

トナビル、アンブレナビル) 及び非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 (デラビルジン、エファビレンツ) は、本薬の代謝を阻害することから、併用投与により血漿中の本薬の濃度を上昇させる可能性があり、有害事象発現の可能性を否定できないと考える。また、HIV プロテアーゼ阻害薬は、本薬と同じアゾール系の抗真菌薬のイトラコナゾールに対して、「併用注意」と規定されているので HIV プロテアーゼ阻害薬 (インジナビルを除く) を「併用注意」とした。また、*in vitro* 及び臨床試験は実施していないが、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬は本薬の薬物代謝酵素を誘導するおそれがあり、血漿中ポリコナゾールの上昇による有害事象の発現、又は、血漿中ポリコナゾール濃度の低下により効果が得られない可能性があるため「併用注意」とした。

さらに、類薬及び外国添付文書における検討において、*in vitro* 試験及び臨床試験は実施されていないが、カルバマゼピン及び長時間作用型バルビツール酸誘導体は、薬物代謝酵素を誘導し血漿中ポリコナゾール濃度を著しく低下させるおそれがあるため、外国添付文書に合わせて「併用禁忌」とした。

機構はこれを了承した。

(7) 体重の影響

機構は、体重 40kg 未満は経口投与の用量が 1/2 とされているが、EM 群におけるシミュレーション値では明らかに用量が不足していると考え、遺伝子多型に関係なく体重 40kg 群を 1/2 量とすることの妥当性について説明を求めた。申請者は以下の通り、回答した。

本剤の治療対象となる患者の体重と用量の関係については、国内第Ⅲ相試験 (試験 No.A1501001) から得られた血漿中の本薬の濃度を用いて、PPK 解析を実施し、安全性と治療効果を満たす用法・用量を検討した。

国内第Ⅲ相試験において、CYP2C19 の遺伝子型が EM であり体重 40 kg 未満の患者は 1 例 (被験者 ID AADQ*) であった。この患者に維持投与量として本剤を 100 mg、1 日 2 回投与したときの投与 14 日目における本剤のトラフ血漿中濃度のシミュレーション値は 0.35µg/mL であり、1µg/mL を大きく下回っていた。この点を考慮し、体重 40kg 未満の患者には、症状に応じて又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できると設定しており、実際に、ID AADQ* の被験者では維持投与量を 100mg から 150mg に増量することで治療に成功している。

しかし、通常は患者の CYP2C19 の遺伝子型は不明であり EM 以外の患者における安全性も考慮する必要性があり遺伝子多型に関係なく体重 40kg 未満の患者で維持投与量として 1 回 100mg とすることは妥当であると考え。

機構はこれを了承した。

(8) 用量調節について

機構は、用量調節のための基準について説明を求めた。申請者は以下の通り回答した。

本剤の用法・用量は、初日に負荷投与した後、2 日目以後から維持投与を開始し、有効性・安全性に基づく臨床判断に加え、血漿中濃度も参考にして用量を調整しながら、最終的に決定された至適投与量を維持投与するものである。

本剤においては、血漿中濃度の上限及び下限を深在性真菌症患者集団で一律に規定することはできず、海外では血漿中濃度測定の意義は少ないと考え、投与量の調整は有効性及び安全性

に関する臨床判断に基づいて実施することとした。一方、国内では血漿中濃度測定を実施することは、本剤は血漿中濃度の被験者間のばらつきが非常に大きく、投与量から被験者の血漿中濃度を正確に予測することが困難な上、日本人では約 20%の患者が本剤の主要代謝酵素である CYP2C19 の PM であるため、血漿中濃度のばらつきはさらに大きくなり、血漿中濃度が著しく高くなる被験者も存在する可能性が考えられる。また、肝機能検査値異常発現の頻度は比較的高く、国内第Ⅲ相試験で 29.0% (29/100)の被験者に因果関係を否定できない肝に関する有害事象が発現している。そのため、減量の判断については肝機能検査値の変化等の臨床的判断のみに依存するよりも、血漿中濃度を測定し参考とすることは被験者の安全性確保のために意義があると考え。但し、有効域・安全域が存在しないため、減量は臨床判断に基づくものが主体であり、血漿中濃度はあくまで担当医が減量の必要性を判断する参考の 1 つとして位置付けるのが妥当と考える。

機構はこれを了承した。

以上より、機構は肝機能障害患者、腎機能患者に対する投与については注意が必要であり、また、トラフ値 4.5µg/mL を安全性マージンの指標とすることに対しては疑問を抱くものの、これら以外については、提出された資料において、本剤の ADME に関しては問題ないと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性評価資料として国内第Ⅲ相試験 1 試験、及び国外第Ⅲ相試験 3 試験の試験成績が提出された。安全性評価資料としては、これらを含む国内 8 試験、国外 40 試験が評価資料として、また、海外 20 試験が参考資料として提出された。

(1) 国内第Ⅰ相試験

日本人健康成人男子を対象とした国内第Ⅰ相試験として下記の 5 試験が実施された。経口投与では単回投与 60 例、反復投与 42 例、静脈内投与では単回投与 29 例、反復投与 12 例が評価対象とされた。

1) 日本人健康成人男子における単回経口投与試験 (試験 No.VRC-JP- 501<19 年 月～19 年 月>)

日本人健康成人男子を対象に本剤の忍容性の確認及び薬物動態の検討を目的として、市販用検討錠剤を用いた単回投与試験 (100mg～400mg 空腹時、1 群 6 例、5 群。機構注：200mg 投与群については、クロスオーバー試験のため 1 症例につき 2 回カウントされた延べ人数として提示されている。) が実施された。なお、200mg 投与群については、クロスオーバー試験として食後投与も実施された (薬物動態については「(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

有害事象は、70.0% (21/30 例) に認められた。いずれの有害事象も軽度であり、投与翌日には回復した。有害事象のうち、因果関係が否定されなかったもの (以下、副作用) は 53.3% (16/30 例) であり、主な症状は頭痛、眠気、羞明、視覚異常、下痢であった。視覚障害の副作用は 300mg 投与群 (3/6 例) 及び 400mg 投与群 (4/6 例) の 2 群にのみ認められていた。

また、臨床検査値異常は認められなかった。

2) 日本人健康成人男子における単回静脈内投与試験 (試験 No.VRC-JP- 502<19 年 月~19 年 月>)

日本人健康成人男子を対象に本剤の忍容性の確認及び薬物動態の検討を目的として、単回静脈内投与試験 (1.5、3.0、6.0mg/kg、各群 6 例、計 18 例) が実施された (薬物動態については「(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

有害事象は 83.3% (15/18 例) に認められたが、重篤とされた事象は認められなかった。副作用は 50.0% (9/18 例) に認められ、主な症状は頭痛と羞明 (いずれも軽度) であった。副作用及び視覚障害とも用量が多くなるに連れ、その発現数が多く認められた。

臨床検査値異常は 16.7% (3/18 例) に認められたが、いずれも無処置で速やかに回復し、副作用とされたものはなかった。また、心電図所見において期外収縮が 1 例 (3.0mg/kg 群)、電子瞳孔径検査において縮瞳が 1 例 (6.0mg/kg 群) 認められ、これらは因果関係を否定できないと判断された。

3) 日本人健康成人男子における単盲検反復経口投与試験 (試験 No.VRC-JP- 503<19 年 月~19 年 月>)

日本人健康成人男子を対象に、本剤の忍容性の確認、薬物動態の検討を目的として、市販用検討錠剤を用いた反復経口投与試験 (200、300mg、各群 9 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 3 例)、計 18 例、1 日 2 回 10 日間投与) が実施された (薬物動態については「(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

有害事象は本剤投与 12 例中 10 例 125 件 (200mg 群 4 例 34 件、300mg 群 6 例 91 件) に認められたが、重篤な事象は認められなかった。副作用は 37 件に認められ、主なものは、調節障害 8 例 (200mg 群：3 例、300mg 群：5 例)、視覚異常 6 例 (200mg 群：1 例、300mg 群 1 例)、羞明 5 例 (200mg 群：2 例、300mg 群：3 例) といずれも視覚異常であった。視覚障害は有害事象として 9 例に認められており、内訳は眼痛 1 件、羞明 2 件、視覚異常 1 件、調節異常 3 件 (以上、200mg 群)、眼の異常 1 件、眼痛 1 件、羞明 3 件、視覚異常 5 件、調節障害 5 件、眼瞼痙攣 1 件 (以上、300mg 群) であった。いずれも軽度とされ、発現日の翌日までに回復した。臨床検査値異常は、200mg 群では認められず、300mg 群の 3 例 9 件に認められた。9 件のうち、5 件は軽度、残り 4 件は中等度とされた。副作用は 2 例 7 件に認められ (うち 1 例は CYP2C19 PM (Poor Metabolizer))、内訳は LDH 上昇 1 件、 γ -GTP 上昇 2 例、GOT 上昇 2 例、GPT 上昇 2 例であった。いずれの副作用も投与終了 4 日後までに回復した。

4) 日本人健康成人男子における単盲検反復静脈内投与試験 (試験 No.VRC-JP- 501<19 年 月~19 年 月>)

日本人健康成人男子を対象として、本剤の薬物動態及び忍容性を確認することを目的に反復静脈内投与試験が実施された (薬物動態については「(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

本試験は、Step1、Step2 に分けられ、各ステップとも、単回投与後反復投与が行われた。

Step1（本剤 6 例、プラセボ 3 例）では、1 日目に 3mg/kg の単回投与、3 日目に 6mg/kg1 日 2 回の負荷投与を行った後、4～12 日目は 3mg/kg1 日 2 回（最終日は 1 回のみ）投与が行われた。Step2 では、16 例が CYP2C19 遺伝子型検査を含むスクリーニングを受け、うち CYP2C19 PM の 3 例、網膜電位図異常が認められた 1 例及び対象患者数の調整のため CYP2C19 HEM からランダムに選ばれた 1 例が除外され、11 例が 4mg/kg 単回投与を受けた。Step2 の単回投与後、本剤の血中濃度が最も高かった 1 例、中止を希望した 1 例を除く 9 例（本剤 6 例、プラセボ 3 例）に対して、1 日目に 6mg/kg1 日 2 回の負荷投与を行った後、4～12 日目は 4mg/kg1 日 2 回（最終日は 1 回のみ）投与が行われた。

Step1 において、有害事象は本剤投与 6 例（全例）49 件に認められ、副作用とされたものは 6 例 31 件であった。視覚異常はいずれも副作用として 6 例全例に認められた。主な副作用は、筋骨格筋系障害、中枢末梢神経障害、視覚障害であった。

Step2 単回投与時では 11 例中 5 例 7 件の有害事象が認められ、うち 4 例 5 件が副作用とされた。副作用の内訳は頭痛 2 件、羞明 2 件、嘔気 1 件であった。

Step2 反復投与時では 6 例中 5 例 22 件の有害事象が認められ、うち 5 例 20 件が副作用とされた。反復投与時に認められた副作用はいずれも視覚障害であり、主なものは羞明 5 件、視覚異常 2 件、調節障害 1 件、眼瞼痙攣 1 件であった。

いずれの Step においても重篤とされた有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常は、Step2 単回投与時に 1 例で白血球増多、好中球増多が認められたが、本剤との因果関係は否定された。

5) 日本人健康成人男子における市販予定錠の単回及び反復経口投与時の薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験（試験 No.A1501022<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男子を対象として、本剤の薬物動態の検討を目的として、市販用錠剤を用いた反復経口投与試験が実施された（薬物動態については「(i)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照）。

第 1 群には、CYP2C19 の EM (Extensive Metabolizer) と HEM (Heterozygous Extensive Metabolizer) 各 5 例、第 1 日目 200mg 単回投与後、3 日間の休薬期間、第 5 日に負荷投与 1 回 400mg を 1 日 2 回、第 6 日～11 日に維持投与として 1 回 200mg を 1 日 2 回投与された。

第 2 群には、EM 3 例と HEM 7 例が割り付けられ、第 1 日目 300mg 単回投与後、3 日間の休薬期間、第 5 日に負荷投与 1 回 400mg を 1 日 2 回、第 6 日～11 日に維持投与として 1 回 300mg を 1 日 2 回投与された。

第 3 群には、PM 10 例が割り付けられ、第 1 群と同じ投与量、投与方法とされた。

有害事象は、全群の延べ人数（単回投与時と反復投与時で分けて別に集計）60 例中 38 例 106 件に認められた。重篤とされたものはウイルス性急性胃腸炎の 1 例（第 2 群反復投与期の EM）であり、経過観察のため入院期間が延長されたことから、重篤とされた。なお、本症例については、本剤との因果関係は否定されている。

副作用は、38 例 90 件に認められ、単回投与において 2 例以上発現した副作用は、第 2 群で頭痛（2 例）、第 3 群で羞明（3 例）であった。反復投与において 2 例以上発現した副作用は、第 1 群で羞明（9 例）、第 2 群で羞明（10 例）、頭痛（5 例）、不眠症（5 例）、第 3 群で頭痛（10 例）、皮膚乾燥（9 例）、羞明（9 例）視覚異常（5 例）であった。

臨床検査値異常は、投与前値が基準範囲内であり本剤投与により基準範囲外となったものは 60 例中 19 例に認められた。また、投与前値がもともと基準範囲外であり、それらの臨床検査値に異常変動が認められたものは 44 例中 10 例であった。主な異常変動は、ALT 上昇、AST 上昇、 γ -GTP 上昇であり、第 2 群の 2 例において因果関係を否定できない臨床検査値異常のため本剤の投与が中止された。投与中止となった症例はいずれも HEM であった。

(2) 国内第Ⅲ相試験

1) 深在性真菌症に対する国内第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.2、評価資料：試験 No.A1501001< 20 年 月～20 年 月>）

深在性真菌症に対する本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同オープン（非盲検非対照）試験が国内 38 施設で実施された。

本試験では、治験実施計画書に定められた診断基準（臨床所見、内視鏡検査、画像診断、眼底検査、真菌学的検査、真菌の遺伝子診断、血清学的検査）によって深在性真菌症と診断された患者、若しくは深在性真菌症が強く疑われた患者 100 例が目標症例数とされた。

投与方法は、食道カンジダ症、尿路カンジダ症及びその他でも治療可能と主治医が判断した症例には経口投与、それ以外は静脈内投与とされた。なお、静脈内投与は最低 3 日間投与された後、治験責任医師により経口投与が可能と判断された時点で経口投与に切り替える（スイッチ療法）ことができるとされた。

投与量については、外国における用法・用量及び国内第 I 相試験での安全性成績と薬物動態に基づき設定された。

静脈内投与の場合は、1 日目 6.0mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は、重篤な真菌症の場合 4.0mg/kg の 1 日 2 回、それ以外の場合は 3.0mg/kg の 1 日 2 回とされた。2 日目以降の投与量が 4.0mg/kg の場合、投与開始 3 日目の本剤血漿中濃度が 2.5 μ g/mL 以上の場合は投与 5～7 日目以降の投与量を 3mg/kg に減量することとされた。なお、スイッチ療法については、静注内投与時の 3 日目の血漿中濃度に応じて、2.5 μ g/mL 未満の場合は 200mg を 1 日 2 回、2.5 μ g/mL 以上の場合は 150mg の 1 日 2 回投与とされた。

経口投与の場合は、1 日目 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は、200mg の 1 日 2 回とされた。ただし、体重 40kg 未満の症例には 1 日目 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 100mg の 1 日 2 回とされた。また、体重 40kg 以上の症例には、投与開始 3 日目の血漿中濃度が 2.5 μ g/mL 以上の場合に、投与 5～7 日目以降の投与量を 150mg の 1 日 2 回に減量とされた。

投与期間は、最低 3 日間、最長 12 週間までとされた。

本試験には、102 例が本治験に組み入れられ、同意撤回 1 例、死亡 1 例を除く 100 例に治験薬が投与された。安全性評価対象は 100 例とされた。有効性評価対象集団として、投与後の評価欠測 1 例を除く 99 例が FAS（Full Analysis Set）、深在性真菌症の確定診断が得られなかった 22 例を除く 77 例が MITT（Modified Intent to Treat）、さらに除外基準抵触 1 例、投与期間不足 2 例、総合効果判定不能 9 例を除く 65 例が PPS（Per Protocol Set）解析対象とされた。なお、投与例 100 例のうち投与完了例は 56 例、中止例は 44 例（死亡 4 例、有害事象 29 例、臨床検査値異常 5 例、効果不十分 3 例、その他 3 例）であった。

有効性について、治験責任医師から独立したデータレビュー委員会によって判定された総合効果（投与終了時における臨床症状の改善度、内視鏡検査・画像診断の改善度、真菌学的

効果、血清学的効果に基づく)が主要評価項目とされ、有効、無効、判定不能の3段階で評価された。有効率はPPS解析対象集団において76.9% (50/65例)であり、最終診断名別ではアスペルギルス症68.3% (28/41例)、カンジダ症91.7% (11/12例)、クリプトコッカス症100% (8/8例)、その他(肺嚢胞内真菌感染症、真菌性眼内炎、*Pithomyces* sp.及び*Bipolaris* sp.による腹膜炎、全身性フサリウム・ソラニ感染症[無効])75.0% (3/4例)であった。

原因真菌別真菌消失率(PPS解析対象集団)は、アスペルギルス属全体で69.2% (9/13例)、カンジダ属全体で91.7% (11/12例)、クリプトコックス属0/1例、その他2/2例であり、合計で78.6% (22/28例)であった。

CYP2C19 遺伝子多型別総合効果(PPS解析対象集団)は、同種骨髄移植又は同種末梢血幹細胞移植の既往のある9例を除いた56例において、EMで76.5% (13/17例)、HEMで86.2% (25/29例)、PMで80.0% (8/10例)であった。

投与方法別の有効率は、経口療法で81.4% (35/43例)、静注療法で28.6% (2/7例)、スッチ療法で86.7% (13/15例)であった。

また、解析計画書では計画されていなかったが追加解析として、一次治療(本剤投与前72時間以内に抗真菌薬による治療を受けていない場合)と、救済治療(本剤投与前72時間以内に抗真菌薬による治療を受けているが、その薬剤で改善が認められないあるいは副作用で投与が継続できない場合)別での総合効果を解析したところ、一次治療での有効率は91.2% (31/34例)救済治療では61.3% (19/31例)であった。

安全性について、本試験での有害事象の報告にはCOSTART (Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms)基本語が使用された。

有害事象は99.0% (99/100例)673件認められた。このうち、副作用は78.0% (78/100例)259件認められ、主なものは視覚異常30例、羞明25例、肝機能検査値異常13例、頭痛8例、嘔吐8例、嘔気8例、酵素異常7例、肝障害6例、幻覚6例であった。このうち、重度とされたものは9例11件(心室性不整脈2件、二段脈、喀血、色視症、心不全、白血球減少症、血小板減少症、肝機能検査値異常、肝障害、薬物濃度増加、各1件)に認められた。

有害事象又は臨床検査値異常による中止例は34例あり(その他の原因による中止が10例あった)、そのうち副作用によるものは14例であった。中止の原因となった有害事象のうち2例以上に認められたものは、肝機能検査値異常(5例)及び嘔吐(2例)であった。また、有害事象による減量例は13例であり、2例以上に認められたものは、肝機能検査値異常(3例)、酵素異常(3例)、肝障害(2例)、AST増加(2例)、ALT増加(2例)であった。

臨床検査値異常変動について、投与前が基準範囲内であった項目について臨床検査値異常変動が認められた症例は100例中76例(76.0%)、ベースラインが基準範囲外であった項目で臨床検査値異常変動が認められた症例は99例中84例(84.8%)であった。このうち、発現頻度20%以上に認められたものは、ベースラインが基準範囲内の項目では、リンパ球減少(36.4%)、単球増加(23.7%)、尿潜血陽性(25.0%)、ベースラインが基準範囲外の項目では、血小板数減少(39.2%)、白血球数減少(29.7%)、リンパ球減少(42.4%)、好酸球増加(33.3%)、単球増加(30.4%)、総ビリルビン増加(30.0%)、AST増加(38.1%)、ALT増加(23.3%)、 γ -GTP増加(51.3%)、LDH増加(21.2%)、Al-P増加(32.1%)、BUN増加(46.9%)、尿蛋白陽性(66.7%)、尿潜血陽性(83.3%)であった。

重篤な有害事象は100例中38例に72件報告され、そのうち20例が死亡した。死因の内