

国内第 I 相試験 7 試験（健康成人男性対象）

- ・ 薬物動態、安全性；VRC-JP- -501、502、503、A1501022、VRC-JP- -501
- ・ CYP2C19 遺伝子多型の解析；VRC-JP- -502、503

国内第 III 相試験 1 試験（PPK 解析；A1501001）

海外第 I 相試験 28 試験（健康成人男性、特殊集団（肝、腎機能低下、高齢者）対象）

- ・ 生物学的同等性試験；A1501005、150-232、A1501017
- ・ CYP2C19 遺伝子多型解析；150-242
- ・ スイッチ投与；150-230
- ・ 薬物動態；150-220
- ・ 薬物相互作用；150-001、210、228、229、233、234、235、236、239、240、241、243、244、247、A1501009、A1501013、A1501014、A1501015、A1501024
- ・ 網膜・視覚への影響；150-231、A1501004
- ・ QTc 間隔への影響；A1501041

特殊集団での検討；150-237、238、250、A1501016、A1501011、A1501012

## (1) ヒトにおける体内動態

### 国内第 I 相試験

#### 1) 単回経口投与（試験 No.VRC-JP- -501、VRC-JP- -502）

日本人健康成人男性（24 例）を対象としたクロスオーバー単回経口投与試験が実施された。本剤 100、200、300 及び 400mg を空腹時に単回経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、100～400mg 投与における  $T_{max}$  の平均値は 1.2～2 時間であった。また  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$  は用量に対して非線形の増加を示し、平均値はそれぞれ 386、910、1,805、2,883 ng/mL 及び 1,816、5,120、11,580、31,008 ng·h/mL であった。 $t_{1/2}$  は用量依存的に延長し、平均値でそれぞれ 4.8、6.1、6.8、11.9 時間であった。

また VRC-JP- -502 試験では、VRC-JP- -501 試験の参加者（24 例）を対象とし、本剤の CYP2C19 の遺伝子多型（poor-metabolizer；PM、heterozygous extensive metabolizer；HEM、extensive metabolizer；EM）の解析が実施された。本剤の CYP2C19 の EM に対する PM の  $C_{max}$  の平均値の比は本剤 100～400mg 投与において 0.9～2.3 倍、 $AUC_{0-\infty}$  の平均値の比は 2.0～5.6 倍であった。

#### 2) 単回点滴静脈内投与（試験 No.VRC-JP- -502、VRC-JP- -503）

日本人健康成人男性（18 例）に本剤 1.5、3 及び 6mg/kg を単回点滴静脈内投与した時、本剤の  $T_{max}$  は点滴終了時（点滴開始 1 時間後）と一致し、血漿中濃度（ $C_{inf}$ ）は投与量に依存して増加し、平均値は 890、2,107 及び 4,526 ng/mL、 $t_{1/2}$  の平均値は 3.2、4.4 及び 6.4 時間であった。 $AUC_{0-\infty}$  は用量に対して非線形に増加し、平均値は 2,388、6,412 及び 18,144ng·h/mL であった。

VRC-JP- -502 試験参加者のうち、11 例について CYP2C19 遺伝子多型の解析が実施された（VRC-JP- -503 試験）。本剤 1.5 mg/kg 投与群で組み入れられた被験者 3 例（HEM3

例)、本剤 3 mg/kg 投与群で組み入れられた被験者 2 例 (HEM2 例)、6mg/kg 投与群で組み入れられた被験者 6 例 (HEM3 例、EM3 例) であり、PM の被験者は存在しなかった。6mg/kg 投与群において、HEM の  $C_{max}$  と AUC は EM の約 1.3 倍であり、CYP2C19 遺伝子多型の違いが本剤の薬物動態に影響を与えると考える。

### 3) 反復投与 (試験 No.VRC-JP-503、A1501022、VRC-JP-501)

日本人健康成人男性に本剤 1 回 200mg (5 例)、300mg (6 例) を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した時、最終投与後の  $C_{max}$ 、 $AUC_t$  は用量に対し非線形に増加し、200、300mg 投与群でそれぞれ 2,704 (初回投与時:967、以下同)、7,029 (2,160) ng/mL 及び 18,877 (3,986)、57,215 (9,680) ng·h/mL であった。また、累積係数 (10 日目の  $AUC_t$ /初日の 1 回目投与時の  $AUC_t$ ) は 200mg、300mg 投与群でそれぞれ 4.9、5.9 であった。また、本剤の血漿中濃度のトラフ値推移から本剤は反復投与において投与 4~7 日目に定常状態に達することが示唆された。さらに、CYP2C19 の PM の定常状態における  $C_{max}$  の平均値は 200、300mg 投与群とも EM の約 3 倍であり、 $AUC_t$  の平均値は、EM と比較してそれぞれ 5.3 倍及び 3.7 倍であった。

健康成人男性を対象に、投与初日に負荷投与として本剤 1 回 400mg を 1 日 2 回、以後 1 回 200 又は 300mg が 1 日 2 回 6 日間反復経口投与された。投与初日に負荷経口投与を行うことにより、CYP2C19 の EM 及び HEM の本剤の血漿中濃度は、200mg 群で投与 2 日目、300mg 群では EM が 3 日目、HEM の過半数が 4 日目には定常状態に達していた。また、200mg 投与群に対する 300mg 投与群の反復投与 7 日目における  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  の平均値の比は、EM 及び HEM で各々約 2.0 及び 2.5 であり、反復投与時の本剤の薬物動態は投与量に対して非線形性であった。200mg 群の累積係数は EM、HEM 及び PM で 3.1、3.9 及び 6.6 であり、300mg 群では EM 及び HEM で 3.9 及び 6.4 であった。本剤のヒトでの主たる血中代謝物である N-オキシド体 (UK-121,265) は、本剤と比較して反復投与による蓄積性及び遺伝子多型による影響が小さかった (200mg 群; EM:2.0、HEM:2.0、PM:2.5、300mg 群; EM:1.9、HEM:2.0)。

日本人健康成人男性に、投与初日に負荷投与として本剤 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、以後、1 回 3、4mg/kg を 1 日 2 回 9 日間反復点滴静脈内投与した。投与初日に負荷投与を行うことにより、本剤の血漿中濃度は反復投与開始後、速やかに定常状態に達した。反復投与後の定常状態 (10 日目) における本剤の血漿中濃度の平均トラフ値は 3、4mg/kg 群でそれぞれ 1,737 及び 1,864ng/mL、 $T_{max}$  はそれぞれ 1.2 及び 1.0 時間、 $C_{max}$  はそれぞれ 3,929 及び 5,276ng/mL、 $AUC_t$  は 24,794 及び 29,737ng·h/mL、 $t_{1/2}$  は 7.0 及び 5.5 時間であった。3mg/kg 投与群において PM (1 例) では、EM と比較して  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  がそれぞれ 1.7 及び 3.3 倍であり、PM における本剤の曝露は EM と比較して増大することが示されている。

## 国内第Ⅲ相試験

### 4) 深在性真菌症患者における反復投与 (試験 No.A1501001)

深在性真菌症患者を対象として実施した第Ⅲ相試験において、血漿中濃度を測定し (100 例から全 529 サンプル、平均 5.2 サンプル/例)、患者における薬物動態の PPK 解析が実施された。本剤の分布容積は健康成人と同様に体重の増加に伴い増加し、97.9L (体重 52.0kg)

と推定された。患者における本剤のクリアランスに関しても健康成人と同様に、CYP2C19のEM、HEM、PMの順に低下、及び加齢によって低下することが確認された。また、患者においては血清アルブミン値の減少により本剤のクリアランスが低下することが確認された。

本解析で得られた患者における薬物動態モデル並びに患者ごとの薬物動態パラメータから、国内第Ⅲ相試験に組み入れられた患者について、「用法・用量（案）」における用法・用量を反復投与したときの、投与14日目の本剤のAUC<sub>t</sub>及び最小血漿中濃度（C<sub>min</sub>）がシミュレーションにより求められた。

体重40kg以上の患者の場合、AUC<sub>t</sub>、C<sub>min</sub>ともに本剤300/150mg（負荷投与量/維持投与量、以下同）経口投与と6/3mg/kg静脈内投与の推定値は同程度であり、300/200mg経口投与と6/4mg/kg静脈内投与の推定値も同程度であり、それらの値は主要真菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）及びアスペルギルス属に対する最小殺真菌濃度（MFC）を上回っていた。また、体重40kg未満の患者に対して本剤を150/100mg経口投与したときのAUC<sub>t</sub>及びC<sub>min</sub>の推定値は、体重40kg以上の患者に300/150mg経口投与したときの推定値とほぼ等しいことが示された。

## 海外第Ⅰ相試験

### 5) 反復投与（試験No. 150-220、210）

外国人健康成人男性6例を対象に、本剤1回3mg/kgを1日2回10日間反復静脈内投与（3例）又は1回200mgを1日2回10日間反復投与（3例）が実施された。なお、定常状態に達する6日目のみ、朝の投与に加えて<sup>13</sup>C-ポリコナゾールの3mg/kg静脈内投与又は170mg経口投与が行われ、本剤の吸収、代謝及び排泄について検討された。

その結果、<sup>13</sup>C-ポリコナゾール投与後1時間に採取した血漿サンプルではN-オキシド体が平均72%を占め、主代謝物であることが明らかになった。また、静脈内投与及び経口投与いずれの投与経路においても尿中に約80%、糞中には約20%が排泄された。投与後96時間までの総放射能排泄は約95%であった。

### 6) 静脈→経口投与切り替え試験（試験No. 150-230）

外国人健康成人男性21例を対象として、投与初日に負荷投与として、本剤1回6mg/kgを1日2回静脈内投与、以後、1回3、4、5mg/kg1日2回のいずれかの用量を6日間静脈内投与し、その後、経口投与へ切り替えられ、1回200、300又は400mgの用量を1日2回の7日間経口投与が実施された。各投与量・各投与方法の薬物動態学的パラメータは下記の通りであった。

薬物動態パラメータ	低用量群		中用量群		高用量群	
	静注	経口	静注	経口	静注	経口
	3 mg/kg	200 mg	4 mg/kg	300 mg	5 mg/kg	400 mg
血 C <sub>max</sub> (ng/mL)	3006	1885	5402	4839	7184	5272
漿 AUC <sub>t</sub> (ng・h/mL)	13919	9765	29467	30940	43374	37549
T <sub>max</sub> (h)	1.07	1.50	1.04	1.43	1.02	1.81

静脈内投与から経口投与に切り換えることによって得られた薬物動態パラメータ (3mg/kg 静脈内投与の  $AUC_{\tau}$  は、13919ng·h/mL、200mg 経口投与の  $AUC_{\tau}$  は 9765 ng·h/mL) から本剤の高いバイオアベイラビリティが示された。

## 7) 特殊集団における薬物動態

### ① 肝機能低下患者 (試験 No.150-238、A1501012)

健康成人男性 (12 例) 及び肝機能低下患者 (Child-Pugh 分類クラス A ; 8 例、B ; 4 例) に対し、本剤 200mg を単回経口投与したところ、肝機能低下群の  $AUC_{0-\infty}$  は正常肝機能群の 332.7% (95%CI ; [191.0%, 579.4%]) に相当した。また、 $k_{el}$  (消失速度定数) の差は -0.049 (肝機能低下群 - 正常肝機能群、95%CI ; [-0.089, -0.009]) と統計学的に有意に減少、 $t_{1/2}$  は正常肝機能群 7.1h に対し、肝機能低下群 14.2h と約 2 倍に延長が認められた。また、肝機能低下群の CL/F は 34.0 L/h であり、正常肝機能群の 10.2L/h に比べ 30% 低下した。

健康成人 (6 例) 又は中等度の肝機能低下者 (Child-Pugh 分類クラス B、6 例) に対し、投与初日にそれぞれ 1 回 400mg 又は 200mg を 1 日 2 回負荷経口投与後、2~7 日目にそれぞれ 1 回 200mg 又は 100mg を 1 日 2 回反復経口投与された。正常肝機能群では投与 2 日目には本剤の血漿中濃度はほぼ定常状態に達したのに対し、肝機能低下群では 6 日目まで定常状態に達しなかった。肝機能低下群の最終投与後の  $AUC_{\tau}$  は、正常肝機能群とほぼ同じであったが (比 97.1%、95%CI ; [53.6%, 176.1%])、CL/F は 51.3% 低下していた (95%CI ; [28.3%, 92.8%]) ため、肝機能低下群における本剤の N-オキシド体の暴露量 ( $AUC_{\tau}$ 、 $C_{max}$ ) は正常肝機能群の約 2 分の 1 であった。

### ② 腎機能低下患者 (試験 No.150-237、A1501016、A1501011)

腎機能低下者 (軽度  $C_{cr}$  (クレアチニンクリアランス) 41~60、中等度 20~40、重度 <20、正常 >80mL/min、各 6 例計 24 例) を対象に本剤 200mg を単回経口投与したところ、本剤の  $C_{max}$  と  $AUC$  には腎機能低下の重症度に伴う変化は認められず、対数変換した CL/F、 $C_{cr}$  の間にも線形性は認められなかった。

また、腎機能低下患者 (中等度  $C_{cr}$  ; 30~50 (6 例)、正常 >80mL/min (5 例)) を対象に本剤 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回の負荷投与後、1 回 3mg/kg を 1 日 2 回 6 日間反復点滴静脈内投与したところ、中等度の腎機能低下は正常群と比較して  $AUC_{\tau}$  及び  $C_{max}$  に有意な影響は与えず、本剤の CL と  $C_{cr}$  の間に相関関係も認められなかった。中等度群の SBECD (注射剤の添加物) の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  は正常群のそれぞれ 1.5 倍及び 4.8 倍であった。また、SBECD の CL と  $C_{cr}$  の間には強い相関関係 ( $r^2=0.857$ ) が認められた。

血液透析を受ける腎不全患者 (7 例) を対象に本剤 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回の負荷投与後、2~5 日目に 1 回 3mg/kg を 1 日 2 回反復点滴静脈内投与したところ、本剤はクリアランス 7.3L/h (121mL/min) で透析され、4 時間の血液透析では血漿中の 8% が除去された。

### ③ 高齢者及び女性 (試験 No.150-250)

非高齢者 (18~45 歳、男性 18 例、女性 18 例) 及び高齢者 (65 歳以上、男性 18 例、女性 18 例) に本剤 6mg/kg を単回点滴静脈内投与後、7 日間の休薬後、7 日間反復経口投与 (1 日目 1 回 400mg を 1 日 2 回、以降 1 回 200mg を 1 日 2 回) したところ、反復経口投

与時において、高齢男性における  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  は非高齢男性よりも各々61%及び 86%高かった。高齢女性と非高齢女性の間で  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  に変化は認められなかった。

また、非高齢女性における  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  は非高齢男性よりもそれぞれ 83%及び 113%高く、高齢男性と高齢女性の間で  $C_{max}$  及び  $AUC_t$  に変化は認められなかった。

国内第3相試験(試験No.A1501001)では性別に基づく用量調整は実施されていないが、男女間で発現した有害事象及び発現率に大きな差は認められなかった。また、国内第3相試験の日本人患者におけるポピュレーション PK 解析では、性別は本剤の薬物動態に影響を与える共変量として同定されず、性差は認められていない。

8) 薬物相互作用(試験 No.150-228、A1501024、150-233、150-243、150-240、A1501024、150-210、150-235、150-001、A1501009、A1501015、A1501013、150-234、150-239、150-241、150-234、150-239、150-241、150-236、A1501014)

シクロスポリン、タクロリムス、sirolimus、プレドニゾロン、アジスロマイシン、エリスロマイシン、フェニトイン、インジナビル、ワルファリン、ミコフェノール酸モフェチル、リファンピシン、rifabutin、ラニチジン、シメチジン、オメプラゾール及びジゴキシンについて薬物相互作用が検討された。本剤と併用した際、各薬剤の  $C_{max}$  及び AUC は次のように増加した。

	$C_{max}$	AUC
オメプラゾール	2.2 倍	3.8 倍
フェニトイン	1.7 倍	1.8 倍
シクロスポリン	1.1 倍	1.7 倍
タクロリムス	2.2 倍	3.2 倍
sirolimus	5.6 倍	10.1 倍
rifabutin	3.0 倍	4.3 倍

また、ワルファリンを併用した場合プロトロンビン時間が 1.9 倍延長したことから、オメプラゾール、フェニトイン、シクロスポリン、タクロリムス、ワルファリンについては、併用注意とされた。また、sirolimus 及び rifabutin については、併用禁忌とされた。一方、プレドニゾロン、インジナビル、ミコフェノール酸モフェチル及びジゴキシンを併用した場合これらの薬剤に影響は与えないことが確認されている。

一方、併用薬が本剤の PK に及ぼす影響については、リファンピシン、rifabutin、フェニトイン、オメプラゾール、シメチジン、エリスロマイシン、インジナビル、アジスロマイシン及びラニチジンを用いて検討された。

	$C_{max}$	AUC
リファンピシン	-93%	-95%
rifabutin	-69%	-78%
フェニトイン	-49%	-69%
タクロリムス	2.2 倍	3.2 倍

sirolimus	5.6 倍	10.1 倍
rifabutin	3.0 倍	4.3 倍

リファンピシン、rifabutin、フェニトインについては併用注意とされた。オメプラゾール、シメチジン、エリスロマイシン、インジナビル、アジスロマイシン及びラニチジンについては本剤の PK に対し影響は認められなかった。

#### 9) 日本人及び外国人における薬物動態の比較

国内外で実施した第 I 相試験及び臨床薬理試験から得られた日本人 64 例及び外国人 172 例の本剤の血漿中濃度データについて、非線形混合効果モデルを用いたポピュレーション PK 解析を実施し、薬物動態上の民族間の差について検討された。その結果、被験者間の薬物動態の差を説明する共変量として、CYP2C19 の遺伝子多型と体重・身長の変量を考慮した際、日本人と外国人の間に薬物動態上の差は認められなかった。

日本人及び外国人における本剤の血漿蛋白結合率はそれぞれ 47.8～62.7%（試験 No. VRC-JP-1503、VRC-JP-1501）及び 53.6～55.0%（試験 No.150-237、150-238）で近似していた。

本剤投与後 1 時間の本剤の血漿中濃度に対する血漿中 N-オキシド体（UK-121,265）濃度の比は、日本人及び外国人でそれぞれ 1.79 及び 1.89 でよく一致した。また、反復投与時の定常状態における主要尿中代謝物（未変化体を含む）の割合は日本人及び外国人でほぼ一致した。

以上より、日本人及び外国人における本剤の薬物動態は大きな差は認められなかった。

#### 10) 経口製剤における生物学的同等性(試験 No.150-232、試験 No.1501017、試験 No.A1501005)

本剤の臨床試験においては、研究用錠剤、市販用検討錠剤、市販用錠剤の 3 種類の異なる錠剤が使用されたことから、これらの生物学的同等性についての検討がなされた。

その結果、市販用検討錠剤（ロット番号：4469-109、N6117）と研究用錠剤（ロット番号：3509-140）の生物学的同等性試験を実施された結果、 $AUC_t$  については生物学的同等性が認められたものの、 $C_{max}$  については、研究用錠剤の方が約 20% 高く、製剤の比の 90% 信頼区間は生物学的同等性の範囲（80～125%）を超えており、生物学的同等性は認められなかった。

市販用検討錠剤と市販用錠剤の生物学的同等性については、2 つの試験が実施された。市販用検討錠剤（ロット番号：N6117）と市販用錠剤（ロット番号：N8175）について、比較した試験においては、 $AUC_t$  においては、生物学的同等性が認められたものの  $C_{max}$  については、市販用錠剤の方が約 20% 高く、90% 信頼区間も 110～130% と 2 製剤間に生物学的同等性は認められなかった。次に、市販用検討錠剤（ロット番号：N6238）と市販用錠剤（ロット番号：N8175）について検討した結果については、 $AUC_t$  及び  $C_{max}$  とも生物学的同等性が認められた。

2 つの試験において、生物学的同等性が認められなかった理由として、溶出率の相異が挙げられている。*In vitro* 溶出性を日局溶出試験法第 法（法、毎分 回転、：）により比較された結果、分における溶出率は、研究用錠剤（ロット番号：3509-140）及び