



「日本語仮訳。原本は英語資料」

アラプラジカンテルの第III相試験の結果について

オクバ・ハジ-アリ
メルク社 グローバルヘルス
メディカルリード

2021年12月9日

包括的な臨床開発プログラムが成功裏に完了

第II相 PK/PD 用量設定試験完了
(2019、コートジボワール)

マンソン住血吸虫に感染した小児
(3ヶ月～6歳)

第III相試験完了 (2021、ケニア、コートジボワール)

マンソン住血吸虫及び
ビルハルツ住血吸虫に感染
した小児 (3ヶ月～6歳)

第I相試験／バイオアベイラビリティ
試験×2 完了

(2015、南アフリカ)

新ODT製剤味覚試験完了
(2015、タンザニア)



第III相試験デザイン

マンソン住血吸虫 (*S. mansoni*: Sm)に感染した小児

年齢層

単剤治療

4-6 歳
ランダム化 2:1

コホート 1

Treatm. grp. 1a, N=100

Treatm. grp. 1b, N=50

アラプラジカンテル (50 mg/kg)

ビトリシド (40 mg/kg), 対照薬

2-3 歳
3-24 ヶ月

コホート 2, N=30

アラプラジカンテル (50 mg/kg)

コホート 3, N=18

アラプラジカンテル (50 mg/kg) →

第II相試験のコホートで得られた生後3~24カ月の小児の結果とプールされたデータ、n=24

ビルハルトツ住血吸虫 (*S. haematobium*: Sh)に感染した小児

3 ヶ月~6 歳

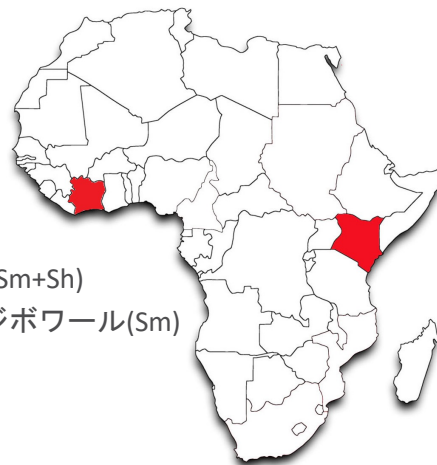
コホート 4a, N=30
アラプラジカンテル
(50 mg/kg)

コホート 4b, N=60
アラプラジカンテル
(60 mg/kg)

*中間解析後に修正:

- 投与量を60mg/kgに増量
- 5週目の評価 (コホート4b)

(中間解析* : Interim Analysis, IA)



- ケニア (Sm+Sh)
- コートジボワール (Sm)

主な評価項目

主要評価項目:

- 3週目での臨床的治癒（マンソン住血吸虫）
 - 事前に指定された治癒率の下限閾値：95%CIの下限値が治癒率70%以上

副次的評価項目:

- 3週目および5週目の臨床的治癒率（ビルハレツ住血吸虫のコホート4bのみ）
 - 事前に指定された治癒率の下限閾値：95%CIの下限値が治癒率70%以上
- 3週目および5週目の住血吸虫卵減少率（ERR）（ビルハレツ住血吸虫のコホート4bのみ）
- 安全性評価
- 受容性と嗜好性



組み入れ基準

選択基準

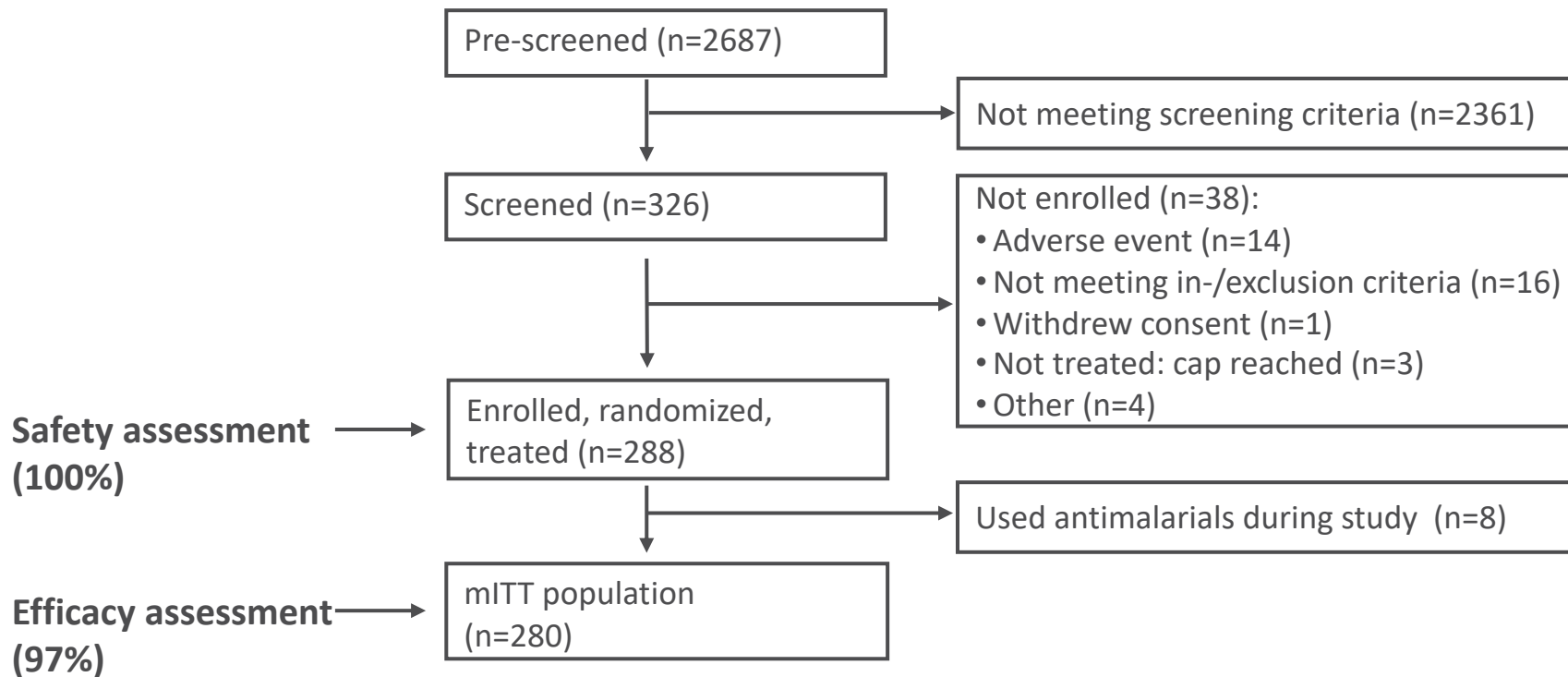
- 生後3ヶ月から6歳まで
- マンソン住血吸虫 (C1, C2, C3) またはビルハルツ住血吸虫 (C4) 感染陽性
- 体重 > 5kg
- 親からの治験参加同意

除外基準

- 複合感染
- 患者の安全性および試験目的の評価を妨げる医学的条件
- 痙攣の病歴
- 嚢胞性疾患
- 衰弱性疾患（結核、栄養失調）
- プラジカンテルの代謝を阻害する併用療法実施
- スクリーニングの2週間前に抗マラリア薬による治療の有無



被験者内訳

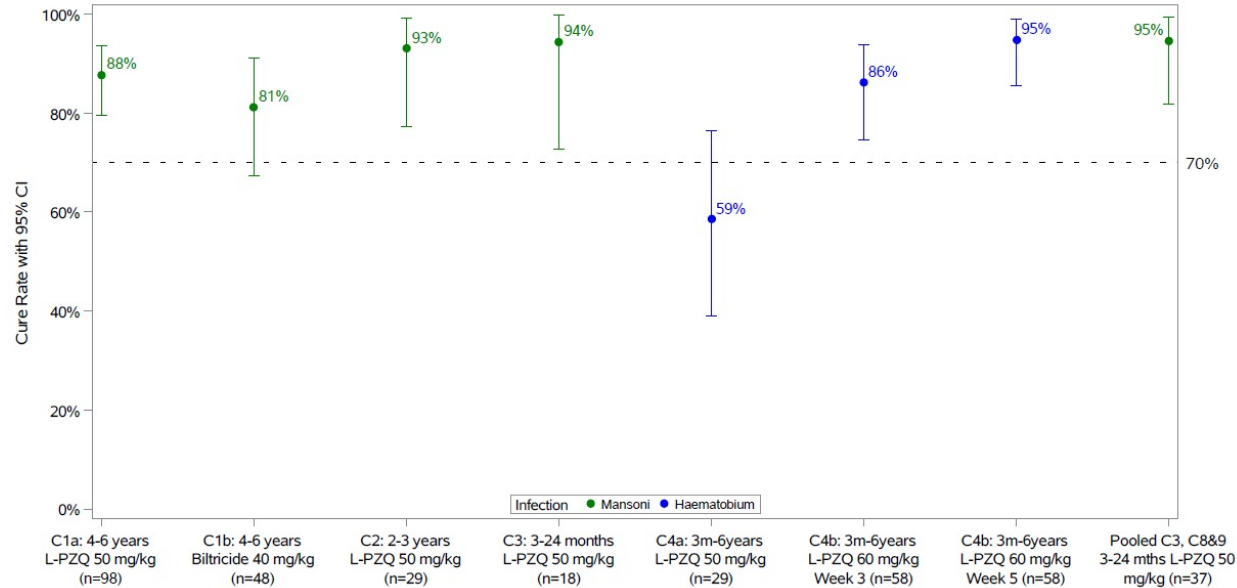


被験者背景 - mITT population

	Cohort 1a	Cohort 1b	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4a	Cohort 4b
	arpraziquantel 50mg/kg 4-6 yrs. (N=98)	Biltricide (40 mg/kg) 4-6 yrs. (N=48)	arpraziquantel (50 mg/kg) 2-3 yrs. (N=29)	arpraziquantel (50 mg/kg) 3-24 mths. (N=18)	arpraziquantel (50 mg/kg) 3 mths.–6 yrs. (N=29)	arpraziquantel (60 mg/kg) 3 mths.–6 yrs. (N=58)
Sex % (n)						
Male	49.0 (48)	56.3 (27)	48.3 (14)	38.9 (7)	69.0 (20)	55.2 (32)
Female	51.0 (50)	43.8 (21)	51.7 (15)	61.1 (11)	31.0 (9)	44.8 (26)
Infection severity % (n)						
Light	60.2 (59)	56.3 (27)	41.4 (12)	77.8 (14)	62.1 (18)	89.7 (52)
Moderate/heavy	39.8 (39)	43.8 (21)	58.6 (17)	22.2 (4)	37.9 (11)	10.3 (6)
Weight kg						
Median	16.9	17.4	13.3	9.2	16.8	18.5
Q1/Q3	15.7/18.9	15.9/18.8	12.8/14.8	8.4/10.1	13.7/19.0	16.7/20.8

Infection severity consistent with real-life epidemiology, except for Cohort 1 in which proportion of moderate/heavy infection severity was pre-specified

治癒率 - mITT population



Pre-specified efficacy threshold for cure rate (lower bound of the 95%CI > 70%) was met for arpraziquantel in all age groups and species assessed (only for 60 mg/kg dose group in *S. haematobium*)

住血吸虫卵減少率 - mITT population

	Cohort 1a	Cohort 1b	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4a	Cohort 4b	
	arpraziquantel (50mg/kg) 4-6 yrs. (N=98)	Biltricide (40 mg/kg) 4-6 yrs. (N=48)	arpraziquantel (50 mg/kg) 2-3 yrs. (N=29)	arpraziquantel (50 mg/kg) 3-24 mths. (N=18)	arpraziquantel (50 mg/kg) 3 mths.–6 yrs. (N=29)	arpraziquantel (60 mg/kg) 3 mths.–6 yrs. (N=58)	
						Week 3	Week 5
Group based ERR % Geometric mean (95% CI)	99.7 (99.5, 99.9)	99.5 (98.9, 99.8)	99.6 (98.5, 100.0)	99.3 (96.6, 100.0)	99.1 (98.2, 99.6)	98.8 (97.5, 99.7)	99.4 (98.2, 100.0)

Very high ERR at population level and across species

治験治療期間中に発現した有害事象(TEAEs)

一 安全性解析対象集団

	Cohort 1a	Cohort 1b	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4a	Cohort 4b
Subjects with	arpraziquantel (50mg/kg) 4-6 yrs. (N=100)	Biltricide (40 mg/kg) 4-6 yrs. (N=50)	arpraziquantel (50 mg/kg) 2-3 yrs. (N=30)	arpraziquantel (50 mg/kg) 3-24 mths. (N=18)	arpraziquantel (50 mg/kg) 3 mths.–6 yrs. (N=30)	arpraziquantel (60 mg/kg) 3 mths.–6 yrs. (N=60)
Any TEAEs % (n)	66.0 (66)	62.0 (31)	66.7 (20)	77.8 (14)	30.0 (9)	46.7 (28)
Related TEAEs % (n)	31.0 (31)	28.0 (14)	53.3 (16)	22.2 (4)	0.0 (0)	8.3 (5)
Serious TEAEs % (n)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (1)
Related serious TEAEs % (n)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
Severe TEAEs % (n)	1.0 (1)	2.0 (1)	3.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	1.7 (1)
Related severe TEAEs % (n)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
TEAEs leading to discontinuation % (n)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
TEAEs leading to death % (n)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

Similar safety outcomes with arpraziquantel (Cohort 1a) compared to Biltricide reference group (Cohort 1b)



最も多くみられた治験薬関連TEAE

– 安全性解析対象集団

	Cohort 1a	Cohort 1b	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 4a	Cohort 4b
Subjects with	arpraziquantel (50mg/kg) 4-6 yrs. (N=100)	Biltricide (40 mg/kg) 4-6 yrs. (N=50)	arpraziquantel (50 mg/kg) 2-3 yrs. (N=30)	arpraziquantel (50 mg/kg) 3-24 mths. (N=18)	arpraziquantel (50 mg/kg) 3 mths.–6 yrs. (N=30)	arpraziquantel (60 mg/kg) 3 mths.–6 yrs. (N=60)
At least one event % (n)	29.0 (29)	26.0 (13)	53.3 (16)	22.2 (4)	0.0 (0)	6.7 (4)
Gastrointestinal disorders % (n)	28.0 (28)	26.0 (13)	43.3 (13)	16.7 (3)	0.0 (0)	5.0 (3)
Abdominal pain	21.0 (21)	18.0 (9)	30.0 (9)	0.0 (0)	0.0 (0)	3.3 (2)
Diarrhoea	16.0 (16)	6.0 (3)	13.3 (4)	11.1 (2)	0.0 (0)	3.3 (2)
Vomiting	7.0 (7)	8.0 (4)	13.3 (4)	5.6 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)
Nervous system disorders % (n)	7.0 (7)	6.0 (3)	26.7 (8)	11.1 (2)	0.0 (0)	1.7 (1)
Somnolence	7.0 (7)	6.0 (3)	26.7 (8)	11.1 (2)	0.0 (0)	1.7 (1)

Gastrointestinal disorders were the most frequent TEAEs with arpraziquantel and Biltricide



嗜好性スコア

一安全性解析対象集団でのサブスタディ

	Cohort 1a	Cohort 1b	Cohort 4a	Cohort 4b
	arpraziquantel (50mg/kg) 4-6 yrs. (N=73)	Biltricide (40 mg/kg) 4-6 yrs. (N=35)	arpraziquantel (50 mg/kg) 3 mths.–6 yrs. (N=13)	arpraziquantel (60 mg/kg) 3 mths.–6 yrs. (N=35)
Palatability score (VAS reported by parents)				
Median	84.0	50.0	88.0	88.0
Q1/Q3	54.0/91.0	26.0/87.0	69.0/91.0	79.0/92.0

NOTE: Palatability was assessed by parents only for subjects in Cohorts 1 and 4 with age 5 to 6 years. Palatability score on visual analog scale (VAS) ranges from 0 to 100, with higher score for better taste.

Improved palatability for arpraziquantel

結論

- 有効性と安全性のデータ（マンソン住血吸虫に対して50mg/kg、ビルハルツ住血吸虫に対して60mg/kg）は良好なプロフィールを示した
- 本試験は主要評価項目を達成した
 - マンソン住血吸虫に対してアラプラジカンテル50mg/kgを投与したすべての年齢層における治癒率の点推定値は88%以上、95%CIの下限值は70%以上であった
 - ビルハルツ住血吸虫に対してアラプラジカンテル 60 mg/kgを投与した際の治癒率は、点推定値が86%以上、95%CIの下限值が70%以上（コホート4b、3週目および5週目）であった
- すべての用量群で、また両方の住血吸虫種で高い住血吸虫卵減少率を示した（≈99%）
- 新たなリスクや安全性に関する懸念は認められなかった
- アラプラジカンテル 50mg/kgおよび60mg/kgは、就学前の子供たちにおいて、良好な安全性、忍容性、および味覚の改善を示した



Thank you!

コンソーシアムパートナー、臨床試験
スタッフ、治験責任医師、子どもたち
とその親御さんに感謝します。



EDCTP

This project is part of the EDCTP2 programme supported by the European Union

Disclaimer

The content of this presentation reflects the views of the Pediatric Praziquantel Consortium.

Funding statement

The Consortium is financially supported by Merck, in-kind contributions by partners and by grants from the Bill & Melinda Gates Foundation awarded in 2013, from the Global Health Innovative Technology (GHIT) Fund awarded in 2014, 2015, 2016, 2019 and 2020, and the European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP) in 2018 and 2021.

GHIT Fund

Global Health Innovative Technology Fund

