48 及び 60 時間に投与した。Arm/Lmf 分散錠群及び Arm/Lmf 粉砕製剤群の 1 回あたりの投与錠数は 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。

治験薬は，可能な限り，食事又は飲料［ブイヨン又は牛乳等（コンデンスミルクが望ましい）］とともに投与した。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。再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能とした。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：3 日間

試験期間：42 日間（投与期間と観察期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 投与 28 日後の治癒率

**（2）副次評価項目**

- 投与 14 日後の治癒率
- 投与 42 日後の治癒率
- 原虫消失時間
- 発熱消失時間

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

**PK/PD**

- Arm/Lmf 投与時の Arm 及び DHA の血漿中濃度を測定し，Cmax を算出した。
- Arm/Lmf 投与時の Lmf の血漿中濃度を測定し，Cmax 及び AUClast を算出した。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

ランダム化集団は，ランダム化されたすべての被験者とした。Intention-to-treat（ITT）集団は，熱帯熱マラリアと診断され，規定された 1 回あたりの用量の治験薬の投与を 1 回以上受け，治験薬投与後に有効性評価項目を 1 回以上評価されたすべての被験者とした。Primary analysis（PA）

集団は，ITT 集団の被験者のうち Arm/Lmf 以外の抗マラリア薬を使用していない被験者で，28 日間の試験期間を完了し，かつ投与 28 日後に原虫が確認された場合には PCR 法で評価された被験者，又は効果不十分により中止した被験者を対象とした。治験薬投与後に 2 回再投与し，2 回目の再投与後 1 時間以内に嘔吐した被験者，再投与後 2 時間以内に嘔吐した被験者，3 日間の治験薬投与期間に他のマラリア薬によるレスキュー治療を受けた被験者は，PA 集団から除外した。治験実施計画書に適合した対象（PP）集団は，ベースラインの原虫数が 2000/μL 以上，200000/μL 未満，体重 5 kg 以上，35 kg 未満で，規定の治験薬のうち 80%以上を投与された被験者とした。安全性解析対象集団は 1 回以上治験薬が投与され，安全性評価項目を 1 回以上評価されたすべての被験者とした。

**（2）有効性**

投与 28 日後の治癒率は，治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し，かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者の割合とした。投与 14 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 14 日後までに再燃がなかった被験者の割合とした。評価時に顕微鏡検査で熱帯熱マラリアが認められた場合，ベースラインと再感染時の血液を PCR 法により比較し，新規感染か再燃かを判別した。新規感染の場合は「治癒（有効）」，再燃の場合は「無効」とし，治癒率を算出した（PCR corrected）。

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

投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，PA 集団を主要解析集団とし，PP 集団，及び ITT 集団でも解析した。投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，Arm/Lmf 分散錠群が Arm/Lmf 粉砕製剤群に対し非劣性であるかを，投与群間差（Arm/Lmf 分散錠群 − Arm/Lmf 粉砕製剤群）の片側 97.5%信頼区間の下限を算出し評価した。97.5%信頼区間の下限が−5%超である場合，非劣性が示されたとした。対となる片側 p 値も Hauck-Anderson 補正を用いて算出した。原虫消失時間及び発熱消失時間は，ITT 集団を対象とし，Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

**（3）安全性**

安全性の評価は，安全性解析対象集団を対象とした。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 10.0 を使用した。また，有害事象の日本語訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/J）Version 18.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。有害事象は，治験薬投与後に新たに発現又は悪化した事象を対象として，MedDRA の器官別大分類（SOC）別及び PT 別に集計した。有害事象は治験薬との因果関係別でも集計した。

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

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

心電図は，心電図パラメータの記述統計量を算出した。また，心電図異常の発現率を要約した。

### （4）PK

Arm，dihydroartemisinin（DHA），及び Lmf の PK パラメータについて要約した。なお，要約の際，定量下限未満の値は 0 として扱った。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

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。試験期間中に中止した被験者は 117 名（53 名，64 名）であり，中止理由の内訳は有害事象が 70 名（30 名，40 名），追跡不能が 27 名（15 名，12 名），同意撤回が 17 名（6 名，11 名），死亡が 3 名（2 名，1 名）であった。中止した被験者の割合に投与群間で違いは認められなかった。

**Table 4-1　　被験者の内訳（B2303 試験，ランダム化集団）**

| | Arm/Lmf<br>分散錠群<br>n (%) | Arm/Lmf<br>粉砕製剤群<br>n (%) | 合計<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| ランダム化 | 447 (100.0) | 452 (100.0) | 899 (100.0) |
| 治験薬投与 | 447 (100.0) | 452 (100.0) | 899 (100.0) |
| 治験薬投与（規定用量の投与を 1 回以上）[a)] | 444 (99.3) | 446 (98.7) | 890 ( 99.0) |
| 投与期間完了 [b)] | 431 (96.4) | 435 (96.2) | 866 ( 96.3) |
| 試験期間完了 | 394 (88.1) | 388 (85.8) | 782 (87.0) |
| 試験中止 | 53 (11.9) | 64 (14.2) | 117 (13.0) |
| 中止理由 | | | |
| 有害事象 | 30 (6.7) | 40 (8.8) | 70 (7.8) |
| 追跡不能 | 15 (3.4) | 12 (2.7) | 27 (3.0) |
| 同意撤回 | 6 (1.3) | 11 (2.4) | 17 (1.9) |
| 死亡 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |

Source：Table 7-1

a)　投与した治験薬を嘔吐しなかった場合，又は嘔吐した場合に再投与した治験薬を嘔吐しなかった場合を「規定用量の投与」とした。

b)　治験薬の最終投与までに試験を中止しなかった場合を「投与期間完了」とした。

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

ランダム化された全被験者（899 名）のうち，886 名が ITT 集団，812 名が PA 集団，804 名が PP 集団として解析された。また，899 名が安全性解析対象集団として解析された。

**Table 4-2　　解析対象集団（B2303 試験）**

| | Arm/Lmf<br>分散錠群<br>n (%) | Arm/Lmf<br>粉砕製剤群<br>n (%) | 合計<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| ランダム化集団 | 447 (100.0) | 452 (100.0) | 899 (100.0) |
| ITT 集団 | 442 (98.9) | 444 (98.2) | 886 (98.6) |
| PA 集団 | 403 (90.2) | 409 (90.5) | 812 (90.3) |
| PP 集団 | 398 (89.0) | 406 (89.8) | 804 (89.4) |
| 安全性解析対象集団 | 447 (100.0) | 452 (100.0) | 899 (100.0) |

Source：Table 7-3

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-3に，疾患特性をTable 4-4に示す。

人口統計学的特性は投与群間で大きな違いはなかった。年齢の中央値（範囲）は 3.0（0.0～12.0）歳，体重の中央値は 13.0（5.0～34.0）kg であり，いずれの投与群とも男女比は概ね 1：1 であった。

疾患特性は投与群間で大きな違いはなかった。体温の中央値は 37.9°C（35.6°C～41.5°C），ベースラインの無性原虫数の中央値は 29241/μL であった。

**Table 4-3　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（B2303 試験，安全性解析対象集団）**

| | | Arm/Lmf<br>分散錠群<br>N = 447 | Arm/Lmf<br>粉砕製剤群<br>N = 452 | 合計<br>N = 899 |
|---|---|---|---|---|
| 性別 | n (%) | | | |
| | 男性 | 232 (51.9) | 247 (54.6) | 479 (53.3) |
| | 女性 | 215 (48.1) | 205 (45.4) | 420 (46.7) |
| 年齢 (歳) | 中央値 (標準偏差) | 3.0 (2.69) | 3.0 (2.84) | 3.0 (2.77) |
| | 範囲 | 0.0～12.0 | 0.0～12.0 | 0.0～12.0 |
| 年齢のカテゴリー | n (%) | | | |
| | < 3 ヵ月 | 1 (0.2) | 1 (0.2) | 2 (0.2) |
| | 3～< 6 ヵ月 | 6 (1.3) | 7 (1.5) | 13 (1.4) |
| | 6～< 12 ヵ月 | 23 (5.1) | 28 (6.2) | 51 (5.7) |
| | 12～< 24 ヵ月 | 81 (18.1) | 73 (16.2) | 154 (17.1) |
| | 2～< 4 歳 | 145 (32.4) | 149 (33.0) | 294 (32.7) |

| | | Arm/Lmf 分散錠群 N = 447 | Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 452 | 合計 N = 899 |
|---|---|---|---|---|
| | 4～< 6 歳 | 92 (20.6) | 89 (19.7) | 181 (20.1) |
| | 6～12 歳 | 99 (22.1) | 105 (23.2) | 204 (22.7) |
| 人種 | n (%) | | | |
| | Black | 447 (100.0) | 452 (100.0) | 899 (100.0) |
| 体重 (kg) | 中央値 (標準偏差) | 13.0 (5.51) | 13.1 (5.53) | 13.0 (5.52) |
| | 範囲 | 5.0～34.0 | 6.0～34.0 | 5.0～34.0 |
| 体重のカテゴリー | n (%) | | | |
| | 5～< 15 kg | 274 (61.3) | 273 (60.4) | 547 (60.8) |
| | 15～< 25 kg | 144 (32.2) | 145 (32.1) | 289 (32.1) |
| | 25～< 35 kg | 29 (6.5) | 34 (7.5) | 63 (7.0) |

Source：Table 7-4

## Table 4-4 疾患特性（B2303 試験，安全性解析対象集団）

| | | Arm/Lmf 分散錠群 N = 447 | Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 452 | 合計 N = 899 |
|---|---|---|---|---|
| 体温 (°C) | 中央値 | 37.9 | 37.9 | 37.9 |
| | 平均値 (標準偏差) | 38.0 (1.12) | 38.0 (1.07) | 38.0 (1.09) |
| | 範囲 | 36.0～41.5 | 35.6～41.1 | 35.6～41.5 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | | |
| | < 37.5°C | 133 (29.8) | 127 (28.1) | 260 (28.9) |
| | 37.5°C～< 39.0°C | 220 (49.2) | 227 (50.2) | 447 (49.7) |
| | ≥ 39.0°C | 92 (20.6) | 97 (21.5) | 189 (21.0) |
| | 不明 | 2 (0.4) | 1 (0.2) | 3 (0.3) |
| 原虫数 (/μL) | 中央値 | 26364 | 32288 | 29241 |
| | 範囲 | 0～196840 | 1581～628571 | 0～628571 |
| 原虫数のカテゴリー(/μL) | n (%) | | | |
| | 未検出 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| | < 2000 | 3 (0.7) | 1 (0.2) | 4 (0.4) |
| | 2000～< 5000 | 53 (11.9) | 58 (12.8) | 111 (12.3) |
| | 5000～< 15000 | 80 (17.9) | 93 (20.6) | 173 (19.2) |
| | 15000～< 50000 | 177 (39.6) | 139 (30.8) | 316 (35.2) |
| | 50000～< 100000 | 76 (17.0) | 89 (19.7) | 165 (18.4) |
| | 100000～< 200000 | 56 (12.5) | 70 (15.5) | 126 (14.0) |
| | ≥ 200000 | 0 (0.0) | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| | 不明 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

Source：Table 7-5

## 有効性の結果

### （1）主要評価項目

#### 投与 28 日後の治癒率

投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）をTable 4-5に示す。

PA 集団の投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，Arm/Lmf 分散錠群が 97.8%，Arm/Lmf 粉砕製剤群が 98.5%であった。投与群間の差（Arm/Lmf 分散錠群 − Arm/Lmf 粉砕製剤群）は−0.8%，片側漸近 97.5%信頼区間は−2.7%～100%であり，Arm/Lmf 粉砕製剤群に対する Arm/Lmf 分散錠群の非劣性が示された。

PP 集団及び ITT 集団の結果は，PA 集団の結果と同様であった。

**Table 4-5　　投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）（B2303 試験）**

| | | | Arm/Lmf 分散錠群 | Arm/Lmf 粉砕製剤群 |
|---|---|---|---|---|
| PA 集団 | N | | 403 | 409 |
| | 投与 28 日後の治癒率（PCR corrected） | n (%) | 394 (97.8) | 403 (98.5) |
| | 漸近 95%信頼区間 | (%) | (96.3～99.2) | (97.4～99.7) |
| | 投与群間の差 [a)] | (%) | −0.8 | |
| | 片側漸近 97.5%信頼区間 [b) c)] | (%) | (−2.7～100) | |
| | p 値 [c), d)] | | < 0.0001 | |
| PP 集団 | N | | 398 | 406 |
| | 投与 28 日後の治癒率（PCR corrected） | n (%) | 391 (98.2) | 400 (98.5) |
| | 漸近 95%信頼区間 | (%) | (96.9～99.5) | (97.3～99.7) |
| | 投与群間の差 [a)] | (%) | −0.3 | |
| | 片側漸近 97.5%信頼区間 [b) c)] | (%) | (−2.2～100) | |
| | p 値 [c), d)] | | < 0.0001 | |
| ITT 集団 | N | | 418 | 423 |
| | 投与 28 日後の治癒率（PCR corrected） | n[e)] (%) | 397 (95.0) | 407 (96.2) |
| | 漸近 95%信頼区間 | (%) | (92.9～97.1) | (94.4～98.0) |
| | 投与群間の差 [a)] | (%) | −1.2 | |
| | 片側漸近 97.5%信頼区間 [b) c)] | (%) | (−4.0～100) | |
| | p 値 [c), d)] | | 0.0039 | |

Source：Table 9-1

N = 解析対象集団の被験者数

n = 治癒した被験者数

a) Arm/Lmf 分散錠群 − Arm/Lmf 粉砕製剤群

b) 97.5%信頼区間が−5%～100%である場合，非劣性が示されたとした。

c) Hauck-Anderson 補正

d) 割合の非劣性の対立仮説に対する，割合の劣性の帰無仮説の検定

e) PCR 法の結果が不明瞭又は欠測の被験者は「無効」とした。

### （2）副次評価項目

#### 投与 14 日後及び投与 42 日後の治癒率

投与 14 日後及び投与 42 日後の治癒率（PCR corrected）をTable 4-6に示す。

ITT 集団の投与 14 日後及び投与 42 日後の治癒率（PCR corrected）は，Arm/Lmf 分散錠群及び Arm/Lmf 粉砕製剤群とも高く，両群で同程度であった。PA 集団及び PP 集団の結果も同様であった。

**Table 4-6　　投与 14 日後及び 42 日後の治癒率（PCR corrected）（B2303 試験）**

| | | | Arm/Lmf<br>分散錠群 | Arm/Lmf<br>粉砕製剤群 |
|---|---|---|---|---|
| ITT 集団 | | N | 429 | 433 |
| | 投与 14 日後の治癒率 | n [a)] (%) | 417 (97.2) | 424 (97.9) |
| | 漸近 95%信頼区間 | (%) | (95.6～98.8) | (96.6～99.3) |
| | | N | 377 | 372 |
| | 投与 42 日後の治癒率 | n [a)] (%) | 343 (91.0) | 347 (93.3) |
| | 漸近 95%信頼区間 | (%) | (88.1～93.9) | (90.7～95.8) |
| PA 集団 | | N | 403 | 409 |
| | 投与 14 日後の治癒率 | n (%) | 401 (99.5) | 408 (99.8) |
| | 漸近 95%信頼区間 | (%) | (98.8～100.0) | (99.3～100.0) |
| | | N | 354 | 355 |
| | 投与 42 日後の治癒率 | n (%) | 340 (96.0) | 344 (96.9) |
| | 漸近 95%信頼区間 | (%) | (94.0～98.1) | (95.1～98.7) |
| PP 集団 | | N | 398 | 406 |
| | 投与 14 日後の治癒率 | n (%) | 398 (100.0) | 405 (99.8) |
| | 漸近 95%信頼区間 | (%) | (100.0～100.0) | (99.3～100.0) |
| | | N | 349 | 352 |
| | 投与 42 日後の治癒率 | n (%) | 337 (96.6) | 341 (96.9) |
| | 漸近 95%信頼区間 | (%) | (94.6～98.5) | (95.1～98.7) |

Source：Table 9-3

N = 解析対象集団の被験者数

n = 治癒した被験者数

a)　PCR 法の結果が不明瞭又は欠測の被験者は「無効」とした。

#### 原虫消失時間

原虫消失時間をTable 4-7に示す。

ITT 集団での原虫消失時間の中央値（範囲）は，Arm/Lmf 分散錠群で 34.3（6.5～169.0）時間，Arm/Lmf 粉砕製剤群で 34.9（6.6～165.6）時間であり，両群で同程度であった。

**Table 4-7 原虫消失時間（B2303 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 分散錠群 N = 442 | Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 444 |
|---|---|---|---|
| 原虫消失時間 (時間) | 中央値（95%信頼区間） | 34.3 (24.6～35.5) | 34.9 (25.2～35.6) |
| | 範囲 | 6.5～169.0 | 6.6～165.6 |
| | 25 パーセント点（95%信頼区間） | 23.9 (23.8～23.9) | 23.9 (23.8～23.9) |
| | 75 パーセント点（95%信頼区間） | 36.1 (35.9～36.3) | 36.0 (36.0～36.2) |

Source：Table 9-4，Post-text supplement 3 Table 9.2-1

### 発熱消失時間

発熱消失時間をTable 4-8に示す。

ITT 集団での発熱消失時間の中央値（範囲）は，Arm/Lmf 分散錠群で 7.9（3.8～695.4）時間，Arm/Lmf 粉砕製剤群で 7.8（4.7～355.4）時間であり，両群で同程度であった。

**Table 4-8 発熱消失時間（B2303 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 分散錠群 N = 441 | Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 443 |
|---|---|---|---|
| 発熱消失時間 [a] (時間) | 中央値（95%信頼区間） | 7.9 (7.8～8.0) | 7.8 (7.8～7.9) |
| | 範囲 | 3.8～695.4 | 4.7～355.4 |
| | 25 パーセント点（95%信頼区間） | 7.6 (7.5～7.6) | 7.5 (7.4～7.6) |
| | 75 パーセント点（95%信頼区間） | 23.8 (23.2～24.4) | 23.5 (20.5～23.9) |

Source：Table 9-4，Post-text supplement 3 Table 9.2-5

a) ベースラインで発熱が認められなかった被験者（腋下温 37.5°C 未満）の発熱消失時間は 0 時間とした。

### 安全性の結果

#### （1）治験薬の曝露状況

治験薬を 6 回投与した被験者の割合は，Arm/Lmf 分散錠群で 96.4%，Arm/Lmf 粉砕製剤群で 96.2%であり，ほとんどの被験者が規定の治験薬をすべて投与された。

治験薬を嘔吐した被験者は，1 回分が Arm/Lmf 分散錠群及び Arm/Lmf 粉砕製剤群でそれぞれ 33 名及び 47 名（以下同順），2 回分が 9 名及び 11 名，2 回分以上が 1 名及び 0 名であった。Arm/Lmf 分散錠群のうち 1 名が 3 回分のうち 1 回，1 名が 2 回分のうち 1 回分が再投与されなかった。その他の被験者は，いずれも同量の治験薬を再投与された（CSR-Table 8-1，Appendix 7.1 Listing 1-7）。

#### （2）有害事象

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率をTable 4-11（付録）に，体重別の治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率をTable 4-12（付録）に示す。

有害事象発現率は，Arm/Lmf 分散錠群で 68.7%（307/447 名），Arm/Lmf 粉砕製剤群で 70.4%（318/452 名）であり，投与群間で大きな違いはなかった。各群で発現率が最も高かった有害事象は，Arm/Lmf 分散錠群及び Arm/Lmf 粉砕製剤群とも発熱（Arm/Lmf 分散錠群 37.4%，Arm/Lmf 粉砕製剤群 36.5%，以下同順），次いで咳嗽（23.5%，25.0%），熱帯熱マラリア原虫感染（19.2%，22.3%）であった。いずれの事象も両群の発現率に違いはなかった。

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した副作用発現率をTable 4-13（付録）に示す。

副作用発現率は Arm/Lmf 分散錠群で 9.4%（42/447 名），Arm/Lmf 粉砕製剤群で 12.4%（56/452 名）であり，大きな違いはなかった。発現率が最も高かった副作用は Arm/Lmf 分散錠群及び Arm/Lmf 粉砕製剤群とも，嘔吐（Arm/Lmf 分散錠群 7.4%，Arm/Lmf 粉砕製剤群 9.3%，以下同順）であり，次いで Arm/Lmf 分散錠群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（0.7%，0.4%），リンパ球形態異常（0.7%，0.7%）であり，Arm/Lmf 粉砕製剤群では発熱（0.2%，0.9%）であった。いずれの事象も両群の発現率に違いはなかった。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

本試験で 3 名が死亡した。死亡に至った事象は，Arm/Lmf 分散錠群で感染が 1 名，出血が 1 名，Arm/Lmf 粉砕製剤群で熱帯熱マラリア感染が 1 名であった。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象発現率は，Arm/Lmf 分散錠群で 1.6%（7/447 名），Arm/Lmf 粉砕製剤群で 1.3%（6/452 名）であった。各群で 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（Arm/Lmf 分散錠群 2 名，Arm/Lmf 粉砕製剤群 4 名）のみであった。その他，両群に発現した重篤な有害事象は，貧血，発熱，及び痙攣（各 1 名）であり，Arm/Lmf 分散錠群のみに発現した重篤な有害事象はヘモグロビン減少，出血，下気道感染，鉄欠乏性貧血，脱水，下痢，経口摂取減少，嘔吐，感染（各 1 名），Arm/Lmf 粉砕製剤群のみに発現した重篤な有害事象は顔面浮腫，喉頭気管気管支炎，肺炎（各 1 名）であった（CSR-Post-text table 10.2-3）。いずれの事象も治験薬との関連は否定された（CSR-Post-text listing 10.2-2）。両群の重篤な有害事象発現率に違いはなかった。

死亡した被験者の叙述を以下に示す。

**被験者 MLI/0601/00203**

死亡に至った事象（PT）：感染

投与群：Arm/Lmf 分散錠群

被験者背景：0 歳 4 ヵ月，黒人，男性，体重 6.2 kg

本被験者は，Day 1（治験薬投与開始日）に血液塗抹標本の検査により，合併症のない急性熱帯熱マラリアと診断された。気管支炎の既往があり，アモキシシリンが投与されていた。登録時に咳嗽，下痢，発熱，嘔吐が認められていた。

Day 1 のヘモグロビン値は 91 g/L，血糖値は 3.480 mmol/L であった。治験薬の初回及び 2 回目投与後に中等度の嘔吐が発現した。いずれも 1 時間以内に治験薬が再投与された。同日，中等度の耳炎が発現し，Otoralgyl（フェニレフリン，塩酸リドカイン）が投与された。Day 2 の投与後 1 時間以内に軽度の嘔吐が発現したため，治験薬投与を中止した。また，同日，中等度の発熱（38.9$^{o}$C）が発現し，脱水を伴う高度の感染と診断された。血液塗抹検査の結果は熱帯熱マラリア陰性であった。嘔吐に対しメトクロプラミド，発熱に対しアセトアミノフェン及びアモキシシリンが投与された。同日，マラリアに対するレスキュー薬としてキニーネの投与が開始された。Day 3 に状態が悪化し，脱水を伴う感染のため死亡した。剖検は実施されなかった。感染と治験薬との関連は否定された。

**被験者 BEN/0801/00047**

死亡に至った事象（PT）：出血

投与群：Arm/Lmf 分散錠群

被験者背景：2 歳，黒人，男性，体重 10 kg

本被験者は，Day 1（治験薬投与開始日）に血液塗抹標本の検査により合併症のない急性熱帯熱マラリアと診断された。重要な既往歴はなかった。登録時点で脾腫が認められた。Day 1 に初回の治験薬が投与された。Day 1 のヘモグロビン値は 78 g/L，血小板数は $300 \times 10^{9}$/L であった。好中球は 37.0%，血糖値は 6.6 mmol/L であった。Day 3 に原虫消失が確認され，Day 4 に最終の治験薬が投与された。

Day 3 に中等度の発熱が認められ，アセトアミノフェンが投与された。発熱は Day 4 に消失したが，ヘモグロビン低値（51 g/L），ヘマトクリット低値（16.1%）が認められた。赤血球数は $2.1 \times 10^{12}$/L，血小板数は $174 \times 10^{9}$/L，好中球は 35.0%であった。同日，最終の治験薬が投与され，投与後に軽度の嘔吐が発現した。ヘモグロビン低値に対し，鉄及び葉酸の配合剤が投与された。被験者は，Day 5 に左季肋部に伝統療法の施術者によるスカリフィケーションの施術を受けた。Day 6 に貧血（ヘモグロビン 78 g/L）のため入院した。脾腫は未回復であった。Day 7 に状態が悪化し，出血により死亡した。剖検は実施されなかった。出血と治験薬との関連は否定された。

**被験者 TZA/0301/00203**

死亡に至った事象（PT）：熱帯熱マラリア感染

投与群：Arm/Lmf 粉砕製剤群

被験者背景：0 歳 5 ヵ月，黒人，男性，体重 6 kg

本被験者は，Day 1（治験薬投与開始日）に血液塗抹標本の検査により合併症のない急性熱帯熱マラリアと診断された。登録時，重要な既往歴及び合併症はなかった。登録時に発熱が認められ，アセトアミノフェンが投与されていた。Day 1 に初回の治験薬が投与された。Day 1 のヘモグロビン値は 74 g/L，血糖値は 4.0 mmol/L であった。Day 2 に原虫消失が確認され，Day 4 に最終の治験薬が投与された。

Day 29 に高度の発熱が発現した。翌日入院し，高度の熱帯熱マラリア感染と診断された。また，高度の貧血（ヘモグロビン 31 g/L，ヘマトクリット 0.10/L）も認められ，赤血球数は $1.4 \times 10^{12}$/L，血小板数 $28 \times 10^{9}$/L であった。体温は 36°C，心拍数 125 bpm，血圧 132/62 mmHg，無性原虫数 8446/μL であった。同日に PCR 法による確認は実施されなかった。入院時，持続性の痙攣が認められたが，問題となるような神経学的所見は確認されなかった。処置の詳細は不明である。Day 31 に状態が悪化し，発熱，痙攣，疾患進行のため死亡した。剖検の詳細は不明である。熱帯熱マラリア感染，発熱，痙攣と治験薬との関連は否定された。

**（4）臨床検査**

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

**（5）心電図**

QTcB 間隔及び QTcF 間隔が治験薬最終投与後にベースラインから 60 ms 超延長した被験者の割合は，Arm/Lmf 分散錠群 0.7%（3/429 名）及び 3.5%（15/429 名），Arm/Lmf 粉砕製剤群 2.3%（10/436 名）及び 6.0%（26/436 名）であった。両群とも QTcB 間隔及び QTcF 間隔の延長の発現率は低く，500 ms を超えた被験者はいなかった（CSR-Table 10-6）。

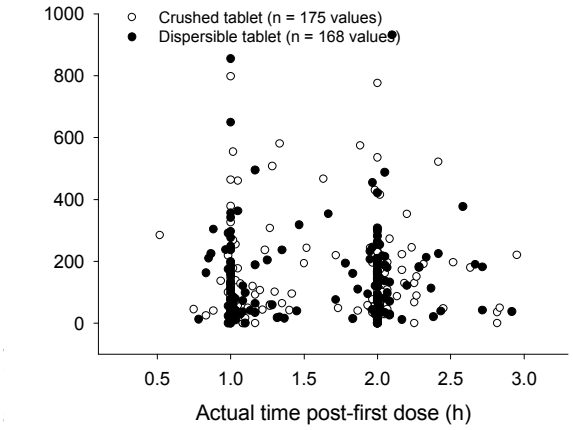
**PK の結果**

**Arm 及び DHA**

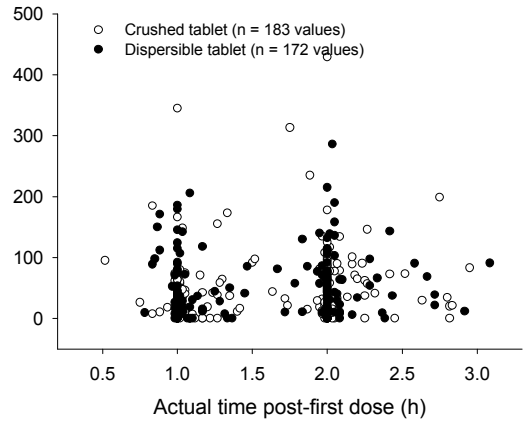
被験者ごとの Arm/Lmf 分散錠又は Arm/Lmf 粉砕製剤投与時の Arm 及び DHA の血漿中濃度を Figure 4-1に示す。

**Figure 4-1　Arm/Lmf 分散錠又は Arm/Lmf 粉砕製剤投与時の Arm 及び DHA の血漿中濃度（B2303 試験，個別値）**

**Arm**




**DHA**




Source：Figure 8-1

ng/mL

●：Arm/Lmf 分散錠（N = 91），○：Arm/Lmf 粉砕製剤（N = 93）

Arm/Lmf 分散錠又は Arm/Lmf 粉砕製剤投与時の Arm 及び DHA の体重別の PK パラメータを Table 4-9に示す。

**Table 4-9　Arm/Lmf 分散錠又は Arm/Lmf 粉砕製剤投与時の Arm 及び DHA の体重別の PK パラメータ（B2303 試験）**

| | 5～< 15 kg<br>（1 錠 × 6 回） | 15～< 25 kg<br>（2 錠 × 6 回） | 25～< 35 kg<br>（3 錠 × 6 回） |
|---|---|---|---|
| Arm/Lmf 分散錠（N = 92） | N = 53 | N = 30 | N = 9 |
| Arm の Cmax (ng/mL) | 196 ± 204 (CV 104%) [a)] | 150 ± 106 (CV 71%) | 134 ± 56.7 (CV 42%) |
| DHA の Cmax (ng/mL) | 62.0 ± 64.8 (CV 105%) [a)] | 66.5 ± 49.0 (CV 74%) | 73.9 ± 48.7 (CV 66%) |
| Arm 総投与量 (mg/kg) | 11.6 ± 2.87 | 13.4 ± 2.05 | 12.7 ± 1.21 |
| Arm/Lmf 粉砕製剤（N = 93） | N = 56 | N = 29 | N = 8 |
| Arm の Cmax (ng/mL) | 188 ± 168 (CV 89%) [b)] | 198 ± 179 (CV 90%) | 174 ± 145 (CV 83%) |
| DHA の Cmax (ng/mL) | 54.7 ± 58.9 (CV 108%) | 79.8 ± 80.5 (CV 101%) | 68.4 ± 23.4 (CV 34%) |
| Arm 総投与量 (mg/kg) | 11.1 ± 3.54 | 13.4 ± 1.76 | 13.2 ± 1.02 |

Source：Erratum Table 8-2

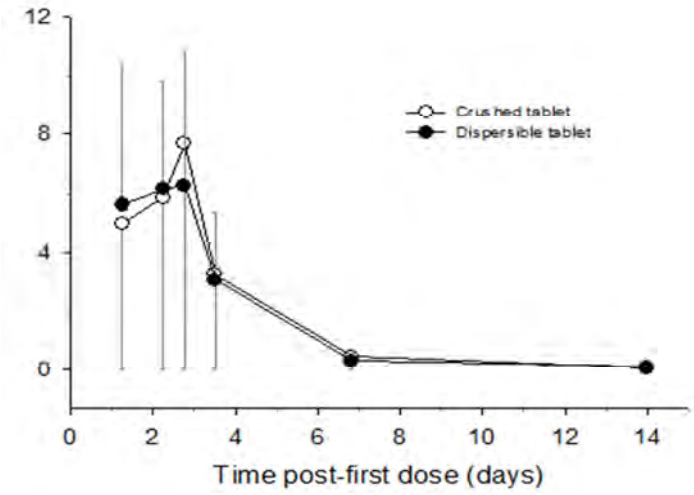
a) n = 52，b) n= 55

平均値 ± 標準偏差

**Lmf**

Arm/Lmf 分散錠又は Arm/Lmf 粉砕製剤投与時の Lmf の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 4-2に示す。

**Figure 4-2　Arm/Lmf 分散錠又は Arm/Lmf 粉砕製剤投与時の Lmf の平均血漿中濃度-時間推移（B2303 試験）**




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

Arm/Lmf 分散錠又は Arm/Lmf 粉砕製剤投与時の Lmf の体重別の PK パラメータをTable 4-10に示す。

**Table 4-10　Arm/Lmf 分散錠又は Arm/Lmf 粉砕製剤投与時の Lmf の体重別の PK パラメータ（B2303 試験）**

| | 5～< 15 kg<br>（1 錠 × 6 回） | 15～< 25 kg<br>（2 錠 × 6 回） | 25～< 35 kg<br>（3 錠 × 6 回） |
|---|---|---|---|
| Arm/Lmf 分散錠（N = 310） | N = 191 | N = 102 | N = 17 |
| Cmax (μg/mL) | 5.16 (n = 14) | 8.03 (n = 48) | 12.3 (n = 3) |
| AUClast (μg· h/mL) | 441 | 704 | 1260 |
| Lmf 総投与量 (mg/kg) | 68.6 ± 16.9 | 80.6 ± 11.5 | 77.8 ± 8.57 |
| Arm/Lmf 粉砕製剤（N = 315） | N = 194 | N = 102 | N = 19 |
| Cmax (μg/mL) | 6.13 (n = 101) | 9.37 (n = 53) | 21.9 (n = 1) |
| 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：Table 8-3
平均値 ± 標準偏差

## 4.1.6.1 B2303 試験（付録）

### Table 4-11 有害事象発現率（B2303 試験，安全性解析対象集団）

| SOC | Arm/Lmf 分散錠群 N = 447 | | Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 452 | |
|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 307 | (68.7) | 318 | (70.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | 44 | (9.8) | 46 | (10.2) |
| 脾腫 | 30 | (6.7) | 30 | (6.6) |
| 貧血 | 11 | (2.5) | 17 | (3.8) |
| 白血球増加症 | 2 | (0.4) | 1 | (0.2) |
| 血小板減少症 | 2 | (0.4) | 1 | (0.2) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| リンパ節炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 好中球減少症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 心臓障害 | 5 | (1.1) | 3 | (0.7) |
| 不整脈 | 4 | (0.9) | 3 | (0.7) |
| 頻脈 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 耳および迷路障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 耳痛 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 眼障害 | 8 | (1.8) | 5 | (1.1) |
| 結膜炎 | 8 | (1.8) | 5 | (1.1) |
| 胃腸障害 | 125 | (28.0) | 119 | (26.3) |
| 嘔吐 | 75 | (16.8) | 76 | (16.8) |
| 腹痛 | 37 | (8.3) | 31 | (6.9) |
| 下痢 | 36 | (8.1) | 26 | (5.8) |
| 嚥下障害 | 5 | (1.1) | 7 | (1.5) |
| 悪心 | 5 | (1.1) | 5 | (1.1) |
| 腹部膨満 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 口腔粘膜水疱形成 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 肛門周囲そう痒症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 歯痛 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 臍ヘルニア | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 口内炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 169 | (37.8) | 169 | (37.4) |
| 発熱 | 167 | (37.4) | 165 | (36.5) |
| 悪寒 | 14 | (3.1) | 9 | (2.0) |
| 疲労 | 12 | (2.7) | 14 | (3.1) |
| 無力症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 炎症 | 0 | (0.0) | 3 | (0.7) |

| SOC | | Arm/Lmf 分散錠群 N = 447 | | Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 452 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | PT | n | (%) | n | (%) |
| | 顔面浮腫 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 疼痛 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 肝胆道系障害 | | 5 | (1.1) | 7 | (1.5) |
| | 肝腫大 | 5 | (1.1) | 6 | (1.3) |
| | 肝炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 免疫系障害 | | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 過敏症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 感染症および寄生虫症 | | 164 | (36.7) | 158 | (35.0) |
| | 熱帯熱マラリア原虫感染 | 86 | (19.2) | 101 | (22.3) |
| | 鼻炎 | 20 | (4.5) | 11 | (2.4) |
| | 気管支炎 | 18 | (4.0) | 6 | (1.3) |
| | 耳感染 | 9 | (2.0) | 7 | (1.5) |
| | 蠕虫感染 | 6 | (1.3) | 8 | (1.8) |
| | 肺炎 | 6 | (1.3) | 8 | (1.8) |
| | 上気道感染 | 5 | (1.1) | 12 | (2.7) |
| | 膿痂疹 | 4 | (0.9) | 4 | (0.9) |
| | インフルエンザ | 3 | (0.7) | 8 | (1.8) |
| | 中耳炎 | 3 | (0.7) | 3 | (0.7) |
| | 頭部白癬 | 3 | (0.7) | 3 | (0.7) |
| | 胃腸炎 | 3 | (0.7) | 2 | (0.4) |
| | 下気道感染 | 3 | (0.7) | 0 | (0.0) |
| | 扁桃炎 | 2 | (0.4) | 5 | (1.1) |
| | 急性扁桃炎 | 2 | (0.4) | 2 | (0.4) |
| | 寄生虫感染 | 2 | (0.4) | 1 | (0.2) |
| | 水痘 | 2 | (0.4) | 1 | (0.2) |
| | 膿瘍 | 2 | (0.4) | 0 | (0.0) |
| | マラリア | 2 | (0.4) | 0 | (0.0) |
| | 皮膚感染 | 2 | (0.4) | 0 | (0.0) |
| | 皮膚細菌感染 | 1 | (0.2) | 2 | (0.4) |
| | 感染性結膜炎 | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| | 赤痢 | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| | 毛包炎 | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| | 喉頭気管気管支炎 | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| | 口腔カンジダ症 | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| | 尿路感染 | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| | 細菌感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 細気管支炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 熱傷部感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 癰 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |

| SOC | | Arm/Lmf 分散錠群 N = 447 | | Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 452 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | PT | n | (%) | n | (%) |
| | 眼窩蜂巣炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 感染性皮膚炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 真菌感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 消化管感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 耳下腺炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | ブドウ球菌性肺炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 膿疱性皮疹 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 気道感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | ブドウ球菌皮膚感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 癪風 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | ウイルス性発疹 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 膿創 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | ダニ皮膚炎 | 0 | (0.0) | 3 | (0.7) |
| | 咽頭炎 | 0 | (0.0) | 3 | (0.7) |
| | せつ | 0 | (0.0) | 2 | (0.4) |
| | 喉頭炎 | 0 | (0.0) | 2 | (0.4) |
| | アメーバ症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | カンジダ症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 蜂巣炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 眼瞼感染 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | ムンプス | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 鼻咽頭炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 敗血疹 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 歯膿瘍 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | ウイルス感染 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | | 0 | (0.0) | 4 | (0.9) |
| | 軟部組織損傷 | 0 | (0.0) | 2 | (0.4) |
| | 転倒 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 四肢損傷 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 創傷 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 臨床検査 | | 55 | (12.3) | 50 | (11.1) |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 27 | (6.0) | 20 | (4.4) |
| | 白血球数減少 | 11 | (2.5) | 2 | (0.4) |
| | 血小板数減少 | 10 | (2.2) | 9 | (2.0) |
| | ヘマトクリット減少 | 6 | (1.3) | 6 | (1.3) |
| | リンパ球形態異常 | 5 | (1.1) | 4 | (0.9) |
| | 血小板数増加 | 4 | (0.9) | 0 | (0.0) |
| | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 | (0.7) | 7 | (1.5) |

| SOC | | Arm/Lmf 分散錠群 N = 447 | | Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 452 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | PT | n | (%) | n | (%) |
| | ヘモグロビン減少 | 3 | (0.7) | 4 | (0.9) |
| | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 | (0.4) | 6 | (1.3) |
| | 白血球数増加 | 2 | (0.4) | 5 | (1.1) |
| | 好酸球数増加 | 2 | (0.4) | 2 | (0.4) |
| | 好中球数減少 | 2 | (0.4) | 1 | (0.2) |
| | 瞳孔対光反射試験異常 | 2 | (0.4) | 1 | (0.2) |
| | 網状赤血球数増加 | 1 | (0.2) | 3 | (0.7) |
| | 網状赤血球数減少 | 1 | (0.2) | 2 | (0.4) |
| | 赤血球数減少 | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| | 血中ブドウ糖増加 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 血中免疫グロブリン M 増加 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 好酸球数減少 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 肝酵素上昇 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | リンパ球数減少 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | リンパ球数増加 | 0 | (0.0) | 2 | (0.4) |
| | 血中ブドウ糖減少 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 心電図 QT 補正間隔延長 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | ヘモグロビン増加 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 単球形態異常 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 体重減少 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 代謝および栄養障害 | | 31 | (6.9) | 31 | (6.9) |
| | 食欲不振 | 28 | (6.3) | 30 | (6.6) |
| | 食欲減退 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 脱水 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 経口摂取減少 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 異食症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 多飲症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 神経系障害 | | 36 | (8.1) | 38 | (8.4) |
| | 頭痛 | 33 | (7.4) | 33 | (7.3) |
| | 傾眠 | 2 | (0.4) | 1 | (0.2) |
| | 痙攣 | 1 | (0.2) | 2 | (0.4) |
| | ジスキネジア | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | てんかん | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| | 浮動性めまい | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| | 振戦 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 精神障害 | | 12 | (2.7) | 15 | (3.3) |
| | 気分動揺 | 8 | (1.8) | 7 | (1.5) |
| | 激越 | 4 | (0.9) | 4 | (0.9) |
| | 不安 | 2 | (0.4) | 3 | (0.7) |

| SOC | Arm/Lmf 分散錠群 N = 447 | | Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 452 | |
|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) |
| 不眠症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 腎および尿路障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 血尿 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 107 | (23.9) | 117 | (25.9) |
| 咳嗽 | 105 | (23.5) | 113 | (25.0) |
| 鼻漏 | 4 | (0.9) | 4 | (0.9) |
| 喘息 | 2 | (0.4) | 3 | (0.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 15 | (3.4) | 17 | (3.8) |
| 発疹 | 12 | (2.7) | 6 | (1.3) |
| 皮膚炎 | 1 | (0.2) | 4 | (0.9) |
| 湿疹 | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| 丘疹性皮疹 | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| 汗腺炎 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| そう痒症 | 0 | (0.0) | 2 | (0.4) |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 皮膚症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 紅色汗疹 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 全身性蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 血管障害 | 2 | (0.4) | 1 | (0.2) |
| 蒼白 | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| 出血 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |

Source：Post-text table 10.1-1

SOC は英語表記のアルファベット順

**Table 4-12 体重別の有害事象発現率（B2303 試験，安全性解析対象集団）**

| | 5-<10 kg | | | | 10-<15 kg | | | | 15-<25 kg | | | | 25-<35 kg | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Arm/Lmf 分散錠群 | | Arm/Lmf 粉砕製剤群 | | Arm/Lmf 分散錠群 | | Arm/Lmf 粉砕製剤群 | | Arm/Lmf 分散錠群 | | Arm/Lmf 粉砕製剤群 | | Arm/Lmf 分散錠群 | | Arm/Lmf 粉砕製剤群 | |
| SOC | N = 85 | | N = 83 | | N = 189 | | N = 190 | | N = 144 | | N = 145 | | N = 29 | | N = 34 | |
| PT | n (%) | | n (%) | | n (%) | | n (%) | | n (%) | | n (%) | | n (%) | | n (%) | |
| 合計 | 63 | (74.1) | 62 | (74.7) | 130 | (68.8) | 135 | (71.1) | 96 | (66.7) | 100 | (69.0) | 18 | (62.1) | 21 | (61.8) |
| 血液およびリンパ系障害 | 8 | (9.4) | 11 | (13.3) | 20 | (10.6) | 19 | (10.0) | 14 | (9.7) | 15 | (10.3) | 2 | (6.9) | 1 | (2.9) |
| 脾腫 | 3 | (3.5) | 4 | (4.8) | 11 | (5.8) | 14 | (7.4) | 14 | (9.7) | 11 | (7.6) | 2 | (6.9) | 1 | (2.9) |
| 貧血 | 2 | (2.4) | 7 | (8.4) | 8 | (4.2) | 8 | (4.2) | 1 | (0.7) | 2 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 白血球増加症 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血小板減少症 | 2 | (2.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| リンパ節炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 好中球減少症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 2 | (1.1) | 1 | (0.5) | 2 | (1.4) | 1 | (0.7) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |
| 不整脈 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) | 2 | (1.4) | 1 | (0.7) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |
| 頻脈 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 耳および迷路障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 耳痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 眼障害 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) | 5 | (3.5) | 1 | (0.7) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |
| 結膜炎 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) | 5 | (3.5) | 1 | (0.7) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |
| 胃腸障害 | 36 | (42.4) | 34 | (41.0) | 54 | (28.6) | 44 | (23.2) | 31 | (21.5) | 35 | (24.1) | 4 | (13.8) | 6 | (17.6) |
| 嘔吐 | 27 | (31.8) | 27 | (32.5) | 35 | (18.5) | 27 | (14.2) | 13 | (9.0) | 20 | (13.8) | 0 | (0.0) | 2 | (5.9) |
| 腹痛 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) | 15 | (7.9) | 11 | (5.8) | 19 | (13.2) | 16 | (11.0) | 2 | (6.9) | 3 | (8.8) |
| 下痢 | 20 | (23.5) | 9 | (10.8) | 12 | (6.3) | 12 | (6.3) | 4 | (2.8) | 4 | (2.8) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| 嚥下障害 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) | 3 | (2.1) | 4 | (2.8) | 1 | (3.4) | 1 | (2.9) |

| SOC / PT | 5-<10 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 85 n (%) | | 5-<10 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 83 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 189 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 190 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 144 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 145 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 29 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 34 n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 悪心 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 2 | (1.1) | 2 | (1.4) | 2 | (1.4) | 1 | (3.4) | 1 | (2.9) |
| 腹部膨満 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 口腔粘膜水疱形成 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 肛門周囲そう痒症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 口内炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 歯痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 臍ヘルニア | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 40 | (47.1) | 32 | (38.6) | 67 | (35.4) | 80 | (42.1) | 56 | (38.9) | 48 | (33.1) | 6 | (20.7) | 9 | (26.5) |
| 発熱 | 40 | (47.1) | 31 | (37.3) | 66 | (34.9) | 79 | (41.6) | 55 | (38.2) | 46 | (31.7) | 6 | (20.7) | 9 | (26.5) |
| 疲労 | 4 | (4.7) | 4 | (4.8) | 3 | (1.6) | 7 | (3.7) | 4 | (2.8) | 3 | (2.1) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |
| 悪寒 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 3 | (1.6) | 3 | (1.6) | 9 | (6.3) | 5 | (3.4) | 2 | (6.9) | 0 | (0.0) |
| 炎症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 無力症 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 顔面浮腫 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 疼痛 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 肝胆道系障害 | 2 | (2.4) | 2 | (2.4) | 2 | (1.1) | 4 | (2.1) | 1 | (0.7) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 肝腫大 | 2 | (2.4) | 1 | (1.2) | 2 | (1.1) | 4 | (2.1) | 1 | (0.7) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 肝炎 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 免疫系障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 過敏症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 31 | (36.5) | 29 | (34.9) | 73 | (38.6) | 71 | (37.4) | 48 | (33.3) | 49 | (33.8) | 12 | (41.4) | 9 | (26.5) |
| 熱帯熱マラリア原虫感染 | 13 | (15.3) | 15 | (18.1) | 33 | (17.5) | 43 | (22.6) | 32 | (22.2) | 35 | (24.1) | 8 | (27.6) | 8 | (23.5) |

| SOC / PT | 5-<10 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 85 n (%) | | 5-<10 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 83 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 189 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 190 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 144 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 145 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 29 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 34 n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 鼻炎 | 5 | (5.9) | 5 | (6.0) | 12 | (6.3) | 5 | (2.6) | 3 | (2.1) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 気管支炎 | 2 | (2.4) | 0 | (0.0) | 11 | (5.8) | 5 | (2.6) | 5 | (3.5) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 上気道感染 | 1 | (1.2) | 6 | (7.2) | 3 | (1.6) | 5 | (2.6) | 1 | (0.7) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 耳感染 | 2 | (2.4) | 0 | (0.0) | 4 | (2.1) | 4 | (2.1) | 2 | (1.4) | 3 | (2.1) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |
| 蠕虫感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) | 5 | (2.6) | 2 | (1.4) | 3 | (2.1) | 2 | (6.9) | 0 | (0.0) |
| 肺炎 | 0 | (0.0) | 2 | (2.4) | 5 | (2.6) | 6 | (3.2) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| インフルエンザ | 2 | (2.4) | 2 | (2.4) | 1 | (0.5) | 6 | (3.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 膿痂疹 | 0 | (0.0) | 2 | (2.4) | 4 | (2.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 扁桃炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 2 | (1.1) | 1 | (0.7) | 3 | (2.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 中耳炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) | 3 | (1.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 頭部白癬 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) | 1 | (0.7) | 1 | (0.7) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) | 2 | (1.1) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 急性扁桃炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| ダニ皮膚炎 | 0 | (0.0) | 2 | (2.4) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 寄生虫感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 下気道感染 | 3 | (3.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 咽頭炎 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 皮膚細菌感染 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 水痘 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 膿瘍 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 感染性結膜炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 赤痢 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 毛包炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

| SOC / PT | 5-<10 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 85 n (%) | | 5-<10 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 83 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 189 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 190 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 144 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 145 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 29 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 34 n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| せつ | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 喉頭炎 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 喉頭気管気管支炎 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| マラリア | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 口腔カンジダ症 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 皮膚感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 尿路感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| アメーバ症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| 細菌感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 細気管支炎 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 熱傷部感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |
| カンジダ症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 癰 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 蜂巣炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 眼窩蜂巣炎 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 感染性皮膚炎 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 眼瞼感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 真菌感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 消化管感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 感染 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| ムンプス | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 耳下腺炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

| SOC / PT | 5-<10 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 85 n (%) | | 5-<10 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 83 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 189 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 190 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 144 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 145 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 29 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 34 n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ブドウ球菌性肺炎 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 膿疱性皮疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 気道感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |
| 敗血疹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 癜風 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 歯膿瘍 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| ウイルス感染 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| ウイルス性発疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 膿創 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 2 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 軟部組織損傷 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 転倒 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 四肢損傷 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 創傷 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 臨床検査 | 11 | (12.9) | 4 | (4.8) | 19 | (10.1) | 24 | (12.6) | 23 | (16.0) | 20 | (13.8) | 2 | (6.9) | 2 | (5.9) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 | (3.5) | 2 | (2.4) | 10 | (5.3) | 8 | (4.2) | 13 | (9.0) | 9 | (6.2) | 1 | (3.4) | 1 | (2.9) |
| 血小板数減少 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) | 5 | (2.6) | 4 | (2.1) | 4 | (2.8) | 4 | (2.8) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 白血球数減少 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.6) | 0 | (0.0) | 7 | (4.9) | 2 | (1.4) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |
| ヘマトクリット減少 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) | 2 | (1.1) | 3 | (1.6) | 3 | (2.1) | 2 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) | 4 | (2.1) | 1 | (0.7) | 3 | (2.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| リンパ球形態異常 | 5 | (5.9) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

| SOC / PT | 5-<10 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 85 n (%) | | 5-<10 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 83 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 189 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 190 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 144 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 145 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 29 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 34 n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 3 | (1.6) | 1 | (0.7) | 3 | (2.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 2 | (1.1) | 3 | (1.6) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 白血球数増加 | 1 | (1.2) | 2 | (2.4) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) | 1 | (0.7) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 好酸球数増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| 血小板数増加 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 網状赤血球数増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 好中球数減少 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 瞳孔対光反射試験異常 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 網状赤血球数減少 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |
| リンパ球数増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 赤血球数減少 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血中ブドウ糖減少 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血中免疫グロブリン M 増加 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 心電図 QT 補正間隔延長 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 好酸球数減少 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| ヘモグロビン増加 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 肝酵素上昇 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| リンパ球数減少 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 単球形態異常 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 体重減少 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 代謝および栄養障害 | 9 | (10.6) | 10 | (12.0) | 13 | (6.9) | 13 | (6.8) | 8 | (5.6) | 8 | (5.5) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |
| 食欲不振 | 6 | (7.1) | 10 | (12.0) | 13 | (6.9) | 12 | (6.3) | 8 | (5.6) | 8 | (5.5) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |

| SOC / PT | 5-<10 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 85 n (%) | | 5-<10 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 83 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 189 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 190 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 144 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 145 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 29 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 34 n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 食欲減退 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 脱水 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 経口摂取減少 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 異食症 | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 多飲症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 神経系障害 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 6 | (3.2) | 13 | (6.8) | 23 | (16.0) | 19 | (13.1) | 7 | (24.1) | 5 | (14.7) |
| 頭痛 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 5 | (2.6) | 9 | (4.7) | 21 | (14.6) | 18 | (12.4) | 7 | (24.1) | 5 | (14.7) |
| 痙攣 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.7) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 傾眠 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 2 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 浮動性めまい | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| ジスキネジア | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| てんかん | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 振戦 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 精神障害 | 2 | (2.4) | 8 | (9.6) | 8 | (4.2) | 6 | (3.2) | 2 | (1.4) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 気分動揺 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) | 5 | (2.6) | 3 | (1.6) | 2 | (1.4) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 激越 | 1 | (1.2) | 3 | (3.6) | 2 | (1.1) | 1 | (0.5) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 不安 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 2 | (1.1) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 不眠症 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 腎および尿路障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血尿 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 23 | (27.1) | 29 | (34.9) | 49 | (25.9) | 53 | (27.9) | 30 | (20.8) | 30 | (20.7) | 5 | (17.2) | 5 | (14.7) |
| 咳嗽 | 23 | (27.1) | 27 | (32.5) | 48 | (25.4) | 52 | (27.4) | 30 | (20.8) | 29 | (20.0) | 4 | (13.8) | 5 | (14.7) |
| 鼻漏 | 0 | (0.0) | 2 | (2.4) | 3 | (1.6) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (3.4) | 0 | (0.0) |

| SOC / PT | 5-<10 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 85 n (%) | | 5-<10 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 83 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 189 n (%) | | 10-<15 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 190 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 144 n (%) | | 15-<25 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 145 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 分散錠群 N = 29 n (%) | | 25-<35 kg Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 34 n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 喘息 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 | (4.7) | 5 | (6.0) | 10 | (5.3) | 5 | (2.6) | 1 | (0.7) | 6 | (4.1) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| 発疹 | 3 | (3.5) | 1 | (1.2) | 8 | (4.2) | 3 | (1.6) | 1 | (0.7) | 2 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 皮膚炎 | 1 | (1.2) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 2 | (1.4) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 湿疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| そう痒症 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 丘疹性皮疹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.9) |
| 皮膚症 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 紅色汗疹 | 0 | (0.0) | 1 | (1.2) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 汗腺炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 全身性蕁麻疹 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 血管障害 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (1.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 蒼白 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 出血 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.5) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

Source：Appendix 8.1, Analysis output 6.1.1

SOC は英語表記のアルファベット順

**Table 4-13　副作用発現率（B2303 試験，安全性解析対象集団）**

| | Arm/Lmf 分散錠群 N = 447 | | Arm/Lmf 粉砕製剤群 N = 452 | |
|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 42 | (9.4) | 56 | (12.4) |
| 嘔吐 | 33 | (7.4) | 42 | (9.3) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 | (0.7) | 2 | (0.4) |
| リンパ球形態異常 | 3 | (0.7) | 3 | (0.7) |
| 腹痛 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| 貧血 | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) |
| 咳嗽 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 下痢 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 肝酵素上昇 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 寄生虫感染 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 発熱 | 1 | (0.2) | 4 | (0.9) |
| 血小板減少症 | 1 | (0.2) | 0 | (0.0) |
| 不整脈 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 皮膚炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 好酸球数増加 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 頭痛 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 肝炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 熱帯熱マラリア原虫感染 | 0 | (0.0) | 2 | (0.4) |
| 血小板数減少 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |
| 脾腫 | 0 | (0.0) | 1 | (0.2) |

Source：Post-text table 10.1-3

## 4.1.7 AB/MO2 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-7-AB/MO2 試験

**試験の標題**

A double-blind, comparative trial of an oral anti-malarial drug combination co-artemether and its respective individual components, artemether and benflumetol, given in 48 hours to patients with naturally occurring *Plasmodium falciparum* Infection: a combined pharmacoklnetic and efficacy trial in China.

**治験依頼者**

チバガイギー社（現ノバルティス社）

**治験責任医師**

Xiu-Qing J

**治験実施医療機関**

Institute of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Science，計 1 医療機関（中国）

**試験期間**

1994 年 6 月 3 日（最初の被験者の登録日）～1994 年 10 月 6 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 II 相

**目的**

- アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）投与時の有効性及び忍容性を，アルテメテル（Arm）又はルメファントリン（Lmf）と比較する（例：Arm と比べ Arm/Lmf で再燃の予防効果が高い，Lmf と比べ Arm/Lmf の効果発現が早いことを示す）。
- Arm/Lmf，Arm，及び Lmf の薬物動態プロファイルを示す。

**試験方法**

本試験は，単施設，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。

Arm 及び Lmf を対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群，Arm 群又は Lmf 群に 1：1：1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：144 名（各群 48 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア（血中の無性原虫 1000/μL 以上 100000/μL 以下）と診断された 13 歳以上 60 歳以下の中国人患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，試験開始前 4 週間以内に他のマラリア治療を受けた患者は除外した。

**用量及び投与方法**

1 錠あたりアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する錠剤（Arm/Lmf 錠），アルテメテル 20 mg を含有する錠剤（Arm 錠），又はルメファントリン 120 mg を含有する錠剤（Lmf 錠）を用いた。

被験者は，初回及び初回投与後 8，24，48 時間の計 4 回，Arm/Lmf 群の被験者には Arm/Lmf 錠，Arm 群の被験者には Arm 錠，Lmf 群の被験者には/Lmf 錠をそれぞれ 4 錠投与した。

1 回あたりの投与錠数は体重 35 kg 以上 44 kg 以下で 3 錠，25 kg 以上 34 kg 以下では 2 錠とした。

治験薬は，水とともに投与した。薬物動態の解析対象の患者には，空腹時に投与した。投与後に嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：48 時間

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**主要評価項目**

- 投与 28 日後の治癒率
- 原虫消失時間
- 発熱消失時間

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

**PK**

- 薬物動態の解析対象の被験者に各製剤を経口投与後，Arm，DHA 及び Lmf の血漿中濃度を測定し，ノンコンパートメントモデルを用いて PK パラメータ（Cmax，Tmax，AUC0-672h）を算出した。
- 薬物動態の解析対象に含まれない被験者対象として，初回投与後 1.5，8，49.5，及び 56 時間の血漿中濃度を測定した。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

Intention-to-treat（ITT）集団は，ランダム化されたすべての被験者とした。安全性の評価及び有効性の評価は，ITT 集団を対象とした。

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は，投与 29 日後までの原虫数が記録されている患者または熱帯熱マラリアの再燃により効果不十分で治験を中止した患者を対象とした。原虫消失時間の評価可能集団は ITT 集団，発熱消失時間の評価対象集団はベースラインの体温が 37.5°C 超の被験者を対象とした。

**（2）有効性**

投与 28 日後の治癒率は，治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し，かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者の割合とした。原虫消失時間は，治験薬投与開始後，血液塗抹標本で無性原虫の陰性が確認され，その後 48 時間以上陰性が継続していた場合，最初に無性原虫の陰性が確認された時間とした。発熱消失時間は，治験薬投与開始後，体温が 37.5°C 未満に低下し，その後 48 時間以上体温 37.5°C 未満が継続していた場合，最初に体温 37.5°C 未満が確認された時間とした。

投与 28 日後の治癒率は，ITT 集団及び評価可能集団を対象とし，Chi-Square 検定を用いて Arm/Lmf 群と Arm 群を比較した。治癒率は，治癒した被験者の割合を算出し，Pearson-Clopper の正確な信頼限界を用いて 95%信頼区間を算出した。原虫消失時間は ITT 集団を，発熱消失時間は評価可能集団を対象とし，Wilcoxson 検定（Kaplan-Meier 法）を用いて Arm/Lmf 群と Lmf 群を比較した。

**（3）安全性**

有害事象の標準化に際し，世界保健機関（WHO）の辞書に基づいて作成された辞書の International Medical Nomenclature（IMN）及び Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）を使用した。また，有害事象の日本語訳には ICH 国際医薬用語集の日本語版（MedDRA/J）Version 18.0 を用いた。有害事象は，治験薬投与後に新たに発現又は悪化した事象を対象とした。重篤な有害事象は，死に至るもの又は生命を脅かすもの，入院又は入院期間の

延長が必要となるもの，永続的又は著明な障害・機能不全に陥るもの，先天異常又は先天的欠損症を来すもの，医学的に重要なもの，悪性腫瘍，過量投与を対象として集計した。

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

心電図は，心電図パラメータの記述統計量を算出した。

### （4）PK

薬物動態解析対象の被験者に各製剤を経口投与後，Arm，dihydroartemisinin（DHA），及びLmfのPKパラメータを要約した。なお，要約の際，定量下限未満の値は0として扱った。

主解析：対数変換したArm，DHA，Lmfの AUCについて，一般線形モデルを用いて解析した。性別，年齢，体重，及び身長を共変量とし，投与群を主効果として考慮した。ESTIMATEステートメントを用い，対数平均の差を逆変換することにより，投与間の平均値の比の推定値及び90%信頼区間を算出した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（AB/MO2試験）**

| | Arm/Lmf群<br>n | Arm群<br>n | Lmf群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|---|
| ランダム化 | 53 | 52 | 52 | 157 |
| 投与期間完了 | 52 | 52 | 52 | 156 |
| 追跡期間完了 | 50 | 24 | 47 | 121 |
| 試験中止 | 3 | 28 | 5 | 36 |
| 中止理由 | | | | |
| 効果不十分 | 0 | 20 | 4 | 24 |
| 再燃のためレスキュー薬投与 | 0 | 6 | 0 | 6 |
| その他 | 3 | 2 | 1 | 6 |

Source：Exhibit 6.1-1

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2　　解析対象集団（AB/MO2試験）**

| | Arm/Lmf群<br>n | Arm群<br>n | Lmf群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|---|
| ITT集団 | 53 | 52 | 52 | 157 |
| 評価可能集団（投与28日後の治癒率） | 50 | 44 | 51 | 145 |
| 評価可能集団（発熱消失時間） | 38 | 30 | 38 | 106 |

| | Arm/Lmf 群<br>n | Arm 群<br>n | Lmf 群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象 [a)] | 53 | 52 | 52 | 157 |
| 臨床検査 [b)] | | | | |
| Day 4 | 51 | 51 | 52 | 154 |
| 追跡調査 | 50 | 50 | 52 | 152 |
| 心電図 [b)] | 51 | 51 | 52 | 154 |
| 薬物動態 [c)] | 12 | 12 | 12 | 36 |

Source：Exhibit 6.1-1

投与開始日を Day 1 とした。

a) 有害事象が評価された被験者数

b) 臨床検査又は心電図が各評価時点で評価された被験者数

c) 薬物動態を評価した被験者数

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3　　人口統計学的及び他の基準値の特性（AB/MO2 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 53 | Arm 群<br>N = 52 | Lmf 群<br>N = 52 | 合計<br>N = 157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 性別 | n | | | | |
| | 男性 | 43 | 45 | 44 | 132 |
| | 女性 | 10 | 7 | 8 | 25 |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 23 | 21.5 | 22 | 22 |
| | 範囲 | 13～57 | 13～54 | 13～53 | |
| 体重 (kg) | 中央値 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 範囲 | 25～62 | 27～62 | 26～79 | |
| 身長 (cm) | 中央値 | 160 | 162 | 160 | 162 |
| | 範囲 | 127～175 | 137～171 | 135～173 | |
| 脈拍数 (bpm) | 中央値 | 90 | 90 | 92 | 90 |
| | 範囲 | 72～120 | 64～120 | 58～120 | |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 中央値 | 65 | 60 | 60 | 60 |
| | 範囲 | 45～110 | 40～100 | 45～90 | |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 中央値 | 105 | 105 | 105 | 105 |
| | 範囲 | 80～140 | 75～140 | 80～135 | |
| マラリアの感染歴あり | n | 40 | 40 | 43 | 123 |
| | ≤ 1 年前 | 23 | 21 | 26 | 70 |
| | > 1 年前 | 15 | 18 | 17 | 50 |
| | 不明 | 2 | 1 | 0 | 3 |

Source：Exhibit 7.1-1

**Table 4-4　　疾患特性（AB/MO2 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 53 | Arm 群<br>N = 52 | Lmf 群<br>N = 52 | 合計<br>N = 157 |
|---|---|---|---|---|---|
| 体温 (ºC) | 中央値 | 38.2 | 38 | 38.25 | 38.2 |
| | ≤ 37.5ºC | 15 | 22 | 14 | 51 |
| | > 37.5ºC | 25 | 19 | 22 | 66 |
| | ≥ 39ºC | 13 | 11 | 16 | 40 |
| 原虫数 (/μL) | 中央値 | 23479 | 19602 | 26697 | 22959 |
| | 幾何平均値 | 19431 | 20386 | 22415 | 20715 |
| 原虫数のカテゴリー (/μL) | n | | | | |
| | 欠測 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| | < 5000 | 6 | 8 | 8 | 24 |
| | ≥ 5000，< 15000 | 13 | 12 | 10 | 35 |
| | ≥ 15000，< 50000 | 21 | 19 | 18 | 58 |
| | ≥ 50000 | 11 | 13 | 16 | 40 |

Source：Exhibit 7.1-2

**有効性の結果**

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

ITT 集団及び評価可能集団の投与 28 日後治癒率は，Arm 群と比べ Arm/Lmf 群で高く，有意差が認められた（$p < 0.001$，Chi-square 検定）。ITT 集団の原虫消失時間，評価可能集団の発熱消失時間は，Lmf 群と比べ Arm/Lmf 群で短く，有意差が認められた （いずれも $p < 0.001$，Wilcoxon 検定）。

**Table 4-5　　有効性評価項目の結果の要約（AB/MO2 試験）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 53 | Arm 群<br>N = 52 | Lmf 群<br>N = 52 |
|---|---|---|---|---|
| 投与 28 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 53 | 52 | 52 |
| | % | 94.3 | 46.2 | 90.4 |
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 50 | 44 | 51 |
| | % | 100.0 | 54.5 | 92.2 |
| 原虫消失時間（ITT 集団） | N | 53 | 52 | 52 |
| | 中央値 | 30 時間 | 30 時間 | 54 時間 |
| 発熱消失時間（評価可能集団） | N | 38 | 30 | 38 |
| | 中央値 | 24 時間 | 21 時間 | 60 時間 |

Source：Exhibit 8.1-1，Exhibit 8.1-2，Exhibit 8.1-3，Exhibit 8.1-4
N = 解析対象集団の被験者数

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

157 名の被験者に治験薬が投与され，Arm/Lmf 群の 1 名（投与回数 2 回）を除き，いずれの投与群の被験者も 4 回投与された。治験薬を嘔吐した被験者は Arm 群の 1 名で，治験薬は再投与された。

### （2）有害事象

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象が認められた被験者は Lmf 群の 1 名であり，発現した事象は下痢及びメレナであった（CSR-Listing 10）。

### （3）臨床検査

マラリア患者で予測できない検査値の変動は認められなかった。

### （4）心電図

Day 2，3，4，6，8 で，QTc 間隔のベースラインからの変化率が 25%を超える被験者は Arm/Lmf 群 4 名，Arm 群 1 名，及び Lmf 群 3 名であった（CSR-Listing 13）。これらの被験者に臨床的に重要な異常は認められなかった。試験期間中に，その他の心電図の異常は認められなかった。

## PK の結果

Arm/Lmf，Arm，又は Lmf 投与時の Arm，DHA，及び Lmf の PK パラメータをTable 4-6に示す。

**Table 4-6　　PK パラメータの要約（AB/MO2 試験）**

**Arm**

| 初回投与後時間（h） | 0 | 8 | 24 | 48 |
|---|---|---|---|---|
| Arm/Lmf 群（N = 12） | | | | |
| Cmax (ng/mL) | 150.0 (58.1) | 56.1 (90.1) | 64.6 (92.1) | 83.9 (62.0) |
| Tmax (h) [a)] | 2 | 1.5 | 1.5 | 2 |
| AUC0-672h (ng·h/mL) | | 1711.8 (770.4) | | |
| Arm 群（N = 12） | | | | |
| Cmax (ng/mL) | 225.4 (177.0) | 133.9 (87.3) | 83.2 (62.3) | 68.5 (38.2) |
| Tmax (h) [a)] | 2 | 1.5 | 1.25 | 2 |
| AUC0-672h (ng·h/mL) | | 2337.6 (1243.5) | | |

**DHA**

| 初回投与後時間（h） | 0 | 8 | 24 | 48 |
|---|---|---|---|---|
| Arm/Lmf 群（N = 12） | | | | |
| Cmax (ng/mL) | 104.7 (42.0) | 53.2 (42.6) | 104.9 (86.3) | 217.7 (65.5) |
| Tmax (h) [a)] | 4 | 8 | 1.5 | 4 |
| AUC0-672h (ng·h/mL) | | 6602.8 (12438.3) [b)] | | |
| Arm 群（N = 12） | | | | |
| Cmax (ng/mL) | 154.1 (70.6) | 138.5 (82.1) | 186.3 (132.1) | 220.5 (118.9) |
| Tmax (h) [a)] | 2 | 1.5 | 1.5 | 2 |
| AUC0-672h (ng·h/mL) | | 3742.3 (1221.1) | | |

**Lmf**

| 初回投与後時間（h） | 0 | 8 | 24 | 48 |
|---|---|---|---|---|
| Arm/Lmf 群（N = 12） | | | | |
| Cmax (ng/mL) | 3103.7 (3160.9) | 8928.6 (3908.3) | 10696.8 (4940.8) | 13397.7 (5714.1) |
| Tmax (h) [a)] | 8 | 8 | 8 | 8 |
| AUC0-672h (ng·h/mL) | | 924948.0 (403338.6) | | |
| Lmf 群（N = 12） | | | | |
| Cmax (ng/mL) | 4164.1 (3353.5) | 9413.9 (4009.7) | 12752.8 (3563.6) | 13803.4 (6705.1) |
| Tmax (h) [a)] | 8 | 8 | 8 | 8 |
| AUC0-672h (ng·h/mL) | | 954878.1 (385455.3) | | |

Source：Module VII-4.2.2.

平均値 (標準偏差)

a) 中央値

b) 高値（45874.8 ng·h/mL）の 1 名を除外したときの AUC の平均値 (標準偏差)は 3032.7 (1390.1) ng·h/mL であった。

**薬物動態の解析に含まれない被験者**

薬物動態の解析に含まれない被験者（N = 108）の Arm，DHA，及び Lmf の血漿中濃度は，薬物動態を解析した集団の各測定時点の測定値の範囲内であった（CSR-Module VII-4.2.2.）。

## 4.1.8 A003 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-8-A003 試験

**試験の標題**

A randomised, open, parallel group, comparative efficacy and safety trial of co-artemether versus oral quinine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in children in Thailand

**治験依頼者**

ノバルティス社

**治験責任医師**

Sabchareon A，他

**治験実施医療機関**

Head Department of Tropical Paediatrics Faculty of Tropical Medicine, Mahldol University，他，計 3 医療機関（タイ）

**試験期間**

1995 年 6 月 12 日（最初の被験者の登録日）～1996 年 9 月 23 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

本試験は，組み入れが進まなかったため中止した。

**開発の相**

第 III 相

**目的**

アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 4 回投与（48 時間にわたり 4 回投与）の安全性を評価する。Arm/Lmf の 4 回投与の有効性をキニーネの 8 日間投与（8 時間ごとに投与）と比較する。

**試験方法**

本試験は，多施設共同，非盲検，ランダム化，比較試験である。

キニーネを対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群又はキニーネ群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：284 名（各群 142 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され，血中の無性原虫数 1000/μL 以上 200000/μL 未満で，5 歳以上 12 歳以下，体重 10 kg 以上，かつヘモグロビン値 7 g/dL 超の患者を対象とした。

重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，試験開始前 14 日以内に他のマラリア治療又は 30 日以内に他の治験薬投与を受けた患者，高度の腎機能障害，肝機能障害，又は心機能障害を有する患者，糖尿病を合併する患者はいずれも除外した。

**用量及び投与方法**

Arm/Lmf 群ではアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠（Arm/Lmf 錠）を用いた。キニーネ群では硫酸キニーネ 300 mg を含有する錠剤を用いた。

Arm/Lmf 群の被験者には，体重で調整した用量の Arm/Lmf 錠を初回及び初回投与後 8，24，及び 48 時間に投与した。Arm/Lmf 群の 1 回あたりの服薬錠数は，10 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。

キニーネ群の被験者には，キニーネ 10 mg/kg を 8 時間ごとに 4 日間，その後 15 mg/kg を 8 時間ごとに 4 日間投与した。キニーネ群の体重で調整した 1 回あたりの服薬錠数は，投与開始後 4 日間は 10 kg 以上 20 kg 以下では 1/2 錠，21 kg 以上 30 kg 以下で 1 錠，31 kg 以上 40 kg 以下で 1 錠と 1/2 錠，40 kg 超で 2 錠とし，その後 4 日間の服薬錠数は 10 kg 以上 20 kg 以下では 3/4 錠，21 kg 以上 30 kg 以下で 1 錠と 1/2 錠，31 kg 以上 40 kg 以下で 2 錠と 1/4 錠，40 kg 超で 3 錠とした。

Arm/Lmf 群及びキニーネ群とも初回投与後 1 時間以内に被験者が嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：Arm/Lmf 群は 48 時間，キニーネ群は 8 日間

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 投与 28 日後の治癒率
- 原虫消失時間

**（2）副次評価項目**

- 発熱消失時間

### 安全性

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

### 統計手法

#### （1）解析対象集団

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

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は，投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者，薬剤耐性又は再燃による「効果不十分」で中止した被験者とし，Arm/Lmf 以外の抗マラリア薬を使用した被験者は評価可能集団から除いた。発熱消失時間の評価可能集団は，ベースラインの体温が 37.5℃ 超で，発熱消失時間が評価可能な被験者を対象とした。

#### （2）主な解析手法

投与 28 日後の治癒率は，ITT 集団及び評価可能集団を対象として投与群別に算出した。原虫消失時間と発熱消失時間は ITT 集団を対象として投与群別に算出した。

### 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（A003 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | キニーネ群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| ランダム化 | 111 | 108 | 219 |
| 治験薬投与未完了 | 2 | 5 | 7 |
| 試験中止 | 63 | 55 | 118 |
| 中止理由 | | | |
| 効果不十分 | 29 | 20 | 49 |
| 追跡不能 | 28 | 31 | 59 |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 6 | 2 | 8 |
| 治験管理上の問題 | 0 | 1 | 1 |
| 服薬不順守 | 0 | 1 | 1 |

Source：Exhibit 6.1-1

組み入れ後，Arm/Lmf 群にランダム化された 1 名の被験者は，症例報告書を紛失したため，データが入手できなかった。

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2　　解析対象集団（A003 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | キニーネ群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| ITT 集団 | 111 | 108 | 219 |
| 評価可能集団（投与 28 日後の治癒率） | 74 | 71 | 145 |
| 評価可能集団（発熱消失時間） | 90 | 82 | 172 |
| 有害事象 [a)] | 111 | 108 | 219 |
| 臨床検査 [b)] | | | |
| Day 1 | 110 | 108 | 218 |
| Day 4 | 108 | 106 | 214 |
| Day 8 | 106 | 98 | 204 |
| Day 15 | 87 | 79 | 166 |
| Day 22 | 78 | 71 | 149 |
| Day 29 | 78 | 68 | 146 |
| 心電図（1 医療機関のみ実施） [b)] | | | |
| Day 1 | 28 | 27 | 55 |
| Day 2 | 27 | 26 | 53 |
| Day 4 | 28 | 26 | 54 |
| Day 8 | 28 | 26 | 54 |
| Day 29 | 22 | 18 | 40 |

Source：Exhibit 6.1-1

治験薬投与開始日を Day 1 とした。

a)　有害事象が評価された被験者数

b)　臨床検査又は心電図が各評価時点で評価された被験者数

## 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A003 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 111 | キニーネ群<br>N = 108 | 合計<br>N = 219 |
|---|---|---|---|---|
| 男性 | n (%) | 66 (59) | 54 (50) | 120 (55) |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 8 | 9 | 9 |
| | 範囲 | 2～12 | 4～12 | 2～12 |
| 体重 (kg) | 中央値 | 22 | 23.5 | 23 |
| | 範囲 | 10～52 | 11.5～47 | 10～52 |
| 身長 (cm) [a)] | 中央値 | 121 | 125 | 123 |
| | 範囲 | 94～155 | 85～155 | 85～155 |
| ヘマトクリット，(%) [a)] | 中央値 | 34 | 34 | 34 |
| | 範囲 | 18～48 | 14～52 | 14～52 |
| ヘマトクリット＜25% [a)] | n (%) | 8 (7) | 14 (13) | 22 (10) |
| G6PD 欠損 [a)] | n (%) | 10 (9) | 8 (7) | 18 (8) |
| マラリア感染歴あり | n (%) | 2 (2) | 5 (5) | 7 (3) |

| | | Arm/Lmf群<br>N = 111 | キニーネ群<br>N = 108 | 合計<br>N = 219 |
|---|---|---|---|---|
| 前回のマラリア感染から | n | | | |
| の経過月数 | 1ヵ月以内 | 0 | 2 | 2 |
| | 2ヵ月 | 1 | 1 | 2 |
| | 2ヵ月超 | 1 | 2 | 3 |
| 肝腫大 | n (%) | 73 (66) | 68 (63) | 141 (64) |
| 脾腫 | n (%) | 47 (42) | 49 (45) | 96 (44) |

Source：Exhibit 7.1-1

G6PD：グルコース-6-リン酸脱水素酵素

a) 全体で2名の身長が欠測，1名のヘマトクリットが欠測，1名のG6PDが欠測

**Table 4-4 疾患特性（A003試験，ITT集団）**

| | | Arm/Lmf群<br>N = 111 | キニーネ群<br>N = 108 | 合計<br>N = 219 |
|---|---|---|---|---|
| 体温 (°C) | 中央値 | 38.6 | 38.4 | 38.5 |
| | 平均値 | 38.7 | 38.5 | 38.6 |
| | 範囲 | 36～41.9 | 36.5～41 | 36～40.6 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | | |
| | ≤ 37.5°C | 21 (19) | 26 (24) | 47 (21) |
| | 37.5°C～39°C | 44 (40) | 42 (39) | 86 (39) |
| | ≥ 39°C | 46 (41) | 40 (37) | 86 (39) |
| 原虫数 (/µL) | 中央値 [a)] | 50335 | 45615 | 48145 |
| | 幾何平均値 [a)] | 43344 | 38012 | 40590 |
| | 範囲 [a)] | 1922～398860 | 535～393000 | 535～398860 |
| 原虫数のカテゴリー (/µL) | n (%) | | | |
| | 未検出 | 5 (5) | 2 (2) | 7 (3) |
| | < 5000 | 9 (8) | 8 (7) | 17 (8) |
| | 5000～15000 | 15 (14) | 16 (15) | 31 (14) |
| | 15000～50000 | 29 (26) | 34 (31) | 63 (29) |
| | ≥ 50000 | 53 (48) | 48 (44) | 101 (46) |

Source：Exhibit 7.1-2

a) ベースラインに熱帯熱マラリア原虫が認められなかった7名を除く

### 有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

ITT集団及び評価可能集団での投与28日後の治癒率は，Arm/Lmf群とキニーネ群で同程度であった。ITT集団での原虫消失時間及び評価可能集団での発熱消失時間は，いずれもArm/Lmf群がキニーネ群より短かった。

**Table 4-5　　有効性評価項目の結果の要約（A003 試験）**

| | | Arm/Lmf 群 | キニーネ群 |
|---|---|---|---|
| 投与 28 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 111 | 108 |
| | % | 43.2 | 47.2 |
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 74 | 71 |
| | % | 60.8 | 71.8 |
| 原虫消失時間（ITT 集団） | N | 111 | 108 |
| | 中央値 | 40 時間 | 77 時間 |
| 発熱消失時間（評価可能集団） | N | 90 | 82 |
| | 中央値 | 52 時間 | 88 時間 |

Source：Exhibit 8.1-1，Exhibit 8.1-2，Exhibit 8.1-4，Exhibit 8.1-6
N = 解析対象集団の被験者数

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

Arm/Lmf 群の Arm の総投与量［中央値（範囲），以下同様］は 6.0 mg/kg（3.9～8.0 mg/kg），Lmf の総投与量は 36.2 mg/kg（23.4～48.0 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-1）。キニーネ群のキニーネの総投与量は 286.8 mg（186.5～372.9 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-2）。

治験薬を嘔吐した被験者は Arm/Lmf 群が 3 名，キニーネ群が 2 名であった。いずれの被験者も初回投与時の治験薬を嘔吐し，同量が再投与された（CSR-Table 6.4-3，Listing 6，Listing 7）。

### （2）有害事象

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 33.3%（37/111 名），キニーネ群で 49.1%（53/108 名）であった。Arm/Lmf 群で最も発現率が高かった有害事象は，頭痛（Arm/Lmf 群 10.8%，キニーネ群 11.1%，以下同順）であり，次いで食欲不振（9.9%，9.3%），腹痛（9.9%，16.7%）であった（CSR-Table 9.1-4）。

Arm/Lmf 群及びキニーネ群で，死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

### （3）臨床検査

マラリアに特徴的な検査値異常が認められた。Day 8 で軽度から中等度の低血糖（グルコース低値）が認められた被験者の割合は，キニーネ群が高かった（キニーネ群 26.5%，Arm/Lmf 群 16.2%）。

### （4）心電図

Day 2，4，8，及び 29 で，QTc 間隔のベースラインからの変化率（中央値）は，Arm/Lmf 群で 1.8%～2.7%であり，キニーネ群で 2.4%～7.9%であった。Arm/Lmf 群の QTc 間隔の延長はわずかであり，臨床的に意味はないと判断された（CSR-Table 9.5-4）。

### 4.1.9 A004 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-9-A004 試験

**試験の標題**

A randomised, double-blind, parallel group, comparative efficacy and safety trial of oral co-artemether versus oral mefloquine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in adolescents and adults in Thailand

**治験依頼者**

チバガイギー社（現ノバルティス社）

**治験責任医師**

Looareesuwan S

**治験実施医療機関**

Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University，計 1 医療機関（タイ）

**試験期間**

1995 年 5 月 24 日（最初の被験者の登録日）～1996 年 4 月 19 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 4 回投与（48 時間にわたり 4 回投与）の安全性を評価する。Arm/Lmf の 4 回投与の有効性をメフロキンの 2 回投与（初回投与の 8 時間後に 2 回目投与）と比較する。

**試験方法**

本試験は，単施設，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。

メフロキンを対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群又はメフロキン群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：252 名（各群 126 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され，血中の無性原虫数が 1000～200000/μL で，12 歳以上，かつ体重 35 kg 超の患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，試験開始前 14 日以内に他のマラリア治療又は 30 日以内に他の治験薬投与を受けた患者はいずれも除外した。

**用量及び投与方法**

Arm/Lmf 群ではアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠（Arm/Lmf 錠）及びメフロキンプラセボ錠を用いた。メフロキン群ではメフロキン 250 mg を含有する錠剤（メフロキン錠）及び Arm/Lmf プラセボ錠を用いた。

Arm/Lmf 群の被験者には，初回に Arm/Lmf 錠 4 錠とメフロキンプラセボ錠 3 錠，初回投与後 8 時間に Arm/Lmf 錠 4 錠とメフロキンプラセボ錠 2 錠，初回投与後 24 時間に Arm/Lmf 錠 4 錠，及び初回投与後 48 時間に Arm/Lmf 錠 4 錠を投与した。

メフロキン群の被験者には，初回にメフロキン錠 3 錠と Arm/Lmf プラセボ錠 4 錠，初回投与後 8 時間にメフロキン錠 2 錠と Arm/Lmf プラセボ錠 4 錠を投与し，初回投与後 24 時間に Arm/Lmf プラセボ錠 4 錠，及び初回投与後 48 時間に Arm/Lmf プラセボ錠 4 錠を投与した。

Arm/Lmf 群及びメフロキン群とも初回投与後 1 時間以内に被験者が嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：48 時間

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 投与 28 日後の治癒率
- 原虫消失時間

**（2）副次評価項目**

- 発熱消失時間

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

**PK/PD**

- Arm/Lmf 初回投与後 56 時間の Lmf の血漿中濃度を測定し，Lmf の投与量との関連を示した。
- 原虫数と Arm/Lmf 初回投与後 56 時間の Lmf の平均血漿中濃度，再燃時期と Arm/Lmf 初回投与後 56 時間の Lmf の平均血漿中濃度との関連を示した。
- Day 4（投与開始日を Day 1 とした）の QTc 間隔のベースラインからの変化率（%）と Arm/Lmf 初回投与後 56 時間の Lmf の平均血漿中濃度の関連を示した。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

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

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は，投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者，薬剤耐性又は再燃による「効果不十分」で中止した被験者とした。三日熱マラリア治療を目的としたクロロキン又はプリマキン以外の抗マラリア薬を使用した被験者は評価可能集団から除いた。発熱消失時間の評価可能集団は，ベースラインの体温が 37.5℃ 超で，発熱消失時間が評価可能な被験者を対象とした。

**（2）主な解析手法**

投与 28 日後の治癒率は ITT 集団及び評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。また，原虫消失時間は ITT 集団を，発熱消失時間は評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。

**被験者の内訳**

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（A004 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | メフロキン群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| ランダム化 | 126 | 126 | 252 |
| 治験薬投与未完了 | 0 | 4 | 4 |
| 試験中止 [a)] | 47 | 28 | 75 |
| 中止理由 | | | |
| 効果不十分 [a)] | 35 | 21 | 56 |
| 追跡不能 | 12 | 7 | 19 |

Source：Exhibit 6.1-1

a) 無性原虫の顕著な減少が認められず中止した被験者は，効果不十分の集計に含めた。

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2　　解析対象集団（A004 試験）**

| | Arm/Lmf 群 | メフロキン群 | 合計 |
|---|---|---|---|
| ITT 集団 | 126 | 126 | 252 |
| 評価可能集団（投与 28 日後の治癒率） | 114 | 119 | 233 |
| 評価可能集団（発熱消失時間） | 75 | 67 | 142 |
| 有害事象 [a)] | 126 | 126 | 252 |
| 臨床検査 [b)] | | | |
| Day 1 | 126 | 126 | 252 |
| Day 2 | 125 | 124 | 249 |
| Day 4 | 124 | 123 | 247 |
| Day 8 | 120 | 119 | 239 |
| Day 29 | 75 | 89 | 164 |
| 心電図 [b)] | | | |
| Day 1 | 126 | 126 | 252 |
| Day 2 | 126 | 123 | 249 |
| Day 4 | 122 | 120 | 42 |
| Day 8 | 119 | 117 | 236 |
| Day 29 | 70 | 7 | 157 |

Source：Exhibit 6.1-1

投与開始日を Day 1 とした。

a)　有害事象が評価された被験者数

b)　臨床検査又は心電図が各評価時点で評価された被験者数

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A004 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 126 | メフロキン群<br>N = 126 | 合計<br>N = 252 |
|---|---|---|---|---|
| 男性 | n (%) | 72 (57) | 80 (63) | 152 (60) |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 20.5 | 22.0 | 22.0 |
| | 範囲 | 13～63 | 14～55 | 13～63 |
| 体重 (kg) | 中央値 | 48 | 49 | 49 |
| | 範囲 | 35～88 | 35～107 | 35～107 |
| 身長 (cm) | 中央値 | 158 | 160 | 159 |
| | 範囲 | 137～175 | 143～184 | 137～184 |
| ヘマトクリット(%) | 中央値 | 33 | 33 | 33 |
| | 範囲 | 13～49 | 12～49 | 12～49 |
| ヘマトクリット＜25% | n (%) | 23 (18) | 18 (14) | 41 (16) |
| G6PD 欠損 | n (%) | 10 (8) | 8 (6) | 18 (7) |

| | | Arm/Lmf群<br>N = 126 | メフロキン群<br>N = 126 | 合計<br>N = 252 |
|---|---|---|---|---|
| 脈拍数 (bpm) | 中央値 | 88 | 88 | 88 |
| | 範囲 | 64～120 | 66～120 | 64～120 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 中央値 | 60 | 60 | 60 |
| | 範囲 | 40～90 | 40～90 | 40～90 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 中央値 | 100 | 103 | 100 |
| | 範囲 | 80～138 | 70～136 | 70～138 |
| マラリア感染歴あり | n (%) | 9 (7) | 8 (6) | 17 (7) |
| 前回のマラリア感染から | n | | | |
| の経過月数 | 1ヵ月以内 | 6 | 6 | 12 |
| | 1～6ヵ月 | 3 | 0 | 3 |
| | 6ヵ月超 | 0 | 2 | 2 |
| 肝腫大 | n (%) | 64 (51) | 71 (56) | 135 (54) |
| 脾腫 | n (%) | 29 (23) | 32 (25) | 61 (24) |

Source：Exhibit 7.1-1

G6PD：グルコース-6-リン酸脱水素酵素

## Table 4-4 疾患特性（A004 試験，ITT 集団）

| | | Arm/Lmf群<br>N = 126 | メフロキン群<br>N = 126 | 合計<br>N = 252 |
|---|---|---|---|---|
| 体温 (°C) | 中央値 | 37.8 | 37.7 | 37.8 |
| | 平均値 | 37.9 | 37.8 | 37.9 |
| | 範囲 | 36～40.5 | 36～40.6 | 36～40.6 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | | |
| | ≤ 37.5°C | 51 (40) | 59 (47) | 110 (44) |
| | 37.5°C～39°C | 58 (46) | 52 (41) | 110 (44) |
| | ≥ 39°C | 17 (13) | 15 (12) | 32 (13) |
| 原虫数 (/μL) | 中央値 | 15825 | 18560 | 17060 |
| | 幾何平均値 | 16246 | 17792 | 17001 |
| | 範囲 | 1103～295260 | 1018～208380 | 1018～295260 |
| 原虫数のカテゴリー(/μL) | n (%) | | | |
| | < 5000 | 23 (18) | 31 (25) | 54 (21) |
| | 5000～15000 | 38 (30) | 26 (21) | 64 (25) |
| | 15000～50000 | 41 (33) | 36 (29) | 77 (31) |
| | ≥ 50000 | 24 (19) | 33 (26) | 57 (23) |

Source：Exhibit 7.1-2

### 有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

投与 28 日後の治癒率は，ITT 集団及び評価可能集団のいずれも Arm/Lmf 群と比べメフロキン群で高かった。ITT 集団での原虫消失時間は，メフロキン群と比べ Arm/Lmf 群で短かった。評価可能集団での発熱消失時間も，メフロキン群と比べ Arm/Lmf 群で短かった。

**Table 4-5　　有効性評価項目の結果の要約（A004 試験）**

| | | Arm/Lmf 群 | メフロキン群 |
|---|---|---|---|
| 投与 28 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 126 | 126 |
| | % | 62.7 | 77.8 |
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 114 | 119 |
| | % | 69.3 | 82.4 |
| 原虫消失時間（ITT 集団） | N | 126 | 126 |
| | 中央値 | 43 時間 | 66 時間 |
| 発熱消失時間（評価可能集団） | N | 75 | 67 |
| | 中央値 | 32 時間 | 54 時間 |

Source：Exhibit 8.1-1，Exhibit 8.1-2，Exhibit 8.1-3，Exhibit 8.1-5
N = 解析対象集団の被験者数

### 安全性の結果

#### （1）治験薬の曝露状況

Arm/Lmf 群の Arm の総投与量［中央値（範囲），以下同様］は 6.7 mg/kg（3.6～9.1 mg/kg），Lmf の総投与量は 39.9 mg/kg（21.8～54.9 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-1）。メフロキン群のメフロキンの総投与量は 25.9 mg（11.7～35.7 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-2）。

治験薬を嘔吐した被験者は，Arm/Lmf 群 2 名，メフロキン群 8 名であった。内訳は，Arm/Lmf 群で初回投与後，初回投与後・2 回目投与後が各 1 名，メフロキン群で初回投与後の 8 名であった。Arm/Lmf 群の初回投与後・2 回目投与後に嘔吐した 1 名を除き，いずれの被験者も治験薬が再投与された（CSR-Table 6.4-3，Listing 6）。

#### （2）有害事象

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は，Arm/Lmf 群で 46.0%（58/126 名），メフロキン群で 49.2%（62/126 名）であった。Arm/Lmf 群で発現率が高かった有害事象は，腹痛（Arm/Lmf 群 8.7%，メフロキン群 2.4%，以下同順），頭痛（8.7%，11.9%）であった（CSR-Table 9.1-4）。

本試験で死亡は認められなかった。症例報告書では重篤な有害事象と評価されていなかったが，メフロキン群で重篤な肺炎が 1 名に発現した。本被験者はヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染しており，治験薬との関連は否定された（CSR-9.3 項）。

### （3）臨床検査

マラリア患者で予測できない検査値の変動は認められなかった。

### （4）心電図

Day 2，4，8，及び 29 で，QTc 間隔のベースラインからの変化率（中央値）は，Arm/Lmf 群で−1.5%～0.3%であり，メフロキン群で−1.7%～0.7%であった（CSR-Table 9.5-3）。治験薬投与後のいずれかの評価時点で，QTc 間隔がベースラインから 20%以上延長した被験者は，Arm/Lmf 群で 2 名，メフロキン群で 2 名であった（CSR-Listing 11）。両群とも心電図に関する重要な異常は認められなかった。

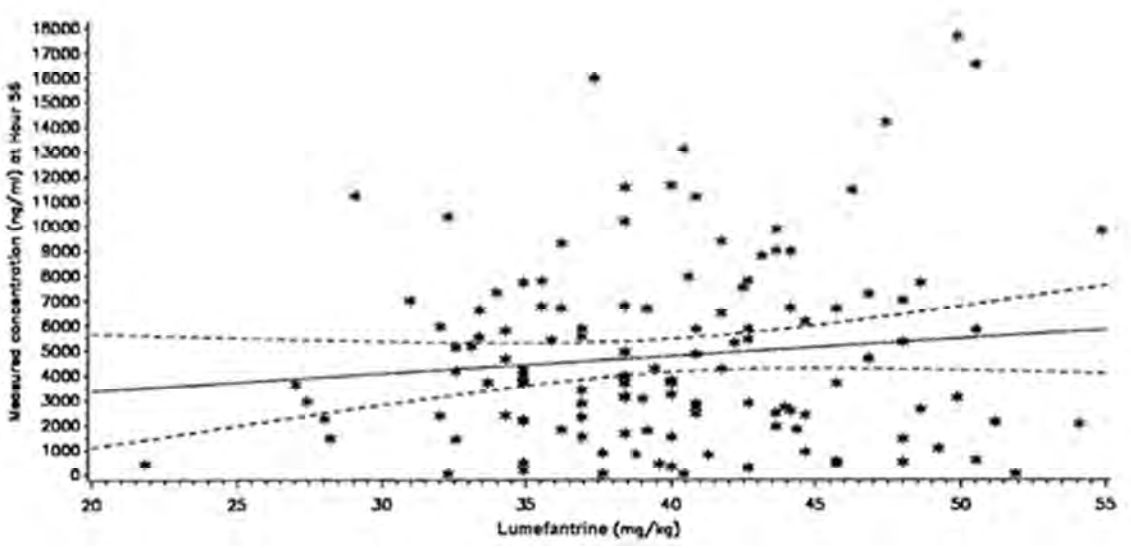
## PK/PD

Arm/Lmf 群 126 名中 125 名を対象に評価した。

被験者ごとの Arm/Lmf 投与時の Lmf の総投与量と，初回投与後 56 時間の Lmf の血漿中濃度を Figure 4-1に示す。

Arm/Lmf 初回投与後 56 時間の Lmf の血漿中濃度（中央値）は 3795.2 ng/mL であった（CSR-Table 10.1-1）。

**Figure 4-1　Arm/Lmf 投与時の Lmf の総投与量と初回投与後 56 時間の Lmf の血漿中濃度（A004 試験，個別値）**

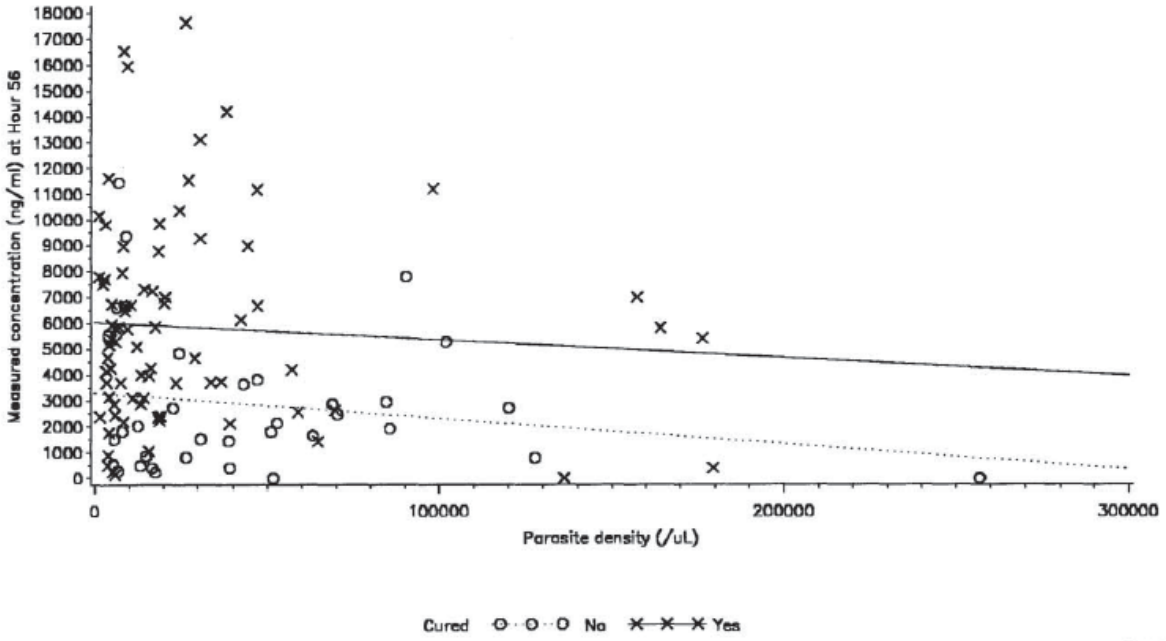



Source：Figure 10.1-1
N = 125
実線：線形回帰直線，点線：95%信頼区間

Arm/Lmf 投与時の原虫数と初回投与後 56 時間の Lmf の血漿中濃度をFigure 4-2に，Arm/Lmf 投与後に再燃が認められた被験者の再燃時期と初回投与後 56 時間の Lmf の血漿中濃度をFigure 4-3に示す。

再燃が認められた被験者では，Lmf の血漿中濃度が低い被験者ほど，再燃時期が早かった。

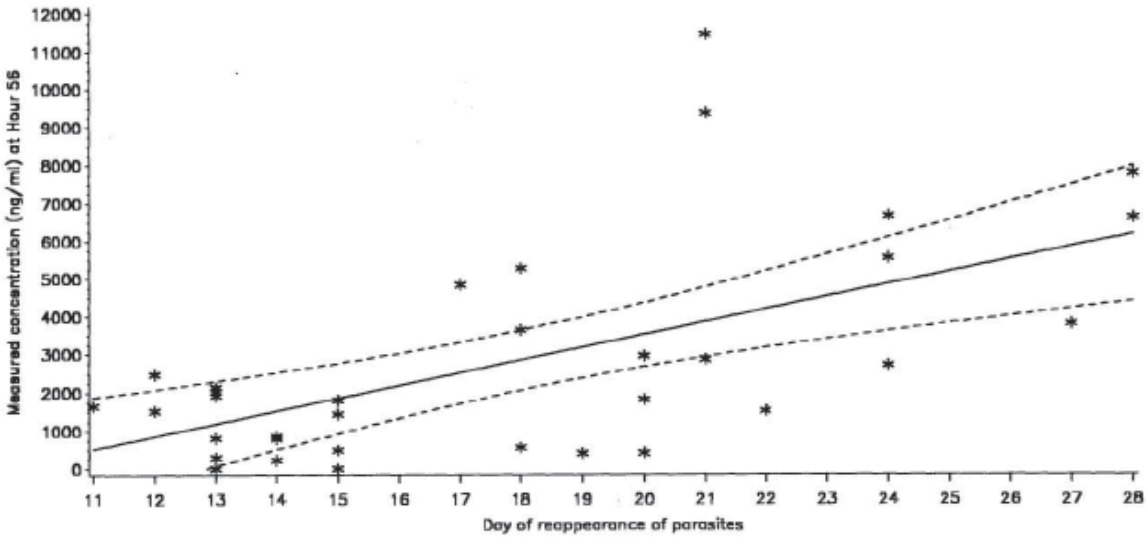
**Figure 4-2　Arm/Lmf 投与時の原虫数と初回投与後 56 時間の Lmf の血漿中濃度（A004 試験，個別値）**




Soruce：Figure 10.1-2

×・実線：治癒の被験者（79 名）の線形回帰直線，○・点線：再燃が認められた被験者（35 名）の線形回帰直線

**Figure 4-3　Arm/Lmf 投与後に再燃が認められた被験者の再燃時期と初回投与後 56 時間の Lmf の血漿中濃度（A004 試験，個別値）**




Source：Figure 10.1-3

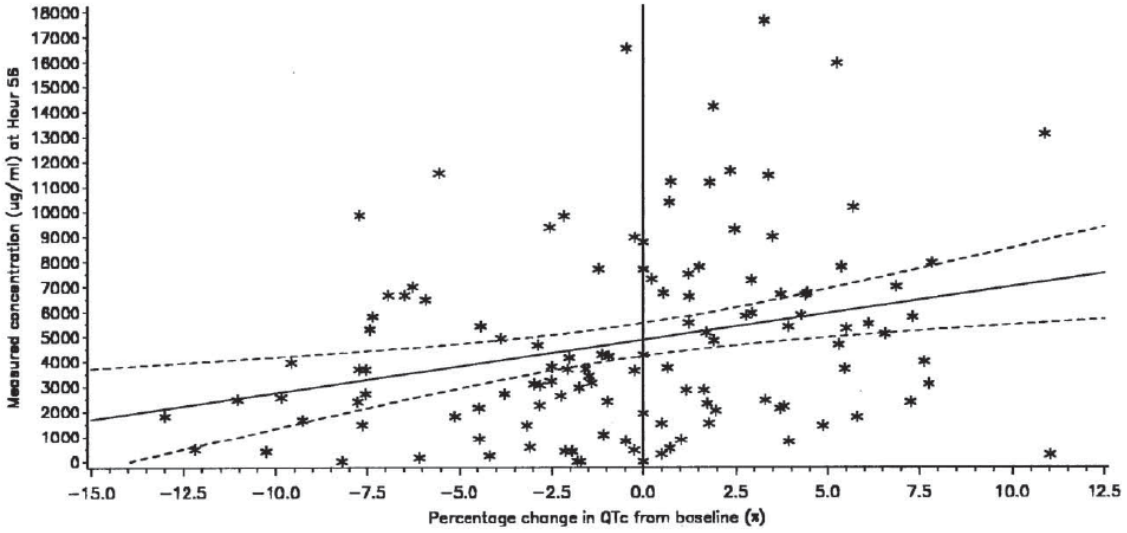
実線：線形回帰直線，点線：95%信頼区間

＊：再燃が認められた被験者（35 名）

Arm/Lmf 投与時の Day 4 の QTc 間隔のベースラインからの変化率（%）と初回投与後 56 時間の Lmf の血漿中濃度をFigure 4-4に示す。

Lmf の血漿中濃度が高い被験者ほど Day 4 の QTc 間隔が延長する傾向が認められた。

**Figure 4-4　Arm/Lmf 投与時の Day 4 の QTc 間隔のベースラインからの変化率（%）と初回投与後 56 時間の Lmf の血漿中濃度（A004 試験，個別値）**




Source：Figure 10.1-4

実線：線形回帰直線，点線：95%信頼区間

## 4.1.10 A008 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-10-A008 試験

### 試験の標題

A randomised, open, parallel group, long-term (9 weeks) comparative efficacy and safety trial of oral co-artemether versus oral artesunate and mefloquine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in children and adults in Thailand

### 治験依頼者

ノバルティス社

### 治験責任医師

White N，他

### 治験実施医療機関

Wellcome Trust, Mahidol University，他，計 2 医療機関（タイ）

### 試験期間

1995 年 12 月 13 日（最初の被験者の登録日）～1996 年 10 月 4 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

### 開発の相

第 III 相

### 目的

アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 4 回投与（48 時間にわたり 4 回投与）の安全性を評価する。Arm/Lmf の 4 回投与の有効性をメフロキンの 2 日間投与と artesunate の 3 日間投与の併用（MAS）と比較する。

### 試験方法

本試験は，多施設共同，非盲検，ランダム化，比較試験である。

9 週間の長期観察試験で，MAS を対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群又は MAS 群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

### 目標被験者数

目標組入れ被験者数：616 名（各群 308 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され，血中の無性原虫数が 175000/μL 以下で，5 歳以上かつ体重 10 kg 超の患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，試験開始前 60 日以内にメフロキンによる治療又は 30 日以内に他の治験薬投与を受けた患者は除外した。

**用量及び投与方法**

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

Arm/Lmf 群の被験者には，体重で調整した用量の Arm/Lmf 錠を，初回及び初回投与後 8，24，48 時間に投与した。1 回あたりの投与錠数は 10 kg 以上 20 kg 以下で 1 錠，21 kg 以上 30 kg 以下で 2 錠，31 kg 以上 40 kg 以下で 3 錠，40 kg 超で 4 錠とした。MAS 群の被験者には，artesunate 4 mg/kg を初回から 3 日間，1 日 1 回，メフロキン 15 mg/kg を artesunate 初回投与 1 日後に 1 回，メフロキン 10 mg/kg を artesunate 初回投与 2 日後に 1 回投与した。artesunate 錠及びメフロキン錠とも，1/4 錠単位で体重別の用量に最も近い用量となる錠数を投与した。20 kg 未満の小児には，粉砕した錠剤を水に溶解し，体重あたりに換算した用量を投与した。20 kg 未満の成人には，artesunate 錠及びメフロキン錠とも，1/4 錠単位で体重別の用量に最も近い用量となる錠数を投与した。

Arm/Lmf 群は，初回投与後 1 時間以内に被験者が嘔吐した場合，初回投与と同量の治験薬を再投与した。MAS 群は初回投与後 30 分以内に嘔吐した場合は初回投与と同量を，30 分から 1 時間以内に嘔吐した場合は初回投与の半量を再投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：48 時間

試験期間：63 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**主要評価項目**

- 投与 63 日後の治癒率
- 投与 28 日後の治癒率

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査）

## 統計手法

### （1）解析対象集団

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

投与 63 日後の治癒率の評価可能集団と投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は，投与 63 日後又は 28 日後までの原虫数が測定されている被験者，又はマラリア再燃による「効果不十分」で中止した被験者とした。

### （2）主な解析手法

投与 63 日後の治癒率及び投与 28 日後の治癒率は ITT 集団及びそれぞれの評価可能集団を対象とし，治癒した被験者の割合を投与群別に算出した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（A008 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | MAS 群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| ランダム化 | 309 | 308 | 617 |
| 治験薬投与未完了 | 7 | 6 | 13 |
| 試験中止 | 114 | 100 | 214 |
| 中止理由 | | | |
| 効果不十分 | 62 | 29 | 91 |
| 追跡不能 | 42 | 59 | 101 |
| 治験管理上の問題 | 5 | 6 | 11 |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 3 | 2 | 5 |
| 有害事象（死亡を含む） | 1 | 2 | 3 |
| 服薬不順守 | 1 | 2 | 3 |

Source：Exhibit 6.1-1，Listing 7

MAS 群の 1 名の被験者は，CRF を紛失したため，データが入手できなかった。

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2　　解析対象集団（A008 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | MAS 群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| ITT 集団 | 309 | 308 | 617 |
| 評価可能集団（投与 28 日後の治癒率） | 273 | 264 | 537 |
| 評価可能集団（投与 63 日後の治癒率） | 248 | 230 | 478 |
| 有害事象 [a)] | 309 | 308 | 617 |
| 臨床検査 [b)] | | | |
| Day 1 | 303 | 298 | 601 |
| Day 4 | 248 | 249 | 497 |
| Day 8 | 276 | 277 | 553 |
| Day 29 | 215 | 230 | 445 |
| Day 64 | 195 | 212 | 407 |

Source：Exhibit 6.1-1

投与開始日を Day 1 とした。

a)　有害事象が評価された被験者数

b)　臨床検査が各評価時点で評価された被験者数

## 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A008 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 309 | MAS 群<br>N = 308 | 合計<br>N = 617 |
|---|---|---|---|---|
| 男性 | n (%) | 210 (68) | 211 (68.5) | 421 (68.2) |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 20 | 20 | 20 |
| | 範囲 | 5～66 | 5～65 | 5～66 |
| 体重 (kg) | 中央値 | 46 | 46 | 46 |
| | 範囲 | 12～68 | 12～72 | 12～72 |
| 身長 (cm) [a)] | 中央値 | 153 | 153 | 153 |
| | 範囲 | 90～176 | 92～175 | 90～176 |
| ヘマトクリット (%) [b)] | 中央値 | 38.3 | 37.7 | 38.1 |
| | 範囲 | 18.1～53.2 | 18.8～51.5 | 18.1～53.2 |
| ヘマトクリット＜25% [b)] | n (%) | 8 (3) | 4 (1) | 12 (2) |
| 脈拍数（bpm） | 中央値 | 92 | 92 | 92 |
| | 範囲 | 56～148 | 48～160 | 48～160 |
| 拡張期血圧（mmHg） | 中央値 | 60 | 60 | 60 |
| | 範囲 | 40～90 | 40～90 | 40～90 |
| 収縮期血圧（mmHg） | 中央値 | 100 | 100 | 100 |
| | 範囲 | 60～160 | 70～140 | 60～160 |
| 過去 3 ヵ月以内のマラリア感染歴あり | n (%) | 30 (10) | 33 (11) | 63 (10) |

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 309 | MAS 群<br>N = 308 | 合計<br>N = 617 |
|---|---|---|---|---|
| 前回のマラリア感染からの | n | | | |
| 経過月数 | 1 ヵ月以内 | 14 | 13 | 27 |
| | 1～2 ヵ月 | 6 | 10 | 16 |
| | 2 ヵ月超 | 10 | 10 | 20 |
| 肝腫大 | n (%) | 37 (12) | 41 (13) | 78 (13) |
| 脾腫 | n (%) | 67 (22) | 73 (24) | 140 (23) |

Source：Exhibit 7.1-1

a) 全体で 3 名の身長は欠測

b) 全体で 16 名のヘマトクリットは欠測

**Table 4-4 疾患特性（A008 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 309 | MAS 群<br>N = 308 | 合計<br>N = 617 |
|---|---|---|---|---|
| 体温 (°C) | 中央値 | 37.8 | 37.6 | 37.7 |
| | 平均値 | 37.8 | 37.8 | 37.8 |
| | 範囲 | 35.4～40.5 | 36～40.5 | 35.4～40.5 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | | |
| | ≤ 37.5°C | 146 (47.2) | 149 (48.4) | 295 (47.8) |
| | 37.5°C～39°C | 112 (36.2) | 105 (34.1) | 217 (35.2) |
| | ≥ 39°C | 51 (16.5) | 54 (17.5) | 105 (17.0) |
| 原虫数 (/μL) | 中央値 [a)] | 3950 | 4320 | 4057 |
| | 幾何平均値 [a)] | 4336 | 4581 | 4456 |
| | 範囲 [a)] | 10～512297 | 13～235688 | 10～512297 |
| 原虫数のカテゴリー (/μL) | n (%) | | | |
| | 未検出 | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 3 (0.5) |
| | < 5000 | 164 (53.1) | 160 (51.9) | 324 (52.5) |
| | 5000～15000 | 37 (12.0) | 32 (10.4) | 69 (11.2) |
| | 15000～50000 | 41 (13.3) | 46 (14.9) | 87 (14.1) |
| | ≥ 50000 | 66 (21.4) | 67 (21.8) | 133 (21.6) |
| | 欠測 | 0 (0.0) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

Source：Exhibit 7.1-4

a) 全体で未検出及び欠測の 4 名を除いた。

### 有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

評価可能集団での投与 63 日後の治癒率は，Arm/Lmf 群と比べ MAS 群で高かった。評価可能集団での投与 28 日後の治癒率も Arm/Lmf 群と比べ MAS 群で高かった。

**Table 4-5　有効性評価項目の結果の要約（A008 試験）**

| | | Arm/Lmf 群 | MAS 群 |
|---|---|---|---|
| 投与 63 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 309 | 308 |
| | % | 62.5 | 67.5 |
| 投与 63 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 248 | 230 |
| | % | 75.0 | 87.8 |
| 投与 28 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 309 | 308 |
| | % | 73.1 | 84.1 |
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 273 | 264 |
| | % | 82.1 | 97.3 |

Source：Exhibit 8.1-1，Exhibit 8.1-2，Exhibit 8.1-3，Exhibit 8.1-4
N = 解析対象集団の被験者数

**安全性の結果**

**（1）治験薬の曝露状況**

Arm/Lmf 群の総投与量の中央値（範囲）は Arm が 6.3 mg/kg（4.0～8.0 mg/kg），Lmf が 37.6 mg/kg（24.0～48.0 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-1）。

Arm/Lmf 群で治験薬投与後に嘔吐した被験者は，初回投与後が 5 名，2 回目投与後が 3 名，3 回目投与後が 1 名であった。MAS 群では，初回投与後（artesunate 初回投与）が 4 名，2 回目投与後（メフロキン初回投与）が 12 名，3 回目投与後が 3 名であった。Arm/Lmf，artesunate 又はメフロキンの初回投与後に嘔吐した被験者は，MAS 群の 1 名（再投与量が不明）を除き，規定の治験薬を再投与された（CSR-Table 6.4-2，Listing 6，Listing 7）。

**（2）有害事象**

治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 83.2%（257/309 名），MAS 群で 87.3%（269/308 名）であった。Arm/Lmf 群で，最も発現率が高かった有害事象は，頭痛（Arm/Lmf 群 47.6%，MAS 群 42.5%，以下同順）であり，次いで浮動性めまい（34.6%，46.4%），無力症（33.7%，36.0%），食欲不振（32.7%，36.4%）であった（CSR-Table 9.1-4）。

Arm/Lmf 群の 1 名が，治験薬の最終投与 6 日後に銃で撃たれ同日死亡した（CSR-9.3 項）。両群ともその他の重篤な有害事象は認められなかった。

死亡の叙述を以下に示す。

**被験者 THA/0002/00544**

死亡に至った事象：銃創
投与群：Arm/Lmf 群
被験者背景：20 歳，男性，体重 62 kg

被験者は Arm/Lmf 群にランダム化され，Day 1（投与開始日）の初回，初回投与後 8，24，48 時間に Arm/Lmf（総投与量は Arm 320 mg 及び Lmf 1920 mg）を投与され，治験薬投与を完了した。治験薬最終投与 6 日後に家族との争いにより銃で撃たれ，同日死亡した。死亡と治験薬との関連は否定された。

**（3）臨床検査**

マラリア患者で予測できない検査値の変動は認められなかった。

## 4.1.11 A012 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-11-A012 試験

### 試験の標題

A randomised, double-blind, parallel group, dose optimisation trial of oral co-artemether using three schedules to compare the drug's safety, efficacy and pharmacokinetics in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in adults in Thailand

### 治験依頼者

チバガイギー社（現ノバルティス社）

### 治験責任医師

Laothavorn J，他

### 治験実施医療機関

Mahidol University，計 2 医療機関（タイ）

### 試験期間

1995 年 6 月 7 日（最初の被験者の登録日）～1995 年 11 月 22 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

### 開発の相

第 II 相

### 目的

アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 4 錠 4 回投与（48 時間にわたり 4 錠 4 回投与）の安全性を評価する。Arm/Lmf の 4 錠 4 回投与の有効性を 2 錠 4 回投与（48 時間にわたり 2 錠 4 回投与）及び 4 錠 3 回投与（24 時間にわたり 4 錠 3 回投与）と比較する。

### 試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較，用量設定試験である。Arm/Lmf の 4 錠 2 回投与と 3 錠 4 回投与を対照とした。登録された被験者を，4 錠 4 回投与群，4 錠 2 回投与群，及び 4 錠 3 回投与群に 1：1：1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

### 目標被験者数

目標組入れ被験者数：300 名（各群 100 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され，血中の無性原虫数 1000～200000/μL で，15 歳以上，かつ体重 35 kg 超の患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，試験開始前 30 日以内に他のマラリア治療又は他の治験薬投与を受けた患者，高度の腎機能障害，肝機能障害，心機能障害を有する患者はいずれも除外した。

**用量及び投与方法**

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

4 錠 4 回投与群の被験者には，初回，初回投与後 8 時間，24 時間，及び 48 時間に Arm/Lmf 錠 4 錠を計 4 回投与した。2 錠 4 回投与群の被験者には，初回，初回投与後 8 時間，24 時間，及び 48 時間に Arm/Lmf 錠 2 錠とプラセボ錠 2 錠を計 4 回投与した。4 錠 3 回投与群の被験者には，初回，初回投与後 8 時間，24 時間に Arm/Lmf 錠 4 錠を計 3 回，初回投与後 48 時間にプラセボ錠 4 錠を 1 回投与した。

3 群とも初回投与後 1 時間以内に被験者が嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：48 時間

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 投与 28 日後の治癒率
- 原虫消失時間

**（2）副次評価項目**

- 発熱消失時間

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

**PK/PD**

- Arm，Lmf，及び dihydroartemisinin（DHA）の血漿中濃度を測定し，母集団解析を用いて PK パラメータ（AUC，Cmax，Tmax）を算出した。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

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

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は，投与 28 日後までの原虫数が測定され，薬剤耐性又は再燃による「効果不十分」で中止した被験者とし，Arm/Lmf 以外の抗マラリア薬を使用した被験者は除外した。発熱消失時間の評価可能集団は，ベースラインの体温が 37.5°C 超で，発熱消失時間が評価可能な被験者を対象とした。

**（2）主な解析手法**

投与 28 日後の治癒率は ITT 集団及び評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。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場合，ベースラインと再感染時の血液検体を PCR 法により比較し，新規感染か再燃かを判別した。新規感染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」とみなした結果（PCR corrected）も算出した。原虫消失時間の解析は ITT 集団を，発熱消失時間は評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。

**試験成績**

**被験者の内訳**

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（A012 試験）**

| | 4 錠 4 回<br>投与群<br>n | 2 錠 4 回<br>投与群<br>n | 4 錠 3 回<br>投与群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|---|
| ランダム化 | 87 | 87 | 86 | 260 |
| 治験薬投与未完了 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| 試験中止 | 25 | 46 | 44 | 115 |
| 中止理由 | | | | |
| 効果不十分 | 19 | 35 | 37 | 91 |
| 追跡不能 | 6 | 11 | 7 | 24 |

Source：Exhibit 6.1-1

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2 解析対象集団（A012 試験）**

| | 4 錠 4 回投与群 n | 2 錠 4 回投与群 n | 4 錠 3 回投与群 n | 合計 n |
|---|---|---|---|---|
| ITT 集団 | 87 | 87 | 86 | 260 |
| 評価可能集団（投与 28 日後の治癒率） | 81 | 76 | 79 | 236 |
| 評価可能集団（発熱消失時間） | 77 | 73 | 70 | 220 |
| 有害事象 [a)] | 87 | 87 | 86 | 260 |
| 臨床検査 [b)] | | | | |
| Day 1 | 87 | 87 | 86 | 260 |
| Day 2 | 84 | 87 | 86 | 258 |
| Day 4 | 84 | 85 | 85 | 254 |
| Day 8 | 84 | 84 | 83 | 251 |
| Day 29 | 65 | 45 | 45 | 155 |
| 心電図 [b)] | 16 | 18 | 16 | 50 |
| 薬物動態 | | | | |
| 薬物動態プロファイル | 14 | 14 | 14 | 42 |
| 母集団薬物動態 | 73 | 73 | 72 | 218 |

Source：Exhibit 6.1-1

投与開始日を Day 1 とした。

a) 有害事象が評価された被験者数

b) 臨床検査又は心電図が各評価時点で評価された被験者数

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A012 試験，ITT 集団）**

| | | 4 錠 4 回投与群 N = 87 | 2 錠 4 回投与群 N = 87 | 4 錠 3 回投与群 N = 86 | 合計 N = 260 |
|---|---|---|---|---|---|
| 男性 | n (%) | 71 (82) | 79 (91) | 77 (90) | 227 (87) |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 22 | 22 | 20.5 | 21.5 |
| | 範囲 | 14～60 | 14～50 | 15～44 | 14～60 |
| 体重 (kg) | 中央値 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 範囲 | 35～75 | 35～65 | 36～70 | 35～75 |
| ヘマトクリット | 中央値 | 37 | 36 | 37 | 37 |
| | 範囲 | 20～51 | 17～49 | 19～52 | 17～52 |
| ヘマトクリット＜25% | n (%) | 6 (7) | 9 (10) | 6 (7) | 21 (8) |
| 身長 (cm) | 中央値 | 160 | 160 | 162 | 160 |
| | 範囲 | 148～180 | 142～177 | 150～175 | 142～180 |

| | | 4 錠 4 回<br>投与群<br>N = 87 | 2 錠 4 回<br>投与群<br>N = 87 | 4 錠 3 回<br>投与群<br>N = 86 | 合計<br>N = 260 |
|---|---|---|---|---|---|
| G6PD 欠損 | n (%) | 14 (16) | 22 (25) | 12 (14) | 48 (18) |
| 脈拍数 (bpm) | 中央値 | 100 | 90 | 100 | 96 |
| | 範囲 | 70～140 | 68～120 | 70～140 | 68～140 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 中央値 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| | 範囲 | 50～80 | 50～80 | 40～80 | 40～80 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 中央値 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| | 範囲 | 80～130 | 80～130 | 80～140 | 80～140 |
| マラリア感染歴あり | n (%) | 36 (41) | 36 (41) | 38 (44) | 110 (42) |
| 前回のマラリア感染から | n | | | | |
| の経過月数 | 1 ヵ月以内 | 12 | 16 | 12 | 40 |
| | 1～6 ヵ月 | 23 | 17 | 20 | 60 |
| | 6 ヵ月超 | 1 | 3 | 5 | 9 |
| | 不明 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 血中に抗マラリア薬が検出された被験者 | n (%) | 16 (18) | 23 (26) | 18 (21) | 57 (22) |
| 肝腫大 | n (%) | 61 (70) | 61 (70) | 65 (76) | 187 (72) |
| 脾腫 | n (%) | 55 (63) | 62 (71) | 57 (66) | 174 (67) |

Source：Exhibit 7.1-1

G6PD：グルコース-6-リン酸脱水素酵素

## Table 4-4 疾患特性（A012 試験，ITT 集団）

| | | 4 錠 4 回<br>投与群<br>N = 87 | 2 錠 4 回<br>投与群<br>N = 87 | 4 錠 3 回<br>投与群<br>N = 86 | 合計<br>N = 260 |
|---|---|---|---|---|---|
| 体温 (°C) | 中央値 | 38.4 | 38.3 | 38.5 | 38.4 |
| | 平均値 | 38.5 | 38.4 | 38.5 | 38.5 |
| | 範囲 | 36.7～40.5 | 36.4～40.5 | 36.7～40.5 | 36.4～40.5 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | | | |
| | ≤ 37.5°C | 10 (11) | 14 (16) | 16 (19) | 40 (15) |
| | 37.5°C～39°C | 44 (51) | 50 (57) | 40 (47) | 134 (52) |
| | ≥ 39°C | 33 (38) | 23 (26) | 30 (35) | 86 (33) |
| 原虫数 (/μL) | 中央値 | 20750 | 19800 | 21825 | 21110 |
| | 幾何平均値 | 19136 | 17923 | 20443 | 19135 |
| | 範囲 | 1620～184680 | 1104～192800 | 1500～197640 | 1104～197640 |
| 原虫数のカテゴリー | n (%) | | | | |
| (/μL) | < 5000 | 12 (14) | 17 (20) | 16 (19) | 45 (17) |
| | 5000～15000 | 23 (26) | 21 (24) | 18 (21) | 62 (24) |
| | 15000～50000 | 33 (38) | 28 (32) | 29 (34) | 90 (35) |
| | ≥ 50000 | 19 (22) | 21 (24) | 23 (27) | 63 (24) |

Source：Exhibit 7.1-2

**有効性の結果**

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

ITT 集団及び評価可能集団での投与 28 日後の治癒率は，4 錠 4 回投与群が 2 錠 4 回投与群及び 4 錠 3 回投与群より高かった。PCR 法で新規感染が確認された被験者は 7 名（4 錠 4 回投与群及び 4 錠 3 回投与群で各 3 名，2 錠 4 回投与群で 1 名）が確認され，評価可能集団の投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，4 錠 4 回投与群が 79.5%，2 錠 4 回投与群が 54.7%，3 錠 4 回投与群が 55.3%であった。ITT 集団での原虫消失時間は，4 錠 4 回投与群と 4 錠 3 回投与群で同様で，いずれも 2 錠 4 回投与群より短かった。評価可能集団での発熱消失時間は，2 錠 4 回投与群が 4 錠 4 回投与群及び 4 錠 3 回投与群より短かった。

**Table 4-5　有効性評価項目の結果の要約（A012 試験）**

| | | 4 錠 4 回投与群 | 2 錠 4 回投与群 | 4 錠 3 回投与群 |
|---|---|---|---|---|
| 投与 28 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 87 | 87 | 86 |
| | % | 71.3 | 47.1 | 48.8 |
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 81 | 76 | 79 |
| | % | 76.5 | 53.9 | 53.2 |
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 78 | 75 | 76 |
| （PCR corrected） | % | 79.5 | 54.7 | 55.3 |
| 原虫消失時間（ITT 集団） | N | 87 | 87 | 86 |
| | 中央値 | 32 時間 | 36 時間 | 32 時間 |
| 発熱消失時間（評価可能集団） | N | 77 | 73 | 70 |
| | 中央値 | 29 時間 | 26 時間 | 32 時間 |

Source：Exhibit 8.1-1，Exhibit 8.1-2，Exhibit 8.1-3，Exhibit 8.1-4，Exhibit 8.1-6
N = 解析対象集団の被験者数

**安全性の結果**

**（1）治験薬の曝露状況**

Arm の総投与量［中央値（範囲），以下同様］は，4 錠 4 回投与群で 6.4 mg/kg（4.3～9.1 mg/kg），2 錠 4 回投与群で 3.2 mg/kg（2.5～4.5 mg/kg），4 錠 3 回投与群で 4.8 mg/kg（3.4～6.7 mg/kg）であった。Lmf の総投与量は，4 錠 4 回投与群で 38.4 mg/kg（25.6～54.9 mg/kg），2 錠 4 回投与群で 19.2 mg/kg（14.8～27.0 mg/kg），4 錠 3 回投与群で 28.8 mg/kg（20.6～40.0 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-1）。

3 群とも初回投与後に嘔吐した被験者はいなかった。2 回目投与後に嘔吐した被験者は 2 錠 4 回投与群の 2 名，4 錠 3 回投与群の 1 名であった（CSR-Table 6.4-2，Listing 6）。

**（2）有害事象**

治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は，4 錠 4 回投与群で 63.2%（55/87 名），2 錠 4 回投与群で 71.3%（62/87 名），4 錠 3 回投与群で 68.6%（59/86 名）であった。いずれの投与群とも頭痛（4 錠 4 回投与群 36.8%，2 錠 4 回投与群 43.7%，4 錠 3 回投与群 41.9%，以下同順）の発現率が最も高かった。次いで各投与群で発現率が 20%以上の事象は，いずれの投与群とも浮動性めまい（27.6%，31.0%，30.2%），睡眠障害不振（26.4%，24.1%，23.3%），無食欲症（23.0%，21.8%，20.9%），悪心（23.0%，28.7%，20.9%）であった。

用量依存的に発現率が高くなる事象は認められなかった（CSR-Table 9.1-4）。

いずれの投与群とも死亡した被験者，重篤な有害事象が認められた被験者はいなかった。

**（3）臨床検査**

マラリア患者で予測できない検査値の変動は認められなかった。

**（4）心電図**

Day 4，8，及び 29（投与開始日を Day 1 とした）で QTcB 間隔のベースラインからの変化率（中央値）は，4 錠 4 回投与群で 0.3%～2.0%，2 錠 4 回投与群で−1.2%～1.2%，4 錠 3 回投与群−1.2%～0.7%であった（CSR-Table 9.5-3）。治験薬投与後のいずれかの評価時点とも，QTc 間隔がベースラインから 20%以上延長した被験者はいなかった（CSR-Listing 14）。

本試験で重要な心電図の異常は認められなかった。

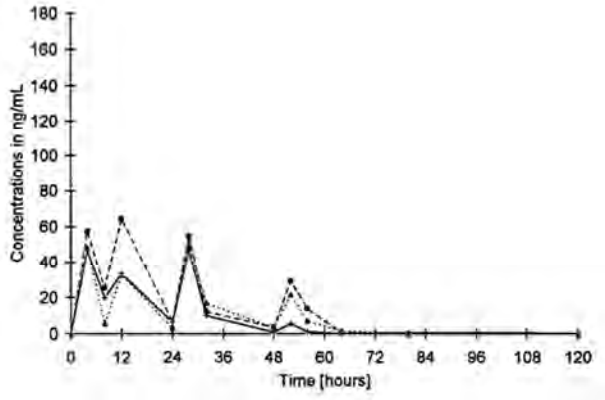
**PK/PD の結果**

Arm，DHA，及び Lmf の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 4-1に示す。

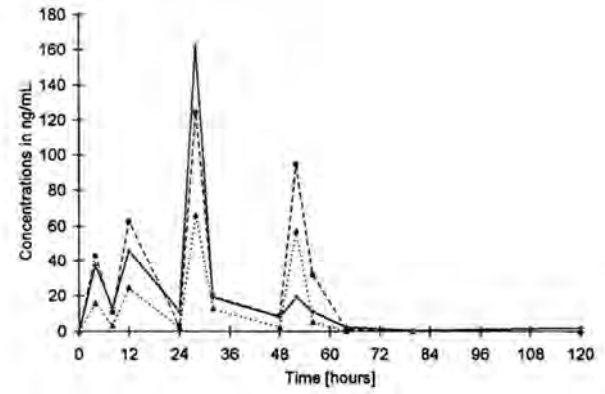
4 錠 3 回投与群の一部の被験者で初回投与後 48 時間に規定外の 4 回目の投与を受けたため，初回投与後 48～60 時間にピークが認められた。

**Figure 4-1　Arm/Lmf 投与時の Arm，DHA，及び Lmf の平均血漿中濃度-時間推移（A012 試験）**

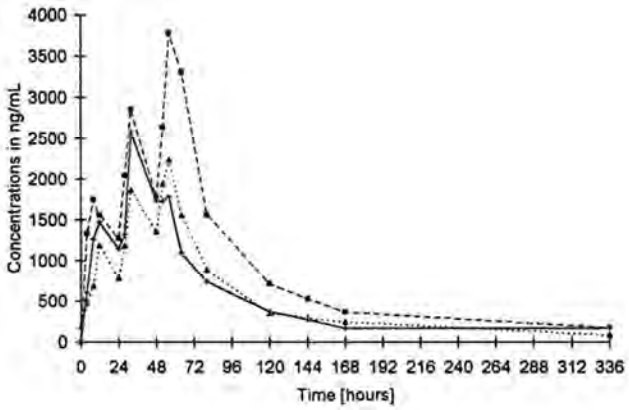
**Arm（4 錠 4 回投与群：N = 13，2 錠 4 回投与群：N = 12，4 錠 3 回投与群：N = 12）**




**DHA（4 錠 4 回投与群：N = 13，2 錠 4 回投与群：N = 12，4 錠 3 回投与群：N = 12）**




**Lmf（4 錠 4 回投与群：N = 14，2 錠 4 回投与群：N = 14，4 錠 3 回投与群：N = 14）**




Source：Module VII-Exhibit 4.2-1，Exhibit 4.2-2，Exhibit 4.2-3

■：4 錠 4 回投与群，▲：2 錠 4 回投与群，＋：4 錠 3 回投与群

Arm/Lmf 投与時の Arm，DHA，及び Lmf の PK パラメータをTable 4-6に示す。

投与量の増加に伴い，Arm/Lmf 投与時の Arm，DHA，及び Lmf の Cmax 及び AUC は増加したが，被験者間のばらつきが大きかった。再燃が認められた時点に測定した Lmf の血漿中濃度は，ほとんどの被験者で 100 ng/mL 未満であった（定量限界 = 20 ng/mL）（CSR-Module VII-Exhibit 4.2-9）。

**Table 4-6　Arm，DHA，及び Lmf の PK パラメータ（A012 試験）**

**Arm**

| 初回投与後時間 (h) | 0 | 8 | 24 | 48 |
|---|---|---|---|---|
| 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) [a)] | 4 (4～8) | 4 | 4 (4～8) | 4 (4～8) |
| AUC0-t (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) [a)] | 4 (4～8) | 4 | 4 (4～8) | 4 (4～8) |
| AUC0-t (ng·h/mL) | | 1062 (754) | | |
| 4 錠 3 回投与群 | N = 9 | N = 12 | N = 11 | |
| Cmax (ng/mL) | 47.7 (56.6) | 34.5 (34.8) | 46.4 (40.8) | |
| Tmax (h) [a)] | 4 (4～8) | 4 (4～16) | 4 (4～28 [b)]) | |
| AUC0-t (ng·h/mL) | | 937 (605) | | |

**DHA**

| 初回投与後時間 (h) | 0 | 8 | 24 | 48 |
|---|---|---|---|---|
| 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) [a)] | 4 (4～8) | 4 | 4 (4～8) | 4 (4～8) |
| AUC0-t (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) [a)] | 4 (4～8) | 4 (4～16) | 4 (4～8) | 4 |
| AUC0-t (ng·h/mL) | | 928 (719) | | |
| 4 錠 3 回投与群 | N = 12 | N = 11 | N = 12 | |
| Cmax (ng/mL) | 39.4 (38.1) | 50.1 (34.7) | 160.4 (204.4) | |
| Tmax (h) [a)] | 4 (4～8) | 4 (4～16) | 4 (4～32 [b)]) | |
| AUC0-t (ng·h/mL) | | 1830 (1416) | | |

**Lmf**

| 初回投与後時間 (h) | 0 | 8 | 24 | 48 |
|---|---|---|---|---|
| 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) [a)] | 8 (4～8) | 10 (4～16) | 8 (4～24) | 8 (8～16) |

| 初回投与後時間 (h) | 0 | 8 | 24 | 48 |
|---|---|---|---|---|
| AUC0-t (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) [a)] | 8 (0～8) | 4 (4～16) | 8 (4～24) | 8 (4～32) |
| AUC0-t (ng·h/mL) | | 167672 (128726) | | |
| 4 錠 3 回投与群 | N = 14 | N = 14 | N = 14 | |
| Cmax (ng/mL) | 1299 (1848) | 1698 (1737) | 3157 (2156) | |
| Tmax (h) [a)] | 8 (0～8) | 4 (4～16) | 4 (4～32 [b)]) | |
| AUC0-t (ng·h/mL) | | 173099 (118667) | | |

Source：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)

a) 中央値 (範囲)

b) 初回投与後 48 時間に追加投与した 2 名は，初回投与後 28 時間に Arm を，初回投与後 32 時間に Lmf 及び DHA を測定した。

## 4.1.12 A005 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-12-A005 試験

### 試験の標題

A randomized, open, parallel group, comparative trial of co-artemether versus quinine followed by Fansidar® to compare the safety and efficacy in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in adults in Europe

### 治験依頼者

ノバルティス社

### 治験責任医師

Wright S，他

### 治験実施医療機関

Hospital for Tropical Diseases, University College London，他，計 3 医療機関（イギリス）

### 試験期間

1996 年 4 月 2 日（最初の被験者の登録日）～1997 年 7 月 18 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

本試験は，組み入れが進まなかったため中止した。

### 開発の相

第 III 相

### 目的

アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 4 回投与（48 時間にわたり 4 回投与）の安全性を評価する。Arm/Lmf の 4 回投与の有効性をキニーネ及びスルファドキシンとピリメタミンの配合剤（SP）の併用（キニーネ＋SP）と比較する。

### 試験方法

本試験は，多施設共同，非盲検，ランダム化，比較試験である。

キニーネ＋SP を対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群又はキニーネ＋SP 群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

### 目標被験者数

目標組入れ被験者数：100 名（各群 50 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア（血中の無性原虫数 100000/μL 未満）と診断された 18 歳以上の患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，高度の腎機能障害，肝機能障害，又は心機能障害を有する患者，試験開始前 28 日以内にメフロキンによる治療を受けた患者は除外した。

**用量及び投与方法**

アルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠（Arm/Lmf 錠），キニーネ 300 mg を含有する錠剤（キニーネ錠），スルファドキシン 500 mg 及びピリメタン 25 mg を含有する配合錠（SP 錠）を用いた。

Arm/Lmf 群の被験者には，Arm/Lmf 錠を初回及び初回投与後 8，24，48 時間の計 4 回，それぞれ 4 錠を投与した。キニーネ + SP 群の被験者には，キニーネ錠 2 錠を 1 日 3 回投与し，臨床的に重要な副作用（耳鳴等）発現後は 1 日 2 回に減量して原虫消失（無性原虫が陰性，かつ陰性が 48 時間以上持続）まで投与した。原虫消失後は SP 錠 3 錠を 1 回投与した。

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

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：Arm/Lmf 群は 48 時間，キニーネ + SP 群は無性原虫の陰性（かつ，陰性が 48 時間以上持続）まで

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 原虫消失時間
- 投与 28 日後の治癒率

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

### 統計手法

#### （1）解析対象集団

Intention-to-treat（ITT）集団は，ランダム化され治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は，投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者とした。

#### （2）主な解析手法

原虫消失時間は ITT 集団を対象とし，投与群別に算出した。投与 28 日後の治癒率は ITT 集団及び評価可能集団を対象とし，治癒した被験者の割合を投与群別に算出した。

### 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（A005 試験）**

| | Arm/Lmf 群 | キニーネ + SP 群 | 合計 |
|---|---|---|---|
| ランダム化 | 12 | 11 | 23 |
| 投与未完了 | 2 | 0 | 2 |
| 試験中止 | 5 | 1 | 6 |
| 中止理由 | | | |
| 追跡不能 | 2 | 1 | 3 |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 2 | 0 | 2 |
| 服薬不順守 | 1 | 0 | 1 |

Source：Exhibit 6.1-1

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2　　解析対象集団（A005 試験）**

| | Arm/Lmf 群 | キニーネ + SP 群 | 合計 |
|---|---|---|---|
| ランダム化集団 | 12 | 11 | 23 |
| ITT 集団 | 12 | 11 | 23 |
| 評価可能集団（投与 28 日後の治癒率） | 7 | 8 | 15 |
| 有害事象 [a)] | 12 | 11 | 23 |
| 臨床検査 [b)] | | | |
| Day 1 | 12 | 11 | 23 |
| Day 2 | 11 | 11 | 22 |
| Day 4 | 11 | 11 | 22 |
| Day 8 | 6 | 10 | 16 |

| | Arm/Lmf 群 | キニーネ + SP 群 | 合計 |
|---|---|---|---|
| Day 29 | 8 | 10 | 18 |
| 心電図 [b)] | | | |
| Day 1 | 12 | 10 | 22 |
| Day 3 [c)] | 8 | 7 | 15 |
| Day 6 [c)] | 0 | 7 | 7 |
| Day 29 | 6 | 9 | 15 |

Source：Exhibit 6.1-1

治験薬投与開始日を Day 1 とした。

a) 有害事象が評価された被験者数

b) 臨床検査又は心電図が各評価時点で評価された被験者数

c) 心電図検査は，Arm/Lmf 群では最終投与後，キニーネ + SP 群ではキニーネの最終投与後又は SP の初回投与後に実施した。

## 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A005 試験，ランダム化集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 12 | キニーネ + SP 群<br>N = 11 | 合計<br>N = 23 |
|---|---|---|---|---|
| 男性 | n (%) | 6 (50) | 9 (82) | 15 (65) |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 49 | 46 | 46 |
| | 範囲 | 22～78 | 25～62 | 22～78 |
| 体重 (kg) | 中央値 | 75.5 | 74 | 74 |
| | 範囲 | 51～94 | 57.8～87 | 51～94 |
| 身長 (cm) [a)] | 中央値 | 166 | 170 | 169 |
| | 範囲 | 152～195 | 165～195 | 152～195 |
| ヘマトクリット (%) [b)] | 中央値 | 38 | 37.6 | 37.8 |
| | 範囲 | 33.5～46.2 | 13.5～47.8 | 13.5～47.8 |
| 心拍数 (bpm) | 中央値 | 92 | 80 | 89 |
| | 範囲 | 70～120 | 60～95 | 60～120 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 中央値 | 80 | 80 | 80 |
| | 範囲 | 60～104 | 60～130 | 60～130 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 中央値 | 130 | 130 | 130 |
| | 範囲 | 110～175 | 110～190 | 110～190 |
| 肝腫大 | n (%) | 1 (8.3) | 1 (9.1) | 2 (8.7) |
| 脾腫 | n (%) | 3 (25.0) | 0 (0.0) | 3 (13.0) |

Source：Exhibit 7.1-1

a) 全体で 7 名の身長が欠測

b) 全体で 5 名のヘマトクリットが欠測

**Table 4-4　　疾患特性（A005 試験，ランダム化集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 12 | キニーネ + SP 群<br>N = 11 | 合計<br>N = 23 |
|---|---|---|---|---|
| 体温 (°C) | 中央値 | 38.4 | 37.1 | 37.9 |
| | 平均値 | 38.1 | 37.5 | 37.5 |
| | 範囲 | 36.3～41.0 | 36.5～39.5 | 36.3～41.0 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | | |
| | ≤ 37.5°C | 5 (41.7) | 8 (72.7) | 13 (56.5) |
| | 37.5°C～39°C | 4 (33.3) | 1 (9.1) | 5 (21.7) |
| | ≥ 39°C | 3 (25.0) | 2 (18.2) | 5 (21.7) |
| 原虫数 (/μL) | 中央値 [a)] | 11109 | 9865 | 9865 |
| | 幾何平均値 [a)] | 6806 | 2575 | 4419 |
| | 範囲 [a)] | 645～36600 | 58～21060 | 58～36600 |
| 原虫数のカテゴリー (/μL) | n (%) | | | |
| | 未検出 | 2 (16.7) | 3 (27.3) | 5 (21.7) |
| | < 5000 | 4 (33.3) | 3 (27.3) | 7 (30.4) |
| | 5000～15000 | 2 (16.7) | 4 (36.4) | 6 (26.1) |
| | 15000～50000 | 4 (33.3) | 1 (9.1) | 5 (21.7) |
| | ≥ 50000 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Source：Exhibit 7.1-3

a) ベースラインで原虫が確認されなかった被験者（1 名）及びベースラインの原虫が測定されなかった被験者（4 名）を除く

### 有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

ITT 集団での原虫消失時間は，キニーネ + SP 群に比べ Arm/Lmf 群で短かった。評価可能集団での投与 28 日後の治癒率は，Arm/Lmf 群及びキニーネ + SP 群ともに 100%であった。

**Table 4-5　　有効性評価項目の結果の要約（A005 試験）**

| | | Arm/Lmf 群 | キニーネ + SP 群 |
|---|---|---|---|
| 原虫消失時間（ITT 集団） | N | 12 | 11 |
| | 中央値 | 38 時間 | 69 時間 |
| 投与 28 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 12 | 11 |
| | % | 58.3 | 72.7 |
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 7 | 8 |
| | % | 100 | 100 |

Source：Exhibit 8.1-1，Exhibit 8.1-3，Exhibit 8.1-4

N = 解析対象集団の被験者数

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

Arm/Lmf 群の Arm の総投与量［中央値（範囲），以下同様］は 3.9 mg/kg（1.1～6.3 mg/kg），Lmf の総投与量は 23.4 mg/kg（6.8～37.6 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-1）。キニーネ + SP 群のキニーネの総投与量の範囲は 5400～15600 mg（63～181 mg/kg）であった。キニーネ + SP 群のすべての被験者に SP 錠が 1 回投与された（CSR-Listing 7）。

Arm/Lmf 群及びキニーネ + SP 群とも，治験薬投与後 1 時間以内に嘔吐した被験者はいなかった（CSR-Listing 5，Listing-6）。

### （2）有害事象

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は，Arm/Lmf 群 50%（6/12 名），キニーネ + SP 群 63.3%（7/11 名）であった。

Arm/Lmf 群の有害事象はいずれも 2 名以下の発現であり，Arm/Lmf 群で 2 名に発現した有害事象は，下痢（Arm/Lmf 群 16.7%，キニーネ + SP 群 9.1%，以下同順），及びほてり（16.7%，0.0%）であった（CSR-Table 9.1-4）。

Arm/Lmf 群及びキニーネ + SP 群とも，死亡した被験者，重篤な有害事象が認められた被験者はいなかった。

### （3）臨床検査

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

### （4）心電図

ベースラインから 40 ms を超える QTc 間隔延長は，キニーネ群の 1 名で治験薬投与 3 日後に認められ，Arm/Lmf 群では認められなかった（CSR-Listing 11）。

## 4.1.13 A007 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5-1-13-A007 試験

### 試験の標題

A randomized, double-blind, parallel-group, comparative efficacy and safety trial of oral co-artemether versus oral chloroquine in the treatment of acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in adults in India.

### 治験依頼者

ノバルティス社

### 治験責任医師

Kshirsagar N，他

### 治験実施医療機関

King Edward VII Memorial Hospital，他，計 2 医療機関（インド）

### 試験期間

1996 年 6 月 21 日（最初の被験者の登録日）～1997 年 1 月 21 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

本試験は，クロロキン群で死亡例が認められたため中止した。

### 開発の相

第 III 相

### 目的

アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 4 回投与（48 時間にわたり 4 回投与）の安全性を評価する。Arm/Lmf の 4 回投与の有効性をクロロキンの 4 回投与（48 時間にわたり 4 回投与）と比較する。

### 試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。

クロロキンを対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群又はクロロキン群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

### 目標被験者数

目標組入れ被験者数：252 名（各群 126 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され，血中の無性原虫数 1000/μL 以上 200000/μL 以下で，16 歳以上の患者を対象とした。

重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，試験開始前 14 日以内に他のマラリア治療又は 30 日以内に他の治験薬の投与を受けた患者，高度の腎機能障害，肝機能障害，心機能障害，又は栄養障害を有する患者はいずれも除外した。

**用量及び投与方法**

Arm/Lmf 群ではアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠（Arm/Lmf 錠）とクロロキンプラセボ錠を用いた。クロロキン群ではクロロキン 150 mg を含有する錠剤（クロロキン錠）と Arm/Lmf プラセボ錠を用いた。

Arm/Lmf 群の被験者には，初回に Arm/Lmf 錠 4 錠とクロロキンプラセボ錠 4 錠，初回投与後 6～8，24，及び 48 時間に，Arm/Lmf 錠 4 錠とクロロキンプラセボ錠 2 錠を投与した。

クロロキン群の被験者には，初回にクロロキン錠 4 錠と Arm/Lmf プラセボ錠 4 錠，初回投与後 6～8，24，及び 48 時間に，クロロキン錠 2 錠と Arm/Lmf プラセボ錠 4 錠を投与した。

Arm/Lmf 群及びクロロキン群とも初回投与後 1 時間以内に被験者が嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：48 時間

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 投与 28 日後の治癒率
- 原虫消失時間

**（2）副次評価項目**

- 発熱消失時間

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

## 統計手法

### （1）解析対象集団

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

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は，投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者，薬剤耐性又は再燃による「効果不十分」で中止した被験者とした。発熱消失時間の評価可能集団は，ベースラインの体温が 37.5℃ 超で，発熱消失時間が評価可能な被験者とした。

### （2）主な解析手法

投与 28 日後の治癒率は ITT 集団及び評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。原虫消失時間は ITT 集団，発熱消失時間は評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（A007 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | クロロキン群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| ランダム化 | 89 | 90 | 179 |
| 治験薬投与未完了 | 1 | 2 | 3 |
| 試験中止 | 27 | 75 | 102 |
| 中止理由 | | | |
| 追跡不能 | 20 | 13 | 33 |
| 効果不十分 | 3 | 60 | 63 |
| 同意撤回 / 服薬不遵守 | 3 | 1 | 4 |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 1 | 0 | 1 |
| 死亡 | 0 | 1 | 1 |

Source：Exhibit 6.1-1

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2　　解析対象集団（A007 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | クロロキン群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| ITT 集団 | 89 | 90 | 179 |
| 評価可能集団（投与 28 日後の治癒率） | 65 | 76 | 141 |
| 評価可能集団（発熱消失時間） | 40 | 54 | 94 |
| 有害事象 [a)] | 89 | 90 | 179 |
| 臨床検査 [b)] | | | |
| Day 1 | 89 | 90 | 179 |
| Day 4 | 88 | 90 | 178 |
| Day 8 | 86 | 88 | 174 |
| Day 29 | 58 | 68 | 126 |
| 心電図 [b)] | | | |
| Day 1 | 89 | 90 | 179 |
| Day 4 | 88 | 90 | 178 |
| Day 8 | 86 | 88 | 174 |
| Day 29 | 58 | 69 | 127 |

Source：Exhibit 6.1-1

投与開始日を Day 1 とした。

a)　有害事象が評価された被験者数

b)　臨床検査又は心電図が各評価時点で評価された被験者数

## 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A007 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 89 | クロロキン群<br>N = 90 | 合計<br>N = 179 |
|---|---|---|---|---|
| 男性 | n (%) | 85 (96) | 85 (94) | 170 (95) |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 29 | 27 | 28 |
| | 範囲 | 17～66 | 16～70 | 16～70 |
| 体重 (kg) | 中央値 | 51 | 49 | 50 |
| | 範囲 | 32～85 | 33～77 | 32～85 |
| 身長 (cm) | 中央値 | 163 | 163 | 163 |
| | 範囲 | 141～175 | 144～180 | 141～180 |
| ヘマトクリット(%) | 中央値 | 33.5 | 32.5 | 33.2 |
| | 範囲 | 9.6～49.6 | 15.5～49.3 | 9.6～49.6 |
| ヘマトクリット＜25% | n (%) | 12 (13) | 19 (21) | 31 (17) |
| 脈拍数 (bpm) | 中央値 | 92 | 96 | 96 |
| | 範囲 | 60～160 | 60～160 | 60～160 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 中央値 | 70 | 72 | 72 |
| | 範囲 | 40～100 | 58～92 | 40～100 |

| | | Arm/Lmf群<br>N = 89 | クロロキン群<br>N = 90 | 合計<br>N = 179 |
|---|---|---|---|---|
| 収縮期血圧 (mmHg) | 中央値 | 110 | 112 | 110 |
| | 範囲 | 80～156 | 90～142 | 80～156 |
| マラリア感染歴あり | n (%) | 15 (17) | 17 (19) | 32 (18) |
| 前回のマラリア感染からの経過月数 | n | | | |
| | 1ヵ月以内 | 12 | 17 | 19 |
| | 1～2ヵ月 | 2 | 0 | 2 |
| | 2ヵ月超 | 1 | 0 | 1 |
| 肝腫大 | n (%) | 27 (30) | 24 (27) | 51 (28) |
| 脾腫 | n (%) | 54 (61) | 44 (49) | 98 (55) |

Source：Exhibit 7.1-1

**Table 4-4　　疾患特性（A007 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf群<br>N = 89 | クロロキン群<br>N = 90 | 合計<br>N = 179 |
|---|---|---|---|---|
| 体温 (°C) | 中央値 | 37.4 | 37.8 | 37.6 |
| | 平均値 | 37.7 | 37.9 | 37.8 |
| | 範囲 | 36～40.2 | 36.2～40 | 36～40.2 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | | |
| | ≤ 37.5°C | 49 (55.1) | 36 (40.0) | 85 (47.5) |
| | 37.5°C～39°C | 30 (33.7) | 38 (42.2) | 68 (38.0) |
| | ≥ 39°C | 10 (11.2) | 16 (17.8) | 26 (14.5) |
| 原虫数 (/μL) | 中央値 | 4343 | 3795 | 3936 |
| | 幾何平均値 | 4109 | 4011 | 4060 |
| | 範囲 | 270～108640 | 18～423940 | 18～423940 |
| 原虫数のカテゴリー (/μL) | n (%) | | | |
| | < 5000 | 46 (51.7) | 54 (60.0) | 100 (55.9) |
| | 5000～15000 | 28 (31.5) | 18 (20.0) | 46 (25.7) |
| | 15000～50000 | 13 (14.6) | 12 (13.3) | 25 (14.0) |
| | ≥ 50000 | 2 (2.2) | 6 (6.7) | 8 (4.5) |

Source：Exhibit 7.1-2

### 有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

ITT 集団及び評価可能集団での投与 28 日後の治癒率は，Arm/Lmf 群がクロロキン群より高かった。ITT 集団での原虫消失時間は，Arm/Lmf 群がクロロキン群より短かった。評価可能集団での発熱消失時間は，Arm/Lmf 群がクロロキン群より短かった。

**Table 4-5　　有効性評価項目の結果の要約（A007 試験）**

| | | Arm/Lmf 群 | クロロキン群 |
|---|---|---|---|
| 投与 28 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 89 | 90 |
| | % | 69.7 | 16.7 |
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 65 | 76 |
| | % | 95.4 | 19.7 |
| 原虫消失時間（ITT 集団） | N | 89 | 90 |
| | 中央値 | 36 時間 | 60 時間 |
| 発熱消失時間（評価可能集団） | N | 40 | 54 |
| | 中央値 | 18 時間 | 27 時間 |

Source：Exhibit 8.1-1，Exhibit 8.1-2，Exhibit 8.1-3， Exhibit 8.1-6
N = 解析対象集団の被験者数

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

Arm/Lmf 群の Arm の総投与量［中央値（範囲），以下同様］は 6.3 mg/kg（3.8～10.0 mg/kg），Lmf の総投与量は 37.6 mg/kg（22.6～60.0 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-1）。クロロキン群のクロロキンの総投与量は 30.9 mg（19.6～45.5 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-2）。

Arm/Lmf 群で治験薬を嘔吐した被験者はいなかった。クロロキン群では，初回投与後に 2 名，3 回目投与後に 2 名が治験薬を嘔吐した。初回投与後に嘔吐した被験者は，いずれも再投与された（CSR-Table 6.4-3，Listing 6）。

### （2）有害事象

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 43.8%（39/89 名），クロロキン群で 63.3%（57/90 名）であった。Arm/Lmf 群で最も発現率が高かった有害事象は腹痛（Arm/Lmf 群 11.2%，クロロキン群 11.1%，以下同順），次いで咳嗽（9.0%，10.0%），浮動性めまい（6.7%，5.6%），頭痛（5.6%，8.9%）であった（CSR-Table 9.1-4）。

クロロキン群の 1 名が心肺停止で死亡した。本被験者は，脳マラリアにより心肺停止に至った。重篤な有害事象は，死亡した被験者 1 名に発現した呼吸困難であった。死亡及び呼吸困難と治験薬との関連は「unlikely」と判断された（CSR-9.3 項，Listing 24）。

### （3）臨床検査

ベースラインでマラリア患者に特徴的な検査値異常が認められたが，マラリア治療により，回復の傾向が認められた。ベースラインの貧血（ヘモグロビン低値）は高度で，Arm/Lmf 群では改善が認められたが，クロロキン群ではほとんどの被験者で回復しなかった。

**（4）心電図**

Day 4，8，及び 29 で，QTc 間隔のベースラインからの変化率（中央値）は，Arm/Lmf 群で −2.4%～0.0%，クロロキン群で 0.0%であった（CSR-Table 9.5-3）。治験薬投与後のいずれかの評価時点で QTc 間隔がベースラインから 20%以上延長した被験者は，Arm/Lmf 群 5 名，クロロキン群 4 名であった（CSR-Listing 11）。Arm/Lmf 群及びクロロキン群とも，重要な心電図の変化は認められなかった。

## 4.1.14 A010 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-14-A010 試験

### 試験の標題

A randomised, double-blind, parallel-group, comparative efficacy and safety trial of oral co-artemether versus Fansidar® (sulphadoxine-pyrimethamine) in the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in small children aged 1-5 years (> 6 kg) in The Gambia, West Africa.

### 治験依頼者

ノバルティス社

### 治験責任医師

Adam K，他

### 治験実施医療機関

MRC Laboratories，他，計 2 医療機関（ガンビア）

### 試験期間

1996 年 7 月 30 日（最初の被験者の登録日）～1997 年 1 月 3 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

本試験は，試験実施地域でのマラリアの流行時期が終了したため，中止した。

### 開発の相

第 III 相

### 目的

アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 4 回投与（48 時間にわたり 4 回投与）の安全性を評価する。Arm/Lmf の 4 回投与の有効性をスルファドキシンとピリメタミンの配合剤（SP）の 1 回投与と比較する。

### 試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。

SP を対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群と SP 群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

### 目標被験者数

目標組入れ被験者数：352 名（各群 176 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア（血中の無性原虫数 5000～250000/μL）と診断され，現在又は試験開始前に発熱が認められた，1 歳以上 5 歳以下，かつ体重 6 kg 超 25 kg 以下の患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，試験開始前 14 日以内に SP 投与（クロロキン投与は組入れ可能）を受けた患者，試験開始前 30 日以内に他の治験薬投与を受けた患者，鎌状赤血球障害，高度の心機能障害，腎機能障害，又は肝機能障害を有する患者はいずれも除外した。

**用量及び投与方法**

Arm/Lmf 群ではアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠（Arm/Lmf 錠）及び SP プラセボ錠を用いた。SP 群ではスルファドキシン 500 mg 及びピリメタミン 25 mg を含有する錠剤（SP 錠）及び Arm/Lmf プラセボ錠を用いた。

Arm/Lmf 群の体重 15 kg 未満の被験者には，初回に Arm/Lmf 錠 1 錠とプラセボ 1/2 錠，初回投与後 8，24，及び 48 時間に Arm/Lmf 錠 1 錠を投与した。体重 15 kg 以上 25 kg 未満の被験者には，初回に Arm/Lmf 錠 2 錠と SP プラセボ 1 錠，初回投与後 8，24，及び 48 時間に Arm/Lmf 錠 2 錠を投与した。

SP 群の体重 15 kg 未満の被験者には，初回に SP 錠 1/2 錠と Arm/Lmf プラセボ錠 1 錠，初回投与後 8，24，及び 48 時間に Arm/Lmf プラセボ 1 錠を投与した。体重 15 kg 以上 25 kg 未満の被験者には，初回に SP 錠 1 錠と Arm/Lmf プラセボ錠 2 錠，初回投与後 8，24，及び 48 時間に Arm/Lmf プラセボ 2 錠を投与した。

治験薬は可能な限り食間に投与した。Arm/Lmf 群及び SP 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。

Day 16 から Day 29（投与開始日を Day 1 とした）に再燃が認められた被験者は，非盲検の Arm/Lmf の再投与を可能とした。再投与の用法用量は，二重盲検期と同様とした。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：48 時間（非盲検投与に移行した被験者は，さらに 48 時間）

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 投与 3 日後の治癒率

**（2）副次評価項目**

- 投与 14 日後の治癒率

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査）

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

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

投与 3 日後の治癒率の評価可能集団は，投与 3 日後までの原虫数が測定されている被験者，投与 3 日後までに「効果不十分」で中止した被験者とし，投与 3 日後までに Arm/Lmf 以外の抗マラリア薬を使用した被験者は評価可能集団から除外した。投与 14 日後の治癒率の評価可能集団は，投与 2 週間後まで（Day 16 まで）の原虫数が測定されている被験者，又は投与 2 週間後までに「効果不十分」で中止した被験者とした。

**（2）主な解析手法**

投与 3 日後の治癒率（投与 3 日後までに原虫が消失した被験者の割合）と投与 14 日後の治癒率（投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し，かつ 14 日後までに再燃がなかった被験者の割合）は，ITT 集団及び評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。

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場合，ベースラインと再感染時の血液検体を PCR 法により比較し，新規感染か再燃かを判別した。新規感染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」とみなした結果（PCR corrected）も算出した。

**試験成績**

**被験者の内訳**

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（A010 試験）**

| 投与群 | Arm/Lmf 群 | SP 群 | 合計 |
|---|---|---|---|
| ランダム化 | 144 | 143 | 287 |
| 治験薬投与未完了 | 3 | 0 | 3 |
| Arm/Lmf の非盲検投与に移行 | 26 | 8 | 34 |
| 試験中止 | 21 | 11 | 32 |
| 中止理由 | | | |
| 追跡不能 | 10 | 5 | 15 |
| 効果不十分 | 4 | 1 | 5 |
| 服薬不順守／同意撤回 | 3 | 2 | 5 |

| 投与群 | Arm/Lmf 群 | SP 群 | 合計 |
|---|---|---|---|
| 治験実施計画書からの逸脱 | 3 | 0 | 3 |
| 有害事象 | 1 | 1 | 2 |
| 治験管理上の問題 | 0 | 2 | 2 |

Source：Exhibit 6.1-1

再燃が認められた Arm/Lmf 群 34 名，SP 群 8 名のうち，Arm/Lmf 群 26 名及び SP 群 8 名が，非盲検投与に移行した。Arm/Lmf の非盲検投与に移行した 34 名のうち 1 名を除き，規定の治験薬が投与された（CSR-Exhibit 8.4-1）。

追跡不能で 6 名，治験実施計画書からの逸脱で 1 名，効果不十分で 1 名が試験を中止した（CSR-Lisiting 17）。

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2　　解析対象集団（A010 試験）**

| | Arm/Lmf 群 | SP 群 | 合計 |
|---|---|---|---|
| ITT 集団 | 144 | 143 | 287 |
| 評価可能集団（投与 3 日後の治癒率） | 133 | 137 | 270 |
| 評価可能集団（投与 14 日後の治癒率） | 119 | 128 | 247 |
| 有害事象 [a)] | 144 | 143 | 287 |
| 臨床検査 [b)] | | | |
| Day 1 | 143 | 143 | 286 |
| Day 15 | 128 | 135 | 263 |

Source：Exhibit 6.1-1

投与開始日を Day 1 とした。

a) 有害事象が評価された被験者数

b) 臨床検査が各評価時点で評価された被験者数

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A010 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 144 | SP 群<br>N = 143 | 合計<br>N = 287 |
|---|---|---|---|---|
| 男性 | n (%) | 92 (64) | 83 (58) | 175 (61) |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 3 | 3 | 3 |
| | 範囲 | 1～5 | 0～5 | 0～5 |
| 体重 (kg) | 中央値 | 13.0 | 12.8 | 12.8 |
| | 範囲 | 6.8～20.6 | 7.5～18.3 | 6.8～20.6 |

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 144 | SP 群<br>N = 143 | 合計<br>N = 287 |
|---|---|---|---|---|
| 身長 (cm) [a)] | 中央値 | 95 | 93.5 | 94 |
| | 範囲 | 70～114 | 65.5～122 | 65.5～122 |
| ヘマトクリット (%) [a)] | 中央値 | 31 | 30.2 | 31 |
| | 範囲 | 20～49 | 20.7～44.7 | 20～49 |
| ヘマトクリット < 25% [a)] | n (%) | 8 (6) | 6 (4) | 14 (5) |
| マラリア感染歴あり [b)] | n (%) | 26 (19) | 22 (16) | 48 (18) |
| 前回のマラリア感染から | n | | | |
| の経過月数 | 1 ヵ月以内 | 8 | 10 | 18 |
| | 1～2 ヵ月 | 13 | 11 | 24 |
| | 2 ヵ月超 | 5 | 1 | 6 |
| 肝腫大 | n (%) | 21 (15) | 21 (15) | 42 (15) |
| 脾腫 | n (%) | 28 (19) | 31 (22) | 59 (21) |

Source：Exhibit 7.1-1

a) 全体で 1 名のベースラインのヘマトクリットが欠測，及び全体で 2 名の身長が欠測

b) 全体で 13 名のマラリア感染歴データ（有り／無し）が欠測

## Table 4-4 疾患特性（A010 試験，ITT 集団）

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 144 | SP 群<br>N = 143 | 合計<br>N = 287 |
|---|---|---|---|---|
| 体温 (°C) | 中央値 | 38.7 | 38.7 | 38.7 |
| | 平均値 | 38.6 | 38.6 | 38.6 |
| | 範囲 | 35.8～40.7 | 36.2～40.7 | 35.8～40.7 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | | |
| | ≤ 37.5°C | 30 (20.8) | 28 (19.6) | 58 (20.2) |
| | 37.5°C～39°C | 50 (34.7) | 56 (39.2) | 106 (36.9) |
| | ≥ 39°C | 64 (44.4) | 59 (41.3) | 123 (42.9) |
| 原虫数 (/μL) | 中央値 [a)] | 141000 | 168000 | 154125 |
| | 幾何平均値 [a)] | 141554 | 144021 | 142791 |
| | 範囲 [a)] | 2775～1872000 | 5000～1820000 | 2775～1872000 |
| 原虫数のカテゴリー | n (%) | | | |
| (/μL) | 欠測 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| | 未検出 | 2 (1.4) | 0 (0.0) | 2 (0.7) |
| | < 5000 | 1 (0.7) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| | 5000～15000 | 2 (1.4) | 6 (4.2) | 8 (2.8) |
| | 15000～50000 | 16 (11.1) | 22 (15.4) | 38 (13.2) |
| | 50000～100000 | 28 (19.4) | 15 (10.5) | 43 (15.0) |
| | 100000～200000 | 44 (30.6) | 41 (28.7) | 85 (29.6) |
| | ≥ 200000 | 50 (34.7) | 59 (41.3) | 109 (38.0) |

Source：Exhibit 7.1-2

a) ベースラインの熱帯熱マラリア原虫が未検出又は欠測の 3 名は除外した。

### 有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

評価可能集団の投与 3 日後の治癒率は，SP 群と比べ Arm/Lmf 群が高かった。投与 14 日後の治癒率（PCR corrected）は，Arm/Lmf 群と SP 群で同程度であった。

**Table 4-5　　有効性評価項目の結果の要約（A010 試験）**

| | | Arm/Lmf 群 | SP 群 |
|---|---|---|---|
| 投与 3 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 144 | 143 |
| | % | 92.4 | 89.5 |
| 投与 3 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 133 | 137 |
| | % | 100 | 93.4 |
| 投与 14 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 144 | 143 |
| | % | 77.1 | 87.4 |
| 投与 14 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 119 | 128 |
| | % | 93.3 | 97.7 |
| 投与 14 日後の治癒率 | N | 119 | 128 |
| （評価可能集団，PCR corrected） | % | 98.3 | 97.7 |

Source：Exhibit 8.1-1，Exhibit 8.1-2，Exhibit 8.1-6，Exhibit 8.1-7，11.1 項
N = 解析対象集団の被験者数

Arm/Lmf の非盲検投与を開始し評価可能であった被験者（20 名）の投与 14 日後の治癒率は 90%であった（CSR-Table 8.4-2）。

### 安全性の結果

#### （1）治験薬の曝露状況

Arm/Lmf 群の Arm の総投与量の中央値（範囲，以下同様）は 7.0 mg/kg（5.4～11.8 mg/kg），Lmf の総投与量は 41.7 mg/kg（32.4～70.6 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-1）。SP 群のスルファドキシンの総投与量は 39.1 mg（27.3～66.7 mg/kg），ピリメタミンの総投与量は 2.0 mg（1.4～3.3 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-2）。

治験薬投与後に嘔吐した被験者は，Arm/Lmf 群 17 名，SP 群 16 名であった。内訳は，Arm/Lmf 群では，初回投与後が 11 名，初回・2 回目・3 回目投与後が 1 名，2 回目投与後が 2 名，2 回目・3 回目投与後が 2 名，3 回目投与後が 1 名であった。SP 群では，初回投与後が 8 名であり，2 回目投与後，2 回目・3 回目・4 回目投与後，2 回目・3 日目投与後が各 1 名であった。初回投与後に嘔吐した被験者は，いずれも同量の治験薬が再投与された（CSR-Table 6.4-3，Listing 5）。

また，再燃が認められ，Arm/Lmf の非盲検投与に移行した 34 名のうち 1 名を除き，規定の治験薬が投与された。治験薬を嘔吐した被験者は 5 名であり，非盲検投与の初回投与後が 5 名，2

回目・3 回目投与後が 2 名であった。初回投与後に嘔吐した被験者は，いずれも同量の治験薬が再投与された（CSR- Listing 5）。

**（2）有害事象**

治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 59.7%（86/144 名），SP 群で 56.6%（81/143 名）であった。Arm/Lmf 群で発現率が高かった有害事象は，貧血（Arm/Lmf 群 22.2%，SP 群 16.8%，以下同順），腹痛（8.3%，8.4%），上気道感染（8.3%，7.7%）であった。貧血の発現率は SP 群の発現率と比べ Arm/Lmf 群で高かった。腹痛及び上気道感染の発現率は，両群で同程度であった。非盲検投与時に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は 50.0%（17/34 名）であった。発現率が最も高かった有害事象は，貧血 23.5%（8/34 名）であった（CSR-Table 9.1-4）。

重篤な有害事象は，Arm/Lmf 群の 2 名，SP 群の 3 名に認められた。Arm/Lmf 群に発現した事象は結膜炎及び嘔吐（各 1 名），SP 群では，糸球体腎炎，筋緊張低下及び傾眠，発熱（各 1 名）であった（CSR-Lisiting 13）。Arm/Lmf 群に発現した結膜炎及び嘔吐，SP 群に発現した筋緊張低下及び傾眠は，治験薬との関連が「Unlikely」と判断された。その他の重篤な有害事象は，治験薬との関連が否定された。

本試験で死亡は認められなかった。

**（3）臨床検査**

マラリア患者で予測できない検査値の変動は認められなかった。

## 4.1.15 A011 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-15-A011 試験

### 試験の標題

A randomised, open, parallel group, comparative efficacy and safety trial of oral co-artemether versus chloroquine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in small children aged 1 - 5 years (5-25 kg) in Tanzania

### 治験依頼者

チバガイギー社（現ノバルティス社）

### 治験責任医師

Hatz C

### 治験実施医療機関

Swiss Tropical Institute，計 1 医療機関（タンザニア）

### 試験期間

1996 年 2 月 2 日（最初の被験者の登録日）～1996 年 8 月 17 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

### 開発の相

第 II 相

### 目的

アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 4 回投与（48 時間にわたり 4 回投与）の安全性を評価する。Arm/Lmf の 4 回投与の有効性をクロロキンの 4 回投与（3 日間にわたり 4 回投与）と比較する。

### 試験方法

本試験は，単施設，非盲検，ランダム化，比較試験である。

クロロキンを対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群とクロロキン群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

### 目標被験者数

目標組入れ被験者数：228 名（各群 114 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され，血中の無性原虫数 5000/μL 超で，1 歳以上 5 歳以下，かつ体重 5 kg 超の患者，37.5°C 以上（腋窩温）の発熱が認められた患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，試験開始前 48 時間以内に他のマラリア治療を受けた患者，試験開始前 30 日以内に他の治験薬投与を受けた患者，慢性疾患，鎌状赤血球障害を有する患者，高度の心機能障害，腎機能障害，又は肝機能障害を有する患者は，いずれも除外した。

**用量及び投与方法**

Arm/Lmf 群ではアルテメテル 10 mg 及びルメファントリン 60 mg を含有する臨床試験製剤（Arm/Lmf 錠）を用いた。クロロキン群ではクロロキン 150 mg を含有する錠剤（クロロキン錠）を用いた。

Arm/Lmf 群の被験者には，体重で調整した用量の Arm/Lmf 錠を初回及び初回投与後 8，24，及び 48 時間に計 4 回投与した。Arm/Lmf 群の 1 回あたりの投与錠数は，5～10 kg 以下で 1 錠，10～15 kg 以下で 2 錠，15～20 kg 以下で 3 錠，20～25 kg 以下で 4 錠とした。

クロロキン群の被験者には，体重で調整した用量のクロロキン錠を初回及び初回投与後 6，24，及び 48 時間に計 4 回投与した。クロロキン群の 1 回あたりの投与錠数は，初回は 5～10 kg で 1/2 錠，10～15 kg で 3/4 錠，15～20 kg で 1 錠，20～25 kg 以下で 1 錠と 1/2 錠とし，その後 3 回の投与錠数は 5～10 kg 以下で 1/4 錠，10～15 kg 以下で 1/2 錠，15～20 kg 以下で 1/2 錠，20～25 kg 以下で 3/4 錠とした。

治験薬は，可能な限り食間に投与した。Arm/Lmf 群及びクロロキン群とも初回投与後 1 時間以内に被験者が嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：48 時間

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 投与 7 日後，投与 14 日後の治癒率

**（2）副次評価項目**

- 投与 28 日後の治癒率

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査）

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

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

投与 7 日後，投与 14 日後，及び投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は，それぞれ投与 7 日後，投与 14 日後，投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者，「効果不十分」で中止した被験者とした。他のマラリア治療を受けた被験者，又はベースラインの原虫数が 5000/μL 未満であった被験者は評価可能集団から除外した。

**（2）主な解析手法**

投与 7 日後，投与 14 日後，及び投与 28 日後の治癒率は，ITT 集団及び評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。

**試験成績**

**被験者の内訳**

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（A011 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | クロロキン群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| ランダム化 | 130 | 130 | 260 |
| 治験薬投与未完了 | 8 | 22 | 30 |
| 試験中止 | 23 | 94 | 117 |
| 中止理由 | | | |
| 効果不十分 | 13 | 83 | 96 |
| 追跡不能 | 4 | 2 | 6 |
| 有害事象 | 3 | 5 | 8 |
| 同意撤回 | 2 | 1 | 3 |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 1 | 3 | 4 |

Source：Exhibit 6.1-1

**解析したデータセット**

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2　　解析対象集団（A011 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | クロロキン群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| ITT 集団 | 130 | 130 | 260 |
| 評価可能集団（投与 7 日後の治癒率） | 118 | 115 | 233 |
| 評価可能集団（投与 14 日後の治癒率） | 113 | 116 | 229 |
| 評価可能集団（投与 28 日後の治癒率） | 118 | 119 | 237 |
| 有害事象 [a)] | 130 | 130 | 260 |
| 臨床検査 [b)] | | | |
| Day 1 | 129 | 128 | 257 |
| Day 4 | 118 | 96 | 214 |
| Day 8 | 116 | 89 | 205 |
| Day 15 | 108 | 71 | 179 |
| Day 29 | 103 | 37 | 140 |

Source：Exhibit 6.1-1

投与開始日を Day 1 とした。

a)　有害事象が評価された被験者数

b)　臨床検査が各評価時点で評価された被験者数

## 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A011 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 130 | クロロキン群<br>N = 130 | 合計<br>N = 260 |
|---|---|---|---|---|
| 男性 | n (%) | 64 (49) | 81 (62) | 145 (56) |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 2 | 2 | 2 |
| | 範囲 | 0～5 | 1～4 | 0～5 |
| 体重 (kg) | 中央値 | 10.6 | 11.1 | 11 |
| | 範囲 | 6～20 | 7.5～18.3 | 6～20 |
| 身長 (cm) | 中央値 | 81 | 83 | 82 |
| | 範囲 | 64～110 | 60～108 | 60～111 |
| ヘマトクリット (%) | 中央値 | 31.0 | 29.4 | 30.2 |
| | 範囲 | 16.7～41.7 | 13.9～40.9 | 13.9～41.7 |
| ヘマトクリット＜25% | n (%) | 20 (15) | 27 (21) | 47 (18) |
| マラリア感染歴あり | n (%) | 62 (48) | 53 (41) | 115 (44) |
| 前回のマラリア感染からの | n | | | |
| 経過月数 | 1 ヵ月以内 | 41 | 31 | 72 |
| | 1～2 ヵ月 | 18 | 14 | 32 |
| | 2 ヵ月超 | 3 | 8 | 11 |
| 肝腫大 | n (%) | 37 (28) | 37 (28) | 74 (28) |
| 脾腫 | n (%) | 48 (37) | 45 (35) | 93 (36) |

Source：Exhibit 7.1-1

**Table 4-4　　疾患特性（A011 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 130 | クロロキン群<br>N = 130 | 合計<br>N = 260 |
|---|---|---|---|---|
| 体温 (°C) | 中央値 | 38.9 | 38.25 | 38.6 |
| | 平均値 | 38.8 | 38.5 | 38.6 |
| | 範囲 | 37.3～40.9 | 36.8～40.8 | 36.8～40.9 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | | |
| | ≤ 37.5°C | 15 (12) | 22 (17) | 37 (14) |
| | 37.5°C～39°C | 54 (42) | 62 (48) | 116 (45) |
| | ≥ 39°C | 61 (47) | 46 (35) | 107 (41) |
| 原虫数 (/μL) | 中央値 [a)] | 56692 | 59996 | 59670 |
| | 幾何平均値 [a)] | 55017 | 53575 | 54294 |
| | 範囲 [a)] | 5644～674933 | 5124～373547 | 5124～674933 |
| 原虫数のカテゴリー (/μL) | n (%) | | | |
| | < 5000 | 2 (2) | 3 (2) | 5 (2) |
| | 5000～15000 | 11 (8) | 15 (12) | 26 (10) |
| | 15000～50000 | 51 (39) | 42 (32) | 93 (36) |
| | 50000～100000 | 27 (21) | 31 (24) | 58 (22) |
| | 100000～200000 | 25 (19) | 29 (22) | 54 (21) |
| | ≥ 200000 | 14 (11) | 10 (8) | 24 (9) |

Source：Exhibit 7.1-2
a)　原虫数 5000/μL 未満の 5 名を除いた。

### 有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

評価可能集団での投与 7 日後，投与 14 日後の治癒率は，クロロキン群と比べ Arm/Lmf 群が高かった。評価可能集団での Arm/Lmf 群の投与 28 日後の治癒率は 63.6%であったが，治癒しなかった被験者のうち，PCR 法で新規感染が確認された被験者が多かった（CSR-Exhibit 11-1）。クロロキン群の投与 28 日後の治癒率は 5.0%と低かった。

**Table 4-5　　有効性評価項目の結果の要約（A011 試験）**

| | | Arm/Lmf 群 | クロロキン群 |
|---|---|---|---|
| 投与 7 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 130 | 130 |
| | % | 83.8 | 26.2 |
| 投与 7 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 118 | 115 |
| | % | 92.4 | 29.6 |
| 投与 14 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 113 | 116 |
| | % | 84.1 | 8.6 |
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 118 | 119 |
| | % | 63.6 | 5.0 |

Source：Exhibit 8.1-1，Exhibit 8.1-2，Exhibit 8.1-3，Exhibit 8.1-4
N = 解析対象集団の被験者数

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

Arm/Lmf 群の Arm の総投与量の中央値（範囲，以下同様）は 6.2 mg/kg（4.0～7.8 mg/kg），Lmf の総投与量は 37.3 mg/kg（24.0～47.1 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-1）。クロロキン群のクロロキンの総投与量は 26.0 mg/kg（18.8～33.4 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-2）。

治験薬投与後に嘔吐した被験者は，Arm/Lmf 群では，初回投与後が 5 名，2 回目投与後が 2 名，クロロキン群では，初回投与後が 14 名，2 回目投与後が 1 名，及び 3 回目投与後が 1 名であった。初回投与後に嘔吐した被験者は，いずれも同量の治験薬を再投与された（CSR-Table 6.4-3，Listing 5）。

### （2）有害事象

治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 89.2%（116/130 名），クロロキン群で 86.9%（113/130 名）であった。Arm/Lmf 群で最も発現率が高かった有害事象は，咳嗽（Arm/Lmf 群 43.1%，クロロキン群 40.8%，以下同順）であり，次いで肝腫大（32.3%，34.6%），脾腫（25.4%，30.8%）であった。いずれの事象も Arm/Lmf 群の発現率はクロロキン群の発現率よりも低い，又は同程度であった（CSR-Table 9.1-4）。

重篤な有害事象は，Arm/Lmf 群 4 名，クロロキン群 2 名に認められた。Arm/Lmf 群に発現した事象は，貧血 2 名，気管支肺炎 1 名，肺炎 1 名であり，治験薬との関連は気管支肺炎が「unlikely」，貧血（2 名）が否定できないと判断され，肺炎は否定できると判断された。クロロキン群に発現した事象は嘔吐 1 名，肺炎 1 名であり，治験薬との関連はいずれも否定できると判断された（CSR-Listing 18）。

このほか，有害事象とされていないが，効果不十分のため Arm/Lmf 群 3 名，クロロキン群 12 名が入院した。また，クロロキン群の 1 名の貧血は，重篤な有害事象と報告されていなかったが，生命を脅かす事象であったと報告された（CSR-9.3 項，Exhibit 9.2-1，Listing 18）。

### （3）臨床検査

マラリアに特徴的な検査値異常が認められた。

## 4.1.16 A014 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-16-A014 試験

### 試験の標題

A randomised, double-blind, parallel group, comparative safety, efficacy and pharmacokinetics trial of co-artemether versus halofantrine in the treatment of acute *Plasmodium falciparum* malaria in adults in Europe

### 治験依頼者

ノバルティス社

### 治験責任医師

Danis M，他

### 治験実施医療機関

Group Hospitalier Pitie-Salpetriere，他，計 8 医療機関（フランス，オランダ）

### 試験期間

1996 年 1 月 8 日（最初の被験者の登録日）～1997 年 5 月 6 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

### 開発の相

第 III 相

### 目的

アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 4 回投与（48 時間にわたり 4 回投与）の安全性を評価する。Arm/Lmf の 4 回投与の有効性を halofantrine の 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）と比較する。

### 試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間比較試験である。

Halofantrine を対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群と halofantrine 群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

### 目標被験者数

目標組入れ被験者数：100 名（各群 50 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア（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。重症マラリアの徴候又は症状をする患者，高度の心機能障害（既往歴及び家族歴を含む），肝機能障害，腎機能障害を有する患者，試験開始前 28 日以内にメフロキン投与（ただし，予防投与は可とした）を受けた患者，30 日以内に他の治験薬投与を受けた患者はいずれも除外した。

**用量及び投与方法**

Arm/Lmf 群ではアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠（Arm/Lmf 錠）及び halofantrine プラセボ錠を用いた。Halofantrine 群では halofantrine 250 mg を含有する錠剤（halofantrine 錠）及び Arm/Lmf プラセボ錠を用いた。

Arm/Lmf 群の被験者には，初回に Arm/Lmf 錠 4 錠と halofantrine プラセボ錠 2 錠，初回投与後 8 時間に Arm/Lmf 錠 4 錠と halofantrine プラセボ錠 2 錠，12 時間に halofantrine プラセボ錠 2 錠，24 時間に Arm/Lmf 錠 4 錠，及び 48 時間に Arm/Lmf 錠 4 錠を投与した。さらに初回投与 7 日後に 6 時間間隔で halofantrine プラセボ錠 2 錠を 3 回投与した。

Halofantrine 群の被験者には，初回に halofantrine 錠 2 錠と Arm/Lmf プラセボ錠 4 錠，初回投与後 6 時間に halofantrine 錠 2 錠と Arm/Lmf プラセボ錠 4 錠を投与し，12 時間に halofantrine 錠 2 錠，24 時間に Arm/Lmf プラセボ錠 4 錠，及び 48 時間に Arm/Lmf プラセボ錠 4 錠を投与した。さらに初回投与 7 日後に 6 時間間隔で halofantrine 錠 2 錠を 3 回投与した。

治験薬は食間に投与（投与前後の少なくとも 2 時間は絶食）した。Arm/Lmf 群及び halofantrine 群とも初回投与後 1 時間以内に被験者が嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：8 日間

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 原虫消失時間
- 投与 28 日後の治癒率

**（2）副次評価項目**

- 発熱消失時間

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

**PK/PD**

- Arm/Lmf 群では Arm，Lmf，dihydroartemisinin（DHA）の，halofantrine 群では halofantrine 及び desbutylhalofantrine の血漿中濃度を測定し，母集団解析を用いて PK パラメータ（AUC，Cmax，Tmax）を算出した。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

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

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は，投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者，マラリア再燃による「効果不十分」で中止した被験者とし，他のマラリア治療を受けた被験者は評価可能集団から除いた。発熱消失時間の評価可能集団は，ベースラインの体温が 37.5℃ 超で，発熱消失時間が評価可能な被験者を対象とした。

**（2）主な解析手法**

原虫消失時間は ITT 集団を対象とし，投与群別に算出した。投与 28 日後の治癒率は ITT 集団及び評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。発熱消失時間は評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。

**試験成績**

**被験者の内訳**

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（A014 試験）**

| 投与群 | Arm/Lmf 群<br>n | halofantrine 群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| ランダム化 | 51 | 52 | 103 |
| 治験薬投与未完了 | 2 | 2 | 4 |
| 試験中止 | 11 | 10 | 21 |
| 中止理由 | | | |
| 効果不十分 | 7 | 0 | 7 |
| 追跡不能 | 2 | 3 | 5 |
| 服薬不順守/同意撤回 | 1 | 6 | 7 |

| 投与群 | Arm/Lmf 群<br>n | halofantrine 群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| 治験管理上の問題 | 1 | 0 | 1 |
| 有害事象 | 0 | 1 | 1 |

Source：Exhibit 6.1-1

## 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2　　解析対象集団（A014 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | halofantrine 群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| ITT 集団 | 51 | 52 | 103 |
| 評価可能集団（投与 28 日後の治癒率） | 45 | 41 | 86 |
| 評価可能集団（発熱消失時間） | 32 | 39 | 71 |
| 有害事象 [a)] | 51 | 52 | 103 |
| 臨床検査 [b)] | | | |
| Day 1 | 51 | 52 | 103 |
| Day 2 | 49 | 52 | 101 |
| Day 4 | 48 | 48 | 96 |
| Day 8 | 47 | 50 | 97 |
| Day 29 | 46 | 44 | 90 |
| 心電図（心臓専門医による QTc 評価） [b)] | | | |
| 0 時間 | 50 | 50 | 100 |
| 8 時間 | 48 | 49 | 97 |
| 18 時間 | 47 | 49 | 96 |
| 24 時間 | 47 | 48 | 95 |
| 52 時間 | 46 | 46 | 92 |
| 60 時間 | 47 | 48 | 95 |
| 7 日 | 45 | 48 | 93 |
| 8 日 | 41 | 41 | 82 |
| 28 日 | 46 | 40 | 86 |

Source：Exhibit 6.1-1

投与開始日を Day 1 とした。

a)　有害事象が評価された被験者数

b)　臨床検査又は心電図が各評価時点で評価された被験者数

## 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A014 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 51 | halofantrine 群<br>N = 52 | 合計<br>N = 103 |
|---|---|---|---|---|
| 男性 | n (%) | 37 (73) | 32 (62) | 69 (67) |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 35 | 35 | 35 |
| | 範囲 | 20～62 | 17～57 | 17～62 |
| 体重 (kg) [a)] | 中央値 | 70 | 70 | 70 |
| | 範囲 | 55～114 | 50～120 | 50～120 |
| 身長 (cm) [a)] | 中央値 | 172 | 171 | 171 |
| | 範囲 | 154～197 | 154～194 | 154～197 |
| ヘマトクリット (%) [b)] | 中央値 | 39.2 | 37.8 | 38 |
| | 範囲 | 29～51.7 | 25～51 | 25～51.7 |
| G6PD 欠損 [c)] | n (%) | 4 (14) | 5 (19) | 9 (16) |
| 脈拍数 (bpm) [d)] | 中央値 | 88 | 91 | 88 |
| | 範囲 | 64～120 | 62～121 | 62～121 |
| 拡張期血圧 (mmHg) [d)] | 中央値 | 70 | 70 | 70 |
| | 範囲 | 50～120 | 40～110 | 40～120 |
| 収縮期血圧 (mmHg) [d)] | 中央値 | 120 | 120 | 120 |
| | 範囲 | 90～160 | 90～160 | 90～160 |
| 肝腫大 | n (%) | 4 (7.8) | 2 (3.8) | 6 (5.8) |
| 脾腫 | n (%) | 5 (9.8) | 5 (9.6) | 10 (9.7) |

Source：Exhibit 7.1-1

G6PD：グルコース-6-リン酸脱水素酵素

a) 全体で 1 名の体重及び身長が欠測

b) 全体で 7 名のヘマトクリット値が欠測

c) 全体で 56 名の G6PD 検査結果が得られた。

d) 全体で 2 名の脈拍数（うち 1 名で血圧）が欠測

**Table 4-4 疾患特性（A014 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 51 | halofantrine 群<br>N = 52 | 合計<br>N = 103 |
|---|---|---|---|---|
| 体温 (°C) | 中央値 | 38.4 | 38.5 | 38.5 |
| | 平均値 | 38.4 | 38.4 | 38.4 |
| | 範囲 | 36.6～40.6 | 36.4～40.4 | 36.4～40.6 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | | |
| | ≤ 37.5°C | 19 (37.3) | 13 (25.0) | 32 (31.1) |
| | 37.5°C～39°C | 12 (23.5) | 21 (40.4) | 33 (32.0) |
| | ≥ 39°C | 20 (39.2) | 18 (34.6) | 38 (36.9) |
| 原虫数 (/μL) | 中央値 [a)] | 16530 | 11200 | 11200 |
| | 幾何平均値 [a)] | 8451 | 8351 | 8401 |
| | 範囲 [a)] | 14～425754 | 120～172000 | 14～425754 |

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 51 | halofantrine 群<br>N = 52 | 合計<br>N = 103 |
|---|---|---|---|---|
| 原虫数のカテゴリー | n (%) | | | |
| (/μL) | 未検出 | 0 (0.0) | 1 (1.9) | 1 (1.0) |
| | < 5000 | 14 (27.5) | 17 (32.7) | 31 (30.1) |
| | 5000～15000 | 11 (21.6) | 15 (28.8) | 26 (25.2) |
| | 15000～50000 | 19 (37.3) | 10 (19.2) | 29 (28.2) |
| | ≥ 50000 | 7 (13.7) | 9 (17.3) | 16 (15.5) |

Source：Exhibit 7.1-2

a) ベースラインに卵形マラリア原虫が検出されたが，熱帯熱マラリア原虫が検出されなかった 1 名は除外した。

## 有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

ITT 集団での原虫消失時間は halofantrine 群と比べ Arm/Lmf 群で短かった。ITT 集団の投与 28 日後の治癒率は Arm/Lmf 群と halofantrine 群で同程度であったが，評価可能集団の投与 28 日後の治癒率は Arm/Lmf 群と比べ halofantrine 群が高かった。評価可能集団での発熱消失時間は，halofantrine 群と比べ Arm/Lmf 群で短かった。

**Table 4-5　　有効性評価項目の結果の要約（A014 試験）**

| | | Arm/Lmf 群 | halofantrine 群 |
|---|---|---|---|
| 原虫消失時間（ITT 集団） | N | 51 | 52 |
| | 中央値 | 32 時間 | 48 時間 |
| 投与 28 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 51 | 52 |
| | % | 76.5 | 78.8 |
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 45 | 41 |
| | % | 82.2 | 100 |
| 発熱消失時間（評価可能集団） | N | 32 | 39 |
| | 中央値 | 24 時間 | 32 時間 |

Source：Exhibit 8.1-1，Exhibit 8.1-3，Exhibit 8.1-4，Exhibit 8.1-7，Errata list

N = 解析対象集団の被験者数

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

Arm/Lmf 群の Arm の総投与量［中央値（範囲），以下同様］は 4.6 mg/kg（1.1～5.8 mg/kg），Lmf の総投与量は 27.4 mg/kg（6.4～34.9 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-1）。Halofantrine 群の halofantrine の総投与量は 21.4 mg（12.5～30.0 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-2）。

Arm/Lmf 群及び halofantrine 群で初回治験薬投与後に嘔吐した被験者はいなかった。治験薬を嘔吐した被験者は，Halofantrine 群で 4 回目投与後に嘔吐した 1 名のみであった（CSR-Listing 5）。

**（2）有害事象**

治験薬投与開始後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 54.9%（28/51 名），halofantrine 群で 57.7%（30/52 名）であった。Arm/Lmf 群で発現率が高かった有害事象は，頭痛（Arm/Lmf 群 21.6%，halofantrine 群 7.7%，以下同順），悪心（11.8%，1.9%），筋肉痛（11.8%，1.9%）であった（CSR-Table 9.1-4）。

Arm/Lmf 群及び halofantrine 群とも死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は，Arm/Lmf 群の 4 名［寄生虫感染（2 名），貧血及び感染性肝炎（各 1 名）］，halofantrine 群の 2 名［呼吸障害，QT 延長（各 1 名）］に認められた。Arm/Lmf 群の貧血，寄生虫感染（1 名）及び halofantrine 群の QT 延長は治験薬との関連が否定されず，Arm/Lmf 群の寄生虫感染（1 名）と治験薬との関連は「unlikely」と判断された（CSR-Listing 27）。

その他，重篤な有害事象として報告されていないが，Arm/Lmf 群の 2 名に重篤なマラリア再発が認められた（CSR-Listing 27，9.3 項）。

**（3）臨床検査**

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

**（4）心電図**

初回投与後 8，18，24，52，60 時間，7，8，及び 28 日の QTc 間隔のベースラインからの変化率（中央値）は，Arm/Lmf 群で 0.1%～3.5%であり，halofantrine 群で 2.3%～8.6%であった（CSR-Table 9.5-3）。

Arm/Lmf 群で臨床的に重要な QTc 間隔の延長は認められなかった。Halofantrine 群では QTc 間隔の延長が認められ，心臓専門医による評価でも同様の結果であった。

**PK/PD の結果**

薬物動態の解析は，56 名（Arm/Lmf 群 24 名及び halofantrine 群 32 名）を対象とした。

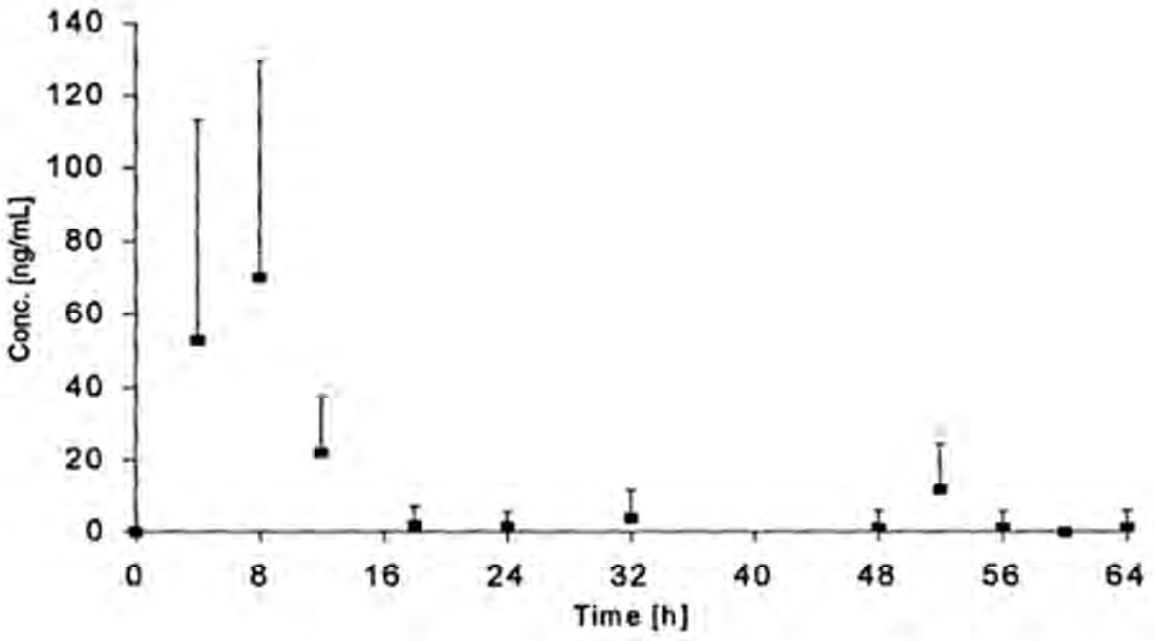
**PK**

Arm/Lmf 投与時の Arm，Lmf，及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 4-1，halofantrine 投与時の halofantrine 及び desbutylhalofantrine の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 4-2に示す。

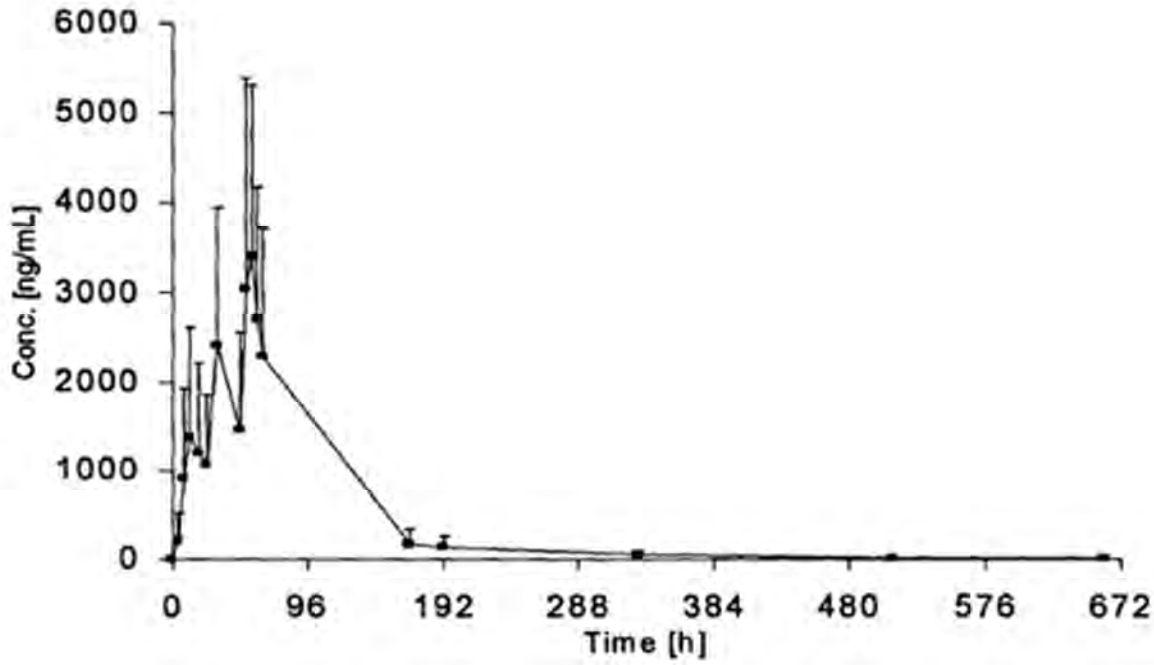
Arm/Lmf 投与時の Arm の平均血漿中濃度は，初回投与後 8 時間が最も高かった。Arm 及び DHA は血漿中から速やかに消失し，2～4 回目の投与 6～8 時間後の血漿中濃度は非常に低値であるか又は検出されなかった。

**Figure 4-1　　Arm/Lmf 投与時の Arm，Lmf，及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移（A014 試験）**

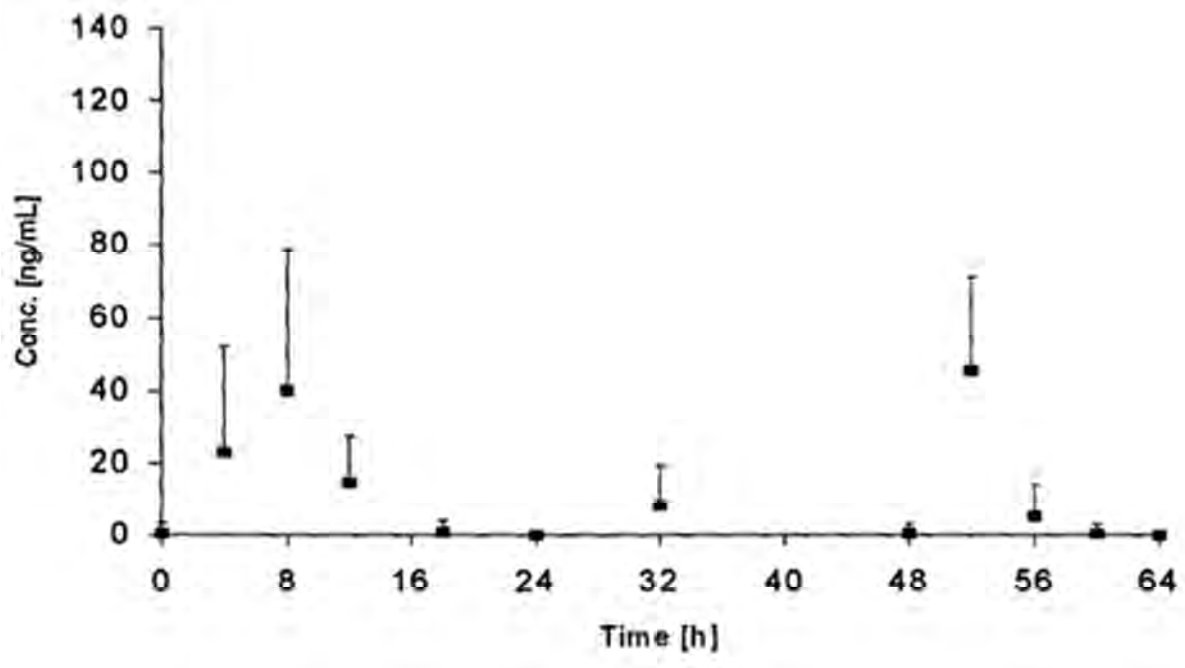
**Arm（N = 24）**




**Lmf（N = 24）**



**DHA（N = 23）**

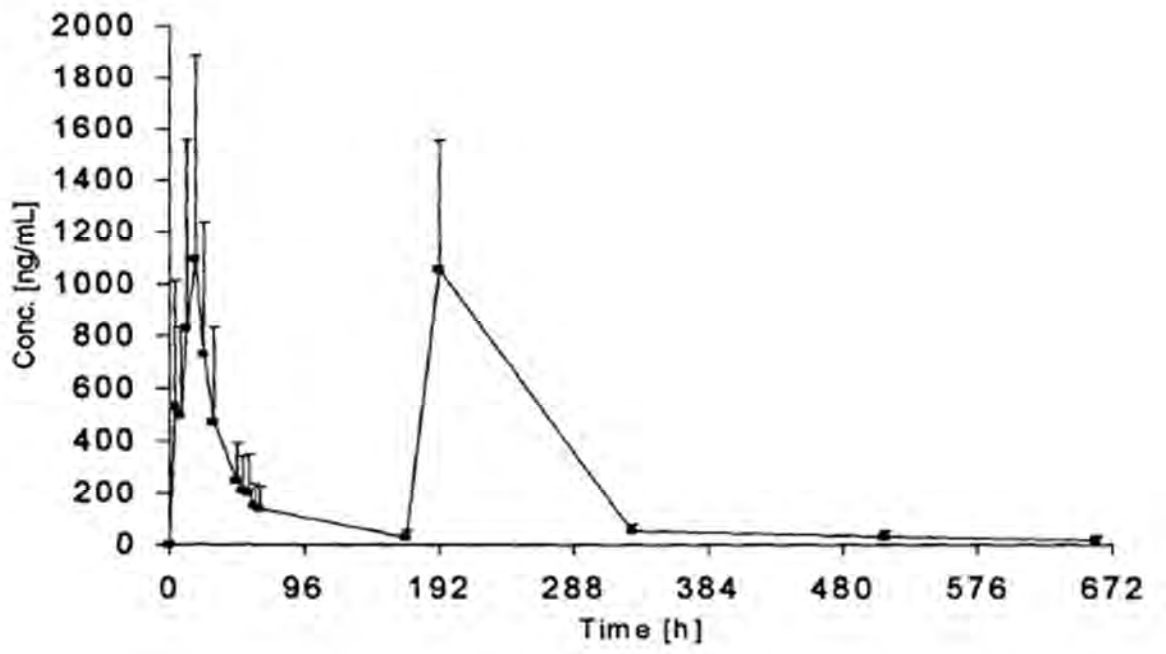



Source：Module VII-Exhibit 4.2-1，Exhibit 4.2-3，Exhibit 4.2-5

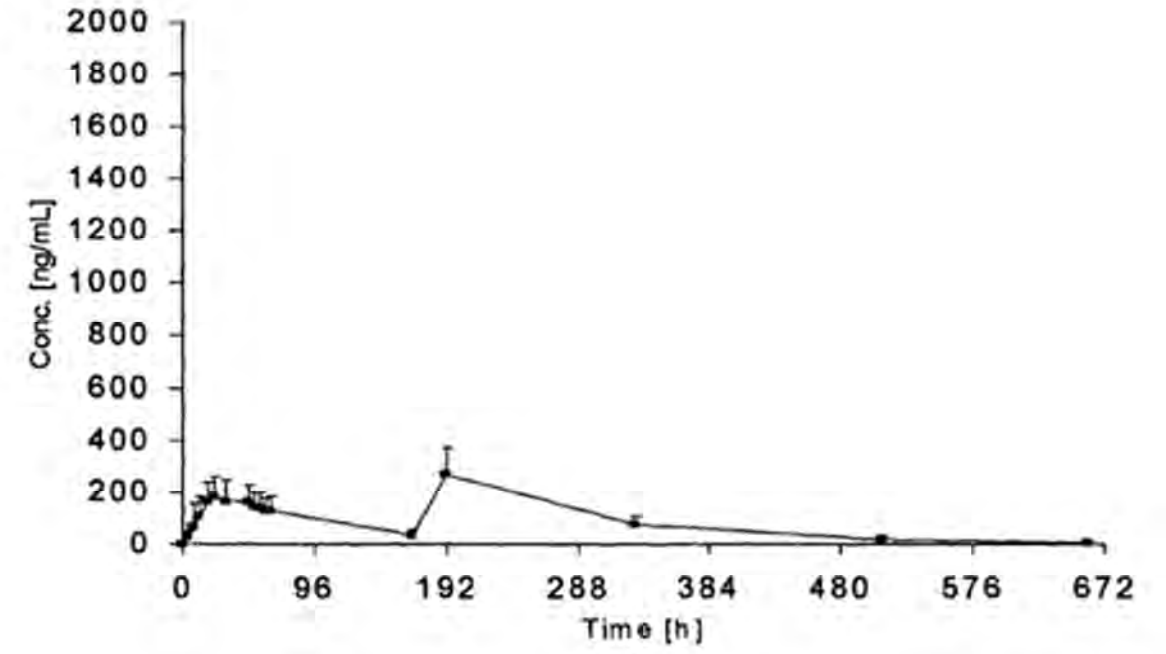
平均値 ± 標準偏差

**Figure 4-2　Halofantrine 投与時の halofantrine 及び desbutylhalofantrine の平均血漿中濃度-時間推移（A014 試験）**

**Halofantrine（N = 32）**




**Desbutylhalofantrine（N = 32）**




Source：Module VII-Exhibit 4.2-7，Exhibit 4.2-9
平均値 ± 標準偏差

Arm/Lmf 投与時の Lmf，halofantrine 投与時の halofantrine 及び desbutylhalofantrine の PK パラメータをTable 4-6及びTable 4-7に示す。Arm 及び DHA の PK パラメータは測定可能な検体数が少なく，算出できなかった。

**Table 4-6　　Lmf の PK パラメータ（A014 試験）**

| 初回投与後時間 (h) | | 0 | 8 | 24 | 48 |
|---|---|---|---|---|---|
| Cmax (ng/mL) | 平均値 ± 標準偏差 | 1076 ± 1000 | 1670 ± 1238 | 2458 ± 1507 | 3730 ± 2408 |
| Tmax (h) | 中央値 (範囲) | 8 (4～8) | 4 (4～16) | 8 (8～24) | 8 (4～16) |
| AUC0-64h (ng· h/mL) | 平均値 ± 標準偏差 | | 109077 ± 60382 | | |

Source：Module VII-Exhibit 4.2-11
N = 24

**Table 4-7　　Halofantrine の PK パラメータ（A014 試験）**

| | | halofantrine | | Desbutylhalofantrine | |
|---|---|---|---|---|---|
| 初回投与後時間 (h) | | 12 | 180 | 12 | 180 |
| Cmax (ng/mL) | 平均値 ± 標準偏差 | 1116 ± 804 | NA | 201 ± 80 | NA |
| Tmax (h) | 中央値 (範囲) | 6 (6～12) | NA | 12 (6～52) | NA |
| AUC0-64h (ng· h/mL) | 平均値 ± 標準偏差 | 30054 ± 17863 | | 8568 ± 3331 | |

Source：Module VII-Exhibit 4.2-12
NA= 該当なし
N = 32

### PD

Arm/Lmf 投与と QTc 間隔延長との関連は認められなかった。Halofantrine の血漿中濃度が最も高かった時点で QTc 間隔延長が認められ，halofantrine 投与と QTc 間隔延長との関連が示唆された（CSR-Module VII-4.3 項）。

## 4.1.17 A023 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-17-A023 試験

**試験の標題**

A randomised, parallel group, comparative trial of an oral anti-malarial drug combination, CGP 56697, and one of its components, benflumetol (2 formulations), given to patients with *Plasmodium falciparum* infection; a combined pharmacokinetic and efficacy trial in China

**治験依頼者**

ノバルティス社

**治験責任医師**

Xiu-Qing J

**治験実施医療機関**

Institute of Microbiology and Epidemiology，Academy of Military Medical Sciences，計 1 医療機関（中国）

**試験期間**

1996 年 6 月 21 日（最初の被験者の登録日）～1996 年 11 月 5 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 II 相

**目的**

- アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）での有効性及び Lmf 単剤投与での有効性に関するデータを収集する。
- Lmf の異なる 2 つの剤型［錠剤（配合剤に含有する Lmf と同一成分である Lmf 粉末を用いた錠剤）又はカプセル（リノール酸を溶媒とした液剤を含有するカプセル）］での有効性を比較する。
- Arm/Lmf 錠（市販予定製剤）の臨床データを収集する。

**試験方法**

本試験は，単施設，ランダム化，二重盲検並行群間比較試験である。錠剤を用いた Arm/Lmf 群と Lmf 錠群のみ盲検化した。

Lmf 錠及び Lmf カプセルを対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群，Lmf 錠群又は Lmf カプセル群に 1：1：1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：150 名（各群 50 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア（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 以上の患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者は除外した。

**用量及び投与方法**

適格被験者をブロックランダム化し，3 群に割り付けた。ブロックサイズは 6 名とした。

1 錠あたりアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する Arm/Lmf 錠，1 錠あたりルメファトリン 120 mg を含有する Lmf 錠，1 カプセルあたりルメファトリン 100 mg を含有する Lmf カプセルを用いた。

Arm/Lmf 群の被験者には Arm/Lmf 錠を，Lmf 錠群の被験者には Lmf 錠を，それぞれ初回，初回投与後 8，24，48 時間の計 4 回，1 回につき 4 錠投与した。Lmf カプセル群の被験者には，Lmf カプセルを初回に 8 カプセル投与し，初回投与後 24，48 及び 72 時間にそれぞれ 4 カプセル投与した。

治験薬は，可能な限り食間に投与した。初回投与後 1 時間以内に嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：2 日間（Arm/Lmf 群，Lmf 錠群），3 日間（Lmf カプセル群）

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 原虫消失時間
- 投与 28 日後の治癒率

**（2）副次評価項目**

- 発熱消失時間

**安全性**

- 有害事象

- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

**PK**

薬物動態の解析対象の被験者に各製剤を経口投与後，Arm，dihydroartemisinin（DHA），及びLmfの血漿中濃度を測定し，以下のPKパラメータを算出した。

AUC0-360 h，Tmax，Cmax，T1/2（Lmfのみ）

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

Intention-to-treat（ITT）集団は治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。安全性の評価及び有効性の評価は，ITT集団を対象とした。

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は，投与 29 日後までの原虫数が記録されている被験者で，効果不十分により中止した被験者も対象とした。原虫消失時間の評価可能集団は ITT 集団を対象とした。発熱消失時間の評価対象集団はベースラインの体温が 37.5℃ 超の被験者を対象とした。

**（2）有効性**

投与 28 日後の治癒率は，治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し，かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者の割合とした。原虫消失時間は，治験薬投与開始後，血液塗抹標本で無性原虫の陰性が確認され，その後 48 時間以上陰性が継続していた場合，最初に無性原虫の陰性が確認された時間とした。発熱消失時間は，治験薬投与開始後，体温が 37.5℃ 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，最初に体温 37.5℃ 未満が確認された時間とした。

原虫消失時間は，ITT 集団を対象とし，Wilcoxon 検定（Kaplan-Meier 法）を用いて投与群間で比較した。発熱消失時間は，評価可能集団を対象とし，Wilcoxon 検定（Kaplan-Meier 法）を用いて投与群間で比較した。投与 28 日後の治癒率は，評価可能集団を対象として治癒した被験者の割合を算出し，Pearson-Clopperの正確な信頼限界を用いて95%信頼区間を算出した。

**（3）安全性**

有害事象の標準化に際し，世界保健機関（WHO）の辞書に基づいて作成された辞書のInternational Medical Nomenclature（IMN）及びCoding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）を使用した。また，有害事象の日本訳には ICH 国際医薬用語集の日本語版（MedDRA/J）Version 18.0 を用いた。有害事象は，治験薬投与後に新たに発現又は悪化した事象を対象として，COSTARTの body system別及びIMNの基本語（PT）別に集計した。重篤な有害事象は，死に至るもの又は生命を脅かすもの，治療のための入院又は入院期間の延長が必要とな

るもの，永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの，先天異常又は先天的欠損症を来すもの，その他医学的に重要なもの，悪性腫瘍，過量投与を対象として集計した。

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

心電図は，心電図パラメータの記述統計量を算出した。また，心電図異常の発現率を要約した。

### （4）PK

薬物動態の解析対象の被験者に各製剤を経口投与後，Arm，DHA，及び Lmf の PK パラメータを要約した。なお，要約の際，定量下限未満の値は 0 として扱った。

対数変換した Lmf の AUC について，一般化線形モデルを用いて解析した。年齢，体重，及び身長を共変量とし，投与群を効果として考慮した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（A023 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | Lmf 錠群<br>n | Lmf カプセル群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|---|
| ランダム化 | 52 | 51 | 50 | 153 |
| 治験薬投与未完了 | 1 | 1 | 1 | 3 |
| 投与中止 | 1 | 2 | 1 | 4 |
| 中止理由 | | | | |
| 服薬遵守不良 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 同意撤回 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 0 | 1 | 0 | 1 |

Source：Exhibit 6.1-1

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2　　解析対象集団（A023 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | Lmf 錠群<br>n | Lmf カプセル群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|---|
| ITT 集団 | 52 | 51 | 50 | 153 |
| 評価可能集団（投与 28 日後の治癒率） | 51 | 49 | 49 | 149 |
| 評価可能集団（発熱消失時間） | 24 | 31 | 35 | 90 |
| 有害事象 [a)] | 52 | 51 | 50 | 153 |
| 臨床検査 [b)] | | | | |
| Day 1 | 52 | 51 | 50 | 153 |
| Day 2 | 52 | 50 | 49 | 152 |

| | Arm/Lmf 群<br>n | Lmf 錠群<br>n | Lmf カプセル群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|---|
| Day 4 | 51 | 50 | 49 | 150 |
| Day 8 | 51 | 50 | 49 | 150 |
| Day 29 | 51 | 50 | 49 | 150 |
| 心電図 [b)] | 52 | 51 | 50 | 153 |
| 薬物動態 [c)] | 12 | 12 | 12 | 36 |

Source：Exhibit 6.1-1

投与開始日を Day 1 とした。

a) 有害事象が評価された被験者数

b) 臨床検査又は心電図が各評価時点で評価された被験者数

c) 薬物動態を評価した被験者数

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A023 試験，すべての被験者）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 52 | Lmf 錠群<br>N = 51 | Lmf カプセル群<br>N = 50 | 合計<br>N = 153 |
|---|---|---|---|---|---|
| 男性 | n (%) | 45 (87) | 41 (80) | 39 (78) | 125 (82) |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 24 | 22 | 19 | 22 |
| | 範囲 | 13～56 | 13～65 | 12～47 | 12～65 |
| 体重 (kg) | 中央値 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 範囲 | 34～65 | 35～70 | 35～61 | 34～70 |
| ヘマトクリット (%) | 中央値 | 38.8 | 40 | 37.6 | 39 |
| | 範囲 | 22.1～51 | 21.1～54.8 | 22～52 | 21.1～54.8 |
| ヘマトクリット＜25% | n (%) | 1 (2) | 1 (2) | 1 (2) | 3 (2) |
| 身長 (cm) | 中央値 | 161 | 162 | 162 | 162 |
| | 範囲 | 136～173 | 143～173 | 143～173 | 136～173 |
| 脈拍数 (bpm) | 中央値 | 89.5 | 96 | 91 | 92 |
| | 範囲 | 51～155 | 66～150 | 66～140 | 51～155 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 中央値 | 65 | 65 | 60 | 65 |
| | 範囲 | 50～90 | 45～97 | 50～90 | 45～97 |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 中央値 | 110 | 110 | 105 | 105 |
| | 範囲 | 90～135 | 90～140 | 80～180 | 80～180 |
| マラリア感染歴あり | n (%) | 1 (2) | 3 (6) | 3 (6) | 7 (5) |
| 肝腫大 | n (%) | 3 (6) | 1 (2) | 0 (0) | 4 (3) |
| 脾腫 | n (%) | 3 (6) | 4 (8) | 2 (4) | 9 (6) |

Source：Exhibit 7.1-1

**Table 4-4　　疾患特性（A023 試験，すべての被験者）**

| | | Arm/Lmf 群 N = 52 | Lmf 錠群 N = 51 | Lmf カプセル群 N = 50 | 合計 N = 153 |
|---|---|---|---|---|---|
| 体温 (ºC) | 中央値 | 37.45 | 37.9 | 38 | 37.8 |
| | 平均値 | 37.7 | 38.1 | 38.2 | 38.0 |
| | 範囲 | 36.2～40.8 | 36～40.1 | 36～40.8 | 36～40.8 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | | | |
| | ≤ 37.5ºC | 28 (54) | 20 (39) | 15 (30) | 63 (41) |
| | 37.5ºC～39ºC | 18 (35) | 17 (33) | 22 (44) | 57 (37) |
| | ≥ 39ºC | 6 (12) | 14 (27) | 13 (26) | 33 (22) |
| 原虫数 (/μL) | 中央値 | 11778 | 25508 | 23781 | 21068 |
| | 幾何平均値 | 12885 | 18695 | 16589 | 15843 |
| | 範囲 | 1288～95374 | 1026～148626 | 1103～127281 | 1026～148626 |
| 原虫数のカテゴリー | n (%) | | | | |
| (/μL) | < 5000 | 13 (25) | 10 (20) | 9 (18) | 32 (21) |
| | 5000～15000 | 15 (29) | 6 (12) | 9 (18) | 30 (20) |
| | 15000～50000 | 19 (37) | 24 (47) | 26 (52) | 69 (45) |
| | ≥ 50000 | 5 (10) | 11 (22) | 6 (12) | 22 (14) |

Source：Exhibit 7.1-2

**有効性の結果**

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

ITT 集団の原虫消失時間の中央値は，Lmf 錠群及び Lmf カプセル群と比べ Arm/Lmf 群で短く，有意差が認められた（いずれも $p < 0.001$，Wilcoxon 検定）。

評価可能集団の投与 28 日後の治癒率（95%信頼区間）は，Arm/Lmf 群が 98%（89.6%～100%），Lmf 錠群で 91.8%（80.4%～97.7%），及び Lmf カプセル群で 95.9%（86%～99.5%）であり，投与群間で大きな違いはなかった（CSR-Exhibit 8.1-4）。

評価可能集団での発熱消失時間（中央値）は，Lmf 錠群及び Lmf カプセル群と比べ Arm/Lmf 群で短く，Arm/Lmf 群と Lmf 錠群の比較で有意差が認められた（$p = 0.0297$，Wilcoxon 検定）が，Arm/Lmf 群と Lmf カプセル群の比較で有意差は認められなかった（$p = 0.0992$，Wilcoxon 検定）。

**Table 4-5　　有効性評価項目の結果の要約（A023 試験）**

| | | Arm/Lmf 群 | Lmf 錠群 | Lmf カプセル群 |
|---|---|---|---|---|
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団） | N | 51 | 49 | 49 |
| | % | 98.0 | 91.8 | 95.9 |
| 原虫消失時間（ITT 集団） | N | 52 | 51 | 50 |
| | 中央値 | 30 時間 | 48 時間 | 54 時間 |
| 発熱消失時間（評価可能集団） | N | 24 | 31 | 35 |
| | 中央値 | 21 時間 | 36 時間 | 36 時間 |

Source： Exhibit 8.1-1，Exhibit 8.1-4，Exhibit 8.1-5
N = 解析対象集団の被験者数

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

Arm/Lmf 群の Arm の総投与量［中央値（範囲），以下同様］は 6.4 mg/kg（5～9.4 mg/kg），Lmf の総投与量は 38.4 mg/kg（30～56.5 mg/kg）であった。Lmf 錠群の Lmf の総投与量は 38.4 mg/kg（27.4～54.9 mg/kg），Lmf カプセル群では，40 mg/kg（32.8～57.1 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-1）。投与後に嘔吐した被験者はいなかった（CSR-Listing 6，Listing 7）。

### （2）有害事象

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は 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）であった（CSR-Table 9.1-3）。

本試験で死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

### （3）臨床検査

検査値の異常が認められたが，マラリア患者に特徴的な結果であった。

### （4）心電図

心電図検査の結果から，治験薬投与による QTc 間隔への影響は認められなかった。

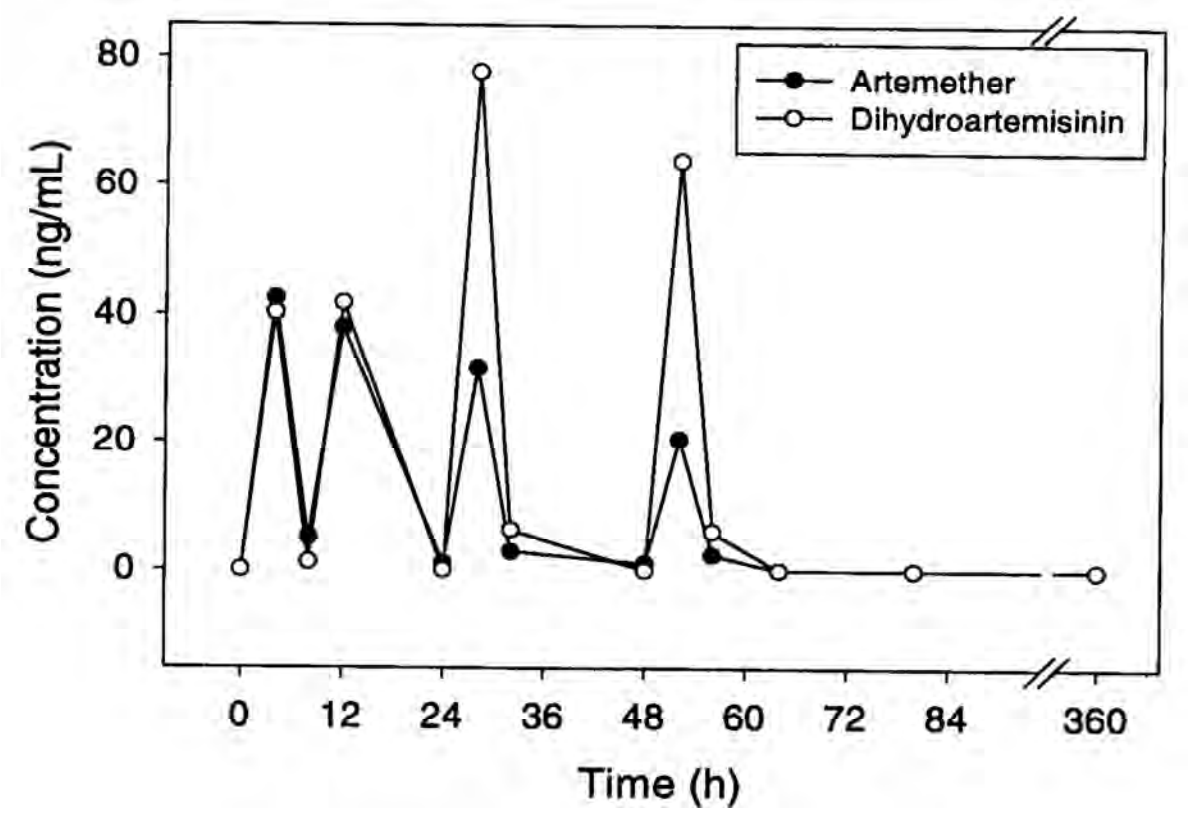
治験薬投与 2 日後，4 日後，及び 8 日後は QTc 間隔の延長が認められたが，臨床的に重要な異常ではなかった。治験薬投与 29 日後にはベースラインの値に回復した（CSR-Table 9.5-3，Table 9.5-4）。

## PK

Arm/Lmf 投与時の Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 4-1に，Arm/Lmf，Lmf 錠及び Lmf カプセル投与時の Lmf の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 4-2に，PK パラメータの要約をTable 4-6に示す。

Arm/Lmf 群と Lmf 錠群で，Lmf の曝露量は類似していた。投与期間 4 日（総投与量 2000 mg）の Lmf カプセル群の曝露量と，投与期間 3 日（総投与量 1920 mg）の Arm/Lmf 群を比較したとき，Lmf カプセル群の曝露量は，Arm/Lmf 群と比べて約 1.8 倍であった。

**Figure 4-1　Arm/Lmf 投与時の Arm 及び DHA の平均血漿中濃度-時間推移（A023 試験）**

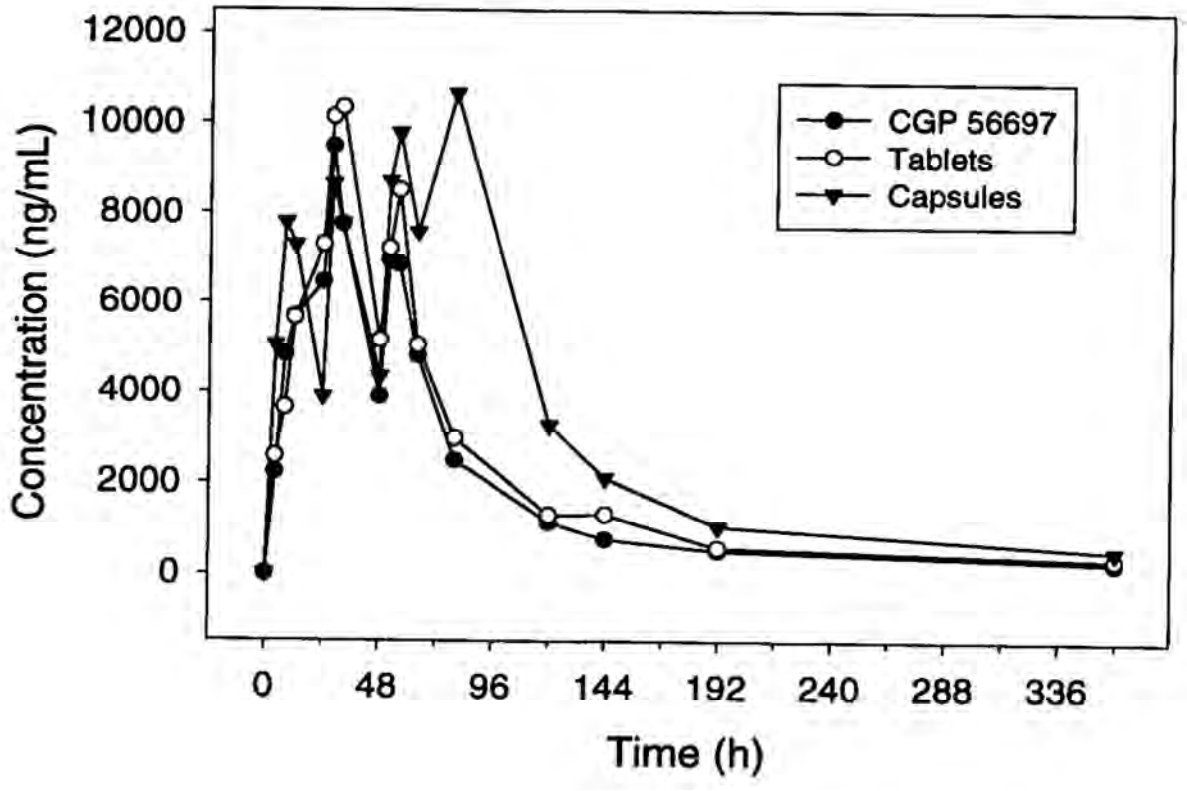



Source：Module VII-Figure 4

Arm/Lmf群（N = 12）

●：Arm, ○：DHA

**Figure 4-2　　Arm/Lmf，Lmf 錠，及び Lmf カプセル投与時の Lmf の平均血漿中濃度-時間推移（A023 試験）**




Source：Module VII-Figure 3
●：Arm/Lmf 群（N = 12），○：Lmf 錠群（N = 12），▼：Lmf カプセル群（N = 12）

**Table 4-6　　PK パラメータ（A023 試験）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 12 | Lmf 錠群<br>N = 12 | Lmf カプセル群<br>N = 12 |
|---|---|---|---|---|
| Arm | | | | |
| Cmax (µg/mL) | 平均値 (標準偏差) | 58.5 (30.8) | NA | NA |
| Tmax (h) | 中央値 | 4 | NA | NA |
| AUC (µg·h/mL) | 平均値 (標準偏差) | 767 (671) | NA | NA |
| DHA | | | | |
| Cmax (µg/mL) | 平均値 (標準偏差) | 96.7 (49.9) | NA | NA |
| Tmax (h) | 中央値 | 28 | NA | NA |
| AUC (µg·h/mL) | 平均値 (標準偏差) | 1160 (553) | NA | NA |
| Lmf | | | | |
| Cmax (µg/mL) | 平均値 (標準偏差) | 10.9 (4.4) | 11.9 (5.5) | 13.5 (4.9) |
| Tmax (h) | 中央値 | 28 | 30 | 56 |
| AUC (µg·h/mL) | 平均値 (標準偏差) | 620 (356) | 729 (297) | 1120 (609) |
| T1/2 (h) | 中央値 | 144 | 142 | 111 |

Source：Module VII-Table 1
NA：該当せず

## 4.2 非対照試験

### 4.2.1 A2401 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-A2401 試験

**試験の標題**

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

**治験依頼者**

ノバルティス社

**治験責任医師**

Hatz C，他

**治験実施医療機関**

Swiss Tropical Institute，他，計 16 医療機関（スイス，コロンビア，ドイツ，フランス，イタリア，オランダ）

**試験期間**

2001 年 5 月 21 日（最初の被験者の登録日）～2005 年 8 月 11 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 IV 相

**目的**

**主要目的**

合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）と診断された 熱帯熱マラリアに対する免疫を持たない non-immune 患者を対象に，投与 28 日後の治癒率を指標としてアルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の有効性を評価する。

**副次目的**

- 合併症のない急性熱帯熱マラリア（又は熱帯熱マラリアを含む混合感染）と診断された non-immune 患者を対象に，Arm/Lmf の安全性及び忍容性を評価する。
- 心電図の連続測定及び QTc 間隔の変化に関する心電図の解析により心臓に対する Arm/Lmf の安全性をモニタリングする。

- 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収集する。
- Lmf 濃度と，体重，QTc 間隔，及び薬力学とのそれぞれの関係を検討する。
- ガメトサイト消失時間，原虫消失時間，及び発熱消失時間を指標として Arm/Lmf の薬力学を評価する。

**試験方法**

本試験は，多施設共同，非盲検，非対照試験である。
投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：152 名（コア試験 140 名，PK サブ試験 12 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

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を含む混合感染）と診断された，18 歳以上の non-immune 患者を対象とした。抗マラリア薬の予防投与の経験がある患者は，マラリアの明らかな進行が認められた場合に限り，組入れ可能とした。なお，non-immune 患者は，生後 5 年間又は過去 5 年間にマラリア流行地域に居住せず，過去 5 年間に急性熱帯熱マラリアと診断されたことのない患者と定義した。

以下のいずれかに該当する患者は除外した。

- 重症マラリアが示唆される徴候又は症状を有する患者
- アルテメテル又はルメファントリンに対する過敏症の既往を有する患者
- 過去 7 日以内に artemisinin 誘導体を使用した患者
- マラリアに対する他の治療や予防投与を併用している患者
- 溶血作用を示す可能性のある薬剤を使用している患者
- CYP3A4 又は CYP2D6 により代謝される薬剤を使用している患者
- 高度の心臓障害を有する患者
- スクリーニング来院前 4 週間以内にハロファントリン又は心機能に影響を及ぼす薬剤を投与された患者，QT 間隔を延長する他の薬剤を使用している患者
- 脾臓摘出術を受けた患者
- 臨床的に重要な臨床検査値異常を有する患者（マラリアによる臨床検査値異常は除く）
- 妊婦，授乳婦又は適切な避妊法を実施していない妊娠可能な女性

**用量及び投与方法**

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

初回及び初回投与後 8，24，36，48 及び 60 時間の計 6 回，それぞれ 4 錠を投与した。治験薬は，可能な限り脂肪分の高い食品又は飲料とともに投与した。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。再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能とした。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：3 日間

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 投与 28 日後の治癒率

**（2）副次評価項目**

- 投与 7 日後の治癒率
- 発熱消失時間
- 原虫消失時間

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

**PK**

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

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

投与集団及び安全性解析対象集団は，同意取得した被験者で治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。Intention-to-treat（ITT）集団は，急性熱帯熱マラリア感染が確認された投与集団の被験者とした。治験実施計画書に適合した対象（PP）集団は，試験を完了，又は効果不十分で中止した被験者，かつ重大な治験実施計画書からの逸脱がない ITT 集団の被験者とした。

有効性の評価は，有効性と安全性を評価したコア試験の集団と，コア試験の集団に PK を評価した PK サブ試験の被験者を加えた集団の両方を対象とした。安全性の評価は，コア試験の集団

に PK サブ試験の被験者を加えた集団を対象とした。PK の評価は，PK サブ試験の被験者の集団を対象とした。

**（2）有効性**

投与 7 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 7 日後までに再燃がなかった被験者の割合とし，投与 28 日後の治癒率は，治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し，かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者の割合とした。

評価時に顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫の感染が認められた場合，ベースラインと再感染時の血液検体を PCR 法により比較し，新規感染か再燃かを判別した。投与 28 日後の治癒率は，新規感染を「治癒（有効）」，再燃を「無効」として取り扱った結果（PCR corrected），及び顕微鏡で熱帯熱マラリア原虫が認められた被験者をすべて「無効」として取り扱った結果（Non-PCR corrected）の両方を算出した。

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

投与 28 日後の治癒率（PCR corrected 及び Non-PCR corrected）は，ITT 集団で主要解析を実施し，PP 集団で補助的解析を実施した。ITT 集団での解析は，中止理由にかかわらず投与中止した被験者をすべて無効と取り扱い，原虫消失後の原虫数のデータが得られていない被験者及びレスキュー薬として抗マラリア薬の投与を受けた被験者も，無効と取り扱った。Pearson-Clopper 法を用いて 95%信頼区間を算出した。投与 7 日後の治癒率は，ITT 集団及び PP 集団を対象とし，Pearson-Clopper 法を用いて 95%信頼区間を算出した。原虫消失時間及び発熱消失時間は，ITT 集団及び PP 集団を対象とし，Kaplan-Meier 法を用いて平均値，中央値，25 パーセントタイル，及び 75 パーセントタイルの 95%信頼区間を算出した。

**（3）安全性**

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の集計時の最新の Version を使用した。また，有害事象の日本語訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/J）Version 18.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。

有害事象は，治験薬投与後に新たに発現又は悪化した事象を対象として，MedDRA の器官別大分類（SOC）別及び PT 別に集計した。重篤な有害事象は，死に至るもの，生命を脅かすもの，治療のための入院又は入院期間の延長が必要なもの，悪性腫瘍を対象として集計した。

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

### （4）PK

- Arm/Lmf 投与時の Lmf 及び desbutyl-Lmf の平均血漿中濃度を測定時点別に算出した。
- Arm/Lmf 投与時の Lmf 及び desbutyl-Lmf の PK パラメータを算出した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。コア試験で 150 名，PK サブ試験で 15 名の合計 165 名の被験者に治験薬が投与された。治験薬が投与された 165 名のうち，154 名（93.3%）の被験者が 6 回投与を完了し，135 名（81.8%）の被験者が試験を完了した。最も多かった中止理由は，追跡不能であり，次いで治験実施計画書からの逸脱であった。

**Table 4-1　　被験者の内訳（A2401 試験，投与集団）**

| | Arm/Lmf 群<br>コア試験<br><br>N = 150<br>n (%) | Arm/Lmf 群<br>コア試験と<br>PK サブ試験の合計<br>N = 165<br>n (%) |
|---|---|---|
| 投与集団 | 150 (100.0) | 165 (100.0) |
| 治験実施計画書の改訂（Amendment 3）[a]前 | 80 (53.3) | 80 (48.5) |
| 治験実施計画書の改訂（Amendment 3）[a]後 | 70 (46.7) | 85 (51.5) |
| 投与期間完了 [b] | 139 (92.7) | 154 (93.3) |
| 試験期間完了 | 121 (80.7) | 135 (81.8) |
| 試験中止 | 29 (19.3) | 30 (18.2) |
| 中止理由 | | |
| 追跡不能 | 16 (10.7) | 17 (10.3) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 6 (4.0) | 6 (3.6) |
| 効果不十分 | 2 (1.3) | 2 (1.2) |
| 同意撤回 | 2 (1.3) | 2 (1.2) |
| 有害事象 | 1 (0.7) | 1 (0.6) |
| 臨床検査以外の検査値の異常 | 1 (0.7) | 1 (0.6) |
| 治験薬の投与継続不要 | 1 (0.7) | 1 (0.6) |

Source：Addendum Table 2-1

a) 治験実施計画書を改訂（Amendment 3，2003 年 8 月 20 日）し，選択基準及び除外基準等を変更した。

b) 6 回目投与前に中止しなかった場合，投与期間完了とした。

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。コア試験と PK サブ試験の合計で，治験薬を 1 回以上投与した 165 名を，投与集団及び安全性解析対象集団とした。治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者は除外し，126 名（76.4%）の被験者を PP 集団とした。主な治験実施計画書からの逸脱は，原虫消失後の原虫数のデータ不十分であった。

**Table 4-2　　解析対象集団（A2401 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>コア試験<br><br>N = 150<br>n (%) | Arm/Lmf 群<br>コア試験と<br>PK サブ試験の合計<br>N = 165<br>n (%) |
|---|---|---|
| 投与集団 | 150 (100.0) | 165 (100.0) |
| ITT 集団 | 147 (98.0) | 162 (98.2) |
| PP 集団 | 115 (76.7) | 126 (76.4) |
| 安全性解析対象集団 | 150 (100.0) | 165 (100.0) |

Source：Addendum Table 2-2

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

コア試験と PK サブ試験の合計（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 であり，性別では男性（68.5%，113/165 名）が多かった。人種では Caucasian 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。また，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（CSR-Addendum Appendix 7.1 Listing 1-4）。

本試験の無性原虫数の測定方法は，「赤血球 1000 個中の感染赤血球数」が用いられた。一部の被験者では，異なる単位（無性原虫数/μL）で無性原虫数を測定した。異なる単位（無性原虫数/μL）で測定された被験者（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，体温の中央値（範囲）は 38.0°C（35.1°C～40.7°C）であった（CSR-Addendum Post-text table 7.4-4）。

**Table 4-3　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A2401 試験，投与集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>コア試験<br><br>N = 150 | Arm/Lmf 群<br>コア試験と<br>PK サブ試験の合計<br>N = 165 |
|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | 平均値 (標準偏差) | 38.2 (12.25) | 37.7 (12.44) |
| | 中央値 (範囲) | 39.5 (17～66) | 37.0 (17～66) |
| 性別 | n (%) | | |
| | 男性 | 101 (67.3) | 113 (68.5) |
| | 女性 | 49 (32.7) | 52 (31.5) |
| 人種 | n (%) | | |
| | Caucasian | 80 (53.3) | 80 (48.5) |
| | Black | 40 (26.7) | 40 (24.2) |
| | Oriental | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | Other | 30 (20.0) | 45 (27.3) |

| | | Arm/Lmf群<br>コア試験<br><br>N = 150 | Arm/Lmf群<br>コア試験と<br>PKサブ試験の合計<br>N = 165 |
|---|---|---|---|
| 体重 (kg) [a)] | 平均値 (標準偏差) | 73.1 (14.01) | 72.9 (13.72) |
| | 中央値 (範囲) | 73.0 (41～119) | 73.0 (41～119) |
| 体重のカテゴリー | n (%) | | |
| | 65 kg 以下 | 50 (33.3) | 55 (33.3) |
| | 65 kg 超 | 97 (64.7) | 107 (64.8) |
| | 欠測 | 3 (2.0) | 3 (1.8) |

Source：Addendum Table 2-3

a）コア試験の 3 名の体重は欠測であった。

## Table 4-4 疾患特性（A2401 試験，投与集団）

| 項目 | | Arm/Lmf群<br>コア試験<br><br>N = 150 | Arm/Lmf群<br>コア試験と<br>PKサブ試験の<br>合計<br>N = 165 |
|---|---|---|---|
| 原虫の種類，n (%) | 熱帯熱マラリア | 147 (98.0) | 162 (98.2) |
| | 熱帯熱マラリア（ガメトサイト） | 18 (12.0) | 19 (11.5) |
| | その他の原虫種 | 8 (5.3) | 8 (4.8) |
| | 三日熱マラリア | 2 (1.3) | 2 (1.2) |
| | 四日熱マラリア | 6 (4.0) | 6 (3.6) |
| 原虫数 (赤血球 1000 個あたり) | 平均値 (標準偏差) | 6.2 (9.45) | 6.2 (9.45) |
| | 中央値 (範囲) | 2.4 (0～70) | 2.4 (0～70) |
| 原虫数のカテゴリー | n (%) | | |
| (赤血球 1000 個あたり) | 未検出 | 3 (2.0) | 3 (1.8) |
| | < 1.0 | 28 (18.7) | 28 (17.0) |
| | 1.0 ～< 5.0 | 36 (24.0) | 36 (21.8) |
| | 5.0 ～< 15.0 | 33 (22.0) | 33 (20.0) |
| | 15.0 ～< 50.0 | 13 (8.7) | 13 (7.9) |
| | ≥ 50.0 | 1 ( 0.7) | 1 (0.6) |
| | Missing/other unit | 36 (24.0) | 51 (30.9) |
| 体温 (°C) | 平均値 (標準偏差) | 38.1 (1.28) | 38.1 (1.29) |
| | 中央値 (範囲) | 38.2 (35.1～40.7) | 38.0 (35.1～40.7) |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | |
| | < 37.5°C | 52 (34.7) | 61 (37.0) |
| | 37.5°C ～< 39.0°C | 51 (34.0) | 54 (32.7) |
| | ≥ 39.0°C | 47 (31.3) | 50 (30.3) |
| マラリアと診断されてからの期間 | n (%) | | |
| (日) | 1 | 135 (90.0) | 150 (90.9) |
| | 2 | 14 (9.3) | 14 (8.5) |
| | ≥ 3 | 1 (0.7) | 1 (0.6) |

| 項目 | | Arm/Lmf 群<br>コア試験<br>N = 150 | Arm/Lmf 群<br>コア試験と<br>PK サブ試験の<br>合計<br>N = 165 |
|---|---|---|---|
| 直近の旅行終了後の期間 (日) | 平均値 (標準偏差) | 15.7 (21.69) | 15.2 (20.77) |
| | 中央値 (範囲) | 12.0 (1～240) | 12.0 (1～240) |
| 抗マラリア薬の投与あり [a)]<br>n/M (%) | 治験薬投与開始前 7 日以内 [b)] | 16/ 80 (20.0) | 16/ 80 (20.0) |
| | 治験薬投与開始前 4 週間以内 [b)] | 15/ 70 (21.4) | 15/ 85 (17.6) |

Source: Addendum Table 2-4

a) 予防投与を含む

b) 試験開始時の「抗マラリア薬の投与あり」の定義は，治験薬投与開始前 7 日以内に抗マラリア薬を使用した場合としていたが，治験実施計画書の改訂（Amendment 3）により変更し，治験薬投与開始前 4 週間以内に抗マラリア薬を使用した場合とした。改訂前後に治験薬を投与された被験者数（M）をそれぞれの母数とした。

## 有効性の結果

### （1）主要評価項目

#### 投与 28 日後の治癒率

ITT 集団及び PP 集団での投与 28 日後の治癒率（PCR corrected 及び Non-PCR corrected）を Table 4-5に示す。コア試験と PK サブ試験の合計で，投与 28 日後の治癒率（Non-PCR corrected）は，ITT 集団で 74.1%（120/162 名），PP 集団で 96.0%（119/124 名）であった。

PCR 法で新規感染と判定された被験者はいなかったため，投与 28 日後の治癒率は PCR corrected と Non-PCR corrected で同一であった。

投与中止した被験者の割合が高かったこと，また，保守的に投与中止を取り扱ったため，無効とした被験者が多く，ITT 集団での投与 28 日後の治癒率（74.1%）は PP 集団での治癒率（96.0%）と比べ低かった。

**Table 4-5　　投与 28 日後の治癒率（A2401 試験，ITT 集団及び PP 集団）**

| | Arm/Lmf 群<br>コア試験 | Arm/Lmf 群<br>コア試験と<br>PK サブ試験の合計 |
|---|---|---|
| ITT 集団 | 147 | 162 |
| 投与 28 日後治癒率（Non-PCR corrected），n (%) | 109 (74.1) | 120 (74.1) |
| 95%信頼区間 [a)]，(%) | ［66.3，81.0］ | ［66.6，80.6］ |
| ITT 集団 | 147 | 162 |
| 投与 28 日後の治癒率（PCR corrected），n (%) | 109 (74.1) | 120 (74.1) |
| 95%信頼区間 [a)]，(%) | ［66.3，81.0］ | ［66.6，80.6］ |
| PP 集団 | 113 | 124 |
| 投与 28 日後治癒率（Non-PCR corrected），n (%) | 108 (95.6) | 119 (96.0) |
| 95%信頼区間 [a)]，(%) | ［90.0，98.5］ | ［90.8，98.7］ |

| | Arm/Lmf 群<br>コア試験 | Arm/Lmf 群<br>コア試験と<br>PK サブ試験の合計 |
|---|---|---|
| PP 集団 | 113 | 124 |
| 投与 28 日後の治癒率（PCR corrected），n (%) | 108 (95.6) | 119 (96.0) |
| 95%信頼区間 [a]，(%) | ［90.0，98.5］ | ［90.8，98.7］ |

Source：Table 9-1，Addendum Table 4-1，Addendum Post-text table 9.1-3，Addendum Post-text table 9.1-4

n = 治癒した被験者数

a) Pearson-Clopper 法を用いた。

治験実施計画書の改訂（Amendment 3）以降に組み入れられた被験者は，投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）を算出した。その他の原虫が確認された被験者は，効果不十分とした。

### （2）副次評価項目

#### 投与 7 日後の治癒率

ITT 集団及び PP 集団の投与 7 日後の治癒率をTable 4-6に示す。コア試験と PK サブ試験の合計で，投与 7 日後の治癒率は，ITT 集団で 84.6%（137/162 名），PP 集団で 98.4%（123/125 名）であった。

**Table 4-6　投与 7 日後の治癒率（A2401 試験，ITT 集団及び PP 集団）**

| | Arm/Lmf 群<br>コア試験 | Arm/Lmf 群<br>コア試験と<br>PK サブ試験の合計 |
|---|---|---|
| ITT 集団 | 147 | 162 |
| 投与 7 日後の治癒率，n (%) | 123 (83.7) | 137 (84.6) |
| 95%信頼区間 [a]，(%) | ［76.7，89.3］ | ［78.1，89.8］ |
| PP 集団 | 114 | 125 |
| 投与 7 日後の治癒率，n (%) | 112 (98.2) | 123 (98.4) |
| 95%信頼区間 [a]，(%) | ［93.8，99.8］ | ［94.3，99.8］ |

Source：Addendum Table 4-2

n = 治癒した被験者数

a) Pearson-Clopper 法を用いた。

#### 原虫消失時間

ITT 集団及び PP 集団の原虫消失時間をTable 4-7に示す。コア試験と PK サブ試験の合計で，原虫消失時間の中央値は，ITT 集団で 41.8 時間，PP 集団で 41.5 時間であった。

**Table 4-7　原虫消失時間（A2401 試験，ITT 集団及び PP 集団）**

| | Arm/Lmf 群<br>コア試験 | Arm/Lmf 群<br>コア試験と<br>PK サブ試験の合計 |
|---|---|---|
| ITT 集団 | N = 147 | N = 162 |
| 中央値［95%信頼区間］(時間) | 41.8［40.5，44.0］ | 41.8 ［40.3，43.8］ |

| | Arm/Lmf 群<br>コア試験 | Arm/Lmf 群<br>コア試験と<br>PK サブ試験の合計 |
|---|---|---|
| 25 パーセンタイル［95%信頼区間］(時間) | 35.5［24.5，39.0］ | 34.0［23.8，38.5］ |
| 75 パーセンタイル［95%信頼区間］(時間) | 141.0［47.8，158.5］ | 62.7［46.5，155.9］ |
| 範囲(時間) | 15.4～240.3 | 15.4～240.3 |
| PP 集団 | N = 115 | N = 126 |
| 中央値［95%信頼区間］(時間) | 41.7［40.3，42.9］ | 41.5［40.0，42.6］ |
| 25 パーセンタイル［95%信頼区間］(時間) | 35.4［23.8，39.0］ | 26.2［18.5，38.5］ |
| 75 パーセンタイル［95%信頼区間］(時間) | 62.7［46.0，155.9］ | 56.8［45.5，155.3］ |
| 範囲(時間) | 15.4～240.3 | 15.4～240.3 |

Source：Post-text table 9.2-1，Post-text table 9.2-2，Addendum Table 4-2，Addendum Post-text table 9.2-1，Addendum Post-text table 9.2-2

ベースライン時に無性原虫が認められなかった被験者は，0 時間の時点で打ち切りとした。

### 発熱消失時間

ITT 集団及び PP 集団の発熱消失時間をTable 4-8に示す。コア試験と PK サブ試験の合計で，発熱消失時間の中央値は ITT 集団で 36.5 時間，PP 集団で 36.8 時間であった。

**Table 4-8　　発熱消失時間（A2401 試験，ITT 集団及び PP 集団）**

| | Arm/Lmf 群<br>コア試験 | Arm/Lmf 群<br>コア試験と<br>PK サブ試験の合計 |
|---|---|---|
| ITT 集団 | N = 147 | N = 162 |
| 中央値［95%信頼区間］(時間) | 36.3［27.8，39.5］ | 36.5［27.8，39.5］ |
| 25 パーセンタイル［95%信頼区間］(時間) | 18.0［16.5，23.8］ | 18.0［16.5，23.8］ |
| 75 パーセンタイル［95%信頼区間］(時間) | 44.8［40.1，47.8］ | 43.8［41.1，47.6］ |
| 範囲(時間) | 6.5～168.0 | 6.5～168.0 |
| PP 集団 | N = 115 | N = 126 |
| 中央値［95%信頼区間］(時間) | 36.8［24.0，40.0］ | 36.8［24.5，40.0］ |
| 25 パーセンタイル［95%信頼区間］(時間) | 17.5［16.5，23.9］ | 17.5［16.5，23.9］ |
| 75 パーセンタイル［95%信頼区間］(時間) | 44.8［40.1，47.8］ | 43.8［40.1，47.6］ |
| 範囲(時間) | 10.0～168.0 | 10.0～168.0 |

Source：Post-text table 9.2-3，Post-text table 9.2-4，Addendum Table 4-2，Addendum Post-text table 9.2-3，Addendum Post-text table 9.2-4

ベースライン時に発熱が認められなかった被験者は 0 時間の時点で打ち切りとした。

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

治験薬の曝露状況をTable 4-9に示す。コア試験と PK サブ試験の合計で，Arm/Lmf の 6 回投与を完了した被験者の割合は 93.3%であった。初回投与後に嘔吐し，同量の治験薬を再投与した被験者は 3 名であった。

**Table 4-9　　治験薬の曝露状況（A2401 試験，投与集団）**

| | Arm/Lmf 群<br>コア試験<br><br>N = 150 | Arm/Lmf 群<br>コア試験と<br>PK サブ試験の合計<br>N = 165 |
|---|---|---|
| 曝露状況（総投与回数），n (%) | | |
| 1 回 | 3 (2.0) | 3 (1.8) |
| 2 回 | 3 (2.0) | 3 (1.8) |
| 3 回 | 3 (2.0) | 3 (1.8) |
| 4 回 | 2 (1.3) | 2 (1.2) |
| 5 回 | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 6 回 | 139 (92.7) | 154 (93.3) |
| 初回投与後に嘔吐のため再投与した被験者，n (%) | 3 (2.0) | 3 (1.8) |
| アルテメテルの総投与量 (mg/kg) | | |
| N [a)] | 147 | 162 |
| 平均値 (標準偏差) | 6.5 (1.72) | 6.6 (1.66) |
| 中央値 (範囲) | 6.5 (0.8～10.2) | 6.5 (0.8～10.2) |
| ルメファントリンの総投与量 (mg/kg) | | |
| N [a)] | 147 | 162 |
| 平均値 (標準偏差) | 39.2 (10.31) | 39.3 (9.98) |
| 中央値 (範囲) | 38.9 (5.0～61.3) | 39.2 (5.0～61.3) |

Source：Table 8-1，Addendum Post-text table 8.1-1
初回投与後に嘔吐し再投与を行った場合は，再投与した用量を総投与量の算出に用いた。
a) ベースラインの体重が記録されなかったコア試験の 3 名は総投与量の算出から除外した。

### （2）有害事象及び副作用

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率をTable 4-11（付録）に示す。コア試験と PK サブ試験の合計で，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（発現率 10%以上）は，頭痛（29.1%），下痢（13.3%），不眠症（13.3%），回転性めまい（12.7%），倦怠感（12.1%），咳嗽（10.9%），食欲不振（10.3%）であった。

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した副作用発現率をTable 4-12（付録）に示す。副作用発現率は，29.1%（48/165 名）であった。発現率が最も高かった副作用は不眠症（6.7%）であり，次いで頭痛，回転性めまい，嘔吐（いずれも 3.6%）であった。

**（3）死亡，重篤な有害事象**

コア試験と PK サブ試験とも死亡は報告されなかった。

コア試験と PK サブ試験の合計で，重篤な有害事象の発現率は 3.6%（6/165 名）であった。

6 名に発現した重篤な有害事象は，血尿・倦怠感・腹痛・肝機能検査異常・血小板減少症，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，心内膜炎，悪寒・発熱・頭痛・マラリア，肝細胞損傷，熱帯熱マラリア原虫感染・心電図異常であり，ほとんどがマラリアの進行に関連するものであった。心電図異常を除き入院期間の延長が必要な事象であり，肝機能検査異常，疾患進行，血中ビリルビン増加，トランスアミナーゼ上昇，精神的機能障害，嘔吐，熱帯熱マラリア原虫感染（各 1 名）は，治験薬との関連が否定されなかった（CSR-Addendum Post-text listing 10.2-3）。

**（4）臨床検査**

マラリアの改善に伴い，臨床検査項目も改善の傾向が認められた。臨床検査値の評価から安全性が懸念される異常は認められなかった。

**（5）心電図**

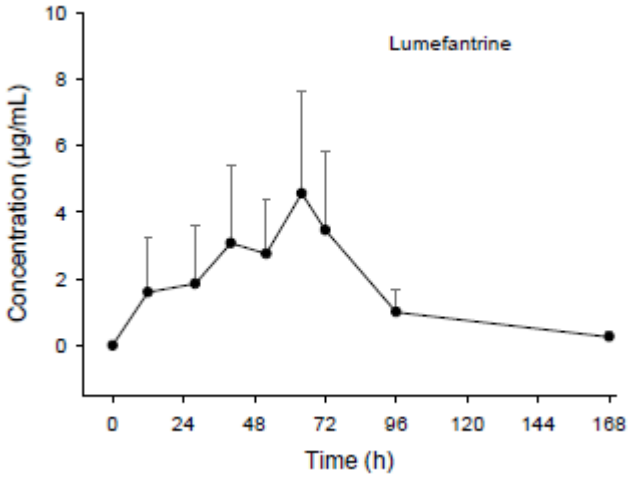
コア試験と PK サブ試験の合計で，Day 1，2 及び 3［治験実施計画書の改訂（Amendment 3）前は Day 2］（投与開始日を Day 1 とした）のいずれかの評価時点でベースラインから 60 ms を超える QTcB 間隔延長が認められた被験者の割合は 0.7%（1/147 名），QTcF 間隔延長が認められた被験者の割合は 1.4%（2/147 名）であった。QTcB 間隔及び QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者は認められなかった（CSR-Addendum Table 5-3）。

**PK の結果**

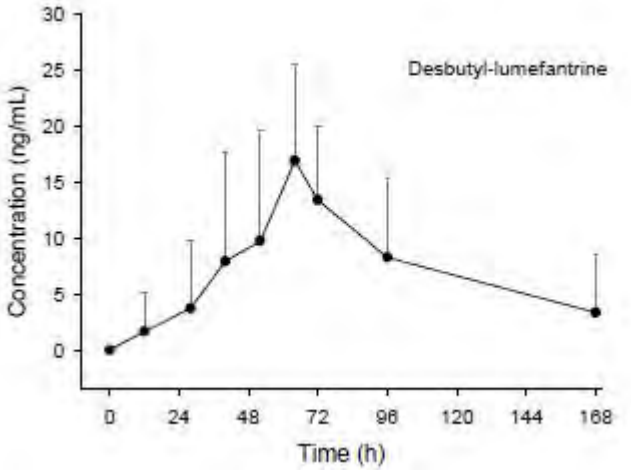
Arm/Lmf 投与時の Lmf 及びその活性代謝物である desbutyl-Lmf の平均血漿中濃度-時間推移を Figure 4-1に示す。desbutyl-Lmf が定量されたが，その曝露量（AUC）は Lmf の 1%未満であった。

**Figure 4-1　　Lmf 及び desbutyl-Lmf の平均血漿中濃度-時間推移（A2401 試験，PK サブ試験）**

**Lmf（N = 15）**




**Desbutyl-Lmf（N = 15）**




Source：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）

Arm/Lmf 投与時の Lmf 及び desbutyl-Lmf の PK パラメータをTable 4-10に示す。

**Table 4-10 Lmf 及び desbutyl-Lmf の PK パラメータ（A2401 試験，PK サブ試験）**

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

Source：Clinical Pharmacology Report-Table 5-1

NA = 該当なし

平均値 ± 標準偏差（CV%）

a) 中央値（範囲）

b) n = 8

c) n = 4

## 4.2.1.1 A2401 試験（付録）

**Table 4-11 有害事象発現率（A2401 試験，安全性解析対象集団）**

| SOC<br>PT | Arm/Lmf 群<br>コア試験と PK サブ試験の合計<br>N = 165<br>n (%) |
|---|---|
| 合計 | 124 (75.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 5 ( 3.0) |
| 貧血 | 4 ( 2.4) |
| 小球性貧血 | 1 ( 0.6) |
| 好中球減少症 | 1 ( 0.6) |
| 脾腫 | 1 ( 0.6) |
| 血小板減少症 | 1 ( 0.6) |
| 心臓障害 | 5 ( 3.0) |
| 右脚ブロック | 1 ( 0.6) |
| 心房拡張 | 1 ( 0.6) |
| 洞性徐脈 | 1 ( 0.6) |
| 洞性頻脈 | 1 ( 0.6) |
| 頻脈 | 1 ( 0.6) |
| 耳および迷路障害 | 25 (15.2) |
| 回転性めまい | 21 (12.7) |
| 乗物酔い | 2 ( 1.2) |
| 難聴 | 1 ( 0.6) |
| 耳鳴 | 1 ( 0.6) |
| 眼障害 | 1 ( 0.6) |
| 黄疸眼 | 1 ( 0.6) |
| 胃腸障害 | 48 (29.1) |
| 下痢 | 22 (13.3) |
| 嘔吐 | 14 ( 8.5) |
| 悪心 | 11 ( 6.7) |
| 腹痛 | 10 ( 6.1) |
| 上腹部痛 | 3 ( 1.8) |
| 便秘 | 1 ( 0.6) |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 ( 0.6) |
| 歯痛 | 1 ( 0.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 46 (27.9) |
| 倦怠感 | 20 (12.1) |
| 無力症 | 13 ( 7.9) |
| 悪寒 | 11 ( 6.7) |
| 疲労 | 7 ( 4.2) |

| SOC<br>PT | Arm/Lmf 群<br>コア試験と PK サブ試験の合計<br>N = 165<br>n (%) |
|---|---|
| 発熱 | 5 ( 3.0) |
| 胸痛 | 1 ( 0.6) |
| 疾患進行 | 1 ( 0.6) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 ( 0.6) |
| 口渇 | 1 ( 0.6) |
| 肝胆道系障害 | 3 ( 1.8) |
| 肝炎 | 1 ( 0.6) |
| 肝細胞損傷 | 1 ( 0.6) |
| 高ビリルビン血症 | 1 ( 0.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 15 ( 9.1) |
| 単純ヘルペス | 3 ( 1.8) |
| マラリア | 2 ( 1.2) |
| 熱帯熱マラリア原虫感染 | 2 ( 1.2) |
| 鼻炎 | 2 ( 1.2) |
| アメーバ症 | 1 ( 0.6) |
| ウイルス性気管支炎 | 1 ( 0.6) |
| 心内膜炎 | 1 ( 0.6) |
| ジアルジア症 | 1 ( 0.6) |
| 中耳炎 | 1 ( 0.6) |
| 住血吸虫症 | 1 ( 0.6) |
| 糞線虫症 | 1 ( 0.6) |
| 上気道感染 | 1 ( 0.6) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 1 ( 0.6) |
| 節足動物刺傷 | 1 ( 0.6) |
| 臨床検査 | 13 ( 7.9) |
| 肝機能検査異常 | 3 ( 1.8) |
| 心電図 QT 延長 | 2 ( 1.2) |
| 心電図異常 | 2 ( 1.2) |
| 心電図変化 | 2 ( 1.2) |
| 肝酵素異常 | 2 ( 1.2) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 ( 0.6) |
| 肝酵素上昇 | 1 ( 0.6) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 ( 0.6) |
| 代謝および栄養障害 | 17 (10.3) |
| 食欲不振 | 17 (10.3) |
| 高血糖 | 1 ( 0.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 11 ( 6.7) |
| 筋肉痛 | 8 ( 4.8) |

| SOC<br>PT | Arm/Lmf 群<br>コア試験と PK サブ試験の合計<br>N = 165<br>n (%) |
|---|---|
| 関節痛 | 2 ( 1.2) |
| 背部痛 | 1 ( 0.6) |
| 筋痙縮 | 1 ( 0.6) |
| 神経系障害 | 50 (30.3) |
| 頭痛 | 48 (29.1) |
| 傾眠 | 3 ( 1.8) |
| 浮動性めまい | 1 ( 0.6) |
| 精神的機能障害 | 1 ( 0.6) |
| 精神障害 | 25 (15.2) |
| 不眠症 | 22 (13.3) |
| 睡眠障害 | 2 ( 1.2) |
| 不安 | 1 ( 0.6) |
| うつ病 | 1 ( 0.6) |
| 思考異常 | 1 ( 0.6) |
| 腎および尿路障害 | 1 ( 0.6) |
| 血尿 | 1 ( 0.6) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 ( 0.6) |
| 腟出血 | 1 ( 0.6) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 22 (13.3) |
| 咳嗽 | 18 (10.9) |
| 咽喉頭疼痛 | 3 ( 1.8) |
| 呼吸困難 | 1 ( 0.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 19 (11.5) |
| 多汗症 | 10 ( 6.1) |
| そう痒症 | 4 ( 2.4) |
| 発疹 | 2 ( 1.2) |
| 多毛症 | 1 ( 0.6) |
| 丘疹性皮疹 | 1 ( 0.6) |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 ( 0.6) |
| 皮膚病変 | 1 ( 0.6) |
| 蕁麻疹 | 1 ( 0.6) |
| 血管障害 | 2 ( 1.2) |
| 潮紅 | 1 ( 0.6) |
| 高血圧クリーゼ | 1 ( 0.6) |

Source：Addendum Post-text table 10.1-2

SOC は英語表記のアルファベット順

**Table 4-12　副作用発現率（A2401 試験，安全性解析対象集団）**

| PT | Arm/Lmf 群<br>コア試験と PK サブ試験の合計<br>N = 165<br>n (%) |
|---|---|
| 合計 | 48 (29.1) |
| 不眠症 | 11 (6.7) |
| 頭痛 | 6 (3.6) |
| 回転性めまい | 6 ( 3.6) |
| 嘔吐 | 6 ( 3.6) |
| 下痢 | 5 ( 3.0) |
| 悪心 | 5 ( 3.0) |
| 食欲不振 | 4 ( 2.4) |
| 悪寒 | 4 ( 2.4) |
| 多汗症 | 3 ( 1.8) |
| 肝機能検査異常 | 3 ( 1.8) |
| 腹痛 | 2 ( 1.2) |
| 咳嗽 | 2 ( 1.2) |
| 心電図 QT 延長 | 2 ( 1.2) |
| 心電図異常 | 2 ( 1.2) |
| 心電図変化 | 2 ( 1.2) |
| 疲労 | 2 ( 1.2) |
| 肝酵素異常 | 2 ( 1.2) |
| 倦怠感 | 2 ( 1.2) |
| 筋肉痛 | 2 ( 1.2) |
| 熱帯熱マラリア原虫感染 | 2 ( 1.2) |
| 上腹部痛 | 1 ( 0.6) |
| 関節痛 | 1 ( 0.6) |
| 無力症 | 1 ( 0.6) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 ( 0.6) |
| 右脚ブロック | 1 ( 0.6) |
| 難聴 | 1 ( 0.6) |
| 心房拡張 | 1 ( 0.6) |
| 疾患進行 | 1 ( 0.6) |
| 浮動性めまい | 1 ( 0.6) |
| 潮紅 | 1 ( 0.6) |
| 肝酵素上昇 | 1 ( 0.6) |
| 肝炎 | 1 ( 0.6) |
| 高血糖 | 1 ( 0.6) |
| 高血圧クリーゼ | 1 ( 0.6) |
| 多毛症 | 1 ( 0.6) |
| マラリア | 1 ( 0.6) |

| PT | Arm/Lmf 群<br>コア試験と PK サブ試験の合計<br>N = 165<br>n (%) |
|---|---|
| 精神的機能障害 | 1 ( 0.6) |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 ( 0.6) |
| そう痒症 | 1 ( 0.6) |
| 洞性徐脈 | 1 ( 0.6) |
| 傾眠 | 1 ( 0.6) |
| 思考異常 | 1 ( 0.6) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 1 ( 0.6) |
| 蕁麻疹 | 1 ( 0.6) |
| 腟出血 | 1 ( 0.6) |

Source：Addendum Post-text table 10.1-6

## 4.2.2 A2403 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-2-A2403 試験

**試験の標題**

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

**治験依頼者**

ノバルティス社

**治験責任医師**

Falade C, 他

**治験実施医療機関**

University College Hospital, Malaria Research Laboratories, Institute for Advanced Medical Research and Training，他，計 3 医療機関（ナイジェリア，ケニア，タンザニア）

**試験期間**

2002 年 7 月 23 日（最初の被験者の登録日）～2003 年 2 月 17 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 III 相

**目的**

**主要目的**

体重 5 kg 以上 25 kg 以下のアフリカの小児で，合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象に，アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 6 回投与の安全性を評価する。

**副次目的**

- 体重 5 kg 以上 25 kg 以下のアフリカの小児で，合併症のない急性熱帯熱マラリア患者を対象に，Arm/Lmf の 6 回投与の有効性を評価する。
- 体重 5 kg 以上 10 kg 未満の小児で，non-immune の患者を対象に，有効性を評価する。

**試験方法**

本試験は，多施設共同，非盲検，非対照試験である。

体重 5 kg 以上 25 kg 以下の乳幼児及び小児に，体重別で調整した用量の Arm/Lmf を 6 回投与した。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：300 名（1 施設あたり，5 kg 以上 10 kg 未満：50 名，10 kg 以上 15 kg 未満：35 名，15 kg 以上 25 kg 以下：15 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリアと診断（血中の無性原虫数 1000～100000/$mm^3$）され，体重 5 kg 以上 25 kg 以下の男児及び初経前の女児で，37.5℃ 以上（腋窩温）の発熱が認められた患者を対象とした。重症マラリアの徴候を有する患者又は重症マラリアの患者，他のマラリア原虫に感染した患者，スクリーニング前に心機能に影響を及ぼす可能性がある薬物が投与された患者，他のマラリア治療を継続している患者，高度の消化管疾患，栄養不良，又は貧血を有する患者，CYP2D6 で代謝される薬剤を使用した患者はいずれも除外した。

**用量及び投与方法**

1 錠あたりアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠を用いた。

初回及び初回投与後 8，24，36，48 及び 60 時間の計 6 回投与した。本剤の用量は，体重で調整した。1 回あたりの投与錠数は，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。治験薬は，可能な限り，食事又は飲料（ブイヨン又は牛乳等）とともに投与した。錠剤の投与が困難な小児には，粉砕して投与することを可能とした。投与後 2 時間以内に嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。再投与は試験期間を通じて 2 回まで可能とした。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：3 日間

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

- 投与 7 日後，14 日後，28 日後の治癒率
- 原虫消失時間
- 発熱消失時間

**安全性**

安全性を主要評価項目とした。

- 有害事象

- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査）
- 心電図

**PK**

- Arm/Lmf 投与時の Lmf の血漿中濃度を測定し，母集団解析を用いて PK パラメータ（AUClast，AUCinf，Cmax，Tmax，及び T1/2）を算出した。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

安全性解析対象集団及び intention-to-treat（ITT）集団は，治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。治験実施計画書に適合した対象（PP）集団は，ITT 集団のうち，治験薬を 6 回投与し，かつ重大な治験実施計画書の逸脱がない，すべての被験者とした。

投与 28 日後，投与 14 日後，投与 7 日後の治癒率の評価可能集団は，ベースラインに原虫が確認され，試験期間中に Arm/Lmf 以外の抗マラリア薬を使用していない被験者で，評価時点（それぞれ投与 28 日後，投与 14 日後，投与 7 日後）までの原虫数が記録されている被験者で，評価時点までに再燃により効果不十分で中止した被験者を対象とした。

**（2）有効性**

投与 28 日後の治癒率は，治験薬投与開始から 7 日以内に無性原虫が消失し，かつ 28 日後までに再燃がなかった被験者の割合とした。投与 14 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 14 日後までに再燃がなかった被験者の割合，投与 7 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 7 日後までに再燃がなかった被験者の割合とした。

評価時に顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫が認められた場合，ベースラインと再感染時の血液検体を PCR 法により比較し，新規感染か再燃かを判別した。投与 28 日後の治癒率は，新規感染を「治癒（有効）」，再燃を「無効」として取り扱った結果（PCR corrected），及び顕微鏡で熱帯熱マラリア原虫が認められた被験者をすべて「無効」として取り扱った結果（Non-PCR corrected）の両方を算出した。原虫消失時間は，治験薬投与開始後，血液塗抹標本で無性原虫が消失しその後 48 時間以上消失が継続していた場合，無性原虫の消失が最初に確認されるまでの時間とした。発熱消失時間は，治験薬投与開始後，体温が 37.5°C 未満に低下し，その後 48 時間以上体温 37.5°C 未満が継続していた場合，最初に体温 37.5°C 未満が確認されるまでの時間とした。

投与 28 日後の治癒率（PCR corrected 及び Non-PCR corrected）は ITT 集団を主要解析対象集団として解析し，PP 集団を対象に補助的な解析を行った。Pearson-Clopper 法を用いて 95%信頼区間を算出した。投与 7 日後の治癒率及び投与 14 日後の治癒率（Non-PCR corrected）は，IT 集団及び評価可能集団を対象に要約した。原虫消失時間及び発熱消失時間は，ITT 集団を対象とし

Kaplan-Meier 法を用いて推定値を算出した。有効性評価項目は，全体及び体重別に記述統計量を用いて要約した。

### （3）安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の集計時の最新の Version を使用した。また，有害事象の日本語訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/J）Version 18.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。

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

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

心電図は，心電図パラメータの記述統計量を算出した。

### （4）PK/PD

被験者をTable 4-1の比率に分け，血漿検体を採取し，Lmf の曝露量と安全性及び有効性との関係を検討した。

**Table 4-1　　PK 評価集団における検体採取の比率**

| PK 検体 | 3 回目<br>投与後 6 時間 | 5 回目<br>投与後 6 時間 | 6 回目<br>投与後 6 時間 | Day 3，6 回目<br>投与後 24 時間 | Day 7 | Day 14 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| %被験者 | 10% | 10% | 50% | 10% | 10% | 10% |

Source：Pharmacokinetics Report-Section 4.3
治験薬投与開始日を Day 0 とした。

#### PK パラメータの算出

- AUC の推定値は，すべての検体から得られた Lmf の血漿中濃度の結果を併合して算出した。
- Cmax の推定値は，6 回目投与後 6 時間に採取した検体から算出した。
- T1/2 は，Day 4，7，及び 14（投与開始日を Day 0 とした）に採取した検体から算出した。

#### 曝露量と有効性／安全性の関係

6 回目投与後 6 時間（Cmax）の血漿検体が得られた被験者を対象に，一般化線形モデルを用いて，曝露量と有効性／安全性の関係を検討した。Cmax 付近の検体が得られなかった被験者については，線形回帰モデルにより Cmax を推定し，本モデルの評価に用いた。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-2に示す。

310 名の被験者が組み入れられ，治験薬が投与された。このうち，投与期間中に 4 名が中止した。中止理由の内訳は同意撤回が 2 名，有害事象及び治験実施計画書の逸脱が各 1 名であった。4 名のうち 3 名は 28 日間の観察期間を完了した。このほか 3 名が観察期間中に中止した。このうち 2 名は追跡不能であり，1 名は死亡した。

**Table 4-2　　被験者の内訳（A2403 試験，ITT 集団）**

| | 5～< 10 kg n (%) | 10～< 15 kg n (%) | 15～≤ 25 k n (%) | 合計 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 組入れ | 154 | 110 | 46 | 310 |
| 治験薬投与 | 154 (100) | 110 (100) | 46 (100) | 310 (100) |
| 投与期間完了 a) | 151 (98.1) | 109 (99.1) | 46 (100) | 306 (98.7) |
| 観察期間完了 b) | 152 (98.7) | 108 (98.2) | 46 (100) | 306 (98.7) |
| 投与期間中の試験中止 | 3 (1.9) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 4 (1.3) |
| 中止理由 | | | | |
| 同意撤回 | 2 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 有害事象 | 0 (0.0) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 観察期間中の試験中止 | 1 (0.6) | 2 (1.8) | 0 (0.0) | 3 (1.0) |
| 中止理由 | | | | |
| 追跡不能 | 1 (0.6) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| 死亡 | 0 (0.0) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |

Source：Table 7-1
a) 治験薬を 6 回投与した被験者
b) 治験薬投与を完了しなかったが，観察期間を完了した 3 名を含む

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-3に示す。

組み入れ後，治験薬が投与された 310 名を ITT 集団及び安全性解析対象集団とした。重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者 17 名を除外した 293 名を PP 集団とした。

**Table 4-3　　解析対象集団（A2403 試験）**

| | 5～< 10 kg | 10～< 15 kg | 15～≤ 25 kg | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| ITT 集団 | 154 (100) | 110 (100) | 46 (100) | 310 (100) |
| PP 集団 | 144 (93.5) | 105 (95.5) | 44 (95.7) | 293 (94.5) |
| 安全性解析対象集団 | 154 (100) | 110 (100) | 46 (100) | 310(100) |

| | 5～< 10 kg | 10～< 15 kg | 15～≤ 25 kg | 合計 |
|---|---|---|---|---|
| 評価可能集団 | | | | |
| 投与 7 日後の治癒率 | 152 (98.7) | 108 (98.2) | 45 (97.8) | 305 (98.4) |
| 投与 14 日後の治癒率 | 151 (98.1) | 107 (97.3) | 44 (95.7) | 302 (97.4) |
| 投与 28 日後の治癒率 | 149 (96.8) | 107 (97.3) | 44 (95.7) | 300 (96.8) |

Soruce：Table 7-3

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT 集団の主な人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-4，疾患特性をTable 4-5に示す。

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。

**Table 4-4　主な人口統計学的特性（A2403 試験，ITT 集団）**

| | | 5～< 10 kg<br>N = 154 | 10～< 15 kg<br>N = 110 | 15～≤ 25 kg<br>N = 46 | 合計<br>N = 310 |
|---|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | 平均値 (標準偏差) | 1.1 (0.59) | 3.0 (1.06) | 6.1 (1.72) | 2.5 (1.98) |
| | 中央値 | 1.1 | 2.8 | 6.1 | 2.0 |
| | 範囲 | 0.2～3.1 | 0.8～6.8 | 2.9～9.9 | 0.2～9.9 |
| 年齢のカテゴリー | n (%) | | | | |
| | ≤ 6 ヵ月 | 26 (16.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 26 (8.4) |
| | > 6～12 ヵ月 | 49 (31.8) | 2 (1.8) | 0 (0.0) | 51 (16.5) |
| | > 12～24 ヵ月 | 65 (42.2) | 14 (12.7) | 0 (0.0) | 79 (25.5) |
| | > 2～4 歳 | 14 (9.1) | 77 (70.0) | 6 (13.0) | 97 (31.3) |
| | > 4～6 歳 | 0 (0.0) | 15 (13.6) | 17 (37.0) | 32 (10.3) |
| | > 6 歳 | 0 (0.0) | 2 (1.8) | 23 (50.0) | 25 (8.1) |
| 性別 | n (%) | | | | |
| | 男性 | 77 (50.0) | 60 (54.5) | 24 (52.2) | 161 (51.9) |
| | 女性 | 77 (50.0) | 50 (45.5) | 22 (47.8) | 149 (48.1) |
| 人種 | n (%) | | | | |
| | Black | 154 (100) | 110 (100) | 46 (100) | 310 (100) |
| 体重 (kg) | 平均値 (標準偏差) | 8.2 (1.20) | 12.1 (1.38) | 18.4 (2.80) | 11.1 (3.88) |
| | 中央値 | 8.3 | 12.0 | 18.0 | 10.0 |
| | 範囲 | 5.0～9.9 | 10.0～14.5 | 15.0～25.0 | 5.0～25.0 |
| 身長 (cm) | 平均値 (標準偏差) | 71.0 (7.50) | 88.6 (8.20) | 110.0 (10.24) | 83.0 (16.09) |
| | 中央値 | 71.0 | 87.0 | 110.0 | 81.0 |
| | 範囲 | 51.0～89.0 | 69.0～120.0 | 92.0～131.0 | 51.0～131.0 |
| G6PD 欠損 | n (%) | | | | |
| | 正常 | 140 (90.9) | 93 (84.5) | 33 (71.7) | 266 (85.8) |
| | 部分欠損 | 4 (2.6) | 5 (4.5) | 4 (8.7) | 13 (4.2) |
| | 完全欠損 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.2) | 1 (0.3) |

| | | 5～< 10 kg N = 154 | 10～< 15 kg N = 110 | 15～≤ 25 kg N = 46 | 合計 N = 310 |
|---|---|---|---|---|---|
| | 不明 | 10 (6.5) | 12 (10.9) | 8 (17.4) | 30 (9.7) |
| マラリアに対する免疫状態 [a)] | n (%) | | | | |
| | semi-immune | 105 (68.2) | 41 (37.3) | 13 (28.3) | 159 (51.3) |
| | non-immune | 40 (26.0) | 1 (0.9) | 1 (2.2) | 42 (13.5) |
| | immune | 8 (5.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 8 (2.6) |
| | 不明 | 1 (0.6) | 68 (61.8) | 32 (69.6) | 101 (32.6) |

Source：Table 7-4
a) マラリアに対する免疫状態は，治験責任医師がベースラインに判定した。
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

## Table 4-5 疾患特性（A2403 試験，ITT 集団）

| | | 5～ < 10 kg N = 154 | 10～ < 15 kg N = 110 | 15～ ≤ 25 kg N = 46 | 合計 N = 310 |
|---|---|---|---|---|---|
| 原虫数 (/μL) | 平均値 (標準偏差) | 32394 (32868) | 35860 (34124) | 28530 (30524) | 33050 (32976) |
| | 中央値 | 17581 | 20929 | 14726 | 18488 |
| | 範囲 | 1080～100000 | 1373～137760 | 1000～104919 | 1000～137760 |
| 原虫数のカテゴリー (/μL) | n (%) | | | | |
| | 1000～ < 5000 | 23 (14.9) | 18 (16.4) | 6 (13.0) | 47 (15.2) |
| | 5000～ < 15000 | 45 (29.2) | 25 (22.7) | 17 (37.0) | 87 (28.1) |
| | 15000～ < 50000 | 52 (33.8) | 36 (32.7) | 14 (30.4) | 102 (32.9) |
| | 50000～ < 100000 | 32 (20.8) | 28 (25.5) | 8 (17.4) | 68 ( 21.9) |
| | ≥ 100000 | 2 (1.3) | 3 (2.7) | 1 (2.2) | 6 (1.9) |
| 体温 (°C) | 平均値 (標準偏差) | 38.6 (0.83) | 38.6 (0.84) | 38.7 ( 0.78) | 38.6 ( 0.82) |
| | 中央値 | 38.5 | 38.5 | 38.8 | 38.5 |
| | 範囲 | 37.5～40.9 | 37.5～40.9 | 37.6～40.1 | 37.5～40.9 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | | | | |
| | < 37.5°C | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| | 37.5°C～ < 39°C | 105 (68.2) | 74 (67.3) | 25 (54.3) | 204 (65.8) |
| | ≥ 39°C | 49 (31.8) | 36 (32.7) | 21 (45.7) | 106 (34.2) |
| 過去 3 ヵ月以内のマラリアの感染歴あり | n (%) | 63 (40.9) | 54 (49.1) | 12 (26.1) | 129 (41.6) |
| 過去の感染症からの期間 | n (%) | | | | |
| | 0～1 ヵ月 | 27 (17.5) | 28 (25.5) | 8 (17.4) | 63 (20.3) |
| | > 1～2 ヵ月 | 27 (17.5) | 16 (14.5) | 4 (8.7) | 47 (15.2) |
| | > 2～3 ヵ月 | 9 (5.8) | 10 (9.1) | 0 (0.0) | 19 (6.1) |
| 30 日以内の抗マラリア薬の投与あり | n (%) | 34 (22.1) | 34 (30.9) | 10 (21.7) | 78 (25.2) |

Source：Table 7-5

### 有効性の結果

#### 投与 28 日後の治癒率

ITT 集団の投与 28 日後の治癒率をTable 4-6に示す。

投与 28 日後の治癒率（Non-PCR corrected）は，全体で 86.5%であった。体重別では 85.5%～89.1%であり，体重による違いは認められなかった。

投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，全体で 93.9%であった。体重別では 93.5%～94.2%であり，体重による違いはなかった。

**Table 4-6　　投与 28 日後の治癒率（A2403 試験，ITT 集団）**

| | 5～< 10 kg<br>N = 154 | 10～< 15 kg<br>N = 110 | 15～≤ 25 kg<br>N = 46 | 合計<br>N = 310 |
|---|---|---|---|---|
| 投与 28 日後の治癒率（Non-PCR corrected），n (%) | 133 (86.4) | 94 (85.5) | 41 (89.1) | 268 (86.5) |
| 95%信頼区間 [a] (%) | ［79.9，91.4］ | ［77.5，91.5］ | ［76.4，96.4］ | ［82.1，90.1］ |
| 投与 28 日後の治癒率（PCR corrected），n (%) | 145 (94.2) | 103 (93.6) | 43 (93.5) | 291 (93.9) |
| 95%信頼区間 [a] (%) | ［89.2，97.3］ | ［87.3，97.4］ | ［82.1，98.6］ | ［90.6，96.3］ |

Soruce：Table 9-2

a) Pearson-Clopper の限界を用いて算出した。

体重が 5 kg 以上 10 kg 未満のグループを対象に，免疫の有無別に投与 28 日後の治癒率を評価した。投与 28 日後の治癒率（Non-PCR corrected）は，non-immune の被験者（40 名）では 82.5%，semi-immune の被験者（105 名）では 88.6%であった（CSR-Post-text table 9.1-30）。投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，non-immune の被験者では 95.0%，semi-immune の被験者では 93.3%であった（CSR-Post-text table 9.1-30a）。

#### 投与 7 日後及び 14 日後の治癒率

投与 7 日後及び 14 日後の治癒率は，ITT 集団ではすべての体重別のグループで 97%以上であり，PP 集団及び評価可能集団では，すべての体重別のグループで 100%であった（CSR-Post-text table 9.1-1，CSR-Post-text table 9.1-2，CSR-Post-text table 9.1-3）。

#### 原虫消失時間

原虫消失時間をTable 4-7に示す。

原虫消失時間（中央値）は，全体で 24.0 時間であった。体重別では，10 kg 以上 15 kg 未満のグループが 35.5 時間と，他のグループに比べて長かった。

**Table 4-7　　原虫消失時間（A2403 試験，ITT 集団）**

| | 5～< 10 kg<br>N = 154 | 10～< 15 kg<br>N = 110 | 15～≤ 25 kg<br>N = 46 | 合計<br>N = 310 |
|---|---|---|---|---|
| 原虫消失期間 (時間) | | | | |
| 中央値 | 24.0 | 35.5 | 24.0 | 24.0 |
| 95%信頼区間 | ［24.0，35.4］ | ［24.0，35.8］ | ［23.8，24.2］ | ［24.0，35.4］ |
| 25～75 パーセンタイル | 23.8～36.0 | 23.8～36.0 | 23.7～35.9 | 23.8～36.0 |
| 範囲 | 6.5～68.0 | 7.8～59.9 | 7.2～71.1 | 6.5～71.1 |

Source：Table 9-3，Post-text table 9.1-15

### 発熱消失時間

発熱消失時間をTable 4-8に示す。

発熱消失時間（中央値）は，全体で 7.8 時間であり，体重別でも大きな差はなかった。

**Table 4-8　　発熱消失時間（A2403 試験，ITT 集団）**

| | 5～< 10 kg<br>N = 154 | 10～< 15 kg<br>N = 110 | 15～≤ 25 kg<br>N = 46 | 合計<br>N = 310 |
|---|---|---|---|---|
| 発熱消失期間 (時間) | | | | |
| 中央値 | 7.8 | 7.9 | 7.8 | 7.8 |
| 95%信頼区間 | ［7.8，7.9］ | ［7.8，8.0］ | ［7.8，8.0］ | ［7.8，7.9］ |
| 25～75 パーセンタイル | 7.8～23.8 | 7.8～23.8 | 7.8～8.5 | 7.8～23.8 |
| 範囲 | 3.5～170.8 | 4.1～332.4 | 7.2～308.7 | 3.5～332.4 |

Source：Table 9-6，Post-text table 9.1-21

### 安全性の結果

#### （1）治験薬の曝露状況

治験薬投与期間をTable 4-9に示す。

ほとんどの被験者が 6 回投与を完了した。治験薬を嘔吐した被験者は，全体で 34 名（11%）で，体重が 5 kg 以上 10 kg 未満のグループで 22 名（14.3%）と他のグループに比べて多かった。内訳は，1 回分の治験薬を嘔吐した被験者が 30 名で最も多く，2 回分が 3 名，1 回分が 1 名であった。1 回分の治験薬を嘔吐した 1 名が再投与されなかったが，その他の被験者は，いずれも同量の治験薬を再投与された（CSR-Appendix 7.1 Listing 7.1-8）。

**Table 4-9　　治験薬投与期間（A2403 試験，ITT 集団）**

| | | 5～< 10 kg<br>N = 154 | 10～< 15 kg<br>N = 110 | 15～≤ 25 kg<br>N = 46 | 合計<br>N = 310 |
|---|---|---|---|---|---|
| 総投与回数 [a)] | n (%) | | | | |
| | 1 回 | 2 (1.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |
| | 4 回 | 0 (0.0) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| | 5 回 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| | 6 回 | 151 (98.1) | 109 (99.1) | 46 (100.0) | 306 (98.7) |
| 総投与量 (mg/kg) | | | | | NA |
| アルテメテル | 平均値 (標準偏差) | 14.6 (3.09) | 9.9 (1.30) | 13.1 (2.01) | |
| | 中央値 | 14.1 | 10.0 | 13.3 | |
| | 範囲 | 2.2～24.0 | 6.3～12.0 | 9.4～16.0 | |
| ルメファントリン | 平均値 (標準偏差) | 87.4 (18.53) | 59.6 (7.79) | 78.9 (12.03) | |
| | 中央値 | 84.7 | 60.0 | 80.0 | |
| | 範囲 | 13.3～144.0 | 37.5～72.0 | 56.5～96.0 | |
| 投与後に嘔吐した被験者 | n (%) | | | | |
| | 合計 | 22 (14.3) | 8 (7.3) | 4 (8.7) | 34 (11.0) |
| | 1 回目投与時 | 7 (4.5) | 2 (1.8) | 2 (4.3) | 11 (3.5) |
| | 2 回目投与時 | 6 (3.9) | 2 (1.8) | 2 (4.3) | 10 (3.2) |
| | その他 | 10 (6.5) | 5 (4.5) | 1 (2.2) | 16 (5.2) |
| 嘔吐した治験薬数 | n (%) | | | | |
| | 1 回分 | 20 (13.0) | 7 (6.4) | 3 (6.5) | 30 (9.7) |
| | 2 回分 | 1 (0.6) | 1 (0.9) | 1 (2.2) | 3 (1.0) |
| | 3 回分以上 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| 再投与した被験者 | n (%) | | | | |
| | 合計 | 21 (13.6) | 8 (7.3) | 4 (8.7) | 33 (10.6) |
| | 1 回目投与時 | 7 (4.5) | 2 (1.8) | 2 (4.3) | 11 (3.5) |
| | 2 回目投与時 | 5 (3.2) | 2 (1.8) | 2 (4.3) | 9 (2.9) |
| | その他 | 10 (6.5) | 5 (4.5) | 1 (2.2) | 16 (5.2) |
| 再投与の回数 | n (%) | | | | |
| | 1 回 | 19 (12.3) | 7 (6.4) | 3 (6.5) | 29 (9.4) |
| | 2 回 | 1 (0.6) | 1 (0.9) | 1 (2.2) | 3 (1.0) |
| | 3 回以上 | 1 (0.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (0.3) |
| レスキュー薬に変更した被験者数 | n (%) | 1 (0.6) | 1 (0.9) | 0 (0.0) | 2 (0.6) |

Source：Table 8-1

NA=該当なし

a) 治験薬を嘔吐したが，再投与を行わなかった場合はカウントしなかった。

### （2）有害事象及び副作用

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

有害事象発現率は，全体で 72.6%（225/310 名）であった。全体で 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。これらのほとんどの事象の発現率が 5 kg 以上 10 kg 未満のグループで他の体重グループと比べて高かったが，いずれも原疾患によるものであった。

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した副作用発現率をTable 4-12（付録）に示す。

副作用発現率は，全体で 24.5%（76/310 名）であった。全体で発現率が高かった副作用は，嘔吐，下痢，貧血，好酸球増加症，及び間代であった。

**（3）死亡及び重篤な有害事象**

重篤な胃腸炎により 1 名が死亡した。胃腸炎は治験薬の最終投与後に発現し，治験薬との関連は否定された（CSR-Lisitng 10.2-1）。

重篤な有害事象は 4 名に発現した。このうち 1 名は治験薬の最終投与後に発現した重篤な胃腸炎により死亡した。その他の重篤な有害事象は，ウイルス性肝炎 NOS（1 名），マラリア NOS 及び痙攣 NOS（1 名）であり，残り 1 名は，蕁麻疹 NOS 及び原発性異型肺炎であった。蕁麻疹 NOS と治験薬との関連は否定できないと判断された。その他の重篤な有害事象は，治験薬との関連が否定された（CSR-Lisitng 10.2-1）。

死亡の叙述を以下に示す。

**被験者 NGA/0002/00204**

死亡に至った事象：胃腸炎

被験者背景：4 歳，黒人，女性，体重 13 kg

登録時，治験担当医師は本被験者の体幹に紅色汗疹と思われる微細な斑状丘疹状皮疹を認めていたものの，本被験者に問題となる既往歴はなかった。被験者は，Arm/Lmf の 6 回投与を完了した。ベースラインで，発熱の治療のためアセトアミノフェンが投与された。Day 1 から Day 2 に，中等度の下痢が認められ，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。ベースラインでのマラリアの徴候及び症状は軽度であった。ベースラインでの原虫数は 2555/μL であったが，投与前の 2 標本を含めその後の血液塗抹標本から原虫は検出されなかった。Day 7 に治癒と報告された。Day 7 に軽度の咳嗽が発現した。治験担当医師は，咳嗽と治験薬との関連を否定しなかった。咳嗽に対する処置はなかった。

Day 8 に高度の胃腸炎が発現し，同日自宅で死亡した。胃腸炎に対する処置の記録はなかった。バイタルサイン及び臨床検査値に問題は認められなかった。ベースライン及び Day 3 の心電図の各パラメータもすべて正常範囲であった。胃腸炎と治験薬との関連は否定された。

**（4）臨床検査**

マラリア患者で予測できない検査値の変動は認められなかった。

### （5）心電図

ベースラインから 60 ms を超える QTcB 間隔延長が認められた被験者の割合は 4%（11/273 名），60 ms を超える QTcF 間隔延長が認められた被験者の割合は 5.5%（15/273 名）であった（CSR-Table 10-6）。

### PK/PD の結果

母集団解析した Arm/Lmf 投与時の Lmf の PK パラメータをTable 4-10に示す。

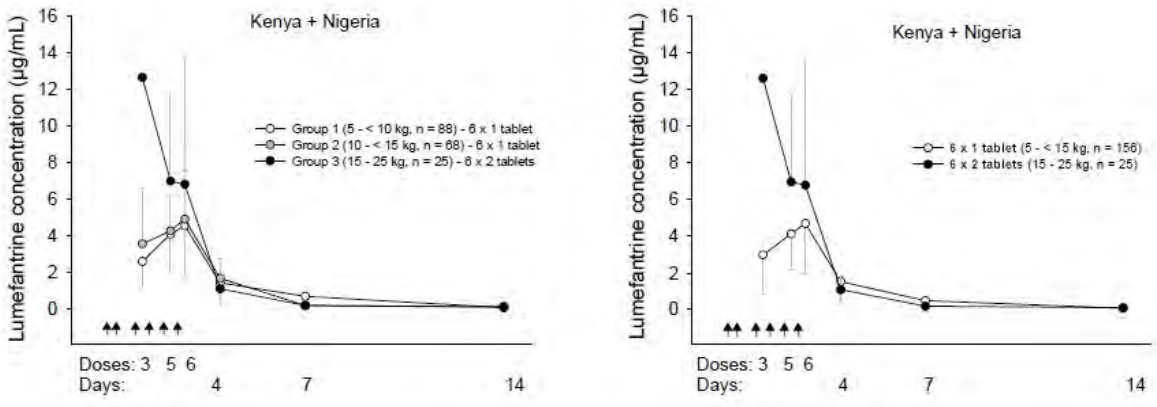
**Table 4-10　　Lmf の PK パラメータ（A2403 試験）**

| | 5～< 10 kg<br>N = 88 | 10～< 15 kg<br>N = 68 | 5～< 15 kg<br>N = 156 | 15～≤ 25 kg<br>N = 25 |
|---|---|---|---|---|
| 体重 (kg) | 8.0 | 12.1 | 10.0 | 19.0 |
| 用量 | 6 回投与 × 1 錠 | 6 回投与 × 1 錠 | 6 回投与 × 1 錠 | 6 回投与 × 2 錠 |
| Lmf 総投与量 (mg) | 720 | 720 | 720 | 1440 |
| Lmf 総投与量 (mg/kg) [a)] | 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 | 52 | 67 | 58 | 82 |

Source：Pharmacokinetics Report-Table 5-3
N = 181
a) 体重 (kg)
平均値

Arm/Lmf 投与時の Lmf の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 4-1に示す。

**Figure 4-1　　Arm/Lmf 投与時の Lmf の平均血漿中濃度-時間推移（A2403 試験）**




Source：Pharmacokinetics Report-Figure 5-1
平均値 ± 標準偏差

モデル解析により，以下の相関について検討した結果を示す。

- Arm/Lmf 投与時の Lmf の血漿中濃度と有害事象発現率に有意な相関は認められなかった（p = 0.45）（Pharmacokinetics Report-Post text table 9-20）。
- Arm/Lmf 投与時の Cmax と治癒率に有意な相関は認められなかった（p = 0.89）（Pharmacokinetics Report-Post text table 9-28）。
- ベースライン時の原虫陽性率を共変量として（p = 0.04），発熱消失時間が短くなる傾向が示唆された（p = 0.02）（Pharmacokinetics Report-Post-text table 9-28）。
- Arm/Lmf 投与時の Cmax と原虫消失時間に有意な相関は認められなかった（p = 0.11）（Pharmacokinetics Report-Post text table 9-28）。
- Arm/Lmf 投与時の Cmax と QTc 間隔の延長に有意な相関は認められなかった（QTcB 間隔 p = 0.80，QTcF 間隔 p = 0.63）（Pharmacokinetics Report-Post-text table 9-22）。

## 4.2.2.1 A2403 試験（付録）

**Table 4-11 有害事象発現率（A2403 試験，安全性解析対象集団）**

| SOC | 5～< 10 kg N = 154 | | 10～< 15 kg N = 110 | | 15～≤ 25 kg N = 46 | | 合計 N = 310 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 116 | (75.3) | 79 | (71.8) | 30 | (65.2) | 225 | (72.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 51 | (33.1) | 37 | (33.6) | 10 | (21.7) | 98 | (31.6) |
| 貧血 NOS | 41 | (26.6) | 21 | (19.1) | 9 | (19.6) | 71 | (22.9) |
| 脾腫 | 11 | (7.1) | 13 | (11.8) | 2 | (4.3) | 26 | (8.4) |
| 好酸球増加症 | 7 | (4.5) | 6 | (5.5) | 0 | (0.0) | 13 | (4.2) |
| 単球増加症 | 0 | (0.0) | 3 | (2.7) | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) |
| 白血球増加症 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 好中球減少症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 洞性不整脈 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 耳および迷路障害 | 3 | (1.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 4 | (1.3) |
| 耳痛 | 1 | (0.6) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 耳垢栓塞 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 耳漏 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 眼障害 | 4 | (2.6) | 4 | (3.6) | 1 | (2.2) | 9 | (2.9) |
| 結膜炎 | 3 | (1.9) | 2 | (1.8) | 1 | (2.2) | 6 | (1.9) |
| 結膜変色 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| アレルギー性結膜炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 眼脂 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 胃腸障害 | 48 | (31.2) | 26 | (23.6) | 16 | (34.8) | 90 | (29.0) |
| 嘔吐 NOS | 25 | (16.2) | 12 | (10.9) | 8 | (17.4) | 45 | (14.5) |
| 下痢 NOS | 20 | (13.0) | 10 | (9.1) | 3 | (6.5) | 33 | (10.6) |
| 便秘 | 5 | (3.2) | 6 | (5.5) | 0 | (0.0) | 11 | (3.5) |
| 腹痛 NOS | 1 | (0.6) | 2 | (1.8) | 4 | (8.7) | 7 | (2.3) |
| 悪心 | 3 | (1.9) | 2 | (1.8) | 1 | (2.2) | 6 | (1.9) |
| 腹部膨満 | 2 | (1.3) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 4 | (1.3) |
| アフタ性口内炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 口唇炎 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.2) | 1 | (0.3) |
| 口唇症 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| ゆるい便 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 | (4.5) | 8 | (7.3) | 2 | (4.3) | 17 | (5.5) |
| 発熱 | 4 | (2.6) | 7 | (6.4) | 1 | (2.2) | 12 | (3.9) |
| 悪寒 | 2 | (1.3) | 1 | (0.9) | 1 | (2.2) | 4 | (1.3) |
| 疲労 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 疼痛 NOS | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |

| SOC | 5～< 10 kg N = 154 | | 10～< 15 kg N = 110 | | 15～≤ 25 kg N = 46 | | 合計 N = 310 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 肝胆道系障害 | 11 | (7.1) | 13 | (11.8) | 5 | (10.9) | 29 | (9.4) |
| 肝腫大 | 10 | (6.5) | 12 | (10.9) | 5 | (10.9) | 27 | (8.7) |
| 肝脾腫大 NOS | 1 | (0.6) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 黄疸 NOS | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 65 | (42.2) | 36 | (32.7) | 13 | (28.3) | 114 | (36.8) |
| マラリア NOS | 15 | (9.7) | 11 | (10.0) | 4 | (8.7) | 30 | (9.7) |
| 気道感染 NOS | 19 | (12.3) | 6 | (5.5) | 0 | (0.0) | 25 | (8.1) |
| 上気道感染 NOS | 6 | (3.9) | 5 | (4.5) | 4 | (8.7) | 15 | (4.8) |
| 下気道感染 NOS | 9 | (5.8) | 2 | (1.8) | 1 | (2.2) | 12 | (3.9) |
| 疥癬寄生 | 7 | (4.5) | 4 | (3.6) | 1 | (2.2) | 12 | (3.9) |
| 胃腸炎 NOS | 3 | (1.9) | 3 | (2.7) | 0 | (0.0) | 6 | (1.9) |
| 蠕虫感染 NOS | 1 | (0.6) | 2 | (1.8) | 2 | (4.3) | 5 | (1.6) |
| せつ | 2 | (1.3) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 4 | (1.3) |
| 口腔カンジダ症 | 1 | (0.6) | 3 | (2.7) | 0 | (0.0) | 4 | (1.3) |
| 中耳炎 NOS | 4 | (2.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 4 | (1.3) |
| 外耳炎 NOS | 3 | (1.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) |
| 癜風 | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | 1 | (2.2) | 3 | (1.0) |
| 赤痢 NOS | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 単純ヘルペス | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 1 | (2.2) | 2 | (0.6) |
| 麻疹 | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 扁桃炎 | 1 | (0.6) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 体部白癬 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 気管支肺炎 NOS | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 蜂巣炎 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 細菌性結膜炎 NOS | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| ウイルス性結膜炎 NOS | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 耳感染 NOS | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| ウイルス性肝炎 NOS | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 乳様突起炎 NOS | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 咽頭扁桃炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 肺炎 NOS | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 原発性異型肺炎 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 膿疱性皮疹 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 皮膚感染 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 齲歯 NOS | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (2.2) | 1 | (0.3) |
| 水痘 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 外陰部膿瘍 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 膿創 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 5 | (3.2) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 6 | (1.9) |
| 低体温 | 5 | (3.2) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 6 | (1.9) |

| SOC | 5～< 10 kg N = 154 | | 10～< 15 kg N = 110 | | 15～≤ 25 kg N = 46 | | 合計 N = 310 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 臨床検査 | 5 | (3.2) | 6 | (5.5) | 0 | (0.0) | 11 | (3.5) |
| ヘモグロビン減少 | 3 | (1.9) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 4 | (1.3) |
| 組織検体寄生虫検査陽性 | 2 | (1.3) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 4 | (1.3) |
| 血便 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 体重減少 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 代謝および栄養障害 | 17 | (11.0) | 15 | (13.6) | 5 | (10.9) | 37 | (11.9) |
| 食欲不振 | 17 | (11.0) | 15 | (13.6) | 5 | (10.9) | 37 | (11.9) |
| 神経系障害 | 10 | (6.5) | 8 | (7.3) | 5 | (10.9) | 23 | (7.4) |
| 間代 | 7 | (4.5) | 5 | (4.5) | 1 | (2.2) | 13 | (4.2) |
| 頭痛 | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) | 4 | (8.7) | 6 | (1.9) |
| 反射亢進 | 3 | (1.9) | 2 | (1.8) | 1 | (2.2) | 6 | (1.9) |
| 痙攣 NOS | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 傾眠 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 精神障害 | 15 | (9.7) | 6 | (5.5) | 1 | (2.2) | 22 | (7.1) |
| 不眠症 | 7 | (4.5) | 3 | (2.7) | 1 | (2.2) | 11 | (3.5) |
| 易刺激性 | 5 | (3.2) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 7 | (2.3) |
| 激越 | 1 | (0.6) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) |
| 泣き | 3 | (1.9) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) |
| 腎および尿路障害 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 着色尿 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 50 | (32.5) | 36 | (32.7) | 5 | (10.9) | 91 | (29.4) |
| 咳嗽 | 44 | (28.6) | 28 | (25.5) | 5 | (10.9) | 77 | (24.8) |
| 鼻炎 NOS | 13 | (8.4) | 6 | (5.5) | 0 | (0.0) | 19 | (6.1) |
| カタル | 4 | (2.6) | 5 | (4.5) | 0 | (0.0) | 9 | (2.9) |
| 鼻漏 | 1 | (0.6) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) |
| 気管支痙攣 NOS | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 呼吸困難 | 1 | (0.6) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 鼻閉 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| くしゃみ | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 頻呼吸 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 20 | (13.0) | 10 | (9.1) | 1 | (2.2) | 31 | (10.0) |
| 発疹 NOS | 13 | (8.4) | 7 | (6.4) | 0 | (0.0) | 20 | (6.5) |
| 紅色汗疹 | 2 | (1.3) | 1 | (0.9) | 1 | (2.2) | 4 | (1.3) |
| そう痒症 | 2 | (1.3) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) |
| 皮膚潰瘍 | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 挫傷 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 顔面浮腫 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 蕁麻疹 NOS | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |

| SOC | 5～< 10 kg N = 154 | | 10～< 15 kg N = 110 | | 15～≤ 25 kg N = 46 | | 合計 N = 310 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 血管障害 | 2 | (1.3) | 1 | (0.9) | 1 | (2.2) | 4 | (1.3) |
| 蒼白 | 2 | (1.3) | 1 | (0.9) | 1 | (2.2) | 4 | (1.3) |

Source：Post-text table 10.1-2

SOC は英語表記のアルファベット順

**Table 4-12　副作用発現率（A2403 試験，安全性解析対象集団）**

| SOC | 5～< 10 kg N = 154 | | 10～< 15 kg N = 110 | | 15～≤ 25 kg N = 46 | | 合計 N = 310 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 合計 | 42 | (27.3) | 28 | (25.5) | 6 | (13.0) | 76 | (24.5) |
| 血液およびリンパ系障害 | 14 | (9.1) | 12 | (10.9) | 1 | (2.2) | 27 | (8.7) |
| 貧血 NOS | 8 | (5.2) | 6 | (5.5) | 1 | (2.2) | 15 | (4.8) |
| 好酸球増加症 | 6 | (3.9) | 6 | (5.5) | 0 | (0.0) | 12 | (3.9) |
| 好中球減少症 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 心臓障害 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 洞性不整脈 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 胃腸障害 | 19 | (12.3) | 10 | (9.1) | 5 | (10.9) | 34 | (11.0) |
| 嘔吐 NOS | 10 | (6.5) | 0 | (0.0) | 4 | (8.7) | 14 | (4.5) |
| 下痢 NOS | 5 | (3.2) | 5 | (4.5) | 1 | (2.2) | 11 | (3.5) |
| 便秘 | 2 | (1.3) | 3 | (2.7) | 0 | (0.0) | 5 | (1.6) |
| 腹痛 NOS | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 悪心 | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 腹部膨満 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 低体温 | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 臨床検査 | 0 | (0.0) | 2 | (1.8) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 代謝および栄養障害 | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 食欲不振 | 2 | (1.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 2 | (0.6) |
| 神経系障害 | 7 | (4.5) | 6 | (5.5) | 1 | (2.2) | 14 | (4.5) |
| 間代 | 7 | (4.5) | 5 | (4.5) | 1 | (2.2) | 13 | (4.2) |
| 反射亢進 | 1 | (0.6) | 2 | (1.8) | 1 | (2.2) | 4 | (1.3) |
| 精神障害 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 不眠症 | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 2 | (1.3) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) |
| 咳嗽 | 2 | (1.3) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 3 | (1.0) |
| カタル | 1 | (0.6) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | (3.9) | 4 | (3.6) | 0 | (0.0) | 10 | (3.2) |
| 発疹 NOS | 6 | (3.9) | 3 | (2.7) | 0 | (0.0) | 9 | (2.9) |
| 蕁麻疹 NOS | 0 | (0.0) | 1 | (0.9) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |

Source：Post-text table 10.1-6

SOC は英語表記のアルファベット順

### 4.2.3 AB/MO1 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-3-AB/MO1 試験

**試験の標題**

An open 4 dose tablets regimen of an oral anti-malarial drug combination given in 48 hours to patients with naturally acquired *Plasmodium falciparum* infection. A combined therapeutic and pharmacokinetic study in China after registration approval.

**治験依頼者**

チバガイギー社（現ノバルティス社）

**治験責任医師**

Jiao X

**治験実施医療機関**

Institution of Microbiology and Epidemiology, Academy of Military Medical Sciences，計 1 医療機関（中国）

**試験期間**

1993 年 5 月 26 日（最初の被験者の登録日）～1993 年 10 月 3 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 II 相

**目的**

中国の熱帯熱マラリア患者を対象に，アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の安全性及び有効性を評価する。Arm/Lmf の薬物動態プロファイルを得る。

**試験方法**

本試験は，単施設，非盲検，非対照試験である。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：100 名（PK を評価する被験者 24 名を含む）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア（血中の無性原虫数 1000～200000/μL）と診断された，13 歳以上 60 歳以下，かつ体重 35 kg 以上 75 kg 以下の中国人患者を対象とした。試験開始前 4 週以内にマラリア治療薬を投与された患者は除外した。

**用量及び投与方法**

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

被験者に，初回，初回投与後 8 時間，24 時間，及び 48 時間の計 4 回，Arm/Lmf 錠を 4 錠ずつ投与した。治験薬は，軽食を摂った後に投与（食直後）し，軽食が摂れなかった場合は 200 mL の水とともに投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：48 時間

試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 投与 28 日後の治癒率

**（2）副次評価項目**

- 原虫消失時間
- 発熱消失時間

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

**PK/PD**

- Arm/Lmf 投与時の Arm，dihydroartemisinin（DHA），及び Lmf の血漿中濃度を測定し，PK パラメータ（Cmax，Tmax）を算出した。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

Intention-to-treat（ITT）集団は，治験薬を 1 回以上投与したすべての被験者とした。

発熱消失時間の評価可能集団は，ベースラインの体温が 37.5℃ 超で，発熱消失時間が評価可能な被験者を対象とした。

**（2）主な解析手法**

投与 28 日後の治癒率及び原虫消失時間は，ITT 集団を対象として算出した。発熱消失時間は，評価可能集団を対象として算出した。

**試験成績**

**被験者の内訳**

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（AB/MO1 試験）**

| | Arm/Lmf<br>n |
|---|---|
| 組入れ | 105 |
| 治験薬投与 | 102 |
| 投与期間完了 | 102 |
| 試験期間完了 | 98 |
| 試験中止 | 4 |
| 中止理由 | |
| 効果不十分 | 4 |

Source：Exhibit 6.1-1

**解析したデータセット**

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2　　解析対象集団（AB/MO1 試験）**

| | Arm/Lmf<br>n |
|---|---|
| ITT 集団 | 102 |
| 評価可能集団（発熱消失時間） | 74 |
| 有害事象 [a)] | 102 |
| 臨床検査 [b)] | 102 |
| 薬物動態 [c)] | 24 |

Source：Exhibit 6.1-1

a) 有害事象が評価された被験者数

b) 臨床検査が評価された被験者数

c) 薬物動態を評価した被験者数

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（AB/MO1 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf<br>N = 102 |
|---|---|---|
| 男性 | n | 79 |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 23 |
| | 範囲 | 13～59 |
| 体重 (kg) | 中央値 | 50 |
| | 範囲 | 35～64 |
| マラリア感染歴あり | n | 87 |
| | 過去 6 ヵ月以内 | 21 |
| | 過去 6 ヵ月～1 年以内 | 39 |
| | 過去 1 年より前 | 27 |

Source：Exhibit 7.1-1

**Table 4-4　疾患特性（AB/MO1 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf<br>N = 102 |
|---|---|---|
| 体温 (°C) | 中央値 | 38.6 |
| 体温のカテゴリー | n | |
| | ≤ 37.5°C | 28 |
| | 37.5°C～39°C | 36 |
| | ≥ 39°C | 38 |
| 原虫数 (/µL) | 中央値 | 14973 |
| 原虫数のカテゴリー (/µL) | n | |
| | < 5000 | 21 |
| | 5000～15000 | 30 |
| | 15000～50000 | 25 |
| | ≥ 50000 | 26 |

Source：Exhibit 7.1-1

### 有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

ITT 集団の投与 28 日後の治癒率は 96.1%であった。

ITT 集団の原虫消失時間の中央値は 30 時間，評価可能集団での発熱消失時間は 18 時間であった。

**Table 4-5　有効性評価項目の結果の要約（AB/MO1 試験）**

| | | Arm/Lmf投与 |
|---|---|---|
| 投与 28 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 102 |
| | % | 96.1 |
| 原虫消失時間（ITT 集団） | N | 102 |
| | 中央値 | 30 時間 |
| 発熱消失時間（評価可能集団） | N | 74 |
| | 中央値 | 18 時間 |

Source：Exhibit 8.1-1，Table 8.1-4
N = 解析対象集団の被験者数

### 安全性の結果

#### （1）治験薬の曝露状況

投与開始したすべての被験者 102 名が 4 錠ずつ計 4 回の投与を完了した。治験薬を嘔吐した被験者はいなかった（CSR-listing 9）。

#### （2）有害事象

死亡，重篤な有害事象，及び治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象は認められなかった（CSR-listing 10）。

#### （3）臨床検査

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

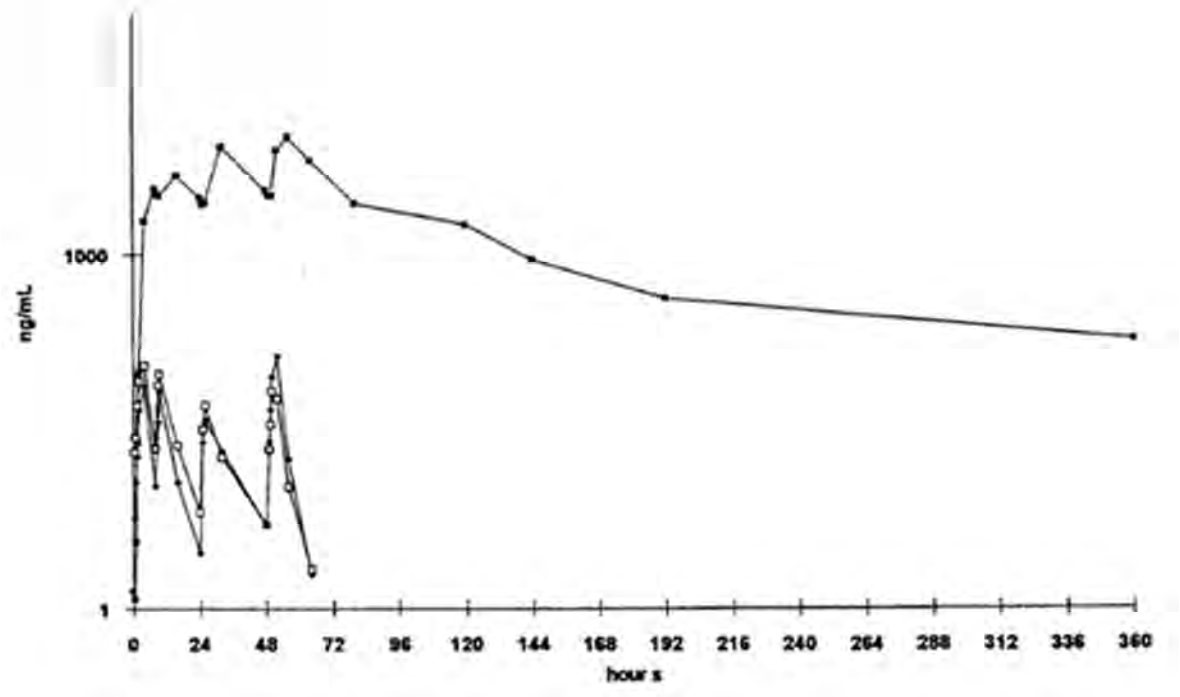
#### （4）心電図

臨床的に重要な心電図の異常は認められなかった。

### PK/PD の結果

Arm/Lmf 投与時の Arm，DHA，及び Lmf の平均血漿中濃度-時間推移をFigure 4-1に示す。

**Figure 4-1　　Arm，DHA，及び Lmf の平均血漿中濃度-時間推移（AB/MO1 試験）**




Source：Module VII-Figure 4
N = 24
□：Arm，◆：DHA，■：Lmf
縦軸は対数

Arm/Lmf 投与時の Arm，DHA，及び Lmf の PK パラメータをTable 4-6に示す。

**Table 4-6　　PK パラメータ（AB/MO1 試験）**

| | | 初回投与 | 投与 2 回目 | 投与 3 回目 | 投与 4 回目 |
|---|---|---|---|---|---|
| Arm | Cmax (ng/mL) | 138.6 ± 96.8 | 102.8 ± 80.7 | 58.2 ± 58.8 | 103.3 ± 98.1 |
| | Tmax (h) | 4 | 1.5 | 1.5 | 4 |
| | AUC0-360h [(ng/mL) h] | | 2016 ± 1023 | | |
| DHA | Cmax (ng/mL) | 90.1 ± 63.4 | 66.9 ± 63.8 | 48.2 ± 41.8 | 163.5 ± 112.7 |
| | Tmax (h) | 4 | 1.5 | 1.5 | 4 |
| | AUC0-360h [(ng/mL) h] | | 1821 ± 765 | | |
| Lmf | Cmax (ng/mL) | 3661 ± 3116 | 4946 ± 3336 | 8030 ± 4387 | 10400 ± 3125 |
| | Tmax (h) | 8 | 8 | 8 | 8 |
| | AUC0-360h [(ng/mL) h] | | 584940 ± 226539 | | |

Source：Module VII 4.2.2
N = 24
平均値 ± 標準偏差

### 4.2.4 A009 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-4-A009 試験

**試験の標題**

An open, non-comparative in-patient pilot study to assess safety and efficacy of oral co-artemether in infants and small children 1-5 years (5-25 kg body weight) with acute, uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in the Gambia, Western Africa.

**治験依頼者**

チバガイギー社（現ノバルティス社）

**治験責任医師**

Greenwood B

**治験実施医療機関**

Medical Research Council Laboratories，計 1 医療機関（ガンビア）

**試験期間**

1995 年 8 月 1 日（最初の被験者の登録日）～1996 年 2 月 15 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 II 相

**目的**

アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 4 回投与（48 時間にわたり 4 回投与）の安全性及び有効性を評価する。

**試験方法**

本試験は，単施設，非盲検，非対照試験である。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：40 名

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア又は熱帯熱マラリアを含む混合感染と診断され，血中の無性原虫数 5000/μL 超で，1 歳以上 5 歳以下，かつ体重 5 kg 以上 25 kg 以下，腋窩温が 38℃ 超の患者を対象とした。

重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，試験開始前 30 日以内に他のマラリア治療又は他の治験薬投与を受けた患者，慢性疾患，鎌状赤血球障害を有する患者，高度の心機能障害，腎機能障害，肝機能障害を有する患者はいずれも除外した。

**用量及び投与方法**

アルテメテル 10 mg 及びルメファントリン 60 mg を含有する臨床試験製剤（Arm/Lmf 錠）を用いた。

被験者には，体重で調整した用量の Arm/Lmf 錠を初回及び初回投与後 8，24，及び 48 時間に計 4 回投与した。1 回あたりの投与錠数は，5～10 kg 未満で 1 錠，10～15 kg 未満で 2 錠，15～20 kg 未満で 3 錠，20～25 kg 以下で 4 錠とした。

治験薬は可能な限り食間に投与した。初回投与後 1 時間以内に被験者が嘔吐した場合，その分の治験薬を再投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：48 時間

試験期間：28 日間（投与期間と観察期間の合計）

追跡調査期間：観察期間終了後 6 ヵ月間

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 投与 28 日後の治癒率
- 原虫消失時間
- 発熱消失時間

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学的検査）

**PK/PD**

- Arm/Lmf 初回投与後 72 時間の Lmf の血漿中濃度

## 統計手法

### （1）解析対象集団

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

投与 28 日後の治癒率の評価可能集団は，投与 28 日後までの原虫数が測定されている被験者，投与 28 日後までに「効果不十分」で中止した被験者とし，他のマラリア治療を受けた被験者は除いた。発熱消失時間の評価可能集団は，ベースラインの体温が 37.5℃ 超で，発熱消失時間が評価可能な被験者を対象とした。

### （2）主な解析手法

投与 28 日後の治癒率は ITT 集団及び評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。原虫消失時間は ITT 集団を，発熱消失時間は評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。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場合，ベースラインと再感染時の血液検体を PCR 法により比較し，新規感染か再燃かを判別した。新規感染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」とみなした結果（PCR corrected）も算出した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（A009 試験）**

| | Arm/Lmf<br>n |
|---|---|
| 組入れ | 61 |
| 投与期間完了 | 60 |
| 試験中止 | 3 |
| 中止理由 | |
| 効果不十分 | 3 |

Source：Exhibit 6.1-1

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

**Table 4-2　　解析対象集団（A009 試験）**

| | Arm/Lmf<br>n |
|---|---|
| ITT 集団 | 60 [a)] |
| 評価可能集団（投与 28 日後の治癒率） | 55 |
| 評価可能集団（発熱消失時間） | 58 |
| 有害事象 [b)] | 60 |
| 臨床検査 [c)] | |
| Day 1 | 60 |
| Day 4 | 60 |
| Day 8 | 59 |
| Day 29 | 57 |
| 心電図 [c)] | 60 |

Source：Exhibit 6.1-1

投与開始日を Day 1 とした

a) 合計 61 名の被験者が組み入れられたが，1 名の被験者は Arm/Lmf 初回投与後にスルファドキシンとピリメタミンの配合剤を投与されたため，治験実施計画書からの逸脱として ITT 集団から除外した。

b) 有害事象が評価された被験者数

c) 臨床検査又は心電図が各評価時点で評価された被験者数

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

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

**Table 4-3　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A009 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf<br>N = 60 |
|---|---|---|
| 男性 | n (%) | 33 (55) |
| 年齢 (歳) | 中央値 | 3 |
| | 範囲 | 1～6 |
| 体重 (kg) | 中央値 | 12.7 |
| | 範囲 | 7～23 |
| 身長 (cm) | 中央値 | 93.3 |
| | 範囲 | 72～123 |
| ヘマトクリット(%) | 中央値 | 29.3 |
| | 範囲 | 21.1～46.3 |
| ヘマトクリット＜25% | n (%) | 10 (17) |
| 肝腫大 | n (%) | 9 (15) |
| 脾腫 | n (%) | 16 (27) |

Source：Exhibit 7.1-1

**Table 4-4　　疾患特性（A009 試験，ITT 集団）**

| | | Arm/Lmf<br>N = 60 |
|---|---|---|
| 体温 (°C) | 中央値 | 38.95 |
| | 平均値 | 38.9 |
| | 範囲 | 37.0～40.6 |
| 体温のカテゴリー | n (%) | |
| | ≤ 37.5°C | 2 (3) |
| | 37.5°C～39°C | 30 (50) |
| | ≥ 39°C | 28 (47) |
| 原虫数 (/μL) | 中央値 | 159075 |
| | 幾何平均値 | 140265 |
| | 範囲 | 15300～697500 |
| 原虫数のカテゴリー | n (%) | |
| (/μL) | 15000～50000 | 7 (12) |
| | 50000～100000 | 9 (15) |
| | 100000～200000 | 21 (35) |
| | ≥ 200000 | 23 (38) |

Source：Exhibit 7.1-2

### 有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-5に示す。

ITT 集団の投与 28 日後の治癒率は 71.7%，評価可能集団の投与 28 日後の治癒率（PCR corrected）は，92.7%であった。原虫消失時間及び発熱消失時間の中央値は，いずれも 36 時間であった。

**Table 4-5　　有効性評価項目の結果の要約（A009 試験）**

| | | Arm/Lmf |
|---|---|---|
| 投与 28 日後の治癒率（ITT 集団） | N | 60 |
| | % | 71.7 |
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団）[a] | N | 55 |
| | % | 70.9 |
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団，PCR corrected）[b] | N | 55 |
| | % | 92.7 |
| 原虫消失時間（ITT 集団） | N | 60 |
| | 中央値 | 36 時間 |
| 発熱消失時間（評価可能集団）[c] | N | 58 |
| | 中央値 | 36 時間 |

Source：Exhibit 8.1-1，Exhibit 8.1-2，Exhibit 8.1-3，Exhibit 8.1-4，Exhibit 8.1-6

N = 解析対象集団の被験者数

a)　他のマラリア治療を受けた 4 名と 28 日後の血液塗沫標本が得られなかった 1 名を除外した。

b)　投与 28 日後に熱帯熱マラリア原虫が認められた被験者（16 名）のうち，PCR 法の結果が得られた 14 名中 12 名は新規感染であった。

c)　ベースラインの体温が 37°C 以下の 2 名を除外した。

## 安全性の結果

### （1）治験薬の曝露状況

Arm の総投与量［中央値（範囲），以下同様］は 6.5 mg/kg（4.0～7.9 mg/kg），Lmf の総投与量は 38.8 mg/kg（24.2～47.5 mg/kg）であった（CSR-Table 6.4-1）。

治験薬投与後に嘔吐した被験者は，初回投与後が 3 名，2 回目投与後が 1 名，4 回目投与後が 1 名であった。初回投与後に嘔吐した 3 名は，同量の治験薬を再投与された（CSR-Table 6.4-2, Listing 6）。

### （2）有害事象

Arm/Lmf 投与開始後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は 46.7%（28/60 名）であった。発現率が高かった有害事象は，脾腫（16.7%），肝腫大（10.0%）であった（CSR-Table 9.1-3）。

本試験で死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 名に認められた貧血であり，投与開始 2 週間後に発現し，2 日後に回復した。本事象と治験薬との関連は否定された（CSR-9.3 項, Listing 23）。

### （3）臨床検査

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

### （4）心電図

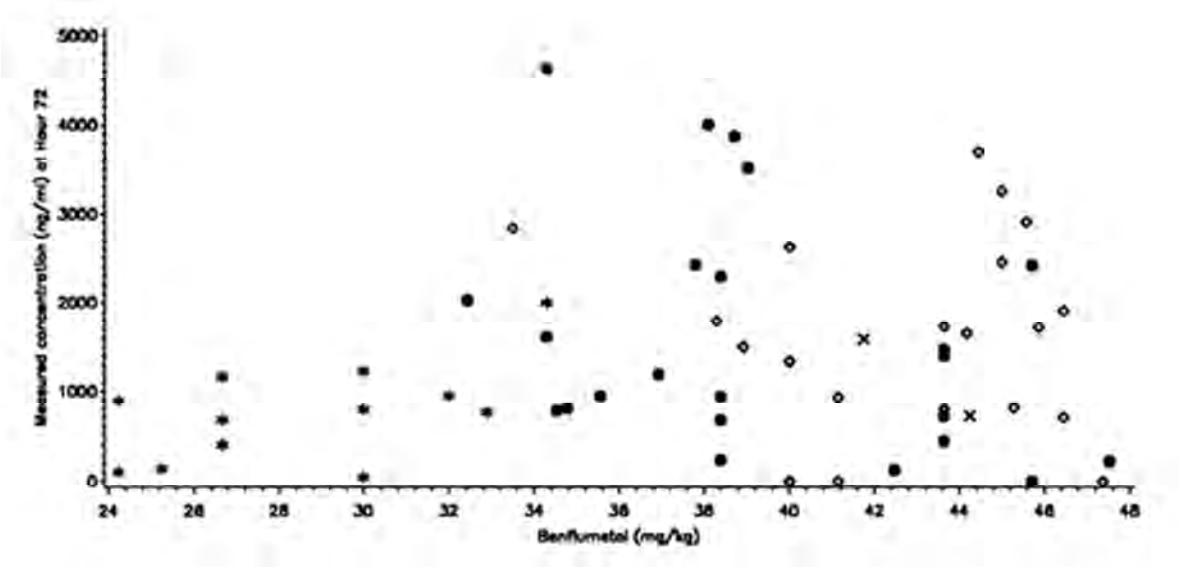
Day 4，8，及び 29（投与開始日を Day 1 とした）で，QTc 間隔のベースラインからの変化率（中央値）は，0.0%～2.6%であった（CSR-Table 9.5-3）。治験薬投与後のいずれかの評価時点で QTc 間隔がベースラインから 20%以上延長した被験者は 4 名であった（CSR-Listing 11）。

本試験で重要な心電図の変化は認められなかった。

## PK/PD

被験者ごとの Lmf 総投与量と初回投与後 72 時間の Lmf の血漿中濃度をFigure 4-1に示す。

**Figure 4-1　　Lmf の総投与量と初回投与後 72 時間の Lmf の血漿中濃度（A009 試験，個別値）**




Source：Figure 10.1-2

N = 57

＊：1 回 1 錠投与，●：1 回 2 錠投与，◇：1 回 3 錠投与，×：1 回 4 錠投与

# 4.3 その他の臨床試験

## 4.3.1 A2407 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-1-A2407 試験

**試験の標題**

Pregnancy Registry in Zambia Evaluating the Safety Profile of Coartem® and SP in Pregnant Women with Symptomatic Malaria

**治験依頼者**

ノバルティス社

**治験責任医師**

Mkandawire R，他

**治験実施医療機関**

District Health Office，他，計 4 医療機関（ザンビア）

**試験期間**

2004 年 10 月 15 日（最初の被験者の登録日）～2008 年 7 月 16 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 IV 相

**目的**

**主要目的**

合併症のない急性熱帯熱マラリアと診断された妊婦を対象に，周産期死亡率（死産又は生後 7 日以内に死亡した新生児の割合）を指標としてアルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の安全性を評価する。

**副次目的**

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，分娩時の在胎週数（最終月経から推定）及び出生時体重（分娩時の在胎週数で調整）を指標として Arm/Lmf の安全性を評価する。急性熱帯熱マラリアと診断された妊婦を対象に，周産期死亡率，分娩時の在胎週数，及び出生時体重を指標として，Arm/Lmf の安全性をスルファドキシンとピリメタミンの配合剤（SP）と比較する。

**探索目的**

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，自然流産の割合（妊娠 28 週以前），早産の割合（37 週完了前），新生児死亡率（生後 28 日以内），妊産婦死亡率（分娩後 6 週まで），先天異常の発現の割合，及び乳幼児の神経発達（生後 12 ヵ月まで評価）を指標として妊娠中の Arm/Lmf 及び SP によるマラリア治療のリスク増加の徴候をモニタリングする。

**試験方法**

本試験は，多施設共同，前向き観察研究である。

SP を対照とした。治験薬投与の介入はなかった。Arm/Lmf 又は SP による治療を受けていた妊婦を，登録の直前に使用した抗マラリア薬に基づいて 1：1 の比で組み入れた。

登録前の Arm/Lmf 又は SP による治療の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：1000 名（各群 500 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

本試験の登録時に妊娠中で合併症のない急性熱帯熱マラリアに罹患し，登録前の直近に Arm/Lmf 又は SP による治療を受けた女性患者を対象とした。過去に Arm/Lmf 又は SP による副作用が発現した患者，重症マラリアの徴候又は症状を有する患者は除外した。

**用量及び投与方法**

本試験の登録前に Arm/Lmf が投与されていた被験者を Arm/Lmf 群，SP が投与されていた被験者を SP 群とした。

本試験の登録前に投与されていたアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠（Arm/Lmf 錠），スルファドキシン 500 mg 及びピリメタミン 25 mg を含有する配合錠（SP 錠）の通常の用法用量を以下に示す。

Arm/Lmf 群の被験者には，Arm/Lmf 錠を初回，初回投与後 8 時間，その後の 2 日間に 1 日 2 回，計 6 回投与した。1 回あたりの投与錠数は 4 錠とした。SP 群の被験者には SP 錠 3 錠を単回投与した。SP 錠の間欠予防投与も可能とした。

Arm/Lmf 群及び SP 群とも投与後 1 時間以内に嘔吐した場合，その分の薬剤を再投与した。

**投与（観察）期間**

観察期間：妊産婦は分娩後 6 週間，新生児は生後 12 ヵ月まで追跡調査を行った。

**評価項目**

**有効性**

本試験で，有効性は評価していない。

**安全性**

- 主要評価項目：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）
- 有害事象
- 臨床検査値（ヘモグロビン値）
- 妊娠関連の安全性評価項目
  妊娠後の転帰，出生時の児の状態，分娩時の在胎週数で調整した出生時体重，先天異常，新生児死亡率，乳幼児の神経発達

**統計手法**

## （1）解析対象集団

登録された対象集団は，登録されたすべての妊娠女性とし，妊娠していない女性は除外した。

また，新生児，新生児及び死産児，分娩が確認された妊婦，及び新生児・死産児又は流産した胎児・分娩前に中止した妊婦を，それぞれの登録された対象集団とした。

### （2）安全性

周産期死亡率は，登録された対象集団（新生児及び死産児）を対象として，死産又は生後 7 日以内に死亡した新生児の割合を Arm/Lmf 群と SP 群の投与群別に算出し，1 標本両側 95%信頼区間を漸近法及び Pearson-Clopper 法を用いて投与群別に算出した。投与群間差の検定を実施しなかったため，漸近法及び連続修正を加えない Wilson スコア法を用いて，投与群間差の 95%信頼区間を算出した。また，オッズ比を算出した。

出生時の児の状態は，登録された対象集団（新生児）を対象として，性別，分娩時の在胎週数（最終月経から推定），出生時体重，出生時身長，出生時頭囲を要約した。

分娩時の在胎週数で調整した出生時体重は，登録された対象集団（新生児）を対象として，1 及び 2 標本 95%信頼区間を算出した。新生児死亡率（生後 28 日以内）は，登録された対象集団（新生児）を対象として，死産又は生後 28 日以内に死亡した新生児の割合を Arm/Lmf 群と SP 群の投与群別に算出し，Pearson-Clopper 法を用いて 1 標本両側 95%信頼区間を算出した。投与群間差の検定を実施しなかったため，漸近法及び連続修正を加えない Wilson スコア法を用いて，投与群間差の 95%信頼区間を算出した。先天異常が認められた新生児の割合は，登録された対象集団（新生児）を対象として，出生時，生後 6 週又は生後 14 週に 1 回以上評価された新生児を分母として算出した。乳幼児の神経発達は，登録された対象集団（新生児）を対象として，Shoklo development test を用いて生後 14 週及び生後 12 ヵ月に評価した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の Version 12.0 を使用した。また，有害事象の日本語訳には，MedDRA の日本語版（MedDRA/J）Version 18.0 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。

有害事象は，登録後から分娩後 6 週までに発現した事象を対象として，MedDRA の器官別大分類（SOC）別及び PT 別に集計した。重篤な有害事象は，死に至るもの又は生命を脅かすもの，永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの，先天異常又は先天的欠損症を来すもの，治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの，その他医学的に重要なもの，すなわち被験者を危険にさらすか，又は上記のような結果に至ることを防止するために内科的又は外科的処置を必要とするような事象を対象として集計した。

臨床検査値は，妊婦のヘモグロビン値の記述統計量を算出した。

## 試験成績

### 被験者の内訳

妊婦を対象とした被験者の内訳をTable 4-1，妊婦及び新生児を対象とした被験者の内訳をTable 4-2に示す。

1001 名（Arm/Lmf 群 495 名，SP 群 506 名，以下同順）の被験者が組み入れられ，このうち試験期間中に 156 名（67 名，89 名）が中止した。中止理由の内訳は追跡不能が 97 名（40 名，57 名），有害事象が 33 名（17 名，16 名），同意撤回が 12 名（5 名，7 名），試験管理上の問題が 7 名（4 名，3 名），死亡が 6 名（1 名，5 名），及び治験実施計画書からの逸脱が 1 名（0 名，1 名）であった。中止した被験者のうち，分娩前の中止が 50 名（22 名，28 名），分娩後の中止が 106 名（45 名，61 名）であった。

**Table 4-1　被験者の内訳（A2407 試験，妊婦）**

| | Arm/Lmf 群<br>n (%) | SP 群<br>n (%) | 合計<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 組入れ | 495 (100.0) | 506 (100.0) | 1001 (100.0) |
| 試験期間完了（分娩後 6 週まで） | 428 (86.5) | 417 (82.4) | 845 (84.4) |
| 試験中止 | 67 (13.5) | 89 (17.6) | 156 (15.6) |
| 中止理由 | | | |
| 追跡不能 | 40 (8.1) | 57 (11.3) | 97 (9.7) |
| 有害事象 | 17 (3.4) | 16 (3.2) | 33 (3.3) |
| 同意撤回 | 5 (1.0) | 7 (1.4) | 12 (1.2) |
| 試験管理上の問題 | 4 (0.8) | 3 (0.6) | 7 (0.7) |
| 死亡 | 1 (0.2) | 5 (1.0) | 6 (0.6) |
| 治験実施計画書からの逸脱 | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 中止時期 | | | |
| 分娩前中止 | 22 (4.4) | 28 (5.5) | 50 (5.0) |
| 分娩後中止 | 45 (9.1) | 61 (12.1) | 106 (10.6) |

Source：Table 7-1

**Table 4-2 被験者の内訳（A2407 試験，妊婦及び新生児）**

| | Arm/Lmf 群 n (%) | SP 群 n (%) | 合計 n (%) |
|---|---|---|---|
| 組入れ（妊婦） | 495 (100.0) | 506 (100.0) | 1001 (100.0) |
| 分娩前中止 | 22 (4.4) | 28 (5.5) | 50 (5.0) |
| 自然流産 | 7 (1.4) | 5 (1.0) | 12 (1.2) |
| 死産 | 9 (1.8) | 13 (2.6) | 22 (2.2) |
| 生児出産 a) | 457 (92.3) | 460 (90.9) | 917 (91.6) |
| 生児数 b) | 466 | 467 | 933 |
| 試験期間完了（分娩後 12 ヵ月まで） | 421 (90.3) | 416 (89.1) | 837 (89.7) |
| 試験中止 | 45 (9.7) | 51 (10.9) | 96 (10.3) |
| 中止理由 | | | |
| 死亡 | 31 (6.7) | 27 (5.8) | 58 (6.2) |
| 追跡不能 | 13 (2.8) | 24 (5.1) | 37 (4.0) |
| 同意撤回 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |

Source：Table 7-2

a) 多胎児分娩を含み，多胎児分娩の妊婦は 1 名とカウントした。

b) 多胎児分娩を含み，1 児を 1 名とカウントした。

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-3に示す。

**Table 4-3 解析対象集団（A2407 試験）**

| | Arm/Lmf 群 | SP 群 | 合計 |
|---|---|---|---|
| 登録された対象集団（妊婦） | 495 | 506 | 1001 |
| 登録された対象集団（新生児） | 466 | 467 | 933 |
| 登録された対象集団（新生児及び死産児） | 475 | 480 | 955 |
| 登録された対象集団（分娩が確認された妊婦） | 473 | 478 | 951 |
| 登録された対象集団（新生児・死産児又は流産した胎児・分娩前に中止した妊婦 a)） | 504 | 516 | 1020 |

Source：Table 7-3

a) 1 児以上を死産又は流産した妊婦は，死産又は流産ごとにそれぞれ 1 名とカウントした。

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

登録された対象集団（妊婦）の主な人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-4に，マラリアの既往歴及び前治療歴をTable 4-5に示す。

年齢の中央値は全体で 25.0 歳（Arm/Lmf 群 25.0 歳，SP 群 25.0 歳，以下同順），体重の中央値は 60.0 kg（60.0 kg，59.0 kg）であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性，及びマラリアの既往歴及び前治療歴に投与群間で大きな違いはなかった。

**Table 4-4　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A2407 試験，妊婦）**

| | | Arm/Lmf 群 N = 495 | SP 群 N = 506 | 合計 N = 1001 |
|---|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | 平均値 (標準偏差) | 25.1 (5.58) | 25.5 (5.62) | 25.3 (5.60) |
| | 中央値 | 25.0 | 25.0 | 25.0 |
| | 範囲 | 15～43 | 14～44 | 14～44 |
| 年齢のカテゴリー | n (%) | | | |
| | < 20 歳 | 79 (16.0) | 81 (16.0) | 160 (16.0) |
| | 20～24 歳 | 167 (33.7) | 151 (29.8) | 318 (31.8) |
| | 25～29 歳 | 144 (29.1) | 148 (29.2) | 292 (29.2) |
| | 30～39 歳 | 101 (20.4) | 119 (23.5) | 220 (22.0) |
| | ≥ 40 歳 | 4 (0.8) | 7 (1.4) | 11 (1.1) |
| 人種 | n (%) | | | |
| | 黒人 | 495 (100.0) | 505 (99.8) | 1000 (99.9) |
| | その他 | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 体重 (kg) | 平均値 (標準偏差) | 61.2 (9.80) | 60.3 (10.08) | 60.7 (9.95) |
| | 中央値 | 60.0 | 59.0 | 60.0 |
| | 範囲 | 41.0～101.2 | 39.9～105.0 | 39.9～105.0 |

Source：Table 7-4

**Table 4-5　マラリアの既往歴及び前治療歴（A2407 試験，妊婦）**

| | | Arm/Lmf 群 N = 495 | SP 群 N = 506 | 合計 N = 1001 |
|---|---|---|---|---|
| マラリアの確定診断方法 | n (%) | | | |
| | 顕微鏡検査 | 88 (17.8) | 65 (12.8) | 153 (15.3) |
| | 迅速診断検査 | 1 (0.2) | 0 (0.0) | 1 (0.1) |
| | 未確認 | 406 (82.0) | 441 (87.2) | 847 (84.6) |
| マラリア症状の発現時期 | n (%) | | | |
| | 最終月経前 | 0 (0.0) | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| | 最終月経～月経後 12 週 | 145 (29.3) | 115 (22.7) | 260 (26.0) |
| | 最終月経後 12 週超～24 週 | 169 (34.1) | 205 (40.5) | 374 (37.4) |
| | 最終月経後 24 週超 | 162 (32.7) | 161 (31.8) | 323 (32.3) |
| | 月経不順／最終月経不明 | 19 (3.8) | 23 (4.5) | 42 (4.2) |
| 現在の妊娠中での | n (%) | | | |
| マラリアの既往歴 | 無 | 452 (91.3) | 469 (92.7) | 921 (92.0) |
| | 有 | 40 (8.1) | 33 (6.5) | 73 (7.3) |
| | 不明 | 3 (0.6) | 4 (0.8) | 7 (0.7) |
| マラリア症状の | n (%) | | | |
| 初回発現時期 | 最終月経前 | 1 (0.2) | 2 (0.4) | 3 (0.3) |
| | 最終月経～月経後 12 週 | 158 (31.9) | 131 (25.9) | 289 (28.9) |
| | 最終月経後 12 週超～24 週 | 166 (33.5) | 200 (39.5) | 366 (36.6) |

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 495 | SP 群<br>N = 506 | 合計<br>N = 1001 |
|---|---|---|---|---|
| | 最終月経後 24 週超 | 151 (30.5) | 150 (29.6) | 301 (30.1) |
| | 月経不順／最終月経不明 | 19 (3.8) | 23 (4.5) | 42 (4.2) |
| 登録前の SP の予防投与 | n (%) | | | |
| | 無 | 181 (36.6) | 162 (32.0) | 343 (34.3) |
| | 有 | 314 (63.4) | 343 (67.8) | 657 (65.6) |
| | 不明 | 0 (0.0) | 1 (0.2) | 1 (0.1) |
| 初回マラリアの治療時期 | n (%) | | | |
| | 最終月経前 | 0 (0.0) | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| | 最終月経～月経後 12 週 | 159 (32.1) | 128 (25.3) | 287 (28.7) |
| | 最終月経後 12 週超～24 週 | 228 (46.1) | 255 (50.4) | 483 (48.3) |
| | 最終月経後 24 週超 | 89 (18.0) | 98 (19.4) | 187 (18.7) |
| | 月経不順／最終月経不明 | 19 (3.8) | 23 (4.5) | 42 (4.2) |
| SP の予防投与を含む<br>マラリア治療 | n (%) | | | |
| | Arm/Lmf のみ，又は SP のみ | 169 (34.1) | 491 (97.0) | 660 (65.9) |
| | Arm/Lmf 及び SP 併用 | 318 (64.2) | 7 (1.4) | 325 (32.5) |
| | Arm/Lmf のみ，又は SP 及び他剤併用 | 3 (0.6) | 8 (1.6) | 11 (1.1) |
| | Arm/Lmf，SP，及び他剤併用 | 5 (1.0) | 0 (0.0) | 5 (0.5) |
| SP の予防投与<br>（妊娠第 1 三半期）を<br>含むマラリア治療 | n (%) | | | |
| | Arm/Lmf のみ，又は SP のみ<br>（試験登録前と同じ治療） | 142 (28.7) | 120 (23.7) | 262 (26.2) |
| | Arm/Lmf のみ，又は SP のみ<br>（試験登録前と異なる治療） | 7 (1.4) | 5 (1.0) | 12 (1.2) |
| | Arm/Lmf 及び SP 併用 | 8 (1.6) | 1 (0.2) | 9 (0.9) |
| | Arm/Lmf のみ，又は SP（試験登録前と同じ治療）及び他剤併用 | 0 (0.0) | 2 (0.4) | 2 (0.2) |
| | 他剤のみ | 2 (0.4) | 2 (0.4) | 4 (0.4) |
| | 無（最終月経不明を含む） | 336 (67.9) | 376 (74.3) | 712 (71.1) |

Source：Table 7-5

## 有効性の結果

本試験で，有効性は評価しなかった。

## 安全性の結果

### （1）薬剤の曝露状況

組み入れられたすべての被験者は，通常の用法用量の Arm/Lmf 又は SP を投与された。投与後に嘔吐した被験者は Arm/Lmf 群で 2 名，SP 群で 1 名であった。SP 群の 1 名が 1 回分の薬剤を嘔吐し，同量の薬剤を再投与された。Arm/Lmf 群の 2 名の嘔吐の詳細は不明であり，うち 1 名は再投与されず，もう 1 名の再投与の有無は不明であった（CSR-Table 8-1，Appendix 7.1 Listing 1-13）。

分娩が確認された Arm/Lmf 群の妊婦 473 名のうち，SP の予防投与を受けていなかった被験者は 52 名であった（CSR-Post-text table 8.3-1）。

### （2）主要評価項目：周産期死亡率

周産期死亡率をTable 4-6に示す。

周産期死亡率は，Arm/Lmf 群が 4.2%，SP 群が 5.0%であり，両群で同程度であった。

**Table 4-6　　周産期死亡率（A2407 試験，新生児及び死産児）**

| | Arm/Lmf 群<br>N = 475 | SP 群<br>N = 480 |
|---|---|---|
| 周産期死亡， n (%) | 20 (4.2) | 24 (5.0) |
| 死産，n (%) | 9 (1.9) | 13 (2.7) |
| 生後 7 日以内の新生児死亡，n (%) | 11 (2.3) | 11 (2.3) |
| 95%信頼区間 | | |
| 95%信頼区間（漸近法） | 2.4～6.0 | 3.1～6.9 |
| 95%信頼区間（Pearson-Clopper 法） | 2.6～6.4 | 3.2～7.3 |
| 投与群間差 | | |
| 周産期死亡率の投与群間差（Arm/Lmf 群 − SP 群） | −0.8 | |
| 95%信頼区間（漸近法） | −3.4～1.9 | |
| 95%信頼区間（Wilson スコア法） | −3.5～1.9 | |
| オッズ比（Arm/Lmf 群 vs SP 群） | 0.84 | |
| 95%信頼区間（漸近法） | 0.45～1.53 | |

Source：Table 10-4

周産期死亡は死産又は生後 7 日以内の新生児死亡とした。

### （3）副次評価項目：妊娠関連の安全性評価項目

#### 妊娠後の転帰

妊娠後の転帰の要約をTable 4-7に示す。

正産期分娩の割合は，Arm/Lmf 群が 78.4%，SP 群が 73.1%であり Arm/Lmf 群が高く，死産の割合は群間で同程度であった（Arm/Lmf 群 1.8%，SP 群 2.5%）。

Arm/Lmf 群の 7 名の妊婦が流産した。いずれの被験者も妊娠第 1 三半期に Arm/Lmf が投与されていた（CSR-Table 10-17）。このうち 6 名の最終投与は，流産の 11～85 日前であった。もう 1 名の流産は，試験登録後に SP を投与した 3 日後であった。SP 群の 5 名の妊婦が流産した。5 名のうち 1 名は流産の 4 日前まで SP が投与されていた。もう 1 名は流産の 16 日前まで SP，8 日前に Arm/Lmf，及び 4 日前にキニーネが投与されていた。残りの 3 名は流産 36～44 日前に予防投与で SP が投与されていた（CSR-Post-text listing 10.4-5）。

**Table 4-7　妊娠後の転帰の要約（A2407 試験，新生児・死産児又は流産した胎児・分娩前に中止した妊婦）**

| | Arm/Lmf 群<br>N = 504<br>n (%) | SP 群<br>N = 516<br>n (%) |
|---|---|---|
| 流産（妊娠 28 週以内） | 7 (1.4) | 8 [a] (1.6) |
| 死産（妊娠 28 週超） | 9 (1.8) | 13 (2.5) |
| 早産（妊娠 37 週未満） | 71 (14.1) | 90 (17.4) |
| 正産期分娩（妊娠 37 週以上） | 395 (78.4) | 377 (73.1) |
| 不明（分娩前の試験中止） [b] | 22 (4.4) | 28 (5.4) |

Source：Table 10-6

a) 5 名の妊婦が流産した。うち 1 名の妊婦は 3 胎児，もう 1 名の妊婦は 2 胎児を流産した。

b) Arm/Lmf 群の 1 名は，子宮外妊娠のため開腹手術で中絶したため，有害事象（子宮外妊娠）による中止と取り扱った。

**出生時の児の状態（性別，分娩時の在胎週数，出生時体重，出生時身長，及び出生時頭囲）**

出生時の児の状態の要約をTable 4-8に示す。

両群の新生児の性別，分娩時の在胎週数，出生時体重，出生時身長，及び出生時頭囲に違いは認められなかった。

**Table 4-8　出生時の児の状態の要約（A2407 試験，新生児）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 466 | SP 群<br>N = 467 |
|---|---|---|---|
| 性別，n (%) | 男性 | 244 (52.4) | 229 (49.0) |
| | 女性 | 221 (47.4) | 238 (51.0) |
| | 不明 | 1 (0.2) | 0 (0.0) |
| 最終月経日から推定した分娩時の在胎週数（週） | N [a] | 448 | 445 |
| | 平均値 | 39.0 | 38.9 |
| | 中央値 | 39.0 | 39.0 |
| | n (%) | | |
| | 28 週以下 | 5 (1.1) | 2 (0.4) |
| | 28 週超～37 週未満 | 58 (12.4) | 85 (18.2) |
| | 37 週以上 | 385 (82.6) | 358 (76.7) |
| | 不明 | 18 (3.9) | 22 (4.7) |
| 出生時体重 (g) | N [a] | 448 | 444 |
| | 平均値 (標準偏差) | 3058.3 (515.96) | 3039.2 (495.26) |
| | 中央値 | 3000 | 3000 |
| | 範囲 | 900～4700 | 1300～4500 |
| 出生時身長 (cm) | N [a] | 410 | 392 |
| | 平均値 (標準偏差) | 48.8 (3.57) | 48.6 (3.46) |
| | 中央値 | 49.0 | 49.0 |

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 466 | SP 群<br>N = 467 |
|---|---|---|---|
| | 範囲 | 27.0～60.0 | 34.0～59.0 |
| 出生時頭囲 (cm) | N [a)] | 412 | 391 |
| | 平均値 (標準偏差) | 35.5 (1.99) | 35.1 (2.12) |
| | 中央値 | 36.0 | 35.0 |
| | 範囲 | 24.0～41.0 | 24.0～49.0 |

Source：Table 10-7

a) 測定された新生児数

### 分娩時の在胎週数で調整した出生児体重

分娩時の在胎週数で調整した出生児体重の要約をTable 4-9に示す。

両群の新生児の出生時体重に違いはなかった。分娩時の在胎週数で調整した出生時体重が低体重の新生児の割合は，Arm/Lmf 群 9.0%，SP 群 7.7%であり，同程度であった。

**Table 4-9　　分娩時の在胎週数で調整した出生時体重の要約（A2407 試験，新生児）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 466 | SP 群<br>N = 467 |
|---|---|---|---|
| 出生時体重 (g) | N | 448 | 444 |
| | 平均値 | 3058.3 | 3039.2 |
| | 中央値 | 3000 | 3000 |
| | 範囲 | 900～4700 | 1300～4500 |
| 分娩時の在胎週数で調整した出生時体重 | n (%) | | |
| | 低体重 | 40 (9.0) | 34 (7.7) |
| | 正常体重 | 406 (91.0) | 406 (92.3) |
| | 不明 [a)] | 20 | 27 |
| 低体重の割合の 95%信頼区間 | (%) | | |
| | Pearson-Clopper 法 | 6.5～12.0 | 5.4～10.6 |
| | 漸近法 | 6.3～11.6 | 5.2～10.2 |
| 投与群間差 | | | |
| 低体重の割合の投与群間差（Arm/Lmf 群 − SP 群） | (%) | 1.2 | |
| 95%信頼区間 | Wilson スコア法 | −2.5～4.9 | |
| | 漸近法 | −2.4～4.9 | |

Source：Table 10-8

a) 出生時体重又は分娩時の在胎週数が不明の場合の割合は算出しなかった。

### 先天異常が認められた新生児

新生児に認められた先天異常の内訳をTable 4-10に示す。

出生時，生後 6 週，又は生後 14 週に 1 回以上，先天異常の有無を評価された新生児（Arm/Lmf 群 449 名，SP 群 444 名）のうち，先天異常が認められた新生児の割合は，Arm/Lmf 群 6.5%，SP

群 4.1%で両群とも低く，同程度であった。両群とも臍ヘルニアが認められた新生児の割合が最も高く，Arm/Lmf 群 4.7%，SP 群 2.7%であった。

**Table 4-10　　新生児に認められた先天異常の内訳（A2407 試験，新生児）**

| | Arm/Lmf 群<br>n (%) | SP 群<br>n (%) |
|---|---|---|
| 先天異常が認められた新生児 | 29 (6.5) | 18 (4.1) |
| 臍ヘルニア | 21 (4.7) | 12 [d] (2.7) |
| 多指症 | 3 (0.7) | 4 [d] (0.9) |
| 皮膚嚢腫 | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 耳奇形 | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 小陰唇奇形 | 1 [a] (0.2) | 0 (0.0) |
| 毳毛 | 1 [a] (0.2) | 0 (0.0) |
| 鼠蹊部ヘルニア | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 関節の異常伸展性 | 1 (0.2) | 0 (0.0) |
| 短い鼻 | 1 [a] (0.2) | 0 (0.0) |
| 皮膚色素過剰 | 1 (0.2) | 0 (0.0) |
| 18 トリソミー | 1 [b] (0.2) | 0 (0.0) |
| 21 トリソミー | 1 [c] (0.2) | 0 (0.0) |

Source：Table 10-9，Listing 1-28

割合は，出生時，生後 6 週，又は生後 14 週に 1 回以上評価された新生児（Arm/Lmf 群 449 名，SP 群 444 名）を分母として算出した。

a) Arm/Lmf 群の 1 児に，小陰唇奇形，毳毛，及び短い鼻が認められた。

b) Arm/Lmf 群の 18 トリソミーの 1 児に耳介低位，高口蓋，小頭症/無脳症，及び折り重なり指が認められた。

c) Arm/Lmf 群の 21 トリソミーの 1 児に耳介低位，高口蓋，胸雑音，短胸骨，後頭部の平坦化，上がり目，舌挺出，短い首，及び低い鼻梁が認められた。

d) SP 群の 1 児に，臍ヘルニア及び多指症が認められた。

### 新生児死亡率

新生児死亡率（生後 28 日以内）をTable 4-11に示す。

新生児死亡率（生後 28 日以内）は，Arm/Lmf 群 3.0%（14/466 名），SP 群 3.0%（14/467 名）であり，投与群間で違いはなかった。

**Table 4-11　　新生児死亡率（生後 28 日以内）（A2407 試験，新生児）**

| | Arm/Lmf 群<br>N = 466 | SP 群<br>N = 467 |
|---|---|---|
| 新生児死亡率（生後 28 日以内），n (%) | 14 (3.0) | 14 (3.0) |
| 95%信頼区間 | | |
| 95%信頼区間（漸近法） | 1.5～4.6 | 1.5～4.5 |
| 95%信頼区間（Pearson-Clopper 法） | 1.7～5.0 | 1.6～5.0 |
| 投与群間差 | | |
| 新生児死亡率の投与群間差（Arm/Lmf 群 − SP 群） | 0.0 | |

| | Arm/Lmf 群<br>N = 466 | SP 群<br>N = 467 |
|---|---|---|
| 95%信頼区間（漸近法） | −2.2～2.2 | |
| 95%信頼区間（Pearson-Clopper 法） | −2.3～2.3 | |

Source：Table 10-14

### 乳幼児の神経発達

乳幼児の神経発達の評価の要約をTable 4-12に示す。

生後 14 週又は生後 12 ヵ月の神経発達の評価結果は，両群で同様であった。

**Table 4-12　乳幼児の神経発達の評価の要約（A2407 試験，新生児）**

| | | Arm/Lmf 群 | | SP 群 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 平均値 (標準偏差) | 中央値 | 平均値 (標準偏差) | 中央値 |
| 生後 14 週 | | M = 294 | | M = 227 | |
| | 運動発達 | 9.5 (3.26) | 9.0 | 9.9 (4.15) | 9.0 |
| | 協調性 | 7.1 (3.05) | 6.0 | 7.5 (4.05) | 6.0 |
| | 緊張 | 18.0 (1.37) | 18.0 | 17.8 (1.38) | 18.0 |
| | 行動 | 14.9 (0.58) | 15.0 | 14.8 (0.69) | 15.0 |
| | 合計スコア | 49.5 (6.05) | 49.0 | 50.0 (8.06) | 49.0 |
| 生後 12 ヵ月 | | M = 288 | | M = 224 | |
| | 運動発達 | 34.4 (2.25) | 35.0 | 34.2 (2.59) | 35.0 |
| | 協調性 | 29.7 (4.14) | 32.0 | 29.0 (5.08) | 32.0 |
| | 緊張 | 18.9 (1.26) | 20.0 | 19.0 (1.53) | 19.0 |
| | 行動 | 14.9 (0.51) | 15.0 | 14.8 (0.80) | 15.0 |
| | 合計スコア | 98.0 (6.53) | 101.0 | 97.0 (8.21) | 101.0 |

Source：Table 10-12

M = 欠測のない新生児数

神経発達の評価は 1 医療機関でのみ実施した。

運動発達：0～37（0 = なし，1 = あり），協調性：0～34（0 = なし，1 = あり），緊張：5～24（4 項目は 1～5，1 項目は 1～4），行動：3～15（1 項目は 1～4，1 項目は 1～5，1 項目は 1～6）

運動発達，協調性，緊張，行動の合計スコア：8～110

生後 14 週又は生後 12 ヵ月の神経発達の全般的評価［4 段階（とても良い，良い，あまり良くない，評価できず）で評価した］は，Arm/Lmf 群及び SP 群ともほとんどの新生児が「とても良い」又は「良い」と評価された（CSR-Post-test table 10.4-18）。

### （4）有害事象

登録された対象集団（妊婦）で，登録後から分娩後 6 週までに発現した有害事象発現率は Arm/Lmf 群で 34.5%（171/495 名），SP 群で 36.8%（186/506 名）であった。Arm/Lmf 群で発現率

が高かった有害事象は，早産児（Arm/Lmf 群 13.9%，SP 群 17.2%，以下同順），梅毒（4.8%，4.0%），マラリア（3.4%，6.7%）であった（CSR-Post-text table 10.1-1）。

Arm/Lmf 群で 1 名，SP 群で 5 名が死亡した。Arm/Lmf 群の 1 名はヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染しており，自然流産後の貧血による死亡であった。SP 群では，カポジ肉腫，気管支肺炎，ウイルス性脳炎，敗血症（いずれも 1 名）により死亡した。SP 群の残りの 1 名は死因が不明であった（CSR-Post-text Listing 10.2-1）。Arm/Lmf 群及び SP 群に認められた死亡と薬剤との関連は，治験責任医師によりいずれも否定された（CSR-Post-text supplement 2）。

死亡以外の重篤な有害事象の発現率は Arm/Lmf 群 21.8%（108/495 名），SP 群 23.3%（118/506 名）であった。発現率が最も高かった重篤な有害事象は，両群とも早産児（Arm/Lmf 群 13.7%，SP 群 17.2%，以下同順）であり，次いで Arm/Lmf 群では児頭骨盤不均衡（2.2%，1.2%），死産（1.8%，2.6%），自然流産（1.2%，1.0%）の発現率が高かった。いずれの事象とも Arm/Lmf 群の発現率は SP 群の発現率よりも低い又は同程度であった。ほとんどの事象が妊娠又は分娩に伴う合併症であった（CSR-Post-test table 10.2-3）。

**（5）臨床検査**

登録された対象集団（妊婦）で，いずれの投与群も，登録後 4 週及び分娩時に重要なヘモグロビンの変化は認められなかった。

## 4.3.2 BR01 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-2-BR01 試験

**試験の標題**

National, randomized, open-label, comparative parallel group *in vivo* and *in vitro* study of the efficacy and tolerability with Coartem® (artemether/lumefantrine; 6-dose regimen) versus quinine/doxycycline association in the treatment of patients with uncomplicated malaria *falciparum* in Western Amazon

**治験依頼者**

ノバルティス社

**治験責任医師**

Alecrim MG，他

**治験実施医療機関**

Instituto de Medicina Tropical do Amazonas，他，計 2 医療機関（ブラジル）

**試験期間**

2000 年 12 月 8 日（最初の被験者の登録日）～2002 年 1 月 14 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 IV 相

**目的**

合併症のない熱帯熱マラリア患者を対象に，アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 6 回投与の有効性及び忍容性を，キニーネと doxicicline の併用（キニーネ + doxicicline）と比較する。Arm/Lmf 投与により発現した有害事象を検出する。

**試験方法**

本試験は，多施設共同，非盲検，ランダム化，比較対照試験である。キニーネ+doxicicline を対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群又はキニーネ + doxicicline 群にランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：72 名（各群 36 名）

目標完了被験者数：63 名

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない熱帯熱マラリア（血中の無性原虫数 1000～50000/μL）と診断された，16 歳以上，発熱がある患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，他のマラリア治療薬で治療している患者は，いずれも除外した。

**用量及び投与方法**

Arm/Lmf 群ではアルテメテル 20 mg 及びルメファントリン 120 mg を含有する配合錠（Arm/Lmf 錠）を用いた。キニーネ + doxicicline 群ではキニーネ 500 mg を含有する錠剤（キニーネ錠）及び doxicicline 100 mg を含有する錠剤（doxicicline 錠）を用いた。

Arm/Lmf 群の被験者には，Arm/Lmf 錠 4 錠を初回，初回投与後 8，20，32，44，及び 56 時間に計 6 回投与した。キニーネ + doxicicline 群の被験者には，キニーネ錠 1 錠を初回，初回投与後 8，16，24，32，40，48，56，及び 64 時間に計 9 回投与した。また，doxicicline 錠 1 錠を初回，初回投与後 12，24，36，48，60，72，84，96，及び 108 時間に計 10 回投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：Arm/Lmf 群は 3 日間，キニーネ + doxicicline 群は 5 日間

試験期間：6 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 原虫消失時間
- 原虫が認められた被験者の割合

**（2）副次評価項目**

- 体温

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

ランダム化されたすべての被験者を登録集団，治験実施計画書からの逸脱がなかった被験者を治験実施計画書に適合した集団とした。

### （2）主な解析手法

原虫消失時間は，登録集団及び治験実施計画書に適合した集団を対象とし投与群別に算出した。原虫が認められた被験者の割合は，登録集団を対象とし投与群別に算出した。体温は，登録集団を対象に推移を示した。

### 試験成績

### 被験者の内訳

被験者の内訳をTable 4-1に示す。

**Table 4-1　　被験者の内訳（BR01 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | キニーネ + doxicicline 群<br>n |
|---|---|---|
| ランダム化 | 28 | 31 |
| 試験完了 | 27 | 29 |
| 試験中止 | 1 | 2 |
| 中止理由 | | |
| 有害事象 | 0 | 2 |
| 同意撤回 | 1 | 0 |

Source：Table 7.2

### 解析したデータセット

解析対象集団をTable 4-2に示す。

ランダム化された 59 名の被験者を登録集団とし，治験実施計画書からの逸脱があった被験者（Arm/Lmf 群 6 名，キニーネ + doxicicline 群 3 名）を除いた 50 名を治験実施計画書に適合した集団とした。

**Table 4-2　　解析対象集団（BR01 試験）**

| | Arm/Lmf 群<br>n | キニーネ + doxicicline 群<br>n | 合計<br>n |
|---|---|---|---|
| 登録集団 | 28 | 31 | 59 |
| 治験実施計画書に適合した集団 | 22 | 28 | 50 |

Source：Table 7-2，List 7-1

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-3に示す。

**Table 4-3　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（BR01 試験，登録集団）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 28 | キニーネ + doxicicline 群<br>N = 31 |
|---|---|---|---|
| 男性 | n (%) | 21 (75.0) | 22 (71.0) |
| 年齢 (歳) | 平均値 | 35.7 | 34.9 |
| | 標準偏差 | 16.9 | 12.9 |
| 体重 (kg) | 平均値 | 63.9 | 66.0 |
| | 標準偏差 | 10.5 | 11.5 |
| 人種 | n (%) | | |
| | Caucasian | 4 (14.3) | 4 (12.9) |
| | Black | 4 (14.3) | 0 (0.0) |
| | Mixed | 20 (71.4) | 27 (87.1) |
| 肝腫大 | n (%) | 4 (14.29) | 8 (25.81) |
| 脾腫 | n (%) | 3 (10.71) | 6 (19.35) |

Source：Table 7-3，Table 7-6

### 有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-4に示す。

登録集団及び治験実施計画書に適合した集団とも，原虫消失時間は Arm/Lmf 群がキニーネ + doxicicline 群と比べ短かった。

**Table 4-4　　有効性評価項目の結果の要約（BR01 試験）**

| | | Arm/Lmf 群 | キニーネ + doxicicline 群 |
|---|---|---|---|
| 原虫消失時間（登録集団） | N | 28 | 31 |
| | 中央値 | 2.00 日 | 3.00 日 |
| 原虫消失時間 | N | 22 | 28 |
| （治験実施計画書に適合した集団） | 中央値 | 2.00 日 | 3.00 日 |
| 原虫が認められた被験者の割合（登録集団） | N | 28 | 31 |
| Day 0 | % | 100.00 | 100.00 |
| Day 1 | | 75.00 | 93.55 |
| Day 2 | | 17.86 | 80.18 |
| Day 3 | | 0.00 | 48.81 |
| Day 4 | | 0.00 | 7.51 |
| Day 6 | | 0.00 | 0.00 |

Source：9.1.1，9.1.2，Table 9-12
投与開始日を Day 0 とした
N = 解析対象集団の被験者数

登録集団の体温の平均値の推移に投与群間で違いはなく，両投与群とも発熱消失が認められた（CSR-Figure 9-5）。

**安全性の結果**

**（1）有害事象**

治験薬投与後に新たに発現又は悪化した有害事象発現率は，Arm/Lmf 群で 89.29%（25/28 名），キニーネ + doxicicline 群で 93.55%（29/31 名）であった。Arm/Lmf 群で発現率が高かった有害事象は，頭痛 NOS（Arm/Lmf 群 48.0%，キニーネ + doxicicline 群 27.6%，以下同順），上腹部痛（24.0%，41.4%），無力症（24.0%，27.6%），浮動性めまい（回転性めまいを除く）（24.0%，24.1%），不眠症（24.0%，20.7%）であった（CSR-Table 10-22）。

いずれの投与群でも，死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

**（2）臨床検査**

Day 0 で「臨床的に重要ではない異常値」，かつ Day 6 に「臨床的に重要な異常値」となった被験者は 3 名であった。Day 6 で「臨床的に重要な異常値」となった被験者が 2 名以上の臨床検査項目はなかった（CSR-List A-8）。

**（3）心電図**

Day 1 に QTc 間隔の延長が認められた被験者は，Arm/Lmf 群の 2 名及びキニーネ + doxicicline 群 2 名であった（CSR-List 10-6）。

### 4.3.3 A030 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-3-A030 試験

**試験の標題**

A Randomized, Controlled Trial Comparing Artemether-Lumefantrine With Artesunate-Mefloquine for Uncomplicated *Falciparum* Malaria in Vietnam

**治験依頼者**

Department Malaria Treatment Research

**治験責任医師**

Nhan D H

**治験実施医療機関**

The Hospital of Phu Rieng Rubber Company，計 1 医療機関（ベトナム）

**試験期間**

2001 年 4 月（最初の被験者の登録月）～2001 年 6 月（最後の被験者の検査・観察終了月）

**目的**

アルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 6 回投与（3 日間にわたり 6 回投与）の安全性を評価する。Arm/Lmf の 6 回投与の有効性をメフロキンと artesunate の併用（メフロキン＋artesunate，MAS）の 5 回投与（3 日間にわたり 5 回投与）と比較する。

**試験方法**

本試験は，単施設，非盲検，ランダム化，比較試験である。

MAS を対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群又は MAS 群にランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア（血中の無性原虫数 1000/μL 以上）と診断された，15～55 歳の患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，高度の肝機能，腎機能障害又は慢性疾患を有する患者，妊娠中又は授乳中の患者はいずれも除外した。

**用量及び投与方法**

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

Arm/Lmf 群の被験者には，Arm/Lmf 錠 4 錠を初回から 3 日間，1 日 2 回投与した。MAS 群の被験者には，体重で調整した用量の artesunate 錠（2 mg/kg）を初回から 2 日間 1 日 2 回及び初回投与 3 日後に 1 日 1 回投与した。加えて，体重で調整した用量のメフロキン錠（15 mg/kg）を artesunate 初回投与 3 日後に 1 回投与した。

**投与（観察）期間**

治験薬投与期間：3 日間
試験期間：28 日間（投与期間と追跡期間の合計）

**評価項目**

**有効性**

**（1）主要評価項目**

- 投与 28 日後の治癒率

**（2）副次評価項目**

- 原虫消失時間
- 発熱消失時間

**安全性**

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査及び血液生化学的検査）
- 心電図

**主な統計手法**

投与 28 日後の評価可能集団は，投与 28 日後まで追跡調査が完了した被験者とした。

投与 28 日後の治癒率は，評価可能集団を対象とし，投与群別に算出した。原虫消失時間，発熱消失時間は，投与群別に算出した。評価時に顕微鏡検査で熱帯熱マラリア原虫の感染が認められた場合，ベースラインと再感染時の血液検体を PCR 法により比較し，新規感染か再燃かを判別した。

**試験成績**

**被験者の内訳**

83 名が組み入れられ，Arm/Lmf 群に 45 名，MAS 群に 38 名がランダムに割り付けられた。すべての被験者に治験薬が投与された。Arm/Lmf 群の 9 名及び MAS 群 4 名は，28 日間の試験期間を完了しなかった。

### 解析対象集団

治験薬が投与された 83 名（Arm/Lmf 群 45 名，MAS 群 38 名）のうち，試験期間を完了しなかった被験者 13 名（Arm/Lmf 群 9 名，MAS 群 4 名）を除く 70 名（Arm/Lmf 群 36 名，MAS 群 34 名）を評価可能集団とした。

### 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

主な人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4-1に，疾患特性をTable 4-2に示す。

**Table 4-1　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A030 試験）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 45 | MAS 群<br>N = 38 |
|---|---|---|---|
| 年齢 (歳) | 平均値 (標準偏差) | 26.6 (9.8) | 31.2 (12.5) |
| 体重 (kg) | 平均値 (標準偏差) | 46.7 (5.8) | 46.5 (7.4) |

Source：Table 1

**Table 4-2　疾患特性（A030 試験）**

| | | Arm/Lmf 群<br>N = 45 | MAS 群<br>N = 38 |
|---|---|---|---|
| 体温 (°C) | 平均値 (標準偏差) | 38.5 (0.84) | 38.5 (1.1) |
| 原虫数 (/μL) | 平均値 | 8636 | 5899 |
| | 範囲 | 1003～85000 | 1093～92962 |

Source：Table 1

### 有効性の結果

有効性評価項目の結果の要約をTable 4-3に示す。

評価可能集団の投与 28 日後の治癒率は，Arm/Lmf 群が 97%，MAS 群が 100%であった。無効の被験者は，Arm/Lmf 群 1 名であった。本被験者は，PCR 法により再燃が確認された。

原虫消失時間及び発熱消失時間は Arm/Lmf 群と MAS 群で違いはなかった。

**Table 4-3　有効性評価項目の結果の要約（A030 試験）**

| | | Arm/Lmf 群 | MAS 群 |
|---|---|---|---|
| 投与 28 日後の治癒率（評価可能集団） | n/M (%) | 35/36 (97) | 34/34 (100) |
| 原虫消失時間（日） | 平均値 (標準偏差) | 1.8 (0.7) | 1.7 (0.7) |
| 発熱消失時間（日） | 平均値 (標準偏差) | 1.2 (0.4) | 1.3 (0.5) |

Source：Table 2

n = 治癒した被験者数

M = 投与 28 日後の治癒率の評価可能集団の被験者数

**安全性の結果**

**（1）試験薬の曝露状況**

全被験者に規定の用量の試験薬投与が投与された。

**（2）有害事象**

Arm/Lmf 群で試験薬投与後に発現した有害事象は胃不調のみであった（8.9%，4/45 名）。MAS 群に発現した有害事象は，頭痛（18%），浮動性めまい（16%），疲労（11%），不眠症，悪心（各 8%），胃不調（3%）であった。

**（3）臨床検査**

いずれの投与群も臨床的に重要な臨床検査値の変化は認められなかった。

**（4）心電図**

いずれの投与群も臨床的に重要な心電図の変化は認められなかった。

### 4.3.4 BD01 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.4-4-BD01 試験

**試験の標題**

Comparison of Artemether-Lumefantrine (Co-artem) and Quinine-Fansidar in the treatme of uncomplicated malaria in a multidrug resistant *falciparum* area in Bangladesh.

**治験依頼者**

ノバルティス社

**治験責任医師**

Faiz M A

**治験実施医療機関**

Ramu Upazilla Health Complex，計 1 医療施設（バングディシュ）

**試験期間**

2002 年 12 月（最初の被験者の登録月）～2003 年 9 月（最後の被験者の検査・観察終了月）

**目的**

多剤耐性熱帯熱マラリア感染地域でのアルテメテルとルメファントリンの配合剤（Arm/Lmf）の 6 回投与（64 時間にわたり 6 回投与）の安全性と有効性を，キニーネ及びスルファドキシンとピリメタミンの配合剤（SP）の 9 回投与（キニーネを 3 日間にわたり 8 回投与後に，キニーネと SP を 1 回併用投与）と比較する。

**試験方法**

本試験は，単施設，非盲検，ランダム化，比較試験である。

キニーネと配合剤 SP の併用を対照とした。登録された被験者を，Arm/Lmf 群とキニーネ＋SP 群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

投与方法の詳細は，用量及び投与方法の項に示した。

**目標被験者数**

目標組入れ被験者数：200 名（各群 100 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

合併症のない急性熱帯熱マラリア（血中の無性原虫数 500～150000/μL）と診断された，13 歳以上，かつ体重 15 kg 超，試験開始前 48 時間以内に発熱が認められた患者を対象とした。重症マラリアの徴候又は症状を有する患者，高度の心肺機能，腎臓機能，肝臓機能障害を有する患者，