ホスラブコナゾール Ｌ - リシンエタノール付加物
ネイリンカプセル１００ｍｇ

ＣＴＤ
第２部（モジュール２）:
ＣＴＤの概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

佐藤製薬株式会社

目　次

表一覧 4
図一覧 5
略号一覧表 6
2.5 臨床に関する概括評価 7
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 薬理学的分類 7
2.5.1.2 爪白癬の臨床的／病態生理学的側面 7
2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的根拠 8
2.5.1.4 臨床開発の経緯 9
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1 バイオアベイラビリティ 14
2.5.2.2 製剤開発及び生物学的同等性 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 薬物動態の特徴 15
2.5.3.2 薬物動態に対する内因性要因の影響 18
2.5.3.3 薬物動態に対する外因性要因の影響 19
2.5.3.4 爪中薬物濃度 21
2.5.3.5 心室再分極への影響（QTc 間隔の短縮） 21
2.5.3.6 臨床微生物学 22
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験 22
2.5.4.2 有効性の評価 25
2.5.4.3 有効性評価のまとめ 36
2.5.5 安全性の概括評価 37
2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験 37
2.5.5.2 安全性の評価 37
2.5.5.3 有害事象及び副作用 38
2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象 40
2.5.5.5 比較的よく見られる副作用 46
2.5.5.6 有害事象及び副作用の発現時期 49
2.5.5.7 死亡及びその他の重篤な有害事象 49
2.5.5.8 臨床検査値 50
2.5.5.9 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目 52
2.5.5.10 特別な患者集団での安全性 52
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 54
2.5.6.1 ベネフィット 54

2.5.6.2 リスク 57
2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論 57
2.5.7 参考文献 57

表一覧

表 2.5.1-1 臨床試験の一覧....12
表 2.5.4-1 用語の定義....22
表 2.5.4-2 有効性を評価した臨床試験の一覧....23
表 2.5.4-3 主な選択・除外基準....24
表 2.5.4-4 完全治癒率（FAS）....26
表 2.5.4-5 完全治癒率（PPS）....27
表 2.5.4-6 臨床的治癒率（FAS）....27
表 2.5.4-7 真菌学的治癒率（FAS）....28
表 2.5.4-8 爪甲混濁部面積比減少率（FAS）....29
表 2.5.4-9 爪甲混濁部面積比減少率の共分散分析（FAS）....31
表 2.5.4-10 総合臨床効果（FAS）....32
表 2.5.4-11 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：年齢別（FAS）....33
表 2.5.4-12 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：性別（FAS）....33
表 2.5.4-13 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：菌種別（FAS）....34
表 2.5.4-14 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：爪甲混濁部面積比別（FAS）....35
表 2.5.5-1 安全性評価の評価資料とした国内臨床試験の概要....37
表 2.5.5-2 国内第 I 相試験の有害事象の要約....39
表 2.5.5-3 国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の有害事象の要約....40
表 2.5.5-4 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象....42
表 2.5.5-5 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の副作用....48
表 2.5.6-1 各爪白癬治療薬の完全治癒率....55

図一覧

図 2.5.4-1 爪甲混濁部面積比減少率の推移図（平均±標準偏差）（FAS）.....30
図 2.5.4-2 爪甲混濁部面積比減少率の推移図：爪甲混濁部面積比別 （平均±標準偏差）（FAS）
.....36

略号一覧表

略号	英語	日本語
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration - time curve	血漿中濃度‐時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration - time curve from time zero to time t	0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度‐時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration - time curve from time zero to infinite time	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度‐時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DLSO	Distal and lateral subungual onychomycosis	遠位側縁爪甲下爪真菌症
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ－グルタミルトランスフェラーゼ
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MIC_{90}	Minimum Inhibitory Concentration for 90% of isolates	90%の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度
LAMP	Loop-Mediated Isothermal Amplification	遺伝子増幅法の一種
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
PSO	Proximal subungual onychomycosis	近位爪甲下爪真菌症
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正したQT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formulas	Fridericia法を用いて心拍数で補正したQT
SWO	Superficial white onychomycosis	表在性白色爪真菌症
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time of maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
T.mentagrophytes	*Trichophyton mentagrophytes*	毛瘡白癬菌
T.rubrum	*Trichophyton rubrum*	紅色白癬菌

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

BFE1224（ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物）はエーザイ株式会社が合成した新規トリアゾール系抗真菌剤で、ラブコナゾールのプロドラッグである。BFE1224 は体内で速やかに活性本体であるラブコナゾールに変換され、ラブコナゾールは真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。

2.5.1.2　爪白癬の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.2.1　爪白癬の病態

爪真菌症は、爪甲や爪床に真菌が感染することで引き起こされる疾患である。爪真菌症の原因菌は、皮膚糸状菌や *Candida* 属をはじめ、*Scopulariopsis* 属、*Acremonium* 属、*Aspergillus* 属、*Fusarium* 属など多くの真菌が知られているが、爪真菌症のうち、原因菌が皮膚糸状菌であるものを爪白癬という。本邦における爪真菌症症例の大部分は爪白癬であり、爪白癬の原因菌の 98%が *Trichophyton rubrum*（*T. rubrum*）（81%）及び *Trichophyton mentagrophytes*（*T. mentagrophytes*）（17%）の 2 種類で占められている [1)]。

日本医真菌学会の 2011 年次疫学調査 [2)]では、皮膚科（12 施設）の新患者数 36,052 例のうち、白癬患者が 2,980 例存在し、白癬患者の病型別では、足白癬（1,930 例）に次いで爪白癬（780 例）が多かったことが報告された。また、JFW（Japan foot week）研究会が 1999～2000 年に行った皮膚科外来患者を対象とした足疾患に関する無作為調査である「足・爪白癬疫学調査成績」によると、潜在的な国内の爪白癬患者は 1200 万人に及ぶと試算されている [3)]。

わが国には標準的な爪白癬の病型分類はないが、英国皮膚科学会では爪真菌症を遠位側縁爪甲下爪真菌症（Distal and lateral subungual onychomycosis：DLSO）、表在性白色爪真菌症（Superficial white onychomycosis：SWO）、近位爪甲下爪真菌症（Proximal subungual onychomycosis：PSO）、カンジダ性爪真菌症（Candidial onychomycosis）、全異栄養性爪真菌症（Total dystrophic onychomycosis : TDO）の 5 種類に分類しており [4)]、現在この分類が国際的に受け入れられている。爪白癬の病型の大部分は DLSO であり、次いで SWO、PSO の順に多い [5)]。DLSO は爪甲遠位部あるいは側爪郭において白癬菌が爪甲下面から爪甲に侵入して感染した場合で、爪甲は白濁又は黄白色の混濁を呈する。混濁部位は近位に向かって次第に拡大し、罹病期間が長くなると爪甲下角質増殖をきたす。SWO は白癬菌が爪甲表面に直接侵入して感染した場合で、爪甲表面に白色斑点又は斑状の病巣としてみられる表在性病変である。白色部分は爪の成長に伴って遠位方向に移動する。PSO は白癬菌が近位部より爪甲の一部に侵入して感染する場合で、まれな病型である。爪甲の基部、爪上皮近くの白斑として始まり、爪甲白斑が次第に遠位へ拡大すると共に全爪へ及び、爪甲全体が混濁し、爪甲下角質増殖を伴うこともある。カンジダ性爪真菌症はカンジダ性爪囲爪炎が全体の 9 割を占め、残りの 1 割は爪カンジダ症である。爪カンジダ症は爪白癬と鑑別するべき爪疾患であり、ほとんどが指爪の罹患で、爪甲剥離や爪郭炎を伴うことも多い。全異栄養性爪真菌症は爪真菌症が進行し、爪甲全体に肥厚、混濁、爪甲下角質増殖が及んだものである [1)、3)]。

爪真菌症の症状としては、爪の混濁や肥厚などがあり、美容上の問題や、爪の著しい肥厚によ

る痛みや歩行困難が生じるなどの QOL の低下が臨床上問題となる。爪白癬患者の約 70%が足白癬を合併していることから、爪白癬を未治療のまま放置することで足白癬の再発や家族内感染の引き金ともなり得る[6)]。以上のことから、爪真菌症を治療することの意義は高い。

2.5.1.2.2 爪白癬の治療

2017 年 1 月現在、爪白癬の治療薬として国内で承認されている薬剤は、経口抗真菌剤のテルビナフィン塩酸塩（以下、テルビナフィン）及びイトラコナゾール、また外用爪白癬治療剤のエフィナコナゾール及びルリコナゾールがある。

経口抗真菌剤に関して、テルビナフィンは爪真菌症患者に対して長期間の連続投与法が承認されており、爪白癬に対する治療効果を示す。しかし、肝障害、血液障害といった重篤な副作用の懸念のため、定期的な臨床検査の実施を必要とすることが臨床上の問題とされる。一方、イトラコナゾールはパルス療法が承認されたことで、治療期間の短縮によりテルビナフィンに比べ治療完了率が高く、患者の服薬コンプライアンスが改善されている[7)]。しかし、多くの薬物との相互作用があることや食事の影響を受けることなどの臨床上の問題がある[8)]。

外用爪白癬治療剤に関して、エフィナコナゾール及びルリコナゾールは経口抗真菌剤のテルビナフィン及びイトラコナゾールよりも安全性の面では優れるが、有効性の面では劣り、経口抗真菌剤 2 剤より長期間の投与が必要である。

2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的根拠

BFE1224 の活性本体であるラブコナゾールの抗真菌スペクトルは広範であり *Trichophyton* 属、*Microsporum* 属、*Epidermophyton* 属等の皮膚糸状菌、*Candida* 属、*Aspergillus* 属、*Cryptococcus* 属等の各種病原真菌に対し、高い抗真菌活性を示す[9)]。また、シャーガス病の病原体として知られる寄生原虫 *Trypanosoma cruzi*（クルーズトリパノソーマ）に対しても活性を有する。また、ラブコナゾールは、薬理試験として in vitro 抗真菌活性を評価した結果、爪白癬の主要原因菌である *Trichophyton* 属の国内爪白癬患者由来臨床分離株及び国内皮膚真菌症患者由来新鮮臨床分離株に対し、イトラコナゾールと同程度の強い抗真菌活性を示した［MIC_{90}（90%の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度）：0.06 μg/mL］。in vivo 抗真菌活性を評価した結果、モルモット *T. mentagrophytes* 皮膚糸状菌症モデル及びマウス *Candida albicans* 全身感染症モデルにおいて、ラブコナゾール又は BFE1224 の経口投与により有効性が示された。

ラブコナゾールは、エーザイ株式会社から[redacted]社に導出され、爪真菌症及び深在性真菌症に対する臨床試験により各真菌感染症に対する有効性と安全性が認められた。その後、[redacted]社はラブコナゾールの生物学的利用率を向上させた、ラブコナゾールプロドラッグである[redacted]（ラブコナゾールホスホノキシメチルプロドラッグ、ジリシン塩）の開発に転じた。また、エーザイ株式会社は[redacted]にさらに改良を加え、[redacted]のジリシン塩をモノリシン塩としたラブコナゾールホスホノキシメチルプロドラッグである BFE1224 を開発した。

BFE1224 は、ラブコナゾールのプロドラッグ化により生物学的利用率が向上し、経口投与による速やかな吸収を実現した。また、体内においては速やかに活性本体であるラブコナゾールに変

換され、長い消失半減期を示す。

以上の特性に加えて、爪白癬の治療薬にはまだ臨床上問題点が多く、優れた治療薬が望まれていることから、BFE1224 を経口爪白癬治療薬として開発することとした。

2.5.1.4 臨床開発の経緯

国内では、[redacted] 年から臨床試験を開始した。臨床試験の内訳は、第 I 相臨床試験 7 試験、第 II 相臨床試験 1 試験及び第 III 相臨床試験 1 試験の計 9 試験であり、日本人健康成人男性 128 例、肝機能障害患者 10 例及び爪白癬患者 247 例を対象に実施された。

国内で使用した製剤は開発初期の第 I 相臨床試験 3 試験は[redacted]剤であったが、[redacted]から、生物学的同等性試験 1 試験を実施した後、第 II 相臨床試験以降はカプセル剤（本剤）に変更した。その後の第 I 相臨床試験 3 試験はカプセル剤（本剤）であった。

海外において、[redacted]社は [redacted] 年からラブコナゾールの臨床試験を開始した。同社は[redacted]剤の開発を目指し、水溶性が高い [redacted] を合成し、[redacted] 年から臨床試験を開始したが、開発から撤退した。その後、エーザイ株式会社は [redacted] よりも[redacted] E1224 を合成し、[redacted] 年より臨床試験を開始したが、開発を中断した。なお、[redacted] 年にエーザイ株式会社は独立非営利財団 Drugs for Neglected Diseases initiative（顧みられない病気の新薬開発イニシアティブ）とシャーガス病に対する治療薬として E1224 の開発契約を締結し、開発が行われている。

[redacted] 年に株式会社セレンファーマはエーザイ株式会社と E1224 に関するライセンス契約を締結し、開発コードを BFE1224 として爪真菌症を対象とした経口剤の国内開発を開始した。さらに、[redacted] 年に佐藤製薬株式会社は株式会社セレンファーマと BFE1224 の国内共同開発を開始した。

2.5.1.4.1 第Ⅰ相臨床試験

国内における BFE1224 の臨床試験は、健康成人男性 32 例を対象とした単回経口投与試験（試験番号：BFE1224-010、試験期間：[redacted] 年[redacted]月～[redacted]月）から開始した。本試験では BFE1224[redacted]をラブコナゾールとして 100、200、400 及び 600 mg 単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を、無作為化プラセボ対照二重盲検法により検討した。その結果、BFE1224 単回経口投与において、600 mg までの安全性と忍容性が確認された。

次に、健康成人男性 18 例を対象とした反復経口投与試験（試験番号：BFE1224-020、試験期間：[redacted] 年[redacted]月～[redacted]月）を実施した。本試験では BFE1224[redacted]をラブコナゾールとして 200 又は 400 mg 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を、無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間法により検討した。その結果、BFE1224 の 7 日間反復経口投与において、1 日投与量として 400 mg までの安全性と忍容性が確認された。

また、健康成人男性 6 例を対象とした薬物動態試験（試験番号：BFE1224-030、試験期間：[redacted] 年[redacted]月～[redacted] 年[redacted]月）を実施した。本試験では BFE1224[redacted]をラブコナゾールとして 400 mg 単回経口投与したときの食事の影響を、無作為化非盲検クロスオーバー法により検討した。その結果、BFE1224[redacted]は食事に関係なく投与可能な薬剤と考えられた。

最終製剤である本剤への剤形変更に伴い、健康成人男性 30 例を対象とした生物学的同等性試験

（試験番号：BFE1224-040、試験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）を実施した。本試験ではBFE1224の[redacted]剤及びカプセル剤をラブコナゾールとしてそれぞれ400 mg単回経口投与する2剤2期の無作為化非盲検クロスオーバー法により検討し、両製剤の生物学的同等性が認められた。

本剤にて食事の影響を再検討することを目的に、健康成人男性20例を対象とした薬物動態試験（試験番号：BFE1224-060、試験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）を実施した。本試験ではBFE1224カプセルをラブコナゾールとして 100 mg 単回経口投与する無作為化非盲検クロスオーバー法により検討し、BFE1224カプセルは食事に関係なく投与可能な薬剤と考えられた。

特殊な被験者集団に対する薬物動態及び安全性を確認することを目的に、肝機能障害を有する被験者を対象とした単回経口投与試験（試験番号：BFE1224-050、試験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月）を実施した。本試験はBFE1224カプセルをラブコナゾールとして100 mg単回経口投与する多施設共同非盲検比較試験であり、肝機能障害者の組入れを先行し、対照としてその肝機能障害者に年齢、性別、及び体重が対応した健康成人を組み入れた。軽度肝機能障害患者 6 例と対応する健康成人 6 例を対象としたコホート 1 では、それぞれの薬物動態に違いは認められなかったが、中等度肝機能障害患者 4 例と対応する健康成人 4 例を対象としたコホート 2 では、それぞれの薬物動態は異なっていた。

レパグリニド［チトクローム P450（CYP）2C8 の基質］、ジゴキシン［P 糖タンパク質（P-gp）の基質］、及びロスバスタチン［乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質］の薬物動態に対する本剤の影響並びに安全性について検討することを目的に、健康成人男性12例を対象とした薬物相互作用試験（試験番号：BFE1224-070、試験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）を実施した。本試験はBFE1224カプセルをラブコナゾールとして400 mg 1日1回7日間反復経口投与（試験5日目～11日目）並びにレパグリニド（試験1日目、10日目）、ジゴキシン（試験2日目、11日目）、及びロスバスタチン（試験2日目、11日目）をそれぞれ単回経口投与する非盲検試験であった。各薬剤の薬物動態に対するBFE1224の影響の検討結果から、本剤のCYP2C8、P-gp、及びBCRPに対する影響は臨床的に意味のあるものではないと判断した。

2.5.1.4.2 第II相臨床試験

当初、[redacted]を検討し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号[redacted]）を行い、得られた助言に基づき、第II相試験として爪白癬患者94例を対象とした用法・用量設定試験（試験番号：BFE1224-210、試験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月）を実施した。

本試験では爪白癬患者にBFE1224カプセルをラブコナゾールとして100 mg 1日1回12週間経口投与する群、BFE1224カプセルをラブコナゾールとして200又は400 mg 1日1回7日間経口投与し、その後21日間休薬するサイクルを3回繰り返す群の計3群を無作為化多施設共同非盲検で比較検討した。

薬物動態、有効性及び安全性の総合的な評価より、爪白癬患者に対するBFE1224の至適用法・用量はラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間投与であると結論された。

2.5.1.4.3 第 III 相臨床試験

独立行政法人医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号[redacted]）及び医薬品追加相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施、受付番号[redacted]）を行い、得られた助言に基づき、第 III 相試験として爪白癬患者 153 例を対象とした多施設共同プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（試験番号：SKS-11-01、試験期間：[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月）を実施した。

本試験では BFE1224 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg）又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与した。有効性の主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率は、BFE1224 群 59.4%（60/101 例）、プラセボ群 5.8%（3/52 例）であり、BFE1224 群はプラセボ群に対して完全治癒率が有意に高かった（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）。副作用は BFE1224 群 101 例中 24 例（23.8%）及びプラセボ群 52 例中 2 例（3.8%）に認められた。副作用はいずれも臨床検査及び胃腸障害であり、治験薬投与終了又は中止後に回復した。また、死亡・その他の重篤な副作用は、いずれの群においても認められなかった。

これらの結果から、本剤の 1 日 1 回 12 週間経口投与は爪白癬に対して有効であり、安全性及び忍容性も良好であることが確認された。

2.5.1.4.4 臨床試験データパッケージ

本剤の臨床パッケージを表 2.5.1-1 に示す。

なお、評価資料とした国内臨床試験 9 試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を尊重し、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（厚生労働省令第 28 号、平成 9 年 3 月 27 日）等の臨床試験の実施基準関連法規を遵守して実施した。

表 2.5.1-1 臨床試験の一覧（1/3）

治験の種類 開発の相 （資料区分）	治験番号 （実施国） 添付資料番号	治験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与方法[a]・投与経路	投与 被験者 数	健康被験者 又は患者の 診断名	投与 期間[b]
食事の影響 第 I 相 （評価資料）	BFE1224-030 （日本） 5.3.1.1.1	単施設 無作為化 非盲検 クロスオーバー	BFE1224■：400 mg 空腹時及び食後に経口投与	6	健康成人 男性	各期単回
食事の影響 第 I 相 （評価資料）	BFE1224-060 （日本） 5.3.1.1.2	単施設 無作為化 非盲検 クロスオーバー	BFE1224 カプセル：100 mg 空腹時及び食後に経口投与	20	健康成人 男性	各期単回
生物学的 同等性 第 I 相 （評価資料）	BFE1224-040 （日本） 5.3.1.2.1	単施設 無作為化 非盲検 クロスオーバー 実薬対照	BFE1224■：400 mg BFE1224 カプセル：400 mg 空腹時に経口投与	30	健康成人 男性	各期単回
薬物動態 第 I 相 （評価資料）	BFE1224-010 （日本） 5.3.3.1.1	単施設 無作為化 二重盲検 用量漸増 プラセボ対照	BFE1224 ■：100 mg、200 mg、400 mg、600 mg、プラセボ■ 空腹時に経口投与	32	健康成人 男性	単回
薬物動態 第 I 相 （評価資料）	BFE1224-020 （日本） 5.3.3.1.2	単施設 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	BFE1224■：200 mg、400 mg、プラセボ■ 1 日 1 回空腹時に経口投与	18	健康成人 男性	7 日間
バイオアベイラビリティ・食事の影響・薬物動態 第 I 相 （参考資料）	E1224-A001-002 （米国） 5.3.3.1.3	単施設 無作為化 二重盲検 クロスオーバー （バイオアベイラビリティ及び食事の影響） 用量漸増 プラセボ対照	【単回経口投与】 BFE1224 ■：100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、600 mg、800 mg、プラセボ■ 空腹時に経口投与	70	健康被験者 男性	単回
			<u>バイオアベイラビリティ評価</u> BFE1224 注：200 mg、400 mg 空腹時に 2 時間静脈内投与	（19）		各期単回
			<u>食事の影響評価</u> BFE1224■：600 mg 食後に経口投与	（11）		各期単回
			【反復経口投与】 BFE1224■：200 mg、400 mg、プラセボ■ 1 日 1 回経口投与（Day 1-14） BFE1224■ ・600 mg → 300 mg を 1 日 1 回 ・400 mg を 1 日 2 回 → 200 mg を 1 日 1 回 経口投与（Day 1-3 → Day 4-14）	41		14 日間

表 2.5.1-1 臨床試験の一覧（2/3）

治験の種類 開発の相 （資料区分）	治験番号 （実施国） 添付資料番号	治験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与方法[a]・投与経路	投与 被験者 数	健康被験者 又は患者の 診断名	投与 期間[b]
薬物動態 第 I 相 （参考資料）	E1224-A001 -003 （米国） 5.3.3.1.4	単施設 無作為化 二重盲検 用量漸増 プラセボ対照	BFE1224 注、プラセボ注 ・600 mg → 300 mg を 1 日 1 回 ・600 mg → 400 mg を 1 日 1 回 ・400 mg を 1 日 2 回 → 200 mg を 1 日 1 回 ・500 mg を 1 日 2 回 → 250 mg を 1 日 1 回 ・600 mg を 1 日 2 回 → 300 mg を 1 日 1 回 静脈内投与（Day 1-3 → Day 4-14）	54	健康被験者 男性	14 日間
肝障害 薬物動態 第 I 相 （評価資料）	BFE1224-050 （日本） 5.3.3.3.1	多施設共同 非盲検	BFE1224 カプセル：100 mg 空腹時に経口投与	コホート 1 12 コホート 2 8	コホート 1 軽度の肝機能障害者及び健康成人 コホート 2 中等度の肝機能障害者及び健康成人	単回
薬物相互作用 第 I 相 （参考資料）	E1224-A001 -004 （米国） 5.3.3.4.2	単施設 非盲検 2 期	I 期、II 期 トルブタミド（500 mg）、オメプラゾール（40 mg）、デキストロメトルファン（60 mg）、カフェイン（200 mg）、ミダゾラム（2 mg） 経口投与（Day 1, 15） ミダゾラム（2 mg） 静脈内投与（Day 2, 16） II 期 BFE1224 ■：400 mg を 1 日 2 回（Day 8-10）→ 200 mg を 1 日 1 回（Day 11-16） 経口投与	30	健康被験者	II 期 9 日間
薬物相互作用 第 I 相 （参考資料）	■■■■■ （英国） 5.3.3.4.3	単施設 無作為化 二重盲検 用量漸増 プラセボ対照	ラブコナゾールカプセル：50 mg、100 mg、200 mg、400 mg、プラセボカプセル 1 日 1 回経口投与（Day 1-14）	32	健康被験者 男性	14 日間
薬物相互作用 第 I 相 （参考資料）	AI422-011 （米国） 5.3.3.4.4	単施設 非無作為化 非盲検	ラブコナゾール■：400 mg 1 日 1 回経口投与（Day 2-15） シンバスタチン：40 mg 1 日 1 回経口投与（Day 1, 2, 15）	20	健康被験者 男性	14 日間

表 2.5.1-1 臨床試験の一覧（3/3）

治験の種類 開発の相 （資料区分）	治験番号 （実施国） 添付資料番号	治験デザイン 及び 対照の種類	治験薬 投与方法[a]・投与経路	投与 被験者 数	健康被験者 又は患者の 診断名	投与 期間[b]
薬物相互作用 第 I 相 （評価資料）	BFE1224-070 （日本） 5.3.3.4.5	単施設 非盲検	BFE1224 カプセル：400 mg 1 日 1 回空腹時に経口投与 （Day 5-11） レパグリニド：0.25 mg 空腹時に経口投与（Day 1, 10） ジゴキシン：0.25 mg 空腹時に経口投与（Day 2, 11） ロスバスタチン：5 mg 空腹時に経口投与（Day 2, 11）	12	健康成人 男性	7 日間
QT/QTc 間隔 第 I 相 （参考資料）	E1224-A001 -006 （米国） 5.3.4.1.1	単施設 2 期 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ及びモキシフロキサシン対照	第 1 期 モキシフロキサシン（400 mg）、モキシフロキサシンのプラセボ 経口投与（Day 1） 第 2 期 BFE1224 注、プラセボ注 ・300 mg を 1 日 2 回、計 6 回→150 mg を 1 日 1 回 ・500 mg を 1 日 2 回、計 6 回→250 mg を 1 日 1 回 静脈内投与（Day 4-7 → Day 8-11）	152	健康被験者	第 2 期 8 日間
薬物動態・有効性・安全性 第 II 相 （評価資料）	BFE1224-210 （日本） 5.3.5.1.1	多施設共同 無作為化 非盲検 並行群間比較	BFE1224 カプセル ・100 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与 ・200 mg、400 mg 1 日 1 回 7 日間（21 日間休薬）経口投与。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す	94	爪白癬患者	12 週間
有効性・ 安全性 第 III 相 （評価資料）	SKS-11-01 （日本） 5.3.5.1.2	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	BFE1224 カプセル：100 mg、プラセボカプセル 1 日 1 回食後に 12 週間経口投与	153	爪白癬患者	12 週間
薬物動態・有効性・安全性 第 I/II 相 （参考資料）	AI422010 （米国、カナダ、フランス） 5.3.5.1.3	多施設共同 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	ラブコナゾール■：200 mg、プラセボ■ 1 日 1 回経口投与 ラブコナゾール■：100 mg、400 mg 1 週 1 回経口投与	148	爪甲下爪真菌症患者	12 週間

a：ラブコナゾールとしての投与量を記載した。

b：BFE1224 又はラブコナゾールの投与期間を記載した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 バイオアベイラビリティ

海外において注射剤と■剤での、バイオアベイラビリティ試験が実施された。BFE1224 の注射剤及び■剤を用いた臨床試験（試験番号：E1224-A001-002）により、■剤でのバイオアベイラビ

リティは 1.06 であることが示された（2.7.1.2.1 項参照）。食事の影響を検討した試験（試験番号：E1224-A001-002、BFE1224-030、BFE1224-060）により、[redacted]剤及びカプセル剤は食事の影響を受けないことが示された（2.7.1.2.3 項参照）。

上記の臨床試験より、本剤は製剤特性として、バイオアベイラビリティが高く、食事の影響を受けづらい性質を有することが示唆されている。

2.5.2.2 製剤開発及び生物学的同等性

本剤の開発のために臨床試験で用いられた製剤には、[redacted]剤、注射剤、及びカプセル剤（本剤）がある。

海外での開発初期は[redacted]剤及び注射剤を用いて臨床試験が実施された。国内の試験では[redacted]剤及びカプセル剤が用いられた。国内での開発初期は[redacted]剤のみが用いられていたが、[redacted]ため、新たにカプセル剤（本剤）が開発された。本剤は[redacted]剤との生物学的同等性試験（試験番号：BFE1224-040）で同等性が確認された（2.7.1.2.2 項参照）後、以降の全ての臨床試験に用いられた。

臨床試験に用いられたカプセル剤（本剤）と市販予定製剤は同一製剤である。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

薬物動態に関連するヒト生体試料を用いた in vitro 試験として、血漿タンパク結合（試験番号：[redacted]）、血球移行性（試験番号：[redacted]）、代謝（試験番号：[redacted]）、薬物代謝酵素の阻害（試験番号：[redacted]）及び誘導（試験番号：[redacted]）、並びにトランスポーターの基質認識性（試験番号：[redacted]）及び阻害（試験番号：[redacted]）を検討する試験を実施した。ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の詳細は 2.7.2.2.1 項に示す。

薬物動態及び薬力学的評価の検討に用いた国内臨床薬理試験は、健康成人男性を対象とした単回・反復投与試験（試験番号：BFE1224-010、BFE1224-020）、生物学的同等性試験（試験番号：BFE1224-040）、肝機能障害者及び健康成人を対象とした薬物動態試験（試験番号：BFE1224-050）、健康成人男性を対象とした食事の影響試験（試験番号：BFE1224-060）、薬物相互作用試験（試験番号：BFE1224-070）、爪白癬患者を対象とした用法・用量設定試験（試験番号：BFE1224-210）の計 7 試験であった。参考資料とした海外臨床薬理試験は、健康成人を対象とした単回・反復投与試験（試験番号：E1224-A001-002）、反復静脈内投与試験（試験番号：E1224-A001-003）、薬物相互作用試験（試験番号：E1224-A001-004、[redacted]、AI422-011）、QT 間隔検討試験（試験番号：E1224-A001-006）の計 6 試験であった。各臨床試験の詳細は 2.7.2.2.2 項に示す。

2.5.3.1 薬物動態の特徴

2.5.3.1.1 吸収

本剤の有効成分である BFE1224 は、体内で速やかに活性本体であるラブコナゾールに変換される。日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与試験（BFE1224-010 試験）にて、BFE1224 をラブコナゾールとして 100～600 mg の用量範囲で空腹時投与した際、ラブコナゾールの最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は 2～4 時間であった。また、日本人健康成人男性を対象とした反復経口

投与試験（BFE1224-020 試験）にて、BFE1224 をラブコナゾールとして 200 又は 400 mg/day で 7 日間空腹時投与した際のラブコナゾールの t_{max} は、初回投与後が約 2 時間、最終投与後が約 6 時間であった。

また、外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験（E1224-A001-002 試験）にて、絶対的バイオアベイラビリティを検討する目的で、BFE1224 をラブコナゾールとして 200 mg 又は 400 mg、空腹時に 2 時間静脈内投与又は経口投与した。その結果、ラブコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティは 1.06 であった。BFE1224 の経口投与後及び静脈内投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移は同様であった。

なお、剤形を[redacted]剤からカプセル剤に変更するため、日本人健康成人男性を対象に生物学的同等性試験（BFE1224-040 試験）を実施した結果、BFE1224 カプセルと BFE1224 [redacted]は生物学的に同等であることが確認された。

2.5.3.1.2 分布

ラブコナゾールのヒト血漿タンパク結合率は、98.5%～99.0%であることが確認された（試験番号：[redacted]）。また、in vitro 血球移行性の検討において、ラブコナゾールの血液／血漿中濃度比（R_B）は、ヒトで 0.529～0.532 であった（試験番号：[redacted]）。

外国人健康成人男性を対象に、BFE1224 をラブコナゾールとして 600～1400 mg/day の規定された負荷用量にて 3 日間、200～400 mg/day の規定された維持用量にて 11 日間反復静脈内投与した際の薬物動態を検討した結果（E1224-A001-003 試験）、BFE1224 の定常状態における分布容積は 2753～6951 mL、ラブコナゾールの定常状態における分布容積は 100～216 L であった。

2.5.3.1.3 代謝

本剤の有効成分である BFE1224 は溶液中でホスラブコナゾールとして存在し、体内で速やかに活性本体であるラブコナゾールに変換される。in vitro 代謝試験（試験番号：[redacted]）より、ホスラブコナゾールからラブコナゾールへの変換には、アルカリホスファターゼが関与していると考えられた。

リコンビナントヒト CYP を用いて、in vitro 代謝試験を実施した結果（試験番号：[redacted]）、ラブコナゾールは CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、及び 3A4 によって代謝されなかった。

ラット、サル、及びヒト凍結肝細胞を用いて ^{14}C-ラブコナゾールの代謝物をプロファイリングした結果（試験番号：[redacted]）、ラット、サル、及びヒトの代謝は類似しており、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。ヒト凍結肝細胞ではラブコナゾールの水酸化体のグルクロン酸抱合体やラブコナゾールのグルクロン酸抱合体などが検出された。

2.5.3.1.4 排泄

日本人健康成人を対象とした単回経口投与試験（BFE1224-010 試験）にて、BFE1224 をラブコナゾールとして 100～600 mg の用量範囲で単回経口投与後の尿中 BFE1224 濃度は、全ての投与群の全時点で定量下限未満であり、ラブコナゾールの投与後 840 時間までの尿中累積排泄率は全て

の投与群で 0.1%以下であった。日本人健康成人を対象とした反復経口投与試験（BFE1224-020 試験）にて、BFE1224 をラブコナゾールとして 200 又は 400 mg/day で 7 日間反復経口投与後の尿中ラブコナゾール濃度を検討した結果、ラブコナゾールの最終投与後 192 時間までの尿中累積排泄率は両群ともに 0.03%であった。これらの結果より、ラブコナゾールの排泄において腎臓の寄与は小さいと考えられた。

日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与試験（BFE1224-010 試験）にて、BFE1224 をラブコナゾールとして 100～600 mg の用量範囲で単回経口投与後の消失半減期（$t_{1/2}$）は 71～101 時間であった。また、日本人健康成人男性を対象とした反復経口投与試験（BFE1224-020 試験）にて、BFE1224 をラブコナゾールとして 200 又は 400 mg/day で 7 日間反復経口投与後の $t_{1/2}$ は、85 時間又は 87 時間であった。これらの結果より、ラブコナゾールは体内からの消失が遅いことが確認された。

外国人健康成人男性を対象に、BFE1224 をラブコナゾールとして 100～800 mg の用量で単回経口投与した際の薬物動態を検討した結果（E1224-A001-002 試験）、ラブコナゾールの見かけのクリアランスは 297～478 mL/h（4.9～8.0 mL/min）であった。また、外国人健康成人男性を対象に BFE1224 をラブコナゾールとして 600～1400 mg/day の規定された負荷用量にて 3 日間、200～400 mg/day の規定された維持用量にて 11 日間反復静脈内投与した際の薬物動態を検討した結果（E1224-A001-003 試験）、ラブコナゾールの定常状態における見かけのクリアランスは平均値で 6.8～7.8 mL/min の範囲であった。ラブコナゾールの見かけのクリアランスは低く、用法・用量に関係なく相対的な変化はないことが示された。

ラブコナゾールは血漿クリアランスが低く分布容積が大きいという特徴があるため、長期間にわたって体内に維持されると考えられた。

2.5.3.1.5 用量比例性

国内単回経口投与試験（BFE1224-010 試験）にて、BFE1224 をラブコナゾールとして 100～600 mg で単回経口投与した結果、この用量範囲において、最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC_{0-t}）は用量に比例して増大することが示された。海外単回経口投与試験（E1224-A001-002 試験）にて、BFE1224 をラブコナゾールとして 100～800 mg で単回経口投与した結果、C_{max} 及び AUC_{0-t} は 400 mg までは投与量に比例して増加したが、400 mg より高い用量では投与量比を下回る増加を示した（2.7.2.3.1.5 項参照）。

2.5.3.1.6 反復投与時の血漿中ラブコナゾール濃度の定常状態と蓄積性について

国内反復投与試験（BFE1224-020 試験）にて、健康成人男性に BFE1224 をラブコナゾールとして 200 又は 400 mg/day で 7 日間反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は、各投与後 2 時間でピークに達し、その後緩徐に減少した。また、最終投与後 2 時間のピーク以降は、最終投与後 24 時間に 2 度目のピークがみられ、その後減少した。いずれの投与群も 7 日間投与では定常状態に達しないことが確認された。

日本人爪白癬患者を対象にした用法・用量検討試験（BFE1224-210 試験）にて、BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg/day で 12 週間反復経口投与した群（総投与量 8400 mg）では、血漿中

ラブコナゾール濃度は治験薬投与開始後第 8 週以降定常状態となり、治験薬投与終了以降、最終測定時点である第 16 週まで減少した。

2.5.3.2 薬物動態に対する内因性要因の影響

2.5.3.2.1 肝機能障害が薬物動態に与える影響

本剤の薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討するため、日本人の軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 Grade A、以下 A-P 群）及び対応する日本人健康成人（A-H 群）、並びに日本人の中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 Grade B、以下 B-P 群）及び対応する日本人健康成人（B-H 群）を対象に、国内臨床試験を実施した（BFE1224-050 試験）。

軽度肝機能障害者に BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg 単回経口投与した結果、主要評価項目である血漿中ラブコナゾール濃度の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の A-H 群に対する A-P 群の幾何平均値の比（GMR）は 0.942 で、90%信頼区間（CI）は 0.633～1.400 であり、健康成人と肝機能障害者の BFE1224 の薬物動態に違いはないと判断する基準内（90%CI　0.5～2.0）であった。C_{max} は A-P 群の方が A-H 群よりも低値を示し、t_{max} は A-P 群において A-H 群より遅延したものの、他のパラメーターには、両群間に大きな違いは認められなかった。

中等度肝機能障害者に BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg 単回経口投与した結果、主要評価項目である血漿中ラブコナゾール濃度の $AUC_{0-\infty}$ の B-H 群に対する B-P 群の GMR は 1.984 で、90%CI は 1.234～3.190 であり、健康成人と肝機能障害者の BFE1224 の薬物動態に違いはないと判断する基準外であり、かつ 90%CI の下限は 1 より大きかった。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は、B-P 群で 104.87 μg· h/mL 及び 207.69 μg· h/mL、B-H 群で 82.62 μg· h/mL 及び 104.67 μg· h/mL と B-P 群の方が B-H 群よりも高値を示した。$t_{1/2}$ の幾何平均値は、B-P 群で 306.236 時間、B-H 群で 127.748 時間と、B-P 群で長くなったが、他のパラメーターには、両群間に大きな違いは認められなかった。

以上の結果より、軽度までの肝機能障害者において、本剤の投与量調節の必要性は低いと考えられた。

2.5.3.2.2 腎機能障害が薬物動態に与える影響

国内単回経口投与試験（BFE1224-010 試験）及び国内反復経口投与試験（BFE1224-020 試験）結果より、ラブコナゾールの排泄に腎臓の寄与は小さいことが示されたことから（2.5.3.1.4 項参照）、腎機能障害者において本剤の投与量調節の必要性は低いと考えられた。

なお、[redacted]については、[redacted]相談（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに実施、受付番号 [redacted]）において了承された。

2.5.3.2.3 国内臨床試験と海外臨床試験の薬物動態パラメーターの比較

国内単回投与試験（BFE1224-010 試験）及び海外単回投与試験（E1224-A001-002 試験）結果より、BFE1224 をラブコナゾールとして 100～800 mg 単回経口投与した全ての投与群において、血漿中ラブコナゾール濃度は速やかに増加し、投与後 2～3 時間で最大値に達した。また、t_{max} は用

量に依存して変化しなかった。単回経口投与後のラブコナゾールの半減期は、国内試験では 71～101 時間、海外試験では 158～221 時間であり、外国人に比べて日本人では短く、いずれも用量に依存して変化しなかった。ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-t} は 400 mg までは投与量に比例して増大し、国内試験と海外試験で同様の値を示した。ラブコナゾールの C_{max} や AUC_{0-t} について、国内試験と海外試験間で大きな違いは認められないこと、血漿中ラブコナゾール濃度の推移も類似していたことから、海外臨床薬理試験を日本人での結果として外挿可能と考えられた（2.7.2.3.3.4 項参照）。

2.5.3.3 薬物動態に対する外因性要因の影響

2.5.3.3.1 食事が薬物動態に与える影響

BFE1224 及びラブコナゾールの薬物動態に対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響を検討するため、日本人健康成人を対象に国内臨床試験を実施した（BFE1224-060 試験）。BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg、空腹時又は食後に単回経口投与して薬物動態パラメーターを比較した。その結果、血漿中 BFE1224 濃度は全ての被験者の全ての測定時期において定量下限未満であったため、BFE1224 の薬物動態パラメーターは算出しなかった。血漿中ラブコナゾール濃度から算出したラブコナゾールの薬物動態パラメーターは、空腹時に比べて食後投与で C_{max} が低下し、t_{max} が遅延したが、臨床上の安全性及び有効性に関連すると考えられる AUC_{0-t} は空腹時と食後投与とで同程度であった。これらの結果より、BFE1224 カプセルは食事に関係なく投与可能な薬剤であると考えられた。

2.5.3.3.2 薬物相互作用

2.5.3.3.2.1 CYP 及び薬物トランスポーターにおける基質認識性

in vitro 代謝試験にて、ラブコナゾールは CYP の各分子種（試験番号：[redacted]）及びトランスポーターの各分子種（試験番号：[redacted]）の基質ではないことが示された。このことから、CYP 及び薬物トランスポーターの活性を変化させる薬剤と併用した場合にも、ラブコナゾールの薬物動態が影響を受ける可能性は低いと考えられた。

2.5.3.3.2.2 CYP に対する影響

2.5.3.3.2.2.1 CYP3A4 に対する影響

in vitro 試験にて、ラブコナゾールは CYP3A（基質：テストステロン）及び 3A（基質：ミダゾラム）を阻害し、50%阻害濃度（IC_{50}）はそれぞれ 2.28 及び 1.07 μmol/L であった（試験番号：[redacted]）。

BFE1224 が CYP に与える影響を検討するために実施した海外臨床試験（E1224-A001-004 試験）にて、CYP3A4 の基質となるミダゾラムを BFE1224 と併用した結果、経口投与後のミダゾラムの C_{max} は 2.4 倍、$AUC_{0-\infty}$ は 3 倍に増大した。ミダゾラム静脈内投与後にも、BFE1224 によるミダゾラムの代謝減弱が認められたが、その影響は経口投与後ほど顕著ではなかった。これらの結果より、BFE1224 の CYP3A4 阻害の大部分は腸管の CYP3A4 阻害による可能性があると考えられた。

また、ラブコナゾールが CYP3A4 の基質となるシンバスタチンの代謝に与える影響を検討する

ために実施した海外臨床試験（AI422-011 試験）にて、シンバスタチンとラブコナゾールを併用した結果、シンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は約 4 倍上昇した。

以上の結果より、ラブコナゾールは CYP3A4 に対する中程度の阻害薬［プローブ薬の AUC（血漿中濃度 - 時間曲線下面積）が 2 倍以上 5 倍未満に上昇］であることが示された。

in vitro 試験にてラブコナゾールの CYP3A4 に対する誘導率（mRNA 増加率）を評価した結果、CYP3A4 を誘導する可能性が示されたが、その程度は陽性対照（CYP3A4：リファンピシン）と比べて軽度であった（試験番号：[redacted]）。

ラブコナゾールが CYP3A 活性に与える影響を評価するために実施した海外臨床試験（[redacted]）にて、ラブコナゾールを 14 日間反復経口投与した。ラブコナゾール投与前、投与期間中、投与終了後の 24 時間尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾールのモル比に変動は認められなかったことから、CYP3A 誘導能はないことが示唆された。

2.5.3.3.2.2.2 その他の CYP 分子種に対する影響

in vitro 試験にて、ラブコナゾールは CYP2C8、2C9、及び 2C19 を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 2.69、1.51、及び 7.49 μmol/L であった。また、ラブコナゾールは CYP1A2、2B6、及び 2D6 は阻害しなかった（試験番号：[redacted]）。また、in vitro 試験にて、ラブコナゾールの CYP1A2 及び 2B6 に対する誘導率（mRNA 増加率）を評価した結果、全ての分子種を誘導する可能性が示されたが、陽性対照（CYP1A2：オメプラゾール、CYP2B6：フェノバルビタール）と比べると軽度であった（試験番号：[redacted]）。

BFE1224 が CYP に与える影響を検討するため実施した海外臨床試験（E1224-A001-004 試験）にて、CYP1A2、2C9、2C19、及び 2D6 の各プローブ薬（CYP1A2：カフェイン、CYP2C9：トルブタミド、CYP2C19：オメプラゾール、CYP2D6：デキストロメトルファン）と BFE1224 を併用し薬物動態を検討した。その結果、ラブコナゾールは CYP1A2、2C9、2C19、及び 2D6 により代謝されるプローブ薬の薬物動態には臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

BFE1224 の薬物相互作用を検討するため実施した国内臨床試験（BFE1224-070 試験）にて、CYP2C8 により代謝されるプローブ薬としてレパグリニドを用いて、BFE1224 併用投与下での薬物動態を検討した。その結果、本剤の CYP2C8 に対する薬物動態学的な相互作用はないと判断された。

2.5.3.3.2.2.3 薬物トランスポーターに対する影響

in vitro 試験にて、ラブコナゾールは有機カチオントランスポーター（OCT）2 を介する ^{14}C-メトホルミンの取り込み、P-gp を介する ^{3}H-ジゴキシン及び BCRP を介する ^{3}H-プラゾシンの輸送に対して阻害作用を示し、IC_{50} は、それぞれ、2.80、7.12、及び 1.14 μmol/L であった。また、有機アニオントランスポーター（OAT）1、OAT3、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OATP1B3、multidrug and toxic compound extrusion（MATE）1、MATE2-K、及び胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）を発現している細胞もしくはベシクルの各典型的基質の取り込みに対する阻害は認められなかった（IC_{50} > 10 μmol/L）（試験番号：[redacted]）。

BFE1224 の薬物相互作用を検討するため実施した国内臨床試験（BFE1224-070 試験）にて、P-gp 及び BCRP により輸送されるプローブ薬として、それぞれジゴキシン及びロスバスタチンを用いて、BFE1224 併用投与下での薬物動態を検討した。その結果、本剤の P-gp 及び BCRP に対する影響は臨床的に意味のあるものではなかった。

2.5.3.4 爪中薬物濃度

日本人健康成人男性を対象とした国内反復経口投与試験（BFE1224-020 試験）にて、BFE1224 をラブコナゾールとして 200 又は 400 mg/day で 7 日間反復経口投与した結果、爪中に BFE1224 は検出されなかった。爪中ラブコナゾール濃度は、両投与群ともに指爪が趾爪と比較して高濃度を示し、指爪、趾爪ともに用量依存的に増大した。

日本人爪白癬患者を対象とした国内反復経口投与試験（BFE1224-210 試験）にて、BFE1224 をラブコナゾールとして 100 mg/day で 12 週間連続投与した群の治験薬投与開始後第 12 週における趾爪中ラブコナゾール濃度は、算術平均値では 100.70 ng/g、幾何学的平均値では 85.75 ng/g であり、ラブコナゾールの皮膚糸状菌に対する MIC_{90} である 60 ng/mL を超えていた。100 mg 連続投与群の趾爪中ラブコナゾール濃度は、算術平均値では治験薬投与開始後第 20 週で最高値（120.16 ng/g）となり第 28 週まで MIC_{90} を維持し、幾何学的平均値では第 16 週で最高値（98.57 ng/g）となり、第 24 週まで MIC_{90} を維持した。治験薬投与期間終了後も爪中濃度は増加し、長期にわたり爪中にラブコナゾールが残存していることが示された。

日本人健康成人男性及び日本人爪白癬患者に、BFE1224 を 200 又は 400 mg/day で 7 日間反復経口投与した後、治験開始後 2 週及び 4 週の趾爪中ラブコナゾール濃度は、健康成人男性と爪白癬患者で同程度であった（2.7.2.3.5 項参照）。

2.5.3.5 心室再分極への影響（QTc 間隔の短縮）

BFE1224 の心室再分極への影響［QTc（心拍数で補正した QT）間隔］を検討するため、健康成人を対象に海外臨床試験を実施した（E1224-A001-006 試験）。治療用量群は BFE1224 注をラブコナゾールとして 300 mg、1 日 2 回（2 時間静注）4 日間反復投与（計 6 回）後、ラブコナゾールとして 150 mg、1 日 1 回（1 時間静注）4 日間反復投与した。高用量群は BFE1224 注をラブコナゾールとして 500 mg、1 日 2 回（2 時間静注）4 日間反復投与（計 6 回）後、ラブコナゾールとして 250 mg、1 日 1 回（1 時間静注）4 日間反復投与した。BFE1224 反復静脈内投与により、両投与群の QTc 間隔は延長しなかった。実際には BFE1224 投与後の QTcF（Fridericia 法を用いて心拍数で補正した QT）間隔の平均値はベースラインと比較して短縮した。QTcF 間隔に対する BFE1224 の影響は投与後 1～1.5 時間で最大となり、そのときのベースラインからの平均変化量は−16.9～−19.4 msec であった。QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの平均変化量のプラセボとの差は投与後 1.5 時間で最大となり、−15.1 msec であった。QTcF 間隔は投与後 4 時間にベースラインの水準に戻った。血漿中ラブコナゾール濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量に明らかな関連は見られなかった（2.7.2.3.6 項参照）。

2.5.3.6 臨床微生物学

ホスラブコナゾール又は活性本体であるラブコナゾールの *Trichophyton* 属に対する抗真菌活性を、国内爪白癬患者由来臨床分離株、及び国内皮膚真菌症患者由来臨床新鮮分離株を用いて測定した。ラブコナゾールの *Trichophyton* 属の爪白癬患者由来臨床分離株に対する MIC_{90} は 0.06 μg/mL であり、イトラコナゾール（MIC_{90}：0.06 μg/mL）と同程度の強い抗真菌活性を示した。一方、ホスラブコナゾールの MIC_{90} は 4 μg/mL であり、ラブコナゾールの約 1/64 と明らかに弱く、ラブコナゾールに変換された後、効果を発揮すると考えられた。また、ラブコナゾールの *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* の国内の皮膚真菌症患者由来新鮮臨床分離株に対する MIC_{90} はいずれも 0.06 μg/mL であり、イトラコナゾール（MIC_{90}：いずれも≤0.03 μg/mL）と同程度の強い抗真菌活性を示した（2.7.2.4 項参照）。

2.5.4 有効性の概括評価

本項の用語の定義を表 2.5.4-1 に示す。一部の用語は、第 II 相 BFE1224-210 試験又は第 III 相 SKS-11-01 試験の治験総括報告書から読み替えている。例えば、第 III 相 SKS-11-01 試験の治験総括報告書では「治癒」と定義したが、本項では、他の有効性評価項目との判別性を考慮して「完全治癒」と定義した。各試験で使用した用語及びその定義は 2.7.6.2 項を参照されたい。

表 2.5.4-1 用語の定義

用語	定義
完全治癒	評価時期の爪甲混濁部面積比が 0%（爪白癬爪甲混濁部が消失）かつ直接鏡検が陰性
臨床的治癒	評価時期の爪甲混濁部面積比が 0%（爪白癬爪甲混濁部が消失）
真菌学的治癒	評価時期の直接鏡検が陰性
爪甲混濁部面積比	各時期の爪甲混濁部面積÷各時期の爪甲全体面積×100
爪甲混濁部面積比減少量	ベースライン※の爪甲混濁部面積比－各時期の爪甲混濁部面積比
爪甲混濁部面積比減少率	各時期の爪甲混濁部面積比減少量÷ベースライン※の爪甲混濁部面積比×100
総合臨床効果：著効	評価時期の爪甲混濁部面積比減少率が 60%以上
総合臨床効果：有効	評価時期の爪甲混濁部面積比減少率が 30%以上 60%未満
総合臨床効果：無効	評価時期の爪甲混濁部面積比減少率が 30%未満又は増加
有効症例	総合臨床効果の判定結果が著効又は有効の症例

※：第 II 相 BFE1224-210 試験は治験薬投与開始日、第 III 相 SKS-11-01 試験はスクリーニング時をベースラインとした

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験

本剤の爪白癬患者に対する有効性は、国内 2 試験（第 II 相 BFE1224-210 試験及び第 III 相 SKS-11-01 試験）の成績に基づき評価した。

有効性を評価した試験の一覧を表 2.5.4-2 に示す。

表 2.5.4-2 有効性を評価した臨床試験の一覧

試験番号 （資料番号）	BFE1224-210 （5.3.5.1.1）	SKS-11-01 （5.3.5.1.2）
実施国	日本	日本
開発の相	第 II 相	第 III 相
治験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照
対象	爪白癬患者	爪白癬患者
主な被験爪の病像	・第 I 趾爪に混濁病変 ・爪甲混濁部面積比 60%以上 ・混濁部がくさび形でない	・第 I 趾爪に混濁病変 ・爪甲混濁部面積比 25.0%以上 ・混濁部がくさび形でない ・混濁部が近位爪郭までおよばない
被験者数 （無作為化）	総症例数 94 例 100 mg 連投群 29 例 200 mg パルス群 31 例 400 mg パルス群 34 例	総症例数 153 例 100 mg 連投群 101 例 プラセボ連投群 52 例
治験薬	BFE1224 カプセル	BFE1224 カプセル BFE1224 プラセボカプセル
投与方法※	・100 mg を 1 日 1 回 12 週間 経口投与（100 mg 連投群） ・200 mg を 1 日 1 回 7 日間 （21 日間休薬）3 サイクル 経口投与（200 mg パルス群） ・400 mg を 1 日 1 回 7 日間 （21 日間休薬）3 サイクル 経口投与（400 mg パルス群）	・100 mg を 1 日 1 回 12 週間 経口投与（100 mg 連投群） ・プラセボを 1 日 1 回 12 週間 経口投与（プラセボ連投群）
治験期間	治験薬投与期間：12 週間 後観察期間：36 週間	治験薬投与期間：12 週間 後観察期間：36 週間
主要評価項目	治験薬投与開始後 48 週までの薬物動態の推移、有効性、及び安全性を総合的に評価	治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率

※：BFE1224 の投与量はラブコナゾールに換算した量

2.5.4.1.1 試験デザイン

第 II 相 BFE1224-210 試験及び第 III 相 SKS-11-01 試験は、多施設共同、無作為化、並行群間比較試験であった。試験デザインの相違点として、第 II 相 BFE1224-210 試験は BFE1224 の 3 投与群の非盲検試験、第 III 相 SKS-11-01 試験はプラセボを対照とした二重盲検試験であった。

2.5.4.1.2 対象集団

第 II 相 BFE1224-210 試験及び第 III 相 SKS-11-01 試験の主な選択・除外基準を表 2.5.4-3 に示す。

第 III 相 SKS-11-01 試験では、爪白癬を確定診断するため、直接鏡検陽性に加えて、分子生物学的手法である Loop-Mediated Isothermal Amplification（LAMP）法にて *T. rubrum* 又は *T. mentagrophytes* が同定された患者を対象とした。

第 II 相 BFE1224-210 試験では、過去に国内で実施された経口抗真菌薬の治験[10)]を参考に、選択基準を「爪甲混濁部面積比が 60%以上」と設定した。しかしながら、第 III 相 SKS-11-01 試験では、臨床現場の使用実態を考慮し、軽症から重症までより幅広く本剤の有効性を評価するため、「爪甲混濁部面積比が 25.0%以上」と設定した。[redacted]

[redacted]については、[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施、受付番号[redacted]）において了解された。

表 2.5.4-3 主な選択・除外基準

試験番号	BFE1224-210	SKS-11-01
主な選択基準		
年齢	満 20 歳以上、75 歳未満	
性別	不問	
被験爪	第 I 趾爪に混濁病変を有する	
直接鏡検	被験爪に皮膚糸状菌要素を認める	
LAMP 法	－	*T.rubrum* 又は *T.mentagrophytes* が同定
爪甲混濁部面積比	60%以上	25.0%以上
主な除外基準		
被験爪の病像	混濁部がくさび形	
	－	混濁部が近位爪郭までおよぶ
	皮膚糸状菌が爪表面のみに存在	
	Onychogryphosis 等の疑いにより、著しい肥厚を認める	Onychogryphosis 等による著しい肥厚や変形を認める
	厚硬爪甲や爪甲剥離症等の爪疾患	

－：該当なし

2.5.4.1.3 有効性評価項目

第 II 相 BFE1224-210 試験では、爪白癬に有効な至適用法・用量を検討する主要評価項目として、[redacted]に実施した[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号[redacted]）にて、治験薬投与開始後 48 週までの薬物動態の推移、有効性、及び安全性を総合的に評価し、爪白癬に有効な至適用法・用量を決定することとした。

第 III 相 SKS-11-01 試験では、中止症例を非完全治癒に補完した場合の治験薬投与開始後 48 週［以下、治験薬投与開始後 48 週（データ欠測症例を含む）］の完全治癒率を主要評価項目として設定した。臨床的治癒（爪白癬爪甲混濁部が消失）と真菌学的治癒（直接鏡検が陰性）の両者を満たす完全治癒は、爪白癬治療の真のエンドポイントであり、有効性の主要評価項目として適切である。また、主要評価項目にて、中止症例を非完全治癒に補完するデータの取扱いは、保守的な有効性評価となることから、[redacted]相談（[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施、受付番号[redacted]）にて問題ないと判断された。趾爪は近位部から遠位部へと伸長し、約 12～18 ヵ月かけて生え変わることが知られている[11)]。第 III 相 SKS-11-01 試験では、混濁部が近位爪郭までおよぶ患者は対象から除外したため、完全治癒の評価時期は治験薬投与開始後 48 週で十分と考えた。

2.5.4.1.4 用法・用量

第II相BFE1224-210試験では、爪白癬患者に対するBFE1224の至適用法・用量を検討するため、100 mg連投群（ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与、総投与量8400 mg）、200 mgパルス群［ラブコナゾールとして200 mgを1日1回7日間（21日間休薬）3サイクル経口投与、総投与量4200 mg］、及び400 mgパルス群［ラブコナゾールとして400 mgを1日1回7日間（21日間休薬）3サイクル経口投与、総投与量8400 mg］の3投与群を比較した。

第II相BFE1224-210試験の最大の解析対象集団（FAS）は94例（100 mg連投群29例、200 mgパルス群31例、400 mgパルス群34例）、治験実施計画書適合集団（PPS）は88例（100 mg連投群28例、200 mgパルス群27例、400 mgパルス群33例）であった。第II相BFE1224-210試験では、PPSを主要な有効性解析対象集団とした。

治験薬投与開始後48週の完全治癒率（PPS）は、100 mg連投群40.0%、200 mgパルス群27.3%、及び400 mgパルス群40.7%であり、100 mg連投群と400 mgパルス群の完全治癒率は同程度であったが、200 mgパルス群の完全治癒率は他の投与群よりも低い値を示した。治験薬投与開始後48週の完全治癒率（FAS）もPPSと同様であり、100 mg連投群38.5%、200 mgパルス群32.0%、及び400 mgパルス群40.7%であった。治験薬投与開始後24週の著効率（FAS）は、100 mg連投群76.9%であり、他の投与群（200 mgパルス群60.7%、400 mgパルス群54.8%）より高い値を示した。治験薬投与開始後48週の真菌学的治癒率（FAS）についても、100 mg連投群は73.1%であり、他の投与群（200 mgパルス群44.0%、400 mgパルス群63.0%）より高い値を示した。

100 mg連投群の有効性は、他の投与群より概ね良好な値を示したことから、薬物動態及び安全性の結果も踏まえ総合的に評価し、第III相SKS-11-01試験の用法・用量として、100 mg連投群を設定した（2.7.3.4項参照）。

2.5.4.2 有効性の評価

本項では、プラセボ対照二重盲検比較試験であり、臨床現場の使用実態を考慮して爪甲混濁部面積比に関する組入れ基準を設定し、より幅広く本剤の有効性を評価するため設計した第III相SKS-11-01試験の結果について叙述した。第II相BFE1224-210試験並びに第II相BFE1224-210試験及び第III相SKS-11-01試験の併合解析については、2.7.3項を参照されたい。なお、併合解析した結果は、第III相SKS-11-01試験とほぼ同様の結果であった。

第III相SKS-11-01試験のFASの解析対象例数は100 mg連投群101例及びプラセボ連投群52例の計153例であった。PPSの解析対象例数は100 mg連投群89例及びプラセボ連投群50例の計139例であった。

第III相SKS-11-01試験の各有効性評価項目の結果を以下に示す。

2.5.4.2.1 完全治癒率

第III相SKS-11-01試験の治験薬投与開始後12週、24週、36週、48週、及び48週（データ欠測症例を含む）の完全治癒率（FAS）を表 2.5.4-4に、完全治癒率（PPS）を表 2.5.4-5に示す。

2.5.4.2.1.1 治験薬投与開始後 48 週（データ欠測症例を含む）の完全治癒率：主要評価項目

第 III 相 SKS-11-01 試験では、治験薬投与開始後 48 週（データ欠測症例を含む）の完全治癒率を主要評価項目として設定した。

主要評価項目である治験薬投与開始後 48 週（データ欠測症例を含む）の完全治癒率（FAS）は、100 mg 連投群 59.4%、プラセボ連投群 5.8%であり、統計学的に有意な差が認められ（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）、本剤の高い完全治癒率が示された。PPS でも同様に、統計学的に有意な差が認められ（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）、100 mg 連投群 66.3%、プラセボ連投群 6.0%であり、主解析の頑健性が確認された。

2.5.4.2.1.2 治験薬投与開始後 12 週、24 週、36 週、及び 48 週の完全治癒率

100 mg 連投群の完全治癒率（FAS）は経時的に上昇し、治験薬投与開始後 36 週からプラセボ連投群と比較し統計学的に有意な差が認められた。治験薬投与開始後 36 週の完全治癒率（FAS）は、100 mg 連投群 16.9%、プラセボ連投群 0.0%（$P = 0.001$、Fisher の直接確率計算法）であり、48 週では、100 mg 連投群 67.4%、プラセボ連投群 6.0%（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）であった。

PPS でも FAS と同様の結果であり、100 mg 連投群の完全治癒率（PPS）は経時的に上昇し、治験薬投与開始後 36 週からプラセボ連投群と比較し統計学的に有意な差が認められた。治験薬投与開始後 36 週の完全治癒率（PPS）は、100 mg 連投群 16.1%、プラセボ連投群 0.0%（$P = 0.002$、Fisher の直接確率計算法）であり、48 週では、100 mg 連投群 67.8%、プラセボ連投群 6.1%（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）であった。

表 2.5.4-4 完全治癒率（FAS）

治験薬投与開始後	投与群[1]	対象症例数	完全治癒症例数[2]	完全治癒率（%）	完全治癒率の95% CI（%）	完全治癒率の差[3]（%）	完全治癒率の差の95% CI（%）	Fisherの直接確率計算法
12週	100 mg連投群	91	1	1.1	0.0 ～ 6.0	1.1	-1.0 ～ 3.2	$P = 1.000$
	プラセボ連投群	51	0	0.0	0.0 ～ 5.7			
24週	100 mg連投群	89	2	2.2	0.3 ～ 7.9	2.2	-0.8 ～ 5.3	$P = 0.534$
	プラセボ連投群	51	0	0.0	0.0 ～ 5.7			
36週	100 mg連投群	89	15	16.9	9.8 ～ 26.3	16.9	9.1 ～ 24.6	$P = 0.001$
	プラセボ連投群	50	0	0.0	0.0 ～ 5.8			
48週	100 mg連投群	89	60	67.4	56.7 ～ 77.0	61.4	49.7 ～ 73.2	$P < 0.001$
	プラセボ連投群	50	3	6.0	1.3 ～ 16.5			
48週（データ欠測症例を含む）[4]	100 mg連投群	101	60	59.4	49.2 ～ 69.1	53.6	42.2 ～ 65.1	$P < 0.001$
	プラセボ連投群	52	3	5.8	1.2 ～ 15.9			

1）：各投与群の投与方法は以下のとおりであった
100 mg連投群：ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与
プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与
2）：爪白癬爪甲混濁部が消失かつ直接鏡検が陰性の症例数
3）：100 mg連投群の完全治癒率－プラセボ連投群の完全治癒率
4）：治験薬投与開始後48週のデータ欠測症例は非完全治癒症例として取り扱った

表 2.5.4-5 完全治癒率（PPS）

治験薬投与開始後	投与群[1]	対象症例数	完全治癒症例数[2]	完全治癒率（%）	完全治癒率の95% C I（%）	完全治癒率の差[3]（%）	完全治癒率の差の95% C I（%）	Fisherの直接確率計算法
12週	100 mg連投群	86	0	0 0	0 0 ～ 3 4	0 0	N C	N C
	プラセボ連投群	50	0	0 0	0 0 ～ 5 8			
24週	100 mg連投群	87	1	1 1	0 0 ～ 6 2	1 1	-1 1 ～ 3 4	*P* = 1 000
	プラセボ連投群	50	0	0 0	0 0 ～ 5 8			
36週	100 mg連投群	87	14	16 1	9 1 ～ 25 5	16 1	8 4 ～ 23 8	*P* = 0 002
	プラセボ連投群	49	0	0 0	0 0 ～ 5 9			
48週	100 mg連投群	87	59	67 8	56 9 ～ 77 4	61 7	49 8 ～ 73 6	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	49	3	6 1	1 3 ～ 16 9			
48週（データ欠測症例を含む）[4]	100 mg連投群	89	59	66 3	55 5 ～ 76 0	60 3	48 5 ～ 72 1	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	50	3	6 0	1 3 ～ 16 5			

N C：算出不能

1）：各投与群の投与方法は以下のとおりであった

100 mg連投群：ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与

プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与

2）：爪白癬爪甲混濁部が消失かつ直接鏡検が陰性の症例数

3）：100 mg連投群の完全治癒率－プラセボ連投群の完全治癒率

4）：治験薬投与開始後48週のデータ欠測症例は非完全治癒症例として取り扱った

2.5.4.2.2 臨床的治癒率

第 III 相 SKS-11-01 試験の治験薬投与開始後 12 週、24 週、36 週、及び 48 週の臨床的治癒率（FAS）を表 2.5.4-6 に示す。

100 mg 連投群の臨床的治癒率は経時的に上昇し、治験薬投与開始後 36 週からプラセボ連投群と比較し統計学的に有意な差が認められた。治験薬投与開始後 36 週の臨床的治癒率（FAS）は、100 mg 連投群 18.0%、プラセボ連投群 0.0%（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）であり、48 週では、100 mg 連投群 67.4%、プラセボ連投群 6.0%（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）であり、100 mg 連投群は高い臨床的治癒率を示した。

表 2.5.4-6 臨床的治癒率（FAS）

治験薬投与開始後	投与群[1]	対象症例数	臨床的治癒症例数[2]	臨床的治癒率（%）	臨床的治癒率の95% C I（%）	臨床的治癒率の差[3]（%）	臨床的治癒率の差の95% C I（%）	Fisherの直接確率計算法
12週	100 mg連投群	91	1	1 1	0 0 ～ 6 0	1 1	-1 0 ～ 3 2	*P* = 1 000
	プラセボ連投群	51	0	0 0	0 0 ～ 5 7			
24週	100 mg連投群	89	2	2 2	0 3 ～ 7 9	2 2	-0 8 ～ 5 3	*P* = 0 534
	プラセボ連投群	51	0	0 0	0 0 ～ 5 7			
36週	100 mg連投群	89	16	18 0	10 6 ～ 27 5	18 0	10 0 ～ 26 0	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	50	0	0 0	0 0 ～ 5 8			
48週	100 mg連投群	89	60	67 4	56 7 ～ 77 0	61 4	49 7 ～ 73 2	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	50	3	6 0	1 3 ～ 16 5			

1）：各投与群の投与方法は以下のとおりであった

100 mg連投群：ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与

プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与

2）：爪白癬爪甲混濁部が消失した症例数

3）：100 mg連投群の臨床的治癒率－プラセボ連投群の臨床的治癒率

2.5.4.2.3 真菌学的治癒率

第 III 相 SKS-11-01 試験の治験薬投与開始後 12 週、24 週、36 週、及び 48 週の真菌学的治癒率（FAS）を表 2.5.4-7 に示す。

真菌学的治癒率はプラセボ連投群では経時的にほとんど上昇しないのに対し、100 mg 連投群では経時的に上昇し、治験薬投与開始後 24 週からプラセボ連投群と比較し統計学的に有意な差が認められた。治験薬投与開始後 24 週の真菌学的治癒率は、100 mg 連投群 40.4%、プラセボ連投群 15.7%（$P = 0.002$、Fisher の直接確率計算法）であり、36 週では、100 mg 連投群 71.9%、プラセボ連投群 18.0%（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）であった。治験薬投与開始後 48 週では、100 mg 連投群 82.0%、プラセボ連投群 20.0%（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）であり、100 mg 連投群は高い真菌学的治癒率を示した。

表 2.5.4-7 真菌学的治癒率（FAS）

治験薬投与開始後	投与群[1]	対象症例数	真菌学的治癒症例数[2]	真菌学的治癒率（%）	真菌学的治癒率の95% C I（%）	真菌学的治癒率の差[3]（%）	真菌学的治癒率の差の95% C I（%）	Fisherの直接確率計算法
12週	100 mg連投群	91	22	24 2	15 8 ～ 34 3	8 5	-4 8 ～ 21 8	*P* = 0 287
	プラセボ連投群	51	8	15 7	7 0 ～ 28 6			
24週	100 mg連投群	89	36	40 4	30 2 ～ 51 4	24 8	10 5 ～ 39 0	*P* = 0 002
	プラセボ連投群	51	8	15 7	7 0 ～ 28 6			
36週	100 mg連投群	89	64	71 9	61 4 ～ 80 9	53 9	39 7 ～ 68 1	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	50	9	18 0	8 6 ～ 31 4			
48週	100 mg連投群	89	73	82 0	72 5 ～ 89 4	62 0	48 4 ～ 75 7	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	50	10	20 0	10 0 ～ 33 7			

1）：各投与群の投与方法は以下のとおりであった
100 mg連投群：ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与
プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与
2）：直接鏡検が陰性の症例数
3）：100 mg連投群の真菌学的治癒率－プラセボ連投群の真菌学的治癒率

2.5.4.2.4 爪甲混濁部面積比減少率

第 III 相 SKS-11-01 試験の治験薬投与開始後 12 週、24 週、36 週、及び 48 週の爪甲混濁部面積比減少率（FAS）を表 2.5.4-8 に、爪甲混濁部面積比減少率の推移図（FAS）を図 2.5.4-1 に示す。

100 mg 連投群の爪甲混濁部面積比減少率は経時的に上昇し、治験薬投与開始後 12 週からプラセボ連投群と比較し統計学的に有意な差が認められた（12 週は $P = 0.013$、24 週は $P < 0.001$、36 週は $P < 0.001$、48 週は $P < 0.001$、Student-t 検定）。治験薬投与開始後 48 週の 100 mg 連投群の爪甲混濁部面積比減少率の平均値は、85.56%と極めて高かった。一方、プラセボ連投群の爪甲混濁部面積比減少率の上昇はわずかであった。プラセボ連投群の治験薬投与開始後 48 週の爪甲混濁部面積比減少率の平均値は 24.23%であり、100 mg 連投群の治験薬投与開始後 12 週の 24.82%と同程度であった。

治験薬投与開始後 48 週の爪甲混濁部面積比減少率について、モデル「減少率＝ベースラインの爪甲混濁部面積比＋投与群（＋交互作用項）」による共分散分析を実施した。共分散分析による検討結果を表 2.5.4-9 に示す。

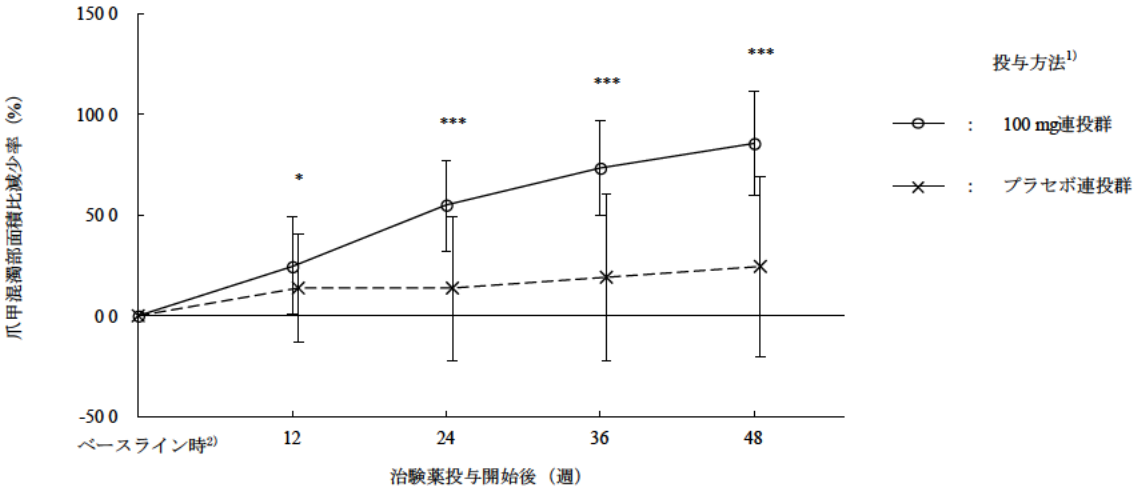
投与群とベースライン時の爪甲混濁部面積比に交互作用は認められなかった（$P = 0.671$）。投与群は治験薬投与開始後 48 週の爪甲混濁部面積比減少率に影響を及ぼしたが（$P < 0.001$）、ベースライン時の爪甲混濁部面積比は影響を及ぼさなかった（$P = 0.625$）。

表 2.5.4-8 爪甲混濁部面積比減少率（FAS）

治験薬投与開始後	投与群[1)]	対象症例数	爪甲混濁部面積比減少率[2)]（%）					Student-t検定	
			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	統計量	*P* 値
12週	100 mg連投群	91	24 82	24 087	-27 0	23 77	100 0	2 503	*P* = 0 013
	プラセボ連投群	51	13 90	26 392	-31 8	8 68	69 5		
24週	100 mg連投群	89	54 80	22 517	-2 6	57 14	100 0	8 387	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	51	13 73	35 401	-75 8	5 84	83 8		
36週	100 mg連投群	89	73 26	23 733	-8 5	78 18	100 0	9 870	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	50	19 12	41 004	-121 4	20 81	85 6		
48週	100 mg連投群	89	85 56	26 122	-10 2	100 00	100 0	10 187	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	50	24 23	44 935	-132 1	16 50	100 0		

1）：各投与群の投与方法は以下のとおりであった
100 mg連投群：ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与
プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与
2）：（ベースラインの爪甲混濁部面積比－各時期の爪甲混濁部面積比）／ベースラインの爪甲混濁部面積比×100
スクリーニング時をベースラインとした

試験番号：SKS-11-01



対象症例数

100 mg連投群	： 101	91	89	89	89
プラセボ連投群	： 52	51	51	50	50

*：$P < 0.05$（100 mg連投群とプラセボ連投群の爪甲混濁部面積比減少率についてのstudent-t検定による検定結果）
***：$P < 0.001$（100 mg連投群とプラセボ連投群の爪甲混濁部面積比減少率についてのstudent-t検定による検定結果）
1）：各投与群の投与方法は以下のとおりであった
100 mg連投群：ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与
プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与
2）：スクリーニング時をベースラインとした

図 2.5.4-1 爪甲混濁部面積比減少率の推移図（平均±標準偏差）（FAS）

表 2.5.4-9 爪甲混濁部面積比減少率の共分散分析（FAS）

試験番号：SKS-11-01

交互作用を含むモデル

因子	自由度	平方和	平均平方	F統計量	*P* 値
モデル	3	121054 947	40351.649	34.402	<0.001
誤差	135	158348.408	1172 951		
計	138	279403 355			

固定効果の検定（タイプⅢモデル）

因子	自由度	平方和	平均平方	F統計量	*P* 値
投与群[1)]	1	13741.366	13741.366	11.715	<0.001
ベースライン時[2)] の爪甲混濁部面積比	1	281.307	281.307	0 240	0.625
投与群[1)] × ベースライン時[2)] の爪甲混濁部面積比	1	212.689	212.689	0 181	0.671

群間比較

投与群[1)]	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間	群間差		
				最小二乗平均	95%信頼区間	*P* 値
100 mg連投群	85.66	3.63	78.48 ～ 92.85	61.45	49.46 ～ 73.43	<0.001
プラセボ連投群	24.22	4.85	14.62 ～ 33.82			

1）：各投与群の投与方法は以下のとおりであった
100 mg連投群：ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与
プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与
2）：スクリーニング時をベースラインとした

2.5.4.2.5 総合臨床効果

第 III 相 SKS-11-01 試験の治験薬投与開始後 12 週、24 週、36 週、及び 48 週の総合臨床効果（FAS）を表 2.5.4-10 に示す。

治験薬投与開始後 24 週、36 週、及び 48 週で 100 mg 連投群とプラセボ連投群に総合臨床効果の有意な差が認められた（いずれも $P < 0.001$、Wilcoxon の順位和検定）。

著効率は、100 mg 連投群では治験薬投与開始後 48 週まで経時的に上昇したのに対し、プラセボ連投群ではほとんど変化しなかった。治験薬投与開始後 24 週の著効率は 100 mg 連投群 43.8%、プラセボ連投群 13.7%、36 週では 100 mg 連投群 75.3%、プラセボ連投群 16.0%、48 週では 100 mg 連投群 83.1%、プラセボ連投群 26.0%であり、100 mg 連投群は高い著効率を示した。

有効率［総合臨床効果の判定結果が著効又は有効の症例（有効症例）の割合］は、100 mg 連投群では治験薬投与開始後 36 週まで経時的に上昇したのに対し、プラセボ連投群ではほとんど変化しなかった。有効率は治験薬投与開始後 24 週から 100 mg 連投群とプラセボ連投群に統計学的に

有意な差が認められ、治験薬投与開始後 24 週の有効率は 100 mg 連投群 80.9%、プラセボ連投群 33.3%、36 週では 100 mg 連投群 96.6%、プラセボ連投群 32.0%、48 週では 100 mg 連投群 94.4%、プラセボ連投群 36.0%であり（いずれも $P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）、100 mg 連投群は極めて高い有効率を示した。

表 2.5.4-10 総合臨床効果（FAS）

治験薬投与開始後	投与群[1]	対象症例数	判定結果[2]			Wilcoxonの順位和検定		有効症例数[3]	有効率（%）	有効率の95% C I（%）	有効率の差[4]（%）	有効率の差の95% C I（%）	Fisherの直接確率計算法
			著効	有効	無効	統計量	*P*値						
12週	100 mg連投群	91	5(5 5)	32(35 2)	54(59 3)	1 571	*P* = 0 116	37	40 7	30 5 ～ 51 5	15 2	-0 5 ～ 30 8	*P* = 0 099
	プラセボ連投群	51	4(7 8)	9(17 6)	38(74 5)			13	25 5	14 3 ～ 39 6			
24週	100 mg連投群	89	39(43 8)	33(37 1)	17(19 1)	5 326	*P* < 0 001	72	80 9	71 2 ～ 88 5	47 6	32 3 ～ 62 9	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	51	7(13 7)	10(19 6)	34(66 7)			17	33 3	20 8 ～ 47 9			
36週	100 mg連投群	89	67(75 3)	19(21 3)	3(3 4)	7 913	*P* < 0 001	86	96 6	90 5 ～ 99 3	64 6	51 2 ～ 78 1	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	50	8(16 0)	8(16 0)	34(68 0)			16	32 0	19 5 ～ 46 7			
48週	100 mg連投群	89	74(83 1)	10(11 2)	5(5 6)	7 263	*P* < 0 001	84	94 4	87 4 ～ 98 2	58 4	44 2 ～ 72 5	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	50	13(26 0)	5(10 0)	32(64 0)			18	36 0	22 9 ～ 50 8			

（）：%

1）：各投与群の投与方法は以下のとおりであった
100 mg連投群：ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与
プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与
2）：爪甲混濁部面積比減少率が60%以上を著効、30%以上60%未満を有効、30%未満を無効とした
3）：判定結果が著効又は有効の症例数
4）：100 mg連投群の有効率－プラセボ連投群の有効率

2.5.4.2.6 部分集団における結果の比較

第 III 相 SKS-11-01 試験の治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率（FAS）について、年齢別、性別、スクリーニング時に同定された菌種別、ベースライン時の爪甲混濁部面積比別に部分集団解析を行った。

2.5.4.2.6.1 年齢別

年齢別の治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率（FAS）を表 2.5.4-11 に示す。

いずれの年齢区分でも 100 mg 連投群とプラセボ連投群で統計学的に有意な差が認められ、65 歳未満集団で 100 mg 連投群 62.5%（35/56 例）、プラセボ連投群 3.8%（1/26 例）（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）、65 歳以上集団で 100 mg 連投群 75.8%（25/33 例）、プラセボ連投群 8.3%（2/24 例）（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）であった。

以上の結果より、推奨用法・用量と判断した 100 mg 連投群は、年齢に関わらず高齢者でも有効であることが認められた。

表 2.5.4-11 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：年齢別（FAS）

年齢[1)]	投与群[2)]	対象症例数	完全治癒症例数[3)]	完全治癒率（%）	完全治癒率の95% C I（%）	完全治癒率の差[4)]（%）	完全治癒率の差の95% C I（%）	Fisherの直接確率計算法
65歳未満	100 mg連投群	56	35	62 5	48 5 ～ 75 1	58 7	44 0 ～ 73 3	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	26	1	3 8	0 1 ～ 19 6			
65歳以上	100 mg連投群	33	25	75 8	57 7 ～ 88 9	67 4	49 1 ～ 85 8	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	24	2	8 3	1 0 ～ 27 0			

1）：同意取得時の満年齢とした
2）：各投与群の投与方法は以下のとおりであった
100 mg連投群：ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与
プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与
3）：爪白癬爪甲混濁部が消失かつ直接鏡検が陰性の症例数
4）：100 mg連投群の完全治癒率－プラセボ連投群の完全治癒率

2.5.4.2.6.2 性別

性別の治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率（FAS）を表 2.5.4-12 に示す。

いずれの性別でも 100 mg 連投群とプラセボ連投群で統計学的に有意な差が認められ、男性で 100 mg 連投群 66.2%（43/65 例）、プラセボ連投群 6.1%（2/33 例）（*P* < 0.001、Fisher の直接確率計算法）、女性で 100 mg 連投群 70.8%（17/24 例）、プラセボ連投群 5.9%（1/17 例）（*P* < 0.001、Fisher の直接確率計算法）であった。

以上の結果より、推奨用法・用量と判断した 100 mg 連投群は、性別に関わらず有効であることが認められた。

表 2.5.4-12 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：性別（FAS）

性別	投与群[1)]	対象症例数	完全治癒症例数[2)]	完全治癒率（%）	完全治癒率の95% C I（%）	完全治癒率の差[3)]（%）	完全治癒率の差の95% C I（%）	Fisherの直接確率計算法
男性	100 mg連投群	65	43	66 2	53 4 ～ 77 4	60 1	46 0 ～ 74 2	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	33	2	6 1	0 7 ～ 20 2			
女性	100 mg連投群	24	17	70 8	48 9 ～ 87 4	65 0	43 6 ～ 86 3	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	17	1	5 9	0 1 ～ 28 7			

1）：各投与群の投与方法は以下のとおりであった
100 mg連投群：ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与
プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与
2）：爪白癬爪甲混濁部が消失かつ直接鏡検が陰性の症例数
3）：100 mg連投群の完全治癒率－プラセボ連投群の完全治癒率

2.5.4.2.6.3 スクリーニング時の同定菌種別

スクリーニング時の同定菌種別の治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率（FAS）を表 2.5.4-13 に示す。

いずれの菌種でも 100 mg 連投群とプラセボ連投群で統計学的に有意な差が認められ、*T. rubrum* 集団で 100 mg 連投群 67.1%（49/73 例）、プラセボ連投群 2.6%（1/39 例）（*P* < 0.001、Fisher の直接確率計算法）、*T. mentagrophytes* 集団で 100 mg 連投群 70.6%（12/17 例）、プラセボ連投群 16.7%

（2/12 例）（*P* = 0.008、Fisher の直接確率計算法）であった。

以上の結果より、推奨用法・用量と判断した 100 mg 連投群は、いずれの菌種に対しても有効であることが認められた。

表 2.5.4-13 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：菌種別（FAS）

スクリーニング時の同定菌種	投与群[1]	対象症例数[2]	完全治癒症例数[3]	完全治癒率（%）	完全治癒率の95% CI（%）	完全治癒率の差[4]（%）	完全治癒率の差の95% CI（%）	Fisherの直接確率計算法
T.rubrum	100 mg連投群	73	49	67.1	55.1 ～ 77.7	64.6	52.7 ～ 76.4	*P* < 0.001
	プラセボ連投群	39	1	2.6	0.1 ～ 13.5			
T.mentagrophytes	100 mg連投群	17	12	70.6	44.0 ～ 89.7	53.9	23.7 ～ 84.1	*P* = 0.008
	プラセボ連投群	12	2	16.7	2.1 ～ 48.4			

1）：各投与群の投与方法は以下のとおりであった
100 mg連投群：ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与
プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与
2）：スクリーニング時に*T.rubrum* と*T.mentagrophytes* の両菌種が同定された症例が2例（100 mg連投群及びプラセボ連投群で各1例）存在したため、各菌種の対象症例として集計した。
3）：爪白癬爪甲混濁部が消失かつ直接鏡検が陰性の症例数
4）：100 mg連投群の完全治癒率－プラセボ連投群の完全治癒率

2.5.4.2.6.4 ベースライン時の爪甲混濁部面積比別

ベースライン時の爪甲混濁部面積比別の治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率（FAS）を表 2.5.4-14 に示す。

爪甲混濁部面積比 50%未満集団の治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率は 100 mg 連投群 70.6%（24/34 例）、プラセボ連投群 8.7%（2/23 例）、爪甲混濁部面積比 50%以上 75%未満集団の 100 mg 連投群 71.1%（32/45 例）、プラセボ連投群 4.3%（1/23 例）であり、それぞれ統計学的に有意な差が認められた（いずれも *P* < 0.001、Fisher の直接確率計算法）。一方、爪甲混濁部面積比 75%以上集団では 100 mg 連投群 40.0%（4/10 例）、プラセボ連投群 0.0%（0/4 例）と、100 mg 連投群はプラセボ連投群よりも高い完全治癒率を示したが、統計学的に有意な差は認められなかった（*P* = 0.251、Fisher の直接確率計算法）。

爪甲混濁部面積比 75%以上集団で統計学的に有意な差が認められなかったことは、対象症例数が他の爪甲混濁部面積比区分よりも少なく、特にプラセボ連投群の対象症例数が 4 例と少なかったためと考える。他の爪甲混濁部面積比区分の完全治癒率約 70%と比べ、爪甲混濁部面積比 75%以上集団では完全治癒率が 40%と比較的低い値を示したことは、爪甲混濁部面積比が大きい被験爪は、趾爪の生え変わりによる爪甲混濁部の消失に、より長い期間が必要であることからも妥当な結果である。爪甲混濁部面積比 75%以上集団の爪甲混濁部面積比減少率の推移から、趾爪の生え変わりとともに 48 週以降も改善が推測されるため、爪甲混濁部面積比が大きい爪白癬患者に対する有効性に問題はないと考える。なお、治験薬投与開始後 48 週の爪甲混濁部面積比 75%以上集団の真菌学的治癒率、爪甲混濁部面積比減少率の推移及び共分散分析の以下の結果からも、爪甲混濁部面積比が大きい爪白癬患者に対しても本剤は有効であると考える。

治験薬投与開始後 48 週の真菌学的治癒率は、爪甲混濁部面積比 50%未満集団で 100 mg 連投群 85.3% (29/34 例)、プラセボ連投群 26.1% (6/23 例) であり (*P* < 0.001、Fisher の直接確率計算法)、50%以上 75%未満集団で 100 mg 連投群 82.2% (37/45 例)、プラセボ連投群 13.0% (3/23 例) であり (*P* < 0.001、Fisher の直接確率計算法)、75%以上集団で 100 mg 連投群 70.0% (7/10 例)、プラセボ連投群 25.0% (1/4 例) であり (*P* = 0.245、Fisher の直接確率計算法)、いずれの爪甲混濁部面積比区分でも 100 mg 連投群は高い真菌学的治癒率を示した (5.3.5.1.2 表 11.4-26 参照)。

治験薬投与開始後 48 週の爪甲混濁部面積比減少率の平均値は、爪甲混濁部面積比 50%未満集団で 100 mg 連投群 88.15%、プラセボ連投群 25.93%であり (*P* < 0.001、Student-t 検定)、50%以上 75%未満集団で 100 mg 連投群 86.31%、プラセボ連投群 20.09%であり (*P* < 0.001、Student-t 検定)、75%以上集団で 100 mg 連投群 73.40%、プラセボ連投群 38.28%であり (*P* = 0.136、Student-t 検定)、いずれの爪甲混濁部面積比区分でも 100 mg 連投群は高い爪甲混濁部面積比減少率を示した (5.3.5.1.2 表 11.4-25 参照)。また、爪甲混濁部面積比 75%以上集団の爪甲混濁部面積比減少率の平均値は、他の爪甲混濁部面積比区分集団に比べ立ち上がりに期間を要するものの、同様の傾きで推移した (図 2.5.4-2 参照)。さらに、共分散分析により、投与群は治験薬投与開始後 48 週の爪甲混濁部面積比減少率に影響を及ぼすが、ベースライン時の爪甲混濁部面積比は影響を及ぼさないことが示された (表 2.5.4-9 参照)。

以上の結果より、推奨用法・用量と判断した 100 mg 連投群はベースライン時の爪甲混濁部面積比に関わらず有効であると考える。

表 2.5.4-14 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：爪甲混濁部面積比別 (FAS)

ベースライン時[1] の爪甲混濁部面積比	投与群[2]	対象症例数	完全治癒症例数[3]	完全治癒率 (%)	完全治癒率の 95% CI (%)	完全治癒率の差[4] (%)	完全治癒率の差の 95% CI (%)	Fisherの直接確率計算法
50%未満	100 mg連投群	34	24	70 6	52 5 ～ 84 9	61 9	42 7 ～ 81 1	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	23	2	8 7	1 1 ～ 28 0			
50%以上 75%未満	100 mg連投群	45	32	71 1	55 7 ～ 83 6	66 8	51 1 ～ 82 4	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	23	1	4 3	0 1 ～ 21 9			
75%以上	100 mg連投群	10	4	40 0	12 2 ～ 73 8	40 0	9 6 ～ 70 4	*P* = 0 251
	プラセボ連投群	4	0	0 0	0 0 ～ 52 7			

1) ：スクリーニング時をベースラインとした
2) ：各投与群の投与方法は以下のとおりであった
100 mg連投群：ラブコナゾールとして100 mgを1日1回12週間経口投与
プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与
3) ：爪白癬爪甲混濁部が消失かつ直接鏡検が陰性の症例数
4) ：100 mg連投群の完全治癒率－プラセボ連投群の完全治癒率

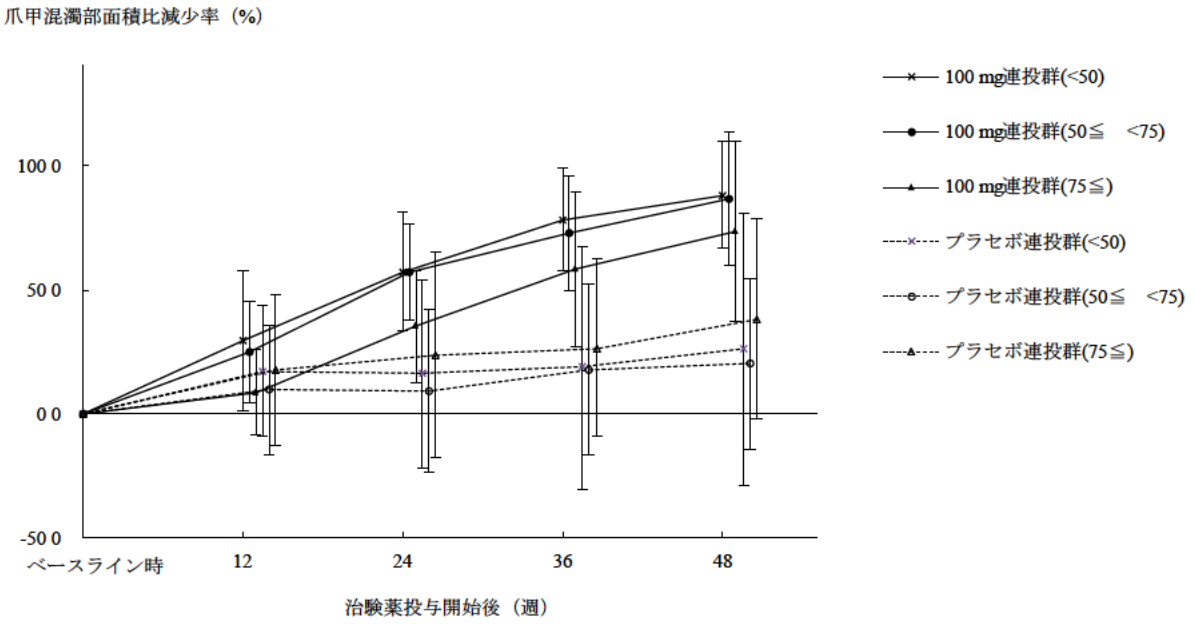


図 2.5.4-2 爪甲混濁部面積比減少率の推移図：爪甲混濁部面積比別
（平均±標準偏差）（FAS）＜試験番号：SKS-11-01＞（5.3.5.1.2 図 14.2-21 を改変）

2.5.4.3 有効性評価のまとめ

BFE1224 の爪白癬患者に対する有効性は第 III 相 SKS-11-01 試験で検証した。第 III 相 SKS-11-01 試験は多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較、プラセボ対照試験であった。

第 III 相 SKS-11-01 試験では主要評価項目を治験薬投与開始後 48 週（データ欠測症例を含む）の完全治癒率と設定した。完全治癒は、臨床的治癒（爪白癬爪甲混濁部が消失）と真菌学的治癒（直接鏡検が陰性）の両者を満たす爪白癬治療の真のエンドポイントである。

第 III 相 SKS-11-01 試験の治験薬投与開始後 48 週（データ欠測症例を含む）の完全治癒率（FAS）は、100 mg 連投群 59.4%、プラセボ連投群 5.8%であり、統計学的に有意な差が認められ（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）、本剤の高い完全治癒率が示された。PPS でも同様に、統計学的に有意な差が認められ（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）、100 mg 連投群 66.3%、プラセボ連投群 6.0%であり、主解析の頑健性が確認された。

治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率、臨床的治癒率、真菌学的治癒率、爪甲混濁部面積比減少率、及び総合臨床効果のいずれの項目に対しても、100 mg 連投群はプラセボ連投群と比較し高い治療効果を示し、統計学的にも有意な差を認めた。爪甲混濁部面積比減少率に関しては、治験薬投与開始後 12 週の早期から 100 mg 連投群とプラセボ連投群に統計学的に有意な差が認められた。

第 III 相 SKS-11-01 試験の治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率に関して、年齢別、性別、スクリーニング時の同定菌種別、ベースライン時の爪甲混濁部面積比別に部分集団解析を行った結果、ほとんどの部分集団解析で 100 mg 連投群とプラセボ連投群に統計学的に有意な差が認められた。

以上の結果より、ラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したとき、BFE1224 は爪白癬に対して十分な有効性を示すことが検証された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

BFE1224 の安全性を評価した国内臨床試験は、健康成人男性を対象とした単回・反復投与試験（試験番号:BFE1224-010、BFE1224-020）、食事の影響試験（試験番号:BFE1224-030、BFE1224-060）、生物学的同等性試験（試験番号:BFE1224-040）、及び薬物相互作用試験（試験番号:BFE1224-070）、肝機能障害者及び健康成人を対象とした薬物動態試験（試験番号：BFE1224-050）、並びに爪白癬患者を対象とした用法・用量設定試験（試験番号：BFE1224-210）及び比較臨床試験（試験番号：SKS-11-01）の計 9 試験である。安全性を評価した試験の概要を表 2.5.5-1 に示す。

表 2.5.5-1 安全性評価の評価資料とした国内臨床試験の概要

開発の相 試験の種類	試験番号 添付資料番号	対象	安全性解析対象集団の被験者数	使用治験薬	用法・用量※1
第 I 相試験 単回投与	BFE1224-010 5.3.3.1.1	健康成人男性	32 例	BFE1224■ プラセボ■	100 mg 、 200 mg 、 400 mg 、600 mg 又はプラセボを空腹時単回経口投与
第 I 相試験 反復投与	BFE1224-020 5.3.3.1.2	健康成人男性	18 例	BFE1224■ プラセボ■	200 mg、400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間空腹時経口投与
第 I 相試験 食事の影響	BFE1224-030 5.3.1.1.1	健康成人男性	6 例	BFE1224■	400 mg を空腹時又は食後に単回経口投与
第 I 相試験 生物学的同等性	BFE1224-040 5.3.1.2.1	健康成人男性	30 例	BFE1224■ BFE1224 カプセル	400 mg を■剤又はカプセル剤として空腹時単回経口投与
第 I 相試験 薬物動態	BFE1224-050 5.3.3.3.1	肝機能障害者 健康成人	10 例 10 例	BFE1224 カプセル	100 mg を空腹時単回経口投与
第 I 相試験 食事の影響	BFE1224-060 5.3.1.1.2	健康成人男性	20 例	BFE1224 カプセル	100 mg を空腹時又は食後に単回経口投与
第 I 相試験 薬物相互作用	BFE1224-070 5.3.3.4.5	健康成人男性	12 例	BFE1224 カプセル	400 mg を 1 日 1 回 7 日間空腹時経口投与
第 II 相試験 用法・用量設定	BFE1224-210 5.3.5.1.1	爪白癬患者	94 例	BFE1224 カプセル	100 mg を 1 日 1 回 12 週間食後経口投与 200 mg、400 mg を 1 日 1 回 7 日間（21 日間休薬）経口投与。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す
第 III 相試験 比較臨床	SKS-11-01 5.3.5.1.2	爪白癬患者	153 例	BFE1224 カプセル プラセボカプセル	100 mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に 12 週間経口投与

※1：ラブコナゾールとしての投与量を記載した。

2.5.5.2 安全性の評価

(1) 安全性の評価方法

国内臨床試験の有害事象の読み替えは、BFE1224-010 試験で MedDRA/J バージョン ■、BFE1224-020 試験及び BFE1224-030 試験で MedDRA/J バージョン ■、BFE1224-040 試験で MedDRA/J バージョン ■、BFE1224-050 試験及び BFE1224-070 試験で MedDRA/J バージョン ■、BFE1224-060 試験で MedDRA/J バージョン ■、BFE1224-210 試験で MedDRA/J バージョン ■、

SKS-11-01 試験で MedDRA/J バージョン [redacted] を用いた。また、BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群及び SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群の併合解析並びに BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験の BFE1224 投与群の併合解析では MedDRA/J バージョン [redacted] を用いた。

重症度は、国内第 I 相試験の 4 試験（試験番号：BFE1224-010、BFE1224-020、BFE1224-030、BFE1224-040）では、「軽度」、「中等度」、「高度」、「重篤（重篤な有害事象）」の 4 段階で判定した。国内第 I 相試験の 3 試験（試験番号：BFE1224-050、BFE1224-060、BFE1224-070）、BFE1224-210 試験、及び SKS-11-01 試験では、「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で判定した。

治験薬との因果関係は、国内第 I 相試験の 7 試験（試験番号：BFE1224-010、BFE1224-020、BFE1224-030、BFE1224-040、BFE1224-050、BFE1224-060、BFE1224-070）及び BFE1224-210 試験では、「たぶん（多分）関連あり」、「関連あるかもしれない」、「たぶん（多分）関連なし」、「関連なし」の 4 段階、SKS-11-01 試験では、「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定した。

なお、発現した有害事象のうち、因果関係が否定されなかった有害事象を副作用として取り扱った。

(2) 曝露状況及び治験対象集団の人口統計学的特性

国内第 I 相試験の投与日数は 1 日～7 日間であり、そのうち 2 試験（試験番号：BFE1224-010、BFE1224-050）は単回投与、3 試験（試験番号：BFE1224-030、BFE1224-040、BFE1224-060）は第 I 期、第 II 期の各期単回投与、2 試験（試験番号：BFE1224-020、BFE1224-070）は 7 日間反復投与であった。また、国内第 I 相試験のうち 6 試験（試験番号：BFE1224-010、BFE1224-020、BFE1224-030、BFE1224-040、BFE1224-060、BFE1224-070）は、健康成人男性を対象とし被験者の年齢は 20 歳以上 42 歳以下であり、1 試験（試験番号：BFE1224-050）は肝機能障害者及び健康成人を対象とし被験者の年齢は 46 歳以上 72 歳以下であった。

国内第 II 相試験（試験番号：BFE1224-210）の投与日数は 7 日～84 日間であり、100 mg 連投群で 78.6 ± 7.6 日（平均±標準偏差）、200 mg パルス群で 19.8 ± 2.9 日、400 mg パルス群で 20.1 ± 2.4 日であった。国内第 III 相試験（試験番号：SKS-11-01）の投与日数は 3 日～85 日間であり、100 mg 連投群で 80.3 ± 10.68 日、プラセボ連投群で 82.0 ± 11.21 日であった。これら 2 試験は、爪白癬患者を対象とし被験者の年齢は 23 歳以上 74 歳以下であった。

SKS-11-01 試験において、背景因子の年齢、性別等の人口統計学的特性に関し、100 mg 連投群とプラセボ連投群の間で大きな違いは認められなかった。

2.5.5.3 有害事象及び副作用

国内第 I 相試験の有害事象の要約を表 2.5.5-2 に、国内第 II 相及び国内第 III 相試験の有害事象の要約を表 2.5.5-3 に示す。

国内第 I 相試験 7 試験の有害事象は、BFE1224 [redacted]投与で 12.7%（9/71 例）、BFE1224 カプセル投与で 9.9%（10/101 例）、プラセボ[redacted]投与で 35.7%（5/14 例）に認められた。有害事象により投与中止となった症例はなく、重症度が高度な有害事象及び重篤な有害事象の発現もなかった。副作用は、BFE1224 [redacted]投与で 4.2%（3/71 例）、BFE1224 カプセル投与で 3.0%（3/101 例）、プラセボ[redacted]

投与で 28.6%（4/14 例）であった。

国内第 II 相試験である BFE1224-210 試験は治験薬を BFE1224 カプセルとし、有害事象は、100 mg 連投群で 89.7%（26/29 例）、200 mg パルス群で 64.5%（20/31 例）、400 mg パルス群で 85.3%（29/34 例）に認められた。100 mg 連投群及び 400 mg パルス群の有害事象の発現頻度に大きな差はなかった。200 mg パルス群で 100 mg 連投群及び 400 mg パルス群より有害事象の発現頻度が低かったが、200 mg パルス群は他の投与群と比べ総服薬量が半量となっていることに起因するものと考えられた。いずれの投与群においても重症度が高度な有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は、100 mg 連投群で 3.4%（1/29 例）に 1 件、400 mg パルス群で 8.8%（3/34 例）に 3 件であった。副作用は、100 mg 連投群で 48.3%（14/29 例）、200 mg パルス群で 22.6%（7/31 例）、400 mg パルス群で 41.2%（14/34 例）であった。

国内第 III 相試験である SKS-11-01 試験は治験薬を BFE1224 カプセル及びプラセボカプセルとし、有害事象は、100 mg 連投群で 83.2%（84/101 例）、プラセボ連投群で 80.8%（42/52 例）に発現し、両群に大きな差はみられなかった。重篤な有害事象は、100 mg 連投群で 5.9%（6/101 例）に 7 件認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重症度が高度な有害事象は、100 mg 連投群で 6.9%（7/101 例）に 10 件発現し、そのうち 8 件は副作用と判断されたが非重篤であり全て回復した。治験薬投与中止に至った有害事象は、100 mg 連投群で 10.9%（11/101 例）に 24 件発現し、治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも非重篤であり全て回復した。副作用は、100 mg 連投群で 23.8%（24/101 例）、プラセボ連投群で 3.8%（2/52 例）であった。

表 2.5.5-2 国内第 I 相試験の有害事象の要約

試験の種類		国内第 I 相試験※1		
項目 ＼ 治験薬		BFE1224 ■	BFE1224 カプセル	プラセボ■
安全性解析対象被験者数		71	101	14
有害事象	発現例数	9（12.7）	10（9.9）	5（35.7）
	発現件数	16	16	6
副作用	発現例数	3（4.2）	3（3.0）	4（28.6）
	発現件数	7	4	5
重症度が高度な有害事象		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
重篤な有害事象発現例数		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
重篤な副作用発現例数		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
重要な有害事象※2 発現例数		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
重要な副作用※3 発現例数		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

（ ）：%

※1：BFE1224-010 試験、BFE1224-020 試験、BFE1224-030 試験、BFE1224-040 試験、BFE1224-050 試験、BFE1224-060 試験、BFE1224-070 試験

※2：治験薬投与中止に至った有害事象

※3：治験薬投与中止に至った副作用

表 2.5.5-3 国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の有害事象の要約

試験番号		BFE1224-210			SKS-11-01	
項目＼投与群		100 mg 連投群	200 mg パルス群	400 mg パルス群	100 mg 連投群	プラセボ 連投群
安全性解析対象被験者数		29	31	34	101	52
有害事象	発現例数	26（89.7）	20（64.5）	29（85.3）	84（83.2）	42（80.8）
	発現件数	70	45	73	234	128
副作用	発現例数	14（48.3）	7（22.6）	14（41.2）	24（23.8）	2（3.8）
	発現件数	16	9	16	47	6
重症度が高度な有害事象		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	7（6.9）	0（0.0）
重篤な有害事象発現例数		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	6（5.9）	0（0.0）
重篤な副作用発現例数		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
重要な有害事象※1 発現例数		1（3.4）	0（0.0）	3（8.8）	11（10.9）	0（0.0）
重要な副作用※2 発現例数		1（3.4）	0（0.0）	1（2.9）	11（10.9）	0（0.0）

（ ）：%
※1：治験薬投与中止に至った有害事象
※2：治験薬投与中止に至った副作用

2.5.5.4 比較的よく見られる有害事象

国内第 I 相試験の 7 試験（試験番号：BFE1224-010、BFE1224-020、BFE1224-030、BFE1224-040、BFE1224-050、BFE1224-060、BFE1224-070）は、BFE1224 の投与期間が短いこと、主として健康成人を対象としていることから、爪白癬患者を対象とした国内第 II 相試験（試験番号：BFE1224-210）及び国内第 III 相試験（試験番号：SKS-11-01）の 2 試験について検討した。また、本剤の推奨用法・用量（ラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与）を投与した 100 mg 連投群（BFE1224-210 試験：29 例、SKS-11-01 試験：101 例）及び BFE1224 投与群（BFE1224-210 試験：94 例、SKS-11-01 試験：101 例）を併合解析し検討した。なお、主として健康成人を対象とした国内第 I 相試験で、爪白癬患者を対象とした 2 試験（試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01）で発現した有害事象以外の特記すべき有害事象の発現はなかった。

BFE1224-210 試験、SKS-11-01 試験、及び併合解析において、いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象を表 2.5.5-4 に示す。そのうち、いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象を「比較的よく見られる有害事象」として検討した。なお、BFE1224-210 試験では、各投与群の被験者数が少なく、有害事象を 1 例でも発現した場合には、その発現率は 2%以上となる。また、100 mg 連投群及び BFE1224 投与群の併合解析にあたっては、BFE1224-210 試験の有害事象の一部を読み替えて集計した（表 2.7.4.7-1 参照）。

BFE1224-210 試験で比較的よく見られた有害事象（発現率 5%以上）は、100 mg 連投群で、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 27.6%（8/29 例）、鼻咽頭炎 24.1%（7/29 例）、肝機能検査異常 13.8%（4/29 例）、皮脂欠乏性湿疹 13.8%（4/29 例）、嵌入爪 10.3%（3/29 例）などであり、200 mg パルス群で、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 16.1%（5/31 例）、鼻咽頭炎 16.1%（5/31 例）、湿疹 12.9%（4/31 例）、腹部不快感 6.5%（2/31 例）、アトピー性皮膚炎 6.5%（2/31 例）など、400 mg パルス群で、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 29.4%（10/34 例）、湿疹 14.7%（5/34 例）、

鼻咽頭炎 11.8%（4/34 例）、肝機能検査異常 8.8%（3/34 例）、接触性皮膚炎 8.8%（3/34 例）などであった。鼻咽頭炎、嵌入爪、湿疹、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎については治験薬との因果関係が否定された。皮脂欠乏性湿疹及び腹部不快感は 200 mg パルス群でそれぞれ 1 例 1 件が副作用とされたが、重症度は中等度及び軽度であり治験の継続には問題なかった。γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加は全て副作用とされ、肝機能検査異常の多くは副作用とされたが、重症度は軽度又は中等度であり、全ての症例で治験薬投与完了／中止後に回復又は軽快した。

SKS-11-01 試験で比較的よく見られた有害事象（発現率 5%以上）は、100 mg 連投群で、鼻咽頭炎 22.8%（23/101 例）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 15.8%（16/101 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9.9%（10/101 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 8.9%（9/101 例）、節足動物刺傷 7.9%（8/101 例）などであり、プラセボ連投群で、鼻咽頭炎 19.2%（10/52 例）、節足動物刺傷 9.6%（5/52 例）、湿疹 9.6%（5/52 例）、皮脂欠乏性湿疹 9.6%（5/52 例）、口腔ヘルペス 7.7%（4/52 例）などであった。鼻咽頭炎、節足動物刺傷、湿疹、皮脂欠乏性湿疹、口腔ヘルペスについては、治験薬との因果関係が否定された。γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の多くは治験薬との因果関係が否定されず、治験の中止により重症度が高度と判断された事象もあったが、全ての症例で治験薬投与完了／中止後に回復した。

併合解析の 100 mg 連投群で比較的よく見られた有害事象（発現率 5%以上）は、鼻咽頭炎 23.1%（30/130 例）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 21.5%（28/130 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 10.8%（14/130 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 10.0%（13/130 例）、外傷性血腫 7.7%（10/130 例）などであった。BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群及び SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群の有害事象の発現率と比べ、併合解析により発現率が大きく変動した有害事象はなかった。併合解析のプラセボ連投群は、SKS-11-01 試験のプラセボ連投群と同一であり、比較的よく見られた有害事象（発現率 5%以上）は前述のとおりである。

BFE1224 投与群で比較的よく見られた有害事象（発現率 5%以上）は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 23.6%（46/195 例）、鼻咽頭炎 20.0%（39/195 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9.2%（18/195 例）、湿疹 9.2%（18/195 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 8.7%（17/195 例）などであった。併合解析の 100 mg 連投群の有害事象の発現率と比べ、BFE1224-210 試験の 200 mg パルス群及び 400 mg パルス群を加えた BFE1224 投与群の有害事象の発現率に大きな違いはみられなかった。

表 2.5.5-4 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象（1/4）（5.3.5.1.1 表 13.2-2、5.3.5.1.2 表 12.2-3 を改変、併合解析）

投与群※1		BFE1224-210 試験						SKS-11-01 試験				併合解析※2					
		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)		100 mg 連投群 (N=101)		プラセボ連投群 (N=52)		100 mg 連投群 (N=130)		BFE1224 投与群 (N=195)		プラセボ連投群 (N=52)	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
発現した全ての有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	314	110(84.6)	442	159(81 5)	128	42(80.8)
眼障害	眼精疲労	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(1 5)	3	3(1.5)	0	0(0.0)
	眼部腫脹	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	眼瞼浮腫	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	緑内障	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)
	角膜炎	2	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(0.8)	2	1(0.5)	0	0(0.0)
	眼そう痒症	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
胃腸障害	腹部不快感	1	1(3.4)	2	2(6.5)	1	1(2.9)	6	6(5.9)	0	0(0.0)	7	7(5.4)	10	10(5.1)	0	0(0.0)
	腹部膨満	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	腹痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(1 5)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	上腹部痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	便秘	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(2.9)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(1 5)	4	3(1.5)	0	0(0.0)
	下痢	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	2	2(3.8)	3	3(2 3)	3	3(1.5)	2	2(3.8)
	腸炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	胃炎	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	口内炎	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.8)	2	2(1.0)	1	1(1.9)
	歯痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
	大腸ポリープ	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	疼痛	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	発熱	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
肝胆道系障害	脂肪肝	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
感染症および寄生虫症	膿疱性ざ瘡	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	アデノウイルス結膜炎	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	口角口唇炎※3	3	2(6.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	2(1 5)	3	2(1.0)	0	0(0.0)
	膀胱炎	1	1(3.4)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(1.9)	1	1(0.8)	2	2(1.0)	2	1(1.9)
	爪の皮膚糸状菌症※3	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	丹毒	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	胃腸炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	1	1(1.9)	2	2(1 5)	2	2(1.0)	1	1(1.9)
	膿痂疹	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)

表 2.5.5-4 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象（2/4）（5.3.5.1.1 表 13.2-2、5.3.5.1.2 表 12.2-3 を改変、併合解析）

投与群※1		BFE1224-210 試験						SKS-11-01 試験				併合解析※2					
		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)		100 mg 連投群 (N=101)		プラセボ連投群 (N=52)		100 mg 連投群 (N=130)		BFE1224 投与群 (N=195)		プラセボ連投群 (N=52)	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
発現した全ての有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	314	110(84.6)	442	159(81 5)	128	42(80.8)
感染症および寄生虫症（続き）	インフルエンザ	1	1(3.4)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	2	2(3.8)	2	2(1 5)	3	3(1.5)	2	2(3.8)
	鼻咽頭炎	9	7(24.1)	6	5(16.1)	8	4(11.8)	25	23(22.8)	12	10(19.2)	34	30(23.1)	48	39(20.0)	12	10(19.2)
	爪囲炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	2	2(2.0)	3	1(1.9)	2	2(1 5)	3	3(1.5)	3	1(1.9)
	歯周炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	5	4(4.0)	0	0(0.0)	5	4(3 1)	5	4(2.1)	0	0(0.0)
	副鼻腔炎	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	2	1(1.9)
	皮膚乳頭腫	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	2	2(3.8)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	2	2(3.8)
	足部白癬	0	0(0.0)	1	1(3.2)	2	2(5.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	1	1(1.9)
	マラセチア感染※3	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	ヘリコバクター感染	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	口腔ヘルペス	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(2.9)	1	1(1.0)	7	4(7.7)	1	1(0.8)	3	2(1.0)	7	4(7.7)
	陰部単純ヘルペス※3	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	10	8(7.9)	5	5(9.6)	10	8(6 2)	10	8(4.1)	5	5(9.6)
	凍瘡	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.8)	2	2(1.0)	1	1(1.9)
	骨折	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	爪裂離	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	5	5(5.0)	4	4(7.7)	5	5(3.8)	5	5(2.6)	4	4(7.7)
	歯牙損傷	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	外傷性血腫	2	2(6.9)	1	1(3.2)	1	1(2.9)	9	8(7.9)	2	2(3.8)	11	10(7.7)	13	12(6.2)	2	2(3.8)
	擦過傷	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	4	4(7.7)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	4	4(7.7)
	挫傷	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	2	2(3.8)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	2	2(3.8)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加※3	4※4	4(13.8)※4	1※4	1(3.2)※4	3※4	3(8.8)※4	10	10(9.9)	0	0(0.0)	14	14(10.8)	18	18(9.2)	0	0(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加※3	4※4	4(13.8)※4	1※4	1(3.2)※4	3※4	3(8.8)※4	9	9(8.9)	0	0(0.0)	13	13(10.0)	17	17(8.7)	0	0(0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(1 5)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加※3	0※4	0(0.0)※4	1※4	1(3.2)※4	0※4	0(0.0)※4	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加※3	12※4	12(41.4)※4	5※4	5(16.1)※4	13※4	13(38.2)※4	16	16(15.8)	1	1(1.9)	28	28(21.5)	46	46(23.6)	1	1(1.9)

表 2.5.5-4 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象（3/4）（5.3.5.1.1 表 13.2-2、5.3.5.1.2 表 12.2-3 を改変、併合解析）

投与群※1		BFE1224-210 試験						SKS-11-01 試験				併合解析※2					
		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)		100 mg 連投群 (N=101)		プラセボ連投群 (N=52)		100 mg 連投群 (N=130)		BFE1224 投与群 (N=195)		プラセボ連投群 (N=52)	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
発現した全ての有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	314	110(84.6)	442	159(81 5)	128	42(80.8)
臨床検査（続き）	尿中ブドウ糖陽性	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(5.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	白血球数増加	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	2	2(1 5)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加※3	2※4	2(6.9)※4	1※4	1(3.2)※4	1※4	1(2.9)※4	2	2(2.0)	1	1(1.9)	4	4(3 1)	6	6(3.1)	1	1(1.9)
代謝および栄養障害	糖尿病	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	痛風	0	0(0.0)	1	1(3.2)	2	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	2(1.0)	0	0(0.0)
	高尿酸血症	0	0(0.0)	1	1(3.2)	1	1(2.9)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(1 5)	4	4(2.1)	0	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	1	1(1.9)	2	2(1 5)	2	2(1.0)	1	1(1.9)
	背部痛	0	0(0.0)	2	2(6.5)	2	2(5.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	4	4(2.1)	1	1(1.9)
	腱付着部症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	腰部脊柱管狭窄症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	変形性関節症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	3	2(2.0)	0	0(0.0)	3	2(1 5)	4	3(1.5)	0	0(0.0)
	顎関節症候群	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	腱鞘炎	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	2	2(1 5)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	筋肉疲労	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	筋骨格硬直	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	乳癌	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	皮膚乳頭腫	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
神経系障害	橈骨神経麻痺	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
精神障害	不眠症	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	咳嗽	2	2(6.9)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	3	3(2 3)	4	4(2.1)	0	0(0.0)
	鼻出血	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	アレルギー性鼻炎	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	1	1(1.9)

表 2.5.5-4 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象（4/4）（5.3.5.1.1 表 13.2-2、5.3.5.1.2 表 12.2-3 を改変、併合解析）

投与群※1		BFE1224-210 試験						SKS-11-01 試験				併合解析※2					
		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)		100 mg 連投群 (N=101)		プラセボ連投群 (N=52)		100 mg 連投群 (N=130)		BFE1224 投与群 (N=195)		プラセボ連投群 (N=52)	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
発現した全ての有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	314	110(84.6)	442	159(81 5)	128	42(80.8)
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	1	1(3.4)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	脱毛症	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	円形脱毛症	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	血性水疱	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	アトピー性皮膚炎	0	0(0.0)	2	2(6.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	接触性皮膚炎	3	2(6.9)	0	0(0.0)	4	3(8.8)	5	5(5.0)	6	4(7.7)	8	7(5.4)	12	10(5.1)	6	4(7.7)
	異汗性湿疹	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(1 5)	3	3(1.5)	0	0(0.0)
	湿疹	3	2(6.9)	4	4(12.9)	7	5(14.7)	11	7(6.9)	8	5(9.6)	14	9(6 9)	25	18(9.2)	8	5(9.6)
	皮脂欠乏性湿疹	4	4(13.8)	1	1(3.2)	1	1(2.9)	6	6(5.9)	5	5(9.6)	10	10(7.7)	12	12(6.2)	5	5(9.6)
	過角化	3	3(10.3)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	5	5(5.0)	4	4(7.7)	8	8(6 2)	9	9(4.6)	4	4(7.7)
	嵌入爪	3	3(10.3)	0	0(0.0)	3	2(5.9)	3	2(2.0)	1	1(1.9)	6	5(3.8)	9	7(3.6)	1	1(1.9)
	汗疹	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	3(3.0)	0	0(0.0)	3	3(2 3)	3	3(1.5)	0	0(0.0)
	爪甲離床症	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	痒疹	1	1(3.4)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	脂漏性皮膚炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	1	1(1.0)	2	2(3.8)	1	1(0.8)	2	2(1.0)	2	2(3.8)
	乾皮症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(1 5)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	爪破損	1	1(3.4)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	4	4(4.0)	3	3(5.8)	5	5(3.8)	6	6(3.1)	3	3(5.8)
	爪床出血	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	2(2.0)	0	0(0.0)	3	2(1 5)	3	2(1.0)	0	0(0.0)
血管障害	静脈瘤	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)

MedDRA/J ver [redacted]

※1：各投与群の投与方法は以下のとおりであった
100 mg 連投群：ラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与、200 mg パルス群：ラブコナゾールとして 200 mg を 1 日 1 回 7 日間（21 日間休薬）3 サイクル経口投与、
400 mg パルス群：ラブコナゾールとして 400 mg を 1 日 1 回 7 日間（21 日間休薬）3 サイクル経口投与、プラセボ連投群：プラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与

※2：100 mg 連投群；BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群及び SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群を併合、 BFE1224 投与群；BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群、200 mg パルス群、400 mg パルス群、及び SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群を併合、プラセボ連投群；SKS-11-01 試験のプラセボ連投群と同一

※3：BFE1224-210 試験の有害事象の一部を**表 2.7.4.7-1** に示すように読み替えて集計した。

※4：BFE1224-210 試験の有害事象の集計（**5.3.5.1.1 表 13.2-2**）において、100 mg 連投群、200 mg パルス群、400 mg パルス群でそれぞれ「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」は 8 件 8 例（27.6%）、5 件 5 例（16.1%）、10 件 10 例（29.4%）、「肝機能検査異常」は 4 件 4 例（13.8%）、1 件 1 例（3.2%）、3 件 3 例（8.8%）であり、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、及び「血中アルカリホスファターゼ増加」は全ての群で 0 件 0 例（0.0%）である。

2.5.5.5 比較的よく見られる副作用

BFE1224-210 試験、SKS-11-01 試験、及び併合解析において、いずれかの投与群で 2%以上発現した副作用を表 2.5.5-5 に示す。そのうち、いずれかの投与群で発現率が 5%以上の副作用を「比較的よく見られる副作用」として検討した。なお、BFE1224-210 試験では、各投与群の被験者数が少なく、副作用が 1 例でも発現した場合には、その発現率は 2%以上となる。また、100 mg 連投群及び BFE1224 投与群の併合解析にあたっては、BFE1224-210 試験の有害事象の一部を読み替えたものを副作用の集計でも使用した（表 2.7.4.7-1 参照）。

BFE1224-210 試験で比較的よく見られた副作用（発現率 5%以上）は、100 mg 連投群でγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 27.6%（8/29 例）、肝機能検査異常 10.3%（3/29 例）、口唇炎 6.9%（2/29 例）、200 mg パルス群でγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 16.1%（5/31 例）、400 mg パルス群でγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 29.4%（10/34 例）、肝機能検査異常 5.9%（2/34 例）であった。100 mg 連投群、200 mg パルス群、及び 400 mg パルス群のいずれの投与群においても肝機能検査値の異常に関する副作用が認められたが、肝障害を疑わせる臨床所見の報告はなく、治験薬投与完了／中止後に全ての症例で回復又は軽快した。

SKS-11-01 試験で比較的よく見られた副作用（発現率 5%以上）は、100 mg 連投群で、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 15.8%（16/101 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 8.9%（9/101 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 7.9%（8/101 例）であった。これらの肝機能検査値の異常に関する副作用のうち重症度が高度とされた事象もあったが、重篤なものはなく、治験薬投与完了／中止後に回復した。プラセボ連投群で比較的よく見られた副作用（発現率 5%以上）はなかった。

併合解析の 100 mg 連投群で比較的よく見られた副作用（発現率 5%以上）は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 20.8%（27/130 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9.2%（12/130 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 8.5%（11/130 例）であった。BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群及び SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群の副作用の発現率と比べ、併合解析により発現率が大きく変動した副作用はなかった。併合解析のプラセボ連投群は、SKS-11-01 試験のプラセボ連投群と同一であり、比較的よく見られた副作用（発現率 5%以上）はなかった。

BFE1224 投与群で比較的よく見られた副作用（発現率 5%以上）は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 22.6%（44/195 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7.2%（14/195 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 6.7%（13/195 例）であり、併合解析の 100 mg 連投群で比較的よく見られた副作用と同じ事象であった。併合解析の 100 mg 連投群と比べ BFE1224-210 試験の 200 mg パルス群及び 400 mg パルス群を加えた BFE1224 投与群の副作用の発現率に大きな違いはみられなかった。

国内で承認されている経口抗真菌薬では肝機能検査値を変動させるものが多いことが知られて

おり、BFE1224 を投与した被験者においても肝機能検査値の変動が副作用として報告された。しかし、いずれも重篤なものはなく、治験薬投与完了／中止後全ての症例で回復又は軽快し、安全性に大きな問題はなかった。

表 2.5.5-5 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の副作用（5.3.5.1.1 表 13.2-3、5.3.5.1.2 表 12.2-4 を改変、併合解析）

投与群※1		BFE1224-210 試験						SKS-11-01 試験				併合解析※2					
		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)		100 mg 連投群 (N=101)		プラセボ連投群 (N=52)		100 mg 連投群 (N=130)		BFE1224 投与群 (N=195)		プラセボ連投群 (N=52)	
SOC	PT	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)	件数	症例数 (%)
発現した全ての副作用		24	14(48.3)	9	7(22.6)	21	14(41.2)	47	24(23.8)	6	2(3.8)	71	38(29.2)	101	59(30.3)	6	2(3.8)
胃腸障害	腹部不快感	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	4	4(4.0)	0	0(0.0)	4	4(3 1)	5	5(2.6)	0	0(0.0)
	腹部膨満	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	上腹部痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	便秘	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(2.9)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	3	2(1.0)	0	0(0.0)
	下痢	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)
感染症および寄生虫症	口角口唇炎※3	3	2(6.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	2(1 5)	3	2(1.0)	0	0(0.0)
	膀胱炎	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加※3	3※4	3(10.3)※4	0※4	0(0.0)※4	2※4	2(5 9)※4	9	9(8.9)	0	0(0.0)	12	12(9 2)	14	14(7.2)	0	0(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加※3	3※4	3(10.3)※4	0※4	0(0.0)※4	2※4	2(5 9)※4	8	8(7.9)	0	0(0.0)	11	11(8 5)	13	13(6.7)	0	0(0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加※3	11※4	11(37 9)※4	5※4	5(16.1)※4	12※4	12(35 3)※4	16	16(15.8)	1	1(1.9)	27	27(20.8)	44	44(22.6)	1	1(1.9)
	血中アルカリホスファターゼ増加※3	2※4	2(6.9)※4	0※4	0(0.0)※4	1※4	1(2 9)※4	2	2(2.0)	1	1(1.9)	4	4(3 1)	5	5(2.6)	1	1(1.9)
代謝および栄養障害	高尿酸血症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	円形脱毛症	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.8)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	皮脂欠乏性湿疹	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	痒疹	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)

MedDRA/J ver [redacted]

※1：各投与群の投与方法は以下のとおりであった
100 mg 連投群：ラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与、200 mg パルス群：ラブコナゾールとして 200 mg を 1 日 1 回 7 日間（21 日間休薬）3 サイクル経口投与、
400 mg パルス群：ラブコナゾールとして 400 mg を 1 日 1 回 7 日間（21 日間休薬）3 サイクル経口投与、プラセボ連投群：プラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与

※2：100 mg 連投群；BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群及び SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群を併合、 BFE1224 投与群；BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群、200 mg パルス群、400 mg パルス群、及び SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群を併合、プラセボ連投群；SKS-11-01 試験のプラセボ連投群と同一

※3：BFE1224-210 試験の副作用の一部を**表 2.7.4.7-1** に示すように読み替えて集計した。

※4：BFE1224-210 試験の副作用の集計（**5.3.5.1.1 表 13.2-3**）において、100 mg 連投群、200 mg パルス群、400 mg パルス群でそれぞれ「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」は 8 件 8 例（27.6%）、5 件 5 例（16.1%）、10 件 10 例（29.4%）、「肝機能検査異常」は 3 件 3 例（10.3%）、0 件 0 例（0.0%）、2 件 2 例（5 9%）であり、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、及び「血中アルカリホスファターゼ増加」は全ての群で 0 件 0 例（0.0%）である。

2.5.5.6 有害事象及び副作用の発現時期

BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群を併合し、安全性の評価期間を治験薬投与期間（1～12 週）は 4 週ごとに分割し、後観察期間（12 週以降）は 12 週ごとに分割して有害事象及び副作用を集計した（2.7.4.2.1.1.2 項参照）。

併合解析の 100 mg 連投群で治験薬投与期間と後観察期間では、有害事象の発現率に大きな違いはみられなかった。また、プラセボ連投群においても同様の傾向であった。

副作用の発現は、併合解析の 100 mg 連投群及びプラセボ連投群ともに治験薬投与期間にほぼ限られていた。併合解析の 100 mg 連投群で治験薬投与期間中に認められた副作用の発現率は、治験薬投与開始以降～治験薬投与開始後 4 週前で 6.9%（9/130 例）、治験薬投与開始後 4 週以降～治験薬投与開始後 8 週前で 18.6%（24/129 例）、治験薬投与開始後 8 週以降～治験薬投与開始後 12 週前で 10.4%（13/125 例）であり、副作用発現率が最も高かった期間は、治験薬投与開始後 4 週以降～治験薬投与開始後 8 週までであった。併合解析の 100 mg 連投群で治験薬投与期間中に発現した主な副作用は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、後観察期間で発現した副作用は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（治験薬投与終了後 2 日目に発現）1 例のみであった。なお、併合解析に含まれていない後観察期間の副作用として、BFE1224-210 試験の 200 mg パルス群で痒疹（治験薬投与終了後 13 週目に発現）1 例及び 400 mg パルス群で高尿酸血症（治験薬投与終了後 8 週目に発現）1 例が認められ転帰は回復及び軽快であった。

2.5.5.7 死亡及びその他の重篤な有害事象

国内で実施した全ての臨床試験において、死亡例はなかった。

重篤な有害事象は、SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群で 6 例（5.9%）に 7 件認められた。内訳は、異物除去、鼡径ヘルニア、変形性関節症、脳梗塞、原発巣不明の悪性新生物、急性胆嚢炎、及び大腸ポリープが各 1 件であった。いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定され、重篤と判断された理由は「入院又は入院期間の延長」であった。また、原発巣不明の悪性新生物の転帰は未回復と報告されたが、その他の重篤な有害事象は全て回復又は軽快と判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群で 1 例 1 件、400 mg パルス群で 3 例 3 件、SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群で 11 例 24 件の計 15 例 28 件であった。内訳は、BFE1224-210 試験で肝機能検査異常 3 件（100 mg 連投群 1 件、400 mg パルス群 2 件）、乳癌 1 件（400 mg パルス群）、SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群でγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 8 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5 件、並びに血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加、ヘモグロビン減少、及び赤血球数減少が各 1 件であった。これらのうち、BFE1224-210 試験の肝機能検査異常及び乳癌の 2 例 2 件以外の 13 例 26 件はいずれも副作用と判断された。また、BFE1224-210 試験の乳癌 1 例 1 件以外は全てが軽快又は回復した。

重症度が高度の有害事象は、SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群に 7 例 10 件認められた。内訳は、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 4 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、急性胆嚢炎、

原発巣不明の悪性新生物が各 1 件であった。急性胆嚢炎及び原発巣不明の悪性新生物（両事象とも重篤な有害事象）以外の 8 件は副作用と判断されたが、全例が回復した。

2.5.5.8 臨床検査値

爪白癬患者を対象としたBFE1224-210試験及びSKS-11-01試験の臨床検査値について検討した。

血液学的検査項目に関して発現した有害事象は、BFE1224-210 試験で白血球数増加 1.1%（1/94 例）であり、治験薬との因果関係は否定された。SKS-11-01 試験ではヘモグロビン減少、赤血球数減少、白血球数減少、及び白血球数増加が 100 mg 連投群で各 1.0%（1/101 例）発現し、全てが副作用と判断された。

血液生化学検査項目に関して発現した有害事象は、BFE1224-210 試験で、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 24.5%（23/94 例）、肝機能検査異常 8.5%（8/94 例）であり、そのうち肝機能検査異常 3 例以外は副作用と判断された。SKS-11-01 試験では、100 mg 連投群で、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 15.8%（16/101 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9.9%（10/101 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 8.9%（9/101 例）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.0%（2/101 例）、血中アルカリホスファターゼ増加 2.0%（2/101 例）、血中クレアチニン増加 1.0%（1/101 例）であった。一方、プラセボ連投群では、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 1.9%（1/52 例）であった。このうち、100 mg 連投群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 例以外は副作用と判断された。

参考資料とした[redacted]患者を対象に BFE1224 [redacted]を投与した[redacted] 試験では、主な副作用としてγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 8.6%（12/139 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 7.9%（11/139 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.6%（5/139 例）、好中球減少症 11.5%（16/139 例）、リンパ球減少症 1.4%(2/139 例)、白血球減少症 1.4%(2/139 例) が発現した（5.3.5.4.1 項参照）。

2.5.5.8.1 肝機能検査値

BFE1224-210 試験においては、臨床的に問題となる肝機能障害［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が臨床検査測定機関の基準値上限の 2.5 倍以上］の患者を除外し組み入れた。

BFE1224-210 試験における肝機能検査値のうち、治験薬投与開始後に平均値が最も変化したのは、γ－グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）であった。治験薬投与開始後に増加傾向を示したが、これらの変動は可逆的であり治験薬投与終了後に回復傾向を示した。

治験薬投与開始前の検査値が Grade 1※下限値未満であった 90 例（100 mg 連投群 29 例、200 mg パルス群 28 例、400 mg パルス群 33 例）のうち治験薬投与開始後に γ-GTP が Grade 1 の値を示したのは、100 mg 連投群 48.3%（14/29 例）、200 mg パルス群 32.1%（9/28 例）、400 mg パルス群 42.4%（14/33 例）であった。治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上であった 4 例（200 mg パルス群 3 例、400 mg パルス群 1 例）は、治験薬投与開始後も γ-GTP が Grade 1 の値を示した。

また、AST、ALT、アルカリホスファターゼ（ALP）、及び総ビリルビンについて、治験薬投与

開始前の検査値が Grade 1 下限値未満で治験薬投与開始後に Grade 2 を示した症例は、AST は 200 mg パルス群 3.2%（1/31 例）のみ、ALT は 100 mg 連投群 3.7%（1/27 例）、400 mg パルス群 2.9%（1/34 例）であり、ALP 又は総ビリルビンが Grade 2 の値を示した症例はなかった。治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上で、治験薬投与開始後に ALT が Grade 2 の値を示した症例は、100 mg 連投群 1 例、200 mg パルス群 1 例であり、AST、ALP、又は総ビリルビンが Grade 2 の値を示した症例はなかった。

治験薬投与開始後に γ-GTP が Grade 1 の値を示しかつ AST 又は ALT が Grade 2 の値を示したのは、100 mg 連投群 2 例、200 mg パルス群 1 例、及び 400 mg パルス群 1 例であった。

肝機能検査値が Grade 2 に増加した症例の発現頻度に、投与群間の差は認められなかった。

SKS-11-01 試験においては、AST 又は ALT が臨床検査測定機関の基準値上限の 1.25 倍以上の患者、γ-GTP が臨床検査測定機関の基準値上限を超える患者、血小板数が $10\times10^4/\mu L$ 未満の患者、臨床的に問題となる肝機能障害の患者を除外して組み入れた。

SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群で、ベースラインである登録時と比較し治験薬投与期間に増加傾向が認められた肝機能検査値は、AST、ALT、γ-GTP、及び ALP であった。これらの肝機能検査値の上昇は可逆的であり、肝機能検査値の上昇に関係する有害事象の発現があった全ての被験者で治験薬投与完了／中止後に回復した。回復までの期間は大部分の被験者で治験薬投与完了／中止後 8 週以内であった（最長期間：20 週）。なお、AST 又は ALT の増加が副作用とされた被験者のうち、多くは治験薬投与開始後 8 週から増加が認められたが、治験薬投与完了／中止とほぼ同時に回復傾向を示した。

治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満であった症例（100 mg 連投群 101 例、プラセボ連投群 51 例）のうち治験薬投与開始後に γ-GTP が Grade 1 の値を示したのは、100 mg 連投群 44.6%（45/101 例）、プラセボ連投群 2.0%（1/51 例）であった。治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上であった 1 例（プラセボ連投群）は、治験薬投与開始後も γ-GTP が Grade 1 の値を示した。

また、AST、ALT、ALP、及び総ビリルビンについて、治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満で治験薬投与開始後に Grade 2 の値を示した症例は、ALT について 100 mg 連投群 3.0%（3/101 例）のみであった。AST、ALP、及び総ビリルビンが Grade 2 を示した症例はなかった。治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満で治験薬投与開始後に Grade 1 を示した症例は、AST は 100 mg 連投群 13.9%（14/101 例）及びプラセボ連投群 1.9%（1/52 例）、ALT は 100 mg 連投群 11.9%（12/101 例）及びプラセボ連投群 3.8%（2/52 例）、ALP は 100 mg 連投群 4.0%（4/100 例）及びプラセボ連投群 1.9%（1/52 例）、総ビリルビンはプラセボ連投群 4.0%（2/50 例）のみであった。

治験薬投与開始後に γ-GTP が Grade 1 の値を示しかつ AST 又は ALT が Grade 2 の値を示したのは、100 mg 連投群 2 例であった。

※平成 4 年 6 月 29 日付薬安第 80 号　厚生省薬務局安全課長通知「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」に従って Grade 付けを行った。

［AST（GOT）及び ALT（GPT）］Grade 1：≧1.25xULN ～ ＜2.5xULN、Grade 2：≧2.5xULN ～ ＜12xULN、Grade 3：≧12xULN

［ALP］Grade 1：≧1.25xULN ～ ＜2.5xULN、Grade 2：≧2.5xULN ～ ＜5xULN、Grade 3：≧5xULN

［総ビリルビン］Grade 1：≧1.6 mg/dL ～ ＜3.0 mg/dL、Grade 2：≧3.0 mg/dL ～ ＜10 mg/dL、Grade 3：≧10 mg/dL

肝機能検査項目に関して前述したとおりの異常変動が認められたが、Grade 3 以上の異常変動はなく、肝障害を疑わせる臨床所見の報告もなかった。いずれも治験薬投与完了／中止後に回復した。また、肝機能の障害性に関する最も重要な指標である総ビリルビン値及び直接ビリルビン値についても、BFE1224 投与前後の平均値の比較で増加がみられず、有害事象として増加が報告された症例もなかった。肝機能検査値に関し、臨床的に重大な問題となる可能性は低いと考えられた。

2.5.5.9 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関する他の観察項目

国内臨床試験の 9 試験（試験番号：BFE1224-010、BFE1224-020、BFE1224-030、BFE1224-040、BFE1224-050、BFE1224-060、BFE1224-070、BFE1224-210、SKS-11-01）において、バイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見において、臨床上意味のある変動を示した検査項目は認められなかった。

BFE1224 の心室再分極への影響（QTc 間隔）を検討するため、健康被験者を対象に海外臨床試験を実施した（E1224-A001-006 試験）結果、QTc 間隔の延長は認められず、一過性の QTc 間隔の短縮が認められた。

2.5.5.10 特別な患者集団での安全性

2.5.5.10.1 内因性要因

BFE1224 の安全性に及ぼす内因性要因として、年齢別、性別、合併症の有無別の安全性を、BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群（29 例）及び SKS-11-01 試験（101 例）の 100 mg 連投群の併合解析により検討した（2.7.4.5.1 項参照）。

65 歳未満、65 歳以上の年齢別の有害事象及び副作用の発現率に大きな差はみられなかった。また男女別の有害事象及び副作用においても発現率に大きな差はみられなかった。合併症の有無別については、ほとんどの症例が合併症を有しており症例数に偏りがあるものの、有害事象及び副作用の発現率に大きな差はみられなかった。

また、肝機能障害者に BFE1224 を経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、国内にて軽度又は中等度の肝機能障害患者を対象とした BFE1224-050 試験を実施した（2.7.4.5.1.4.1 項参照）。その結果、軽度肝機能障害患者及び中等度肝機能障害患者における本剤の忍容性及び安全性が確認された。

2.5.5.10.2 外因性要因

BFE1224 の薬物動態に対する食事の影響を検討するため、国内にて治験薬を BFE1224 カプセルとした BFE1224-060 試験を実施した（2.7.4.5.2.1 項参照）。その結果、BFE1224 は安全性上食事

に関係なく投与可能な薬剤であると考えられた。

2.5.5.10.3 薬物相互作用

BFE1224 の CYP に対する影響を検討するため、被相互併用薬としてプローブ混合薬を経口投与及びミダゾラムを静脈内投与した海外臨床試験を実施した（E1224-A001-004 試験）。その結果、BFE1224 は、CYP2C19、2D6、1A2、及び 2C9 により代謝されるプローブ薬の薬物動態には臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。一方で、BFE1224 併用時、CYP3A4 により代謝されるミダゾラム経口投与後のミダゾラムの C_{max} は 2.4 倍、$AUC_{0-\infty}$は 3 倍に増大した。肝臓での CYP3A4 活性を測定するためのミダゾラム静脈内投与後にも、BFE1224 によるミダゾラムの代謝減弱が認められたが、その影響は経口投与後ほど顕著ではなかった。BFE1224 は静脈投与より経口投与したミダゾラムの代謝をより顕著に減弱させたことから、BFE1224 によるミダゾラムの肝代謝への影響はわずかであり、大部分は腸管の CYP3A4 阻害による可能性があると考えられた。

また、CYP3A4 の基質となる代表的な薬剤であるシンバスタチンの代謝に対しラブコナゾールが与える影響を検討するため、健康成人を対象に海外臨床試験を実施した（AI422-011 試験）。シンバスタチンとラブコナゾールを併用した結果、シンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は約 4 倍上昇した。

次に、BFE1224 の CYP2C8 に対する影響を検討するため、CYP2C8 により代謝されるプローブ薬としてレパグリニドを用いて、国内にて BFE1224-070 試験を実施した。その結果、BFE1224 併用による CYP2C8 に対する薬物動態学的な相互作用はないと判断された。

以上の結果より、ラブコナゾールは CYP3A4 に対する中程度の阻害薬（プローブ薬の AUC を 2 倍以上 5 倍未満に上昇）であることが示された。

さらに、ラブコナゾールが CYP3A 活性に与える影響を評価するため、健康被験者男性を対象に海外臨床試験を実施した（[redacted] 試験）。ラブコナゾールを 14 日間反復経口投与した結果、ラブコナゾール投与前、投与期間中、投与終了後の 24 時間尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール モル比に変動は認められなかったことから、CYP3A 誘導能はないことが示唆された。

BFE1224 の薬物トランスポーター（P-gp 及び BCRP）に対する影響を検討するため、P-gp 及び BCRP により輸送されるプローブ薬として、それぞれジゴキシン及びロスバスタチンを用いて、国内にて BFE1224-070 試験を実施した。その結果、BFE1224 併用による P-gp 及び BCRP に対する影響は臨床的に意味のあるものではなかった。

2.5.5.10.4 妊婦及び授乳時の使用

非臨床試験では、ラットを用いた BFE1224 経口投与による胚・胎児発生に関する試験（試験番号：[redacted]）において、20 mg/kg/日投与群の胎児に骨格変異（過剰肋骨及び頚肋）が認められた。ウサギを用いたラブコナゾールの経口投与試験（試験番号：[redacted]）において、10 mg/kg/日投与群の胎児に骨格変異（第 7 頸椎の過剰肋骨）のわずかな増加、また BFE1224 の塩違いである [redacted] の静脈内投与試験（試験番号：[redacted]）において、8 及び 16 mg/kg/日投与群の胎

児に骨格変異（胸骨椎体の骨化遅延）、並びに 16 mg/kg/日投与群の胎児に体重減少、骨格変異（頚肋）、及び骨格異常（頭蓋骨の骨化異常及び肩甲骨の形状異常）が認められた。また、ラットを用いた BFE1224 経口投与によ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（試験番号：[redacted]）において、80 mg/kg/日投与群の F_1 出生児に死産数の増加、出生児率及び生後 4 日生存率の低下、体重減少、並びに外表異常（短尾、索状尾、及び鎖肛）が認められたが、発育後の行動及び生殖機能に影響はみられなかった。さらに、20 及び 80 mg/kg/日投与群の F_1 出生児に胎生期に発生したと考えられる水晶体混濁が認められた。

海外臨床試験では、[redacted] 試験で、妊娠が診断される前に [redacted] を投与した 1 例の被験者において、投与期間中に自然流産が発現した[12)]。本症例は重篤と判断され、転帰は回復であった。治験薬との関連は、「関連あるかもしれない」と判断された。また、[redacted]患者を対象に BFE1224 [redacted]を投与した [redacted] 試験で、高投与量の HD 群（BFE1224 を 400 mg/日 3 日間投与後、400 mg/週を 7 週間投与）の 2 例の被験者において投与期間終了後に自然流産が発現した。どちらの症例も重篤と判断され、転帰は回復であった。この 2 件の自然流産は保守的に考慮し、本治験薬と「関連あるかもしれない」と判断された。

以上のことから、BFE1224 は妊婦に使用してはならない。妊娠の可能性のある女性は投与中及び投与終了後 3 ヵ月間にわたって避妊すること。

また、BFE1224 及びラブコナゾールのヒト母乳中への移行は検討されていない。非臨床試験では、授乳ラットに ^{14}C-BFE1224 を単回経口投与したとき、ラブコナゾールの乳汁排泄が認められた。

以上のことから、授乳中の婦人は、BFE1224 投与中の授乳を避けること。

2.5.5.10.5 過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象については検討していない。治験中にこれらに関する報告はなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

本邦においては、爪白癬治療薬として経口抗真菌剤 2 剤（テルビナフィン塩酸塩、イトラコナゾール）及び外用爪白癬治療剤 2 剤（エフィナコナゾール、ルリコナゾール）が承認されている。経口抗真菌剤にはテルビナフィン塩酸塩における重篤な肝障害、イトラコナゾールにおける薬物相互作用などの解決すべき課題があり、外用爪白癬治療剤には長期間投与が必要であるにも関わらず完全治癒率が低いといった課題がある。本剤は前述した爪白癬治療における臨床的課題を解決し、新たな治療効果が期待できる、従来と異なる経口抗真菌剤であると考える。

以下に本剤のベネフィットの詳細を項目別に示す。

(1) 新世代のトリアゾール系抗真菌剤

本剤はエーザイ株式会社が合成した新規のトリアゾール系抗真菌化合物ラブコナゾールのプロドラッグ（ラブコナゾールホスホノキシメチルプロドラッグ、モノリシン塩）であり、活性本体

のラブコナゾールは広範な抗真菌スペクトルと高い抗真菌活性を示す。すなわち、*Trichophyton* 属、*Microsporum* 属、*Epidermophyton* 属等の皮膚糸状菌、*Candida* 属、*Aspergillus* 属、*Cryptococcus* 属等の各種病原真菌に対し、高い抗真菌活性を示す。ラブコナゾールの爪白癬患者由来の皮膚糸状菌（*T. rubrum*、*T. mentagrophytes*）に対する抗真菌活性（MIC_{90}：0.06 μg/mL）は、テルビナフィン塩酸塩（MIC_{90}：0.03 μg/mL）にわずかに劣るものの、イトラコナゾール（MIC_{90}：0.06 μg/mL）と同程度、フルコナゾール（MIC_{90}：4 μg/mL）より高いことが示された。

山口は、ラブコナゾールに関して、CYP3A4 阻害作用が他のトリアゾール系抗真菌剤に比べて弱く、薬物相互作用の懸念が少ないこと、CYP3A4 の誘導作用もみられないこと、既存の経口抗真菌剤が活性を示しにくい真菌に対しても強い感受性を示すこと等から、本剤を新世代のトリアゾール系経口抗真菌剤（New Generation Triazole）として、既存の経口抗真菌剤の欠点をカバーする特長を有し、爪白癬患者に対して新たな選択肢を提供することが期待されることを報告している[9)]。

(2) 爪白癬に対して高い完全治癒率を示す

本剤の有効性を検討した爪白癬患者を対象とした比較臨床試験（SKS-11-01 試験）では、本剤をラブコナゾールとして 100 mg 1 日 1 回 12 週間経口投与した場合の治療効果を、真のエンドポイントである完全治癒率（治験総括報告書では治癒率と定義）で検証した。主要評価項目である 48 週後の完全治癒率（FAS）は、本剤群 59.4%（60/101 例）、プラセボ群 5.8%（3/52 例）であり、本剤群はプラセボ群に対して完全治癒率が有意に高かった（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）。

各爪白癬治療薬の完全治癒率を表 2.5.6-1 に示す。同一の試験における比較ではないため、厳密な比較はできないが、完全治癒率は本剤が最も高かった。完全治癒には爪甲混濁部の完全消失が必要であり、爪の生え変わりに時間を要するため、いずれの薬剤においても完全治癒率は経時的に上昇した[13)、14)、15)]。したがって、48 週後の評価である本剤の完全治癒率 59.4%は、48 週以降に評価した場合、更に高くなる可能性が考えられる。なお、テルビナフィン塩酸塩の国内承認用量はこの表に示す用量の半分（125 mg）である。

以上より、本剤は既存薬にない高い完全治癒率が期待できる。

表 2.5.6-1 各爪白癬治療薬の完全治癒率

	BFE1224	テルビナフィン塩酸塩[13)]	イトラコナゾール[13)]	エフィナコナゾール[14)]	ルリコナゾール[15)]
剤形	経口剤	経口剤	経口剤	外用剤	外用剤
用法・用量	100 mg（ラブコナゾールとして） 1 日 1 回経口投与 12 週間	250 mg※ 1 日 1 回経口投与 12 週間	200 mg 1 日 2 回経口投与 1 週間＋休薬 3 週間を 3 サイクル	1 日 1 回塗布 48 週間	1 日 1 回塗布 48 週間
評価時期	48 週後	72 週後	72 週後	52 週後	48 週後
完全治癒率	59.4%	46%	23%	Study 1：17.8% Study 2：15.2%	14.9%

※：テルビナフィン塩酸塩の国内承認用量は 125 mg である。

(3) 患者背景によらず治療効果が期待できる

完全治癒率に関して、年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別、スクリーニング時の同定菌種（*T.rubrum*、*T.mentagrophytes*）、及びスクリーニング時の爪甲混濁部面積比（50%未満、50%以上 75%未満、75%以上）などの部分集団の検討を行ったが、症例数が少なかった部分集団を除き、いずれもプラセボ群に対し有意に高い治療効果を示し、ほとんどの部分集団間に違いは認められなかった。

以上より、本剤は患者背景によらず治療効果が期待できる。なお、爪白癬患者の重症度に関しては、外用爪白癬治療薬は軽度又は中等度（爪甲混濁部面積比 50%未満）の患者を対象としており、重度の患者（爪甲混濁部面積比 50%以上）における有効性は確立していない。一方、本剤は重症度の違いに関わらず有効であると考える。

(4) 臨床上問題となる薬物相互作用を示す可能性が低い

アゾール系抗真菌剤は CYP 及び薬物トランスポーターの阻害作用を有することが知られており、イトラコナゾールの添付文書には種々の薬剤が併用禁忌として記載されている。ラブコナゾールも同様に CYP 及び薬物トランスポーターの阻害作用を有することから薬物相互作用の検討を行った結果、最も影響が大きかったのは CYP3A4 阻害であったが、その程度は中程度であった。

したがって、本剤は臨床上問題となる薬物相互作用を示す可能性は他のアゾール系抗真菌剤と比較して低いと考えられる。

(5) 重篤な肝障害を示さない

テルビナフィン塩酸塩の添付文書には「警告」として重篤な肝障害が記載されている。本剤の臨床試験において肝機能検査値の上昇は認められているが、重篤なものはなく、本剤の投与終了／中止後に全て回復している。また、肝障害を示唆する臨床所見も認められていない。さらに、ラットの 26 週間投与やサルの 39 週間投与毒性試験等の結果においても、肝薬物代謝酵素系の誘導による適応性変化による肝細胞肥大が認められたのみで、肝臓への直接的な毒性作用は認められていない。

(6) 腎機能障害患者・軽度肝機能障害患者における投与量調整の必要性が低い

既存の経口抗真菌薬は、腎からの排出が遅延する恐れがあることから、腎障害のある患者に対しては慎重投与となっている。本剤は、健康成人に単回経口投与した結果、尿中に検出されず、活性本体であるラブコナゾールの尿中累積排泄率は 0.1%未満であり、7 日間反復投与試験でも、0.1%未満であった。したがって、本剤の排泄に腎臓の寄与は小さく、腎機能障害患者において本剤の投与量調節の必要性は低い。

また、本剤を肝機能障害者（Child-Pugh 分類 Grade A）及び健康成人に単回経口投与し、本剤の薬物動態を検討した結果、$AUC_{0-\infty}$の健康成人群に対する肝機能障害者群の幾何学的平均値の比は 0.942 で、90%CI が 0.633～1.400 であったことより、健康成人と肝機能障害者の BFE1224 の薬物動態に違いはないことが示された。したがって、軽度肝機能障害患者において本剤の投与量調節の必要性は低い。本剤は、既存の経口抗真菌治療剤[16)、17)、18)]とは異なり、肝障害患者と健常者との薬物動態に違いがないことが確認された初めての経口抗真菌剤である。

(7) 食事の影響を受けない

イトラコナゾールは用法・用量に「食直後に経口投与する」との記載があるが、本剤は食事の影響を検討した薬物動態試験において、食事に関係なく投与可能な薬剤であると考えられる。

2.5.6.2 リスク

爪白癬患者を対象とした国内臨床試験（BFE1224-210 試験、SKS-11-01 試験）において、本剤をラブコナゾールとして 100 mg 1 日 1 回 12 週間投与した場合に認められた主な副作用は、臨床検査［γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 20.8%（27/130 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 9.2%（12/130 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 8.5%（11/130 例）、血中アルカリホスファターゼ増加 3.1%（4/130 例）］及び胃腸障害［腹部不快感 3.1%（4/130 例）］であった。これらの副作用は本剤の投与終了又は中止により、全て回復した。また、死亡・その他重篤な副作用も無かった。

ラブコナゾール又はホスラブコナゾールの動物実験（ラット又はウサギ）において、胎児の奇形、胎児毒性（骨格変異及び水晶体混濁）が報告されていることから、添付文書において「妊婦又は妊娠している可能性がある患者」を禁忌に設定した。

本剤の臨床試験における投与期間は 12 週間までであり、それ以上の長期投与における安全性は確立していない。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論

上記のとおり、本剤は爪白癬に対し 1 日 1 回投与で極めて有効な治療効果が認められた。また、副作用のほとんどは可逆的な臨床検査値の異常であり、重篤な副作用はなく、本剤は十分な安全性を有していると考えられた。

したがって、本剤は爪白癬を罹患している患者にとって新たな治療効果が期待できる、これまでにない有用な薬剤であると判断した。

2.5.7 参考文献

1) 常深祐一郎, 宮地良樹 編. ファーマナビゲーター 爪白癬治療薬編. メディカルレビュー社. 2016; 44-62.
2) 日本医真菌学会疫学調査委員会（論文執筆者・委員長 清佳浩）. 2011 年次皮膚真菌症疫学調査報告. Med Mycol J. 2015; 56(4): J129-J135.
3) 渡辺晋一 編. 爪真菌症診療マニュアル. 南江堂. 2005; 1-21.
4) Roberts DT, Taylor WD, Boyle J; British Association of Dermatologists. Guidelines for treatment of onychomycosis. Br J Dermatol. 2003; 148(3): 402-410.
5) 渡辺晋一, 望月隆, 五十棲健ほか. 日本皮膚科学会ガイドライン 皮膚真菌症診断・治療ガイドライン. 日皮会誌. 2009; 119(5): 851-862.
6) 渡辺晋一, 西本勝太郎, 浅沼廣幸ほか. 本邦における足・爪白癬の疫学調査成績. 日皮会誌. 2001; 111(14): 2101-2112.

7) 竹村司, 原弘之. 趾爪白癬に対する経口抗真菌薬の有効性および安全性についての臨床的検討―イトラコナゾールパルス療法・連続療法とテルビナフィン連続療法の 3 群間比較―. 西日皮膚. 2007; 69(4): 428-433.
8) 渡辺晋一 編. 爪真菌症診療マニュアル. 南江堂. 2005; 49-130.
9) Yamaguchi H. Potential of Ravuconazole and its prodrugs as the new oral therapeutics for onychomycosis. Med Mycol J. 2016; 57(4): E93-E110.
10) 渡辺晋一, 小川秀興, 西川武二ほか. 趾爪白癬患者におけるランダム化二重盲検並行群間比較試験によるイトラコナゾール（ITCZ）パルス療法至適用量・サイクル試験―1 年間のフォローアップを含めて―. 日皮会誌. 2004; 114(1): 55-72.
11) Werschler WP, Bondar G, Armstrong D. Assessing treatment outcomes in toenail onychomycosis clinical trials. Am J Clin Dermatol. 2004; 5(3): 145-152.
12) [redacted] A randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending, multiple loading and maintenance dose, safety and tolerability study of E1224 administered by intravenous infusion to healthy subjects. [redacted]
13) Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. BMJ. 1999; 318(7190): 1031-1035.
14) Elewski BE, Rich P, Pollak R, et al. Efinaconazole 10% solution in the treatment of toenail onychomycosis: Two phase III multicenter, randomized, double-blind studies. J Am Acad Dermatol. 2013; 68(4): 600-608.
15) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ルコナック爪外用液 5%　審査報告書. 平成 27 年 11 月 11 日
16) Debruyne D, Coquerel A. Pharmacokinetics of antifungal agents in onychomycoses. Clin Pharmacokinet. 2001; 40(6): 441-472.
17) Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V, et al. The clinical pharmacokinetics of itraconazole: An overview. Mycoses. 1989; 32 Suppl 1: 67-87.
18) JC Jensen. Pharmacokinetics of Lamisil in humans. J Dermatolog Treat. 1990; 1 Suppl 2: 15-18.