

であった。

安全性について有害事象は、本剤群で 99.0% (194/196 例)、AMPH-B 群で 95.7% (177/185 例) に認められた。そのうち副作用は、本剤群で 65.3% (128/196 例)、AMPH-B 群で 80.5% (149/185 例) に認められた。うち 5% 以上にみられた副作用は、本剤群では視覚異常 55 例 (28.1%)、嘔気 14 例 (7.1%)、発疹 13 例 (6.6%)、嘔吐 11 例 (5.6%)、幻覚 10 例 (5.1%) であり、AMPH-B 群では、悪寒 36 例 (19.5%)、腎機能異常 30 例 (16.2%)、嘔気 25 例 (13.5%)、発熱 22 例 (11.9%)、嘔吐 17 例 (9.2%)、急性腎不全 10 例 (5.4%) であった。重度と判定されたものは、本剤群で嘔気、発疹、幻覚、腎機能異常各 1 例、AMPH-B 群で急性腎不全 5 例、腎機能異常 3 例、発熱 3 例、悪寒 2 例、嘔気、嘔吐各 1 例であった。

AMPH-B 群より本剤群において発現頻度が高かった有害事象は、視覚異常 (本剤群 33.2%、AMPH-B 群 3.2%、以下同様)、幻覚 (6.6%、1.1%)、肝機能検査値異常 (8.2%、4.3%)、発疹 (23.0%、11.4%)、頭痛 (18.9%、7.0%)、敗血症 (17.9%、3.8%) であった。

臨床検査値異常は 98.4% (181/184 例) に認められ、AMPH-B 群の 98.7% (152/154 例) と同程度であった。重度とされたものは、本剤群で肝機能検査値異常 2 例、AMPH-B 群で、クレアチニン増加 11 例、低カリウム血症 6 例、肝機能検査値異常 1 例であった。

2) 免疫不全患者における食道カンジダ症を対象とした FLCZ との比較試験 (添付資料 5.3.5.1、参考資料：試験 No.150-305<19 年 月～19 年 月>)

免疫不全患者の食道カンジダ症に対する本剤経口投与 (200mg の 1 日 2 回) と FLCZ 経口投与 (初日 400mg の 1 日 1 回、以降 200mg の 1 日 1 回) の有効性・安全性・忍容性を比較することを目的として、多施設共同無作為化二重盲検ダブルダミー比較試験が、欧州、オーストラリア、南アフリカ、タイ及びシンガポールで実施された。なお、投与期間は 2～6 週間とされた。

本試験において、391 例 (本剤群 200 例、FLCZ 群 191 例) に治験薬が投与され、安全性解析対象集団かつ ITT 解析対象集団とされた。

安全性について有害事象は、本剤群 79.5% (159/200 例)、FLCZ 群 73.8% (141/191 例) に認められた。副作用は、本剤群 30.0% (60/200 例)、FLCZ 群 14.1% (27/191 例) に認められ、副作用により投与中止となった症例は、本剤群 5 例、FLCZ 群 1 例であった。本剤群における主な副作用は、視覚異常 15.5% (31/200 例)、Al-P 上昇 5.0% (10/200 例)、AST 上昇 4.0% (8/200 例) などであった。

重度の副作用は、本剤群の 12 件 (6.0% ; Al-P 増加 2 件、肝機能検査値異常、トランスアミナーゼ上昇、黄疸、クレアチニン増加、腎機能異常、薬物相互作用、低血圧、嘔気、嘔吐及び斑丘疹性発疹各 1 件) に認められた。

死亡を含む重篤な有害事象は、本剤群 22.0% (44/200 例)、FLCZ 群 17.8% (34/191 例) に認められ、そのうち本剤群の 3 例 (クレアチニン増加、肝機能検査値異常、低血圧による死亡) は治験責任医師により因果関係が否定されなかった。本剤群の死亡の 1 例は、心肺停止、低血圧のため死亡した。この症例については、本剤とロラゼパムの相互作用により誘発された可能性があるとして治験責任医師は判断したが、申請者は基礎疾患によるものであるとして治験薬との因果関係を否定している。

臨床検査値異常は、本剤群 50.8% (96/189 例) 及び FLCZ 群の 46.2% (86/186 例) に認

められた。このうち本剤群で副作用とされ、投与中止に至ったものは7例（胆汁うっ滞性黄疸及び肝炎、クレアチニン増加（重篤な有害事象として報告）、胆汁うっ滞性黄疸、Al-P 増加及び肝酵素上昇、Al-P 増加（2例）、肝機能検査値異常）であった。

3) 非好中球減少患者のカンジダ血症対象第Ⅲ相比較試験（添付資料 5.3.5.1、評価資料：試験 No.150-608<19 年 月～20 年 月>）

非好中球減少患者のカンジダ血症治療を対象に、本剤と AMPH-B 投与後 FLCZ に変更した際の有効性・安全性を比較することを目的として、多施設共同非盲検無作為化比較試験が、米国・カナダ・欧州・南米・南アフリカで実施された。

用法・用量は、本剤は初回投与 24 時間は 6 mg/kg、以降は 3 mg/kg をそれぞれ 12 時間毎に静脈内投与とされた。なお、最低 3 日間の静脈内投与後に、1 回 200mg を 1 日 2 回（体重 40 kg 未満の症例は 100mg の 1 日 2 回）の経口投与への切り替えを可能とした。対照群は、AMPH-B を 1 日平均 0.7 mg/kg を 3～7 日間投与し、その後は FLCZ を 1 日 400mg 投与とされた。投与期間は両群とも最長 8 週間までの投与が可能とされた。

本試験において 403 例（本剤群 272 例、対照群 131 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。MITT 解析集団は、割付不備 3 例、カンジダ陰性 30 例を除いた 370 例（本剤群 248 例、対照群 122 例）とされた。

有効性の主要評価項目である投与終了 12 週後の総合効果（データレビュー委員会評価）における、有効率（実施地域で調整）は本剤群 40.72%、対照群 40.70%であり、その差は 0.04%（95%CI：[-10.55, 10.63]）と、信頼区間の下限値が-15%を上回ったことから本剤群の対照群に対する非劣性が認められた。

有害事象は、本剤群 266/272 例（97.8%）260 件、対照群 130/131 例（99.2%）109 件に認められた。副作用は、本剤群 97/272 例（35.7%）、対照群 67/131 例（51.1%）に認められ、そのうち本剤群 13 例（2 例以上で認められたもの；血中アルカリホスファターゼ NOS 増加 2 例）、対照群 10 例（腎不全、敗血症各 3 例、低血圧、多臓器不全各 2 例）が重篤とされた。

4) 救済治療を対象とした海外第Ⅲ相試験（添付資料 5.3.5.2、評価資料：試験 No.150-309/604 <19 年 月～20 年 月>）

原因真菌に対して効能を有する薬剤がない侵襲性真菌症に対する 1 次治療、前治療薬が効果不十分、忍容性の問題から継続できない全身性又は侵襲性真菌症の患者に対する救済治療における本剤の有効性・安全性・忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、欧州及びオーストラリア（試験 No.150-309）、米国、カナダ、タイ（試験 No.150-604）で実施された。なお、二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ったことから、治験成績は併合解析された。

用法・用量は、静脈内投与の場合は、投与初日に 6mg/kg を 12 時間毎、その後は 4mg/kg を 12 時間毎とされた。経口投与の場合は、投与初日に 400mg が 1 日 2 回投与され、その後は 200mg が 1 日 2 回投与された。なお、体重 40 kg 未満の症例の経口投与時の投与量は半量とされた。静脈内投与は最低 3 日間実施とされ、経口投与への切り替え時には 200mg を 1 日 2 回より投与開始することとされた（経口投与から静脈内投与の切り替えも同様に 4mg/kg を 12 時間毎より開始）。本剤の投与期間は 12 週間とされたが、実際の投与期間は各症例に

対する臨床効果により決定され、16 週以上投与された場合は、試験 No.150-309→150-311、試験 No.150-604→150-607 に継続された。

本試験において治験薬が投与された 372 例が安全性解析対象とされ、有効性については確定診断が得られず、検体採取の不適切、検査時期の逸脱により 71 例が除かれた 301 例が MITT 解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である治験責任医師が判定した投与終了時又は 16 週時における総合効果 (MITT 解析対象) とされ、その有効率は 50.2% (95% CI : [44.5%, 55.8%]) であった。起炎菌別では、アスペルギルス症 (142 例) 43.3% (95% CI : [35.3%, 51.4%])、カンジダ症 (87 例) 57.5% (95% CI : [47.1%, 67.9%]) であった。

真菌症別の真菌学的効果は、アスペルギルス症 67.9% (29/28 例)、カンジダ症 68.4% (26/38 例)、クリプトコックス症 33.3% (3/9 例)、フサリウム症 80.0% (4/5 例) 及びスケドスポリウム症 33.3% (1/3 例) であった。

有害事象は、試験 No.150-309 において 97.6% (144/166 例)、試験 No.150-604 において 98.5% (203/206 例) に認められた。全体で 10%以上に認められた有害事象は、視覚異常 97 例 (26.1%)、嘔吐 79 例 (21.2%)、発疹 73 例 (19.6%)、発熱 71 例 (19.1%)、嘔気 68 例 (18.3%)、下痢 66 例 (17.7%)、頭痛 60 例 (16.1%)、敗血症 53 例 (14.2%)、呼吸障害 49 例 (13.2%)、気道感染 48 例 (12.9%)、尿路感染 43 例 (11.6%)、末梢性浮腫 39 例 (10.5%)、腹痛 39 例 (10.5%)、肺炎 38 例 (10.2%) であった。

副作用は、各々の試験において 53.0% (88/166 例) 182 件、61.7% (127/206 例) 329 件に認められ、主なものは視覚異常 85 例 (22.8%)、発疹 28 例 (7.5%)、嘔気 24 例 (6.5%)、嘔吐 18 例 (4.8%)、頭痛 17 例 (4.6%)、肝機能検査値異常 13 例 (3.5%) であった。副作用のうち重度と判定されたものは、視覚異常、発疹、頭痛、肝機能検査値異常 (各 2 例)、嘔気、嘔吐、下痢、不眠、腹痛、腎機能異常、呼吸障害、敗血症 (各 1 例) であった。

治験薬投与中及び投与終了後 30 日以内の死亡が 120 例に認められ、そのうち治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断されたものは 3 例 (急性腎不全及び精神病から多臓器不全により死亡 1 例、完全房室ブロックにより死亡 1 例、意識障害で入院後、血小板減少から脳出血により死亡 1 例) であった。死亡を含む重篤な有害事象は 69.4% (258/372 例) 652 件に認められた。治験責任医師が因果関係を否定できないとした重篤な有害事象は 16 例 (死亡 4 例 (上記 3 例の死亡例及び投与終了後 32 日に血小板減少と敗血症によって死亡した 1 例)、肝機能関連 5 例、不整脈、抗痙攣剤との薬物相互作用、腎機能障害、高 K 血症、副腎不全、幻聴・幻視、中毒性表皮壊死症各 1 例) であった。

重篤な有害事象による中止 49 例のうち、副作用として 15 例 (4.0%) が投与中止、19 例 (5.1%) が一時中断あるいは減量された。投与中止となった 15 例の有害事象の内訳は、肝機能検査値上昇・血栓性微小血管症、敗血症、心室性期外収縮、脳症、アレルギー反応、完全房室ブロック・左心不全・呼吸不全、頭痛、嘔気・嘔吐、中毒性表皮壊死融解症、頭痛・嘔気・視覚異常、発疹、胆汁うっ滞性黄疸・ γ -GTP 増加、脱毛症、精神状態変化、幻覚が各 1 例であった。

臨床検査値異常は 97.2% (344/354 例) に認められた。2 つの試験のいずれかで 30%以上に認められた臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、好中球数 (実測値) 減少、リンパ球数 (実測値) 減少、リンパ球数 (%) 減少、血小板数減

少、肝機能検査 (Al-P 増加、総ビリルビン増加)、BUN、尿潜血 (定性) 及び尿蛋白 (定性) であった。リンパ球数 (実測値) 減少は両治験において 50%以上認められた。

5) 救済治療を対象とした海外一般臨床試験 (参考資料: 試験 No.150-301<19 年 月~20 年 月>)

本剤の安全性データの収集を目的としてオーストラリアなど 17 カ国においてオープン (非盲検非対照) 試験が実施された。

用法・用量は、投与初日 24 時間は負荷投与として 6mg/kg を 12 時間毎、その後は 4mg/kg を 12 時間毎の静脈内投与とされた。経口投与は、投与初日に 400mg の 1 日 2 回投与された後、200mg の 1 日 2 回とされた。なお、体重 40kg 未満の症例は経口投与時の投与量は半量とされた。

有害事象は 92.5% (271/293 例) に認められ、うち副作用は 59.7% (175/293 例) であった。主なものは視覚異常 26 例、肝機能検査値異常 24 例、発疹 23 例、光過敏性反応 16 例などであった。副作用のうち、投与中止となった重篤な有害事象は、クレアチニン上昇、ビリルビン上昇、肝炎、乏尿、肝機能検査値上昇、腎不全、高カリウム血症、敗血症、発疹、胸膜性胸痛、光過敏反応であった。

6) 侵襲性真菌症の継続的治療を対象とした一般臨床試験 (参考資料: 試験 No.150-311/607<19 年 月~20 年 月>)

本試験はそれぞれ No.150-307、50-309 及び 150-602、150-604 の継続試験として実施された。なお、用法・用量は静脈内投与 3、4mg/kg、経口投与 200、300mg のそれぞれ 1 日 2 回とされた。

有害事象は、99.1% (110/111 例) に認められ、主なものは発熱、発疹、下痢、頭痛、嘔気、嘔吐であった。副作用は 61.3% (68/111 例) であり、主なものは発疹、視覚異常、光過敏反応、頭痛、肝機能検査値異常であった。重度の副作用は 9 例に認められ、重篤な副作用は 6 例 (肝臓関連事象 4 例、高カリウム血症 1 例、低血糖 1 例) に認められた。

7) 救済治療を対象とした海外一般臨床試験 (参考資料: 試験 No.150-312<19 年 月~>、中間成績)

既存の抗真菌剤では効果が得られない又は忍容性が低い、あるいは本剤の現状の治験に組み入れられない生命を脅かす重篤な侵襲性真菌症患者を対象としたオープン (非盲検非対照) 試験が、ドイツにおいて実施されている。なお、申請時に中間集計のデータカットオフ時 (19 年 月 日) における 9 例の成績が提出された。

安全性評価例 9 例において、19 年 月 日までの合計 703 治療日に認められた有害事象は 7 例 34 件であり、重症度は脳発作の既往がある被験者における重度の脳発作 (脳血管障害) を除き、すべて軽度であった。副作用は 7 例に認められたが、副作用による中止又は死亡はなかった。

視覚に関する有害事象 (軽度) は 2 例に認められ、副作用と判断された。重篤な有害事象は 5 例 6 件 (うち 3 例が重篤な有害事象により投与を中止し、その後死亡 [治験責任医師により因果関係は否定]) に認められた。臨床検査値異常は 8 例中 5 例に肝機能検査値異常が認

められた。

8) AMPH-B リポソーム製剤との比較（参考資料：試験 No.150-603<19 年 月～19 年 月>）

持続性発熱及び好中球減少が認められる免疫不全患者の深在性真菌症に対する経験的治療（エンピリックセラピー）における、本剤と AMPH-B リポソーム製剤（L-AMB、AmBisome®）の有効性・安全性・忍容性を比較することを目的として多施設共同無作為化非盲検比較試験が、米国、カナダ、欧州、及びインドにおいて実施された。

用法・用量は、投与初日 24 時間は、負荷用量として 6mg/kg を 12 時間毎、以後は 3mg/kg を 12 時間毎に静脈内投与された。静脈内投与を少なくとも 3 日間行った後、200mg を 1 日 2 回の経口投与への切り替えを可能とされた。L-AMB は 3mg/kg/日 で静脈内投与された。投与期間は好中球減少状態が回復した 3 日後まで、又は深在性真菌症が確認された場合には最長 12 週間とされた。

本試験における安全性解析対象は本剤群 421 例、L-AMB 群 428 例とされた。有害事象は、本剤群 99.0%（417/421 例）3967 件認められ、うち 68.4%（288/421 例）819 件が副作用とされた。本剤群で多く認められた（2%以上に認められ、L-AMB 群に比して 2 倍以上の頻度で認められるか 10%以上の頻度差があるもの）有害事象は、視覚障害（本剤群 26.1%、L-AMB 群 4.9%、以下同）、羞明（2.4%、0.9%）、幻覚（13.3%、4.2%）、食道炎（3.8%、1.9%）、高カリウム血症（3.8%、1.2%）、皮膚乾燥（3.6%、1.6%）、皮膚潰瘍（2.4%、0.2%）、Al-P 増加（2.4%、0.9%）、ショック（2.4%、0.9%）、血小板減少症（2.4%、0.2%）、白血病（2.1%、0.7%）であった。重篤な有害事象は、本剤群 24.0%（101/421 例）、L-AMB 群 25.5%（109/428 例）に認められた。

副作用もしくは効果不十分のため投与を中止した症例は、本剤群 11.9%例（50/421）、L-AMB 群 7.7%（33/428 例）であった。

臨床検査値異常は、本剤群 99.3%（413/416 例）、L-AMB 群 99.8%（416/417 例）で認められ、本剤群 6 例（肝機能検査値 4 例、腎機能検査値 2 例）、L-AMB 群 2 例（肝機能検査値）が臨床検査値異常の副作用とされ、投与を中止された。

(6) 海外安全性検討試験

外国人健康被験者における安全性の検討

外国人健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 23 試験において本剤を反復投与された症例を「外国健康被験者安全性解析対象集団」として併合して（経口投与 385 例、静脈内投与 33 例、スイッチ療法 21 例）が、安全性評価対象とされた。

1) 反復経口投与における安全性

有害事象は、80.5%（310/385 例）970 件認められ、このうち副作用は 70.4%（271/385 例）700 件認められた。有害事象のうち、5%以上認められた事象は、頭痛 27.3%（105/385 例）以外は、すべて視覚に関する異常であり、羞明 22.9%（88 例）、光視症 17.7%（68 例）、霧視 14.8%（57 例）、視覚の明るさ 8.8%（34 例）及び視覚障害 NOS 14.5%（56 例）であった。

有害事象のうち、重度の有害事象は頭痛 6 件、羞明 3 件、光視症 2 件、浮動性めまい 2 件、

視覚の明るさ、錯感覚、処置後痛、肝機能検査 NOS 異常、筋骨格系胸痛、上気道感染 NOS、視覚障害 NOS、腹痛 NOS、便秘、悪心、嘔吐 NOS、不快感 NOS、斜頸、振戦、異常な夢、悪夢、不安、男性陰部そう痒症、陰囊痛、蕁麻疹 NOS（各 1 件）であった。

2) 反復静脈内投与における安全性

有害事象は、90.9%（30/33 例）73 件認められ、このうち副作用は 78.8%（26/33 例）48 件認められた。有害事象のうち主なものは、頭痛 6 例（18.2%）、視覚障害 NOS 4 例（12.1%）、光視 2 例（6.1%）、口内乾燥 3 例（9.1%）などであり、このうち眼に関する有害事象はすべて副作用とされた。また、注入部位反応の発現率が高かったが、これは試験 No.150-214 において、本剤静注用製剤が適切に希釈されなかったためと考えられた。重度の有害事象は見られなかった。

3) スイッチ療法における安全性

有害事象は、76.2%（16/21 例）41 件認められ、そのうち副作用は 38.1%（8/21 例）14 件認められた。有害事象のうち 5%以上認められたものは、頭痛 9 例（42.9%）、視覚の明るさ 3 例（14.3%）、視覚障害 NOS 3 例（14.3%）、紅斑 3 例（14.3%）、鼻出血 2 例（9.5%）であり、このうち眼に関する有害事象はすべて因果関係が否定されなかった。重度の有害事象は頭痛 1 件、鼻出血 1 件の 2 件が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

視覚に関する有害事象は、静脈内投与期間中である投与初期に多く認められたが、その他の投与時期、すなわち静脈内投与及び経口投与期で有害事象の種類、重症度の変化は認められず、静脈内投与から経口投与へ投与経路を変更したときの安全性に問題は認められなかった。

特別な集団における安全性の評価

4) 腎機能障害（評価資料：試験 No.150-237<19 年 月～19 年 月>、試験 No.A1501016 <20 年 月～20 年 月>）

150-237 試験では Cockcroft-Gault 式により推定した Ccr によって、腎機能正常群（Ccr >80mL/min）、軽度腎機能障害群（Ccr 41～60mL/min）、中等度腎機能障害群（Ccr 20～40mL/min）、及び重度腎機能障害群（Ccr <20mL/min）各群 6 例に本剤 200mg を空腹時に単回経口投与された。また、A1051016 試験では血清クレアチニン濃度から Ccr が推定され、腎機能正常群 6 例（Ccr >80mL/min）、中等度腎機能障害群 7 例（30mL/min < Ccr < 50mL/min）に対し、投与 1 日目に本剤 6mg/kg（SBECD として 96mg/kg）、投与 2～7 日目に 3mg/kg（SBECD として 48mg/kg）1 日 2 回（最終日のみ 1 回）の静脈内投与が行われた。

有害事象として、150-237 試験では腎機能正常群で頭痛 1 例（中等度）、軽度腎機能障害群で浮腫 1 例（重度）、中等度腎機能障害群で血管拡張 1 例（軽度）、重度腎機能障害群で疼痛、出血及び眼痛各 1 件（いずれも軽度）が認められた。このうち、副作用は血管拡張（中等度腎機能障害群）と頭痛（正常腎機能群）の 2 件であった。

また、A1051016 試験では正常腎機能群で 6 例中 5 例 13 件、中等度腎機能障害群で 7 例中 7 例 20 件に有害事象が認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、口内乾燥（正常腎機能群 2 例、中等度腎機能障害群 1 例）、幻覚（中等度腎機能障害群 2 例）、視覚異常（正