD	Halofantrine との相互作用，心臓への影響の予備的検討	A022	外国	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	外国人健康被験者	5.3.4.1-2	参考
	Halofantrine との相互作用，心臓への影響	A024	外国	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	外国人健康被験者	5.3.4.1-3	参考
薬物間相互作用	ケトコナゾールとの相互作用	A2301	外国	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	外国人健康被験者	5.3.3.4-1	参考
	キニーネとの相互作用	A2302	外国	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	外国人健康被験者	5.3.3.4-2	参考
	メフロキンとの相互作用，心臓への影響	A027	外国	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	外国人健康被験者	5.3.3.4-3	参考
特別な試験	心再分極（QT 間隔）に対する影響	A2101	外国	Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠（Arm/Lmf 80/480 mg）	外国人健康被験者	5.3.4.1-1	評価

その他の試験として，申請しない製剤の生物学的同等性試験 A006 試験（5.3.5.4-5），A2102 試験（5.3.5.4-7）及び B2102 試験（5.3.5.4-6）は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」 に詳細を記載した。

*：FMI を服薬できない小児患者に対し市販予定製剤（FMI）を粉砕した製剤（粉砕製剤）を使用した

また，その他に熱帯熱マラリア患者を対象として，Arm/Lmf 配合錠と Lmf 単剤の比較試験（A023 試験），4 回投与試験（A012 試験，A014 試験，AB/MO1 試験，AB/MO2 試験），4 回投

与法と 6 回投与法の比較（A025 試験），6 回投与試験（A026 試験，A028 試験）の薬物動態を検討した。さらに，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（non-immune 患者）に Arm/Lmf を投与したときの Lmf の曝露量（A2401 試験），及び小児患者（A2403 試験，B2303 試験）の薬物動態を検討した。

Table 1-2　熱帯熱マラリア患者において薬物動態を評価した臨床試験一覧表

試験番号	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量	対象	添付資料番号
A023	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) Lmf 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)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13 歳以上 ≥35 kg	5.3.5.1-17
A012	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	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 15 歳以上 >35 kg	5.3.5.1-11
A014	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) Halofantrine 250 mg: 2 錠×3 回(0, 6- 8, 12h) + 同用量 (1 週後の 0, 6- 8, 12h) プラセボ	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 18 歳以上 >40 kg	5.3.5.1-16
A025	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	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12 歳以上	5.3.5.1-1
A026	多施設共同，ランダム化， 非盲検，実薬対照，並行群間比較	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) + メフロキン 250 mg: 15 mg/kg 又は 10 mg/kg 相当を 1 日 1 回(Day 2, 3)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 2 歳以上	5.3.5.1-2
A028	多施設共同，ランダム化， 非盲検，実薬対照，並行群間比較	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)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12 歳以上 ≥35 kg	5.3.5.1-3

試験番号	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量	対象	添付資料番号
A2401	多施設共同，非盲検	Arm/Lmf 20/120 mg: 4 錠×6 回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h)	non-immune の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 18 歳以上	5.3.5.2-1
A2403	多施設共同，非盲検	Arm/Lmf 20/120 mg*: 1～2 錠×6 回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 ≥5 kg, ≤25 kg	5.3.5.2-2
B2303	多施設共同，ランダム化，単盲検(医師のみ)，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)	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	5.3.5.1-6

AB/MO1 試験（5.3.5.2-3），AB/MO2 試験（5.3.5.1-7）の申請しない製剤の薬物動態の結果については，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に詳細を記載した。

*：FMI を粉砕した製剤（粉砕製剤）を使用した試験

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については，「2.6.4 薬物動態試験の概要文」及び「2.6.5 薬物動態試験の概要表」に詳細を記載した。ここでは簡潔に示す。

2.1.1 血漿蛋白結合及び血球移行性

ヒトにおける Arm 及び Lmf の血清蛋白結合率はそれぞれ 97.9%及び 99.9%であり，血漿蛋白結合率はそれぞれ 95.4%及び 99.7%であった。DHA の血清蛋白結合率は 47%～76%であった。ヒト血漿及び赤血球において，Arm は主に α1-酸性糖蛋白質（33%），次に血清アルブミン（17%），高，低及び超低比重リポ蛋白質（それぞれ 12%，9.3%及び 12%）並びにγグロブリン（0.4%）に結合した。Arm の 11%が血球に移行し，4.6%は非結合型 Arm であった。Lmf は 1 µg/mL（1.89 µmol/L）の濃度で主にリポ蛋白質，特に高比重リポ蛋白質（99.6%）に結合した。約 62%がヒト血清アルブミンに，約 8%が血球に移行した（2.6.4-4.1 項）。

2.1.2 代謝

Arm 及び Lmf の代謝に関与する CYP 分子種を，ヒト肝ミクロソーム及びヒト P450 発現系ミクロソームによって同定した。Arm 及び Lmf は主として CYP3A4/5 により代謝されることが示唆された（2.6.4-5.2 項，[Lefèvre and Thomsen 1999]）。ラット及びイヌ肝 S12 画分を用いた *in vitro* 試験の結果から，Lmf の主要な代謝物は desbutyl-Lmf であると考える。

2.1.3 薬物間相互作用

Arm は *in vitro* 試験において，CYP1A2 に対して弱い阻害作用を示したが，臨床的に問題となる阻害作用ではなかった。Lmf は CYP2D6 を阻害し，Ki 値は 0.997 µmol/L（0.527 µg/mL）であった。Non-immune の患者での Lmf の最高血漿中濃度（平均値）は約 11 µmol/L（5.72 µg/mL，A2401 試験）であり，K_i 値に比べ高値であることから，治療域の狭い化合物では薬物間相互作用が臨床的に問題となる可能性が示唆された。ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験では， Arm，DHA 及び Lmf（それぞれ 2.5，7 及び 200 µM の濃度で検討）は CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A を誘導しなかった。一方，Arm 及び DHA 等の artemisinin 誘導体は，ヒト初代肝細胞及びヒト腸細胞株 LS174T において， CYP2B6，CYP3A4 及び MDR1 を誘導することが報告されている（[Burk et al. 2005]，2.6.4-7 項）。

以上のことから，Arm 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 及び DHA の CYP 誘導については否定できないと考える。

2.2 健康被験者における試験

2.2.1 単回投与試験

2.2.1.1 日本人健康男性被験者を対象とした単回投与試験（A1101 試験）

日本人健康男性被験者を対象に，市販予定製剤（FMI）Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠を高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの Arm，DHA，及び Lmf の薬物動態について検討した。本試験は単施設，非盲検，単回経口投与試験である。治験薬を服用した 12 名全員で有害事象は認められなかった。

日本人健康男性被験者に Arm/Lmf を単回投与したときの PK パラメータをTable 2-1に，平均血漿中濃度-時間推移をFigure 2-1に示す。Arm は速やかに吸収された後，DHA に代謝された。Lmf では，1 時間（中央値）の吸収のラグタイムが認められた。

Table 2-1　日本人健康男性被験者に Arm/Lmf を単回投与したときの PK パラメータ（A1101 試験）

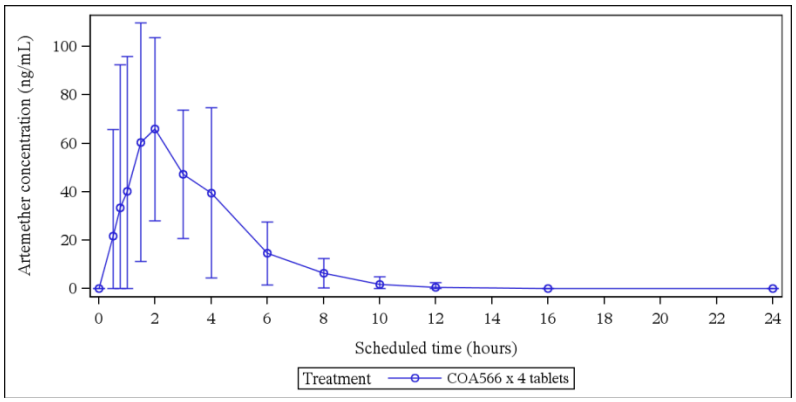
Arm/Lmf 群 N = 12	Arm	DHA
Cmax (ng/mL)	90.7 ± 52.3 (57.7)	83.1 ± 24.4 (29.3)
Tmax* (h)	1.50 (0.75～4.00)	2.00 (1.50～4.00)
AUClast (ng·h/mL)	255 ± 152 (59.6)	263 ± 65.7 (25.0)
AUCinf (ng·h/mL)	280 ± 156 (55.8)	283 ± 64.7 (22.9)
T1/2 (h)	2.09 ± 1.39 (66.4)	1.62 ± 0.382 (23.7)
CL/F (L/h)	370 ± 190 (51.5)	297 ± 67.6 (22.7)

Arm/Lmf 群 N = 12	Lmf
Cmax (µg/mL)	9.84 ± 2.27 (23.1)
Tmax* (h)	6.00 (5.00～12.0)
AUClast (µg·h/mL)	220 ± 63.3 (28.8)
AUCinf (µg·h/mL)	231 ± 69.6 (30.1)
T1/2 (h)	87.4 ± 22.0 (25.1)
CL/F (L/h)	2.25 ± 0.682 (30.3)

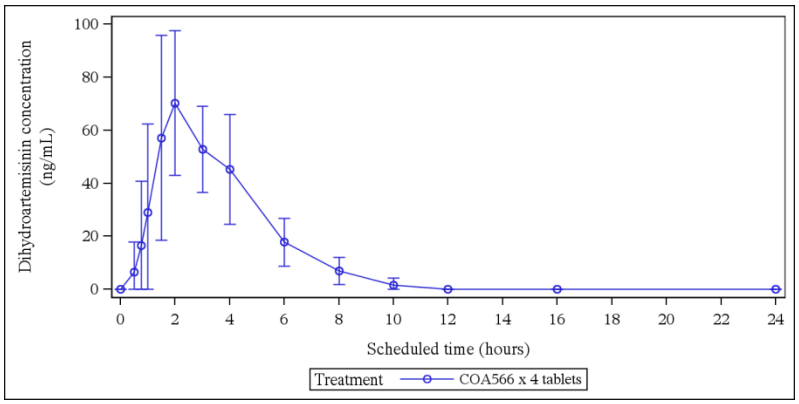
Source: 5.3.3.1-1-A1101 試験-Table 14.2.1~2.3，平均値 ± 標準偏差 (CV%)，*: 中央値（範囲）

Figure 2-1　　日本人健康男性被験者に Arm/Lmf を単回投与したときの平均血漿中濃度-時間推移（A1101 試験）

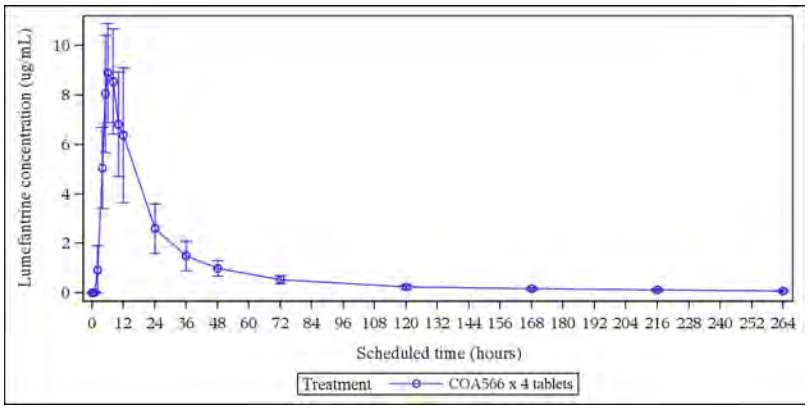
Arm



DHA



Lmf



Source：5.3.3.1-1-A1101 試験-Figure 14.2-1.1

平均値 ± 標準偏差，Arm 及び DHA: ng/mL，Lmf: µg/mL ，n=12，○: Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠

2.2.1.2 外国人健康被験者を対象とした相対的バイオアベイラビリティの検討（B2104 試験）

外国人健康被験者 48 名を対象に，2 群 3 期クロスオーバー法で，市販予定製剤（FMI），FMI を粉砕したもの（小児用，以下，粉砕製剤），又は分散錠（小児用，海外市販製剤）を FDA 標準高脂肪食摂取後にそれぞれ単回経口投与し，相対的 BA を検討した。分散錠の PK パラメータ及び相対的 BA については「2.7.1-2.1.1 項」及び「2.7.1-3.1 項」に詳細を記述した。

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学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。

2.2.1.3 外国人健康被験者を対象とした生物学的同等性及び尿中排泄の検討（B2106 試験）

外国人健康被験者 58 名を対象に，Arm/Lmf 分散錠 2 種（いずれも申請しない製剤）又は Arm/Lmf の粉砕製剤を FDA 標準高脂肪食摂取後にそれぞれ単回経口投与し，6 群 3 期クロスオーバー法で分散錠との生物学的同等性及び粉砕製剤を投与したときの尿中排泄を検討した。分散錠の PK パラメータ及び生物学的同等性については「2.7.6– 1.2.2 項」に詳細を記述した。

粉砕製剤の単回投与を受けた 52 名の被験者のうち採尿可能であった 16 名の尿中濃度を測定した結果，Arm 及び Lmf は定量下限値未満であった。DHA は，16 名中 9 名の被験者の投与後 0～4 時間及び投与後 4～8 時間の尿検体から検出された。投与後 48 時間までの DHA の尿中排泄量の被験者別の最大値は 7.39 µg であり，Arm の投与量（80 mg）の 0.01%以下であった。

2.2.2 食事の影響

2.2.2.1 外国人健康被験者を対象とした食事の影響（A020 試験）

外国人健康被験者 16 名を対象に，2 群 2 期クロスオーバー法で臨床試験製剤（F5，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠）を食後又は空腹時に単回経口投与し，食事の影響を検討した。薬物動態に及ぼす食事の影響については「2.7.1-2.1.2 項」及び「2.7.1-3.2 項」に詳細を記述した。

外国人健康被験者に Arm/Lmf を投与したとき，空腹時と比べて 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。

2.3 患者における試験

2.3.1 外国人熱帯熱マラリア患者における検討

申請しない製剤の 4 回投与試験（AB/MO1 試験及び AB/MO2 試験）の薬物動態については，「2.7.6 – 4.2.3 項」及び「2.7.6 – 4.1.7 項」に詳細を記述した。

2.3.1.1 Arm/Lmf 配合錠及び Lmf 単剤の比較（A023 試験）

合併症のない急性熱帯熱マラリア（血中の無性原虫数が 1000/μL 超 150000/μL 以下）と診断された 13 歳以上かつ体重 35 kg 超の患者を対象とした。Arm/Lmf 20/120 mg，Lmf 錠単剤 120 mg を 48 時間にわたり 4 回投与，又は Lmf カプセル単剤 100 mg を 72 時間にわたり 4 回投与したときの有効性を，投与開始 28 日後の治癒率（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）を指標に評価した単施設，ランダム化，二重盲検（Arm/Lmf 群と Lmf 錠群のみ盲検化），並行群間比較試験である。153 名（Arm/Lmf 群 52 名，Lmf 錠群 51 名，Lmf カプセル群 50 名，以下同順）の被験者が登録され，治験薬が投与された。なお，Lmf カプセル群の詳細については「2.7.6-4.1.17 項」に記述し，本項では Arm/Lmf 群と Lmf 錠群のみ記載する。

PK 解析対象として，各群 12 名から薬物動態測定用検体を採取した。

各群 12 名に Arm/Lmf 又は Lmf 錠を 4 回投与したときの PK パラメータをTable 2-2に示す。Arm/Lmf 群と Lmf 錠群で，Lmf の曝露量は類似していた。

Table 2-2 Arm/Lmf 又は Lmf 錠を 4 回投与したときの PK パラメータ（A023 試験）

	Arm/Lmf 群 N = 12	Lmf 錠群 N = 12
Arm		
Cmax (ng/mL)	58.5 ± 30.8	NA
Tmax* (h)	4	NA
AUC (ng·h/mL)	767 ± 671	NA
DHA		
Cmax (ng/mL)	96.7 ± 49.9	NA
Tmax* (h)	28	NA
AUC (ng·h/mL)	1160 ± 553	NA
Lmf		
Cmax (μg/mL)	10.9 ± 4.4	11.9 ± 5.5
Tmax* (h)	28	30
AUC (μg·h/mL)	620 ± 356	729 ± 297
T1/2* (h)	144[a]	142[b]

Source：5.3.5.1-17-A023 試験-Module VII-Table 11, 12, 14, 15, 平均値 ± 標準偏差，*: 中央値，
a: n=10, b: n=8，NA: 該当なし，Lmf カプセル群については 2.7.6-4.1.17 項を参照

2.3.1.2 投与回数（4 回投与）及び投与法の検討（A012 試験）

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され，血中の無性原虫数 1000～200000/μL で，15 歳以上，かつ体重 35 kg 超の患者を対象とした。48 時間にわたり Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠を 4 回投与したときの安全性，有効性，及び薬物動態を，48 時間にわたり Arm/Lmf 20/120 mg × 2 錠を 4 回投与又は 24 時間にわたり Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠を 3 回投与したときと比較した。本試験は多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較，用量設定試験である。260 名（4 錠 4 回投与群 87 名，2 錠 4 回投与群 87 名，4 錠 3 回投与群 86 名，以下同順）の被験者がランダム化され，治験薬が投与された。PK 解析対象として，初回投与後 14 日後まで，各群 14 名計 42 名から薬物動態測定用検体を採取した。

各投与群に Arm/Lmf を投与したときの PK パラメータをTable 2-3に示す。Arm，DHA，及び Lmf の Cmax 及び AUC の平均値は，総投与量の増加に伴い増加した。また，再燃が認められた時点に測定した血漿中 Lmf 濃度は，ほとんどの被験者で 100 ng/mL 未満であった（定量下限= 20 ng/mL）。

Table 2-3 Arm/Lmf を投与したときの投与回数及び投与量別の PK パラメータ（A012 試験）

	初回	2 回目	3 回目	4 回目
初回投与後時間 (h)	-	8	24	48
Arm				
4 錠 4 回投与群	N = 11	N = 11	N = 13	N = 11
Cmax (ng/mL)	74.4 ± 40.3	64.3 ± 41.4	47.5 ± 33.1	37.3 ± 19.8
Tmax* (h)	4 (4～8)	4	4 (4～8)	4 (4～8)
AUC0-336h (ng·h/mL)		1507 ± 1051		
2 錠 4 回投与群	N = 10	N = 9	N = 12	N = 11
Cmax (ng/mL)	48.4 ± 45.5	39.6 ± 28.4	57.0 ± 53.8	23.0 ± 18.1
Tmax* (h)	4 (4～8)	4	4 (4～8)	4 (4～8)
AUC0-336h (ng·h/mL)		1062 ±754		
4 錠 3 回投与群	N = 9	N = 12	N = 11	NA
Cmax (ng/mL)	47.7 ± 56.6	34.5 ± 34.8	46.4 ± 40.8	NA
Tmax* (h)	4 (4～8)	4 (4～16)	4 (4～28 [a])	NA
AUC0-336h (ng·h/mL)		937 ± 605		
DHA				
4 錠 4 回投与群	N = 10	N = 10	N = 13	N = 12
Cmax (ng/mL)	55.2 ± 43.0	62.7 ± 44.1	106.6 ± 115.4	105.1 ± 80.2
Tmax* (h)	4 (4～8)	4	4 (4～8)	4 (4～8)
AUC0-336h (ng·h/mL)		2153 ±1638		
2 錠 4 回投与群	N = 7	N = 10	N = 10	N = 9
Cmax (ng/mL)	21.6 ± 16.1	27.7 ± 28.5	76.9 ± 72.9	70.2 ± 67.9
Tmax* (h)	4 (4～8)	4 (4～16)	4 (4～8)	4
AUC0-336h (ng·h/mL)		928 ± 719		
4 錠 3 回投与群	N = 12	N = 11	N = 12	NA

	初回	2 回目	3 回目	4 回目
初回投与後時間 (h)	-	8	24	48
Cmax (ng/mL)	39.4 ± 38.1	50.1 ± 34.7	160.4 ± 204.4	NA
Tmax* (h)	4 (4～8)	4 (4～16)	4 (4～32 [a])	NA
AUC0-336h (ng·h/mL)		1830 ± 1416		
Lmf				
4 錠 4 回投与群	N = 13	N = 14	N = 14	N = 14
Cmax (ng/mL)	1981 ± 2508	1699 ± 1753	3099 ± 1698	4162 ± 3354
Tmax* (h)	8 (4～8)	10 (4～16)	8 (4～24)	8 (8～16)
AUC0-336h (ng·h/mL)		290139 ± 234987		
2 錠 4 回投与群	N = 13	N = 14	N = 14	N = 14
Cmax (ng/mL)	931.0 ± 875.3	1233 ± 1097	2224 ± 1681	2459 ± 2339
Tmax* (h)	8 (0～8)	4 (4～16)	8 (4～24)	8 (4～32)
AUC0-336h (ng·h/mL)		167672 ± 128726		
4 錠 3 回投与群	N = 14	N = 14	N = 14	NA
Cmax (ng/mL)	1299 ± 1848	1698 ± 1737	3157 ± 2156	NA
Tmax* (h)	8 (0～8)	4 (4～16)	8 (4～32 [a])	NA
AUC0-336h (ng·h/mL)		173099 ± 118667		

Source：5.3.5.1-11-A012 試験-Module VII-Exhibit 4.2-4，Exhibit 4.2-5，Exhibit 4.2-6，Exhibit 4.2-7
平均値 ± 標準偏差，*: 中央値 (範囲)，NA: 該当なし，，a: 2 名の被験者に，初回投与後 48 時間に追加投与したと考えられる。初回投与後 28 時間に Arm の Cmax を，初回投与後 32 時間に Lmf 及び DHA の Cmax を測定した。

2.3.1.3 Arm/Lmf（4 回投与）と halofantrine との比較（A014 試験）

合併症のない急性熱帯熱マラリア（血中の無性原虫数 1000～200000/μL）と診断された，18 歳以上，かつ体重 40 kg 超の患者を対象とした。48 時間にわたり Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠 4 回投与（4 錠 4 回投与）した場合の安全性，有効性及び薬物動態を，halofantrine 6 回投与（6 時間間隔で 3 回投与，さらに初回投与 7 日後に 6 時間間隔で 3 回投与）したときと比較した。本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。

103 名（Arm/Lmf 群 51 名，halofantrine 群 52 名，以下同順）の被験者がランダム化され，治験薬が投与された。PK 解析対象として，56 名（Arm/Lmf 群 24 名及び halofantrine 群 32 名）から薬物動態測定用検体を採取した。

Arm/Lmf を 4 回投与したときの Lmf の PK パラメータをTable 2-4に，halofantrine を投与したときの halofantrine 及び活性代謝物の desbutylhalofantrine の PK パラメータをTable 2-5に示す。Arm 及び DHA の PK パラメータは評価可能な検体数が少なく，算出できなかった。また，初回投与 7 日後の halofantrine の PK パラメータは算出しなかった。

Table 2-4 Arm/Lmf を 4 回投与したときの Lmf の PK パラメータ（A014 試験）

	初回	2 回目	3 回目	4 回目
初回投与後時間 (h)	-	6~8	24	48
Cmax (ng/mL)	1076 ± 1000	1670 ± 1238	2458 ± 1507	3730 ± 2408
Tmax* (h)	8 (4～8)	4 (4～16)	8 (8～24)	8 (4～16)
AUC0-64h (ng·h/mL)	109077 ± 60382			

Source：5.3.5.1-16-A014 試験-Module VII Exhibit 4.2-11，平均値 ± 標準偏差，*: 中央値 (範囲)，N=24

Table 2-5 Halofantrine を 3 回投与したときの PK パラメータ（A014 試験）

	halofantrine	Desbutylhalofantrine
	3 回目	
初回投与後時間 (h)	12	
Cmax (ng/mL)	1116 ± 804	201 ± 80
Tmax* (h)	6 (6～12)	12 (6～52)
AUC0-64h (ng·h/mL)	30054 ± 17863	8568 ± 3331

Source：5.3.5.1-16-A014 試験-Module VII -Exhibit 4.2-12，平均値 ± 標準偏差，*: 中央値 (範囲)，N=32

2.3.1.4 4 回投与法と 6 回投与法の比較（A025 試験）

合併症のない急性熱帯熱マラリア（血中の無性原虫数 500/μL 超）と診断された 12 歳以上の患者を対象とした。Arm/Lmf 20/120 mg を 60 時間にわたり 6 回投与（60h）及び Arm/Lmf 20/120 mg を 96 時間にわたり 6 回投与（96h）した場合の安全性，有効性，及び薬物動態を Arm/Lmf 20/120 mg 4 回投与したときと比較した。35 kg 未満の患者については体重別に投与量を調整した。本試験は多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。

本試験に登録された被験者のうち，359 名がランダム化された。PK 解析対象として，51 名（4 回投与群 16 名，6 回（60h）投与群 18 名，6 回（96h）投与群 17 名）から薬物動態測定用検体を採取した。

本試験では検体の安定性の観点から，Lmf のみを評価した。各投与群に Arm/Lmf を投与したときの Lmf の AUC 値をTable 2-6に示す。Lmf の血漿中濃度は，投与群にかかわらず被験者間のばらつきが大きかったが，Lmf の総投与量が多い 6 回（60h）投与群及び 6 回（96h）投与群の曝露量は 4 回投与群と比べて増加した。

Table 2-6 Arm/Lmf を投与したときの Lmf の AUC 値（A025 試験）

	4 回投与群 N=16	6 回 (60h) 投与群 N=18	6 回 (96h)投与群 N=17
Lmf の総投与量* (mg)	1920	2880	2880
AUCinf (µg·h/mL)	551 ± 299	758 ± 657	1132 ± 771

Source：5.3.5.1-1-A025 試験-Module VII -Exhibit 4.2-7，平均値 ± 標準偏差，*: Arm/Lmf を投与したときの Lmf の投与量の和

2.3.1.5 6 回投与（3 日間で 6 回投与）（A026 試験）

合併症のない急性熱帯熱マラリア（血中の無性原虫数 500/µL 超）と診断された 2 歳以上の患者を対象とした。 Arm/Lmf 20/120 mg 6 回投与したときの有効性，安全性及び忍容性を評価した。また，血漿中 Lmf 濃度と QTc 間隔の延長の関連を探索的に検討した。本試験は多施設共同，ランダム化，非盲検試験である。メフロキンと artesunate の併用（MAS）を対照とした。200 名（Arm/Lmf 群 150 名， MAS 群 50 名，以下同順）の被験者が登録され，治験薬が投与された。Arm/Lmf 投与群 148 名から薬物動態測定用検体を採取した。Arm/Lmf を 6 回投与したときの血漿中 Lmf 濃度は被験者間でのばらつきが大きく，血漿中 Lmf 濃度と QTcB 間隔との間に相関はみられなかった。

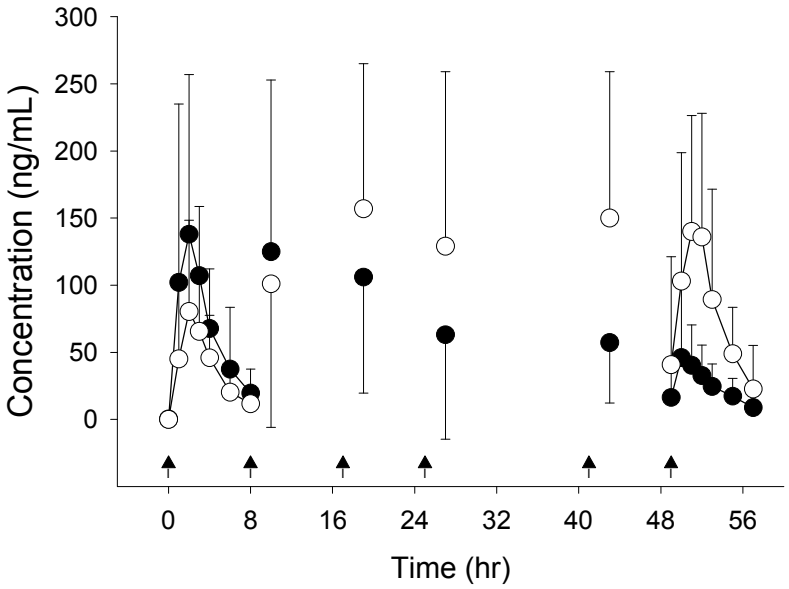
2.3.1.6 6 回投与（3 日間で 6 回投与）（A028 試験）

合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染，血中の無性原虫数 500/µL 超）と診断された 12 歳以上，かつ体重 35 kg 以上の患者を対象とした。 Arm/Lmf 20/120 mg 6 回投与したときの有効性，安全性，及び薬物動態を評価した。本試験は，単施設，ランダム化，非盲検試験である。MAS を対照とした。219 名（Arm/Lmf 群 164 名，MAS 群 55 名，以下同順）の被験者が登録され，治験薬が投与された。PK 解析対象として，入院被験者（25 名）及び入院していない被験者（139 名）計 164 名から薬物動態測定用検体を採取した。

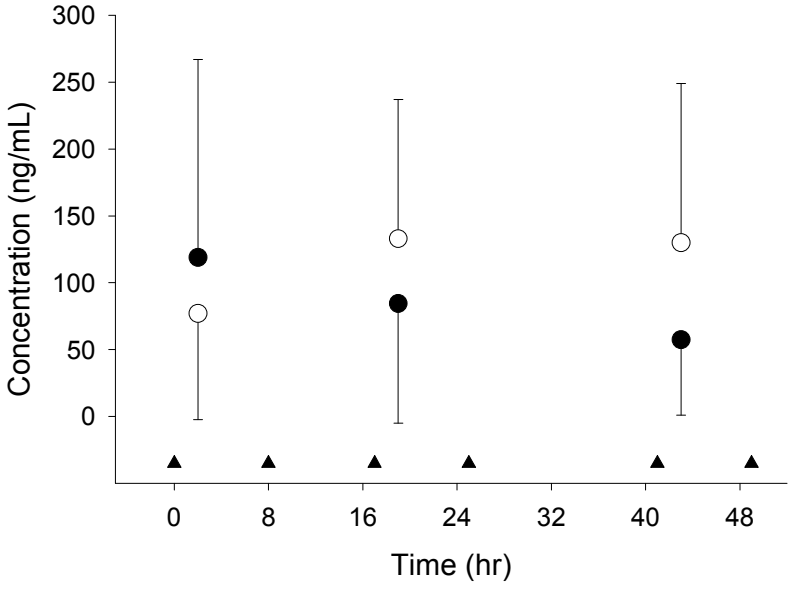
Arm/Lmf を投与したときの Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 2-2に，Lmf の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 2-3に示す。入院被験者 25 名に Arm/Lmf を投与したときの Arm 及び DHA の PK パラメータをTable 2-7に示す。Arm の曝露量は初回投与に比べて投与回数とともに減少し，DHA の曝露量は最終投与で増加した。Lmf は初回投与に比べて最終投与で曝露量が増加し，半減期の長さから累積性が考えられた。

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

入院被験者（N=25）



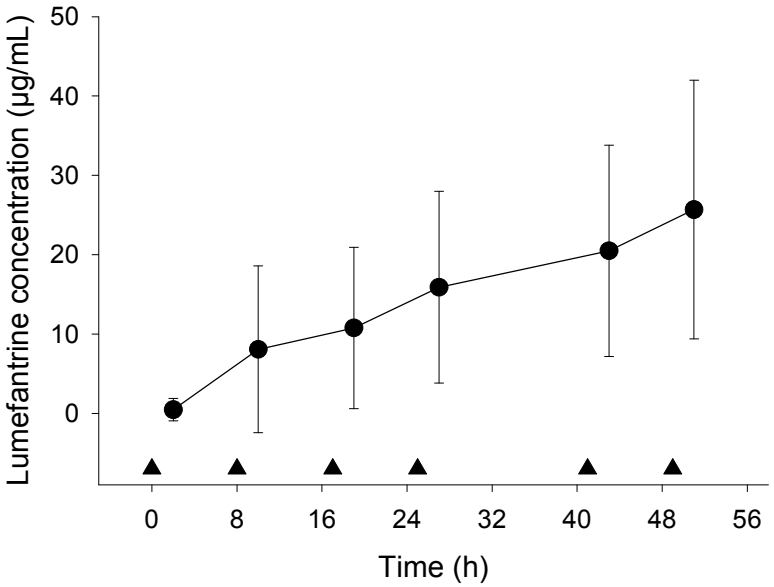
入院していない被験者（N=119～139）



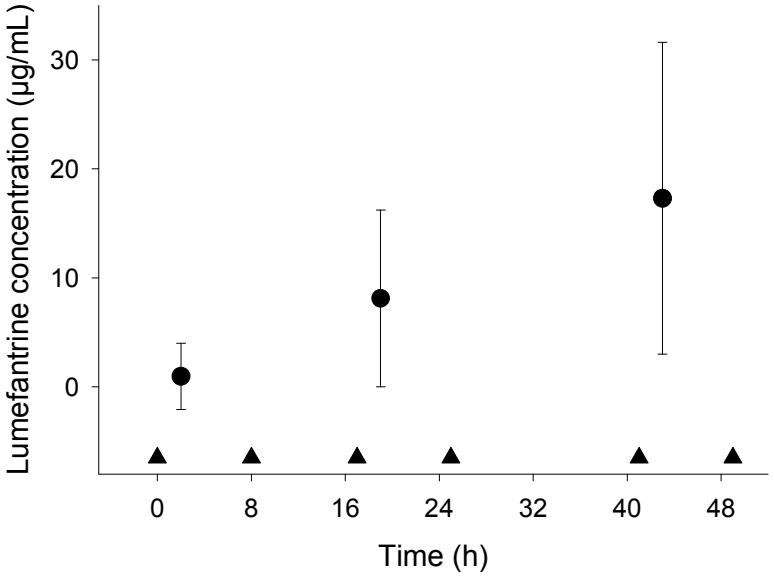
Source：5.3.5.1-3-A028 試験- Module VII-Figure 4.2-1，Figure 4.2-2
▲: Arm/Lmf 投与，●: Arm，○: DHA，平均値 ± 標準偏差
入院被験者の採血時間：初回投与前，初回投与後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 19, 27,43, 49, 50, 51, 52, 53, 55, 57 時間
入院していない被験者の採血時間：初回投与後 2 時間，3 回目投与後 2 時間，5 回目投与後 2 時間

Figure 2-3　　Lmf の平均血漿中濃度-時間推移（A028 試験）

入院被験者（N=25）



入院していない被験者（N=139）



Source：5.3.5.1-3-A028 試験- Module VII-Figure 4.2-3，Figure 4.2-4
▲: Arm/Lmf 投与，●：Lmf，平均値 ± 標準偏差
入院被験者の採血時間：初回投与後 2, 10, 19, 27,43, 51 時間
入院していない被験者の採血時間：初回投与後 2 時間，3 回目投与後 2 時間，5 回目投与後 2 時間

Table 2-7　　Arm 及び DHA の PK パラメータ（A028 試験）

	Arm			DHA		
	初回投与後	最終投与後	比#	初回投与後	最終投与後	比#
Cmax (ng/mL)	186 ± 125	66.2 ± 54.3	0.42	101 ± 58	205 ± 102	2.9
Tmax*(h)	2.0	2.0	NA	3.0	2.0	NA
AUC0-8h (ng・h/mL)	535 ± 272	211 ± 109 [a]	0.44	320 ± 159	604 ± 259	2.5
T1/2(h)	1.6 ± 0.3 [b]	2.2 ± 1.0 [c]	NA	1.5 ± 0.5 [d]	1.6 ± 0.4 [b]	NA

Source：5.3.5.1-3-A028 試験- Module VII-Table 4.2-1，N=25，a: n = 22，b: n = 12，c: n = 9，d: n = 8，平均値 ± 標準偏差，*：中央値，#：最終投与後/初回投与後，NA: 該当なし

2.3.1.7　Non-immune の患者の検討（A2401 試験）

合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）患者で，熱帯熱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。投与後 28 日の治癒率を指標として Arm/Lmf 20/120 mg の有効性を評価した。なお，non-immune 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。本試験は，多施設共同，非盲検，非対照試験である。PK 解析用部分集団を対象に，Lmf 及びその活性代謝物である desbutyl-ルメファントリン（desbutyl-Lmf）の薬物動態データを評価した。治験薬が投与された 165 名のうち，154 名が 6 回投与を完了し，135 名が試験を完了した。PK 解析対象として，15 名から薬物動態測定用検体を採取した。

Arm/Lmf を投与したときの PK パラメータをTable 2-8に，平均血漿中濃度-時間推移をFigure 2-4に示す。Lmf の活性代謝物 desbutyl-Lmf が定量されたが，その AUC は Lmf の 1%未満であった。

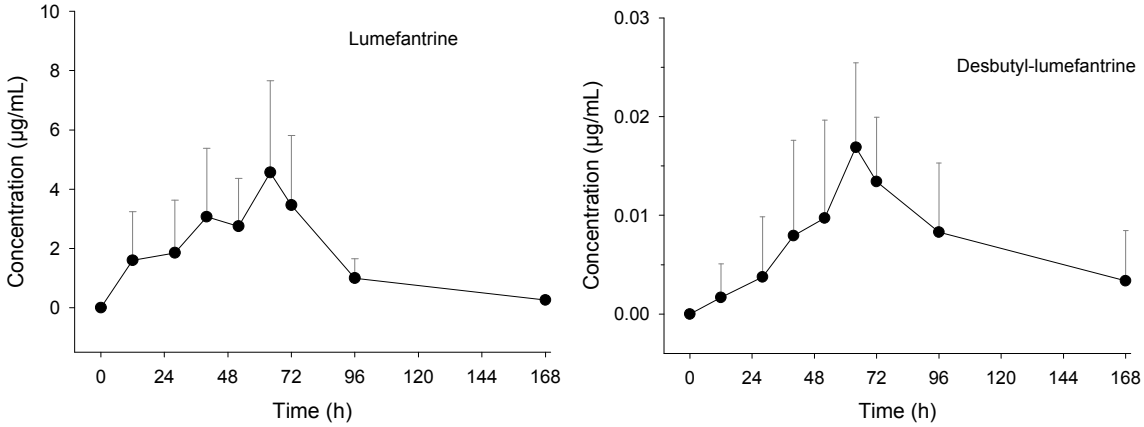
Table 2-8　　Lmf 及び desbutyl-Lmf の PK パラメータ（A2401 試験）

	Lmf N=15	desbutyl-Lmf N=15
Cmax (µg/mL)	5.72 ± 2.91 (50.8)	0.0193 ± 0.0079 (40.7)
Tmax (h) *	62.42 [12.08～93.50]	62.67 [50.00～93.50]
AUC0-168h (µg·h/mL)	272 ± 159 (58.4)	0.905 ± 0.738 (81.5)
AUCinf (µg·h/mL)	335 ± 196 [a] (58.5)	NA
T1/2 (h)	26.9 ± 7.19 [a] (31.8)	75.6 ± 55.1 [b] (72.8)

Source：5.3.5.2-1-A2401 試験-Clinical Pharmacology Report-Table 5-1
NA: 該当なし，平均値±標準偏差（CV%），*: 中央値 [範囲]，a: n=8，b: n=4

Figure 2-4　　Arm/Lmf を投与したときの平均血漿中濃度-時間推移（A2401 試験）

Lmf　　**Desbutyl-Lmf**



Source：5.3.5.2-1 -A2401 試験-Clinical Pharmacology Report-Figure 5-1，平均値 +標準偏差
3 日間で 6 回投与（初回及び初回投与後 8，24，36，48 及び 60 時間）

2.4　　内因性要因の検討

2.4.1　　特別な集団における薬物動態

2.4.1.1　　小児患者の検討（A2403 試験）

体重 5 kg 以上 25 kg 以下のアフリカ人の小児で，合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象に，Arm/Lmf 20/120 mg の 6 回投与の安全性及び有効性と Lmf の曝露量を検討した。本試験は多施設共同，非盲検，非対照試験である。本試験に登録された被験者のうち，310 名の被験者が組入れられ，FMI 又は粉砕製剤が投与された。

Arm/Lmf を投与された 310 名のうち 181 名から採取した血漿検体が PK 解析に用いられた。解析に用いた血漿検体は，3 回投与後 6 時間，5 回投与後 6 時間，6 回投与後 6 及び 24 時間，7 日目，14 日目のいずれかに，1 名 1 検体を採取した。Arm/Lmf を投与したときの Lmf の体重別の PK パラメータをTable 2-9に，平均血漿中濃度-時間推移をFigure 2-5に示す。15～≤ 25 kg 群の Cmax（3 回目投与後 6 時間）が高値を示したが，被験者 2 名（5.54 µg/mL 及び 19.7 µg/mL）の平均値であり，5 回目以降の血漿中濃度推移は他の体重群と類似していることから，被験者間変動によるばらつきと考えられた。

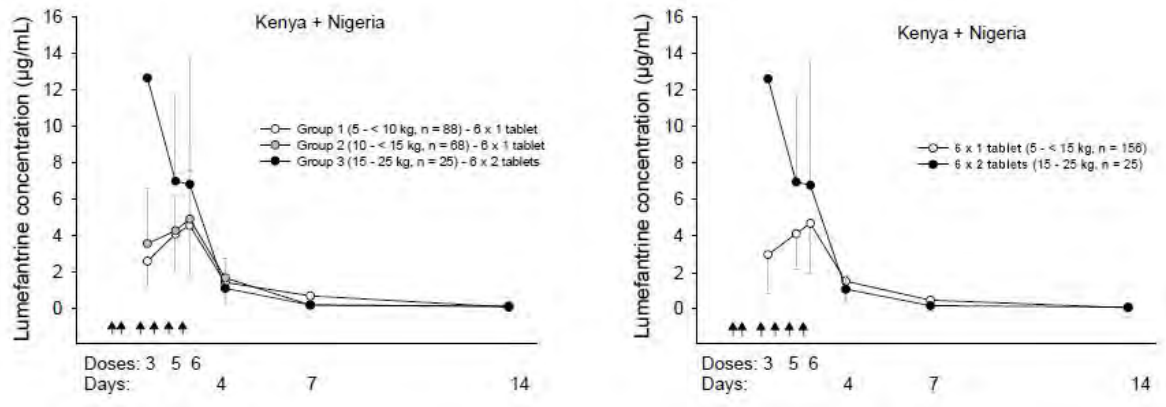
Table 2-9 Arm/Lmf を 6 回投与したときの Lmf の PK パラメータ（A2403 試験）

	5～< 10 kg N=88	10～< 15 kg N=68	5～< 15 kg N=156	15～≤ 25 kg N=25
体重 (kg)	8.0	12.1	10.0	19.0
用量	1 錠 6 回投与	1 錠 6 回投与	1 錠 6 回投与	2 錠 6 回投与
Lmf 総投与量 (mg)	720	720	720	1440
Lmf 投与量 (mg/kg) #	91.5	60.5	78	77.5
Cmax (µg/mL)	4.54	4.90	4.71	12.6*
Tmax (h)	6 回目投与後 6 時間	6 回目投与後 6 時間	6 回目投与後 6 時間	3 回目投与後 6 時間
AUClast (µg·h/mL)	367	363	372	655
AUCinf (µg·h/mL)	371	370	378	666
T1/2 (h)	52	67	58	82

Source：5.3.5.2-2-A2403 試験-Table 5-3

N=181，平均値，#: 体重 (kg)で補正した総投与量の平均値，*投与 3 回目: n=2

Figure 2-5 Arm/Lmf を投与したときの Lmf の平均血漿中濃度-時間推移（A2403 試験）



Source：5.3.5.2-2-A2403 試験-Figure 5-1，平均値 ± 標準偏差，○: 5～< 10 kg，●: 10～< 15 kg，●: 15～≤ 25 kg
↑: 投与時点，投与 3 回目以降の投与後 6 時間に採取，Group 3 の投与 3 回目: n=2

2.4.1.2 小児患者における分散錠と粉砕した製剤の検討（B2303 試験）

12 歳以下，かつ体重 5 kg 以上 35 kg 未満の熱帯熱マラリア患者を対象とした。投与開始 28 日後の治癒率（PCR correctee を用い，粉砕製剤に対する Arm/Lmf 20/120 mg 分散錠の非劣性を検証した。本試験は，多施設共同，ランダム化，単盲検 (医師のみ)，並行群間比較試験である。

899 名の被験者がランダム化され，全被験者（Arm/Lmf 分散錠群 447 名，Arm/Lmf 粉砕製剤群 452 名，以下同順）に治験薬が投与された。このうち，866 名（431 名，435 名）が投与期間を完了した。

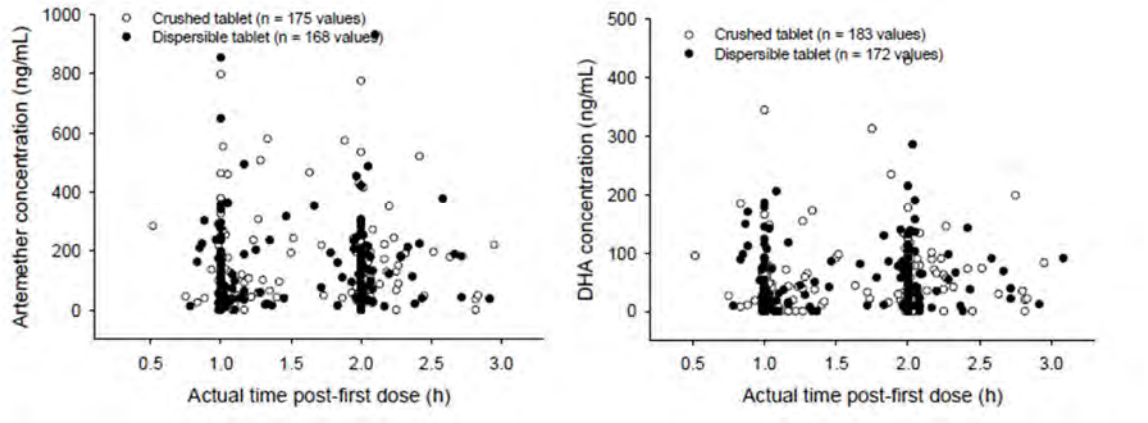
Arm 及び DHA の解析に用いた血漿検体は，初回投与後 1 時間及び 2 時間に 1 名 2 検体ずつ，分散錠（91 名）又は粉砕製剤（93 名）投与群から採取した。

Lmf の解析に用いた血漿検体は， 3 回投与後 6 時間，5 回投与後 6 時間，6 回投与後 6 及び 24 時間，7 日目，14 日目のいずれかで 1 名 1 検体ずつ，分散錠（310 名）又は粉砕製剤（315 名）投与群から採取した。

分散錠又は粉砕製剤を投与したときの Arm 及び DHA の血漿中濃度の個別値をFigure 2-6に，Lmf の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 2-7に示す。Arm 及び DHA の体重別の Cmax をTable 2-10に，Lmf の体重別の PK パラメータをTable 2-11に示す。分散錠及び粉砕製剤投与時の PK パラメータは類似していた。

Figure 2-6　　分散錠又は粉砕製剤を投与したときの血漿中濃度の個別値（B2303 試験）

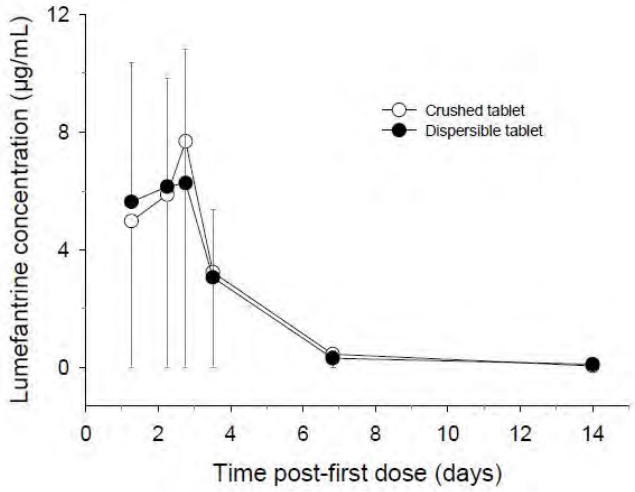
Arm　　**DHA**



Source：5.3.5.1-6 -B2303 試験-Figure 8-1
Arm, DHA: ng/mL, ●: Arm/Lmf 分散錠（N=91），○: Arm/Lmf 粉砕製剤（N=93 ）

Figure 2-7　分散錠又は粉砕製剤を投与したときの平均血漿中濃度-時間推移（B2303 試験）

Lmf



Source：5.3.5.1-6 -B2303 試験- Figure 8-2
平均値 ± 標準偏差， Lmf: µg/mL，●: Arm/Lmf 分散錠（N=310），○: Arm/Lmf 粉砕製剤（N=315）

Table 2-10　分散錠又は粉砕製剤を投与したときの Arm 及び DHA の体重別の Cmax（B2303 試験）

	5～< 15 kg （1 錠 × 6 回）	15～< 25 kg （2 錠 × 6 回）	25～< 35 kg （3 錠 × 6 回）
Arm/Lmf 分散錠	N=53	N=30	N=9
Arm 総投与量 (mg/kg)	11.6 ± 2.87	13.4 ± 2.05	12.7 ± 1.21
Arm: Cmax (ng/mL)	196 ± 204 (104) [a]	150 ± 106 (71)	134 ± 56.7 (42)
DHA: Cmax (ng/mL)	62.0 ± 64.8 (105) [a]	66.5 ± 49.0 (74)	73.9 ± 48.7 (66)
Arm/Lmf 粉砕製剤	N=56	N=29	N=8
Arm 総投与量 (mg/kg)	11.1 ± 3.54	13.4 ± 1.76	13.2 ± 1.02
Arm: Cmax (ng/mL)	188 ± 168 (89) [b]	198 ± 179 (90)	174 ± 145 (83)
DHA: Cmax (ng/mL)	54.7 ± 58.9 (108)	79.8 ± 80.5 (101)	68.4 ± 23.4 (34)

Source：5.3.5.1-6 -B2303 試験-Erratum Table 8-2
a: n = 52，b: n = 55，ng/mL，平均値 ± 標準偏差（CV%）

Table 2-11　分散錠又は粉砕製剤を投与したときの Lmf の体重別の PK パラメータ（B2303 試験）

	5～< 15 kg（1 錠 × 6 回）	15～< 25 kg（2 錠 × 6 回）	25～< 35 kg（3 錠 × 6 回）
Arm/Lmf 分散錠	N=191	N=102	N=17
Lmf: Cmax (µg/mL)	5.16 [a]	8.03 [b]	12.3 [c]
Lmf: AUClast (µg·h/mL)	441	704	1260
Lmf 総投与量 (mg/kg)	62.0 ± 16.9	80.6 ± 11.5	77.8 ± 8.57
Arm/Lmf 粉砕製剤	N=194	N=102	N=19
Lmf: Cmax (µg/mL)	6.13 [d]	9.37 [e]	21.9 [f]
Lmf: AUClast (µg·h/mL)	577	699	1150
Lmf 総投与量(mg/kg)	66.7 ± 15.3	82.9 ± 11.0	75.9 ± 7.21

Source：5.3.5.1-6 -B2303 試験-Table 8-3
a: n= 14，b: n =48，c: n = 3，d: n = 101，e: n = 53，f: n = 1，平均値 ± 標準偏差

2.5　外因性要因の検討

2.5.1　薬物間相互作用

2.5.1.1　ケトコナゾール（A2301 試験）

外国人健康被験者 16 名を対象に，ケトコナゾールと Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠を併用投与したときの薬物動態に及ぼす CYP3A4 阻害剤の影響を，Arm/Lmf 単独投与と比較した。本試験は，ランダム化，非盲検，2 期，クロスオーバー試験である。16 名に治験薬が投与され，そのうちの 13 名の被験者が本試験を完了した。高脂肪食摂取後，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠を単回投与した。ケトコナゾールは，初回に 200 mg × 2 錠を併用投与し，初回投与後 24，48，72，96 時間に 200 mg を反復経口投与した。

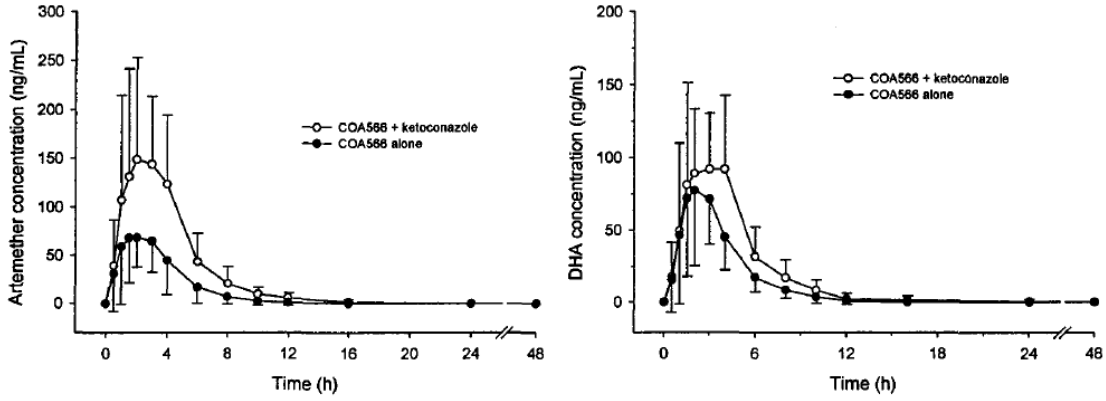
Arm/Lmf を単独投与，又はケトコナゾールを併用投与したときの平均血漿中濃度-時間推移を Figure 2-8に，PK パラメータをTable 2-12に示す。ケトコナゾールを併用投与したときの Arm/Lmf の薬物動態に及ぼす影響をTable 2-13に示す。

ケトコナゾールと Arm/Lmf を併用投与したとき，Arm/Lmf の単独投与と比べて 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。

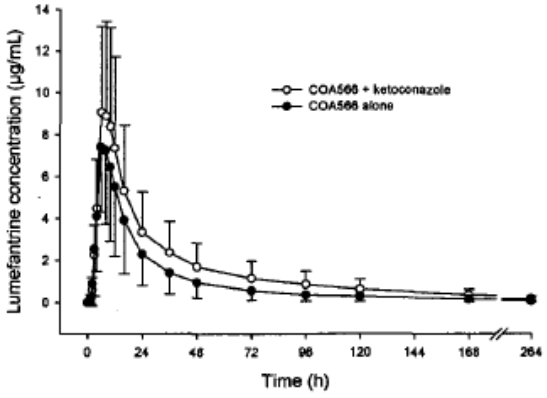
以上の結果から，ケトコナゾールの CYP3A4 の阻害作用により，Arm，DHA，及び Lmf の曝露量はいずれもわずかに増加し，代謝への影響が認められた。

Figure 2-8 Arm/Lmf を単独投与またはケトコナゾールと併用投与したときの平均血漿中濃度-時間推移（A2301 試験）

Arm **DHA**



Lmf



Source: 5.3.3.4-1-A2301 試験 - Figure 7.4-2-1，Figure 7.4-2-2
平均値±標準偏差，○: 併用投与，●: 単独投与，n=16

Table 2-12 Arm/Lmf を単独投与またはケトコナゾールと併用投与したときの PK パラメータ（A2301 試験）

	単独投与	併用投与
Arm	N=14	N=15
Cmax(ng/mL)	104 ± 40	225 ± 77
Tmax* (h)	2.0 (1.0～4.0)	2.0 (1.0～4.0)
AUClast (ng·h/mL)	302 ± 135	718 ± 279
AUCinf (ng·h/mL)	320 ± 138	740 ± 286
T1/2 (h)	1.9 ± 0.8	2.5 ± 1.1
DHA	N=14	N=12
Cmax(ng/mL)	104 ± 45	142 ±55
Tmax* (h)	2.5 (1.0～4.0)	2.0 (1.0～ 4.0)
AUClast (ng·h/mL)	308 ± 112	475 ± 139[a]
AUCinf (ng·h/mL)	331 ± 111	501 ± 155 [a]
T1/2 (h)	2.1 ± 0.9	3.1 ± 3.8 [a]
Lmf	N=14	N=15
Cmax(µg/mL)	7.91 ± 3.49	10.1±4.74
Tmax* (h)	6.0 (4.0～10.0)	6.0 (6.0～10.0)
AUClast (µg·h/mL)	195 ± 119	312 ± 181
AUCinf (µg·h/mL)	207 ± 123	333 ± 194 [b]
T1/2 (h)	95 ± 18	88 ± 15 [b]

Source: 5.3.3.4-1-A2301 試験 - Table 7.4-1, Appendix 4-Table 1~12
平均値 ± 標準偏差， *: 中央値（範囲），a: n=11，b: n=14

Table 2-13 ケトコナゾールを併用投与したときの Arm/Lmf の薬物動態に及ぼす影響（併用投与／単独投与，A2301 試験）

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

Source: 5.3.3.4-1-A2301 試験–Appendix 6 Table 1.-1.1, 1-1.2, 1-1.3
併用投与／単独投与× 100 (90%信頼区間下限，上限)

2.5.1.2 キニーネ（A2302 試験）

外国人健康被験者 42 名を対象に，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠を 6 回投与（60h）し，投与 62 時間後にキニーネを投与（i.v.，2 時間）したときの QTc 間隔，安全性，薬物動態に及ぼす影響を，単独投与と比較した。キニーネは CYP3A4 によって代謝される抗マラリア薬である。本試験は，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。42 名の被験者が組入れられ，すべての被験者が本試験を完了した。食後に，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠，又は Arm/Lmf プラセボを 6 回（初回，投与 8，24，36，48，及び 60 時間後）投与した。キニーネ（10 mg/kg，総投与

量として 600 mg を超えない）又はキニーネのプラセボは，Arm/Lmf 初回投与 62 時間後に静脈内投与を開始し，2 時間かけて投与した。

PK 解析対象例 14 名に，Arm/Lmf を単独投与，あるいはキニーネと併用投与したときの平均血漿中濃度 - 時間推移をFigure 2-9に示す。PK パラメータをTable 2-14に，PK パラメータ比較をTable 2-15に示す。

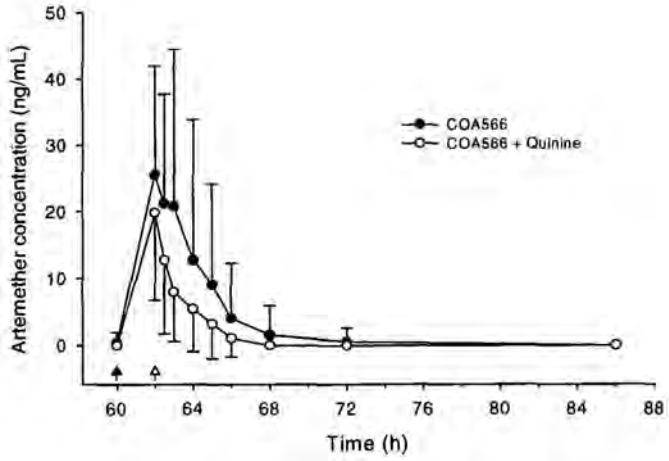
キニーネと併用投与したとき，単独投与に比べ，Arm 及び DHA の Cmax はそれぞれ 17%及び 11%，AUC62h-last はそれぞれ 46%及び 37%減少した。Lmf の曝露量は単独投与に比べほとんど変動しなかった（Cmax 及び AUC62h-last はそれぞれ 4%及び 2%増加）。キニーネの曝露量は Arm/Lmf と併用投与したとき，単独投与と比べてほとんど変動しなかった（Cmax 及び AUClast はそれぞれ 1%及び 6%減少）。キニーネは CYP3A4 の基質であり，Arm 及び DHA との相互作用が認められた。

また，12 誘導心電図において，Arm/Lmf 単独投与群は QTc 間隔の延長を示さなかった。キニーネの静脈内投与（Arm/Lmf 初回投与後 62～64 時間）において，平均 QTc 間隔及び最大 QTc 間隔は延長した。キニーネ単独投与群において平均及び最大 QTc 間隔の増加はそれぞれ 3.4 ms 及び 5.5 ms であり，併用投与群の平均及び最大 QTc 間隔の増加はそれぞれ 6.6 ms 及び 15.6 ms であった（2.7.6-2.4.2 項）。

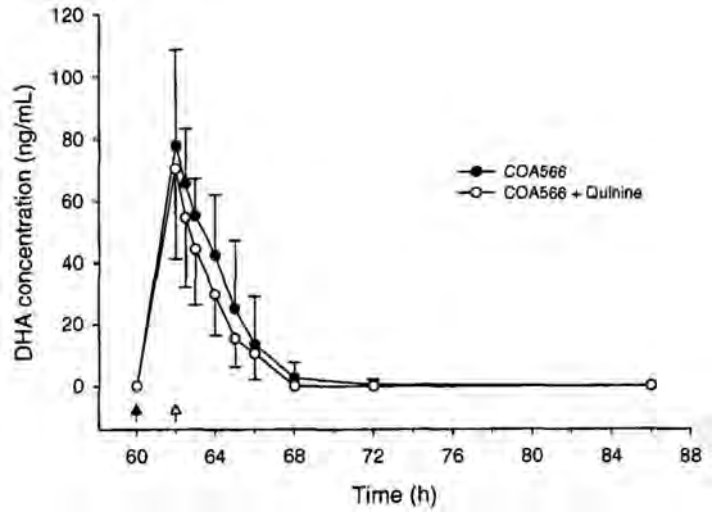
以上のことから，キニーネの静脈内投与に関連する QTc 延長のリスクは，Arm/Lmf の前投与により増強することが示された。

Figure 2-9 Arm/Lmf を単独投与またはキニーネと併用投与したときの平均血漿中濃度-時間推移（A2302 試験）

Arm（最終投与後）

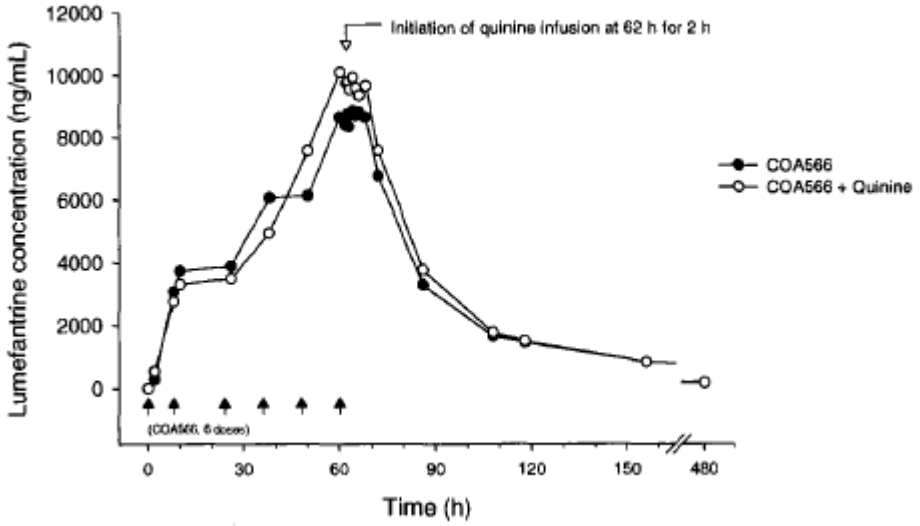


DHA（最終投与後）



Source: 5.3.3.4-2-A2302 試験‐Figure 7.4.2-1
平均値 ± 標準偏差，○: 併用投与，●: 単独投与，▲: Arm/Lmf 6 回目投与， △: キニーネ投与
N=14，初回投与後 60 時間

Lmf（初回～最終投与後）



Source: 5.3.3.4-2-A2302 試験‐Figure 7.4.2.-2
平均値，○: 併用投与，●: 単独投与，▲: Arm/Lmf 投与（初回，投与 8，24，36，48，及び 60 時間後），▽: キニーネ投与（Arm/Lmf 初回投与後 62 時間），N=14

Table 2-14　　単独投与または併用投与したときの PK パラメータ（A2302 試験）

	Arm/Lmf 投与群	キニーネ投与群	併用投与
Arm	N=14	NA	N=14
AUC62h-last (ng·h/mL)	61.4 ± 87.5	NA	35.1 ± 22.2 [b]
Cmax(ng/mL)	30.8 ± 25.4	NA	23.3 ± 10.9 [a]
Tmax* (h)	1.92 (1.92～3.0)	NA	1.92 (1.92～2.5)
T1/2 (h)	2.0 ± 1.2 [a]	NA	1.6 ± 0.8 [c]
DHA	N=14	N=14	
AUC62h-last (ng·h/mL)	178 ± 71	NA	120 ± 47
Cmax(ng/mL)	84.5 ± 26.5	NA	72.3 ± 29.0
Tmax* (h)	1.92 (1.92～5.0)	NA	1.92 (1.92～3.0)
T1/2 (h)	1.2 ± 0.4	NA	1.1 ± 0.4 [a]
Lmf	N=14		N=14
AUC62h-last (µg·h/mL)	383 ± 304	NA	404 ± 184
Cmax(ng/mL)	10000 ± 5460	NA	11400 ± 4760
Tmax* (h)	64 (38～68)	NA	61.9 (50～68)
T1/2 (h)	144 ± 31	NA	164 ± 38
キニーネ		N=14	N=14
AUClast (µg·h/mL)	NA	55.7 ± 13.0	52.6 ± 13.2
Cmax(ng/mL)	NA	4090 ± 452	4060 ± 610
Tmax* (h)	NA	2.0 (2.0～2.03)	2.0 (2.0～2.05)
T1/2 (h)	NA	10.4 ± 1.7	9.2 ± 1.5

Source: 5.3.3.4-2-A2302 試験‐Table 7.4.2-1, Appendix 4-Table 2, 4, 6, 8, 10, 12,14, 16
平均値 ± 標準偏差，*: 中央値（範囲），NA: 該当なし，a: n=12, b: n=10, c: n=9

Table 2-15　　PK パラメータの比較（併用投与／単独投与，A2302 試験）

	幾何平均の比 （併用投与/単独投与）	90%信頼区間
Arm		
AUC62-last(ng·h/mL)	0.54	0.32, 0.92
Cmax (ng/mL)	0.83	0.62, 1.11
DHA		
AUC62-last(ng·h/mL)	0.63	0.46, 0.86
Cmax (ng/mL)	0.89	0.78, 1.03
Lmf		
AUC62-last(ng·h/mL)	1.02	0.87, 1.20
Cmax (ng/mL)	1.04	0.93, 1.16
キニーネ		
AUClast(ng·h/mL)	0.94	0.80, 1.11
Cmax (ng/mL)	0.99	0.91, 1.08

Source: 5.3.3.4-2-A2302 試験-Table 7.4.3.-1, 7.4.3.-2

2.5.1.3　メフロキン（A027 試験）

外国人健康被験者 3 名を対象に実施した予試験の結果は，2.7.6-3.1.4 項に記載した。本試験として，外国人健康被験者 45 名を対象に，メフロキン 250 mg あるいはプラセボを 3 回投与（初回，投与 6，12 時間後）し，最終投与 12 時間後に，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠又はプラセボを 6 回投与（メフロキン初回投与後 24，32，48，60，72，及び 84 時間後）したときの QTcB 間隔，安全性，薬物動態に及ぼす影響を，単独投与と比較した。メフロキンは CYP3A4 によって代謝される抗マラリア薬である。本試験は，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験である。45 名の被験者が組入れられ，そのうちの 42 名の被験者が本試験を完了した。

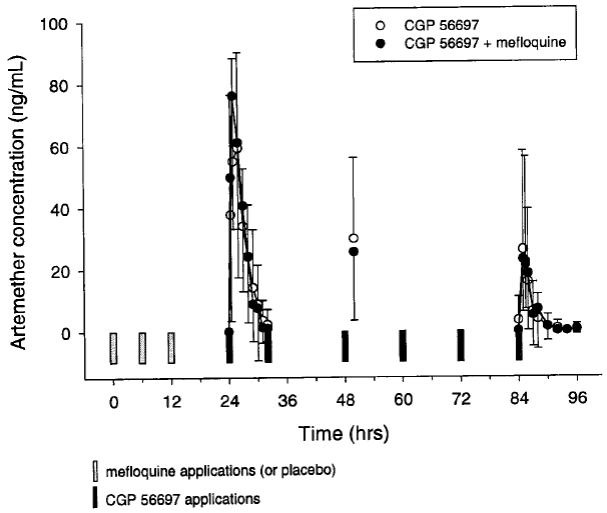
PK 解析対象 42 名に，Arm/Lmf を単独投与したときの平均血漿中濃度-時間推移をFigure 2-10に，Arm 及び DHA の PK パラメータをTable 2-16に，Lmf 及びメフロキンの PK パラメータをTable 2-17に示す。併用投与あるいは単独投与時の PK パラメータの比較をTable 2-18に示す。また，Arm/Lmf 群において初回投与及び最終投与後の PK パラメータの比較をTable 2-19に示す。

メフロキンと Arm/Lmf を併用投与したとき，Arm 及び DHA の曝露量はほとんど変動しなかった。Lmf の Cmax 及び AUC は Arm/Lmf の単独投与と比べてそれぞれ 32%及び 41%減少した。メフロキンの曝露量も単独投与と比べて併用投与ではほとんど変化しなかった。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。

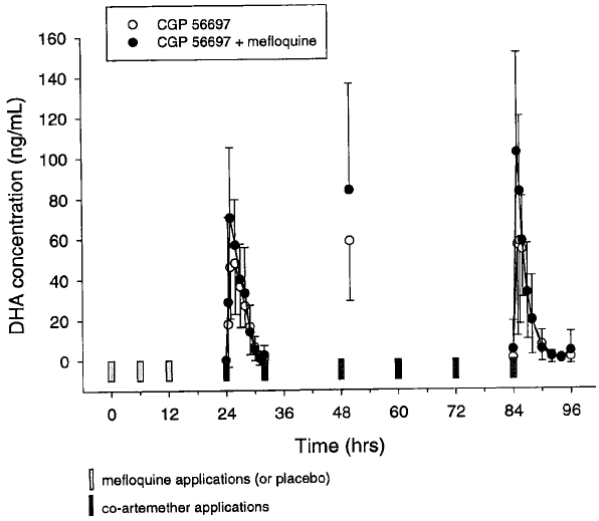
Arm，DHA，Lmf，及びメフロキンの血漿中濃度と QTcB 間隔に関連性は認められなかった。

Figure 2-10　　Arm/Lmf を投与したときの平均血漿中濃度-時間推移（A027 試験）

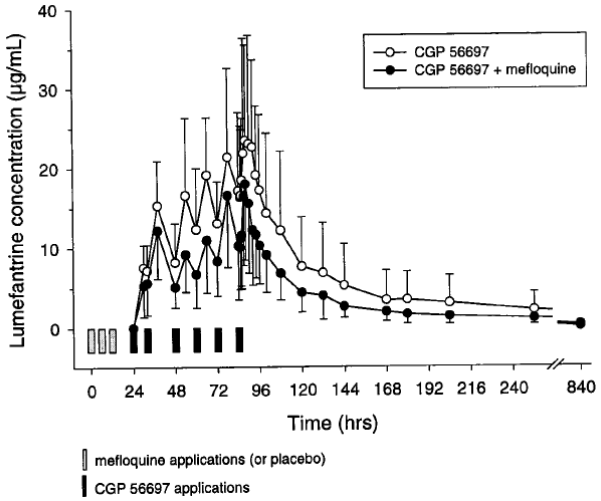
Arm



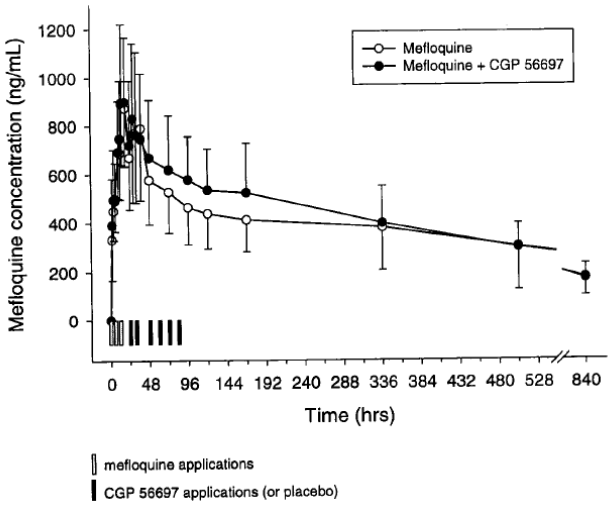
DHA



Lmf



メフロキン



Source: 5.3.3.4-3-A027 試験-Figure 7.4.-3 ~ 7.4.-6
○: 単独投与, ●: 併用投与, 平均値 ± 標準偏差, N=14, CGP56697: Arm/Lmf

Table 2-16 Arm 及び DHA の PK パラメータ（A027 試験）

	単独投与			併用投与		
	初回投与	最終投与	比	初回投与	最終投与	比
Arm	N=14			N=14		
Cmax (ng/mL)	72.2 ± 33.2	27.4 ± 30.9	0.4	98.8 ± 43.1	28.6 ± 15.2	0.3
Tmax* (h)	2.0	1.5 [a]	-	1.0	2.0	-
AUC0-t (ng·h/mL)	204 ± 107	63.6 ± 72.5	0.3	223 ± 112	58.6 ± 48.6	0.3
T1/2 (h)	1.4 ± 0.4 [b]	1.6 [c]	-	1.7 ± 1.0 [b]	-	-
DHA						
Cmax (ng/mL)	57.5 ± 28.1	74.9 ± 41.7	1.6	80.6 ± 29.4	111 ± 42.4	1.5
Tmax* (h)	1.5	1.5	-	1.0	1.0	-
AUC0-t (ng·h/mL)	181 ± 74.9	191 ± 93.1	1.1	215 ± 76.2	244 ± 103	1.2
T1/2 (h)	2.1 ± 1.0 [d]	1.5 ± 0.6 [f]	-	2.0 ± 1.1 [e]	2.7 ±1.7 [f]	-

Source: 5.3.3.4-3-A027 試験-Table 7.4.-2, 7.4.-3
平均値 ± 標準偏差， *: 中央値，a: n=13，b: n=10，c: n=2，d: n=11， e: n=12，f: n=9，比: 最終投与/初回投与，-: 算出せず，初回投与:AUC0-8h，最終投与: AUC60-72h

Table 2-17 Lmf 及びメフロキンの PK パラメータ（A027 試験）

	単独投与	併用投与	比（併用投与/単独投与）
Lmf	N=14	N=14	
Cmax(µg/mL)	28.3 ± 13.6	20.0 ± 8.3	0.71
Tmax* (h)	64	63	-
AUC0-816h (µg·h/mL)	2290 ± 1450	1340 ± 674	0.59
AUCinf (µg·h/mL)	2730 ± 1710 [a]	1530 ± 777 [b]	0.56
T1/2 (h)	275 ± 176 [a]	187 ± 84 [b]	0.68
メフロキン	N=14	N=14	
Cmax(ng/mL)	1000 ± 266	973 ± 315	0.97
Tmax*(h)	23	18	-
AUC0-840h (ng·h/mL)	280 ± 107	307 ± 90	1.1
AUC inf (ng·h/mL)	375 ± 125 [c]	412 ± 142 [c]	1.1
T1/2 (h)	427 ± 198 [c]	385 ± 141 [c]	0.90

Source: 5.3.3.4-3-A027 試験-Table 7.4.-4, 7.4.-5,
平均値 ± 標準偏差， *: 最終投与後の Tmax の中央値， a: n=8，b: n=11，c: n=10，AUC0-840h: 初回投与後 24 時間～840 時間，Cmax: 投与期間中の Cmax，-: 算出せず

Table 2-18　　併用投与と単独投与の PK パラメータの比較（A027 試験）

	比（併用投与/単独投与）	90%信頼区間
Arm		
AUC	1.12	(0.75, 1.68)
Cmax	1.32	(0.97, 1.80)
DHA		
AUC	1.16	(0.89, 1.50)
Cmax	1.43	(1.06, 1.94)
Lmf		
AUC	0.59	(0.42, 0.83)
Cmax	0.68	(0.52, 0.89)
メフロキン		
AUC	1.18	(0.92, 1.51)
Cmax	0.96	(0.78, 1.18)

Source: 5.3.3.4-3-A027 試験-Table 7.4.-6, 7.4.-7

Table 2-19　　Arm/Lmf 群において初回投与及び最終投与後の PK パラメータの比較（A027 試験）

	比（最終投与/初回投与）	90%信頼区間
Arm		
AUC	0.21	(0.15, 0.31)
Cmax	0.31	(0.23, 0.42)
DHA		
AUC	0.99	(0.75, 1.31)
Cmax	1.27	(0.89, 1.80)

Source: 5.3.3.4-3-A027 試験-Table 7.4.-8

2.6　薬力学

2.6.1　心臓への影響に関する検討

2.6.1.1　Halofantrine と併用したときの心臓への影響に関する予備的検討（A022 試験）

外国人健康男性被験者 6 名を対象に，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠，又は Halofantrine 500 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの Arm，DHA，及び Lmf の薬物動態並びに心臓に対する影響について予備的に検討した。本試験は，非盲検，単施設，単回投与試験である。各群 3 名ずつ計 6 名の健康被験者男性が試験に組入れられ，全員が完了した。

Arm/Lmf 群及び Halofantrine 群の Arm，DHA，Lmf，及び Halofantrine の PK パラメータをTable 2-20に示す。

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

Table 2-20　Arm/Lmf 又は Halofantrine を投与したときの PK パラメータ（A022 試験）

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

Source: 5.3.4.1-2-A022 試験 - Exhibit 6.2.-1 ～ 6.2.-2
平均値 ± 標準偏差，*: 中央値（範囲）

2.6.1.2　Halofantrine と併用したときの心臓への影響に関する検討（A024 試験）

外国人健康男性被験者 16 名を対象に，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠又は Halofantrine 500 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの Arm，DHA，及び Lmf の薬物動態及び心臓に対する影響について検討した。本試験は，ランダム化，二重盲検，2 期，単施設，クロスオーバー試験である。計 16 名の健康被験者男性が試験に組入れられ，そのうちの 13 名が試験を完了した。PK 解析対象者は 14 名であった。

Arm/Lmf 群及び Halofantrine 群の Arm，DHA，Lmf 及び Halofantrine の PK パラメータをTable 2-21に示す。

Arm/Lmf 又は Halofantrine が投与されたいずれの被験者にも心拍数，PQ 間隔，QRS 間隔に重要な変動はみられなかった。Halofantrine 群ではすべての被験者に QTc 間隔の延長がみられ，一部の被験者において非特異的な ST-T 変化もみられた。Arm，DHA，及び Lmf の血漿中濃度と QTc 間隔に関連性は認められなかった。Halofantrine 群では，血漿中濃度が高くなるほど QTc 間隔が延長した。

Table 2-21　Arm/Lmf 又は Halofantrine を投与したときの PK パラメータ（A024 試験）

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

Source: 5.3.4.1-3-A024 試験 - Exhibit 6.2.-4，6.2.-6
平均値 ± 標準偏差，*: 中央値（範囲），N=14，#: n=13

2.7　特別な試験

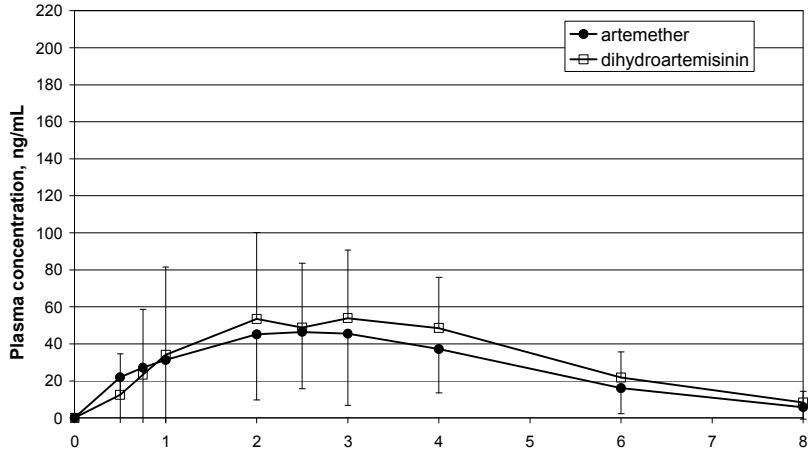
2.7.1　外国人健康被験者を対象とした QT/QTc 間隔に対する Arm/Lmf の影響の検討（A2101 試験）

外国人健康被験者 126 名を対象に，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠を 3 日間にわたり 6 回投与したときの心再分極（QTc 間隔）に対する影響を，プラセボを対照，モキシフロキサシンを陽性対照として比較した。本試験は，健康被験者を対象とした，ランダム化，単盲検，プラセボ及び陽性対照，2 施設，反復経口投与試験である。計 126 名の健康被験者が試験に組入れられ，全員が試験を完了した。

初回投与（Day 1）の Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 2-11に，及び 6 回目投与後（Day 3）の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 2-12に，Lmf の血漿中濃度-時間推移をFigure 2-13に示す。Arm, DHA 及び Lmf の PK パラメータをTable 2-22に示す。

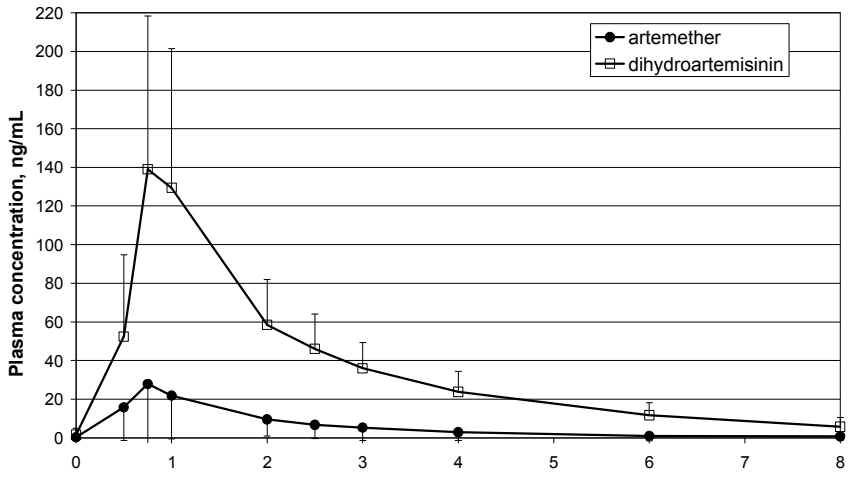
Arm の Cmax 及び AUClast の初回投与に対する最終投与の比（Day 3/Day 1）は，それぞれ 0.40 及び 0.19 であった。DHA の Cmax 及び AUClast の初回投与に対する最終投与の比では，それぞれ 1.97 及び 1.20 であった。

Figure 2-11　Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移（Day1，A2101 試験）



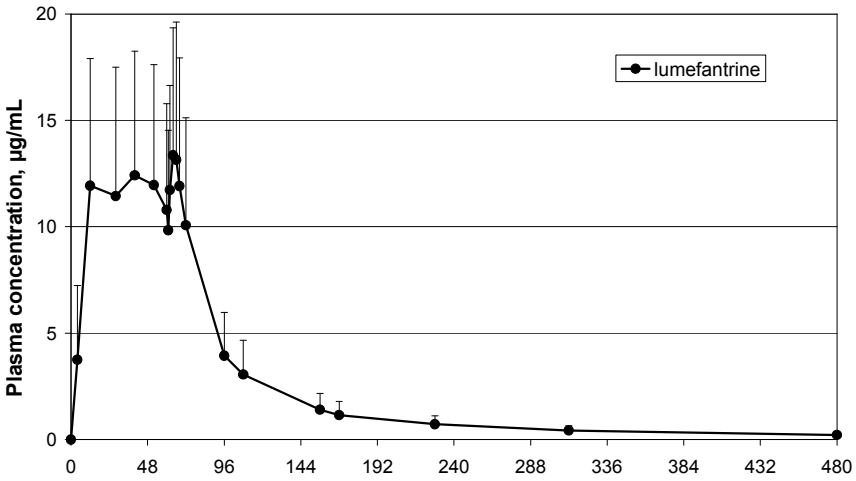
Source：5.3.4.1-1-A2101 試験- Figure 11-1
N=42，平均値 ± 標準偏差

Figure 2-12 Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移（Day3，A2101 試験）



Source：5.3.4.1-1-A2101 試験- Figure 11-2
N=42，平均値 ± 標準偏差

Figure 2-13 Lmf の平均血漿中濃度-時間推移（初回投与～初回投与後 480 時間，A2101 試験）



Source：5.3.4.1-1-A2101 試験- Figure 11-3
N=42，平均値+ 標準偏差

Table 2-22　　Arm，DHA 及び Lmf の PK パラメータ（A2101 試験）

		Cmax (ng/mL)	Tmax* (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	T1/2 (h)
Arm	N	42	42	42	33	33
Day 1		75.7 ± 43.8	2.50 (0.50～6.00)	215 ± 96.6	254 ± 95.2	1.5 ± 0.4
	N	42	40	42	6	6
Day 3		29.7 ± 31	0.75 (0.50～3.98)	45.1 ± 46.2	96.4 ± 67.4	1.4 ± 0.6
DHA	N	42	42	42	35	35
Day 1		91.8 ± 43.6	3.00 (0.75～6.00)	259 ± 79.1	288 ± 82.3	1.5 ± 0.3
	N	42	42	42	39	39
Day 3		159 ± 79.3	0.98 (0.73～4.05)	292 ± 102	323 ± 103	1.9 ± 0.6

		Cmax (µg/mL)	Tmax* (h)	AUClast (µg·h/mL)	AUCinf (µg·h/mL)	T1/2 (h)
Lmf	N	42	42	42	42	42
		16.1 ± 6.78	59.7 (12.0～68.0)	1270 ± 547	1320 ± 560	143.3± 30.5

Source：5.3.4.1-1-A2101 試験- synopsis-Table 1, Post-text Table 14.2-1.1
平均値 ±標準偏差，*: 中央値（範囲）

すべての被験者で，ベースライン補正 QTcF 間隔（ΔQTcF）が評価可能であった。

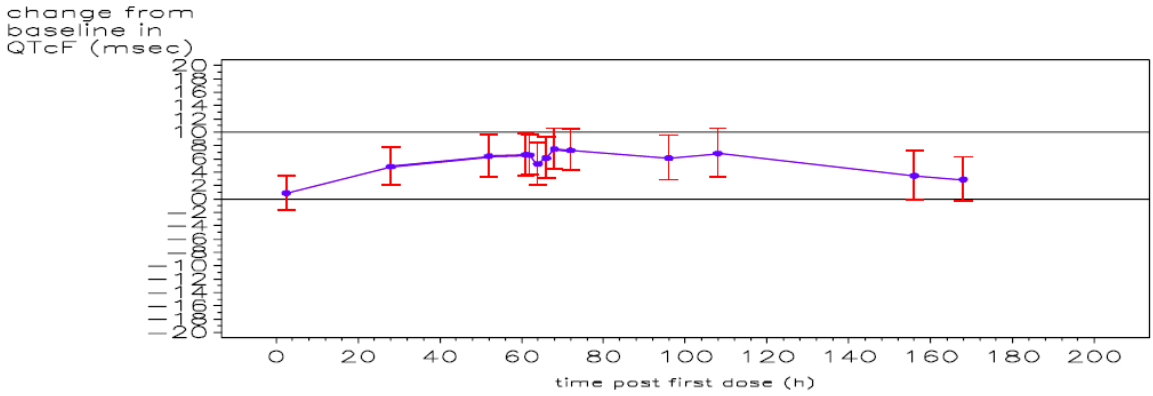
Arm/Lmf 又はモキシフロキサシンを投与したときの ΔQTcF のプラセボとの差（ΔΔQTcF）の 90%信頼区間の推移をFigure 2-14に示す。Arm/Lmf 群では，ΔΔQTcF の推定値は，初回投与後 68 時間の 7.45 ms が最大であった。両側 90%信頼区間の上限は初回投与から 68，72，108 時間後でそれぞれ 10.48，10.38，10.51 ms であった。このことから，Arm/Lmf による QTcF 間隔の延長作用の可能性が 確認された。

本試験の分析感度を評価するため，陽性対照薬としてモキシフロキサシンを用いた。本試験でのモキシフロキサシン投与後の ΔΔQTcF 推定値の最大値は 14.10 ms であった。ΔΔQTcF の 90%信頼区間の下限は，モキシフロキサシン投与後すべての測定時点で 0 ms を超えていた。このことから，本試験における QTcF 間隔の分析感度が確認された。

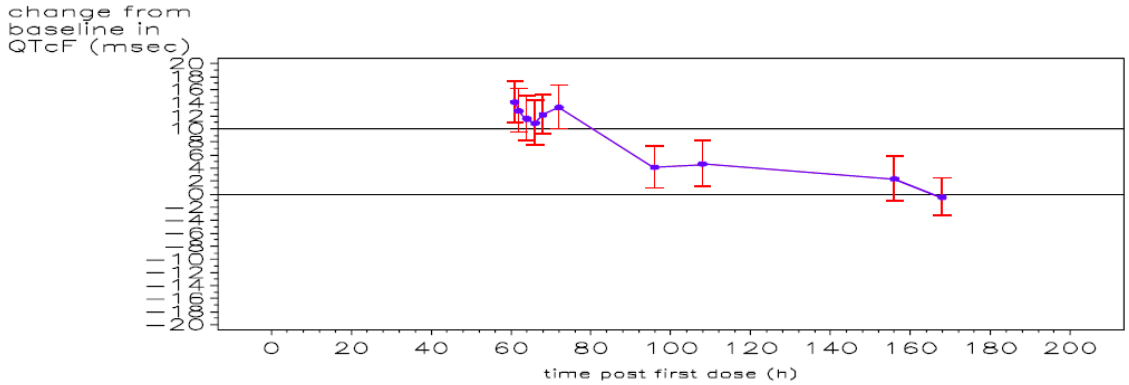
ΔΔQTcF と Lmf の AUClast 及び Cmax との関係をFigure 2-15に示す。ΔΔQTcF と Lmf の PK パラメータに一定の関連性はみられなかった。同様に，ΔΔQTcF と Arm 及び DHA の PK パラメータにも関連性はみられなかった。

Figure 2-14　Arm/Lmf 又はモキシフロキサシンを投与したときのプラセボ補正した QTcF の 90%信頼区間の推移（A2101 試験，QTc 解析対象集団）

Arm/Lmf ΔΔQTcF

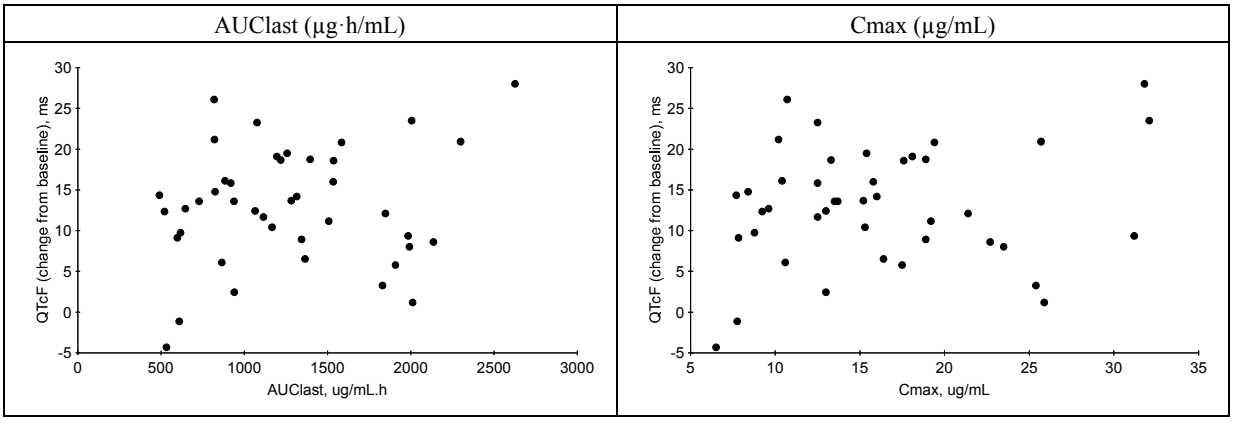


モキシフロキサシン ΔΔQTcF



Source: 5.3.4.1-1-A2101 試験-Post-text Figure 14.2-2.1.
ベースライン: 投与前 24 時間，18 時間，6 時間，及び 0 時間の平均値

Figure 2-15　ΔΔQTcF と Lmf の AUClast 及び Cmax の関係



Source : 5.3.4.1-1-A2101 試験- Figure 11-6

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

3.1.1 吸収

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ことから，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。市販予定製剤（FMI）と粉砕製剤（FMI を粉砕したもの）及び分散錠（日本では申請しない）の相対的バイオアベイラビリティについては「2.7.1-3.1 項」に記載した。FMI と粉砕製剤の Lmf の曝露量は類似していたが，Arm 及び DHA の曝露量は FMI と比べ粉砕製剤で 20%～45%低かった（B2104 試験，2.7.1-3.1 項）。

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，2.2.1.1 項）において，Arm， DHA，Lmf の Tmax（中央値）はそれぞれ 1.5 時間， 2 時間，6 時間であった。T1/2（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。Lmf の吸収では 1 時間（中央値）のラグタイムが認められた。

Arm 及び Lmf ともに，食事により吸収が増加した。健康被験者では，高脂肪食摂取後に Arm/Lmf を投与すると，空腹時に投与した場合に比べて Arm， DHA，Lmf の曝露量がそれぞれ 2.9 倍，2 倍，及び 16 倍に増加した（A020 試験，2.7.1-3.2 項）。

食後投与に比べて空腹時投与では吸収が低下し曝露量が減少すること，及び 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）とともに投与することが望ましいと考える（2.7.1-3.2 項）。

3.1.2 反復投与

外国人健康被験者 126 名を対象に，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，Cmax 及び AUClast の初回投与に対する最終投与の比（Day 3/Day 1）は，Arm では 0.40 並びに 0.19，DHA では 1.97 並びに 1.20 であった（A2101 試験，2.7.1 項）。また，マラリア患者に Arm/Lmf を 6 回投与（Day 3）したときの初回投与（Day 1）に対する比は，Arm の Cmax 及び AUC0-8h でそれぞれ 0.42 及び 0.44，DHA はそれぞれ 2.9 及び 2.5 であった（A028 試験，[Lefèvre et al. 2001]）。したがって，Arm/Lmf を 3 日間反復投与したとき，Arm の血漿中濃度は時間依存的に減少すると考えられた。

一方，Lmf は半減期が長いことから，健康被験者及びマラリア患者において，曝露量は累積する傾向が認められた（A2101 試験，Figure 2-13，A028 試験，[Lefèvre et al. 2001]）。

3.1.3 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（2.1.1 項，[Colussi et al. 1999]）。ヒトにおける DHA の血清蛋白結合率は 47%～76%であった。マラリア感染患者で，*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]）。

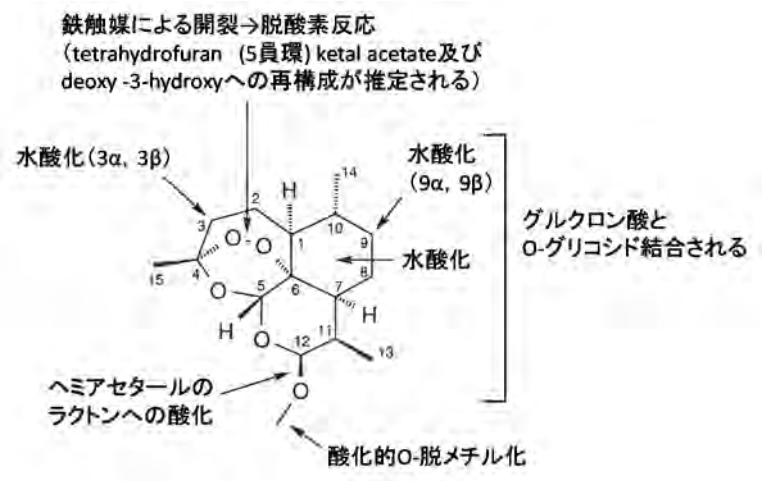
3.1.4 代謝

3.1.4.1 *In vitro* 試験

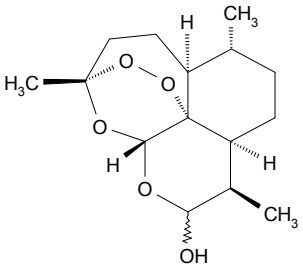
各種動物及びヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において，Arm 及び Lmf の主な代謝酵素は CYP3A4/5 であった。Arm の主な代謝経路は，1）水酸化，2）グルクロン酸抱合，3）O-脱メチル化（薬理的に活性のある代謝物 DHA）と推定された（Figure 3-1，2.6.4-5 項）。Lmf の主な代謝経路は，1）N-脱ブチル化（薬理的に活性のある代謝物 desbutyl-Lmf），2）C-水酸化，3）グルクロン酸抱合と推定された（Figure 3-1，2.6.4-5 項）。

Figure 3-1　　Arm/Lmf の推定代謝部位

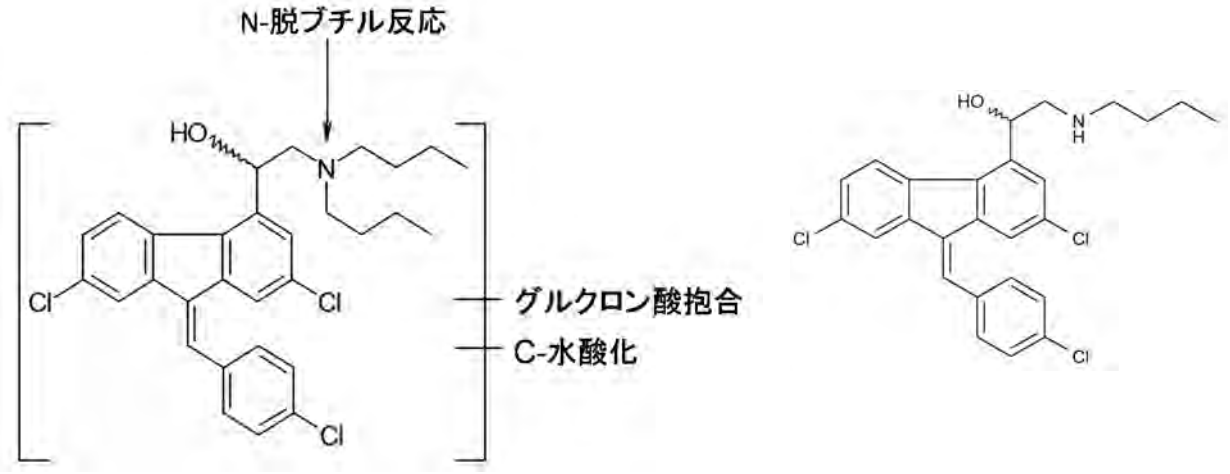
Arm



DHA



Lmf **desbutyl-Lmf**



Source：2.6.4-5.1 項 Figure 5-1，Figure 5-2

3.1.4.2 *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た。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，2.7.1 項）。また，マラリア患者での AUClast の比は，Arm で 0.44，DHA では 2.5 であった。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。すなわち，Arm の自己誘導の可能性が考えられる（A028 試験，[Lefèvre et al. 2001]）。

また，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 の曝露量（AUC）は Lmf の 1%未満であった（A2401 試験，2.3.1.7 項）。

3.1.5 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 ともに尿中では定量下限値未満であり，DHA は Arm の投与量の 0.01%未満であった（B2106 試験，2.2.1.3 項）。

3.1.6 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（2.3.1.2 項）において，4 錠 4 回投与（48 時間で 4 錠 4 回投与）と 2 錠 4 回投与（48 時間で 2 錠 4 回投与）したとき，Arm，DHA，及び Lmf の曝露量は総投与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（Table 2-3）。同様に，A025 試験

（2.3.1.4 項）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（Table 2-6）。

3.2 部分集団における薬物動態

3.2.1 小児患者

A2403 試験（2.4.1.1 項）及び B2303 試験（2.4.1.2 項），及び A025 試験（2.3.1.4 項）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が，小児患者の平均 AUC は 372～1150 µg·h/mL であり，成人の 6 回投与の AUC（78.38～1973 µg·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 (µg·h/mL)	372	655	577	699	1150	758 (78.38～1973)*
年齢 （歳）*	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：5.3.5.2-2-A2403 試験-Table 5-3，5.3.5.1-6 -B2303 試験-Table 8-3，5.3.5.1-1-A025 試験-Module VII -Exhibit 4.2-7，Table 10
平均値，*: 最小値～最大値，NA: 該当なし

3.2.2 人種

A1101 試験（2.2.1.1 項）及び B2104 試験（2.2.1.2 項）の結果を用い，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 に及ぼす人種の影響について検討した。いずれの PK 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，日本人においても外挿可能であると考える。

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: Table 2-1, 2.7.1-Table 2-1
平均値 ± 標準偏差，*: 中央値（範囲）

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（2.1.3 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）。

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，2.5.1.1 項）。

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，2.5.1.2 項，[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。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（A027 試験，2.5.1.3 項）。

以上のことから，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。

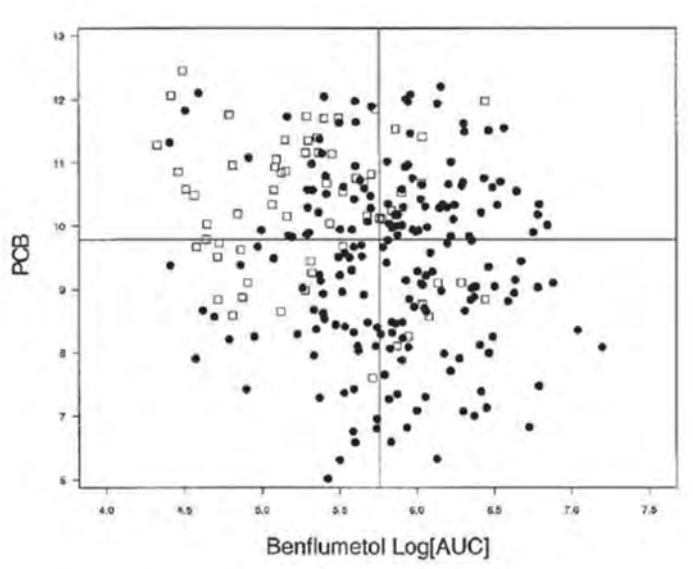
- 健康被験者に Arm 100 mg をグレープフルーツジュースで服用したとき，水での服用と比べアルテメテル及び DHA の AUC が約 2 倍増加した [van Agtmael et al. 1999]。
- HIV-1 と結核の重複感染を有するマラリア患者ではない成人 6 名に強力な CYP3A4 誘導剤のリファンピシン（600 mg/日）を Arm/Lmf（6 回投与）と併用投与すると，単独投与に比べて Arm（89%），DHA（85%）及び Lmf（68%）の曝露量が減少した [Lamorde et al. 2013]。
- 健康被験者において，ロピナビル／リトナビルは Arm 及び 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（PCB）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，Figure 3-2，PPK analysis 1998）。

なお，A012 試験の結果を用いたモデルでは，Arm と DHA の AUCinf が，原虫消失時間に影響を及ぼす有意な薬物動態パラメータとして特定された（それぞれ p = 0.0002，p = 0.003）が，Lmf の影響は認められなかった。

Figure 3-2 Arm/Lmf を投与したときの Lmf の AUC と PCB の関係（A004 試験，A012 試験，A025 試験）



Source：5.3.5.3-4-PPK analysis-Figure 17
PCB: ベースラインの原虫数（Log (PCB)/μL），縦分断線: Log AUC の中央値，横分断線: PCB の中央値，
□ : 再燃例，● : 治癒例，Benflumetol : Lmf

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への影響について QT 間隔を指標に検討した（A2101 試験，2.7.1 項）。Arm/Lmf の曝露量に人種差がないこと（3.2 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，2.7.1 項）を日本人のリスク評価に用いることは可能と判断した。

Arm/Lmf 群では，ΔΔQTcF の推定値は，初回投与後 68 時間の 7.45 ms が最大であった。両側90%信頼区間の上限は初回投与から 68，72，108 時間後でそれぞれ 10.48，10.38，10.51 ms であった。このことから，Arm/Lmf による 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。

2.7.3 臨床的有効性

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 4
略号一覧 5
用語の定義一覧 6
1 背景及び概観 9
1.1 有効性評価の計画 9
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 9
1.2 有効性の評価方法 22
1.2.1 評価項目 22
1.2.2 解析対象集団 24
1.2.3 統計方法 26
1.2.4 部分集団の検討 26
1.3 主要な臨床試験で用いた用法・用量の設定根拠 27
1.3.1 用法（4 回投与法と 6 回投与法）の検討 28
1.3.2 Arm/Lmf 配合錠と各単剤投与の比較（AB/MO2 試験，A023 試験） 28
1.3.3 体重 35 kg 未満の被験者での体重別の用量調節 30
2 個々の試験結果の要約 31
2.1 小児及び成人患者対象 31
2.2 小児対象 35
2.3 Non-immune 対象 37
3 全試験を通しての結果の比較と解析 38
3.1 試験対象集団 38
3.1.1 選択・除外基準の比較 38
3.1.2 被験者の内訳 38
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 40
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 42
3.2.1 投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected） 42
3.2.2 原虫消失時間 44
3.2.3 発熱消失時間 46
3.3 部分集団における結果の比較 47
3.3.1 ベースライン特性別の有効性 47
3.3.2 特別な患者集団 52
3.3.3 国内での使用経験 54
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 56

4.1 用法・用量の検討 56
4.1.1 用法・用量の設定 56
4.1.2 部分集団での検討 59
4.2 用法・用量に関するまとめ 59
5 効果の持続，耐薬性 59
5.1 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 59
6 付 録 60
6.1 併合解析 63
6.1.1 併合解析に含まれる試験の概要 63
6.1.2 解析対象集団 65
6.1.3 人口統計学的特性その他の基準値の特性 66
6.1.4 有効性の結果 70

表 一 覧

Table 1-1 有効性の評価に用いた臨床試験の概要 11
Table 1-2 6 回投与法で実施した臨床試験の概略 13
Table 1-3 4 回投与法で実施した臨床試験の概略 18
Table 1-4 その他の臨床試験の概略 20
Table 1-5 国内での使用成績に関する報告 21
Table 1-6 本書に提示した有効性評価項目 23
Table 1-7 各試験の解析対象集団の定義（各試験の計画時） 24
Table 1-8 有効性評価に用いた解析対象集団（追加解析） 25
Table 1-9 主な有効性の結果（AB/MO2 試験） 29
Table 1-10 主な有効性の結果（A023 試験） 29
Table 1-11 1 回あたりの体重別の治験薬投与量 30
Table 3-1 投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）（評価可能集団） 44
Table 3-2 体重別の投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）（A2403 試験及び B2303 試験，評価可能集団） 44
Table 3-3 6 回投与法の臨床試験の原虫消失時間（mITT） 45
Table 3-4 体重別の原虫消失時間（A2403 試験及び B2303 試験，mITT） 45
Table 3-5 6 回投与法の臨床試験の発熱消失時間（mITT） 46
Table 3-6 体重別の発熱消失時間（A2403 試験及び B2303 試験，mITT） 47
Table 3-7 評価時点ごとの無熱の被験者の割合（A2417 試験，FAS） 47
Table 3-8 ベースライン時の原虫数別の投与開始 28 日後の治癒率（併合解析） 48
Table 3-9 性別の投与開始 28 日後の治癒率（併合解析，13 歳以上） 49
Table 3-10 肝機能障害別の投与開始 28 日後の治癒率（併合解析） 49

Table 3-11 腎機能障害別の投与開始 28 日後の治癒率（併合解析） 50
Table 3-12 人種別の投与開始 28 日後の治癒率（併合解析，13 歳以上） 51
Table 3-13 体重別の投与開始 28 日後の治癒率（併合解析，12 歳以下） 51
Table 3-14 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） 52
Table 3-15 部分集団解析（年齢） - 投与開始 28 日後の治癒率 53
Table 3-16 ベースライン時に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 54
Table 4-1 6 回投与法の臨床試験の有効性結果の一覧 57
Table 4-2 体重別の有効性結果の一覧（A2403 試験，B2303 試験） 58
Table 6-1 6 回投与法で実施した臨床試験の主な選択・除外基準 60
Table 6-2 併合解析（13 歳以上）に含まれる試験の概要 63
Table 6-3 併合解析（12 歳以下）に含まれる試験の概要 64
Table 6-4 小児併合解析に含まれる各試験の体重別の用量調節方法 64
Table 6-5 解析対象集団（併合解析，13 歳以上） 65
Table 6-6 解析対象集団（併合解析，12 歳以下） 65
Table 6-7 人口統計学的特性（併合解析，13 歳以上，mITT） 66
Table 6-8 疾患特性（併合解析，13 歳以上，mITT） 67
Table 6-9 人口統計学的特性（併合解析，12 歳以下，mITT） 68
Table 6-10 疾患特性（併合解析，12 歳以下，mITT） 69
Table 6-11 有効性の結果（併合解析，13 歳以上） 70
Table 6-12 有効性の結果（小児，12 歳以下） 71

図 一 覧

該当なし

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)
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
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
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
ITT	intention-to-treat	—
mITT	modified intention-to-treat	—
NA	not applicable	該当なし
NE	not estimable	—
PA	primary analysis	—
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PP	per protocol	—
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
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	• 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	• 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	• 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	以下の薬剤又は併用投与は略号で示した。 • アルテメテル：Arm • ルメファントリン：Lmf • メフロキン + artesunate：MAS • スルファドキシン／ピリメタミン：SP
Arm/Lmf の表記方法	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。 • 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）
臨床試験の用法（Arm/Lmf 20/120 mg 錠）	特に記載のない限り，4 回投与法，6 回投与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 回投与法は「6 回(60h)投与」，「6 回(96h)投与」と表記した。 • 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 • 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

<table>
<tr><th>用語</th><th>定義</th></tr>
<tr><td></td><td>た。安全性の併合解析ではいずれも 4 回投与法として集計した。</td></tr>
<tr><td>6 回投与法による各臨床試験の用量</td><td>
<table>
<tr><th>試験番号</th><th>年齢又は体重に関する組入れ基準</th><th>1 回あたりの Arm/Lmf 20/120 mg 錠の投与錠数</th></tr>
<tr><td>A025</td><td>2 歳以上</td><td>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</td></tr>
<tr><td>A026</td><td>2 歳以上</td><td>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</td></tr>
<tr><td>A028</td><td>13 歳以上，体重 35 kg 以上</td><td>4 錠（体重による用量調節なし）</td></tr>
<tr><td>A2412</td><td>12 歳以上</td><td>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</td></tr>
<tr><td>A2417</td><td>12 歳以上</td><td>15 kg 超 25 kg 以下：2 錠
25 kg 超 35 kg 以下：3 錠
35 kg 超：4 錠</td></tr>
<tr><td>A2403</td><td>体重 5 kg 以上 25 kg 以下</td><td>5 kg 以上 15 kg 未満：1 錠
15 kg 以上 25 kg 以下：2 錠</td></tr>
<tr><td>B2303</td><td>12 歳以下
体重 5 kg 以上 35 kg 未満</td><td>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</td></tr>
<tr><td>A2401</td><td>18 歳以上</td><td>4 錠（体重による用量調節なし）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>熱帯病治療薬研究班</td><td>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。
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。
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。
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。
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。
2002 年 11 月より，Arm/Lmf の輸入を開始した[木村 2015]。
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。</td></tr>
</table>

用語	定義
	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。 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。

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

臨床的有効性（以下，本書）では，合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対するアルテメテル 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）の有効性の成績を示す。有効性の評価に用いた臨床試験の概要（計 23 試験）をTable 1-1に示す。本書では申請用法用量［体重 35 kg 以上の小児及び成人で 1 回につき Arm/Lmf 20/120 mg 錠を 4 錠（体重 5 kg 以上 35 kg 未満の小児では体重別に調節），6 回投与法］で実施した 7 試験（A025，A026，A028，A2417，A2403，B2303，及び A2401 試験）を主要な臨床試験と位置付け評価した。国内での Arm/Lmf の使用経験は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，及び国内で実施されたレトロスペクティブ研究の公表論文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[木村 2015，忽那 他 2014]。なお，日本で報告された熱帯熱マラリア患者数は年間 30～40 名と少なく，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困難と予測されたことから，日本人患者を対象とした臨床試験は実施しなかった。

対象はいずれも合併症のない急性熱帯熱マラリア患者で，小児から成人までの幅広い年齢を含めた。臨床試験はマラリア流行地域に加えマラリア非流行地域でも実施し，マラリアに対する免疫を獲得している患者及びマラリアに対する免疫を獲得していない non-immune 患者を対象に含めた。

Arm/Lmf は中国の The Academy of Military Medical Sciences（AMMS）により開発され，臨床試験により本剤の成人の至適用量（1 回につき Arm/Lmf 20/120 mg 錠を 4 錠）及び 48 時間にわたり 4 回投与する用法（以下，4 回投与法）で 1992 年に中国で承認された。その後，1993 年からチバガイギー社（現ノバルティス社）が本剤の開発に着手し，単剤と配合錠との比較試験（A023 試験及び AB/MO2 試験），及び用法の比較試験（A025 試験）を実施し，Arm/Lmf を配合錠とすることの妥当性を確認し，また用法を再検討した。これらの結果に基づき，本剤の用法として 6 回投与する用法（以下，6 回投与法）が選択され，以後 6 試験で 6 回投与法の有効性及び安全性が評価された。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 6 回投与法の 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。併合解析に含めた試験の個別の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各総括報告書に示した。

上記 7 試験の他に 6 回投与法の試験として，3 試験（BR01，A030，及び BD01 試験）が実施されたが，いずれも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」に分類した。その他の試験の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各総括報告書に提示した。

Table 1-1　有効性の評価に用いた臨床試験の概要

	体重35 kg以上の小児及び成人 (1回4錠投与)	体重5 kg以上35 kg未満の小児 (体重別に調節)
用法比較	**A025** 4回投与, 6回投与(60h), 6回投与(96h) 二重盲検, ランダム化, 並行群間比較	
6回投与法	**A026** MAS対照, 非盲検, ランダム化	
	A028 MAS対照, 非盲検, ランダム化	**A2403** 非盲検, 非対照
	A2417 Atovaquone/proguanil又はMAS対照, 非盲検, ランダム化	**B2303** 分散錠対照 単盲検, ランダム化
	A2401 [Non-immune対象] 非盲検, 非対照	
4回投与法	**A004** Mefloquine対照, 二重盲検, ランダム化, 並行群間比較	**A003** Quinine対照 非盲検, ランダム化
	A005 Quinine + SP対照, 非盲検, ランダム化	
	A007 Chloroquine対照, 二重盲検, ランダム化, 並行群間比較	
	A008 MAS対照, 非盲検, ランダム化	
	A012 用量比較 (4錠×4回, 2錠×4回, 4錠×3回) 二重盲検, ランダム化, 並行群間比較	**A010** SP対照, 二重盲検, ランダム化, 並行群間比較
	A014 Halofantrine対照, 二重盲検, ランダム化, 並行群間比較	**A011** Chloroquine対照, 非盲検, ランダム化
	AB/MO1 非盲検, 非対照	**A009** 非盲検, 非対照
配合錠と単剤との比較	**A023** Lmf単剤(錠又はカプセル)対照 二重盲検, ランダム化, 並行群間比較	
	AB/MO2 Arm単剤又はLmf単剤対照 二重盲検, ランダム化, 並行群間比較	
その他の臨床試験	**BR01** Quinine + doxicicline対照, 非盲検, ランダム化	
	A030 MAS対照, 非盲検, ランダム化	
	BD01 Quinine + SP対照, 非盲検, ランダム化	

Atovaquone/proguanil = アトバコン／プログアニル，MAS：mefloquine + artesunate = メフロキン + artesunate，moxifloxacin = モキシフロキサシン，SP：sulfadoxine/pyrimethamin = スルファドキシン／ピリメタミン，quinine = キニーネ，mefloquine = メフロキン，Arm：artemether = アルテメテル，Lmf：lumefantrine = ルメファントリン

A025 試験：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）を比較した試験

B2303 試験：本剤（粉砕した製剤）と分散錠（1 錠中に Arm/Lmf 20/120 mg を含有する）を比較した試験

A2403 試験：体重 5 kg 以上 25 kg 以下の患者を対象とし年齢の基準は設けなかったが，実際に組み入れられた被験者の年齢は 9 歳以下であり，小児を対象とした試験として評価した。

A005 試験：18 歳以上の患者を対象とし体重の基準は設けなかった。実際に組み入れられた被験者の体重は 51 kg 以上であり，「体重 35 kg 以上の小児及び成人」の区分に含めた。

A007 試験：16 歳以上の患者を対象とし体重の基準は設けなかった。実際に組み入れられた被験者の約 99%（177/179 名）が体重 35 kg 以上であり，「体重 35 kg 以上の小児及び成人」の区分に含めた。

A023 試験：Arm/Lmf 及び Lmf 錠のみ盲検化した。

AB/MO2 試験：体重別の調節方法は他の試験と異なり，体重 35 kg 以上 44 kg 以下で 3 錠，体重 25 kg 以上 34 kg 以下で 2 錠投与することとした。

6 回投与法で実施した臨床試験，4 回投与法で実施した臨床試験，及びその他の臨床試験の順に，各試験の概略を示す。

1.1.1.1 6 回投与法で実施した臨床試験

6 回投与法で実施した臨床試験の概略をTable 1-2に示す。6 回投与法で実施した 7 試験のうち，5 試験（A025，A026，A028，B2303，A2417 試験）が比較対照試験，2 試験（A2401，A2403 試験）が非対照試験であった。

6 回投与法で実施したいずれの臨床試験も 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，臨床試験デザイン，対象患者，有効性評価項目は FDA のガイダンスで示される内容にほぼ合致していた。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，倫理的観点からプラセボ対照試験は実施しなかった。比較対照試験で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世界保健機関（World Health Organization，WHO）が推奨していた治療薬を対照薬として設定した。用法比較試験の A025 試験は二重盲検，B2303 試験は医師に対する単盲検で実施した。また，実薬対照試験の A026，A028，A2417 試験はすべて非盲検による比較対照試験として実施した。これは，熱帯熱マラリアが悪心・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。また，いずれの比較対照試験も非劣性又は優越性の検証を目的としてデザインされていなかったため，本剤と他の抗マラリア薬の有効性を記述的に比較した。Non-immune 患者を対象とした A2401 試験は，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ことから，目標被験者数を最小化するため非対照，非盲検試験とした。また，小児を対象とした A2403 試験は，体重 5 kg 以上 10 kg 未満の患者に対して倫理的に問題なく使用できる対照薬がないこと，並びに目標被験者数を最少化するため，非対照，非盲検試験とした。

主要な臨床試験のうち 2 試験（B2303 試験及び A2403 試験）は体重 5 kg 以上 35 kg 未満の小児患者のみを対象とした試験，3 試験（A028 試験，A2401 試験，A2417 試験）は体重 35 kg 以上の小児及び成人患者を対象とした試験，その他の 2 試験（A025 試験及び A026 試験）は 2 歳以上（体重の基準なし）の小児及び成人患者を対象とした試験であった。B2303 試験では粉砕した錠剤を水に溶解して投与することとし，A2403 試験では錠剤の服薬が困難な場合のみ，粉砕した錠剤を水に溶解して投与することとした。

Table 1-2　　6 回投与法で実施した臨床試験の概略

試験番号 (国・地域/実施年) [目的]	対象	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量	被験者数 目標/登録/完了 [a]	試験 期間 [b]
小児及び成人対象					
A025 (タイ/ 1996～1997) [4 回投与と 2 種類の 6 回投与(60h 又は 96h)との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 2 歳以上	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: 4 回投与: 1～4 錠 × 4 回 (0, 8, 24, 48h), 又は 6 回(60h)投与: 1～4 錠 × 6 回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h), 又は 6 回(96h)投与: 1～4 錠 × 6 回 (0, 8, 24, 48, 72, 96h)	Arm/Lmf 4 回投与群: 122/120/85 (2) 6 回(60h)投与群: 122/118/95 (1) 6 回(96h)投与群: 122/121/103 (7)	63 日
A026 (タイ/ 1997～1998) [本剤と MAS との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 2 歳以上	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)	Arm/Lmf 150/150/127 (2) MAS 50/50/45 (1)	28 日
A028 (タイ/ 1998～1999) [本剤と MAS との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13 歳以上 ≥ 35 kg	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)	Arm/Lmf 150/164/148 (0) MAS 50/55/53 (0)	28 日
A2417 (コロンビア/ 2007～2008) [本剤とアトバコン／プログアニル又は MAS との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12 歳以上	単施設, ランダム化, 非盲検, 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)	Arm/Lmf 159/159/157 atovaquone/proguanil 53/53/52 MAS 53/53/52	42 日
小児対象					
A2403 (アフリカ [c] 2002～2003) [小児対象]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 ≥ 5 kg, ≤ 25 kg	多施設共同, 非盲検	Arm/Lmf 20/120 mg: 1～2 錠 × 6 回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h)	Arm/Lmf 300/310/306	28 日

試験番号 (国・地域/実施年) [目的]	対象	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量	被験者数 目標/登録/完了 a)	試験期間 b)
B2303 (アフリカ d)/ 2006～2007) [小児対象]	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	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 (粉砕した製剤) 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)	Arm/Lmf 445/452/388 Arm/Lmf (分散錠) 445/447/394	42 日
Non-immune 患者対象					
A2401 (欧州 e)， コロンビア 2001～2005) [Non-immune 患者対象]	Non-immune の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 18 歳以上	多施設共同， 非盲検	Arm/Lmf 20/120 mg: 4 錠 × 6 回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h)	Arm/Lmf 152/165/135	28 日

Atovaquone/proguanil = アトバコン／プログアニル，MAS：mefloquine + artesunate = メフロキン + artesunate

原則として 35 kg 未満の被験者は，治験薬の用量を体重別に調節した。

a) 「完了」は試験期間を終了した被験者数とし，投与未完了の患者数を括弧内に提示した。

b) 投与期間と追跡期間の合計

c) ケニア，ナイジェリア，タンザニア

d) ベナン，ケニア，マリ，モザンビーク，タンザニア

e) スイス，ドイツ，フランス，オランダ，イタリア

6 回投与法で実施した臨床試験の概要を，「小児及び成人対象」，「小児対象」，「Non-immune 患者対象」の順に以下に示した。

1.1.1.1.1 小児及び成人対象

A025 試験（タイ，1996～1997 年），対象：2 歳以上
［4 回投与と 2 種類の 6 回投与（60h 又は 96h）との比較］

A025 試験は，2 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）患者を対象に，本剤（Arm/Lmf 20/120 mg 錠，以下同様）を 4 回投与法（48 時間にわたり 4 回投与）又は 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）で投与したときの有効性，安全性，及び薬物動態を比較し評価することを目的とした多施設共同，二重盲検，ランダム化，並行群間比較試験である。試験期間は投与 63 日後（一部の施設では投与 28 日後）までとした。

治験薬の用法は以下のとおりとした。

- **4 回投与群**：初回，初回投与後 8，24，48 時間の計 4 回（プラセボを 36，60，72，96 時間）
- **6 回(60h)投与群**：初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間の計 6 回（プラセボを 72，96 時間）
- **6 回(96h)投与群**：初回，初回投与後 8，24，48，72，96 時間の計 6 回（プラセボを 36，60 時間）

本剤の用量は体重別に調節し，1 回の投与につき体重 15 kg 未満で 1 錠，15 kg 以上 25 kg 未満で 2 錠，25 kg 以上 35 kg 以下で 3 錠，35 kg 超で 4 錠とした。また，本剤を初回投与後 1 時間以内に嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

A026 試験（タイ，1997～1998 年），対象：2 歳以上
［本剤と MAS との比較］

A026 試験は，2 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）患者を対象に，本剤 6 回投与時の有効性，安全性，及び薬物動態をメフロキン及び artesunate の併用（MAS）投与時と比較し評価することを目的とした多施設共同，非盲検，ランダム化比較試験である。試験期間は投与 28 日後までとした。

治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf 群**：初回，初回投与後 8 時間，その後の 2 日間は朝夕 1 日 2 回の計 6 回
  本剤の用量は体重別に調節し，1 回の投与につき体重 15 kg 未満で 1 錠，15 kg 以上 25 kg 未満で 2 錠，25 kg 以上 35 kg 未満で 3 錠，35 kg 以上で 4 錠とした。
- **MAS 群**：Artesunate を Day 1，Day 2 及び Day 3 に 4 mg/kg，メフロキンを Day 2 に 15 mg/kg，Day 3 に 10 mg/kg 投与した。

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

A028 試験（タイ，1998～1999 年），対象：13 歳以上かつ体重 35 kg 以上
［本剤と MAS との比較］

A028 試験は，13 歳以上かつ体重 35 kg 以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）患者を対象に，本剤の 6 回投与時の有効性，安全性，及び薬物動態を MAS と比較し評価することを目的とした，多施設共同，非盲検，ランダム化比較試験である。試験期間は投与 28 日後までとした。

治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf 群**：初回，初回投与後 8 時間，その後の 2 日間は朝夕 1 日 2 回の計 6 回
  本剤の用量は 1 回の投与につき 4 錠とした。
- **MAS 群**：Artesunate を Day 1，Day 2 及び Day 3 に 4 mg/kg，メフロキンを Day 2 に 15 mg/kg，Day 3 に 10 mg/kg 投与した。

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

A2417 試験（コロンビア，2007～2008 年），対象：12 歳以上
［本剤とアトバコン／プログアニル又は MAS との比較］

A2417 試験は，12 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）患者を対象に，本剤の 6 回投与時の安全性及び有効性をアトバコン／プログアニル投与時

又は MAS 投与時と比較し評価することを目的とした，非盲検，単施設，ランダム化比較試験である。試験期間は投与 42 日後までとした。

被験者を以下の投与群に 3：1：1 の比でランダムに割り付けた。治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf 群**：初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間の計 6 回
  本剤の用量は体重別に調節し，1 回の投与につき体重 15 kg 超 25 kg 以下で 2 錠，25 kg 超 35 kg 以下で 3 錠，35 kg 超で 4 錠とした。
- **アトバコン／プログアニル群**：1 錠にアトバコン 250 mg 及びプログアニル 100 mg が含まれる。1 日 1 回，3 日間投与した。投与量は体重別に調節し，1 回の投与につき体重 11 kg 以上 20 kg 以下で 1 錠，21 kg 以上 30 kg 以下で 2 錠，31 kg 以上 40 kg 以下で 3 錠，40 kg 超で 4 錠とした。
- **MAS 群**：Artesunate は 1 錠に 50 mg，メフロキンは 1 錠に 250 mg が含まれる。投与量は体重別に調節した。
  Artesunate は Day 1，Day 2 及び Day 3 に投与し，それぞれの投与錠数は体重 25 kg 以上 35 kg 以下で 2 錠，36 kg 以上 50 kg 以下で 4 錠，50 kg 超で 4 錠とした。メフロキンは Day 2 及び Day 3 に投与した。Day 2 の投与錠数は 25 kg 以上 35 kg 以下で 2 錠，36 kg 以上 50 kg 以下で 3 錠，50 kg 超で 3 錠とした。Day 3 の投与錠数は 25 kg 以上 35 kg 以下で 1 錠，36 kg 以上 50 kg 以下で 2 錠，50 kg 超で 3 錠とした。

Arm/Lmf 群，アトバコン／プログアニル群，及び MAS 群とも，投与後 30 分以内に嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与し，投与後 30 分～1 時間以内に嘔吐した場合は半量の治験薬を再投与した。

1.1.1.1.2 小児対象

A2403 試験（ケニア，ナイジェリア，タンザニア，2002～2003 年），対象：体重 5～25 kg［小児対象］

A2403 試験は，体重 5 kg 以上 25 kg 以下の小児で合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象に，本剤 6 回投与時の安全性及び有効性を評価することを目的とした多施設共同，非盲検，非対照試験である。試験期間は投与 28 日後までとした。本試験の主要目的は安全性の評価であり，有効性は副次目的とした。

治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf 群**：初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間の計 6 回
  本剤の用量は体重別で調節し，1 回の投与につき体重 5 kg 以上 15 kg 未満で 1 錠，15 kg 以上 25 kg 以下で 2 錠とした。

錠剤の服用が困難な場合は，本剤を粉砕し水に溶解して投与することとした。また，投与後 2 時間以内に嘔吐した場合，その分を再投与した。再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能とした。

本試験では体重 5 kg 以上 10 kg 未満の被験者に対し，ベースラインのマラリアに対する免疫状態を以下のいずれかに分類し有効性を評価した。

- Non-immune：過去にマラリア感染歴がない
- Semi-immune：少なくとも 1 回マラリアに感染した，又はマラリア流行地域で成育し過去にマラリアに感染した可能性が高い
- 不明

Non-immune 患者の有効性の結果は「特別な患者集団（non-immune 患者）」（3.3.2 項）に示した。

B2303 試験（ベナン，ケニア，マリ，モザンビーク，タンザニア，2006～2007 年），対象：12 歳以下かつ体重 5～35 kg
［小児対象，本剤と分散錠との比較］

B2303 試験は，12 歳以下かつ体重 5 kg 以上 35 kg 未満の小児で合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）患者を対象に，本剤を粉砕して 6 回投与したときの有効性及び安全性を，1 錠中に Arm/Lmf 20/120 mg を含有する分散錠と比較し評価することを目的とした，多施設共同，単盲検（治験担当医師のみ盲検），ランダム化比較試験である。試験期間は投与 42 日後までとした。

治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf 群**：初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間の計 6 回
  本剤の用量は体重別で調節し，1 回の投与につき体重 5 kg 以上 15 kg 未満で 1 錠，15 kg 以上 25 kg 未満で 2 錠，25 kg 以上 35 kg 未満で 3 錠とした。投与前に本剤を粉砕し水に溶解してから投与した。
- **Arm/Lmf 分散錠群**：初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間の計 6 回
  分散錠の用量は体重別で調節し，1 回の投与につき体重 5 kg 以上 15 kg 未満で 1 錠，15 kg 以上 25 kg 未満で 2 錠，25 kg 以上 35 kg 未満で 3 錠とした。

Arm/Lmf 群及び Arm/Lmf 分散錠群とも，投与後 1 時間以内に嘔吐した場合，その分を再投与した。再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能とした。

1.1.1.1.3 Non-immune 患者対象

A2401 試験（スイス，ドイツ，フランス，オランダ，イタリア，コロンビア，2001～2005 年），対象：18 歳以上
［Non-immune 患者対象］

A2401 試験は，18 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）と診断され，マラリアに対する免疫を獲得していない患者（non-immune 患者）を対象に，本剤 6 回投与時の有効性及び安全性を評価することを目的とした，多施設共同，非盲検，非対照試験である。本試験にはマラリア非流行地域の居住者で，流行地域への渡航によりマラリアに感

染した患者が組み入れられた。なお，non-immune 患者とは，「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。試験期間は投与 28 日後までとした。

治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf 群**：初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間の計 6 回
  本剤の用量は 1 回の投与につき 4 錠とした。投与後 1 時間以内に嘔吐した場合，その分を再投与した。再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能とした。

A2401 試験の結果は「特別な患者集団（non-immune 患者）」（3.3.2 項）に記載した。

1.1.1.2 4 回投与法で実施した臨床試験

4 回投与法で実施した臨床試験の概略をTable 1-3に示す。

Table 1-3 4 回投与法で実施した臨床試験の概略

試験番号 (国・地域/実施年) [目的]	対象	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量	被験者数 目標/ 登録/完了 a)	試験期間 b)
小児及び成人対象					
AB/MO1 (中国/1993)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13～60 歳 35～75 kg	単施設， 非盲検	Arm/Lmf 20/120 mg: 4 錠 × 4 回 (0, 8, 24, 48h)	Arm/Lmf 100/105/98 (0)	28 日
AB/MO2 (中国/1994) [配合錠と単剤との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13～60 歳 25～75 kg	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)	Arm/Lmf 48/53/50 (1) Artemether 48/52/24 (0) Lumefantrine 48/52/47 (0)	28 日
A004 (タイ/1995～1996)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12 歳以上 > 35 kg	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)	Arm/Lmf 126/126/79 (0) Mefloquine 126/126/98 (4)	28 日
A005 (英国/1996～1997)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 18 歳以上	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	Arm/Lmf 50/12/7 (2) Quinine+SP 50/11/10 (0)	28 日
A007 (インド/1996～1997)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 16 歳以上	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)	Arm/Lmf 126/89/62 (1) Chloroquine 126/90/15 (2)	28 日
A008 (タイ/1995～1996)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 5 歳以上	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	Arm/Lmf 308/309/195 (7) MAS 308/308/208 (6)	63 日

試験番号 (国・地域/実施年) [目的]	対象	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量	被験者数 目標/ 登録/完了 a)	試験期間 b)
	> 10 kg		(Day 1～3) + mefloquine 250 mg: 15 mg/kg 又は 10 mg/kg 相当を 1 日 1 回 (Day 2, 3)		
A012 (タイ/1995)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 15 歳以上 > 35 kg	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)	Arm/Lmf [1] 75/87/62 (3) [2] 75/87/41 (0) [3] 75/86/42 (0)	28 日
A014 (欧州/1996～1997)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 18 歳以上 > 40 kg	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)	Arm/Lmf 50/51/40 (2) Halofantrine 50/52/42 (2)	28 日
A023 (中国/1996) [配合錠と単剤との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13 歳以上 ≥ 35 kg	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)	Arm/Lmf 50/52/51 (1) Lumefantrine (錠) 50/51/49 (1) Lumefantrine (カプセル) 50/50/49 (1)	28 日
小児対象					
A003 (タイ/1995～1996)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 5～12 歳 > 10 kg	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)	Arm/Lmf 142/111/48 (2) Quinine 142/108/53 (5)	28 日
A009 c) (ガンビア/1995～1996)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 1～5 歳 5～25 kg	単施設, 非盲検	Arm/Lmf 10/60 mg: 1～4 錠 × 4 回 (0, 8, 24, 48h)	Arm/Lmf 60/60/57 (0)	28 日（安全性追跡期間 6 ヵ月）
A010 (ガンビア/1996～1997)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 1～5 歳 > 6 kg	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)	Arm/Lmf 176/144/123 (3) SP 176/143/132 (0)	28 日
A011 c) (タンザニア/1996)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 1～5 歳 > 5 kg	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)	Arm/Lmf 114/130/107 (8) Chloroquine 114/130/36 (22)	28 日

MAS：mefloquine + artesunate = メフロキン + artesnate，SP：sulfadoxine/pyrimethamine = スルファドキシン／ピリメタミン，artemether = アルテメテル，lumefantrine = ルメファントリン，quinine =キニーネ，mefloquine = メフロキン

a) 「完了」は試験期間を終了した被験者数とし，投与未完了の被験者数を括弧内に提示した。
b) 投与期間と追跡期間の合計
c) A009 試験及び A011 試験は Arm/Lmf 10/60 mg 錠（臨床試験製剤）を使用した。ただし，Arm/Lmf 10/60 mg 錠では十分な有効性が確認されなかったため開発が中止された。

1.1.1.3 その他の臨床試験

その他の臨床試験の概略をTable 1-4に示す。

Table 1-4 その他の臨床試験の概略

試験番号 (国・地域/ 実施年)	対象	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量	被験者数 目標/登録/完了	試験 期間 [a)]
BR01 (ブラジル /2000～ 2002)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 16 歳以上	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)[b)]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)	Arm/Lmf 36/28/27 Quinine + doxycycline 36/31/29	6 日
A030 (ベトナム /2001)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 15～55 歳	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)	Arm/Lmf NA/45/36 MAS NA/38/34	28 日
BD01 (バングラデシュ /2002～ 2003)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12 歳以上 > 15 kg	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 (0～64h) + SP 500/25 mg: Sulfadoxine 25 mg/kg 相当 × 1 回 (64h のみ)	Arm/Lmf 100/103/100 Quinine + SP 100/103/102	28 日

MAS：mefloquine + artesunate = メフロキン + artesunate，SP：sulfadoxine/pyrimethamine = スルファドキシン／ピリメタミン，quinine = キニーネ，doxycycline = ドキシサイクリン

a) 投与期間と追跡期間の合計

b) BR01 試験では，投与開始日を Day 0 とした。BR01 試験を除くその他の臨床試験の投与開始日は Day 1 とした。

1.1.1.4 その他の情報源

国内での本剤の使用経験は，国内未承認の Arm/Lmf 20/120 mg の輸入，保管，及び供給を行っている熱帯病治療薬研究班によって報告されている。ノバルティス社では日本人患者を対象とした臨床試験は実施していないため，日本人熱帯熱マラリア患者に対する本剤の使用成績として，熱帯病治療薬研究班による厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業 「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」平成 26 年度分担報告書（以下，分担報告書）[木村 2015]及び国内で実施された Arm/Lmf のレトロスペクティブ研究の公表論文[忽那 他 2014]をその他の情報源として参照した（Table 1-5）。

Table 1-5　　国内での使用成績に関する報告

種別	著者	表題	対象患者	本書で着目した患者集団
分担報告書	木村 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	2003 年 4 月～2015 年 3 月に Arm/Lmf を使用し治療報告書が提出された 50 名のマラリア患者［熱帯熱マラリア 43 名（うち，重症 10 名，非重症 33 名），三日熱マラリア 4 名，卵形マラリア 2 名，四日熱マラリア 1 名］	Arm/Lmf が投与された非重症熱帯熱マラリア患者 33 名（日本人 18 名，外国人 15 名）
公表論文	忽那 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	2005 年 10 月～2013 年 3 月に熱帯熱病治療薬研究班の薬剤使用機関のうちの一施設を受診した 19 名のマラリア患者（熱帯熱マラリア 18 名，三日熱マラリア 1 名）	Arm/Lmf 単剤治療を行った日本人熱帯熱マラリア患者 10 名

木村の報告は 2003 年 4 月～2015 年 3 月までの期間に熱帯病治療薬研究班の薬剤使用機関で本剤が投与され，かつ治療報告書が提出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。また，忽那らの報告は，2005 年 10 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日までの期間に熱帯病治療薬研究班の薬剤使用機関のうちの一施設でマラリアと診断され治療薬として 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。ただし，いずれの報告も有効性の評価方法の詳細は明記されていないことから，データの解釈には限界がある。

本書ではこれらの報告のうち，合併症のない熱帯熱マラリア（又は非重症熱帯熱マラリア）と診断され，かつ Arm/Lmf が投与された患者集団に着目し，本文中に結果を提示した。これらの試験結果は3.3 項「部分集団における結果の比較」に提示した。

1.1.1.5　ベースライン特性別の有効性（併合解析）

2008 年の米国での承認申請時に実施した計 19 試験の併合解析を用いて，ベースライン特性別の有効性を評価した。有効性併合解析に含まれる試験の概要と各試験の被験者数の内訳を年齢区分別（13 歳以上，12 歳以下）にTable 6-2，Table 6-3に示す。

本剤の用量は体重 35 kg 超の患者で 1 回につき 4 錠投与し，5 kg 以上 35 kg 以下の患者では体重別に用量調節した（詳細は1.3 項参照）。有効性の併合解析は，各試験の体重 35 kg 未満の被験者のほとんど（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。ただし，12 歳以下の併合データには体重 35 kg 以上の被験者や試験デザインとして Arm/Lmf が 4 錠投与された被験者が含まれた。同様に，13 歳以上の併合データに体重 35 kg 未満の被験者や Arm/Lmf の投与錠数が 3 錠以下の被験者が含まれた。

1.2 有効性の評価方法

1.2.1 評価項目

本書で評価した有効性評価項目の詳細を以下に示す。主要な臨床試験の有効性の評価方法はすべて同一である。

主要評価項目：投与開始 28 日後の治癒率

有効性の主たる評価項目は「投与開始 28 日後の治癒率」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。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場合は「治癒（有効）」とみなした。無性原虫の有無は顕微鏡検査により確認した。以下に示す 2 種類のデータの取扱い（Non-PCR corrected 又は PCR corrected）を定義し，それぞれ投与開始 28 日後の治癒率を算出した。

- **Non-PCR corrected**：評価時に顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫が認められた被験者はすべて「再燃（無効）」とみなした。
- **PCR corrected**：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。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 法で得られた結果が不明瞭な場合は，すべて「再燃（無効）」とみなした。

副次評価項目：原虫消失時間，発熱消失時間

副次評価項目として，「原虫消失時間」及び「発熱消失時間」を評価した。各評価項目の定義は以下のとおりである。

- **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が消失しその後 48 時間以上消失が継続していた場合，無性原虫の消失が最初に確認されるまでの時間とした。
  なお，主要な臨床試験ではベースラインから投与 3 日目まで 1 日 1～3 回無性原虫を測定した。投与 4 日目以降，測定の頻度や追跡期間は試験間でわずかに異なっていた。
- **発熱消失時間**：治験薬投与開始後，体温が 37.5℃ 未満に低下しその後 48 時間以上体温 37.5℃ 未満が継続していた場合，体温 37.5℃ 未満が最初に確認されるまでの時間とした。
  なお，主要な臨床試験ではベースラインから投与 3 日目まで 1 日 1～3 回体温を測定した。投与 4 日目以降，測定の頻度や追跡期間は試験間でわずかに異なっていた。

有効性評価項目の設定根拠

FDA のガイダンスでは抗マラリア薬の臨床試験で用いる重要な有効性評価項目として，「投与開始 28 日後の治癒率」の設定を推奨している。また，PCR 法で新規感染と再燃を区別した上で治癒率を算出することが推奨されている。

A025，A026，及び A028 試験の当初の試験計画では，「投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）」を有効性の評価項目として設定していなかった。しかし，試験期間中に熱帯熱マラリアの感染が確認された場合に PCR 法により遺伝子型を測定し新規感染と再燃かどうかを判別し Listing に提示していた。そのため，FDA のガイダンスの推奨に従い，米国の承認申請時に追加解析として当該試験に対し投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）を算出した。

また，FDA のガイダンスでは副次的な評価項目として「原虫消失時間」，「発熱消失時間」を推奨していた。FDA のガイダンスでは原虫消失時間を「治療開始後，血液塗抹標本での陰性が連続して 2 回確認されるまでの時間」，発熱消失時間を「発熱の消失（かつ，その後 24 時間以上持続）が最初に確認された時間」と定義している。これに対し，臨床試験では原虫消失時間，発熱消失時間ともに消失が確認されてから 48 時間以上持続することを条件とした。

本書では，FDA のガイダンスで推奨されている有効性評価項目に限定し，Arm/Lmf の有効性を評価した。各臨床試験で評価したその他の有効性評価項目の結果は各総括報告書に示した。

また，表中には PCR corrected 及び Non-PCR corrected の結果を両方提示したが，文中では PCR corrected の結果に着目し結果を要約した。

ベースラインの定義

A025 試験，A026 試験，A028 試験，B2303 試験のベースラインは Day 1（投与開始日と同日），A2401 試験のベースラインは Day 0（投与開始日の前日），A2403 試験のベースラインは Day 0（投与開始日と同日）とした。

1.2.1.1 本書に提示した有効性データ

本書に提示した主要な臨床試験及び併合解析における有効性評価項目の一覧をTable 1-6に示す。

Table 1-6 本書に提示した有効性評価項目

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

◎：主要評価項目，○：副次評価項目
a) 当初の試験計画では原虫消失時間を算出していなかった。追加解析として，原虫の消失が確認された来院日を時間に換算し原虫消失時間を算出した。
b) 発熱消失時間を算出していないため，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。

1.2.2 解析対象集団

主要な臨床試験での解析対象集団の定義

米国の申請時に実施中であった A2417 試験を除く主要な臨床試験では，各試験の計画当初に，試験の目的や試験デザインに応じて，有効性の解析対象集団として intention-to-treat（ITT），評価可能集団，Per protocol（PP），Primary analysis（PA）のうちのいずれかあるいは複数を選択し定義していた。

各試験の計画時に定めた解析対象集団の定義は以下のとおりであった（Table 1-7）。

Table 1-7 各試験の解析対象集団の定義（各試験の計画時）

解析対象集団	試験	定義
ITT	A025，A026，A028 試験	ランダム化されたすべての被験者のうち，1 回以上治験薬が投与された被験者
	A2401，A2403 試験	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者で，1 回以上治験薬が投与された被験者
	B2303 試験	ランダム化された合併症のない急性熱帯熱マラリア患者のうち，有効性の評価を少なくとも 1 回受けた被験者
評価可能集団（投与開始 28 日後の治癒率）	A025，A026，A028，A2403 試験	ベースラインに熱帯熱マラリアの感染が確認され，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，本剤以外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中止した被験者を含む。
PA	B2303 試験	ITT のうち，投与 28 日後に原虫 が認められた場合に PCR 法により再燃か新規感染か評価されているすべての被験者で，効果不十分により中止した被験者を含む。ITT のうち以下のいずれかに該当する場合は PA から除外した。 • レスキュー治療以外の理由により抗マラリア薬を使用した場合 • 3 日間の投与期間中に同意撤回等の理由により他の抗マラリア薬によるレスキュー投与を実施した場合 • 治験薬の追加投与を 2 回受け，2 回目の追加投与から 1 時間以内に嘔吐した場合 • 治験薬の追加投与後 2 時間以内に嘔吐した場合
PP	B2303 試験	PA のうち既定の投与錠数の 80%以上が投与されており，ベースラインの原虫数が 2,000～200,000/μL 未満で，体重 5～35 kg 未満の被験者
	A2401 試験，A2403 試験	試験を完了又は効果不十分により試験を中止し，かつ治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者

一方，FDA のガイダンスでは，抗マラリア薬の有効性を評価する上で，以下に示す 2 つの解析対象集団に対し主要解析を実施することを推奨していた。

- modified ITT（mITT）：マラリアの感染が確認され，治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者

- PP：mITT のうち，規定の投与量の 8 割を服用し，かつ投与 28 日後に臨床的及び微生物学的評価を受けた被験者

そのため，ノバルティス社では米国での承認申請後の追加解析として，A2417 試験以外の主要な臨床試験に対して，FDA のガイダンスで推奨される mITT での有効性評価を実施した。また，A025 試験等の主要な臨床試験では試験計画時より評価可能集団（又は評価可能集団と類似する解析対象集団）を設定していたものの（Table 1-7），その定義は必ずしも試験間で同じではなかったため，A2417 試験以外の主要な臨床試験に対し，評価可能集団の定義を試験間で統一することにし，これらに対する追加解析を実施した。

米国の承認申請後に実施した有効性評価で用いた mITT 及び評価可能集団の定義は以下のとおりである（Table 1-8）。

Table 1-8　　有効性評価に用いた解析対象集団（追加解析）

解析対象集団	定義
mITT	ベースラインに熱帯熱マラリアの感染が確認され，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
評価可能集団	ベースラインに熱帯熱マラリアの感染が確認され，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

A2417 試験以外の主要な臨床試験では，主要評価項目である投与開始 28 日後の治癒率は「mITT」及び「評価可能集団」の両方を解析対象集団とした。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は「mITT」を解析対象集団とした。

米国の承認申請時に実施した計 19 試験の併合解析も同様に mITT 及び評価可能集団を解析対象集団とした。

A2417 試験は米国の申請時に継続中の試験であり，本追加解析の対象外であった。そのため，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 Full analysis set（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。

mITT 及び評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率に対する欠測値の取扱い

投与 28 日後の原虫数が欠測の場合，mITT と評価可能集団で異なるデータの取り扱いとした。mITT では投与 28 日後のデータが欠測の場合，その理由にかかわらずすべて「無効」と取り扱った。一方，評価可能集団では投与 28 日後のデータが欠測の場合，その理由が「効果不十分によ

る中止」の場合を除きすべて解析対象から「除外」し，効果不十分による中止例のみ解析対象集団に含めた。効果不十分による中止はすべて「無効」として集計した。

1.2.3 統計方法

6 回投与法で実施した臨床試験

6 回投与法の比較対照試験はいずれも非劣性又は優越性の検証試験としてデザインされていなかったため，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。

併合解析

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，4 回投与法と 6 回投与法の比較には Fisher's exact 検定を用いた。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。

1.2.4 部分集団の検討

1.2.4.1 ベースラインの特性別（併合解析）

本書では，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。

- 原虫数
  - 100,000/μL 以下，100,000/μL 超
    一般的に高寄生原虫数の基準とされる 100,000/μL 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 ≤ 基準値上限（upper limit normal，ULN），かつ AST ≤ ULN 又は（AST が欠測の場合）総ビリルビン ≤ ULN
  - 軽度：総ビリルビン ≤ ULN，かつ AST > ULN 又は総ビリルビン > ULN～1.5 × ULN（AST 値にかかわらず）
  - 中等度：総ビリルビン > 1.5 × ULN～3 × ULN（AST 値にかかわらず）
  - 高度：総ビリルビン > 3 × ULN（AST 値にかかわらず）
  - 欠測：AST の測定有無にかかわらず，総ビリルビンが欠測の場合は欠測とした。
    なお，B2303 試験の被験者はビリルビンの測定を実施しなかったため，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 Cockroft-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 m^2）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，Caucasian，その他，不明
    なお，13 歳以上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

1.2.4.2 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。

A2403 試験では，最も低い体重区分の体重 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。

なお，A2401 試験及び A2403 試験以外の 6 回投与法の試験では，ベースラインのマラリアに対する免疫状態は不問とした。

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 ヵ月超 12 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での，投与開始 28 日後の熱帯熱マラリア原虫の有無を確認した。

1.3 主要な臨床試験で用いた用法・用量の設定根拠

中国の AMMS による検討の結果，成人に対する 1 回あたりの用量として Arm/Lmf 80/480 mg（Arm/Lmf 20/120 mg 錠を 4 錠），用法として 4 回投与法（48 時間にわたり 4 回投与）が決定された。

その後，1993 年からチバガイギー社（現ノバルティス社）が Arm/Lmf の開発に着手した。

Arm/Lmf の用量は AMMS の臨床試験結果に基づき設定した。Arm/Lmf の用法はチバガイギー社（現ノバルティス社）の開発当初（1997 年まで）AMMS の臨床試験結果に基づき，4 回投与法を用いていたが，その後タイで実施した臨床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 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（60h 又は 96h）の有効性及び安全性を検討する A025 試験が計画された。また，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要求されていることから，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。

以下に，用法・用量の検討に関する臨床試験の概略を示す。主要な 6 回投与法の臨床試験の一つである A025 試験の結果は 2 章以降に提示した。

1.3.1 用法（4 回投与法と 6 回投与法）の検討

AMMS の臨床試験の結果から 4 回投与法の有効性が示されたため，その後の臨床試験では 4 回投与法が用いられてきた。

しかしながら，チバガイギー社（現ノバルティス社）がタイで実施した 4 回投与法の試験（A004，A008 及び A012 試験）の評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（Non-PCR corrected，69.3%～82.1%）は，中国で実施した 4 回投与法の試験（AB/MO2 試験及び A023 試験）の投与開始 28 日後の治癒率（Non-PCR corrected，98.0%～100.0%）と比べて低く，4 回投与法の十分な有効性が確認されなかった（2.7.6 個々の試験のまとめ）。

そこで，より多い投与回数である 6 回投与法の有効性及び安全性を評価するため，4 回投与法と 2 種類の 6 回投与法を直接比較する A025 試験が計画された。用法比較試験である A025 試験の結果は 2 章以降に示した。

1.3.2 Arm/Lmf 配合錠と各単剤投与の比較（AB/MO2 試験，A023 試験）

AB/MO2 試験（1994 年，中国）
［Arm/Lmf とアルテメテル単剤又はルメファントリン単剤との比較］

AB/MO2 試験は，Arm/Lmf 投与時の有効性をアルテメテル単剤又はルメファントリン単剤投与時と比較した二重盲検比較試験である。

評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（Non-PCR corrected）は Arm 群（54.5%）と比べ 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の中央値は Lmf 群と比べ Arm/Lmf 群で短かった（Table 1-9）。

Table 1-9　主な有効性の結果（AB/MO2 試験）

Parameter		Arm/Lmf 80/480 mg × 4 回	Arm 80 mg × 4 回	Lmf 480 mg × 4 回
投与開始 28 日後の治癒率 (Non-PCR corrected) [a]	n/N (%)	50/50 (100.0)	24/44 (54.5)	47/51 (92.2)
評価可能集団	(95%CI)	(92.9 - 100.0)	(38.8 - 69.6)	(81.1 - 97.8)
原虫消失時間 (h) [b]		n = 51	n = 52	n = 52
mITT	Median (95%CI)	30.0 (30.0 - 36.0)	30.0 (24.0 - 30.0)	54.0 (54.0 - 60.0)
発熱消失時間 (h) [b]		n = 36	n = 30	n = 38
mITT	Median (95%CI)	24.0 (12.0 - 36.0)	21.0 (12.0 - 30.0)	60.0 (48.0 - 66.0)

Source：5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-1，Additional post-text table 102-1，Additional post-text table 103-1
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
AB/MO2 試験では Arm/Lmf 20/120 mg 錠（臨床試験製剤）を使用した。

A023 試験（1996 年，中国）
［Arm/Lmf と Lmf 単剤（錠又はカプセル）との比較］

A023 試験は，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二重盲検比較試験（Arm/Lmf 群及び Lmf 錠群のみ盲検化）である。

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，原虫消失時間及び発熱消失時間の中央値は，いずれも Lmf 錠群及び Lmf カプセル群と比べ Arm/Lmf 群で短かった（Table 1-10）。

Table 1-10　主な有効性の結果（A023 試験）

Parameter		Arm/Lmf 80/480 mg × 4 回	錠剤 480 mg × 4 回	Lmf カプセル 800 mg × 1 回 (0h) + 400 mg × 3 回 (24, 48, 72h)
投与開始 28 日後の治癒率 (Non-PCR corrected) [a]	n/N (%)	50/51 (98.0%)	45/49 (91.8%)	47/49 (95.9%)
評価可能集団	(95%CI)	(89.6 - 100.0)	(80.4 - 97.7)	(86.0 - 99.5)
原虫消失時間 (h) [b]		n = 52	n = 51	n = 50
mITT	Median (95%CI)	30.0 (24.0 - 30.0)	48.0 (42.0 - 60.0)	54.0 (48.0 - 60.0)
発熱消失時間 (h) [b]		n = 24	n = 31	n = 35
mITT	Median (95%CI)	21.0 (11.9 - 24.2)	36.0 (29.8 - 54.0)	36.0 (18.1 - 54.0)

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

以上，AB/MO2 試験及び A023 試験の結果から，単剤投与時を上回る Arm/Lmf 併用投与の有効性が認められ，Arm/Lmf 併用投与の妥当性が確認された。

1.3.3 体重 35 kg 未満の被験者での体重別の用量調節

6 回投与法の臨床試験のうち小児患者が組み入れられた A025，A026，A028，B2303，及び A2403 試験では，体重 35 kg 未満の被験者に対し，原則として以下の用量調節方法に従い治験薬を投与した（Table 1-11）。

Table 1-11 1 回あたりの体重別の治験薬投与量

体重区分	錠数	アルテメテル (mg)	ルメファントリン (mg)
5 kg 以上 15 kg 未満	1	20	120
15 kg 以上 25 kg 未満	2	40	240
25 kg 以上 35 kg 未満	3	60	360
35 kg 以上	4	80	480

2 個々の試験結果の要約

本項では主要な臨床試験の有効性及び安全性の主な結果を示す。各試験の概略は1 章に示した。

2.1 小児及び成人患者対象

A025 試験（タイ，1996～1997 年），対象：2 歳以上 ［4 回投与と 2 種類の 6 回投与（60h 又は 96h）との比較］

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

被験者数： ランダム化された 359 名［4 回投与 120 名，6 回(60h)投与 118 名，6 回(96h)投与 121 名］のうち全員が mITT，306 名（104 名，96 名，106 名）が評価可能集団となった。

有効性の結果： mITT における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，4 回投与群（72.9%）に比べ，6 回(60h)投与群（82.2%）及び 6 回(96h)投与群（86.8%）で高かった。

評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，4 回投与群（83.3%）に比べ，6 回(60h)投与群（96.9%）及び 6 回(96h)投与群（99.1%）で高かった。

		Arm/Lmf		
		4 回投与	6 回(60h)投与	6 回(96h)投与
mITT				
Non-PCR corrected	n/N (%)	85/120 (70.8)	96/118 (81.4)	104/121 (86.0)
	(95% CI)	(61.8 - 78.8)	(73.1 - 87.9)	(78.5 - 91.6)
PCR corrected	n/N’ (%)	86/118 (72.9)	97/118 (82.2)	105/121 (86.8)
	(95% CI)	(63.9 - 80.7)	(74.1 - 88.6)	(79.4 - 92.2)
評価可能集団				
Non-PCR corrected	n/N (%)	84/104 (80.8)	93/96 (96.9)	104/106 (98.1)
	(95% CI)	(71.9 - 87.8)	(91.1 - 99.4)	(93.4 - 99.8)
PCR corrected	n/N’ (%)	85/102 (83.3)	93/96 (96.9)	105/106 (99.1)
	(95% CI)	(74.7 - 90.0)	(91.1 - 99.4)	(94.9 - 100.0)

Source: 5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-3
Pearson Clopper 法により 95%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。

安全性の結果： 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）であった。2 種類の 6 回投与群での有害事象の発現率は同程度であった。

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

A026 試験（タイ，1997～1998 年），対象：2 歳以上 ［本剤と MAS との比較］

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

被験者数： ランダム化された 200 名（Arm/Lmf 群 150 名，MAS 群 50 名）のうち全員が mITT，181 名（134 名，47 名）が評価可能集団となった。

有効性の結果： mITT における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，Arm/Lmf 群で 87.8%，MAS 群で 94.0%であった。

また，評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は Arm/Lmf 群で 97.7%，MAS 群で 100%であった。

		Arm/Lmf	MAS
mITT			
Non-PCR corrected	n/N (%)	130/149 (87.2)	47/50 (94.0)
	(95% CI)	(80.8 - 92.1)	(83.5 - 98.7)
PCR corrected	n/N’ %)	130/148 (87.8)	47/50 (94.0)
	(95% CI)	(81.5 - 92.6)	(83.5 - 98.7)
評価可能集団			
Non-PCR corrected	n/N (%)	130/134 (97.0)	47/47 (100.0)
	(95% CI)	(92.5 - 99.2)	(92.5 - 100.0)
PCR corrected	n/N’ (%)	130/133 (97.7)	47/47 (100)
	(95% CI)	(93.5 - 99.5)	(92.5 - 100.0)

Source：5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-4
Pearson Clopper 法により 95%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。

安全性の結果： 有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 69.3%（104/150 名），MAS 群で 88.0%（44/50 名）であった。Arm/Lmf 群で最も発現率が高かった有害事象は，浮動性めまい（Arm/Lmf 群 26.7%，MAS 群 36.0%，以下同順）であり，次いで頭痛（26.0%，22.0%），無力症（25.3%，18.0%）であった。MAS 群と比べ Arm/Lmf 群の発現率が高かった主な有害事象は，頭痛（26.0%，22.0%），無力症（25.3%，18.0%），関節痛（18.7%，10.0%），悪寒（4.7%，0%）であった。

A028 試験（タイ，1998～1999 年），対象：13 歳以上かつ体重 35 kg 以上 ［本剤と MAS との比較］

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

被験者数： ランダム化された 219 名（Arm/Lmf 群 164 名，MAS 群 55 名）のうち全員が mITT，208 名（155 名，53 名）が評価可能集団となった。

有効性の結果： mITT における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，Arm/Lmf 群で 90.8%，MAS 群で 96.4%であった。

また，評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，Arm/Lmf 群で 96.1%，MAS 群で 100.0%であった。

		Arm/Lmf	MAS
mITT			
Non-PCR corrected	n/N (%)	148/164 (90.2)	53/55 (96.4)
	(95% CI)	(84.6 - 94.3)	(87.5 - 99.6)
PCR corrected	n/N’ (%)	148/163 (90.8)	53/55 (96.4)
	(95% CI)	(85.3 - 94.8)	(87.5 - 99.6)
評価可能集団			
Non-PCR corrected	n/N (%)	148/155 (95.5)	53/53 (100.0)
	(95% CI)	(90.9 - 98.2)	(93.3 - 100.0)
PCR corrected	n/N’ (%)	148/154 (96.1)	53/53 (100.0)
	(95% CI)	(91.7 - 98.6)	(93.3 - 100.0)

Source：5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-5
Pearson Clopper 法により 95%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。

安全性の結果： 有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 63.4%（104/164 名），MAS 群で 61.8%（34/55 名）であった。Arm/Lmf 群で最も発現率が高かった有害事象は，発熱（Arm/Lmf 群 41.5%，MAS 群 30.9%，以下同順）であり，次いで頭痛（24.4%，10.9%），腹痛（7.9%，3.6%）であり，いずれも MAS 群と比べ発現率が高かった。

A2417 試験（コロンビア，2007～2008 年），対象：12 歳以上 ［本剤とアトバコン／プログアニル又は MAS との比較］

治験の標題： An open-label, randomized, single-center, parallel group study of the effects of artemether-lumefantrine (Coartem®) atovaquone-proguanil (Malarone®) and artesunatemefloquine on auditory function following the treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in patients 12 years of age or older

被験者数： ランダム化された 265 名（Art/Lmf 群 159 名，アトバコン／プログアニル群 53 名，MAS 群 53 名）全員が FAS，261 名（157 名，52 名，52 名）が評価可能集団となった。

有効性の結果： FAS における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，Arm/Lmf 群で 98.7%，アトバコン／プログアニル群で 98.1%，MAS 群で 98.1%であった。

また，評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，いずれの投与群でも 100%であった。

		Arm/Lmf	アトバコン／プログアニル	MAS
FAS	N	159	53	53
	n/N (%)	157 (98.7)	52 (98.1)	52 (98.1)
	(95% CI)	(95.5 - 99.8)	(89.9 - 100.0)	(89.9 - 100.0)
評価可能集団	N	157	52	52
	n/N (%)	157 (100.0)	52 (100.0)	52 (100.0)
	(95% CI)	(97.7 - 100.0)	(93.2 - 100.0)	(93.2 - 100.0)

Source: 5.3.5.1-5-Post-text table 9.1-1, Post-text table 9.1-3
Pearson-Clopper 法に基づき法により 95%信頼区間を算出した。

安全性の結果： 有害事象発現率は，Arm/Lmf 群で 28.9%（46/159 名），アトバコン／プログアニル群で 47.2%（25/53 名），及び MAS 群で 67.9%（36/53 名）であった。Arm/Lmf 群で発現率が高かった有害事象は，浮動性めまい（Arm/Lmf 群 5.7%，アトバコン／プログアニル群 9.4%，MAS 群 26.4%，以下同順），貧血（3.8%，1.9%，3.8%），発熱（3.8%，7.5%，3.8%）であった。

2.2 小児対象

A2403 試験（ケニア，ナイジェリア，タンザニア，2002～2003 年），対象：体重 5～25 kg ［小児対象］

治験の標題： Open label, multicenter study for the evaluation of safety and efficacy of Coartem® (artemether-lumefantrine) tablets (6-dose regimen) in African infants and children in the treatment of acute uncomplicated falciparum malaria

被験者数： 治験薬が投与された 310 名が mITT，300 名が評価可能集団となった。

有効性の結果： mITT における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は全体で 93.9%であった。体重別の治癒率は 93.0%～100.0%であり，体重のカテゴリー間で同程度であった。

評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は全体で 96.7%であった。また，体重別の治癒率は 95.1%～100.0%であり，体重のカテゴリー間で同程度であった。

		体重			
		5～< 15 kg	15～< 25 kg	25～< 35 kg	All patients
mITT					
Non-PCR corrected	n/N (%)	227/264 (86.0)	39/44 (88.6)	2/2 (100.0)	268/310 (86.5)
	(95% CI)	(81.2 - 89.9)	(75.4 - 96.2)	(15.8 - 100.0)	(82.1 - 90.1)
PCR corrected	n/N' (%)	248/264 (93.9)	40/43 (93.0)	2/2 (100.0)	290/309 (93.9)
	(95% CI)	(90.3 - 96.5)	(80.9 - 98.5)	(15.8 - 100.0)	(90.6 - 96.3)
評価可能集団					
Non-PCR corrected	n/N (%)	227/256 (88.7)	38/42 (90.5)	2/2 (100.0)	267/300 (89.0)
	(95% CI)	(84.1 - 92.3)	(77.4 - 97.3)	(15.8 - 100.0)	(84.9 - 92.3)
PCR corrected	n/N' (%)	248/256 (96.9)	39/41 (95.1)	2/2 (100.0)	289/299 (96.7)
	(95% CI)	(93.9 - 98.6)	(83.5 - 99.4)	(15.8 - 100.0)	(93.9 - 98.4)

Source: 5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-7
Pearson Clopper 法により 95%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。

安全性の結果： 有害事象発現率は 72.6%（225/310 名）であり，10%超の被験者に発現した有害事象は，咳嗽，貧血，嘔吐，食欲不振，及び下痢であった。

B2303 試験（ベナン，ケニア，マリ，モザンビーク，タンザニア，2006～2007 年），対象：12 歳以下かつ体重 5～35 kg
［小児対象，本剤と分散錠との比較］

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

被験者数： ランダム化された 452 名の全員が mITT，419 名が評価可能集団となった。

有効性の結果： 分散錠は今回の申請剤型ではないため，普通錠の結果のみを本文中に記載した。分散錠群の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

mITT における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，全体で 90.0%であった。体重別の治癒率は 5 - < 10 kg のカテゴリー（78.3%）で低かったが，その他のカテゴリー間では同程度であった。

また，評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は全体で 96.2%であった。体重別の治癒率は 94.2%～97.2%であり，体重のカテゴリー間で同程度であった。

		体重				
		5～< 10 kg	10～< 15 kg	15～< 25 kg	25～< 35 kg	All patients
mITT						
Non-PCR corrected	n/N (%)	61/83 (73.5)	160/190 (84.2)	123/145 (84.8)	30/34 (88.2)	374/452 (82.7)
	(95% CI)	(62.7 - 82.6)	(78.2 - 89.1)	(77.9 - 90.2)	(72.5 - 96.7)	(78.9 - 86.1)
PCR corrected	n/N' (%)	65/83 (78.3)	177/190 (93.2)	134/145 (92.4)	31/34 (91.2)	407/452 (90.0)
	(95% CI)	(67.9 - 86.6)	(88.6 - 96.3)	(86.8 - 96.2)	(76.3 - 98.1)	(86.9 - 92.6)
評価可能集団						
Non-PCR corrected	n/N (%)	61/69 (88.4)	157/179 (87.7)	123/140 (87.9)	29/31 (93.5)	370/419 (88.3)
	(95% CI)	(78.4 - 94.9)	(82.0 - 92.1)	(81.3 - 92.8)	(78.6 - 99.2)	(84.8 - 91.2)
PCR corrected	n/N' (%)	65/69 (94.2)	174/179 (97.2)	134/140 (95.7)	30/31 (96.8)	403/419 (96.2)
	(95% CI)	(85.8 - 98.4)	(93.6 - 99.1)	(90.9 - 98.4)	(83.3 - 99.9)	(93.9 - 97.8)

Source：5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-8b
Pearson Clopper 法により 95%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。

安全性の結果： 有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 70.4%（318/452 名）であった。発現率が最も高かった有害事象は，発熱（36.5%），咳嗽（25.0%），次いで熱帯熱マラリア原虫感染（22.3%）であった。

2.3 Non-immune 対象

A2401 試験（スイス，ドイツ，フランス，オランダ，イタリア，コロンビア，2001～2005 年），対象：18 歳以上
［Non-immune 対象］

治験の標題： Open label, multi-center, non-comparative efficacy, safety and tolerability study of Riamet® in the treatment of acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in non-immune patients

被験者数： 治験薬が投与された 165 名のうち 162 名が mITT となった。mITT から効果不十分以外の理由による中止又は重大な逸脱（投与 28 日後までの原虫数の記録不十分）に該当した被験者を除く 124 名が評価可能集団となった。

有効性の結果： mITT における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は 74.1%であった。

評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は 96.0%であった。

Parameter		Arm/Lmf
mITT		
Non-PCR corrected	n/N (%)	120/162 (74.1)
	(95% CI)	(66.6 - 80.6)
PCR corrected	n/N' (%)	120/162 (74.1)
	(95% CI)	(66.6 - 80.6)
評価可能集団		
Non-PCR corrected	n/N (%)	119/124 (96.0)
	(95% CI)	(90.8 - 98.7)
PCR corrected	n/N' (%)	119/124 (96.0)
	(95% CI)	(90.8 - 98.7)

Source：5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-6
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。

安全性の結果： 有害事象発現率は，75.2%（124/165 名）であった。発現率が高かった有害事象は，頭痛（29.1%），次いで下痢（13.3%），不眠症（13.3%）であった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

本項では，「選択・除外基準の比較」，「被験者の内訳」，「人口統計学的特性及びその他の特性」及び「解析対象集団」について，6 回投与法で実施した 7 試験の結果を要約した。

3.1.1 選択・除外基準の比較

6 回投与法の臨床試験の主な選択・除外基準をTable 6-1に示す。

6 回投与法の臨床試験のいずれも，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は除外した。このほか，A025，A026，A028，A2401，A2417 及び B2303 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れば混合感染でも組入れを可とした。また，B2303 試験，A2403 試験及び A2417 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。

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，免疫を獲得していない患者（non-immune）を対象とした。

WHO による「World Health Organization Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition 2015」（以下，WHO のガイドライン）では，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法で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，さまざまな地域で，免疫を獲得している患者及び免疫を獲得していない患者（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。

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 小児及び成人対象

A025 試験［4 回投与と 6 回投与の比較］

359 名がいずれかの投与群［4 回投与群 120 名，6 回(60h)投与群 118 名，6 回(96h)投与群 121 名，以下同順］にランダム化された。ランダム化された 359 名のうち 283 名（85 名，95 名，103 名）が試験を完了した。

試験を中止した被験者数は 76 名（35 名，23 名，18 名）であり，4 回投与群で多かった。全体で最も多かった中止理由は，追跡不能（11 名，19 名，15 名），次いで効果不十分（20 名，4 名，

2 名）であった。効果不十分による中止は 4 回投与群で最も多かった（5.3.5.1-1-A025 試験-Exhibit 6.1.-1）。

A026 試験［MAS との比較］

200 名がいずれかの投与群（Arm/Lmf 群 150 名，MAS 群 50 名，以下同順）にランダム化された。ランダム化された 200 名中 172 名（127 名，45 名）が試験を完了した。

試験を中止した被験者数は 28 名（23 名，5 名）であり，全体で最も多かった中止理由は追跡不能（17 名，5 名）であった。効果不十分による中止は Arm/Lmf 群（4 名）のみで認められた（5.3.5.1-2-A026 試験-Exhibit 6.1.-1）。

A028 試験［MAS との比較］

219 名がいずれかの投与群（Arm/Lmf 群 164 名，MAS 群 55 名，以下同順）にランダム化された。ランダム化された 219 名中 211 名（148 名，53 名）が試験を完了した。

試験を中止した被験者数は 18 名（16 名，2 名）であり，全体で最も多かった中止理由は追跡不能（9 名，2 名）であった。効果不十分による中止は Arm/Lmf 群（7 名）のみで認められた（5.3.5.1-3-A028 試験-Exhibit 6.1-1）。

A2417 試験［アトバコン／プログアニル又は MAS との比較］

265 名がいずれかの投与群（Arm/Lmf 群 159 名，アトバコン／プログアニル群 53 名，MAS 群 53 名，以下同順）にランダム化された。ランダム化された 265 名のうち 261 名（157 名，52 名，52 名）が試験を完了した。

試験を中止した被験者は 4 名（2 名，1 名，1 名）で，全体で最も多かった中止理由は追跡不能 3 名（2 名，1 名，0 名）であった（5.3.5.1-5-A2417 試験-Table 7-1）。

3.1.2.2 小児対象

A2403 試験［小児対象］

310 名の被験者が組み入れられ，すべての被験者に治験薬が投与された。組み入れられた 310 名のうち，306 名が追跡期を含む試験期間を完了した。試験を中止した被験者数は 4 名で，最も多かった中止理由は追跡不能（2 名）であった（5.3.5.2-2-A2403 試験-Table 7-1）。

B2303 試験［小児対象］

452 名が Arm/Lmf 群に，447 名が Arm/Lmf 分散錠群にランダム化された。ランダム化された Arm/Lmf 群 452 名のうち 388 名が試験を完了した。試験を中止した被験者数は 64 名で，最も多かった中止理由は有害事象（40 名）であった（5.3.5.1-6-B2303 試験-Table 7-1）。

3.1.2.3 Non-immune 対象

A2401 試験［Non-immune 患者対象］

165 名の被験者に治験薬が投与された。治験薬を投与された 165 名のうち，135 名が追跡期を含む試験期間を完了した。試験を中止した 30 名のうち，最も多かった中止理由は追跡不能（17 名）であった。

本試験では初回の原虫消失が確認された後，最終観察時まで原虫の有無が症例報告書に適切に記録されていなかった被験者が多く，これらはすべて治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された。治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者の割合は約 25%（41/165 名）と高く，ほとんどが原虫数の記録が不十分（20.6%，34/165 名）であった（5.3.5.2-1-A2401 試験-Addendum Table 2-1）。

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.3.1 小児及び成人対象

A025 試験［4 回投与と 6 回投与の比較］

ランダム化されたすべての被験者での人口統計学的特性は，投与群間で大きな違いはなかった。全体（N＝359）の年齢の中央値（範囲）は 23（3～75）歳，体重の中央値（範囲）は 49（10～92）kg，性別では男性（70%）が多かった。

全体の無性原虫数の中央値（範囲）は 8840（290～464880）/μL，体温の中央値（範囲）は 37.8°C（36°C～41.5°C）であった。投与群別の無性原虫数の中央値（範囲）は，4 回投与群で 11891（381～199980）/μL，6 回(60h)投与群で 6276（415～195735）/μL，6 回(96h)投与群で 7480（290～464880）/μL であり 4 回投与群で多かった。その他の疾患特性は投与群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-1-A025 試験-Exhibit 7.1.-1，Exhibit 7.1.-3）。

ランダム化された 359 名［4 回投与 120 名，6 回(60h)投与 118 名，6 回(96h)投与 121 名］のうち全員が mITT，306 名（104 名，96 名，106 名）が評価可能集団となった（5.3.5.1-1-A025 試験-Exhibit 6.1.-1）。

A026 試験［MAS との比較］

ランダム化されたすべての被験者での人口統計学的特性は，投与群間で大きな違いはなかった。全体（N＝200）の年齢の中央値（範囲）は 22（2～63）歳，体重の中央値（範囲）は 50（8～81）kg，性別では男性（74%）が多かった。

全体の無性原虫数の中央値（範囲）は 9269（264～254490）/μL，体温の中央値（範囲）は 37.8°C（35.6°C～40.2°C）であった。投与群別の無性原虫数の中央値（範囲）は Arm/Lmf 群で 9374（264～254490）/μL，MAS 群で 5285（625～177840）/μL であり，Arm/Lmf 群でわずかに多

かった。その他の疾患特性は，投与群間で大きな違いはなかった（5.3.5.1-2-A026 試験-Exhibit 7.1.-1，Exhibit 7.1.-3）。

ランダム化された 200 名（Arm/Lmf 群 150 名，MAS 群 50 名）のうち全員が mITT，181 名（134 名，47 名）が評価可能集団となった（5.3.5.1-2-A026 試験-Exhibit 6.1.-1）。

A028 試験［MAS との比較］

ランダム化されたすべての被験者での人口統計学的特性は，投与群間で大きな違いはなかった。全体（N＝219）の年齢の中央値（範囲）は 25（12～71）歳，体重の中央値（範囲）は 51（35～81）kg，性別では男性（71%）が多かった。

疾患特性は投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインの無性原虫数の中央値は 3540（13～436050）/μL，体温の中央値（範囲）は 37.5℃（36.0℃～40.5℃）であった（5.3.5.1-3-A028 試験-Exhibit 7.1-1，Exhibit 7.1-2）。

ランダム化された 219 名（Arm/Lmf 群 164 名，MAS 群 55 名）のうち全員が mITT，208 名（155 名，53 名）が評価可能集団となった（5.3.5.1-3-A028 試験-Exhibit 6.1.-1）。

A2417 試験［アトバコン／プログアニル又は MAS との比較］

人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはなかった。全体（N＝265）での年齢の中央値（範囲）は 23.0（12.0～56.0）歳，体重の中央値（範囲）は 64.0（30.0～110.0）kg，性別では男性（60.8%）が多かった。

疾患特性は投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインの無性原虫数の中央値（範囲）は 3950（1008～44744）/μL，体温の中央値（範囲）は 37.7℃（36.0℃～40.0℃）であった（5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 7.4-1，Post-text table 7.4-5）。

ランダム化された 265 名（Art/Lmf 群 159 名，アトバコン／プログアニル群 53 名，MAS 群 53 名）全員が FAS，261 名（157 名，52 名，52 名）が評価可能集団となった（5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 7.3-1）。

3.1.3.2 小児対象

A2403 試験［小児対象］

全体（N＝310）の年齢の中央値（範囲）は 2.0（0.2～9.9）歳であり，体重の中央値（範囲）は 10.0（5.0～25.0）kg，男女比は概ね 1：1 であった。人種はすべて黒人であった。

ベースライン時の無性原虫数の中央値（範囲）は 18488（1000～137760）/μL，体温の中央値（範囲）は 38.5℃（37.5℃～40.9℃）であった（5.3.5.2-2-A2403 試験-Table 7-4，Table 7-5）。

治験薬が投与された 310 名が mITT，300 名が評価可能集団となった（5.3.5.2-2-A2403 試験-Table 7-3）。

B2303 試験［小児対象］

Arm/Lmf 群にランダム化されたすべての被験者（N = 452）における年齢の中央値（範囲）は 3.0（0.0～12.0）歳，体重の中央値（範囲）は 13.1（6.0～34.0）kg，男女比は概ね 1 : 1 であった。人種はすべて黒人であった。

ベースラインの無性原虫数の中央値（範囲）は 32288（1581～628571）/μL，体温の中央値（範囲）は 37.9℃（35.6℃～41.1℃）であった（5.3.5.1-6-B2303 試験-Table 7-4，Table 7-5）。

Arm/Lmf 群にランダム化された 452 名全員が mITT，419 名が評価可能集団となった（5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-8b）。

3.1.3.3 Non-immune 対象

A2401 試験［Non-immune 患者対象］

全体（N = 165）の年齢の中央値（範囲）は 37.0（17～66）歳，体重の中央値（範囲）は 73.0（41～119）kg，性別では男性（68.5%，113/165 名）が多かった。人種では白人が約半数（48.5%，80/165 名）を占めた。なお，コロンビアでの組入れ患者は主に「その他」の人種として集計された。なお，年齢 18 歳以上の選択基準を設けていたが，ベースライン時に 17 歳であった 1 名が組み入れられ，治験実施計画書からの逸脱として報告された。本被験者はすべての有効性の解析対象集団に含まれた（5.3.5.2-1-A2401 試験-Addendum Appendix 7.1-Listing 1-4）。

本試験は当初，医師主導臨床試験として開始され，無性原虫数は他の試験と異なる測定方法（赤血球 1000 個中の感染赤血球数）が用いられた。ノバルティス社が治験依頼者となってからは，他試験と同一の単位（/μL）で無性原虫数を測定した。異なる単位で測定された一部の被験者（51 名）を除く，ベースライン時の無性原虫数の中央値（範囲）は 2.4（0～70）per mille であった。また，全体の体温の中央値（範囲）は 38.0℃（35.1℃～40.7℃）であった（5.3.5.2-1-A2401 試験-Addendum Table 2-3，Addendum Table 2-4，Post-text table 7.4-1）。

治験薬が投与された 165 名のうち 162 名が mITT となった。mITT から効果不十分以外の理由による中止又は重大な逸脱に該当した被験者を除く 124 名が評価可能集団となった（5.3.5.3-2-Additional post-text table 101-6）。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）

本項では，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 PCR 法で新規感染と再燃を判別した「投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）」に着目し，6 回投与法の臨床試験の結果を要約した。

1.2.2 項に述べたとおり，mITT では，理由にかかわらずすべての欠測を「無効」と取り扱うため，過度に保守的な結果となる可能性がある。A2401 試験では治験実施計画書からの重大な逸脱（投与 28 日後までの原虫数の記録が不十分）が多く，20.6%の被験者の投与 28 日後の原虫数の

データが欠測であった。欠測の被験者を「無効」とした mITT での投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は 74.1%であり，評価可能集団での治癒率（96.0%）と比べて低かった（2.3 項）。また，A2401 試験以外の 6 回投与法の臨床試験でも，投与 28 日後のデータが欠測している被験者が 1～2 割認められた（3.1.3 項）。mITT のように，治験実施計画書からの逸脱や効果不十分以外の理由による中止（欠測）を一律に「無効」と取り扱った場合，治癒率を低く算出する可能性が考えられる[Stepniewska and White 2006]。一方で，評価可能集団は投与開始 28 日後までの原虫数が記録されている被験者を対象とし，かつ効果不十分により試験を中止した被験者も対象に含め無効例として集計するため，本剤の有効性をより適切に評価できる解析対象集団と考えた。

以上より，評価可能集団を対象とした投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）が，本剤の有効性を適切に反映していると判断し，本項ではこれらの結果を要約した。

なお，評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）の結果は，現在の企業中核データシート（company core data sheet，CCDS）や承認主要国での添付文書の根拠資料として用いられている。

以下，A2401 試験以外の 6 回投与法の臨床試験における有効性の結果をまとめて記載した。Non-immune 対象試験である A2401 試験の結果は特別な患者集団の項（3.3.2 項）に記載した。

6 回投与法で実施した臨床試験

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%）でいずれも高かった。2 種類の 6 回投与群の治癒率は同程度であった。

また，6 回投与法で実施した比較対照試験（A026，A028，A2417 試験）での Arm/Lmf 群の治癒率（96.1%～100%）は，対照群である MAS 群やアトコバン／プログアニル群の治癒率（いずれも 100%）と同程度であった（Table 3-1）。

また，小児患者対象の臨床試験（A2403 試験及び B2303 試験）でも，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，体重のカテゴリー別でも，治癒率は 90%を超えていた（Table 3-2）。

6 回投与法の試験の Arm/Lmf 群の投与開始 28 日後の治癒率は，いずれも 95%を超えていた。

Table 3-1　投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）（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' (%)	(95% CI)
小児及び成人	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)	(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 (100.0)**	**(97.7 - 100.0)**
		アトバコン／プログアニル	52	52 (100.0)	(93.2 - 100.0)
		MAS	52	52 (100.0)	(93.2 - 100.0)
小児	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 101-7，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 95%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。

Table 3-2　体重別の投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）（A2403 試験及び B2303 試験，評価可能集団）

試験名	体重	投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）(%) 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)
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
Pearson Clopper 法により 95%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。

3.2.2　原虫消失時間

6 回投与法の臨床試験の原虫消失時間の結果をTable 3-3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，実薬対照試験の結果，Arm/Lmf 群の原虫消失時間は対照薬群と同程度であった。

Arm/Lmf 群の原虫消失時間（中央値）は，いずれも投与期間中（3 日間）に消失した。

Table 3-3　　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(60 h)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

小児患者を対象とした A2403 試験及び B2303 試験での体重別の原虫消失時間の結果をTable 3-4に示す。

A2403 試験の体重別の原虫消失時間（中央値）は「5 kg 以上 15 kg 未満（n = 264）」で 24.1 時間，「15 kg 以上 25 kg 未満（n = 44）」で 24.0 時間，「25 kg 以上 35 kg 未満（n = 2）」で 41.9 時間であり，被験者数が極端に少ないカテゴリーを除き，6 回投与法の Arm/Lmf 群全体での結果と同様であった。体重別の原虫消失時間（中央値）は，いずれの区分も投与期間中（3 日間）に消失した。

B2303 試験の体重別の原虫消失時間は，「5 kg 以上 15 kg 未満（n = 273）」で 35.3 時間，「15 kg 以上 25 kg 未満（n = 145）」で 34.6 時間，「25 kg 以上 35 kg 未満（n = 34）」で 25.8 時間であり，「25 kg 以上 35 kg 未満」では他の体重区分に比べて短かったが，その他の区分は 6 回投与法の Arm/Lmf 群の結果と同様であった。なお，95%信頼区間はいずれの体重区分も同様であった。体重別の原虫消失時間（中央値）は，いずれの区分も投与期間中（3 日間）に消失した。

Table 3-4　　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

3.2.3 発熱消失時間

6 回投与法の臨床試験の発熱消失時間の一覧をTable 3-5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（Table 3-7）。

各試験の発熱消失時間（中央値）は，8～35 時間であった。実薬対照試験の結果，Arm/Lmf 群と対照群の発熱消失時間に大きな違いはなかった。

Arm/Lmf 群の発熱消失時間（中央値）は，いずれも投与期間中（3 日間）に消失した。

Table 3-5 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。

小児患者を対象とした A2403 試験及び B2303 試験での体重別の発熱消失時間の結果をTable 3-6に示す。

A2403 試験の体重別の発熱消失時間（中央値）は，被験者数が 2 名と極端に少ない「25 kg 以上 35 kg 未満」のカテゴリーを除き，全体の結果と同様であった。体重別の発熱消失時間（中央値）は，いずれの区分も投与期間中（3 日間）に消失した。

B2303 試験の体重別の発熱消失時間（中央値）は，体重区分にかかわらず同程度であった。体重別の発熱消失時間（中央値）は，いずれの区分も投与期間中（3 日間）に消失した。

Table 3-6　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
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。

A2417 試験［アトバコン／プログアニル又は MAS との比較］

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。

Table 3-7　評価時点ごとの無熱の被験者の割合（A2417 試験，FAS）

	Arm/Lmf N = 159 n/N' (%)		アトバコン／プログアニル N = 53 n/N' (%)		MAS N = 53 n/N' (%)	
Baseline	18/159	(11.3)	7/53	(13.2)	3/53	(5.7)
Day 1 (postdose)	84/ 94	(89.4)	29/30	(96.7)	31/32	(96.9)
Day 2	144/156	(92.3)	50/53	(94.3)	50/52	(96.2)
Day 3	153/154	(99.4)	49/52	(94.2)	50/51	(98.0)
Day 4	6/6	(100.0)	1/1	(100.0)	3/3	(100.0)
Day 5-8	110/110	(100.0)	38/38	(100.0)	39/39	(100.0)
≥ Day 9	158/158	(100.0)	52/53	(98.1)	52/52	(100.0)

Source：5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 9.2-8
n = 無熱（37.5°C 未満）の被験者数
N' = FAS のうち体温が測定された被験者数

3.3　部分集団における結果の比較

ベースライン特性別の有効性，特別な患者集団（non-immune，高齢者及び乳幼児，混合感染）での有効性を以下に示す。ベースライン特性別，高齢者及び乳幼児での有効性は併合解析，non-immune 患者での有効性は A2401 試験及び A2403 試験の結果に基づき記載した。

3.3.1　ベースライン特性別の有効性

投与開始 28 日後の治癒率について，ベースライン特性別に有効性を評価した。

年齢区分別の解析対象集団を付録Table 6-5，Table 6-6に，人口統計学的特性を付録Table 6-7，Table 6-9，その他の基準値の特性を付録Table 6-8，Table 6-10に示す。

ベースラインの特性別（原虫数，性別，肝機能障害，腎機能障害，人種，体重）の投与開始 28 日後の治癒率を以下に示す。

3.3.1.1 ベースラインの原虫数

6 回投与群のベースラインの原虫数別の投与開始 28 日後の治癒率をTable 3-8に示す。

13 歳以上：6 回投与群の評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，ベースラインの原虫数によらず同程度であった。

12 歳以下：6 回投与群の評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，ベースラインの原虫数によらず同程度であった。

Table 3-8 ベースライン時の原虫数別の投与開始 28 日後の治癒率（併合解析）

			無性原虫数	
			≤ 100,000/μL	> 100,000/μL
13 歳以上				
mITT	Non-PCR corrected	n/N (%)	444/513 (86.5)	35/ 42 (83.3)
		(95% CI)	(83.3 - 89.4)	(68.6 - 93.0)
	PCR corrected	n/N' (%)	446/512 (87.1)	35/ 42 (83.3)
		(95% CI)	(83.9 - 89.9)	(68.6 - 93.0)
評価可能集団	Non-PCR corrected	n/N (%)	443/455 (97.4)	34/ 35 (97.1)
		(95% CI)	(95.4 - 98.6)	(85.1 - 99.9)
	PCR corrected	**n/N' (%)**	**444/454 (97.8)**	**34/ 35 (97.1)**
		(95% CI)	**(96.0 - 98.9)**	**(85.1 - 99.9)**
12 歳以下				
mITT	Non-PCR corrected	n/N (%)	630/731 (86.2)	61/ 75 (81.3)
		(95% CI)	(83.5 - 88.6)	(70.7 - 89.4)
	PCR corrected	n/N' (%)	678/724 (93.6)	68/ 73 (93.2)
		(95% CI)	(91.6 - 95.3)	(84.7 - 97.7)
評価可能集団	Non-PCR corrected	n/N (%)	625/698 (89.5)	60/ 72 (83.3)
		(95% CI)	(87.0 - 91.7)	(72.7 - 91.1)
	PCR corrected	**n/N' (%)**	**673/691 (97.4)**	**67/ 70 (95.7)**
		(95% CI)	**(95.9 - 98.4)**	**(88.0 - 99.1)**

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.5-3，Appendix-Table 4.5-4

Pearson-Clopper 法により 95%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。

評価可能集団：個々の試験の評価可能集団を併合（A2401 試験は PP 集団）

3.3.1.2 性別（13 歳以上のみで評価）

13 歳以上：6 回投与群の評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，男性（96.7%）と女性（98.2%）で同程度であった（Table 3-9）。

Table 3-9　　性別の投与開始 28 日後の治癒率（併合解析，13 歳以上）

			性別	
			男性	女性
mITT	Non-PCR corrected	n/N (%)	383/466 (82.2)	166/190 (87.4)
		(95% CI)	(78.4 - 85.6)	(81.8 - 91.7)
	PCR corrected	n/N' (%)	384/465 (82.6)	167/190 (87.9)
		(95% CI)	(78.8 - 85.9)	82.4 - 92.2)
評価可能集団	Non-PCR corrected	n/N (%)	380/395 (96.2)	166/169 (98.2)
		(95% CI)	(93.8 - 97.9)	(94.9 - 99.6)
	PCR corrected	**n/N' (%)**	**381/394 (96.7)**	**166/169 (98.2)**
		(95% CI)	**(94.4 - 98.2)**	**(94.9 - 99.6)**

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.5-3
Pearson-Clopper 法により 95%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。
評価可能集団：個々の試験の評価可能集団を併合（A2401 試験は PP 集団）

3.3.1.3　肝機能障害

13 歳以上：6 回投与群の評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，ベースライン時の肝機能障害が高度の部分集団で最も低かった（64.3%，9/14 名）（Table 3-10）。ただし，多くの被験者で肝機能が欠測であり，ベースラインの肝機能障害が高度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。

12 歳以下：6 回投与群の評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，ベースライン時の肝機能障害の重症度別で大きな違いはなかった（Table 3-10）。ただし，多くの被験者で肝機能が欠測であり，中等度及び高度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。

Table 3-10　　肝機能障害別の投与開始 28 日後の治癒率（併合解析）

			肝機能障害				
			正常	軽度	中等度	高度	欠測
13 歳以上							
mITT	Non-PCR corrected	n/N (%)	156/174 (89.7)	111/131 (84.7)	49/ 64 (76.6)	9/ 18 (50.0)	224/269 (83.3)
		(95% CI)	(84.1 - 93.8)	(77.4 - 90.4)	(64.3 - 86.2)	(26.0 - 74.0)	(78.3 - 87.5)
	PCR corrected	n/N' (%)	156/173 (90.2)	111/131 (84.7)	49/ 64 (76.6)	9/ 18 (50.0)	226/269 (84.0)
		(95% CI)	(84.7 - 94.2)	(77.4 - 90.4)	(64.3 - 86.2)	(26.0 - 74.0)	(79.1 - 88.2)
評価可能集団	Non-PCR corrected	n/N (%)	156/158 (98.7)	111/116 (95.7)	49/ 52 (94.2)	9/ 14 (64.3)	221/224 (98.7)
		(95% CI)	(95.5 - 99.8)	(90.2 - 98.6)	(84.1 - 98.8)	(35.1 - 87.2)	(96.1 - 99.7)
	PCR corrected	**n/N' (%)**	**156/157 (99.4)**	**111/116 (95.7)**	**49/ 52 (94.2)**	**9/ 14 (64.3)**	**222/224 (99.1)**
		(95% CI)	**(96.5 - 100.0)**	**(90.2 - 98.6)**	**(84.1 - 98.8)**	**(35.1 - 87.2)**	**(96.8 - 99.9)**
12 歳以下							
mITT	Non-PCR corrected	n/N (%)	117/134 (87.3)	139/160 (86.9)	16/ 20 (80.0)	1/ 1 (100.0)	418/491 (85.1)
		(95% CI)	(80.5 - 92.4)	(80.6 - 91.7)	(56.3 - 94.3)	(2.5 - 100.0)	(81.7 - 88.2)
	PCR corrected	n/N' (%)	127/134 (94.8)	150/160 (93.8)	17/ 19 (89.5)	1/ 1 (100.0)	451/483 (93.4)
		(95% CI)	(89.5 - 97.9)	(88.8 - 97.0)	(66.9 - 98.7)	(2.5 - 100.0)	(90.8 - 95.4)

			肝機能障害				
			正常	軽度	中等度	高度	欠測
評価可能集団	Non-PCR corrected	n/N (%) (95% CI)	117/131 (89.3) (82.7 - 94.0)	138/154 (89.6) (83.7 - 93.9)	16/ 19 (84.2) (60.4 - 96.6)	1/ 1 (100.0) (2.5 - 100.0)	413/465 (88.8) (85.6 - 91.5)
	PCR corrected	**n/N' (%) (95% CI)**	**127/131 (96.9) (92.4 - 99.2)**	**149/154 (96.8) (92.6 - 98.9)**	**17/ 18 (94.4) (72.7 - 99.9)**	**1/ 1 (100.0) (2.5 - 100.0)**	**446/457 (97.6) (95.7 - 98.8)**

Source：5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.5-3，Table 4.5-4
Pearson-Clopper 法により 95%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。
評価可能集団：個々の試験の評価可能集団を併合（A2401 試験は PP 集団）

3.3.1.4 腎機能障害

13 歳以上：ベースラインの腎機能障害が高度の被験者はいなかった。6 回投与群の評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）ベースライン時の腎機能障害の重症度別で大きな違いはなかった（Table 3-11）。ただし，多くの被験者で腎機能が欠測であり，ベースライン時の腎機能障害が中等度に該当する被験者数も少ないため，結果の解釈には限界がある。

12 歳以下：6 回投与群の評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，ベースラインの腎機能障害の重症度別で大きな違いはなかった（Table 3-11）。ただし，ベースライン時の腎機能障害が高度に該当する被験者数も少ないため，結果の解釈には限界がある。

Table 3-11 腎機能障害別の投与開始 28 日後の治癒率（併合解析）

			腎機能				
			正常	軽度	中等度	高度	欠測
13 歳以上							
mITT	Non-PCR corrected	n/N (%) (95% CI)	194/235 (82.6) (77.1 - 87.2)	128/153 (83.7) (76.8 - 89.1)	12/12 (100.0) (73.5 - 100.0)	NA	215/256 (84.0) (78.9 - 88.3)
	PCR corrected	n/N' (%) (95% CI)	194/234 (82.9) (77.5 - 87.5)	128/153 (83.7) (76.8 - 89.1)	12/ 12 (100.0) (73.5 - 100.0)	NA	217/256 (84.8) (79.8 - 88.9)
評価可能集団	Non-PCR corrected	n/N (%) (95% CI)	194/201 (96.5) (93.0 - 98.6)	127/136 (93.4) (87.8 - 96.9)	12/ 12 (100.0) (73.5 - 100.0)	NA	213/215 (99.1) (96.7 - 99.9)
	PCR corrected	**n/N' (%) (95% CI)**	**194/200 (97.0) (93.6 - 98.9)**	**127/136 (93.4) (87.8 - 96.9)**	**12/ 12 (100.0) (73.5 - 100.0)**	**NA**	**214/215 (99.5) (97.4 - 100.0)**
12 歳以下							
mITT	Non-PCR corrected	n/N (%) (95% CI)	147/165 (89.1) (83.3 - 93.4)	258/305 (84.6) (80.0 - 88.5)	160/187 (85.6) (79.7 - 90.3)	79/ 92 (85.9) (77.0 - 92.3)	47/ 57 (82.5) (70.1 - 91.3)
	PCR corrected	n/N' (%) (95% CI)	157/163 (96.3) (92.2 - 98.6)	282/303 (93.1) (89.6 - 95.7)	173/183 (94.5) (90.2 - 97.3)	86/ 92 (93.5) (86.3 - 97.6)	48/ 56 (85.7) (73.8 - 93.6)
評価可能集団	Non-PCR corrected	n/N (%) (95% CI)	147/163 (90.2) (84.5 - 94.3)	256/294 (87.1) (82.7 - 90.7)	158/177 (89.3) (83.7 - 93.4)	78/ 86 (90.7) (82.5 - 95.9)	46/ 50 (92.0) (80.8 - 97.8)
	PCR corrected	**n/N' (%) (95% CI)**	**157/161 (97.5) (93.8 - 99.3)**	**280/292 (95.9) (92.9 - 97.9)**	**171/173 (98.8) (95.9 - 99.9)**	**85/ 86 (98.8) (93.7 - 100.0)**	**47/ 49 (95.9) (86.0 - 99.5)**

Source：5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.5-3，Table 4.5-4
Pearson-Clopper 法により 95%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。
評価可能集団：個々の試験の評価可能集団を併合（A2401 試験は PP 集団）

3.3.1.5 人種（13 歳以上のみで評価）

13 歳以上：人種の情報は A2401 試験でしか収集されておらず，利用できるデータは限定されるものの，6 回投与群の評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は人種にかかわらず同程度であった（Table 3-12）。

Table 3-12 人種別の投与開始 28 日後の治癒率（併合解析，13 歳以上）

			人種			
			白人	黒人	その他	Not collected
mITT	Non-PCR corrected	n/N (%) (95% CI)	55/ 77 (71.4) (60.0 - 81.2)	27/ 40 (67.5) (50.9 - 81.4)	38/ 45 (84.4) (70.5 - 93.5)	429/494 (86.8) (83.5 - 89.7)
	PCR corrected	n/N' (%) (95% CI)	55/ 77 (71.4) (60.0 - 81.2)	27/ 40 (67.5) (50.9 - 81.4)	38/ 45 (84.4) (70.5 - 93.5)	431/493 (87.4) (84.2 - 90.2)
評価可能集団	Non-PCR corrected	n/N (%) (95% CI)	54/ 57 (94.7) (85.4 - 98.9)	27/ 29 (93.1) (77.2 - 99.2)	38/ 38 (100.0) (90.7 - 100.0)	427/440 (97.0) (95.0 - 98.4)
	PCR corrected	**n/N' (%) (95% CI)**	**54/ 57 (94.7) (85.4 - 98.9)**	**27/ 29 (93.1) (77.2 - 99.2)**	**38/ 38 (100.0) (90.7 - 100.0)**	**428/439 (97.5) (95.6 - 98.7)**

Source：5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.5-3
Pearson-Clopper 法により 95%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。
評価可能集団：個々の試験の評価可能集団を併合（A2401 試験は PP 集団）

3.3.1.6 体重（12 歳以下のみで評価）

12 歳以下：6 回投与群の評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率は，体重のカテゴリーによらず同程度であった（Table 3-13）。

Table 3-13 体重別の投与開始 28 日後の治癒率（併合解析，12 歳以下）

		体重				
		5～< 10 kg	10～< 15 kg	15～< 25 kg	25～< 35 kg	≥ 35 kg
mITT						
Non-PCR corrected	n/N	194/233	261/305	187/213	44/ 50	5/ 5
	(%)	(83.3)	(85.6)	(87.8)	(88.0)	(100.0)
	(95% CI)	(77.8 - 87.8)	(81.1 - 89.3)	(82.6 - 91.9)	(75.7 - 95.5)	(47.8 - 100.0)
PCR corrected	n/N'	210/232	287/301	199/210	45/ 49	5/ 5
	(%)	(90.5)	(95.3)	(94.8)	(91.8)	(100.0)
	(95% CI)	(86.0 - 94.0)	(92.3 - 97.4)	(90.8 - 97.4)	(80.4 - 97.7)	(47.8 - 100.0)
評価可能集団						
Non-PCR corrected	n/N	194/218	257/294	186/207	43/ 46	5/ 5
	(%)	(89.0)	(87.4)	(89.9)	(93.5)	(100.0)
	(95% CI)	(84.1 - 92.8)	(83.1 - 91.0)	(84.9 - 93.6)	(82.1 - 98.6)	(47.8 - 100.0)
PCR corrected	**n/N'**	**210/217**	**283/290**	**198/204**	**44/ 45**	**5/ 5**
	(%)	**(96.8)**	**(97.6)**	**(97.1)**	**(97.8)**	**(100.0)**
	(95% CI)	**(93.5 - 98.7)**	**(95.1 - 99.0)**	**(93.7 - 98.9)**	**(88.2 - 99.9)**	**(47.8 - 100.0)**

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.5-4
Pearson-Clopper 法により 95%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。
評価可能集団：個々の試験で定義された評価可能集団を併合（A2401 試験は PP 集団）

3.3.2 特別な患者集団

3.3.2.1 Non-immune 患者

A2401 試験

A2401 試験の投与開始 28 日後の治癒率をTable 3-14に示す。

評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は 96.0%であった。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 時間であった。

原虫消失時間及び発熱消失時間（いずれも中央値）のいずれも，投与期間中（3 日間）に消失した。

Table 3-14 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)]		
評価可能集団	n/N' (%)	119/124 (96.0)
	(95% CI)	(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 5 kg 以上 10 kg 未満の被験者（n = 154）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，ベースライン時に Non-immune と診断された 40 名での投与開始 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（5.3.5.2-2-A2403 試験-Section 9）。

3.3.2.2 高齢者（65 歳以上）及び乳幼児（2 歳以下）

高齢者：65 歳以上の被験者は 3 名と少なかった。65 歳以上での投与開始 28 日後の治癒率は，その他の年齢区分と比べ同程度であった（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 ヵ月超 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（Table 3-15）。

Table 3-15　　部分集団解析（年齢） - 投与開始 28 日後の治癒率

			年齢		
13 歳以上			> 12～≤ 16 歳	> 16～< 65 歳	≥ 65 歳
mITT	Non-PCR corrected	n/N (%) (95% CI)	52/ 57 (91.2) (80.7 - 97.1)	494/596 (82.9) (79.6 - 85.8)	3/3 (100.0) (29.2 - 100.0)
	PCR corrected	n/N' (%) (95% CI)	52/ 57 (91.2) (80.7 - 97.1)	496/595 (83.4) (80.1 - 86.3)	3/3 (100.0) (29.2 - 100.0)
評価可能集団	Non-PCR corrected	n/N (%) (95% CI)	52/ 53 (98.1) (89.9 - 100.0)	491/508 (96.7) (94.7 - 98.0)	3/3 (100.0) (29.2 - 100.0)
	PCR corrected	**n/N' (%) (95% CI)**	**52/ 53 (98.1) (89.9 - 100.0)**	**492/507 (97.0) (95.2 - 98.3)**	**3/3 (100.0) (29.2 - 100.0)**
12 歳以下			1 ヵ月超 2 歳以下	2 歳超 12 歳以下	—
mITT	Non-PCR corrected	n/N (%) (95% CI)	336/401 (83.8) (79.8 - 87.3)	355/405 (87.7) (84.0 - 90.7)	—
	PCR corrected	n/N' (%) (95% CI)	367/397 (92.4) (89.4 - 94.8)	379/400 (94.8) (92.1 - 96.7)	—
評価可能集団	Non-PCR corrected	n/N (%) (95% CI)	335/381 (87.9) (84.2 - 91.0)	350/389 (90.0) (86.5 - 92.8)	—
	PCR corrected	**n/N' (%) (95% CI)**	**366/377 (97.1) (94.8 - 98.5)**	**374/384 (97.4) (95.3 - 98.7)**	**—**

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.5-3，Appendix-Table 4.5-4

Pearson-Clopper 法により 95%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。

3.3.2.3　混合感染

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 名及び投与後 28 日目の原虫数が欠測の 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（Table 3-16）。

Table 3-16 ベースライン時に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

試験	ベースラインの混合感染被験者数（n）	投与 28 日後の熱帯熱マラリア原虫
A025 [a)]	7	消失：7
A026	5	消失：4，欠測：1
A028	23	消失：19，欠測：2，再燃（PCR 法で判定）：2
A2401	8	消失：8
B2303	3	消失：3 [b)]
合計	46	消失：41，欠測：3，再燃：2

Source：5.3.5.1-1-A025 試験-Listing 8，5.3.5.1-2-A026 試験-Listing 8，5.3.5.1-3-A028 試験-Listing 8，Annex-PCR results-Table 5，5.3.5.2-1-A2401 試験-Addendum Appendix 7.1-Listing 1-14，5.3.5.1-6-B2303 試験-Appendix 7.1-Listing 1-11

a) 6 回(60h)投与群の結果のみ提示

b) このうち 1 名で投与開始 41 日後に再燃が確認された。

3.3.3 国内での使用経験

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。

いずれも有効性の評価方法の詳細は明記されていないことからデータの解釈には限界がある。詳細は以下に示した。

- **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以外の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）であり，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）であった。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型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，後治療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。

- **公表論文**

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一施設を受診し，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）時間であった。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。再燃群（n = 2）では非再燃群（n = 8）と比較してベースラインの原虫寄生率が高く（再燃群 4.05% vs 非再燃群 0.24%），原虫消失時間（再燃群 55.5 時間 vs 非再燃群 31.5 時間）が長かった。発熱消失時間は再燃群で長い傾向が認められた（再燃群 49.0 時間 vs 非再燃群 24.0 時間）。

以上，公表論文及び研究班による分担報告書では，日本人患者だけで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 日以内であった（公表論文）。これらはプロスペクティブ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 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

添付文書案の用法・用量（案）は下記の記載とした。

用法・用量（案）

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

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

体重別の 1 回投与量は，下記のとおりである。

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

4.1 用法・用量の検討

4.1.1 用法・用量の設定

成人における用量

AMMS の検討結果に基づき，成人に対する本剤の 1 回あたりの用量は，アルテメテル／ルメファントリンとして 80/480 mg（4 錠）と決定された（1.3 項）。

用法の検討

AMMS の臨床試験で決定された用法（4 回投与法）に従って，薬剤耐性株の蔓延が懸念されるタイで実施したいくつかの臨床試験で十分な有効性が確認できなかった。そこで，より多い投与回数である 6 回投与法の有効性及び安全性を検討するため，本剤の 4 回投与法と 2 種類の 6 回投与法（60h 又は 96h）を直接比較する A025 試験を実施した。

A025 試験の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%）で高く（Table 3-1），また，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（2.1 項）。4 回投与と比較して総投与量の多い 6 回投与で高い有効性が確認されたことから，Arm/Lmf の総投与量と有効性に関連があることが示された。マラリア流行地域では外来患者に対する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，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，6 回投与法で実施した A026，A028，及び A2417 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 96.1%～100.0%であった（Table 4-1）。また，non-immune 患者を対象とした A2401 試験，小児患者を対象とした A2403 試験及び B2303 試験でも投与開始 28 日後の治癒率は 96.0%～96.7%であり，6 回投与法の臨床試験のすべてで投与開始 28 日後の治癒率は 95%を超えていた。

WHO のガイドラインによれば，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考えられており（acceptable cure rate），6 回投与法の臨床試験で得られた結果はすべてこの基準を満たしていた。また，いずれの試験でも原虫消失時間及び発熱消失時間（中央値）は投与期間中（3 日間）に消失した。

Table 4-1　　6 回投与法の臨床試験の有効性結果の一覧

	試験	年齢範囲	投与開始 28 日後の治癒率 (PCR corrected) n/N' (%) 評価可能集団	原虫消失時間 (h) 中央値 (95%CI) mITT	発熱消失時間 (h) 中央値 (95%CI) mITT
小児及び成人	A025	3～62 歳	93/96 (96.9)	n = 118 43.6 (42.8 - 44.9)	n = 59 35.0 (21.7 - 43.4)
	A026	2～63 歳	130/133 (97.7)	n = 149 48.0 (NE - NE)	n = 87 22.0 (20.8 - 41.9)
	A028	12～71 歳	148/154 (96.1)	n = 164 29.3 (25.8 - 32.0)	n = 76 29.0 (22.8 - 37.0)
	A2417	12～56 歳	157/157 (100.0)	—	—
小児	A2403	2 ヵ月～9 歳	289/299 (96.7)	n = 310 24.0 (24.0 - 35.4)	n = 309 7.8 (7.8 - 7.9)
	B2303	3 ヵ月～12 歳	403/419 (96.2)	n = 452 34.9 (25.2 - 35.6)	n = 323 7.8 (7.8 - 7.9)
Non-immune	A2401	17～66 歳	119/124 (96.0)	n = 162 41.8 (40.3 - 43.8)	n = 100 36.5 (27.8 - 39.5)

Source：Table 3-1，Table 3-3，Table 3-5，Table 3-14

なお，併合解析の結果でも，評価可能集団の投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，年齢区分によらず 4 回投与群（76.8%～85.2%）に比べ 6 回投与群（いずれも 97.2%）で高く，6 回投与法の適切性が確認された（Table 6-11，Table 6-12）。

体重 5 kg 以上 35 kg 未満の患者における体重別の用量調節

体重 5 kg 以上 35 kg 未満の患者での推奨用量は，小児患者を対象とした A2403 試験及び B2303 試験に基づき評価した。

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（Table 4-2），いずれの体重区分でも WHO の基準（> 90%）を超えていた。以上より，体重別の用量調節方法の適切性が確認された。なお，併合解析（12 歳以下）の結果でも，体重別の評価可能集団における投与開始 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，いずれの体重区分でも 90%を超えていた。なお，6 回投与時の Lmf の曝露量は，成人と体重補正した小児で類似していると考えられた（2.7.2-3.2.1 項）。

Table 4-2　　体重別の有効性結果の一覧（A2403 試験，B2303 試験）

試験番号 体重区分	投与 28 日後の治癒率（PCR corrected） n/N’ (%) 評価可能集団
A2403 試験	
5～< 15 kg	248/256 (96.9)
15～< 25 kg	39/41 (95.1)
25～< 35 kg	2/2 (100.0)
B2303 試験	
5～< 10 kg	65/69 (94.2)
10～< 15 kg	174/179 (97.2)
15～< 25 kg	134/140 (95.7)
25～< 35 kg	30/31 (96.8)

Source：Table 3-2

A2403 試験：年齢範囲 2 ヵ月～9 歳
B2303 試験：年齢範囲 3 ヵ月～12 歳

日本人患者での推奨用法・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（2.7.2-3.4 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，Cmax 及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）は類似しており，日本人と外国人で Arm/Lmf の薬物動態に大きな違いはなかった（2.7.2-3.2.2 項）。

また，非重症熱帯熱マラリア患者に対する日本での投与経験（33 名，外国人を含む）での治癒率は 91%であり，WHO の基準（90%超）を満たしていた（3.3.3 項）。さらに，国内での本剤の使用経験は限定的であるものの，Arm/Lmf を単独投与した日本人の合併症を伴わない熱帯熱マラリア患者 10 名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（3 日間）内に消失した。日本人患者数は少なく結果の解釈には限界があるものの，日本人患者における Arm/Lmf 投与時の有効性は，外国臨床試験の結果と類似していた。

以上を踏まえ，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。

4.1.2 部分集団での検討

併合解析を対象としたベースライン特性別（年齢，性別，腎機能，肝機能）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，13 歳以上で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。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。

以上，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。

4.2 用法・用量に関するまとめ

以上より，本剤の有効性は曝露量に依存すると考えられ，外国人と日本人で薬物動態に差が認められないこと，日本人での使用経験より，外国人と同程度の有効性が示唆されたことから，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た。また，本剤の吸収は食事の影響を受けることから（2.7.1-2.1.2 項），添付文書（案）のとおり用法・用量を設定した。

5 効果の持続，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 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，又は耐薬性に関するデータは報告されていない。

5.1 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討する臨床試験は実施していない。

Arm/Lmf は 3 日間にわたり投与する薬剤であるが，6 回投与法の臨床試験のいずれも約 95%以上の被験者で投与 28 日目までに熱帯熱マラリア原虫の消失が認められており，離脱症状又は反跳現象を示唆する所見は認められなかった。

6 付 録

Table 6-1 6 回投与法で実施した臨床試験の主な選択・除外基準

主な選択・除外基準	A025	A026	A028	B2303	A2417	A2401	A2403
選択基準							
年齢・性別							
年齢 12 歳以上（バンコク），年齢 2 歳以上（メラ）の男女患者 [a)]	○	○					
年齢 13 歳以上の男女患者			○		○		
12 歳までの男児（文化の違いを反映し，対象集団を 7 歳までの女児，あるいは 5 歳までの男児及び女児とした施設もある）				○			
18 歳以上の男女						○	
男性又は初潮前の女性							○
体重							
体重 35 kg 以上			○				
体重 5 kg～35 kg 未満				○			
体重 5 kg～25 kg 以下							○
原疾患							
顕微鏡検査により，合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアの混合感染と診断された患者	○	○	○	○ [b)]			
厚層塗抹標本（ギムザ染色）を用いた顕微鏡検査で合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアの混合感染（無性熱帯熱マラリア原虫数 2%以下の寄生虫血症）が確認された non-immune 患者						○ [c)]	
厚層塗抹標本（ギムザ染色）を用いた顕微鏡検査で合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアの混合感染が確認された患者（無性原虫数の下限及び上限はそれぞれ 1,000 及び 100,000/μL）					○		
厚層塗抹標本（ギムザ染色）を用いた顕微鏡検査で合併症のない急性熱帯熱マラリアが確認された患者（無性原虫数の下限及び上限はそれぞれ 1,000 及び 100,000/mm^3）							○
ベースライン時点で 500/μL を超える血中無性熱帯熱マラリア原虫数（施設規準上限及び治験責任医師の判断による）	○	○					
血中熱帯熱マラリア原虫数 2,000～200,000/μL 未満				○			
現在または直近 24 時間以内の 37.5℃ 以上（腋窩温）又は 38℃ 以上（直腸温）の発熱				○			
発熱（腋窩温 37.5℃ 以上）					○		○
除外基準							
妊婦及び授乳婦	○	○	○	○	○	○	

主な選択・除外基準	A025	A026	A028	B2303	A2417	A2401	A2403
妊娠可能な患者（8 歳以上）［施設に該当者がいる場合。ただし，完全禁欲，ホルモン避妊薬（埋込み式，貼付剤，経口剤），ダブルバリア法等の適切な避妊法を 1 つ以上実践する場合は可とする］				○		○	
原疾患							
非経口治療を要する重症マラリアを示唆する自他覚症状	○	○	○				
WHO 基準による重症マラリア（脳マラリア等）を示唆する自他覚症状				○	○	○	
重症マラリア又はその危険を示唆する徴候を有する患者							○
マラリア原虫感染ではあるが熱帯熱マラリアではない場合（三日熱マラリア，卵型マラリア，四日熱マラリア）				○			○
持続性の嘔吐（直近 24 時間以内に 2 回を超える）				○	○		
経口薬を服用できない場合	○	○	○	○		○	○
既往・合併症							
高度の腎機能障害又は肝機能障害（クレアチニン，ALT のいずれか又は両方が基準値上限の 2.5 倍超）	○	○	○				
Human immunodeficiency virus 陽性，鎌状赤血球症，重度の心機能障害，腎機能障害，肝機能障害等，既知の慢性基礎疾患				○	○		
ベースライン血液学的検査（急性マラリアとの関連が否定された場合）又は生化学的検査における臨床的に重要な異常（肝機能障害，腎機能障害，又は低カリウム血症，低マグネシウム血症等の既知の電解質バランス障害等）						○	
既知の精神障害（うつ病，てんかん等）			○		○		
重篤な胃腸疾患，重度の栄養失調（体重年齢比 60%未満，又は施設基準未満），又はクワシオルコル				○			
重度の貧血（スクリーニング時の臨床検査でヘモグロビン 5 g/dL 未満）				○			
既知の電解質バランス障害（低カリウム血症，低マグネシウム血症等）				○	○		
治療の有無，局所再発及び転移の所見の有無を問わず過去 5 年以内にいずれかの臓器に悪性腫瘍の既往歴がある患者（ただし，限局性の皮膚の基底細胞癌を除く）				○			
脾腫の既往歴						○	
試験に影響を及ぼす可能性の高い重篤かつコントロール不良の疾患（重篤な精神疾患を含む）又は治療効果を遮蔽する可能性のある併発疾患						○	
重篤な胃腸疾患，重度の栄養失調（体重身長比 70%未満）又は重度貧血（Hb 5 g/dl 未満）の患者							○
薬剤性難聴の既往歴					○		
その他，重篤な全身状態，頭部外傷又は脳外傷の既往歴，重症又は脳マラリアの既往歴，重度の栄養失調，重度の黄疸の患者					○		
Artemisinin 誘導薬に対する既知の過敏症又はアレルギー	○	○					

主な選択・除外基準	A025	A026	A028	B2303	A2417	A2401	A2403
Artemisinin 誘導薬又はメフロキン誘導薬に対する既知の過敏症又はアレルギーのある患者			○				
治験薬又は化学構造が類似する薬剤に対する過敏症の既往歴のある患者				○	○		
アルテメテル又はルメファントリンに対する既知の過敏症のある患者						○	
Arm/Lmf 又はその賦形剤に対する過敏症のある患者					○		○
投与期間又は追跡期間を完了できない可能性が高いと治験責任医師が判断した場合，又はアルコール，薬物，溶剤等の乱用が確認された場合						○	
心疾患							
重度の心機能障害	○						
重度の心機能障害（心伝導障害又は明らかな心機能障害の症状）		○	○				
QT 延長症候群，突然死，その他症候性不整脈，臨床的に重要な徐脈，重度の心疾患等 QTc 間隔を延長させることが知られる病態の既往歴又は家族歴				○	○		
QTc 間隔延長（男性 450 msec 超，女性 470 msec 超）				○			
重度の心機能障害（ベースライン時点の心電図で心伝導障害，又は心機能障害／異常の明らかな症状が確認され，急性マラリアとの関連が否定された場合），臨床的に重要な徐脈，左心駆出低下を伴ううっ血性心不全，既知の QT 間隔延長，症候性不整脈の既往歴						○	
併用薬							
試験開始前 14 日以内の他の抗マラリア薬投与（クロロキン投与は可）				○			
直近 7 日以内の artemisinin 誘導薬						○	
試験開始前 2 ヵ月以内にメフロキン，アミノグリコシド系抗生物質，ハロファントリン，Arm/Lmf を投与された患者					○		
他のマラリア薬又はマラリア予防薬の併用投与						○	
他のマラリア薬の投与継続が必要な患者							○
抗不整脈薬等，心機能への影響が知られる薬剤の投与		○	○				
スクリーニング来院日前 4 週間以内に心機能への影響が知られる抗マラリア薬（ハロファントリン等）を投与された患者				○		○	○
心機能への影響及び QTc 間隔の延長が知られる抗不整脈薬（IA 群，III 群），神経抑制薬，抗うつ薬，特定の抗生物質（マクロライド類，フルオロキノロン類，イミダゾール類，トリアゾール類等），抗真菌薬，鎮静作用を有さない特定の抗ヒスタミン薬（テルフェナジン，アステミゾール），シサプリド等の薬剤を投与された患者				○	○	○	
コトリモキサゾールを連日服用中の患者				○			
溶血作用を有する可能性のある薬剤の併用投与						○	
チトクロームアイソザイム（CYP3A4 又は CYP2D6）により代謝される薬剤を投与された患者					○[d]	○	○[d]

主な選択・除外基準	A025	A026	A028	B2303	A2417	A2401	A2403
試験開始前 30 日以内に治験薬（未承認薬）を投与された患者	○	○	○				
登録時点，あるいは登録の 30 日前又は 5 半減期前のいずれか長い方の期間内に他の治験薬を投与された患者				○	○		
試験登録前 4 週間以内の他の治験薬を投与された患者						○	
スクリーニング前の 8 週間以内に他の治験薬が投与された患者，及び試験中に他の治験薬又は生物製剤の投与が予定されていた患者							○

a) バンコク：Hospital of Tropical Diseases, Mahidol University，メラ：MaeLa Camp, Shoklo Malaria Research Unit
b) ギムザ染色厚膜を用いた顕微鏡検査
c) Non-immune 患者：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。マラリア予防投与（ハロファントリンを除く）を受けた non-immune 患者は急性熱帯熱マラリアの進行が明らかな場合のみ組み入れた。
d) CYP2D6 のみ

6.1 併合解析

6.1.1 併合解析に含まれる試験の概要

Table 6-2 併合解析（13 歳以上）に含まれる試験の概要

試験	実施国 / 実施年 / 試験デザイン / 試験期間	Arm/Lmf 4 回投与法 被験者数	6 回投与法 被験者数	対照薬 (n)
A004	タイ / 1995-96 / DB / 28 日	126	—	メフロキン (126)
AB/MO1	中国 / 1993 / OL / 28 日	102	—	-
AB/MO2	中国 / 1994 / DB / 28 日	51	—	アルテメテル (52) ルメファントリン (52)
A005	UK / 1996-97 / OL,MC / 28 日	11	—	キニーネ/SP (11)
A007	インド / 1996-97 / DB, MC / 28 日	89	—	Chloroquine (90)
A008	タイ / 1995-96 / OL,MC / 63 日	245	—	MAS (243)
A012	タイ / 1995 / DB,MC / 28 日	87	—	-
A014	ヨーロッパ / 1996-97 / DB, MC / 28 日	51	—	Halofantrine (51)
A023	中国 / 1996 / DB / 28 日	52	—	-
A025 [a)]	タイ / 1996-97 / DB, MC / 63 日	108	208 [b)]	-
A026	タイ / 1997-98 / OL, MC / 28 日	—	124	MAS (41)
A028	タイ / 1998-99 / OL, MC / 28 日	—	162	MAS (50)
A2401	ヨーロッパ・コロンビア / 2001-05 / OL, MC / 28 日	—	162	-
Total		**922**	**656**	

Source：5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.1-1
DB = 二重盲検，MC = 多施設共同，OL = 非盲検，MAS = メフロキン + artesunate
n = 被験者数
13 歳以上の被験者を併合解析の対象とした。
a) 025 試験では，2 種類の異なる 6 回投与法（60 時間，96 時間）を用いた。
b) 6 回(60h)投与群と 6 回(96h)投与群の合計被験者数

Table 6-3 併合解析（12 歳以下）に含まれる試験の概要

試験	実施国 / 実施年 / 試験デザイン / 試験期間	Arm/Lmf 4 回投与法 被験者数	Arm/Lmf 6 回投与法 被験者数 [a]	対照薬 (n)
A003	タイ / 1995-96 / OL, MC / 28 日	106	—	キニーネ (106)
A008	タイ / 1995-96 / OL, MC / 63 日	63	—	MAS (62)
A009	ガンビア / 1995-96 / OL / 28 日	60	—	-
A010	ガンビア / 1996-97 / DB.MC / 28 日	141	—	SP (143)
A011	タンザニア / 1996 / OL / 28 日	130	—	Chloroquine (127)
A025	タイ / 1996-97 / DB, MC / 63 日	12	31 [b]	-
A026	タイ / 1997-98 / OL, MC / 28 日	—	25	MAS (9)
A028	タイ / 1998-99 / OL, MC / 28 日	—	2	MAS (5)
A2403	ケニア，ナイジェリア，タンザニア / 2002-03 / OL, MC / 28 日	—	310	-
B2303	ベナン，ケニア，マリ，モザンビーク，タンザニア / 2006-07 / IB, MC / 42 日	—	452	分散錠 (447) [b]
Total		**512**	**820**	

Source：5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.1-2，5.3.5.1-6-B2303 試験-Section 7.1
DB = 二重盲検, IB = 単盲検（治験担当医師のみ），MC = 多施設共同，OL = 非盲検，
MAS = メフロキン + artesunate，SP = スルファドキシン／ピリメタミン
n = 被験者数
12 歳以下の被験者を併合解析の対象とした。
a) 025 試験では，2 種類の異なる 6 回投与法（60 時間，96 時間）を用いた。
b) 6 回(60h)投与群と 6 回(96h)投与群の合計被験者数

Table 6-4 小児併合解析に含まれる各試験の体重別の用量調節方法

	体重	1 錠あたりの用量 Arm/Lmf (mg)	錠数	4 回投与 (試験)	6 回投与 (試験)
臨床試験製剤	5～10 kg	10/60	1	A009，A011	—
	10～15 kg		2		
	15～20 kg		3		
	20～25 kg		4		
	10～20 kg	20/120	1	A003，A008	—
	21～30 kg		2		
	31～40 kg		3		
	> 40 kg		4		
	< 15 kg	20/120	1	A010	
	≥ 15 kg		2		
普通錠（申請剤型）	5～15 kg	20/120	1	A025	A025, A026, A028 [a], A2403, A2401, B2303
	15～25 kg		2		
	25～35 kg		3		
	≥ 35 kg		4		

a) A028 試験は 13 歳以上，体重 35 kg 以上の患者を組入れ対象としたため，体重別に用量調節しなかった。実際に，年齢 12 歳の 7 名が組み入れられたが，すべて体重 35 kg 以上であり，成人の用量調節方法に従って投与した。

A009 試験及び A011 試験では Arm/Lmf 10/60 mg 錠（臨床試験製剤）を使用した。

6.1.2 解析対象集団

Table 6-5 解析対象集団（併合解析，13 歳以上）

	Arm/Lmf		
Population	4 回投与 n (%)	6 回投与 n (%)	MAS n (%)
mITT	922 (100.0)	656 (100.0)	334 (100.0)
評価可能集団（投与開始 28 日後の治癒率）	826 (89.6)	566 (86.3)	294 (88.0)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.1-3

%は mITT に対する割合

各試験に組み入れられた 1912 名［4 回投与群 922 名，6 回投与群 494 名，6 回投与群（A2401 試験）162 名，MAS 群 334 名］はすべて mITT に含めた。A2401 試験の 6 回投与群を除き，各投与群の約 9 割が評価可能集団（投与開始 28 日後の治癒率）となった。A2401 試験では追跡不能又は効果不十分以外の理由により試験を中止した 36 名が評価可能集団から除外された。

Table 6-6 解析対象集団（併合解析，12 歳以下）

	Arm/Lmf			
Population	4 回投与 n (%)	6 回投与 n (%)	MAS n (%)	SP n (%)
mITT	512 (100.0)	820 (100.0)	76 (100.0)	143 (100.0)
評価可能集団（投与開始 28 日後の治癒率）	317 (61.9)	775 (94.5)	70 (92.1)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.1-4，A010 試験-Section 9

%は mITT に対する割合

各試験に組み入れられた被験者はすべて mITT に含めた。6 回投与群及び MAS 群の多くは評価可能集団（投与開始 28 日後の治癒率）となった。A010 試験では「投与開始 28 日後の治癒率」を評価していないため，評価可能集団からは除外した。したがって，評価可能集団の割合は，4 回投与群で 61.9%（317/512）と低く，SP 群では 0%であった。

6.1.3 人口統計学的特性その他の基準値の特性

Table 6-7 人口統計学的特性（併合解析，13 歳以上，mITT）

Characteristic	Arm/Lmf 4 回投与 N = 922	 6 回投与 N = 656	 MAS N = 334
性別 n (%)			
男性	683 (74.1)	466 (71.0)	246 (73.7)
女性	239 (25.9)	190 (29.0)	88 (26.3)
年齢 (歳)			
n	922	656	334
Mean	27.3	29.8	26.5
SD	11.26	11.90	11.48
Median	25.0	27.0	25.0
Min～Max	13～76	13～71	13～65
年齢区分(歳), n (%)			
> 12～≤ 16	138 (15.0)	57 (8.7)	69 (20.7)
> 16～< 65	780 (84.6)	596 (90.9)	264 (79.0)
≥ 65	4 (0.4)	3 (0.5)	1 (0.3)
体重 (kg)			
n	921	653	334
Mean	50.9	56.0	48.5
SD	9.96	13.67	8.41
Median	50.0	53.0	50.0
Min～Max	25.0～114.0	30.0～119.0	26.0～77.0
体重区分(kg), n (%)			
< 35	19 (2.1)	7 (1.1)	21 (6.3)
≥ 35	902 (97.8)	646 (98.5)	313 (93.7)
Missing	1 (0.1)	3 (0.5)	0 (0.0)
人種 n (%)			
Caucasian	21 (2.3)	77 (11.7)	0 (0.0)
Black	40 (4.3)	40 (6.1)	0 (0.0)
Other	1 (0.1)	45 (6.9)	0 (0.0)
Not collected*	860 (93.3)	494 (75.3)	334 (100.0)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.1-7

*As specified in relevant study protocols

Table 6-8 疾患特性（併合解析，13 歳以上，mITT）

Characteristic	Arm/Lmf 4 回投与 N = 922	Arm/Lmf 6 回投与 N = 656	MAS N = 334
体温 (°C)			
n	922	656	334
Mean	38.0	37.9	37.8
SD	1.07	1.11	1.05
Median	37.9	37.7	37.6
Min～Max	35.4～41.0	35.1～41.5	36.0～40.5
体温区分(°C), n (%)			
< 37.5°C	328 (35.6)	255 (38.9)	144 (43.1)
37.5～39.0°C	399 (43.3)	270 (41.2)	128 (38.3)
≥ 39.0°C	195 (21.1)	131 (20.0)	62 (18.6)
熱帯熱マラリア原虫数 (無性原虫数 /μL)			
n	921	555	334
Mean	30016	28213	25054
SD	50568.5	55210.8	41374.9
Median	10710	5216	4332
Min～Max	10～730000	13～464880	13～235688
熱帯熱マラリア原虫数 (無性原虫数 /μL), n (%)			
< 2000/μL	180 (19.5)	179 (27.3)	127 (38.0)
2000～< 5000/μL	132 (14.3)	97 (14.8)	49 (14.7)
5000～< 15000/μL	202 (21.9)	75 (11.4)	41 (12.3)
15000～< 50000/μL	239 (25.9)	106 (16.2)	59 (17.7)
50000～< 100000/μL	105 (11.4)	56 (8.5)	34 (10.2)
100000～≤ 200000/μL	55 (6.0)	33 (5.0)	20 (6.0)
> 200000/μL	8 (0.9)	9 (1.4)	4 (1.2)
Positive (other unit)	1 (0.1)	101 (15.4)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.1-9

Table 6-9 人口統計学的特性（併合解析，12 歳以下，mITT）

Characteristic	Arm/Lmf 4 回投与 N = 512	 6 回投与 N = 820	 MAS N = 76	 SP N = 143
性別 n (%)				
男性	296 (57.8)	444 (54.1)	42 (55.3)	83 (58.0)
女性	216 (42.2)	376 (45.9)	34 (44.7)	60 (42.0)
年齢 (歳)				
n	512	820	76	143
Mean	4.7	3.4	8.9	2.7
SD	3.42	3.05	2.48	1.23
Median	4.0	2.5	9.0	3.0
Min～Max	0～12	0～12	3～12	0～5
年齢区分(歳), n (%)				
> 1 ヵ月～≤ 2 歳	171 (33.4)	410 (50.0)	0 (0.0)	61 (42.7)
> 2 歳～≤ 12 歳	341 (66.6)	410 (50.0)	76 (100.0)	82 (57.3)
体重 (kg)				
n	512	820	76	143
Mean	15.8	13.7	22.7	12.8
SD	6.64	5.84	7.08	2.56
Median	13.9	12.3	21.0	12.8
Min～Max	6.0～52.0	5.0～40.0	11.0～37.0	7.5～18.3
体重区分(kg), n (%)				
5～< 10	74 (14.5)	238 (29.0)	0 (0.0)	21 (14.7)
10～< 15	209 (40.8)	309 (37.7)	9 (11.8)	88 (61.5)
15～< 25	165 (32.2)	217 (26.5)	34 (44.7)	34 (23.8)
25～< 35	55 (10.7)	51 (6.2)	25 (32.9)	0 (0.0)
≥ 35	9 (1.8)	5 (0.6)	8 (10.5)	0 (0.0)
人種 n (%)				
Black	0 (0.0)	762 (92.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not collected*	512 (100.0)	58 (7.1)	76 (100.0)	143 (100.0)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.1-8

*As specified in relevant study protocols

Table 6-10 疾患特性（併合解析，12 歳以下，mITT）

Characteristic	Arm/Lmf 4 回投与 N = 512	 6 回投与 N = 820	 MAS N = 76	 SP N = 143
体温 (°C)				
n	512	819	76	143
Mean	38.6	38.3	37.9	38.6
SD	1.09	1.02	0.93	1.07
Median	38.6	38.1	37.8	38.7
Min～Max	35.8～41.9	35.6～41.1	36.1～40.3	36.2～40.7
体温区分 n (%)				
< 37.5°C	66 (12.9)	144 (17.6)	25 (32.9)	22 (15.4)
37.5～39.0°C	230 (44.9)	458 (55.9)	40 (52.6)	62 (43.4)
≥ 39.0°C	216 (42.2)	217 (26.5)	11 (14.5)	59 (41.3)
Missing	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱帯熱マラリア原虫数 (無性原虫数 /μL)				
n	512	820	76	143
Mean	128616	41915	43016	243374
SD	173300.5	47684.2	55332.0	256505.9
Median	74148	24013	7834	168000
Min～Max	49～1872000	290～628571	15～177988	5000～1820000
熱帯熱マラリア原虫数 (無性原虫数 /μL), n (%)				
< 2000/μL	31 (6.1)	28 (3.4)	24 (31.6)	0 (0.0)
2000～< 5000/μL	16 (3.1)	105 (12.8)	9 (11.8)	0 (0.0)
5000～< 15000/μL	42 (8.2)	185 (22.6)	8 (10.5)	6 (4.2)
15000～< 50000/μL	114 (22.3)	254 (31.0)	10 (13.2)	22 (15.4)
50000～< 100000/μL	94 (18.4)	165 (20.1)	9 (11.8)	15 (10.5)
100000～≤ 200000/μL	120 (23.4)	81 (9.9)	16 (21.1)	41 (28.7)
> 200000/μL	95 (18.6)	2 (0.2)	0 (0.0)	59 (41.3)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.1-10

6.1.4 有効性の結果

13 歳以上

Table 6-11 有効性の結果（併合解析，13 歳以上）

Parameter			Arm/Lmf 4 回投与	6 回投与	MAS
投与開始 28 日後の治癒率 [a]					
mITT	Non-PCR corrected	n/N (%)	704/922 (76.4)	549/656 (83.7)	292/334 (87.4)
		(95% CI)	(73.5 - 79.1)	(80.6 - 86.4)	(83.4 - 90.8)
		p-value [b]	-	0.0004	-
	PCR corrected	n/N' (%)	384/519 (74.0)	551/655 (84.1)	292/333 (87.7)
		(95% CI)	(70.0 - 77.7)	(81.1 - 86.8)	(83.7 - 91.0)
		p-value [b]	-	< 0.0001	-
評価可能集団	Non-PCR corrected	n/N (%)	699/826 (84.6)	546/564 (96.8)	290/294 (98.6)
		(95% CI)	(82.0 - 87.0)	(95.0 - 98.1)	(96.6 - 99.6)
		p-value [b]	-	< 0.0001	-
	PCR corrected	n/N' (%)	381/447 (85.2)	547/563 (97.2)	290/293 (99.0)
		(95% CI)	(81.6 - 88.4)	(95.4 - 98.4)	(97.0 - 99.8)
		p-value [b]	-	< 0.0001	-
原虫消失時間 (h) [c]		n	922	656	334
mITT		Mean (SE) ^	38.3 (0.61)	47.0 (1.45)	35.9 (0.87)
		Median (95% CI)	36.0 (35.5 - 36.0)	42.6 (42.0 - 43.4)	24.0 (24.0 - 32.0)
発熱消失時間 (h) [c]		n	920	656	331
mITT		Mean (SE) ^	37.2 (1.95)	38.1 (1.74)	35.3 (2.20)
		Median (95% CI)	24.0 (24.0 - 25.5)	30.8 (23.0 - 35.4)	23.9 (23.7 - 24.5)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.1-11，Table 4.1-15，Table 4.1-21

a) Pearson-Clopper 法により 95%信頼区間を算出した。

b) Fisher's exact 検定（vs 4 回投与）

c) Kaplan-Meier による推定

^ PROC LIFETEST により算出した。最終観察が打切りの場合，平均値は過少推定される。

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。

12 歳以下

Table 6-12 有効性の結果（小児，12 歳以下）

Parameter			Arm/Lmf 4 回投与	6 回投与	MAS	SP
投与開始 28 日後の治癒率 [a]						
mITT	Non-PCR corrected	n/N (%)	220/369 (59.6)	691/806 (85.7)	67/ 76 (88.2)	NA
		(95% CI)	(54.4 - 64.7)	(83.1 - 88.1)	(78.7 - 94.4)	
		p-value [b]	-	< 0.0001	-	
	PCR corrected	n/N' (%)	242/362 (66.9)	746/797 (93.6)	67/ 76 (88.2)	NA
		(95% CI)	(61.7 - 71.7)	(91.7 - 95.2)	(78.7 - 94.4)	
		p-value [b]	-	< 0.0001	-	
評価可能集団	Non-PCR corrected	n/N (%)	213/313 (68.1)	685/770 (89.0)	67/ 70 (95.7)	NA
		(95% CI)	(62.6 - 73.2)	(86.5 - 91.1)	(88.0 - 99.1)	
		p-value [b]	-	< 0.0001	-	
	PCR corrected	n/N' (%)	235/306 (76.8)	740/761 (97.2)	67/ 70 (95.7)	NA
		(95% CI)	(71.7 - 81.4)	(95.8 - 98.3)	(88.0 - 99.1)	
		p-value [b]	-	< 0.0001	-	
原虫消失時間 (h) [c]		n	512	820	76	143
mITT		Mean (SE) ^	46.1 (1.35)	32.5 (0.61)	34.6 (1.78)	56.7 (1.64)
		Median (95% CI)	48.0 (45.0 - 48.0)	34.9 (24.7 - 35.6)	24.0 (NE - NE)	48.0 (NE - NE)
発熱消失時間 (h) [c]		n	505	819	76	142
mITT		Mean (SE) ^	58.5 (4.70)	24.1 (1.92)	54.9 (10.65)	74.2 (8.96)
		Median (95% CI)	24.8 (24.0 - 26.7)	7.9 (7.8 - 7.9)	24.2 (23.8 - 46.8)	48.1 (46.0 - 49.7)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 4.1-12，Table 4.1-16，Table 4.1-22

a) Pearson-Clopper 法により 95%信頼区間を算出した。

b) Fisher's exact 検定（vs 4 回投与）

c) Kaplan-Meier による推定

^ PROC LIFETEST により算出した。最終観察が打切りの場合，平均値は過少推定される。

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。

NE = not estimable

2.7.4 臨床的安全性

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 6
略号一覧 7
用語の定義一覧 8
1 医薬品への曝露 11
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 11
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 11
1.1.2 安全性の評価方法 24
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 32
1.2 全般的な曝露状況 37
1.2.1 被験者の内訳 37
1.2.2 総合的な曝露の程度 40
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 43
1.3.1 併合データ 43
1.3.2 A2417 試験 47
2 有害事象 50
2.1 有害事象の解析 50
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 50
2.1.2 死亡 64
2.1.3 その他の重篤な有害事象 66
2.1.4 その他の重要な有害事象 70
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 71
2.2 個別有害事象の文章による説明 74
3 臨床検査値の評価 75
3.1 併合データ 75
3.1.1 血液学的検査 75
3.1.2 血液生化学的検査 77
3.2 A2417 試験 79
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 81
4.1 バイタルサイン 81
4.1.1 併合データ 81
4.1.2 A2417 試験 82
4.2 心電図 83
4.2.1 心再分極（QT 間隔）に対する影響（A2101 試験） 83

4.2.2 併合データ 84
4.2.3 日本人健康被験者での安全性（A1101 試験） 89
4.3 聴性脳幹反応 89
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 91
5.1 内因性要因 91
5.1.1 部分集団の検討 91
5.1.2 日本人集団 94
5.2 外因性要因 96
5.2.1 免疫状態（Non-immune status） 96
5.3 薬物相互作用 98
5.3.1 他の抗マラリア薬との相互作用 98
5.3.2 CYP3A4 阻害剤との相互作用 99
5.3.3 臨床試験及び市販後での薬物相互作用の報告 100
5.4 妊娠及び授乳時の使用 100
5.5 過量投与 101
5.6 薬物乱用 102
5.7 離脱症状及び反跳現象 102
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 102
6 市販後データ 103
6.1 公表論文 103
6.2 進行中の試験 103
6.3 市販後の経験 104
6.3.1 曝露量 105
6.3.2 安全性報告の要約 105
6.3.3 心臓障害 105
6.3.4 耐性の可能性及び妊娠中の効果減弱の可能性 106
7 付録 107

表 一 覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験及び観察研究の一覧 13
Table 1-2 6 回投与法で実施した臨床試験の概略 14
Table 1-3 4 回投与法で実施した臨床試験の概略 20
Table 1-4 日本人健康被験者を対象とした臨床試験の概略 22
Table 1-5 妊婦を対象とした観察研究の概要 22
Table 1-6 その他の臨床試験の概略 23
Table 1-7 安全性に関するその他の情報源の概略 24

Table 1-8 重篤な有害事象の定義の一覧 25
Table 1-9 DAIDS 分類に基づく Grade の判定基準（併合データ） 27
Table 1-10 CCr の算出式（併合データ） 28
Table 1-11 腎機能分類（併合データ） 28
Table 1-12 「バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値」の基準（併合データ） 29
Table 1-13 「バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値」の基準（A2417 試験） 29
Table 1-14 QTc 間隔の正常又は延長の基準（併合データ） 30
Table 1-15 心電図パラメータのカテゴリー（併合データ） 31
Table 1-16 安全性データを併合した試験の各被験者数（13 歳以上，登録集団） 34
Table 1-17 安全性データを併合した試験の各被験者数（12 歳以下，登録集団） 34
Table 1-18 肝機能及び腎機能の分類基準 35
Table 1-19 本書で評価した安全性データの一覧 36
Table 1-20 被験者の内訳（併合データ，13 歳以上，登録集団） 38
Table 1-21 被験者の内訳（併合データ，12 歳以下，登録集団） 38
Table 1-22 被験者の内訳（A2417 試験，ランダム化集団） 39
Table 1-23 Arm/Lmf の総投与回数及び嘔吐により Arm/Lmf を再投与した時期（併合データ，13 歳以上，SAF） 40
Table 1-24 Arm/Lmf の総投与量（併合データ，13 歳以上，SAF） 41
Table 1-25 Arm/Lmf の総投与回数及び嘔吐により Arm/Lmf を再投与した時期（併合データ，12 歳以下，SAF） 41
Table 1-26 Arm/Lmf の総投与量（併合データ，12 歳以下，SAF） 42
Table 1-27 主な人口統計学的特性（併合データ，13 歳以上，登録集団） 44
Table 1-28 ベースラインの疾患特性（併合データ，13 歳以上，登録集団） 45
Table 1-29 主な人口統計学的特性（併合データ，12 歳以下，登録集団） 46
Table 1-30 ベースラインの疾患特性（併合データ，12 歳以下，登録集団） 47
Table 1-31 主な人口統計学的特性（A2417 試験，SAF） 48
Table 1-32 ベースラインの疾患特性（A2417 試験，SAF） 49
Table 2-1 有害事象発現被験者数及び発現率（6 回投与群で PT 別有害事象の発現率 2%以上）（併合データ，13 歳以上，SAF） 50
Table 2-2 有害事象発現被験者数及び発現率（ 6 回投与群で PT 別有害事象の発現率 2%以上）（併合データ，12 歳以下，SAF） 52
Table 2-3 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）（A2417 試験，SAF） 53
Table 2-4 副作用発現被験者数及び発現率（6 回投与群で PT 別副作用の発現率 0.2%以上）（併合データ，13 歳以上，SAF） 55

Table 2-5 副作用発現被験者数及び発現率（6 回投与群で PT 別副作用の発現率 0.2%以上）（併合データ，12 歳以下，SAF） 56
Table 2-6 PT 別の副作用発現被験者数及び発現率（A2417 試験，SAF） 57
Table 2-7 重症度別の有害事象発現被験者数及び発現率，及び高度又は生命を脅かす有害事象の PT 別発現被験者数及び発現率（併合データ，13 歳以上，SAF） 57
Table 2-8 重症度別の有害事象発現被験者数及び発現率，及び高度又は生命を脅かす有害事象の PT 別発現被験者数及び発現率（併合データ，12 歳以下， SAF） 59
Table 2-9 重症度別の有害事象発現被験者数及び発現率，及び高度の有害事象の PT 別発現被験者数及び発現率（A2417 試験，SAF） 61
Table 2-10 発現時期別の有害事象発現被験者数及び発現率（併合データ，13 歳以上，SAF） 63
Table 2-11 発現時期別の有害事象発現被験者数及び発現率（併合データ，12 歳以下，SAF） 63
Table 2-12 死亡例の一覧（併合データ，13 歳以上，SAF） 64
Table 2-13 死亡例の一覧（併合データ，12 歳以下，SAF） 65
Table 2-14 重篤な有害事象の一覧（併合データ，13 歳以上，SAF） 66
Table 2-15 重篤な有害事象の一覧（併合データ，12 歳以下，SAF） 68
Table 2-16 治験薬の投与中止に至った有害事象被験者数及び発現率（併合データ，12 歳以下，SAF） 71
Table 2-17 QT 延長に関連する有害事象一覧（併合データ，13 歳以上，SAF） 72
Table 2-18 QT 延長に関連する有害事象一覧（併合データ，12 歳以下，SAF） 73
Table 3-1 DAIDS 分類の Grade に基づく血液学的検査項目のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）：6 回投与群（併合データ，13 歳以上，SAF） 75
Table 3-2 DAIDS 分類の Grade に基づく血液学的検査項目のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）：6 回投与群（併合データ，12 歳以下，SAF） 76
Table 3-3 DAIDS 分類の Grade に基づく肝機能検査項目のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）：6 回投与群（併合データ，13 歳以上，SAF） 77
Table 3-4 DAIDS 分類の Grade に基づく肝機能検査項目のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）：6 回投与群（併合データ，12 歳以下，SAF） 78
Table 4-1 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合（併合データ，13 歳以上，SAF） 81
Table 4-2 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合（併合データ，12 歳以下，SAF） 82
Table 4-3 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合（A2417 試験，SAF） 82

Table 4-4 QTcF 間隔のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）（併合データ，13 歳以上，SAF） 84
Table 4-5 QTcB 間隔のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）（併合データ，13 歳以上，SAF） 85
Table 4-6 QTc 間隔のカテゴリー（併合データ，13 歳以上，SAF） 86
Table 4-7 QTcF 間隔のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）（併合データ，12 歳以下，SAF） 87
Table 4-8 QTcB 間隔のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）（併合データ，12 歳以下，SAF） 87
Table 4-9 QTc 間隔のカテゴリー（併合データ，12 歳以下，SAF） 88
Table 5-1 日本人マラリア患者で報告された副作用一覧（2003 年 4 月～2015 年 3 月，副作用解析対象） 95
Table 5-2 有害事象発現被験者数及び発現率（PT 別有害事象の発現率 2%以上）（A2401 試験，SAF） 97
Table 6-1 個別症例安全性報告の概要 105
Table 7-1 有害事象発現被験者数及び発現率（併合データ，13 歳以上，SAF） 108
Table 7-2 有害事象発現被験者数及び発現率（併合データ，12 歳以下，SAF） 119
Table 7-3 副作用発現被験者数及び発現率（併合データ，13 歳以上，SAF） 132
Table 7-4 副作用発現被験者数及び発現率（併合データ，12 歳以下，SAF） 137

図 一 覧

Figure 4-1 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）：両側 90%信頼区間の推移（A2101 試験，QTc 解析対象集団） 83

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
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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
CCr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	—
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DAIDS	Division of AIDS Table for Grading the Severity of ADULT AND PEDIATRIC Adverse Events	—
DHA	dihydroartemisinin	—
DLP	data lock point	データロック日
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウィルス
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
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
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）
PR	PR interval	PR 間隔
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QRS	QRS interval	QRS 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett’s formula	—
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia’s formula	—
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RR	RR interval	RR 間隔
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
T-Bil	total bilirubin	総ビリルビン

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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	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
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	• 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	以下の薬剤又は併用投与は略号で示した。 • アルテメテル：Arm • ルメファントリン：Lmf • メフロキン + artesunate：MAS • スルファドキシン／ピリメタミン：SP
Arm/Lmf の表記方法	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。 • 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）
臨床試験の用法（Arm/Lmf 20/120 mg 錠）	特に記載のない限り，4 回投与法，6 回投与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 回投与法は「6 回(60h)投与」，「6 回(96h)投与」と表記した。 • 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 • 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	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。 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。 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。 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。 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。 2002 年 11 月より，Arm/Lmf の輸入を開始した[木村 2015]。 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。 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。 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。

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

臨床的安全性（以下，本書）では，合併症のない急性熱帯熱マラリア患者に対するアルテメテル 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）の安全性の成績を示す。安全性評価に使用した臨床試験及び観察研究の一覧をTable 1-1に示す。

本剤の安全性は，合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象に外国で実施した臨床試験 24 試験及び観察研究 1 試験，並びに健康被験者を対象に外国及び国内で実施した臨床試験各 1 試験の計 27 試験を用いて評価した。国内での日本人熱帯熱マラリア患者に対する Arm/Lmf 20/120 mg 錠の使用経験は，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安全データとして参照した。なお，日本で報告された熱帯熱マラリア患者数は年間 30～40 名と少なく，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困難と予測されたことから，日本人患者を対象とした臨床試験は実施しなかった。

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（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，死産や早産など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ン／ピリメタミン（以下，SP）で，Arm/Lmf をはじめとする 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（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。

本書では，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（現ノバルティス社）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。6 回投与法による 8 試験は，小児から成人までの患者を対象に，マラリア流行地域及び非流行地域で実施された。また，A2417 試験を除く 7 試験は 2007 年までに完了した試験であり，2008 年の米国申請時に併合解析された。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，米国申請の併合データを用いて評価することとし，併合解析時に実施中であった A2417 試験は個別に評価した。

6 回投与法と 4 回投与法の安全性の比較（A025 試験），熱帯熱マラリアに対する免疫を持たない non-immune 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，A023 試験），日本人健康被験者での安全性（A1101 試験），並びに妊娠及び出産に対する影響を検討した観察研究（A2407 試験）は個別に試験成績を評価した。

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（計 20 試験），この投与法は本承認申請の用法・用量とは異なる。そのため，本書では 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の評価とし，その他の結果は参照データとして提示した。また，BR01，A030，及び BD01 試験の 3 試験は 6 回投与法で実施したが，いずれも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」に分類した。「その他の臨床試験」では，死亡及び重篤な有害事象のみを評価した。

Table 1-1　　安全性評価に使用した臨床試験及び観察研究の一覧

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	—
		その他 [h]	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	Yes
					非盲検	AB/MO1	Yes
			小児	実薬	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，A023	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 試験を対象とした。
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) A2412，A2417 試験で ABR を評価した。
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試験である。
f) A025 試験は，4 回投与法と 2 種類の 6 回投与法（60h，96h）を比較した。
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」と定義した。
h) 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」に分類した。

1.1.1.1　6 回投与法で実施した臨床試験

6 回投与法で実施した臨床試験の概略を「小児及び成人対象」，「小児対象」，「Non-immune 患者対象」，「健康成人対象」の順にTable 1-2に示す。

Table 1-2　　6 回投与法で実施した臨床試験の概略

試験番号 (国・地域/実施年) [目的]	対象	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量	被験者数 目標/登録/完了 [a]	試験期間 [b]
小児及び成人対象					
A025 (タイ/ 1996～1997) [4 回投与と 2 種類の 6 回投与(60h 又は 96h)との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 2 歳以上	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: 4 回投与: 1～4 錠 × 4 回 (0, 8, 24, 48h), 又は 6 回(60h)投与: 1～4 錠 × 6 回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h), 又は 6 回(96h)投与: 1～4 錠 × 6 回(0, 8, 24, 48, 72, 96h)	Arm/Lmf 4 回投与群: 122/120/85 (2) 6 回(60h)投与群: 122/118/95 (1) 6 回(96h)投与群: 122/121/103 (7)	63 日
A026 (タイ/ 1997～1998) [本剤と MAS との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 2 歳以上	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)	Arm/Lmf 150/150/127 (2) MAS 50/50/45 (1)	28 日
A028 (タイ/ 1998～1999) [本剤と MAS との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13 歳以上 ≥ 35 kg	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)	Arm/Lmf 150/164/148 (0) MAS 50/55/53 (0)	28 日
A2412 [c] (タイ/ 2005) [本剤とアトバコン／プログアニル又は MAS との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12 歳以上	単施設, ランダム化, 非盲検, 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)	Arm/Lmf 159/53/36 atovaquone/proguanil 53/17/15 MAS 53/17/14	42 日
A2417 (コロンビア/ 2007～2008) [本剤とアトバコン／プログアニル又は MAS との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12 歳以上	単施設, ランダム化, 非盲検, 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)	Arm/Lmf 159/159/157 atovaquone/proguanil 53/53/52 MAS 53/53/52	42 日
小児対象					
A2403 (アフリカ [d] / 2002～2003) [小児対象]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 ≥ 5 kg, ≤ 25 kg	多施設共同, 非盲検	Arm/Lmf 20/120 mg: 1～2 錠 × 6 回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h)	Arm/Lmf 300/310/306	28 日

試験番号 (国・地域/実施年) [目的]	対象	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量	被験者数 目標/登録/完了 [a]	試験 期間 [b]
B2303 (アフリカ [e]/ 2006～2007) [小児対象]	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	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(粉砕した製剤) 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)	Arm/Lmf 445/452/388 Arm/Lmf (分散錠) 445/447/394	42 日
Non-immune 対象					
A2401 (欧州 [f]， コロンビア/ 2001～2005) [Non-immune 患者対象]	Non-immune の合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 18 歳以上	多施設共同， 非盲検	Arm/Lmf 20/120 mg: 4 錠 × 6 回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h)	Arm/Lmf 152/165/135	28 日
健康成人対象					
A2101 (フランス/ 2005～2006) [心再分極 (QT 間隔) に対する影響]	健康被験者 18～65 歳	多施設共同， ランダム化 単盲検（安全性評価者のみ盲検） プラセボ及び実薬対照 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 [g] 4 錠 × 6 回 (0, 8, 24, 36, 48, 60h) モキシフロキサシン 400 mg: 1 錠 × 1 回 (Day 3)	Arm/Lmf 42/42/42 プラセボ 42/42/42 モキシフロキサシン 42/42/42	21 日

Atovaquone/proguanil = アトバコン／プログアニル，MAS：mefloquine + artesunate = メフロキン + artesnate
原則として 35 kg 未満の被験者は，治験薬の用量を体重別に調節した。
a) 「完了」は試験期間を終了した被験者数とし，投与未完了の被験者数を括弧内に提示した。
b) 投与期間と追跡期間（又は観察期間）の合計
c) 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。
d) ケニア，ナイジェリア，タンザニア
e) ベナン，ケニア，マリ，モザンビーク，タンザニア
f) スイス，ドイツ，フランス，オランダ，イタリア
g) プラセボ群としてプラセボを投与

1.1.1.1.1 小児及び成人対象

小児及び成人を対象に 6 回投与法で 5 試験（A025，A026，A028，A2412，A2417 試験）を実施した。

A025 試験（タイ，1996～1997 年），対象：2 歳以上
［4 回投与と 2 種類の 6 回投与（60h 又は 96h）との比較］

A025 試験は，2 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）患者を対象に，本剤（Arm/Lmf 20/120 mg 錠，以下同様）を 4 回投与法（48 時間にわたり 4 回投与）又は 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）で投与したときの有効性，安全性，及び薬物動態を比較し評価することを目的とした多施設共同，二重盲検，ランダム化，並行群間比較試験である。試験期間は投与 63 日後（一部の施設では投与 28 日後）までとした。

治験薬の用法は以下のとおりとした。

- **4 回投与群：**初回，初回投与後 8，24，48 時間の計 4 回（プラセボを 36，60，72，96 時間）

- **6 回(60h)投与群：**初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間の計 6 回（プラセボを 72，96 時間）
- **6 回(96h)投与群：**初回，初回投与後 8，24，48，72，96 時間の計 6 回（プラセボを 36，60 時間）

本剤の用量は体重別に調節し，1 回の投与につき体重 15 kg 未満で 1 錠，15 kg 以上 25 kg 未満で 2 錠，25 kg 以上 35 kg 以下で 3 錠，35 kg 超で 4 錠とした。また，本剤を初回投与後 1 時間以内に嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

A026 試験（タイ，1997～1998 年），対象：2 歳以上
［本剤と MAS との比較］

A026 試験は，2 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）患者を対象に，本剤 6 回投与時の有効性，安全性，及び薬物動態をメフロキン及び artesunate の併用（MAS）投与時と比較し評価することを目的とした多施設共同，非盲検，ランダム化比較試験である。試験期間は投与 28 日後までとした。

治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf 群：**初回，初回投与後 8 時間，その後の 2 日間は朝夕 1 日 2 回の計 6 回
  本剤の用量は体重別に調節し，1 回の投与につき体重 15 kg 未満で 1 錠，15 kg 以上 25 kg 未満で 2 錠，25 kg 以上 35 kg 未満で 3 錠，35 kg 以上で 4 錠とした。
- **MAS 群：**Artesunate を Day 1，Day 2 及び Day 3 に 4 mg/kg，メフロキンを Day 2 に 15 mg/kg，Day 3 に 10 mg/kg 投与した。

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

A028 試験（タイ，1998～1999 年），対象：13 歳以上かつ体重 35 kg 以上
［本剤と MAS との比較］

A028 試験は，13 歳以上かつ体重 35 kg 以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）患者を対象に，本剤の 6 回投与時の有効性，安全性，及び薬物動態を MAS と比較し評価することを目的とした，多施設共同，非盲検，ランダム化比較試験である。試験期間は投与 28 日後までとした。

治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf 群：**初回，初回投与後 8 時間，その後の 2 日間は朝夕 1 日 2 回の計 6 回
  本剤の用量は 1 回の投与につき 4 錠とした。
- **MAS 群：**Artesunate を Day 1，Day 2 及び Day 3 に 4 mg/kg，メフロキンを Day 2 に 15 mg/kg，Day 3 に 10 mg/kg 投与した。

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

A2412 試験（タイ，2005 年），対象：12 歳以上
［本剤とアトバコン／プログアニル又は MAS との比較］

A2412 試験は，12 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）患者を対象に，本剤の 6 回投与時の安全性及び有効性をアトバコン／プログアニル投与時又は MAS 投与時と比較し評価することを目的とした，非盲検，単施設，ランダム化比較試験である。下記，A2417 試験と同じ試験デザインで実施した。ただし，本剤の用量は体重別に調節し，1 回の投与につき体重 16 kg 以上 25 kg 以下で 2 錠，26 kg 以上 35 kg 以下で 3 錠，35 kg 超で 4 錠とした。

本試験は，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，中止するまでに 87 名の被験者が組み入れられ，86 名に治験薬が投与された。

A2417 試験（コロンビア，2007～2008 年），対象：12 歳以上
［本剤とアトバコン／プログアニル又は MAS との比較］

A2417 試験は，12 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）患者を対象に，本剤 6 回投与時の安全性及び有効性をアトバコン／プログアニル投与時又は MAS 投与時と比較し評価することを目的とした，非盲検，単施設，ランダム化比較試験である。試験期間は投与 42 日後までとした。

被験者を以下の投与群に 3：1：1 の比でランダムに割り付けた。治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf 群：**初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間の計 6 回
  本剤の用量は体重別に調節し，1 回の投与につき体重 15 kg 超 25 kg 以下で 2 錠，25 kg 超 35 kg 以下で 3 錠，35 kg 超で 4 錠とした。
- **アトバコン／プログアニル群：**1 錠にアトバコン 250 mg 及びプログアニル 100 mg が含まれる。1 日 1 回，3 日間投与した。投与量は体重別に調節し，1 回の投与につき体重 11 kg 以上 20 kg 以下で 1 錠，21 kg 以上 30 kg 以下で 2 錠，31 kg 以上 40 kg 以下で 3 錠，40 kg 超で 4 錠とした。
- **MAS 群：**Artesunate は 1 錠に 50 mg，メフロキンは 1 錠に 250 mg が含まれる。投与量は体重別に調節した。
  Artesunate は Day 1，Day 2 及び Day 3 に投与し，それぞれの投与錠数は体重 25 kg 以上 35 kg 以下で 2 錠，36 kg 以上 50 kg 以下で 4 錠，50 kg 超で 4 錠とした。メフロキンは Day 2 及び Day 3 に投与した。Day 2 の投与錠数は 25 kg 以上 35 kg 以下で 2 錠，36 kg 以上 50 kg 以下で 3 錠，50 kg 超で 3 錠とした。Day 3 の投与錠数は 25 kg 以上 35 kg 以下で 1 錠，36 kg 以上 50 kg 以下で 2 錠，50 kg 超で 3 錠とした。

Arm/Lmf 群，アトバコン／プログアニル群，及び MAS 群とも，投与後 30 分以内に嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与し，投与後 30 分～1 時間以内に嘔吐した場合は半量の治験薬を再投与した。

1.1.1.1.2 小児対象

小児を対象に 6 回投与法で 2 試験（A2403，B2303 試験）を実施した。

なお，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。

A2403 試験（ケニア，ナイジェリア，タンザニア，2002～2003 年），対象：体重 5～25 kg ［小児対象］

A2403 試験は，体重 5 kg 以上 25 kg 以下の小児で合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象に，本剤 6 回投与時の安全性及び有効性を評価することを目的とした多施設共同，非盲検，非対照試験である。試験期間は投与 28 日後までとした。

治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf**：初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間の計 6 回
  本剤の用量は体重別で調節し，1 回の投与につき体重 5 kg 以上 15 kg 未満で 1 錠，15 kg 以上 25 kg 以下で 2 錠とした。
  錠剤の服用が困難な場合は，本剤を粉砕し水に溶解して投与することとした。また，投与後 2 時間以内に嘔吐した場合，その分を再投与した。再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能とした。

B2303 試験（ベナン，ケニア，マリ，モザンビーク，タンザニア，2006～2007 年），対象：12 歳以下かつ体重 5～35 kg ［小児対象，本剤と分散錠との比較］

B2303 試験は，12 歳以下かつ体重 5 kg 以上 35 kg 未満の小児で合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）患者を対象に，本剤を粉砕して 6 回投与したときの有効性及び安全性を，1 錠中に Arm/Lmf 20/120 mg を含有する分散錠と比較し評価することを目的とした，多施設共同，単盲検（治験担当医師のみ盲検），ランダム化比較試験である。試験期間は投与 42 日後までとした。

治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf 群**：初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間の計 6 回
  本剤の用量は体重別で調節し，1 回の投与につき体重 5 kg 以上 15 kg 未満で 1 錠，15 kg 以上 25 kg 未満で 2 錠，25 kg 以上 35 kg 未満で 3 錠とした。投与前に本剤を粉砕し水に溶解してから投与した。

- **Arm/Lmf 分散錠群：**初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間の計 6 回
  分散錠の用量は体重別で調節し，1 回の投与につき体重 5 kg 以上 15 kg 未満で 1 錠，15 kg 以上 25 kg 未満で 2 錠，25 kg 以上 35 kg 未満で 3 錠とした。

Arm/Lmf 群及び Arm/Lmf 分散錠群とも，投与後 1 時間以内に嘔吐した場合，その分を再投与した。再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能とした。

1.1.1.1.3 Non-immune 患者対象

Non-immune 患者を対象に 6 回投与法で A2401 試験を実施した。

A2401 試験（スイス，ドイツ，フランス，オランダ，イタリア，コロンビア，2001～2005 年），対象：18 歳以上
［Non-immune 患者対象］

A2401 試験は，18 歳以上の合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）と診断され，マラリアに対する免疫を持たない患者（non-immune 患者）を対象に，本剤 6 回投与時の有効性及び安全性を評価することを目的とした，多施設共同，非盲検，非対照試験である。本試験にはマラリア非流行地域の居住者で，流行地域への渡航によりマラリアに感染した患者が組み入れられた。なお，non-immune 患者とは，「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。試験期間は投与 28 日後までとした。

治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf：**初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間の計 6 回
  本剤の用量は 1 回の投与につき 4 錠とした。投与後 1 時間以内に嘔吐した場合，その分を再投与した。再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能とした。

1.1.1.1.4 健康成人対象

健康成人を対象に心再分極（QT 間隔）に対する影響を 6 回投与法で検討した（A2101 試験）。

A2101 試験（フランス，2005～2006 年），対象：18～65 歳
［心再分極（QT 間隔）に対する影響］

A2101 試験は，18～65 歳の外国人健康被験者を対象に，本剤 6 回投与時の心再分極（QT 間隔）に対する影響をプラセボを対照，モキシフロキサシンを陽性対照として比較し評価することを目的とした，単盲検（安全性評価者のみ盲検），ランダム化比較試験である。試験期間は投与 21 日後までとした。

被験者を以下の投与群に 1：1：1 の比でランダムに割り付けた。治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

- **Arm/Lmf 群：**初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間に計 6 回
  本剤の用量は 1 回の投与につき 4 錠とした。

- **プラセボ群：**初回，初回投与後 8，24，36，48，60 時間に計 6 回
  プラセボは 1 回の投与につき 4 錠とした。
- **モキシフロキサシン群：**初回，初回投与後 8，24，36，48 時間に計 5 回，1 回の投与につき プラセボを 4 錠投与した。投与 3 日目の夕方は，プラセボ 3 錠と モキシフロキサシン 400 mg 錠 1 錠を投与した。

1.1.1.2 4 回投与法で実施した臨床試験

4 回投与法で実施した臨床試験の概略を「小児及び成人対象」，「小児対象」の順にTable 1-3に示す。

Table 1-3 4 回投与法で実施した臨床試験の概略

試験番号 (国・地域/実施年) [目的]	対象	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量	被験者数 目標/登録/完了 [a]	試験期間 [b]
小児及び成人対象					
AB/MO1 (中国/1993)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13～60 歳 35～75 kg	単施設, 非盲検	Arm/Lmf 20/120 mg: 4 錠 × 4 回 (0, 8, 24, 48h)	Arm/Lmf 100/102/98 (0)	28 日
AB/MO2 (中国/1994) [配合錠と単剤との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13～60 歳 25～75 kg	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)	Arm/Lmf 48/53/50 (1) artemether 48/52/24 (0) lumefantrine 48/52/47 (0)	28 日
A004 (タイ/ 1995～1996)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12 歳以上 > 35 kg	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)	Arm/Lmf 126/126/79 (0) Mefloquine 126/126/98 (4)	28 日
A005 (英国/ 1996～1997)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 18 歳以上	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	Arm/Lmf 50/12/7 (2) Quinine/SP 50/11/10 (0)	28 日
A007 (インド/ 1996～1997)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 16 歳以上	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)	Arm/Lmf 126/89/62 (1) Chloroquine 126/90/15 (2)	28 日
A008 (タイ/ 1995～1996)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 5 歳以上 > 10 kg	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)	Arm/Lmf 308/309/195 (7) MAS 308/308/208 (6)	63 日

試験番号 (国・地域/実施年) [目的]	対象	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量	被験者数 目標/登録/完了 a)	試験 期間 b)
A012 (タイ/1995)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 15 歳以上 > 35 kg	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)	Arm/Lmf [1] 75/87/62 (3) [2] 75/87/41 (0) [3] 75/86/42 (0)	28 日
A014 (欧州/ 1996～1997)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 18 歳以上 > 40 kg	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)	Arm/Lmf 50/51/40 (2) Halofantrine 50/52/42 (2)	28 日
A023 (中国/1996) [配合錠と単剤との比較]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 13 歳以上 ≥ 35 kg	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, 6, 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)	Arm/Lmf 50/52/51 (1) lumefantrine (錠) 50/51/49 (1) lumefantrine (カプセル) 50/50/49 (1)	28 日
小児対象					
A003 (タイ/ 1995～1996)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 5～12 歳 > 10 kg	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)	Arm/Lmf 142/111/48 (2) Quinine 142/108/53 (5)	28 日
A009 c) (ガンビア/ 1995～1996)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 1～5 歳 5～25 kg	単施設, 非盲検	Arm/Lmf 10/60 mg: 1～4 錠 × 4 回 (0, 8, 24, 48h)	Arm/Lmf 60/60/57 (0)	28 日 （安全性追跡期間 6 ヵ月）
A010 (ガンビア/ 1996～1997)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 1～5 歳 > 6 kg	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)	Arm/Lmf 176/144/123 (3) SP 176/143/132 (0)	28 日
A011 c) (タンザニア /1996)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 1～5 歳 > 5 kg	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)	Arm/Lmf 114/130/107 (8) Chloroquine 114/130/36 (22)	28 日

MAS：mefloquine + artesunate = メフロキン+ artesnate，SP：sulfadoxine/pyrimethamin = スルファドキシン／ピリメタミン，artemether = アルテメテル，lumefantrine = ルメファントリン，quinine = キニーネ，mefloquine = メフロキン
a) 「完了」は試験期間を終了した被験者数とし，投与未完了の被験者数を括弧内に提示した。
b) 投与期間と追跡期間の合計
c) A009 試験及び A011 試験は Arm/Lmf 10/60 mg 錠（臨床試験製剤）を使用した。ただし，Arm/Lmf 10/60 mg 錠では十分な有効性が確認されなかったため開発が中止された。

1.1.1.3 日本人健康被験者を対象とした臨床試験

日本人健康被験者を対象に単回投与で実施した臨床試験の概要をTable 1-4に示す。

Table 1-4　　日本人健康被験者を対象とした臨床試験の概略

試験番号 (国・地域/実施年) [目的]	対象	試験デザイン	治験薬/投与量	被験者数 目標/登録/完了 a)	試験期間 b)
A1101 (日本/2015) [日本人での薬物動態]	日本人健康被験者 20～45 歳	単施設 非盲検 単回投与	Arm/Lmf 20/120 mg: 4 錠 × 1 回 (0h)	12/13/12	12 日

a) 「完了」は試験期間を終了した被験者数
b) 投与期間と観察期間の合計

A1101 試験（日本，2015 年），対象：20～45 歳
［日本人での薬物動態］

A1101 試験は，20～45 歳の日本人健康被験者を対象に，本剤の単回投与時の安全性，忍容性，及び薬物動態を評価することを目的とした，非盲検，単施設，非対照試験である。試験期間は 12 日間とした。治験薬は，本剤 4 錠を食後単回投与した。

1.1.1.4　妊婦を対象とした観察研究

妊婦を対象とした観察研究の概要をTable 1-5に示す。

Table 1-5　　妊婦を対象とした観察研究の概要

試験番号 (国・地域/実施年) [目的]	対象	試験デザイン	治験薬/投与量	被験者数 目標/登録/完了 a)	試験期間
A2407 (ザンビア/2004～2008) [妊娠及び出産に対する影響]	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者，妊婦	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	母親: 産後 6 週間， 新生児: 生後 12 ヵ月

SP：Sulfadoxine/pyrimethamin = スルファドキシン／ピリメタミン
a) 「完了」は産後 6 週間を完了した被験者数

A2407 試験（ザンビア，2004～2008 年），対象：妊婦
［妊娠及び出産に対する影響］

A2407 試験は，合併症のない急性熱帯熱マラリアと診断された妊婦を対象に，本剤の安全性を SP と比較し評価することを目的とした，多施設共同，前向き観察研究である。対象被験者は試験組入れ前の直近に本剤又は SP による治療を受けていた妊婦とし，試験組入れ直前に使用した抗マラリア薬に基づいて 1：1 の比で本研究に組み入れた。被験者への治験薬投与の介入はなかった。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）で使用していた治験薬が異なっていた場合もある。また，ザンビア政府の方針に従い SP の間欠予防投与（マラリア流行地域で妊婦に抗マラリア薬を定期的に投与して，妊産婦と胎児の健康被害を予

防する方法）を行ったケースもある。母親は産後 6 週間，新生児は生後 12 ヵ月まで追跡調査した。

Arm/Lmf 群及び SP 群の標準的な用法用量は以下のとおり。

- **Arm/Lmf 群**：本剤 4 錠を初回，初回投与後 8 時間，その後の 2 日間に 1 日 2 回の計 6 回
- **SP 群**：1 錠にスルファドキシン 500 mg 及びピリメタミン 25 mg が含まれる。3 錠，単回投与とした。間欠予防投与も可能とした。

1.1.1.5 その他の臨床試験

その他の臨床試験の概略をTable 1-6に示す。

Table 1-6 その他の臨床試験の概略

試験番号 (国・地域/実施年)	対象	試験デザイン/ 対照の種類	治験薬/投与量	被験者数 目標/登録/完了 [a)]	試験期間 [b)]
BR01 (ブラジル/ 2000～2002)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 16 歳以上	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) [c)] 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)	Arm/Lmf 36/28/27 Quinine + doxycycline 36/31/29	6 日
A030 (ベトナム/2001)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 15～55 歳	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)	Arm/Lmf NA/45/36 MAS NA/38/34	28 日
BD01 (バングラデシュ /2002～2003)	合併症のない急性熱帯熱マラリア患者 12 歳以上 > 15 kg	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 (0～64h) + SP 500/25 mg: Sulfadoxine 25 mg/kg 相当 × 1 回 (64h のみ)	Arm/Lmf 100/103/100 Quinine + SP 100/103/102	28 日

MAS：mefloquine + artesunate = メフロキン + artesnate，SP：sulfadoxine/pyrimethamin = スルファドキシン／ピリメタミン，quinine = キニーネ，doxycycline = ドキシサイクリン
a) 「完了」は試験期間を終了した被験者数
b) 投与期間と追跡期間の合計
c) BR01 試験では，投与開始日を Day 0 とした。BR01 試験を除くその他の臨床試験の投与開始日は Day 1 であった。

1.1.1.6 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の概略をTable 1-7に示す。

国内では，2002 年から熱帯病治療薬研究班が 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 月までに本研究班の薬剤使用機関で Arm/Lmf 20/120 mg 錠を投与されたマラリア患者（外国人を含む）の安全性データ[木村 2015]，及び 2005 年 10 月から 2013 年 3 月までに本研究班の薬剤使用機関のうちの一施設で

Arm/Lmf 20/120 mg 錠を投与された日本人患者の安全性データ[忽那 他 2014]が，いずれもレトロスペクティブ研究として報告されている。これらのうち，日本人患者に関する安全性データを5.1.2 項に示す。

Arm と Lmf の配合錠（以下，Arm/Lmf）は本剤（Arm/Lmf 20/120 mg 錠），Arm/Lmf 80/480 mg 錠，及び Arm/Lmf 20/120 mg 分散錠（以下，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ている。本剤は 1998 年 10 月 14 日（国際誕生日）にガボン共和国で初めて承認され，Arm/Lmf 80/480 mg 錠は 2013 年 7 月 9 日にナイジェリアで，Arm/Lmf 20/120 mg 分散錠（以下，分散錠）は 2008 年 1 月 30 日にトーゴ共和国で，それぞれ初めて承認されている。市販後データの定期的安全性最新報告（PSUR）は，本剤及び Arm/Lmf 80/480 mg 錠，並びに分散錠に対してそれぞれ作成されており，いずれの PSUR にも本剤，Arm/Lmf 80/480 mg 錠，及び分散錠の市販後データが含まれている。本書では，市販後データとして最新の PSUR である分散錠の PSUR 5 を用いて評価した（6 項）。

Table 1-7　　安全性に関するその他の情報源の概略

資料名	報告日	評価期間	添付資料番号
「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」（忽那他）	2014 年 11 月 20 日	2005 年 10 月～2013 年 3 月	[忽那 他 2014]
厚生労働科学研究費補助金 医療技術実用化総合研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な診断治療体制の構築」 平成 26 年度分担報告「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」（木村）	2015 年 3 月	2003 年 4 月～2015 年 3 月	[木村 2015]
PSUR 5（Arm/Lmf 20/120 mg 分散錠）	2015 年 12 月 10 日	2015 年 4 月 25 日～2015 年 10 月 24 日	[5.3.6-1]

1.1.2　安全性の評価方法

本項では，主に，併合データ（1.1.3.2 項）及び A2417 試験での安全性の評価方法を示す。また，心再分極（QT 間隔）に対する影響（A2101 試験），妊娠及び出産に対する影響を評価した観察研究（A2407 試験）に特有の評価方法も本項に示す。これら以外の個々の試験の評価方法は，各試験総括報告書に示す。

1.1.2.1　安全性の評価項目

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，及び ABR とした。有害事象は，併合データ，A2417 試験，及び A1101 試験で評価した。ただし，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評価した。臨床検査値及びバイタルサインは，いずれも併合データ及び A2417 試験で評価した。心電図は併合データ，A2101 試験，及び A1101 試験で評価した。ABR は，A2412 試験及び 2417 試験で評価した。なお，妊娠及び出産に対する

影響を評価した観察研究での安全性評価項目は，妊娠及び出産に関連するものであり，詳細を1.1.2.1.6 項に示す。

1.1.2.1.1 有害事象

本項では，併合データ及び A2417 試験の評価方法及び解析方法を示す。重篤性については，治験薬投与の介入をしていない観察研究（A2407 試験）を除く 26 試験での定義を示す。

有害事象の定義

「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」を有害事象と定義した。

有害事象の収集方法

治験担当医師は，被験者の自発報告，問診，及び各種検査（臨床検査，バイタルサイン，心電図等）により有害事象の情報を収集した。なお，併合データに含めた 7 試験のうち 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。

有害事象の判定基準

- 重症度

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，併合データに含めた 7 試験のうち 4 試験（A025，A026，A028，A2401 試験）は，軽度，中等度，高度，生命を脅かすものの 4 段階で評価した。

- 治験薬との関連

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。「suspected（関連を否定できない）」と判定された有害事象を副作用とした。

- 重篤性

各臨床試験での重篤な有害事象の定義の一覧をTable 1-8に示す。なお，「その他の臨床試験」の BD01 試験以外の 2 試験（BR01，A030 試験）の「重篤な有害事象」の定義は不明である。

Table 1-8　重篤な有害事象の定義の一覧

	6 回投与法 [a)]		4 回投与法			単回投与
試験番号	A025 A026 A028	A2412 A2417 A2403 B2303 A2101 BD01	A2401	A004，A005， A007，A008， A012，A014， A023，A003， A009，A010， A011	AB/MO1 AB/MO2	A1101
死亡又は死亡のおそれ	○	○	○	○	○	○
入院又は入院期間の延長	○	○	○	○	○	○

	6 回投与法 a)			4 回投与法		単回投与
試験番号	A025 A026 A028	A2412 A2417 A2403 B2303 A2101 BD01	A2401	A004, A005, A007, A008, A012, A014, A023, A003, A009, A010, A011	AB/MO1 AB/MO2	A1101
永続的又は顕著な障害・機能不全	○	○	－	○	○	○
先天異常又は出生時欠損	○	○	－	○	○	○
処置が必要とされる医学的に重大なもの	○	○	－	○	○	○
悪性腫瘍	○	－	○	○	○	－
過量投与	○	－	－	○	○	－
薬物依存	－	－	－	－	○	－
薬物相互作用	－	－	－	－	○	－
重大な臨床検査値異常	－	－	－	－	○	－

a) BR01 及び A030 試験の定義は不明

重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を「重要な有害事象」として評価した。各試験の症例報告書で，有害事象に対する処置が「治験薬の投与中止」と報告された有害事象を集計した。なお，症例報告書で「有害事象に対する処置」の情報を収集していない試験もあった。

使用した有害事象の辞書

併合データでの有害事象の標準化には， ICH 国際医薬用語集（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/J）version 10.1 を使用した。A2417 試験での有害事象の標準化には，MedDRA version 12.0 を使用し，日本語への翻訳には MedDRA/J version 18.0 を使用した。

解析方法

有害事象は，治験薬との関連性別，重症度別，発現時期別（併合データのみ）に集計した。また，死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象を集計した。併合データの重篤な有害事象は，各試験総括報告書の有害事象一覧表で，重篤な有害事象と判定されている事象を集計した。また，器官別又は症候群別有害事象として，併合データは「QT 延長」に関連する基本語（PT）[5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-19]，A2417 試験は「トルサード ド ポアン／QT 延長」［MedDRA 標準検索式（SMQ）］に該当する事象を集計した。

併合データ及び A2417 試験ともに，治験薬投与開始日を Day 1 とした。また，有害事象発現率（%）は，少なくとも 1 回有害事象が発現した被験者数（n）の安全性解析対象集団（SAF）（N）に対する割合とした。有害事象は特に断らない限り，器官別大分類（SOC）別及び PT 別

に集計した。同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した被験者は，SOC の合計で 1 名として集計した。また，同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名として集計した。

1.1.2.1.2 臨床検査値

本項では，併合データ及び A2417 試験の評価方法及び解析方法を個別に示す。

（1）併合データ

評価方法

併合データでは，Table 1-9に示す検査項目及び CCr を評価した。臨床検査値は各実施医療機関で測定した値を用いた。ベースラインは治験薬初回投与直前の測定値とした。

Table 1-9に示す検査項目は，Division of AIDS Table for Grading the Severity of ADULT AND PEDIATRIC Adverse Events（DAIDS 分類，2004 年 12 月発行）の Grade に基づき評価した。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，「臨床的に注目すべき異常値」と定義した。

Table 1-9　　DAIDS 分類に基づく Grade の判定基準（併合データ）

検査項目		Grade 1 (軽度)	Grade 2 (中等度)	Grade 3 (高度)	Grade 4 (生命を脅かす)
好中球数 (10^9/L)	生後 7 日超	1.000～1.300	0.750～0.999	0.500～0.749	< 0.500
	生後 2～7 日	1.250～1.500	1.000～1.249	0.750～0.999	< 0.750
	生後 1 日	4.000～5.000	3.000～3.999	1.500～2.999	< 1.500
ヘモグロビン (g/dL)	生後 57 日以上 [a]	10.0～10.9 又は 2.5～3.4 の低下	9.0～9.9 又は 3.5～4.4 の低下	7.0～8.9 又は ≥ 4.5 の低下	< 7.0
	生後 36～56 日 [b]	8.5～9.4	7.0～8.4	6.0～6.9	< 6.00
	生後 22～35 日 [b]	9.5～10.5	8.0～9.4	7.0～7.9	< 7.00
	生後 1～21 日 [b]	12.0～13.0	10.0～11.9	9.0～9.9	< 9.0
血小板数減少 (10^9/L)	全年齢	100.000～124.999	50.000～99.999	25.000～49.999	< 25.000
白血球数減少 (10^9/L)	全年齢	2.000～2.500	1.500～1.999	1.000～1.499	< 1.000
ALT	全年齢	1.25～2.5 × ULN	2.6～5.0 × ULN	5.1～10.0 × ULN	> 10.0 × ULN
AST	全年齢	1.25～2.5 × ULN	2.6～5.0 × ULN	5.1～10.0 × ULN	> 10.0 × ULN
T-Bil (μmol/L)	生後 14 日超	1.1～1.5 × ULN	1.6～2.5 × ULN	2.6～5.0 × ULN	> 5.0 × ULN
	生後 14 日以下 ：溶血なし	NA	342～428	429～513	> 513.0
	生後 14 日以下 ：溶血あり	NA	NA	342～428	> 428

DAIDS 分類：Division of Aids Table for Grading the Severity of ADULT AND PEDIATRIC Adverse Events，2004 年 12 月発行
ULN：基準値上限
・各 Grade の範囲の間に該当する場合は，重症度が高い方の Grade と判定した。例：ALT が 5.01 × ULN の場合は，Grade 2（2.6～5.0 × ULN）ではなく Grade 3（5.1～10.0 × ULN）
・基準値範囲は Grade 0 と判定した。
a) HIV 陰性のみ
b) HIV 陽性又は陰性

腎機能検査として 13 歳以上では Cockcroft-Gault の計算式[Cockcroft and Gault 1976]，12 歳以下では Shull の計算式[Shull et al. 1978]を用いて CCr を算出した（Table 1-10）。

Table 1-10　CCr の算出式（併合データ）

13 歳以上	CCr (mL/min) = {[140 − 年齢 (歳)] × 体重(kg) × *K*}／血清クレアチニン値 (μmol/L) 男性：*K* = 1.23，女性：*K* = 1.04
12 歳以下	CCr (mL/min/1.73 m^2) = {[0.035 × 年齢 (歳) + 0.236] × 100}／血清クレアチニン値 (mg/dL)

解析方法

DAIDS 分類に基づき評価した臨床検査項目については，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。肝機能検査（ALT，AST，T-Bil）については，「ALT 又は AST が 3 × ULN 以上，かつ T-Bil が 2 × ULN 以上に増加」した被験者を集計した。また，CCr は腎機能分類（Table 1-11）に基づき，ベースライン及びベースライン後の評価期間（Day 2～4，Day 5~12，Day 13～26，Day 27～40，Day 41 以降）に対してシフトテーブルを作成した。

Table 1-11　腎機能分類（併合データ）

	腎機能分類
正常	CCr が 80 超
軽度	CCr が 50 以上 80 以下
中等度	CCr が 30 以上 50 未満
高度	CCr が 30 未満
欠測	CCr が欠測

CCr の単位は，13 歳以上では mL/min，12 歳以下では mL/min/1.73 m^2

（2）A2417 試験

評価方法

A2417 試験では，血液学的検査（ヘモグロビン，白血球数，好中球数）を評価した。臨床検査値は実施医療機関で測定した値を用いて，National Cancer Institute Common Toxicity Criteria（NCI CTC）version 3.0 の Grade に基づき評価した。ベースラインは治験薬初回投与直前の測定値とした。Grade 3 以上の異常値を「臨床的に注目すべき異常値」と定義した。

解析方法

ベースライン及びベースライン後の評価時点（Day 3，Day 7，Day 14，Day 28，Day 42）に対してシフトテーブルを作成した。

1.1.2.1.3 バイタルサイン

本項では，併合データ及び A2417 試験の評価方法及び解析方法を示す。

評価方法

バイタルサインは，収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍数を評価した。なお，併合解析に含めた試験のうち，A2403 試験は脈拍数のみを評価した。ベースラインは治験薬初回投与直前の測定値とした。「バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値」について，併合データで用いた基準をTable 1-12，A2417 試験で用いた基準をTable 1-13に示す。

Table 1-12　「バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値」の基準（併合データ）

13 歳以上

	低値	高値
収縮期血圧（mmHg）	< 80	> 180
拡張期血圧（mmHg）	< 30	> 110
脈拍数（bpm）	< 40	> 150

12 歳以下

		低値	高値
収縮期血圧（mmHg）	0 ヵ月以上 1 ヵ月以下	< 60	> 100
	1 ヵ月超 2 歳以下	< 60	> 120
	2 歳超 12 歳以下	< 70	> 150
拡張期血圧（mmHg）	0 ヵ月以上 1 ヵ月以下	< 30	> 70
	1 ヵ月超 2 歳以下	< 30	> 90
	2 歳超 12 歳以下	< 30	> 100
脈拍数（bpm）	0 ヵ月以上 1 ヵ月以下	< 80	> 180
	1 ヵ月超 2 歳以下	< 80	> 180
	2 歳超 12 歳以下	< 50	> 160

Table 1-13　「バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値」の基準（A2417 試験）

	低値	高値
収縮期血圧（mmHg）	< 80	> 180
拡張期血圧（mmHg）	< 30	> 110
脈拍数（bpm）	< 40	> 150

解析方法

ベースライン後の値が「バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値」の基準に該当した被験者を集計した。

1.1.2.1.4 心電図

本項では，A2101 試験及び併合データの評価方法を示す。また，A2101 試験及び併合データの解析方法を個別に示す。なお，A2412 試験（併合解析に含めた試験）及び A2417 試験では心電図を測定していない。

評価方法

心電図では QT 間隔を評価した。QT 間隔は，Fridericia 補正法（以下，QTcF），Bazett 補正法（以下，QTcB）に従い心拍数補正 QT 間隔（QTc）を算出した。「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）に従い，QTcF で評価した。ただし，併合データでは，QTcB を参照データとして提示した。

- Fridericia 補正法：$QTcF = QT / RR^{1/3}$
- Bazett 補正法：$QTcB = QT / RR^{0.5}$

A2101 試験では，外国人健康被験者を対象に，本剤の心再分極（QT 間隔）に対する影響をプラセボと比較し検討した。ICH E14 に従い主要評価項目を QTcF のベースラインからの平均変化量とし，Arm/Lmf 群の QTcF をプラセボ群と比較した。ベースラインは治験薬初回投与直前の測定値とした。

解析方法

（1）心再分極（QT 間隔）に対する影響（A2101 試験）

初回投与後 2.5，28，52，61，62，64，66，68，72，96，108，156，及び 168 時間の 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%信頼区間の上限値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。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 ms 以上及び 60 ms 以上，並びにベースライン後の QTcF 間隔が 500 ms 超のカテゴリー別に被験者数を集計した。

（2）併合データ

QTc 間隔の正常又は延長の基準（Table 1-14）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するシフトテーブルを作成した。心電図パラメータのカテゴリー（Table 1-15）に該当した被験者の割合を算出した。なお，併合解析では，中央検査機関で心電図を評価した試験はその評価を，中央検査機関が評価していない試験では治験責任医師の評価を用いた。

Table 1-14　　QTc 間隔の正常又は延長の基準（併合データ）

		男性	女性
QTcF 間隔，QTcB 間隔（ms）	Normal：正常	≤ 430	≤ 450
	Boderline：ボーダーライン	431～450	451～470
	Prolonged：延長	> 450	> 470

Table 1-15　　心電図パラメータのカテゴリー（併合データ）

	カテゴリー
QTcF 間隔，QTcB 間隔のベースラインからの変化量（ms）	≤ 0 ＞ 0～＜ 30 30～60 ＞ 30 ＞ 60 Baseline missing
QTcF 間隔，QTcB 間隔のベースライン後の値（ms）	＞ 500
QRS，PR のベースラインからの変動	＞ 25%延長

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-21，Table 5.4-22，Table 5.4-23

1.1.2.1.5 聴性脳幹反応（ABR）

A2412 試験（併合解析に含めた試験）及び A2417 試験では ABR を評価した。本項では，ABR を評価した背景情報，並びに評価方法及び解析方法を示す。

背景情報

Arm のラット及びイヌを用いた神経毒性に関する探索的試験では，20 mg/kg/日以上の用量で 7 日間以上筋肉内投与した群では，中枢聴覚経路の核でニューロンの変性が認められたが，5 日間の筋肉内投与では同所見は認められず，経口投与では 13 週間反復投与試験の最高用量（ラット：200 mg/kg/日，イヌ：300 mg/kg/日）群でも観察されなかった（2.4-5.8.1 項）。マラリア患者に Arm/Lmf 又は artemisinin 誘導体を投与した複数の臨床研究では，聴神経及び聴覚に対する影響はみられていないものの，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]。

以上をふまえ，A2412 試験及び A2417 試験では，ABR を評価した。ABR の III 波潜時は artemisinin 誘導体による毒性を検出する感度が最も高いとされている[Don and Kwong 2002，Fausti et al. 2003]。

評価方法

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た。A2412 試験及び A2417 試験はいずれも非盲検試験であるが，ABR は聴覚検査技師が盲検下（Day 7）で評価した。

解析方法

Day 7（168h）での ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超となった被験者の割合，及びその両側 95%信頼区間を Pearson-Clopper 法を用いて投与群別に算出した。また，

「ABR の III 波潜時にベースラインから 0.3 ms 超の延長が認められた Arm/Lmf 群の被験者の割合は 15%以下である」という帰無仮説を，単一の割合に関する片側正確検定を用いて有意水準 5%で検定した。

1.1.2.1.6 妊娠及び出産に対する影響

A2407 試験（観察研究）では，妊娠及び出産に対する影響を評価した。

評価方法

主要評価項目は周産期死亡率とし，死産又は生後 7 日以内に死亡した新生児の割合と定義した。その他の評価項目は，分娩時の在胎週数（最終月経から推定），先天異常発現率（出生時，生後 6 週，又は生後 14 週のいずれかに 1 回以上評価），及び有害事象発現率とした。

解析方法

周産期死亡率は，登録された対象集団（新生児及び死産児）を対象に，死亡を含む新生児を分母として，死産又は生後 7 日以内に死亡した新生児の割合，及び 1 標本両側 95%信頼区間を Pearson-Clopper 法を用いて投与群別に算出した。また，妊娠第 1 三半期（妊娠 14 週未満）に Arm/Lmf のみを使用した被験者での周産期死亡率も投与群別に算出した。

最終月経から推定した分娩時の在胎週数は，登録された対象集団（新生児）を対象として，新生児の生年月日から算出し，投与群別にその要約統計量を算出した。また，先天異常発現率は，登録された対象集団（新生児）を対象に，出生時，生後 6 週，又は生後 14 週のいずれかに 1 回以上評価された新生児を分母として，先天異常の認められた新生児の割合を投与群別に算出した。有害事象発現率は，登録された対象集団（妊婦）を対象として，登録後から分娩後 6 週までに発現した有害事象の発現率を算出した。

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1 安全性評価対象集団

安全性解析対象集団（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 試験の有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図（併合データのみ）は特に断らないかぎり，SAF を対象に評価した。

ABR の評価対象集団は，2412 試験では「規定の 80%以上の治験薬が投与された被験者で，ベースラインと Day 7 の ABR の III 波潜時が評価可能な被験者」（治験実施計画書に適合した対象集団），2417 試験では「規定の 80%以上の治験薬が投与された被験者で，ベースラインと Day 7 の ABR の III 波潜時が評価可能，かつ聴覚毒性を有する薬剤が投与されていないランダム化された被験者」（安全性評価での治験実施計画書に適合した対象集団）を対象とした。

心再分極（QT 間隔）に対する影響（A2101 試験），「治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者のうち QTc 間隔のベースラインからの変化量が評価可能なすべての被験者」（QTc 解析対象集団）を対象とした。

妊娠及び出産に対する影響を評価した観察研究（A2407 試験）の評価対象集団は，「妊婦」，「新生児」，並びに「新生児及び死産児」（いずれも登録された対象集団）とした。

1.1.3.2 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目的で併合解析を実施しており，本申請でもこの併合解析の結果を用いて安全性を評価することとした。併合解析の対象は，1993 年から 2007 年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 回投与法による 7 試験及び 4 回投与法による 13 試験の計 20 試験の安全性データとした。

併合解析に含めた 6 回投与法による試験での本剤の 1 回あたりの投与量は，体重 35 kg 以上（又は超）の被験者では 4 錠，35 kg 未満（又は以下）の被験者では体重別に用量調節を必要とした。併合解析した 6 回投与法の試験に組み入れられた被験者のうち 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（Table 1-27，Table 1-29）。そのため，安全性データの併合は「13 歳以上」と「12 歳以下」に分けて実施した。なお，6 回投与法による 7 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。

併合解析に含めた各試験の被験者数を投与群別に，13 歳以上に対してはTable 1-16，12 歳以下に対してはTable 1-17に示す。なお，対照薬群のうち MAS 以外の対照薬は，いずれも「13 歳以上」と「12 歳以下」の併合データに含まれる各 1 試験のみで投与されており，被験者数が少ない対照薬群も含まれることから，本書では MAS 群の結果のみを提示した。その他の対照薬群のデータは[5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-1，Table 5.1-2]に示す。

13 歳以上を対象とした併合解析には 6 回投与法及び 4 回投与法合わせて 14 試験が含まれた。解析対象となった被験者数は Arm/Lmf の 6 回投与法群が 712 名，4 回投与法群が 1098 名，MAS 群が 352 名であった。

12 歳以下を対象とした併合解析には 6 回投与法及び 4 回投与法合わせて 10 試験が含まれた。解析対象となった被験者数は Arm/Lmf の 6 回投与法群が 820 名，4 回投与法群が 521 名，MAS 群が 78 名であった。なお，B2303 試験では Arm/Lmf 20/120 mg 分散錠も投与されたため，6 回投与法のほかに分散錠が投与された被験者（447 名）を含めた全 6 回投与法群（1267 名）についても集計した。

Table 1-16　安全性データを併合した試験の各被験者数（13 歳以上，登録集団）

試験（実施国，地域，実施年）	Arm/Lmf			対照薬 a)
	4 回投与	6 回投与	合計	MAS
A004（タイ，1995～96 年）	126	—	126	—
A005（英国，1996～97 年）	12	—	12	—
A007（インド，1996～97 年）	89	—	89	—
A008（タイ，1995～96 年）	245	—	245	244
A012 b)（タイ，1995 年）	260	—	260	—
A014（オランダ，フランス，1996～97 年）	51	—	51	—
A023（中国，1996 年）	52	—	52	—
A025 c)（タイ，1996～97 年）	108	208	316	—
A026（タイ，1997～98 年）	—	125	125	41
A028（タイ，1998～99 年）	—	162	162	50
A2401（欧州 d)，コロンビア，2001～05 年）	—	165	165	—
A2412 e)（タイ，2005 年）	—	53	53	17
AB/MO1（中国，1993 年）	102	—	102	—
AB/MO2（中国，1994 年）	53	—	53	—
合計	1098	713 e)	1811 e)	352

Source：5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-1
登録集団：比較対照試験はランダム化されたすべての被験者，非対照試験は組み入れられたすべての被験者（AB/MO1 試験は治験薬が投与された被験者）
MAS：メフロキン + artesunate
a) 対照薬には MAS のほかにキニーネ + SP（11 名），chloroquine（90 名），メフロキン（126 名），halofantrine（52 名），アトバコン/プログアニル（17 名）を併合解析に含めた。
b) A012 試験では Arm/Lmf 20/120 mg 錠の 4 錠 × 4 回，2 錠 × 4 回，又は 4 錠 × 3 回を投与した。いずれも 4 回投与法の集計に含めた。
c) A025 試験は 4 回投与法と 6 回投与法（60h，96h）を比較した。6 回投与法（60h，96h）はいずれも 6 回投与法の集計に含めた。
d) スイス，ドイツ，フランス，オランダ，イタリア
e) A2412 試験の 1 名は治験薬未服用のため，SAF から除外した。

Table 1-17　安全性データを併合した試験の各被験者数（12 歳以下，登録集団）

試験（実施国，地域，実施年）	Arm/Lmf				対照薬 a)
	4 回投与	6 回投与	全 6 回投与 b)	合計	MAS
A003（タイ，1995～96 年）	111	—	—	111	—
A008（タイ，1995～96 年）	64	—	—	64	64
A009 c)（ガンビア，1995～96 年）	60	—	—	60	—
A010（ガンビア，1996～97 年）	144	—	—	144	—
A011（タンザニア，1996 年）	130	—	—	130	—
A025 d)（タイ，1996～97 年）	12	31	31	43	—
A026（タイ，1997～98 年）	—	25	25	25	9
A028（タイ，1998～99 年）	—	2	2	2	5
A2403（アフリカ e)，2002～03 年）	—	310	310	310	—

試験（実施国，地域，実施年）	Arm/Lmf				対照薬 a)
	4 回投与	6 回投与	全 6 回投与 b)	合計	MAS
B2303（アフリカ f)，2006～07 年）	—	452	899	899	—
合計	521	820	1267	1788	78

Source：5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-2
登録集団：比較対照試験はランダム化されたすべての被験者，非対照試験は組み入れられたすべての被験者
MAS：メフロキン＋artesunate，SP：スルファドキシン／ピリメタミン
a) 対照薬には MAS のほかにキニーネ（108 名），chloroquine（130 名）を併合解析に含めた。
b) Arm/Lmf 20/120 mg 錠と分散錠の 6 回投与法の合計。B2303 試験のみ Arm/Lmf 20/120 mg 分散錠を投与した。
c) A009 試験の Follow-up Visit（投与開始後 6 ヵ月）の有害事象データは，集計には含めなかった。
d) A025 試験は 4 回投与法と 6 回投与法（60h，96h）を比較した。6 回投与法（60h，96h）はいずれも 6 回投与法の集計に含めた。
e) ケニア，ナイジェリア，タンザニア
f) ベナン，ケニア，マリ，モザンビーク，タンザニア

1.1.3.3 部分集団

内因性要因

併合データを対象に，内因性要因として以下の部分集団に対する安全性を評価した。

- 性別
- 年齢
  - 高齢者：65 歳以上
  - 乳幼児：1 ヵ月（30 日）以下，1 ヵ月超 2 歳以下
- 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
- 人種： 13 歳以上のみ実施
  - Caucasian，Black，Oriental，Other
- 肝機能（T-Bil，AST，ALT）：Table 1-18参照
- 腎機能（CCr）：Table 1-18参照
- 日本人集団
  - 日本人健康被験者（A1101 試験）
  - 日本人熱帯熱マラリア患者での使用成績

Table 1-18 肝機能及び腎機能の分類基準

	肝機能分類 a)	腎機能分類 b)
正常	T-Bil ≤ ULN かつ AST ≤ ULN 又は T-Bil ≤ ULN かつ AST が欠測	CCr が> 80
軽度	T-Bil ≤ ULN かつ AST > ULN 又は T-Bil > 1～1.5 × ULN（AST の値にかかわらず）	CCr が≥ 50～ ≤80

	肝機能分類 a)	腎機能分類 b)
中等度	T-Bil > 1.5～3 × ULN（AST の値にかかわらず）	CCr が≥ 30～< 50
高度	T-Bil > 3 × ULN（AST の値にかかわらず）	CCr が< 30
欠測	T-Bil が欠測（AST の値にかかわらず）	CCr が欠測

ULN：基準値上限
a) ベースラインの T-Bil，AST で評価した。AST が欠測の場合には ALT で評価した。
b) ベースラインの CCr で評価した。
CCr の単位は，13 歳以上では mL/min，12 歳以下では mL/min/1.73 m^2

外因性要因

熱帯熱マラリアに対する免疫状態を外因性要因として，non-immune 患者を対象とした A2401 試験での安全性を評価した。

1.1.3.4 安全性データの提示

本書で評価した安全性データの一覧をTable 1-19に示す。

本書では，併合データ及び A2417 試験の評価結果を評価項目ごとに示す。併合データは，いずれの評価項目も「13 歳以上」及び「12 歳以下」の年齢区分別に示す。また，本承認申請の用法である 6 回投与法で本剤が投与された被験者のデータを中心に評価し，4 回投与法及び対照薬のデータは参照データとして提示した。ただし，「重要な有害事象」及び「器官別又は症候群別有害事象」については，用法，製剤（本剤，分散錠）によらず，併合データのうち Arm/Lmf を投与されたすべての被験者 を対象に評価した。また，「死亡」及び「重篤な有害事象」については，観察研究（A2407 試験）を除くすべての試験で Arm/Lmf を投与された被験者のデータを対象として評価した。

Table 1-19 本書で評価した安全性データの一覧

	併合データ a)		A2417 c)	A2101 d)	A1101 e)	BR01 f) A030 f) BD01 f)	A2407 g)
	6 回投与法	4 回投与法 b)					
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 のみ	—	—	—	—	—	—
発現時期別	○	—	—	—	—	—	—
死亡	○	○	○	○	○	○	—
重篤な有害事象	○	○	○	○	○	○	—

	併合データ [a]		A2417 [c]	A2101 [d]	A1101 [e]	BR01 [f] A030 [f] BD01 [f]	A2407 [g]
	6 回投与法	4 回投与法 [b]					
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	○	○	○	—	—	—	—
臨床検査値	○	—	○	—	—	—	—
バイタルサイン	○	—	○	—	—	—	—
心電図	○	—	—	○	○	—	—
聴性脳幹反応	A2412 のみ	—	○	—	—	—	—
特別な患者集団における安全性							
内因性要因 [h]	○	—	—	—	—	—	—
日本人健康被験者	—	—	—	—	○	—	—
外因性要因							
Non-immune 患者	A2401 のみ	—	—	—	—	—	—
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) 4 回投与法のデータは，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ほかは参照データとして提示した。
c) A2417 試験は 6 回投与法による試験
d) 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 6 回投与法による試験
e) A1101 試験は，日本人健康成人被験者を対象に，薬物動態を評価した試験
f) BR01，A030，及び BD01 試験は 6 回投与法による試験
g) A2407 試験は，妊婦を対象とした前向き観察研究
h) 内因性要因として，性別，年齢（高齢者，2 歳以下），人種，体重，肝機能，腎機能別の部分集団を評価した。

1.2 全般的な曝露状況

本項では，併合データ及び A2417 試験の結果を示す。

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 併合データ

13 歳以上

被験者の内訳をTable 1-20に示す。

6 回投与群に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。6 回投与群で，最も多かった試験中止理由は追跡不能であり，次いで効果不十分であった。

試験期間中に 4 回投与群の 3 名が死亡した。死亡の詳細は，2.1.2 項に示す。

6 回投与群に組み入れられた 713 名のうち 712 名が SAF に含まれた。残り 1 名（A2412 試験）は治験薬を投与されなかったため，SAF から除外した。

Table 1-20　被験者の内訳（併合データ，13 歳以上，登録集団）

	Arm/Lmf			
	4 回投与 N = 1098 n（%）	6 回投与 N = 713 n（%）	合計 N = 1811 n（%）	MAS N = 352 n（%）
登録集団	1098 (100.0)	713 (100.0)	1811 (100.0)	352 (100.0)
試験完了	762 (69.4)	596 (83.6)	1358 (75.0)	259 (73.6)
試験中止	336 (30.6)	117 (16.4)	453 (25.0)	93 (26.4)
有害事象	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.6)
臨床検査以外の検査値の異常	0	3 (0.4)	3 (0.2)	0
効果不十分	210 (19.1)	27 (3.8)	237 (13.1)	26 (7.4)
治験薬の投与継続不要	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
治験実施計画書からの逸脱	4 (0.4)	8 (1.1)	12 (0.7)	1 (0.3)
同意撤回	2 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.2)	0
追跡不能	105 (9.6)	73 (10.2)	178 (9.8)	58 (16.5)
試験管理上の問題	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (1.1)
死亡	3 (0.3)	0	3 (0.2)	0
服薬不遵守	9 (0.8)	1 (0.1)	10 (0.6)	2 (0.6)
三日熱マラリアの緊急治療	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
安全性解析対象集団（SAF）	1098 (100.0)	712 (99.9)	1810 (99.9)	352 (100.0)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-3
登録集団：比較対照試験はランダム化されたすべての被験者，非対照試験は組み入れられたすべての被験者（AB/MO1 試験は治験薬が投与された被験者）

12 歳以下

被験者の内訳をTable 1-21に示す。

6 回投与群に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。6 回投与群で，最も多かった試験中止理由は有害事象であり，次いで追跡不能であった。

試験期間中に 6 回投与群及び分散錠 6 回投与群の各 2 名が死亡した。死亡の詳細は，2.1.2 項に示す。

6 回投与群に組み入れられた全員が SAF に含まれた。

Table 1-21　被験者の内訳（併合データ，12 歳以下，登録集団）

	Arm/Lmf				
	4 回投与 N = 521 n (%)	6 回投与 N = 820 n (%)	全 6 回投与 [a)] N = 1267 n (%)	合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)
登録集団	521 (100.0)	820 (100.0)	1267 (100.0)	1788 (100.0)	78 (100.0)
試験完了	384 (73.7)	739 (90.1)	1133 (89.4)	1517 (84.8)	61 (78.2)
試験中止	137 (26.3)	81 (9.9)	134 (10.6)	271 (15.2)	17 (21.8)
有害事象	4 (0.8)	41 (5.0)	71 (5.6)	75 (4.2)	0

	Arm/Lmf				
	4 回投与 N = 521 n (%)	6 回投与 N = 820 n (%)	全 6 回投与 a) N = 1267 n (%)	合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)
効果不十分	62 (11.9)	3 (0.4)	3 (0.2)	65 (3.6)	5 (6.4)
治験実施計画書からの逸脱	12 (2.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	13 (0.7)	1 (1.3)
同意撤回	4 (0.8)	13 (1.6)	19 (1.5)	23 (1.3)	0
追跡不能	50 (9.6)	21 (2.6)	36 (2.8)	86 (4.8)	9 (11.5)
試験管理上の問題	4 (0.8)	0	0	4 (0.2)	2 (2.6)
死亡	0	2 (0.2)	4 (0.3)	4 (0.2)	0
服薬不遵守	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0
安全性解析対象集団（SAF）	521 (100.0)	820 (100.0)	1267 (100.0)	1788 (100.0)	78 (100.0)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-4
登録集団：比較対照試験はランダム化されたすべての被験者，非対照試験は組み入れられたすべての被験者
a) 6 回投与群と分散錠 6 回投与群の合計

1.2.1.2 A2417 試験

被験者の内訳をTable 1-22に示す

全体で 265 名の被験者がランダム化され（Arm/Lmf 群 159 名，アトバコン／プログアニル群 53 名，MAS 群 53 名，以下同順），このうち 4 名（2 名，1 名，1 名）が試験を中止した。中止理由は追跡不能（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。

ランダム化された 265 名全員が SAF に含まれた。

Table 1-22 被験者の内訳（A2417 試験，ランダム化集団）

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

Source: 5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 7.1-1，Post-text table 7.1-2，Post-text table 7.3-1
ランダム化集団：ランダム化されたすべての被験者

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 併合データ

13 歳以上

Arm/Lmf の総投与回数，及び嘔吐により Arm/Lmf を再投与した時期をTable 1-23に示す。

6 回投与群のほとんどの被験者（97.2%）が，規定した投与回数を完了した。6 回投与群で治験薬投与後に嘔吐により Arm/Lmf を再投与した被験者の割合は 1.1%であった。

Table 1-23 Arm/Lmf の総投与回数及び嘔吐により Arm/Lmf を再投与した時期（併合データ，13 歳以上，SAF）

	Arm/Lmf	
	4 回投与 N = 1098 n (%)	6 回投与 N = 712 n (%)
総投与回数		
1 回	6 (0.5)	4 (0.6)
2 回	6 (0.5)	3 (0.4)
3 回	90 (8.2)	3 (0.4)
4 回	996 (90.7)	4 (0.6)
5 回	—	6 (0.8)
6 回	—	692 (97.2)
嘔吐 [a)]により再投与した時期		
Any dose	11 (1.0)	8 (1.1)
1 回目	5 (0.5)	4 (0.6)
2 回目	6 (0.5)	1 (0.1)
3 回目	1 (0.1)	1 (0.1)
4 回目	0	1 (0.1)
5 回目	—	0
6 回目	—	1 (0.1)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-9
a) 再投与後の嘔吐は除く。

Arm/Lmf の総投与量及び体重 1 kg あたりの総投与量をTable 1-24に示す。

Arm/Lmf の総投与量の中央値は，6 回投与群で 480.0/2880.0 mg であり，Arm/Lmf 20/120 mg 錠を 1 回あたり 4 錠投与したときに相当する投与量であった。

Arm/Lmf の体重 1 kg あたりの総投与量の中央値は，6 回投与群で 9.06/54.34 mg/kg であった。

Table 1-24 Arm/Lmf の総投与量（併合データ，13 歳以上，SAF）

	Arm/Lmf			
	4 回投与 N = 1098		6 回投与 N = 712	
	Arm	Lmf	Arm	Lmf
総投与量 (mg)				
N	1098	1098	712	712
Mean (SD)	294.1 (53.13)	1764.5 (318.77)	472.1 (43.75)	2832.6 (262.49)
Median	320.0	1920.0	480.0	2880.0
Min～Max	80.0～320.0	480.0～1920.0	80.0～480.0	480.0～2880.0
体重 1 kg あたりの総投与量 (mg/kg)				
N	1097	1097	709	709
Mean (SD)	5.94 (1.365)	35.66 (8.189)	8.93 (2.019)	53.61 (12.112)
Median	6.15	36.92	9.06	54.34
Min～Max	1.07～10.00	6.40～60.00	0.82～13.71	4.95～82.29

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-11
SD: 標準偏差
嘔吐した治験薬の再投与は，総投与量の集計に含めなかった。

12 歳以下

Arm/Lmf の総投与回数，及び嘔吐により Arm/Lmf を再投与した時期をTable 1-25に示す。

6 回投与群のほとんどの被験者（97.3%）が，規定した投与回数を完了した。治験薬投与後に嘔吐により Arm/Lmf を再投与した被験者の割合は 11.7%であった。

Table 1-25 Arm/Lmf の総投与回数及び嘔吐により Arm/Lmf を再投与した時期（併合データ，12 歳以下，SAF）

	Arm/Lmf		
	4 回投与 N = 521 n (%)	6 回投与 N = 820 n (%)	分散錠 6 回投与 N = 447 n (%)
総投与回数			
1 回	8 (1.5)	9 (1.1)	5 (1.1)
2 回	6 (1.2)	6 (0.7)	6 (1.3)
3 回	3 (0.6)	2 (0.2)	3 (0.7)
4 回	504 (96.7)	2 (0.2)	1 (0.2)
5 回	—	3 (0.4)	1 (0.2)
6 回	—	798 (97.3)	431 (96.4)
嘔吐 [a)]により再投与した時期			
Any dose	37 (7.1)	96 (11.7)	43 (9.6)
1 回目	26 (5.0)	41 (5.0)	25 (5.6)
2 回目	9 (1.7)	27 (3.3)	11 (2.5)
3 回目	5 (1.0)	24 (2.9)	3 (0.7)
4 回目	1 (0.2)	6 (0.7)	6 (1.3)

	Arm/Lmf		
	4 回投与 N = 521 n (%)	6 回投与 N = 820 n (%)	分散錠 6 回投与 N = 447 n (%)
5 回目	—	12 (1.5)	5 (1.1)
6 回目	—	5 (0.6)	4 (0.9)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-10
a) 再投与後の嘔吐は除く。

Arm/Lmf の総投与量及び体重 1 kg あたりの総投与量をTable 1-26に示す。

Arm/Lmf の総投与量の中央値は，6 回投与群で 120.0/720.0 mg であり，Arm/Lmf 20/120 mg 錠を 1 回あたり 1 錠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半数以上（6 回投与群 547/820 名）を占めた（Table 1-29）。

Arm/Lmf の体重 1 kg あたりの総投与量の中央値は，6 回投与群で 12.12/72.73 mg/kg であった。

Table 1-26　　Arm/Lmf の総投与量（併合データ，12 歳以下，SAF）

	Arm/Lmf					
	4 回投与 N = 521		6 回投与 N = 820		分散錠 6 回投与 N = 447	
	Arm	Lmf	Arm	Lmf	Arm	Lmf
総投与量 (mg)						
N	521	521	820	820	447	447
Mean (SD)	99.7 (48.78)	598.2 (292.71)	165.7 (77.00)	994.1 (461.98)	171.8 (76.96)	1030.6 (461.77)
Median	80.0	480.0	120.0	720.0	120.0	720.0
Min～Max	20.0～320.0	120.0～1920.0	20.0～480.0	120.0～2880.0	20.0～360.0	120.0～2160.0
体重 1 kg あたりの総投与量 (mg/kg)						
N	521	521	820	820	447	447
Mean (SD)	6.33 (1.648)	37.98 (9.887)	12.29 (3.018)	73.75 (18.106)	11.97 (2.903)	71.81 (17.418)
Median	6.40	38.40	12.12	72.73	12.00	72.00
Min～Max	1.25～11.76	7.50～70.59	1.54～24.00	9.23～144.00	1.79～24.00	10.71～144.00

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-12
SD: 標準偏差
嘔吐した治験薬の再投与は，総投与量の集計に含めなかった 。

1.2.2.2　A2417 試験

SAF 265 名全員（Arm/Lmf 群 159 名，アトバコン／プログアニル群 53 名，MAS 群 53 名）が治験薬の投与を完了し，各治験薬で規定した投与回数すべての投与を完了した。投与した治験薬を嘔吐した被験者は，MAS 群でのみ 4 名に認められ，いずれも治験薬を再投与された（5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 8.1-1）。

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 錠投与したときに相当する投与量であった。

Arm/Lmf の体重 1 kg あたりの総投与量の中央値は，7.5/45.0 mg/kg（4.4/26.2～13.3/80.0 mg/kg）であった（5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 8.1-4）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本項では，併合データ及び A2417 試験の結果を示す。

1.3.1 併合データ

13 歳以上

主な人口統計学的特性をTable 1-27，ベースラインの疾患特性をTable 1-28に示す。

6 回投与群（N = 713）で，男女比は 7：3 であり，男性が多かった。平均年齢は 29.5 歳で，65 歳以上の被験者は 3 名含まれた。平均体重は 55.6 kg で，35 kg 以上の被験者がほとんど（98.5%）であった。人種に関するデータは，6 回投与群の被験者のわずか 3 割でしか収集されておらず，そのデータに基づくと人種で最も多かったのは Caucasian であり，次いで Oriental であった。これらのデータはタイで実施した 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）でのみ収集された。

6 回投与群でのベースライン時の無性原虫数の中央値（範囲）は 5455（0～464880）/μL であった。ベースライン時の体温の中央値（範囲）は 37.7℃（35.1℃～41.5℃）であり，37.5℃ 未満の被験者は 40.8%であった。

Table 1-27　主な人口統計学的特性（併合データ，13 歳以上，登録集団）

	Arm/Lmf			
	4 回投与 N = 1098	6 回投与 N = 713	合計 N = 1811	MAS N = 352
性別 n (%)				
男性	841 (76.6)	507 (71.1)	1348 (74.4)	255 (72.4)
女性	257 (23.4)	206 (28.9)	463 (25.6)	97 (27.6)
年齢 (歳)				
n	1098	713	1811	352
Mean (SD)	26.7 (10.95)	29.5 (11.84)	27.8 (11.39)	26.6 (11.47)
Median	24.0	27.0	25.0	25.0
Min～Max	13.0～78.0	13.0～71.0	13.0～78.0	13.0～65.0
年齢区分(歳), n (%)				
> 12～≤ 16	173 (15.8)	66 (9.3)	239 (13.2)	72 (20.5)
> 16～< 65	920 (83.8)	644 (90.3)	1564 (86.4)	279 (79.3)
≥ 65	5 (0.5)	3 (0.4)	8 (0.4)	1 (0.3)
人種 n (%)				
Caucasian	21 (1.9)	80 (11.2)	101 (5.6)	0
Black	40 (3.6)	40 (5.6)	80 (4.4)	0
Oriental	0	53 (7.4)	53 (2.9)	17 (4.8)
Other	2 (0.2)	45 (6.3)	47 (2.6)	0
Not collected	1035 (94.3)	495 (69.4)	1530 (84.5)	335 (95.2)
体重 (kg)				
n	1097	710	1807	352
Mean (SD)	50.8 (9.51)	55.6 (13.51)	52.7 (11.49)	48.4 (8.33)
Median	50.0	53.0	51.0	50.0
Min～Max	25.0～114.0	30.0～119.0	25.0～119.0	26.0～77.0
体重区分(kg), n (%)				
< 35	19 (1.7)	8 (1.1)	27 (1.5)	22 (6.3)
≥ 35	1078 (98.2)	702 (98.5)	1780 (98.3)	330 (93.8)
Missing	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.2)	0

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-5
登録集団：比較対照試験はランダム化されたすべての被験者，非対照試験は組み入れられたすべての被験者（AB/MO1 試験は治験薬が投与された被験者）
SD: 標準偏差

Table 1-28　　ベースラインの疾患特性（併合データ，13 歳以上，登録集団）

	Arm/Lmf			
	4 回投与 N = 1098	6 回投与 N = 713	合計 N = 1811	MAS N = 352
熱帯熱マラリア原虫数 (無性原虫数 /μL)				
n	1095	608	1703	352
Mean (SD)	31424 (50134.0)	27751 (53481.1)	30113 (51368.5)	24663 (40829.3)
Median	12040	5455	9630	4332
Min～Max	0～730000	0～464880	0～730000	0～235688
熱帯熱マラリア原虫数 (無性原虫数 /μL), n (%)				
< 2000	188 (17.1)	195 (27.3)	383 (21.1)	132 (37.5)
2000～< 5000	157 (14.3)	99 (13.9)	256 (14.1)	52 (14.8)
5000～< 15000	241 (21.9)	87 (12.2)	328 (18.1)	44 (12.5)
15000～< 50000	296 (27.0)	119 (16.7)	415 (22.9)	64 (18.2)
50000～< 100000	129 (11.7)	62 (8.7)	191 (10.5)	34 (9.7)
100000～200000	75 (6.8)	36 (5.0)	111 (6.1)	21 (6.0)
> 200000	8 (0.7)	9 (1.3)	17 (0.9)	4 (1.1)
Missing slide/other unit	3 (0.3)	102 (14.3)	105 (5.8)	0
None	1 (0.1)	4 (0.6)	5 (0.3)	1 (0.3)
体温 (°C)				
n	1098	712	1810	352
Mean (SD)	38.1 (1.07)	37.8 (1.10)	38.0 (1.09)	37.8 (1.04)
Median	38.0	37.7	37.9	37.6
Min～Max	35.4～41.0	35.1～41.5	35.1～41.5	36.0～40.5
体温区分(°C), n (%)				
< 37.5	349 (31.8)	291 (40.8)	640 (35.3)	157 (44.6)
37.5～< 39.0	500 (45.5)	286 (40.1)	786 (43.4)	133 (37.8)
≥ 39.0	249 (22.7)	135 (18.9)	384 (21.2)	62 (17.6)
Missing	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-7
登録集団：比較対照試験はランダム化されたすべての被験者，非対照試験は組み入れられたすべての被験者（AB/MO1 試験は治験薬が投与された被験者）
SD: 標準偏差

12 歳以下

主な人口統計学的特性をTable 1-29，ベースラインの疾患特性をTable 1-30に示す。

6 回投与群（N = 820）で，男女比は 1：1 であった。平均年齢は 3.9 歳で，1 ヵ月超 2 歳以下が 50%であった。平均体重は 13.7 kg で，10～15 kg 未満の被験者が約 4 割と最も多かった。人種は，6 回投与群の 9 割以上が Black であり，アフリカで実施した試験（A2403，B2303 試験）でのみ収集された。

6 回投与群での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，37.5°C 未満の被験者は 17.6%であった。

Table 1-29　主な人口統計学的特性（併合データ，12 歳以下，登録集団）

	Arm/Lmf				
	4 回投与 N = 521	6 回投与 N = 820	全 6 回投与 [a] N = 1267	合計 N = 1788	MAS N = 78
性別 n (%)					
男性	301 (57.8)	444 (54.1)	676 (53.4)	977 (54.6)	43 (55.1)
女性	220 (42.2)	376 (45.9)	591 (46.6)	811 (45.4)	35 (44.9)
年齢 (歳)					
n	521	820	1267	1788	78
Mean (SD)	5.0 (3.24)	3.9 (2.97)	4.0 (2.87)	4.3 (3.02)	8.9 (2.47)
Median	4.0	3.0	3.2	3.5	9.0
Min～Max	1.0～12.0	0.2～12.7	0.1～12.7	0.1～12.7	3.0～12.8
年齢区分 n (%)					
≤ 1 ヵ月	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
> 1 ヵ月～≤ 2 歳	172 (33.0)	410 (50.0)	586 (46.3)	758 (42.4)	0
> 2 歳～≤ 12 歳	349 (67.0)	410 (50.0)	680 (53.7)	1029 (57.6)	78 (100.0)
人種 n (%)					
Black	0	762 (92.9)	1209 (95.4)	1209 (67.6)	0
Not collected	521 (100.0)	58 (7.1)	58 (4.6)	579 (32.4)	78 (100.0)
体重 (kg)					
n	521	820	1267	1788	78
Mean (SD)	15.8 (6.66)	13.7 (5.84)	14.0 (5.73)	14.5 (6.07)	22.6 (7.05)
Median	13.9	12.3	12.5	13.0	21.0
Min～Max	6.0～52.0	5.0～40.0	5.0～40.0	5.0～52.0	11.0～37.0
体重区分(kg), n (%)					
5～< 10	75 (14.4)	238 (29.0)	323 (25.5)	398 (22.3)	0
10～< 15	213 (40.9)	309 (37.7)	498 (39.3)	711 (39.8)	9 (11.5)
15～< 25	166 (31.9)	217 (26.5)	361 (28.5)	527 (29.5)	36 (46.2)
25～< 35	58 (11.1)	51 (6.2)	80 (6.3)	138 (7.7)	25 (32.1)
≥ 35	9 (1.7)	5 (0.6)	5 (0.4)	14 (0.8)	8 (10.3)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-6
登録集団：比較対照試験はランダム化されたすべての被験者，非対照試験は組み入れられたすべての被験者
SD: 標準偏差
a) 6 回投与群と分散錠 6 回投与群の合計

Table 1-30　　ベースラインの疾患特性（併合データ，12 歳以下，登録集団）

	Arm/Lmf				
	4 回投与 N = 521	6 回投与 N = 820	全 6 回投与 a) N = 1267	合計 N = 1788	MAS N = 78
熱帯熱マラリア原虫数 (無性原虫数 /μL)					
n	520	820	1266	1786	77
Mean (SD)	126637 (172688.1)	41915 (47684.2)	42611 (46951.5)	67076 (108124.5)	42457 (55185.0)
Median	72328	24013	24702	33371	7600
Min～Max	0～1872000	290～628571	0～628571	0～1872000	0～177988
熱帯熱マラリア原虫数 (無性原虫数 /μL), n (%)					
< 2000	31 (6.0)	28 (3.4)	31 (2.4)	62 (3.5)	24 (30.8)
2000～< 5000	16 (3.1)	105 (12.8)	158 (12.5)	174 (9.7)	9 (11.5)
5000～< 15000	42 (8.1)	185 (22.6)	265 (20.9)	307 (17.2)	8 (10.3)
15000～< 50000	114 (21.9)	254 (31.0)	431 (34.0)	545 (30.5)	10 (12.8)
50000～< 100000	94 (18.0)	165 (20.1)	241 (19.0)	335 (18.7)	9 (11.5)
100000～200000	120 (23.0)	81 (9.9)	137 (10.8)	257 (14.4)	16 (20.5)
> 200000	95 (18.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	97 (5.4)	0
Missing slide/other unit	1 (0.2)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (1.3)
None	8 (1.5)	0	1 (0.1)	9 (0.5)	1 (1.3)
体温(°C)					
n	521	819	1264	1785	78
Mean (SD)	38.6 (1.09)	38.3 (1.02)	38.2 (1.06)	38.3 (1.09)	37.9 (0.94)
Median	38.6	38.1	38.0	38.2	37.8
Min～Max	35.8～41.9	35.6～41.1	35.6～41.5	35.6～41.9	36.1～40.3
体温区分(°C), n (%)					
< 37.5	68 (13.1)	144 (17.6)	277 (21.9)	345 (19.3)	26 (33.3)
37.5～< 39.0	234 (44.9)	458 (55.9)	678 (53.5)	912 (51.0)	40 (51.3)
≥ 39.0	219 (42.0)	217 (26.5)	309 (24.4)	528 (29.5)	12 (15.4)
Missing	0	1 (0.1)	3 (0.2)	3 (0.2)	0

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.1-8
登録集団：比較対照試験はランダム化されたすべての被験者，非対照試験は組み入れられたすべての被験者
SD: 標準偏差
a) 6 回投与群と分散錠 6 回投与群の合計

1.3.2　　A2417 試験

主な人口統計学的特性をTable 1-31，ベースラインの疾患特性をTable 1-32に示す。

人口統計学的特性及びその他の特性に投与群間で大きな違いはみられなかった。

SAF（N = 265）全体で，男女比は 6：4 であり，男性が多かった。平均年齢は 25.4 歳で，65 歳以上の被験者はいなかった。平均体重は 62.8 kg であった。人種は，8 割以上が Black 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，37.5°C 未満の被験者は 10.6%であった。

Table 1-31　主な人口統計学的特性（A2417 試験，SAF）

	Arm/Lmf N = 159	アトバコン／プログアニル N = 53	MAS N = 53	合計 N = 265
性別 n (%)				
男性	96 (60.4)	34 (64.2)	31 (58.5)	161 (60.8)
女性	63 (39.6)	19 (35.8)	22 (41.5)	104 (39.2)
年齢 (歳)				
n	159	53	53	265
Mean (SD)	25.6 (11.60)	25.1 (11.16)	25.2 (11.26)	25.4 (11.40)
Median	23.0	23.0	22.0	23.0
Min～Max	12～56	12～53	12～56	12～56
年齢区分(歳), n (%)				
< 18	51 (32.1)	21 (39.6)	18 (34.0)	90 (34.0)
18～< 65	108 (67.9)	32 (60.4)	35 (66.0)	175 (66.0)
≥ 65	0	0	0	0
人種 n (%)				
Caucasian	0	0	0	0
Black	132 (83.0)	42 (79.2)	44 (83.0)	218 (82.3)
Oriental	0	0	0	0
Other: Hispanic	27 (17.0)	11 (20.8)	9 (17.0)	47 (17.7)
体重 (kg)				
n	159	53	53	265
Mean (SD)	62.8 (14.39)	60.3 (14.54)	65.2 (15.37)	62.8 (14.64)
Median	64.0	62.0	63.0	64.0
Min～Max	30.0～110.0	30.0～97.0	35.0～110.0	30.0～110.0
体重区分(kg), n (%)				
< 70	109 (68.6)	35 (66.0)	34 (64.2)	178 (67.2)
≥ 70	50 (31.4)	18 (34.0)	19 (35.8)	87 (32.8)

Source: 5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 7.4-1
SD: 標準偏差

Table 1-32　　ベースラインの疾患特性（A2417 試験，SAF）

	Arm/Lmf N = 159	アトバコン／プログアニル N = 53	MAS N = 53	合計 N = 265
熱帯熱マラリア原虫数 (無性原虫数 /μL)				
n	159	53	53	265
Mean (SD)	7209 (8591.1)	6039 (5976.9)	7100 (7601.2)	6953 (7924.7)
Median	3925	3864	4620	3950
Min～Max	1008～44744	1030～31124	1012～35112	1008～44744
熱帯熱マラリア原虫数 (無性原虫数 /μL), n (%)				
< 1000	0	0	0	0
1000～< 5000	93 (58.5)	32 (60.4)	29 (54.7)	154 (58.1)
5000～< 15000	45 (28.3)	17 (32.1)	17 (32.1)	79 (29.8)
15000～< 50000	21 (13.2)	4 (7.5)	7 (13.2)	32 (12.1)
≥ 50000	0	0	0	0
体温 (°C)				
n	159	53	53	265
Meam (SD)	37.8 (0.64)	37.7 (0.69)	37.8 (0.64)	37.8 (0.65)
Median	37.8	37.6	37.6	37.7
Min～Max	36.5～40.0	36.5～40.0	36.0～40.0	36.0～40.0
体温区分(°C), n (%)				
< 37.5	18 (11.3)	7 (13.2)	3 (5.7)	28 (10.6)
37.5～< 39.0	130 (81.8)	43 (81.1)	47 (88.7)	220 (83.0)
≥ 39.0	11 (6.9)	3 (5.7)	3 (5.7)	17 (6.4)
過去 3 ヵ月以内のマラリア感染歴あり，(%)	0	0	2 (3.8)	2 (0.8)

Source: 5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 7.4-5
SD: 標準偏差

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

本項では，併合データ及び A2417 試験の結果を示す。

2.1.1.1 有害事象

2.1.1.1.1 併合データ

13 歳以上

有害事象発現被験者数及び発現率（6 回投与群で PT 別有害事象の発現率 2%以上）をTable 2-1に示す。

6 回投与群の有害事象発現率は，86.7%（617/712 名）であった。PT 別で，発現率が最も高かった有害事象は頭痛（57.2%）で，次いで食欲不振（41.7%），浮動性めまい（40.6%）であった。

Table 2-1 有害事象発現被験者数及び発現率（6 回投与群で PT 別有害事象の発現率 2%以上）（併合データ，13 歳以上，SAF）

SOC PT		Arm/Lmf 4 回投与 N = 1098 n (%)	 6 回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	 MAS N = 352 n (%)
Any primary system organ class	合計	904 (82.3)	617 (86.7)	1521 (84.0)	332 (94.3)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	360 (32.8)	85 (11.9)	445 (24.6)	74 (21.0)
Splenomegaly	脾腫	323 (29.4)	62 (8.7)	385 (21.3)	58 (16.5)
Anaemia	貧血	42 (3.8)	27 (3.8)	69 (3.8)	21 (6.0)
Cardiac disorders	心臓障害	252 (23.0)	139 (19.5)	391 (21.6)	149 (42.3)
Palpitations	動悸	250 (22.8)	134 (18.8)	384 (21.2)	149 (42.3)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	15 (1.4)	29 (4.1)	44 (2.4)	23 (6.5)
Vertigo	回転性めまい	0 (0.0)	21 (2.9)	21 (1.2)	0 (0.0)
Endocrine disorders	内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
Eye disorders	眼障害	14 (1.3)	2 (0.3)	16 (0.9)	1 (0.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	650 (59.2)	299 (42.0)	949 (52.4)	215 (61.1)
Nausea	悪心	509 (46.4)	195 (27.4)	704 (38.9)	162 (46.0)
Abdominal pain	腹痛	315 (28.7)	133 (18.7)	448 (24.8)	91 (25.9)
Vomiting	嘔吐	342 (31.1)	133 (18.7)	475 (26.2)	102 (29.0)
Diarrhoea	下痢	116 (10.6)	47 (6.6)	163 (9.0)	21 (6.0)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	778 (70.9)	442 (62.1)	1220 (67.4)	297 (84.4)
Asthenia	無力症	419 (38.2)	279 (39.2)	698 (38.6)	233 (66.2)
Pyrexia	発熱	0 (0.0)	174 (24.4)	174 (9.6)	55 (15.6)
Chills	悪寒	478 (43.5)	170 (23.9)	648 (35.8)	129 (36.6)

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)
Fatigue	疲労	455 (41.4)	126 (17.7)	581 (32.1)	126 (35.8)
Malaise	倦怠感	0 (0.0)	20 (2.8)	20 (1.1)	0 (0.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	341 (31.1)	78 (11.0)	419 (23.1)	27 (7.7)
Hepatomegaly	肝腫大	335 (30.5)	73 (10.3)	408 (22.5)	27 (7.7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	76 (6.9)	108 (15.2)	184 (10.2)	36 (10.2)
Malaria	マラリア	0 (0.0)	23 (3.2)	23 (1.3)	4 (1.1)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	10 (0.9)	20 (2.8)	30 (1.7)	4 (1.1)
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	6 (0.5)	14 (2.0)	20 (1.1)	1 (0.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.9)
Investigations	臨床検査	8 (0.7)	17 (2.4)	25 (1.4)	1 (0.3)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	680 (61.9)	303 (42.6)	983 (54.3)	242 (68.8)
Anorexia	食欲不振	675 (61.5)	297 (41.7)	972 (53.7)	239 (67.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	326 (29.7)	278 (39.0)	604 (33.4)	229 (65.1)
Arthralgia	関節痛	285 (26.0)	244 (34.3)	529 (29.2)	218 (61.9)
Myalgia	筋痛	281 (25.6)	229 (32.2)	510 (28.2)	184 (52.3)
Nervous system disorders	神経系障害	825 (75.1)	433 (60.8)	1258 (69.5)	291 (82.7)
Headache	頭痛	804 (73.2)	407 (57.2)	1211 (66.9)	276 (78.4)
Dizziness	浮動性めまい	627 (57.1)	289 (40.6)	916 (50.6)	256 (72.7)
Clonus	間代	5 (0.5)	17 (2.4)	22 (1.2)	0 (0.0)
Tremor	振戦	26 (2.4)	17 (2.4)	43 (2.4)	14 (4.0)
Psychiatric disorders	精神障害	419 (38.2)	193 (27.1)	612 (33.8)	159 (45.2)
Sleep disorder	睡眠障害	410 (37.3)	160 (22.5)	570 (31.5)	155 (44.0)
Insomnia	不眠症	12 (1.1)	33 (4.6)	45 (2.5)	2 (0.6)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	9 (0.8)	7 (1.0)	16 (0.9)	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	57 (5.2)	54 (7.6)	111 (6.1)	11 (3.1)
Cough	咳嗽	37 (3.4)	38 (5.3)	75 (4.1)	3 (0.9)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	10 (0.9)	17 (2.4)	27 (1.5)	4 (1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	80 (7.3)	53 (7.4)	133 (7.3)	23 (6.5)
Pruritus	そう痒症	41 (3.7)	27 (3.8)	68 (3.8)	20 (5.7)
Rash	発疹	47 (4.3)	23 (3.2)	70 (3.9)	11 (3.1)
Vascular disorders	血管障害	6 (0.5)	6 (0.8)	12 (0.7)	0 (0.0)

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

有害事象発現被験者数及び発現率（6 回投与群で PT 別有害事象の発現率 2%以上）をTable 2-2 に示す。

6 回投与群の有害事象発現率は，73.2%（600/820 名）であった。PT 別で，発現率が最も高かった有害事象は発熱（24.1%）で，次いで咳嗽（23.5%），嘔吐（17.9%）であった。

Table 2-2 有害事象発現被験者数及び発現率（ 6 回投与群で PT 別有害事象の発現率 2%以上）（併合データ，12 歳以下，SAF）

SOC PT		Arm/Lmf 4 回投与 N = 521 n (%)	 6 回投与 N = 820 n (%)	 全 6 回投与 [a)] N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	 MAS N = 78 n (%)
Any primary system organ class	合計	479 (91.9)	600 (73.2)	910 (71.8)	1389 (77.7)	77 (98.7)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	242 (46.4)	181 (22.1)	226 (17.8)	468 (26.2)	35 (44.9)
Anaemia	貧血	137 (26.3)	100 (12.2)	111 (8.8)	248 (13.9)	10 (12.8)
Splenomegaly	脾腫	152 (29.2)	88 (10.7)	119 (9.4)	271 (15.2)	29 (37.2)
Cardiac disorders	心臓障害	27 (5.2)	9 (1.1)	14 (1.1)	41 (2.3)	12 (15.4)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4 (0.8)	6 (0.7)	6 (0.5)	10 (0.6)	2 (2.6)
Eye disorders	眼障害	25 (4.8)	14 (1.7)	22 (1.7)	47 (2.6)	1 (1.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	243 (46.6)	248 (30.2)	375 (29.6)	618 (34.6)	46 (59.0)
Vomiting	嘔吐	139 (26.7)	147 (17.9)	222 (17.5)	361 (20.2)	32 (41.0)
Diarrhoea	下痢	51 (9.8)	62 (7.6)	99 (7.8)	150 (8.4)	2 (2.6)
Abdominal pain	腹痛	126 (24.2)	53 (6.5)	91 (7.2)	217 (12.1)	21 (26.9)
Nausea	悪心	82 (15.7)	30 (3.7)	35 (2.8)	117 (6.5)	28 (35.9)
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	234 (44.9)	243 (29.6)	413 (32.6)	647 (36.2)	54 (69.2)
Pyrexia	発熱	36 (6.9)	198 (24.1)	366 (28.9)	402 (22.5)	8 (10.3)
Chills	悪寒	116 (22.3)	35 (4.3)	49 (3.9)	165 (9.2)	22 (28.2)
Asthenia	無力症	66 (12.7)	26 (3.2)	27 (2.1)	93 (5.2)	40 (51.3)
Fatigue	疲労	134 (25.7)	19 (2.3)	31 (2.4)	165 (9.2)	25 (32.1)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	121 (23.2)	59 (7.2)	64 (5.1)	185 (10.3)	25 (32.1)
Hepatomegaly	肝腫大	120 (23.0)	56 (6.8)	61 (4.8)	181 (10.1)	25 (32.1)
Immune system disorders	免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	115 (22.1)	310 (37.8)	475 (37.5)	590 (33.0)	6 (7.7)
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	0 (0.0)	136 (16.6)	223 (17.6)	223 (12.5)	0 (0.0)
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0)	31 (3.8)	51 (4.0)	51 (2.9)	0 (0.0)
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.2)	27 (3.3)	28 (2.2)	29 (1.6)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	22 (4.2)	27 (3.3)	32 (2.5)	54 (3.0)	0 (0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	1 (0.2)	6 (0.7)	6 (0.5)	7 (0.4)	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	1 (0.2)	56 (6.8)	112 (8.8)	113 (6.3)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	22 (2.7)	51 (4.0)	51 (2.9)	0 (0.0)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	180 (34.5)	111 (13.5)	142 (11.2)	322 (18.0)	59 (75.6)
Anorexia	食欲不振	163 (31.3)	110 (13.4)	138 (10.9)	301 (16.8)	59 (75.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	37 (7.1)	21 (2.6)	21 (1.7)	58 (3.2)	34 (43.6)

SOC PT		Arm/Lmf 4 回投与 N = 521 n (%)	Arm/Lmf 6 回投与 N = 820 n (%)	Arm/Lmf 全 6 回投与 a) N = 1267 n (%)	Arm/Lmf 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)
Myalgia	筋痛	24 (4.6)	16 (2.0)	16 (1.3)	40 (2.2)	18 (23.1)
Nervous system disorders	神経系障害	258 (49.5)	109 (13.3)	146 (11.5)	404 (22.6)	66 (84.6)
Headache	頭痛	185 (35.5)	87 (10.6)	121 (9.6)	306 (17.1)	63 (80.8)
Dizziness	浮動性めまい	79 (15.2)	20 (2.4)	20 (1.6)	99 (5.5)	39 (50.0)
Psychiatric disorders	精神障害	144 (27.6)	42 (5.1)	55 (4.3)	199 (11.1)	24 (30.8)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (0.6)	2 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.3)	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	108 (20.7)	203 (24.8)	313 (24.7)	421 (23.5)	3 (3.8)
Cough	咳嗽	104 (20.0)	193 (23.5)	301 (23.8)	405 (22.7)	1 (1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	34 (6.5)	44 (5.4)	59 (4.7)	93 (5.2)	5 (6.4)
Rash	発疹	12 (2.3)	24 (2.9)	36 (2.8)	48 (2.7)	0 (0.0)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.2)	4 (0.5)	6 (0.5)	7 (0.4)	0 (0.0)

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
a) 6 回投与群と分散錠 6 回投与群の合計

2.1.1.1.2 A2417 試験

有害事象発現被験者数及び発現率（いずれかの投与群で PT 別有害事象の発現被験者数が 2 名以上）をTable 2-3に示す。

有害事象発現率は，Arm/Lmf 群で 28.9%（46/159 名），アトバコン／プログアニル群で 47.2%（25/53 名），及び MAS 群で 67.9%（36/53 名）であり，Arm/Lmf 群の有害事象発現率は他の投与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（5.7%）で，次いで発熱，貧血（各 3.8%），頭痛（3.1%）であった。いずれの事象も Arm/Lmf 群の発現率は，アトバコン／プログアニル群及び MAS 群と比べ同程度又は低かった。

Table 2-3　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）（A2417 試験，SAF）

SOC PT		Arm/Lmf N = 159 n (%)	アトバコン／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)
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)

SOC PT		Arm/Lmf N = 159 n (%)	アトバコン／プログアニル N = 53 n (%)	MAS N = 53 n (%)
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

2.1.1.2 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

2.1.1.2.1 併合データ

13 歳以上

副作用発現被験者数及び発現率（6 回投与群で PT 別副作用の発現率 0.2%以上）をTable 2-4に示す。

6 回投与群の副作用発現率は，17.4%（124/712 名）であった。PT 別で，発現率が最も高かった副作用は浮動性めまい（3.5%）で，次いで食欲不振（3.4%），悪心（2.8%）であった。

Table 2-4 副作用発現被験者数及び発現率（6 回投与群で PT 別副作用の発現率 0.2%以上）（併合データ，13 歳以上，SAF）

PT		Arm/Lmf			MAS
		4 回投与 N = 1098 n (%)	6 回投与 N = 712 n (%)	合計 N = 1810 n (%)	N = 352 n (%)
Any adverse event	合計	266 (24.2)	124 (17.4)	390 (21.5)	216 (61.4)
Dizziness	浮動性めまい	78 (7.1)	25 (3.5)	103 (5.7)	103 (29.3)
Anorexia	食欲不振	44 (4.0)	24 (3.4)	68 (3.8)	58 (16.5)
Nausea	悪心	32 (2.9)	20 (2.8)	52 (2.9)	49 (13.9)
Vomiting	嘔吐	21 (1.9)	15 (2.1)	36 (2.0)	29 (8.2)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	15 (2.1)	15 (0.8)	2 (0.6)
Asthenia	無力症	41 (3.7)	14 (2.0)	55 (3.0)	47 (13.4)
Myalgia	筋痛	31 (2.8)	11 (1.5)	42 (2.3)	24 (6.8)
Headache	頭痛	58 (5.3)	11 (1.5)	69 (3.8)	41 (11.6)
Palpitations	動悸	34 (3.1)	10 (1.4)	44 (2.4)	62 (17.6)
Abdominal pain	腹痛	38 (3.5)	10 (1.4)	48 (2.7)	28 (8.0)
Diarrhoea	下痢	18 (1.6)	8 (1.1)	26 (1.4)	5 (1.4)
Chills	悪寒	11 (1.0)	7 (1.0)	18 (1.0)	9 (2.6)
Vertigo	回転性めまい	0 (0.0)	6 (0.8)	6 (0.3)	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	32 (2.9)	5 (0.7)	37 (2.0)	27 (7.7)
Sleep disorder	睡眠障害	52 (4.7)	5 (0.7)	57 (3.1)	74 (21.0)
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.2)	0 (0.0)
Cough	咳嗽	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.2)	0 (0.0)
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.2)	0 (0.0)
Fatigue	疲労	32 (2.9)	2 (0.3)	34 (1.9)	33 (9.4)
Malaise	倦怠感	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	2 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.2)	0 (0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
Hepatic enzyme abnormal	肝酵素異常	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	0 (0.0)
Urticaria	蕁麻疹	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-7

12 歳以下

副作用発現被験者数及び発現率（6 回投与群で PT 別副作用の発現率 0.2%以上）をTable 2-5に示す。

6 回投与群の副作用発現率は，17.8%（146/820 名）であった。PT 別で，発現率が最も高かった副作用は嘔吐（6.8%）で，次いで貧血（2.0%），好酸球増加症（1.5%）であった。

Table 2-5 副作用発現被験者数及び発現率（6 回投与群で PT 別副作用の発現率 0.2%以上）（併合データ，12 歳以下，SAF）

PT		Arm/Lmf				MAS
		4 回投与 N = 521 n (%)	6 回投与 N = 820 n (%)	全 6 回投与 [a] N = 1267 n (%)	合計 N = 1788 n (%)	N = 78 n (%)
Any adverse event	合計	79 (15.2)	146 (17.8)	188 (14.8)	267 (14.9)	45 (57.7)
Vomiting	嘔吐	8 (1.5)	56 (6.8)	89 (7.0)	97 (5.4)	14 (17.9)
Anaemia	貧血	12 (2.3)	16 (2.0)	17 (1.3)	29 (1.6)	1 (1.3)
Eosinophilia	好酸球増加症	0 (0.0)	12 (1.5)	12 (0.9)	12 (0.7)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	6 (1.2)	11 (1.3)	12 (0.9)	18 (1.0)	0 (0.0)
Clonus	間代	3 (0.6)	10 (1.2)	10 (0.8)	13 (0.7)	0 (0.0)
Rash	発疹	1 (0.2)	9 (1.1)	9 (0.7)	10 (0.6)	0 (0.0)
Anorexia	食欲不振	21 (4.0)	6 (0.7)	6 (0.5)	27 (1.5)	9 (11.5)
Constipation	便秘	0 (0.0)	5 (0.6)	5 (0.4)	5 (0.3)	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	13 (2.5)	4 (0.5)	5 (0.4)	18 (1.0)	4 (5.1)
Hyperreflexia	反射亢進	2 (0.4)	4 (0.5)	4 (0.3)	6 (0.3)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	9 (1.7)	4 (0.5)	5 (0.4)	14 (0.8)	0 (0.0)
Cough	咳嗽	0 (0.0)	3 (0.4)	4 (0.3)	4 (0.2)	0 (0.0)
Lymphocyte morphology abnormal	リンパ球形態異常	0 (0.0)	3 (0.4)	6 (0.5)	6 (0.3)	0 (0.0)
Myoclonus	ミオクローヌス	0 (0.0)	3 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.2)	0 (0.0)
Nausea	悪心	2 (0.4)	3 (0.4)	3 (0.2)	5 (0.3)	9 (11.5)
Splenomegaly	脾腫	4 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.2)	7 (0.4)	0 (0.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.3)	0 (0.0)
Asthenia	無力症	7 (1.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	9 (0.5)	7 (9.0)
Hepatomegaly	肝腫大	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)	0 (0.0)
Hypothermia	低体温	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-8
a) 6 回投与群と分散錠 6 回投与群の合計

2.1.1.2.2 A2417 試験

PT 別の副作用発現被験者数及び発現率をTable 2-6に示す。

副作用発現率は，Arm/Lmf 群で 3.1%（5/159 名），アトバコン／プログアニル群で 11.3%（6/53 名），及び MAS 群で 28.3%（15/53 名）であり，Arm/Lmf 群の副作用発現率は他の投与群に比べて低かった。

Arm/Lmf 群で認められた副作用は，浮動性めまい（1.9%），腹痛，上腹部痛（各 0.6%）であった。いずれの事象も Arm/Lmf 群の発現率は，アトバコン／プログアニル群及び MAS 群と比べ同程度又は低かった。

Table 2-6 PT 別の副作用発現被験者数及び発現率（A2417 試験，SAF）

PT		Arm/Lmf N = 159 n (%)	アトバコン／プログアニル N = 53 n (%)	MAS N = 53 n (%)
Any adverse event	合計	5 (3.1)	6 (11.3)	15 (28.3)
Dizziness	浮動性めまい	3 (1.9)	1 (1.9)	8 (15.1)
Abdominal pain	腹痛	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (3.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (3.8)
Anxiety	不安	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
Diarrhoea	下痢	0 (0.0)	2 (3.8)	3 (5.7)
Dyspnoea	呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
Gastritis	胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
Headache	頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
Insomnia	不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.7)
Mood swings	気分動揺	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
Nausea	悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.8)
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	5 (9.4)	9 (17.0)

Source: 5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 10.1-3

2.1.1.3 有害事象の重症度

2.1.1.3.1 併合データ

13 歳以上

重症度別の有害事象発現被験者数及び発現率，及び高度又は生命を脅かす有害事象の PT 別発現被験者数及び発現率をTable 2-7に示す。

6 回投与群では，高度の有害事象発現率は 4.6%（33/712 名），生命を脅かす有害事象発現率は 0.1%（1/712 名）であり，ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であった。

6 回投与群で 2 名以上に発現した高度の有害事象は，発熱（15 名），脾腫（8 名），頭痛（3 名），熱帯熱マラリア原虫感染（2 名）であった。生命を脅かす有害事象は昏睡（1 名）であった。

Table 2-7 重症度別の有害事象発現被験者数及び発現率，及び高度又は生命を脅かす有害事象の PT 別発現被験者数及び発現率（併合データ，13 歳以上，SAF）

		Arm/Lmf			
		4 回投与 N = 1098 n (%)	6 回投与 N = 712 n (%)	合計 N=1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)
全有害事象		904 (82.3)	617 (86.7)	1521 (84.0)	332 (94.3)
重症度別	軽度	560 (51.0)	368 (51.7)	928 (51.3)	26 (64.2)

		Arm/Lmf			
		4 回投与 N = 1098 n (%)	6 回投与 N = 712 n (%)	合計 N=1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)
	中等度	302 (27.5)	213 (29.9)	515 (28.5)	81 (23.0)
	高度	39 (3.6)	33 (4.6)	72 (4.0)	23 (6.5)
	生命を脅かすもの [a)]	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
	不明	2 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.2)	2 (0.6)
高度の有害事象（PT）					
Splenomegaly	脾腫	14 (1.3)	8 (1.1)	22 (1.2)	14 (4.0)
Anaemia	貧血	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.3)
Nausea	悪心	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)
Vomiting	嘔吐	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Diarrhoea	下痢	0	0	0	1 (0.3)
Toothache	歯痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Asthenia	無力症	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0
Pyrexia	発熱	0	15 (2.1)	15 (0.8)	4 (1.1)
Chills	悪寒	6 (0.5)	0	6 (0.3)	0
Fatigue	疲労	3 (0.3)	0	3 (0.2)	0
Disease progression	疾患進行	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Hepatomegaly	肝腫大	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)	4 (1.1)
Hepatitis	肝炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	2 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.2)	0
Urinary tract infection	尿路感染	0	0	0	1 (0.3)
Pneumonia	肺炎	0	0	0	0
Hepatitis viral	ウイルス性肝炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave abnormal	心電図異常 T 波	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Anorexia	食欲不振	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.3)
Fluid overload	水分過負荷	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Headache	頭痛	8 (0.7)	3 (0.4)	11 (0.6)	0
Dizziness	浮動性めまい	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Somnolence	傾眠	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Syncope vasovagal	血管迷走神経性失神	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Sleep disorder	睡眠障害	0	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Lung disorder	肺障害	0	0	0	0
Tachypnoea	頻呼吸	0	0	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0

		Arm/Lmf			
		4 回投与 N = 1098 n (%)	6 回投与 N = 712 n (%)	合計 N=1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)
生命を脅かす有害事象（PT）					
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0
Coma	昏睡	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-1，Table 5.2-5
a) 6 回投与法の 4 試験（A025，A026，A028，A2401 試験）では，重篤性の判定基準の一つである「生命を脅かすもの」を加えた 4 段階で重症度を評価した。

12 歳以下

重症度別の有害事象発現被験者数及び発現率，及び高度又は生命を脅かす有害事象の PT 別発現被験者数及び発現率をTable 2-8に示す。

6 回投与群では，高度の有害事象発現率は 6.8%（56/820 名）であり，生命を脅かす有害事象を発現した被験者はいなかった。ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であった。

2 名以上に発現した高度の有害事象は，発熱（25 名），脾腫（12 名），熱帯熱マラリア原虫感染（6 名），貧血（4 名），嚥下障害，肝腫大，及び咳嗽（各 2 名）であった。

Table 2-8　重症度別の有害事象発現被験者数及び発現率，及び高度又は生命を脅かす有害事象の PT 別発現被験者数及び発現率（併合データ，12 歳以下，SAF）

		Arm/Lmf				
		4 回投与 N = 521 n (%)	6 回投与 N = 820 n (%)	全 6 回投与 [a] N = 1267 n (%)	合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)
全有害事象		479 (91.9)	600 (73.2)	910 (71.8)	1389 (77.7)	77 (98.7)
重症度別	軽度	274 (52.6)	326 (39.8)	462 (36.5)	736 (41.2)	44 (56.4)
	中等度	161 (30.9)	218 (26.6)	355 (28.0)	516 (28.9)	17 (21.8)
	高度	42 (8.1)	56 (6.8)	93 (7.3)	135 (7.6)	14 (17.9)
	生命を脅かすもの [b]	2 (0.4)	0	0	2 (0.1)	0
	不明	0	0	0	0	2 (2.6)
高度の有害事象（PT）						
Anaemia	貧血	14 (2.7)	4 (0.5)	5 (0.4)	19 (1.1)	0
Splenomegaly	脾腫	13 (2.5)	12 (1.5)	12 (0.9)	25 (1.4)	11 (14.1)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0
Strabismus	斜視	0	0	0	0	0
Vomiting	嘔吐	5 (1.0)	0	0	5 (0.3)	0
Diarrhoea	下痢	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0
Abdominal pain	腹痛	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0
Nausea	悪心	0	0	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	0	2 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.2)	0
Pyrexia	発熱	3 (0.6)	25 (3.0)	50 (3.9)	53 (3.0)	1 (1.3)

		Arm/Lmf				
		4 回投与 N = 521 n (%)	6 回投与 N = 820 n (%)	全 6 回投与 [a] N = 1267 n (%)	合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)
Chills	悪寒	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0
Face oedema	顔面浮腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Hepatomegaly	肝腫大	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)	4 (0.2)	7 (9.0)
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	0	6 (0.7)	9 (0.7)	9 (0.5)	0
Pneumonia	肺炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Ear infection	耳感染	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Hepatitis viral	ウイルス性肝炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Infection	感染	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Liver abscess	肝膿瘍	0	0	0	0	1 (1.3)
Typhoid fever	腸チフス熱	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Anorexia	食欲不振	3 (0.6)	0	0	3 (0.2)	0
Headache	頭痛	2 (0.4)	0	1 (0.1)	3 (0.2)	0
Convulsion	痙攣	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Sleep disorder	睡眠障害	1 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0
Haematuria	血尿	0	0	0	0	0
Glomerulonephritis acute	急性糸球体腎炎	0	0	0	0	0
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	0	0
Cough	咳嗽	0	2 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.3)	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0
Haemorrhage	出血	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0
生命を脅かす有害事象（PT）						
Anaemia	貧血	2 (0.4)	0	0	2 (0.1)	0

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-2，Table 5.2-6
a) 6 回投与群と分散錠 6 回投与群の合計
b) 6 回投与法の 3 試験（A025，A026，A028 試験）では，重篤性の判定基準の一つである「生命を脅かすもの」を加えた 4 段階で重症度を評価した。

2.1.1.3.2 A2417 試験

重症度別の有害事象発現被験者数及び発現率，及び高度の有害事象の PT 別発現被験者数及び発現率をTable 2-9に示す。

高度の有害事象は MAS 群でみられた急性呼吸窮迫症候群（1 名）のみで，Arm/Lmf 群及びアトバコン／プログアニル群で発現した有害事象はすべて軽度又は中等度であった。

Table 2-9 重症度別の有害事象発現被験者数及び発現率，及び高度の有害事象の PT 別発現被験者数及び発現率（A2417 試験，SAF）

		Arm/Lmf N = 159 n (%)	アトバコン／プログアニル N = 53 n (%)	MAS N = 53 n (%)
全有害事象		46 (28.9)	25 (47.2)	36 (67.9)
重症度別	軽度	40 (25.2)	22 (41.5)	31 (58.5)
	中等度	6 (3.8)	3 (5.7)	4 (7.5)
	高度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)
高度の有害事象（PT）				
Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)

Source: 5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 10.1-1，Post-text table 10.1-2

2.1.1.4 用法，投与期間，又はその他の因子との関係

2.1.1.4.1 配合錠と単剤との比較

AB/MO2 試験及び A023 試験で，配合錠である Arm/Lmf 20/120 mg 錠と Arm 又は Lmf の各単剤を 4 回投与したときの安全性を，治験薬投与後に発現した有害事象を比較して評価した。

AB/MO2 試験

13 歳以上の熱帯熱マラリア患者を対象に，Arm/Lmf 20/120 mg 錠（臨床試験製剤）（53 名），Arm 20 mg 錠（52 名），又は Lmf 120 mg 錠（52 名）を 4 回投与法で投与した結果，Arm/Lmf 群及び Arm 群に有害事象の発現はなく，Lmf 群の 1 名に下痢及びメレナが発現した（5.3.5.1-7-AB/MO2 試験-Exhibit 6.1.-1，Listing 10）。

A023 試験

13 歳以上の熱帯熱マラリア患者を対象に，本剤（52 名），Lmf 120 mg 錠（51 名）又は Lmf 100 mg カプセル（50 名）を 4 回投与法で投与した結果，有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 13.5%（7/52 名），Lmf 錠群で 17.6%（9/51 名），Lmf カプセル群で 18.0%（9/50 名）であり，投与群間で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，その他の有害事象はすべて 1 名での発現であった。Arm/Lmf 群で発現した有害事象の内容は，Lmf 錠群及び Lmf カプセル群と大きな違いはなかった。有害事象の重症度は，Arm/Lmf 群及び Lmf 錠群はすべて軽度であり，Lmf カプセル群は軽度又は中等度であった（5.3.5.1-17-A023 試験-Table 9.1-3）。

2.1.1.4.2 用法別の検討

A025 試験で，4 回投与法と 2 種類の 6 回投与法の安全性を，治験薬投与後に発現した有害事象を比較して評価した。

2 歳以上の熱帯熱マラリア患者を対象に，本剤を 4 回投与法，6 回投与法（60h），又は 6 回投与法（96h）で投与した結果，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。

最も多く発現した事象はいずれの投与群でも頭痛で，発現率は 4 回投与群で 35.8%，6 回(60h)投与群で 24.6%，6 回(96h)投与群で 30.6%であり，投与群間で発現率に大きな違いはなかった。

6 回(60h)投与群で，頭痛に次いで多かった事象（発現率 10%以上）は浮動性めまい，食欲不振，寄生虫感染，無力症，筋肉痛であり，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，いずれも 4 回投与法の各 1 名に発現した（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 1 名，臨床検査異常及び熱帯熱マラリア原虫感染 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（2.1.2 項，2.1.3 項）。

2.1.1.4.3 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 試験で本剤を 96 時間（Day 1～4）にわたり 6 回投与した群以外は，ほとんどの被験者は Day 1～3 に投与されていた。

13 歳以上

発現時期別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-10に示す。

6 回投与群で有害事象発現率が最も高かった発現時期は Day 1～3 であった。Day 4 以降の発現率は Day 1～3 に比べて低下した。

6 回投与群では，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していくか，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 2-10 発現時期別の有害事象発現被験者数及び発現率（併合データ，13 歳以上，SAF）

	Arm/Lmf			
	4 回投与 N = 1098 n/N' (%)	6 回投与 N = 712 n/N' (%)	合計 N = 1810 n/N' (%)	MAS N = 352 n/N' (%)
Day 1～3	886/1098 (80.7)	556/712 (78.1)	1442/1810 (79.7)	321/352 (91.2)
Day 4～8	228/1083 (21.1)	214/704 (30.4)	442/1787 (24.7)	177/348 (50.9)
Day 9～15	143/1024 (14.0)	105/665 (15.8)	248/1689 (14.7)	65/338 (19.2)
Day 16～29	270/989 (27.3)	147/645 (22.8)	417/1634 (25.5)	89/325 (27.4)
Day ≥ 30	112/293 (38.2)	53/257 (20.6)	165/550 (30.0)	117/258 (45.3)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-9
N'：各期間中に試験継続中の被験者数
発現日不明の有害事象は集計対象外とした。
同一被験者が，同一の治験薬が投与されている同一期間中に同一の有害事象を複数回発現した場合，該当する期間で 1 名として集計した。

12 歳以下

発現時期別の有害事象発現被験者数及び発現率をTable 2-11に示す。

6 回投与群で有害事象発現率が最も高かった発現時期は Day 1～3 であった。Day 4 以降の発現率は Day 1～3 に比べて低下した。

6 回投与群では，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していくか，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 5.2-10）。

Table 2-11 発現時期別の有害事象発現被験者数及び発現率（併合データ，12 歳以下，SAF）

	Arm/Lmf				
	4 回投与 N = 521 n/N' (%)	6 回投与 N = 820 n/N' (%)	全 6 回投与 a) N = 1267 n/N' (%)	合計 N = 1788 n/N' (%)	MAS N = 78 n/N' (%)
Day 1～3	458/521 (87.9)	381/820 (46.5)	565/1267 (44.6)	1023/1788 (57.2)	76/78 (97.4)
Day 4～8	134/500 (26.8)	276/810 (34.1)	378/1249 (30.3)	512/1749 (29.3)	33/76 (43.4)
Day 9～15	106/473 (22.4)	141/792 (17.8)	218/1219 (17.9)	324/1692 (19.1)	9/72 (12.5)
Day 16～29	122/395 (30.9)	220/788 (27.9)	336/1213 (27.7)	458/1608 (28.5)	9/72 (12.5)
Day ≥ 30	42/120 (35.0)	151/470 (32.1)	292/877 (33.3)	334/997 (33.5)	21/58 (36.2)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-10
N'：各期間中に試験継続中の被験者数
発現日不明の有害事象は集計対象外とした。
同一被験者が，同一の治験薬が投与されている同一期間中に同一の有害事象を複数回発現した場合，該当する期間で 1 名として集計した。
a) 6 回投与群と分散錠 6 回投与群の合計

2.1.2 死亡

本項では，観察研究（A2407 試験）を除くすべての試験で，Arm/Lmf が投与された被験者に報告された死亡の結果を示す。

2.1.2.1 併合データ

13 歳以上

6 回投与群で死亡の報告はなく，4 回投与群で 3 名の死亡が報告された。なお，Chloroquine 群で 1 名の死亡が報告された。死亡例の一覧をTable 2-12に示す。

4 回投与群の死因は，銃創が 2 名，労働災害が 1 名であった。Chloroquine 群の 1 名は，脳マラリア合併後に心肺停止（死亡）した。治験担当医師によって死亡と治験薬との関連はすべて否定された。

Table 2-12 死亡例の一覧（併合データ，13 歳以上，SAF）

試験番号	投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	主たる死因（PT）		最終投与日 (Day)[a)]	死亡日 (Day)[a)]	治験薬との関連
Arm/Lmf								
A008	4 回投与	THA/0002/00544	20/M/NC	Gun shot wound	銃創	3	9	否定できる
A025	4 回投与	THA/0003/00197	37/M/NC	Gun shot wound	銃創	3	15	否定できる
A025	4 回投与	THA/0003/00420	36/M/NC	Accident at work	労働災害	3	20	否定できる
対照薬								
A007	Chloroquine	IND/0002/00186	40/M/NC	Cardio-respiratory arrest	心肺停止	3	6	否定できる

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Listing 5.2-1
被験者番号：THA = タイ，IND = インド
性別：M = 男性
人種：NC = 不明
a) 投与開始日を Day 1 とした。

12 歳以下

6 回投与群及び分散錠 6 回投与群で各 2 名，計 4 名の死亡が報告され，4 回投与群で死亡の報告はなかった。なお，対照薬群で死亡の報告はなかった。死亡例の一覧をTable 2-13に示す。

6 回投与群の死因は，胃腸炎及び熱帯熱マラリア原虫感染（各 1 名）であり，分散錠 6 回投与群の死因は，出血及び感染（各 1 名）であった。治験担当医師によって死亡と治験薬との関連はすべて否定された。死亡した 4 名の概要を以下に示す。

- 胃腸炎：6 回投与群，A2403 試験，被験者 NGA/0002/00204

Day 2 から Day 3 に中等度の下痢を発現し，経口補水療法が実施された。治験担当医師は，下痢と治験薬との関連を否定しなかった。本被験者は，本剤 6 回投与を完了し，Day 7 には治癒が確認された。Day 9 に高度の胃腸炎を発現し，同日自宅で死亡した。

- 熱帯熱マラリア原虫感染：6 回投与群，B2303 試験，被験者 TZA/0301/00203

治験薬投与後 24 時間以内にマラリア原虫の消失が確認され，Day 14 まで感染はなかった。Day 29 に高度の熱帯熱マラリアが重篤な有害事象として報告され，Day 31 に死亡した。PCR 検査を実施しておらず，再燃か，新規感染かは不明である。

- 出血：分散錠 6 回投与群，B2303 試験，被験者 BEN/0801/00047

試験登録時より，ヘモグロビン，ヘマトクリット，及び網状赤血球数の低値が認められた。Day 4 にヘモグロビン，ヘマトクリット，及び赤血球数の低下が認められ，鉄及び葉酸の配合剤の投与を受けた。Day 5 に伝統療法の施術者によるスカリフィケーションを受け，Day 6 に貧血のため入院し，Day 7 に出血により死亡した。

- 感染：分散錠 6 回投与群，B2303 試験，被験者 MLI/0601/00203

Day 2 に嘔吐のため治験薬の投与を中止した。その時点で，マラリア原虫は消失していた。その後，発熱及び脱水を伴う高度の感染（詳細は不明）が発現し，キニーネ，paracetamol，メトクロプラミド，及びアモキシシリンが投与された。Day 3 に症状が悪化し，死亡した。

Table 2-13　　死亡例の一覧（併合データ，12 歳以下，SAF）

試験番号	投与群	被験者番号	年齢/性別/人種	主たる死因（PT）		最終投与日 (Day) [a)]	死亡日 (Day) [a)]	治験薬との関連
Arm/Lmf								
A2403	6 回投与	NGA/0002/00204	4 歳/F/Black	Gastroenteritis	胃腸炎	4	9	否定できる
B2303	6 回投与	TZA/0301/00203	5 ヵ月/M/Black	*Plasmodium falciparum* infection	熱帯熱マラリア原虫感染	4	31	否定できる
B2303	分散錠 6 回投与	BEN/0801/00047	2 歳/M/Black	Haemorrhage	出血	4	7	否定できる
B2303	分散錠 6 回投与	MLI/0601/00203	4 ヵ月/M/Black	Infection	感染	2	3	否定できる

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Listing 5.2-2
被験者番号：BEN = ベナン，MLI = マリ，NGA = ナイジェリア，TZA = タンザニア
性別：F = 女性，M = 男性
a) 投与開始日を Day 1 とした。

2.1.2.2　A2417 試験

A2417 試験では，死亡の報告はなかった。

2.1.2.3　健康成人被験者を対象とした試験

A1101 試験（日本人健康被験者）及び A2101 試験（外国人健康被験者）では，死亡の報告はなかった。

2.1.2.4　その他の臨床試験

BR01 及び BD01 試験では，死亡の報告はなかった。A030 試験では，試験総括報告書に死亡に関する記載がないため，死亡の報告なしと判断した。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

本項では，観察研究（A2407 試験）を除くすべての試験で，Arm/Lmf が投与された被験者に報告された重篤な有害事象の結果を示す。

2.1.3.1 併合データ

13 歳以上

重篤な有害事象一覧をTable 2-14に示す。

重篤な有害事象発現率は，6 回投与群で 1.3%（9/712 名，22 件），4 回投与群で 0.5%（6/1098 名，7 件）であった。Arm/Lmf を投与した被験者で 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）であった。その他の事象はいずれも 1 名での発現であった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-1，Table 5.2-13）。

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 件で，その内訳は肝機能検査異常，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 件で，腹痛及び心電図異常 T 波であった。

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。処置に関するデータはいずれの被験者でも収集されていない。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，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 2-14 重篤な有害事象の一覧（併合データ，13 歳以上，SAF）

試験	群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象 (PT) [a]	発現日 (Day) [b]	持続期間 (Day) [b]	重症度 [c]	治験薬との関連 [d]	処置 [e]
Arm/Lmf									
A014	4 回投与	FRA/0002/00086	35/M/Bl	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
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

試験	群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象 (PT) [a]	発現日 (Day) [b]	持続期間 (Day) [b]	重症度 [c]	治験薬との関連 [d]	処置 [e]
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
対照薬									
A026	MAS	THA/0001/00160	27/M/NC	蕁麻疹	2	3	軽度	Susp	NA
				蕁麻疹	2	3	軽度	Susp	NA
A007	Chloroquine	IND/0002/00186	40/M/NC	頻呼吸	6	1	高度	Not susp	NA
A014	Halofantrine	FRA/0003/00041	44/M/Ca	肺障害	4	10	高度	Not susp	NA
	Halofantrine	FRA/0003/00076	26/F/Bl	心電図 QT 延長	2	1	高度	Susp	NA

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) PT 名が各試験総括報告書と異なる事象もある。
b) 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。
c) Life = 生命を脅かすもの
d) Not susp = 関連を否定できる，Susp = 関連を否定できない
e) 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

重篤な有害事象一覧をTable 2-15に示す。

重篤な有害事象発現率は，6 回投与群で 1.2%（10/820 名，16 件），分散錠 6 回投与群で 1.6%（7/447 名，14 件），4 回投与群で 1.3%（7/521 名，7 件）であった。Arm/Lmf を投与した被験者で 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）であった。その他の事象はいずれも 1 名での発現であった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-2，Table 5.2-14）。

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との関連は否定された（2.1.2 項）。その他，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。蕁麻疹の 1 件は，治験薬の投与を中止し，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。治験薬との関連が不明と判断された事象はなかった。また，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（2.1.2 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，残りの事象はいずれも消失した。熱帯熱マラリア原虫感染の 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 件は最終観察時に継続中であったが，それ以外はいずれも消失した。処置に関するデータはいずれの事象でも収集されていない。治験薬との関連を否定できないと判断された事象は，貧血の 2 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 2-15　重篤な有害事象の一覧（併合データ，12 歳以下，SAF）

試験	群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象 (PT) [a]	発現日 (Day) [b]	持続期間 (Day) [b]	重症度 [c]	治験薬との関連 [d]	処置 [e]
Arm/Lmf									
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/Bl	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/Bl	ウイルス性肝炎	2	-	高度	Not susp	3,5
		KEN/0001/00222	4/F/Bl	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/Bl	胃腸炎	9	1	高度	Not susp	0
B2303	6 回投与	BEN/0801/00051	4/F/Bl	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/Bl	気管支炎	22	8	高度	Not susp	3,5

試験	群	被験者番号	年齢/性別/人種	事象 (PT) [a)]	発現日 (Day) [b)]	持続期間 (Day) [b)]	重症度 [c)]	治験薬との関連 [d)]	処置 [e)]
		KEN/0102/00011	1/M/Bl	熱帯熱マラリア原虫感染	27	8	高度	Not susp	3,5
		KEN/0102/00022	2/M/Bl	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/Bl	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/Bl	熱帯熱マラリア原虫感染	29	3	高度	Not susp	5
B2303	分散錠 6回投与	BEN/0801/00047	2/M/Bl	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/Bl	下気道感染	2	3	高度	Not susp	2,3,5
		KEN/0101/00106	0/M/Bl	鉄欠乏性貧血	2	28	高度	Not susp	2,3,5
				熱帯熱マラリア原虫感染	2	2	高度	Not susp	2,5
		KEN/0102/00009	0/M/Bl	貧血	1	29	高度	Not susp	2,3,5
				熱帯熱マラリア原虫感染	1	8	高度	Not susp	2,3,5
		KEN/0102/00026	1/F/Bl	脱水	43	-	中等度	Not susp	5
				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/Bl	痙攣	29	2	高度	Not susp	3,5
				発熱	29	2	軽度	Not susp	3
		MLI/0601/00203	0/M/Bl	感染	2	2	高度	Not susp	0
対照薬									
A010	SP	GMB/0001/00005	2/M/NC	急性糸球体腎炎	3	13	高度	Not susp	NA
		GMB/0001/00139	3/M/NC	筋緊張低下	1	2	軽度	Not susp	NA
				嗜眠	1	2	軽度	Not susp	NA
		GMB/0001/00147	2/M/NC	発熱	3	2	高度	Not susp	NA
A011	Chloroquine	TZA/0001/00005	1/M/NC	嘔吐	1	4	中等度	Not susp	NA
		TZA/0001/00029	1/M/NC	肺炎	16	18	中等度	Not susp	NA

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：Bl = Black，NC = 不明
a) PT 名が各試験総括報告書と異なる事象もある。
b) 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。
c) Life = 生命を脅かすもの
d) Not susp = 関連を否定できる，Susp = 関連を否定できない
e) 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）

2.1.3.2 A2417 試験

重篤な有害事象は MAS 群（N = 53）の 1 名に急性呼吸窮迫症候群が発現したが，Arm/Lmf 群及びプログアニル／アトバコン群での発現はなかった（5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 10.2-3, Post-text listing 10.2-2）。

2.1.3.3 健康成人被験者を対象とした試験

A1101 試験（日本人健康被験者）及び A2101 試験（外国人健康被験者）では，重篤な有害事象の報告はなかった。

2.1.3.4 その他の臨床試験

BR01 及び BD01 試験では，重篤な有害事象の報告はなかった。A030 試験では，試験総括報告書に重篤な有害事象に関する記載がないため，重篤な有害事象の報告なしと判断した。

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 投与中止に至った有害事象

本項では，併合データ，A2417 試験，及び A1101 試験で，Arm/Lmf を投与され，有害事象に対する処置が「治験薬の投与中止」であると症例報告書から特定可能な被験者の結果を示す。

2.1.4.1.1 併合データ

併合解析の対象となった試験には「有害事象に対する処置」の情報を症例報告書で収集していない試験も含まれているため，「治験薬の投与中止に至った有害事象」を発現した被験者数は，「被験者の内訳」で試験中止の理由が「有害事象」の被験者数と異なっている。

13 歳以上

治験薬の投与中止に至った有害事象は，6 回投与群及び 4 回投与群のいずれにもみられなかった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-15）。

なお，被験者の内訳（Table 1-20）では，6 回投与群の 1 名が有害事象を理由とした試験中止として集計された。本被験者（A2401 試験）は，本剤の初回投与後に軽度の腹痛及び下痢を発現し，試験を中止した。これらの事象は，治験薬投与中止以外，処置を要することなく消失した。

12 歳以下

治験薬の投与中止に至った有害事象被験者数及び発現率をTable 2-16に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，6 回投与群で 1.5%（12/820 名，12 件），分散錠 6 回投与群で 2.0%（9/447 名，11 件）であった。4 回投与群での発現はなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうち 2 名以上に発現したものは，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 回投与群で発現した治験薬投与中止に至った有害事象 12 件及び分散錠 6 回投与群で発現した 11 件は，いずれも最終観察時点までに消失した（5.3.5.3-1-Appendix-Listing 5.2-6）。

Table 2-16 治験薬の投与中止に至った有害事象被験者数及び発現率（併合データ，12歳以下，SAF）

SOC PT		Arm/Lmf 6回投与 N = 820 n (%)	 分散錠 6回投与 N = 447 n (%)	 全6回投与 a) N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)
Any primary system organ class	合計	12 (1.5)	9 (2.0)	21 (1.7)	21 (1.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.1)
Anaemia	貧血	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	11 (1.3)	6 (1.3)	17 (1.3)	17 (1.0)
Vomiting	嘔吐	11 (1.3)	6 (1.3)	17 (1.3)	17 (1.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0	3 (0.7)	3 (0.2)	3 (0.2)
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Urticaria	蕁麻疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-16
同一被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。
a) 6 回投与群と分散錠 6 回投与群の合計

2.1.4.1.2 A2417 試験

A2417 試験で，治験薬投与中止に至った有害事象の発現はなかった（5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 10.2-4，Post-text listing 10.2-3）。

2.1.4.1.3 健康成人被験者を対象とした試験

A1101 試験（日本人健康被験者）では，治験薬投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本剤の有効成分である Lmf は QT 延長が認められている抗マラリア薬の halfantorine と類似の構造を有しており，Arm は非臨床試験で QT 間隔の延長が認められている（2.4-3.3 項）。心再分極（QT 間隔）に対する影響を検討した 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ている（4.2.1 項）。また，臨床試験の併合データの心電図の結果，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）を示した被験者が認められた（4.2.2 項）。そのため，本項では「QT 延長」について，併合データで用法，剤型を問わず Arm/Lmf が投与された被験者及び A2417 試験を評価した。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／QT 延長」（SMQ）を評価した。なお，A2412 試験（併合解析に含めた試験），及び A2417 試験では，実施計画書で心電図の測定を規定していなかった。

2.1.5.1 併合データ

13 歳以上

「QT 延長」に関連する有害事象一覧をTable 2-17に示す。

「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（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-17）。

6 回投与群の 2 名（被験者番号 DEU/0012/00018，FRA/0042/00007）はいずれも中等度の心電図 QT 延長で，発現日はそれぞれ Day 1，Day 3 であった。いずれも処置はされず，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。事象を発現した日の QTcF 間隔は，いずれの被験者も正常範囲（男性 430 ms 以下，女性 450 ms 以下）であった。Day 1 に事象を発現した 1 名（被験者番号 DEU/0012/00018）では，Day 2 以降に QTcF 間隔の延長（430 ms 超）がみられ，Day 2，Day 3，Day 7 ではベースラインに比べて 30 ms 超の延長がみられた。Day 3 に事象を発現した 1 名（被験者番号 FRA/0042/00007）では，発現日の QTcF 間隔にベースラインと比べて 30 ms 超の延長はみられなかった。

4 回投与群の 1 名（被験者番号 FRA/0001/00011）は高度の血管迷走神経性失神で，Day 2 に発現し，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）であった。

なお，6 回投与群の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）みられたが，本被験者に心電図 QT 延長の有害事象の発現はなかった（4.2.2 項）。

Table 2-17 QT 延長に関連する有害事象一覧（併合データ，13 歳以上，SAF）

試験	被験者番号	年齢/性別/人種	重篤性	有害事象（PT）	発現日 (Day)	消失日 (Day) [a]	重症度	治験薬との関連 [b]	処置 [c]	Pulse (bpm) (Day)	QTcB (ms) (Day)	QTcF (ms) (Day)
4 回投与群												
A014	FRA/0001/00011	33/M/Ca	No	血管迷走神経性失神	2	2	高度	Not Susp	NA	80 (1) 88 (2) 76 (3) 57 (4) 60 (8) 64 (29)	290 (1) 290 (2) 290 (2) 290 (3) 300 (4) 280 (4) 280 (8) 280 (9) 280 (29)	—
6 回投与群												
A2401	DEU/0012/00018	46/M/Ca	No	心電図 QT 延長	1	—	中等度	Susp	0	104 (-1) 85 (1) 60 (2) 50 (3) 64 (7) 64 (28)	444 (-1) 428 (1) 462* (2) 469* (3) 446 (7) 447 (28)	406 (-1) 411 (1) 454* (2) 457* (3) 447* (7) 441 (28)

試験	被験者番号	年齢/性別/人種	重篤性	有害事象（PT）	発現日 (Day)	消失日 (Day) [a]	重症度	治験薬との関連 [b]	処置 [c]	Pulse (bpm) (Day)	QTcB (ms) (Day)	QTcF (ms) (Day)
A2401	FRA/0042/00007	58/F/Bl	No	心電図 QT 延長	3	—	中等度	Susp	0	80 (1) 76 (2) 73 (3) 86 (6) 72 (13)	433 (1) 409 (2) 450 (3)	415 (1) 392 (2) 436 (3)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Listing 5.2-9
被験者番号：DEU = ドイツ，FRA = フランス
性別：F = 女性，M = 男性
人種：Bl = Black，Ca = Caucasian
投与開始日を Day 1 とした。
a) 消失日の「－」は有害事象が継続中であることを示す。
b) 治験薬との関連：Not susp = 関連を否定できる，Susp = 関連を否定できない
c) 処置：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）
* ：ベースラインに比べて 30 ms 超延長

12 歳以下

「QT 延長」に関する有害事象一覧をTable 2-18に示す。

「QT 延長」に関する有害事象の発現率は，6 回投与群で 0.1%（1/820 名）で，4 回投与群及び分散錠 6 回投与群での発現はなかった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-18）。

6 回投与群の 1 名でみられた心電図 QT 延長の重症度は軽度であった。事象は Day 4 に発現し，処置をすることなく Day 15 に消失した。事象を発現した日の QTcF 間隔は正常範囲内であったが，ベースラインに比べて 30 ms 超の延長がみられた。

Table 2-18　QT 延長に関連する有害事象一覧（併合データ，12 歳以下，SAF）

試験	被験者番号	年齢/性別/人種	重篤性	有害事象（PT）	発現日 (Day)	消失日 (Day)	重症度	治験薬との関連 [a]	処置 [b]	Pulse (bpm) (Day)	QTcB (ms) (Day)	QTcF (ms) (Day)
6 回投与群												
B2303	KEN/0103/00024	0/M/Bl	No	心電図 QT 延長	4	15	軽度	Not Susp	0	100 (1) 116 (2) 100 (2) 132 (3) 130 (3) 116 (4) 112 (5) 100 (10) 80 (15) 118 (29) 112 (43)	434 (1) 485* (4) 450 (15)	382 (1) 423* (4) 399 (15)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Listing 5.2-10
被験者番号：KEN = ケニア
性別：M = 男性
人種：Bl = Black
投与開始日を Day 1 とした。
a) 治験薬との関連：Not susp = 関連を否定できる，Susp = 関連を否定できない
b) 処置：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）
* ：ベースラインに比べて 30 ms 超延長

2.1.5.2 A2417 試験

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

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡及び重篤な有害事象の叙述は，すべて各試験総括報告書に示した。なお，6 回投与群及び分散錠 6 回投与群で報告された死亡の叙述（概要）は2.1.2 項に示した。

3 臨床検査値の評価

本項では，併合データ及び A2417 試験の結果を示す。

3.1 併合データ

DAIDS 分類の Grade（Table 1-9）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 以上に悪化した場合を「臨床的に注目すべき異常値」として評価した。

3.1.1 血液学的検査

13 歳以上

6 回投与群での DAIDS 分類の Grade に基づく血液学的検査項目のシフトテーブルをTable 3-1に示す。

好中球数及び白血球数に「臨床的に注目すべき異常値」がみられた被験者はいなかった。血小板数では，ベースライン時に Grade 2 以下又は欠測であった 587 名のうち，1 名が Grade 3 に悪化したものの，最終観察時には Grade 2 以下に回復した。ヘモグロビンでは，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，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。ベースライン後に Grade 3 以上に悪化した被験者の多く（40 名中 30 名）が最終観察時には Grade 2 以下に回復した。

Table 3-1 DAIDS 分類の Grade に基づく血液学的検査項目のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）：6 回投与群（併合データ，13 歳以上，SAF）

			ベースライン後の最悪値：n				
検査項目	ベースライン	合計	Grade 2 以下又は欠測	Grade 3	最終観察時の転帰	Grade 4	最終観察時の転帰
好中球数	Grade 2 以下又は欠測	544	544	0	—	0	—
	Grade 3	2	2	0	—	0	—
	Grade 4	1	1	0	—	0	—
血小板数	Grade 2 以下又は欠測	587	586	1	回復：1	0	—
	Grade 3	56	55	1	回復：1	0	—
	Grade 4	15	10	4	回復：4	1	回復：1
ヘモグロビン	Grade 2 以下又は欠測	421	385	35	回復：28 継続中：7	1	継続中：1
	Grade 3	32	8	20	回復：14 継続中：6	4	回復：2 継続中：2
	Grade 4	9	2	0	—	7	回復：5 継続中：2
白血球数	Grade 2 以下又は欠測	710	710	0	—	0	—

検査項目	ベースライン	合計	ベースライン後の最悪値：n				
			Grade 2 以下又は欠測	Grade 3	最終観察時の転帰	Grade 4	最終観察時の転帰
	Grade 3	1	1	0	—	0	—

Source：5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.3-37，Table 5.3-39
最終観察時の転帰：最終観察時に Grade 2 以下の場合に回復，Grade 3 又は 4 の場合に継続中
ベースライン及びベースライン後の測定値が得られた被験者のみを対象に集計

12 歳以下

6 回投与群での DAIDS 分類の Grade に基づく血液学的検査項目のシフトテーブルをTable 3-2に示す。

好中球数及び血小板数では，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，Grade3 以上に悪化した被験者がわずか（それぞれ 33 名，25 名）にみられたものの，その約半数（それぞれ 15 名，11 名）は最終観察時にはいずれも Grade 2 以下に回復した。ヘモグロビンでは，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，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。ベースライン後に Grade 3 以上に悪化した被験者の多く（218 名中 167 名）が最終観察時には Grade 2 以下に回復した。白血球数では，ベースライン時に Grade 2 以下又は欠測であった 820 名のうち，2 名が Grade 4 に悪化したものの，最終観察時にはいずれも Grade 2 以下に回復した。

Table 3-2　DAIDS 分類の Grade に基づく血液学的検査項目のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）：6 回投与群（併合データ，12 歳以下，SAF）

検査項目	ベースライン	合計	ベースライン後の最悪値：n				
			Grade 2 以下又は欠測	Grade 3	最終観察時の転帰	Grade 4	最終観察時の転帰
好中球数	Grade 2 以下又は欠測	786	753	20	回復：8 継続中：12	13	回復：7 継続中：6
	Grade 3	5	5	0	—	0	—
	Grade 4	3	2	0	—	1	回復：1 継続中：0
血小板数	Grade 2 以下又は欠測	789	764	17	回復：7 継続中：10	8	回復：4 継続中：4
	Grade 3	27	26	1	回復：1 継続中：0	0	—
	Grade 4	4	4	0	—	0	—
ヘモグロビン	Grade 2 以下又は欠測	435	271	155	回復：126 継続中：29	9	回復：6 継続中：3
	Grade 3	248	39	155	回復：115 継続中：40	54	回復：35 継続中：19
	Grade 4	84	13	15	回復：12 継続中：3	56	回復：37 継続中：19

検査項目	ベースライン	合計	ベースライン後の最悪値：n				
			Grade 2 以下又は欠測	Grade 3	最終観察時の転帰	Grade 4	最終観察時の転帰
白血球数	Grade 2 以下又は欠測	820	818	0	―	2	回復：2 継続中：0

Source：5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.3-38，Table 5.3-40
最終観察時の転帰：最終観察時に Grade 2 以下の場合に回復，Grade 3 又は 4 の場合に継続中
ベースライン及びベースライン後の測定値が得られた被験者のみを対象に集計

3.1.2 血液生化学的検査

肝機能検査として ALT，AST，及び T-Bil を，腎機能検査として CCr を評価した。

（1）肝機能検査

肝機能検査値では，DAIDS 分類の評価に加え，ベースライン後に「ALT 又は AST が 3 × ULN 以上，かつ T-Bil が 2 × ULN 以上に増加」した被験者を評価した。

13 歳以上

6 回投与群での DAIDS 分類の Grade に基づく肝機能検査項目のシフトテーブルをTable 3-3に示す。

AST に「臨床的に注目すべき異常値」がみられた被験者はいなかった。ALT 及び T-Bil では，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 402 名，379 名）のうち，少数（それぞれ 3 名，1 名）で検査値が Grade 3 に悪化したものの，最終観察時には 1 名（T-Bil）以外はいずれも Grade 2 以下に回復した。

Table 3-3 DAIDS 分類の Grade に基づく肝機能検査項目のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）：6 回投与群（併合データ，13 歳以上，SAF）

検査項目	ベースライン	合計	ベースライン後の最悪値：n				
			Grade 2 以下又は欠測	Grade 3	最終観察時の転帰	Grade 4	最終観察時の転帰
ALT	Grade 2 以下又は欠測	402	399	3	回復：3	0	―
	Grade 3	6	5	1	回復：1	0	―
AST	Grade 2 以下又は欠測	239	239	0	―	0	―
	Grade 3	6	5	1	回復：1	0	―
	Grade 4	1	1	0	―	0	―
T-Bil	Grade 2 以下又は欠測	379	378	1	継続中：1	0	―
	Grade 3	17	15	2	回復：2	0	―
	Grade 4	7	3	3	回復：3	1	継続中：1

Source：5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.3-37，Table 5.3-39
最終観察時の転帰：最終観察時に Grade 2 以下の場合に回復，Grade 3 又は 4 以上の場合に継続中
ベースライン及びベースライン後の測定値が得られた被験者のみを対象に集計

ベースライン後に「ALT 又は AST が 3 × ULN 以上，かつ T-Bil が 2 × ULN 以上」の基準に該当する肝機能検査異常が認められた被験者は，6 回投与群で 3 名であった（5.3.5.3-1-Appendix-Listing 5.3-17）。いずれの被験者もこれらの肝機能検査異常は，ベースライン時から認められた（5.3.5.1-3-A028 試験-Listing 19，Listing 20）。

12 歳以下

6 回投与群の肝機能検査項目のシフトテーブルをTable 3-4に示す。

ALT，AST，及び T-Bil では，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 760 名，754 名，311 名）のうち，Grade 3 以上に悪化した被験者はわずか（それぞれ 6 名，8 名，2 名）であり，最終観察時にはほとんど（それぞれ 4 名，5 名，1 名）が回復した。

Table 3-4　DAIDS 分類の Grade に基づく肝機能検査項目のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）：6 回投与群（併合データ，12 歳以下，SAF）

			ベースライン後の最悪値：n				
検査項目	ベースライン	合計	Grade 2 以下又は欠測	Grade 3	最終観察時の転帰	Grade 4	最終観察時の転帰
ALT	Grade 2 以下又は欠測	760	754	5	回復：4 継続中：1	1	継続中：1
	Grade 3	3	2	1	回復：1	0	―
	Grade 4	4	1	1	回復：1	2	回復：1 継続中：1
AST	Grade 2 以下又は欠測	754	746	6	回復：5 継続中：1	2	継続中：2
	Grade 3	8	7	1	継続中：1	0	―
	Grade 4	4	2	0	―	2	回復：1 継続中：1
T-Bil	Grade 2 以下又は欠測	311	309	1	回復：1	1	継続中：1
	Grade 3	4	4	0	―	0	―

Source：5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.3-38，Table 5.3-40
最終観察時の転帰：最終観察時に Grade 2 以下の場合に回復，Grade 3 又は 4 の場合に継続中
ベースライン及びベースライン後の測定値が得られた被験者のみを対象に集計

ベースライン後に「ALT 又は AST が 3 × ULN 以上，かつ T-Bil が 2 × ULN 以上」の基準に該当する肝機能検査異常が認められた被験者は，6 回投与群で 1 名であった（5.3.5.3-1-Appendix-Listing 5.3-18）。この被験者の肝機能検査異常は，ベースライン時から認められた（5.3.5.2-2-A2403 試験-Listing 7.1-21）。

（2）腎機能検査

腎機能分類（Table 1-11）の重症度に基づき，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（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

6 回投与群（N = 407）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 は各 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 に腎機能障害がみられた被験者はわずか（7～10 名）で，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）で，Day 2～4，Day 5～12，及び Day 27～40 の評価期間に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

6 回投与群（N = 767）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 27～40 は各約 9 割，Day 41 以降では約 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 以降に腎機能障害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」へ悪化した被験者が多く（39～41 名），「正常」から「中等度」へ悪化した被験者はわずか（4～8 名）であった。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，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）であり，「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）。

3.2 A2417 試験

NCI CTC の Grade に基づき評価したヘモグロビン，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」（Grade 3 以上）を評価時点（Day 3，Day 7，Day 14，Day 28，Day 42）ごとに評価した。

ヘモグロビンでベースライン後に「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。Grade 3 以上に悪化した被験者のうち Arm/Lmf 群の 2 名及び MAS 群の 1 名は最終観察時点も継続していた。

白血球数でベースライン後に「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。

好中球数でベースライン後に「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。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。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（5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 10.3-3）。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

本項では，併合データ及び A2417 試験の結果を示す。

4.1.1 併合データ

13 歳以上

臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合をTable 4-1に示す。

6 回投与群では，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者は，いずれの項目も認められなかった。

Table 4-1 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合（併合データ，13 歳以上，SAF）

			Arm/Lmf		
		基準	4 回投与 N = 1098 n/M (%)	6 回投与 N = 712 n/M (%)	合計 N = 1810 n/M (%)
収縮期血圧	低値	< 80	19/1088 (1.7)	0/545	19/1633 (1.2)
(mmHg)	高値	> 180	1/1088 (0.1)	0/545	1/1633 (0.1)
拡張期血圧	低値	< 30	2/1088 (0.2)	0/545	2/1633 (0.1)
(mmHg)	高値	> 110	0/1088	0/545	0/1633
脈拍数	低値	< 40	0/1090	0/708	0/1798
(bpm)	高値	> 150	0/1090	0/708	0/1798

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-1
M = ベースライン後のデータがある被験者数
割合（%）はそれぞれの M を分母として算出した。

12 歳以下

臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合をTable 4-2に示す。

6 回投与群では，臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者はわずかであった。臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者の割合は，収縮期血圧の低値及び高値がそれぞれ 6.0%及び 11.1%，拡張期血圧の低値及び高値がそれぞれ 2.4%及び 3.8%，脈拍数の低値及び高値がそれぞれ 2.3%及び 0.7%であった。なお，6 回投与群では，徐脈，頻脈，高血圧，及び低血圧の有害事象の発現はなかった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-4）。

Table 4-2 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合（併合データ，12 歳以下，SAF）

			Arm/Lmf			
		基準	4 回投与 N = 521 n/M (%)	6 回投与 N = 820 n/M (%)	全 6 回投与 [a] N = 1267 n/M (%)	合計 N = 1788 n/M (%)
収縮期血圧 (mmHg)	低値	0 ヵ月以上 1 ヵ月以下 < 60 1 ヵ月超 2 歳以下 < 60 2 歳超 12 歳以下 < 70	0/133	30/503 (6.0)	53/948 (5.6)	53/1081 (4.9)
	高値	0 ヵ月以上 1 ヵ月以下 > 100 1 ヵ月超 2 歳以下 > 120 2 歳超 12 歳以下 > 150	0/133	56/503 (11.1)	113/948 (11.9)	113/1081 (10.5)
拡張期血圧 (mmHg)	低値	0 ヵ月以上 1 ヵ月以下 < 30 1 ヵ月超 2 歳以下 < 30 2 歳超 12 歳以下 < 30	0/133	12/503 (2.4)	18/948 (1.9)	18/1081 (1.7)
	高値	0 ヵ月以上 1 ヵ月以下 > 70 1 ヵ月超 2 歳以下 > 90 2 歳超 12 歳以下 > 100	0/133	19/503 (3.8)	40/948 (4.2)	40/1081 (3.7)
脈拍数 (bpm)	低値	0 ヵ月以上 1 ヵ月以下 < 80 1 ヵ月超 2 歳以下 < 80 2 歳超 12 歳以下 < 50	0/133	19/813 (2.3)	36/1258 (2.9)	36/1391 (2.6)
	高値	0 ヵ月以上 1 ヵ月以下 > 180 1 ヵ月超 2 歳以下 > 180 2 歳超 12 歳以下 > 160	0/133	6/813 (0.7)	20/1258 (1.6)	20/1391 (1.4)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-2
M = ベースライン後のデータがある被験者数
割合（%）はそれぞれの M を分母として算出した。
[a] 6 回投与群と分散錠 6 回投与群の合計

4.1.2 A2417 試験

臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合をTable 4-3に示す。

臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者は，いずれの投与群も認められなかった。

Table 4-3 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準に該当した被験者数とその割合（A2417 試験，SAF）

			Arm/Lmf	アトバコン/プログアニル	MAS
		基準	N = 159 n/M (%)	N = 53 n/M (%)	N = 53 n/M (%)
収縮期血圧	低値	< 80	0/159 (0.0)	0/53 (0.0)	0/53 (0.0)
(mmHg)	高値	> 180	0/159 (0.0)	0/53 (0.0)	0/53 (0.0)
拡張期血圧	低値	< 30	0/159 (0.0)	0/53 (0.0)	0/53 (0.0)
(mmHg)	高値	> 110	0/159 (0.0)	0/53 (0.0)	0/53 (0.0)
脈拍数	低値	< 40	0/159 (0.0)	0/53 (0.0)	0/53 (0.0)
(bpm)	高値	> 150	0/159 (0.0)	0/53 (0.0)	0/53 (0.0)

Source: 5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 10.4-2
M = ベースライン後のデータがある被験者数
割合（%）はそれぞれの M を分母として算出した。

4.2 心電図

本項では，心再分極（QT 間隔）に対する影響を評価した試験（A2101 試験），併合データ，及び日本人健康被験者（A1101 試験）での心電図の評価を示す。なお，A2412 試験（併合解析に含めた試験）及び A2417 試験では心電図を測定していない。

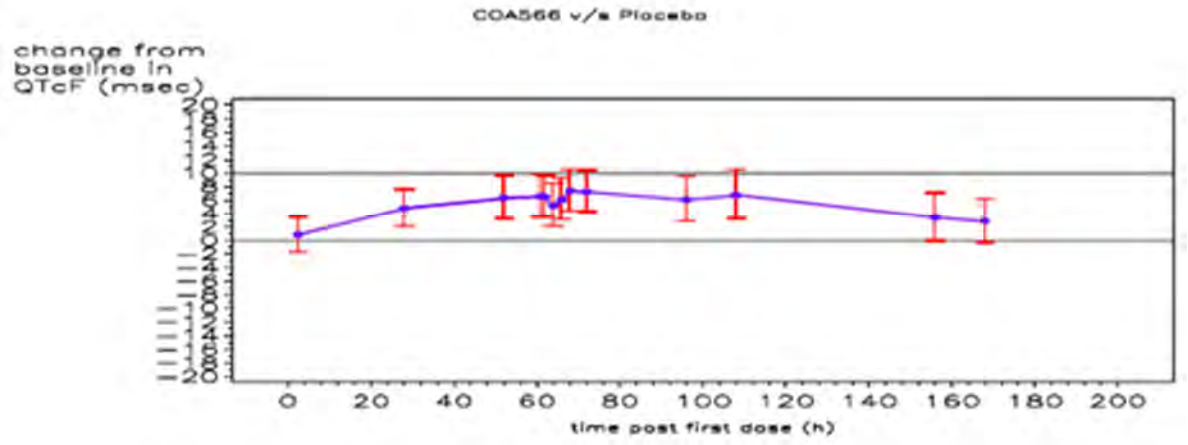
4.2.1 心再分極（QT 間隔）に対する影響（A2101 試験）

A2101 試験では，健康被験者 126 名（Arm/Lmf 群，プラセボ群，モキシフロキサシン群に対して各群 42 名）を対象に，本剤 6 回投与時の心再分極（QT 間隔）に対する影響をプラセボ投与時と比較し評価した。

Arm/Lmf 群の 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）は，初回投与後 68 時間の 7.45 ms が最大であった。QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の群間差の両側 90%信頼区間の上限値は，初回投与後 68，72，及び 108 時間でそれぞれ 10.48 ms，10.38 ms，及び 10.51 ms であった（Figure 4-1，5.3.4.1-1-A2101 試験-Table 14.2-2.1）。このことから，Arm/Lmf による QT 間隔の延長作用の可能性が確認された。

なお，QTcF 間隔がベースラインに比べて 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，いずれの投与群でもみられなかった（5.3.4.1-1-A2101 試験-Table 14.2-2.3）。

Figure 4-1 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）：両側 90%信頼区間の推移（A2101 試験，QTc 解析対象集団）



Source data: 5.3.4.1-1-A2101 試験-Post-text figure 14.2-2.1.

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

4.2.2 併合データ

13 歳以上

13 歳以上での QTcF 間隔及び QTcB 間隔のシフトテーブルを，それぞれTable 4-4及びTable 4-5に示す。

6 回投与群では，QTcF 間隔のベースラインが「正常」の被験者のうち，ベースライン後の最悪値が「ボーダーライン」にシフトした被験者は 8.5%（39/460 名），「延長」にシフトした被験者は 4.1%（19/460 名）であった。また，ベースラインが「ボーダーライン」の被験者（11 名）のうち，「延長」にシフトした被験者は 4 名であった。なお，ベースラインの QTcF 間隔が「延長」であった被験者（5 名）のうち，ベースライン後の最悪値が「延長」のままであった被験者は 2 名で，残り 3 名は「正常」にシフトした。

Table 4-4 QTcF 間隔のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）（併合データ，13 歳以上，SAF）

			ベースライン後の最悪値：n (%)			
Arm/Lmf	ベースライン	合計	正常	ボーダーライン	延長	欠測
4 回投与	正常	311 (93.1)	259 (83.3)	30 (9.6)	16 (5.1)	6 (1.9)
	ボーダーライン	6 (1.8)	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)
	延長	8 (2.4)	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)	0 (0.0)
	欠測	9 (2.7)	9 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	334 (100.0)	275 (82.3)	33 (9.9)	20 (6.0)	6 (1.8)
6 回投与	正常	460 (90.0)	393 (85.4)	39 (8.5)	19 (4.1)	9 (2.0)
	ボーダーライン	11 (2.2)	3 (27.3)	4 (36.4)	4 (36.4)	0 (0.0)
	延長	5 (1.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)
	欠測	35 (6.8)	34 (97.1)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)
	合計	511 (100.0)	433 (84.7)	43 (8.4)	26 (5.1)	9 (1.8)
合計	正常	771 (91.2)	652 (84.6)	69 (8.9)	35 (4.5)	15 (1.9)
	ボーダーライン	17 (2.0)	7 (41.2)	5 (29.4)	5 (29.4)	0 (0.0)
	延長	13 (1.5)	6 (46.2)	2 (15.4)	5 (38.5)	0 (0.0)
	欠測	44 (5.2)	43 (97.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
	合計	845 (100.0)	708 (83.8)	76 (9.0)	46 (5.4)	15 (1.8)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-19
正常: 男性 ≤430 ms，女性 ≤450 ms，ボーダーライン: 男性 431～450 ms，女性 451～470 ms，延長: 男性 >450 ms，女性 >470 ms
ベースラインの割合（%）は，ベースラインの合計被験者数を分母として算出した。分類ごとの割合（%）は，それぞれのベースラインの被験者数を分母として算出した。

Table 4-5 QTcB 間隔のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）（併合データ，13 歳以上，SAF）

			ベースライン後の最悪値：n (%)			
Arm/Lmf	ベースライン	合計	正常	ボーダーライン	延長	欠測
4 回投与	正常	363 (79.6)	284 (78.2)	50 (13.8)	23 (6.3)	6 (1.7)
	ボーダーライン	59 (12.9)	20 (33.9)	22 (37.3)	16 (27.1)	1 (1.7)
	延長	22 (4.8)	7 (31.8)	2 (9.1)	13 (59.1)	0 (0.0)
	欠測	12 (2.6)	11 (91.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	456 (100.0)	322 (70.6)	75 (16.4)	52 (11.4)	7 (1.5)
6 回投与	正常	421 (82.4)	317 (75.3)	71 (16.9)	24 (5.7)	9 (2.1)
	ボーダーライン	46 (9.0)	21 (45.7)	11 (23.9)	14 (30.4)	0 (0.0)
	延長	9 (1.8)	1 (11.1)	3 (33.3)	5 (55.6)	0 (0.0)
	欠測	35 (6.8)	30 (85.7)	4 (11.4)	1 (2.9)	0 (0.0)
	合計	511 (100.0)	369 (72.2)	89 (17.4)	44 (8.6)	9 (1.8)
合計	正常	784 (81.1)	601 (76.7)	121 (15.4)	47 (6.0)	15 (1.9)
	ボーダーライン	105 (10.9)	41 (39.0)	33 (31.4)	30 (28.6)	1 (1.0)
	延長	31 (3.2)	8 (25.8)	5 (16.1)	18 (58.1)	0 (0.0)
	欠測	47 (4.9)	41 (87.2)	5 (10.6)	1 (2.1)	0 (0.0)
	合計	967 (100.0)	691 (71.5)	164 (17.0)	96 (9.9)	16 (1.7)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-17
正常: 男性 ≤430 ms，女性 ≤450 ms，ボーダーライン: 男性 431～450 ms，女性 451～470 ms，延長: 男性 >450 ms，女性 >470 ms
ベースラインの割合（%）は，ベースラインの合計被験者数を分母として算出した。分類ごとの割合（%）は，それぞれのベースラインの被験者数を分母として算出した。

QTc 間隔のカテゴリーに分類された被験者数とその割合をTable 4-6に示す。

6 回投与群で QTcF 間隔がベースラインに比べて 30 ms 超延長した被験者の割合は 33.9%（170/502 名）であり，60 ms 超延長した被験者の割合は 6.2%（31/502 名）であった。なお，対照薬群のうち QT 延長が認められている halofantrine で，QTcF 間隔がベースラインに比べて 30 ms 超延長した被験者の割合は 50.0%（8/16 名）であり，60 ms 超延長した被験者の割合は 18.8%（3/16 名）であった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-21）。

6 回投与群でベースライン後の QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者は 1 名であった。本被験者（30 歳，男性，60 kg）は，Day 8 に QTcF 間隔が 534 ms に延長した。本被験者に心電図 QT 延長の有害事象の発現はなかった（5.3.5.1-1-A025 試験-Listing 28）。なお，対照薬群の halofantrine ではベースライン後に 500 ms 超の QTcF 間隔の延長がみられた被験者はいなかった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-21）。

その他のパラメータでは，6 回投与群で QRS 間隔（最悪値）がベースラインから 25%超延長した被験者の割合は 1.9%（9/467 名）であった。また，PR 間隔（最悪値）がベースラインから 25%超延長した被験者の割合は 6.3%（29/462 名）であった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-23）。

Table 4-6 QTc 間隔のカテゴリー（併合データ，13 歳以上，SAF）

QTc increases from baseline [a)]	Arm/Lmf 4 回投与 N = 1098 n/M (%)	 6 回投与 N = 712 n/M (%)	 合計 N = 1810 n/M (%)
QTcF			
≤ 0	43/328 (13.1)	62/502 (12.4)	105/830 (12.7)
> 0～< 30 ms	144/328 (43.9)	230/502 (45.8)	374/830 (45.1)
30～60 ms	108/328 (32.9)	144/502 (28.7)	252/830 (30.4)
> 30 ms	128/328 (39.0)	170/502 (33.9)	298/830 (35.9)
> 60 ms	24/328 (7.3)	31/502 (6.2)	55/830 (6.6)
Baseline missing	9/328 (2.7)	35/502 (7.0)	44/830 (5.3)
Any post-baseline QTc > 500 ms	2/328 (0.6)	1/502 (0.2)	3/830 (0.4)
QTcB			
≤ 0 ms	132/449 (29.4)	100/502 (19.9)	232/951 (24.4)
> 0～< 30 ms	208/449 (46.3)	257/502 (51.2)	465/951 (48.9)
30～60 ms	70/449 (15.6)	93/502 (18.5)	163/951 (17.1)
> 30 ms	83/449 (18.5)	107/502 (21.3)	190/951 (20.0)
> 60 ms	27/449 (6.0)	17/502 (3.4)	44/951 (4.6)
Baseline missing	12/449 (2.7)	35/502 (7.0)	47/951 (4.9)
Any post-baseline QTc > 500 ms	5/449 (1.1)	3/502 (0.6)	8/951 (0.8)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-21
a) ベースライン後の最悪値
n = 各基準又はカテゴリーに該当した被験者数
M = ベースライン後のデータがある被験者数
割合（%）はそれぞれの M を分母として算出した。

12 歳以下

12 歳以下での QTcF 間隔及び QTcB 間隔のシフトテーブルを，それぞれTable 4-7及びTable 4-8に示す。

6 回投与群では，QTcF 間隔のベースラインが「正常」の被験者のうち，ベースライン後の最悪値が「ボーダーライン」にシフトした被験者は 1.3%（10/755 名），「延長」にシフトした被験者はいなかった。また，ベースラインが「ボーダーライン」の被験者（2 名）のうち，「延長」にシフトした被験者は 1 名であった。なお，ベースラインの QTcF 間隔が「延長」に該当した被験者はいなかった。

Table 4-7 QTcF 間隔のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）（併合データ，12 歳以下，SAF）

			ベースライン後の最悪値：n (%)			
Arm/Lmf	ベースライン	合計	正常	ボーダーライン	延長	欠測
4 回投与	正常	28 (96.6)	27 (96.4)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	ボーダーライン	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	欠測	1 (3.4)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	29 (100.0)	28 (96.6)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
6 回投与	正常	755 (95.9)	727 (96.3)	10 (1.3)	0 (0.0)	18 (2.4)
	ボーダーライン	2 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
	延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	欠測	30 (3.8)	30 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	787 (100.0)	757 (96.2)	10 (1.3)	1 (0.1)	19 (2.4)
全 6 回投与 [a)]	正常	1193 (97.0)	1142 (95.7)	18 (1.5)	1 (0.1)	32 (2.7)
	ボーダーライン	5 (0.4)	3 (60.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
	延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	欠測	32 (2.6)	32 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	1230 (100.0)	1177 (95.7)	18 (1.5)	2 (0.2)	33 (2.7)
合計	正常	1221 (97.0)	1169 (95.7)	19 (1.6)	1 (0.1)	32 (2.6)
	ボーダーライン	5 (0.4)	3 (60.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
	延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	欠測	33 (2.6)	33 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	1259 (100.0)	1205 (95.7)	19 (1.5)	2 (0.2)	33 (2.6)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-20
正常: 男性 ≤430 ms，女性 ≤450 ms，ボーダーライン: 男性 431～450 ms，女性 451～470 ms，延長: 男性 >450 ms，女性 >470 ms
ベースラインの割合（%）は，ベースラインの合計被験者数を分母として算出した。分類ごとの割合（%）は，それぞれのベースラインの被験者数を分母として算出した。
[a)] 6 回投与群と分散錠 6 回投与群の合計

Table 4-8 QTcB 間隔のシフトテーブル（ベースライン後の最悪値）（併合データ，12 歳以下，SAF）

			ベースライン後の最悪値：n (%)			
Arm/Lmf	ベースライン	合計	正常	ボーダーライン	延長	欠測
4 回投与	正常	72 (80.9)	61 (84.7)	8 (11.1)	3 (4.2)	0 (0.0)
	ボーダーライン	14 (15.7)	8 (57.1)	4 (28.6)	2 (14.3)	0 (0.0)
	延長	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
	欠測	1 (1.1)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	89 (100.0)	70 (78.7)	12 (13.5)	7 (7.9)	0 (0.0)
6 回投与	正常	601 (76.4)	463 (77.0)	101 (16.8)	22 (3.7)	15 (2.5)
	ボーダーライン	120 (15.2)	42 (35.0)	65 (54.2)	10 (8.3)	3 (2.5)

Arm/Lmf	ベースライン	合計	ベースライン後の最悪値：n (%) 正常	ボーダーライン	延長	欠測
	延長	36 (4.6)	11 (30.6)	15 (41.7)	9 (25.0)	1 (2.8)
	欠測	30 (3.8)	28 (93.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	0 (0.0)
	合計	787 (100)	544 (69.1)	182 (23.1)	42 (5.3)	19 (2.4)
全 6 回投与 [a)]	正常	906 (73.7)	671 (74.1)	172 (19.0)	37 (4.1)	26 (2.9)
	ボーダーライン	213 (17.3)	78 (36.6)	97 (45.5)	32 (15.0)	6 (2.8)
	延長	79 (6.4)	18 (22.8)	34 (43.0)	26 (32.9)	1 (1.3)
	欠測	32 (2.6)	28 (87.5)	3 (9.4)	1 (3.1)	0 (0.0)
	合計	1230 (100.0)	795 (64.6)	306 (24.9)	96 (7.8)	33 (2.7)
合計	正常	978 (74.1)	732 (74.8)	180 (18.4)	40 (4.1)	26 (2.7)
	ボーダーライン	227 (17.2)	86 (37.9)	101 (44.5)	34 (15.0)	6 (2.6)
	延長	81 (6.1)	18 (22.2)	34 (42.0)	28 (34.6)	1 (1.2)
	欠測	33 (2.5)	29 (87.9)	3 (9.1)	1 (3.0)	0 (0.0)
	合計	1319 (100.0)	865 (65.6)	318 (24.1)	103 (7.8)	33 (2.5)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-18
正常: 男性 ≤ 430 ms，女性 ≤ 450 ms，ボーダーライン: 男性 431～450 ms，女性 451～470 ms，延長: 男性 > 450 ms，女性 > 470 ms
ベースラインの割合（%）は，ベースラインの合計被験者数を分母として算出した。分類ごとの割合（%）は，それぞれのベースラインの被験者数を分母として算出した。
[a)] 6 回投与群と分散錠 6 回投与群の合計

QTc 間隔のカテゴリーに分類された被験者数とその割合をTable 4-9に示す。

6 回投与群で QTcF 間隔がベースラインから 30 ms 超延長した被験者の割合は 29.3%（225/768 名）であり，60 ms 超延長した被験者の割合は 6.0%（46/768 名）であった。

6 回投与群でベースライン後の QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者はいなかった。

その他のパラメータでは，6 回投与群で QRS 間隔（最悪値）がベースラインから 25%超延長した被験者の割合は 2.2%（16/738 名）であった。また，PR 間隔（最悪値）がベースラインから 25%超延長した被験者の割合は 16.4%（121/737 名）であった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-24）。

Table 4-9 QTc 間隔のカテゴリー（併合データ，12 歳以下，SAF）

QTc increases from baseline [a)]	Arm/Lmf 4 回投与 N = 521 n/M (%)	6 回投与 N = 820 n/M (%)	全 6 回投与 [b)] N = 1267 n/M (%)	合計 N =1788 n/M (%)
QTcF				
≤ 0 ms	3/29 (10.3)	153/768 (19.9)	254/1197 (21.2)	257/1226 (21.0)
> 0～< 30 ms	9/29 (31.0)	350/768 (45.6)	540/1197 (45.1)	549/1226 (44.8)
30～60 ms	12/29 (41.4)	189/768 (24.6)	310/1197 (25.9)	322/1226 (26.3)
> 30 ms	16/29 (55.2)	225/768 (29.3)	352/1197 (29.4)	368/1226 (30.0)
> 60 ms	4/29 (13.8)	46/768 (6.0)	61/1197 (5.1)	65/1226 (5.3)
Baseline missing	1/29 (3.4)	30/768 (3.9)	32/1197 (2.7)	33/1226 (2.7)
Any post-baseline QTc > 500 ms	0/29 (0.0)	0/768 (0.0)	0/1197 (0.0)	0/1226 (0.0)

QTc increases from baseline [a)]	Arm/Lmf			
	4 回投与 N = 521 n/M (%)	6 回投与 N = 820 n/M (%)	全 6 回投与 [b)] N = 1267 n/M (%)	合計 N =1788 n/M (%)
QTcB				
≤ 0 ms	23/89 (25.8)	268/768 (34.9)	429/1197 (35.8)	452/1286 (35.1)
> 0～< 30 ms	26/89 (29.2)	331/768 (43.1)	514/1197 (42.9)	540/1286 (42.0)
30～60 ms	33/89 (37.1)	117/768 (15.2)	197/1197 (16.5)	230/1286 (17.9)
> 30 ms	37/89 (41.6)	130/768 (16.9)	207/1197 (17.3)	244/1286 (19.0)
> 60 ms	6/89 (6.7)	22/768 (2.9)	25/1197 (2.1)	31/1286 (2.4)
Baseline missing	1/89 (1.1)	30/768 (3.9)	32/1197 (2.7)	33/1286 (2.6)
Any post-baseline QTc > 500 ms	2/89 (2.2)	1/768 (0.1)	1/1197 (0.1)	3/1286 (0.2)

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.4-22
a) ベースライン後の最悪値
b) Arm/Lmf 錠及び Arm/Lmf 分散錠での 6 回投与法の合計
n = 各基準又はカテゴリーに該当した被験者数
M = ベースライン後のデータがある被験者数
割合（%）はそれぞれの M を分母として算出した。

4.2.3 日本人健康被験者での安全性（A1101 試験）

A1101 試験では，日本人健康被験者を対象に，本剤を単回投与し，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。

Arm/Lmf 群（12 名）で QTcF 間隔がベースラインから 30 ms 超延長した被験者はいなかった。また，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（5.3.3.1-1-A1101 試験-Table 14.3-4.1，Listing 16.2.9-1.2.2）。

4.3 聴性脳幹反応

本項では，A2412 試験及び A2417 試験の結果を示す。

A2412 試験

A2412 試験では，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に，本剤 6 回投与時の ABR を評価した（1.1.2.1.5 項）。本試験は，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，目標被験者 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 での ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超の被験者の割合（主要評価項目）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。

主要評価項目について，Arm/Lmf 群は 15%以上であるという帰無仮説を検定した結果，帰無仮説は棄却された（単一の割合に関する片側正確検定，p = 0.042）（5.3.5.1-4-A2412 試験-Post-text table 10.5-1）。

A2417 試験

A2417 試験は，A2412 試験と同様，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に，本剤 6 回投与時の ABR を評価した（1.1.2.1.5 項）。

Day 7 での ABR の III 波潜時のベースラインからの変化量が 0.3 ms 超の被験者の割合（主要評価項目）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。

主要評価項目について，Arm/Lmf 群は 15%以上であるという帰無仮説を検定した結果，帰無仮説は棄却された（単一の割合に関する片側正確検定，$p < 0.0001$）（5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 10.5-1）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

本剤の安全性に及ぼす内因性要因の影響を検討するため，併合データでのベースライン特性別の部分集団［性，年齢（高齢者，2 歳以下），人種，体重，肝機能，腎機能］別（1.1.3.3 項）の有害事象，及び日本人集団での有害事象を評価した。

5.1.1 部分集団の検討

（1）性別

13 歳以上

6 回投与群での性別の有害事象発現率は，男性が 86.6%（439/507 名），女性が 86.8%（178/205 名）であり，大きな違いはみられなかった。事象別では，男女ともに頭痛（男性 58.4%，女性 54.1%，以下同順）の発現率が最も高く，次いで浮動性めまい（40.8%，40.0%），食欲不振（39.8%，46.3%），無力症（39.6%，38.0%）の発現率が高く，発現率の性別による大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-3a）。

12 歳以下

6 回投与群での性別の有害事象発現率は，男性が 73.6%（327/444 名），女性が 72.6%（273/376 名）であり，大きな違いはみられなかった。事象別では，男女ともに咳嗽（男性 26.1%，女性 20.5%，以下同順），発熱（25.2%，22.9%），嘔吐（18.7%，17.0%），熱帯熱マラリア原虫感染（17.6%，15.4%）の発現率が高く，発現率の性別による大きな違いはなかった（5.3.5.3-3-Appendix-Table 5.2-4a）。

（2）年齢

高齢者（65 歳以上）

6 回投与群の高齢者に該当する被験者は 3 名と少なかった。このうち，1 名で発熱が発現した（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-3b）。

乳幼児（2 歳以下）

6 回投与群での「1 ヵ月超 2 歳以下」の有害事象発現率は 71.2%（292/410 名）であり，12 歳以下の集団全体の発現率（73.2%）と大きな違いはみられなかった。なお，「1 ヵ月以下」に該当する被験者はいなかった。事象別では，「1 ヵ月超 2 歳以下」の被験者では咳嗽（27.1%），発熱（20.0%），嘔吐（19.3%），貧血（15.4%），食欲不振（11.2%）の発現率が高かった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-4b）。

（3）人種（13 歳以上のみで評価）

13 歳以上の 6 回投与群では，人種情報は登録集団のわずか 3 割（218/713 名）でしか収集されておらず（Table 1-27），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），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。なお，12 歳以下では，アフリカで実施した試験（A2403，B2303 試験）の情報（すべて Black）のみであった。

6 回投与群での人種別の有害事象発現率は，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 の発現率が人種間で最も高かった。各人種で発現率の高かった上位 5 事象のうち，Caucasian や Black に比べて Oriental で発現率が高かった事象は，マラリア（Oriental 42.3%，Caucasian 1.3%，Black 0%，以下同順），浮動性めまい（25.0%，1.3%，0%），食欲不振（23.1%，12.5%，12.5%），熱帯熱マラリア原虫感染（19.2%，3.8%，0%）であった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-3f）。

（4）体重（12 歳以下のみで評価）

6 回投与群の 35 kg 未満での体重別の有害事象発現率は，「5 kg 以上 10 kg 未満」で 75.2%（179/238 名），「10 kg 以上 15 kg 未満」で 72.2%（223/309 名），「15 kg 以上 25 kg 未満」で 71.9%（156/217 名），「25 kg 以上 35 kg 未満」で 72.5%（37/51 名）であり，発現率に大きな違いはみられなかった。35 kg 未満の各体重区分で発現率の高かった上位 5 事象のうち，咳嗽（「5 kg 以上 10 kg 未満」29.8%，「10 kg 以上 15 kg 未満」26.5%，「15 kg 以上 25 kg 未満」16.1%，「25 kg 以上 35 kg 未満」9.8%，以下同順），貧血（21.4%，10.0%，7.4%，2.0%）は体重低下に伴い発現率が増加する傾向がみられ，腹痛（0.8%，4.2%，11.5%，21.6%），頭痛（0.4%，5.2%，21.2%，39.2%）は体重増加に伴い発現率が増加する傾向がみられた。

なお，6 回投与群でのベースラインの体重が 35 kg 以上であった被験者は少数（5 名）であり，全員に有害事象が発現した。2 名以上で認められた事象は，頭痛（4 名），腹痛，発熱，食欲不振，浮動性めまい，脾腫（各 2 名）であった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-4g）。

（5）肝機能

13 歳以上

6 回投与群でのベースライン時の肝機能に関する情報は，約 5 割（390/712 名）で収集され，欠測が多かった。情報が得られた被験者のうち，ベースライン時の肝機能別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）であり，重症度が悪化するにつれて有害事象発現率が増加する傾向がみられた。肝機能障害の各重症度で発現率の高かった上位 5 事象のうち，重症度が悪化するにつれて発現率が増加する傾向がみられた事象は，頭痛（正常 35.0%，軽度 38.2%，中等度 39.1%，高度 61.1%，以下同順），無力症（13.0%，22.9%，29.7%，55.6%），浮動性めまい（8.5%，23.7%，26.6%，

50.0%），悪心（13.6%，27.5%，31.3%，44.4%），嘔吐（8.5%，22.9%，28.1%，38.9%），疲労（6.8%，22.9%，28.1%，38.9%）であった。しかしながら，肝機能障害が高度の被験者は少なく，結果の解釈には限界があった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-3d）。

12 歳以下

6 回投与群でのベースライン時の肝機能に関する情報は，約 4 割（315/820 名）で収集され，欠測が多かった。情報が得られた被験者のうち，ベースライン時の肝機能別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 100.0%（1/1 名）であり，重症度が悪化するにつれて有害事象発現率が増加する傾向がみられた。肝機能障害の各重症度（高度を除く）で発現率の高かった上位 5 事象のうち，重症度が悪化するにつれて発現率が増加する傾向がみられた事象は，咳嗽（正常 21.6%，軽度 25.0%，中等度 40.0%，以下同順），嘔吐（10.4%，15.0%，35.0%），食欲不振（6.7%，13.1%，30.0%），鼻炎（3.7%，6.3%，20.0%），熱帯熱マラリア原虫感染（10.4%，10.6%，15.0%）であった。しかしながら，肝機能障害が高度の被験者は 1 名であり，中等度の被験者も少なく，結果の解釈には限界があった。

なお，ベースライン時の肝機能障害が高度の被験者（1 名）では，貧血，腹痛，肝腫大，食欲不振，及び頭痛が発現した（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-4d）。

（6）腎機能

13 歳以上

6 回投与群でのベースライン時の腎機能に関する情報は，約 6 割（403/712 名）で収集され，欠測が多かった。情報が得られた被験者のうち，腎機能障害が高度の被験者はいなかった。ベースライン時の腎機能別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）であり，他の患者集団に比べて腎機能障害が中等度の被験者で発現率が高かった。腎機能障害の各重症度（高度を除く）で発現率の高かった上位 5 事象のうち，他の患者集団に比べて腎機能障害が中等度の被験者で発現率が高かった事象は，頭痛（正常 37.6%，軽度 37.3%，中等度 53.8%，以下同順），発熱（19.0%，32.7%，46.2%），悪心（19.8%，24.8%，38.5%），腹痛（9.3%，17.0%，38.5%），嘔吐（14.3%，20.9%，38.5%），無力症（18.6%，22.2%，38.5%），疲労（15.2%，19.0%，38.5%），食欲不振（18.1%，19.6%，38.5%），筋痛（10.1%，17.0%，38.5%），浮動性めまい（13.1%，24.2%，30.8%）であった。しかしながら，腎機能障害が高度の被験者はおらず，中等度の被験者も少なく，結果の解釈には限界があった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-3e）。

12 歳以下

6 回投与群のベースライン時の腎機能別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）であり，重症度が悪化するにつれて有害事象発現率が増加する傾向がみられた。腎機能障害の各重症度で発現率の高かった上位 5 事象のうち，重症度が悪化するにつれて発現率が増加する傾向がみられた事象は，貧血（正常 2.3%，軽度 7.4%，中等度 11.2%，高度 44.6%，以下同順），下痢（2.9%，4.2%，10.1%，25.0%），肝腫大（0.6%，1.9%，5.3%，18.5%），気道感染（0.6%，1.3%，1.6%，18.5%），脾腫（4.1%，5.8%，9.0%，16.3%）であった。しかしながら，重症度別の被験者数にばらつきが大きく，結果の解釈には限界があった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-4e）。

5.1.2 日本人集団

本項では，日本人健康被験者（A1101 試験），並びに日本人患者への Arm/Lmf 20/120 mg 錠の使用経験を平成 26 年度分担報告書及び公表文献を参照して安全性を評価した。

5.1.2.1 日本人健康被験者での安全性（A1101 試験）

A1101 試験の SAF 12 名のうち，有害事象を発現した被験者はいなかった。

5.1.2.2 日本人患者での安全性

本項では，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 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[木村 2015]，及び 2005 年 10 月から 2013 年 3 月までに上記薬剤使用機関のうちの一施設で 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[忽那 他 2014] のうち，日本人患者に関する安全性データを示す。

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）

Arm/Lmf 20/120 mg 錠の 6 回投与（1 回 4 錠）による単独治療が行われた，又は副作用を生じて 6 回投与が完遂できなかったマラリア患者（重症熱帯熱マラリアを含む）で，治療報告書が熱帯病治療薬研究班に提出された患者を副作用解析対象として評価した。なお，副作用を検討するための評価基準や観察期間は規定していなかった。

副作用解析対象は 51 名で，このうち日本人患者は 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）であり，全員 18 歳以上であった。日本人患者で 6 名に副作用が発現した。

日本人患者で発現した副作用一覧をTable 5-1に示す。日本人患者 33 名中 6 名に発現した副作用の内訳は，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，いずれも熱帯熱マラリア患者での発現であった。遅発性溶血性貧血の 3 名はいずれも重症マラリア患者であった。肝障害の 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/μL）し，いったん 17 日目に増加（26.5 万個/μL）した後，再度 22 日目に減少（3.5 万個/μL）したが，その後は処置を要することなく回復した（26 日目 20 万個/μL）。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 20/120 mg 錠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 20/120 mg 錠を投与し，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。もう 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 20/120 mg 錠を投与し，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 5-1　日本人マラリア患者で報告された副作用一覧（2003 年 4 月～2015 年 3 月，副作用解析対象）

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	1 日目	メトクロプラミドを投与し，服薬終了後に改善
			肝障害	2 日目	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]
副作用解析対象：Arm/Lmf の 6 回投与（1 回 4 錠）による単独治療が行われた又は副作用を生じて 6 回投与が完遂できなかったマラリア患者，かつ治療報告書が熱帯病治療薬研究班に提出された患者
副作用を発現した被験者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，ヘモグロビン（Hb）の単位は g/dL，血小板数の単位は個/μL
ND：記載なし
遅発性溶血性貧血の定義：Arm/Lmf の服用開始後 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）

Arm/Lmf 20/120 mg 錠の 6 回投与（1 回 4 錠）が行われた日本人のマラリア患者を対象に集計した。他の抗マラリア薬を併用投与した患者も評価の対象に含めた。なお，本集計には[木村 2015]で評価対象とした患者も一部含まれる。

評価対象とした患者は 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）であった。男性 13 名，女性 6 名で，年齢の中央値は 29 歳（範囲 18～53 歳）であった。Arm/Lmf 20/120 mg 錠の単独治療が行われたのは 19 名中 10 名であった。

19 名のうち 4 名に副作用が発現した。副作用の内訳は肝機能障害，嘔気（各 2 名），黒水熱，嘔吐，全身倦怠感（各 1 名）であった。

黒水熱を発現した 1 名は，artesunate 座薬及びキニーネ注射薬で治療を開始した後，治療 2 日目に Arm/Lmf に切り替え，経過中に黒水熱が発現した。

5.2 外因性要因

5.2.1 免疫状態（Non-immune status）

本項では，熱帯熱マラリアに対する免疫を持たない non-immune 患者（18 歳以上）を対象に Arm/Lmf 20/120 mg 錠（1 回 4 錠）を 6 回投与した，多施設共同，非盲検，非対照試験である A2401 試験の安全性を評価した。

SAF 165 名のうち，93.3%（154/165 名）が 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。

有害事象発現被験者数及び発現率（PT 別有害事象の発現率 2%以上）をTable 5-2に示す。

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。高度の有害事象発現率は 3.6%（6/165 名）であり，ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度であった。2 名以上に発現した高度な有害事象は頭痛（2 名）で，それ以外はすべて 1 名で発現した。また，発現率 2%以上に認められた副作用は，不眠症（6.7%），回転性めまい，嘔吐，頭痛（各 3.6%），下痢，悪心（各 3.0%），食欲不振，悪寒（各 2.4%）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。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（2 名）で，それ以外はすべて 1 名で発現した。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（各 1 名）であった。心電図異常 T 波が処置はされず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（Table 2-14）。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（2.1.4.1.1 項）。

QT 延長に関連する有害事象の発現は 2 名にみられた。いずれも中等度で，処置はされず，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（2.1.5.1 項）。

Table 5-2 有害事象発現被験者数及び発現率（PT 別有害事象の発現率 2%以上）（A2401 試験，SAF）

SOC PT		Arm/Lmf 6 回投与 N = 165 n (%)
Any primary system organ class	合計	124 (75.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5 (3.0)
Anaemia	貧血	4 (2.4)
Cardiac disorders	心臓障害	5 (3.0)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	25 (15.2)
Vertigo	回転性めまい	21 (12.7)
Eye disorders	眼障害	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	48 (29.1)
Diarrhoea	下痢	22 (13.3)
Vomiting	嘔吐	14 (8.5)
Nausea	悪心	11 (6.7)
Abdominal pain	腹痛	10 (6.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	46 (27.9)
Malaise	倦怠感	20 (12.1)
Asthenia	無力症	13 (7.9)
Chills	悪寒	11 (6.7)
Fatigue	疲労	7 (4.2)
Pyrexia	発熱	5 (3.0)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	3 (1.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	15 (9.1)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	1 (0.6)
Investigations	臨床検査	13 (7.9)
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	17 (10.3)
Anorexia	食欲不振	17 (10.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	11 (6.7)
Myalgia	筋肉痛	8 (4.8)
Nervous system disorders	神経系障害	50 (30.3)
Headache	頭痛	48 (29.1)
Psychiatric disorders	精神障害	25 (15.2)
Insomnia	不眠症	22 (13.3)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	1 (0.6)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	22 (13.3)
Cough	咳嗽	18 (10.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	19 (11.5)
Hyperhidrosis	多汗症	10 (6.1)

SOC PT		Arm/Lmf 6 回投与 N = 165 n (%)
Pruritus	そう痒症	4 (2.4)
Vascular disorders	血管障害	2 (1.2)

Source: 5.3.5.2-1-A2401 試験-Addendum Post-text table 10.1-2
MedDRA ver. 8.1，MedDRA/J ver. 18.0
同一の被験者が，同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した場合，SOC の合計では 1 名として集計した。
同一被験者が，同一 PT を複数回発現した場合，該当する PT で 1 名として集計した。

5.3 薬物相互作用

本剤の有効成分である Arm 及び Lmf は，いずれも主に CYP3A4/5 により代謝される（2.7.2-2.1.2 項）。また，Lmf は CYP2D6 を阻害することが確認されている（2.7.2-2.1.3 項）。

これまでに，薬物動態学的及び薬力学的薬物間相互作用試験として，抗マラリア薬であるメフロキン（A027 試験）及びキニーネ（A2302 試験），強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（A2301 試験）との相互作用を確認した（2.7.2-2.5.1 項）。5.3.1 項及び5.3.2 項では，これらの試験での薬物動態及び安全性データの要約を示した。また，5.3.3 項では臨床試験及び市販後での薬物相互作用の報告を要約した。

5.3.1 他の抗マラリア薬との相互作用

メフロキンとの相互作用

A027 試験では，外国人健康被験者を対象に，メフロキン 250 mg 又はプラセボを初回に 2 錠，初回投与後 6 及び 12 時間に各 1 錠投与し，その後 Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠又はプラセボを 6 回投与（メフロキン初回投与後 24，32，48，60，72，及び 84 時間）した。その結果，メフロキンと Arm/Lmf を併用投与したとき，Arm 及び dihydroartemisinin（DHA）の曝露量は Arm/Lm の単独投与に比べてほとんど変動しなかった。Lmf の Cmax 及び AUC は，Arm/Lm の単独投与と比べてそれぞれ 32%及び 41%減少した（2.7.2-2.5.1.3 項）。

メフロキンと Arm/Lm の併用投与では，有害事象が 17 名中 9 名に 26 件認められた。このうち 14 件が Arm/Lmf 投与開始後に認められ，最も発現頻度が高かった事象は浮動性めまい（4 件），次いで放屁，腹痛，悪心（各 2 件）であった（5.3.3.4-3-A027 試験-Table 7.3.-3）。有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び Arm/Lmf 投与後に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値，バイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。また，QTc 間隔データでは，投与群間の違いは認められなかった。

キニーネとの相互作用

A2302 試験では，外国人健康被験者を対象に，Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠又は Arm/Lmf のプラセボを 6 回投与（初回，初回投与後 8，24，36，48，及び 60 時間）し，キニーネ（10 mg/kg，総

投与量として 600 mg を超えない）又はキニーネのプラセボの静脈内投与を Arm/Lmf 初回投与 62 時間後に開始し，2 時間かけて投与した。その結果，キニーネと Arm/Lmf を併用投与したとき，Arm/Lm の単独投与に比べて Arm 及び DHA の血漿中濃度は低下したが，Lmf 及びキニーネの血漿中濃度はほとんど変動しなかった（2.7.2-2.5.1.2 項）。

キニーネと Arm/Lmf を併用投与では，有害事象が 14 名中 9 名に 27 件認められた。最も発現頻度が高かった事象は浮動性めまい（5 件），次いで頭痛 NOS，神経過敏（各 3 件）であった。有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった（5.3.3.4-2-A2302 試験-Appendix 3-Table 3.1）。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値，バイタルサインに臨床的に問題となる変動は認められなかった。本試験では，Arm/Lmf 単独投与時に QTc 間隔に対する影響は認められなかった。キニーネ単独投与時，QTc 間隔（平均及び最大 QTc 間隔）の延長が認められ，キニーネと Arm/Lmf の併用投与では，キニーネ単独投与時と比べ延長が認められた。キニーネ静脈内投与に伴う QTc 延長のリスクは，Arm/Lmf の前投与により増加することが示された。

5.3.2 CYP3A4 阻害剤との相互作用

ケトコナゾールとの相互作用

A2301 試験では，外国人健康被験者を対象に，ケトコナゾールと Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠の併用投与を Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠の単独投与と比較した。ケトコナゾールは，初回に 200 mg × 2 錠を Arm/Lmf 20/120 mg × 4 錠と単回併用投与し，初回投与後 24，48，72，及び 96 時間に 200 mg × 1 錠を反復投与した。その結果，ケトコナゾールと Arm/Lmf を併用投与したとき，Arm，DHA，及び Lmf の曝露量は Arm/Lmf の単独投与に比べて 1.6 倍以上に増加した（2.7.2-2.5.1.1 項）。

ケトコナゾールと Arm/Lmf の併用投与又は Arm/Lmf の単独投与で，有害事象は 16 名中 5 名に 9 件（擦過傷 NOS 2 件，サンバーン，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，充血した眼，手骨折，浮動性めまい，挫傷各 1 件）認められた。有害事象の重症度はすべて軽度又は中等度であった（5.3.3.4-1-A2301 試験-Appendix 3-Table 3.1）。重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 2 名にみられた。このうち 1 名はバイク事故による複数の有害事象（擦過傷 NOS 2 件，充血した眼，手骨折，挫傷各 1 件），もう 1 名は γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加のため治験薬の投与を中止したが，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。治験薬との関連はいずれも否定された。バイタルサイン，及び心電図に臨床的に問題となる異常変動は認められなかった。

5.3.3 臨床試験及び市販後での薬物相互作用の報告

臨床試験［併合データ（13 歳以上，12 歳以下）及び A2417 試験］では， PT で「薬物相互作用」の有害事象は認められなかった（Table 7-1，Table 7-2，5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 10.1-1）。

市販後では，本剤の国際誕生日（1998 年 10 月 14 日）から PSUR 5 のデータロック日（DLP，2015 年 10 月 24 日）までの累積で，PT で「薬物相互作用」と報告された重篤な有害事象は 2 件であった（いずれも自発報告）。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

（1）妊娠及び出産

1）観察研究（A2407 試験）

前向き観察研究である A2407 試験では，合併症のない急性熱帯熱マラリアと診断された妊婦 1001 名（Arm/Lmf 群 495 名，SP 群 506 名）を対象に，Arm/Lmf 20/120 mg 錠の妊娠及び出産に対する影響を SP と比較し評価した。本試験では，試験組入れ直前に使用した抗マラリア薬に基づき，被験者を Arm/Lmf 群又は SP 群に組み入れており，分娩が確認された Arm/Lmf 群の被験者の 89%（421/473 名）が，妊娠中に SP の間欠予防投与を受けていた。

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（5.3.5.4-1-A2407 試験-Post-text table 10.4-1）。また，最終月経から推定した分娩時の在胎週数（平均値）に両群間で大きな違いはみられなかった［Arm/Lmf 群 39.0 週（448 名），SP 群 38.9 週（445 名）］（5.3.5.4-1-A2407 試験-Post-text table 10.4-9）。

新生児での先天異常の発現率に両群間で大きな違いはみられなかった［Arm/Lmf 群 6.5%（29/449 名），SP 群 4.1%（18/444 名）］。Arm/Lmf 群で多くみられた先天異常は，臍ヘルニア（Arm/Lmf 群 4.7%，SP 群 2.7%）であった（5.3.5.4-1-A2407 試験-Post-text table 10.4-10）。

Arm/Lmf の妊娠第 1 三半期の投与は禁忌であるが，妊娠第 1 三半期に Arm/Lmf のみを使用した被験者での周産期死亡率［4.4%（6/135 名）］は，Arm/Lmf 以外の抗マラリア薬を使用した被験者［3.9%（5/129 名）］と大きな違いはみられなかった（5.3.5.4-1-A2407 試験-Post-text table 10.4-2b）。なお，Arm/Lmf 群で 7 名の妊婦が流産（妊娠 28 週以内）した（5.3.5.4-1-A2407 試験-Post-text table 10.4-4）。いずれも妊娠第 1 三半期中に Arm/Lmf を使用した被験者であったが，7 名のうち 4 名では流産に影響を与えたと考えられる他の因子も認められた（5.3.5.4-1-A2407 試験-Post-text table 10.4-20，Post-text listing 10.4-5，Post-text supplement 2）。

登録後から分娩後 6 週まで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（5.3.5.4-1-A2407 試験-Post-text table 10.1-1）。

2）臨床試験

妊娠中の女性に対する Arm/Lmf 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。臨床試験［併合データ（13 歳以上，12 歳以下）及び A2417 試験］では，「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認められなかった（Table 7-1，Table 7-2，5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 10.1-1）。

3）PSUR からの情報

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通過性が示唆された（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]。

（2）授乳

授乳中の女性に対する 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。PSUR 5 の調査期間中，授乳中の女性に対する Arm/Lmf（剤型を問わない）の投与の報告はなかった。

妊娠したラット及びウサギに放射性能標識した Arm 及び Lmf を投与したとき，乳腺で放射能が測定されたことから，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）。

5.5 過量投与

臨床試験［併合データ（13 歳以上，12 歳以下）及び A2417 試験］では，本剤の過量投与に関する報告はなかった（Table 7-1，Table 7-2，5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 10.1-1）。

市販後では，本剤の国際誕生日から PSUR 5 の DLP までの累積で，PT で「偶発的過量投与」及び「過量投与」が各 2 件（いずれも自発報告で，剤型不明）報告された。PSUR 5 の調査期間中，Arm/Lmf（剤型を問わない）の過量投与の報告はなかった。

5.6 薬物乱用

薬物乱用を検討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。

5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の投与回数は 6 回，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（13 歳以上，12 歳以下）で発現時期別の有害事象発現率を評価したところ，離脱症状及び反跳現象を示唆する知見は認められなかった（5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-9，Table 5.2-10）。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討した臨床試験は実施していない。

なお，臨床試験［併合データ（13 歳以上）及び A2417 試験］では浮動性めまい等，自転車運転や機械操作に影響がある有害事象で，治験薬との関連を否定できない事象の発現頻度は低かった（Table 7-3，5.3.5.1-5-A2417 試験-Post-text table 10.1-3）。

6 市販後データ

6.1 公表論文

PSUR 5 の調査期間中，Medline，Embase，及び Biosis Previews の 3 データベースで文献調査した結果，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）。

6.2 進行中の試験

本剤の安全性を評価した臨床試験 27 試験（Table 1-1）は，本承認申請時点でいずれも完了又は中止しており，本承認申請時点で継続中の臨床試験はない。

マラリア流行地域で感染した患者に対する本剤の有効性及び安全性成績は，臨床試験及び市販後データで十分に蓄積されているが，non-immune 患者のデータは限定されている。そのため，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 2010 年から米国の 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，本試験の概要とこれまでに集計された 2010 年 5 月 1 日から 2014 年 9 月 30 日までのデータを以下に要約する。

A2424 試験は，米国在住で（在米外国人を含む），マラリア（熱帯熱マラリアに限定しない）と診断され本剤により治療された成人又は小児患者を対象とした[A2424 study]。本剤の用法・用量は，米国の添付文書の推奨用法・用量に従った。臨床的効果は，「本剤の投与開始後 7 日以内に，併用治療なくマラリア症状又は徴候がすべて消失したかどうか」という質問により，投与 7 日後の治癒率を評価した。また，本質問に「はい」と回答した患者に対して，「本剤の投与開始後 4 週間にマラリア症状又は徴候の再燃があったかどうか」を追加で質問し，投与 28 日後の治癒率を評価した。

本試験開始から累積で 186 名の患者に本剤が投与された。186 名の患者の年齢の中央値（範囲）は 32（1～88）歳で，ほとんどが 17 歳以上 64 歳以下（141 名，75.8%）であった。体重の中央値（範囲）は 72.7（9～144.1）kg で，男女比は 6：4 であり男性が多かった。人種で最も多かったのは黒人又はアフリカ系アメリカ人（117 名，62.9%）で，ほとんどが非ヒスパニック系又は非ラテン系（173 名，93.0%）であった。また，患者のほとんどはマラリアに対する免疫状態が non-immune（149 名，80.1%）で，熱帯熱マラリア（146 名，78.9%）と診断された。なお，顕微鏡検査による確定診断がほとんど（178 名，96.7%）で，PCR により診断された患者は少数（6 名，3.3%）であった（A2424 study-Table 4-11，Table 4-12）。

全 186 名の患者でデータが収集された。このうち，臨床的効果のデータが欠測の患者を除いた患者集団での投与 7 日後の治癒率は 88.9%（96/108 名）（A2424 study-Table 4-15），投与 28 日後の治癒率は 96.7%（87/90 名）であった（A2424 study-Table 4-16）。

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，このうち 4 名（4.0%）に有害事象が発現した。内訳は貧血が 2 名，三日熱マラリア原虫感染及び悪心が各 1 名であった（A2424 study-Table 4-17）。副作用は 3 名（3.0%）に発現し，その内訳は貧血が 2 名及び悪心が 1 名であった（A2424 study-Table 4-18）。

重篤な有害事象は貧血が 2 名に発現した。うち 1 名は，当初入院していたが，退院後にマラリア症状（発熱，黄疸，疲労）が再燃し，再入院となった。再入院後の臨床検査値（LDH 上昇，ビリルビン増加，プロトロンビン時間増加，低ハプトグロビン）から，溶血性貧血が疑われた。治療にあたった医師は，これらを，本剤での治療無効によるマラリア症状の再燃と報告した。しかしながら，再入院先の血液塗抹標本ではガメトサイトのみの報告であり，無性原虫は陰性であった。本患者はキニーネ，ドキシサイクリン，及び輸血により治療された。もう 1 名は，持続的な溶血のために入院していたが，退院後は外来通院で輸血をしていた。本患者のヘモグロビンはベースラインの 9.5 g/dL から本剤投与後 12 日目に 5.7 g/dL へと減少した。治療にあたった医師は，ヘモグロビン減少が持続しており，貧血は本剤との関連を否定できないと判断した。本患者は輸血により治療され回復した。

以上，A2424 試験のこれまでの結果から，新規又は未知の安全性に関する知見は得られていない。

6.3 市販後の経験

本剤（Arm/Lmf 20/120 mg 錠）は，熱帯熱マラリアの治療薬として，1998 年 10 月 14 日（国際誕生日）にガボン共和国で初めて承認され，これまでに 80 以上の国又は地域で承認を取得した。その他の剤型として，Arm/Lmf 80/480 mg 錠が 2013 年 7 月 9 日にナイジェリアで初めて承認され，分散錠が 2008 年 1 月 30 日にトーゴ共和国で初めて承認され，これまでに 3 剤型が累計で 140 以上の国又は地域で承認されている。本剤及び Arm/Lmf 80/480 mg 錠では PSUR 16 が，分散錠では PSUR 5 が作成されているが，剤型によらず Arm/Lmf としての使用経験が集積されていることから，本項では，本剤の国際誕生日から PSUR 5 の DLP までに収集された Arm/Lmf の累積の安全性情報を要約することとした。なお，本項では本剤及び Arm/Lmf 80/480 mg 錠をまとめて「普通錠」と呼称する。

PSUR 5 では，4 つの重要な潜在的リスク（「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」）を調査している。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」の情報を，また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」の情報を提示した。

6.3.1 曝露量

臨床試験

ノバルティス社が実施した臨床試験で Arm/Lmf を投与された被験者数は，PSUR 5 の DLP までの累積で，普通錠で約 5000 名，分散錠で 515 名であった。

市販後

市販後での曝露量は，PSUR 5 の DLP までの累積で，普通錠で約 5 億 200 万人（412 万患者年），分散錠で約 3 億 3900 万人（278 万患者年）と推定された。なお，患者年は，Arm/Lmf の総治療回数を，1 名の患者が 1 年間に受けられる Arm/Lmf の治療回数（122 回）で割った値とした。

6.3.2 安全性報告の要約

個別症例安全性報告の概要をTable 6-1に示す。

Table 6-1 個別症例安全性報告の概要

		PSUR 5 調査期間（2015 年 4 月 25 日～2015 年 10 月 24 日）	累積（～2015 年 10 月 24 日）
臨床試験で報告された重篤な有害事象			
関連あり	普通錠	0	59 [a)]
	分散錠	0	14
関連なし	普通錠	5	193
	分散錠	2	264
市販後の副作用			
自発報告又は文献	普通錠	40	360
	分散錠	5	67
市販後調査	普通錠	0	17
	分散錠	0	9

Source: 5.3.6-1-PSUR 5-Executive Summary
累積：本剤の国際誕生日から PSUR 5 の DLP（2015 年 10 月 24 日）までの期間
普通錠：本剤及び Arm/Lmf 80/480 mg 錠
a) 治験薬の関連が不明の 4 名を含む

6.3.3 心臓障害

本剤の最新の企業中核データシート（2012 年 12 月 12 日）の「6 Warnings and precautions」の項では，本剤が QT 延長を起こす可能性があることを記載している。また，「7 Adverse drug reaction」の項では，臨床試験で認められた副作用として，動悸及び心電図 QT 延長を記載している。

RMP 案では「QT 延長」を重要な特定されたリスクに設定した。本項では，PSUR 5 の DLP までに累積された安全性データベースから，SMQ で「不整脈（broad）」（PT「心電図 QT 間隔異

常」も含む）に該当する事象の累積データを示した。なお，PSUR 5 での事象の検索には，MedDRA バージョン 18.0 を使用した。

SMQ「不整脈（broad）」に該当する事象は，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。44 名中 3 名は，PSUR 5 の調査期間中に報告された。内訳は普通錠が 1 名（自発報告），分散錠が 2 名（いずれも文献報告）であった。以下に，この 3 名の詳細を示す。

普通錠では，SMQ「不整脈（broad）」に該当する事象は，自発報告で 1 名抽出され，重篤と判断された。この 1 名（女性，詳細不明）は，Arm/Lmf とシプロフロキサシンの併用投与は禁忌であるが，投与開始 2 日目に Arm/Lmf 80/480 mg（2 回目投与）とシプロフロキサシンを併用投与した後に，転倒と一過性の意識消失を発現した。意識消失は発現日に軽快し，Arm/Lmf の投与中止後に消失した。転倒と一過性の意識消失は，いずれも Arm/Lmf との関連を否定された。

分散錠では，SMQ「不整脈（broad）」に該当する事象は，文献 1 報から 2 名抽出され，重篤と判断された。2 名ともに心電図 QT 延長が発現し，いずれも Arm/Lmf との関連は否定されなかった[Adjei et al. 2012]。

累積データ及び PSUR 5 での調査期間中に収集された「心臓障害」を検討した結果，新たな懸念は特定されず，最新の企業中核データシートの変更は不要と判断された。また，突然死，トルサード ド ポアントについても，本剤の安全性プロファイルを変更するような新たな知見は認められなかった。

6.3.4 耐性の可能性及び妊娠中の効果減弱の可能性

「耐性の可能性及び妊娠中の効果減弱の可能性」について， SMQ で「効果の欠如（broad）」，PT で「薬剤耐性」，「薬剤耐性遺伝子型検査陽性」，「多剤耐性」，「耐性病原体」，「状態悪化」，又は「疾患進行」に該当する事象（以下，薬剤耐性・効果の減弱に該当する事象）を剤型別（普通錠及び分散錠）に検索した。検索には，MedDRA バージョン 18.0 を使用した。

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 19 名で報告された。内訳は普通錠が 17 名（自発報告 11 名，文献報告 5 名，市販後調査 1 名），分散錠が 2 名（いずれも自発報告）であった。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，国内での本剤（普通錠）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）であった（2.7.3-3.3.3 項）。事象の内訳は，3 名ともに熱帯熱マラリア感染及び状態悪化の発現であった。

7 付録

Table 7-1 有害事象発現被験者数及び発現率（併合データ，13 歳以上，SAF）

SOC PT		Arm/Lmf 4 回投与 N = 1098 n (%)	 6 回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)	Quinine/ SP N = 11 n (%)	Chloroquine N = 90 n (%)	Mefloquine N = 126 n (%)	Halofantrine N = 52 n (%)	Atovaquone/ Proguanil N = 17 n (%)
Any primary system organ class	合計	904 (82.3)	617 (86.7)	1521 (84.0)	332 (94.3)	7 (63.6)	83 (92.2)	123 (97.6)	39 (75.0)	14 (82.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	360 (32.8)	85 (11.9)	445 (24.6)	74 (21.0)	0	32 (35.6)	37 (29.4)	8 (15.4)	1 (5.9)
Splenomegaly	脾腫	323 (29.4)	62 (8.7)	385 (21.3)	58 (16.5)	0	32 (35.6)	32 (25.4)	5 (9.6)	0
Anaemia	貧血	42 (3.8)	27 (3.8)	69 (3.8)	21 (6.0)	0	0	8 (6.3)	0	1 (5.9)
Microcytic anaemia	小球性貧血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Leukocytosis	白血球増加症	2 (0.2)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	2 (3.8)	0
Cardiac disorders	心臓障害	252 (23.0)	139 (19.5)	391 (21.6)	149 (42.3)	0	7 (7.8)	32 (25.4)	0	0
Palpitations	動悸	250 (22.8)	134 (18.8)	384 (21.2)	149 (42.3)	0	7 (7.8)	32 (25.4)	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Right atrial dilatation	右房拡張	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Sinus tachycardia	洞性頻脈	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	2 (0.2)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	15 (1.4)	29 (4.1)	44 (2.4)	23 (6.5)	5 (45.5)	0	0	3 (5.8)	3 (17.6)
Vertigo	回転性めまい	0	21 (2.9)	21 (1.2)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Tinnitus	耳鳴	3 (0.3)	4 (0.6)	7 (0.4)	1 (0.3)	5 (45.5)	0	0	1 (1.9)	3 (17.6)
Motion sickness	乗物酔い	0	2 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Deafness	難聴	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Middle ear inflammation	中耳の炎症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.8)	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	 MAS N = 352 n (%)	 Quinine/ SP N = 11 n (%)	 Chloroquine N = 90 n (%)	 Mefloquine N = 126 n (%)	 Halofantrine N = 52 n (%)	 Atovaquone/ Proguanil N = 17 n (%)
Ear pruritus	耳そう痒症	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypoacusis	聴力低下	12 (1.1)	0	12 (0.7)	21 (6.0)	0	0	0	0	0
Endocrine disorders	内分泌障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Goitre	甲状腺腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	14 (1.3)	2 (0.3)	16 (0.9)	1 (0.3)	0	3 (3.3)	5 (4.0)	2 (3.8)	0
Conjunctivitis	結膜炎	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Ocular icterus	黄疸眼	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	2 (0.2)	0	2 (0.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Eye pruritus	眼そう痒症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Photophobia	羞明	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Strabismus	斜視	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	2 (2.2)	0	0	0
Visual disturbance	視覚障害	8 (0.7)	0	8 (0.4)	0	0	0	5 (4.0)	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	650 (59.2)	299 (42.0)	949 (52.4)	215 (61.1)	2 (18.2)	56 (62.2)	110 (87.3)	19 (36.5)	4 (23.5)
Nausea	悪心	509 (46.4)	195 (27.4)	704 (38.9)	162 (46.0)	1 (9.1)	10 (11.1)	105 (83.3)	7 (13.5)	3 (17.6)
Abdominal pain	腹痛	315 (28.7)	133 (18.7)	448 (24.8)	91 (25.9)	0	21 (23.3)	33 (26.2)	1 (1.9)	2 (11.8)
Vomiting	嘔吐	342 (31.1)	133 (18.7)	475 (26.2)	102 (29.0)	1 (9.1)	34 (37.8)	76 (60.3)	8 (15.4)	2 (11.8)
Diarrhoea	下痢	116 (10.6)	47 (6.6)	163 (9.0)	21 (6.0)	1 (9.1)	13 (14.4)	20 (15.9)	9 (17.3)	0
Dyspepsia	消化不良	3 (0.3)	11 (1.5)	14 (0.8)	5 (1.4)	0	3 (3.3)	0	0	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	3 (0.3)	3 (0.4)	6 (0.3)	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.9)	0
Peptic ulcer	消化性潰瘍	7 (0.6)	3 (0.4)	10 (0.6)	0	0	0	4 (3.2)	0	0
Toothache	歯痛	4 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.4)	1 (0.3)	0	1 (1.1)	0	0	0
Constipation	便秘	6 (0.5)	2 (0.3)	8 (0.4)	0	0	2 (2.2)	0	0	0
Abdominal discomfort	腹部不快感	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	 MAS N = 352 n (%)	 Quinine/ SP N = 11 n (%)	 Chloroquine N = 90 n (%)	 Mefloquine N = 126 n (%)	 Halofantrine N = 52 n (%)	 Atovaquone/ Proguanil N = 17 n (%)
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Abdominal mass	腹部腫瘤	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Gingival bleeding	歯肉出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Haematemesis	吐血	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Oedema mouth	口腔浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Rectal haemorrhage	直腸出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	778 (70.9)	442 (62.1)	1220 (67.4)	297 (84.4)	1 (9.1)	50 (55.6)	117 (92.9)	10 (19.2)	1 (5.9)
Asthenia	無力症	419 (38.2)	279 (39.2)	698 (38.6)	233 (66.2)	0	0	117 (92.9)	1 (1.9)	0
Pyrexia	発熱	0	174 (24.4)	174 (9.6)	55 (15.6)	0	0	0	1 (1.9)	0
Chills	悪寒	478 (43.5)	170 (23.9)	648 (35.8)	129 (36.6)	0	35 (38.9)	91 (72.2)	5 (9.6)	1 (5.9)
Fatigue	疲労	455 (41.4)	126 (17.7)	581 (32.1)	126 (35.8)	1 (9.1)	36 (40.0)	0	4 (7.7)	1 (5.9)
Malaise	倦怠感	0	20 (2.8)	20 (1.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Chest pain	胸痛	0	3 (0.4)	3 (0.2)	1 (0.3)	0	2 (2.2)	0	0	0
Gait disturbance	歩行障害	17 (1.5)	3 (0.4)	20 (1.1)	28 (8.0)	0	0	0	0	0
Disease progression	疾患進行	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Influenza like illness	インフルエンザ様疾患	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Oedema	浮腫	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Thirst	口渇	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)	Quinine/ SP N = 11 n (%)	Chloroquine N = 90 n (%)	Mefloquine N = 126 n (%)	Halofantrine N = 52 n (%)	Atovaquone/ Proguanil N = 17 n (%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
Pain	疼痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Pitting oedema	圧痕浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	341 (31.1)	78 (11.0)	419 (23.1)	27 (7.7)	1 (9.1)	23 (25.6)	68 (54.0)	3 (5.8)	0
Hepatomegaly	肝腫大	335 (30.5)	73 (10.3)	408 (22.5)	27 (7.7)	1 (9.1)	22 (24.4)	68 (54.0)	2 (3.8)	0
Jaundice	黄疸	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Hepatitis	肝炎	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Hepatocellular damage	肝細胞障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	高ビリルビン血症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Cholelithiasis	胆石症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Chronic hepatitis	慢性肝炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Cytolytic hepatitis	肝細胞融解性肝炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	76 (6.9)	108 (15.2)	184 (10.2)	36 (10.2)	0	1 (1.1)	17 (13.5)	8 (15.4)	11 (64.7)
Malaria	マラリア	0	23 (3.2)	23 (1.3)	4 (1.1)	0	0	0	0	9 (52.9)
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	10 (0.9)	20 (2.8)	30 (1.7)	4 (1.1)	0	1 (1.1)	0	1 (1.9)	2 (11.8)
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	6 (0.5)	14 (2.0)	20 (1.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	2 (11.8)
Helminthic infection	蠕虫感染	6 (0.5)	13 (1.8)	19 (1.0)	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Hookworm infection	鉤虫感染	0	5 (0.7)	5 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	4 (0.4)	5 (0.7)	9 (0.5)	4 (1.1)	0	0	2 (1.6)	1 (1.9)	0
Abscess	膿瘍	6 (0.5)	4 (0.6)	10 (0.6)	0	0	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	0	4 (0.6)	4 (0.2)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	1 (0.1)	4 (0.6)	5 (0.3)	0	0	0	2 (1.6)	0	0
Trichuriasis	鞭虫症	0	4 (0.6)	4 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Ascariasis	回虫症	0	3 (0.4)	3 (0.2)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Parasitic gastroenteritis	寄生虫性胃腸炎	0	3 (0.4)	3 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	10 (0.9)	3 (0.4)	13 (0.7)	1 (0.3)	0	0	9 (7.1)	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)	Quinine/ SP N = 11 n (%)	Chloroquine N = 90 n (%)	Mefloquine N = 126 n (%)	Halofantrine N = 52 n (%)	Atovaquone/ Proguanil N = 17 n (%)
Rhinitis	鼻炎	3 (0.3)	2 (0.3)	5 (0.3)	0	0	0	0	2 (3.8)	0
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Abscess oral	口腔膿瘍	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Amoebiasis	アメーバ症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.6)	0	0	0	1 (1.9)	0
Bronchitis viral	ウイルス性気管支炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Cystitis escherichia	大腸菌性膀胱炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Endocarditis	心内膜炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Eye abscess	眼膿瘍	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Gastroenteritis	胃腸炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Giardiasis	ジアルジア症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Gingival abscess	歯肉膿瘍	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Gnathostomiasis	顎口虫症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Liver abscess	肝膿瘍	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Lung infection	肺感染	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Otitis media	中耳炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Pharyngitis	咽頭炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	8 (0.7)	1 (0.1)	9 (0.5)	10 (2.8)	0	0	1 (0.8)	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Schistosomiasis	住血吸虫症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Scrotal abscess	陰嚢膿瘍	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Strongyloidiasis	糞線虫症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Typhoid fever	腸チフス熱	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)	Quinine/ SP N = 11 n (%)	Chloroquine N = 90 n (%)	Mefloquine N = 126 n (%)	Halofantrine N = 52 n (%)	Atovaquone/ Proguanil N = 17 n (%)
Cystitis	膀胱炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Dysentery	赤痢	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
Ear infection	耳感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.9)
Eye infection	眼感染	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Hepatitis viral	ウイルス性肝炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Herpes virus infection	ヘルペスウイルス感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Localised infection	限局性感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)	0	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Nematodiasis	線虫症	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pulmonary tuberculosis	肺結核	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pyelonephritis	腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Pyoderma	膿皮症	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
Scrub typhus	ツツガ虫病	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Sialoadenitis	唾液腺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0
Skin infection	皮膚感染	9 (0.8)	0	9 (0.5)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Tonsillitis	扁桃炎	2 (0.2)	0	2 (0.1)	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Wound infection	創傷感染	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Overdose	過量投与	0	0	0	3 (0.9)	0	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	8 (0.7)	17 (2.4)	25 (1.4)	1 (0.3)	0	0	0	4 (7.7)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	3 (0.4)	3 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0	2 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0	2 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)	Quinine/ SP N = 11 n (%)	Chloroquine N = 90 n (%)	Mefloquine N = 126 n (%)	Halofantrine N = 52 n (%)	Atovaquone/ Proguanil N = 17 n (%)
Hepatic enzyme abnormal	肝酵素異常	0	2 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Blood potassium decreased	血中カリウム減少	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave abnormal	心電図異常 T 波	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram change	心電図変化	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Positive Rombergism	ロンベルグ徴候陽性	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	2 (3.8)	0
Weight decreased	体重減少	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Arterial bruit	動脈雑音	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Laboratory test abnormal	臨床検査異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	680 (61.9)	303 (42.6)	983 (54.3)	242 (68.8)	1 (9.1)	30 (33.3)	102 (81.0)	8 (15.4)	2 (11.8)
Anorexia	食欲不振	675 (61.5)	297 (41.7)	972 (53.7)	239 (67.9)	1 (9.1)	30 (33.3)	102 (81.0)	1 (1.9)	2 (11.8)
Hypokalaemia	低カリウム血症	3 (0.3)	4 (0.6)	7 (0.4)	2 (0.6)	0	0	0	3 (5.8)	0
Fluid overload	水分過負荷	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	2 (3.8)	0
Diabetes mellitus	糖尿病	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Hyperlipidaemia	高脂血症	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hyperproteinaemia	高蛋白血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)	Quinine/ SP N = 11 n (%)	Chloroquine N = 90 n (%)	Mefloquine N = 126 n (%)	Halofantrine N = 52 n (%)	Atovaquone/ Proguanil N = 17 n (%)
Hypoalbuminaemia	低アルブミン血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Hypoproteinaemia	低蛋白血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Vitamin B complex deficiency	ビタミンB群欠乏	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Vitamin B1 deficiency	ビタミンB1欠乏	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	326 (29.7)	278 (39.0)	604 (33.4)	229 (65.1)	0	4 (4.4)	4 (3.2)	6 (11.5)	0
Arthralgia	関節痛	285 (26.0)	244 (34.3)	529 (29.2)	218 (61.9)	0	0	1 (0.8)	0	0
Myalgia	筋痛	281 (25.6)	229 (32.2)	510 (28.2)	184 (52.3)	0	0	3 (2.4)	4 (7.7)	0
Back pain	背部痛	4 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.4)	0	0	0	0	0	0
Neck pain	頚部痛	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Joint swelling	関節腫脹	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Muscle spasms	筋痙縮	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal pain	筋骨格痛	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Flank pain	側腹部痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Muscular weakness	筋力低下	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	3 (0.3)	0	3 (0.2)	0	0	3 (3.3)	0	0	0
Torticollis	斜頚	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Nervous system disorders	神経系障害	825 (75.1)	433 (60.8)	1258 (69.5)	291 (82.7)	2 (18.2)	54 (60.0)	119 (94.4)	12 (23.1)	5 (29.4)
Headache	頭痛	804 (73.2)	407 (57.2)	1211 (66.9)	276 (78.4)	2 (18.2)	49 (54.4)	117 (92.9)	7 (13.5)	4 (23.5)
Dizziness	浮動性めまい	627 (57.1)	289 (40.6)	916 (50.6)	256 (72.7)	1 (9.1)	28 (31.1)	94 (74.6)	2 (3.8)	2 (11.8)
Clonus	間代	5 (0.5)	17 (2.4)	22 (1.2)	0	0	0	0	0	0
Tremor	振戦	26 (2.4)	17 (2.4)	43 (2.4)	14 (4.0)	0	1 (1.1)	16 (12.7)	0	0
Nystagmus	眼振	9 (0.8)	6 (0.8)	15 (0.8)	18 (5.1)	0	0	2 (1.6)	0	0
Ataxia	運動失調	12 (1.1)	4 (0.6)	16 (0.9)	18 (5.1)	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	3 (0.3)	4 (0.6)	7 (0.4)	7 (2.0)	0	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)	Quinine/ SP N = 11 n (%)	Chloroquine N = 90 n (%)	Mefloquine N = 126 n (%)	Halofantrine N = 52 n (%)	Atovaquone/ Proguanil N = 17 n (%)
Somnolence	傾眠	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.9)	0
Fine motor delay	微細運動遅延	0	2 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Coma	昏睡	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Mental impairment	精神的機能障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Ageusia	味覚消失	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Burning sensation	灼熱感	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Convulsion	痙攣	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Coordination abnormal	協調運動異常	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Dyskinesia	ジスキネジー	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.9)	0
Hyperaesthesia	知覚過敏	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Hypersomnia	過眠症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Lethargy	嗜眠	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	36 (3.3)	0	36 (2.0)	31 (8.8)	0	0	0	0	0
Syncope vasovagal	血管迷走神経性失神	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	419 (38.2)	193 (27.1)	612 (33.8)	159 (45.2)	2 (18.2)	16 (17.8)	70 (55.6)	9 (17.3)	1 (5.9)
Sleep disorder	睡眠障害	410 (37.3)	160 (22.5)	570 (31.5)	155 (44.0)	2 (18.2)	11 (12.2)	65 (51.6)	7 (13.5)	0
Insomnia	不眠症	12 (1.1)	33 (4.6)	45 (2.5)	2 (0.6)	0	5 (5.6)	12 (9.5)	0	1 (5.9)
Anxiety	不安	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	4 (4.4)	0	1 (1.9)	0
Depression	うつ病	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Thinking abnormal	思考異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Abnormal behaviour	異常行動	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Apathy	無感情	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Confusional state	錯乱状態	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hallucination	幻覚	2 (0.2)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hallucination, visual	幻視	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)	Quinine/ SP N = 11 n (%)	Chloroquine N = 90 n (%)	Mefloquine N = 126 n (%)	Halofantrine N = 52 n (%)	Atovaquone/ Proguanil N = 17 n (%)
Nightmare	悪夢	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	9 (0.8)	7 (1.0)	16 (0.9)	0	0	5 (5.6)	0	1 (1.9)	0
Proteinuria	蛋白尿	1 (0.1)	5 (0.7)	6 (0.3)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Haematuria	血尿	2 (0.2)	4 (0.6)	6 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Oliguria	乏尿	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	2 (2.2)	0	0	0
Dysuria	排尿困難	3 (0.3)	0	3 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	3 (0.3)	0	3 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Urinary incontinence	尿失禁	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Vaginal haemorrhage	膣出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	57 (5.2)	54 (7.6)	111 (6.1)	11 (3.1)	0	20 (22.2)	10 (7.9)	3 (5.8)	1 (5.9)
Cough	咳嗽	37 (3.4)	38 (5.3)	75 (4.1)	3 (0.9)	0	18 (20.0)	1 (0.8)	1 (1.9)	1 (5.9)
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	10 (0.9)	17 (2.4)	27 (1.5)	4 (1.1)	0	0	8 (6.3)	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	4 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.4)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Asthma	喘息	3 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.2)	4 (1.1)	0	0	0	0	0
Bronchospasm	気管支痙攣	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	4 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (1.1)	0	0	0
Wheezing	喘鳴	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Lung disorder	肺障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Lung infiltration	肺浸潤	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Rhinorrhoea	鼻漏	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)	0	0
Tachypnoea	頻呼吸	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	 MAS N = 352 n (%)	 Quinine/ SP N = 11 n (%)	 Chloroquine N = 90 n (%)	 Mefloquine N = 126 n (%)	 Halofantrine N = 52 n (%)	 Atovaquone/ Proguanil N = 17 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	80 (7.3)	53 (7.4)	133 (7.3)	23 (6.5)	1 (9.1)	13 (14.4)	8 (6.3)	1 (1.9)	0
Pruritus	そう痒症	41 (3.7)	27 (3.8)	68 (3.8)	20 (5.7)	1 (9.1)	12 (13.3)	3 (2.4)	1 (1.9)	0
Rash	発疹	47 (4.3)	23 (3.2)	70 (3.9)	11 (3.1)	0	0	2 (1.6)	0	0
Hyperhidrosis	多汗症	4 (0.4)	10 (1.4)	14 (0.8)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	4 (0.6)	4 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypertrichosis	多毛症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Rash papular	丘疹	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Seborrhoeic dermatitis	脂漏性皮膚炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Skin lesion	皮膚病変	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	皮膚炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)	0	0
Ecchymosis	斑状出血	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Night sweats	寝汗	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Rash macular	斑状皮疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Skin reaction	皮膚反応	2 (0.2)	0	2 (0.1)	0	0	0	2 (1.6)	0	0
Vascular disorders	血管障害	6 (0.5)	6 (0.8)	12 (0.7)	0	0	0	2 (1.6)	0	0
Pallor	蒼白	4 (0.4)	3 (0.4)	7 (0.4)	0	0	0	2 (1.6)	0	0
Aortic stenosis	大動脈狭窄	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hot flush	ほてり	2 (0.2)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-3
MAS：mefloquine + artesunate = メフロキン + artesnate，Quinine = キニーネ，SP：sulfadoxine/pyrimethamin = スルファドキシン／ピリメタミン，
Atovaquone/proguanil = アトバコン／プログアニル
同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名として集計した。
同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した被験者は，SOC の合計で 1 名として集計した。
SOC はアルファベット順に提示した。PT は 6 回投与群での発現率の高い順に提示した。

Table 7-2 有害事象発現被験者数及び発現率（併合データ，12 歳以下，SAF）

SOC PT		Arm/Lmf 4 回投与 N = 521 n (%)	 6 回投与 N = 820 n (%)	 6 回投与 分散錠 N = 447 n (%)	 全 6 回 投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Any primary system organ class	合計	479 (91.9)	600 (73.2)	310 (69.4)	910 (71.8)	1389 (77.7)	77 (98.7)	100 (92.6)	129 (90.2)	130 (100)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	242 (46.4)	181 (22.1)	45 (10.1)	226 (17.8)	468 (26.2)	35 (44.9)	2 (1.9)	89 (62.2)	89 (68.5)
Anaemia	貧血	137 (26.3)	100 (12.2)	11 (2.5)	111 (8.8)	248 (13.9)	10 (12.8)	2 (1.9)	76 (53.1)	51 (39.2)
Splenomegaly	脾腫	152 (29.2)	88 (10.7)	31 (6.9)	119 (9.4)	271 (15.2)	29 (37.2)	0	33 (23.1)	70 (53.8)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	13 (1.6)	0	13 (1.0)	13 (0.7)	0	0	0	0
Monocytosis	単球増加症	0	3 (0.4)	0	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	0	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.3)	4 (0.2)	0	0	0	0
Neutropenia	好中球減少症	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Lymphadenitis	リンパ節炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Leukopenia	白血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Cardiac disorders	心臓障害	27 (5.2)	9 (1.1)	5 (1.1)	14 (1.1)	41 (2.3)	12 (15.4)	5 (4.6)	0	0
Palpitations	動悸	27 (5.2)	5 (0.6)	0	5 (0.4)	32 (1.8)	12 (15.4)	5 (4.6)	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	3 (0.4)	4 (0.9)	7 (0.6)	7 (0.4)	0	0	0	0
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Tachycardia	頻脈	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Congenital, familial and genetic disorders	先天性，家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Cerebral palsy	脳性麻痺	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4 (0.8)	6 (0.7)	0	6 (0.5)	10 (0.6)	2 (2.6)	0	3 (2.1)	3 (2.3)
Ear pain	耳痛	0	3 (0.4)	0	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Cerumen impaction	耳垢栓塞	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)
Ear pruritus	耳そう痒症	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 521 n (%)	 6回投与 N = 820 n (%)	 6回投与 分散錠 N = 447 n (%)	 全6回 投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Otorrhoea	耳漏	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)
Ear disorder	耳の障害	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.4)	0
Hypoacusis	聴力低下	4 (0.8)	0	0	0	4 (0.2)	2 (2.6)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	25 (4.8)	14 (1.7)	8 (1.8)	22 (1.7)	47 (2.6)	1 (1.3)	0	4 (2.8)	14 (10.8)
Conjunctivitis	結膜炎	12 (2.3)	11 (1.3)	8 (1.8)	19 (1.5)	31 (1.7)	1 (1.3)	0	2 (1.4)	7 (5.4)
Conjunctival discolouration	結膜変色	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Conjunctivitis allergic	アレルギー性結膜炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Eye discharge	眼脂	4 (0.8)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	5 (0.3)	0	0	0	4 (3.1)
Blepharitis	眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Corneal opacity	角膜混濁	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Eye disorder	眼の障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Eye pain	眼痛	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)
Eye swelling	眼部腫脹	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.2)	0	0	0	0
Eyelid oedema	眼瞼浮腫	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Ocular icterus	黄疸眼	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Strabismus	斜視	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)
Visual disturbance	視覚障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	243 (46.6)	248 (30.2)	127 (28.4)	375 (29.6)	618 (34.6)	46 (59.0)	72 (66.7)	52 (36.4)	73 (56.2)
Vomiting	嘔吐	139 (26.7)	147 (17.9)	75 (16.8)	222 (17.5)	361 (20.2)	32 (41.0)	42 (38.9)	35 (24.5)	45 (34.6)
Diarrhoea	下痢	51 (9.8)	62 (7.6)	37 (8.3)	99 (7.8)	150 (8.4)	2 (2.6)	9 (8.3)	12 (8.4)	28 (21.5)
Abdominal pain	腹痛	126 (24.2)	53 (6.5)	38 (8.5)	91 (7.2)	217 (12.1)	21 (26.9)	46 (42.6)	25 (17.5)	33 (25.4)
Nausea	悪心	82 (15.7)	30 (3.7)	5 (1.1)	35 (2.8)	117 (6.5)	28 (35.9)	58 (53.7)	1 (0.7)	3 (2.3)
Constipation	便秘	2 (0.4)	11 (1.3)	0	11 (0.9)	13 (0.7)	0	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.2)	7 (0.9)	5 (1.1)	12 (0.9)	13 (0.7)	0	0	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	4 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.3)	0	0	1 (0.7)	0
Aphthous stomatitis	アフタ性口内炎	5 (1.0)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	6 (0.3)	0	0	0	4 (3.1)

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 521 n (%)	 6回投与 N = 820 n (%)	 6回投与分散錠 N = 447 n (%)	 全6回投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Cheilitis	口唇炎	3 (0.6)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	4 (0.2)	0	0	0	4 (3.1)
Cheilosis	口唇症	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Dental caries	齲歯	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Haematochezia	血便排泄	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.7)	0
Stomatitis	口内炎	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	1 (0.7)	0
Abdominal tenderness	腹部圧痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Gingival pain	歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Gingivitis	歯肉炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Lip pain	口唇痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)
Mucous stools	粘液便	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Oral mucosal blistering	口腔粘膜水疱形成	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Oral pain	口腔内痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Pruritus ani	肛門周囲そう痒症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Toothache	歯痛	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Umbilical hernia	臍ヘルニア	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	234 (44.9)	243 (29.6)	170 (38.0)	413 (32.6)	647 (36.2)	54 (69.2)	87 (80.6)	39 (27.3)	79 (60.8)
Pyrexia	発熱	36 (6.9)	198 (24.1)	168 (37.6)	366 (28.9)	402 (22.5)	8 (10.3)	0	6 (4.2)	39 (30.0)
Chills	悪寒	116 (22.3)	35 (4.3)	14 (3.1)	49 (3.9)	165 (9.2)	22 (28.2)	52 (48.1)	4 (2.8)	30 (23.1)
Asthenia	無力症	66 (12.7)	26 (3.2)	1 (0.2)	27 (2.1)	93 (5.2)	40 (51.3)	0	33 (23.1)	0
Fatigue	疲労	134 (25.7)	19 (2.3)	12 (2.7)	31 (2.4)	165 (9.2)	25 (32.1)	84 (77.8)	0	43 (33.1)
Irritability	易刺激性	0	7 (0.9)	0	7 (0.6)	7 (0.4)	0	0	0	0
Hypothermia	低体温	0	6 (0.7)	0	6 (0.5)	6 (0.3)	0	0	0	0
Inflammation	炎症	0	3 (0.4)	0	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Face oedema	顔面浮腫	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 521 n (%)	 6回投与 N = 820 n (%)	 6回投与分散錠 N = 447 n (%)	 全6回投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Pain	疼痛	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Chest pain	胸痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)
Gait disturbance	歩行障害	5 (1.0)	0	0	0	5 (0.3)	3 (3.8)	0	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Oedema	浮腫	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
Oedema peripheral	末梢性浮腫	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	0	0	0	0
Ulcer	潰瘍	6 (1.2)	0	0	0	6 (0.3)	0	0	0	4 (3.1)
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	121 (23.2)	59 (7.2)	5 (1.1)	64 (5.1)	185 (10.3)	25 (32.1)	0	21 (14.7)	72 (55.4)
Hepatomegaly	肝腫大	120 (23.0)	56 (6.8)	5 (1.1)	61 (4.8)	181 (10.1)	25 (32.1)	0	21 (14.7)	71 (54.6)
Hepatosplenomegaly	肝脾腫大	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Jaundice	黄疸	2 (0.4)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	4 (0.2)	0	0	0	1 (0.8)
Hepatitis	肝炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Immune system disorders	免疫系障害	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Hypersensitivity	過敏症	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	115 (22.1)	310 (37.8)	165 (36.9)	475 (37.5)	590 (33.0)	6 (7.7)	8 (7.4)	35 (24.5)	41 (31.5)
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	0	136 (16.6)	87 (19.5)	223 (17.6)	223 (12.5)	0	0	0	0
Rhinitis	鼻炎	0	31 (3.8)	20 (4.5)	51 (4.0)	51 (2.9)	0	0	0	0
Respiratory tract infection	気道感染	1 (0.2)	27 (3.3)	1 (0.2)	28 (2.2)	29 (1.6)	0	0	1 (0.7)	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	22 (4.2)	27 (3.3)	5 (1.1)	32 (2.5)	54 (3.0)	0	0	13 (9.1)	0
Acarodermatitis	ダニ皮膚炎	6 (1.2)	15 (1.8)	0	15 (1.2)	21 (1.2)	0	0	1 (0.7)	10 (7.7)
Pneumonia	肺炎	10 (1.9)	14 (1.7)	6 (1.3)	20 (1.6)	30 (1.7)	2 (2.6)	0	1 (0.7)	5 (3.8)
Helminthic infection	蠕虫感染	10 (1.9)	13 (1.6)	6 (1.3)	19 (1.5)	29 (1.6)	0	0	6 (4.2)	0
Lower respiratory tract infection	下気道感染	0	12 (1.5)	3 (0.7)	15 (1.2)	15 (0.8)	0	0	2 (1.4)	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	9 (1.7)	11 (1.3)	0	11 (0.9)	20 (1.1)	2 (2.6)	1 (0.9)	0	5 (3.8)
Parasitic gastroenteritis	寄生虫性胃腸炎	4 (0.8)	9 (1.1)	0	9 (0.7)	13 (0.7)	1 (1.3)	0	0	0
Ear infection	耳感染	0	8 (1.0)	9 (2.0)	17 (1.3)	17 (1.0)	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 521 n (%)	 6回投与 N = 820 n (%)	 6回投与分散錠 N = 447 n (%)	 全6回投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Gastroenteritis	胃腸炎	1 (0.2)	8 (1.0)	3 (0.7)	11 (0.9)	12 (0.7)	0	0	1 (0.7)	0
Influenza	インフルエンザ	0	8 (1.0)	3 (0.7)	11 (0.9)	11 (0.6)	0	0	0	0
Bronchitis	気管支炎	1 (0.2)	7 (0.9)	19 (4.3)	26 (2.1)	27 (1.5)	0	0	0	1 (0.8)
Otitis media	中耳炎	5 (1.0)	7 (0.9)	3 (0.7)	10 (0.8)	15 (0.8)	0	0	7 (4.9)	0
Tonsillitis	扁桃炎	0	7 (0.9)	2 (0.4)	9 (0.7)	9 (0.5)	0	0	0	0
Furuncle	せつ	0	6 (0.7)	0	6 (0.5)	6 (0.3)	0	0	0	0
Oral candidiasis	口腔カンジダ症	2 (0.4)	5 (0.6)	1 (0.2)	6 (0.5)	8 (0.4)	0	0	0	0
Impetigo	膿痂疹	7 (1.3)	4 (0.5)	4 (0.9)	8 (0.6)	15 (0.8)	0	0	4 (2.8)	5 (3.8)
Septic rash	敗血疹	1 (0.2)	4 (0.5)	0	4 (0.3)	5 (0.3)	0	0	1 (0.7)	0
Dysentery	赤痢	3 (0.6)	3 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.3)	7 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0
Measles	麻疹	0	3 (0.4)	0	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	1 (0.7)	0
Otitis externa	外耳炎	6 (1.2)	3 (0.4)	0	3 (0.2)	9 (0.5)	0	0	0	4 (3.1)
Pharyngitis	咽頭炎	1 (0.2)	3 (0.4)	0	3 (0.2)	4 (0.2)	0	0	0	0
Tinea capitis	頭部白癬	3 (0.6)	3 (0.4)	3 (0.7)	6 (0.5)	9 (0.5)	0	0	0	0
Tinea versicolour	癜風	1 (0.2)	3 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.3)	5 (0.3)	0	0	0	0
Acute tonsillitis	急性扁桃炎	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.3)	5 (0.3)	0	0	0	0
Ascariasis	回虫症	1 (0.2)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Cellulitis	蜂巣炎	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Laryngitis	喉頭炎	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Oral herpes	口腔ヘルペス	3 (0.6)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	5 (0.3)	0	1 (0.9)	0	0
Skin bacterial infection	皮膚細菌感染	0	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Varicella	水痘	0	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.3)	4 (0.2)	0	0	0	0
Amoebiasis	アメーバ症	2 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	3 (0.2)	0	0	0	0
Body tinea	体部白癬	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Bronchopneumonia	気管支肺炎	4 (0.8)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	5 (0.3)	0	0	1 (0.7)	4 (3.1)
Candidiasis	カンジダ症	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 521 n (%)	 6回投与 N = 820 n (%)	 6回投与分散錠 N = 447 n (%)	 全6回投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Conjunctivitis bacterial	細菌性結膜炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Conjunctivitis infective	感染性結膜炎	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Conjunctivitis viral	ウイルス性結膜炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Eyelid infection	眼瞼感染	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Folliculitis	毛包炎	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Hepatitis viral	ウイルス性肝炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Hordeolum	麦粒腫	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Infection parasitic	寄生虫感染	0	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Mastoiditis	乳様突起炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Mumps	ムンプス	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Pharyngotonsillitis	咽頭扁桃炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Pneumonia primary atypical	原発性異型肺炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Rash pustular	膿疱性皮疹	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Skin infection	皮膚感染	0	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.2)	0	1 (0.9)	0	0
Tooth abscess	歯膿瘍	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Urinary tract infection	尿路感染	7 (1.3)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	9 (0.5)	0	0	0	1 (0.8)
Viral infection	ウイルス感染	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Vulval abscess	外陰部膿瘍	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Abscess	膿瘍	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	3 (2.3)
Abscess limb	四肢膿瘍	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.7)	1 (0.8)
Bacterial infection	細菌感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Bronchiolitis	細気管支炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	2 (1.5)
Burn infection	熱傷部感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Carbuncle	癰	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Cellulitis orbital	眼窩蜂巣炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Dermatitis infected	感染性皮膚炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 521 n (%)	 6回投与 N = 820 n (%)	 6回投与分散錠 N = 447 n (%)	 全6回投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Dermatophytosis	皮膚糸状菌症	5 (1.0)	0	0	0	5 (0.3)	0	1 (0.9)	0	6 (4.6)
Eye infection	眼感染	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Fungal infection	真菌感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.7)	0
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.9)	0	0
Gastroenteritis shigella	赤痢菌性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Gastrointestinal infection	胃腸感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Hepatic amoebiasis	肝アメーバ症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Herpes simplex	単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
Hookworm infection	鉤虫感染	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (1.9)	0	0
Infected skin ulcer	感染性皮膚潰瘍	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)
Infection	感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Liver abscess	肝膿瘍	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	0	0	0	0
Malaria	マラリア	0	0	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Parotitis	耳下腺炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Pneumonia staphylococcal	ブドウ球菌性肺炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Staphylococcal skin infection	ブドウ球菌皮膚感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Strongyloidiasis	糞線虫症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Subcutaneous abscess	皮下組織膿瘍	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.2)	1 (1.3)	0	0	1 (0.8)
Tinea imbricata	渦状癬	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	0	0	0	0
Trichuriasis	鞭虫症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0
Typhoid fever	腸チフス熱	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	0	1 (0.9)	0	0
Viral rash	ウイルス性発疹	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Wound sepsis	膿創	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 521 n (%)	 6回投与 N = 820 n (%)	 6回投与分散錠 N = 447 n (%)	 全6回投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害，中毒および処置合併症	1 (0.2)	6 (0.7)	0	6 (0.5)	7 (0.4)	0	0	0	1 (0.8)
Soft tissue injury	軟部組織損傷	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Contusion	挫傷	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
Fall	転倒	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Limb injury	四肢損傷	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Thermal burn	熱傷	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)
Wound	創傷	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Investigations	臨床検査	1 (0.2)	56 (6.8)	56 (12.5)	112 (8.8)	113 (6.3)	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	22 (2.7)	29 (6.5)	51 (4.0)	51 (2.9)	0	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	0	10 (1.2)	10 (2.2)	20 (1.6)	20 (1.1)	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	7 (0.9)	4 (0.9)	11 (0.9)	11 (0.6)	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	7 (0.9)	3 (0.7)	10 (0.8)	10 (0.6)	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	6 (0.7)	2 (0.4)	8 (0.6)	8 (0.4)	0	0	0	0
Haematocrit decreased	ヘマトクリット減少	0	6 (0.7)	6 (1.3)	12 (0.9)	12 (0.7)	0	0	0	0
White blood cell count increased	白血球数増加	0	5 (0.6)	2 (0.4)	7 (0.6)	7 (0.4)	0	0	0	0
Lymphocyte morphology abnormal	リンパ球形態異常	0	4 (0.5)	5 (1.1)	9 (0.7)	9 (0.5)	0	0	0	0
Reticulocyte count increased	網状赤血球数増加	0	3 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.3)	4 (0.2)	0	0	0	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.3)	4 (0.2)	0	0	0	0
Lymphocyte count increased	リンパ球数増加	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Reticulocyte count decreased	網状赤血球数減少	0	2 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Weight decreased	体重減少	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
White blood cell count decreased	白血球数減少	0	2 (0.2)	11 (2.5)	13 (1.0)	13 (0.7)	0	0	0	0
Blood glucose decreased	血中ブドウ糖減少	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 521 n (%)	 6回投与 N = 820 n (%)	 6回投与分散錠 N = 447 n (%)	 全6回投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Haemoglobin increased	ヘモグロビン増加	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Monocyte morphology abnormal	単球形態異常	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	好中球数減少	0	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Pupillary light reflex tests abnormal	瞳孔対光反射試験異常	0	1 (0.1)	2 (0.4)	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Red blood cell count decreased	赤血球数減少	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Blood immunoglobulin M increased	血中免疫グロブリンM増加	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Cardiac murmur	心雑音	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Eosinophil count decreased	好酸球数減少	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Lymphocyte count decreased	リンパ球数減少	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Platelet count increased	血小板数増加	0	0	5 (1.1)	5 (0.4)	5 (0.3)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	180 (34.5)	111 (13.5)	31 (6.9)	142 (11.2)	322 (18.0)	59 (75.6)	75 (69.4)	25 (17.5)	19 (14.6)
Anorexia	食欲不振	163 (31.3)	110 (13.4)	28 (6.3)	138 (10.9)	301 (16.8)	59 (75.6)	75 (69.4)	0	19 (14.6)
Polydipsia	多飲症	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Decreased appetite	食欲減退	1 (0.2)	0	1 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
Dehydration	脱水	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)
Feeding disorder	栄養補給障害	14 (2.7)	0	0	0	14 (0.8)	0	0	25 (17.5)	0
Hypokalaemia	低カリウム血症	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	0	5 (4.6)	0	0
Hypovitaminosis	ビタミン欠乏症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Malnutrition	栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Oral intake reduced	経口摂取減少	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Pica	異食症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 521 n (%)	 6回投与 N = 820 n (%)	 6回投与分散錠 N = 447 n (%)	 全6回投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	37 (7.1)	21 (2.6)	0	21 (1.7)	58 (3.2)	34 (43.6)	0	1 (0.7)	6 (4.6)
Myalgia	筋痛	24 (4.6)	16 (2.0)	0	16 (1.3)	40 (2.2)	18 (23.1)	0	0	0
Arthralgia	関節痛	24 (4.6)	14 (1.7)	0	14 (1.1)	38 (2.1)	26 (33.3)	0	1 (0.7)	1 (0.8)
Pain in extremity	四肢痛	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
Muscle twitching	筋攣縮	4 (0.8)	0	0	0	4 (0.2)	0	0	0	5 (3.8)
Nervous system disorders	神経系障害	258 (49.5)	109 (13.3)	37 (8.3)	146 (11.5)	404 (22.6)	66 (84.6)	83 (76.9)	30 (21.0)	41 (31.5)
Headache	頭痛	185 (35.5)	87 (10.6)	34 (7.6)	121 (9.6)	306 (17.1)	63 (80.8)	77 (71.3)	27 (18.9)	34 (26.2)
Dizziness	浮動性めまい	79 (15.2)	20 (2.4)	0	20 (1.6)	99 (5.5)	39 (50.0)	50 (46.3)	4 (2.8)	4 (3.1)
Clonus	間代	7 (1.3)	10 (1.2)	0	10 (0.8)	17 (1.0)	0	5 (4.6)	0	2 (1.5)
Hyperreflexia	反射亢進	2 (0.4)	6 (0.7)	0	6 (0.5)	8 (0.4)	0	0	0	2 (1.5)
Convulsion	痙攣	6 (1.2)	3 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.3)	10 (0.6)	0	0	0	4 (3.1)
Myoclonus	ミオクローヌス	0	3 (0.4)	0	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	2 (0.4)	2 (0.2)	2 (0.4)	4 (0.3)	6 (0.3)	0	0	1 (0.7)	0
Tremor	振戦	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.9)	0	0
Aphasia	失語症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Ataxia	運動失調	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	1 (1.3)	0	0	0
Coordination abnormal	協調運動異常	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	0	0	0	0
Dyskinesia	ジスキネジー	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (1.3)	0	0	0
Epilepsy	てんかん	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Facial palsy	顔面神経麻痺	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Febrile convulsion	熱性痙攣	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	2 (1.4)	0
Fine motor delay	微細運動遅延	8 (1.5)	0	0	0	8 (0.4)	0	0	0	0
Hypersomnia	過眠症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)
Hypokinesia	運動低下	44 (8.4)	0	0	0	44 (2.5)	0	0	0	0
Hypotonia	筋緊張低下	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 521 n (%)	 6回投与 N = 820 n (%)	 6回投与 分散錠 N = 447 n (%)	 全6回 投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Lethargy	嗜眠	34 (6.5)	0	0	0	34 (1.9)	0	0	1 (0.7)	0
Nystagmus	眼振	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.2)	2 (2.6)	0	0	0
Speech disorder	会話障害	33 (6.3)	0	0	0	33 (1.8)	0	0	1 (0.7)	0
Psychiatric disorders	精神障害	144 (27.6)	42 (5.1)	13 (2.9)	55 (4.3)	199 (11.1)	24 (30.8)	20 (18.5)	42 (29.4)	23 (17.7)
Insomnia	不眠症	0	12 (1.5)	0	12 (0.9)	12 (0.7)	0	0	0	0
Sleep disorder	睡眠障害	104 (20.0)	11 (1.3)	0	11 (0.9)	115 (6.4)	23 (29.5)	20 (18.5)	19 (13.3)	20 (15.4)
Agitation	激越	6 (1.2)	7 (0.9)	4 (0.9)	11 (0.9)	17 (1.0)	0	0	0	2 (1.5)
Mood swings	気分動揺	13 (2.5)	7 (0.9)	8 (1.8)	15 (1.2)	28 (1.6)	0	0	0	0
Anxiety	不安	0	3 (0.4)	3 (0.7)	6 (0.5)	6 (0.3)	0	0	0	0
Crying	泣き	0	3 (0.4)	0	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Abnormal behaviour	異常行動	5 (1.0)	0	0	0	5 (0.3)	0	0	15 (10.5)	0
Affect lability	感情不安定	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.7)	0
Apathy	無感情	5 (1.0)	0	0	0	5 (0.3)	1 (1.3)	0	0	2 (1.5)
Social avoidant behaviour	社会逃避行動	58 (11.1)	0	0	0	58 (3.2)	0	0	16 (11.2)	0
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	3 (0.6)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	5 (0.3)	0	0	1 (0.7)	0
Chromaturia	着色尿	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Haematuria	血尿	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.7)	0
Dysuria	排尿困難	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	0	0	0	0
Enuresis	遺尿	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Glomerulonephritis acute	急性糸球体腎炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Proteinuria	蛋白尿	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.7)	0
Perineal pain	会陰痛	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	外陰膣そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 521 n (%)	 6回投与 N = 820 n (%)	 6回投与分散錠 N = 447 n (%)	 全6回投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	108 (20.7)	203 (24.8)	110 (24.6)	313 (24.7)	421 (23.5)	3 (3.8)	6 (5.6)	15 (10.5)	88 (67.7)
Cough	咳嗽	104 (20.0)	193 (23.5)	108 (24.2)	301 (23.8)	405 (22.7)	1 (1.3)	4 (3.7)	14 (9.8)	86 (66.2)
Rhinorrhoea	鼻漏	24 (4.6)	7 (0.9)	4 (0.9)	11 (0.9)	35 (2.0)	0	0	1 (0.7)	15 (11.5)
Asthma	喘息	1 (0.2)	3 (0.4)	2 (0.4)	5 (0.4)	6 (0.3)	0	0	2 (1.4)	0
Bronchospasm	気管支痙攣	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Dyspnoea	呼吸困難	1 (0.2)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	3 (0.2)	0	0	1 (0.7)	0
Nasal congestion	鼻閉	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
Pharyngolaryngeal pain	咽喉頭疼痛	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.9)	0	0
Sneezing	くしゃみ	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Tachypnoea	頻呼吸	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Epistaxis	鼻出血	0	0	0	0	0	3 (3.8)	1 (0.9)	0	1 (0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	34 (6.5)	44 (5.4)	15 (3.4)	59 (4.7)	93 (5.2)	5 (6.4)	0	9 (6.3)	19 (14.6)
Rash	発疹	12 (2.3)	24 (2.9)	12 (2.7)	36 (2.8)	48 (2.7)	0	0	5 (3.5)	4 (3.1)
Heat rash	紅色汗疹	7 (1.3)	5 (0.6)	0	5 (0.4)	12 (0.7)	0	0	0	2 (1.5)
Dermatitis	皮膚炎	0	4 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.3)	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	7 (1.3)	4 (0.5)	0	4 (0.3)	11 (0.6)	3 (3.8)	0	4 (2.8)	9 (6.9)
Skin ulcer	皮膚潰瘍	9 (1.7)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	11 (0.6)	0	0	0	3 (2.3)
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)	1 (1.3)	0	0	0
Dermatitis atopic	アトピー性皮膚炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Dermatosis	皮膚症	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0
Eczema	湿疹	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	2 (1.5)
Rash papular	丘疹	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	3 (2.3)
Swelling face	顔面腫脹	2 (0.4)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	3 (0.2)	0	0	1 (0.7)	0
Blister	水疱	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 521 n (%)	 6回投与 N = 820 n (%)	 6回投与分散錠 N = 447 n (%)	 全6回投与 N = 1267 n (%)	 合計 N = 1788 n (%)	MAS N = 78 n (%)	Quinine N = 108 n (%)	SP N = 143 n (%)	Chloroquine N = 130 n (%)
Dry skin	皮膚乾燥	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Hidradenitis	汗腺炎	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Leukoplakia	白斑症	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Rash follicular	毛孔性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Skin exfoliation	皮膚剥脱	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	1 (0.2)	4 (0.5)	2 (0.4)	6 (0.5)	7 (0.4)	0	0	1 (0.7)	0
Pallor	蒼白	0	4 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.4)	5 (0.3)	0	0	0	0
Haemorrhage	出血	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Hypertension	高血圧	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Hypotension	低血圧	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-4
MAS：mefloquine + artesunate = メフロキン + artesnate，Quinine = キニーネ，SP：sulfadoxine/pyrimethamin = スルファドキシン／ピリメタミン
同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名として集計した。
同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した被験者は，SOC の合計で 1 名として集計した。
SOC はアルファベット順に提示した。PT は 6 回投与群での発現率の高い順に提示した。

Table 7-3 副作用発現被験者数及び発現率（併合データ，13 歳以上，SAF）

SOC PT		Arm/Lmf 4 回投与 N = 1098 n (%)	 6 回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)	Quinine/SP N = 11 n (%)	Chloroquine N = 90 n (%)	Mefloquine N = 126 n (%)	Halofantrine N = 52 n (%)	Atovaquone-Proguanil N = 17 n (%)
Any adverse event	合計	266 (24.2)	124 (17.4)	390 (21.5)	216 (61.4)	6 (54.5)	55 (61.1)	1 (0.8)	15 (28.8)	7 (41.2)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	8 (0.7)	2 (0.3)	10 (0.6)	2 (0.6)	0	0	0	1 (1.9)	0
Anaemia	貧血	4 (0.4)	1 (0.1)	5 (0.3)	2 (0.6)	0	0	0	0	0
Splenomegaly	脾腫	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Eosinophilia	好酸球増加症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Leukocytosis	白血球増加症	2 (0.2)	0	2 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Cardiac disorders	心臓障害	35 (3.2)	13 (1.8)	48 (2.7)	62 (17.6)	0	6 (6.7)	0	0	0
Palpitations	動悸	34 (3.1)	10 (1.4)	44 (2.4)	62 (17.6)	0	6 (6.7)	0	0	0
Bundle branch block right	右脚ブロック	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Right atrial dilatation	右房拡張	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Sinus bradycardia	洞性徐脈	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Ventricular extrasystoles	心室性期外収縮	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2 (0.2)	8 (1.1)	10 (0.6)	8 (2.3)	5 (45.5)	0	0	2 (3.8)	2 (11.8)
Vertigo	回転性めまい	0	6 (0.8)	6 (0.3)	0	0	0	0	0	0
Deafness	難聴	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Tinnitus	耳鳴	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	5 (45.5)	0	0	1 (1.9)	2 (11.8)
Ear pain	耳痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (3.8)	0
Hypoacusis	聴力低下	2 (0.2)	0	2 (0.1)	7 (2.0)	0	0	0	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	2 (2.2)	0	1 (1.9)	0
Conjunctivitis	結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Eye pain	眼痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Vision blurred	霧視	0	0	0	0	0	2 (2.2)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	93 (8.5)	45 (6.3)	138 (7.6)	85 (24.1)	1 (9.1)	36 (40.0)	0	6 (11.5)	3 (17.6)
Nausea	悪心	32 (2.9)	20 (2.8)	52 (2.9)	49 (13.9)	1 (9.1)	3 (3.3)	0	1 (1.9)	3 (17.6)

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)	Quinine/SP N = 11 n (%)	Chloroquine N = 90 n (%)	Mefloquine N = 126 n (%)	Halofantrine N = 52 n (%)	Atovaquone-Proguanil N = 17 n (%)
Vomiting	嘔吐	21 (1.9)	15 (2.1)	36 (2.0)	29 (8.2)	1 (9.1)	21 (23.3)	0	3 (5.8)	2 (11.8)
Abdominal pain	腹痛	38 (3.5)	10 (1.4)	48 (2.7)	28 (8.0)	0	9 (10.0)	0	0	0
Diarrhoea	下痢	18 (1.6)	8 (1.1)	26 (1.4)	5 (1.4)	0	7 (7.8)	0	3 (5.8)	0
Abdominal pain upper	上腹部痛	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Mouth ulceration	口腔内潰瘍形成	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Cheilitis	口唇炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Constipation	便秘	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Dry mouth	口内乾燥	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Dyspepsia	消化不良	3 (0.3)	0	3 (0.2)	0	0	3 (3.3)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	73 (6.6)	26 (3.7)	99 (5.5)	87 (24.7)	0	0	0	2 (3.8)	1 (5.9)
Asthenia	無力症	41 (3.7)	14 (2.0)	55 (3.0)	47 (13.4)	0	0	0	0	0
Chills	悪寒	11 (1.0)	7 (1.0)	18 (1.0)	9 (2.6)	0	0	0	0	0
Fatigue	疲労	32 (2.9)	2 (0.3)	34 (1.9)	33 (9.4)	0	0	0	1 (1.9)	1 (5.9)
Malaise	倦怠感	0	2 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Disease progression	疾患進行	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Pyrexia	発熱	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Gait disturbance	歩行障害	0	0	0	14 (4.0)	0	0	0	0	0
Thirst	口渇	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.9)	0
Hepatitis	肝炎	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Hepatomegaly	肝腫大	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Cytolytic hepatitis	肝細胞融解性肝炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	2 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.2)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	2 (0.2)	2 (0.3)	4 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Malaria	マラリア	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)	Quinine/SP N = 11 n (%)	Chloroquine N = 90 n (%)	Mefloquine N = 126 n (%)	Halofantrine N = 52 n (%)	Atovaquone-Proguanil N = 17 n (%)
Fungal skin infection	皮膚真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Investigations	臨床検査	2 (0.2)	13 (1.8)	15 (0.8)	0	0	0	0	3 (5.8)	0
Liver function test abnormal	肝機能検査異常	0	3 (0.4)	3 (0.2)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram QT prolonged	心電図 QT 延長	0	2 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Electrocardiogram abnormal	心電図異常	0	2 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme abnormal	肝酵素異常	0	2 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Blood bilirubin increased	血中ビリルビン増加	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram T wave abnormal	心電図異常 T 波	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Electrocardiogram change	心電図変化	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Eosinophil count increased	好酸球数増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	44 (4.0)	25 (3.5)	69 (3.8)	58 (16.5)	0	1 (1.1)	0	3 (5.8)	2 (11.8)
Anorexia	食欲不振	44 (4.0)	24 (3.4)	68 (3.8)	58 (16.5)	0	1 (1.1)	0	1 (1.9)	2 (11.8)
Hyperglycaemia	高血糖	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Hyperproteinaemia	高蛋白血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	48 (4.4)	13 (1.8)	61 (3.4)	40 (11.4)	0	3 (3.3)	0	2 (3.8)	0
Myalgia	筋痛	31 (2.8)	11 (1.5)	42 (2.3)	24 (6.8)	0	0	0	1 (1.9)	0
Arthralgia	関節痛	32 (2.9)	5 (0.7)	37 (2.0)	27 (7.7)	0	0	0	0	0
Back pain	背部痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Pain in extremity	四肢痛	0	0	0	0	0	3 (3.3)	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	 MAS N = 352 n (%)	 Quinine/SP N = 11 n (%)	 Chloroquine N = 90 n (%)	 Mefloquine N = 126 n (%)	 Halofantrine N = 52 n (%)	 Atovaquone-Proguanil N = 17 n (%)
Torticollis	斜頚	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Nervous system disorders	神経系障害	119 (10.8)	37 (5.2)	156 (8.6)	130 (36.9)	1 (9.1)	17 (18.9)	1 (0.8)	3 (5.8)	2 (11.8)
Dizziness	浮動性めまい	78 (7.1)	25 (3.5)	103 (5.7)	103 (29.3)	1 (9.1)	12 (13.3)	0	1 (1.9)	0
Headache	頭痛	58 (5.3)	11 (1.5)	69 (3.8)	41 (11.6)	0	8 (8.9)	0	1 (1.9)	2 (11.8)
Ataxia	運動失調	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	6 (1.7)	0	0	0	0	0
Mental impairment	精神的機能障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Somnolence	傾眠	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Tremor	振戦	0	1 (0.1)	1 (0.1)	7 (2.0)	0	0	1 (0.8)	0	0
Dysgeusia	味覚異常	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Fine motor delay	微細運動遅延	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypersomnia	過眠症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Nystagmus	眼振	0	0	0	6 (1.7)	0	0	0	0	0
Paraesthesia	錯感覚	9 (0.8)	0	9 (0.5)	10 (2.8)	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	53 (4.8)	20 (2.8)	73 (4.0)	76 (21.6)	0	5 (5.6)	0	3 (5.8)	1 (5.9)
Insomnia	不眠症	0	15 (2.1)	15 (0.8)	2 (0.6)	0	3 (3.3)	0	0	1 (5.9)
Sleep disorder	睡眠障害	52 (4.7)	5 (0.7)	57 (3.1)	74 (21.0)	0	0	0	2 (3.8)	0
Thinking abnormal	思考異常	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Abnormal behaviour	異常行動	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Anxiety	不安	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Depression	うつ病	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Hallucination	幻覚	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hallucination, visual	幻視	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Nightmare	悪夢	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Restlessness	落ち着きのなさ	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N = 1098 n (%)	 6回投与 N = 712 n (%)	 合計 N = 1810 n (%)	MAS N = 352 n (%)	Quinine/SP N = 11 n (%)	Chloroquine N = 90 n (%)	Mefloquine N = 126 n (%)	Halofantrine N = 52 n (%)	Atovaquone-Proguanil N = 17 n (%)
Renal and urinary disorders	腎および尿路障害	2 (0.2)	0	2 (0.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Pollakiuria	頻尿	2 (0.2)	0	2 (0.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Vaginal haemorrhage	腟出血	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.2)	3 (0.4)	5 (0.3)	0	0	1 (1.1)	0	1 (1.9)	0
Cough	咳嗽	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.2)	0	0	0	0	1 (1.9)	0
Dry throat	咽喉乾燥	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	18 (1.6)	7 (1.0)	25 (1.4)	10 (2.8)	1 (9.1)	12 (13.3)	0	1 (1.9)	0
Hyperhidrosis	多汗症	1 (0.1)	3 (0.4)	4 (0.2)	0	0	1 (1.1)	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	2 (0.3)	2 (0.1)	1 (0.3)	0	0	0	0	0
Hypertrichosis	多毛症	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	14 (1.3)	1 (0.1)	15 (0.8)	7 (2.0)	1 (9.1)	11 (12.2)	0	1 (1.9)	0
Pruritus generalised	全身性そう痒症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Rash	発疹	4 (0.4)	0	4 (0.2)	5 (1.4)	0	0	0	0	0
Vascular disorders	血管障害	0	2 (0.3)	2 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Flushing	潮紅	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
Hypertensive crisis	高血圧性クリーゼ	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-7
MAS：mefloquine + artesunate = メフロキン + artesnate，Quinine = キニーネ，SP：sulfadoxine/pyrimethamin = スルファドキシン／ピリメタミン，Atovaquone/proguanil = アトバコン／プログアニル
同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名として集計した。
同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した被験者は，SOC の合計で 1 名として集計した。
SOC はアルファベット順に提示した。PT は 6 回投与群での発現率の高い順に提示した。

Table 7-4 副作用発現被験者数及び発現率（併合データ，12 歳以下，SAF）

SOC PT		Arm/Lmf 4 回投与 N=521 n (%)	 6 回投与 N=820 n (%)	 6 回投与分散錠 N=447 n (%)	 全 6 回投与 N=1267 n (%)	 合計 N=1788 n (%)	 MAS N=78 n (%)	 Quinine N=108 n (%)	 SP N=143 n (%)	 Chloroquine N=130 n (%)
Any adverse event	合計	79 (15.2)	146 (17.8)	42 (9.4)	188 (14.8)	267 (14.9)	45 (57.7)	4 (3.7)	25 (17.5)	76 (58.5)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	16 (3.1)	31 (3.8)	2 (0.4)	33 (2.6)	49 (2.7)	1 (1.3)	0	7 (4.9)	29 (22.3)
Anaemia	貧血	12 (2.3)	16 (2.0)	1 (0.2)	17 (1.3)	29 (1.6)	1 (1.3)	0	6 (4.2)	20 (15.4)
Eosinophilia	好酸球増加症	0	12 (1.5)	0	12 (0.9)	12 (0.7)	0	0	0	0
Splenomegaly	脾腫	4 (0.8)	3 (0.4)	0	3 (0.2)	7 (0.4)	0	0	2 (1.4)	16 (12.3)
Neutropenia	好中球減少症	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Thrombocytopenia	血小板減少症	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Cardiac disorders	心臓障害	2 (0.4)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	4 (0.2)	4 (5.1)	0	0	0
Arrhythmia	不整脈	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Sinus arrhythmia	洞性不整脈	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Palpitations	動悸	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	4 (5.1)	0	0	0
Eye disorders	眼障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Eye disorder	眼の障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	26 (5.0)	79 (9.6)	34 (7.6)	113 (8.9)	139 (7.8)	21 (26.9)	2 (1.9)	8 (5.6)	21 (16.2)
Vomiting	嘔吐	8 (1.5)	56 (6.8)	33 (7.4)	89 (7.0)	97 (5.4)	14 (17.9)	1 (0.9)	3 (2.1)	9 (6.9)
Diarrhoea	下痢	6 (1.2)	11 (1.3)	1 (0.2)	12 (0.9)	18 (1.0)	0	1 (0.9)	3 (2.1)	6 (4.6)
Constipation	便秘	0	5 (0.6)	0	5 (0.4)	5 (0.3)	0	0	0	0
Abdominal pain	腹痛	13 (2.5)	4 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.4)	18 (1.0)	4 (5.1)	0	3 (2.1)	13 (10.0)
Nausea	悪心	2 (0.4)	3 (0.4)	0	3 (0.2)	5 (0.3)	9 (11.5)	2 (1.9)	0	0
Abdominal distension	腹部膨満	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Dysphagia	嚥下障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	全身障害および投与局所様態	28 (5.4)	8 (1.0)	1 (0.2)	9 (0.7)	37 (2.1)	16 (20.5)	0	2 (1.4)	44 (33.8)
Pyrexia	発熱	9 (1.7)	4 (0.5)	1 (0.2)	5 (0.4)	14 (0.8)	0	0	1 (0.7)	31 (23.8)

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N=521 n (%)	 6回投与 N=820 n (%)	 6回投与 分散錠 N=447 n (%)	 全6回 投与 N=1267 n (%)	 合計 N=1788 n (%)	MAS N=78 n (%)	Quinine N=108 n (%)	SP N=143 n (%)	Chloroquine N=130 n (%)
Asthenia	無力症	7 (1.3)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	9 (0.5)	7 (9.0)	0	0	0
Hypothermia	低体温	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Chills	悪寒	14 (2.7)	0	0	0	14 (0.8)	5 (6.4)	0	1 (0.7)	10 (7.7)
Fatigue	疲労	11 (2.1)	0	0	0	11 (0.6)	6 (7.7)	0	0	17 (13.1)
Gait disturbance	歩行障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	1 (1.3)	0	0	0
Localised oedema	限局性浮腫	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	肝胆道系障害	2 (0.4)	3 (0.4)	0	3 (0.2)	5 (0.3)	0	0	0	11 (8.5)
Hepatomegaly	肝腫大	2 (0.4)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	4 (0.2)	0	0	0	10 (7.7)
Hepatitis	肝炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Jaundice	黄疸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	4 (0.8)	3 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.3)	8 (0.4)	1 (1.3)	0	2 (1.4)	0
Plasmodium falciparum infection	熱帯熱マラリア原虫感染	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Dysentery	赤痢	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.7)	0
Infection parasitic	寄生虫感染	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Liver abscess	肝膿瘍	0	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0	0
Lobar pneumonia	大葉性肺炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Pneumonia	肺炎	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Tinea infection	白癬感染	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.7)	0
Investigations	臨床検査	0	9 (1.1)	7 (1.6)	16 (1.3)	16 (0.9)	0	0	0	0
Lymphocyte morphology abnormal	リンパ球形態異常	0	3 (0.4)	3 (0.7)	6 (0.5)	6 (0.3)	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (0.2)	3 (0.7)	5 (0.4)	5 (0.3)	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.1)	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N=521 n (%)	 6回投与 N=820 n (%)	 6回投与 分散錠 N=447 n (%)	 全6回 投与 N=1267 n (%)	 合計 N=1788 n (%)	MAS N=78 n (%)	Quinine N=108 n (%)	SP N=143 n (%)	Chloroquine N=130 n (%)
Eosinophil count increased	好酸球数増加	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Haemoglobin decreased	ヘモグロビン減少	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Platelet count decreased	血小板数減少	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Transaminases increased	トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Hepatic enzyme increased	肝酵素上昇	0	0	1 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	代謝および栄養障害	22 (4.2)	6 (0.7)	0	6 (0.5)	28 (1.6)	9 (11.5)	1 (0.9)	1 (0.7)	9 (6.9)
Anorexia	食欲不振	21 (4.0)	6 (0.7)	0	6 (0.5)	27 (1.5)	9 (11.5)	1 (0.9)	0	9 (6.9)
Dehydration	脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8)
Feeding disorder	栄養補給障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.7)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	9 (1.7)	0	0	0	9 (0.5)	4 (5.1)	0	0	4 (3.1)
Arthralgia	関節痛	5 (1.0)	0	0	0	5 (0.3)	3 (3.8)	0	0	1 (0.8)
Muscle twitching	筋攣縮	3 (0.6)	0	0	0	3 (0.2)	0	0	0	3 (2.3)
Myalgia	筋痛	4 (0.8)	0	0	0	4 (0.2)	2 (2.6)	0	0	0
Nervous system disorders	神経系障害	22 (4.2)	16 (2.0)	0	16 (1.3)	38 (2.1)	25 (32.1)	1 (0.9)	5 (3.5)	19 (14.6)
Clonus	間代	3 (0.6)	10 (1.2)	0	10 (0.8)	13 (0.7)	0	0	0	0
Hyperreflexia	反射亢進	2 (0.4)	4 (0.5)	0	4 (0.3)	6 (0.3)	0	0	0	0
Myoclonus	ミオクローヌス	0	3 (0.4)	0	3 (0.2)	3 (0.2)	0	0	0	0
Dizziness	浮動性めまい	6 (1.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	7 (0.4)	20 (25.6)	1 (0.9)	2 (1.4)	0
Headache	頭痛	11 (2.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	12 (0.7)	8 (10.3)	0	4 (2.8)	16 (12.3)
Convulsion	痙攣	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	0	0	0	3 (2.3)
Hypersomnia	過眠症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Psychiatric disorders	精神障害	13 (2.5)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	15 (0.8)	12 (15.4)	1 (0.9)	8 (5.6)	8 (6.2)
Insomnia	不眠症	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0

SOC PT		Arm/Lmf 4回投与 N=521 n (%)	 6回投与 N=820 n (%)	 6回投与 分散錠 N=447 n (%)	 全6回 投与 N=1267 n (%)	 合計 N=1788 n (%)	MAS N=78 n (%)	Quinine N=108 n (%)	SP N=143 n (%)	Chloroquine N=130 n (%)
Sleep disorder	睡眠障害	10 (1.9)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	11 (0.6)	12 (15.4)	1 (0.9)	1 (0.7)	7 (5.4)
Abnormal behaviour	異常行動	2 (0.4)	0	0	0	2 (0.1)	0	0	7 (4.9)	0
Apathy	無感情	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	3 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.3)	4 (0.2)	0	0	2 (1.4)	0
Cough	咳嗽	0	3 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.3)	4 (0.2)	0	0	2 (1.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	2 (0.4)	11 (1.3)	0	11 (0.9)	13 (0.7)	0	0	2 (1.4)	8 (6.2)
Rash	発疹	1 (0.2)	9 (1.1)	0	9 (0.7)	10 (0.6)	0	0	1 (0.7)	2 (1.5)
Dermatitis	皮膚炎	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Urticaria	蕁麻疹	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	0
Pruritus	そう痒症	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	2 (1.4)	7 (5.4)
Vascular disorders	血管障害	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0
Hypotension	低血圧	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-1-Appendix-Table 5.2-8
MAS：mefloquine + artesunate = メフロキン + artesnate，Quinine = キニーネ，SP：sulfadoxine/pyrimethamin = スルファドキシン／ピリメタミン
同一の有害事象を複数回発現した被験者は，各 PT で 1 名として集計した。
同一の SOC の中で複数の有害事象を発現した被験者は，SOC の合計で 1 名として集計した。
SOC はアルファベット順に提示した。PT は 6 回投与群での発現率の高い順に提示した。

2.7.5 参考文献

目　次

目　次 2
1　2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2　2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3　2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 4
4　2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 4

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

Mansor SM, Navaratnam V, Yahaya N, et al. (1996) Determination of a new antimalarial drug, benflumetol, in blood plasma by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Biomed Sci Appl; 682:321-5.

Melendez V, Peggins JO, Brewer TG, et al. (1991) Determination of the Antimalarial Arteether and its Deethylated Metabolite Dihydroartemisinin in Plasma by High-Performance Liquid Chromatography with Reductive Electrochemical Detection. J Pharm Sci; 80(2):132-8.

Navaratnam V, Mansor SM, Chin LK, et al. (1995) Determination of artemether and dihydroartemisinin in blood plasma by high-performance liquid chromatography for application in clinical pharmacological studies. J Chromatogr B Biomed Sci Appl; 669:289-94.

Sandrenan N, Sioufi A, Godbillon J, et al. (1997) Determination of artemether and its metabolite, dihydroartemisinin, in plasma by high-performance liquid chromatography and electrochemical detection in the reductive mode. J Chromatogr B Biomed Sci Appl; 691:145-53.

Zeng MY, Lu ZL, Yang SC, et al. (1996) Determination of benflumetol in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. J Chromatogr B Biomed Sci Appl; 681:299-306.

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

[Batty KT, Ilett KF, Davis TME (2004)] Protein binding and α:β anomer ratio of dihydroartemisinin *in vivo*. Br J Clin Pharmacol; 57(4):529-33.

Burk O, Arnold KA, Nussler AK, et al. (2005) Antimalarial artemisinin drugs induce cytochrome P450 and MDR1 expression by activation of xenosensors pregnane X receptor and constitutive androstane receptor. Mol. Pharmacol; 67:1954-65.

[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.

[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):310–6.

[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.

[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.

[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.

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[FDA (2007)] Guidance for Industry Malaria: Developing Drug and Nonvaccine Biological Products for Treatment and Prophylaxis. Rockville:Center for Drug Evaluation and Research.

Stepniewska K and White NJ (2006) Some considerations in the design and interpretation of antimalarial drug trials in uncomplicated falciparum malaria. Malar J; 5:127.

[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)

[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.

[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.

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

Adjei GO, Oduro-Boatey C, Rodrigues OP, et al. (2012) Electrocardiographic study in Ghanaian children with uncomplicated malaria, treated with artesunate-amodiaquine or artemether-lumefantrine. Malar J; 11:420.

[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.

Cockcroft DW and Gault MH (1976) Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron; 16(1):31-41.

Don M and Kwong B (2002) Auditory brainstem response: Differential diagnosis. In: Katz J (eds). Handbook of clinical audiology, 5th ed. New York:Lippincott Williams & Wilkins, p. 274-97.

Fausti SA, Flick CL, Bobal AM, et al. (2003) Comparison of ABR stimuli for the early detection of ototoxicity: conventional clicks compared with high frequency clicks and single frequency tonebursts. J Am Acad Audiol; 14(5):239-50.

Shull BC, Haughey D, Koup JR, et al. (1978) A useful method for predicting creatinine clearance in children. Clin Chem; 24(7):1167-9.

[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.

[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.

[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.

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