

審議結果報告書

平成 23 年 12 月 9 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] カンサイダス点滴静注用50mg、同点滴静注用70mg

[一 般 名] カスポファンギン酢酸塩

[申 請 者] MSD株式会社

[申請年月日] 平成23年3月7日

[審 議 結 果]

平成 23 年 12 月 1 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は8年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

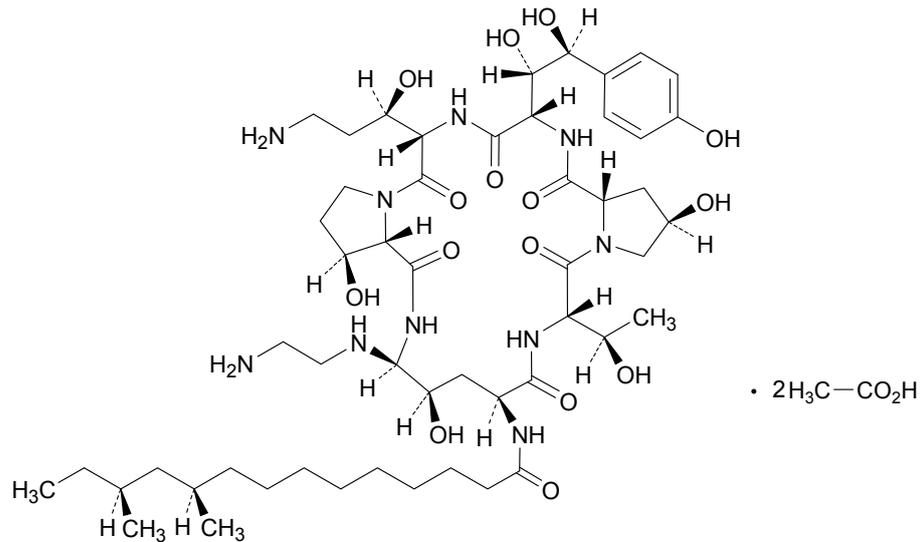
審査報告書

平成 23 年 11 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①カンサイダス点滴静注用 50mg、②カンサイダス点滴静注用 70mg
[一 般 名] カスポファンギン酢酸塩
[申 請 者 名] MSD 株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 23 年 3 月 7 日
[剤 型 ・ 含 量] ①1 バイアル中にカスポファンギンとして 50mg を含有する注射剤、
②1 バイアル中にカスポファンギンとして 70mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式：C₅₂H₈₈N₁₀O₁₅ · 2C₂H₄O₂

分子量：1213.42

化学名：

(日本名) (10*R*,12*S*)-*N*-{(2*R*,6*S*,9*S*,11*R*,12*S*,14*aS*,15*S*,20*S*,23*S*,25*aS*)-12-[(2-アミノエチル)アミノ]-20-[(1*R*)-3-アミノ-1-ヒドロキシプロピル]-23-[(1*S*,2*S*)-1,2-ジヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-2,11,15-トリヒドロキシ-6-[(1*R*)-1-ヒドロキシエチル]-5,8,14,19,22,25-ヘキサオキソテトラコサヒドロ-1*H*-ジピロロ[2,1-*c*:2',1'-*l*][1,4,7,10,13,16]ヘキサアザシクロヘンイコシン-9-イル}-10,12-ジメチルテトラデカンアミド 二酢酸塩

(英名) (10*R*,12*S*)-*N*-{(2*R*,6*S*,9*S*,11*R*,12*S*,14*aS*,15*S*,20*S*,23*S*,25*aS*)-12-
[(2-Aminoethyl)amino]-20-[(1*R*)-3-amino-1-hydroxypropyl]-23-
[(1*S*,2*S*)-1,2-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-2,11,15-trihydroxy-
6-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]-5,8,14,19,22,25-hexaoxotetracosahydro-1*H*-
dipyrrolo[2,1-*c*:2',1'-*l*][1,4,7,10,13,16]hexaazacyclohenicosin-9-yl}-
10,12-dimethyltetradecanamide diacetate

[特記事項]

なし

[審査担当部]

新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 11 月 14 日

[販 売 名] カンサイダス点滴静注用 50mg、カンサイダス点滴静注用 70mg
[一 般 名] カスポファンギン酢酸塩
[申 請 者 名] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 3 月 7 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症及びカンジダ属又はアスペルギルス属による真菌感染症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、各疾患における安全性及び有効性、ALT (GOT)、AST (GPT) 増加を含む肝機能障害、アレルギー様反応の発現状況、前治療の有無による安全性及び有効性に及ぼす影響等については、製造販売後調査において引き続き検討する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] 1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
 2. カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症
- 食道カンジダ症
 - 侵襲性カンジダ症
 - アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ）
- [用法・用量] 1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
 通常、成人にはカスポファンギンとして投与初日に 70mg を、投与 2 日目以降は 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。
2. カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症
- 食道カンジダ症
 通常、成人にはカスポファンギンとして 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。
 - 侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症
 通常、成人にはカスポファンギンとして投与初日に 70mg を、投与 2 日目以降は 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。

審査報告 (1)

平成 23 年 10 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①カンサイダス点滴静注用 50mg ②カンサイダス点滴静注用 70mg
[一 般 名]	カスポファンギン酢酸塩
[申 請 者]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 7 日
[剤型・含量]	①1 バイアル中にカスポファンギンとして 50mg を含有する注射剤、 ②1 バイアル中にカスポファンギンとして 70mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 2. カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症 <ul style="list-style-type: none">● 食道カンジダ症● 侵襲性カンジダ症（カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染）● アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ）
[申請時用法・用量]	1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 通常、成人にはカスポファンギンとして投与初日に 70mg を、投与 2 日目以降は 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。 2. カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症 <ul style="list-style-type: none">● 食道カンジダ症 通常、成人にはカスポファンギンとして 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。● 侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症 通常、成人にはカスポファンギンとして投与初日に 70mg を、投与 2 日目以降は 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

カスポファンギン（以下、CPFG）は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.により開発された、真菌グラレア・ロゾエンシス（*Glarea lozoyensis*）由来のリポペプチド発酵産物ニューモカンジン B₀（pneumocandin B₀）の半合成誘導体であり、多く

の病原性真菌の細胞壁の構成成分である β -(1,3)-D-グルカンの合成を阻害することにより抗真菌活性を示す。

深在性真菌症は、宿主状態が不良な例が多く感染初期における早期治療が特に重要であり、治療開始の遅れが予後に重大な影響を及ぼすとされている。現在、国内では深在性真菌症に対し、ポリエン系、アゾール系、フルオロピリミジン系、キャンディン系からなる4つのクラスの抗真菌薬が使用可能である。CPFPG は、キャンディン系の抗真菌薬であり、現在、日本ではキャンディン系抗真菌薬としてミカファンギン (MCFG) のみ承認されている。

CPFPG は、*in vitro* においてカンジダ属及びアスペルギルス属など臨床的に重要な多くの真菌に抗真菌活性を示し、また、その作用機序からフルコナゾール (FCZ)、フルシトシン (5-fluorocytosine、5-FC)、アムホテリシン B (AmB) などの他の抗真菌薬に耐性のカンジダ属の臨床分離株に対しても抗真菌活性を示すとされている。

申請者は、海外において、侵襲性アスペルギルス症、食道カンジダ症及び侵襲性カンジダ症患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験を行い、これらの疾患における CPFPG の有効性及び安全性を確認し、さらに、持続性発熱性好中球減少症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を行い、CPFPG の経験的治療における効果を確認したと説明している。

申請者は、国内開発にあたり、以上の結果を踏まえて、日本人の深在性真菌症患者を対象に同種同効薬である MCFG と比較することを目的とした国内第Ⅲ相臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、申請に至ったと説明している。

なお、2011年9月現在、本剤は、欧米を初めとして84カ国で使用されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

カスポファンギン酢酸塩 (以下、本薬) は、大環状ポリペプチドとされている。

① 一般特性

本薬の物理化学的特性として、性状、熱分析 (示差走査熱量測定、熱質量測定)、溶解性、旋光性、結晶多形、吸湿性、分配係数、pH 及び解離定数 (pKa) について検討されている。

本薬は、白色の粉末である。熱分析により、昇温にともなう酢酸及びアンモニア脱離による分解が認められている。N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸 (100) 及び水 (pH=6.35) に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくく、2-プロパノールに溶けにくく、酢酸エチルにほとんど溶けない。本薬は、16 個の不斉炭素を有し、水中における比旋光度は、約-105°である。分配係数によると、1-オクタノール層にほとんど分配されない。本薬は、凝集体を含んだ透明で細長いプレート状であり、異方性の結晶である。なお、等方性の結晶、多形又は溶媒和物に対応する他の結晶パターンは認められていない。吸湿性を有しているものの、本薬が室温/相対湿度 20%RH~55%RH の条件で保存される場合、規格範囲内の水分量 (■~■%) を保持できる。400mg/mL 溶液の 25°C における pH は、6.6 であ

に溶媒交換する。本薬及びを含むを、する。を本薬がになるまで加え、攪拌する。更にを加えとし、する。を含むでし、で乾燥し、本薬を得る。

Step 4 : 包装、表示工程

本薬を、ポリエチレン袋に入れ、ステンレス容器に詰める。

Step 5 : 試験、保管工程

本薬を試験し保管する。

工程内管理試験の管理値及び管理方法

工程内試験	管理項目	管理値
工程管理 1	(HPLC)	%
工程管理 2	(HPLC)	%
工程管理 3	(HPLC)	%
工程管理 4	(HPLC)	類縁物質A* : %
		類縁物質B* : %
		類縁物質C* : %
		類縁物質D* : %
		類縁物質E* : %
		類縁物質F* : %

HPLC : 高速液体クロマトグラフィー

、

① 出発物質の管理

出発物質は以下のように管理されている。

出発物質の管理値及び管理方法

出発物質	管理項目/管理値
()	類縁物質 (逆相 HPLC) 類縁物質G* () : % 類縁物質H* () : % 類縁物質I* () : % 類縁物質 (順相 HPLC) 類縁物質J* () : % 類縁物質K* () : % 定量法 (HPLC) : % ~ % (脱溶媒物換算)
	確認試験 (IR) : 適合 定量法 () : %
	確認試験 (、) : 適合 定量法 () : % ~ %

IR : 赤外吸収スペクトル

② 重要工程及び重要中間体の管理

本薬の製造において、(、工程) が重要工程として管理されている。中間体の管理として、工程管理 が位置付けられており、管理値に適合しない場合、再加工できるとされている。

③ 製造工程の開発の経緯

初期製造方法では、出発物質 () を () で精製後、触媒として () () 存在下で () と反応させて化合物 3 () へ変換された。一方、現行の製造方法は、収率の増加及び工程の堅牢性のために、より安定な中間体である () 化合物 2 () で () を行う合成方法が用いられている。

現行の製造方法では、出発物質 () を () の触媒存在下で () と反応させて () () へ変換し、化合物 2 を () に () により () し化合物 3 () を得るとされている。

3) 原薬の管理

本薬の規格は、製造工程能、試験方法の分析能、安全性評価試験及び臨床試験で使用されたロットの試験結果に基づいて設定された。

本薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (IR、液体クロマトグラフィー)、酢酸イオン、旋光度、純度試験 [類縁物質及び残留溶媒 ()、()]、水分、強熱残分、含量 (定量法) が設定されている。

① 標準品

本薬標準品の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (IR)、酢酸イオン、純度試験 [類縁物質及び残留溶媒 ()、()]、水分、含量 (定量法) が設定されている。

なお、通常、確認試験として核磁気共鳴スペクトル測定法 (プロトン NMR) も設定されるが、本薬は 96 個のプロトンを有し、試験方法として化学シフトに沿ってこれらのプロトン積分比を正確に設定することが困難であったことから、IR のみの設定としたとされている。

また、製剤の標準品も同一規格のものが使用される。

4) 容器及び施栓系

本薬の容器及び施栓系は、二重ポリエチレン袋 (確認試験: IR 適合) /ステンレス容器とされている。

5) 原薬の安定性

本薬の安定性に係る主な試験の詳細 (保存条件、保存期間及び容器等) は以下のとおりである。

安定性試験の概略

試験	保存条件	容器	保存期間	試験項目
長期保存試験	-70℃	██████████ ポリマー袋 ^{a)} / ステンレス容器 (パイロットスケール：3ロット)	1、3、6、 9、12、18、21 ^{b)} 、 24カ月	性状 定量 類縁物質 水分含量 旋光度 ^{d)} 確認試験 ^{e)}
		二重ポリエチレン袋/ステンレス容器 (実生産スケール：3ロット)	6、12、18、22、 24、36カ月	
			3、6、9、12、 18、20、24、36 カ月	
加速試験	-20℃	二重ポリエチレン袋/ファイバー容器 (パイロットスケール：4ロット)	3、6、9、12、 18、24、36カ月	
		██████████ ポリマー袋/ ステンレス容器 (パイロットスケール：4ロット)	1、2、3、6、12 カ月 ^{c)}	

- a) 海外における製造販売開始時の経験から、██████████ ポリマー袋は長期間の低温保存において構造上の欠陥が生じることが確認された
- b) 1ロットのみ21カ月の試験を実施 [██████████ ██████████ (██████████%) が、試験実施施設における標準操作手順書のアラートリミット (██████████%) を超えたため]
- c) 1ロットのみ12カ月の試験を実施
- d) 一部の加速試験において実施
- e) 全ての加速試験において実施

苛酷試験の概略

試験	保存条件	保存期間	試験項目
熱苛酷試験	2～8℃ 二重ポリエチレン袋/ファイバー容器 (パイロットスケール：3ロット)	1、2、3及び6カ月	性状 類縁物質 水分含量 旋光度 確認試験
光安定性試験 ^{a)}	白色蛍光ランプ8本(8W)及び近紫外蛍光 ランプ8本(24W、350nm付近で90%の放 射エネルギー)	6時間	性状 類縁物質

a) 新原薬及び新剤の光安定性試験ガイドライン(薬審第422号 平成9年5月28日付)における強制分解試験に相当

① 長期保存試験、加速試験、中間的試験

-70℃の保存条件でパイロットスケールの3ロット(24カ月間)、及びコミットメントロットとして実生産スケールの3ロット(36カ月間)を用いて長期保存試験を実施した結果、いずれのロットにおいても分解物の増加は認められなかった。-20℃(二重ポリエチレン袋/ファイバー容器)の保存条件では、開始時と比較して総類縁物質の増加(██████████%～██████████%)が認められた。また、-20℃(██████████ ポリマー袋/ステンレス容器)の保存条件では、保存期間を通して個々の類縁物質及び総類縁物質の増加は認められなかった。

② 熱苛酷試験

冷蔵条件下(2～8℃：二重ポリエチレン袋/ファイバー容器)の保存条件では、開始時と比較して総類縁物質の増加(██████████%～██████████%)が認められた。

③ 光安定性試験

光照射より、本薬の性状は白色から黄褐色に変色し、本薬の含量は対照試料では \blacksquare %であるのに対して、光照射試料は \blacksquare %であった。また、3つの分解物(類縁物質E*、類縁物質L*、類縁物質M*)が対照試料と比較して、 \blacksquare ~ \blacksquare %の増加が認められた。

以上より、本薬の保存条件及びリテスト期間は、各々 -70°C 及び \blacksquare カ月と設定され、ステンレス容器により遮光保存されている。また、 \blacksquare ポリマー袋は、長期間の低温保存において構造上の欠陥が生じることが海外製造販売後に確認されたことから、長期保存試験にて同等の安定性が確認された二重ポリエチレン袋が一次包装として選択された。なお、本薬は \blacksquare において \blacksquare カ月間の安定性が示されているものの、海外において承認されているリテスト期間 \blacksquare カ月を設定したとされている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

カンサイダス点滴静注用(以下、本剤)は、白色の凍結乾燥製剤であり、有効成分として1バイアル中に本薬を50mg、70mg(フリー体無水物として)含有する。本剤の処方は以下のとおりである。本剤は、生理食塩水又は注射用水により再溶解した後、希釈液にて調製し、静脈内投与される。

製剤処方

成分	規格	50mg 製剤 (mg)		70mg 製剤 (mg)		配合目的
		表示量	実容量 ^{b)}	表示量	実容量 ^{b)}	
本薬 (フリー体無水物として ^{a)})	—	55.5 (50.0)	60.6 (54.6)	77.7 (70.0)	83.9 (75.6)	有効成分
精製白糖	JP	35.7	39.0	50.0	54.0	安定化剤/ 賦形剤
D-マンニトール	JP	23.8	26.0	33.3	36.0	安定化剤/ 賦形剤
氷酢酸	JP	1.8	2.0	2.5	2.7	緩衝化剤
水酸化ナトリウム	JP	適量	適量	適量	適量	pH 調節剤

a) 換算係数：0.901 b) 適切な量の本剤が採取できるように、過量充てんを含む

① 製剤設計について

開発初期段階において、水又は生理食塩液を用いて凍結保存液剤を調製し、安定性試験を実施した結果、いずれの溶液も凍結保存下では安定であることが実証された。海外第I相試験及び海外第II相臨床試験の一部に用いた凍結保存液剤は、凍結状態で十分な安定性を有することが確認されている。

その後、実際の臨床現場では凍結保存を必要としない製剤が望ましいことから、凍結乾燥製剤の開発が検討され、緩衝剤には、 pH \blacksquare で緩衝能を有し、適切な pKa を有する酢酸緩衝液が選択され、凍結乾燥製剤中の原薬を安定化させるため、安定化剤/賦形剤として精製白糖及びD-マンニトールの混合物(3:2)が選定された。当該処方製剤(pH \blacksquare)を用いて安定性試験を実施した結果、 8°C で6カ月間安定であることが確認され、この製剤は海外後期第II相及びIII相

臨床試験に使用された。

また、凍結乾燥前の溶液の pH を [] とすることによって、代謝物である類縁物質 (類縁物質E*) が増加するものの、凍結乾燥製剤の主要な類縁物質のうちの 1 つ (類縁物質N*) の生成速度が減少することが確認されたことから [2. 提出された資料の概略 (2) 2) ③製造工程の開発の経緯の項、参照]、この冷蔵保存の凍結乾燥製剤 (pH []) を、海外後期第Ⅲ相臨床試験及び本邦における臨床試験に供し、市販予定製剤とされた。

② 過量仕込みについて

市販予定製剤では、必要とする含量を採取することができるように [] %、さらに実績に基づいた充てん精度を考慮し [] mL の過量仕込み (過量充てん) が設定されている。なお、本剤は 10.5mL の溶解液で再溶解し、そのうち 10mL を抜き取り、投与用注射液とするためにさらに生理食塩液又は乳酸リンゲル液によって希釈される。

2) 製造方法

本剤は、以下の 8 工程からなる製造方法により製造されている。なお、製造 (第一工程～第五工程) は [] ([])、試験、表示、包装及び保管 (第六工程～第八工程) は MSD 株式会社 妻沼工場 (日本) にて行われている。なお、 [] については、外部試験機関である [] にて実施されている。

第一工程：薬液調製、第二工程：無菌ろ過・充てん、第三工程：凍結乾燥、第四工程：巻き締め、第五工程：保管、第六工程：試験、第七工程：表示及び包装、第八工程：保管

① 重要工程及び重要中間体の管理

本剤の製造工程における重要工程は、 [] 工程及び [] 工程とされている。

② 容器及び施栓系

本剤の容器及び施栓系は、ガラスバイアル (JP)、ブチルゴム栓 (EP、USP) 及びフリップオフキャップとされている。

③ 製造工程の開発の経緯

本薬を含む溶液の安定性は、溶液温度に依存しており、類縁物質生成を抑えるために薬液調製及び薬液保存は冷蔵条件 (2~8°C) で行うこととされている。

以下に示す凍結乾燥製剤の安定性データ (25°C) より、凍結乾燥前の溶液の pH を [] から [] に変更した場合、代謝物である類縁物質 (類縁物質E*³) のわずかな増加が認められたものの、主要な類縁物質 (類縁物質N*⁴) の生成が減少した。また、5°C で実施した安定性試験では、類縁物質の総量は両製剤で同程度であったが、類縁物質N* の生成量が少ない pH [] の凍結乾燥製剤が

³ 原薬製造工程由来の類縁物質であり、酸性/塩基性条件下で [] の [] が [] した後、再度 [] し、 [] の [] を形成したもの。主なヒト代謝物でもある。

⁴ 高温・高湿度条件下にて観察される主な分解物 (凍結乾燥製剤において熱により生成する分解物) である。 [] の [] により生じる。

より適切であると判断された。

pHの異なる製剤の安定性データ比較 (25°C、12 カ月)

ロット番号	凍結乾燥前の 溶液の pH	類縁物質 (%)		
		類縁物質E*	類縁物質N*	総量
0991HLS002A001	■	■	■	■
0991HLS008B001	■	■	■	■

3) 製剤の管理

本剤の規格は、実生産と同一の製造方法により製造されたロットの分析及び安定性試験結果に基づいて設定された。

本剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー）、pH、純度試験（類縁物質）、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌（無菌試験法）、含量（定量法）が設定されている。

4) 製剤の安定性

本剤の長期保存試験について、パイロットスケールで製造された3ロット（24 カ月）の成績が得られている。また、実生産ロットで製造された各含量の製剤（3ロット）の長期保存試験が継続中であり、これまでに18カ月の成績が得られている。光安定性試験については、35mg 製剤を用いて実施された。35mg 製剤は市販予定製剤と同一の容器に充てんされたものであり、容量あたりの照射エネルギーが最大となるため用いられた。

安定性試験における主な保存方法、保存期間は以下のとおりである。

本剤の安定性試験

試験	保存条件	容器	保存期間	試験項目
長期保存試験 ^{a)}	5±3°C	ガラスバイアル、 ゴム栓、 アルミニウム キャップ	0、3、6、9、12、18、 24カ月	性状 pH ^{d)} 含量 類縁物質 水分 ^{d)} 不溶性異物 不溶性微粒子 エンドトキシン ^{e)} 無菌 ^{e)}
加速試験	25±2°C/ 60%±5%RH		0、3、6、9カ月 ^{c)}	
光安定性試験 ^{b)}	120万 lux·hr 及び 200W·h/m ² 以上		—	性状 pH 類縁物質 不溶性異物 不溶性微粒子 含量

a) パイロットスケールでは、マトリキシング法にて実施 b) 対照試料は、アルミニウムホイルにて被覆 c) 一部のパイロットスケールでは9カ月まで実施 d) pH 及び水分は、パイロットスケールのみ実施 e) エンドトキシン及び無菌は、パイロットスケールの0、12、24カ月で実施、実生産ロットの0カ月のみ実施

① 長期保存試験、加速試験

パイロットスケールの長期保存試験において、試験開始時と比較して24カ月時点で類縁物質（類縁物質E*、類縁物質N*）のわずかな増加（類縁物質E* は最大で■%、類縁物質N* は■%）が認

められたが、規格範囲内（類縁物質E*、類縁物質N*）であった。その他の試験項目において、試験開始時と比較して変化は認められなかった。また、これまでに得られている実生産スケールの成績において、試験開始時と比較して変化は認められていない。実生産スケールの加速試験においては、類縁物質（類縁物質E*、類縁物質N*）の増加（各々について最大で■%及び■%）が認められた。

② 光安定性試験

ICH ガイドライン Q1B「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」（平成9年5月28日付薬審第422号）に従い、本剤の光安定性試験が実施された。その結果、本剤は一次包装（ガラスバイアル）中において、規格値を超えるものはなく、光に対して安定であった。

③ 溶解液や使用時の容器/器具との適合性

本剤の再溶解後の安定性について、生理食塩液及び注射用水を用いて再溶解（濃度：3.5～7.0mg/mL）した後の安定性が検討された。生理食塩液で再溶解し、室温25℃で24時間保存された結果、類縁物質（類縁物質E*）の増加（■～■%）が認められた。また、再溶解後、生理食塩液又は乳酸リンゲル液により希釈した溶液（濃度：0.14～0.7mg/mL）の安定性について検討されたところ、いずれの溶液も25℃では24時間、5℃では48時間安定であった。

なお、5%ブドウ糖液を希釈液として用いた溶液（濃度：0.14～0.7mg/mL）の安定性が検討された結果、約■%の含量低下が認められた。

以上の結果より、本剤の貯蔵方法及び有効期間は2～8℃で24カ月間と設定された。なお、本剤の再溶解には、生理食塩液又は注射用水を用いることとされ、希釈には、生理食塩液又は乳酸リンゲル液を用いることとされた。

<審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 原薬の品質について

1) 出発物質について

機構は、■を原薬の出発物質と規定した適切性について、以下の観点も含めて説明を求めた。

- ① ■の培養工程で生じる各類縁物質を出発物質の管理項目として設定する必要性について
- ② 培養中に■変異株が出現する可能性について、及び■変異株が■の生成に与える影響について

申請者は、以下のように回答した。

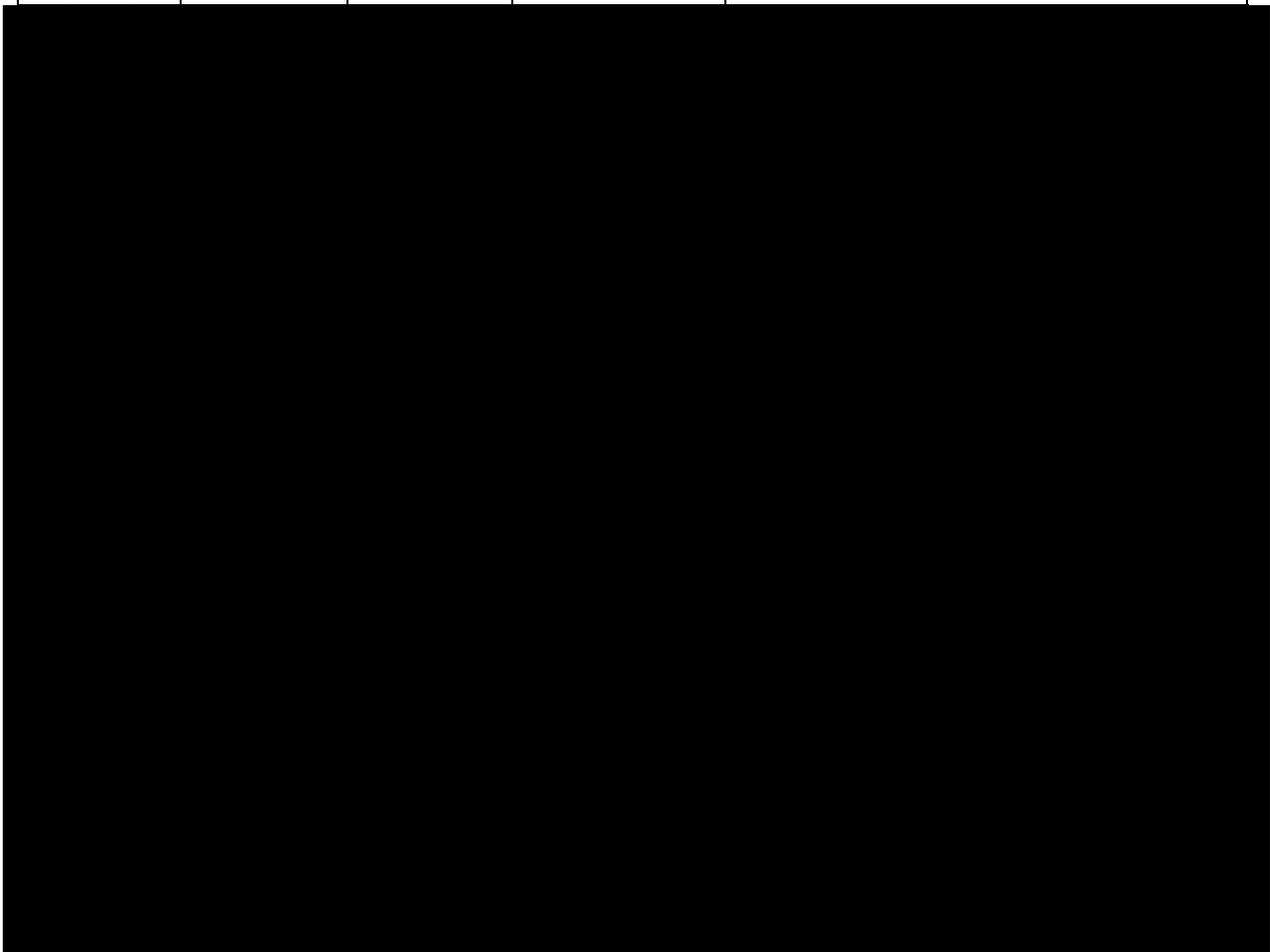
*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

- ① [redacted] の培養工程で生じる各類縁物質を出発物質の管理項目として設定する必要性について

培養工程に由来する類縁物質すべてを出発物質の管理として一律に管理しなくても、出発物質の管理、合成工程における工程管理及び原薬規格として管理することにより、原薬の品質を担保することができる。下表に各類縁物質の管理方法が適切であると判断した理由について説明する。

培養工程に由来する類縁物質の管理方法の概略

培養工程で生成する類縁物質(出発物質由来)	出発物質における管理値	Step 3における工程管理値	原薬規格	管理方法が適切であると判断した理由
-----------------------	-------------	-----------------	------	-------------------



- ② 培養中に [redacted] 変異株が出現する可能性について、及び [redacted] 変異株が [redacted] の生成に与える影響について

ロット製造開始前に、[redacted] が規定された含量及び不純物規格を満たす出発物質を産生する能力を有しているか否かを確認するための試験を行っている。また、過去 10 年以上の製造経験、GMP 管理下におけるマスター/ワーキングシードの品質管理、使用前のマスター/ワーキングシードの品質確認、培養工程における不純物の品質管理及び [redacted] の安定性に基づき、[redacted] 変異株が特定されていない構造未知の類縁物質を生成する可

能性は極めて低いと考えられる。

機構は、上記の説明を了解し、[] を原薬の出発物質と規定することで特段問題ないとする。

(2) 製剤の品質について

1) 再溶解後の溶液の安定性について

機構は、注射用水への再溶解後の本剤の安定性を踏まえ、「25°C以下の保存で 24 時間まで保存できる」と考えた理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

注射用水を用いて本剤を再溶解し、25°C で 24 時間まで保存した溶液の安定性結果を下に示す。製剤の規格は再溶解した溶液の安定性評価において適用することを目的としていないものの、約 3.5~7mg/mL の濃度では、含量、類縁物質（類縁物質E*）及び pH は共に規格の範囲内であり、25°C において少なくとも 24 時間は安定であることが確認された。

注射用水を用いて再溶解した溶液の安定性（25°C、24 時間）

溶液濃度	含量 (%対表示量)		類縁物質E* † (面積%)		pH	
	規格：[]		規格：[]		規格：[]	
	開始時	24 時間後	開始時	24 時間後	開始時	24 時間後
約 3.5mg/mL	[]	[]	[]	[]	[]	[]
約 7mg/mL	[]	[]	[]	[]	[]	[]

† 本薬に由来する類縁物質

再溶解液の安定性データより、類縁物質（類縁物質E*）は経時的に増加していることが確認されており、25°C で 24 時間保存した場合に、規格限度値（[]%）を超える可能性は否定できない。ただし、類縁物質E* はヒト及び動物でのカスポファンギンの主要代謝物であり、血漿中において、未変化体が相対的な低下に伴い類縁物質E* の割合が上昇したことから、その安全性は非臨床試験及び臨床において評価されていると考えている。新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発 1216001 号）においても、不純物が動物やヒトでの試験で認められた主要な代謝物と同一である場合については、一般に安全性が確認されたものと考えられるとされている。

また、現在、本剤の製造所である []（[]）で製造した市販予定製剤（3 ロット）について、注射用水を用いて再溶解した溶液の安定性試験（25°C で 24 時間まで）を実施中である。

以上より、注射用水を用いて再溶解した溶液の安定性データ（25°C、24 時間）は、現時点では 1 ロットしか存在しないが、類縁物質E* はヒト及び動物での主要代謝物であり、25°C に 24 時間放置後の類縁物質E* の量であれば安全性は確認されていると考えられることから、注射用水への再溶解後の本剤の安定性を「25°C 以下の保存で 24 時間まで保存できる」と考えている。

機構は、上記の申請者の説明を了解した。

2) 他の薬剤との配合変化について

機構は、本剤が医療現場で使用される際に、配合変化を起こす薬剤（輸液）又は同じ輸液ラインで投与できる薬剤の情報を可能な限り把握し、情報提供を行うことが重要であると考えことから、汎用されると考えられる薬剤について、配合変化試験を実施し、適切に情報提供を行う必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

他の薬剤との配合性について限られたデータしか存在しないことから、本剤の投与に際しては、他の薬物と混合しないこと、また、他剤と同じラインで点滴静注を行わないこととしている。なお、他剤との配合変化について、67種類の薬剤との物理的な配合適正を検討した結果が報告されている⁵。今後、新たに配合変化試験を実施する予定はないものの、上述の報告結果に基づき、特に本剤と配合不適な薬剤については医薬品インタビューフォーム等にて情報提供を行う予定である。

機構は、上記の申請者の説明を了解した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験 27 試験、副次的薬理試験 7 試験、安全性薬理試験 1 試験の成績が提出された。また、参考資料として、効力を裏付ける試験 11 試験、安全性薬理試験 1 試験の成績が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*) 及び *Candida albicans* (*C. albicans*) の β -(1,3)-D-グルカン合成に対する阻害作用 (4.2.1.1.1、4.2.1.1.2)

A. fumigatus MF4839 及び *C. albicans* MY1208 の膜標品を用いて、CPFG の β -(1,3)-D-グルカン合成に対する阻害作用が検討された。その結果、CPFG は UDP-グルコースから β -(1,3)-D-グルカンへのグルコースの酵素的転移を阻害し、50%阻害濃度 (IC₅₀) 値は、各々 9.6 及び 0.6nM (11.7 及び 0.73ng/mL) であった。

② 真菌の形態変化 (4.2.1.1.3)

蛍光色素を用いた生細胞測定法⁶及びノマルスキー微分干渉顕微鏡を用いて、*A. fumigatus* MF5668 及び *C. albicans* MY1055 に対する CPFG の抗真菌作用及び形態に及ぼす影響が検討された。その結果、*A. fumigatus* においては、CPFG 0.3 μ g/mL の処理により、菌糸の先端部及び

⁵ Int J Pharm Compound. 2008; 12, 3: 276-278

⁶ Methods Cell Biol. 1989;31:357-435

分岐部の多くの細胞が平坦かつ透明化し、溶菌した像が認められた。また、それらの細胞は生細胞染色色素 (CFDA) では全く染色されない、又は、ほとんど染色されなかったのに対して、死細胞染色色素 (DiBAC₄(3)) では鮮明に染色された。*C. albicans* においては、CPFG 0.2µg/mL の処理により、著しい形態変化を伴う、溶菌像が認められた。また、生細胞染色色素 (CFDA) による染色細胞が減少し、死細胞染色色素 (DiBAC₄(3)及び SYBR Green I) による染色細胞が増加した。

③ *Aspergillus* 属保存株に対する抗真菌作用

i) 最小作用濃度 (Minimum Effective Concentration、MEC) による評価 (4.2.1.1.4)

キャンディン系薬剤で *A. fumigatus* を処理すると顕微鏡検査から、ある濃度以上で菌糸の形状が劇的に変化することが明らかになっている⁷。顕微鏡検査にて菌の形態変化 (短く分岐した菌糸) が起こる濃度では、目視では顆粒状の小菌塊を形成することから、この濃度を MEC として定義し、目視により菌の増殖が完全に (100%) 阻害される最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration、MIC) と比較した。微量液体希釈法により、4 種類の *Aspergillus* 属 (*A. flavus* MF0383 株並びに *A. fumigatus* MF4839、5668 及び 5669 株) を用いて CPFG の増殖阻害作用が検討された。CPFG の MEC 値は 0.008~0.5µg/mL であったのに対して、MIC 値は 64~≥128µg/mL であった。

ii) MIC による評価 (4.2.1.1.3)

微量液体希釈法 [Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M38-P 法] により、*Aspergillus* 属の海外保存株に対する CPFG の抗真菌活性が測定された。結果は以下のとおりであった。

Aspergillus 属の海外保存臨床分離株の CPFG に対する感受性

菌種	株数	MIC * (µg/mL)		
		Range		MIC ₉₀ 値
<i>A. fumigatus</i>	56	0.12	– 4	0.5
<i>A. flavus</i>	13	0.06	– 2	0.2
<i>A. nidulans</i>	13	0.2	– 4	0.5
<i>A. niger</i>	10	0.06	– 0.5	0.23
<i>A. terreus</i>	11	0.06	– 0.2	0.2

* : 目視により明らかな (50%以上) 増殖阻害が認められる最小濃度と定義

iii) ディスク寒天拡散法による評価 (4.2.1.1.6)

ディスク寒天拡散法を用いて *A. fumigatus* (MF5668、CLY0315、CLY0522 及び CLY0523 株) に対する CPFG 及び AmB の臨界濃度 (Critical Concentration、CC) が算出され、CPFG 及び AmB の CC 値は、各々、0.13~0.82 及び 0.04~0.43µg/mL であった。

④ *Candida* 属及び *Cryptococcus* 属に対する抗真菌作用 (4.2.1.1.7、4.2.1.1.3)

酵母のうち、ヒトにおいて主に臨床分離される *Candida* 属及び *Cryptococcus neoformans* (*Cr.*

⁷ Antimicrob Agents Chemother. 1994;38:1480-1489

neoformans) に対する *in vitro* における CPFPG の抗真菌作用が検討された。

i) 海外保存⁸臨床分離株に対する抗真菌作用 (4.2.1.1.7)

CLSI M27-A 法に準じた微量液体希釈法により、*Candida* 属及び *Cr. neoformans* に対する各被験薬の抗真菌活性が検討された。結果は、以下のとおりであった。

Candida 属及び *Cr. neoformans* の海外保存臨床分離株の CPFPG 及び AmB に対する感受性

菌種	株数	薬剤	MIC * (µg/mL)			
			Range		MIC ₉₀ 値	
<i>C. albicans</i>	40	CPFPG	0.25	–	0.5	0.5
		AmB	0.125	–	0.5	0.25
<i>C. tropicalis</i>	20	CPFPG	0.25	–	1	1
		AmB	0.25	–	0.5	0.5
<i>C. parapsilosis</i>	20	CPFPG	0.25	–	1	0.5
		AmB	0.5	–	1	1
<i>C. lusitanae</i>	20	CPFPG	0.125	–	0.5	0.5
		AmB	0.50	–	4	2
<i>C. guilliermondii</i>	20	CPFPG	0.25	–	2	2
		AmB	0.125	–	0.25	0.25
<i>C. krusei</i>	20	CPFPG	0.5	–	2	2
		AmB	0.25	–	0.5	0.5
<i>C. pseudotropicalis</i> (<i>C. kefyr</i>)	20	CPFPG	0.125	–	0.5	0.5
		AmB	0.125	–	0.5	0.5
<i>C. glabrata</i>	20	CPFPG	0.25	–	2	1
		AmB	0.125	–	0.5	0.5
<i>Cr. neoformans</i>	19	CPFPG	16	–	32	32
		AmB	0.125	–	0.5	0.5

*: 完全な (100%) 菌の発育阻止がみられる濃度と定義

ii) 海外新鮮臨床分離株に対する抗真菌作用 (4.2.1.1.3)

海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験 (003、004、007、014 及び 020 試験) において臨床分離された 950 以上の株に対する各被験薬の抗真菌作用が、CLSI M27-A 法に準じた微量液体希釈法により検討された。結果は以下のとおりであった。

Candida 属の海外新鮮臨床分離株の CPFPG、AmB 及び FCZ に対する感受性

菌種	株数	薬剤	MIC * (µg/mL)			
			Range		MIC ₉₀ 値	
<i>C. albicans</i>	771	CPFPG	0.03	–	>8	1
		AmB	0.03	–	1	0.5
		FCZ	0.125	–	>64	8
<i>C. glabrata</i>	74	CPFPG	0.25	–	2	2
		AmB	0.25	–	1	1
		FCZ	1	–	>64	16
<i>C. guilliermondii</i>	44	CPFPG	2	–	>64**	>8
		AmB	0.125	–	0.5	0.5
		FCZ	2	–	32	8

⁸ 申請者は、本剤を用いた臨床試験において臨床分離された株を新鮮臨床分離株、それ以外で臨床分離され保存されていた株を保存臨床分離株と定義している。

菌種	株数	薬剤	MIC * (µg/mL)		
			Range		MIC ₉₀ 値
<i>C. kefyr</i>	1	CPFG	0.5		—
		AmB	0.5		—
		FCZ	1		—
<i>C. krusei</i>	18	CPFG	1	— 2	2
		AmB	0.03	— 1	1
		FCZ	16	>64	64
<i>C. lipolytica</i>	7	CPFG	0.5	— 2	—
		AmB	0.25	— 0.5	—
		FCZ	1	4	—
<i>C. lusitaniae</i>	1	CPFG	1		—
		AmB	0.125		—
		FCZ	1		—
<i>C. parapsilosis</i>	16	CPFG	1	— >8	>8
		AmB	0.125	— 0.5	0.5
		FCZ	0.5	— 8	2
<i>C. tropicalis</i>	31	CPFG	0.25	— 8	2
		AmB	0.125	— 1	0.5
		FCZ	0.25	64	4

— : 10 株未満の場合は、MIC₉₀ 値を算出せず。

* : CPFG 及び AmB では完全な (100%) 菌の発育阻止がみられる濃度、FCZ では明らかな (80%以上) 菌の発育阻止がみられる濃度と定義

** : Trailing がみられた (1~2µg/mL で 80%の増殖阻害がみられた)。

iii) 他の抗真菌薬に耐性を示す *Candida* 属及び *Cr. neoformans* に対する抗真菌作用 (4.2.1.1.9)

AmB、5-FC、FCZ、ケトコナゾール又はキャンディン系薬剤 (echinocandin B) に対して耐性を示す *Candida* 属及び *Cr. neoformans* に対して、CPFG 及び AmB の抗真菌作用が、CLSI M27-P 法に準じた微量液体希釈法により検討された。また、培養後、その一部を Sabouraud Dextrose 寒天培地で培養し、最小殺菌濃度 (Minimum Fungicidal Concentration、MFC)⁹ が算出された。結果は、以下のとおりであった。

抗真菌薬に耐性の酵母の CPFG 及び AmB に対する感受性

菌種	耐性薬剤	株数	MIC * (µg/mL)		MFC (µg/mL)	
			CPFG	AmB	CPFG	AmB
<i>C. albicans</i> ^{a)}	—	1	0.25	0.5	0.25	0.5
	5-FC	2	0.125	0.5~1	0.06~0.125	0.5~1
	AmB	1	1	4	0.25	8
	5-FC、FCZ	1	0.125	0.5	0.125	0.5
	FCZ	4	0.125~0.5	0.5~1	0.125~0.25	0.5~1
	ケトコナゾール	1	0.125	0.5	0.25	0.5
	Echinocandin B	4	>32	0.5	2	0.5
<i>C. tropicalis</i> ^{b)}	—	1	0.25	0.25	0.25	0.25
	FCZ	1	0.125	1	0.25	1
<i>C. glabrata</i> ^{c)}	—	1	0.5	0.25	0.5	0.125
	5-FC	2	0.5	0.5~1	0.25~0.5	0.5~1
	5-FC、echinocandin B	5	1~4	0.5~1	1~4	0.5~1

⁹ 発育阻止又は 4 コロニー以下とする最小の濃度

菌種	耐性薬剤	株数	MIC * (µg/mL)		MFC (µg/mL)	
			CPFG	AmB	CPFG	AmB
<i>C. lusitaniae</i> ^{d)}	—	1	0.5	1	0.5	1
	AmB	2	1~2	8	1	8
<i>Cr. neoformans</i> ^{e)}	—	1	16	0.25	16	0.25
	FCZ	7	16~32	0.5~1	16~32	0.5~1
	5-FC	1	16	1	16	1

* : 完全な (100%) 菌の発育阻止がみられる濃度と定義

a) *C. albicans* 各耐性株の耐性を示す薬剤に対する MIC の実測値 : 5-FC 耐性株 8.0~>32.0µg/mL、AmB 耐性株 4.0µg/mL、5-FC、FCZ 耐性株 5-FC >32.0 及び FCZ 2.0µg/mL、FCZ 耐性株 2.0~>32.0µg/mL、Echinocandin B 耐性株 不明

b) *C. tropicalis* 耐性株の耐性を示す薬剤に対する MIC の実測値 : FCZ 耐性株 >32.0µg/mL

c) *C. glabrata* 各耐性株の耐性を示す薬剤に対する MIC の実測値 : 5-FC 耐性株 >32.0µg/mL 又は不明、5-FC、Echinocandin B 耐性株 不明

d) *C. lusitaniae* 耐性株の耐性を示す薬剤に対する MIC の実測値 : AmB 耐性株 8.0µg/mL

e) *Cr. neoformans* 各耐性株の耐性を示す薬剤に対する MIC の実測値 : 5-FC 耐性株 2.0µg/mL、FCZ 耐性株 4.0~32.0µg/mL

iv) 他の抗真菌薬との併用作用 (4.2.1.1.10)

CLSI M27-P 法に準じた微量液体希釈法により、CPFG と AmB を併用した時の、*A. fumigatus*、*C. albicans* 及び *Cr. neoformans* に対する抗真菌作用が検討された。*A. fumigatus* については、MIC に基づき Fractional Inhibitory Concentration (FIC)、*C. albicans* 及び *Cr. neoformans* については、MFC に基づき Fractional Fungicidal Concentration (FFC) が算出された¹⁰。その結果、いずれの菌株においても、CPFG と AmB の併用により、明らかな拮抗作用¹¹は認められず、FIC 値 (*A. fumigatus*) 及び FFC (*C. albicans* 及び *Cr. neoformans*) はいずれも 0.9 以下であり、相加又は相乗作用¹²が認められた。

⑤ 国内で分離された主な真菌に対する CPFG の抗真菌作用

i) 国内保存臨床分離株 (参考資料 : 4.2.1.1.13)

20██~20██年に、アスペルギルス症又はカンジダ症の日本人患者から分離された臨床分離株に対する各被験薬の抗真菌作用が、*Aspergillus* 属については CLSI M38-A 法、*Candida* 属については CLSI M27-A2 法に準じた微量液体希釈法により検討された。結果は、以下のとおりであった。

国内保存臨床分離株 (*Aspergillus* 属及び *Candida* 属) の CPFG、AmB、ITCZ 及び FCZ に対する感受性

菌種	株数	薬剤	MIC * (µg/mL)	
			Range	MIC ₉₀
<i>A. fumigatus</i>	18	CPFG	0.125 – 0.25	0.25
		AmB	1 – 2	1
		ITCZ	0.5 – >16	>16
<i>A. niger</i>	2	CPFG	0.125	–
		AmB	1	–
		ITCZ	1	–

¹⁰ 薬物 A の FIC 又は FFC=併用時の薬物 A の MIC 又は MFC ÷ 薬物 A 単独時の MIC 又は MFC。同様に薬物 B の FIC 又は FFC も求めた。各併用時の平均 FIC 又は FFC=(薬物 A の FIC 又は FFC+薬物 B の FIC 又は FFC) ÷ サンプル数

¹¹ 拮抗作用 : FIC 又は FFC ≥ 4.0

¹² 相乗作用 : FIC 又は FFC ≤ 0.50、相加作用=0.50<FIC 又は FFC<4.0

菌種	株数	薬剤	MIC * (µg/mL)	
			Range	MIC ₉₀
<i>C. albicans</i>	20	CPFG	0.125 – 0.5	0.5
		AmB	0.5 – 2	2
		FCZ	0.125 – 0.25	0.125
<i>C. tropicalis</i>	10	CPFG	0.5	0.5
		AmB	0.5	0.5
		FCZ	0.25 – 1	0.5
<i>C. glabrata</i>	10	CPFG	0.25 – 1	0.5
		AmB	0.25 – 1	1
		FCZ	16 – >64	>64
<i>C. krusei</i>	5	CPFG	1	–
		AmB	0.5 – 1	–
		FCZ	32 – >64	–
<i>C. lusitaniae</i>	5	CPFG	0.5	–
		AmB	0.5 – 1	–
		FCZ	0.125 – 1	–
<i>C. parapsilosis</i>	10	CPFG	1 – 2	1
		AmB	1	1
		FCZ	0.5 – 2	1
<i>C. guilliermondii</i>	5	CPFG	1	–
		AmB	0.5	–
		FCZ	4 – 8	–

ITCZ : イトラコナゾール

– : 10 株未満の場合は、MIC₉₀ 値を算出せず。

* : CPFG 及び FCZ では明らかな (50%以上) 発育阻止が認められる濃度、AmB 及び ITCZ では完全な (100%) 菌の発育阻止が認められる濃度と定義

ii) 国内新鮮臨床分離株 (4.2.1.1.14)

2011～2014年に国内第Ⅲ相臨床試験(062試験)において分離された臨床分離株(*Aspergillus* 属 15株及び*Candida* 属 20株)に対する各被験薬の抗真菌作用が、*Aspergillus* 属についてはCLSI M38-A2法、カンジダ属についてはCLSI M27-A3法に準じた微量液体希釈法により検討された。結果は、以下のとおりであった。

Aspergillus 属に対する各被験薬の感受性

菌種	株数	薬剤	MEC* Range (µg/mL)	MIC** Range (µg/mL)
<i>A. fumigatus</i>	9	CPFG	0.12 – 0.5	
		MCFG	≤0.002 – 0.008	
		AmB		0.12 – 1
		ITCZ		0.12 – 0.5
		VRCZ		0.12 – 0.5
<i>A. flavus</i>	2	CPFG	0.12 – 0.5	
		MCFG	≤0.002 – 0.004	
		AmB		0.5 – 1
		ITCZ		0.5 – >8
		VRCZ		0.5 – 1
<i>A. niger</i>	3	CPFG	0.25	
		MCFG	≤0.002 – 0.008	
		AmB		0.12 – 0.25
		ITCZ		0.5 – 1
		VRCZ		0.25 – 1

菌種	株数	薬剤	MEC* Range (µg/mL)	MIC** Range (µg/mL)
<i>Aspergillus</i> spp.	1	CPFG	0.12	
		MCFG	0.008	
		AmB		0.25
		ITCZ		0.5
		VRCZ		0.03

10株未満の場合は、MEC₅₀/MIC₅₀又はMEC₉₀/MIC₉₀値を算出せず。

VRCZ：ポリコナゾール

*：CPFG及びMCFGでは顕微鏡により菌の形態変化が認められる濃度と定義

**：AmB、ITCZ及びVRCZでは目視により完全な（100%以上）菌の発育阻止が認められる濃度と定義

Candida 属に対する各被験薬の感受性

菌種	株数	薬剤	MIC* (µg/mL)	
			Range	MIC ₉₀
<i>C. albicans</i>	19	CPFG	0.06 – 0.5	0.5
		MCFG	0.008	0.008
		AmB	0.12 – 0.5	0.25
		FCZ	≤0.12 – 1	0.5
		VRCZ	0.004 – 0.015	0.015
<i>C. glabrata</i>	1	CPFG	0.5	–
		MCFG	0.008	–
		AmB	0.25	–
		FCZ	8	–
		VRCZ	0.25	–

–：10株未満の場合は、MIC₅₀又はMIC₉₀値を算出せず。

*：CPFG、MCFG、FCZ及びVRCZでは明らかな（50%以上）菌の発育阻止が認められる濃度、AmBでは完全な（100%以上）菌の発育阻止が認められる濃度と定義

⑥ 抗真菌作用に及ぼす培養条件（血清蛋白質添加）の影響（4.2.1.1.15）

マウス又はヒトの血清を添加した時の *C. albicans* MY1055 に対する CPFG 及び AmB の抗真菌作用に及ぼす影響が、CLSI M27-P 法に準じた微量液体希釈法により検討された。その結果、マウス血清無添加時及び 50%添加時において、RPMI-1640 培地を用いて測定した CPFG の MIC¹³値は、各々 ≤0.06 及び 0.50µg/mL であった。一方、ヒトの血清無添加時及び 50%添加時において、RPMI-1640 培地を用いて測定した CPFG の MIC 値は、各々 ≤0.06 及び 0.25µg/mL であった。また、マウス又はヒト血清無添加時並びに 10～50%添加時のいずれにおいても、YNB 培地を用いて測定した CPFG の MIC 値は ≤0.06～0.125µg/mL であり、RPMI-1640 又は YNB 培地を用いて測定した AmB の MIC 値は 0.25～0.50µg/mL であった。

⑦ 殺菌作用（4.2.1.1.16）

マクロ液体希釈法により、*C. albicans* MY1055 及び *C. tropicalis* CLY545 の生菌数の時間推移に及ぼす CPFG（0、0.06、0.125、0.25、0.5 及び 1µg/mL）の影響が検討された。その結果、*C. albicans* では、殺菌¹⁴に要した時間は 5.6～8.5 時間であった。また、*C. tropicalis* では、殺菌に要した時間は 5.4～6.7 時間であった。

¹³ 菌の完全な（100%）発育阻止が認められる濃度と定義

¹⁴ 培養開始 0 時間のコロニー数から 99%減少した場合を殺菌と定義

⑧ 耐性出現に関する検討 (4.2.1.1.18)

種々の濃度で CPFG を添加した YNBD 培地を作成し、*C. albicans* を継代培養することにより、耐性株が出現するか否かが検討された。各継代時にマクロ液体希釈法により MIC¹⁵ を測定し、*C. albicans* MY1055 株に対して CPFG を MIC 以下の濃度で 20 回継代培養した結果、各継代時の MIC 及び MFC 値は、各々 0.004~0.016 及び 0.016~0.125 µg/mL の範囲内であった。なお、培養前の菌株の MIC 及び MFC 値は 0.06 及び 0.125 µg/mL であり、20 回継代終了後の MIC 及び MFC 値は 0.125 及び 0.25 µg/mL であった¹⁶。

2) *in vivo* 試験

① アスペルギルス感染症モデルにおける抗真菌作用

i) 補体第 5 成分 (C5) 欠損マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける評価 (4.2.1.1.19)

C5 欠損マウスに *A. fumigatus* MF5668 (接種量: $4.8 \times 10^5 \sim 1.8 \times 10^6$ 個/マウス) を静脈内接種し、作成された播種性アスペルギルス症モデルマウスに対し、感染 15~30 分後より CPFG を 1 日 1 回 (QD) 又は 1 日 2 回 (BID)、5 日間反復静脈内、腹腔内又は経口投与、及び AmB を BID、5 日間反復腹腔内投与、並びに感染 24 時間後に CPFG を BID、5 日間反復腹腔内投与した際の感染 28 日後の生存率を基に、50% 及び 90% 有効用量 (各々 ED₅₀ 値及び ED₉₀ 値) がプロビット法により算出された。その結果、CPFG を QD、腹腔内投与した時の感染 28 日後の ED₅₀ 値は、0.063 mg/kg/回であった。CPFG を BID、静脈内又は腹腔内投与した時の感染 28 日後の ED₅₀ 値は、各々 0.02 及び 0.013~0.13 mg/kg/回であり、両投与経路でほぼ同等であった。なお、CPFG を BID 経口投与した時の ED₅₀ 値は 7.98~20.53 mg/kg/回であった。また、感染 24 時間後に CPFG を BID、5 日間反復腹腔内投与した時の ED₅₀ 値は 0.082 mg/kg/回であった。また、CPFG 及び AmB を BID、腹腔内投与した時の ED₅₀ 値は、各々 0.013~0.13 及び 0.046 mg/kg/回であった。

ii) 顆粒球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける評価 (4.2.1.1.20)

C3H/HeN マウスに対し、マウス顆粒球特異的ラット IgG2b モノクローナル抗体が感染 1 日前に 500 µg/マウス、感染 2 及び 4 日後に 250 µg/マウスの投与量で腹腔内投与され、また、*A. fumigatus* MF5668 (接種量: $1.0 \times 10^4 \sim 8.0 \times 10^4$ 個/マウス) を静脈内接種することで播種性アスペルギルス症モデルマウスが作成された。感染直後より CPFG 又は AmB 0.08~1.25 mg/kg/回を QD 5 日間反復腹腔内投与し、感染 7、14 及び 21 日後の生存率及び ED₅₀ 値が算出された。その結果、感染 7~21 日後の CPFG の ED₅₀ 値は 0.63~1.05 mg/kg/回であり、AmB の ED₅₀ 値は 0.65~0.85 mg/kg/回であった。

iii) 汎血球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける評価 (4.2.1.1.21)

ICR マウスに対し、シクロホスファミドが感染 3 日前に 6 mg/マウス、感染 1 から 10 日後まで 2 mg/マウスの投与量で 3 日毎に腹腔内投与された。*A. fumigatus* MF5668 (接種量: 1.6×10^4

¹⁵ 菌の完全な (100%) 発育阻止が認められる濃度と定義

¹⁶ 微量液体希釈法により測定された。

個/マウス) を静脈内接種することで播種性アスペルギルス症モデルマウスが作成された。感染 24 時間後より、CPFPG 又は AmB 0.031~1.0mg/kg/回、又は、AmB のリポソーム複合体 (L-AmB) 0.125~8mg/kg/回を QD、14 日間反復腹腔内投与し、感染 14、21 及び 28 日後の生存率を基に ED₅₀ 値が算出された。その結果、CPFPG の感染 14~28 日後の ED₅₀ 値は 0.192~0.245mg/kg/回であり、AmB の感染 14~28 日後の ED₅₀ 値は 0.257~0.264mg/kg/回であった。また、L-AmB の感染 14~28 日後の ED₅₀ 値は 1.225~1.438mg/kg/回であった。

iv) 慢性汎血球減少マウス播種性アスペルギルス症モデルにおける評価 (4.2.1.1.20)

慢性汎血球減少マウス (ICR マウス) に対し、シクロホスファミドが感染 3 日前に 6mg/マウス、感染 1 から 25 日後まで 2mg/マウスの投与量で 3 日毎に経口投与された。*A. fumigatus* MF5668 (接種量: 1.0×10^4 個/マウス、 2.4×10^4 個/マウス、又は 1.88×10^4 個/マウス) を静脈内接種することで播種性アスペルギルス症モデルマウスが作成された。感染 24 時間後より、CPFPG 又は AmB 0、0.25、0.5 又は 1.0mg/kg/回を QD、7 日間反復腹腔内投与し、感染 28 日後の生存率及び ED₅₀ 値が算出された。その結果、感染 28 日後における 1.0mg/kg/回の CPFPG 投与時の生存率は 50~92%であり、1.0mg/kg/回の AmB 投与時の生存率は 50~90%であった。また、CPFPG 及び AmB の ED₅₀ 値は、各々 0.173~0.400mg/kg/回及び 0.235~0.600mg/kg/回であった。

② 汎血球減少動物を用いた肺アスペルギルス症モデルにおける評価

i) AmB との比較 (参考資料: 4.2.1.1.22)

ラット肺アスペルギルス症モデルを用いて CPFPG の抗真菌作用を AmB と比較した公表文献¹⁷が提出された。

シクロホスファミド前処置 PR ラットに *A. fumigatus* の臨床分離株 (接種量: 6×10^4 個/ラット) を左肺に気管内接種し、肺アスペルギルス症モデルラットが作成された。感染 16 時間後より、CPFPG 1、2、3 又は 4mg/kg/回もしくは AmB 1mg/kg/回を QD、10 日間、各々反復腹腔内及び静脈内投与し、感染 21 日後までのラットの生存数の差がログランク検定により評価された。その結果、被験薬非投与群では感染 10 日目までに全例死亡した。CPFPG の 1mg/kg/日投与群では、投与終了時 (11 日目) から観察期間終了時までの生存率は 60%であった。CPFPG の用量の増加に伴って生存率が増加し、4mg/kg/日投与群では全例生存した。CPFPG に AmB を併用投与しても、生存率の増加は認められなかった。

ii) MCFG との比較 (参考資料: 4.2.1.1.23)

マウス肺アスペルギルス症モデルを用いて CPFPG の抗真菌作用を MCFG と比較した公表文献¹⁸が提出された。

シクロホスファミド及び酢酸コルチゾン前処置 BALB/c マウスに *A. fumigatus* AF 293 (接種量: 5×10^7 個/マウス) を点鼻接種し、肺アスペルギルス症モデルマウスが作成された。感染

¹⁷ J Antimicrob Chemother. 2006;57:732-740

¹⁸ J Antimicrob Chemother. 2008;61:1140-1144

12 時間後より、CPFPG 又は MCFG を、QD、4 日間、反復腹腔内投与した。投与 4 日後、肺を無菌的に摘出し、肺内生菌数が定量的リアルタイム PCR 法により測定された。その結果、CPFPG 又は MCFG の用量反応曲線の傾き (Hill 係数) は、各々-2.71 及び-1.38 であった。また、CPFPG 又は MCFG の ED₅₀ 値は、各々0.79 及び 1.03mg/kg/回であった。

③ カンジダ感染症モデルにおける抗真菌作用

i) 免疫正常又は C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける生存率による評価 (4.2.1.1.24)

免疫正常 CD-1 マウス又は C5 欠損マウスに、*C. albicans* MY1055 (各々の接種量：9.4×10⁶ 個/マウス又は 9.4×10⁵ 個/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 15～30 分後より、CPFPG (腹腔内投与：0.005～1.25mg/kg/回、経口投与：0.78～50.0mg/kg/回)、AmB (腹腔内投与：0.005～0.31mg/kg/回) 又は FCZ (経口投与：0.08～80.0mg/kg/回) を BID、4 日間反復腹腔内又は経口投与し、感染 21 日後の生存率を基に ED₅₀ 値が算出された。その結果、CPFPG を免疫正常及び C5 欠損マウスに腹腔内投与した時の ED₅₀ 値は、各々 0.10 及び 0.04mg/kg/回であった。一方、CPFPG を経口投与した時の ED₅₀ 値は、各々42.70 及び 14.80mg/kg/回であった。FCZ を免疫正常及び C5 欠損マウスに経口投与した時の ED₅₀ 値は、9.56 及び 1.03mg/kg/回であり、AmB を腹腔内投与した時の ED₅₀ 値は、いずれも 0.30mg/kg/回であった。

ii) C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける腎臓内生菌数による評価

ア) 反復投与時の用量依存性 (4.2.1.1.25、4.2.1.1.26、4.2.1.1.27、4.2.1.1.28)

C5 欠損マウスに、*C. albicans* MY1055 (接種量：3.4×10⁴～9.4×10⁴CFU/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 15～30 分後又は 24 時間後より、CPFPG 又は AmB を QD 又は BID、2 又は 4 日間反復静脈内、腹腔内又は経口投与し、感染 4 又は 7 日後の腎臓内生菌数が算出された。その結果、0.18mg/kg/回以上の CPFPG を QD、4 日間腹腔内投与した時の感染 7 日後の腎臓内生菌数は 2.16～2.20log₁₀CFU/g 腎臓であり、被験薬物非投与群と比較して 99.99%減少し、100%のマウスに真菌学的治癒¹⁹が認められた。CPFPG の ED₉₀ 及び ED₉₉ 値は、各々0.02 及び 0.04mg/kg/回であった。また、CPFPG 又は AmB を BID、4 日間腹腔内投与した時の ED₉₉ 値は、各々0.012～0.04 及び 0.09mg/kg/回であった。

上記と同様に作成された播種性カンジダ症モデルマウスを用いて、感染 15～30 分後又は 24 時間後より、CPFPG を BID、4 日間又は QD、14 日間反復腹腔内投与し、腎臓内生菌数、真菌学的治癒率、並びに回帰分析により ED₉₀ 及び ED₉₉ 値が算出された。その結果、0.09 及び 0.375mg/kg/回の CPFPG の BID、4 日間腹腔内投与時において、感染 (投与) 開始翌日の早期 (感染後 0.25 日目) の腎臓内生菌数は、各々2.46 及び 2.36log₁₀ CFU/g 腎臓であり、被験薬物非投与群の腎臓内生菌数は、2.70log₁₀CFU/g 腎臓であった。また、感染 28 日後の腎臓内生菌数は、0.09 及び 0.375mg/kg/回の CPFPG 投与時はいずれも 2.16log₁₀ CFU/g 腎臓であり、被験薬物非投与群は、6.12log₁₀ CFU/g 腎臓であった。また、感染 2～42 日後の 0.09 及び 0.375mg/kg/回の CPFPG

¹⁹ 腎臓内生菌数が検出限界以下 (臓器あたりの生菌数が 49CFU/臓器以下) になった場合を、真菌学的治癒と定義した。

による真菌学的治癒率は 80～100%であった。

CPFPG を感染 24 時間後から QD、14 日間腹腔内投与した場合、0.09 及び 0.375mg/kg/回の用量で感染 7 日以後の腎臓内生菌数は 2.17～4.72log₁₀ CFU/g 腎臓であり、0.375mg/kg/回の用量における感染 7 日以後の真菌学的治癒率は 80～100%であった。また、感染 7 日目の ED₉₀ 及び ED₉₉ 値は、各々 0.008 及び 0.02mg/kg/回であった。

イ) 単回投与時の用量依存性 (4.2.1.1.29)

C5 欠損マウス (n=5) に、*C. albicans* MY1055 (接種量：3.4×10⁴個/マウス) を静脈内接種することにより感染させた播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 15～30 分後又は 24 時間後より、CPFPG 又は AmB を単回腹腔内投与 (0, 0.01, 0.023, 0.046, 0.09, 0.18, 0.375, 0.75, 1.5 及び 3.0mg/kg) し、感染 7 日後の腎臓内生菌数、真菌学的治癒率、並びに ED₉₀ 及び ED₉₉ 値が算出された。その結果、0.375mg/kg 以上の CPFPG を単回腹腔内投与した時の感染 7 日後の腎臓内生菌数は 2.13～2.23log₁₀ CFU/g 腎臓であり、40～100%のマウスに真菌学的治癒が認められた。また、CPFPG の ED₉₀ 及び ED₉₉ 値は、各々 0.01 及び 0.03mg/kg であった。また、AmB の ED₉₀ 及び ED₉₉ 値は、各々 0.04 及び 0.14mg/kg であった。

CPFPG を感染 24 時間後から投与した場合、0.375mg/kg 以上の用量で腎臓内生菌数は 2.10～2.59log₁₀ CFU/g 腎臓であり、40～100%のマウスに真菌学的治癒が認められ、ED₉₀ 及び ED₉₉ 値は、各々 0.03 及び 0.08mg/kg であった。また、AmB の ED₉₀ 及び ED₉₉ 値は、各々 0.03 及び 0.13mg/kg であった。なお、被験薬物非投与群の腎臓内生菌数は、6.42log₁₀ CFU/g 腎臓であった。

ウ) 投与経路の比較 (4.2.1.1.20)

C5 欠損マウス (n=5) に、*C. albicans* MY1055 (接種量：7.2×10⁴個/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 15～30 分後より、CPFPG を BID、2 日間腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内又は経口投与し、感染 4 日後の腎臓内生菌数、真菌学的治癒率、並びに ED₉₀ 及び ED₉₉ 値が算出された。その結果、0.09mg/kg/回以上の CPFPG を腹腔内、皮下、筋肉内及び静脈内投与した時の感染 4 日後の腎臓内生菌数は 2.16～3.41log₁₀ CFU/g 腎臓であり、被験薬物非投与群の腎臓内生菌数は 6.09～6.81 log₁₀ CFU/g 腎臓であった。これらの投与経路において、0.375mg/kg/回以上の用量で 80～100%のマウスに真菌学的治癒が認められた。また、各投与経路における ED₉₉ 値は、各々 0.041, 0.042, 0.088 及び 0.033mg/kg/回であった。一方、経口投与した時の ED₉₉ 値は 8.012mg/kg/回であった。

エ) 各臓器内の生菌数による評価 (4.2.1.1.20)

C5 欠損マウス (n=5) に、*C. albicans* MY1055 (接種量：6.2×10⁴個/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 15～30 分後より、CPFPG 又は AmB を BID、2 日間腹腔内投与し、感染 4 日後の腎臓、肝臓、脾臓及び脳内生菌数に基づく真菌学的治癒率、並びに ED₉₀ 及び ED₉₉ 値が算出された。その結果、0.375mg/kg/回の CPFPG の腎臓、肝臓、脾臓及び脳内生菌数に基づく真菌学的治癒率は、各々 100%、20%、20%及び 100%であった。また、ED₉₉ 値は、各々 0.030、>0.375、>0.375 及び 0.053mg/kg/回であった。一方、

0.375mg/kg/回の AmB の腎臓、肝臓、脾臓及び脳内生菌数に基づく真菌学的治癒率は、各々40%、80%、80%及び 0%であった。また、ED₉₉ 値は、各々0.058、>0.375、>0.375 及び 0.153mg/kg/回であった。

iii) 免疫正常又は顆粒球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける評価

ア) 生存率による評価 (4.2.1.1.30)

免疫正常 CD-1 マウス (n=10) に、*C. albicans* MY1055 (接種量: 1.0×10^7 個/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。また、CD-1 マウス (n=10) にマウス顆粒球特異的ラット IgG2b モノクローナル抗体を、感染 1 日前に 500 μ g/マウス、感染 2 から 10 日後まで 250 μ g/マウスの投与量で 2 日毎に腹腔内投与し、*C. albicans* MY1055 (接種量: 1.0×10^5 個/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染直後より、CPFPG 又は AmB 0.005、0.02、0.09、0.375 及び 1.5mg/kg/回又は FCZ 0.39、1.56、6.25、25 及び 100mg/kg/回を BID、4 日間反復腹腔内投与し、感染 14 及び 21 日後の生存率及び ED₅₀ 値が算出された。その結果、免疫正常及び顆粒球減少マウスにおける感染 14 日後の CPFPG の ED₅₀ 値は、各々0.04 及び 0.12mg/kg/回であった。また、免疫正常及び顆粒球減少マウスにおける感染 21 日後の CPFPG の ED₅₀ 値は、各々0.07 及び 0.12mg/kg/回であった。また、感染 21 日後の顆粒球減少マウスにおいて、100mg/kg/回の FCZ 投与の生存率は 40%であり、1.5mg/kg/回の CPFPG 及び AmB 投与時の生存率は、各々100%及び 70%であった。

イ) 腎臓内生菌数による評価 (4.2.1.1.20)

免疫正常 CD-1 マウス (n=5) に、*C. albicans* MY1055 (接種量: 1.28×10^6 個/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。また、CD-1 マウス (n=5) にマウス顆粒球特異的ラット IgG2b モノクローナル抗体を、感染 1 日前に 500 μ g/マウス、感染 2 日後に 250 μ g/マウスの投与量で腹腔内投与し、*C. albicans* MY1055 (接種量: 1.28×10^4 個/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染直後より、CPFPG 又は AmB 0、0.005、0.02、0.09、0.375 及び 1.5mg/kg/回又は FCZ 0、0.39、1.56、6.25、25.0 及び 100mg/kg/回を QD、4 日間反復腹腔内投与し、感染 4 日後の腎臓内生菌数に基づく真菌学的治癒率、並びに ED₉₀ 及び ED₉₉ 値が算出された。その結果、免疫正常マウスにおける感染 4 日後の CPFPG、AmB 及び FCZ の ED₉₉ 値は、各々、0.166、>0.375 及び >25.0mg/kg/回であった。また、顆粒球減少マウスにおける感染 4 日後の CPFPG、AmB 及び FCZ の ED₉₉ 値は、各々、0.148、0.188 及び 2.603mg/kg/回であった。感染 4 日後の免疫正常マウスにおいて、25.0mg/kg/回の FCZ 投与時の真菌学的治癒率は 0%であり、0.375mg/kg/回の CPFPG 及び AmB 投与時は 80 及び 0%であった。また、感染 4 日後の顆粒球減少マウスにおいて、100mg/kg/回の FCZ 投与時の真菌学的治癒率は 20%であり、1.5mg/kg/回の CPFPG 及び AmB 投与時は 100 及び 80%であった。

iv) 汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける評価 (4.2.1.1.20)

ICR マウスに対し、シクロホスファミドが感染 3 日前に 300mg/kg、感染 1 及び 4 日後に

100mg/kg の投与量で腹腔内投与された。*C. albicans* MY1055 (接種量: 2.0×10^4 個/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 24 時間後より、CPFPG 又は L-AmB 0.0625~2.0mg/kg/回又は AmB 0.0625~1.0mg/kg/回を QD、7 日間反復腹腔内投与した。感染 8 日後にマウス (n=5) の腎臓内生菌数に基づき、真菌学的治癒率、並びに ED₉₀ 及び ED₉₉ 値を算出した。また、マウス (n=10) の感染 7、14 及び 21 日後の生存率に基づく ED₅₀ 値をプロビット法により算出した。その結果、腎臓内生菌数に基づく真菌学的治癒率は、0.5mg/kg 以上の CPFPG を投与した時は 100%であり、AmB 及び L-AmB をいずれの用量で投与した時も 0 又は 20%であった。また、腎臓内生菌数に基づく CPFPG、AmB 及び L-AmB の ED₉₉ 値は、各々 0.119、0.198 及び 1.119mg/kg/回であった。また、感染 7、14 及び 21 日後の CPFPG の生存率に基づく ED₅₀ 値は、各々 0.062、0.095 及び 0.113mg/kg/回であった。また、AmB の ED₅₀ 値は、各々 0.053、0.144 及び 0.222mg/kg/回であり、L-AmB の ED₅₀ 値は、各々 0.180、0.335 及び 0.405mg/kg/回であった。

v) 慢性汎血球減少マウス播種性カンジダ症モデルにおける評価

ア) AmB 及び FCZ との比較 (4.2.1.1.20)

ICR マウスに対し、シクロホスファミドが感染 3 日前に 6mg/マウス、感染 1 から 25 日後まで 2mg/マウスの投与量で 3 日毎に経口投与された。*C. albicans* MY1055 (接種量: 5.6×10^4 又は 1.22×10^5 個/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 24 時間後より、CPFPG 又は AmB 0.25~1.0mg/kg/回又は FCZ 20.0~80.0mg/kg/回を QD、7 日間反復腹腔内投与した。感染 4、8、14、21 及び 28 日後にマウス (n=5 で 2 回、なお、FCZ は 1 回) の腎臓内生菌数、真菌学的治癒率、並びに ED₉₀ 及び ED₉₉ 値を算出した。また、マウス (n=10 で 2 回、なお、FCZ は n=5 で 2 回) の生存数を経時的に計数した。その結果、感染 4 日後 (投与期間中) では、0.25mg/kg/回以上の CPFPG 又は AmB あるいは 20mg/kg/回以上の FCZ を投与した時、いずれも真菌学的治癒率は 0%であった。しかしながら、感染 8 日 (投与終了翌日) 以降では、0.25mg/kg/回以上の CPFPG 又は AmB あるいは 20mg/kg/回以上の FCZ を投与した時、各々、40~100、10~80 及び 0~40%のマウスに真菌学的治癒が認められた。感染 4~28 日後の CPFPG、AmB 及び FCZ の腎臓内生菌数に基づく ED₉₉ 値は、各々、0.011~<0.25、0.141~>1 及び <20~>80mg/kg/回であった。また、感染 28 日後の CPFPG 及び AmB の最高用量である 1mg/kg/回、並びに FCZ の 80mg/kg/回の生存率は、各々 80%、100%並びに 50%であった。

イ) MCFG との比較 (参考資料: 4.2.1.1.31)

慢性汎血球減少マウスを用いた播種性カンジダ症モデルにおいて、CPFPG の抗真菌作用を MCFG と比較した公表文献²⁰が提出された。

シクロホスファミド前処置 C57BL/6N マウスに *C. glabrata* ATCC90030 (接種量: 1.0×10^7 個/マウス) を静脈内接種し、播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 24 時間後より、CPFPG 1.0~5.0mg/kg/回又は MCFG 2.5~10mg/kg/回を QD、6 日間反復静脈内投与し、感染

²⁰ Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 4895-4902

21 日後にマウスの腎臓内生菌数が算出された。その結果、いずれの用量においても、CPFPG 又は MCFG 投与することにより、被験薬物非投与群と比較して腎臓内生菌数が約 3log 低下した。

vi) マウス口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルにおける評価 (4.2.1.1.32、4.2.1.1.33)

CD4 陽性 T 細胞欠損マウス (n=5) にゲンタマイシンを感染前に 4 日間、感染後 3 日間、飲水中に添加し、胃腸管の細菌叢の量を減少させた。C. albicans MY1055 (接種量: 2.0×10⁷ 個/マウス) を経口接種し、さらにマウスの口腔内に塗布することで口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 3 日後 (遅延投与) より、CPFPG 若しくは AmB 0.375mg/kg/回又は FCZ 5.0mg/kg/回を BID、4 日間反復腹腔内投与した。感染 3、4、5、6 及び 7 日後、口腔スワブを 50µg/mL のクロラムフェニコールを添加した SDA (SDAC) 培地に直接塗抹した。また、感染 3、4、5、6 及び 7 日後に、糞 (3 個/マウス) を採取し、生理食塩液で希釈後、同様に SDAC 培地に塗抹し、35°C で 48 時間培養した。口腔スワブ中の生菌数がスコア化²¹された。その結果、感染 7 日後の口腔スワブ中の生菌数は、被験薬物非投与群及び AmB 0.375mg/kg/回投与時は 4+ であり、CPFPG 0.375 又は FCZ 0.5mg/kg/回投与時は 2+ であった。また、CPFPG 又は AmB 0.375mg/kg/回投与時の糞中生菌数は被験薬物非投与群に比べて有意に減少した (p<0.05)。

また、無菌免疫正常 Swiss black マウスに C. albicans MY1055 の懸濁液 (1.33×10⁹ 個/mL) を口腔内に塗布、及び軽く粘膜に擦りつけることで口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 14 日後 (遅延投与) より、CPFPG 0、0.25、0.5、1 又は 2mg/kg/回を QD、15 日間反復腹腔内投与した。投与開始日より、経時的に糞 (3 個/マウス) を採取し、生理食塩水で希釈後、SDAC 培地に塗抹した。35°C で 48 時間培養し、コロニー数が計数された。結果は、以下のとおりであった。

無菌免疫正常マウス口腔咽頭及び消化器カンジダ症モデルにおける糞中生菌数

CPFPG の用量 (mg/kg/回)	平均 log CFU/g 糞、投与開始後日数										
	0	2	4	7	10	14	22	29	36	43	51
0	7.59	7.92	7.97	8.20	7.92	7.93	7.83	7.62	8.08	7.47	7.62
0.25	7.74	7.77	7.92	7.89	7.93	7.96	7.64	8.18	8.12	NT	NT
0.5	8.06	7.73	7.98	7.85*	7.84	7.66	NT	NT	NT	NT	NT
1	8.01	8.02	8.05	7.79*	7.78	7.92	NT	NT	NT	NT	NT
2	7.72	7.63*	7.58*	7.66*	7.59*	7.81	NT	NT	NT	NT	NT

NT : 検出せず。* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (t 検定)。

④ クリプトコックス感染症モデルにおける抗真菌作用 (4.2.1.1.34、4.2.1.1.35)

C5 欠損マウス (n=5) に、Cr. neoformans MY2061、MY1051 又は MY1146 (接種量: 各々 3.8×10⁵、1.94×10⁷ 又は 1.76×10⁷ 個/マウス) を静脈内接種することで播種性クリプトコックス症モデルマウスが作成された。感染 15~30 分後より、CPFPG 2.5 及び 10.0mg/kg/回又は AmB 0.02、0.08、0.31 及び 1.25mg/kg/回を BID、4 日間反復腹腔内投与し、感染 14 及び 21 日後の生存率

²¹ コロニー数 0=スコア 0、コロニー数 1~49=スコア 1+、コロニー数 50~99=スコア 2+、コロニー数 100~199=スコア 3+、コロニー数 ≥200=スコア 4+

に基づく ED₅₀ 値が算出された。また、C5 欠損マウス (n=5) に、*Cr.neoformans* MY2061 (接種量：4.0×10⁵ 個/マウス) を静脈内接種し、作成した C5 欠損マウスクリプトコックス症モデルに対し、感染 1 日前より 6 日後まで、CPFG 1.25、2.5、5.0 又は 10.0mg/kg/回又は AmB 0.31mg/kg/回を BID、8 日間反復腹腔内投与し、感染 7 日後の脾臓及び脳内生菌数、真菌学的治癒率が算出された。その結果、生存率に基づく CPFG の ED₅₀ 値は接種菌株によらず>10mg/kg/回であり、AmB の ED₅₀ 値は 0.03~0.16mg/kg/回であった。また、脾臓及び脳内生菌数に基づく CPFG の真菌学的治癒率はいずれの用量においても 0%であり、AmB 0.31mg/kg/回を投与した時の真菌学的治癒率は 100%であった。

⑤ アゾール系抗真菌薬耐性株を含む各種 *Candida* 属に対する抗真菌作用 (4.2.1.1.36)

C5 欠損マウス (n=5) に、*Candida* 属の各菌株を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 15~30 分後より、CPFG 0、0.005、0.02、0.09、0.375 及び 1.5mg/kg/回、AmB 0.02、0.09、0.375 及び 1.5mg/kg/回又は FCZ 0.39、1.56、6.25 及び 25.0mg/kg/回を BID、4 日間反復腹腔内投与し、感染 7 日後の腎臓内生菌数、真菌学的治癒率、並びに ED₉₀ 及び ED₉₉ 値が算出された。その結果、CPFG については以下の表の通りであった。FCZ 感受性又は耐性 (MIC の実測値：>32µg/mL) の *C. tropicalis* に対する CPFG の ED₉₉ 値は、0.10~0.30mg/kg/回であり、FCZ 感受性の *C. tropicalis* に対する AmB の ED₉₉ 値は、0.38~0.56mg/kg/回であった。また、FCZ 感受性の *C. parapsilosis* に対する CPFG の ED₉₉ 値は、>1.5mg/kg/回であった。その他の FCZ 感受性の *C. albicans*、*C. glabrata* 及び *C. lusitaniae* に対する CPFG 及び AmB の ED₉₉ 値は、0.006~0.82 及び 0.06~0.74mg/kg/回であった。FCZ 耐性の *C. tropicalis* 及び *C. krusei* に対する FCZ は有意な用量反応関係を示さなかったため、ED 値は算出されなかった。

各種 *Candida* 属による C5 欠損マウス播種性カンジダ症モデルにおける腎臓内生菌数、並びに ED₉₀ 及び ED₉₉ 値

菌種	接種菌株 (個/マウス)	平均 log CFU/g 臓器 (真菌学的治癒率%)、CPFG (mg/kg/回)							
		0	0.005	0.02	0.09	0.375	1.5	ED ₉₀ 値 (95%信頼 区間)	ED ₉₉ 値 (95%信頼 区間)
<i>C. albicans</i> MY1750 B-311	4.0×10 ⁴	6.82 (0)	6.79 ^[3] (0)	6.63 (0)	3.81* (20)	2.18* (100)	2.13* (100)	0.02 (0.01, 0.03)	0.05 (0.03, 0.1)
<i>C. albicans</i> MY1585	1.68×10 ⁴	5.88 ^[1] (0)	4.67 ^[1] (0)	5.75 (0)	2.21 (100)	2.17 (80)	2.22 (100)	NE	NE
<i>C. albicans</i> CLY538	1.0×10 ⁵	7.27 (0)	5.34* (0)	4.35* (0)	2.19* (100)	2.17* (100)	NT	0.003 (0.001, 0.004)	0.006 (0.003, 0.009)
<i>C. tropicalis</i> MY1124	5.2×10 ⁵	6.16 (0)	6.56 (0)	5.97 (0)	5.51* (0)	2.26* (60)	2.19* (60)	0.055 (0.04, 0.08)	0.12 (0.09, 0.18)
<i>C. tropicalis</i> MY1163	1.3×10 ⁵	5.80 (0)	5.99 (0)	5.68 (0)	4.42* (0)	2.25* (100)	2.29* (80)	0.03 (0.02, 0.05)	0.10 (0.07, 0.18)
<i>C. tropicalis</i> CLY545 (FCZ 耐性)	3.6×10 ⁵	6.29 (0)	6.66 (0)	5.73* (0)	5.02* (0)	2.19* (100)	NT	0.05 (0.03, 0.10)	0.30 (0.1, 1.9)
<i>C. glabrata</i> MY1381	1.36×10 ⁸	5.65 (0)	5.24 (0)	5.39 (0)	4.83 (0)	3.64* (0)	3.39* (0)	0.06 (0.01, 0.14)	0.82 (0.3, 6.2)
<i>C. glabrata</i> MY1382	1.48×10 ⁸	5.48 (0)	5.66 (0)	5.15 (0)	3.70* (0)	2.51* (0)	3.29* (0)	0.03 (0.025, 0.04)	0.12 (0.09, 0.16)
<i>C. lusitaniae</i> MY1396	1.32×10 ⁷	5.19 (0)	5.27 (0)	5.35 (0)	4.78 (0)	3.85* (0)	2.39* (20)	0.16 (0.10, 0.24)	0.70 (0.4, 1.5)
<i>C. parapsilosis</i> MY1943	1.2×10 ⁷	5.17 (0)	5.11 (0)	5.25 (0)	5.09 (0)	4.79 (0)	3.90* (0)	1.0 (0.5, 4.8)	>1.5

菌種	接種菌株 (個/マウス)	平均 log CFU/g 臓器 (真菌学的治癒率%)、CPFPG (mg/kg/回)							
		0	0.005	0.02	0.09	0.375	1.5	ED ₉₀ 値 (95%信頼 区間)	ED ₉₉ 値 (95%信頼 区間)
<i>C. krusei</i> CK4935 (FCZ 耐性**)	8.6×10 ⁷	4.93 (0)	4.83 (0)	4.41 (0)	4.96 (0)	3.98* (0)	NT	NE	NE

□ : 1 群あたりの例数 (他は n=5)。

NT : 検討せず。

NE : 有意な用量反応関係が認められなかったため、算出できなかった。

* : p<0.05 で被験薬物非投与群に比して有意差あり (Dunnnett 検定)。

** : FCZ 耐性 (MIC の実測値 : 不明)

⑥ 抗真菌作用と相関する薬物動態 (PK) パラメータの検討

i) 単回投与時の抗真菌作用の用量依存性と血中薬物濃度の比較 (4.2.1.1.33)

ICR マウス (n=5) に対し、シクロホスファミドが感染 3 日前に 300mg/kg、感染 1 日後に 100mg/kg の投与量で腹腔内投与された。*C. albicans* MY1055 (接種量 : 1.12×10⁴ 個/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 24 時間後より、CPFPG 0、0.25、0.5、1.0 及び 2.0mg/kg/回を単回腹腔内投与した。感染 24 時間後の CPFPG 投与前、投与 2、4、6、24、30、48 及び 72 時間後にマウスの腎臓内生菌数、真菌学的治癒率が算出された。また、CPFPG 投与後 0、2、4、6、24 及び 30 時間後における血漿中 CPFPG 濃度が放射免疫測定法により測定された。その結果、CPFPG 単回投与により、0.25mg/kg/回の用量では投与 6 時間後に、0.5mg/kg/回以上の用量では投与 2 又は 4 時間後に、腎臓内生菌数の減少がみられたが、いずれも真菌学的治癒率は 0%であった。いずれの用量においても、投与 6 時間後までに腎臓内生菌数が 90%減少した。また、いずれの用量においても、投与 6 時間後までの CPFPG の血漿中濃度は 0.20µg/mL 以上であり、*C. albicans* MY1055 に対する MIC 値 (0.25µg/mL) と同等又はそれ以上であった。0.25mg/kg/回投与時では、投与 24 時間以降の CPFPG の血漿中濃度は 0.20µg/mL を下回っており、腎臓内生菌数は 6 時間後の 3.97log CFU/g 腎臓から 72 時間後の 5.21log CFU/g 腎臓まで増加した。0.5 及び 1.0mg/kg 投与時では、各々投与 24 及び 30 時間後に MIC 値を下回ったが、72 時間後まで被験薬物非投与群と比べ生菌数の減少が持続した。

ii) 薬効と相関する薬物動態 (PK) /薬力学 (PD) パラメータの検討 (参考資料 : 4.2.1.1.37)

マウス播種性カンジダ症モデルを用いて CPFPG の抗真菌作用と相関する PK/PD パラメータを検討した公表文献²²が提出された。

免疫正常 Swiss-Webster マウスに *C. albicans* ATCC36082 (接種量 : 8.0×10⁵CFU/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 5 時間後より、CPFPG を腹腔内投与した。投与 0 時間に全量 (0.4mg/kg) を単回投与する群、投与 0 及び 48 時間に全量の半量 (0.2mg/kg) を 2 回投与する群、投与 0、24、48 及び 72 時間に全量の 1/4 量 (0.1mg/kg) を 4 回投与する群を設けた。投与 96 時間後にマウスの腎臓内生菌数が求められた。また、感染 5 時間後に CPFPG を単回腹腔内投与し、経時的に測定した血中濃度を基に、各投与条件における薬物動態パラメータを外挿して計算し、*C. albicans* ATCC36082 に対する MIC 値 (0.2µg/mL) より、血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC_{0-96hr}) /MIC、最高血中薬物濃度 (C_{max})

²² Antimicrob. Agents Chemother 2005:5058-5068

/MIC 及び Time above MIC [Time>MIC、24 時間中で血中薬物濃度が MIC を超える時間の割合 (%)] を算出した。腎臓内生菌数と PK/PD パラメータとの相関性をシグモイド用量反応モデル (Emax モデル) にあてはめ、以下の回帰曲線の式及び相関係数 (r^2) を非線形最小二乗法により算出した。

$$\text{生菌数} = \text{Econ} - \{ \text{Emax} \times (\text{曝露比})^H / [(\text{曝露比})^H + (\text{ED}_{50})^H] \}$$

Econ : 投与 96 時間後の時点の被験薬物非投与群の生菌数、Emax : 最大作用、

H : Hill 係数 (用量反応関係の傾き)

その結果、AUC/MIC、 C_{\max} /MIC 及び Time>MIC との相関係数は、各々 0.974、0.943 及び 0.890 であり、CPFPG の腎臓内生菌数に基づく抗真菌作用と最も相関する PK/PD パラメータは AUC/MIC であった。

⑦ 他の抗真菌薬との併用効果 (4.2.1.1.20)

i) 播種性アスペルギルス症モデルにおける評価

C5 欠損マウス (n=10) に、*A. fumigatus* MF5668 (接種量 : 1.0×10^6 個/マウス) を静脈内接種することで播種性アスペルギルス症モデルマウスが作成された。感染 15 分以内に、CPFPG 0.008~2.0mg/kg/回及び AmB 0.008~0.5mg/kg/回を併用又は単独により QD、5 日間反復腹腔内投与し、感染 28 日後の生存率が算出された。また、単独投与時の感染 21 及び 28 日後の生存率を求め、ED₅₀ 及び ED₉₀ 値をプロビット法により算出した。その結果、CPFPG の 0.008mg/kg/回と AmB の 0.125mg/kg/回を併用投与した時の生存率は 90% (9/10 例) であり、各被験薬物の同用量を単独投与した時は各々 0% 及び 40% であった。しかしながら、他の用量 (CPFPG : 0.031、0.125、0.5 及び 2.0 mg/kg/回、AmB : 0.008、0.031 及び 0.5mg/kg/回) では、各被験薬物の単独投与時と比較して生存率が 50% 以上増加した組み合わせはなかった。なお、感染 21 及び 28 日後の CPFPG の ED₅₀ 値及び ED₉₀ 値は、各々 0.056 及び 0.073mg/kg/回及び 0.602 及び 0.619mg/kg/回であった。

ii) 播種性カンジダ症モデルにおける評価

C5 欠損マウス (n=5) に、*C. albicans* MY1055 (接種量 : 5.8×10^4 個/マウス) を静脈内接種することで播種性カンジダ症モデルマウスが作成された。感染 15 分以内に、CPFPG 0、0.008、0.031、0.125、0.5 及び 2.0mg/kg/回及び AmB 0、0.008、0.031、0.125 及び 0.5mg/kg/回又は FCZ 0、0.08、0.31、1.25 及び 5.0mg/kg/回を併用又は単独により QD、4 日間反復腹腔内投与し、感染 7 日後の腎臓内生菌数、真菌学的治癒率が算出された (2.6.2.2.2.2.1 項参照、なお、プレートを 30~48 時間培養した)。その結果、CPFPG の 0.031mg/kg/回以下と AmB の 0.031mg/kg/回以下を併用投与することにより、各薬剤の同用量を単独投与した時と比較して、腎臓内生菌数は低値を示した。しかしながら、0.125mg/kg/回以上の CPFPG 投与時の真菌学的治癒率は 80~100% であり、0.125 及び 0.5mg/kg/回の AmB 投与時に 0.031mg/kg/回以下の CPFPG を併用しても、AmB 単独投与時と比較して腎臓内生菌数は 1log CFU/g 腎臓以上低下することはなく、併用作用は明らかではなかった。また、CPFPG と FCZ を併用投与したところ、いずれの用量の組み合わせにおいても明らかな併用作用は認められなかった。

iii) 播種性クリプトコックス症モデルにおける評価

C5欠損マウス (n=5) に、*Cr. neoformans* MY2061 (接種量： $3.8 \times 10^5 \sim 9.0 \times 10^5$ 個/マウス) を静脈内接種することで播種性クリプトコックス症モデルマウスが作成された。感染 15 分以内に、CPFPG 0、6、12 及び 24mg/kg/回及び AmB 0、0.005、0.02、0.09 及び 0.375mg/kg/回の併用時には BID、CPFPG 0、1.25、5、20 及び FCZ 0、0.31、1.25、5、20mg/kg/回の併用時には QD、4 日間反復腹腔内投与し、感染 7 日後の脾臓内及び脳内生菌数、真菌学的治癒率が算出された (2.6.2.2.2.2.1 項参照、なお、プレートを 48~72 時間培養した)。その結果、CPFPG 単独投与において、脾臓内及び脳内生菌数の減少はみられなかった。また、CPFPG と AmB を併用した場合の脾臓内及び脳内生菌数は、AmB 単独投与時と比較して同程度であった。なお、両被験薬物の併用投与による拮抗作用はみられなかった。また、CPFPG と FCZ を併用した場合、CPFPG 又は FCZ 単独投与時と比較して、相加・相乗作用及び拮抗作用はいずれも認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) 溶血作用 (4.2.1.2.1)

全血及び洗浄赤血球を用いて、CPFPG の溶血作用が検討された。全血を用いた試験では、ヒトの赤血球における最小溶血濃度 (Minimum Lytic Concentration、MLC) は $400 \mu\text{g/mL}$ 以上、マウスの赤血球における MLC は $100 \sim 200 \mu\text{g/mL}$ であった。洗浄赤血球を用いた試験では、CPFPG のヒト赤血球における MLC は $200 \sim 400 \mu\text{g/mL}$ であった。

2) ヒスタミン遊離作用 (4.2.1.2.2、4.2.1.2.3、4.2.1.3.2、4.2.1.2.4、4.2.1.2.5)

塩基ポリペプチドが内在性ヒスタミンの遊離を惹起することが既に知られていることから、塩基性ポリペプチドである CPFPG のヒスタミン遊離作用が検討された。

雌性 DBA/2 マウス (体重：20g) に CPFPG を単回急速静脈内投与 (30、40 及び 50mg/kg) した際の忍容性が検討された。その結果、50mg/kg を投与された 1 例では 4 分以内に死亡した。行動、呼吸、心拍数及び活動性の変化並びに病的状態及び死亡の有無について検討したところ、40mg/kg 投与群では 3 例全例でやや高度の変化 (後肢のマヒ、活動性低下及び歩行失調) が認められたが、これらの変化については 8 分以内に回復性が認められた。また、30mg/kg 投与群では 2 例中 2 例でごく軽度の変化 (活動性低下) が認められたが、1 分以内に認められなくなった。

雌雄 SD ラット (体重：雌 200g、雄 500g) に CPFPG を単回急速静脈内投与 (5、10 及び 20mg/kg) した際の忍容性が検討された。雌性ラットに CPFPG を 20mg/kg まで投与しても死亡はみられず、5mg/kg 投与群では 1/3 例にごく軽度のヒスタミンの遊離による症状 (耳の発赤及び鼻の膨張) が認められた。10mg/kg 投与群では 3/3 例で中等度の症状 (耳の発赤、鼻の膨張及び運動失調) が認められた。20mg/kg 投与群では 3/3 例でやや高度の症状 (耳の発赤、鼻の膨張、運動失調及び後肢の麻痺) が認められたが、いずれの症状も 24 時間後には回復性が認められた。雄性ラットに CPFPG 5mg/kg を投与した群では、雌性ラットと比較して症状の程度 (軽度~中等度) は強く、1/3 例で軽度の

症状（耳の発赤）が、2/3 例で中等度の症状（耳の発赤、鼻の膨張及び運動失調）が認められた。CPFG 5mg/kg を投与する 24 時間前に Brevital²³ を投与した雄性ラットでは、2/3 例で中等度の症状（血管拡張及び運動失調）が認められた。

雄性覚醒 SD ラット（体重：240～450g）に CPFG（0.1、0.3、1.0、3.0、10.0 及び 30.0mg/kg）を急速静脈内投与したところ、低血圧、頻脈、脈圧の低下、浮腫、潮紅、横臥位及び死亡が用量依存的に認められた。死亡は、10.0mg/kg 投与群において 2/4 例、30.0mg/kg 投与群において 1/1 例に認められた。CPFG 3.0mg/kg 投与前に抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミン 10.0mg/kg を静脈内投与することによって、低血圧及び関連したこれらの症状発現が有意に抑制され、致死反応は認められなかった。また、CPFG（5.0mg/kg）を点滴静脈内投与（60 分間）したところ、2/2 例に高度の変化（浮腫及び潮紅）は認められたが、致死反応は認められなかった。

覚醒アカゲザル（体重：3.42～7.61kg）に CPFG（2.0、4.0 及び 8.0mg/kg）を急速静脈内投与したところ、低血圧、顔面潮紅、飲水量の増加及び不穏が用量依存的に認められ、4.0mg/kg 投与群は 2/4 例に、8.0mg/kg 投与群は 4/4 例にこれらの症状が認められた。8.0mg/kg の CPFG を 30 又は 60 分間（各々、4 例及び 2 例）で点滴静脈内投与したところ、全例で異常は認められなかった。点滴時間を 20 分間に短縮した場合、8.0mg/kg 群で 2/2 例に低血圧及び心拍数低下が認められたが、その他の異常は認められなかった。16.0mg/kg の 20 分間点滴静脈内投与では、2/2 例に低血圧、心拍数低下、顔面潮紅、不穏が認められ、1 例には嗜眠及び散瞳が認められた。

また、アカゲザル（体重：3～7kg）に CPFG（2.0、4.0 又は 8.0mg/kg）を投与したところ、単回急速静注の 5 分後、30 又は 60 分間の点滴静注直後に血漿中ヒスタミン濃度の上昇は認められなかった。*In vitro* で肥満細胞のヒスタミン遊離に対する CPFG（0.1～100µg/mL）の作用が検討され、ラットの腹腔から単離した肥満細胞では、CPFG（1.0、10 及び 100µg/mL）により、各々、24.8、61.8 及び 72.5%のヒスタミン遊離が惹起された。ラットの肥満細胞で明らかな作用が認められた濃度に比べて 10～100 倍高い濃度（100µg/mL）の CPFG により、ヒトの血液から単離した好塩基球、肺及び皮膚の組織から単離した肥満細胞では 2.1～9.1%のヒスタミンが遊離した。

3) 各種酵素及び受容体に対する作用 (4.2.1.2.6)

各種酵素（7 種類）及び受容体（71 種類）に対する本薬 CPFG の阻害作用（CPFG の検討濃度幅：0.071～70.8µM）又は親和性が検討された。その結果、ブタ膵臓由来のホスホリパーゼ A₂ 及びラット脳由来のプロテインキナーゼ C に対する CPFG（検討濃度 70.8µM）の阻害率は、各々、84～88 及び 24%であった。一方、ホスホリパーゼ A₂ 及びプロテインキナーゼ C を含む各種酵素に対する CPFG（検討濃度：0.071～7.1µM）の阻害率は 9%以下であった。また、各種受容体に対する CPFG（検討濃度：2.4µM のみ）の阻害率は 23%以下であった。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3.1、4.2.1.3.2)

今回の申請に際し、安全性薬理試験として、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞（CHO）-K1

²³ 有効成分名：メトヘキシタール・ナトリウム

細胞の hERG チャンネルに及ぼす影響、心血管系、呼吸器系、腎機能、消化器系及び中枢神経系に及ぼす影響が検討された²⁴。結果は以下のとおりであった。

試験項目	動物種	投与経路	性別及び動物数/群	投与量	特記すべき所見	
心血管系及び自律神経系	hERG 電流 (パッチクランプ法)	hERG 導入 CHO-K1 細胞	<i>in vitro</i>	N=3~7	0.3µM	影響なし
					1µM	影響なし
					3µM	影響なし (陽性対照テルフェナジン: IC ₅₀ 値 7nM)
心血管系及び自律神経系	基礎血圧、心拍数及び第 II 誘導心電図、自律神経機能	麻酔下 イヌ	静脈内	雌雄 3 匹	5.0mg/kg	基礎値に影響なし DMPP (Dimethylphenylpiperazinium iodide) による昇圧作用及び変時作用を中等度に阻害
	血圧、呼吸器系及び血液凝固機能	麻酔下 イヌ	静脈内	雌雄 3 匹	5.0mg/kg	影響なし
腎 / 泌尿器系	腎機能及び尿中電解質	覚醒下 イヌ	静脈内	雌 3 匹	5.0mg/kg	影響なし
胃腸管系	基礎及びガストリン刺激胃酸分泌	覚醒下 イヌ	静脈内	雌 3 匹	5.0mg/kg	影響なし
	胃腸運動 (炭末の輸送)	覚醒下 マウス	静脈内	雌 10 匹	5.0mg/kg	影響なし
中枢神経系	行動、体温調節及びその他	覚醒下 マウス	急性静脈内	雄 10 匹	5.0mg/kg	影響なし

マウスに 0.5mg/kg を静脈内投与した時の C_{max} は約 4~5µg/mL であったことから、用量との間に線形性があると仮定すると、マウスに 5mg/kg を投与した時の C_{max} は 40µg/mL 以上と推定される。イヌの薬物動態試験は実施していないが、5mg/kg の本薬がイヌの全血 (85mL/kg*) に分布したと仮定した場合、血中薬物濃度は 58.8µg/mL と推定された。なお、ヒトに臨床最大用量の 70mg/日を投与した時の C_{max} は 14.7µg/mL (008 試験及び 002 試験の平均値) である。 (* : J Appl Toxicol 2001;21:15-23)

< 審査の概略 >

(1) 国内外の臨床分離株の感受性の異同について

今回の申請において、国内第Ⅲ相試験 (062 試験) に加えて、海外臨床試験が評価資料として提出されている。

CLSI 微量液体希釈法に基づいて実施された国内外の *Aspergillus* 属及び *Candida* 属の臨床分離株の CPFPG に対する感受性は下表の通りであり、申請者は、国内外の臨床分離株の CPFPG に対する感受性について大きな差は認められないと説明している。

²⁴ 安全性薬理試験は、いずれも 2003 年 7 月 1 日以前に実施した一般薬理 (非 GLP) 試験である。申請者は、全ての操作は試験実施施設の標準操作手順書及び試験計画書に従い、試験報告書は信頼性保証部門による調査を受けたと説明している。

国内外の臨床分離株の CPFG に対する感受性

菌種	試験方法 (CLSI の判定基準*)	臨床分離株の由来	株数	MIC 又は MEC (µg/mL)			
				Range	MIC ₉₀		
<i>A. fumigatus</i>	M38-P (MIC-2)	海外保存	56	0.12	–	4	0.5
	M38-P (MIC-1)	海外新鮮	55	≤0.03	–	>64	0.5
	M38-A (MIC-2)	国内保存	18	0.125	–	0.25	0.25
	M38-A2 (MEC)	国内新鮮	9	0.12	–	0.5	–
<i>A. niger</i>	M38-P (MIC-2)	海外保存	10	0.06	–	0.5	0.23
	M38-P (MIC-1)	海外新鮮	5	≤0.03	–	0.5	–
	M38-A (MIC-2)	国内保存	2	0.125			–
	M38-A2 (MEC)	国内新鮮	3	0.25			–
<i>C. albicans</i>	M27-A (MIC-0)	海外保存	40	0.25	–	0.5	0.5
	M27-A (MIC-0)	海外新鮮	771	0.03	–	>8	1
	M27-A2 (MIC-2)	国内保存	20	0.125	–	0.5	0.5
	M27-A3 (MIC-2)	国内新鮮	19	0.06	–	0.5	0.5
<i>C. tropicalis</i>	M27-A (MIC-0)	海外保存	20	0.25	–	1	1
	M27-A (MIC-0)	海外新鮮	31	0.25	–	>8	2
	M27-A2 (MIC-2)	国内保存	10	0.5			0.5
<i>C. glabrata</i>	M27-A (MIC-0)	海外保存	20	0.25	–	2	1
	M27-A (MIC-0)	海外新鮮	74	0.25	–	2	2
	M27-A2 (MIC-2)	国内保存	10	0.25	–	1	0.5
<i>C. krusei</i>	M27-A (MIC-0)	海外保存	20	0.5	–	2	2
	M27-A (MIC-0)	海外新鮮	18	1	–	2	2
	M27-A2 (MIC-2)	国内保存	5	1			–
<i>C. lusitaniae</i>	M27-A (MIC-0)	海外保存	20	0.125	–	0.5	0.5
	M27-A2 (MIC-2)	国内保存	5	0.5			–
<i>C. parapsilosis</i>	M27-A (MIC-0)	海外保存	20	0.25	–	1	0.5
	M27-A (MIC-0)	海外新鮮	16	1	–	>8	>8
	M27-A2 (MIC-2)	国内保存	10	1	–	2	1
<i>C. guilliermondii</i>	M27-A (MIC-0)	海外保存	20	0.25	–	2	2
	M27-A (MIC-0)	海外新鮮	44	2	–	>64**	>8
	M27-A2 (MIC-2)	国内保存	5	1			–

本剤を用いた臨床試験において臨床分離された株を新鮮臨床分離株、それ以外で臨床分離され保存されていた株を保存臨床分離株と定義。海外新鮮臨床分離株は、*Aspergillus* 属については海外第Ⅱ相試験（019 試験）、*Candida* 属については海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験（003、004、007、014 及び 020 試験）において臨床分離された株であり、国内新鮮臨床分離株は国内第Ⅲ相臨床試験（062 試験）において臨床分離された株である。

–：10 株未満の場合は、MIC₉₀ 値を算出せず。

* MEC：顕微鏡により菌の形態変化が起こる最小濃度（CTD 2.6.2.2.1.2.1.1 参照）、MIC-2：目視により 50%以上の増殖阻害がみられる最小濃度、MIC-1：目視により 80%以上の増殖阻害がみられる最小濃度、MIC-0：目視により 100%の増殖阻害がみられる最小濃度

** Trailing がみられた（1～2µg/mL で 80%の増殖阻害がみられた）。

機構は、国内外における臨床分離株の薬剤感受性を比較検討する上で、異なる CLSI の評価方法が用いられていることから、評価方法の差異が試験結果に及ぼす影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

糸状菌に対し、国内外における保存臨床分離株及び海外新鮮臨床分離株（019 試験）の感受性試験は現行の M38-A2 法が提唱される以前に実施されたため、M38-P 法に基づき実施した。M38-P 法ではキャンディン系の終末点の評価方法は設定されていなかったため、国内外における保存臨床分離株は MIC-2、海外新鮮臨床分離株は MIC-1 により終末点を評価した。したがって、*Aspergillus* 属における国内外の保存株については比較可能であると考えており、CPFG に対する感受性に明らかな差は認められなかった。また、2 倍希釈系列での終末点の特定において、目視において 50%

及び 80%の増殖阻害を判定すること（MIC-2 及び MIC-1 値）は大きな差はないと考えられる。国内新鮮臨床分離株（062 試験）では、M38-A2 法に準拠して測定したため、MEC を終末点として評価した。CPFPG の *Aspergillus* 属に対する MIC-2 と MEC は相関関係を示すが、完全には一致せず、約 1 管（約 2 倍）の違いが認められる。1 管の違いは実験誤差の範囲内であり意味のある差とは考えられないものの、MIC-2 と MEC 値に約 1 管の違いがあることから、国内新鮮臨床分離株の結果と国内外の保存臨床分離株の結果との厳密な比較は難しいが、参考として比較することは可能と考えられる。

酵母に対する現行の CLSI M27-A3 法が提唱される以前に実施された海外における臨床分離株の感受性試験では、MIC-0 により評価しており、一方、最近実施した国内における臨床分離株の感受性試験では、MIC-2 により評価した。その結果、*Candida* 属においては、海外の臨床分離株 (MIC-0) の MIC 値は国内 (MIC-2) と比較して同じ又は 1~2 倍大きかったが、その差は実験誤差の範囲内であり、意味のある差とは考えられなかった。また、*C. albicans* (694 株) に対する CPFPG の MIC-0 値と MIC-2 値が比較され、MIC-0 値が約 2 管高濃度側にシフトしているとの報告がある²⁵。当該報告で認められた *C. albicans* における約 2 管の差を、MIC-0 により評価した海外の *C. albicans* における MIC₅₀ 及び MIC₉₀ 値に当てはめる（各 MIC 値を 4 で除す）と、MIC-2 にて評価した国内の *C. albicans* における MIC₅₀ 及び MIC₉₀ 値と同じ又は 1 管小さくなった。*C. albicans* 以外の *Candida* 属においても、MIC-2 (50%阻害) では、MIC-0 (100%阻害) よりも、MIC 値は低くなると予想される。海外の他の *Candida* 属の菌種における MIC₅₀ 及び MIC₉₀ 値が国内臨床分離株と比較して、同じか 1~2 管高値を示したことについては、同様の評価方法による違いによるものと考えられる。

CPFPG の *C. albicans* に対する MIC 値における、終末点の評価方法の違いによる補正

菌種	試験方法	臨床分離株の由来	MIC ₉₀ 値、µg/mL (株数)
<i>C. albicans</i>	M27-A (MIC-0)	海外保存	<u>0.125</u> (40)
	M27-A (MIC-0)	海外新鮮	<u>0.25</u> (771)
	M27-A2 (MIC-2)	国内保存	0.5 (20)
	M27-A3 (MIC-2)	国内新鮮	0.5 (19)

下線部は元の MIC 値を 4 で除した値を示す。

以上より、*Aspergillus* 属及び *Candida* 属のいずれの菌種においても国内及び海外で CPFPG に対する感受性に明らかな差は認められないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

CLSI の評価方法の差異が試験結果に及ぼす影響について、*Aspergillus* 属及び *Candida* 属のいずれについても、直接的な比較は困難であるものの、評価方法の違いによる影響は概ね 2 管以下と考えられること、また評価方法の違いによる影響を考慮した場合でも国内外における CPFPG の MIC 値又は MEC 値に大きな違いはないことから、国内外の CPFPG に対する感受性に大きな違いはないとする申請者の説明は了承可能と考える。

以上より、国内外の CPFPG に対する感受性に大きな違いはなく、提出された資料からは、

²⁵ J Clin Microbiol. 2004; 42: 3117-3119

Aspergillus 属及び *Candida* 属に対する CPFPG の抗真菌活性は期待できると考える。

(2) CPFPG に対する耐性の情報について

機構は、CPFPG に対する耐性に関する最新の情報（海外における耐性菌の発現状況、耐性化の機序及び他剤に対する交叉耐性が生じる可能性に関する検討等）について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

公表文献において、海外における主要な *Aspergillus* 属及び *Candida* 属の CPFPG に対する感受性の推移を確認したところ、いずれの菌種においても、耐性菌の出現を示唆する MEC₉₀/MIC₉₀ 値が大きく上昇する傾向は認められなかった²⁶。また、2001～2006 年に臨床分離された *Candida* 属に対する大規模感受性調査において、CPFPG を含むキャンディン系抗真菌薬に対する耐性菌の出現はみられなかったとの報告がある²⁷。一方、2001～2009 年に臨床分離された *Candida* 属に対する大規模感受性調査において収集されたデータを再解析した結果、疫学データに基づくカットオフ値（Epidemiological cutoff value、以下 ECV 値；*C. albicans*、*C. glabrata* 及び *C. tropicalis* に対して 0.12µg/mL、*C. krusei* に対して 0.25µg/mL 及び *C. parapsilosis* に対して 1µg/mL）を用いて、ECV 値よりも高い MIC 値を示す²⁸臨床分離株の分離頻度の増加が報告されている²⁹。

CPFPG を含むキャンディン系抗真菌薬の耐性機序について検討された公表文献では、キャンディン系抗真菌薬の主要な耐性機序として、標的分子と考えられている β-(1,3)-D-グルカン合成酵素の構成要素である Fks1 又は Fks2 分子の突然変異の関与が報告されている。*Candida* 属において、Fks1 又は Fks2 の変異により、CPFPG の酵素阻害作用の低下と MIC 値の上昇に関連が認められている³⁰。一方、*Aspergillus* 属においては、Fks1 の変異と MEC 値の上昇との関連性は明らかになっていない。さらに、キャンディン系抗真菌薬の標的分子以外の耐性機序としては、アゾール系抗真菌薬の耐性に関与する薬剤排出ポンプ（CDR1 及び CDR2）の過剰発現がキャンディン系抗真菌薬の耐性に関与するという報告がある³¹が、その一方で、これら薬剤排出ポンプの過剰発現を有する臨床分離株及び FCZ に耐性を示す臨床分離株は、CPFPG に対して感受性を示すとの報告もある³²。

CPFPG は、他のキャンディン系抗真菌薬である MCFG 及びアニデュラファンギン（本邦では未発売）との間で交叉耐性がみられる。その他の系統の抗真菌薬に対しては、作用点及び作用機序が異なるため、交叉耐性は生じないものと考えられ、アゾール系抗真菌薬以外で交叉耐性を有するとの文献報告はなかった。なお、上述のとおり、CPFPG はアゾール系抗真菌薬に耐性を誘導す

²⁶ J Clin Microbiol. 2008;46:150-156, J Clin Microbiol. 2003;41:3623-3626, J Clin Microbiol. 2009;47:3323-3325, Diagn Microbiol Infect Dis. 2010;67:56-60, Diagn Microbiol Infect Dis. 2003;45:131-135, J Clin Microbiol. 2009;47:1942-1946, J Clin Microbiol. 2010;48:2984-2987, Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;69:45-50, Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:3149-3154, J Clin Microbiol. 2006;44:760-763, Can J Infect Dis Med Microbiol. 2008;19:55-62, J Clin Microbiol. 2010;48:52-56, J Clin Microbiol. 2006;44:3533-3538, J Clin Microbiol. 2008;46:2902-2905, Mycoses. 2010;53:434-437, J Clin Microbiol. 2011;49:1765-1771, J Clin Microbiol. 2004;42:3142-3146, J Clin Microbiol. 2009;47:3170-3177

²⁷ J Clin Microbiol. 2008;46:150-156

²⁸ 申請者は、非野生型であると考察している。

²⁹ J Clin Microbiol. 2011;49:624-629

³⁰ Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:3264-3273, Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:1876-1878, Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:2305-2312, Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:4181-4183, Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:112-122, Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:3690-3699, Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:2655-2659, Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:5042-5047

³¹ Mol Microbiol. 2003;48:225-235

³² J Clin Microbiol. 2003;41:5729-5731, J Clin Microbiol. 2006;44:324-326, J Antimicrob Chemother. 2006;58:458-461

る薬剤排出ポンプの基質とはならないとの報告があること³³、また、アゾール系抗真菌薬に耐性の *Candida* 属は CPFPG に対して感受性を示していたことから、薬剤排出ポンプを介した交叉耐性はないものと考えられる。

機構は、以下のとおり考える。

現時点において、海外文献報告からは、CPFPG に対する著しい耐性菌の出現は認められていないものの、*Candida* 属に対しては、大規模感受性調査（2001～2009 分離年）の結果から CPFPG に対する感受性が低下している傾向が見受けられること、CPFPG は他のキャンディン系真菌薬と交叉耐性を示すこと、及び、アゾール系抗真菌薬の耐性に関与する薬剤排出ポンプ（CDR1 及び CDR2）の過剰発現がキャンディン系抗真菌薬の耐性に関与するという報告もあることから、製造販売後には、CPFPG の耐性化に関する情報を引き続き収集し、適宜、医療現場に情報提供する必要があると考える。

(3) ヒスタミン遊離作用に関する検討について

機構は、ラット及びアカゲザルにおいて、塩基性ポリペプチドである CPFPG の急速静脈内投与により内在性ヒスタミンの遊離による症状がみられたこと [3. (i) 提出された資料の概略 (2) 2) ヒスタミン遊離作用の項、参照] について、同様の症状が認められたラットにおける反復投与毒性試験の結果 [3. (iii) 提出された資料の概略 (2) 反復投与毒性試験の項、参照] も含め、ヒトにおける安全性について慎重に検討する必要があると考える。

なお、ヒスタミン遊離による症状のヒトへの外挿性については、点滴速度との関連性も含め、「3. (iii) 審査の概略 (1) ヒスタミン遊離による症状の発現リスクについて」の項で、また、臨床試験における有害事象との関連については「4. (iii) 審査の概略 (2) 3) ④アレルギー反応について」の項で議論したいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、マウス、ラット、ウサギ、サル及びチンパンジーに対し、³H 標識又は非標識の CPFPG を投与した際の薬物動態が検討された。³H 標識及び非標識の CPFPG を用いた試験における血漿中 CPFPG 濃度には主としてラジオイムノアッセイ (RIA)³⁴ が用いられた。また、代謝物の構造解析には質量分析装置や NMR が、組織、尿、胆汁及び糞中の総放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター (LSC) が用いられた。なお、初期の試験では、蛍光検出-HPLC³⁵ を用いて血漿中及び肝ホモジネート中の CPFPG 濃度が測定された。

(1) 吸収 (4.2.2.2.1～4.2.2.2.4)

雌性マウス、雌雄ラット、雄性サル、雄性チンパンジーに CPFPG (マウス：1mg/kg、ラット：0.5、1、2、5mg/kg、サル：0.5、2、5mg/kg、チンパンジー：0.5mg/kg) を単回静脈内投与した際の薬物

³³ J Clin Microbiol. 2002;40:2228-2230

³⁴ 定量下限 10ng/mL

³⁵ 励起波長 224 nm、蛍光波長 302 nm、定量下限濃度 0.1µg/mL

動態を検討した結果、いずれの動物種においても、投与後の血漿中 CPFG 濃度は緩徐に低下し、血漿クリアランス (CL_p) は $0.24\sim 0.51\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ の範囲であり、消失は多相性を示した。

ラットにおいては、検討された用量範囲で、AUC がほぼ用量に比例して増加した。高用量 (2 及び $5\text{mg}/\text{kg}$) 静脈内投与時の消失半減期 ($t_{1/2}$) は終末相では 77~89 時間であった。一方、最低用量 ($0.5\text{mg}/\text{kg}$) における見かけの $t_{1/2}$ は 36 時間であったが、これは、最低用量では定量下限濃度未満となるポイントがあり、他の用量と同様のポイントで消失相を評価できなかつたためであると申請者は考察している。終末相の血漿中 CPFG 濃度は *C. albicans* に対する 90%最小殺真菌濃度 ($MFC_{90} : 0.5\mu\text{g}/\text{mL}$) を大きく下回っていたため、実効 $t_{1/2}$ ³⁶を算出すると、0.5、2 及び $5\text{mg}/\text{kg}$ 投与時に各々 6.1、6.3 及び 8.5 時間であった。

サルにおいては、検討された用量範囲で CL_p に用量依存性は認められなかつた。終末相 $t_{1/2}$ 及び実効 $t_{1/2}$ のいずれも、検討されたすべての用量で個体間のばらつきが大きかつたが、 $t_{1/2}$ は用量増加に伴って長くなると考えられた。

雄性ラット及び雄性サルに CPFG (ラット : $2\text{mg}/\text{kg}$ 、サル : $5\text{mg}/\text{kg}$) を QD 反復静脈内投与 (ラット : 10~21 日間、サル : 14 日間) したとき、ラットでは、10 日目の投与後 0 から 24 時間までの AUC ($AUC_{0-24\text{hr}}$) の平均値 \pm 標準偏差は $67.7\pm 6.6\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、単回投与後の投与後 0 から ∞ 時間までの AUC ($AUC_{0-\infty} : 80.2\pm 7.5\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) と類似しており、長期投与しても血漿中への蓄積はごくわずかであった。一方、サルでは長期投与したときに血漿中への蓄積が認められ、2 日目のトラフ濃度に対する 10 日目のトラフ濃度の比は約 2.9 であり、14 日目の 2 日目に対する比も 10 日目と同程度であったことから、10 日以内に定常状態に達することが示唆された。

雄性ラットに CPFG $50\text{mg}/\text{kg}$ を単回経口投与した際の生物学的利用率は 0.2%未満であった。また、ラット *in situ* 腸管ループ法を用いた吸収試験において、空腸管腔内に CPFG を直接注入したときの吸収性は非常に低く (投与量の約 1%程度)、その原因について、申請者は、CPFG の分子量が大きく、脂溶性が低いと考察している。

(2) 分布 (4.2.2.2.1、4.2.2.3.1~4.2.2.3.5、4.2.2.6.1、4.2.3.2.7、4.2.3.5.2.6、4.2.3.5.3.2)

1) *in vitro* 蛋白結合

各種血漿を用いた *in vitro* 試験の結果から、ラット、サル及びヒトの非結合型分率は各々 4.1%、1.3%、3.5%といずれの種においても血漿蛋白結合率は高く、CPFG $0.1\sim 100\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲において、血漿蛋白結合率に濃度依存性はみられなかつた。さらに、CPFG の主代謝物である L-000747969 のサル及びヒトにおける血漿蛋白結合率は、未変化体と同様に高く、非結合型分率は各々約 1%及び約 2%であった。また、腎機能障害の重症度が異なる患者 36 例から採取した血漿を用いて CPFG の血漿蛋白結合率を測定した結果、CPFG $10\mu\text{g}/\text{mL}$ での非結合型分率は腎障害患者群及び対照群で各々 3.50%及び 3.27%と類似していた。なお、ヒト血漿においてワルファリンの蛋白結合率に対する CPFG の影響を CPFG $10\mu\text{M}$ 存在下で検討した結果、CPFG 存在下及び非存在下における血漿中ワルファリンの蛋白非結合率は各々 1.00%及び 1.08%であり、CPFG の有無にかかわらずワルファリンの血漿蛋白非結合率に顕著な変動はみられなかつた。

³⁶ 薬理学的に意味のある $t_{1/2}$ として MFC_{90} を超える血漿中濃度ポイントに基づき算出した値

2) *in vitro* 血球移行

ラット、サル及びヒトにおける CPFG の血液/血漿濃度比を *in vitro* で測定した結果、これらの動物種における平衡状態での血液/血漿濃度比は検討された濃度範囲 (0.1~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) で約 0.72 であり、赤血球への CPFG の移行性は低いことが示された。

3) 組織分布

雄性ラットに [^3H] CPFG 2mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 0.5 時間後の時点で放射能は組織に広く分布し、腎臓、肺、肝臓及び脾臓に高い放射能濃度 (各々 9.15、5.12、5.03 及び 4.37 $\mu\text{g}/\text{mL}$) が検出された。消化管内容物に低濃度ではあるが、投与後 24 時間までのいずれの測定時点においても一定レベル (投与量の 4.26~6.57%) の放射能が検出されたことから、未変化体及び代謝物の消失過程に胆汁排泄が関与していることが示唆された。脳内に検出された放射能 (0.022~0.164 $\mu\text{g}/\text{mL}$) はわずかであったことから、CPFG は血液-脳関門をほとんど透過しないことが示された。肝臓を除く大部分の組織において、放射能濃度は投与後 2 時間以内に最高値に達し、その後、時間経過とともに低下した。一方、肝臓中の放射能濃度は経時的に上昇し、投与 24 時間後で投与量の 35.2% の放射能が検出された。その後、肝臓に移行した放射能は極めて緩徐に低下し、投与 12 日目の肝臓内放射能は投与量の約 3% であった。

雌雄ラット及び雌雄サルに CPFG (ラット : 0.5、2 及び 5mg/kg、サル : 2、5 及び 8mg/kg) を QD 5 週間反復静脈内投与した際の最終投与約 24 時間後の肝臓中 CPFG 濃度は、ほぼ用量に比例して上昇した。雌雄サルに CPFG 0.5、2 及び 5mg/kg を QD 14 週間反復静脈内投与した場合も肝臓中 CPFG 濃度はほぼ用量に比例して上昇した。ラット及びサルの肝臓中 CPFG 濃度に性差は認められなかった。

4) 肝取り込み

CPFG の肝取り込み及び消失が緩徐であった原因について検討するため、ラット肝灌流標本を用いた [^3H] CPFG の *in situ* 肝取り込み試験が実施された。0.5% アルブミン溶液として [^3H] CPFG 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を肝臓に再灌流させたとき、灌流液中の放射能濃度は、初期の 5 分間の急速な低下に続いて、非常に緩徐な 2 相性の低下を示し、60 分間の灌流終了時点で肝臓に残存していた放射能量は投与量の約 20% であった。

また、追加試験において、灌流ラット肝臓中に残存する放射能量は灌流液中の非結合型画分に大きく左右され、灌流液中の非結合型分率が高いほど、肝臓に残存する CPFG 量が増えることが確認された。さらに、CPFG を含まない 4% アルブミン溶液で肝臓を再灌流すると、初期相で急速に肝臓に取り込まれた放射能の大部分 (約 81%) が除去された。雄性ラットに CPFG 2mg/kg を単回静脈内投与して得られたラット肝標本においても投与 30 分後で肝臓に取り込まれた放射能の大部分 (66%) が、その後の 4% アルブミン溶液による灌流で除去された。しかしながら、投与 24 時間後の時点で肝臓から除去された放射能は少量 (約 19%) であった。

以上より、CPFG の肝取り込みは、初期の細胞表面への速やかな結合とこれに続く緩徐な細胞内への輸送 (機序不明) が関与する 2 段階過程を経るものと申請者は考察している。

5) 肝トランスポーターの基質認識性及び阻害作用

CPFPG の肝取り込みにおけるトランスポーターの役割について、異種の発現系肝トランスポーターを用いた検討がなされた。有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP)、有機アニオントランスポーター (OAT)、有機カチオントランスポーター (OCT)、Na⁺-依存的胆汁酸トランスポーター (NTCP) など様々なトランスポーターを発現させた組換えワクシニアウイルス系ではいずれのトランスポーターでも CPFPG の取り込みは認められなかった。一方、OATP1B1 を過剰に発現している Tet-on-HeLa 細胞では、わずかに取り込みが観察され、OATP1B3 を過剰に発現している細胞では観察されなかった。以上の結果から、CPFPG は OATP1B1 の低親和性基質であるため、その肝取り込みが緩やかであったと考察されている。

また、OATP1B1、NTCP、OCT1 及び OAT1 に対する CPFPG の阻害作用について、CPFPG 10 及び 100 μ M の濃度での検討がなされた結果、臨床濃度である 10 μ M ではトランスポーターの阻害作用はみられなかったものの、臨床濃度を上回る 100 μ M では検討されたトランスポーターに対するわずかな阻害作用が示唆された。

6) P 糖タンパク (P-gp) の基質認識性及び阻害作用

CPFPG が P-gp の基質であるかを検討するために、P-gp 欠損 CF-1 マウス [mdr 1a (-/-)] 及び P-gp 過剰発現細胞株を用いた *in vivo* 試験及び *in vitro* 試験が実施された。その結果、mdr 1a (-/-) 及び (+/+) CF-1 マウスに [³H] CPFPG 5mg/kg を単回静脈内投与したときの脳放射能濃度は mdr 1a (-/-) マウスと mdr 1a (+/+) マウスで類似していたことから、CPFPG は P-gp の基質ではないことが示唆された。また、マウス mdr 1a を形質移入したブタ腎上皮細胞株 L-mdr 1a、ヒト MDR-1 を形質移入したブタ腎上皮細胞株 L-MDR1、ヒト大腸癌細胞株 Caco-2 及びヒト表皮癌細胞株 KB-V1 において、CPFPG の P-gp を介する輸送は認められなかった。さらに、ヒト P-gp を過剰発現する細胞 (KB-V1) 内での [³H] CPFPG の蓄積に関して、対照となる親細胞株 (KB-3-1) との間に大きな差は認められず、また、強力かつ特異的な P-gp 阻害剤であるシクロスポリンにより KB-V1 細胞内での [³H] CPFPG の蓄積が抑制されることもなかった。以上の結果から、マウス及びヒトのいずれにおいても、CPFPG が P-gp を介する輸送系の基質ではないことが示唆された。

また、CPFPG の P-gp 阻害作用について、KB-V1 及び KB-3-1 細胞における [³H]ビンブラスチンを P-gp 輸送のマーカーストとして用いた検討がなされた。その結果、ビンブラスチン 10nM の KB-V1 細胞内蓄積に対する CPFPG の影響はほとんど認められず、IC₅₀ は 100 μ M 超であると推定され、CPFPG は P-gp 輸送系の強力な阻害剤ではないと考えられた。

7) 胎児への移行性

妊娠ラット及びウサギに CPFPG 5mg/kg を妊娠 6 及び 7 日目から 20 日目まで反復静脈内投与したときの胎児への移行性について、妊娠 20 日目の最終投与 4 及び 24 時間後の胎児血漿中 CPFPG 濃度 (平均値) は、ラットでは各々 0.62 及び 0.32 μ g/mL と母動物の血漿中濃度の各々約 3% 及び 18% であり、ウサギでは 0.71 及び 0.43 μ g/mL と母動物の血漿中濃度の各々 5% 及び 29% であった。

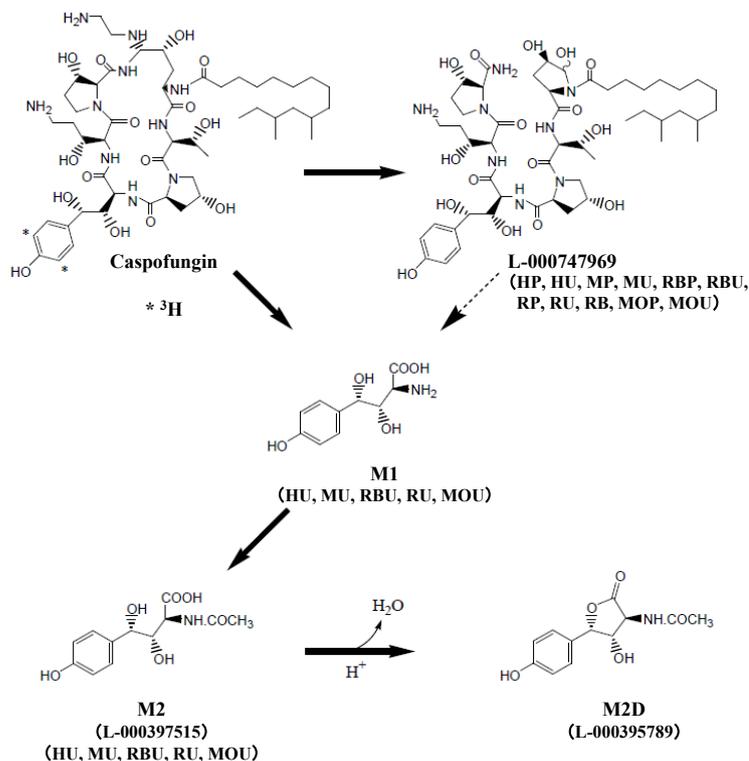
8) 乳汁移行

妊娠ラットに妊娠 6 日目から授乳 14 日目まで CPFPG 5mg/kg を反復静脈内投与したときの乳汁移行について、授乳 14 日目の投与 4 時間後における母動物の血漿及び乳汁中 CPFPG 濃度（平均値）は、各々 19.53 及び 2.59 $\mu\text{g/mL}$ であり、乳汁中濃度は血漿中濃度の約 13%であった。

(3) 代謝 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.1~4.2.2.4.12)

1) 推定代謝経路

CPFPG の推定代謝経路は下図のとおりである。



ヒト、サル、ウサギ、ラット及びマウスにおける CPFPG の推定代謝経路

HP=ヒト血漿、HU=ヒト尿、MP=サル血漿、MU=サル尿、RBP=ウサギ血漿、RBU=ウサギ尿、RP=ラット血漿、RU=ラット尿、RB=ラット胆汁、MOP=マウス血漿、MOU=マウス尿

ヒトで検出された CPFPG の主代謝物は、いずれもマウス、ラット、ウサギ及びサルで認められた。投与約 8 時間後（ウサギ）又は約 24 時間後（マウス、ラット、サル及びヒト）に採取された血漿抽出物のラジオクロマトグラムより、血漿中の主成分は CPFPG であり、L-000747969 はわずかであることが確認された。投与 3 日目以降に採取された血漿中では、いずれの動物種においても、未変化体の割合が相対的に低下し、L-000747969 の割合が上昇した。また、ラット、サル及びヒトから採取した尿試料のラジオクロマトグラムより、尿中の主成分は加水分解代謝物である M1 及び M2 の 2 種類の代謝物であった。化学的に安定な M2 誘導体の NMR 解析により、M2 が N-アセチル-4 (S) -ヒドロキシ-4- (4-ヒドロキシフェニル) L-トレオニンであると同定されたことから、CPFPG の主代謝経路にペプチド加水分解及び N-アセチル化が関与していることが示された。ヒト尿中に検出された微量代謝物 M4 は動物の尿でも検出され、また、ラット、ウサギ及びサルの尿中には、未同定の 2 種類の微量放射活性成分 (M3 及び M5) が検出された³⁷。さらに、

³⁷ ウサギは M5 のみ

未同定の代謝物である M6 はマウス及びウサギの尿中には検出されたが、その他の種では検出されなかった。

2) *in vitro* 代謝

CPFG の代謝に関与する酵素系を特定するため、ラット肝臓及び腎臓ホモジネート(ミクロソーム及び S9)、ラット肝臓及び腎臓切片、全血、ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞、組換えチトクローム P450 (CYP) 分子種を用いた *in vitro* 試験が実施された。その結果、試験に用いられた全ての生体試料において、CPFG の代謝変換及び極性代謝物 (M1 及び M2) の生成は認められなかったが、L-000747969 はわずかに検出された。L-000747969 は対照試料においても検出されたことから、申請者は、*in vitro* 代謝系で検出された少量の L-000747969 は非酵素的に生成されている可能性を示唆している。また、*in vivo* で同定された代謝物はいずれも環状ペプチドの加水分解物であったことから、アミダーゼ、ペプチダーゼ、アミノペプチダーゼ I、ロイシンアミノペプチダーゼ、カルボキシペプチダーゼ (B 及び Y)、トリプシン、フィシン、プロテアーゼ (V, XXVII, XXIV)、プロリダーゼ、エンドペプチダーゼなどの加水分解酵素を用いた追加 *in vitro* 代謝試験が実施されたが、これらの代謝酵素系による CPFG の代謝は認められず、M1 及び M2 のいずれも検出されなかった。以上の結果から、CPFG は主要 CYP 分子種及び検討された加水分解酵素の基質とはならないものと考察されている。

3) CYP 阻害作用

CYP 分子種活性に対する CPFG (10~1000 μ M) の影響について、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験が実施された。その結果、CPFG の主要ヒト CYP 分子種阻害作用はごくわずかであり、検討された CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する IC₅₀ 値はいずれも 67 μ M 以上であった³⁸。また、主代謝物である L-000747969 の IC₅₀ 値は、検討された全ての CYP 分子種に対して 200 μ M 以上であった。

ラット肝ミクロソームにおいても、検討された CYP 分子種 (CYP1A2、2A1、2C11、2D1 及び 3A2) に対する阻害作用は、検討された濃度範囲 (10~1000 μ M) でわずかであり、IC₅₀ は 56 μ M 以上であった。

4) 酵素誘導

雌雄マウスに CPFG 5mg/kg QD 4 日間反復静脈内投与後の肝ミクロソームの CYP を介した 7-エトキシ-4-トリフルオロメチルクマリン O-脱エチル化 (EFCOD) 活性及びペルオキシソームの脂肪アシル CoA 酸化 (FACO) 活性が測定された。その結果、EFCOD 活性及び FACO 活性又は肝重量に変化は認められなかった。ペルオキシソームの誘導については、ラット肝細胞を用いた *in vitro* 試験でも検討され、CPFG 50 μ M 以下³⁹の濃度において、ペルオキシソームの FACO 活性の誘導作用はみられなかった。

³⁸ 001 試験より、70mg 単回静脈内投与 (60 分間点滴) したときのヒト C_{max} は 11 μ M であり、臨床的に意味のある濃度とされた。

³⁹ 50 μ M 以上は毒性発現濃度

5) 血漿蛋白への不可逆的結合

ヒト及びサルから採取された終末相（5～20日目）の血漿試料に対して、強酸及び種々の有機溶媒を用いた蛋白沈殿物の抽出を行った結果、放射能の約半分は血漿蛋白から除去されなかったことから、申請者は、CPFPG由来の一部の放射能が血漿蛋白に不可逆的に結合している可能性があると考えしている。ヒトにおける不可逆的結合レベルは、投与5又は6日目の血漿で約7pmol/mg、投与19又は20日目までに3pmol/mg蛋白に低下し、ラットに2mg/kg、マウス、ウサギ及びサルに5mg/kgの ^3H CPFPGを単回静脈内投与した時の血漿蛋白との初期の不可逆的結合は10.0～32.7pmol/mg蛋白、終末相では0.2～9.3pmol/mg蛋白、ラット肝蛋白に対する不可逆的結合も同様に低レベル（< 13.3pmol/mg蛋白）であった。投与後の同時点で採取された試料で比較すると、ヒトよりもサルにおいて不可逆的血漿蛋白結合が3～5倍高いこと、及びサルでは重大な毒性が認められないことから、CPFPGの不可逆的血漿蛋白結合の毒性学的な意義は低いものと考察されている。

血漿蛋白に対するCPFPGの不可逆的結合のメカニズムを検討するため、追加*in vitro*試験が実施された。サル及びヒト血漿並びにヒト血清アルブミンと ^3H CPFPGのインキュベーションにより、血漿蛋白への不可逆的結合が認められ、結合の程度は時間及びpHに依存し、pH値が高く、インキュベーション時間が長いほど、不可逆的結合レベルは高かった。CPFPGは塩基性条件下で不安定であり、部分的にL-000747969に分解されることから、高pH（pH 9.0）下における不可逆的結合レベルの上昇は、CPFPGがL-000747969に化学分解される際に活性中間体が生成することによるものと考察されている。また、申請者は、CPFPGの分解過程で2種類の反応性中間体が生成する可能性があり、中間体1の α 、 β -不飽和系への求核付加又は中間体2のアルデヒド基（-CHO）と蛋白のリジン-NH₂基の間での可逆的イミン（シッフ塩基）結合生成のいずれかを介して、これらの中間体が蛋白付加体を形成するものと考察している。

また、ヒト血漿と ^3H CPFPGの*in vitro*インキュベーション液に、求核性捕捉剤グルタチオン（GSH）又はメトキシルアミンを添加することにより、①蛋白沈殿物に結合した放射エネルギーが低下したこと、②水性緩衝液中での ^3H CPFPGとH₂ [^{18}O]、GSH及びメトキシルアミンとの反応により、各々 ^{18}O L-000747969、GSH及びメトキシルアミン付加物が生成することが反応産物のLC-MS/MS及びNMRスペクトルにより確認されたことから、CPFPGからL-000747969への非酵素的分解には、2種類の反応性中間体の生成が関与し、この中間体がイミン又は求核性付加メカニズムを介して血漿蛋白に不可逆的に結合すると考察されている。

(4) 排泄 (4.2.2.2.1、4.2.2.4.3、4.2.2.4.5、4.2.2.4.6、4.2.2.5.1)

雄性ラットに ^3H CPFPG 2mg/kgを単回静脈内投与後12日目までに尿及び糞中に排泄された放射能は、投与量の約42%が尿中に、約29%が糞中に排泄された。単回投与8時間後までに尿中に排泄された放射能の大部分は未変化体であったが、その後排泄された放射能の大部分は極性代謝物であった。胆管にカニューレを挿入したラットでは、投与24時間以内に投与量の約3%が胆汁中に主に未変化体として排泄された。

雄性サルに ^3H CPFPG 5mg/kgを単回静脈内投与後28日目までに尿及び糞中に排泄された放射能

は、各々投与量の 45.4%及び 36.2%とほぼ等量が排泄された。未変化体は投与後 8 時間までの尿試料のみに検出され（投与量の 1%未満）、その後排泄された放射能の大部分は極性代謝物（M1、M2 及び M4）であった。

雌性ウサギに³H] CPFG 5mg/kg を単回静脈内投与後 28 日間目までに尿及び糞中に排泄された放射能は、投与量の 36%が尿中に、51%が糞中にほぼ等量が排泄された。投与後 24 時間後では未同定の代謝物 M5（ラット及びサルでは微量であるが生成した）と M6（ラット、サル、ヒトで生成されないが、マウスでは生成した）が見られ、それぞれ尿中放射能の 15%及び 11%を占めていた。

(5) その他

1) 薬物動態学的薬物相互作用（4.2.2.6.1～4.2.2.6.4）

① インジナビル及びケトコナゾールとの相互作用

雄性ラットに CPFG 2mg/kg 単回静脈内投与とインジナビル（CYP3A1/2 により広範に代謝される薬剤）20mg/kg 単回経口投与又はケトコナゾール（強力な CYP 阻害剤）25mg/kg 単回経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果、CPFG 単回投与時、又はインジナビル及びケトコナゾールと併用時の CPFG の AUC（平均値）は 137、128 及び 151 μ M \cdot hr であり、CPFG の AUC にこれらの薬剤との併用による影響はみられなかった。同様に、インジナビル及びケトコナゾールの薬物動態も CPFG との併用による影響はみられなかった。

② AmB との相互作用

雄性ラットに CPFG 2mg/kg 又は AmB 0.5mg/kg を QD 14 日間単独投与、又はこれら 2 剤を 14 日間反復併用投与した際の薬物動態が検討された。その結果、投与 14 日目（最終投与後）の CPFG 及び AmB の AUC_{0-24hr}（平均値）は、単独投与及び併用投与時で各々 63.9 及び 55.4 μ g \cdot hr/mL、2.55 及び 2.27 μ g \cdot hr/mL であり、併用投与による CPFG 及び AmB の薬物動態への影響はみられなかった。

③ シクロスポリンとの相互作用

雄性ラットに CPFG（2mg/kg/日静脈内）単独投与又はシクロスポリン（10mg/kg/日経口）と併用投与により 14 日間反復投与した際の薬物動態が検討された。その結果、シクロスポリン併用投与群における投与 14 日目の CPFG の血漿中トラフ濃度及び AUC_{0-24hr}（平均値）は、CPFG 単独投与群と比較して、各々 27%及び 16%上昇した。また、シクロスポリン併用投与群では血漿中 CPFG 濃度の上昇に伴い、肝臓中 CPFG 濃度は約 11%低下した。

また、³H] CPFG の胆汁排泄に対するシクロスポリンの影響について評価するため、胆管にカニューレを挿入した雄性ラットに CPFG（2mg/kg 静脈内）単独投与又はシクロスポリン（50mg/kg 経口）と併用投与した際の³H] CPFG の薬物動態が検討された。その結果、肝臓中放射能濃度はシクロスポリン併用により低下し、放射能の胆汁排泄もわずかに減少したが、尿中放射能濃度に対するシクロスポリン併用の影響はほとんど認められなかった。したがって、シクロスポリン併用時に認められた CPFG の薬物動態に対する影響は、シクロスポリンによる CPFG の肝取り込みの低下によるものであると申請者は考察している。

さらに、肝臓組織への^{[3]H} CPFG の結合に対するシクロスポリンの影響について、*in vitro* での検討がなされた結果、肝臓組織 20%を含むホモジネート中の^{[3]H} CPFG (20 μ g/mL) の非結合型分率は 1.5%であり、シクロスポリン (50 μ g/mL) を添加しても非結合型分率への影響はみられなかった。したがって、CPFG の肝取り込み低下は、シクロスポリンが肝臓蛋白への CPFG 結合を置換することで生じたわけではないと申請者は考察している。

2) 腎機能障害動物での薬物動態 (4.2.2.7.1)

雄性ラットに硝酸ウラニルを 2 及び 5mg/kg で静脈内投与することにより中等度及び高度急性腎不全を誘発した後、^{[3]H} CPFG 2mg/kg を静脈内投与した際の薬物動態が検討された。その結果、CPFG の AUC (平均値 \pm 標準偏差) は、腎機能正常ラット、中等度腎機能不全ラット及び高度腎機能不全ラットで各々 69.8 \pm 9.5、76.2 \pm 3.9 及び 61.5 \pm 5.2 μ g \cdot hr/mL であったことから、急性腎不全ラットにおける CPFG の薬物動態に影響はないことが示された。

<審査の概略>

(1) 血漿蛋白結合を介した薬物相互作用が生じる可能性について

機構は、CPFG の血漿蛋白結合率が 90%以上と高いことから、CPFG と他剤との併用において蛋白結合を介した薬物相互作用を生じる可能性について、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

外国人健康成人を対象とした単回投与試験 (001 試験) において、CPFG 70mg 投与時の定常状態分布容積は 9.67L (=約 0.13L/kg、平均体重 75kg) であり、分布容積の小さい薬物であることが確認された⁴⁰。さらに、日本人健康成人に対する CPFG 20~210mg 単回静脈内投与 (057 試験) において、CPFG の血漿中薬物動態は用量比例性を示した。また、CPFG の忍容性は、臨床推奨用量である 50mg (食道カンジダ症以外の適応症では、初日のみ負荷用量として 70mg) QD 投与に加えて、150mg QD 投与まで良好であり、CPFG の投与期間は忍容性に影響を及ぼさなかったことから、CPFG の治療域は狭くないと考えられる。また、ヒトにおける CPFG の血漿クリアランスは約 0.15mL/min/kg と低く、わずかではあるが腎排泄が認められているため、肝クリアランスは約 0.15mL/min/kg よりもさらに低くなると考えられる。CPFG の血漿クリアランスをすべて肝クリアランスによるものと仮定し肝抽出率を見積もると、CPFG の肝抽出率は約 0.014 と算出された⁴¹。主に肝で消失する薬剤において非結合型濃度が上昇するケースとして、肝抽出率 0.7 以上の薬剤が静脈内投与される場合に限られると報告されているが⁴²、CPFG の肝抽出率はこれに比べて非常に低いと考えられる。

また、ワルファリンは蛋白結合を介した相互作用により、血中非結合濃度の上昇が起こることが知られていることから、*in vitro* において、^{[3]H}ワルファリンの蛋白結合率に対する CPFG の影響について検討した。その結果、CPFG 存在下 (10 μ M) 及び非存在下における血漿中ワルファリンの非結合率は各々 1.00%及び 1.08%であった [3. (ii) 提出された資料の概略 (2) 分布 1) *in vitro* 蛋白結合の項、参照]。CPFG の臨床推奨用量における最高血漿中濃度は約 9~11 μ M であり、こ

⁴⁰ ヒト細胞外液量は 0.25L/kg であり、細胞外液量に相当する分布容積の場合、分布容積が小さいと言われる

⁴¹ 肝抽出率=肝クリアランス/肝血漿流量 (肝血漿流量の約 50%と仮定した) = (約 0.15mL/min/kg) / (10.35mL/min/kg)

⁴² 医薬品の臨床薬物動態試験—臨床薬物動態試験・薬物相互作用検討方法；通知解説— じほう.2003:92-93

の用量で CPFPG を併用してもワルファリンの非結合率に臨床的に有意な変動は起こらないと考えられる。また、これまでに実施した各種臨床薬物相互作用試験において、蛋白結合を介した臨床上有意な CPFPG の血漿中曝露の増大を示唆する結果は得られていない。

以上より、CPFPG は临床上重要な変化を起こす薬物の要件を満たしておらず、また、これまでの試験成績からも蛋白結合を介した臨床的に有意な相互作用を起こすことは示唆されなかった。よって、他剤との併用で蛋白結合を介した薬物相互作用を生じる可能性は低く、注意喚起する必要はないと考える。

機構は、CPFPG の血漿蛋白結合率は高いものの、得られている臨床試験成績より、CPFPG の治療域は狭くないと考えられること、また分布容積が小さく、肝代謝型薬剤であるものの肝クリアランスが小さいと考えられることから、本剤が他剤との併用において蛋白結合を介した薬物相互作用を生じる可能性は低いとする申請者の回答は受け入れ可能と判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物の毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（溶血性試験）が実施されている。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1.1 及び 4.2.3.1.4）

単回投与毒性試験については、マウス及びラットにおける静脈内及び皮下投与試験並びに分解物を含む凍結乾燥製剤を用いたラットにおける静脈内投与試験が実施された。静脈内投与試験で認められた主な所見は、振戦、活動性低下、呼吸緩徐、歩行失調、腹臥位、足及び耳の赤色化、鼻口部、耳及び足の腫脹並びに尾の変色などであった。マウス及びラットにおける静脈内投与による概略の 50%致死量（LD₅₀、マウス約 19mg/kg、ラット約 38mg/kg）での本薬の C_{max}⁴³はヒトに臨床最大用量（70mg）を QD 静脈内投与したときの C_{max}⁴⁴の約 10～15 倍とされている。なお、凍結乾燥製剤を用いたラットにおける静脈内投与試験の概略の LD₅₀ は 25～50mg/kg の間であり、原薬を用いたラットにおける静脈内投与試験の概略の LD₅₀（約 38mg/kg）と比べて大きく異なるものではなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、ラット（5 週間、14 週間及び 27 週間）及びサル（5 週間、14 週間及び 27 週間）における静脈内投与試験が実施された。本薬投与に関連する主な所見として、ラットにおいては、ヒスタミンの遊離による症状（四肢の充血及び腫脹、活動性低下、歩行失調及び横臥位等）、サルにおいては、血清トランスアミナーゼ〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）〕の増加が認められ、またいずれの動物種においても本薬の刺激性による投与部位の変化が認められた。日本人健康成人に対して本薬

⁴³ マウスの LD₅₀ での C_{max}（150µg/mL 以上）は、本薬 0.5mg/kg を静脈内投与した時の C_{max}（CTD4.2.2.2.4:G4）を基に推定し、ラットの LD₅₀ での C_{max}（約 220 µg/mL）は本薬 5mg/kg/日を 5 週間静脈内投与した時の C_{max}（CTD4.2.3.2.2）を基に推定した。

⁴⁴ 008 試験及び 002 試験の C_{max} の平均値（14.7 µg/mL）

の臨床用量（投与初日は 70mg、投与 2 日目以降は 50mg）を QD、14 日間反復静脈内投与したときの AUC⁴⁵と反復投与毒性試験の無毒性量（ラット 27 週間試験：1.8mg/kg/日、サル 27 週間試験：1.5mg/kg/日）の AUC⁴⁶の比較では、ラット及びサルいずれも約 1.0 倍、また C_{max}⁴⁷の比較では、ラットで約 1.1 倍、サルで約 1.3 倍とされている。

1) ラットにおける 5 週間反復静脈内投与試験 (4.2.3.2.2)

雌雄 SD ラットに本薬が 0（生理食塩液）、0.5、2 及び 5mg/kg/日の用量で、QD、5 週間静脈内投与された。5mg/kg 投与群において、ヒスタミンの遊離による症状と考えられる、一過性の活動性低下、歩行失調、充血（耳及び足）及び腫脹（足及び鼻）が試験初期に認められ、また活動性低下及び歩行失調が認められた個体では、腹臥位、側臥位又は仰臥位も認められたが、投与 7 日以降には認められなかった。これらの所見は投与 5～10 分後に発現し、充血は約 15～20 分間、活動性低下は約 45～60 分間、腫脹は 2 時間以上持続し、回復時には飲水行動が増加した。また、対照群、0.5 及び 2mg/kg 投与群において、投与部位である尾の変色が認められたが、自然に消失し、病理組織学的検査では投与部位の細胞浸潤、線維成分増加及び出血が認められた。一方、5mg/kg 投与群では、対照群及び他の投与群に比べて限局性の尾の変色の発現頻度及び発現期間の増加、限局性の発赤並びに尾における痂皮形成、灰色化及び皮膚の壊死が認められ、また病理組織学的検査では、投与部位における血栓、血管変性及び表皮壊死が認められ、さらに対照群及び他の投与群に比べて細胞浸潤、線維成分増加及び出血の発現頻度及び程度が明らかに高かった。これらの 5mg/kg 投与群における変化は、試験で用いた本薬の最高濃度（2mg/mL）⁴⁸での局所刺激性を示唆する所見であると判断されている。以上の結果から本試験の無毒性量は 2mg/kg/日（本薬の濃度 0.8mg/mL）と判断されている。

2) ラットにおける 14 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2.3)

雌雄 SD ラットに本薬が 0（生理食塩液）、0.5、2 及び 5mg/kg/日の用量で、QD、14 週間静脈内投与された。5mg/kg 投与群において、ヒスタミンの遊離による症状と考えられる、一過性の活動性低下、歩行失調、充血（耳及び足）及び腫脹（足及び鼻）が試験初期に認められ、また活動性低下及び歩行失調が認められた個体では、腹臥位、側臥位又は仰臥位も認められたが、足の腫脹を除き投与 5 日以降にはいずれの所見も消失し、足の腫脹も投与 10 日以降は認められなかった。これらの所見は投与 10～15 分後に発現し、充血は約 30 分間、活動性低下は 1 時間、腫脹は 2～6 時間持続した。また、投与部位（尾）の変化として、対照群及び 2mg/kg 以上の投与群において、投与 7 又は 8 週から尾静脈の位置を視認することが困難となる個体が認められ、特に 5mg/kg 投与群（本薬の濃度 1mg/mL）では発現頻度が高く、5mg/kg 投与群の 2/30 例は、試験期間中（試験 67 及び 71 日）に投与困難となり、試験から除外された。病理組織学的検査では、投与部位の変化として対照群を含む全ての投与群で皮下細胞浸潤、線維成分増加及び皮下出血、0.5mg/kg 以

⁴⁵ 061 試験及び 063 試験の併合データの幾何平均値

⁴⁶ 5 週間反復静脈内投与時（CTD4.2.3.2.2 及び 4.2.3.2.5）の投与 28 日目の AUC_{2-24h}からの推定値

⁴⁷ ヒトの C_{max} は 061 試験及び 063 試験の併合データの幾何平均値、動物の C_{max} は 5 週間反復静脈内投与時（CTD4.2.3.2.2 及び 4.2.3.2.5）の投与 28 日目の C_{2h}からの推定値

⁴⁸ 0.5、2 及び 5mg/kg 投与群における本薬の投与濃度は、各々 0.2、0.8 及び 2mg/mL であった。

上の投与群で血栓が認められたが、いずれの所見も 5mg/kg 投与群で発現頻度が高く、投与部位の総合的な傷害の程度⁴⁹は対照群と比較して 5mg/kg 投与群で強かった。以上の結果から本試験の無毒性量は 2mg/kg/日（本薬の濃度 0.4mg/mL）と判断されている。

3) ラットにおける 27 週間静脈内投与試験（凍結乾燥製剤）（4.2.3.2.4）

雌雄 SD ラットに本薬（凍結乾燥製剤）が 0（溶媒⁵⁰）、1.8、3.6 及び 7.2mg/kg/日の用量で、QD、27 週間静脈内投与された。なお、本薬投与時に生理食塩液で満たした針の使用及び投与後の生理食塩液の注入が実施されたことにより、14 週間投与試験（4.2.3.2.3）に比べて本試験は高用量投与であったにも関わらず、投与部位の変化のために以降の投与が困難となる割合が軽減され、少なくとも 7.2mg/kg（本薬の濃度 0.72mg/mL）投与群の全個体において投与 20 週までの投与が継続された。3.6mg/kg 投与群の 1/40 例及び 7.2mg/kg 投与群の 6/40 例は、本薬に関連する投与部位の刺激性変化のために投与困難となり、投与 20～24 週に屠殺され、剖検及び病理組織学的検査では、投与部位（尾）に、腫脹（浮腫及び線維形成）及び変色（出血及び血栓）が認められ、また屠殺前の血液学的及び血清生化学的検査ではストレス及び血管刺激性に関連すると考えられる変化（リンパ球数及び総白血球数減少⁵¹、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少並びに血清中アルブミン及び蛋白濃度の減少）が認められた。その他に本薬投与に関連する変化として、1.8mg/kg 以上の投与群において、鼻の腫脹が認められ、3.6mg/kg 以上の投与群では充血（耳、足及び鼻）、足の腫脹及び平伏姿勢が認められ、7.2mg/kg 投与群では歩行失調も認められた。これらの症状はいずれもヒスタミン遊離に起因すると考えられており、投与 1～2 時間以内に発現し、通常その日のうちに消失し、また投与 2 週以降には認められなかった。7.2mg/kg 投与群の雄で体重増加量が対照群に比べて 10%減少し、また血液学的検査において白血球数（反応性リンパ球と推定されている大型非染色性球数及び平均単球数）の増加が認められた。投与部位の変化として、3.6mg/kg 以上の投与群で対照群と比較して刺激性変化の発現頻度及び程度が増加し、また 7.2mg/kg 投与群では尾の投与部位の流入領域に存在する腰リンパ節における変色（うっ血及び色素沈着）及び腫脹（広範囲の過形成）の発現頻度の増加が認められたが、これらの所見は投与部位の変化に起因する変化であると考えられている。以上の結果から本試験の無毒性量は 1.8mg/kg/日と判断されている。

4) サルにおける 5 週間静脈内投与試験（4.2.3.2.5）

雌雄アカゲザル（約 2 歳）に本薬が 0（生理食塩液）、2、5 及び 8mg/kg/日の用量で、QD、5 週間静脈内投与された。5mg/kg 以上の投与群において、血清中 AST 及び ALT が用量依存的に増加し、病理組織学的検査で肝被膜下に散在性の壊死巣が認められた。さらに 8mg/kg 投与群では血清中ビリルビンの軽度な増加及び黄疸が認められたが、ビリルビンの増加については 1 個体を除き試験前と同程度又は背景データの範囲内の値であったこと、黄疸が認められた個体の総ビリ

⁴⁹ 病理組織学的所見の発現頻度及び程度から判断した。

⁵⁰ 1mL あたりスクロース 3.57mg、マンニトール 2.38mg、氷酢酸 0.18mg、塩化ナトリウム 9.00mg、水酸化ナトリウム 15.70 μ g 及び氷酢酸 5.00 μ g を含有する溶液を生理食塩液で 6.94 倍希釈して用いた。

⁵¹ ただし、7.2mg/kg 投与群の雄 1 例（20 週で屠殺）では投与 12 週に総白血球数、好中球数、大型非染色性球数、単球数及び好塩基球の増加が認められ、血管刺激性に伴う炎症の二次的な変化と考えられている。

ルビンの濃度の変化がごく軽度であり肝臓の病理組織学的変化と明確な関連性がないこと及び赤血球系パラメータに変化がないことなどから毒性学的意義はないと判断されている。投与部位の変化として、5mg/kg 以上の投与群において、伏在静脈全体の位置の視認が困難となる個体の発現頻度が増加し、全例で伏在静脈に添って進行性の硬化が認められ、また試験後半に投与部位の一過性の紫色化の発現頻度の増加及び静脈付近の皮膚の壊死が認められた。病理組織学的検査では、2mg/kg 投与群で静脈血栓及び皮下組織の線維成分増加が 1/8 例に認められ、5mg/kg 以上の投与群では同所見が全例で認められ、その他に 5mg/kg 以上の投与群では真皮の壊死及び外傷性の神経変性も認められた。さらに 8mg/kg 投与群では肺動脈の塞栓が認められたが、投与部位の静脈血栓の断片化によって二次的に生じた可能性が高いと判断されている。2mg/kg 投与群では局所の刺激性変化はごく軽度であったことから、毒性学的意義は低いと判断されている。以上の結果より無毒性量は 2mg/kg/日と判断されている。

5) サルにおける 5 週間静脈内投与試験（凍結乾燥製剤）（4.2.3.2.6）

雌雄アカゲザル（1～2 歳）に本薬（凍結乾燥製剤）が 0（溶媒⁵²）、0.5、2 及び 5mg/kg/日の用量で、QD、5 週間静脈内投与された。なお、本薬投与による血管刺激性を軽減するため、本薬投与時に生理食塩液で満たした針の使用及び投与後の生理食塩液の注入が実施された。0.5mg/kg 以上の投与群において、血清中 ALT の軽度の増加が認められたが、0.5 及び 2mg/kg 投与群については、発現頻度が用量に依存していないこと及び対照群の個体でも同程度の値が認められたことなどから、毒性学的意義はないと考えられており、5mg/kg 投与群については毒性学的意義があるとされている。5mg/kg 投与群で認められた血清中 ALT 増加は、投与継続に伴い軽減した。投与部位の刺激性変化は認められなかった。以上の結果より、本試験の無毒性量は 2mg/kg/日と判断されている。

6) サルにおける 14 週間静脈内投与試験（4.2.3.2.7）

雌雄アカゲザル（約 2 歳）に本薬が 0（生理食塩液）、0.5、2 及び 5mg/kg/日の用量で、QD、14 週間静脈内投与された。なお、投与 21 日から試験終了まで、投与薬液の静脈周辺組織への逆流を防ぐため、投与後に生理食塩液が注入された。対照群及び 5mg/kg 投与群では投与部位である伏在静脈に添って進行性の硬化が認められたが、発現頻度及び程度は 5mg/kg 投与群で高く、また 5mg/kg 投与群では投与期間中に数例で静脈位置の視認が困難となり、2/8 例においては伏在静脈以外の静脈から本薬が投与された。5mg/kg 投与群において、血清中 ALT の増加が認められたが、投与の継続により回復傾向が認められ、また 1/8 例で肝被膜下にごく軽度の瘢痕が認められ、本所見は肝被膜下壊死の後遺病変である可能性が考えられている。投与部位の変化は、対照群を含めて全ての投与群において、病理組織学的検査で細胞浸潤、血管周囲の線維成分増加、出血、血管周囲の壊死及び血栓が認められたが、投与部位の総合的な傷害のグレード⁵³は、対照群と比較して 5mg/kg 投与群で高かった。以上の結果より、本試験の無毒性量は 2mg/kg/日と判断されている。

⁵² 1mL あたりスクロース 1.79mg、マンニトール 1.19mg、氷酢酸 89.00µg、塩化ナトリウム 9.00mg 及び水酸化ナトリウム 1.36mg を含有する溶液を生理食塩液で 5 倍希釈して用いた。

⁵³ 個体別の病理組織学的所見のグレード（0～4）の和を各群の個体数（8）で除した値（平均値）。

7) サルにおける 27 週間静脈内投与試験（凍結乾燥製剤）（4.2.3.2.8）

雌雄アカゲザル（1～2 歳）に本薬（凍結乾燥製剤）が 0（溶媒⁵²）、1.5、3 及び 6mg/kg/日の用量で、QD、27 週間静脈内投与された。なお、本薬投与による血管刺激性を軽減するため、本薬投与時に生理食塩液で満たした針の使用及び投与後の生理食塩液の注入が実施された。3mg/kg 投与群において、ALT の一過性の軽度な増加（投与 4 週のみ増加し、投与 12 週以降は正常値に回復）が認められ、6mg/kg 投与群で ALT の軽度な増加が認められ、また病理組織学的検査において投与部位の刺激性変化の程度が増大した。なお、6mg/kg 投与群の 2/8 例では試験期中（投与 15 週又は 26 週以降）に伏在静脈からの投与が困難となったことから上腕の血管から投与され、これらの個体の病理組織学的検査では投与に起因する投与部位局所の慢性的な刺激性変化が認められた。6mg/kg 投与群においては、雄 1/4 例において乳腺の腫瘍（上皮内癌）が認められたが、試験実施施設で実施された他の試験の雄サルにおいても自然発生的な乳腺腫瘍が認められていること、本薬の遺伝毒性試験成績から遺伝毒性は示唆されていないこと、他のラット及びサルにおける反復投与毒性試験において増殖性及び腫瘍性変化が認められていないことなどから、本薬投与との関連性は否定されている。以上の結果より、本試験の無毒性量は 1.5mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験（4.2.3.3.1.1～4.2.3.3.1.7 及び 4.2.3.3.2.1）

細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いたアルカリ溶出試験、CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験は、各々の試験について、原薬を被験物質とした試験及び分解物を含む凍結乾燥製剤を被験物質とした試験が実施された。また、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（V79 細胞）を用いた変異原性試験及びマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験が原薬を用いて実施された。いずれの試験においても本薬の遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験

本薬の投与対象となる患者集団での本薬の臨床予定投与期間は概ね 3 カ月未満であること及び遺伝毒性試験では本薬の遺伝毒性は示唆されていないことなどから、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験及び幼若サルにおける 5 週間反復投与毒性試験が実施されている。本薬投与に関連する主な所見として、ラットで胎児体重の減少及び不完全骨化の頻度増加及び親動物でヒスタミンの遊離による一般状態の変化が認められ、またウサギでは、母動物の体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。その他には、親動物の生殖能、胚・胎児の発生、出生児の生後発育及び生殖能に及ぼす毒性影響は認められず、日本人健康成人に対して本薬の臨床用量（投与初日は 70mg、投与 2 日

目以降は 50mg) を QD、14 日間反復静脈内投与したときの AUC 及び C_{\max}^{54} と、胚・胎児発生に関する試験のラットにおける母動物及び出生児に関する無毒性量 (2mg/kg) 及びウサギにおける母動物の生殖能及び胚・胎児発生に関する無毒性量 (6mg/kg/日) の AUC 及び C_{\max}^{55} の比較では、ラットにおいて AUC で約 0.8 倍、 C_{\max} で約 1.0 倍、ウサギにおいて AUC で約 2.3 倍、 C_{\max} で約 2.6 倍とされている。なお、ラット及びウサギで本薬の胎盤通過性及び胎児移行性 [3. (ii) 提出された資料の概略 (2) 6) 胎児への移行性の項、参照] 並びにラットで本薬の乳汁移行性 [3. (ii) 提出された資料の概略 (2) 7) 乳汁移行の項、参照] が認められている。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

① 雄ラットにおける授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.1)

雄性 SD ラットに本薬 (凍結乾燥製剤) を 0 (溶媒⁵⁶)、0.5、2 及び 5mg/kg/日の用量で、交配開始 4 週間前から交配期間及び投与 8 週に屠殺する前日まで、QD 約 7 週間静脈内投与し、無処置の雌ラットと交配させた。雄親動物では 2mg/kg 以上の投与群において、鼻部及び四肢の腫脹及び胸臥位が投与 1 週に認められ、これらの所見は内在性ヒスタミンの遊離によるものと考えられている。これらの所見は投与後 30 分以内に認められ、通常 2 時間を超えて持続することはなく、投与 7 日以降には認められなかった。また 5mg/kg 投与群の雄 1/25 例が投与 1 日に死亡したが、投与後 30 分以内に一般状態の変化 (胸臥位、鼻部及び四肢の腫脹並びに尾の変色) が認められており、死亡の原因は本薬投与によるヒスタミン遊離に関連していた可能性が考えられている。2mg/kg 以上の投与群において、投与部位である尾の変色が認められ、投与部位での局所反応によるものと判断されている。また、胚・胎児については、5mg/kg 投与群において平均着床前死亡率の増加が認められたが、平均値が試験実施施設の背景データの範囲内であったこと、平均値の増加は母動物 1/24 例のみの高値に起因していたこと並びに着床率及び生存胚数に変化が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断されている。以上の結果より、本試験の雄授胎能についての無毒性量は 5mg/kg/日と判断されている。

② 雌ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1.2)

雌性 SD ラットに本薬 (凍結乾燥製剤) を 0 (溶媒⁵⁶)、0.5、2 及び 5mg/kg/日の用量で、交配開始 16 日前から交配期間中及び妊娠 7 日まで、QD 静脈内投与し、無処置の雄ラットと交配させた。雌親動物では、0.5mg/kg 以上の投与群において尾の変色、5mg/kg 投与群においてヒスタミン遊離によるものと考えられる胸臥位、鼻部及び四肢の腫脹が投与 5 から 30 分後に認められ、最長 4 時間程度持続したが、これらの所見は投与 7 日以降には認められなかった。また、胚・胎児については、2mg/kg 以上の投与群において、平均着床前死亡率の増加が認められたが、平均値が試験実施施設の背景データの範囲内であったこと、平均値の増加は 2 及び 5mg/kg の各々の投与群の母動物 1/21 例のみの高値に起因していたこと並びに着床率及び生存胚数に変化が認められなかったことから、毒性学的意義はないと判断されている。試験実施施

⁵⁴ 061 試験及び 063 試験の併合データの幾何平均値

⁵⁵ AUC 及び C_{\max} はトキシコキネティクス試験 (CTD4.2.3.5.3.2 及び 4.2.3.5.2.6) の妊娠 20 日目の AUC_{0-24h} 及び C_{2h} からの推定値

⁵⁶ 1mL あたりスクロース 1.79mg、マンニトール 1.19mg、氷酢酸 89.00 μ g、塩化ナトリウム 9.00mg 及び水酸化ナトリウム 1.36mg を含有する溶液を生理食塩液で 5 倍希釈して用いた。

設の以上の結果より、本試験の雌受胎能及び着床までの初期胚発生についての無毒性量は5mg/kg/日と判断されている。

2) 胚・胎児発生に関する試験

① ラットにおける試験 (4.2.3.5.2.2)

妊娠 SD ラットに本薬（凍結乾燥製剤）を0（溶媒⁵⁶）、0.5、2及び5mg/kg/日の用量で、妊娠6日から20日までQD静脈内投与した。母動物については、2mg/kg以上の投与群において四肢の腫脹、さらに5mg/kg投与群において鼻部の腫脹、胸臥位、四肢及び耳の紫色又は青色化の所見が認められ、ヒスタミン遊離による所見と考えられている。これらの所見の程度及び発現頻度はいずれも投与開始後7日以内に漸減した。また、投与部位の変化として、0.5mg/kg以上の投与群において尾の紫色又は青色化が認められたが、0.5及び2mg/kg投与群の所見については、単発的で一過性の変化であったことから、毒性学的意義はないと判断されている。胚・胎児については、5mg/kg投与群において着床後死亡率⁵⁷及び胚吸収率の平均値の増加が認められたが、胚吸収率の平均値は試験実施施設の背景データの範囲内であったこと、対照群の標準偏差の範囲内であったこと、胚吸収の総数は対照群より少なかったこと及び平均値の増加は1胚のみしか着床せず胚吸収が認められた母動物1/21例の高値（100%）に起因するものであることから、毒性学的意義はないと判断されている。また、5mg/kg投与群において、胎児の平均体重の減少並びに頭蓋及び体躯における不完全骨化の発現頻度の増加が認められた。不完全骨化については、本薬の直接作用ではなく、胎児体重が軽いことによる二次的変化であると判断されている。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖能及び胚・胎児発生について2mg/kg/日と判断されている。

② ウサギにおける試験 (4.2.3.5.2.5)

妊娠 NZW ウサギに本薬（凍結乾燥製剤）を0（溶媒⁵⁸）、1、3及び6mg/kg/日の用量で、妊娠7日から20日まで、QD静脈内投与した。母動物については、6mg/kg投与群において妊娠7日から21日の体重増加量の減少及び数例で妊娠12日以降に摂餌量の一過性の減少が認められた。胚・胎児については、3mg/kg以上の投与群において平均胎児死亡率、6mg/kg投与群において胚吸収率及び着床後死亡率の平均値の増加が認められたが、いずれも試験実施施設の背景データの範囲内であったこと及び生存胎児数に変化が認められなかったこと、さらに平均胎児死亡率については用量相関性が認められなかったことなどから、毒性学的意義はないと判断されている。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性に対して3mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対して6mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3.1)

妊娠 SD ラットに本薬（凍結乾燥製剤）を0（溶媒⁵⁶）、0.5、2及び5mg/kg/日の用量で、妊娠6日から授乳20日までQD静脈内投与した。母動物については、0.5mg/kg以上の投与群において

⁵⁷ 本試験においては、死亡胎児は存在しなかったことから、着床後死亡率及び胚吸収率は等しかった。

⁵⁸ 1mLあたりスクロース1.79mg、マンニトール1.19mg、氷酢酸89.00µg、塩化ナトリウム9.00mg及び水酸化ナトリウム1.36mgを含有する溶液を生理食塩液で約4倍希釈して用いた。

四肢の腫脹、2mg/kg 以上の投与群において鼻部の腫脹、5mg/kg 投与群において胸臥位及び四肢又は耳の紫色化及び青色化が認められたが、いずれの所見もヒスタミン遊離による所見と考えられている。これらの所見は投与 1～2 時間後に認められ、投与開始後 9 日以降には認められなかった。また投与部位の変化として、0.5mg/kg 以上の投与群において尾の紫色化及び青色化が投与開始後 8 日までの間に認められたが、用量相関性が認められなかったこと及び一過性の変化であったことから毒性学的な意義はないと判断されている。胚・胎児については、5mg/kg 投与群において出生児死亡率（1 腹平均）の増加が認められたが、死亡児が認められたのは母動物 1/22 例のみであること及び試験実施施設の背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義はないと判断されている。本試験の無毒性量は、母動物の一般毒性について 2mg/kg/日、母動物の生殖能及び出生児について 5mg/kg/日と判断されている。

4) 幼若サルの 5 週間静脈内投与試験 (4.2.3.5.4.1)

雌雄アカゲザル（9～11 週齢）に本薬（凍結乾燥剤）を 0（溶媒⁵⁹）、2 及び 5mg/kg/日の用量で、QD 静脈内投与したところ、本薬投与に関連する所見は認められなかった。以上の結果より、本試験の無毒性量は 5mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性試験として、*in vitro* 眼刺激性試験（ウシ角膜の混濁及び透過性試験）、ウサギにおける皮膚刺激性試験、ウサギにおける無針注射皮膚及び皮下刺激性試験、ウサギにおける腔刺激性試験及びアカゲザルにおける静脈内投与刺激性試験が実施された。

① ウシ角膜の混濁及び透過性（BCOP）試験（参考資料：4.2.3.6.1）

本薬 20%溶液をウシ角膜の表面に適用し、角膜の混濁と透過性の測定値に基づき刺激性の評点を計算し、刺激性の 3 カテゴリー（軽度、中等度又は高度）に分類したところ、本薬 20%溶液は高度の刺激性を有することが示された。

② ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（参考資料：4.2.3.6.2）

雌雄 NZW ウサギの無傷皮膚（5cm²）を 0.5mL の生理食塩液で湿らせて、本薬 500mg を 24 時間適用したところ、軽度の刺激性変化（軽度の紅斑）が認められたが、適用 3 日から試験終了の適用 8 日までの間に正常に戻った。

③ ウサギにおける無針注射皮膚及び皮下刺激性試験（参考資料：4.2.3.6.3）

雌性 NZW ウサギに本薬を 0（生理食塩液）、25 及び 50mg/日の用量で、無針注射器を用いて QD 5 日間皮下投与し、その後 4 日間の回復期間を設け、皮膚及び皮下の刺激性を検討した。25 及び 50mg/日投与群において、投与 2 日から投与部位の痂皮形成、皮膚の傷、開放創、紅斑、茶色あるいは白色に変色した水腫が認められ、剖検時には投与部位の皮膚の白色又は黒褐色の

⁵⁹ 1mL あたりスクロース 3.57mg、マンニトール 2.38mg、氷酢酸 0.185mg、塩化ナトリウム 9mg 及び水酸化ナトリウム 15.7mg を含有する溶液を生理食塩液で 10 倍希釈して用いた。

病変、肩甲骨間の脂肪組織の赤色又は白色の病変、痂皮、潰瘍及び皮下組織の赤色、白色又は黒褐色の病変が認められた。投与部位の病理組織学的検査では、筋層の再生像、皮下組織及び上皮の壊死、皮下組織の炎症、真皮及び表皮並びに肩甲骨間の脂肪組織の炎症、皮下組織の出血及び骨格筋と皮下組織の癒着が認められた。投与部位の総合的な損傷は、25mg/日投与群では軽度から中等度であり、50mg/日投与群では軽度から高度であったと判断されている。

④ ウサギにおける腔刺激性試験（参考資料：4.2.3.6.4）

雌性NZW ウサギに0（溶媒：poloxamer）、0.05%及び1.0%の濃度の本薬を1mL/日の用量で3日間腔内に注入し、腔刺激性を検討した。1.0%投与群では対照群に比べて腔の赤色化の発現頻度が増加し、病理組織学的検査でも中等度の腔の刺激性変化（出血、上皮の変性、扁平化、巣状糜爛及び異形成）が認められ、腔刺激性の総スコアも対照群と比べて増加したことから、本薬は1.0%濃度では腔に対して刺激性があると判断されている。

⑤ サルにおける14日間静脈内投与刺激性試験（4.2.3.6.5）

雌雄アカゲザルに本薬を0（生理食塩液）及び0.5mg/kg/日（濃度0.1mg/mL）の用量で、20分間かけて（投与速度0.6～1.2mL/分）QD2週間静脈内投与したところ、投与部位の忍容性は良好であったと判断されている。

(7) その他の試験

① 不純物の毒性

原薬及び製剤の安全性確認の必要な閾値⁶⁰を超える規格値が設定された不純物⁶¹については、それらの不純物を含む原薬又は製剤を用いたサルにおける5週間及び27週間静脈内投与試験 [3. (iii) 提出された資料の概略 (2) 反復投与毒性試験の項 4) 5) 7)、参照] 及び *in vitro* 遺伝毒性試験 [3. (iii) 提出された資料の概略 (3) 遺伝毒性試験の項、参照] により各不純物の安全性が確認されたと説明されている。

② 溶血性試験（参考資料：4.2.3.7.1）

ラット、サル及びヒトの洗浄赤血球及び全血を用いた溶血性試験が実施され、洗浄赤血球を用いた試験では、サル及びラットでは本薬0.9～1.8mg/mL及びヒトでは本薬0.45～1.8mg/mLの濃度で溶血が認められたが、全血を用いた試験（処理濃度0.0002～0.2mg/mL）では、ラット、サル及びヒトにおいて本薬による溶血は認められなかった。

<審査の概略>

(1) ヒスタミン遊離による症状の発現リスクについて

⁶⁰ 「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改訂について」（平成14年12月16日 医薬審発第1216001号）及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成15年6月24日 医薬審発第0624001号）参照

⁶¹ 類緑物質O*、類緑物質P*、類緑物質B*、類緑物質N*、類緑物質E*、類緑物質Q* 及び 類緑物質R*

機構は、ラットにおける反復投与毒性試験で認められたヒスタミン遊離による症状のヒトへの外挿性について、点滴速度との関連性も含めて、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ラットにおける反復投与毒性試験で認められた活動性低下、歩行失調、充血（耳及び足）及び腫脹（足及び鼻）などの症状は、サルの前臨床的薬理試験 [3. (i) 提出された資料の概略 (2) 2) ヒスタミン遊離作用の項、参照] でも同様の症状が認められており、前臨床的薬理試験においては、ジフェンヒドラミンを前投与することにより、これらの症状は消失又は軽減したことから、これらの症状はいずれも内在性ヒスタミンの遊離に関連した変化であると考えている。

サルの前臨床的薬理試験における 8mg/kg/日以下の用量では、20 分間の点滴静注により、急速静脈内投与でみられたヒスタミンの遊離による症状の発現頻度及び程度を軽減できた。同様に、サルの 27 週間までの反復投与毒性試験では、0.0625～2.0mg/mL の濃度の投与液を 0.2～0.6mL/kg/分の投与速度で QD 20 分間かけて点滴静注 (0.025～0.4mg/kg/分) したが、ヒスタミン遊離による症状は認められなかった。

ラットの 27 週間までの反復投与試験では、本薬の投与に関連するヒスタミン遊離による症状が認められ、いずれの試験でも投与速度は 2mL/分 (10mL/kg/分) であり、サルの試験より速かった。ラットのヒスタミン遊離に関する無毒性量は 1.8mg/kg/日と考えられた。

ヒトの体重を 50kg と仮定した場合、臨床での最高用量 (70mg) を 1 時間かけて点滴した際の 1 分間あたりの点滴液量及び投与量は、それぞれ 0.083mL/kg/分 (70mg/250mL 投与液) 及び 0.023mg/kg/分と推定された。

以上より、臨床で用いる用法 (0.083mL/kg/分、0.023mg/kg/分) については、ラットの毒性試験で用いた点滴速度 (10mL/kg/分、1～7.2mg/kg/分) より、サルでの点滴速度 (0.2～0.6mL/kg/分、0.025～0.3mg/kg/分) に類似し、このサルの試験で用いた点滴速度ではヒスタミン遊離による症状は認められなかった。

動物とヒトとの曝露量を比較した場合、ヒトに最高用量の 70mg を QD 14 日間投与した際の C_{max} は 14.7 μ g/mL⁶² に比較してラットの無毒性量 (1.8mg/kg/日) での推定 C_{max} (11.5 μ g/mL)⁶³ は低かったが、サルの前臨床的薬理試験でのヒスタミン遊離に関する無毒性量 (8mg/kg/日) での C_{max} ⁶⁴ (90.48 μ g/mL) は、ヒトの C_{max} に比較して 6.2 倍高かった。

さらに、肥満細胞を用いて実施した *in vitro* 前臨床的薬理試験 [3. (i) 提出された資料の概略 (2) 2) ヒスタミン遊離作用の項、参照] では、本薬に対する感受性はヒトよりラットで高かった。すなわち、ラットの腹腔から単離した肥満細胞では無毒性量での C_{max} 以下の濃度 (10 μ g/mL) でも明らかなヒスタミン遊離が認められたが、ヒト好塩基球又は肺及び皮膚の肥満細胞では臨床最高用量での C_{max} の 6.8 倍高い濃度 (100 μ g/mL) でもごく軽度の作用しか認められなかった。

したがって、非臨床試験成績を踏まえると、臨床ではヒスタミンの遊離による重篤な症状が生じる可能性は低いと考えている。

なお、上記の非臨床試験で認められたヒスタミン遊離作用の所見を踏まえ、臨床試験での本剤の点滴速度は、1 時間をかけて点滴静注することが規定されていた [ただし、外国で承認されてい

⁶² 008 試験及び 002 試験の平均値

⁶³ 2 mg/kg/日を 28 日間投与した際の C_{max} : 12.8 μ g/mL から推定した値

⁶⁴ サルに 8mg/kg/日の用量で 5 週間反復静脈内投与时 (CTD4.2.3.2.5) の投与 28 日目の C_{max}

る維持用量とその3倍量の安全性を比較した第Ⅲ相試験（801試験）だけは、2時間かけて CPFPG を点滴静注した]。すなわち、CPFPG 70mg（投与初日の CPFPG の臨床用量）を 250mL の静注用液として体重 50kg のヒトに投与する場合、1 分間あたりの投与容量は 0.083mL/kg/分、1 分間あたりの CPFPG の投与量は 0.023mg/kg/分となり、非臨床試験と比べて緩やかな投与速度となる。1 時間以上かけて本剤を投与したこれらの臨床試験では、アナフィラキシー、発疹、顔面腫脹、血管浮腫、そう痒症、熱感、気管支痙攣が報告されている。これらの事象はヒスタミン遊離による可能性も考えられるが、その厳密な関係性は明らかではない。

以上の非臨床及び臨床試験成績を踏まえて、添付文書の【用法・用量】欄では、本剤の投与速度について「本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する」ことを明記しているが、添付文書の【重大な副作用】の項のアナフィラキシー反応に関する記述について、ヒスタミン遊離のリスクを踏まえた注意喚起の表現に改めることとした。

機構は、申請者の回答を概ね了承するものの、臨床においては、ヒスタミン遊離による症状の発現に留意する必要があると考える。

(2) 投与部位の刺激性について

機構は、ラット及びサルにおける反復投与毒性試験で認められた投与部位の刺激性及び静脈内血栓について、ヒトへの外挿性を説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ラット及びサルの反復投与毒性試験において認められた、本薬の投与に関連した投与部位の刺激性に関する所見は各毒性試験で概ね類似しており、主な所見として、細胞浸潤、線維成分増加、出血、血管周囲の壊死あるいは血栓症等が認められた。

ラット及びサルの反復投与毒性試験⁶⁵の結果から、投与前後に投与針及びカテーテルを生理食塩液でフラッシングを行った際の投与部位の刺激性変化に関する無毒性量は、ラットでは 1.8mg/kg/日（投与濃度 0.18mg/mL、点滴速度 1.8mg/kg/分）、サルでは 3.0mg/kg/日（投与濃度 0.25mg/mL、点滴速度 0.15mg/kg/分）であった。ラットでは 2mL/分の速度で投与したが、サルでの点滴時間は 20 分であった。臨床での投与濃度は 0.14~0.47mg/mL で、点滴時間は約 1 時間を予定しており、ヒトの体重を 50kg とした場合の点滴速度は 0.017~0.023mg/kg/分と推定される。

このように、臨床で予定されている投与濃度は毒性試験の無毒性量での投与濃度よりは高かったが、臨床での投与速度（0.017~0.023mg/kg/分）は毒性試験における無毒性量での投与速度（ラット及びサルでそれぞれ 1.8 及び 0.15 mg/kg/分）より緩徐であることから、ヒトで投与部位に重篤な刺激性変化が生じる可能性は低いと考えた。

上記の非臨床試験の結果を踏まえ、臨床試験での CPFPG の濃度は、1 試験の 1 用量を除き、0.5mg/mL 以下とすることが規定された。日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（057 試験）の CPFPG 210mg 単回投与時（8 例）のみ、0.525mg/mL の CPFPG 濃度が用いられた。したがって、0.525mg/mL を超える CPFPG 濃度でのヒトでの使用経験はないことから当該事実を添付文書に追記して注意喚起することとした。なお、0.525mg/mL 以下の濃度で CPFPG が投与された臨床試験にお

⁶⁵ 凍結乾燥製剤を用いた、ラット及びサルにおける 27 週間反復静脈内投与試験（CTD4.2.3.2.4 及び 4.2.3.2.8）

いて投与部位所見が認められているものの、CPFPG の局所忍容性は全般的に良好であり、添付文書で記載したとおりに本剤を使用することで問題ないとする。

機構は、申請者の回答を概ね了承するものの、臨床においては投与部位反応の発現に留意する必要があると考える。

(3) 肝臓への影響について

機構は、サルにおける反復投与毒性試験で認められた血清トランスアミナーゼの増加及び肝臓の被膜下壊死などの病理組織学的所見について、ヒトへの外挿性を説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

サルの 5 及び 14 週間投与試験において、同一用量で比較した肝臓中 CPFPG 濃度には生物学的に違いは認められず、5 週から 14 週の投与期間の延長による肝臓中濃度の明らかな増加は認められなかった。

サルに 5mg/kg/日 を投与した際の肝臓中 CPFPG 濃度の平均値は 316~409.7µg/g の範囲であり、同用量では血清中 ALT の増加が認められ、同時対照群と比較したその増加量は 5 週間投与試験では 83~112%、14 週間投与試験では 38~100%であった。サルでの ALT の増加についての無毒性量は 2mg/kg/日 で、同用量での肝臓中 CPFPG 濃度の平均値は 129~172µg/g の範囲であった。

ラットに 5mg/kg/日 を投与した際の肝臓中 CPFPG 濃度の平均値は 157~186µg/g の範囲であり、サルに 2mg/kg/日 (ALT 増加についての無毒性量) を投与した際の肝臓中 CPFPG 濃度と類似していた。ラットでは、検討したいずれの用量でも ALT の増加は認められなかった。

これらのことから、サルでみられた ALT の増加は、高用量での高い肝臓中 CPFPG 濃度によるものと考えられる。また、ラットとサルとの肝臓中 CPFPG 濃度の差により病理組織学的検査でみられた変化の有無を説明することも可能と考えられる。

サルの 5 週間投与試験における血中 CPFPG 濃度の測定結果から、血清中トランスアミナーゼの増加についての無毒性量 (2mg/kg/日) での曝露量 (28 日間投与後の AUC_{2-24hr} : 141.1µg·hr/mL) は、ヒトの臨床最高用量での曝露量 (70mg の QD 14 日間投与後の AUC_{0-24hr} : 137µg·hr/mL) とほぼ同等であった。また、ラットの反復投与毒性試験においては、曝露量 (5mg/kg/日の 28 日間投与後の AUC_{2-24hr} : 175.8µg·hr/mL) としてヒトの臨床最高用量での AUC_{0-24hr} を超える用量まで投与したが、血清生化学的検査及び病理組織学的検査に肝毒性を示唆する変化は認められなかった。

なお、毒性試験において本薬による肝酵素増加の可逆性については検討していないが、サルの反復投与毒性試験では試験期間中に投与継続にもかかわらずトランスアミナーゼの増加が減弱する傾向が認められた。

以上、ラット及びサルの毒性試験において、肝酵素の増加が認められたが、臨床で有効な用量を投与したときと同様の曝露量では認められなかった。

一方、国内外の臨床試験において、AST 増加及び ALT 増加に関する臨床的に意味のある臨床検査値異常が認められていることを踏まえて、添付文書の【重要な基本的注意】の項に肝機能検査に関する注意事項を記載するとともに、【その他の副作用】の項に記載していた「肝胆道系障害」の「肝機能障害 (頻度不明)、肝機能異常 (1~5%未満)」を【重大な副作用】に新たに設けた「肝

機能障害」の項に移動し、注意喚起する。

機構は、申請者の回答を概ね了承するものの、臨床においては定期的に肝機能検査を実施する等、肝機能への影響については十分に留意することが必要であるとする。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概略

今回の申請に際し、生物薬剤学試験として新たに実施された試験はない。

臨床薬理試験で実施されたヒト血漿及び尿試料測定は、いずれも検体を固相抽出法で前処理した後、HPLC で分離定量する方法で、分析物の検出には蛍光検出器⁶⁶が用いられた。なお、尿試料については、ガラス又はプラスチック容器への CPFPG の吸着を防止するため、採取後、治験実施医療機関でウシ血清アルブミンが添加された。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、本剤の薬物動態を評価した試験として、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験が 1 試験及び第 I 相反復投与試験が 1 試験、海外在住日本人健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験が 1 試験、外国人健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験が 1 試験、第 I 相反復投与試験が 2 試験及び第 I 相単回相反復投与試験が 1 試験、外国人健康成人男性を対象とした薬物動態試験が 2 試験、外国人健康高齢者を対象とした単回投与試験が 1 試験、外国人腎機能障害患者を対象とした単回投与試験が 1 試験、外国人肝機能障害患者を対象とした単回投与試験が 1 試験、反復投与試験が 1 試験、外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験が 7 試験、日本人患者を対象とした国内第 III 相試験が 1 試験、外国人患者を対象とした海外第 II 相試験が 5 試験、海外第 III 相試験が 4 試験提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

ヒト血漿を用いた代謝プロファイル及び血漿蛋白結合の検討、新鮮血を用いた血球移行性の検討、ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞、発現系ヒトチトクローム P450 分子種を用いた CPFPG の代謝に関する薬物代謝酵素の検討等が実施された [3. (ii) 提出された資料の概略 (2) 分布及び (3) 代謝の項、参照]。

(2) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1.3 : 057 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人健康成人男性 22 例 [パネル A : 10 例、B : 12 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、本剤単回静脈内投与時の薬物動態が検討された。

パネル A では第 1 期～第 3 期に本剤 20、70 及び 150mg、パネル B では第 1 期～第 3 期に本剤

⁶⁶ 励起波長 220nm、蛍光波長 304nm

40、100 及び 210mg を各々単回静脈内投与（60 分間点滴）とされた。結果は、下表のとおりであり、本剤 20～210mg において CPFG の薬物動態は線形性を示した。

本剤 20～210mg を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータ (N=8)

薬物動態パラメータ	用量 (mg)	幾何平均値 [†] (90%信頼区間)	
C _{1hr} (µg/mL)	20	3.52	(3.27, 3.78)
	40	6.55	(6.09, 7.03)
	70	11.56	(10.74, 12.44)
	100	16.55	(15.40, 17.78)
	150	26.30	(24.44, 28.31)
	210	38.23	(35.58, 41.08)
C _{24hr} (µg/mL)	20	0.42	(0.35, 0.52)
	40	0.84	(0.70, 1.02)
	70	1.44	(1.18, 1.76)
	100	2.07	(1.72, 2.51)
	150	2.95	(2.42, 3.60)
	210	4.55	(3.76, 5.50)
AUC _{0-∞} (µg·hr/mL)	20	37.99	(32.95, 43.80)
	40	72.17	(62.97, 82.70)
	70	128.14	(111.14, 147.74)
	100	183.23	(159.89, 209.98)
	150	279.14	(242.10, 321.84)
	210	401.38	(350.25, 459.98)
CL _p (mL/min)	20	8.77	(7.61, 10.12)
	40	9.24	(8.06, 10.59)
	70	9.10	(7.90, 10.49)
	100	9.09	(7.94, 10.42)
	150	8.96	(7.77, 10.33)
	210	8.72	(7.61, 9.99)

[†] 最小二乗平均値

C_{1hr}: 投与後 1 時間の血漿中薬物濃度、C_{24hr}: 投与後 24 時間の血漿中薬物濃度

また、血漿中 CPFG 濃度推移は多相性の消失パターンを示し、投与終了直後に速やかな消失 (α 相) を示した後、投与後約 6～48 時間では β 相へ移行した。 β 相での消失半減期 ($t_{1/2\beta}$) は、用量にかかわらずほぼ一定の値を示した [9.62～10.37 時間 (調和平均値)]。また、本剤 150 及び 210mg 単回静脈内投与後約 72 時間以降の採血時点から算出した γ 相の消失半減期 ($t_{1/2\gamma}$) (調和平均値) は各々 41.93 及び 41.64 時間であった。

2) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1.4 : 061 試験 <20 年 月～20 年 月>)

日本人健康成人男性 18 例 [パネル A、B 及び C : 各 6 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、本剤相反復静脈内投与時の薬物動態が検討された。

パネル A では、本剤 50mg QD を 14 日間相反復静脈内投与、パネル B では、投与 1 日目に本剤 70mg を単回静脈内投与し、投与 2～14 日目に本剤 50mg QD (以下、70/50mg) を相反復静脈内投与、パネル C では、本剤 100mg QD を 14 日間相反復静脈内投与とされた。

結果は、下表のとおりであり、本剤 70/50mg 相反復静脈内投与後のパラメータは、本剤 50mg QD

反復静脈内投与後のパラメータと類似していた。また、 C_{24hr} (平均値) の経時的な濃度変化の傾きについて統計学的な解析を探索的に行ったところ、投与 9 日目 (50mg)、7 日目 (70/50mg) 及び 11 日目 (100mg) 以降での濃度上昇を示唆する有意な傾き⁶⁷はみられなかったものの、視覚的にはいずれの用量群においても投与 14 日目まで緩やかな上昇がみられ、定常状態への到達は確認されなかった。なお、本剤 70/50 及び 50mg QD 反復静脈内投与後の C_{24hr} (平均値) は、投与 3 日目以降ほぼ同じ推移を示した。

本剤 50mg、70/50mg 及び 100mg QD を反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ (N=6)

薬物動態パラメータ	用量 (mg)	投与 1 日目	投与 14 日目	14 日目/1 日目
		幾何平均値 (90%信頼区間)	幾何平均値 (90%信頼区間)	幾何平均比 (90%信頼区間)
AUC_{0-24hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	50	71.09 (64.46, 78.41)	120.03 (109.01, 132.16)	1.69 (1.62, 1.76)
	70/50	106.61 (94.73, 119.98)	123.58 (111.60, 136.84)	1.16 (1.13, 1.19)
	100	141.19 (132.64, 150.30)	268.60 (243.45, 296.34)	1.90 (1.80, 2.00)
C_{1hr} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	50	8.93 (7.97, 10.01)	11.90 (10.68, 13.27)	1.33 (1.28, 1.39)
	70/50	14.44 (13.49, 15.45)	12.41 (11.25, 13.69)	0.86 (0.81, 0.91)
	100	17.21 (15.46, 19.15)	23.29 (21.73, 24.96)	1.35 (1.29, 1.43)
C_{24hr} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	50	1.14 (0.94, 1.38)	2.48 (2.22, 2.78)	2.17 (1.99, 2.38)
	70/50	1.53 (1.21, 1.94)	2.51 (2.08, 3.02)	1.64 (1.49, 1.81)
	100	2.28 (1.90, 2.73)	6.20 (5.25, 7.33)	2.72 (2.46, 3.01)

また、投与 1 日目及び 14 日目の血漿中 CPF_G 濃度は、投与終了直後の速やかな消失 (α 相) と、その後の緩やかな消失 (β 相) が認められ、多相性の消失を示した。本剤 50、70/50 及び 100mg を反復静脈内投与後、投与 14 日目の $t_{1/2\beta}$ (調和平均) は各々約 13.9、13.8 及び 16.0 時間であり、70/50 及び 100mg を反復静脈内投与後約 72 時間以降の $t_{1/2\gamma}$ (調和平均) は各々約 59.3 及び 45.2 時間であった。本剤 50mg 反復静脈内投与ではほとんどの被験者で投与後 240 時間の血漿中濃度が定量下限濃度 (20ng/mL) を下回ったため、 $t_{1/2\gamma}$ は算出されなかったが、50 及び 70/50mg 反復静脈内投与時の投与 14 日目の投与後 240 時間の血漿中濃度は同程度であり、投与 14 日目の CPF_G の消失パターンは同様であった。

本剤 100mg 反復静脈内投与時の投与 14 日目での投与開始後 24 時間までの CPF_G (未変化体) の尿中排泄率 (幾何平均値) は約 2.5%であった。

3) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1.5 : 063 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人健康成人男性 24 例 [各グループ 12 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、本剤反復静脈内投与時の薬物動態が検討された。グループ A では投与 1 日目に本剤 70mg を単回静脈内投与し、投与 2~14 日目に本剤 40mg QD (以下、70/40mg) を反復静脈内投与、グループ B では本剤 70/50mg で 14 日間反復静脈内投与とされた。

結果は、下表のとおりである。グループ A (70/40mg) 及びグループ B (70/50mg) とともに投与 1 日目は 70mg を投与しており、薬物動態パラメータは両投与群でおおむね類似していた。投与

⁶⁷ P 値 < 0.05

14日目のAUC_{0-24hr}、C_{1hr}及びC_{24hr}はグループA(70/40mg)に比べ、グループB(70/50mg)の方が28%~36%高く、おおむね維持用量比(1.25)を反映した差が認められた。投与14日目のt_{1/2β}(調和平均値)は、いずれの用量群も同程度であり、グループA(70/40mg)で11.57時間、グループB(70/50mg)で10.85時間であった。

本剤70/40mg及び70/50mg QDを反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	用量 (mg)	N [‡]	投与1日目	投与14日目	14日目/1日目
			幾何平均値 (95%信頼区間)	幾何平均値 (95%信頼区間)	幾何平均比 (90%信頼区間)
AUC _{0-24hr} (µg·hr/mL)	70/40	11 [†]	97.2 (84.7, 111)	75.1 (65.4, 86.3)	0.77 (0.72, 0.83)
	70/50	12	95.2 (83.3, 109)	100 (87.3, 115)	1.05 (0.98, 1.13)
C _{1hr} (µg/mL)	70/40	11 [†]	11.2 (10.0, 12.4)	7.71 (6.90, 8.62)	0.69 (0.63, 0.76)
	70/50	12	11.6 (10.4, 12.9)	9.90 (8.89, 11.0)	0.85 (0.78, 0.93)
C _{24hr} (µg/mL)	70/40	11 [†]	1.66 (1.34, 2.05)	1.46 (1.17, 1.81)	0.88 (0.78, 0.99)
	70/50	12	1.69 (1.37, 2.10)	1.98 (1.60, 2.45)	1.17 (1.05, 1.31)

[‡] 被験者数

[†] 1例の被験者が治験参加を中止したため、14日目の薬物動態解析対象から除外した(投与1日目はN=12)。

薬物動態パラメータの投与1日目と14日目の幾何平均比は、グループB(70/50mg)ではおおむね類似していたが、グループA(70/40mg)では、14日目のAUC_{0-24hr}が1日目と比較してわずかに低かった。また、C_{24hr}(平均値及び最小二乗平均値)からトラフ濃度推移を検討したところ、グループA(70/40mg)では3日目以降、グループB(70/50mg)では2日目以降に定常状態に達したとされた⁶⁸。これらの結果から、申請者は、投与1日目に本剤70mgを負荷用量として投与し、50mgを維持用量とした場合は投与2日目以降、40mgを維持用量とした場合は投与3日目以降に定常状態に達するものと考察している。

4) 外国人健康成人を対象とした第I相単回投与試験(5.3.3.1.6(参考資料):001試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外国人健康成人男性19例⁶⁹[パネルA:9例、パネルB:10例(薬物動態解析対象)]を対象に、本剤単回静脈内投与時の薬物動態が検討された。パネルAでは、第1期~第3期に本剤5、20及び70mg、パネルBでは、第1期~第3期に本剤10、40及び100mgを単回静脈内投与(60分間点滴)とされた。

その結果、単回静脈内投与後の血漿中CPFG濃度は、多相性の消失を示した。投与終了直後には短いα相、投与後約6~48時間はβ相がみられ、高用量ではさらに長い消失半減期のγ相が確認された。t_{1/2β}は約9~11時間であった。CL_pは非常に低く、約10~12mL/minであった。単回静脈内投与時の血漿中濃度は検討された用量範囲(5~100mg)で用量比例性を示した。70及び100mg単回静脈内投与後のC_{24hr}は*in vitro*の感受性試験の結果より設定した目標トラフ濃度(1µg/mL)⁷⁰を上回った。C_{24hr}が目標トラフ濃度を上回ったこと及びt_{1/2β}が比較的長いことから、申請者は、臨床試験で投与方法をQDとすることは適当であると考察している。

⁶⁸ ANOVAモデル(P<0.05)を用い、有意な傾きが見られなくなる日を特定した。

⁶⁹ 各投与期において、各パネルで3例のプラセボが設定された。

⁷⁰ 主要なカンジダ属のMIC₉₀を上回る濃度として設定された。

5) 外国人健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験 [5.3.3.1.7 (参考資料) : 002 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、5.3.3.1.8 (参考資料) : 008 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、5.3.3.1.9 (参考資料) : 021 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>]

002 試験では、外国人健康成人男性 16 例 [パネル 1、2 : 各 5 例、パネル 3 : 6 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、本剤 15、35 及び 70mg QD を 14 日間反復静脈内投与 (60 分間点滴) した時の薬物動態が検討された。

008 試験では、外国人健康成人男性 10 例を対象に、本剤 70mg QD を 21 日間反復静脈内投与 (60 分間点滴) 時の薬物動態が検討された。

021 試験では、ITCZ と本剤との 14 日間反復投与時の薬物相互作用、及び本剤を単独で 14 日間反復静脈内投与時の薬物動態が検討された [4. (ii) 提出された資料の概略 (5) 1) ITCZ との薬物相互作用の項、参照]。

その結果、本剤反復静脈内投与時の AUC_{0-24hr} 、 C_{1hr} 及び C_{24hr} の投与初日に対する投与最終日 (14 日目及び 21 日目) の累積係数は各々 1.24~1.51、1.13~1.25、1.31~2.09 であり、反復投与による蓄積性が認められ、また、 C_{1hr} の累積係数は用量に伴う変化がみられなかったものの、 C_{24hr} の累積係数は用量の増加とともに増大したことから、反復投与後の CPFPG の薬物動態はわずかに非線形であることが示唆された (002 試験、008 試験及び 021 試験)。

反復投与期間のトラフ濃度推移は、用量に依存した変化がみられ、定常状態への到達に要する時間は用量により異なっており、本剤 15mg 投与では投与 4 日目以内に定常状態に達したが、50 又は 70mg 投与では投与 14 日目でも定常状態に達しなかった (002 試験、008 試験及び 021 試験)。また、本剤 70mg 投与では、3 週間を通してわずかな蓄積が継続的にみられた (008 試験)。

021 試験において、負荷用量 (70mg) を投与しない 50mg 投与では、投与開始後 2 日間は *in vitro* の感受性試験の結果より設定した目標トラフ濃度 (1 μ g/mL) に到達しないものの、負荷用量の投与により試験期間を通して目標トラフ濃度を上回ることが示された。

6) 外国人健康成人を対象とした第 I 相単回反復投与試験 [5.3.3.1.10 (参考資料) : 036 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>]

外国人健康成人 27 例 [パート I としてパネル A 及び B : 各 6 例、パート II : 15 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、本試験以前に実施された第 I 相単回投与試験よりも高用量での薬物動態が検討された。

パート I では、パネル A で本剤 150mg、パネル B で本剤 210mg を単回静脈内投与 (60 分間点滴)、パート II では、本剤 100mg QD を 21 日間反復静脈内投与 (60 分間点滴) とされた。

その結果、本剤 150 及び 210mg 単回静脈内投与後の $AUC_{0-\infty}$ は、001 試験での 70mg 単回静脈内投与時 (118.45 μ g \cdot hr/mL) より各々 2.4 倍及び 3.2 倍に増加し、100mg 14 日間反復静脈内投与後の AUC_{0-24hr} は、021 試験での 50mg 反復静脈内投与時 (86.90 μ g \cdot hr/mL) と比較して 2.5 倍に増加した。第 I 相単回投与試験 (001 試験) 及び本試験で得られた本剤 5~210mg 単回静脈内投与後の薬物動態パラメータ ($AUC_{0-\infty}$ 、 C_{1hr} 及び C_{24hr}) は検討された用量範囲 (5~210mg) でおおむね用量依存性を示した。

本剤 100mg 反復静脈内投与時の累積係数（投与 21 日目/1 日目）は 1.69 であり、008 試験での 70mg 反復静脈内投与で得られた値（1.47）をわずかに上回ったが、低用量投与時に認められた累積係数の増加を顕著に上回る増加は認められず、100mg 反復静脈内投与時では投与 3 週目に定常状態に達した。

7) 外国人健康成人を対象とした薬物動態試験 [5.3.3.1.1 (参考資料) : 010 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>、5.3.3.1.2 (参考資料) : 034 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>]

010 試験では、外国人健康成人男性 6 例（薬物動態解析対象）を対象に、CPFPG の体内動態を検討するために、 $[^3\text{H}]$ CPFPG 70mg (200 μCi) を単回静脈内投与（60 分間点滴）した際の薬物動態が検討された。

CPFPG の血漿中濃度は、投与後 6～8 日目にかけて定量下限（0.025 $\mu\text{g/mL}$ ）以下を推移したが、血漿中放射能濃度は 27 日間を通して、すべての被験者で定量下限を上回った。総放射能濃度と未変化体濃度は、投与後 1 日目及び 2 日目では同程度の値を示したが、その後、未変化体濃度は総放射能濃度より速く減少した。CPFPG に対する総放射能の AUC [幾何平均比 (90%信頼区間)] により、血漿中の総放射能濃度に対して未変化体濃度は 17% (15%, 20%) 含まれることが確認された。CPFPG の血漿中濃度は 60 分間の静脈内投与後、多相性の消失を示し、投与終了直後の速やかな消失 (α 相) の後、緩やかな消失 [$t_{1/2\beta}$ 及び $t_{1/2\gamma}$ (調和平均値) は、各々 7.95 及び 27.28 時間] が認められた。総放射能の血漿中プロファイルでは、長い終末相 [$t_{1/2}$ (調和平均値) が 11.98 日] が認められた。

尿中には CPFPG の投与量の 1.44% が未変化体として排泄されたが、CPFPG の腎クリアランスは低値であった (0.15mL/min)。放射能の排泄率は尿中及び糞中いずれも投与後 6～7 日目でピークに達し、投与後 27 日目まで緩やかな排泄が続き、27 日間で平均して放射能の 75.4% が回収された。尿及び糞中回収率は各々 40.7% 及び 34.4% であった。マスバランスから推定される組織での放射能は、投与後 1.5～2 日目で用量の 92% とピークに達し、血漿中では用量の 4～5% であったが、その後、組織及び血漿中の放射能は試験期間を通して緩やかに減少した。

投与後 24～30 時間では血漿及び尿中放射能の大部分は未変化体であり、この他に CPFPG の開環体 (L-747969) が検出された。投与後 5 日目以降の血漿中放射能の主成分は L-747969 であり、微量成分として未変化体が検出された。投与後 5 日目の尿中放射能では微量成分として未変化体が検出されたが、L-747969 は検出されなかった。血漿で検出されなかった主要代謝物 (M2) 及びその他の微量代謝物 (M1 及び M4) も尿中では検出された。投与後 16 日間を通して、尿中に検出された放射能は、M2、M1、CPFPG 及び L-747969 が各々 71、13、9 及び 1% 未満であった。

さらに、034 試験で、外国人健康成人男性 7 例（薬物動態解析対象）を対象に、投与後 6 カ月間の放射能の血漿中プロファイルの特性を明らかにする目的で、 $[^3\text{H}]$ CPFPG 70mg (200 μCi) を単回静脈内投与（60 分間点滴）した際の薬物動態が検討された。

その結果、 $[^3\text{H}]$ CPFPG 70mg (200 μCi) を単回静脈内投与したときの血漿中 CPFPG 濃度及び総放射能濃度は、投与後 1 日間はほぼ同程度であったが、その後 CPFPG 濃度が総放射能濃度に比べて急速に低下し、血漿中 CPFPG 濃度及び総放射能濃度は、各々約 6.3 日及び約 22.3 週 (算術平均値)

で、定量下限 [0.025µg/mL (血漿中濃度)、約 2ng equivalents/mL (放射能濃度)] 未満に減少した。血漿中総放射能濃度の大部分は、投与約 1 週間後から長期に渡る終末相を占めていた。この総放射能濃度の終末相の消失半減期は 14.57 日 (調和平均値) であり、010 試験で得られた消失半減期 (11.98 日) とほぼ同様であった。

(3) 患者における検討

1) 日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : 062 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人深在性真菌症患者 58 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤 70/50mg 又は 50mg QD を反復静脈投与 (60 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。

その結果、 AUC_{0-24hr} は 144.86µg·hr/mL、 C_{1hr} は 11.25µg/mL、 C_{24hr} は 3.15µg/mL であり、日本人深在性真菌症患者の薬物動態パラメータの幾何平均値は、日本人健康成人男性 (061 試験及び 063 試験) と比較して高い傾向が認められた。健康成人と比較して患者の薬物動態パラメータが高くなる傾向は、海外試験でも認められている⁷¹。

なお、体重別 (47.2kg 未満、47.2kg 以上) のサブグループ解析では、 AUC_{0-24hr} は各々 149.53µg·hr/mL (N=22) 及び 139.48µg·hr/mL (N=19)、 C_{1hr} は各々 11.79µg/mL (N=26) 及び 10.75µg/mL (N=27)、 C_{24hr} は各々 3.57µg/mL (N=27) 及び 2.79µg/mL (N=30) であり、年齢層別 (65 歳未満、65 歳以上) のサブグループ解析では、 AUC_{0-24hr} は各々 124.28µg·hr/mL (N=15) 及び 157.73µg·hr/mL (N=27)、 C_{1hr} は各々 10.83µg/mL (N=18) 及び 11.47µg/mL (N=36)、 C_{24hr} は各々 2.62µg/mL (N=19) 及び 3.45µg/mL (N=39) であった。

2) 外国人患者を対象とした第Ⅲ相試験 [5.3.5.1.2 (参考資料) : 003 試験 <19 年 月 ~ 19 年 月 >、5.3.5.1.3 (参考資料) : 004 試験 <19 年 月 ~ 19 年 月 >、5.3.5.1.4 : 020 試験 <19 年 月 ~ 19 年 月 >、5.3.5.1.5 : 014 試験 <19 年 月 ~ 20 年 月 >、5.3.5.1.6 (参考資料) : 801 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >、5.3.5.1.7 (参考資料) : 026 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >、5.3.5.2.1 (参考資料) : 007 試験 <19 年 月 ~ 19 年 月 >、5.3.5.2.2 (参考資料) : 045 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >、5.3.5.2.3 (参考資料) : 019 試験 <19 年 月 ~ 20 年 月 >]

① 外国人食道カンジダ症患者を対象とした反復投与試験 (007 試験)

外国人食道カンジダ症患者 12 例 [パネル 1 及び 2 : 各 6 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、本剤 50mg 及び 70mg QD を 14 日間反復静脈内投与した際の薬物動態が検討された。その結果、すべての患者で投与 9 日目と 14 日目のトラフ濃度は *in vitro* の感受性試験の結果より設定した目標トラフ濃度 (1µg/mL) を上回った。 AUC_{0-24hr} において、投与 1 日目に対する反復投与での累積係数は 50mg で 1.38~1.49、70mg で 1.72~1.78 と蓄積性が認められた。本試験では、50mg 及び 70mg のいずれの用量群でも、9 日目までに定常状態に到達しており、002 試験及び 008 試験での外国人健康成人における定常状態到達時間 (14 日以上) より早かったが、試験間の結果の違いの原因については不明とされている。

⁷¹ PPK003_004_007_020

② 外国人食道/口腔咽頭カンジダ症患者 (003 試験、004 試験及び 007 試験) 並びに侵襲性アスペルギルス症患者 (019 試験) を対象とした第Ⅱ相臨床試験の母集団薬物動態解析 (PPK003_004_007、PPK019、PPK019_2)

外国人食道/口腔咽頭カンジダ症患者 (003 試験 : 42 例、004 試験 : 92 例、007 試験 : 13 例) 及び外国人侵襲性アスペルギルス症患者 57 例の薬物動態データに基づいた母集団薬物動態解析⁷²結果から、CPFPG の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある患者特性 [性別、人種、年齢、体重、BMI、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染状況、CD4 細胞数、クレアチニンクリアランス、血清アルブミン値、併用薬、基礎疾患、移植の有無]⁷³が検討され、共変量として、PPK003_004_007 では体重、性別及び血漿アルブミン値、PPK019 では体重、性別、及び腎臓の状態が検出された。

なお、侵襲性アスペルギルス症患者 (019 試験) の母集団薬物動態解析において腎機能に関する検討も行われた [4. (ii) 提出された資料の概略 (4) 2) 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験の項、参照]。

③ 外国人食道/口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした第Ⅱ相試験 (003 試験、004 試験及び 007 試験) 及び外国人食道カンジダ症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (020 試験) の母集団薬物動態解析 (PPK003_004_007_020)

外国人食道/口腔咽頭カンジダ症患者 (003 試験 : 42 例、004 試験 : 92 例、007 試験 : 13 例) 及び外国人食道カンジダ症患者 75 例の薬物動態データに基づいた母集団薬物動態解析では、外国人健康成人併合データ⁷⁴より患者で薬物動態のばらつきが大きい傾向にあった。投与 1 日目及び反復投与後の C_{1hr} は、健康成人と比較して患者で 25%低下していたが、臨床的に重要なものではないと考えられた。 AUC_{0-24hr} については、健康成人と患者で差がほとんど認められなかった。 C_{24hr} は、患者で健康成人より高い傾向があり、投与 1 日目には 39%増加した。また、CPFPG の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある患者特性 (性別、人種、年齢、体重、HIV 感染状況、CD4 細胞数、クレアチニンクリアランス、血清アルブミン値、併用薬) が検討され、共変量としては、体重、性別及び血清アルブミンが検出された。

④ 外国人侵襲性カンジダ症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (014 試験) の母集団薬物動態解析 (PPK014)

外国人侵襲性カンジダ症患者 91 例の薬物動態データに基づく母集団薬物動態解析において、CPFPG の薬物動態に及ぼす患者特性 (性別、人種、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、血清アルブミン値、併用薬) の影響を検討した結果、外国人侵襲性カンジダ症患者の CPFPG の薬物動態に関連する決定因子として見出された共変量は体重及び年齢のみであった。体重は、 C_{1hr} 及び C_{24hr} の決定因子であり、得られた回帰係数から、 C_{1hr} 及び C_{24hr} は、体重 50kg の患者

⁷² 今回提出されたすべての母集団薬物動態解析では、薬物動態データとして投与 3 日目に降に 1 回以上検体が得られた患者の値が用いられ、各患者において複数日で検体が得られた場合は血漿中薬物濃度の幾何平均値が用いられた。また、SAS Ver.6.12、8.2 及び 9.1 を用いて薬物動態への影響因子が解析され、ノンコンパートメントモデル解析による標準二段階法により薬物動態パラメータが算出された。

⁷³ BMI、HIV 感染状況及び CD4 細胞数は PPK003_004_007 でのみ、基礎疾患及び移植の有無については、PPK019 でのみ検討された。

⁷⁴ 002、008、013、016、017、021、023 試験の外国人健康成人から得られた薬物動態パラメータ

では 70kg の患者と比較して、各々20%及び 18%増加し、体重 90kg の患者では、体重 70kg の患者と比較して、各々17%及び 15%減少すると予測されている。年齢は、 C_{1hr} については、年齢によって変化はなく共変量ではないとされたが、 C_{24hr} では、年齢解析で得られた回帰係数から、70 歳の患者では 40 歳の患者と比較して、平均 42%増加すると予測され、共変量とされた。

⑤ 外国人持続性発熱性好中球減少症患者を対象とした第Ⅲ相試験（026 試験）の母集団薬物動態解析（PPK026）

外国人持続性発熱性好中球減少症患者 122 例の薬物動態データに基づく母集団薬物動態解析において、CPFPG の薬物動態に対する患者特性（性別、人種、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、血清アルブミン値、併用薬）の影響を検討した結果、CPFPG の薬物動態の決定因子となる共変量は性別、体重及び年齢のみであり、男性に比べて女性の C_{1hr} 及び C_{24hr} は各々 23%及び 31%高値であった。低体重患者は高体重患者に比べ、CPFPG の平均 C_{24hr} は高く、体重との解析で得られた回帰係数から、体重 50kg の患者の C_{24hr} は 70kg の患者と比較して平均 22% 高く、体重 90kg の患者の C_{24hr} は 70kg の患者と比較して平均 18%低いと推定された。また、高齢患者の C_{24hr} （平均値）は若年患者と比べて高値を示し、年齢との解析で得られた回帰係数から、70 歳の患者の C_{24hr} は 40 歳の患者と比較して平均 16%高いと予測されている。

⑥ 外国人侵襲性カンジダ症患者を対象とした第Ⅱ相試験（045 試験）及び外国人侵襲性カンジダ症を対象とした第Ⅲ相試験（014 試験及び 801 試験）の母集団薬物動態解析（PPK014_045_801）

014 試験、045 試験及び 801 試験において、本剤 70/50mg で反復静脈内投与を受けた患者 206 例 [014 試験：91 例、045 試験：35 例、801 試験：80 例（薬物動態解析対象）] における薬物動態について、 C_{24hr} の平均値（標準偏差）は各々 1.71 (0.84) $\mu\text{g/mL}$ 、1.88 (1.01) $\mu\text{g/mL}$ 及び 2.06 (0.99) $\mu\text{g/mL}$ であり、 C_{EOI} の平均値（標準偏差）は各々 7.57 (3.21) $\mu\text{g/mL}$ 、8.78 (5.33) $\mu\text{g/mL}$ 及び 6.60 (2.39) $\mu\text{g/mL}$ であった。本剤 70/50mg で反復静脈内投与を受けた患者の平均 C_{max} は、静脈内投与を 2 時間かけて実施した場合（801 試験）よりも、1 時間かけて実施した場合（014 及び 045 試験）の方が約 15%低値を示したが、臨床的に意味のある変化ではないと申請者は考察している。

⑦ 母集団薬物動態解析のまとめ

PPK003_004_007、PPK003_004_007_020、PPK019、PPK019-2、PPK014 及び PPK026（PPK014_045_801 以外全ての PPK 解析）において、体重が共変量であるとされ、患者での母集団薬物動態解析結果及び外国人健康成人の併合データを用いて実施された共変量解析結果を合わせて考えると、CPFPG の血漿中濃度は低体重の患者及び健康成人でより高く、かつより変動が大きいことが示された。しかしながら、低体重であるほど高値を示すという薬物動態と体重との関連性が認められたのは有効性との明らかな関連性はない C_{1hr} であり、 C_{24hr} では体重との関連性は試験間で一致していないことから、一部の患者では体重に基づく用量調整により

C_{24hr} が効果発現に不十分な値になりかねないため、低体重患者での用量減量は推奨されないと申請者は考察している。また、体重 90kg 超の患者（019 試験）及び健康被験者より得られた薬物動態パラメータ値の下限は、平均的な体重（60～80kg）の患者と比較して低値を示す傾向はみられていないことから、高体重患者における用量増量も不要であると申請者は考察している。次に、PPK003_004_007、PPK003_004_007_020、PPK019-2、PPK026 において、性別が共変量とされ、女性は男性と比較して AUC 及び C_{1hr} が増加したが、この結果を基に男女間で異なる推奨用量を設定するのは適当でないと申請者は考察している。さらに、PPK003_004_007 及び PPK003_004_007_020 において血漿アルブミンの低値と C_{1hr} の軽微な低下の関連が認められたが、臨床的に意味はないと考えられた。また、PPK014 及び PPK026 においては高齢患者で若年患者よりも C_{24hr} が高い傾向が見られたが、高齢患者で得られた血漿中 CPFPG 濃度は、薬物動態の臨床的に重要な変化を判断するために設定された区間⁷⁵であったことから、高齢患者の用量調整は推奨されないと申請者は考察している。

また、患者では、健康成人よりも C_{1hr} が低い傾向が認められたが、CPFPG 治療による有効率が高いこと及び治療効果と CPFPG 濃度との間に相関が見られないことから、患者で認められた CPFPG 濃度の減少に臨床的な意味はないと申請者は考察している。

(4) 内因性要因の検討

1) 高齢被験者を対象とした薬物動態試験 [5.3.3.3.4 (参考資料) : 022 試験<19■■年■月～19■■年■月>]

外国人健康高齢男女及び外国人健康成人男性 18 例 [各 6 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、本剤 70mg 単回静脈内投与 (60 分間点滴) 時の薬物動態が検討された。その結果、外国人健康高齢者に本剤を単回静脈内投与したときの AUC_{0-∞}、C_{1hr}、C_{24hr} (幾何平均) は各々 133.81µg・hr/mL、11.32µg/mL、1.57µg/mL であり、外国人健康成人男性 (001 試験及び 022 試験) と比較して高値を示した。しかしながら、薬物動態の臨床的に重要な変化を判断するために設定された区間から、申請者は、高齢者でのわずかな血漿中濃度の増加は、高齢者に対し用量調整を必要とするほどの変動ではないと判断している。

また、性別で比較すると、AUC_{0-∞}、C_{1hr}、C_{24hr} (幾何平均値) は女性及び男性において各々 123.08 及び 145.48µg・hr/mL、10.23 及び 12.52µg/mL、1.48 及び 1.66µg/mL となった。申請者は、女性が男性に比べて高値を示したものの薬物動態に対する性別の影響は顕著なものではなく、薬物動態の臨床的に重要な変化を判断するために設定された区間の限界値の範囲内であったため、男女間で異なる推奨用量を設定する必要はないと判断している。

2) 腎機能障害患者を対象とした薬物動態試験 [5.3.3.3.3 (参考資料) : 011 試験<19■■年■月～19■■年■月>、5.3.5.2.3 (参考資料) : 019 試験<19■■年■月～20■■年■月>]

⁷⁵ 35、50 又は 70 mg/日の投与を受けた外国人食道/口腔咽頭カンジダ症患者の母集団薬物動態解析の結果から、トラフ濃度及び AUC が低いほど有効性が低下することが明らかとなり、有効性の低下と AUC 又はトラフ濃度の 30%を上回る低下との関連性が示唆された。また、安全性の面では、用量を制限するような有害事象又は臨床検査値異常のリスク上昇と 50%を上回る AUC の上昇との関連性は認められなかった。以上の結果から、臨床的に重要な本剤の薬物動態変化を判定するための区間として、下限を 0.7 倍、この区間を設定した時点での検討最高用量である 70mg/日と臨床推奨用量 50mg/日を投与した際の血漿中薬物濃度の比に基づいて、上限を 1.5 倍と設定した。

外国人腎機能障害患者 33 例 [軽度 (C_{Cr} : 50~80mL/分) : 5 例、中等度 (C_{Cr} : 31~49mL/分) : 5 例、進行性 (C_{Cr} : 5~30mL/分) : 8 例、末期 (C_{Cr} : 10mL/分未満かつ人工透析あり) : 9 例、及び正常 (C_{Cr} : 80mL/分超) : 6 例] を対象に、本剤 70mg 単回静脈内投与 (60 分間点滴) 時の薬物動態が検討された。なお、人工透析が必要な末期腎機能障害患者は、第 1 期 (人工透析の 24 時間前) 及び第 2 期 (人工透析の直後) の 2 回投与を受けた。その結果、 $AUC_{0-\infty}$ の健康成人に対する幾何平均比は、軽度、中等度、進行性及び末期の腎障害患者において、各々 0.96、1.31、1.49、1.30 であり、軽度の腎機能障害が CPFG の薬物動態に影響を及ぼさないこと、並びに中等度、進行性及び末期の腎機能障害が薬物動態に中等度の影響を及ぼすことが認められた。

また、外国人侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした試験 (019 試験) には、3 例の末期腎機能障害患者、並びに進行性、中等度及び軽度腎機能障害患者及び、正常な腎機能の患者がほぼ等しい比率で含まれており、本試験の 57 例の薬物動態データに基づく母集団薬物動態解析結果から、腎機能は C_{1hr} 又は C_{24hr} に影響を与える因子ではないことが示唆された。

3) 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.3.1:009 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>、

5.3.3.3.2 : 030 試験<19■■年■■月~20■■年■■月>)

009 試験では、外国人肝機能障害患者 17 例 [軽度 (Child-Pugh 5~6) 及び中等度 (Child-Pugh 7~9) 肝機能障害患者 : 各 8 例、重度肝機能障害患者 : 1 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、本剤 70mg 単回静脈内投与 (60 分間点滴) 時の薬物動態が検討された。

軽度及び中等度肝機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{1hr} 並びに C_{24hr} について、健康成人 (001 及び 022 試験) に対する幾何平均比を算出すると、各々 1.55 及び 1.76、1.17 及び 1.11、1.81 及び 2.04 となり、肝機能障害により高値を示した。また、 $t_{1/2\beta}$ も各々 11.7 及び 15.07 時間と、健康成人 (9.67 時間) と比較して肝機能障害患者で延長する傾向がみられた。

さらに、030 試験では、外国人肝機能障害患者 16 例 [軽度 (Child-Pugh 5~6) 及び中等度 (Child-Pugh 7~9) 肝機能障害患者 : 各 8 例 (薬物動態解析対象)] 及びこれらの患者と年齢、性別及び体重を対応させた外国人健康成人 13 例を対象に、本剤を反復静脈内投与した際の薬物動態が検討された。軽度肝機能障害患者には、本剤を投与 1 日目に 70mg、投与 2~14 日目に 50mg (以下、70/50mg)、中等度肝機能障害患者には、投与 1 日目に 70mg、投与 2 日~14 日目に 35mg (以下、70/35mg) QD を反復静脈内投与 (60 分間点滴) された。結果は、下表のとおりである。

軽度肝機能障害患者に本剤 70/50mg 又は中等度肝機能障害患者に本剤 70/35mg 反復投与した薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		最小二乗幾何平均値		幾何平均比 [§] (90%信頼区間)	P 値 [‡]	最小二乗幾何平均値		幾何平均比 [§] (90%信頼区間)	P 値 [‡]
		軽度肝機能障害患者 (N [†] =8)	健康成人 (N [†] =8 [†])			中等度肝機能障害患者 (N [†] =8)	健康成人 (N [†] =8 [†])		
AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL)	1日目	103.70	88.72	1.17 (1.03, 1.33)	0.05 3	132.94	106.21	1.25 (1.08, 1.45)	0.020
	7日目	110.71	87.90	1.26 (1.11, 1.43)	0.00 8	116.89	102.69	1.14 (0.95, 1.36)	0.215
	14日目	107.59	89.26	1.21 (1.04, 1.39)	0.04 1	116.22	108.27	1.07 (0.90, 1.28)	0.492
C _{1hr} (μg/mL)	1日目	10.87	10.92	1.00 (0.89, 1.11)	0.95 3	12.58	13.03	0.97 (0.83, 1.12)	0.687
	7日目	9.35	9.03	1.03 (0.93, 1.15)	0.58 8	8.57	10.75	0.80 (0.69, 0.92)	0.013
	14日目	9.15	9.52	0.96 (0.83, 1.11)	0.63 3	8.82	11.43	0.77 (0.64, 0.92)	0.025
C _{24hr} (μg/mL)	1日目	1.96	1.30	1.50 (1.20, 1.88)	0.00 7	3.19	1.58	2.01 (1.64, 2.47)	<0.001
	7日目	2.53	1.49	1.70 (1.36, 2.13)	0.00 1	3.04	1.78	1.71 (1.32, 2.21)	0.003
	14日目	2.40	1.67	1.44 (1.15, 1.79)	0.01 4	2.93	1.95	1.50 (1.16, 1.93)	0.015

[†] 被験者数

^{††} 健康成人13例から各肝機能障害患者と年齢、性別及び体重を対応させた8例を各々選択した

[§] 肝機能障害患者/健康成人

[‡] P 値は各肝機能障害患者と健康成人の差に対して算出した

軽度肝機能障害患者に本剤 70/50mg を投与した時、投与 14 日目の AUC_{0-24hr} は、健康成人と比較して 21%増加した。また、中等度の肝機能障害患者に 70/35mg を QD で反復静脈内投与したときの投与 7 日目及び 14 日目の AUC_{0-24hr} は、70/50mg を QD 投与した対照被験者群の値と同程度であった。

(5) 薬物相互作用の検討

1) ITCZ との薬物相互作用 [5.3.3.1.9 (参考資料) : 021 試験<19■■年■月~19■■年■月>]

外国人健康成人男性及び女性 38 例 [グループ 1 としてパネル A 及び B : 男性各 7 例、グループ 2 としてパネル C、E : 男性各 8 例、D : 女性 8 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、ITCZ と本剤との 14 日間反復投与時の薬物相互作用、及び本剤を単独で 14 日間反復静脈内投与時の薬物動態が検討された。グループ 1 では、パネル A には本剤プラセボ及び ITCZ 200mg QD 反復投与、パネル B には本剤 70/50mg 及び ITCZ 200mg QD 反復投与、グループ 2 では、パネル C 及び D には本剤 70/50mg で反復静脈内投与、パネル E には本剤 50mg QD 反復静脈内投与とされた。

その結果、パネル C (本剤単独) に対するパネル B (本剤及び ITCZ 併用) 及び、パネル A (本剤プラセボ及び ITCZ 併用) に対するパネル B (本剤及び ITCZ 併用) の幾何平均比 (90%信頼区間) は、AUC_{0-24hr} では各々 1.03 (0.85, 1.25) 及び 0.97 (0.76, 1.24)、C_{1hr} では各々 0.91 (0.79, 1.06)

及び 0.88 (0.74, 1.05)、 C_{24hr} では各々 1.25 (0.93, 1.68) 及び 0.96 (0.74, 1.25) となり、併用により各々の薬物動態に影響を及ぼさないと申請者は考察している。

2) AmB との薬物相互作用 [5.3.3.4.4 (参考資料) : 016 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>]

外国人健康成人男性 18 例 [パネル A~C : 各 6 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、AmB と本剤との薬物相互作用が検討された。パネル A 及び B に本剤 50mg QD、パネル C にプラセボを 11 日間反復静脈内投与した。本剤又は本剤プラセボ投与開始前少なくとも 7 日前にパネル A 及び C では AmB 0.25mg/kg、パネル B では AmB プラセボが単回静脈内投与 (2 時間) され、投与 10 日目のみ本剤又はプラセボ投与終了 2 時間後から、パネル A 及び C では AmB 0.25mg/kg、パネル B では AmB プラセボが単回静脈内投与 (2 時間) された。

パネル B (本剤単独) に対するパネル A (本剤及び AmB 併用) の幾何平均比 (90%信頼区間) は、 AUC_{0-24hr} では 0.81 (0.61, 1.09)、 C_{1hr} では 0.87 (0.72, 1.05)、 C_{24hr} では 0.84 (0.54, 1.29) であり、パネル C (AmB 単独) に対するパネル A (本剤及び AmB 併用) の幾何平均比 (90%信頼区間) は、 $AUC_{0-\infty}$ では 0.96 (0.64, 1.42)、 C_{2hr} では 0.98 (0.85, 1.14) であった。パネル B に対するパネル A の 90%信頼区間の下限 (0.61) は、AmB が本剤の AUC を 39%低下させることを示していたものの、両群で見られた差は AmB 投与前から認められたものであったため、差が生じた原因は明らかではないものの併用投与により、各々の薬物動態に影響を及ぼすことはない申請者は考察している。

3) リファンピシン (RFP) との薬物相互作用 [5.3.3.4.5 (参考資料) : 032 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>、5.3.3.4.6 (参考資料) : 035 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>]

032 試験では、外国人健康成人男性 29 例⁷⁶ [パネル A 及び B : 10 例、パネル C : 9 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、RFP と本剤との薬物相互作用が検討された。パネル A では本剤 50mg QD 14 日間反復投与 (60 分間)、パネル B では本剤 50mg QD 及び RFP 600mg QD を 14 日間反復投与された。

035 試験では、外国人健康成人男性 26 例 [パネル A : 12 例、パネル B : 14 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、RFP と本剤との薬物相互作用が検討された。パネル A は本剤 50mg QD 14 日間反復静脈内投与、パネル B は RFP 600mg QD 14 日間反復経口投与し、続けて、RFP 600mg 及び本剤 50mg QD 14 日間反復投与された。

032 試験の結果から、投与 1 日目の本剤の AUC_{0-24hr} は、RFP 併用群と本剤単独投与群で各々 90.44 及び 56.07 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ と併用群で 1.61 倍に増加し、 C_{24hr} も各々 1.91 及び 0.71 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と併用群で 2.70 倍に増加したが、その後、14 日目までに単独投与群と同程度まで減少した。なお、 C_{1hr} は、各々 7.87 及び 7.61 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と投与 1 日目から同程度の値を示した。

035 試験の結果から、RFP 単独で前投与した後、本剤との併用投与 1 日目及び 14 日目の本剤単独投与群に対する幾何平均比 (90%信頼区間) は、 AUC_{0-24hr} では各々 1.09 (0.99, 1.20) 及び 1.01 (0.91, 1.11)、 C_{1hr} では各々 0.96 (0.89, 1.04) 及び 0.96 (0.87, 1.06) であり、併用による変動は

⁷⁶ パネル C として、本剤及びネルフィナビルが反復投与され、本剤とネルフィナビルとの薬物相互作用も検討されている [4. (ii) 提出された資料の概略 (5) 4) ネルフィナビルとの薬物相互作用の項、参照]。

認められなかった。一方、 C_{24hr} では、各々0.71 (0.58, 0.87) 及び0.69 (0.56, 0.85) となり、トラフ濃度が約30%低下した。なお、RFPの薬物動態について、RFP前投与最終日をRFP単独投与群と考えると、併用投与1日目及び14日目のRFP単独投与群に対する幾何平均比(90%信頼区間)は、 AUC_{0-24hr} では各々0.95 (0.80, 1.13) 及び1.07 (0.83, 1.38)、 C_{max} では各々0.94 (0.79, 1.13) 及び0.98 (0.78, 1.23) となり、本剤はRFPの薬物動態に影響を与えないとされた。

RFP14日間反復投与との併用でみられた本剤のトラフ濃度の低下は臨床的に意味のある可能性があるため、本剤をRFPと併用する際に、本剤の維持用量を70mgに増量することを考慮すべきと申請者は考察している。

一方、初期に見られた一過性の上昇については、032試験の併用投与時の投与1日目の本剤の幾何平均 AUC_{0-24hr} が、外国人健康成人を対象とした第I相試験(036試験)で忍容性が良好であった150mg及び210mgの単回静脈内投与並びに100mgの反復静脈内投与後の AUC_{0-24hr} [各々、279.66 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (N=6)、374.92 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (N=6) 及び227.36 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ (投与21日目、N=15)] よりも低く、また、035試験において、RFP前投与時には起らないことが示唆されたため、数日間のCPFG濃度の上昇は臨床的に意味のある可能性は低く、用量の減量は不要と申請者は考察している。

4) ネルフィナビルとの薬物相互作用 [5.3.3.4.5 (参考資料) : 032試験<20■■年■月~20■■年■月>]

外国人健康成人男性29例 [パネルA及びB:10例、パネルC:9例(薬物動態解析対象)] を対象に、ネルフィナビルと本剤との薬物相互作用が検討された。パネルAでは本剤50mg QD 14日間反復投与(60分間)、パネルCでは、本剤50mg QD 及びネルフィナビル1250mg BIDを14日間反復投与された。

併用投与群の本剤単独投与群に対する幾何平均比は、投与1日目及び14日目で、 AUC_{0-24hr} が1.16及び1.08、 C_{1hr} が0.94及び1.05、 C_{24hr} が1.58及び1.13となり、ネルビナフィルとの併用により本剤の薬物動態に対する影響は認められなかった。

5) シクロスポリンとの薬物相互作用 [5.3.3.4.1 (参考資料) : 013試験<19■■年■月~19■■年■月>、5.3.3.4.2 (参考資料) : 017試験<19■■年■月~19■■年■月>]

013試験では、外国人健康成人男性18例 [グループ1:8例、グループ2及びグループ3:5例(薬物動態解析対象)] を対象に、本剤とシクロスポリンの薬物相互作用が検討された。グループ1~3では、シクロスポリン4mg/kg単回投与後、3日目から13日目まで本剤70mg QD反復投与され、12日目にシクロスポリン4mg/kg併用投与された。なお、グループ2では本剤のプラセボ、グループ3ではシクロスポリンのプラセボが投与された。

017試験では、外国人健康成人男性41例⁷⁷ [パートAとしてグループ1:12例、グループ2:4例、グループ3:5例、パートCとしてグループ1:8例、グループ2:7例(薬物動態解析対

⁷⁷ パートA及びCでは本剤及びタクロリムスが反復投与され、本剤とタクロリムスとの薬物相互作用も検討されている [4. (ii) 提出された資料の概略 (5) 6) タクロリムスとの薬物相互作用の項、参照]。なお、パートBでは、投与1日目に本剤35mgとシクロスポリン3mg/kgを併用し、2日目以降に本剤35mg単独投与が行われたが、2日目に8例中2例でALT値が基準値上限を超え、その後、4日目にすべての被験者において投与が中止されたことから、薬物動態解析対象はいない。

象)] を対象に、免疫抑制剤であるシクロスポリン又はタクロリムスとの薬物相互作用が検討された。そのうちシクロスポリンについての検討は、パート A で行われた。パート A において第 1 期のグループ 2 にタクロリムスのプラセボ及びシクロスポリン 3mg/kg、グループ 3 にタクロリムス及びシクロスポリンのプラセボが各々単回投与された。その後、少なくとも 5 日間の休薬期間をとり、第 2 期のグループ 2、3 で本剤 70mg QD 10 日間反復投与し、10 日目に、グループ 2 ではタクロリムスのプラセボ及びシクロスポリン 3mg/kg、グループ 3 にタクロリムス及びシクロスポリンのプラセボが各々単回投与された。

013 試験及び 017 試験において、本剤単独投与群に対する本剤及びシクロスポリン併用群の幾何平均比 (90%信頼区間) は、 AUC_{0-24hr} では各々 1.34 (1.17, 1.54) 及び 1.35 (1.21, 1.49)、 C_{1hr} では各々 1.04 (0.91, 1.18) 及び 0.91 (0.82, 1.00)、 C_{24hr} では各々 1.65 (1.37, 1.98) 及び 2.01 (1.69, 2.39) であり、シクロスポリン単独投与群に対する本剤及びシクロスポリン併用群の幾何平均比 (90%信頼区間) は、 AUC_{0-12hr} では各々 1.00 (0.87, 1.15) 及び 1.02 (0.93, 1.11)、 C_{max} では各々 0.88 (0.68, 1.13) 及び 1.08 (0.97, 1.22) であった。

以上の結果より、併用療法により、シクロスポリンの薬物動態へは影響を与えないものの、本剤の AUC は増加することが示唆された。なお、併用療法により、一過性の ALT 及び AST 増加が認められており、数日間の併用療法による本剤の薬物動態への影響は不明であるものの、CPFG の血漿中濃度がさらに増加する可能性もあるため、薬物動態と安全性の双方を包括的に評価し、用量調整が適当であるかどうかを決定する必要があると考察されている。

6) タクロリムスとの薬物相互作用 [5.3.3.4.2 (参考資料) : 017 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>]

外国人健康成人男性 41 例 [パート A としてグループ 1 : 12 例、グループ 2 : 4 例、グループ 3 : 5 例、パート C としてグループ 1 : 8 例、グループ 2 : 7 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、免疫抑制剤であるシクロスポリン又はタクロリムスとの薬物相互作用が検討された。そのうちタクロリムスの検討はパート A と C で行われた。パート A において第 1 期のグループ 1 にタクロリムス 0.1mg/kg 及びシクロスポリンのプラセボ、グループ 3 にタクロリムス及びシクロスポリンのプラセボが各々単回投与された。その後、少なくとも 5 日間の休薬期間をとり、第 2 期のグループ 1、3 で本剤 70mg QD 10 日間反復投与し、10 日目に、グループ 1 ではタクロリムス 0.1mg/kg 及びシクロスポリンのプラセボ、グループ 3 にタクロリムス及びシクロスポリンのプラセボが各々単回投与された。パート C では本剤 50mg QD 10 日間反復投与の 1 日目及び 10 日目にグループ 1 ではタクロリムス 0.1mg/kg、グループ 2 ではタクロリムスのプラセボが併用された。

その結果、本剤の投与量がより高用量であったパート A について、本剤単独投与群に対する本剤及びタクロリムス併用投与群の幾何平均比 (90%信頼区間) は、 AUC_{0-24hr} では 1.00 (0.96, 1.04)、 C_{1hr} では 0.94 (0.87, 1.02)、 C_{24hr} では 1.00 (0.92, 1.09) であり、タクロリムス単独投与群に対する本剤及びタクロリムス併用投与群の幾何平均比 (90%信頼区間) は、 AUC_{0-12hr} では 0.80 (0.72, 0.89)、 C_{max} では 0.84 (0.75, 0.95) であることから、併用により、本剤の薬物動態は変化せず、タクロリムスの C_{max} 及び AUC は低下することが示唆された。タクロリムスは治療域も狭いため、本剤との併用の際は、タクロリムスの血中濃度測定を行い用量調整の必要があるか検討すべきと

申請者は考察している。

7) ミコフェノール酸モフェチル (MMF) との薬物相互作用 [5.3.3.4.3 (参考資料) : 023 試験< 19■■年■月~19■■年■月>]

外国人健康成人男女 17 例 [グループ 1 : 12 例、グループ 2 : 5 例 (薬物動態解析対象)] を対象に、MMF と本剤との薬物相互作用が検討された。第 1 期では、グループ 1 に MMF 1.5g、グループ 2 にプラセボ単回経口投与され、少なくとも 7 日間の休薬期間後、第 2 期では、各グループに本剤 50mg QD 16 日間反復静脈内投与し、14 日目の本剤投与 5 分前にグループ 1 に MMF 1.5g、グループ 2 にプラセボが各々単回経口投与された。

その結果、本剤単独投与時の本剤及び MMF 併用投与時の幾何平均比 (90%信頼区間) は、 AUC_{0-24hr} では 1.04 (1.00, 1.08)、 C_{1hr} では 1.07 (1.02, 1.12)、 C_{24hr} では 1.03 (0.97, 1.09) であり、ミコフェノール酸及びミコフェノール酸のグルクロン酸抱合体について、MMF 単独投与時の本剤と MMF 併用投与時の幾何平均比 (90%信頼区間) は、 $AUC_{0-\infty}$ では各々 1.02 (0.95, 1.10) 及び 1.08 (1.00, 1.16)、 C_{max} では 1.11 (0.87, 1.41) 及び 1.08 (0.90, 1.30) であった。したがって、CPFG 及び MMF とともに併用による薬物動態への影響はないものと考察されている。

8) その他

外国人食道/口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした第 II 相臨床試験 (003 試験、004 試験及び 007 試験)、外国人侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした第 II 相臨床試験 (019 試験)、外国人侵襲性カンジダ症患者を対象とした第 III 相臨床試験 (014 試験) 及び外国人持続性発熱性好中球減少症患者を対象に経験的治療を行った第 III 相臨床試験 (026 試験) の各々の母集団薬物動態解析で併用薬による薬物相互作用のスクリーニングを実施した。その結果、薬物クリアランス誘導作用をもつ薬剤の併用により CPFG の血漿中濃度が臨床的に意味のある減少を示す可能性が示唆された。

(6) QT/QTc 間隔に及ぼす影響について

本剤においては、QT/QTc 試験が実施されていないため、現在まで得られている情報から QT/QTc 間隔の延長のリスクが評価された。日本人並びに外国人健康成人において本剤の最高血漿中濃度到達時点での心電図の測定結果からは、臨床用量を上回る用量を含め検討したすべての用量において、明らかな QT/QTc 間隔の変化は認められていない。さらに、臨床試験に組み入れられた 2,170 例の日本人及び外国人の健康成人/患者、並びに推定 1,623,114 例に及ぶ本剤の製造販売後使用経験におけるトルサード・ド・ポアント/QT 延長 SMQ の狭域検索用語 (心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、先天性 QT 延長症候群、トルサード・ド・ポアント、心室性頻脈) を用いた有害事象データの評価からは 9 例の患者に 10 件の事象が確認されたが、いずれの患者も本剤以外にも心血管系の事象の原因を有しており、これらの事象と本剤との明らかな因果関係は特定されていない。

以上より、申請者は、非臨床試験 [3. (i) 提出された資料の概略 (3) 安全性薬理試験の項、参照] 及び上記の国内外の臨床試験及び海外製造販売後の情報において、いずれも本剤投与による

トルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長に関連した副作用の発現リスクが低いことを示唆するものであったことから、QT/QTc 評価試験の実施は不要と判断している。

<審査の概略>

(1) 日本人と外国人における薬物動態について

機構は、海外臨床試験結果を日本人に外挿できると考えた理由について、日本人と外国人の薬物動態の類似性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

健康成人に単回静脈内投与した際の $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{1hr} 及び C_{24hr} について、外国人に対する日本人の幾何平均比：日本人/外国人（90%信頼区間）を検討したところ、日本人健康成人（057 試験）及び外国人健康成人（001 試験及び 036 試験）を踏まえた、すべての用量でのデータを 70mg に補正して算出した結果、各々 1.16（1.06, 1.27）、1.06（0.99, 1.12）及び 1.19（1.04, 1.35）であった。

また、反復静脈内投与に関しては、日本人健康成人（061 試験）及び外国人健康成人（021 試験及び 036 試験）で、本剤 50mg、70/50mg 及び 100mg QD 反復静脈内投与した際の投与 14 日目の AUC_{0-24hr} 、 C_{1hr} 及び C_{24hr} について ANOVA モデルを用いて幾何平均比（日本人/外国人）を算出した結果、各々 1.27（1.17, 1.38）、1.21（1.12, 1.31）及び 1.48（1.30, 1.67）と日本人では外国人に比べてわずかに高い傾向が認められた。ただし、日本人と外国人では平均体重に違いが認められたため体重の影響を除いた場合の値は、各々 1.03（0.96, 1.10）、1.01（0.94, 1.08）及び 1.08（0.97, 1.21）となった。加えて、日本人健康成人（063 試験）及び外国人健康成人（021 試験）に本剤 70/50mg QD 反復静脈内投与した際の投与 14 日目の AUC_{0-24hr} 、 C_{1hr} 及び C_{24hr} の幾何平均比は、各々 1.00（0.83, 1.20）、1.00（0.86, 1.16）及び 1.12（0.82, 1.52）であった。なお、日本人及び外国人どちらにおいても、多相性の消失を示すことは類似していた。

次に、患者での薬物動態について各薬物動態パラメータ値の幾何平均値を比較検討したところ、日本人深在性真菌症患者（062 試験）では外国人深在性真菌症患者（003 試験、004 試験、007 試験、020 試験、014 試験、045 試験及び 801 試験）⁷⁸と比較して、 AUC_{0-24hr} 及び C_{1hr} で約 40%、 C_{24hr} で約 80%高値であった。しかしながら、日本人深在性真菌症患者の試験ではこれら外国人深在性真菌症患者の試験と比較して、より低体重及び高齢の患者が含まれていたため、以下に体重及び年齢の差による影響について検討した。

体重の影響については、外国人食道/口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験（003 試験、004 試験、007 試験及び 020 試験）の母集団薬物動態解析の結果から、体重 50kg の患者の AUC_{0-24hr} 、 C_{1hr} 及び C_{24hr} は、体重 70kg の患者と比較してそれぞれ 29%、16%及び 30%高いことが推測されている。この解析に含まれた患者の体重 [中央値（範囲）] は 55.0kg（33～87kg）であった。また、外国人侵襲性カンジダ症患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験（014 試験、045 試験及び 801 試験）の母集団薬物動態解析に含まれた患者の体重 [中央値（範囲）] は、68.0kg（30.3～242.4kg）であった。一方、062 試験の日本人深在性真菌症患者（全患者）の体重 [中央値（範囲）] は 47.2kg（27～77kg）であった。これらの体重の差が日本人深在性真菌症患者と外国

⁷⁸ 003、004、007及び020試験（50mg）の AUC_{0-24hr} 、 C_{1hr} 及び C_{24hr} （いずれも幾何平均値）は、各々83.92～107.50 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、8.47～9.57 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び1.62～2.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、014、045及び801試験（70/50 mg）の C_{E0i} 及び C_{24hr} （いずれも幾何平均）は、各々6.09～7.58 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び1.53～1.81 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

人深在性真菌症患者の薬物動態の差に影響している可能性がある。

年齢の影響については、062 試験の 65 歳以上の患者数は 65 歳未満と比較して多く、年齢の中央値が外国人深在性真菌症患者より高かった（65 歳未満：20 名、65 歳以上：41 名、中央値：72.0 歳）〔外国人食道/口腔咽頭カンジダ症患者（003 試験、004 試験、007 試験及び 020 試験）：35.0 歳（中央値）、外国人侵襲性カンジダ症患者（014 試験、045 試験及び 801 試験）：57.0 歳（中央値）〕。また、外国人侵襲性カンジダ症患者及び経験的治療を行った外国人持続性発熱性好中球減少症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験の母集団薬物動態解析（014 試験及び 026 試験）で外国人高齢患者（70 歳）の曝露量は外国人若年患者（40 歳）と比較して C_{24hr} がそれぞれ平均 42%（014 試験）、平均 16%（026 試験）高かったことから、062 試験の日本人深在性真菌症患者の薬物動態パラメータは年齢の影響により、過去の外国人深在性真菌症患者のデータと比較して高くなった可能性も考えられた。

以上より、日本人と外国人で見られた薬物動態パラメータの差は、人種による影響で生じるものではなく、体重や年齢の影響を考慮した場合は、日本人と外国人の薬物動態はおおむね類似していると考えられる。

機構は、以下のように考える。

日本人の薬物動態パラメータが外国人と比較して高値を示す傾向が認められたものの、健康成人における比較からは体重で補正した場合、日本人と外国人の薬物動態パラメータは概ね類似していることが確認できたこと、患者での比較において、日本人と外国人の人種以外の特性として体重及び年齢に差が認められ、また、外国人患者の母集団薬物動態解析の結果から体重と年齢は薬物動態の決定因子となる共変量とされていたことを踏まえると、日本人と外国人の薬物動態パラメータの差は体重及び年齢の差による影響である可能性が考えられ、日本人と外国人の薬物動態プロファイルは概ね類似しているものとする。したがって、薬物動態の観点からは、海外試験結果を日本人に外挿できるという申請者の考えは受け入れ可能と考える。

(2) 年齢に基づく用量調整の必要性について

機構は、日本人深在性真菌症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（062 試験）において、年齢層別解析の結果、65 歳以上の高齢者で血中トラフ濃度の増加が見られたことから、その原因について、背景因子を含めて説明した上で、高齢者での用量調整の必要性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

日本人深在性真菌症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（062 試験）の本剤群に組み入れられた 61 例の患者について、背景因子として治験開始時の体重、肝機能検査値〔総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP）及びアルカリフォスファターゼ（ALP）〕、血清クレアチニン、原疾患及び性別について年齢層別（65 歳未満及び 65 歳以上）解析をしたものの、明らかな背景因子は見出されなかった。

次に、血漿中濃度が用量比例すると仮定し、65 歳以上の日本人深在性真菌症患者（062 試験）の維持用量を 50mg から 35mg に調整した場合の定常状態の CPFPG 濃度をシミュレーションした。その結果、用量減量による 65 歳以上の患者での定常状態の血漿中濃度は 2.42 (0.79~6.31) $\mu\text{g/mL}$ 〔幾

何平均(範囲)]であった。有効性と相関する最小血漿中薬物動態パラメータの値は、明らかになっていないものの、用量を減量すると一部の日本人高齢患者(39例中1例、062試験に組み入れられた患者のうち3%)で *in vitro* の感受性試験の結果より設定した目標トラフ濃度(1 μ g/mL)を下回る可能性があることが示された。同様の結果が014試験でもみられており、高齢患者で平均トラフ濃度は高かったが、その範囲は各年齢層を通して類似していた。日本人深在性真菌症患者でも、トラフ濃度が比較的低い患者はいずれの年齢層でも同様に確認された。

以上より、薬物動態の点からは、年齢に基づく用量調整は一部の高齢患者で用量を下げすぎてしまう可能性がある。なお、本剤が投与された日本人及び外国人患者に発現した有害事象を年齢別に評価した結果、65歳以上の患者での有害事象発現率は、65歳未満の患者と比較して高くなかった。

機構は、以下のように考える。

65歳以上の患者では、平均トラフ濃度は増加するものの、被験者間のばらつきも大きく、トラフ濃度範囲は、各年齢層において類似しているため、65歳以上の患者で一律に用量を減量した場合は、一部の高齢患者で血中濃度が目標トラフ濃度を下回る可能性があることを理解した。したがって、薬物動態の観点からは、65歳以上の患者で一律に用量を減量しないとする申請者の考えは受け入れ可能と考えるものの、高齢者では一般的に生理機能が低下しており、若年者に比べて血中濃度が上昇する可能性が否定できないことから、高齢者への投与は慎重に行う必要があると考える。

(3) 薬物クリアランス誘導剤の併用による用量調整の必要性について

機構は、薬物クリアランス誘導作用をもつ薬剤(エファビレンツ、ネビラピン、フェニトイン、デキサメタゾン及びカルバマゼピン)を併用する場合、本剤70mg QDを検討するよう添付文書の相互作用の項で注意喚起がなされていることから、用量増加による血漿中曝露量の上昇レベルが安全性上問題とならないか説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

外国人食道/口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした海外第Ⅱ及びⅢ相試験(003、004、007及び020試験)で得られた薬物動態データを基に母集団薬物動態解析を実施した結果、薬物クリアランス誘導作用をもつ薬剤(エファビレンツ、ネビラピン、デキサメタゾン、フェニトイン及びカルバマゼピン)を併用投与したとき、CPFGの血漿中曝露量(AUC_{0-24hr}及びC_{24hr})は約20~40%減少することが示された。また、外国人健康成人男性を対象としたリファンピシンの薬物相互作用試験(035試験)では、CPFGのトラフ濃度は約30%減少した。これらの結果から、本剤と薬物クリアランス誘導作用をもつ薬剤の併用投与が必要な患者に対しては、患者の曝露量が治療域以下になることを避けるため、本剤70mg QD投与が推奨される。

本剤QD反復静脈内投与したとき、100mgまでの用量でCPFGの曝露量に用量比例性がみられていることから、CPFGのクリアランスの増加はみられないことが示唆されている。そこで定常状態でのCPFGの血漿中曝露量の用量比例性を考慮し、日本人深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(062試験)で維持用量を50mgから70mgに変更した場合の薬物動態についてシミュ

レーションを行ったところ、クリアランスの増加を考慮せずに算出された CPFPG の C_{24hr} 及び C_{EOI} (C_{1hr}) の幾何平均値 (範囲) は、各々 4.42 (1.58~12.63) 及び 15.76 (8.08~28.44) µg/mL であった。一方、外国人侵襲性カンジダ症患者 70 例を対象とした海外第Ⅲ相試験 (801 試験) では、本剤 150mg (海外で承認されている維持用量の 3 倍) QD 投与したときの定常状態での CPFPG の C_{24hr} 及び C_{EOI} (C_{2hr}) の幾何平均値 (範囲) は、各々 5.43 (2.16~13.18) 及び 19.26 (6.10~38.07) µg/mL であり、本剤 150mg においても良好な忍容性が得られた。

以上より、日本人患者に本剤 70mg を維持用量として QD 投与したときの推定曝露量は、外国人患者 (801 試験) で良好な忍容性が認められている曝露量の範囲内であることが予想され、薬物クリアランス誘導作用をもつ薬剤の併用投与を受ける日本人患者に本剤 70mg QD を維持用量とすることは適切であると考えた。

機構は、以下のように考える。

本剤は、外国人患者に比べ日本人患者において血漿中曝露量が高くなる可能性があるものの、薬物クリアランス誘導作用をもつ薬剤の併用投与を受ける日本人患者に 70mg QD 反復静脈内投与した場合においても海外で良好な忍容性が認められている曝露量の範囲内であることから、薬物動態の観点からは、本剤と薬物クリアランス誘導作用をもつ薬剤の併用投与が必要な患者に対して、本剤 70mg QD 投与を推奨するとして申請者の考えは受け入れ可能と考える。

(iii) 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>

今回の申請に際して、評価資料として、国内第Ⅰ相試験 2 試験、海外第Ⅰ相試験 1 試験⁷⁹、国内第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 4 試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅰ相試験 17 試験、海外第Ⅱ相試験 5 試験、海外第Ⅲ相試験 3 試験、Compassionate use 試験 1 試験及びレトロスペクティブ調査 1 調査が提出された。

臨床試験一覧

試験実施地域	相	試験番号	対象	投与例数	用法・用量*	主な評価項目
評価資料						
国内	I	057	健康成人男性	22	パネル A: 本剤 20、70、150mg 又はプラセボ単回 (60 分間) パネル B: 本剤 40、100、210mg 又はプラセボ単回 (60 分間)	薬物動態、安全性
	I	061	健康成人男性	24	パネル A: 本剤 50mg 又はプラセボ QD (60 分間) パネル B: 本剤 70/50mg 又はプラセボ QD (60 分間) パネル C: 本剤 100mg 又はプラセボ QD (60 分間) 投与期間: 14 日間	薬物動態、安全性

⁷⁹ 海外在住の日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験

試験実施地域	相	試験番号	対象	投与例数	用法・用量*	主な評価項目
	III	062	カンジダ属又はアスペルギルス属による深在性真菌症患者	121	食道カンジダ症：本剤 50mg 又は MCFG 150mg QD 侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症：本剤 70/50mg 又は MCFG 150mg QD (約 60 分間) 投与期間：7～28 日間 (食道カンジダ症)、14～56 日間 (侵襲性カンジダ症)、14～84 日間 (アスペルギルス症)	有効性、安全性
海外	I	063	健康成人男性 ^{a)}	48	グループ A：本剤 70/40mg QD (60 分間) グループ B：本剤 70/50mg QD (60 分間) グループ C：MCFG 150mg QD (60 分間) グループ D：プラセボ QD (60 分間) 投与期間：14 日間	薬物動態、安全性
	II	019	侵襲性アスペルギルス症患者	127	本剤 70/50、70 又は 100mg QD (約 60 分間) 投与期間：1～162 日間	有効性、安全性
	III	020	食道カンジダ症患者	177	本剤 50mg 又は FCZ 200mg QD (約 60 分間) 投与期間：7～21 日間 (好中球減少が持続していた患者では最長 28 日間)	有効性、安全性
	III	014	侵襲性カンジダ症患者	239	本剤 70/50mg 又は AmB 0.6～1.0mg/kg QD (60 分間) 投与期間：10～28 日間	有効性、安全性
	III	026	持続性発熱性好中球減少症患者	1111	本剤 70/50mg 又は L-AmB 3.0mg/kg QD (本剤：約 60 分間、L-AmB：約 120 分間) 投与期間：好中球減少が改善 (絶対好中球数 \geq 500cells/mm ³) した後 72 時間後まで、最長 28 日間 (侵襲性真菌感染症の場合は最長 90 日間)	有効性、安全性
参考資料						
海外	I	010	健康成人男性	6	本薬の ³ H 体 70mg (200 μ Ci) 単回 (60 分間)	薬物動態、安全性
	I	034	健康成人男性	7	本薬の ³ H 体 70mg (200 μ Ci) 単回 (60 分間)	薬物動態、安全性
	I	001	健康成人男性	20	パネル A：本剤 5、20、70mg 又はプラセボ単回 (60 分間) パネル B：本剤 10、40、100mg 又はプラセボ単回 (60 分間)	薬物動態、安全性
	I	002	健康成人男性	47	本剤 15、35、70mg 又はプラセボ QD (60 分間) ジフェンヒドラミン 25mg QD 投与期間：14 日間	薬物動態、安全性
	I	008	健康成人男性	12	本剤 70mg 又はプラセボ QD (60 分間) 投与期間：21 日間	薬物動態、安全性
	I	021	健康成人男性又は女性	47	本剤 50、70/50mg 又はプラセボ QD (約 60 分間) ITCZ 内用液 200mg QD (経口) 投与期間 14 日間	薬物動態、安全性
	I	036	健康成人男性	36	パート I：本剤 150、210mg 又はプラセボ単回 (60 分間) パート II：本剤 100mg 又はプラセボ QD (60 分間) 投与期間：21 日間 (パート II)	薬物動態、安全性
	I	009	肝機能障害患者	17	本剤 70mg 単回 (60 分間)	薬物動態、安全性
	I	030	健康成人肝機能障害患者	29	健康成人及び軽度肝機能傷害患者：本剤 70/50mg QD (60 分間) 中等度肝機能障害患者：70/35mg QD (60 分間) 投与期間：14 日間	薬物動態、安全性
	I	011	健康成人腎機能障害患者	36	本剤 70mg 単回 (60 分間)	薬物動態、安全性

試験実施地域	相	試験番号	対象	投与例数	用法・用量*	主な評価項目
	I	022	健康成人 65歳以上の健康高齢者	18	本剤 70mg 単回 (60 分間)	薬物動態、安全性
	I	013	健康成人男性	19	グループ 1: 本剤 70mg QD (60 分間) 及びシクロスポリン 4mg/kg 単回 (経口) グループ 2: 本剤プラセボ QD (60 分間) 及びシクロスポリン 4mg/kg 単回 (経口) グループ 3: 本剤 70mg QD (60 分間) 及びシクロスポリンプラセボ単回 (経口) 本剤及びそのプラセボは第 3 日～第 13 日までの 11 日間、シクロスポリン及びそのプラセボは第 1 日及び第 12 日に単回投与	薬物動態、安全性
	I	017	健康成人男性	51	本剤 35mg QD (パート B)、50mg QD (パート B 及び C)、70mg QD (パート A) (60 分間) シクロスポリン 3mg/kg BID (パート A 及び B) (経口) タクロリムス 0.1mg/kg BID (パート A 及び C) (経口) 本剤は第 1 日～第 10 日までの 10 日間、シクロスポリン及びタクロリムス (各々のプラセボを含む) は第 1 日及び第 10 日に単回投与	薬物動態、安全性
	I	023	健康成人	18	本剤 50mg QD (第 2 期) (60 分間) MMF 1.5g 又はプラセボ単回 (第 1 期及び第 2 期) (経口) 投与期間: 16 日間 (本剤)	薬物動態、安全性
	I	016	健康成人男性	21	本剤 50mg 又はプラセボ QD (パネル A～C) (60 分間) AmB 0.25mg/kg 又はプラセボ (複合ビタミン液) 単回 (パネル A～C、第 10 日) (120 分間) 投与期間: 11 日間 (本剤) ※第 1 日の少なくとも 7 日前に試験投与として AmB 1mg 又はプラセボが単回静脈内投与された。	薬物動態、安全性
	I	032	健康成人男性	33	本剤 50mg QD (パネル A～C) (60 分間) RFP 600mg QD (パネル B) (経口) ネルフィナビル 1250mg BID (パネル C) (経口) 投与期間: 14 日間	薬物動態、安全性
	I	035	健康成人男性	26	本剤 50mg QD (パネル A 及び B) (60 分間) RFP 600mg QD (パネル B) (経口) 投与期間: 14 日間 (本剤)、28 日間 (RFP、本剤との併用期間は 14 日間)	薬物動態、安全性
	II	003	食道カンジダ症患者	128	本剤 50 及び 70mg QD (60 分間) AmB 0.5mg/kg QD (120 分間) 又はプラセボ QD (生理食塩液) (60 分間) 投与期間: 14 日間	有効性、安全性
	II	004	食道カンジダ症又は口腔咽頭カンジダ症患者	140	本剤 35、50、70mg 又はプラセボ QD (生理食塩液) (60 分間) AmB 0.5mg/kg 又はプラセボ QD (5%ブドウ糖注射液) (120 分間) 投与期間: 10 日間 (食道カンジダ症)、7 日間 (口腔咽頭カンジダ症)	有効性、安全性
	II	007	食道カンジダ症患者	14	本剤 50 及び 70mg QD (60 分間) 投与期間: 14 日間	有効性、安全性、薬物動態
	II	045	侵襲性カンジダ症患者 (カンジダ血症を除く)	48	本剤 70/50mg 又は 100mg QD (60 分間) 投与期間: 1～108 日間	有効性、安全性、薬物動態

試験実施地域	相	試験番号	対象	投与例数	用法・用量*	主な評価項目
	II	037	侵襲性アスペルギルス症患者	53	本剤 70mg QD (約 60 分間) 本試験では、AmB 製剤、ITCZ 又は VRCZ の治療用量との併用を可とされた。 投与期間：1～196 日間	有効性、安全性
	III	801	侵襲性カンジダ症患者	204	本剤 70/50mg 又は 150mg QD (約 120 分間) 投与期間：1～51 日間	有効性、安全性
	III	053	持続性発熱性好中球減少症患者 ^{b)}	50	本剤 70/50mg QD (約 60 分間) 投与期間：好中球減少症の改善 (絶対好中球数 \geq 500cells/mm ³) 後 72 時間後まで。 経験的治療は最長 28 日間 (侵襲性真菌感染症の場合は最長 90 日間)	有効性、安全性
	III	055	持続性発熱性好中球減少症患者 ^{c)}	131	本剤 70/50mg QD (約 60 分間) 投与期間：好中球減少症の改善 (絶対好中球数 \geq 500cells/mm ³) 後 72 時間後まで。 経験的治療は最長 28 日間 (侵襲性真菌感染症の場合は最長 90 日間)	有効性、安全性
	Compassionate-Use 試験	024/025	食道/口腔咽頭患者 侵襲性カンジダ症患者 侵襲性アスペルギルス症患者	85	本剤 70/50mg 又は 50mg QD (約 60 分間) 投与期間：1～129 日間	有効性、安全性
	IV	038	本剤及びシクロスポリンの併用投与を 1 日以上受けた患者	40	レトロスペクティブ調査であり、用法・用量は規定なし。 投与期間：1～290 日間	安全性

* 本薬はいずれも静脈内投与、() 内の時間は点滴時間。a) 日本人 b) インド人 c) 中国人

本項では、評価資料として提出された国内海外試験の概略を示す。なお、参考資料である非日本人を対象とした第 I 相試験 [薬物動態の概略は、4. (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要、並びに (ii) 臨床薬理試験成績の概要の項、参照] では、本剤を含む治験薬が 394 例に投与され、重篤な有害事象の発現が 7 例 (外傷、発熱/振戦/蜂巣炎、気管支炎、肺水腫、腹痛/胆石症/膵炎、呼吸困難/腹水及び深部静脈血栓 各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、死亡例は認められなかった。また、参考資料として提出された海外第 II 相及び第 III 相試験の安全性の概略については、「4. (iii) 審査の概略 (2) 安全性について」の項で議論したい。

(1) 臨床薬理試験

1) 日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 (5.3.3.1.3 : 057 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人健康成人男性 [目標症例数 : 20 例 (各パネル 10 例 <本剤群 8 例、プラセボ群 2 例 >)] を対象に、本剤の忍容性、安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、パネル A では、本剤 20、70、150mg 又はプラセボ (生理食塩液) を、パネル B では本剤 40、100、210mg 又はプラセボ (生理食塩液) を、各々第 1 期、第 2 期、第 3 期の順に 60 分間かけて単回静脈内投与することとされた。

本試験に組み入れられた 22 例全例が治験薬を投与され、薬物動態及び安全性解析対象集団とされた。

有害事象 (臨床検査値異常を除く) は、8 例 14 件 (20mg 群 : 頭痛 2 件、口唇炎、悪心及び異

常感各 1 件、70mg 群：腹痛、腱鞘炎及び頭痛各 1 件、100mg 群：腫脹 1 件、150mg 群：異常感 1 件、210mg 群：蕁麻疹 1 件、プラセボ群：筋痛、頭痛及び傾眠各 1 件）であり、このうち副作用⁸⁰は 4 例 8 件（20mg 群：頭痛 2 件、悪心及び異常感各 1 件、70mg 群：頭痛 1 件、150mg 群：異常感 1 件、210mg 群：蕁麻疹 1 件、プラセボ群：頭痛 1 件）発現した。本剤 210mg 群に 1 例発現した重度の蕁麻疹は、治験薬との因果関係は「あり」とされたが、当該被験者には皮膚症状以外の全身症状はなく、ヒドロコルチゾンの点滴処置後速やかに回復した。蕁麻疹以外の副作用はいずれも軽度又は中等度であり、一過性であった。

臨床検査値の有害事象は、5 例 7 件（[本剤 20mg 群：AST 増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加 各 1 件、100mg 群及び 150mg：血中ビリルビン増加各 1 件、プラセボ群：AST 増加 2 件、血中 CPK 増加 1 件]）に認められ、副作用は 2 例 2 件（本剤群 150mg 群：血中ビリルビン増加 1 件、プラセボ群：AST 増加 1 件）に認められた。いずれの副作用も処置なく回復した。

治験中止に至った有害事象は、本剤 100mg 群の 1 例（腫脹）に見られたが、虫刺によるものであり、治験薬との因果関係は「なし」とされた。

死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。

2) 日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（5.3.3.1.4：061 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人男性 [目標症例数：24 例（各パネル 8 例<本剤群 6 例、プラセボ群 2 例>）] を対象に、本剤の反復投与時における忍容性、安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、パネル A では本剤 50mg QD 又はプラセボ（生理食塩液）、パネル B では本剤 70/50mg 又はプラセボ（生理食塩液）、パネル C では本剤 100mg QD 又はプラセボ（生理食塩液）を 60 分間かけて反復静脈内投与することとされ、投与期間は 14 日間とされた。

本試験に組み入れられた 24 例全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた⁸¹。

有害事象（臨床検査値異常を除く）は、12 例 25 件（50mg QD 群：下痢 2 件、腹痛、口内炎、発疹及び皮膚剥脱各 1 件、70/50mg 群：下痢及び異常感各 1 件、100mg QD 群：下痢 4 件、頭痛 2 件及び便秘 1 件、プラセボ群：下痢 3 件、頭痛 2 件及び接触性皮膚炎 1 件）であり、副作用は、50mg QD 群 1 件（発疹）及び 100mg QD 群 1 件（頭痛）であった。このうち発疹（中等度）は軟膏塗布処置後回復し、頭痛（軽度）は無処置にて回復した。

臨床検査値の有害事象は 16 例 23 件（50mg QD 群：ALT 増加 3 件、70/50mg 群：ALT 増加 5 件及び AST 増加 1 件、100mg QD 群：ALT 増加 6 件、AST 増加 3 件、血中ビリルビン増加及びヘモグロビン減少各 1 件、プラセボ群：ALT 増加 2 件、AST 増加 1 件）であり、副作用は 14 例 20 件（50mg QD 群：ALT 増加 3 件、70/50mg 群：ALT 増加 4 件、AST 増加 1 件、100mg QD 群：ALT 増加 6 件、AST 増加 3 件、血中ビリルビン増加及びヘモグロビン減少各 1 件、プラセボ群：ALT 増加 1 件）であった。高頻度に発現した臨床検査値の副作用は、ALT 増加（50mg QD 群 3

⁸⁰ 治験薬との因果関係が「あり」、「たぶんあり」又は「否定できない」のいずれかとされた有害事象

⁸¹ 24 例中 18 例が薬物動態解析対象集団とされた。

例、70/50mg 群 4 例、100mg QD 群 6 例及びプラセボ群 1 例) 及び AST 増加 (70/50mg 群 1 例及び 100mg 群 3 例) であったが、いずれも臨床所見はみられなかった。ALT 増加の副作用を発現した 14 例中 2 例 (70/50mg 群及び 100mg QD 群各 1 例) が有害事象共通用語基準 (以下、CTCAE) (第 3 版) のグレード 2 [基準値上限 (40IU/L) の 2.5 倍超～5 倍以下] に該当した。その他はグレード 1 [基準値上限 (40IU/L) の 2.5 倍以下] であり、グレード 3 以上に該当する被験者はなかった。

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 日本人健康成人男性を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.3.1.5 : 063 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人健康成人男性 [目標症例数 : 48 例 (各グループ 12 例)] を対象に、本剤の反復投与時における忍容性、安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、グループ A は本剤 70/40mg、グループ B は本剤 70/50mg、グループ C は MCFG 150mg QD、グループ D はプラセボ (生理食塩液) を 60 分間かけて反復静脈内投与することとされ、投与期間は 14 日間とされた。

本試験に組み入れられた 48 例全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた⁸²。

有害事象 (臨床検査値異常を除く) は、26 例 53 件 (70/40mg 群 : 頭痛 6 件、下痢、血管穿刺部位血腫、節足動物咬傷、擦過傷、関節捻挫、背部痛、緊張性頭痛、咽喉頭疼痛及びそう痒症 各 1 件、70/50mg 群 : 頭痛 5 件、血管穿刺部位反応 4 件、腹痛、下痢、胃炎、口腔内潰瘍形成、嘔吐、サンバーン、腱炎、血管迷走神経性失神及び皮膚乾燥 各 1 件、MCFG 群 : 血管穿刺部位反応及び頭痛 各 2 件、鼓腸、カテーテル留置部位紅斑、注入部位反応、浮動性めまい、皮膚炎、及びアレルギー性皮膚炎 各 1 件、プラセボ群 : 血管穿刺部位反応 3 件、眼乾燥、口腔そう痒症、カテーテル留置部位疼痛、有毒性刺傷、呼吸困難及び接触性皮膚炎 各 1 件) に出現したが、その程度はいずれも軽度～中等度であり、いずれも回復した。本剤 70/50mg 群の 1 例に発現した下痢 (軽度) については、治験薬との因果関係は「どちらともいえない」とされたが、その他の事象は治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値の有害事象は認められなかった。

死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 第 II 相試験

1) 侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外第 II 相試験 (5.3.5.2.3 : 019 試験<19 年 月～20 年 月>)

AmB (脂質製剤含む) 又はアゾール系抗真菌薬が無効又は不耐の外国人の侵襲性アスペルギルス症患者 [目標症例数 : 140 例] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が米国等、海外 33 施設で実施された。

用法・用量⁸³は、本剤 70/50mg 群、70mg QD 投与とする群 (70mg 群)、及び 100mg QD 投与

⁸² グループ A 及び B の 47 例 (第 1 日 : 24 例、第 14 日 : 23 例) が薬物動態解析対象集団とされた。

する群 (100mg 群) の 3 群に分類され、各々約 60 分間かけて反復静脈内投与することとされた。投与期間は患者の基礎疾患の重篤性、免疫抑制状態からの回復及び臨床症状の改善の早さに基づき決定された。

本試験に組み入れられた 127 例全例が安全性解析対象集団とされた。70/50mg 群には 102 例、70mg 群には 19 例、100mg 群には 6 例が組み入れられ、そのうち 70/50mg 群の 96 例、70mg 群の 18 例及び 100mg 群の 6 例が Modified Intention-To-Treat (MITT) とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与終了時の総合臨床症状効果⁸⁴とされ、有効率は 70/50mg 群で 47.9% (46/96 例)、70mg 群で 44.4% (8/18 例)、100mg 群で 33.3% (2/6 例) であった。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常を除く) は、全体の 92.1% (117/127 例) [70/50mg 群 : 92.2% (94/102 例)、70mg 群 : 89.5% (17/19 例)、100mg 群 : 100% (6/6 例)] に認められ、副作用は全体の 12.6% (16/127 例) [70/50mg 群 : 13.7% (14/102 例)、70mg 群 : 10.5% (2/19 例)、100mg 群 : 0% (0/6 例)] に認められた。70/50mg 群で 5%以上、又は 70mg 群及び 100mg 群で 2 例以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

70/50mg 群で 5%以上、又は 70mg 群及び 100mg 群で 2 例以上の発現が認められた有害事象及び副作用^{a)・b)}

器官別 大分類	事象名	有害事象			副作用		
		70/50mg 群 (102 例)	70mg 群 (19 例)	100mg 群 (6 例)	70/50mg 群 (102 例)	70mg 群 (19 例)	100mg 群 (6 例)
		発現例数 (%)					
合計		94 (92.2)	17 (89.5)	6 (100.0)	14 (13.7)	2 (10.5)	0 (0.0)
全身/部位の 記載なし	アスペルギルス症	17 (16.7)	4 (21.1)	4 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	無力症/疲労	6 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	菌血症	3 (2.9)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪寒	4 (3.9)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	死亡	53 (52.0)	11 (57.9)	4 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮腫/腫脹	17 (16.7)	3 (15.8)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	細菌感染	3 (2.9)	1 (5.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	18 (17.6)	2 (10.5)	2 (33.3)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腹痛	12 (11.8)	3 (15.8)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	敗血症	5 (4.9)	3 (15.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心血管系 障害	低血圧	16 (15.7)	3 (15.8)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	洞性頻脈	1 (1.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頻脈	6 (5.9)	1 (5.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化器系	便秘	4 (3.9)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下痢	15 (14.7)	2 (10.5)	1 (16.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	<i>C.difficile</i> 関連下痢	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪心	13 (12.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	嘔吐	9 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液リンパ系	貧血	6 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝/栄養/ 免疫	水分過負荷	7 (6.9)	1 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	移植片対宿主病	6 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

⁸³ 治験実施計画書改訂時に投与量が変更された。70/50mg: 治験実施計画書 019-00 及び 019-01、70mg: 治験実施計画書 019-02、100mg: 治験実施計画書 019-03。治験実施計画書 019-02 及び 019-03 では、シクロスポリン投与中患者の組み入れを可能とし、これらの患者については初回のみ 70mg、以降 35mg を 1 日 1 回投与とされた。

⁸⁴ 総合臨床症状効果は、総合効果を「治癒」、「ほぼ改善」、「不変」又は「悪化」の 4 段階で評価し、このうち「治癒」又は「ほぼ改善」に該当する評価を「有効」と判定して有効率を求めた。

器官別 大分類	事象名	有害事象			副作用		
		70/50mg 群 (102 例)	70mg 群 (19 例)	100mg 群 (6 例)	70/50mg 群 (102 例)	70mg 群 (19 例)	100mg 群 (6 例)
		発現例数 (%)					
精神神経系	うつ病	2 (2.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	頭痛	11 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	神経過敏	0 (0.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	昏迷	2 (2.0)	1 (5.3)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器系	肺音異常	6 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸困難	7 (6.9)	1 (5.3)	1 (16.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	胸水	1 (1.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺出血	3 (2.9)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	下気道感染症	1 (1.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺炎	8 (7.8)	2 (10.5)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸不全 ^{c)}	18 (17.6)	2 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	呼吸不全 ^{d)}	7 (6.9)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚/ 皮膚付属器	紅斑	6 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	潮紅	2 (2.0)	2 (10.5)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
	発疹	15 (14.7)	3 (15.8)	0 (0.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路生殖器系	尿路感染	4 (3.9)	3 (15.8)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	腎不全	6 (5.9)	1 (5.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

70mg 群及び 100mg 群は、1 例の発現によっても 5%以上の発現割合となることから、2 例以上の発現が認められた有害事象及び副作用とした。

a) 同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば 1 件として、異なる分類であれば各々の分類に 1 件として集計された。 b) 副作用は、治験責任医師によって治験薬と因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された事象である。 c) Respiratory failure d) Respiratory insufficiency

重篤な有害事象（臨床検査値異常を除く）は、全体の 73.2%（93/127 例）〔70/50mg 群：72.5%（74/102 例）、70mg 群：68.4%（13/19 例）、100mg 群：100%（6/6 例）〕に認められ、全体で 3 例以上に発現した重篤な臨床症状の有害事象は、呼吸不全（Respiratory failure/Respiratory insufficiency）、アスペルギルス症、肺アスペルギルス症、呼吸窮迫、呼吸窮迫症候群、敗血症、敗血症性ショック、急性骨髄性白血病、白血病、心不全、腎機能不全、肺炎、肺出血、昏睡、発熱及び低血圧であった。重篤な有害事象のうち、70/50mg 群で認められた原因不明の肺浸潤（1 例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象（臨床検査値異常を除く）は、全体の 35.4%（45/127 例）〔70/50mg 群：36.3%（37/102 例）、70mg 群：26.3%（5/19 例）、100mg 群：50.0%（3/6 例）〕に認められ、70/50mg 群の肺浸潤（1 例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

死亡は、全体の 53.5%（68/127 例）〔70/50mg 群：52.0%（53/102 例）、70mg 群：57.9%（11/19 例）、100mg 群：66.7%（4/6 例）〕に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、患者の死亡時点で持続していた重篤な臨床症状の有害事象のうち 2 例以上で認められた事象は、アスペルギルス症、肺アスペルギルス症、呼吸不全（Respiratory failure/Respiratory insufficiency）、呼吸窮迫症候群、急性骨髄性白血病、白血病、脳膿瘍、敗血症、敗血症性ショック、肺出血、多臓器不全及び心不全など、基礎疾患の悪化又は感染症の合併によるものであった。

臨床検査値の有害事象は、全体⁸⁵の 66.7%（82/123 例）〔70/50mg 群：61.6%（61/99 例）、70mg 群：88.9%（16/18 例）、100mg 群：83.3%（5/6 例）〕に認められ、主な臨床検査値の有害事象は、血清 ALP 増加〔70/50mg 群：21.4%（21/98 例）、70mg 群：33.3%（6/18 例）、100mg 群：50.0%

⁸⁵ 試験開始以降に臨床検査を受けた症例数

(3/6 例)、以下同順]、ALT 増加 [15.3% (15/98 例)、16.7% (3/18 例)、50.0% (3/6 例)]、AST 増加 [12.9% (12/93 例)、16.7% (3/18 例)、50.0% (3/6 例)] 及び血清カリウム減少 [12.2% (12/98 例)、22.2% (4/18 例)、66.7% (4/6 例)] であった。このうち、全体の 13.8% (17/123 例) [70/50mg 群 : 14.1% (14/99 例)、70mg 群 : 16.7% (3/18 例)、100mg 群 : 0% (0/6 例)] に認められた事象は治験薬との因果関係が否定されず、副作用とされた。主な臨床検査値の副作用は、血清 ALP 増加、尿蛋白増加、ALT 増加、AST 増加、血清クレアチニン増加、血清カリウム減少及び好酸球数増加であった。

重篤な臨床検査値の有害事象は 3 例 (70/50mg 群 : 空腹時血中ブドウ糖減少、血清カルシウム増加及び血清総ビリルビン増加 各 1 例) であり、うち 1 例に発現した高カルシウム血症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った臨床検査の有害事象は 2 例 (70/50mg 群 : 血清クレアチニン増加/血中尿素窒素増加及び血清クレアチニン増加各 1 例) であり、うち 1 例に発現した血清クレアチニン増加は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : 062 試験<20 年 月~20 年 月>)

カンジダ属又はアスペルギルス属による日本人深在性真菌症患者 [目標症例数 : 120 例 (本剤群 60 例、MCFG 群 60 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同二重盲検無作為化実薬対照比較試験が国内 32 施設で実施された。用法・用量及び投与期間は、下表のとおりである。

062 試験の用法・用量及び投与期間

対象疾患	用法・用量 ^{a)}	投与期間
食道カンジダ症	本剤 50mg QD 又は MCFG 150mg QD	7~28 日間
侵襲性カンジダ症 (カンジダ血症及びその他の侵襲性カンジダ症)	本剤 70/50mg QD 又は MCFG 150mg QD	14~56 日間
アスペルギルス症 (侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症及び肺アスペルギローマ)	本剤 70/50mg QD 又は MCFG 150mg QD	14~84 日間

a) 点滴時間は約 60 分間

本試験における主要目的は、重大な副作用 (重篤な副作用又は副作用による投与中止) を指標とした本剤の安全性について、MCFG と比較検討することとされた。

本試験に組み入れられた 121 例 (本剤群 61 例、MCFG 群 60 例) のうち、盲検性が維持できなかった 1 例を除いた 120 例が安全性解析対象集団 (本剤群 60 例、MCFG 群 60 例) とされた。安全性解析対象集団のうち、13 例 (独立有効性評価委員会で対象外疾患と診断された症例 : 本剤群 6 例及び MCFG 群 7 例) を除いた 107 例が Full Analysis Set (FAS) とされ、FAS から 22 例 [治験実施計画書からの逸脱例 (併用療法違反) : 本剤群 1 例、独立有効性評価委員会で対象外疾患と診断された症例 : 本剤群 2 例、食道カンジダ症及び侵襲性カンジダ症の臨床診断例 : 本剤群 6 例及び MCFG 群 9 例、投与期間不足例 : 本剤群 1 例及び MCFG 群 3 例] を除いた 85 例 (本剤群

44 例、MCFG 群 41 例) が Per Protocol Set (PPS) とされ、有効性の主要解析対象集団とされた。なお、PPS の 85 例のうち、独立有効性評価委員会で総合効果が「判定不能」とされた 6 例 (食道カンジダ症 2 例、侵襲性アスペルギルス症 1 例、慢性壊死性肺アスペルギルス症 3 例) は総合効果の有効率の算出から除外され、79 例を対象に有効率が算出された。

有効性の主要評価項目である疾患分類別の総合効果 (独立有効性評価委員会判定) の有効率は、下表のとおりであった。

疾患分類及び疾患別の深在性真菌症に対する総合効果 (独立有効性評価委員会判定) の有効率 (PPS)

疾患分類 疾患	本剤群		MCFG 群	
	% (n/m)	(95%信頼区間)	% (n/m)	(95%信頼区間)
食道カンジダ症	100.0 (6/6)	(54.1, 100.0)	83.3 (5/6)	(35.9, 99.6)
侵襲性カンジダ症	100.0 (3/3)	(29.2, 100.0)	100.0 (1/1)	(2.5, 100.0)
カンジダ血症	100.0 (1/1)	(2.5, 100.0)	- (0/0)	(-, -)
その他の侵襲性カンジダ症 (カンジダ血症を除く)	100.0 (2/2)	(15.8, 100.0)	100.0 (1/1)	(2.5, 100.0)
アスペルギルス症	46.7 (14/30)	(28.3, 65.7)	42.4 (14/33)	(25.5, 60.8)
慢性壊死性肺アスペルギルス症	45.0 (9/20)	(23.1, 68.5)	46.7 (14/30)	(28.3, 65.7)
肺アスペルギローマ	50.0 (5/10)	(18.7, 81.3)	0.0 (0/3)	(0.0, 70.8)

n/m=総合効果の有効例数/解析対象例数

本試験の主要目的である、安全性解析対象集団での重大な副作用 (重篤な副作用又は副作用による投与中止) の発現率を投与群間で比較した結果、治験薬投与開始から最終投与後 14 日までの重大な副作用の発現率 (95%信頼区間) は、下表のとおりであり、重大な副作用の発現について、両群に統計学的な差は認められなかった。

重大な副作用が認められた患者数及び発現率の解析結果 (安全性解析対象集団)

	本剤群		MCFG 群		差 ^{a)} の推定値 % (95%信頼区間 ^{c)})
	% (n/m ^{b)})	(95%信頼区間)	% (n/m ^{b)})	(95%信頼区間)	
重大な副作用の発現率	5.0 (3/60)	(1.0, 13.9)	10.0 (6/60)	(3.8, 20.5)	-5.0 (-15.9, 5.2)

a) 本剤群-MCFG 群 b) n/m=重大な副作用が発現した例数/解析対象例数 c) Miettinen and Nurminen の方法

安全性について、有害事象⁸⁶ (臨床検査値異常を除く) は本剤群で 85.0% (51/60 例)、MCFG 群で 88.3% (53/60 例) であり、副作用⁸⁷は、本剤群で 21.7% (13/60 例)、MCFG 群で 30.0% (18/60 例) に認められた。

いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

⁸⁶ 治験薬開始から最終投与後 14 日までに発現した有害事象

⁸⁷ 治験薬との因果関係が「どちらともいえない」、「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された有害事象

いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

器官別大分類	基本語	有害事象		副作用	
		本剤群 (60例)	MCFG群 (60例)	本剤群 (60例)	MCFG群 (60例)
		発現例数 (%)			
	合計	51 (85.0)	53 (88.3)	13 (21.7)	18 (30.0)
胃腸障害	便秘	6 (10.0)	5 (8.3)	0 (0.0)	2 (3.3)
	下痢	3 (5.0)	7 (11.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
	悪心	5 (8.3)	4 (6.7)	2 (3.3)	1 (1.7)
	嘔吐	4 (6.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
全身障害及び 投与局所様態	悪寒	3 (5.0)	2 (3.3)	1 (1.7)	0 (0.0)
	注射部位疼痛	4 (6.7)	5 (8.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
	倦怠感	4 (6.7)	4 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	浮腫	4 (6.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	疼痛	3 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発熱	5 (8.3)	4 (6.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
	注入部位紅斑	3 (5.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染症及び寄生虫症	気管支肺アスペルギルス症	4 (6.7)	3 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	鼻咽頭炎	4 (6.7)	5 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	肺炎	8 (13.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
臨床検査	血圧上昇	3 (5.0)	4 (6.7)	0 (0.0)	2 (3.3)
代謝及び栄養障害	食欲不振	4 (6.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	頭痛	6 (10.0)	5 (8.3)	1 (1.7)	0 (0.0)
	傾眠	3 (5.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	不安	3 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	不眠症	3 (5.0)	4 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	3 (5.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚及び皮下組織障害	紅斑	3 (5.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.3)
	そう痒症	2 (3.3)	4 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	発疹	5 (8.3)	3 (5.0)	1 (1.7)	3 (5.0)

重篤な有害事象（臨床検査値異常を除く）は、本剤群で20.0%（12/60例）、MCFG群で21.7%（13/60例）であり、本剤群で3.0%以上の発現が認められた事象は、気管支肺アスペルギルス症（本剤群5.0%、MCFG群3.3%）、肺炎（本剤群：5.0%、MCFG群：0.0%）及び敗血症（本剤群：3.3%、MCFG群：0.0%）であり、いずれかの群で2例以上の発現が認められた重篤な臨床症状の有害事象は、気管支肺アスペルギルス症（本剤群：3/60例、MCFG群：2/60例）、肺炎（本剤群：3/60例、MCFG群：0/60例）及び敗血症（本剤群：2/60例、MCFG群：0/60例）であった。これらの事象のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象はMCFG群の1例（発疹）のみであり、当該事象は治験薬の投与中止により軽快した。

投与中止に至った有害事象（臨床検査値異常を除く）は、本剤群で8.3% [5/60例（肺炎3例、敗血症性ショック及び発疹各1例）]、MCFG群で15.0% [9/60例（心房細動、胆石症、肝障害、気管支肺アスペルギルス症、膿胸、血圧上昇、中皮腫、脳梗塞、間質性肺疾患及び発疹各1例重複あり）]あった。本剤群の1例（発疹）、MCFG群の4例（発疹、血圧上昇、心房細動及び肝障害各1例）は治験薬との因果関係が否定されず、副作用とされた。

死亡⁸⁸は、本剤群で9例 [気管支肺アスペルギルス症及び肺炎各3例、敗血症2例、敗血症性ショック、急性腎不全、骨髄異形成症候群及び進行した腹膜悪性中皮腫各1例（重複あり）]、

⁸⁸ 治験薬開始から最終投与後14日まで

MCFG 群で 10 例（気管支肺アスペルギルス症 2 例、死亡、間質性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患、肺の悪性新生物、気胸、菌血症、感染、急性骨髄性白血病及び中皮腫 各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値の有害事象は、本剤群で53.3%（32/60例）、MCFG群で56.7%（34/60例）に認められ、いずれかの群で10%以上の発現が認められた事象は、ALT増加 [本剤群：10.0%（6/60例）、MCFG群：13.3%（8/60例）、以下同順]、AST増加 [15.0%（9/60例）、11.7%（7/60例）]、血中ブドウ糖増加 [11.7%（7/60例）、6.7%（4/60例）]、血中カリウム減少 [10.0%（6/60例）、1.7%（1/60例）]、白血球増加 [3.3%（2/60例）、11.7%（7/60例）]、血中ALP増加 [5.0%（3/60例）、15.0%（9/60例）] であった。副作用は、本剤群で23.3%（14/60例）、MCFG群で28.3%（17/60例）に認められ、本剤群で認められた主な臨床検査値の副作用は、AST増加10.0%（6/60例）、ALT増加8.3%（5/60例）、好酸球数増加5.0%（3/60例）、血中ALP増加、 γ -GTP増加、血中カリウム減少及びプロトロンビン時間延長 各3.3%（2/60例）であり、MCFG群ではALT増加及び好酸球数増加 各6.7%（4/60例）、AST増加及び血中カリウム増加 各5.0%（3/60例）、血中乳酸脱水素酵素増加、 γ -GTP増加、血小板数増加、白血球数減少、白血球数増加及び血中ALP増加 各3.3%（2/60例）であった。。

重篤な臨床検査値の有害事象は、本剤群では報告されず、MCFG 群では 1.7%（1/60 例）であり、当該 1 例（ALT 増加及び AST 増加）は治験薬との因果関係はありとされた。

投与中止に至った臨床検査値の有害事象は、本剤群で 3.3%（2/60 例）、MCFG 群で 3.3%（2/60 例）であり、本剤群の 2 例（血中 ALP 増加/AST 増加/ γ -GTP 増加、AST 増加/ALT 増加 各 1 例）、MCFG 群（AST 増加/ALT 増加、 γ -GTP 増加 各 1 例）は治験薬との因果関係は否定されず、副作用とされた。

2) 食道カンジダ症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.4：020 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

外国人の成人食道カンジダ症患者 [目標症例数：170 例（本剤群 85 例、FCZ 群 85 例）] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同二重盲検無作為化実薬対照比較試験が米国等、海外 21 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 50mg QD 又は FCZ 200mg QD を約 60 分間かけて反復静脈内投与とすることとされ、投与期間は 7～21 日間、好中球減少が持続していた患者では 28 日間までとされた。

本試験に組み入れられた 177 例全例が安全性解析対象集団とされ、試験登録時に食道カンジダ症と診断され、かつ治験薬を 1 回以上投与された 175 例が MITT とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である総合効果⁸⁹は、静脈内投与終了から 5～7 日後の評価とされ、本剤群及び FCZ 群の総合効果の有効率は、各々 81.5%及び 85.1%であり、有効率の差の 95%信頼区間の下限（-14.7%）は予め定義された非劣性限界値（-20.0%）を上回っていたことから、食道カンジダ症の治療において、本剤群の FCZ 群に対する非劣性が検証された（下表参照）。

⁸⁹ 総合効果は、静脈内投与終了5～7日後に臨床症状と内視鏡検査に基づいて評価され、臨床症状の完全な消失、内視鏡所見のグレード0（病変なし）への改善又は2段階以上の改善が認められた場合が「有効」と定義された。

総合効果の有効率及び投与群間の有効率の差 (MITT 解析)

来院	本剤群		FCZ 群		有効率の差 ^{a)}
	% (n/m ^{b)})	(95%信頼区間) ^{c)}	% (n/m ^{b)})	(95%信頼区間) ^{c)}	% (95%信頼区間) ^{c)}
5～7 日後 追跡調査時	81.5 (66/81)	(71.3,89.2)	85.1 (80/94)	(76.3,91.6)	-3.6 (-14.7, 7.5)

a) 差=本剤群-FCZ 群 b) n/m=有効とされた例数/評価時点でデータのある例数 c) 各投与群は正確な信頼区間、投与群間の差は漸近的な信頼区間。

また、真菌学的効果についても同様に、本剤群の FCZ 群に対する非劣性が検証された (下表参照)。

真菌学的効果の有効率及び投与群間の有効率の差 (MITT 解析)

来院	本剤群		FCZ 群		有効率の差 ^{a)}
	% (n/m ^{b)})	(95%信頼区間) ^{c)}	% (n/m ^{b)})	(95%信頼区間) ^{c)}	% (95%信頼区間) ^{c)}
5～7 日後 追跡調査時	72.8 (59/81)	(61.8,82.1)	80.9 (76/94)	(71.4,88.2)	-8.0 (-20.5, 4.5)

a) 差=本剤群-FCZ 群 b) n/m=有効とされた例数/評価時点でデータのある例数 c) 各投与群は正確な信頼区間、投与群間の差は漸近的な信頼区間。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常を除く) は、本剤群で 88.0% (73/83 例)、FCZ 群で 88.3% (83/94 例) であり、副作用は、本剤群で 41.0% (34/83 例)、FCZ 群で 31.9% (30/94 例) に認められた。

いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用^{a), b)}

器官別大分類	事象名	有害事象		副作用	
		本剤群 (83 例)	FCZ 群 (94 例)	本剤群 (83 例)	FCZ 群 (94 例)
		発現例数 (%)			
	合計	73 (88.0)	83 (88.3)	34 (41.0)	30 (31.9)
全身	発熱	19 (22.9)	22 (23.4)	3 (3.6)	1 (1.1)
	腹痛	10 (12.0)	13 (13.8)	3 (3.6)	2 (2.1)
心血管系障害	注入静脈合併症	10 (12.0)	14 (14.9)	10 (12.0)	8 (8.5)
	静脈炎/血栓性静脈炎	15 (18.1)	10 (10.6)	13 (15.7)	8 (8.5)
	頻脈	3 (3.6)	5 (5.3)	—	—
消化器系	食道カンジダ症	5 (6.0)	2 (2.1)	—	—
	口腔カンジダ症	6 (7.2)	3 (3.2)	—	—
	下痢	22 (26.5)	18 (19.1)	3 (3.6)	2 (2.1)
	悪心	12 (14.5)	14 (14.9)	5 (6.0)	6 (6.4)
	嚥下痛	8 (9.6)	0 (0.0)	—	—
	口腔内潰瘍形成	8 (9.6)	1 (1.1)	—	—
	嘔吐	7 (8.4)	7 (7.4)	1 (1.2)	3 (3.2)
代謝/栄養/免疫	脱水	5 (6.0)	5 (5.3)	—	—
精神神経系	頭痛	12 (14.5)	8 (8.5)	5 (6.0)	1 (1.1)
	不安	0 (0.0)	5 (5.3)	—	—
呼吸器系	咳嗽	5 (6.0)	3 (3.2)	—	—
	ニューモシスティス肺炎	4 (4.8)	5 (5.3)	—	—

—: 該当なし

a) 同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば 1 件として、異なる分類であれば各々の分類に 1 件として集計された。

b) 副作用は、治験責任医師によって治験薬と因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された事象である。

重篤な有害事象（臨床検査値異常を除く）は、本剤群で 20.5%（17/83 例）、FCZ 群で 23.4%（22/94 例）であり、2 例以上の発現が認められた重篤な有害事象は、本剤群では、肺結核、トキソプラズマ症、クリプトコッカス感染、脱水及び下痢であり、一方、FCZ 群では、クリプトコッカス感染、悪心、嘔吐、下痢、脱水、低ナトリウム血症、低血圧及び発作障害であった。副作用とされた事象は FCZ 群の 1 例（蜂巣炎）のみであった。

投与中止に至った有害事象（臨床検査値異常を除く）は、本剤群で 1.2%（1/83 例〔脱水 1 例〕）、FCZ 群 3.2%（3/94 例〔クリプトコッカス感染、一過性脳虚血発作及び低血圧 各 1 例〕）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡は、本剤群で 4 例（肺結核、心筋梗塞、脱水/悪液質/下痢、及びクリプトコッカス感染 各 1 例）、FCZ 群で 6 例〔呼吸不全（Respiratory failure）、クリプトコッカス感染/HIV 感染、低ナトリウム血症/肺炎、ニューモシスティス肺炎/脱水、低血圧/低血糖、及びクローン病/腸管瘻/胃腸出血/アシドーシス/腹腔内感染/低血圧/術後出血/血腫/多臓器不全 各 1 例〕に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値の有害事象は、本剤群で 49.4%（41/83 例）、FCZ 群で 58.1%（54/93 例⁹⁰）であった。いずれかの群で 10%以上の発現が認められた事象は、ALT 増加〔本剤群：12.3%（10/81 例）、FCZ 群：17.2%（16/93 例）、以下同順〕、動脈血 pH 低下〔0%（0/0 例）、50%（1/2 例）〕、AST 増加〔13.6%（11/81 例）、19.4%（18/93 例）〕、血液培養陽性〔0%（0/0 例）、12.5%（1/8 例）〕、血中 ALP 増加〔13.4%（11/82 例）、17.2%（16/93 例）〕、血清アミラーゼ増加〔0%（0/0 例）、50%（1/2 例）〕、血中 CPK 増加〔0%（0/0 例）、100.0%（1/1 例）〕、ヘマトクリット減少〔18.3%（15/82 例）、16.1%（15/93 例）〕、ヘモグロビン減少〔20.7%（17/82 例）、16.1%（15/93 例）〕、白血球減少〔12.2%（10/82 例）、19.4%（18/93 例）〕、尿培養陽性〔0%（0/2 例）、33.3%（1/3 例）〕、便培養陽性〔50.0%（1/2 例）、66.7%（4/6 例）〕であった。副作用は、本剤群で 28.9%（24/83 例）、FCZ 群で 34.4%（32/94 例）に認められ、本剤群の主な臨床検査値の副作用は、AST 増加、血清 ALP 増加、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少及び白血球数減少であり、FCZ 群では ALT 増加、AST 増加、血清 ALP 増加及び白血球数減少であった。

重篤な臨床検査値の有害事象は、本剤群 0.0%（0/83 例）、FCZ 群 2.2%（2/94 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った臨床検査値の有害事象は、本剤群で 2.4%（2/83 例〔AST 増加/ALT 増加及び血清クレアチニン増加 各 1 例〕）、FCZ 群で 2.2%（2/94 例〔AST 増加及び好中球減少 各 1 例〕）に認められ、FCZ 群の 1 例（AST 増加）については、治験薬との因果関係が否定されず、副作用とされた。

3) 侵襲性カンジダ症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.5：014 試験<19■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人の成人侵襲性カンジダ症患者〔目標症例数：220 例（本剤群 110 例、AmB 群 110 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検比

⁹⁰ 少なくとも 1 回の臨床検査を受けた症例数

較試験が米国等、海外 56 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、70/50mg QD、AmB 群では、非好中球減少症患者には AmB 0.6～0.7mg/kg/日、好中球減少症患者には AmB 0.7～1.0mg/kg/日を 60 分間かけて反復静脈内投与することとされた。投与期間は、最終の真菌培養陽性より 14 日間、最長投与期間は 28 日間とされた⁹¹。

本試験に組み入れられた 239 例全例が安全性解析対象集団とされ、組み入れ時に侵襲性カンジダ症と診断され、治験薬を 1 回以上投与された 224 例が MITT とされ、主要な有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、静脈内投与による抗真菌剤治療終了時の総合効果⁹²とされ、本剤群及び AmB 群の総合効果の有効率は、各々 74.2% (80/109 例) 及び 61.5% (71/115 例) であった。層で調整した有効率の差の 95%信頼区間の下限 (-0.7%) は予め定義された非劣性限界値 (-20.0%) を上回っていたことから、侵襲性カンジダ症の治療において、本剤群の AmB 群に対する非劣性が検証された (下表参照)。

総合効果の有効率^{a)} 及び好中球減少症並びに APACHE II スコアで調整した群間差 (MITT 解析)

来院	本剤群		AmB 群 (0.6～1.0mg/kg 群)		有効率の差 ^{b)} % (95%信頼区間)
	% (n/m ^{c)})	(95%信頼区間)	% (n/m ^{c)})	(95%信頼区間)	
治療終了時	74.2 (80/109)	(66.0, 82.3)	61.5 (71/115)	(52.6, 70.4)	12.7 (-0.7, 26.0)

a) 層で調整したモデルにより計算 b) 差=本剤群-AmB 群 (0.6～1.0mg 群) c) m=MITT 例数

カンジダ血症患者での真菌学的効果についても、総合効果と同様に本剤群の AmB 群に対する非劣性が検証された。

真菌学的効果 (カンジダ血症) の有効率及び投与群間の有効率の差 (MITT 解析)

来院	本剤群		AmB 群		有効率の差 ^{a)} % (95%信頼区間) ^{c)}
	% (n/m ^{b)})	(95%信頼区間) ^{c)}	% (n/m ^{b)})	(95%信頼区間) ^{c)}	
治療終了時	84.8 (78/92)	(77.4, 92.2)	81.9 (77/94)	(74.1, 89.7)	2.9 (-7.8, 13.6)

a) 差=本剤群-AmB 群 b) n/m=真菌学的効果の有効例数/解析対象例数 c) 各投与群は正確な信頼区間、投与群間の差は漸近的な信頼区間。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常を除く) は、本剤群で 88.6% (101/114 例)、AmB 群で 98.4% (123/125 例) であり、副作用は、本剤群で 28.9% (33/114 例)、AmB 群で 58.4% (73/125 例) に認められた。

いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

⁹¹ 最低 10 日以上静脈内投与の後、FCZ 400mg/日 経口投与への切り替えも可能とされた。

⁹² 総合効果は、臨床症状効果と真菌学的効果に基づいて「有効」又は「無効」の2段階で評価され、臨床症状効果での「有効」はカンジダ属に起因するすべての徴候・症状が消失した場合、真菌学的効果での「有効」はフォローアップ期間中の培養検査により、菌が消失又は推定消失した場合とされた。

いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用^{a), b)}

器官別大分類	事象名	有害事象		副作用	
		本剤群 (114 例)	AmB 群 (125 例)	本剤群 (114 例)	AmB 群 (125 例)
		発現例数 (%)			
	合計	101 (88.6)	123 (98.4)	33 (28.9)	73 (58.4)
全身/部位の記載なし	菌血症	8 (7.0)	11 (8.8)	—	—
	悪寒	10 (8.8)	37 (29.6)	6 (5.3)	33 (26.4)
	死亡	39 (34.2)	38 (30.4)	—	—
	浮腫/腫脹	16 (14.0)	21 (16.8)	—	—
	発熱	15 (13.2)	43 (34.4)	8 (7.0)	29 (23.2)
	多臓器不全	6 (5.3)	12 (9.6)	—	—
	腹痛	11 (9.6)	13 (10.4)	—	—
	敗血症	12 (10.5)	10 (8.0)	—	—
	敗血症性ショック	12 (10.5)	11 (8.8)	—	—
心血管系	心停止	7 (6.1)	8 (6.4)	—	—
	心不全	7 (6.1)	4 (3.2)	—	—
	高血圧	6 (5.3)	9 (7.2)	2 (1.8)	8 (6.4)
	低血圧	10 (8.8)	20 (16.0)	—	—
	静脈炎/血栓性静脈炎	7 (6.1)	14 (11.2)	4 (3.5)	6 (4.8)
	頻脈	9 (7.9)	16 (12.8)	2 (1.8)	13 (10.4)
消化器系	下痢	16 (14.0)	13 (10.4)	—	—
	胃腸出血	3 (2.6)	8 (6.4)	—	—
	腹部感染	9 (7.9)	7 (5.6)	—	—
	黄疸	3 (2.6)	7 (5.6)	1 (0.9)	4 (3.2)
	悪心	10 (8.8)	21 (16.8)	2 (1.8)	7 (5.6)
	嘔吐	19 (16.7)	20 (16.0)	4 (3.5)	10 (8.0)
血液リンパ系	貧血	12 (10.5)	11 (8.8)	—	—
代謝/栄養/免疫	アシドーシス	4 (3.5)	9 (7.2)	—	—
	低血糖症	2 (1.8)	7 (5.6)	—	—
	低カリウム血症	5 (4.4)	9 (7.2)	1 (0.9)	7 (5.6)
精神神経系	うつ病	6 (5.3)	8 (6.4)	—	—
呼吸器系	呼吸困難	4 (3.5)	8 (6.4)	—	—
	胸水	11 (9.6)	18 (14.4)	—	—
	肺炎	6 (5.3)	15 (12.0)	—	—
	ラ音/低音性連続性ラ音	2 (1.8)	9 (7.2)	—	—
	呼吸不全	9 (7.9)	12 (9.6)	—	—
	頻呼吸	1 (0.9)	15 (12.0)	0 (0.0)	13 (10.4)
皮膚/皮膚付属器	紅斑	7 (6.1)	5 (4.0)	—	—
	発疹	8 (7.0)	17 (13.6)	1 (0.9)	4 (3.2)
尿路生殖器系	尿路感染	9 (7.9)	10 (8.0)	—	—
	腎不全	4 (3.5)	10 (8.0)	1 (0.9)	7 (5.6)
	急性腎不全	1 (0.9)	8 (6.4)	0 (0.0)	7 (5.6)

— : 該当なし a) 同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であれば各々の分類に1件として集計された。 b) 副作用は、治験責任医師によって治験薬と因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された事象である。

重篤な有害事象（臨床検査値異常を除く）は、本剤群で50.9%（58/114例）、AmB群で60.8%（76/125例）であった。3例以上の発現が認められた重篤な臨床症状の有害事象は、本剤群では、敗血症性ショック、呼吸不全（Respiratory failure/Respiratory insufficiency）、心停止、敗血症、多臓器不全、腹腔内感染、急性骨髄性白血病、菌血症、胃腸出血、心不全及び発作障害であり、AmB群では、呼吸不全（Respiratory failure/Respiratory insufficiency）、多臓器不全、敗血症性ショック、心停止、急性腎機能不全、敗血症、肺炎、低血圧、胃腸出血、高血圧、腎機能不全、アシドーシ

ス、菌血症、静脈血栓症、頻脈及び肺炎であった。また、重篤な有害事象のうち副作用は本剤群で1例（静脈血栓症）、AmB群で16例〔急性腎機能不全4例、心停止/死亡、腎機能不全、上室性頻脈、呼吸不全（Respiratory insufficiency）/高血圧/アシドーシス/急性腎機能不全、高血圧/気管支収縮、好中球減少症/肝障害、気管支収縮、急性腎機能不全/胆汁うっ滞、高血圧/頻脈/発作障害、過敏症、高血圧/頻脈/頻呼吸/疼痛、十二指腸炎/胃炎/びらん性食道炎 各1例〕であった。

投与中止に至った有害事象（臨床検査値異常を除く）は、本剤群で26.3%（30/114例）、AmB群で29.6%（37/125例）に認められ、このうち本剤群の3例（呼吸困難、腎機能不全及び発熱 各1例）、AmB群の21例（急性腎機能不全/腎機能不全 9例、悪寒、気管支収縮、高血圧、発疹、発熱及び頻脈 各2例以上）は副作用とされた。

死亡は、本剤群で39例、AmB群で38例に認められ、主に敗血症性ショック、呼吸不全（Respiratory failure/Respiratory insufficiency）、多臓器不全、心停止、腹腔内感染、敗血症、急性骨髄性白血病あるいは心不全などによるものであり、AmB群の1例（心停止/死亡）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査値の有害事象は、本剤群で64.9%（72/114例）、AmB群で80.6%（100/125例）であり、10例以上で検査が行われ、いずれかの群で10%以上の発現が認められた事象は、ALT増加〔本剤群：16.5%（18/109例）、AmB群：15.4%（19/123例）、以下同順〕、AST増加〔16.7%（18/108例）、14.8%（18/122例）〕、血中尿素増加〔9.3%（10/108例）、24.2%（29/120例）〕、血清直接ビリルビン増加〔11.4%（9/79例）、17.9%（17/95例）〕、血清ALP増加〔22.0%（24/109例）、32.8%（40/122例）〕、血清クレアチニン増加〔11.9%（13/109例）、28.2%（35/124例）〕、血中マグネシウム減少〔100.0%（4/4例）、100.0%（12/12例）〕、血中カリウム減少〔23.4%（26/111例）、32.3%（40/124例）〕、血清総ビリルビン増加〔13.8%（15/109例）、16.9%（21/124例）〕、ヘマトクリット減少〔13.5%（15/111例）、18.5%（23/124例）〕、ヘモグロビン減少〔18.9%（21/111例）、23.4%（29/124例）〕、プロトロンビン時間延長〔10.2%（9/88例）、10.8%（11/102例）〕、尿中赤血球増加〔12.0%（11/92例）、12.3%（13/106例）〕、尿中白血球増加〔9.8%（9/92例）、11.3%（12/106例）〕であった。このうち、本剤群の24.3%（27/114例）、AmB群の54.0%（67/125例）は副作用とされた。本剤群で認められた主な臨床検査値の副作用は、血清ALP増加及び血清カリウム減少であった。

重篤な臨床検査値の有害事象は、本剤群3.6%（4/114例）、AmB群5.6%（7/125例）に認められ、AmB群の2例（血清クレアチニン増加、白血球数減少/好中球数減少/血清総ビリルビン増加/AST増加/ALT増加/ALP増加 各1例）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った臨床検査値の有害事象は、本剤群2.7%（3/114例）、AmB群12.1%（15/125例）に認められ、このうち本剤群の1例（血清クレアチニン増加及び血中尿素窒素増加 1例）、AmB群の14例（血清クレアチニン増加 10例、AST増加、ALT増加、血中尿素窒素増加、ALP増加、血清総ビリルビン増加及び血清直接ビリルビン増加 各2例以上）は治験薬との因果関係が否定されず、副作用とされた。

4) 持続性発熱性好中球減少症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.7：026 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

外国人の持続性発熱及び好中球減少症患者〔目標症例数：1060 例（本剤群 530 例、L-AmB 群 530 例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化二重盲検試験が米国等、海外 116 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では、70/50mg QD とされ（点滴時間：約 60 分間）、L-AmB 群では L-AmB 3.0mg/kg QD（点滴時間：約 120 分間）を反復静脈内投与することとされた。投与期間は真菌感染症でない患者には好中球減少症の改善（絶対好中球数 $\geq 500\text{cells/mm}^3$ ）から 72 時間後まで投与を継続し、最長投与期間は 28 日間、侵襲性真菌感染症患者には、最低 14 日間投与し、好中球減少症及び症状の改善から最低 72 時間、最長 90 日間とされた。

本試験に組み入れられた 1111 例全例が安全性解析対象集団とされ、このうち悪性腫瘍に対する化学療法又は造血幹細胞移植を受け、組入れ時の発熱及び好中球減少症に関する治験実施計画書の選択基準を満たし、治験薬を 1 回以上投与された 1095 例が MITT とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、総合効果⁹³で有効と判定された患者の割合とされ、本剤群及び L-AmB 群の総合効果の有効率は、各々 34.2%（190/556 例）及び 33.6%（181/539 例）であった。層で調整した有効率の 95.2%信頼区間の下限（-5.6%）は予め設定された非劣性限界値（-10.0%）を上回ったことから、発熱性好中球減少症に対する経験的治療において、本剤群の L-AmB 群に対する非劣性が検証された（下表参照）。

総合効果及び各評価項目で有効と判断された患者の割合（MITT 解析）

評価項目	本剤群		L-AmB 群		有効率の差 ^{a)} の 推定値 ^{d)}
	% (n/m ^{b)})	95%信頼区間	% (n/m ^{b)})	95%信頼区間	
総合効果（有効）	34.2 (190/556)	(30.2, 38.1)	33.6 (181/539)	(29.6, 37.6)	0.2 (-5.6, 6.0)
投与前の感染症の改善 ^{c)}	51.9 (14/27)	(33.0, 70.7)	25.9 (7/27)	(9.4, 42.5)	—
ブレイクスルーの真菌感染がない	94.8 (527/556)	(92.9, 96.6)	95.7 (516/539)	(94.0, 97.4)	—
投与終了後 7 日間生存	92.6 (515/556)	(90.5, 94.8)	89.2 (481/539)	(86.6, 91.9)	—
治療完了又は毒性又は無効以外の理由による中止	89.7 (499/556)	(87.2, 92.3)	85.5 (461/539)	(82.6, 88.5)	—
好中球減少症の発病期間中に発熱が改善	41.2 (229/556)	(37.1, 45.3)	41.4 (223/539)	(37.2, 45.5)	—

—：該当なし a) 差=本剤群-L-AmB 群 b) n/m=有効例数/解析対象例数 c) 投与前に感染症がある患者のみを解析対象とされた。 d) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて算出された。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常を除く）は、本剤群で 92.4%（521/564 例）、L-AmB 群で 94.7%（518/547 例）であり、副作用は、本剤群で 47.0%（265/564 例）、L-AmB 群で 59.6%（326/547 例）に認められた。

いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

⁹³ 総合効果は、次の 5 つの基準をすべて満たす場合とし、5 項目の基準のうち 1 項目でも満たされない場合は無効とされた。

1) 投与前の真菌感染（存在した場合）に対して有効である、2) 試験治療期間中又は治療終了後 7 日以内にブレイクスルーの真菌感染がない、3) 治験薬投与終了後 7 日間の生存、4) 治験薬に関連する毒性所見又は無効による早期の治験薬投与中止がない、5) 好中球減少症の期間中に発熱が 48 時間解消する

いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用^{a)}

器官別大分類	事象名	有害事象		副作用	
		本剤群 (564例)	L-AmB群 (547例)	本剤群 (564例)	L-AmB群 (547例)
		発現例数 (%)			
	合計	521 (92.4)	518 (94.7)	265 (47.0)	326 (59.6)
全身/部位の記載なし	腹痛	61 (10.8)	69 (12.6)	—	—
	無力症/疲労	29 (5.1)	29 (5.3)	—	—
	菌血症	42 (7.4)	35 (6.4)	—	—
	胸痛	36 (6.4)	41 (7.5)	—	—
	悪寒	127 (22.5)	169 (30.9)	78 (13.8)	135 (24.7)
	浮腫	44 (7.8)	30 (5.5)	—	—
	発熱	153 (27.1)	160 (29.3)	96 (27.0)	106 (19.4)
	水分過負荷	29 (5.1)	32 (5.9)	—	—
	潮紅	13 (2.3)	30 (5.5)	10 (1.8)	23 (4.2)
	下肢浮腫	47 (8.3)	55 (10.1)	—	—
	粘膜障害	35 (6.2)	42 (7.7)	—	—
心血管系	高血圧	38 (6.7)	38 (6.9)	—	—
	低血圧	36 (6.4)	52 (9.5)	—	—
	頻脈	42 (7.4)	52 (9.5)	—	—
消化器系	下痢	115 (20.4)	87 (15.9)	15 (2.7)	13 (2.4)
	悪心	64 (11.3)	109 (19.9)	20 (3.5)	62 (11.3)
	嘔吐	52 (9.2)	95 (17.4)	20 (3.5)	47 (8.6)
目/耳/鼻/喉	鼻出血	28 (5.0)	40 (7.3)	—	—
代謝/栄養	低カリウム血症	37 (6.6)	45 (8.2)	21 (3.7)	23 (4.2)
筋骨格系	背部痛	24 (4.3)	40 (7.3)	—	—
神経系	頭痛	59 (10.5)	66 (12.1)	24 (4.3)	31 (5.7)
	不眠症	22 (3.9)	28 (5.1)	—	—
精神障害	錯乱状態	29 (5.1)	30 (5.5)	—	—
呼吸器系	咳嗽	66 (11.7)	61 (11.2)	—	—
	呼吸困難	56 (9.9)	55 (10.1)	11 (2.0)	23 (4.2)
	肺炎	81 (14.4)	65 (11.9)	—	—
	ラ音	40 (7.1)	44 (8.0)	—	—
皮膚/皮膚付属器	発疹	119 (21.1)	101 (18.5)	35 (6.2)	29 (5.3)
	紅斑	36 (6.4)	28 (5.1)	—	—

—: 該当なし a) 副作用は、治験責任医師によって治験薬と因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された事象である。

重篤な有害事象（臨床検査値異常を除く）は、本剤群で26.1%（147/564例）、L-AmB群で30.2%（165/547例）であり、両群に認められた主な重篤な有害事象は、肺炎、急性骨髄性白血病、呼吸不全（Respiratory failure/Respiratory insufficiency）であった。本剤群の腎不全又は腎機能不全/末期腎疾患3例、発疹2例、過敏症反応に分類される注射関連事象、進行性高ビリルビン血症、うっ血性心不全/低カリウム血症/陳旧性心筋梗塞の拡大及び閉塞性細気管支炎 各1例、AmB群の呼吸窮迫及び過敏症反応 各3例、呼吸困難及び急性腎不全 各2例、低酸素症、アナフィラキシー、アナフィラキシー反応、腎機能不全 各1例（重複あり）は、治験薬との因果関係が否定されず、副作用とされた。

投与中止に至った有害事象（臨床検査値異常を除く）は、本剤群で13.8%（78/564例）、L-AmB群で15.2%（83/547例）に認められ、主な事象は、本剤群では発疹（Rash）1.4%（8/564例）、発熱及び肺炎各1.1%（6/564例）、L-AmB群では急性骨髄性白血病（AML）1.5%（8/547例）、発熱1.3%（7/547例）、肺炎及び真菌感染各1.1%（6/547例）であった。副作用は、本剤群で4.4%

(25/564 例)、L-AmB 群で 6.4% (35/547 例) であり、2 例以上に認められた主な事象は、本剤群では発疹 (Rash) 7 例、発熱 4 例、肝障害、呼吸困難、発疹 (Examthema) 及び腎機能不全 各 2 例、L-AmB 群では、発熱、過敏症反応及び急性腎不全 各 4 例、呼吸困難、呼吸窮迫及び発疹 (Rash) 各 3 例、真菌感染、アナフィラキシー、背部痛及び頭痛 各 2 例であった。

死亡は、本剤群で 10.8% (61/564 例)、L-AmB 群で 13.7% (75/547 例) に認められ、多くは基礎疾患の合併症や感染によるものとされ、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、本剤群の腎機能不全 (1 例) 及び L-AmB 群の心停止及び呼吸窮迫 (各 1 例) であった。

臨床検査値の有害事象⁹⁴は、本剤群で 53.5% (302/564 例)、L-AmB 群で 59.4% (325/547 例) であり、いずれかの群で 10%以上の発現が認められた事象は、ALT 増加 [本剤群 18.0% (101/561 例)、L-AmB 群 20.3% (110/542 例)、以下同順]、AST 増加 [14.3% (80/561 例)、17.6% (95/541 例)]、ALP 増加 [14.7% (82/559 例)、23.1% (125/540 例)]、血中尿素窒素増加 [6.2% (16/257 例)、10.6% (27/255 例)]、血中直接ビリルビン増加 [7.3% (28/382 例)、12.9% (50/387 例)]、低カリウム血症 [15.1% (85/563 例)、22.6% (123/544 例)]、血清クレアチニン増加 [3.4% (19/563 例)、11.4% (62/545 例)]、血中総ビリルビン増加 [10.3% (58/563 例)、13.6% (74/543 例)] であった。このうち、本剤群の 22.5% (127/564 例)、L-AmB 群の 32.0% (175/547 例) は副作用とされた。本剤群で認められた主な臨床検査値の副作用は、ALT 増加、ALP 増加、低カリウム血症、AST 増加及び血中総ビリルビン増加であった。重篤な臨床値の有害事象は本剤群で 0.4% (2/564 例)、L-AmB 群 0.9% (5/547 例) に認められ、このうち L-AmB 群の 1 例 (血中総ビリルビン増加) を除き、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った臨床検査値の有害事象は、本剤群で 1.1% (6/564 例)、L-AmB 群で 2.9% (16/547 例) で認められ、本剤群の 3 例 (AST 増加/ALT 増加/ALP 増加、ALT 増加及び総ビリルビン増加/直接ビリルビン増加 各 1 例)、L-AmB 群の 13 例 [肝機能検査異常 (総ビリルビン増加、ALP 増加、ALT 及び AST 増加) 9 例、血清クレアチニン増加 4 例] は治験薬との因果関係が否定されず、副作用とされた。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (062 試験) の成績及び評価資料として提出された海外臨床試験成績 (020 試験、014 試験、019 試験、026 試験) を中心に以下のような検討を行った。その結果、食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、発熱性好中球減少症及びアスペルギルス症に対する本剤の有効性は期待できると考える。

以上の機構の判断については、専門協議にて議論したいと考える。

1) 有効性の評価方法について

① 海外臨床試験成績の利用について

本申請では、食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及び侵襲性アスペルギルス症治療、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少性患者への経験的治療について、海外臨床試験成績が評価資料として提出されている。

⁹⁴ 50 例以上の患者に検査値があった事象

機構は、これら海外の臨床試験成績が利用可能と判断した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の4点の理由から海外臨床試験成績は利用可能であると説明した。

- 国内外のカンジダ属及びアスペルギルス属の臨床分離株に対する本剤のMIC分布は概ね同様であること [3. (i) 審査の概略 (1) 国内外の臨床分離株の感受性の異同についての項、参照]
- 日本人及び非日本人健康成人での薬物動態は概ね類似しており、日本人及び非日本人患者での薬物動態プロファイルも概ね類似していたこと [4. (ii) 審査の概略 (1) 日本人と外国人における薬物動態についての項、参照]
- 国内第Ⅲ相試験と海外試験の試験デザインが全般的に同様であること
- 深在性真菌症及び発熱性好中球減少症の医療体系については、以下のとおり、発症要因、診断方法、治療薬及び治療方法の観点から検討した結果、国内外の差はないと考えたこと

i) 深在性真菌症の医療体系

カンジダ属又はアスペルギルス属による重症の真菌感染症の発症要因は、主に日和見感染であり、これらの感染症は国内外ではほぼ共通している。また深在性真菌症の診断は、深在性真菌症に特異的な症状や兆候が乏しいことから、臨床所見（症状/兆候）、画像所見（放射線画像検査又は内視鏡検査）、真菌学的検査（培養/顕微鏡検査）及び補助診断法として血清学的検査や遺伝子検査から総合的に判断することとなる。

また、深在性真菌症の診断・治療ガイドライン⁹⁵及びIDSAガイドライン⁹⁶を含む幾つかのガイドラインでは、深在性真菌症の治療において、3段階の推奨度（第一選択薬及び第二選択薬）とその推奨を支持する3段階のエビデンスレベルを表記している。国内ガイドラインでは、臨床領域によって基礎疾患の病態や医療処置などのリスク因子に違いがあるため臨床領域によって推奨度が異なる場合もあるが、その内容は、国内と海外ガイドラインではほぼ共通している。

ii) 発熱性好中球減少症の医療体系

発熱性好中球減少症の定義は、正岡らによる国内報告⁹⁷及びIDSAガイドライン⁹⁸においてほぼ共通しており、治療についても、広域スペクトルの抗菌薬による初期治療を開始して3～5日経過しても解熱せず、病因が不明な場合には抗菌薬治療を再検討することになっている。その際、抗菌薬投与にもかかわらず発熱が5日を超えて継続する場合には真菌症を疑い、経験的に抗真菌薬の投与を考慮することが推奨されており、国内外で同様である。

機構は、以上の申請者の説明は受け入れ可能であると考えます。また、機構は、評価資料として提出された海外臨床試験における、対照薬の用法・用量が本邦での承認用量を上回っている

⁹⁵ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007; 1-127

⁹⁶ Clin Infect Dis. 2009; 48: 503-535、Clin Infect Dis. 2008; 46: 327-360

⁹⁷ Clin Infect Dis. 2004; 39: S49-S52

⁹⁸ Clin Infect Dis. 2002; 34: 730-751

ことについて、海外試験を評価資料とする上で有効性及び安全性評価に与える影響がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、各疾患を対象とした各々の試験について、以下のように説明し、評価資料として提出された海外臨床試験における、対照薬の用法・用量が本邦での承認用量を上回ってはいるが、海外試験を評価資料とする上で有効性及び安全性評価に大きな影響は与えないと考える旨を回答した。

食道カンジダ症：020 試験について

非日本人成人食道カンジダ症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下、020 試験）における用法・用量は、本剤 50mg QD、FCZ 200mg QD であった。FCZ の国内承認用量は 50～100mg QD（重症又は難治性真菌感染症の場合には 400mg/日まで増量可）である。

有効性については、国内承認用量を上回る用量の FCZ に対して非劣性を示したことから、日本人食道カンジダ症患者における本剤の有効性についても、少なくとも国内通常承認用量の FCZ と同等の効果が期待できると考える。

また、安全性については、本剤 50mg QD 投与の安全性と FCZ の国内承認通常用量（50～100mg）QD 静脈内投与との厳密な比較は困難であるが、本剤 50mg QD 投与における重篤な副作用及び副作用による中止は認められていないことから、その忍容性は良好であり、FCZ 国内承認最高用量（400mg）における忍容性を下回ることはないと考える。

侵襲性カンジダ症：014 試験について

非日本人成人侵襲性カンジダ症（カンジダ血症及びその他の侵襲性カンジダ症）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下、014 試験）は、本剤と AmB を比較した二重盲検比較試験であり、用法・用量は各々本剤 70/50mg、AmB 0.6～1.0mg/kg QD 静脈内投与であった。これに対し、AmB の国内承認用量は 0.25mg/kg より開始し 0.5mg/kg QD、投与量は 1mg/kg/日又は隔日 1.5mg/kg/日である。

有効性について、通常国内承認用量を上回る用量の AmB に対して非劣性を示したことから、本剤 70/50mg の国内の侵襲性カンジダ症患者における有効性についても、少なくとも AmB の国内承認通常用量（0.25～0.5mg/kg）と同等の効果が期待できると考える。

安全性について、侵襲性カンジダ症治療における本剤 70/50mg の臨床症状及び臨床検査値の副作用、重篤な臨床症状の副作用並びに臨床症状及び臨床検査値の副作用による中止の発現率は AmB（0.6～1.0mg/kg/日）と比較して低く、投与群間に有意差が認められ、また、腎毒性の発現率も AmB と比較して有意に低かった。014 試験では AmB の国内承認最高用量（1mg/kg/日）までの用量との比較を実施しており、そこで認められたこれらの発現率の違いから、国内の侵襲性カンジダ症治療においても、本剤は AmB の国内承認用量と比較して良好な忍容性を示すと考える。

持続性発熱性好中球減少症（経験的治療）：026 試験について

海外第Ⅲ相試験（以下、026 試験）は、真菌感染が疑われる非日本人成人持続性発熱性好中球減少症患者を対象とした本剤と L-AmB の経験的治療を検討した二重盲検比較試験であり、用法・用量は各々本剤 70/50mg QD 静脈内投与、L-AmB 製剤 3.0mg/kg QD 静脈内投与であり、28 日間まで（侵襲性真菌症の場合は最長 90 日間まで）静脈内投与した。これに対し、L-AmB 製剤の国内承認用量は 2.5mg/kg QD である。

有効性については、国内承認用量をやや上回る用量の L-AmB 製剤に対して非劣性を示したことから、本剤 70/50mg は国内の真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者における有効性についても、少なくとも国内承認用量の L-AmB 製剤と同等の効果が期待できると考える。

安全性について、発熱性好中球減少症治療における本剤 70/50mg の臨床症状の副作用、臨床検査値の副作用及び臨床検査値の副作用による投与中止の発現率は、L-AmB 3.0mg/kg QD と比較して有意に低かった。また、腎毒性の発現率について、L-AmB 3.0mg/kg QD と比較して優越性が示された。026 試験の安全性成績から本剤 70/50mg と L-AmB の国内承認用量（2.5mg/kg/日）との厳密な比較は困難であるが、国内の発熱性好中球減少症に対する経験的治療においても、本剤は L-AmB の国内承認用量（2.5mg/kg/日）と比較して良好な忍容性を示すことが期待できると考える。

機構は、評価資料とされた海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における対照薬はいずれも国内においても真菌感染治療に使用されている抗真菌薬であり、臨床試験での用量と国内承認用量との差異はあるものの、有効性及び安全性評価に大きく影響することはないとした申請者の説明は了承できることから、評価資料として海外臨床試験を利用することは可能と判断した。

② 国内第Ⅲ相試験について

申請者は、臨床データパッケージにおける国内第Ⅲ相試験の位置付けについて、以下のよう

に説明している。

国内第Ⅲ相試験のデザインについては、当初、非盲検非対照のデザインを計画していたが、国内第Ⅰ相反復投与試験（061 試験）において肝酵素増加（主に ALT 増加）の副作用が認められたことから、日本人深在性真菌症患者における本剤の安全性を明確にするため、既承認のキャンディン系抗真菌薬である MCFG を対照とした二重盲検比較試験を行うこととした。本試験は、国内第Ⅲ相試験（062 試験）として、日本人のカンジダ属又はアスペルギルス属による深在性真菌症患者に対する本剤の安全性及び有効性を評価する目的で、実施することとした。

機構は、本剤の有効性・安全性評価及び国内第Ⅲ相試験の位置付けについて以下のように考

える。

いずれの適応症に関しても海外では各適応疾患に対して比較対照試験が行われており、海外臨床試験成績は評価資料としての利用が可能であると判断したことから、有効性及び安全性の評価については海外臨床試験成績を中心に確認することが可能であると考えた [4. (iii) 審査の概略 (1) 1) ①海外臨床試験成績の利用についての項、参照]。一方、国内第Ⅲ相試験につ

いては、集積された症例数が限られていることから、本試験成績のみから疾患毎における有効性について十分な検討を行うことは困難であると考え。しかしながら、申請者も説明しているとおり、国内第Ⅰ相試験では肝酵素増加の副作用がみられたこと、また国内では既に同じキャンディン系抗真菌薬である MCFG が広く使用されていることから、海外臨床試験成績を踏まえた評価に加えて、国内第Ⅲ相試験成績を踏まえて、本剤と MCFG の比較を含む安全性の評価に加え、国内外における本剤の有効性に大きな違いがないことについて確認することが適切であると考え。

2) 疾患別の有効性について

機構は、疾患毎に本剤の有効性を以下のように検討した。

① 食道カンジダ症

申請者は、食道カンジダ症に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（020 試験）における有効性評価症例（本剤群 81 例、FCZ 群 94 例）における治験薬最終投与後 5～7 日目の総合効果 [臨床症状効果及び画像診断（内視鏡検査）効果] の有効率及び各解析の 95%信頼区間は下表のとおりであり、総合効果の有効率の差の 95%信頼区間が 0 を含み、その下限が事前に規定した-20.0%を下回らなかったことから、本剤の FCZ に対する非劣性が示された。

海外第Ⅲ相試験（020 試験）における総合効果の有効率及び投与群間の有効率の差（MITT 解析）

来院	本剤群		FCZ 群		有効率の差 ^{a)}
	% (n/m ^{b)})	95%信頼区間 ^{c)}	% (n/m ^{b)})	95%信頼区間 ^{c)}	% (95%信頼区間) ^{c)}
5～7 日後 追跡調査時	81.5 (66/81)	(71.3,89.2)	85.1 (80/94)	(76.3,91.6)	-3.6 (-14.7, 7.5)

a) 差=本剤群-FCZ 群 b) n/m=有効とされた例数/評価時点でデータのある例数 c) 各投与群は正確な信頼区間、投与群間の差は漸近的な信頼区間。

また、国内試験（062 試験）においては本剤群 8 例⁹⁹⁾、MCFG 群 6 例の食道カンジダ症患者が PPS に含まれた。治験薬最終投与後 5～7 日の総合効果の有効率は下表のとおりであり、MCFG の有効率と概ね同程度であった。

国内第Ⅲ相試験（062 試験）の食道カンジダ症における総合効果（独立有効性評価委員会判定）の有効率（PPS）

来院	本剤群		MCFG 群	
	% (n/m)	95%信頼区間	% (n/m)	95%信頼区間
最終投与後 5～7 日	100.0 (6/6)	(54.1, 100.0)	83.3 (5/6)	(35.9, 99.6)

n/m=総合効果の有効例数/解析対象例数

機構は、本剤の食道カンジダ症に対する有効性について、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験の結果からは、食道カンジダ症患者において本剤と FCZ の非劣性が示されていることから、本剤の食道カンジダに対する有効性は期待できると考える。また、国内第Ⅲ相試験においては本剤 50mgQD の臨床効果は 6/6 例であり、厳密な評価は困難ではあるものの

⁹⁹⁾ 2 例は、独立有効性評価委員会では総合効果が「判定不能」とされたことから総合効果の有効率の算出には含まれていない。

海外臨床試験における有効性と大きく異なるものではないと考える。

② 侵襲性カンジダ症

申請者は、侵襲性カンジダ症に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（014 試験）における有効性評価症例 224 例（本剤群：109 例、AmB 群：115 例）における治験薬最終投与日の総合効果〔臨床症状効果及び真菌学的効果〕の有効率及び各解析の95%信頼区間は下表のとおりであり、総合効果の有効率の差の95%信頼区間が0を含み、その下限が事前に規定した-20.0%を下回らなかったことから、本剤の AmB に対する非劣性が示された。

総合効果の有効率^{a)} 及び好中球減少症並びに APACHE II スコアで調整した群間差 (MITT 解析)

来院	本剤群		AmB 群 (0.6~1.0mg/kg 群)		有効率の差 ^{b)} % (95%信頼区間)
	% (n/m ^{c)})	95%信頼区間	% (n/m ^{c)})	95%信頼区間	
治療終了時	74.2 (80/109)	(66.0, 82.3)	61.5 (71/115)	(52.6, 70.4)	12.7 (-0.7, 26.0)

a) 層で調整したモデルにより計算 b) 差=本剤群-AmB 群 (0.6~1.0mg 群) c) m=MITT 例数

また、感染部位毎の治験薬最終投与日の総合効果（臨床症状効果及び真菌学的効果）の有効率は下表のとおりであった。014 試験には主にはカンジダ血症の患者が組み入れられたが、カンジダ腹水、カンジダ膿瘍及びカンジダ胸水を含む非血液感染の侵襲性カンジダ症に対する本剤の有効性が確認された〔カンジダ血症：72.5%（66/92 例）、カンジダ腹水：91.7%（11/12 例）、カンジダ膿瘍：80.0%（4/5 例）、カンジダ胸水：75.0%（3/4 例）〕。

海外第Ⅲ相試験（014 試験）における感染部位毎の総合効果の有効率^{a)}

感染部位	本剤 70/50mg n/m ^{b)} (%) (95%信頼区間)	AmB 0.6~1.0mg/kg n/m ^{b)} (%) (95%信頼区間)
腹水	11/12 (91.7) (75.3, 108.0)	9/10 (90.0) (70.4, 109.6)
膿瘍	4/5 (80.0)	4/10 (40.0) (8.0, 72.0)
腹部	—	3/4 (75.0)
肝臓	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)
脾臓	1/1 (100.0)	—
膀胱	1/1 (100.0)	—
縦隔	—	0/2 (0.0)
膵臓	—	0/1 (0.0)
横隔膜下	1/2 (50.0)	1/2 (50.0)
皮膚	—	0/1 (0.0)
尿	—	1/1 (100.0)
胸水	3/4 (75.0)	2/3 (66.7)
肺	0/1 (0.0)	—
複数部位感染	4/5 (80.0)	4/4 (100.0)
血液/胸水	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
血液/腹水	1/1 (100.0)	1/1 (100.0)
血液/尿	—	1/1 (100.0)
腹水/胸水	1/2 (50.0)	—
腹部膿瘍/腹水	—	1/1 (100.0)
横隔膜下膿瘍/腹水	1/1 (100.0)	—

a) 治験担当医師による評価 b) n/m=総合効果の有効例数/解析対象例数

国内第Ⅲ相試験（062 試験）では、PPS に含まれた侵襲性カンジダ症患者は 4 例のみであり、治験薬最終投与日の総合効果の有効率は下表のとおりであり、本剤群の 3 例は全て「有効」であった。

国内第Ⅲ相試験（062 試験）の侵襲性カンジダ症における総合効果（独立有効性評価委員会判定）の有効率（PPS）

疾患分類 疾患	本剤群		MCFG 群	
	% (n/m)	95%信頼区間	% (n/m)	95%信頼区間
侵襲性カンジダ症	100.0 (3/3)	(29.2, 100.0)	100.0 (1/1)	(2.5, 100.0)
カンジダ血症	100.0 (1/1)	(2.5, 100.0)	- (0/0)	(-, -)
カンジダ腹膜炎	100.0 (2/2)	(15.8, 100.0)	100.0 (1/1)	(2.5, 100.0)

n/m=総合効果の有効例数/解析対象例数

機構は、本剤 70/50mg QD の侵襲性カンジダ症に対する有効性について、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（014 試験）において、本剤 70/50mg 群の臨床効果は 74.2%（80/109 例）であり、対照薬として設定された AmB 群に対する非劣性が検証されていること、国内試験においては、侵襲性カンジダ症の組み入れ症例数は 3 例と限られていたが、全例で有効とされたことより、本剤の侵襲性カンジダ症に対する有効性が期待できると考える。

なお、海外試験における感染部位毎の有効率において、とりわけ非血液感染の侵襲性カンジダ症については検討症例数が少ないものの、カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎及び胸腔内感染の各症例において同程度の有効率が認められており、本剤 70/50mg QD 投与において一定の有効性が期待できると考える。

③ アスペルギルス症

申請者は、本剤のアスペルギルス症に対する有効性について、以下のように説明している。

i) 侵襲性アスペルギルス症

海外においては、AmB、L-AmB 又はアゾール系抗真菌薬が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の有効性を検討した第Ⅱ相試験（019 試験）が実施されており、有効性評価症例 120 例（本剤 70/50mg 群：96 例、70mg 群：18 例、100mg 群：6 例）における治験薬最終投与日の総合効果（臨床症状効果及び画像診断効果）の有効率及び各解析の 95%信頼区間は下表のとおりであり、AmB、L-AmB 又はアゾール系抗真菌薬が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症に対する本剤 70/50mg の有効性が確認された。

海外第Ⅱ相試験（019 試験）の侵襲性アスペルギルス症における総合効果（独立有効性評価委員会判定/治験担当医師判定）の有効率（MITT）

評価時点	独立有効性 評価委員会判定		治験担当医師判定				
	本剤 70/50mg 群		本剤 70/50mg 群		本剤 70mg 群		本剤 100mg 群
	% (n/m)	95%信頼 区間	% (n/m)	95%信頼 区間	% (n/m)	95%信頼 区間	% (n/m)
治験薬最終 投与日	44.6 (37/83)	(33.7, 55.9)	47.9 (46/96)	(37.6, 58.4)	44.4 (8/18)	(21.5, 69.2)	33.3% (2/6)

n/m=総合効果の有効例数/解析対象例数

また、侵襲性アスペルギルス症は感染の進行が速く、鑑別診断を行う前に患者の病態が、致死的な状態になることがあるため、国内第Ⅲ相試験（062 試験）でも組み入れを予定していたものの開始当初より組み入れ困難であり、結果として有効性を評価する侵襲性アスペルギルス症の症例が得られなかった¹⁰⁰。

ii) 慢性壊死性アスペルギルス症及び肺アスペルギローマ

国内試験（062 試験）においては、PPS の解析対象として慢性壊死性アスペルギルス症患者 53 例¹⁰¹、肺アスペルギローマ患者 13 例が収集され、治験薬最終投与日の総合効果の有効率は、下表のとおりであった。慢性壊死性肺アスペルギルス症について、本剤と MCFG は概ね同程度の有効率であり、肺アスペルギローマについては、MCFG の有効性評価可能例数が少数であり、比較は困難であるものの、本剤 70/50mg の有効性が期待できると考える。

なお、海外試験では、慢性壊死性肺アスペルギルス症及び肺アスペルギローマ患者への本剤投与による有効性の検討はされていない。

疾患分類及び疾患別の深在性真菌症に対する総合効果
(独立有効性評価委員会判定) の有効率 (PPS)

疾患分類 疾患	本剤群		MCFG 群	
	% (n/m)	95%信頼区間	% (n/m)	95%信頼区間
アスペルギルス症	46.7 (14/30)	(28.3, 65.7)	42.4 (14/33)	(25.5, 60.8)
慢性壊死性肺アスペルギルス症	45.0 (9/20)	(23.1, 68.5)	46.7 (14/30)	(28.3, 65.7)
肺アスペルギローマ	50.0 (5/10)	(18.7, 81.3)	0.0 (0/3)	(0.0, 70.8)

n/m=総合効果の有効例数/解析対象例数

機構は、本剤のアスペルギルス症に対する有効性について、以下のように考える。

侵襲性アスペルギルス症に関して、海外第Ⅱ相試験は比較対照試験ではないことから有効性についての厳密な評価は困難であるものの、AmB、L-AmB 又はアゾール系抗真菌薬が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症に対して一定の有効性が認められている。

また、慢性壊死性肺アスペルギルス症と肺アスペルギローマについては、検討された症例が国内試験において集積された症例のみであり、十分な検討症例数ではないと考えるものの、既承認薬である MCFG と同程度の有効性が認められていることから、本剤投与により一定の有効性は期待できると考える。ただし、いずれの疾患においても、検討症例数が限られていることから、製造販売後には引き続き本剤投与における有効性について情報収集することが重要であると考えられる。

④ 発熱性好中球減少症

申請者は、本剤の発熱性好中球減少症に対する有効性について、以下のように説明している。

¹⁰⁰ 侵襲性アスペルギルス症患者は本剤群の 1 例が PPS に含まれたものの、独立有効性評価委員会により、総合効果が判定不能とされたため、総合効果の有効率の算出には含まれなかった。

¹⁰¹ 慢性壊死性アスペルギルス症患者は本剤群の 2 例、MCFG 群の 1 例が PPS に含まれたものの、独立有効性評価委員会により、総合効果が判定不能とされたため、総合効果の有効率の算出には含まれなかった。

国内及び海外試験成績から、日本人食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症患者への本剤投与による標的治療効果が確認された。また、深在性真菌症として主に分離される真菌はカンジダ属又はアスペルギルス属であることから、標的治療の用法・用量を経験的治療の用法・用量として用いた場合、標的治療効果と同様に真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症への本剤の有効性が期待できると考える。また、海外第Ⅲ相試験において、以下のとおり発熱性好中球減少症患者に対する本剤の有効性が示された。

海外第Ⅲ相試験（026 試験）における有効性評価症例 1095 例（本剤群 556 例、L-AmB 群 539 例）における総合効果の有効率及びその 95%信頼区間は下表のとおりであり、総合効果の有効率の差の 95.2%信頼区間が 0 を含み、その下限が事前に規定した-10.0%を下回らなかったことから、本剤の L-AmB に対して非劣性が示された。

総合効果及び各評価項目で有効と判断された患者の割合（MITT 解析）

評価項目	本剤群		L-AmB 群		有効率の差 ^{a)} の推定値 ^{d)}
	% (n/m ^{b)})	95%信頼区間	% (n/m ^{b)})	95%信頼区間	
総合効果(有効)	34.2 (190/556)	(30.2, 38.1)	33.6 (181/539)	(29.6, 37.6)	0.2 (-5.6, 6.0)

a) 差=本剤群-L-AmB 群 b) n/m =有効例数/解析対象例数 c) 投与前に感染症がある患者のみを解析対象とされた。 d) Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて算出された。

機構は、本剤の真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対する有効性について以下のよう
に考える。

海外第Ⅲ相試験における本剤群の臨床効果は 34.2%（190/556 例）であり、対照群として設定された L-AmB 群に対する非劣性が検証されていることから、本剤の発熱性好中球減少症に対する有効性は期待できると考える。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、日本人を対象とした全ての第Ⅰ相試験、第Ⅲ相試験、及び非日本人患者を対象とした海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験、及び海外製造販売後の安全性情報を中心に、下記のとおり審査を行った。その結果、特に肝機能障害、腎機能障害、低カリウム血症及びアレルギー反応の発現状況には注意する必要があると判断した。なお、QT/QTc 試験は実施されていないが、非臨床試験及び国内外臨床試験及び海外製造販売後の情報において、本剤投与によるトルサード・ド・ポアント/QT 延長についての特段の懸念はみられていないことより、現在得られている情報からは QTc 間隔の延長に関して特段の懸念はないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

1) 主な臨床試験における安全性について

有害事象及び副作用の評価を実施した非日本人患者対象の海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（評価資料とした 4 試験を含む）の 10 試験（003、004、007、020、014、801、045、019、037 及び 026 試験）で認められた有害事象及び副作用の発現頻度は下表のとおりであった。

非日本人患者対象の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における有害事象及び副作用発現例数
(いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象又は副作用)

基本語	有害事象		副作用 ^{a)}	
	発現例数 ^{b)} (%)			
症例数	1386		1386	
有害事象又は副作用あり	1294	93.4	625	45.1
有害事象又は副作用なし	92	6.6	761	54.9
頻脈	73	5.3	11	0.8
腹痛	97	7.0	8	0.6
下痢	237	17.1	29	2.1
悪心	147	10.6	41	3.0
嘔吐	129	9.3	35	2.5
悪寒	163	11.8	91	6.6
末梢性浮腫	104	7.5	8	0.6
発熱	322	23.2	155	11.2
肺炎	106	7.6	1	0.1
頭痛	138	10.0	54	3.9
咳嗽	96	6.9	3	0.2
呼吸困難	88	6.3	17	1.2
呼吸不全	90	6.5	0	0.0
紅斑	77	5.6	9	0.6
発疹	130	9.4	32	2.3
高血圧	74	5.3	9	0.6
低血圧	98	7.1	8	0.6
静脈炎	71	5.1	40	2.9
ALT 増加	216	15.6	96	6.9
AST 増加	198	14.3	91	6.6
血中アルブミン減少	83	6.0	18	1.3
血中 ALP 増加	226	16.3	100	7.2
血中ビリルビン増加	107	7.7	28	2.0
血中ブドウ糖増加	71	5.1	4	0.3
血中カリウム減少	194	14.0	75	5.4
ヘマトクリット減少	77	5.6	24	1.7
ヘモグロビン減少	89	6.4	28	2.0

MedDRA ver.10.1にて集計。

- a) 治験責任医師により治験薬との因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された。
b) 同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であれば各々の分類に1件として集計した。

また、国内第Ⅲ相試験において、比較的良好に発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

日本人患者対象の第Ⅲ相試験（062試験）における臨床症状の有害事象及び副作用発現例数
(いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用)

基本語	有害事象		副作用 ^{a)}	
	本剤群 (60例)	MCFG群 (60例)	本剤群 (60例)	MCFG群 (60例)
	発現例数 ^{b)} (%)			
合計	51 (85.0)	53 (88.3)	13 (21.7)	18 (30.0)
便秘	6 (10.0)	5 (8.3)	0 (0.0)	2 (3.3)

基本語	有害事象		副作用 ^{a)}	
	本剤群 (60例)	MCFG群 (60例)	本剤群 (60例)	MCFG群 (60例)
	発現例数 ^{b)} (%)			
下痢	3 (5.0)	7 (11.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
悪心	5 (8.3)	4 (6.7)	2 (3.3)	1 (1.7)
嘔吐	4 (6.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
悪寒	3 (5.0)	2 (3.3)	1 (1.7)	0 (0.0)
注射部位疼痛	4 (6.7)	5 (8.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
倦怠感	4 (6.7)	4 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	4 (6.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	3 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	5 (8.3)	4 (6.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
注入部位紅斑	3 (5.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)
気管支肺炎アスペルギルス症	4 (6.7)	3 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	4 (6.7)	5 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	8 (13.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
血圧上昇	3 (5.0)	4 (6.7)	0 (0.0)	2 (3.3)
食欲不振	4 (6.7)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	6 (10.0)	5 (8.3)	1 (1.7)	0 (0.0)
傾眠	3 (5.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
不安	3 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	3 (5.0)	4 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	3 (5.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	3 (5.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.3)
そう痒症	2 (3.3)	4 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	5 (8.3)	5 (8.3)	1 (1.7)	3 (5.0)

a) 治験責任医師により治験薬との因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された。

b) 同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であれば各々の分類に1件として集計した。

日本人患者対象の第Ⅲ相試験 (062試験における臨床検査値の有害事象及び副作用発現例数
(いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用)

	本剤群				MCFG群			
	有害事象		副作用 ^{a)}		有害事象		副作用	
	発現例数 ^{b)} (%)							
1回以上の検査結果あり	60		60		60		60	
有害事象又は副作用†あり	32	53.3	14	23.3	34	56.7	17	28.3
有害事象又は副作用なし	28	46.7	46	76.7	26	43.3	43	71.7
ALT 増加	6	10.0	5	8.3	8	13.3	4	6.7
AST 増加	9	15.0	6	10.0	7	11.7	3	5.0
血中ビリルビン増加	3	5.0	1	1.7	1	1.7	0	0
血中ブドウ糖増加	7	11.7	0	0.0	4	6.7	1	1.7
血中乳酸脱水素酵素増加	4	6.7	0	0.0	4	6.7	2	3.3
血中カリウム減少	6	10.0	2	3.3	1	1.7	1	1.7
血中カリウム増加	3	5.0	1	1.7	5	8.3	3	5.0
C-反応性蛋白増加	5	8.3	1	1.7	4	6.7	1	1.7
好酸球数増加	3	5.0	3	5.0	4	6.7	4	6.7
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	5.0	2	3.3	4	6.7	2	3.3
血小板数減少	3	5.0	1	1.7	1	1.7	0	0
プロトロンビン時間延長	3	5.0	2	3.3	0	0.0	0	0
白血球数減少	3	5.0	1	1.7	3	5.0	2	3.3
白血球増加	2	3.3	0	0	7	11.7	2	3.3

	本剤群				MCFG 群			
	有害事象		副作用 ^{a)}		有害事象		副作用	
	発現例数 ^{b)} (%)							
血小板数増加	1	1.7	0	0	3	5.0	2	3.3
血中 ALP 増加	3	5.0	2	3.3	9	15.0	2	3.3

- a) 治験責任医師により治験薬との因果関係が「どちらともいえない」「たぶんあり」又は「確実にあり」と判定された。
b) 同一患者に複数の有害事象が発現した場合、その有害事象は同一分類内であれば 1 件として、異なる分類であれば各々の分類に 1 件として集計した。

機構は、以下のとおり考える。

評価資料とされた海外臨床試験における本剤と対照薬の安全性の比較について、悪心及び発熱の有害事象発現率は AmB に比較して本剤群で低く (014 試験)、悪寒、悪心及び嘔吐の有害事象発現率は L-AmB と比較して本剤群で低く (026 試験)、主な特定の臨床症状の副作用の全般的発現率に投与群間の差はなく、また、FCZ との比較試験 (020 試験) では、臨床症状の副作用の全般的発現率や主な特定の臨床症状の有害事象発現率に投与群間の差は認められていなかったことから [4. (iii) 提出された資料の概略 (3) 第Ⅲ相試験) 2) 3) 4) の項、参照]、対照薬と比較した本剤の安全性に特段の懸念はないと考える。

なお、海外試験において比較的多く認められている事象として、発熱、悪寒、消化管関連の有害事象 (下痢、悪心、嘔吐)、頭痛、発疹、肝機能関連の検査値異常 (ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加)、血中カリウム減少が認められ、国内試験においても発現した有害事象には同様の傾向がみられた。

申請者は、国内第Ⅲ相試験における本剤と MCFG の安全性評価について、以下のように説明している。

日本人の深在性真菌症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (062 試験) では、治療期又は追跡調査期間に臨床症状の有害事象が本剤群 51/60 例 (85.0%)、MCFG 群 53/60 例 (88.3%) に認められた。また、臨床症状の副作用は、本剤群 13/60 例 (21.7%)、MCFG 群の 18/60 例 (30.0%) で認められた。臨床症状の有害事象の発現率は両投与群で類似していたが、臨床症状の副作用の発現率は MCFG 群に比較して本剤群で数値的に低かった。

主な臨床症状の有害事象は、本剤群では肺炎 8/60 例 (13.3%)、便秘及び頭痛が各 6/60 例 (10.0%)、悪心、発熱及び発疹が各 5/60 例 (8.3%)、嘔吐、注射部位疼痛、倦怠感、浮腫、気管支肺炎アスペルギルス症、鼻咽頭炎、及び食欲不振が各 4/60 例 (6.7%) に認められ、MCFG 群では下痢が 7/60 例 (11.7%)、便秘、注射部位疼痛、鼻咽頭炎及び頭痛が各 5/60 例 (8.3%)、悪心、倦怠感、発熱、血圧上昇、不眠症及びそう痒症が各 4/60 例 (6.7%) に認められた。また、主な臨床症状の副作用は、本剤群では悪心、高血圧及び静脈炎が各 2/60 例 (3.3%) に認められ、MCFG 群では発疹が 3/60 例 (5.0%)、便秘、注射部位反応、血圧上昇、感覚鈍麻、紅斑及び静脈炎が各 2/60 例 (3.3%) に認められた。

臨床検査値の有害事象は本剤群の 32/60 例 (53.3%)、MCFG 群の 34/60 例 (56.7%) で認められ、臨床検査値の副作用は、本剤群の 14/60 例 (23.3%)、MCFG 群の 17/60 例 (28.3%) あった。

主な臨床検査値の有害事象は、本剤群では AST 増加が 9/60 例 (15.0%)、血中ブドウ糖増加が

7/60 例 (11.7%)、ALT 増加及び血中カリウム減少が各 6/60 例 (10.0%)、C-反応性蛋白増加が 5/60 例 (8.3%) 及び血中乳酸脱水素酵素増加が 4/60 例 (6.7%) であり、MCFG 群では血中 ALP 増加 9/60 例 (15.0%)、ALT 増加が 8/60 例 (13.3%)、AST 増加及び白血球数増加が各 7/60 例 (11.7%)、血中カリウム増加が 5/60 例 (8.3%)、好酸球数増加、血中ブドウ糖増加、 γ -GTP 増加、血中乳酸脱水素酵素増加及び C-反応性蛋白増加が各 4/60 例 (6.7%) であった。

なお、国内試験 (062 試験) における主要安全性評価項目は、治療期又は 14 日間の追跡調査期間 (治験薬投与開始から最終投与後 14 日まで) の重大な副作用 (重篤な副作用又は治験薬投与中止に至った副作用) の発現率とされており、重大な副作用の発現率及びその 95%信頼区間は、本剤群で 5.0% (1.0, 13.9)、MCFG 群で 10.0% (3.8, 20.5) であった。両投与群の発現率の差 (95%信頼区間) は -5.0% (-15.9, 5.2) であり、重大な副作用の発現率に関する本剤と MCFG の比較において差は認められなかった。

機構は、本剤と MCFG との安全性について、国内第Ⅲ相試験の結果からは、本剤と MCFG の安全性プロファイルに特段の違いはないと考えたが、これまでに得られている試験成績や文献情報等も含め、さらに詳細に検討するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤と MCFG の安全性が比較・評価されている試験として、国内第Ⅲ相試験 (062 試験)、食道カンジダ症患者を対象とした海外第Ⅲ相無作為化二重盲検試験¹⁰²、侵襲性カンジダ症の患者を対象とした海外無作為化二重盲検比較試験¹⁰³、持続性発熱性好中球減少症成人患者の経験的治療に対する本剤と MCFG のレトロスペクティブな単一施設での比較試験¹⁰⁴、本剤及び MCFG を含む抗真菌薬による侵襲性真菌感染症の治療で認められた忍容性及び肝毒性に関する systematic review 及び meta-analysis¹⁰⁵が報告されている。

対象とした疾患、用量が論文により異なるものの、これまでに得られている試験の結果は、日本人患者及び非日本人患者のいずれにおいても、本剤の安全性プロファイルが MCFG の安全性プロファイルと概ね類似していることを支持していた。

肝トランスアミラーゼの上昇については、一部の臨床論文では、治療終了時の AST 及び ALT のベースラインからの変化量が、本剤群に比較して MCFG 群で高いことが報告され¹⁰²、また、meta analysis では投与中止が不要な肝機能検査値増加のリスクは MCFG 群と比較して本剤群で高いか同程度であり、投与中止を要する肝機能検査値増加のリスクは MCFG 群と比較して本剤群で低いことが報告されているが¹⁰⁵、個別の無作為化比較試験の結果からは、肝関連の有害事象の発現率は両剤で概ね類似し、肝関連の有害事象の発現リスクに大きな違いはないと考えられた。

また、ヒスタミン遊離/アレルギー反応の発現率が MCFG 群より本剤群で数値的に高かったという報告¹⁰³がある一方で、そのなかでも高頻度に認められる発疹の発現率は本剤群より MCFG

¹⁰² ClinicalStudyResults.org. [Internet] [cited 2011 June 21]

(http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?sort=u.unique_name&page=1&drug_id=1177)

¹⁰³ Clin Infect Dis 2007; 45:883-893, ClinicalStudyResults.org. [Internet] [cited 2011 June 21]

(http://www.clinicalstudyresults.org/drugdetails/?sort=u.unique_name&page=1&drug_id=2323)

¹⁰⁴ Clin Ther. 2010 ;32(4):637-648, ClinicalTrials.gov. [Internet] [cited 2011 June 21]

(<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00723073?term=micafungin&rank=23>)

¹⁰⁵ Antimicrob Agents Chemother, 2010; 54(6): 2409-2419

群で統計学的に有意に高かったとの報告もあり¹⁰²、両薬剤とも使用に際してはヒスタミン遊離/アレルギー反応の発現に注意して使用する必要があると考えられた。

機構は、本剤と MCFG の肝障害の発生機序について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

毒性試験成績において、MCFG では肝逸脱酵素の増加及び肝組織変化が認められ、ラットでの肝組織変化は単細胞壊死及び長期投与により増加する変異細胞巣と肝細胞腫瘍であり、イヌでの変化は回復性のある肝細胞の肥大であった。

本剤では、MCFG と同等レベルの曝露量での比較はできないが、ラットに肝毒性を示唆する変化は認められず、サルで肝逸脱酵素の増加及び肝被膜下壊死巣を認めたが、肝逸脱酵素の増加は投与の継続にかかわらず減弱する傾向がみられ、肝被膜下壊死巣は長期投与試験では認められなかった。このように、本剤でみられた肝臓に関する所見は MCFG でみられた肝障害の所見と質的に異なることから、これらの所見の発現機序は異なる考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験においては、本剤は、対照薬とされた MCFG と安全性プロファイルにおいて大きな差異はないと考えるものの、国内・海外試験いずれにおいても肝逸脱酵素の変動は頻度の高い事象であり、本剤投与時に注意すべき事象であると判断し、次の項にて議論したいと考える。また、国内外で比較的頻度が高い事象として、低カリウム血症（血中カリウム減少を含む）、注射部位反応があり、またアレルギー関連の事象については、非臨床試験で本剤投与時にヒスタミン遊離の所見がみられている [3. (i) 提出された資料の概略 (2) 2) ヒスタミン遊離作用の項、参照] こと、腎毒性については、海外第Ⅲ相試験（014 試験及び 026 試験）において腎毒性の発現頻度が比較的高いとされる AmB あるいは L-AmB と比較検討されていることから、これらの事象についても次項にて議論したいと考える。

2) 海外市販後調査について

申請者は、海外市販後データについて、以下のように説明している。

2009 年 12 月 14 日から 2010 年 6 月 13 日に報告された自発報告数は、59 例であった。最初の承認時から最新（2011 年 1 月時点）の PSUR の調査期限日（2000 年 12 月 14 日から 2010 年 6 月 13 日）までの累計数は、1419 例であり、そのうち 854 例は重篤であった。最新（2011 年 1 月時点）の PSUR 調査対象期間（2009 年 12 月 14 日から 2010 年 6 月 13 日）前に受領した 1,360 例の自発報告、及び本調査対象期間中に受領した 59 例の自発報告は、以下のとおりであった。

1360 例の自発報告中で、報告数が最も多い器官別大分類は「全身障害および投与局所様態」で、自発報告の 39%（532 例）であった。この器官別大分類中で報告頻度の高い MedDRA 基本語は、「薬効欠如」（135 件）、「死亡」（78 件）、及び「有害事象なし」（75 件）であった。2 番目に報告数が多い器官別大分類は「感染症および寄生虫症」で、自発報告の 22%（296 例）であった。この器官別大分類中で報告頻度が高い副作用は「敗血症」（40 件）、「アスペルギルス症」（30 件）、及び「敗血症性ショック」（29 件）であった。3 番目に報告数が多い器官別大分類は

「臨床検査」で、自発報告の 20% (272 例) であった。この器官別大分類中で報告頻度が高い MedDRA 基本語は、「ALT 増加」 (52 件)、「AST 増加」 (46 件)、及び「血中 ALP 増加」 (45 件) であった。全般に、これらの事象は添付文書案に記載されており、また、「敗血症」、「アスペルギルス症」、「敗血症性ショック」の事象は、真菌感染症の重症患者との関連から予想されうるものであった。

機構は、「全身障害および投与局所様態」及び「感染症および寄生虫症」については、真菌感染症の重症患者との関連から予測されうるものであること、その他に報告頻度が高い事象は、肝機能検査値異常を含む「臨床検査」、「皮膚および皮下組織障害」、「傷害、中毒および処置合併症」であり、臨床試験成績における安全性と比較し新たに懸念すべき事象はないことを確認した。

3) 個別の有害事象について

① 肝機能障害について

申請者は、本剤投与時の肝機能障害の発現について以下のように説明している。

国内及び海外の第 I 相試験並びに薬物相互作用試験において、副作用と判定された AST 増加及び ALT 増加は、日本人被験者では、各々 4/63 例 (6.3%)、13/63 例 (20.6%) に認められ、非日本人被験者では、AST 増加及び ALT 増加が、各々 13/394 例 (3.3%)、19/394 例 (4.8%) に認められた。これらのうち、AST 増加及び ALT 増加によって本剤の投与を中止した被験者は非日本人被験者で各 1/394 例のみであった。一方、基準値上限の 2.5 倍を超える AST 増加及び ALT 増加は、日本人被験者では各々 0/63 例 (0.0%)、2/63 例 (3.2%) であり、非日本人被験者では各々 5/394 例 (1.3%)、9/394 例 (2.3%) であった。

第 II 相及び第 III 相試験で本剤の副作用と判定された AST 増加及び ALT 増加は、日本人患者では、各々 6/60 例 (10.0%)、5/60 例 (8.3%)、非日本人患者では、各々 91/1386 例 (6.6%)、96/1386 例 (6.9%) に認められた。これらの患者のうち、日本人患者で認められた AST 増加及び ALT 増加の各々 2/60 例及び 1/60 例が本剤の投与を中止し、非日本人患者で認められた AST 増加及び ALT 増加でも各々 2/1386 例及び 3/1386 例が本剤の投与を中止した。

患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験ではほとんどの患者が併用薬 (肝機能への影響を及ぼすことが知られている薬剤を含む) を使用していたが、本剤の投与を受けた日本人患者 60 例のうち、AST 増加 (ベースラインの 2.5 倍超) 及び ALT 増加 (基準値上限の 2.5 倍超) が、各々 7/57 例 (12.3%) 及び 4/57 例 (7.0%) に認められ、ALT 増加 (ベースラインの 2.5 倍超) 及び ALT 増加 (基準値上限の 2.5 倍超) は、各々 8/57 例 (14.0%) 及び 3/57 例 (5.3%) で認められた。この日本人患者で認められた AST 増加及び ALT 増加の発現率は、対照薬である MCFG 群における AST 増加及び ALT 増加の発現率と大きく異なることはなかった。本剤の投与を受けた非日本人患者で認められた AST 増加及び ALT 増加に関する臨床的に意味のある臨床検査値異常についても、対照薬で認められた発現率と概ね同程度であった。

上記を踏まえて、添付文書 (案) の【重要な基本的注意】の項に肝機能検査に関する注意事項を新たに記載するとともに、【その他の副作用】の項に記載していた「肝胆道系障害」の「肝

機能障害（頻度不明）、肝機能異常（1～5%未満）」を【重大な副作用】に新たに設けた「肝機能障害」の項に移動し、注意喚起する。

機構は、国内外臨床試験及び海外市販後調査において肝機能障害に関連する有害事象が報告されており、また国内第Ⅲ相試験においては海外試験に比べて肝機能検査値異常による有害事象のために投与中止となった症例が高い頻度で認められていることを踏まえ、重大な副作用の項に肝機能障害に関する記載を追記し、添付文書の重要な基本的注意において肝機能異常に対する注意喚起を行うとした申請者の対応は適切であると考え。本剤投与中には定期的に肝機能検査を行う旨を注意喚起し、製造販売後も、肝障害の発現状況について情報収集する必要があると考える。

なお、肝機能障害患者に対する用量調節については、「用法・用量について」の項にて議論したい。

② 腎毒性について

評価資料とされた国内外臨床試験（国内第Ⅲ相試験、020 試験、014 試験、019 試験及び 026 試験）における腎機能に関連した臨床症状及び臨床検査値の有害事象の発現率は以下のとおりであった¹⁰⁶。

臨床症状の有害事象として、国内第Ⅲ相試験では腎及び尿路障害が本剤群 3.3% (2/60 例)、MCFG 群：6.7% (4/60 例) に認められた。また、014 試験では腎不全 [本剤群：3.5% (4/114 例)、AmB 群：8.0% (10/125 例)]、急性腎不全 [本剤群：1/114 例 (0.9%)、AmB 群：8/125 例 (6.4%)]、019 試験では腎不全 [70/50mg 群：5.9% (6/102 例)、70mg 群：5.3% (1/19 例)、100mg 群：16.7% (1/6 例)]、026 試験では腎不全 [本剤群：3.9% (22/564 例)、L-AmB 群：4.8% (26/547 例)] が発現した。

臨床検査値の有害事象として、血清クレアチニン増加の発現率は、020 試験で本剤群 1.2% (1/82 例)、FCZ 群 3.2% (3/93 例)、014 試験で本剤群 11.9% (13/109 例)、AmB 群 28.2% (35/124 例)、019 試験で 70/50mg 群 13.3% (13/98 例)、70mg 群 5.6% (1/18 例)、100mg 群 16.7% (1/6 例)、026 試験で本剤群 3.4% (19/563 例)、L-AmB 群 11.4% (62/545 例) であった。

申請者は、本剤の腎毒性について、以下のように説明している。

侵襲性カンジダ症を対象とした主要な第Ⅲ相試験（014 試験）及び持続性発熱性好中球減少症の経験的治療を対象とした主要な第Ⅲ相試験（026 試験）において、AmB あるいは L-AmB を比較対照とした腎毒性の評価¹⁰⁷が行われた。

014 試験において治験薬静脈内投与中に腎毒性を発現した患者の割合は、本剤群及び AmB

¹⁰⁶ 国内第Ⅲ相試験においては、いずれかの投与群で 5.0%以上、020 試験及び 014 試験では、いずれかの投与群で 3.0%以上、019 試験及び 026 試験では、いずれかの群で 2.0%に発現した臨床症状及び臨床検査値の有害事象が報告された。

¹⁰⁷ 腎毒性の定義は、血清クレアチニン値の倍増又は試験組入れ時の血清クレアチニンが高値の場合には 1mg/dL 以上の増加と規定され、血清クレアチニン増加が有害事象と判定されたか否かにかかわらず、ベースラインのクレアチニンクリアランスが >30 mL/min の患者のみが腎毒性の解析対象とされた。腎不全が元々存在した患者及び透析中の患者は腎毒性評価の解析から除外された。

群で各々8.4% (8/95 例) と 24.8% (26/105 例) であり、本剤群の腎毒性発現率は AmB 群より有意に低かった (P<0.01、Fisher の直接確率検定)。

腎毒性発現患者の割合 (014 試験)

	本剤 70/50mg n/m (%) ^{a)} (95%信頼区間)	AmB 0.6~1.0mg/kg n/m (%) ^{a)} (95%信頼区間)
ベースラインのクレアチンクリアランス値		
≤ 30mL/min	1/5 (20.0%)	1/7 (14.3%)
血清クレアチニン値の倍増	0/0	0/1 (0.0%)
血清クレアチニン値の 1mg/dL 以上増加 ^{b)}	1/5 (20.0%)	1/6 (16.7%)
> 30mL/min ^{c)}	8/95 (8.4%) (3.7, 15.9)	26/105 (24.8%) (16.9, 34.1)
血清クレアチニン値の倍増	8/79 (10.1%) (4.5, 19.0)	23/89 (25.8%) (17.1, 36.2)
血清クレアチニン値の 1mg/dL 以上増加 ^{b)}	0/16 (0.0%) (0.0, 20.6)	3/16 (18.8%) (4.0, 45.6)
合計	9/100 (9.0%) (4.2, 16.4)	27/112 (24.1%) (16.5, 33.1)
血清クレアチニン値の倍増	8/79 (10.1%) (4.5, 19.0)	23/90 (25.6%) (16.9, 35.8)
血清クレアチニン値の 1 mg/dL 以上増加 ^{b)}	1/21 (4.8%) (0.1, 23.8)	4/22 (18.2%) (5.2, 40.3)

a) n/m=腎毒性発現患者数/血清クレアチニン検査値データがある患者数 b) 試験開始時のクレアチニンが高値の場合 c) ベースラインのクレアチンクリアランス> 30mL/min の患者における腎毒性発現率の群間差検定のために実施した Fisher の直接確率検定では P<0.01 であった。

026 試験では、治験薬静脈内投与中に腎毒性を発現した患者の割合は、本剤群 2.6%、L-AmB 群 11.5%であり、群間差 [(本剤群) - (L-AmB 群)] 及びその 95%信頼区間は-8.9% (-12.0%, -5.9%) であった。信頼区間は 0 を完全に下回っており、腎毒性のリスクについて本剤群の L-AmB 群に対する優越性が示された。

腎毒性発現患者の割合と群間差 (026 試験)

ベースラインのクレアチンクリアランス値	本剤 70/50mg n/m ^{a)} (%) (95%信頼区間)	L-AmB 3.0mg/kg n/m ^{a)} (%) (95%信頼区間)
> 30 mL/min	15/547 (2.6%) (1.2,3.9)	60/522 (11.5%) (8.8,14.2)

a) n/m= 腎毒性発現患者数/血清クレアチニン検査値データがある患者数

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験 (062 試験) においては、腎及び尿路関連の有害事象の発現率は MCFG 群と比較し低く、また海外臨床試験においても、腎機能関連の有害事象の発現率は、対照薬群と比べて低くはあったものの、腎機能に関連する有害事象は本剤群でも一定の頻度で認められていること、また、国内で検討された症例数は限られたものであることから、引き続き、製造販売後に本剤投与時の腎機能障害の発現について情報収集を行う必要があると考える。

③ 低カリウム血症について

申請者は、本剤の低カリウム血症の発現について以下のとおり説明している。

侵襲性カンジダ症を対象とした海外第Ⅲ相試験（014 試験）において、本剤投与時の血清カリウム値の変動について、AmB と比較を行った。014 試験では、治験責任医師による治験薬との因果関係判定にかかわらず、低カリウム血症の初発後 72 時間以内にカリウム補充治療を要した患者を対象とした低カリウム血症発現¹⁰⁸の解析が行われた。その結果、有害事象発現から 72 時間以内にカリウム治療が必要であった低カリウム血症発現例数及び相対リスク（本剤/AmB）は下表のとおりであり、低カリウム血症を発現し、カリウム治療を要した患者の割合は、AmB 群と比較して本剤群で有意に低かった（ $P = 0.006$ ）。

カリウム補充治療を要した低カリウム血症発現患者の割合と相対リスク（014 試験）

	本剤 70/50 mg (N=114)		AmB 0.6~1.0mg/kg (N=125)		相対リスク ^{a)}	95%信頼区間	P 値
	n	%	n	%			
低カリウム血症発現者	13	11.4	33	26.4	0.43	(0.25, 0.79)	0.006

a) 相対リスク（本剤/AmB）

また、国内第Ⅲ相試験（062 試験）では、2.5mEq/L 未満への減少¹⁰⁹は、本剤群の 3.5%（2/57 例）に認められ、MCFG 群では認められなかった。本剤群の 2 例で観察されたカリウム減少（いずれの患者でも最低値は 2.4mEq/L）は、いずれも臨床検査値の有害事象とはみなされなかった。

機構は、以下のように考える。

検討症例数は少ないものの、一般的に投与時には低カリウム血症の発現に注意する必要があるポリエン系抗真菌剤との比較においては、本剤の低カリウム血症発現率は低かった。一方、国内第Ⅲ相試験における血中カリウム減少が 6/60 例（10.0%）、及び海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における低カリウム血症が 54/1386 例（3.9%）、血中カリウム減少が 194/1386 例（14.0%）に認められ、このうち国内第Ⅲ相試験の血中カリウム減少のうち 2/60 例（3.3%）、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験のうち低カリウム血症 28/1386 例（2.0%）、血中カリウム減少 75/1386 例（5.4%）が副作用とされたこと、国内第Ⅲ相試験（062 試験）において、2.5mEq/L 未満への減少が、本剤群の 3.5%（2/57 例）に認められており、対照群である MCFG 群では認められなかったことを踏まえると、製造販売後もその発現状況についてはさらなる情報収集が必要であると考える。

④ アレルギー反応について

非臨床試験では本剤のヒスタミン遊離作用が認められ、用量及び点滴静注の速度と関連していることが示唆されている [3. (iii) 審査の概略 (1) ヒスタミン遊離による症状の発現リスクについての項、参照]。また、海外製造販売後調査（2009 年 12 月 14 日～2010 年 6 月 13 日）

¹⁰⁸ 臨床症状の有害事象としての「低カリウム血症」又は臨床検査値の有害事象としての「血清カリウム減少」を発現した患者が低カリウム血症発現患者とされた

¹⁰⁹ 事前に規定した臨床的に意味のある臨床検査値異常（clinically significant laboratory abnormality : CSLA）の基準による

ではアレルギー反応に関連する事象¹¹⁰が 24 件（そのうち 13 件が重篤）と報告されている。

このため、機構は、評価資料である国内外臨床試験で発現した同様のアレルギー反応に関連する事象について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

評価資料とした国内外 5 つの臨床試験を合計したアレルギー反応関連の副作用は、発疹 4.4%（42/948 例）、潮紅 1.5%（14/948 例）、呼吸困難 1.3%（12/948 例）、そう痒症 1.2%（11/948 例）、低血圧 0.6%（6/948 例）、丘疹 0.1%（1/948 例）であり、このうち重篤な副作用は発疹 0.2%（2/948 例）のみであった。一方、投与中止に至った副作用は、発疹 1.1%（10/948 例）、そう痒症 0.1%（1/948 例）、呼吸困難 0.3%（3/948 例）が認められた。また、重度の副作用は、発疹 0.9%（9/948 例）及びそう痒症 0.2%（2/948 例）、呼吸困難及び潮紅各 0.1%（1/948 例）が認められている。このうち国内第Ⅲ相試験で認められた事象は、投与中止に至った副作用とされた発疹 1.7%（1/60 例）のみである。

以上のように、評価資料とした国内外の 5 つの臨床試験では、アレルギー反応関連の重篤な副作用は添付文書（案）に記載のある「発疹」以外は認められていないものの、投与中止に至る副作用及び重度の副作用の発現率の結果を踏まえ、添付文書（案）の「重大な副作用（アナフィラキシー反応）」の項で注意喚起する副作用に「呼吸困難」及び「潮紅」を追記することとした。

機構は、以下のように考える。

本剤によるアレルギー反応について、臨床試験における重度の症例の発現頻度は高くはないものの、海外市販後調査において 13 例の重篤な事象が報告されており、また本事例の発現においては重篤な転帰をたどる可能性も否定できないことから、本剤投与時におけるアレルギー反応の出現については十分な注意喚起を行い、アナフィラキシー反応の出現には適切な対応がとられるよう添付文書等で注意喚起する必要があると考える。また、非臨床試験において投与速度とヒスタミン遊離作用に関連が認められていることから、投与時間に関して臨床現場に周知させることも重要であると考え [4. (iii) 審査の概略 (5) 2) 投与時間についての項、参照]。

⑤ 注射部位反応について

申請者は、注射部位反応に関して、以下のように説明している。

ラット及びサル の 両 種 の 毒 性 試 験 に お け て 注 射 部 位 の 刺 激 性 が 認 め ら れ た た だ こ と か ら [3. (iii) 審査の概略 (2) 投与部位の刺激性についての項、参照]、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験 (057 試験) の 210mg 単回投与時 (8 例) のみ、0.525mg/mL の濃度が用いられたものの、その他の臨床試験での本剤の濃度は、0.5mg/mL 以下とすることが規定された。したがって、0.525mg/mL を超える CPFG 濃度でのヒトでの使用経験はない。なお、9 つの患者

¹¹⁰ 「アナフィラキシー様反応」、「血管浮腫」、「呼吸困難」、「潮紅」、「低血圧」、「そう痒症」、「発疹」、「丘疹」、「そう痒性皮疹」、「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「中毒性表皮壊死融解症」がアレルギー反応に関連する事象として検討された。

対象試験¹¹¹で実施された注射部位の忍容性の評価¹¹²では、末梢静脈カテーテルを介して本剤（35～150mg/日）が投与された患者 263 例のうち、「忍容性は良好でない」と判定されたのは 3 例のみであった。なお、これら 3 例のうち、2 例は、いずれも本剤 50mg QD の投与（0.5mg/mL）を受け、認められた局所反応は各々軽度の紅斑、軽度の血栓性静脈炎及び軽度の疼痛であり、中心静脈カテーテルへの投与方法変更や、投与中止には至らなかった。残りの 1 例は、本剤 70mg QD 投与（0.35mg/mL）を受け、局所忍容性の全般的評価では「忍容性は良好でない」と判定されたが、毎日実施した局所忍容性評価では局所忍容性に関する問題点は認められていないことから、当該患者で発現した投与中止に至る全身性発疹が局所忍容性評価に影響を及ぼした可能性があると考えられた。

また、日本人深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（062 試験）では、本剤の投与患者に投与部位の刺激性に関連した副作用は認められていない。

以上のように、0.525mg/mL 以下の濃度における本剤の局所忍容性は全般的に良好であり、添付文書に記載したとおりに本剤を使用することで問題ないとする。

機構は、本剤による注射部位反応については、これまで得られている情報からは特段の懸念はないと考える。ただし、国内及び海外第Ⅱ相、第Ⅲ相試験における本剤の濃度は 0.5mg/mL 以下とすることが規定されていたこと、上記臨床試験における結果は 0.5mg/mL 以下での検討であること、0.525mg/mL を超える濃度でのヒトでの使用経験がないことより、本剤の調製方法については臨床現場に十分に周知されることが重要と考える。

⑥ QT/QTc 間隔の延長について

申請者は、本剤の QT/QTc 間隔に及ぼす影響について、以下のように説明している。

本剤の安全性薬理試験として実施した CHO-K1 細胞の hERG チャネルに及ぼす影響を評価した試験及び麻酔下のイヌの心血管系に及ぼす影響を検討した試験では本剤による影響は認められなかった。また、日本人及び非日本人健康成人において本剤の最高血漿中濃度到達時点での心電図の測定結果からは、臨床用量を上回る用量を併合した場合及び検討したすべての用量を併合した場合のいずれにおいても、明らかな QT/QTc 間隔の変化は認められていない。さらに、臨床試験に組み入れられた 2170 例の日本人及び非日本人の健康成人/患者、及び推定 1623114 例に及ぶ本剤の市販後使用経験における本剤によるトルサード・ド・ポアント/QT 延長 SMQ の狭域検索用語（心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、先天性 QT 延長症候群、トルサード・ド・ポアント、心室性頻脈）を用いた有害事象データの評価からは 9 例の患者に 10 件の事象が確認されたが、いずれの患者も心血管系の事象の原因を有しており、これら事象と本剤の明確な因果関係は特定されていない。このように、現在得られている非臨床試験、国内外の臨床試験及び海外製造販売後の情報は、いずれについても、本剤投与によるトルサード・ド・ポアント/QT 間隔延長に関連した副作用の発現リスクが低いことを示唆するものであり、本剤は日本人の QT/QTc 間隔に臨床的に問題となる影響を与えないと考える。

¹¹¹ 003、004、007、020、014、045、801、019 及び 037 試験

¹¹² 治験責任医師等により、治験薬投与期間中に毎日実施した 1 日毎の局所忍容性評価（「忍容性は良好」、「忍容性は中等度」、「忍容性は良好でない」の 3 段階評価）に基づき、全般的評価を実施した。

機構は、現在得られている情報からは、QT/QTc 間隔の延長について特段の懸念はないと考えるものの、今後も情報収集を継続し、新たな情報が得られた場合には、適宜、臨床現場に情報提供すべきであると考えます。

(3) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置づけについて以下のように説明している。

① 食道カンジダ症

海外では FCZ (経口投与) が第一選択薬とされ、経口薬による治療が困難な症例に対しては、FCZ (静脈内投与)、本剤、MCFG、AmB が第一選択薬の一つとして推奨されている。国内ガイドライン¹¹³では、FCZ (経口及び静脈内投与) 及び ITCZ (経口) が第一選択薬とされている。

評価資料である海外第Ⅲ相試験 (020 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (062 試験) の結果より、国内の食道カンジダ症の治療においても、海外と同様、本剤は第一選択薬として位置づけられると考える。

② 侵襲性カンジダ症

IDSA ガイドライン¹¹⁴では、非好中球減少のカンジダ血症患者の治療の第一選択薬は本剤、MCFG、FCZ であり、好中球減少のカンジダ血症患者の治療の第一選択薬は、本剤、MCFG、L-AmB とされている。国内のガイドライン¹¹⁵では、海外同様に FCZ (原因菌が *C. glabrata* 又は *C. krusei* の場合には使用しない)、AmB (血液疾患領域のみ第一選択薬) 及び MCFG を侵襲性カンジダ症の第一選択薬としているが、*C. glabrata* 又は *C. krusei* は FCZ 低感受性であるため、これらの真菌感染の場合は MCFG を第一選択薬として使用することを推奨している。

海外第Ⅲ相試験 (014 試験) 及び国内第Ⅲ相試験の結果、及び本剤が FCZ 低感受性の起炎菌 (*C. glabrata* 又は *C. krusei*) に対して有効性を示すことより、国内の侵襲性カンジダ症の治療において、本剤は第一選択薬として位置づけられ、FCZ 低感受性の起炎菌の治療選択としては、MCFG と同様の位置づけとなると考える。

③ アスペルギルス症

IDSA ガイドライン¹¹⁶における、侵襲性アスペルギルス症に対する第一選択薬は VRCZ であり、AmB が第二選択薬となっている。本剤は、侵襲性アスペルギルス症に対する初期治療として評価されていないため、第二選択薬 [他剤が無効又は不耐の場合 (救済治療) の薬剤] と位置づけられている。その他、MCFG 及び ITCZ も第二選択薬である。慢性壊死性アスペルギルス症は侵襲性アスペルギルス症と同様の一選択薬/第二選択薬であり、肺アスペルギローマは、通常は外科手術を第一治療としているが、薬物治療を行う場合には長期間の治療が必要と

¹¹³ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 協和企画. 2007, 1-127

¹¹⁴ Clin Infect Dis. 2009; 48:503-535

¹¹⁵ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 協和企画. 2007, 1-127

¹¹⁶ Clin Infect Dis. 2008; 46:327-360

なるため、経口投与が可能な VRCZ 及び ITCZ を第二選択薬としている。国内ガイドライン¹¹⁷において、侵襲性アスペルギルス症では同様の抗真菌薬を推奨しており、慢性壊死性肺アスペルギルス症と肺アスペルギローマについては、慢性壊死性肺アスペルギルス症の第一選択薬として、VRCZ、MCFG 及び L-AmB、肺アスペルギローマの治療薬として VRCZ 及び ITCZ を推奨している。

海外第Ⅱ相試験（019 試験）において他の抗真菌薬が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症患者（019 試験）に対する本剤の有効性が示され、国内第Ⅲ相試験（062 試験）において、本剤は慢性壊死性肺アスペルギルス症及び肺アスペルギローマ患者の一次治療に対して使用され、MCFG と同程度の有効性及び安全性を示したことより本剤は、国内の侵襲性アスペルギルス症の治療については第二選択薬として、また、慢性壊死性肺アスペルギルス症については、国内で第一選択薬と位置づけられる MCFG と同様の第一選択薬として位置づけられると考える。なお、肺アスペルギローマの治療については、外科治療が第一選択であるものの、国内外のガイドラインにおける VRCZ、ITCZ と同様の位置づけが妥当と考える。

④ 発熱性好中球減少症

IDSA ガイドライン¹¹⁸では、持続性発熱性好中球減少症患者に対する経験的治療における第一選択薬は、本剤、L-AmB 及び VRCZ とされている。国内ガイドライン¹¹⁹では、発熱性好中球減少症患者に対する経験的治療については明確に記載されていない。

海外第Ⅲ相試験（026 試験）における有効性及び安全性の結果、海外での承認状況、本剤はカンジダ属及びアスペルギルス属に対して抗真菌スペクトラムを有すること、及び本剤は CYP に関連した薬物相互作用の懸念が小さい抗真菌薬であるため、多種多様な薬剤が投与されている可能性がある発熱性好中球減少症患者において、基礎疾患/合併症に対する治療を制限する可能性が低く、利便性が高いと考えられることより、国内の真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症への経験的治療において、本剤は国内で本適応を取得している L-AmB、ITCZ と同様に、第一選択薬として位置づけられると考える。

機構は、以下のように考える。

海外ガイドラインには、食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症及び発熱性好中球減少症において、本剤の投与が推奨される旨の記載があることを確認した。国内第Ⅲ相試験においても国内既承認のキャンディン系抗真菌薬である MCFG と比較し安全性に大きな懸念はなく、海外試験において既存の抗真菌薬との非劣性が検証されていることより、本剤は国内において真菌感染症及び発熱性好中球減少症の治療における新たな選択肢であり、経口治療が困難な食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、慢性壊死性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ及び発熱性好中球減少症に対する第一選択薬として、また侵襲性アスペルギルス症に対する第二選択薬となりうると考える。ただし、慢性壊死性アスペルギルス症及び肺アスペルギローマに関しては、海外において当該患者を対象に実施した臨床試験成績がなく、国内の限られた症例での検討のみ

¹¹⁷ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 協和企画. 2007, 1-127

¹¹⁸ Clin Infect Dis. 2009; 48:503-535、Clin Infect Dis. 2008; 46:327-360

¹¹⁹ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 協和企画. 2007, 1-127

であること、また、発熱性好中球減少症及び侵襲性アスペルギルス症に関しては、国内での検討症例はないことから、製造販売後には国内のこれら疾患における本剤の有効性及び安全性情報を収集し、適宜、臨床現場に情報提供することが重要であると考えます。

(4) 効能・効果について

申請者は、本剤の効能・効果について以下のように説明した。

本剤の臨床における効果として、国内第Ⅲ相試験（062 試験）では、食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症（カンジダ血症及びカンジダ腹膜炎）及びアスペルギルス症（慢性壊死性肺アスペルギルス症及び肺アスペルギローマ）患者への本剤の標的治療による有効例がみられた。また、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症（カンジダ血症、カンジダ腹腔内膿瘍、カンジダ腹膜炎、カンジダ胸腔内感染を含む）及び侵襲性アスペルギルス症患者への本剤の標的治療による有効性が示された。さらに、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者への本剤の経験的治療による有効性も海外にて確認された。

以上のことから、本邦においてもこれらの疾患に対して本剤は有効であると考え、効能・効果は以下のように設定した。なお、侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の投与については海外試験（019 試験）において、他の治療が無効あるいは忍容性に問題がある患者に対する本剤の有効性が確認されていることより、他の治療が無効あるいは忍容性に問題がある患者に使用する旨を注意喚起する。

1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
2. カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症
 - ・食道カンジダ症
 - ・侵襲性カンジダ症（カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染）
 - ・アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ）

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、及び以下の議論を踏まえ、本剤の効能・効果を上記のように設定することは概ね了承可能であると考えます。ただし、侵襲性カンジダ症については、カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎及び胸腔内感染の症例が臨床試験の対象となった疾患であることを効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起し、効能・効果における記載は「侵襲性カンジダ症」のみとすることで差し支えないと判断した。また、侵襲性アスペルギルス症については、海外臨床試験における検討対象と同様に、他の治療が無効あるいは忍容性に問題がある患者に使用することが望ましいとすることは適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議にて議論したい。

1) 食道カンジダ症について

機構は、海外臨床試験（020 試験）において本剤の有効率は 81.5%（66/81 例）であり、対照薬である FCZ 群 85.1%（80/94 例）との非劣性が示されていること、国内症例では検討症例に限ら

れるものの 6/6 例で有効とされたこと、また安全性についても忍容可能であると判断したことより適応症とすることは差し支えないと考える。

2) 侵襲性カンジダ症について

機構は、海外第Ⅲ相試験（014 試験）において、本剤の有効率は 74.2%（80/109 例）〔カンジダ血症：72.5%（66/92 例）、カンジダ腹水：91.7%（11/12 例）、カンジダ膿瘍：80.0%（4/5 例）、カンジダ胸水：75.0%（3/4 例）〕であり、対照薬である AmB 群 61.5%（71/115 例）と非劣性が示されたこと、また忍容性についても対照薬と比較し特段の懸念は認められないと判断したことから、適応症とすることは差し支えないと考える。また、国内第Ⅲ相試験では侵襲性カンジダ症症例が 3 例と限られていたものの、有効率は 3/3 例〔カンジダ血症（1/1 例）、カンジダ腹膜炎（2/2 例）〕であった。

なお、適応症を「侵襲性カンジダ症（カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染）」とすることについては、海外臨床試験では主にこれら疾患における有効性の成績が得られていることから、特段の懸念はないと判断した。ただし、臨床試験で検討された症例は、カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染の症例であったことについては、効能・効果に関連する使用上の注意において注意喚起すべきであると考えます。

3) アスペルギルス症について

機構は、比較対照試験ではないものの侵襲性アスペルギルス症を対象とした海外第Ⅱ相試験（019 試験）において、本剤 70/50mg の治験薬最終投与日の総合効果の有効率は 44.6%（37/83 例）であったこと、国内第Ⅲ相試験（062 試験）では、アスペルギルス症に対する本剤 70/50mg の治験薬最終投与日の総合効果の有効率（PPS）は、46.7%（14/30 例）〔慢性壊死性アスペルギルス症：45.0%（9/20 例）、肺アスペルギローマ：50.0%（5/10 例）〕であり、対照薬とされた MCFG 群の有効率 42.4%（14/33 例）〔慢性壊死性肺アスペルギルス症：46.7%（14/30 例）、肺アスペルギローマ 0%：（0/3 例）〕と概ね同程度であったこと、また安全性についても忍容可能と判断したことより、適応症とすることは可能であると判断した。

また、侵襲性アスペルギルス症については、使用上の注意にて、他の治療が無効あるいは忍容性に問題がある患者に本剤の使用を考慮することとされており、申請者は、その理由について以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験（062 試験）では、1 例の侵襲性アスペルギルス症患者が組み入れられたが、本症例の総合効果は〔判定不能〕であり、有効性を評価することができなかった。侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の有効性は、海外第Ⅱ相試験（019 試験）成績から確認されているが、その対象患者は、他の抗真菌薬治療が無効又は不耐である侵襲性アスペルギルス症患者（救済治療）であったことより、侵襲性アスペルギルス症患者において本剤の二次治療での有効性を確認したものの、一次治療での有効性が確認されていないため、「他の治療が無効あるいは忍容性に問題がある患者に本剤の使用を考慮すること。」という注意喚起を「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載した。なお、海外においては侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の一次治療

としての有効性及び安全性の評価についても検討されたものの、019 試験において症例の組み入れが困難であったことより、一次治療薬としての比較対照試験は実施可能性の観点から極めて困難であると判断した。

機構は、以下のように考える。

侵襲性アスペルギルス症については、海外臨床試験で検討された症例が他の抗真菌薬治療（AmB、L-AmB 又はアゾール系抗真菌薬）が無効又は不耐である侵襲性アスペルギルス症患者であり、一次治療としての評価はされていないことより、「他の治療が無効あるいは忍容性に問題がある患者に本剤の使用を考慮すること。」と注意喚起をすることは適切であると考え。慢性壊死性アスペルギルス症及び肺アスペルギローマについては、検討症例は国内臨床試験で集積された症例に限られているものの、一次治療として本剤が使用された症例において対照薬である MCFG と同程度の有効性が認められていることから、同様の注意喚起は必ずしも必要とは言えないと考える。ただし、IDSA ガイドラインにおいては、慢性壊死性肺アスペルギルス症についても治療選択薬は侵襲性アスペルギルス症と同様とされ、本剤が第一選択薬として推奨はされていないこと、肺アスペルギローマについては、国内外ガイドラインにおいて第一選択は外科手術とされ、抗真菌薬については、VRCZ 及び ITCZ の記載のみであることより、製造販売後も慢性壊死性アスペルギルス症及び肺アスペルギローマに対する有効性及び安全性情報を引き続き収集し、侵襲性アスペルギルス症同様の注意喚起の必要性の有無について検討することが必要であると考え。

4) 発熱性好中球減少症について

機構は、発熱性好中球減少症については、国内臨床試験が行われていないものの、海外試験における有効性及び安全性データが利用可能であったとした申請者の説明は了承可能であり、海外試験成績に基づいて発熱性好中球減少症の有効性及び安全性を評価することを了承した。

海外第Ⅲ相試験（026 試験）において、本剤の有効率は 34.2%（190/556 例）であり、L-AmB 群の有効率 33.6%（181/539 例）に対する非劣性が示されていること、また安全性についても忍容可能であると考えられること、一方、国内症例は集積されていないものの、海外において比較試験が行われ、使用経験症例も集積されていること、発熱性好中球減少症の主な原因となるカンジダ症及びアスペルギルス症に対する有効性が国内試験も含めて確認されていることから、適応症とすることは可能と考える。ただし、国内において症例の収集はされていないため、製造販売後には、国内症例における発熱性好中球減少症に対する本剤の有効性に関しては情報収集を行う必要があると考える。

(5) 用法・用量について

機構は、以下の議論を踏まえ、申請者の提案する用法・用量については概ね了承可能であると考え、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症において設定された増量規定「なお、本剤 50mg の 1 日 1 回投与により、忍容性は良好であるが十分な臨床効果が得られない場合には、1 日用量を 70mg に増量することができる」に関しては、70mg に増量した症例における有効性は明

らかになっていないことを踏まえ、増量規定を設けないことが適切であると考え。なお、申請時に用法・用量に関連する使用上の注意として設定された、アスペルギルス症に対する増量規定、並びに侵襲性カンジダ症及び発熱性好中球減少症に対する投与期間については、以下の議論を踏まえて削除するとした申請者の考えを了承した。

したがって、機構が考える本剤の用法・用量は、以下のとおりである。

【用法・用量】

1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、成人にはカスポファンギンとして投与初日に 70mg を、投与 2 日目以降は 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。

2. カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症

・食道カンジダ症

通常、成人にはカスポファンギンとして 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。

・侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症

通常、成人にはカスポファンギンとして投与初日に 70mg を、投与 2 日目以降は 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 用法・用量及び増量に関する使用上の注意について

申請者は、本剤の用法・用量、及び用法・用量に関する使用上の注意の設定根拠について、以下のように説明している。

① 食道カンジダ症について

申請者は、食道カンジダ症の用法・用量の設定根拠を以下のように説明した。

- 海外非臨床試験では、本剤の MIC₉₀ は、主なカンジダ菌種 (*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*) に対して 1µg/mL 以下であり、有効性に必要な血漿中薬物濃度は 24 時間の投与間隔で 1µg/mL 以上が目安であると考えられた。
- 海外第 I 相試験 (021 試験) において、本剤 50mg QD、60 分間の反復投与による血漿中薬物濃度 (投与 14 日目) は、C_{1hr} 8.74µg/mL、C_{24hr} 1.59µg/mL であり、本剤 50mg の 24 時間間隔での投与が、血漿中で 1µg/mL 以上の濃度を維持することが確認された。
- 海外第 III 相試験 (020 試験) において、有効性について、本剤 50mg QD の FCZ 群に対する非劣性が示され、安全性は、両投与群で同程度であった。
- 国内第 III 相試験 (062 試験) では、本剤 50mg QD での有効例が認められ、また安全性において、重篤な臨床症状の副作用や投与中止に至る臨床症状の有害事象は認められなかった。

以上の国内及び海外試験成績から、日本人食道カンジダ症患者の治療には本剤 50mg の QD 投与が適切と考え、食道カンジダ症患者への本剤による用法・用量を 50mg QD とした。

機構は、海外第Ⅲ相試験において本剤 50mg QD の FCZ に対する非劣性が示され、また安全性についても特段の懸念が認められなかったことより、食道カンジダ症に対する用法・用量を 50mg QD とすることは受け入れ可能であると判断した。

② 侵襲性カンジダ症の用法・用量について

申請者は、侵襲性カンジダ症の用法・用量の設定根拠を以下のように説明した。

- 海外第Ⅰ相試験（021 試験）において、本剤 50mg QD の反復投与では、目標とする血漿中薬物濃度（1µg/mL 以上）に到達するまでに 2 日間を要した。侵襲性カンジダ症は、一般的に食道カンジダ症と比較して、重症度が高く、生命を脅かす感染症であるため、負荷用量として初日に 70mg、2 日目以降の維持用量として 50mg QD とすることより、早期に有効血漿中薬物濃度（1µg/mL）まで到達できる。
- 海外第Ⅲ相試験（014 試験）では、本剤 70/50mg 群は、AmB に対して有効性の非劣性を示し、また副作用、副作用による投与中止、静脈内投与に関連した有害事象、低カリウム血症の各項目において AmB より優れた安全性プロファイルを示した。
- 国内第Ⅲ相試験（062 試験）では、本剤 70/50mg 又は MCFG 150mg QD が検討され、本剤群で 100% [3/3 例：カンジダ血症（1/1 例）、カンジダ腹膜炎（2/2 例）] の有効性が認められ、安全性において臨床症状の有害事象のプロファイルは、両投与群で類似していた。

以上の国内及び海外試験成績から、日本人侵襲性カンジダ症患者の治療には本剤 70/50mg 投与が適切と考え、侵襲性カンジダ症患者への本剤による用法・用量を 50mg（初日のみ 70mg）QD を約 1 時間かけて緩徐に点滴静注することとした。

機構は、以下のように考える。

侵襲性カンジダ症は、重症度の高い疾患であるため早期に有効血漿中薬物濃度に到達する必要があるという申請者の考えは了承可能であり、本剤 70/50mg において、海外第Ⅲ相試験で AmB に対する非劣性が示されていること、また忍容性にも大きな懸念がみられなかったことを踏まえ、侵襲性カンジダ症に対する用法用量を、50mg（初日のみ 70mg）QD とすることは適切であると判断した。

③ アスペルギルス症の用法・用量

申請者は、アスペルギルス症に対する用法用量の設定根拠について、以下のように説明した。

- 海外非臨床試験では、主なアスペルギルス菌種（*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. nidulans*、*A. niger*、*A. terreus*）の本剤に対する感受性は、カンジダ属の感受性と類似していた。
- 侵襲性アスペルギルス症は、重症度が高いことから、アスペルギルス症に対しても投与

初日に負荷用量を用いることとした。

- 海外第Ⅱ相試験（019 試験）での侵襲性アスペルギルス症に対する本剤 70/50mg、70mg 及び 100mg QD の検討において、70/50mg 投与による有効性が確認され、また、本剤 70mg 又は 100mg QD 投与した症例数は少なかったが、用量依存的な毒性はみられなかった。
- 国内第Ⅲ相試験（062 試験）では、アスペルギルス症患者に本剤 70/50mg QD 又は MCFG 150mg QD が検討され、本剤 70/50mg 群における治験薬の最終投与日の総合効果の有効率（PPS）は、慢性壊死性肺アスペルギルス症に対して 45.0%（9/20 例）、肺アスペルギローマに対して 50.0%（5/10 例）であり、本剤 70/50mg 投与による有効例を認めた。また、安全性において、本剤群の臨床症状の有害事象及び副作用発現率は、MCFG 群に比べて低かった。

以上の国内及び海外試験成績から、アスペルギルス症患者の治療には本剤 70/50mg 投与が適切と考え、アスペルギルス症についての用法・用量を 50mg（初日のみ 70mg）QD を約 1 時間かけて緩徐に点滴静注することとした。

機構は、侵襲性カンジダ症と同様にアスペルギルス症においても早期に目標血中濃度に到達する必要があること、海外第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験における有効性及び安全性成績を踏まえ、本剤の用法・用量を 50mg（初日のみ 70mg）QD と設定することは受け入れ可能であると判断した。

申請者は、アスペルギルス症の用法・用量について、添付文書では、以下のような増量に関する注意喚起を行う予定であるとしている。

「50mg の 1 日 1 回投与による臨床的な効果が認められなかった患者への 70mg の 1 日 1 回投与による有効性は不明である。ただし、70mg までの 1 日 1 回投与の忍容性は良好である。侵襲性アスペルギルス症患者での 70mg を超える用量の 1 日 1 回投与の有効性は、十分に検討されていない。」

機構は、増量に関する注意喚起を行うこととした理由について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

抗真菌薬におけるアスペルギルス症の治療成功率は概して高くないため、本剤の通常用量からの増量に関するベネフィット/リスクの情報を適切に医師に伝えることは重要であると考え。海外第Ⅱ相試験（019 試験）では、本剤 70/50mg 群、70mg 群及び 100mg 群における総合効果の有効率¹²⁰は、各々 47.9%（46/96 例）、44.4%（8/18 例）及び 33.3%（2/6 例）であった。上記の注意喚起は、019 試験での投与実績に基づいて記載したものであり、本剤 70mg の QD 投与への増量を通常治療の一環として推奨するものでなく、アスペルギルス症患者の全身状態を踏まえ、治療計画に対して臨床的判断を行う医師の裁量による増量を意図している。さらに、本剤 100mg 群の投与経験はアスペルギルス症の 6 例に限定されているため、70mg の QD 投与を超える維持用量での本剤の有効性が十分検討されていないことについても添付文書（案）に

¹²⁰ MITT における有効率

記載した。

さらに、本剤 70mg が連日投与される可能性及び連日投与された場合の安全性について、申請者は以下のように説明した。

本剤 70/50mg QD 投与で臨床効果（臨床症状の改善）が得られない場合には、本剤増量（70mg の QD）、若しくはアスペルギルス症の適応のある他の抗真菌薬への切り替え、又は他の抗真菌薬の追加による治療が想定されるが、当該記載により、本剤増量による有効性が明確でない旨の情報が提供されれば、医師は、他剤への切り替え又は他剤の追加をより積極的に選択すると予測され 70mg の QD が連日反復投与される可能性は低いと考える。

また、安全性については、海外第Ⅱ相試験において、本剤 70/50mg 群と比較して 70mg 群及び 100mg の投与群の症例数が少ないため、発現率の投与群間の比較には注意が必要であるが、70mg 群及び 100mg 群の安全性は 70/50mg 群と全般的に類似し、70mg 連日投与の忍容性は良好であった。

機構は、上記回答を踏まえ、注意喚起により申請者が増量を推奨するものではなく、他の抗真菌剤への切り替え又は追加等を検討することを意図しているのであれば、増量が推奨されないことを明確に注意喚起することが適当ではないかと考え、申請者に再検討するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

侵襲性アスペルギルス症は、急性に進行して重篤化しやすい病型であることから、維持用量として本剤 50mg を QD 投与した結果、十分な臨床効果（臨床症状の改善）が得られない場合には、他の抗真菌薬への切り替え又は追加を含めた様々な治療が選択されることを意図している。したがって、他の抗真菌薬への切り替え又は追加を強く推奨するものでない。また、上記の治療の選択肢の一つとして本剤の増量も含まれると考えるものの、十分な有効性のエビデンスは得られていない。これらのことを踏まえ、添付文書（案）の侵襲性アスペルギルス症患者への本剤の「用法・用量」は原案のままとし、「用法・用量に関連する使用上の注意」における本剤の増量に関する記載はしないこととする。

機構は、申請者の考えを了承した。

④ 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症の用法・用量

申請者は、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症における用法・用量の設定根拠を以下のように説明した。

次のような試験成績を踏まえ、日本人の真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者の経験的治療には本剤 70/50mg 投与が適切と考え、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者への本剤の用法・用量を 50mg（初日のみ 70mg）QD を約 1 時間かけて緩徐に点滴静注することとした。

- 国内及び海外試験成績から、食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症患者への本剤投与による標的治療効果が確認された。
- 深在性真菌症として主に分離される真菌はカンジダ属又はアスペルギルス属であるこ

とから、標的治療の本剤の用法・用量を経験的治療の用法・用量として用いた場合、標的治療効果と同様に真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症への本剤の有効性が期待できると考えた。

- 持続性発熱性好中球減少症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（026 試験）では、本剤 70/50mg と L-AmB 3.0mg/kg 投与による経験治療の有効性及び安全性について比較検討され、本剤群の L-AmB 群に対する非劣性が示された。また本剤群の安全性プロファイルは、静脈内投与に関連した反応、悪寒、悪心、嘔吐、低カリウム血症、血中 ALP 増加、血中クレアチニン増加などの副作用及び副作用による投与中止に関して L-AmB 群よりも優れていた。

機構は、発熱性好中球減少症の用法・用量に関して、侵襲性カンジダ症及びアスペルギルス症における用法・用量、及び好中球減少症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験成績を踏まえ、本剤の用法・用量を 50mg（初日のみ 70mg）QD とすることについては受け入れ可能と考える。

なお、申請者は、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症における用法・用量に関連して、添付文書では、次のような増量に関する注意喚起を行う予定であり、その理由について以下のとおりに説明している。

「50mg の 1 日 1 回投与により、忍容性は良好であるが、十分な臨床効果が得られない場合には、1 日用量を 70mg に増量することができる。70mg の 1 日 1 回投与による有効性の増強は実証されていないが、忍容性は良好である」

海外第Ⅲ相試験（026 試験）においては、本剤の投与量は、本剤 70/50mg QD とされたが、この治療に対する患者の忍容性に問題がなく、本剤の投与に効果を示さない患者（すなわち、5 日間の本剤投与による治療後に持続性発熱や臨床症状の悪化が認められた患者）において、本剤 70mg QD への増量を可能とされ、治験担当医師の判断により、組み入れられた患者の 15% 未満に増量が行われた。

上記の注意喚起は、026 試験デザインに基づき記載し、本剤 70mg QD への増量を通常治療の一環として推奨するものでなく、発熱性好中球減少症患者の全身状態を踏まえ、治療計画に対して臨床的判断を行う医師の裁量による増量を意図している。また、当該記載をした場合には、臨床現場においては 70mg に増量した上で本剤が連日投与される可能性が高いと考える。

機構は、70mg QD への増量を行った場合の有効性及び安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外第Ⅲ相試験（026 試験）で本剤 70mg QD への増量を行った患者¹²¹は 13.3%（75/564 例）であった。有効率では、増量を行わなかった患者（70/50mg QD）における総合効果の有効率は 35.4%（171/483 例）、増量した患者（70mg QD）における総合効果の有効率は 26.0%（19/73 例）であった。また、本剤 70mg への増量による総合効果は、L-AmB 5mg へ増量した総合効果

¹²¹ 70/50mg を少なくとも 5 日間投与した後、その時点までの安全性及び治験薬の忍容性に問題がなく、発熱の持続又は臨床症状の悪化に基づき侵襲性真菌症が疑われた場合に増量が検討された。

[25.7% (19/74 例)]と同程度であった。増量を行った患者の総合効果の有効率が、増量しなかった患者と比較して低かったことについて厳密な比較評価はできないものの、増量を行った患者は既に通常治療での効果が認められない患者であったことから有効率が下がったと考えられる。本剤 70mg QD の連日投与時の忍容性は良好であった。

また、海外臨床試験では、以下に示すように、他の深在性真菌症の標的治療において、本剤の維持用量 (50mg/日) の3倍までの用量を投与した際の安全性の評価結果が得られており、本剤 70mg QD の忍容性が支持されている。

- 侵襲性カンジダ症を対象とした 801 試験では、重大な副作用 (重篤な副作用又は投与中止に至った副作用) の発現率において、本剤 150mg 群の本剤 70/50mg 群に対する非劣性が示された。
- 侵襲性カンジダ症を対象とした 045 試験において、カンジダ性心内膜炎患者 3 例及びカンジダ性骨髄炎/化膿性関節炎患者 4 例に対し、本剤 100mg QD が投与され、70/50mg QD 及び 100mg QD の臨床症状や臨床検査値の有害事象の発現率は、全般的に類似していた。また、5 日目以降に 100mg QD に増量した 16 例についても、増量後に認められた副作用は、休薬や投与中止の必要のない非重篤な臨床検査値の副作用が 2 例 (血中尿素窒素増加/血小板数減少 1 例、総蛋白減少/血小板数増加/血中クレアチニン増加 1 例) のみであった。
- 食道/口腔咽頭カンジダ症を対象とした 3 試験 (003、004 及び 007 試験) の合計 71 例で本剤 70mg の投与経験が得られている。007 試験では、臨床検査値の副作用が本剤 50mg 群と比べて 70mg 群で多く認められたものの、それ以外の指標については本剤 70mg 群とそれより低用量群の安全性は全般的に類似していた。

さらに、機構は、海外製造販売後データにおける 70mg 連日反復投与症例について説明を求めたところ、申請者は以下のとおりに回答した。

発熱性好中球減少症患者を含む本剤投与患者を対象としたデータとしては、米国の 332 の医療機関の成人入院患者を対象に 2006 年 1 月から 2007 年 6 月までのキャンディン系抗真菌薬の医療請求をもとにした本剤の用量の使用実態が論文で報告されている¹²²。本報告によると、7.2%に標準用量の 50mg を超える用量 (2.2%に 70mg 投与) が投与されているが、発熱性好中球減少症患者へ 70mg の連日反復投与がなされた患者数に関するデータは不明である。

機構は、申請者の提案する増量に関する注意喚起では、その意図が不明確であると考え、これまでに得られているエビデンスを踏まえて、増量を推奨するのか否か再度検討するよう申請者に求めた。

申請者は、これまでに得られている試験成績等を踏まえて、50mg QD で十分な臨床効果が得られない場合に 70mg QD への増量を推奨すること、さらに、本剤 70/50mg 投与から 70mg QD 投与に増量したときの発熱性好中球減少症患者での臨床成績を「外国臨床成績」の項に追加すると説明した。

¹²² Curr Med Res Opin. 2009, 25 (2): 385-393

機構は、発熱性好中球減少症に対する本剤の 70mg QD への増量について、以下のように考える。

申請者が説明する海外試験における投与経験から 70mg 連日投与への増量時の忍容性について特段の懸念点はないと考えるものの、以下の理由により用法・用量として 70mg への増量を推奨することは適切ではないと判断した。

- これまでの試験成績からは、増量後の有効性が明らかではないこと
- 侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症の標的治療においては 70/50mg での有効性が示されているが、70mg 連日投与において有効性を示唆するデータはないこと
- 現在使用可能な抗真菌薬は複数あり、本剤投与によって十分な臨床効果が得られない場合には、他剤に切り替えるのが好ましいと考えること
- 海外製造販売後データにおいても発熱性好中球減少症患者に対する 70mg 連日投与の投与経験及びその有効性情報は明確ではないこと

以上の機構の判断の妥当性については、専門協議にて議論したい。

2) 投与時間について

申請者は、本剤の投与速度を「約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する」としたことについて、以下のように説明している。

非臨床試験で認められたヒスタミン遊離作用の所見 [3. (i) 提出された資料の概略 (2) 2) ヒスタミン遊離作用の項、参照] を踏まえ、臨床試験での本剤の点滴速度は、1 時間をかけて点滴静注することが規定されていた [ただし、海外で承認されている維持用量とその 3 倍量の安全性を比較した第Ⅲ相試験 (801 試験) だけは、2 時間かけて本剤を点滴静注した]。すなわち、本剤 70mg (投与初日の臨床用量) を 250mL の静注用液として体重 50kg のヒトに投与する場合、1 分間あたりの投与容量は 0.083mL/kg/min、1 分間あたりの本剤の投与量は 0.023mg/kg/min となり、非臨床試験と比べて緩やかな投与速度となる。1 時間以上かけて本剤を投与したこれらの臨床試験では、アナフィラキシー、発疹、顔面腫脹、血管浮腫、そう痒症、熱感、気管支痙攣が報告されている。これらの事象はヒスタミン遊離による可能性も考えられるが、その厳密な関係性は明らかではない。

機構は、本剤の点滴時間については、アレルギー反応の出現に関連する可能性のある重要な事項であることより、臨床現場において周知されることが必要であると考えます。

3) 投与期間について

申請者は、侵襲性カンジダ症、侵襲性アスペルギルス症及び発熱性好中球減少症については、推奨される投与期間に関して注意喚起を行っている。

機構は、上記の適応症についてのみ、推奨される投与期間を注意喚起することとした理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

発熱性好中球減少症、侵襲性カンジダ症及び侵襲性アスペルギルス症の投与期間は、米国添付文書及び欧州添付文書の記述内容を参考として主要な海外臨床試験である発熱性好中球減少症患者を対象とした第Ⅲ相試験（026 試験）、侵襲性カンジダ症患者を対象とした第Ⅲ相試験（014 試験）及び侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした第Ⅱ相試験（019 試験）の治験実施計画に規定した投与期間を基に記載した。また、食道カンジダ症の投与期間については、海外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験の治験実施計画書では「症状消失後少なくとも 72 時間（3 日間）投与する」とされたが、米国添付文書の記載は「症状消失後 7～14 日まで投与する」となっており、実態と異なることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」へは記載しなかった。慢性壊死性肺アスペルギルス症及び肺アスペルギローマについては、海外試験データがなく、また国内第Ⅲ相試験での本剤の使用経験も限られていることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」への記載はしなかった。

添付文書における投与期間に関する情報提供については、忍容性に問題があるための記載ではないことより、他の抗真菌剤と同様に記載に「本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。（「臨床成績」の項参照）」との記載に修正する。

機構は、申請者の考えを了承した。

4) 肝機能障害患者に対する用量調節について

申請者は、肝機能障害患者に対する本剤の用量調節について、以下のように説明している。

薬物動態について、肝機能障害患者を対象とした海外第Ⅰ相試験（009 及び 030 試験）の結果、健康成人と比較して軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 5～6）では、本剤 70mg 単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ は約 55%増加し、本剤 70/50mg 14 日間反復投与時の投与 7 日目及び 14 日目の AUC_{0-24hr} は 21～26%増加した。また、中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 7～9）では、本剤 70mg 単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ は、健康成人と比較して 76%上昇した。一方、中等度肝機能障害患者に、投与 1 日目に 70mg、投与 2～14 日目に 35mg を 14 日間反復投与した際の投与 7 日目及び 14 日目の AUC_{0-24hr} は、健康成人（70/50mg QD 14 日間）の AUC_{0-24hr} と同程度であった [詳細は、4. (iii) 提出された資料の概略 (4) 3) 肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験の項、参照] 。

安全性について、009 試験では、臨床症状の有害事象は、6/17 例（軽度肝機能障害患者：2/8 例、中等度肝機能障害患者：3/8 例、重度肝機能障害患者：1/1 例）に、臨床症状の副作用は 5/17 例（軽度肝機能障害患者：2/8 例、中等度肝機能障害患者：3/8 例、重度肝機能障害患者：0/1 例）に認められた。030 試験では、臨床症状の有害事象は、20/29 例（健康成人：6/13 例、軽度肝機能障害患者：6/8 例、中等度肝機能障害患者：8/8 例）に、臨床症状の副作用は 14/29 例（健康成人：5/13 例、軽度肝機能障害患者：3/8 例、中等度肝機能障害患者：6/8 例）に認められた。

重篤な臨床症状の有害事象は、009 試験で 2 例 [脾炎及び胆石症に起因した腹痛（中等度肝機能障害患者）並びに呼吸困難を伴う腹水の悪化（重度肝機能障害患者）各 1 例] 及び 030 試験で 1 例 [入院治療を必要とした気管支炎（軽度肝機能障害患者）] であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

非重篤な臨床症状の有害事象は、いずれも軽度であり、有害事象による投与中止や死亡は認められなかった。重篤な臨床検査値の有害事象は、009 試験で 1 例 [入院を要する膵炎に起因した血中アミラーゼ増加 (中等度肝機能障害患者)] であり、非重篤な臨床検査値の有害事象は、030 試験で 2 例 [ALT 増加 (ULN の 2 倍未満) (いずれも健康成人)] であったが、いずれも治験薬の因果関係は否定されている。

以上の薬物動態及び安全性データに基づき、以下のように、海外同様、Child-Pugh に応じて本剤の用量を調節する旨を注意喚起することとした。

Child-Pugh	効能・効果	
	食道カンジダ症	発熱性好中球減少症 侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症
6 以下 (正常もしくは軽度)	1 回 50mg を 24 時間毎	投与初日に 70mg、投与 2 日目以降は 1 回 50mg を 24 時間毎
7~9 (中等度)	1 回 35mg を 24 時間毎	投与初日に 70mg、投与 2 日目以降は 1 回 35mg を 24 時間毎

重度 (Child-Pugh 10 以上) を伴う患者に対しては臨床使用の経験がない

機構は、軽度及び中等度肝機能障害患者に認められた重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係が否定されていること、非重篤な有害事象はいずれも軽度であったことから、薬物動態試験で検討された用法・用量における忍容性は概ね良好であったと考える。したがって、軽度肝機能障害患者においては一律の用量調節は行わないこと、中等度肝機能障害患者においては 70/35mg の用法・用量で健康成人への 70/50mg と同程度の曝露量となることが確認されている一方で、通常用法・用量 (70/50mg) での検討は行われておらず、当該用法・用量での曝露量及び忍容性は明らかでないことを踏まえると、中等度肝機能障害患者においては、本剤の維持用量を減量 (50mg から 35mg に減量) することとした申請者の提案は受け入れ可能と判断する。ただし、肝機能障害患者への本剤の投与は限られた症例数での検討であり、国内外の臨床試験においても肝機能に関する有害事象は発現率の高い事象であったことから、重度肝機能障害患者には本剤の投与経験はないこと、肝機能障害患者に対する本剤の投与時には肝機能の増悪に留意し慎重に投与する必要があることを注意喚起すべきであると考えられる。

5) シクロスポリンとの薬物相互作用に関して

申請者は、添付文書において、シクロスポリンとの薬物相互作用に関して注意喚起を行う予定であるが、その設定根拠について以下のように説明している。

本剤とシクロスポリンとの薬物相互作用試験 (013 及び 017 試験) において、本剤とシクロスポリン (4mg/kg 単回投与又は 3mg/kg 2 回投与) との併用により、本剤の AUC が約 35% 増加することが示され、また、軽度で一過性のトランスアミラーゼ増加が認められている。一方、本剤とシクロスポリンを併用した患者における安全性データは、臨床試験ではごく少数例からしか得られなかったが、37 例の移植例を含む 40 例の免疫不全患者を対象にした市販後レトロスペクティブ試験 (038 試験) の結果が得られ、次のことが示された。

1) 肝毒性の副作用による併用投与中止例は、4 例と比較的まれであった。2) 臨床的に意味のある AST 及び ALT 増加の発現頻度は低く、肝機能検査値増加のほとんどは、本剤とシクロスポ

点的に有効性及び安全性情報を収集し適宜、臨床現場に情報提供することが必要であると考え。

- 肝機能障害及びアレルギー反応と考えられる有害事象の発現に加え、腎機能障害、低カリウム血症、注射部位反応の発現について
- 肝機能障害患者における本剤投与について
- 分離真菌に対する本剤の感受性及び耐性の出現の有無について
- 前治療の有無について（特にアスペルギルス症において）

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.1.3、5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の医療機関において、同意文書が保存されていない事例及び治験実施計画書からの逸脱（治験薬調製に関する規定の不遵守）等が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症、及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。本剤は、キャンディン系の抗真菌薬として本邦では2剤目であり、真菌感染症における新たな治療の選択肢を提供するものと考え。

機構は、以下の点を中心に、専門協議でさらに検討を行った上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

[専門協議での論点]

- 有効性及び安全性について
- 効能・効果及び用法・用量について
- 製造販売後の検討内容について

審査報告 (2)

平成 23 年 11 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①カンサイダス点滴静注用 50mg ②カンサイダス点滴静注用 70mg
[一 般 名]	カスポファンギン酢酸塩
[申 請 者]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 3 月 7 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

1) 有効性の評価方法について

機構は、①国内外の原因菌の感受性プロファイル、②日本人と外国人における本剤の薬物動態プロファイル、③真菌感染症に対する国内外の考え方について確認した結果、大きな差異はないと考え、海外臨床試験成績を評価資料として利用することは受け入れ可能であると判断した。

なお、機構は、国内第Ⅲ相試験（062 試験）については、集積された症例数が限られていることから、本試験成績のみで各疾患における有効性に関する十分な検討を行うことは困難と考えるものの、本剤と既承認のキャンディン系抗真菌薬である MCFG との比較を含む安全性の評価に加え、国内外における本剤の有効性に大きな差異がないことを確認することが適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

2) 有効性の結果について

機構は、海外臨床試験成績から、食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症及び発熱性好中球数減少症における本剤の有効性は示されていると判断した。なお、食道カンジダ症及び侵襲性カンジダ症については、少数例での検討ではあるものの、国内第Ⅲ相試験成績（062 試験）から本剤の有効性が期待できる結果が示されていると判断した。

また、機構は、アスペルギルス症のうち侵襲性アスペルギルス症については、海外第Ⅱ相試験（019 試験）は比較対照試験ではなく、厳密な評価は困難であるものの、AmB、L-AmB 又はアゾール系抗真菌薬が無効又は不耐の侵襲性アスペルギルス症に対して一定の有効性が認められてい

ると判断した。さらに、慢性壊死性肺アスペルギルス症と肺アスペルギローマについては、少数例での検討ではあるものの、国内第Ⅲ相試験（062 試験）から MCFG と同程度の有効性が認められていると考え、本剤投与により一定の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、肝機能障害、腎機能障害、低カリウム血症及びアレルギー反応の発現状況には注意する必要があるとあり、製造販売後には、これらの事象について注意深く情報収集を行う必要があると判断した。特に、肝機能検査値異常については、有害事象のために投与中止となった症例が海外臨床試験よりも国内臨床試験で多く認められていることを踏まえ、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行う旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、国内第Ⅲ相試験（062 試験）において、MCFG と比較し安全性に大きな懸念はなく、海外臨床試験の有効性評価において既存の抗真菌薬との非劣性が検証されていることから、本剤は国内における各種真菌感染症及び発熱性好中球減少症に対する新たな選択肢となり、経口治療が困難な食道カンジダ症、侵襲性カンジダ症、慢性壊死性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ及び発熱性好中球減少症に対する第一選択薬、また、侵襲性アスペルギルス症に対する第二選択薬となりうるものと考えた。ただし、慢性壊死性アスペルギルス症及び肺アスペルギローマに関しては、海外臨床試験では当該患者に対する成績が得られておらず、国内臨床試験の限られた症例のみでの検討であること、発熱性好中球減少症及び侵襲性アスペルギルス症に関しては、国内臨床試験で検討されていないことから、製造販売後調査において本剤の有効性及び安全性情報を収集し、臨床現場に情報提供することが重要と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(4) 効能・効果について

1) 侵襲性カンジダ症について

機構は、本剤の効能・効果を「侵襲性カンジダ症（カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染）」と設定することについて、海外臨床試験では主にこれら疾患（カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染）における有効性の成績が得られていることから、特段の問題はないと判断した。ただし、臨床試験での検討対象は、カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎及び胸腔内感染の症例であったことを、添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項において情報提供すべきであると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。

なお、一部の専門委員から、侵襲性カンジダによる眼内炎に対する用法・用量等について、補足情報を情報提供することが望ましいとの意見が述べられた。

機構は、現在までに得られている情報をもとに、眼内炎に対する本剤の使用に関して注意喚起を行う必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

真菌眼内炎又は脈絡網膜炎（大部分はカンジダ関連）患者での本剤の使用について、本剤の3つの海外臨床試験3試験とともに文献報告7件を確認したところ、14/16例（87.5%）の患者〔本剤単独療法例では10/12例（83.3%）、他の抗真菌薬との併用での本剤療法例では4/4例（100%）〕で有効性が認められ、安全性上の問題は認められなかったこと、本剤単独療法の用法・用量は小児2例及び肝機能低下症例1例を除き、70/50mgであった。

以上より、網膜に影響を及ぼす感染症（眼内炎/脈絡網膜炎）に対して、本剤は、標準的な維持用量（50mgの1日1回投与）での使用（単独投与又は併用投与）が裏付けられていると考えられ、投与期間については、臨床症状/徴候及び眼科学的検査での網膜所見が解消されるまで治療を継続することが必要と考えられるが、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項では、「本剤の投与期間は患者の臨床症状、効果等に基づき決定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること」を記載しており、眼内炎等に限定した注意喚起は特に必要ないとする。

機構は以下のように考える。

侵襲性カンジダ症における網膜等の眼内病変に対して、海外臨床試験及び文献報告において得られた有効性の成績は、症例数は限定されているものの、本剤の全体の有効性と大きく異なるものではないと考えること、眼内病変に対し適用された用法・用量についても、国内外臨床試験における用法・用量と大きな差異はないことから、現時点で本剤を眼内病変に対して適用する際に特段の注意喚起を行う必要はないと考える。

なお、侵襲性カンジダ症について、臨床試験の対象がカンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染の症例であり、その他の臓器・組織の感染に対する有効性及び安全性については、十分に検討されていないことから、製造販売後において情報を収集するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後調査において、侵襲性カンジダ症のうち、カンジダ血症、腹腔内膿瘍、腹膜炎、胸腔内感染以外の疾患に対しても本剤投与時の有効性及び安全性に関する情報を収集すると説明した。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 発熱性好中球減少症について

機構は、国内臨床試験では検討されていないものの、発熱性好中球減少症の主な原因となるカンジダ症及びアスペルギルス症に対し、本剤の有効性が国内臨床試験でも認められていること、発熱性好中球減少症を対象にした海外第Ⅲ相試験（026試験）の有効性評価において、本剤はL-AmBに対する非劣性が示されていることを踏まえると、発熱性好中球減少症を効能・効果とすることは可能と判断した。ただし、製造販売後調査において、発熱性好中球減少症患者に対する本剤の有効性に関して情報収集を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

3) アスペルギルス症について

機構は、侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（019 試験）では、他の抗真菌薬治療（AmB、L-AmB 又はアゾール系抗真菌薬）が無効又は不耐である患者に限定して検討が行われており、一次治療としての評価は行われていないこと及び国内臨床試験では有効性を評価できていないことから、侵襲性アスペルギルス症については、他の治療が無効又は忍容性に問題がある患者に対し、本剤の使用を考慮する旨を注意喚起する必要があると判断した。

また、機構は、慢性壊死性アスペルギルス症及び肺アスペルギローマについて、IDSA ガイドラインでは、慢性壊死性肺アスペルギルス症における治療選択薬は侵襲性アスペルギルス症と同様とされており、本剤が第一選択薬として推奨はされていないこと、肺アスペルギローマについては、国内外ガイドラインにおいて第一選択は外科手術とされており、抗真菌薬についてはVRCZ 及び ITCZ のみ投与が推奨されており、海外臨床試験では検討されていないが、国内臨床試験において少数例での検討が行われており、一次治療として本剤が使用された症例において、MCFG と同程度の有効性が認められていることから、慢性壊死性アスペルギルス症及び肺アスペルギローマについては、侵襲性アスペルギルス症と同様の注意喚起を行う必要はないと考える。なお、慢性壊死性アスペルギルス症及び肺アスペルギローマに対する有効性及び安全性に関する情報は、製造販売後調査で引き続き収集することが必要と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

(5) 用法・用量について

機構は、申請者の提案する用法・用量については概ね了承可能であると判断した。ただし、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症において設定された増量規定「なお、本剤 50mg の 1 日 1 回投与により、忍容性は良好であるが十分な臨床効果が得られない場合には、1 日用量を 70mg に増量することができる」については、70mg に増量した症例における有効性は明らかになっていないことから、増量規定を設定しないことが適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。

一部の専門委員から、日本人と外国人の用法・用量が同じであることに対し、日本人は低体重の患者が多いことから、血漿中薬物濃度が高値を示す患者が多くなるのではないかとの意見が述べられた。また、適応症の違いにより、負荷投与（初回 70mg QD 投与）の要否も違っているが、初回負荷投与が必要とされる理由が不明であるとの意見が述べられた。

機構は、効能別に初回負荷投与の必要性を判断した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

食道カンジダ症（食道又は口腔咽頭カンジダ症）を対象とした用量設定試験（003 及び 004 試験）において、本剤 35mg 群での有効率は、50mg 群又は 70mg 群の有効率より低く、本剤 70mg につい

ては、50mg と比較して有効性の明らかな増加が認められなかったこと、海外第Ⅲ相試験（020 試験）及び国内第Ⅲ相試験（062 試験）成績から〔審査報告（1）4.（iii）提出された資料の概略（3）第Ⅲ相試験の項 1）2）、参照〕、負荷投与を行わなくとも食道カンジダ症に対する本剤 50mg の有効性及び安全性が確認されたことから、食道カンジダ症に対する用法・用量として 50mg QD 投与を選択した。さらに、食道カンジダ症は侵襲性カンジダ症又は侵襲性アスペルギルス症等の生命を脅かす疾患ではないことから、食道カンジダ症治療に対して負荷投与は不要と考えた。

侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症及び発熱性好中球減少症については、いずれも重症度が高く、生命を脅かす感染症であり、治療早期に血漿中濃度を定常状態に到達させることが望ましいと考えたこと、負荷投与（本剤 70/50mg QD）を用いて実施した国内外臨床試験の成績から有効性及び安全性が確認されたことから、これらの疾患の治療に対して負荷投与を行うことが必要と考えた。なお、いずれの疾患においても、50mg を超える負荷投与を実施しない一定用量での検討を行ったところ、安全性の懸念は認められなかったものの、有効性の明らかな増強が認められなかったことから、50mg を超えた一定用量における用法・用量の設定は行わなかった。

機構は以下のように考える。

主な国内外臨床試験における体重分布は、外国人では日本人と比較して中央値で 20kg 程度重く、国内外の試験での薬物動態を比較すると、日本人深在性真菌症患者では外国人深在性真菌症患者と比較して C_{1hr} で約 40%、 C_{24hr} で約 80% 高値を示していた。しかしながら、国内第Ⅲ相試験（062 試験）の結果から、対照群である MCFG と比べて忍容性に大きな問題はなく、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断した。なお、国内外の薬物動態の差異については、海外試験成績を参照する際の留意点であり、その旨を情報提供資材等で十分に注意喚起する必要があると考える。

また、70mg の負荷投与について、疾患の重篤性から早急に血漿中濃度を定常状態に到達させることが必要であるという申請者の主張を否定するものではないが、実際の臨床現場において、対象疾患により用法・用量が異なることで、薬剤調製の過誤及び誤投与等が生じないように、医師等への教育資材により注意喚起するよう指導した。

申請者は、機構の指導を踏まえ、医師に対する情報提供資材を作成し、本剤の適正使用を推進することを説明した。

(6) 製造販売後の検討内容について

申請者は、日常診療下における本剤の有効性及び安全性に関する情報の集積及び確認することを目的とした製造販売後調査を実施することを計画している。

機構は、申請者の計画している使用成績調査（調査予定症例例数 1000 例、中央登録方式、調査期間 6 年）について概ね了承可能であると考えたものの、「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項における議論を踏まえて、以下の点についても検討が必要であると判断した。なお、侵襲性アスペルギルス症及び発熱性好中球減少症の患者については、国内臨床試験で検討されていないこと、慢性壊死性アスペルギルス症及び肺アスペルギローマについては比較対照試験が実施されておらず、限られた症例での検討であったことから、これらの症例については重点的に有効性及び安全性情報を収集し、適宜、臨床現場に情報提供することが必要であると判

断した。

- 肝機能障害及びアレルギー反応と考えられる有害事象、腎機能障害、低カリウム血症、注射部位反応の発現について
- 肝機能障害患者における本剤の投与について
- 臨床分離真菌に対する本剤の感受性分布の推移について
- 前治療の有無について（特にアスペルギルス症において）

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。以上を踏まえ機構は、本剤の製造販売後調査計画について、上記内容を重点的に調査できるような製造販売後調査を実施するとともに、臨床分離真菌に対する本剤の感受性及び耐性の出現の有無についても調査するよう申請者に求めた。

申請者は、上記事項について調査を実施するため、現在計画している使用成績調査を適切に改訂するとともに、臨床分離真菌に対する本剤の感受性及び耐性の出現の有無について確認するための特定使用成績調査についても実施することを説明した。

機構は、申請者の回答について了承するが、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に臨床現場に提供する必要があると考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

- [効能・効果]
1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
 2. カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症
 - 食道カンジダ症
 - 侵襲性カンジダ症
 - アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症、肺アスペルギローマ）
- [用法・用量]
1. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
通常、成人にはカスポファンギンとして投与初日に 70mg を、投与 2 日目以降は 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。
 2. カンジダ属又はアスペルギルス属による下記の真菌感染症
 - 食道カンジダ症
通常、成人にはカスポファンギンとして 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。
 - 侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症
通常、成人にはカスポファンギンとして投与初日に 70mg を、投与 2 日目以降は 50mg を 1 日 1 回投与する。本剤は約 1 時間かけて緩徐に点滴静注する。