

常腎機能群 3 例、中等度腎機能障害群 5 例)、羞明(中等度腎機能障害群 3 例)であり、大部分の有害事象は治験責任医師により副作用と判断された。視覚に関する有害事象は、正常腎機能群の 6 例中 3 例に 3 件(視覚異常 3 件)及び中等度腎機能障害群の 7 例全例に 10 件(視覚異常 5 件、羞明 3 件、色視症、色盲各 1 件)認められたが、処置を必要とすることなく回復した。

中等度腎機能障害群の 2 例に中止基準(ベースラインから 30%以上上昇)に該当する血清クレアチニン濃度の上昇が認められた。うち 1 例は投与を中止し、21 日目の追跡調査時には、ベースライン値まで回復したが、治験責任医師により因果関係が否定できない重度で重篤な有害事象とされた。残り 1 例は、6 日目の臨床検査値の結果が最終日(7 日目)に判明したため中止には至らなかった。

#### 5) 肝機能障害(評価資料:試験No.150-238<19 年 月~19 年 月>、試験No.A1501012 <20 年 月~20 年 月>)

150-238 試験では 24 例(正常肝機能群 12 例、肝機能障害群 12 例(Child-Pugh 分類クラス A 8 例、Child-Pugh 分類クラス B 4 例))に本剤 200mg が単回経口投与された。また、A1501012 試験では中等度肝機能障害群 3 例(Child-Pugh 分類クラス B)と正常肝機能群 5 例に対し、正常肝機能群は本剤を 1 日目 400mg×2 回、2~6 日目 200mg×2 回、7 日目 200mg×1 回の経口投与とされ、中等度肝機能障害群は同様スケジュールで半量の投与とされた。

150-238 試験では、正常肝機能群の 1 例に 1 件、肝機能障害群の 4 例に 5 件の有害事象が認められ、2 例以上に発現した有害事象は肝機能障害群の頭痛 3 例のみであった。正常肝機能群の 1 例には、2 日目(投与 18 時間後)に視覚障害(眼痛)が認められ、15 分間持続した。有害事象は気道感染 1 例(肝機能障害群)を除き、全例が副作用とされた。全ての有害事象は軽度であり、処置を必要とせずに回復した。有害事象による投与の中止及び減量はなく、重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値異常は、正常肝機能群 3 例、肝機能障害群 9 例に認められたが、大部分の異常値は投与前より認められていたものであった。

A1501012 試験では、有害事象は正常肝機能群 5 例 9 件、中等度肝機能障害群 3 例 7 件に認められた。治験中に発現した全ての有害事象は、治験責任医師により因果関係が否定されず副作用とされた。全ての事象は軽度又は中等度であり、大部分は一過性であった。主な有害事象は視覚に関するもので、正常群で、霧視 4 例、羞明 1 例、中等度肝機能障害群で霧視 1 例であった。霧視以外で最もよく認められた有害事象は頭痛であった(正常肝機能群 1 例、中等度肝機能障害群 2 例)。全ての有害事象は処置を必要とせずに回復した。臨床検査値異常は正常肝機能群 1 例と中等度肝機能障害群 5 例に発現したが、これらの異常の大部分は投与前より正常範囲外であった。

#### 6) 高用量単回投与の安全性の評価(参考資料:試験 No.A1501035<20 年 月~20 年 月>)

本剤 400、800、1600、2000mg の単回投与及びプラセボ投与の二重盲検クロスオーバー試験が英国において計画されが、第 4 期に 2 例が 2000mg の投与を受けた段階で、安全性及び忍容性の検討から、第 5 期において 2000mg を投与せず、1200mg を投与することとした。その結果、投与量と各々の投与例数は、400mg (12 例)、800mg (10 例)、1200mg (8 例)、

1600mg (10例)、2000mg (2例) となった。

副作用として、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、異常な夢、羞明が認められた。2例に重度の有害事象 (400mg: 無力症、1200mg: そう痒) が認められたが、いずれも治験責任医師により因果関係は否定された。1例 (年齢6□歳) は、第1期 (400 mg) 1日目の投与1分後に軽度の心室性期外収縮が認められ、治験は中止されたが、治験薬との因果関係は無いと判断された。重篤な有害事象は認められなかった。視覚障害は、400mg 投与で12例中2例、800mg で10例中7例、1200mg で8例中7例、1600mg で10例中9例、200mg で2例中2例に認められ、投与量の増量とともに増加した。他の有害事象に関しては投与量と発現例数に関連は認められなかった。

臨床検査値異常は5例 (総ビリルビン、カリウム、尿潜血、ヘマトクリット値、赤血球数) が認められた。臨床検査値異常は全て追跡調査時には正常であった。各投与期のベースラインからの変化の中央値は、プラセボ期を含む全投与期で同様であった。心電図検査でベースラインからの変化が3例に認められた。治験責任医師は1200mg 投与期の2例における測定値は変化後も正常範囲内であり、2000mg 投与期の1例は正常範囲を超えて変化したものの、変動幅が小さいことから、いずれも臨床上問題ないと判断された。

#### **SBECD の安全性に関する検討**

##### **7) SBECD 単回投与の安全性の検討 (評価資料: 試験 No.150-225、150-226)**

外国人健康成人男性を対象として、150-225 試験では SBECD 25、50、100、200mg/kg 及びプラセボ (各群 10例、計 40例) の単回投与5期クロスオーバー試験が、150-226 試験では8例を対象に本剤 3mg/kg (SBECD 48mg/kg 含有)、6mg/kg (SBECD 96mg/kg 含有)、SBECD 50 又は 100mg/kg の単回投与3期クロスオーバー用量漸増試験が実施された。

有害事象は 33.3% (16/48例) に 32件認められた。その内訳は、斑状丘疹性皮疹 3例、背部痛、頭痛、疼痛、起立性低血圧、口内乾燥、嘔気、浮動性めまい各 2件であった。このうち副作用は 48例中 2例 4.2% (2/48例) 2件 (頭痛及び浮動性めまい各 1件) 認められたが、いずれも軽度で処置を必要とせず速やかに消失した。腎に関する有害事象は 1例 1件に頻尿が認められたが、因果関係は否定された。眼に関する有害事象は認められなかった。

SBECD 単回投与時における臨床検査値異常は 48例中 1例 1件、AST 上昇が認められ、その因果関係は否定できないと判断された。

##### **8) SBECD 単回反復投与の安全性の検討 (評価資料: 試験 No.150-227、150-230)**

外国人健康成人男性被験者計 44例を対象に SBECD 反復投与 (7~10日間) 試験が行われた。150-227 試験は、第1期は単盲検プラセボ対照、第2期は非盲検試験、150-230 試験は漸増法によるプラセボ対照二重盲検並行群間試験。用法・用量は、1日目に SBECD 96~100mg/kg を 1日 2回負荷投与後、2日目以降 SBECD 48~80mg/kg を 1日 2回の維持投与とされた。

有害事象は 45.5% (20/44例) 32件認められ、そのうち副作用は 6例 7件 (視覚異常 5件、頭痛 1件、眼痛 1件) とされた。何れも処置は必要とされず、速やかに消失した。

両試験を通じて、腎に関する有害事象は認められなかった。有害事象による中止は無く、死亡及びその他の重篤な有害事象もみられなかった。

臨床検査値異常は 18.2% (8/44 例) に 8 件 (尿糖陽性化 5 件、非染色性細胞増加、カリウム減少、尿潜血陽性化各 1 件) 認められた。臨床検査値異常による投与中止は認められなかった。

#### 9) 腎機能低下時の SBECD の安全性の検討 (評価資料: 試験 No.A1501016)

腎機能正常被験者 6 例 (Ccr>80mL/min)、中等度腎機能低下者 7 例 (Ccr 30~50mL/min) を対象に本剤の反復静脈内投与試験が実施された。用法・用量は、SBECD として投与 1 日目に 96mg/kg (VRCZ として 6mg/kg)、投与 2~7 日目に 48mg/kg (VRCZ として 3mg/kg) を 1 日 2 回静脈内投与とされた。

有害事象の発現件数は腎機能正常被験者と中等度腎機能低下者で同様であり、両群で口内乾燥、幻覚、視覚異常、羞明等の有害事象が認められたが、眼に関する有害事象に関しては、中等度腎機能低下者に多く認められた。

中等度腎機能低下者において SBECD の蓄積が認められたことより、SBECD を含有する本剤の注射剤は、重度あるいは中等度の腎機能低下患者では投与すべきではないと結論された。

#### 10) 血液透析が SBECD 及び VRCZ の安全性に及ぼす影響の検討 (評価資料: 試験 No.A1501011 <20 年 月~20 年 月>)

米国において、腎機能正常被験者 6 例 (Ccr>70mL/min) 及び血液透析患者 8 例を対象として、投与 1 日目に本剤 6mg/kg (SBECD として 96mg/kg)、投与 2~5 日目に 3mg/kg (SBECD として 48mg/kg) の 1 日 2 回 (投与 5 日目は 1 日 1 回) 静脈内反復投与試験が実施された。なお、血液透析は、投与 2 日目及び 4 日目の本剤投与終了後 30 分以内に 2~6 時間実施された。

有害事象は腎機能正常被験者の 6 例中 5 例に、血液透析患者の 8 例中 6 例に認められた。副作用のうち、2 例以上に認められたものは、激越 (透析群 2 例)、錯乱 (正常群 1 例、透析群 3 例)、視覚異常 (正常群 3 例) であり、いずれも軽度又は中等度であった。

腎機能正常群では中止例はなかったが、透析群では 2 例が投与を中止された。1 例は精神錯乱により投与 4 日目に中止され、因果関係が否定できないと判断され、他の 1 例は幻視のため投与 2 日目に中止され、因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。

視覚に関する有害事象は腎機能正常群の 3 例に認められ、透析群には認められなかった。この 3 例は全て、治験責任医師により因果関係を否定できないと判断された。発現時期は投与から 20 分~約 10 時間後で、継続時間は 10 分間~3 日間以上であった。

臨床検査値異常は正常群では認められず、透析群では全例に認められた。透析群では全例に本治験前及び治験期間全体を通じて血中クレアチニン濃度の上昇が認められた。さらに、MCV 増加、アルブミン減少及び  $\gamma$ -GPT 増加が各 1 例認められた。

#### <機構における審査の概略>

##### (1) 用法・用量について

機構は、国内で用量反応試験を実施せずに用法・用量を決定した理由について申請者に尋ねた。

これについて、申請者は以下の通り回答した。

深在性真菌症は稀な日和見感染症であるため、患者数は非常に少なく、確定診断が困難なため、確定診断がついた時点には既に全身状態が極めて不良であることが多く、症例の収集が困難である。国内第Ⅲ相試験計画時には、日本人の薬物動態及び各用量における安全性についても検討されていた。また、外国での深在性真菌症治療における至適用量も判明しており、さらに、血漿中濃度の目安をトラフ値で約  $1\mu\text{g/mL}$ ~ $4.5\mu\text{g/mL}$  としていたことから、国内における至適用量は十分に推測可能と判断した。なお、トラフ値の目安としては、有効性及び安全性の観点から設定した。有効性の観点からは、*Candida sp.*や *Aspergillus sp.*等の主要な真菌の MIC から  $1\mu\text{g/mL}$  の濃度が必要であり、安全性の観点では海外の試験成績等から、血中濃度が  $4.5\mu\text{g/mL}$  を上回ると肝機能検査値異常が発現することが示唆されたことから、 $4.5\mu\text{g/mL}$  を超えない用量として、申請の用法・用量を設定した。

また、海外では、本邦の申請用法・用量とは異なる用法・用量で承認されているが、国内患者では海外患者と比較して体重が約 20%低いことが確認されたこと、また、本剤の代謝能が低い CYP2C19 PM の頻度が国内では外国より高いことを考慮し、本邦においては  $3\text{ mg/kg}$  BID も含めた用法・用量とし、国内第Ⅲ相試験を開始した。その結果、国内第Ⅲ相試験において測定された本剤の血漿中濃度は、平均値  $3.4\mu\text{g/mL}$ 、中央値  $2.9\mu\text{g/mL}$  であり、目標とした濃度範囲となっていることが確認された。

			国内	外国
初日の負荷投与量	経口投与	40kg 以上	通常量 $300\text{ mg BID}$ $400\text{ mg BID}$ まで増量可 <sup>1)</sup>	$400\text{mg BID}$
		40kg 未満	$150\text{ mg BID}$	$200\text{mg BID}$
	静脈内投与		$6\text{ mg/kg BID}$	$6\text{mg/kg BID}$
2日目以降の維持投与量	経口投与	40kg 以上	通常量 $150\text{mg}$ 又は $200\text{mg BID}$ $300\text{mg BID}$ まで増量可 <sup>1)</sup>	通常量 $200\text{mg BID}$ $300\text{mg BID}$ まで増量可 <sup>2)</sup>
		40kg 未満	通常量 $100\text{mg BID}$ $150\text{mg BID}$ まで増量可 <sup>1)</sup>	通常量 $100\text{mg BID}$ $150\text{mg BID}$ まで増量可 <sup>2)</sup>
	静脈内投与		$3\text{mg/kg}$ 又は $4\text{mg/kg BID}$	$4\text{mg/kg BID}$

1) 症状に応じて又は効果不十分の場合

2) 効果不十分の場合

機構は、日本人の方が外国人に比べ体重が少なく、用量を減量する必要がある点については、了承するものの、安全性の観点から、 $4.5\mu\text{g/mL}$  を閾値とする妥当性は乏しいと考える。また、有効性の観点の閾値とされている  $1\mu\text{g/mL}$  については、申請されている適応菌種のうち、国内第Ⅲ相試験で分離された株において、その MIC は *Fusarium spp.*  $2\sim 8\mu\text{g/mL}$  であり、*C. krusei*、*Trichosporon cutaneum* においても、 $1\mu\text{g/mL}$  という株が検出されており、 $1\mu\text{g/mL}$  を有効性の観点からの下限閾値とする点には疑問が持たれる。

そこで、機構は、日本人国内第Ⅲ相試験における副作用発現率は 78.0%であり、海外における副作用発現率 55.8%と比べ高い結果となっている点を踏まえ、本邦における用法・用量の設定根拠の妥当性について、申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

有害事象の発現頻度は国内試験 99.0% (99/100 例) と海外試験 95.3% (1736/1821 例) の間に差は認められていないが、副作用発現頻度は国内 78.0%、外国 55.8%であった。この差は、主に「視覚に関する有害事象」及び肝機能検査値の変動等の「肝に関する有害事象」の発現頻度の差に起因している。視覚に関する有害事象は、国内 53/100 例 (53.0%) に認められ、52 例 (52.0%) が副作用とされた。これに対し、海外 375/1821 例 (20.6%) が有害事象とされ、333/1821 例 (18.3%) が副作用とされた。この原因は、主として被験者の全身状態及び試験デザインに起因するものと考えている。視覚に関する有害事象は投与の継続とともに自覚しなくなり、特に処置を必要とせず、可逆的であり、治療の継続性に影響を与えないと考える。

また、肝に関する有害事象については、有害事象は国内 38.0% (38/100 例)、海外 23.0% (418/1821 例) であり、副作用は国内 29.0% (29/100 例)、海外 12.2% (222/1821 例) と、有害事象・副作用とも国内における発現率が海外に比べ高いものの、減量もしくは投与中止により回復していることから、肝機能検査値の変化を適切にモニタリングすることにより、管理可能な有害事象・副作用であると考えている。

したがって、国内第Ⅲ相試験と同様に治療により得られるベネフィットとリスクに応じて治療担当医が外国より低い用量である 3mg/kg BID も選択できるのは適切であり、副作用発現頻度は高いものの、本邦における申請用法・用量は妥当であると考えている。

機構は、既存の抗真菌薬が抗菌力を示さない *Fusarium spp.* などに対しても有効性が認められることが本剤の特徴の一つであり、これら真菌による感染症や生命を脅かすような真菌感染症については、申請者の見解は了承し得るものである。しかしながら、本剤の適応症には、外来管理が可能で、かつ、生命を脅かさないような軽度の真菌症も含まれており、これらの真菌症に対し、本剤を投与する際には、ベネフィットと視覚障害や肝機能障害といったリスクのバランスを熟考する必要があると考える。

申請者は本剤において、注射剤から経口剤への切り替えによるスイッチ療法も本剤の使用方法の一つとして考え、各々の維持療法における投与量を、静注 4mg/kg、経口 200mg としている。しかしながら、海外試験成績より静注 4mg/kg に相当する経口投与時の用量は 300mg であることが示されていることから、静注投与と経口投与における用量設定コンセプトの差異について、機構は申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

海外試験成績の薬物動態学的な考察の結果、外国人においては静注剤 4mg/kg が経口剤 300mg に概ね相当すると考えられ、実際、当該試験において検討された症例の体重は平均 73kg (範囲 68~83kg) であり、投与された注射剤の量は、平均 292mg (範囲 272~331mg) であり、バイオアベイラビリティを 100% とすると、これはほぼ経口剤の約 300mg に相当する。

しかしながら、実際の各患者の体重には個体差があることから、外国の添付文書において、体重あたりの投与量である注射剤は 1 回 4mg/kg の 1 日 2 回が用いられていることに対し、経口剤は 1 回 200mg の 1 日 2 回から開始し、安全性に問題なく、また、効果不十分の場合には 1 回 300mg の 1 日 2 回まで増量できると用量に幅を設けている。

機構は、得られているデータからは、本邦においては静脈内投与からスイッチした際の経口投与の開始量は 300mg と設定し、必要に応じ調整すべきであると考えている。しかしながら、海外

臨床試験の対象症例の平均体重が 73kg であった点を考慮すると、日本において本剤の投与対象となる患者の体重は、海外試験の平均体重よりも低くなる可能性が高く、日本人においては 200mg が標準の切り替え用量となる可能性も否定は出来ないと考えが、150mg という選択肢には疑問が残る。この点についても、専門委員の意見を踏まえた上で判断したいと考える。

## (2) 有効性について

国内での有効率は 64.9% (50/77 例) と海外第Ⅲ相試験 (試験 No.150-307/602:53.5% (77/144 例)、試験 No.150-309/604:50.2% (151/301 例)) より高くなった理由について機構は、申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

「深在性真菌症」の治療効果では、対象となる真菌症、一次治療/救済治療といった因子が、治療効果に大きな影響を与えるものと考えられる。150-307/602 試験では、侵襲性アスペルギルス症を対象疾患とし、国内試験及び 150-309/604 試験では幅広い深在性真菌症を対象とした。また、150-307/602 試験では一次治療、150-309/604 試験では救済治療、国内試験では一次治療及び救済治療の両方を対象としており、これらの影響因子に相異があった。そこで、これらを疾患別に層別した結果、外国試験と国内試験の間に大きな差は認められなかった。クリプトコックス症については、国内試験における有効率が高くなったが、これは国内症例では治療が比較的容易な肺感染であり、7 例中 6 例が一次治療例であったためと考えられた。一方、外国試験では難治な中枢神経感染が中心であり、150-309/604 試験では救済治療例を対象としているため、国内試験と比較して有効率が低かったものと考ええる。

機構はこの回答を了承した。

## (3) 安全性について

機構は、本剤においては、眼に関する有害事象（羞明、霧視、視覚障害）が、高頻度に認められていることから、治験での転帰、対処療法等について申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

「視覚」に関する有害事象は、国内第Ⅲ相試験の 100 例中 53 例 71 件認められた。対処療法としては、投与中止 1 例、サングラスを着用 1 例及び眼科の受診 1 例を除き、処置は行われておらず、重症度については大部分が軽度であった。また、転帰については、被験者死亡のため転帰不明となった 1 例を除く全事象が回復している。なお、治験薬との因果関係については、2 例 2 件を除く全事象が因果関係ありとされている。

「視覚」に関する有害事象の多くの場合で、投与の継続とともに患者は自覚しなくなり、また、投与中止により可逆的に回復することから、「視覚」に関する有害事象に対し、特に処置は必要ないと考ええる。なお、添付文書（案）には、「羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分に注意すること。また、本剤投与中の患者には、夜間の自動車の運転は避けさせること。」と記載し、注意喚起することとした。

機構は、上記の申請者の見解に対し、本剤の投与対象は必ずしもベッド上、安静の患者だけではないこと、視覚に関する副作用発現時期については、投与 1、2 日目に発現している症例が多いものの、5 日目や 90 日目に発現している症例も認められており、その発現時期も一定して