

訳（重複有り）は、治験薬投与開始後に新たに発現した有害事象によるもの 13 例、基礎疾患の再発/合併症の悪化 7 例、治験対象疾患によるもの 2 例であった。死因とされた有害事象のうち、最も多かったものは肺炎（アスペルギルス肺炎を含む）又は肺炎の悪化 7 例であり、その他敗血症、脳梗塞、心筋梗塞、呼吸不全、急性リンパ性白血病、心不全であった。重篤な有害事象のうち治験薬による可能性が高いと判断された 3 例は、1 例が腎不全の悪化、1 例が白血球減少及び血小板減少、1 例が気分高揚、記憶力の低下、高血糖、及び薬物相互作用であった。

治験薬との因果関係を否定できない薬物相互作用が 3 例（軽度 1 件、中等度 2 件）に、また薬物濃度増加が 1 例（重度 1 件）に認められた。本剤との薬物相互作用が疑われた薬剤はそれぞれの症例において、プロチゾラム、ワルファリン、シクロスポリンとプロチゾラム及びタクロリムスであり、いずれも併用薬又は本剤の中止・減量の処置後に、薬物相互作用は消失した。

眼に関する有害事象については別途 MedDRA(5.1)基本語に基づく検討が行われた。66 例（66%）が集積され、このうち、副作用は 57 例（57%）であり、主なものは、羞明 25 例（25.0%）、視覚障害 NOS 24 例（24.0%）、霧視 5 例（5.0%）、色盲 NOS 4 例（4.0%）などであった。これらの眼に関する有害事象は投与初期（1～7 日目）に多く認められた。このうち副作用とされたもの（色盲 NOS、羞明、光視症、霧視、視覚障害 NOS、視野欠損 NOS、黄視症）の持続期間の中央値はいずれも 1 週間以内であり、羞明が 3 日間（持続期間の範囲：1～16 日間）、視覚障害 NOS が 3 日間（持続期間の範囲：1～118 日間）であった。眼に関する有害事象のうち 2 例が重度とされ、そのうち 1 例（両眼失明）は真菌性眼内炎によるものとして本剤との因果関係は否定された。残り 1 例（視覚異常）は、投与 1 日目に発症、投与 3 日目に本剤の投与が中止された後に回復し、本剤との関連性ありと判断された。

投与方法別の安全性は、有害事象として、経口療法で 98.4%（60/61 例）、静注療法で 100%（18/18 例）、スイッチ療法で 100%（21/21 例）、副作用としては、経口療法で 80.3%（49/61 例）、静注療法で 72.2%（13/18 例）、スイッチ療法で 76.2%（16/21 例）に認められた。

遺伝子多型別の安全性は、有害事象として、EM で 96.4%（27/28 例）、HEM で 100%（40/40 例）、PM で 100%（18/18 例）に認められたが、副作用としては、EM で 60.7%（17/28）、HEM 80.0%（32/40）、PM 94.4%（17/18）と代謝能の低い遺伝子多型ほど発現率は高値であった。

年齢別の有害事象で、高齢者（65 歳以上）において非高齢者（65 歳未満）より多く見られたものは、 $\gamma$ -GTP 増加（高齢者：15.8%、非高齢者 9.7%、以下同）、浮腫 NOS（7.9%、1.6%）、食欲減退 NOS（7.9%、1.6%）であった。一方、高齢者で頻度が低かった主な有害事象は、羞明（15.8%、32.3%）、下痢 NOS（2.6%、12.9%）、悪心（2.6%、12.9%）であった。副作用で高齢者に多く見られたものは、嘔吐 NOS（15.8%、3.2%）、 $\gamma$ -GTP 増加（13.2%、3.2%）、食欲減退 NOS（7.9%、1.6%）であり、羞明（15.8%、30.6%）は非高齢者に多かった。

性差について、女性で男性より発現頻度が高かった有害事象は、レッチング（女性：11.8%、男性：1.5%、以下同じ）、嘔吐 NOS（26.5%、12.1%）、低カリウム血症（11.8%、1.5%）であった。一方、男性で頻度が高かった有害事象は、視覚障害 NOS（女性：14.7%、男性：28.8%、以下同じ）、下痢 NOS（2.9%、12.1%）、発熱（11.8%、21.2%）であった。副作用

で、女性で頻度が高かったものは、悪心（女性：11.8%、男性：1.5%、以下同じ）、嘔吐 NOS（17.6%、3.0%）であり、男性で頻度が高かったものは、視覚障害 NOS（14.7%、28.8%）、 $\gamma$ -GTP 増加（2.9%、9.1%）であった。

### (3) 海外第 I 相試験

海外で実施された第 I 相試験として、合計 45 の試験成績が提出されたうち、安全性に関する第 I 相試験として実施された下記の試験について検討した。

#### 1) 本剤の網膜及び視覚野に及ぼす影響を検討するための無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験（試験 No.A150-231<19 年 月～19 年 月>）

本剤 8mg/kg を単回静脈内投与した時の網膜及び視覚野に及ぼす影響を電気生理学的に検討するために、健康成人男性 8 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験が、フランスにおいて実施された。

その結果、本剤は網膜後部の光受容体に影響を及ぼすこと、及び錐体と桿体の両方に可逆的な影響を及ぼすことが明らかとなった。また、眼電図の結果、本剤投与後の Arden 比はプラセボ投与後と比較して有意に低下したが、もともとのベースラインが正常値より低かったことから、十分な検討は出来なかったとされている。パターン視覚誘発電位についての検討の結果、本剤投与により 15×15 Checkerboard 刺激による P100 の潜時が統計学的に有意に延長したが、臨床上問題がないとされている。色覚検査については、黄緑～緑青領域の識別に影響を及ぼすという結果が得られた。また、血漿中トランスレーチノイン酸濃度が本剤投与により、一過性に上昇することが明らかとされた。

有害事象は、延べ 11 例に認められ、視覚異常 10 例、羞明 6 例、視野欠損 1 例であった。いずれも一過性かつ軽度であったが、すべてが副作用とされた。

#### 2) 視覚機能に及ぼす影響の検討（試験 No.A1501004<20 年 月～20 年 月>）

本剤投与時の網膜電図において錐体及び桿体の b 波における振幅の変化の可逆性を検討するために健康成人男性（各群 18 例、計 36 例）を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験が、フランスで実施された。用法・用量は、投与開始日は 1 回 400mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 300mg を 1 日 2 回 29 日間経口投与とされた。

本試験において網膜電図上、統計学的に有意な変化が認められたが、これらの変化は試験開始 43 日目（投与終了 14 日後）には消失しており、本剤が網膜電図に及ぼす影響は可逆的であったとされている。

副作用のうち、3 例以上に認められたものは、無力症（4 例）、頭痛（9 例）、肝機能検査値異常（4 例）、嘔気（5 例）、皮膚乾燥（7 例）、発疹（3 例）、視覚異常（13 例）、眼痛（5 例）、羞明（12 例）であった。このうち、肝機能検査値異常の 1 例（投与中止日の値 AST；108 IU/L、ALT；236 IU/L、 $\gamma$ -GTP；268 IU/L）が重度とされ、副作用により投与を中止された。これらの異常値は 57 日目までに正常値に回復した。

#### 3) QTc 間隔に及ぼす影響—単回経口投与（試験 No.A1501041<20 年 月～20 年 月>）

本剤の QTc 間隔に及ぼす影響を検討するために健康成人男女を対象に多施設共同無作為化

単盲検プラセボ対照クロスオーバー試験が、ベルギーで実施された。投与量は、本剤 800、1200、1600mg、KCZ（実薬対照） 800mg、プラセボとされ、各々単回投与、休薬期間 7 日間の 5 期クロスオーバー試験とされた。

本試験には、18～63 歳の男性 40 例、女性 40 例が登録され、本剤 800 mg 投与時 77 例、1200 mg 投与時 78 例、1600 mg 投与時 76 例及び KCZ 800 mg 投与時 76 例、プラセボ投与時 77 例に治験薬が投与された。なお、CYP2C19 の PM は本試験から除外された。

Fridericia 補正式を用い、算出された QTc 値はプラセボ投与時に比べ、本剤 800、1200、1600mg 投与時で各々 5.05 (90%IC : [2.75, 7.35]、以下同)、4.81 ([2.63, 6.99])、8.23 ([6.01, 10.45]) msec 延長したが、本剤及びその代謝物である UK-121,265 の血漿中濃度との間に明確な相関は認められなかった。KCZ 800mg 投与時では、プラセボ投与時に比べ、7.04 ([4.65, 9.43]) msec の延長が認められた。

有害事象は、本剤 800mg 投与時 77 例中 64 例 (61 例、括弧内は副作用、以下同)、本剤 1200mg 投与時 78 例中 73 例 (72 例)、本剤 1600mg 投与時 76 例中 74 例 (73 例) に認められた。重度の有害事象は 54 例に認められ、うち 48 例 (本剤 800mg 投与時 8 例、本剤 1200mg 投与時 18 例、本剤 1600mg 投与時 21 例) は副作用とされた。多くは視覚障害であり、視覚障害は 1600mg 投与時に多く認められた。重篤とされた有害事象はなかった。臨床検査値異常は、本剤 800mg 投与時 6 例に 7 件、1200mg 投与時 7 例に 7 件、1600mg 投与時 5 例に 5 件に認められた。800mg 投与時の AST、ALT 上昇各 1 件、1200mg 投与時の尿蛋白陽性 1 件、1600mg 投与時のカリウム上昇 1 件以外はすべて尿潜血陽性であった。

#### 4) QTc 間隔に及ぼす影響－単回静脈内投与 (試験 No.A1501021<20 年 月～20 年 月>)

本剤 4、8、12mg/kg の QTc 間隔に及ぼす影響を検討するために、健康成人男女 57 例を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験が、英国及びベルギーにおいて実施された。なお、本試験は、アナフィラキシー様反応による投与中止が 2 例発現したために、早期に試験中止となった。このうち 1 例は、2□歳の女性で、本剤 4mg/kg を投与された 1 週間後に、SBECD 64mg/kg を静脈内投与し、その投与開始 1 分後にめまい、嘔気、かゆみ、紅潮、ほてり、発汗、頻脈が発現し、投与中止と酸素吸入のみにて改善した。残りの 1 例は、2□歳の女性で本剤 4mg/kg を投与された 1 週間後に本剤 8mg/kg を静脈内投与開始 2 分後にほてり、発汗、胸部ひっ迫、心窩部不快感が発現し、投与中止と酸素投与にて改善した。

5□歳男性の 1 例において、投与中 Bazett 補正で 411msec から 462msec への QTc 間隔延長が認められた。

有害事象は、本剤 4mg/kg 投与 16/38 例、8mg/kg 投与 3/5 例に認められた。副作用は、本剤 4mg/kg 投与群で 4 例 6 件 (頭痛 2 件、無力症、浮動性めまい、視覚異常、眼痛各 1 件)、本剤 8mg/kg 投与群で 3 例 5 件 (視覚異常 2 件、アナフィラキシー様反応、頭痛、嘔気各 1 件) で認められた。

#### 5) QTc 間隔に及ぼす影響－本剤及び SBECD の単回静脈内/経口投与 (試験 No.A1501027<20 年 月～20 年 月>)

本剤 4、8mg/kg 投与時の QTc 間隔に及ぼす影響を検討するために、健康成人男女 44 例を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験が、英国及びベルギーにおいて実施された。なお、本試験は、アナフィラキシー様反応による投与中止が 2 例発現したために、早期に試験中止となった。このうち 1 例は 3□歳の女性で、本剤 4mg/kg が投与された 9 日後に、本剤 8mg/kg が静脈内投与され、投与開始 3 分後に重度灼熱感、顔面皮膚のこわばり、顔面暗赤色がみられ、注入を継続したが、口唇チアノーゼが発現した時点で投与中止され無処置で改善した。残りの 1 例は、3□歳の女性で、KCZ と SBECD 64mg/kg が投与された 9 日後に本剤 8mg/kg を静脈内投与開始 2 分後に顔面のこわばりと発話困難を、4 分後に全身冷感と呼吸困難を訴えたため投与が中止され、特に処置を必要とせず改善した。

投与例中、QTc 間隔が 450msec 以上となった男性 2 例、470msec 以上となった女性 2 例が認められたが、投与前値に比べ 60msec 以上の延長が認められた症例はなかった。

有害事象は、本剤 4mg/kg 投与 32 例中 17 例、8mg/kg 投与 5 例全例に認められ、副作用は、本剤 4mg/kg 投与群で 13 例（視覚異常 8 件、頭痛 3 件、腹痛、悪寒、ほてり、血管拡張、浮動性めまい、筋緊張性亢進、呼吸困難、呼吸障害、単純ヘルペス、発汗、小胞水疱性皮疹、色視症、眼痛各 1 件）、8mg/kg 投与群で 5 例（視覚異常 3 件、浮動性めまい 2 件、頭痛、ほてり、嘔気、筋緊張性亢進、呼吸困難、鼻炎、小胞水疱性皮疹、色視症各 1 件）で認められた。臨床検査値異常は 17 例に認められ、内訳は、カリウム減少 8 例（47%）、尿潜血陽性 6 例（35%）、マグネシウム減少 3 例、尿素増加 1 例であった。

#### 6) アナフィラキシー様反応について *in vitro* での検討（試験 No.A1501040<20 年 月～20 年 月>）

A1501021 及び A1501027 に参加した症例のうち、アナフィラキシー様反応が認められた被験者（反応例）、アナフィラキシー様反応が認められなかった被験者（対照例）、及び SBECD の投与を受けたことがない被験者（未投与例）から採血し、各検体の白血球を高濃度の SBECD（128、160mg/mL）で処理した結果、用量に応じた好塩基球の活性化が認められたが、その程度は 3 群間で差は認められなかった。また、3 群の検体の血清について補体活性化を調べた結果、高濃度の SBECD でも活性化は認められなかった。以上から、SBECD 投与で認められたアナフィラキシー様反応は、SBECD 溶液の高浸透圧による好塩基球の直接的な活性化による偽アレルギー反応であると考察されている。

以上の検討の結果、申請者は、注射剤を投与する際には投与速度に留意し、アナフィラキシー様反応出現に十分注意する必要があると結論している。

#### (4) 海外第Ⅱ相試験

##### 1) 用量探索試験－HIV 感染患者の口腔咽頭カンジダ症の治療（試験 No.150-302 試験<19 年 月～19 年 月>）

本剤 50、200mg（1 日 1、2 回の 7 日間投与）の有効性・安全性・忍容性を比較検討するために HIV 感染患者の口腔カンジダ症を対象とした多施設共同無作為化二重盲検用量探索試験が、フランスなど 6 カ国において実施された。

安全性について有害事象は、50mg 1 日 1 回群 39.6%（21/53 例）、200mg 1 日 1 回群 39.7%（23/58 例）、200mg 1 日 2 回 46.4%（26/56 例）に認められ、うち副作用は各々 13.2%（7/53

例)、17.2% (10/58 例)、28.6% (26/56 例) とされた。主な副作用は、視覚異常、頭痛、下痢、嘔気、嘔吐、発疹であった。視覚障害については、高用量において発現数が多い傾向が認められた。副作用のうち重度とされたものは、頭痛 1 例、発疹 2 例、視覚障害 2 例であった。

#### 2) 慢性侵襲性アスペルギルス症及びカンジダ症を対象とした第Ⅱ相試験 (試験 No.150-303 試験<19 年 月~19 年 月>)

アスペルギルス属又はカンジダ属による慢性侵襲性感染症に対する本剤経口投与時の有効性・安全性・忍容性を検討するための多施設共同非盲検試験が、デンマークなど 7 カ国で実施された。

本試験には、12~77 歳の 58 例が登録され、1 回 200mg を 1 日 2 回 (体重 40kg 未満の場合は 1 回 100mg を 1 日 2 回) の投与により、ITT で 60.3% (35/58 例、95% CI: 46.6~73.0%) の有効率 (治療終了時における総合効果) が得られた。

有害事象は 91.4% (53/58 例) に認められ、副作用発現率は 60.3% (35/58 例) であった。主なものは、視覚異常、発疹、皮膚乾燥、羞明であった。

臨床検査値異常は 93.0% (53/57 例) に認められ、主なものは、Al-P 増加、肝酵素上昇であった。重度の副作用として、肝機能検査値異常、CK 増加、低血糖、無力症、錯乱、発疹の計 6 例が認められた。

#### 3) 急性侵襲性アスペルギルス症を対象とした第Ⅱ相試験 (試験 No.150-304<19 年 月~19 年 月>)

急性侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の有効性・安全性・忍容性を検討するための多施設共同非盲検非対照試験が、ベルギーなど 7 カ国で実施された。用法・用量は、試験開始時には、投与初日は 12 時間ごとに 6mg/kg を静脈内投与、2 日目以降は 12 時間ごとに 3mg/kg を最長で 28 日間投与し、次いで 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与 (体重 40kg 未満の場合は 1 回 100mg)、投与期間は最長 24 週間とされた。しかし、評価可能例が 10 例集積されたところで中間解析が実施され、その結果有効率が 70% であったことから、静脈内投与の場合は 12 時間ごとに 5mg/kg、経口投与の場合は 1 回 350mg と最高用量の改定がなされた。

投与終了時における臨床効果の有効率 (治癒又は改善の割合) は、54.0% (74/137 例、ITT) であった。

有害事象は、93.4% (128/137 例) に認められ、副作用は 34.3% (47/137 例) に認められた。主なものは、視覚異常、発疹であった。副作用のうち重篤とされたものは、低血糖/成人呼吸窮迫症候群、肝機能検査値上昇、紅斑性発疹、尋常性疥癬の悪化/好酸球増加症、紅斑/多型紅斑の 5 例であり、いずれも本剤の投与が中止された。ITT の 137 例中 62 例 (45.3%) が投与期間中又は投与終了後 30 日以内に死亡したが、因果関係はいずれの症例についても否定された。

臨床検査値異常は 99.2% (117/118 例) に認められ、主なものは Al-P 増加、肝酵素上昇であった。

#### 4) 既承認の抗真菌薬が無効もしくは忍容性の問題から使用できない症例を対象とした第Ⅱ相

相当プログラム（試験 No.150-303A/304A<19 年 月～19 年 月>）

本剤開発の初期段階において、既存の抗真菌薬が、無効もしくは忍容性の問題から使用できない症例に対し、本剤の有効性が予測されたことから、Compassionate Use Program とし、本剤を提供し、安全性を中心とした情報収集を実施した。

投与量は、150-303A、150-304A 試験とも同じとされた。有害事象は 95.7%（44/46 例）に認められ、副作用とされたものは 41.3%（19/46 例）であった。主なものは、他の試験同様、視覚異常などであった。臨床検査値異常は、91.9%（34/37 例）に認められた。

#### (5) 海外第Ⅲ相試験

##### 1) 免疫不全患者の急性侵襲性アスペルギルス症に対する第Ⅲ相比較試験（添付資料 5.3.5.1、評価資料：試験 No.150-307/602<19 年 月～20 年 月>）

免疫能の低下した急性侵襲性アスペルギルス症を対象に、本剤の有効性・安全性・忍容性を AMPH-B と比較することを目的として、無作為化非盲検比較臨床試験が、欧州など（試験 No.150-307）の 60 施設、米国など（試験 No.150-602）の 81 施設で実施された。

2 つの治験の組み入れ基準、投与方法、結果の評価方法は同一であり、予め作成された治験実施計画書に基づいて併合解析が行われた。

用法・用量は、初回投与 24 時間は負荷用量として本剤の 6mg/kg を 12 時間毎に静脈内投与し、続いて 4mg/kg を 12 時間毎に投与された。なお、忍容性に問題が生じた場合には 3mg/kg の 12 時間毎への減量も可能とされた。本剤の経口投与については、200mg を 1 日 2 回（体重 40kg 以下の場合は、1 回 100mg）で投与開始し、3 日目以降に臨床効果が不十分な場合は、300mg を 1 日 2 回まで増量を可能とした。投与期間は 7 日間で推奨され、最長で 16 週まで延長可能とされた。AMPH-B については、1.0～1.5mg/kg/日の静脈内投与とし、シクロスポリン又はタクロリムスを併用している場合は、開始用量の 0.75mg/kg/日までの減量を可能とされ、投与期間は 2～12 週間とされた。

本試験には 391 例が無作為化され、同意撤回、死亡、治験実施計画書逸脱のため治験薬が投与されなかった 10 例を除く 381 例（本剤群 196 例、AMPH-B 群 185 例、以下同順）が安全性解析対象とされた。ITT 解析対象は本剤群 2 例（割付不備）が除外された 379 例（194 例、185 例）とされ、侵襲性アスペルギルス症と確定診断されなかった 102 例（50 例、52 例）を除く 277 例（144 例、133 例）が MITT 解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である第 12 週の総合効果（MITT 解析対象、データレビュー委員会評価）の有効率は、本剤群 52.78%（76/144 例）、AMPH-B 群 31.58%（42/133 例）であった。また、両試験の症例数によって調整した有効率は本剤群で 52.82%（95%CI：[44.70%，60.93%]）、AMPH-B 群で 30.57%（95%CI：[22.84%，38.30%]）であり、投与群間の有効率の差は 21.76%（95%CI：[10.54%，32.97%]）と信頼区間の下限値が-20%を上回ったことから、本剤の AMPH-B に対する非劣性が認められた。

投与開始から 84 日後の両試験の症例数によって調整した生存率は、本剤群で 71.19%（95%CI：[63.83%，78.56%]）、AMPH-B 群で 58.22%（95%CI：[49.96%，66.48%]）、投与群間の有効率の差は 13.13%（95%CI：[2.60%，24.20%]）と統計学的に有意差が認められた（ $p=0.020$ ；log-rank 検定）。

投与 12 週後の真菌学的効果は本剤群 89.7%（26/29 例）、AMPH-B 群 82.4%（14/17 例）