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）

2.7　臨床概要
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

佐藤製薬株式会社

目　　次

表一覧.....3
略号一覧.....4
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....5
2.7.1.1 背景及び概観.....5
2.7.1.1.1 製剤開発の経緯.....5
2.7.1.1.2 生物学的同等性の概略.....8
2.7.1.1.3 臨床試験に用いた分析法.....8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....10
2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ試験.....10
2.7.1.2.2 生物学的同等性試験.....11
2.7.1.2.3 食事の影響を検討した試験.....11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....12
2.7.1.4 付録.....13

表一覧

表 2.7.1.1-1　ラブコナゾール換算係数.....5
表 2.7.1.1-2　臨床試験に用いた製剤（■剤及びカプセル剤）の処方.....6
表 2.7.1.1-3　臨床試験に用いた製剤（注射剤）の処方.....6
表 2.7.1.1-4　臨床試験に用いた製剤の一覧.....7
表 2.7.1.1-5　臨床試験における分析法バリデーション試験（血漿中）.....9
表 2.7.1.1-6　臨床試験における分析法バリデーション試験（尿中）.....10
表 2.7.1.1-7　臨床試験における分析法バリデーション試験（爪中）.....10
表 2.7.1.2-1　注射剤及び■剤投与後の血漿中ラブコナゾールのバイオアベイラビリティ評価.....11
表 2.7.1.4-1　バイオアベイラビリティ試験の要約（血漿中ホスラブコナゾール又はラブコナゾール濃度）.....13
表 2.7.1.4-2　生物学的同等性試験の概要（血漿中ラブコナゾール濃度）.....14
表 2.7.1.4-3　食事の影響試験の概要（血漿中ラブコナゾール濃度）.....15

略号一覧表

略号	英語	日本語
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
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
$t_{1/2}$	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

2.7.1生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

本剤の有効成分である BFE1224（ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物）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。ラブコナゾールは新規のトリアゾール系化合物であり、病原真菌に対して抗真菌活性を有する。

臨床試験で用いられた投与量はラブコナゾール量を基に表記する。各化合物の分子量比を用いたラブコナゾール換算係数を表 2.7.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1-1　ラブコナゾール換算係数

化合物		分子量	ラブコナゾール換算係数*
ラブコナゾール	活性本体	437.47	1.000
ホスラブコナゾール	有効成分の遊離酸	547.47	1.251
BFE1224（E1224）	有効成分 （ホスラブコナゾールのモノリシン塩エタノール付加物）	739.73	1.691

*：ラブコナゾール換算係数＝（各化合物の分子量）／（ラブコナゾールの分子量 437.47）

2.7.1.1.1　製剤開発の経緯

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

開発初期は■剤及び注射剤の両製剤を用いて臨床試験を実施した。開発の過程で、抗真菌薬の投薬は主に外来患者が対象であることを考慮した結果、注射剤の開発を終結することとした。また、■剤は、[redacted]ため、新たにカプセル剤（本剤）を開発した。本剤は■剤との生物学的同等性試験（BFE1224-040 試験）で同等性が確認された後、以降の全ての臨床試験に用いられた。

■剤及びカプセル剤の製剤処方を表 2.7.1.1-2 に示す。また、注射剤の製剤処方を表 2.7.1.1-3 に示す。さらに、臨床試験に用いた製剤の一覧を表 2.7.1.1-4 に示す。

表 2.7.1.1-2 臨床試験に用いた製剤（[redacted]剤及びカプセル剤）の処方

投与剤形	[redacted]剤		カプセル剤
用量（ラブコナゾール相当量）	62.6 mg （50 mg）	125.1 mg （100 mg）	125.1 mg （100 mg）
成分	配合量(mg/投与単位)		
[redacted]又はカプセル内容物			
ホスラブコナゾール L-リシン エタノール付加物 [a, b] (ホスラブコナゾール相当量)	84.6 (62.6)	169.1 (125.1)	169.0731 (125.1)
[redacted] [a]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]		[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
酸化マグネシウム [b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	
[redacted] [c]		[redacted]	
[redacted] [c]	[redacted]	[redacted]	
ステアリン酸マグネシウム [b, c]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
小計 [b]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]又はカプセル			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	
ヒプロメロースカプセル			46.0
合計	177.0	392.0	217.3

a: [redacted]剤において、ホスラブコナゾール含有率により算出されるホスラブコナゾール L-リシン エタノール付加物の配合量は、[redacted]質量が一定になるよう[redacted]にて補正する。

b: カプセル剤において、ホスラブコナゾール含有率により算出されるホスラブコナゾール L-リシン エタノール付加物の配合量は、添加物の配合比率が一定になるよう充てん質量にて補正する。

c: [redacted]剤において、混合時添加成分を示す。

表 2.7.1.1-3 臨床試験に用いた製剤（注射剤）の処方

用量（ラブコナゾール相当量）	500.6 mg (400 mg)
成分	配合量 (mg/バイアル) [a]
ホスラブコナゾール L-リシン エタノール付加物 [b] (ホスラブコナゾール相当量)	744.0 (550.6)
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

a: バイアル残存量を考慮して、[redacted]した配合量を示す。

b: ホスラブコナゾール L-リシン エタノール付加物の配合量は、ホスラブコナゾール含量率により算出する。

表 2.7.1.1-4 臨床試験に用いた製剤の一覧

試験の種類 試験実施計画書番号 (国)	試験の目的	剤形	含量 (ラブコナゾール相当量)	ロット番号
単回投与及び反復－維持用量投与試験 E1224-A001-002（米国）	単回及び反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態の検討 バイオアベイラビリティの検討 薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	注射剤	500.6 mg (400 mg)	[redacted]
		■剤	62.6 mg (50 mg)	[redacted]
反復－維持用量投与試験 E1224-A001-003（米国）	反復静脈内投与時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	注射剤	500.6 mg (400 mg)	[redacted]
薬物相互作用検討試験 E1224-A001-004（米国）	チトクローム P450（CYP）2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6、CYP1A2 経路により主に代謝されるトルブタミド、オメプラゾール、ミダゾラム、デキストロメトルファン、カフェインに対する影響の検討	■剤	62.6 mg (50 mg)	[redacted]
QTc 間隔検討試験 E1224-A001-006（米国）	静脈内反復後の心臓再分極薬動力学（QTc 間隔）に対する影響の検討	注射剤	500.6 mg (400 mg)	[redacted]
単回投与試験 BFE1224-010（日本）	単回経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	■剤	125.1 mg (100 mg)	[redacted]
反復投与試験 BFE1224-020（日本）	反復経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態の検討	■剤	125.1 mg (100 mg)	[redacted]
薬物動態試験 BFE1224-030（日本）	単回経口投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	■剤	125.1 mg (100 mg)	[redacted]
生物学的同等性試験 BFE1224-040（日本）	■剤とカプセル剤の生物学的同等性について検討	■剤	125.1 mg (100 mg)	[redacted]
		カプセル剤	125.1 mg (100 mg)	[redacted]
肝機能障害者及び健康成人における薬物動態試験 BFE1224-050（日本）	投与後の肝機能障害者における薬物動態について健康成人と比較検討	カプセル剤	125.1 mg (100 mg)	[redacted]
健康成人における食事の影響試験 BFE1224-060（日本）	単回経口投与後の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討	カプセル剤	125.1 mg (100 mg)	[redacted]
薬物相互作用検討試験 BFE1224-070（日本）	CYP2C8、P 糖タンパク質（P-gp）、及び乳癌耐性タンパク質（BCRP）の典型基質であるレパグリニド、ジゴキシン、及びロスバスタチンに対する影響の検討	カプセル剤	125.1 mg (100 mg)	[redacted]
爪白癬患者を対象とした臨床薬理試験 BFE1224-210（日本）	爪白癬患者に対する製剤の薬物動態から、爪白癬に有効な至適用法・用量を検討すること 試験期間中における薬物動態、有効性及び安全性を検討すること	カプセル剤	125.1 mg (100 mg)	[redacted]
爪白癬患者を対象とした比較臨床試験 SKS-11-01（日本）	爪白癬患者を対象として、製剤の有効性、安全性についてプラセボを比較対照薬とした二重盲検並行群間比較試験により検討	カプセル剤	125.1 mg (100 mg)	[redacted]

2.7.1.1.2　生物学的同等性の概略

本剤は国内での開発過程において■剤からカプセル剤への剤形変更が行われた。このため、ホスラブコナゾールを 125.1 mg 含有する■剤とカプセル剤を用いた生物学的同等性試験（試験番号：BFE1224-040）を実施した。同等性試験の結果、■剤及びカプセル剤投与時の薬物動態パラメータに差がないことから、■剤とカプセル剤の生物学的同等性が示された。

2.7.1.1.3　臨床試験に用いた分析法

本申請における薬物濃度を測定した全ての臨床試験では、液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析装置（LC/MS/MS）を用いて測定した。BFE1224（E1224）は溶液中でホスラブコナゾールとして存在することから、薬物濃度測定の対象はラブコナゾール及びホスラブコナゾール（モジュール 5 では BFE1224 又は E1224 として記載）とした。当該の試験を実施する前に各測定機関においてバリデーション試験を実施し、分析法の妥当性を確認した。臨床試験における分析法バリデーション試験（血漿中、尿中、及び爪中）の結果を表 2.7.1.1-5、表 2.7.1.1-6、及び表 2.7.1.1-7 に示す。

表 2.7.1.1-5 臨床試験における分析法バリデーション試験（血漿中）

測定試料	血漿					
臨床試験番号	E1224-A001-002 E1224-A001-003 E1224-A001-004 E1224-A001-006		BFE1224-010 BFE1224-020 BFE1224-030 BFE1224-040		BFE1224-210	
測定施設	[redacted]		[redacted]			
測定対象	ラブコナゾール	ホスラブコナゾール[a]	ラブコナゾール	ホスラブコナゾール[a]	ラブコナゾール	
定量範囲	200～ 50000 ng/mL	100～ 25000 ng/mL	25～ 2500 ng/mL	25～ 2500 ng/mL	0.025～ 25 μg/mL	
日内 精度（%）	3.2～6.1	1.9～6.7	4.0～10.3	4.3～7.9	4.3～8.5	
日内 真度（%）	−5.8～5.3	2.5～9.1	−1.2～2.1	−1.1～2.3	2.3～7.5	
日間 精度（%）	5.4～5.9	3.3～4.6	4.7～7.4	5.0～7.4	4.6～7.5	
日間 真度（%）	−2.7～0.3	4.6～7.6	−4.8～−1.8	−2.2～1.8	−2.6～4.5	
バリデーション試験報告書番号（添付場所）	[redacted] （5.3.1.4.1）		[redacted] （5.3.1.4.2）		[redacted] （5.3.1.4.3）	

測定試料	血漿					
臨床試験番号	BFE1224-210		BFE1224-050 BFE1224-060		BFE1224-070	
測定施設	[redacted]		[redacted]		[redacted]	
測定対象	ラブコナゾール		ラブコナゾール	ホスラブコナゾール[a]	ラブコナゾール	
定量範囲	0.025～ 25 μg/mL		0.025～ 25 μg/mL	0.025～ 25 μg/mL	0.025～ 25 μg/mL	
日内 精度（%）	NA		4.8～15.4[b]	4.7～13.1	7.8 以下	
日内 真度（%）	NA		−12.4～6.0	0.5～16.0[c]	−3.6～7.5	
日間 精度（%）	NA		4.7～14.8	6.4～11.1	7.5 以下	
日間 真度（%）	NA		−1.4～8.0	0.3～8.0	−4.9～5.0	
バリデーション試験報告書番号（添付場所）	[redacted] （5.3.1.4.4）		[redacted] （5.3.1.4.5）		[redacted] （5.3.1.4.10）	

a：モジュール 5 では BFE1224（E1224）と記載。

b：15.4%は定量下限（判断基準：20%以下）での評価結果である。

c：16.0%は定量下限（判断基準：理論値±20%以内）での評価結果である。

NA：not applicable

表 2.7.1.1-6　臨床試験における分析法バリデーション試験（尿中）

測定試料	尿			
臨床試験番号	BFE1224-010 BFE1224-020		BFE1224-010	
測定施設	[redacted]			
測定対象	ラブコナゾール	ホスラブコナゾール[a]	ラブコナゾール	
定量範囲	25～ 2500 ng/mL	25～ 2500 ng/mL	1～ 500 ng/mL	
日内　精度（%）	1.2～3.5	1.7～4.9	2.9～6.1	
日内　真度（%）	−5.8～−2.3	−11.5～−1.5	−8.9～7.0	
日間　精度（%）	3.6～7.0	2.8～7.5	3.3～7.4	
日間　真度（%）	−5.6～−0.3	−9.5～−0.5	−8.9～7.5	
バリデーション試験報告書番号（添付場所）	[redacted] （5.3.1.4.6）		[redacted] （5.3.1.4.7）	

a：モジュール 5 では BFE1224（E1224）と記載。

表 2.7.1.1-7　臨床試験における分析法バリデーション試験（爪中）

測定試料	爪			
臨床試験番号	BFE1224-020 BFE1224-030		BFE1224-210	
測定施設	[redacted]			
測定対象	ラブコナゾール	ホスラブコナゾール[a]	ラブコナゾール	
定量範囲	5～ 5000 ng/g	50～ 5000 ng/g	5～ 5000 ng/g	
日内　精度（%）	1.5～4.0	4.0～6.3	3.7～7.8	
日内　真度（%）	−9.5～−6.3	−3.6～−0.5	−3.8～6.7	
日間　精度（%）	1.3～4.1	2.4～8.4	3.4～6.4	
日間　真度（%）	−7.5～−5.2	−5.7～0.8	−5.0～4.5	
バリデーション試験報告書番号（添付場所）	[redacted] （5.3.1.4.8）		[redacted] （5.3.1.4.9）	

a：モジュール 5 では BFE1224（E1224）と記載。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

バイオアベイラビリティに関する試験概要を 2.7.1.4 付録（表 2.7.1.4-1）、生物学的同等性に関する試験概要を 2.7.1.4 付録（表 2.7.1.4-2）、食事の影響に関する試験概要を 2.7.1.4 付録（表 2.7.1.4-3）に示す。

2.7.1.2.1　バイオアベイラビリティ試験

2.7.1.2.1.1　外国人健康被験者を対象とした単回及び反復経口投与試験（試験番号：E1224-A001-002；2.7.6.2.6）

本試験は、外国人健康男性を対象として BFE1224 のバイオアベイラビリティを検討した。治験薬として BFE1224 50 mg■（ラブコナゾールとして 50 mg 含有）を用いた。バイオアベイラビリ

ティ評価を実施するために、被験者 19 例に対し BFE1224 50 mg ■を 200、400 mg、又はプラセボ投与（200 mg 群 8 例、400 mg 群 7 例、プラセボ群 4 例）し、また、同用量の BFE1224 注射剤を空腹時に 2 時間かけて単回静脈内投与した。バイオアベイラビリティ（F）は以下の計算式で算出した。なお、”po”及び”iv”は、それぞれ経口投与及び静脈投与での値とし、$AUC_{0-\infty}$が算出不能である場合は、AUC_{0-t}で代用することとした。

$F = \{[AUC_{0-\infty}]po / [Dose]po\} / \{[AUC_{0-\infty}]iv / [Dose]iv\}$

本試験の結果、BFE1224 ■の経口投与後、血漿中からホスラブコナゾールは検出されなかった。BFE1224 ■を経口投与した場合に算出されるラブコナゾールのバイオアベイラビリティ（F）は 1.06 であった。注射剤及び■剤投与後の血漿中ラブコナゾール濃度のバイオアベイラビリティ評価を表 2.7.1.2-1 に示す。

表 2.7.1.2-1　注射剤及び■剤投与後の血漿中ラブコナゾールのバイオアベイラビリティ評価
＜試験番号：E1224-A001-002＞（2.7.6.2.6　表 2.7.6.2.6-13 を引用）

統計量	AUC_{0-150} (h*ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/mL)	C_{max} (ng/mL)
被験者数 [a]	15	9	15
幾何平均比（経口/静脈内）	0.99	1.06	0.87
(90%信頼区間)	(0.89, 1.10)	(0.94, 1.20)	(0.77, 0.98)

a : Subjects included were those that met the criteria for analysis for each PK parameter following both oral and IV administration.

2.7.1.2.2　生物学的同等性試験

2.7.1.2.2.1　国内における■剤とカプセル剤の生物学的同等性試験（試験番号：BFE1224-040；2.7.6.2.3）

日本人健康成人男性 30 例を対象として、BFE1224 の■剤とカプセル剤の 2 剤 2 期の非盲検無作為化クロスオーバー法による比較試験を実施し、得られた血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータ（C_{max}及びAUC_t）から生物学的同等性を検討した。BFE1224 の投与は、それぞれラブコナゾールとして 400 mg の単回投与とした。

血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメータ（C_{max}及びAUC_t）を対数変換したときの BFE1224 ■投与時に対する BFE1224 カプセル投与時の平均値の差の 90%信頼区間は C_{max} が log(1.002)～log(1.162)、AUC_t が log(0.978)～log(1.036)であり、同等性許容域である log(0.80)～log(1.25)の範囲にあったことから、BFE1224 の■剤とカプセル剤は生物学的に同等であると判断した。

2.7.1.2.3　食事の影響を検討した試験

2.7.1.2.3.1　海外における BFE1224 ■剤の食事の影響試験（試験番号：E1224-A001-002；2.7.6.2.4）

本試験は 2.7.1.2.1.1 と同一の治験実施計画内で実施された。外国人健康男性を対象に BFE1224 ■をラブコナゾールとして 600 mg 又はプラセボを空腹時又は高脂肪食後に単回（600 mg 群 9 例、プラセボ群 2 例）経口投与したときの薬物動態パラメータの比較により食事の影響を評価した。

AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及びC_{max}の幾何平均比はそれぞれ 0.91、0.93、及び 0.97 であり、それぞれの

90%信頼区間は同等性許容域 80%～125%の範囲内又は近似値であることから、食後投与の場合のラブコナゾールの薬物動態は空腹時投与の場合と生物学的に同程度であった。

2.7.1.2.3.2 国内における BFE1224 ■剤の食事の影響試験（試験番号:BFE1224-030;2.7.6.2.1）

日本人健康成人男性 6 例を対象に、BFE1224 ■剤をラブコナゾールとして 400 mg 経口単回投与したときの食事の影響をクロスオーバー法により検討した。

AUC_{0-t} の空腹時投与時に対する食後投与時の算術的平均値の差の 90%信頼区間（0.942～1.211）は、同等性許容域（0.8～1.25）に適合した。C_{max} の算術的平均値の差の 90%信頼区間（0.997～1.294）は基準に適合しなかったものの、臨床上の安全性や有効性において影響を及ぼすものではなく、BFE1224 ■剤は食事に関係なく投与可能な薬剤と判断した。

2.7.1.2.3.3 国内における BFE1224 カプセル剤の食事の影響試験（試験番号：BFE1224-060；2.7.6.2.2）

日本人健康成人男性 20 例を対象に、BFE1224 カプセル剤をラブコナゾールとして 100 mg 経口単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響をクロスオーバー法により検討した。

AUC_{0-t} の空腹時投与時に対する食後投与時の幾何学的平均値の比の 90%信頼区間（0.895～1.066）は、同等性許容域（0.8～1.25）に適合した。C_{max} の平均値の比の 90%信頼区間（0.509～0.709）は基準に適合しなかったものの、臨床上の安全性や有効性において影響を及ぼすものではなく、BFE1224 カプセル剤は食事に関係なく投与可能な薬剤と判断した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

開発初期では注射剤と■剤が用いられ、バイオアベイラビリティ試験が実施された（試験番号：E1224-A001-002）。この試験により、BFE1224 ■剤でのバイオアベイラビリティが非常に高いことが示された。BFE1224 ■剤は、食事の影響を検討した試験（試験番号：BFE1224-030）により、食事の影響を受けないことが示された。カプセル剤が開発された後、■剤とカプセル剤の生物学的同等性が示され（試験番号：BFE1224-040）、第 II 相、第 III 相、及び開発後期に実施された第 I 相臨床試験では、カプセル剤を用いて実施した。カプセル剤においても食事の影響を検討した試験（試験番号：BFE1224-060）が実施され、カプセル剤は■剤と同様に食事の影響を受けないことが示された。

以上のことから、本剤は、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製剤特性を有することが示唆されている。

2.7.1.4 付録

表 2.7.1.4-1 バイオアベイラビリティ試験の要約（血漿中ホスラブコナゾール又はラブコナゾール濃度）

試験番号 （添付場所） 資料区分	試験 デザイン	投与方法[b]	投与群 （症例数[c]）		測定対象	薬物動態パラメータ（幾何平均値又は算術平均値[e]）						
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (h·ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	Vz (mL)	CL (mL/min)
E1224-A001-002 (5.3.3.1.3) 参考資料	単施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較 プラセボ 対照[a] クロスオーバー	BFE1224 ■：200 又は 400 mg を空腹時に単回経口投与 BFE1224 注：BFE1224 ■と同量（200 mg 又は 400 mg）を空腹時に 2 時間静脈内投与	BFE1224 ■ 経口投与 （N = 20）	200 mg （N = 12）	ホスラブコナゾール[d]	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
					ラブコナゾール	4515	2.67[e]	211593	389879	133.1	70549	367.4
				400 mg （N = 8）	ホスラブコナゾール[d]	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
					ラブコナゾール	8439	2.50[e]	710645	806416	210.2	89061	293.7
			BFE1224 注 静脈内投与 （N = 15）	200 mg （N = 8）	ホスラブコナゾール[d]	6526	1.34[e]	12377	12365	0.22[e]	5059	267.9
					ラブコナゾール	4838	2.38[e]	248462	342120	163.0	117962	501.5
				400 mg （N = 7）	ホスラブコナゾール[d]	13166	1.25[e]	24612	NC	NC	10672	269.7
					ラブコナゾール	10715	2.46[e]	68364	750471	183.4	103176	389.9

a：プラセボ投与群（4 例）は薬物動態パラメータ解析対象からは除外したため、投与群に記載しなかった。

b：ラブコナゾールとしての投与量を記載した。

c：薬物動態パラメータの解析対象となった症例数を記載した。

d：モジュール 5 では BFE1224（E1224）と記載。

e：幾何平均値又は算術平均値：幾何平均値を優先して記載した。幾何平均値が算出されなかった項目は算術平均値を記載し、[e]を付記した。

Vz ： Volume of distribution of terminal phase

CL ： Total plasma clearance

NC ： Not calculated

表 2.7.1.4-2　生物学的同等性試験の概要（血漿中ラブコナゾール濃度）

試験番号 （添付場所） 資料区分	試験 デザイン	投与方法 [a]	投与群 （症例数 [b]）	算術平均（SD）			同等性の判断基準 剤形間での平均値の差（90%信頼区間）（対数変換）		
				C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)
BFE1224-040 (5.3.1.2.1) 評価資料	単施設 無作為化 オープン クロスオーバー 実薬対照	BFE1224 ■： 400 mg を空腹時に単回経口投与	■ （N = 26）	10.61 (2.25)	731 (201)	812 (267)	対数値の母平均値の差（カプセル－■）の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲にあるとき両製剤は生物学的に同等と判定した。		
		BFE1224 カプセル： 400 mg を空腹時に単回経口投与	カプセル （N = 29）	11.44 (2.32)	742 (232)	828 (302)	log(1.079) (log(1.002)～ log(1.162))	log(1.007) (log(0.978)～ log(1.036))	log(1.011) (log(0.976)～ log(1.047))

a：ラブコナゾールとしての投与量を記載した。

b：薬物動態パラメータの解析対象となった症例数を記載した。

表 2.7.1.4-3　食事の影響試験の概要（血漿中ラブコナゾール濃度）

試験番号 （添付場所） 資料区分	試験 デザイン	投与方法 [b]	投与群 （症例数 [c]）	幾何平均値又は算術平均値 [d]			生物学的同等性の判断基準 平均比又は平均値の差（90%信頼区間）（対数変換）		
				C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$
E1224-A001 -002 (5.3.3.1.2) 参考資料	単施設 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 [a] クロスオーバー	BFE1224■： 600 mg を空腹時及び高脂肪食後に単回経口投与	空腹時 （N = 9）	8401 ng/mL	933606 h·ng/mL	1086016 h·ng/mL	幾何平均比（食後／空腹時）の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であるとき、生物学的に同等であるとした。		
			食後 （N = 8）	8359 ng/mL	892970 h·ng/mL	1016117 h·ng/mL	0.91 （0.78～1.06）	0.93 （0.77～1.13）	0.97 （0.81～1.17）
BFE1224-030 (5.3.1.1.1) 評価資料	非盲検 無作為化 クロスオーバー	BFE1224■： 400 mg を空腹時及び食後に単回経口投与	空腹時 （N = 6）	7.29 μg/mL [d]	591.17 μg·h/mL [d]	604.87 μg·h/mL [d]	算術平均の差（食後−空腹時）の 90%信頼区間が log(0.80)～log(1.25)の範囲であるとき、生物学的に同等であるとした。		
			食後 （N = 6）	8.18 μg/mL [d]	626.79 μg·h/mL [d]	640 23 μg·h/mL [d]	log(1.136) （log(0.997)～ log(1.294)）	log(1.068) （log(0.942)～ log(1.211)）	log(1.066) （log(0.944)～ log(1.203)）
BFE1224-060 (5.3.1.1.2) 評価資料	非盲検 無作為化 クロスオーバー	BFE1224 カプセル： 100 mg を空腹時及び食後に単回経口投与	空腹時 （N = 20）	4.291 μg/mL	198.845 μg·h/mL	213.646 μg·h/mL	幾何平均比（食後／空腹時）の 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内であるとき、生物学的に同等であるとした。		
			食後 （N = 20）	2.577 μg/mL	194.228 μg·h/mL	208.759 μg·h/mL	0.601 （0.509～0.709）	0.977 （0.895～1.066）	0.977 （0.893～1.069）

a：プラセボ投与群（2 例）は薬物動態パラメータ解析対象からは除外したため、投与群に記載しなかった。

b：ラブコナゾールとしての投与量を記載した。

c：薬物動態パラメータの解析対象となった症例数を記載した。

d：幾何平均値又は算術平均値：幾何平均値と算術平均値のうち、同等性の評価に用いた平均値のみ示した。算術平均値である数値に [d] を付記した。

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）

2.7　臨床概要
2.7.2　臨床薬理の概要

佐藤製薬株式会社

目　次

表一覧.....3
図一覧.....4
略号一覧表.....5
2.7.2 臨床薬理の概要.....6
2.7.2.1 背景及び概観.....6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験.....6
2.7.2.1.2 臨床試験.....6
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....9
2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験.....9
2.7.2.2.2 臨床試験.....11
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....20
2.7.2.3.1 薬物動態の特徴.....20
2.7.2.3.2 生物学的同等性（[redacted]剤とカプセル剤の比較）.....28
2.7.2.3.3 薬物動態に対する内因性要因の影響.....29
2.7.2.3.4 薬物動態に対する外因性要因の影響.....34
2.7.2.3.5 爪中薬物濃度.....37
2.7.2.3.6 心室再分極への影響（QTc 間隔の短縮）.....40
2.7.2.4 特別な試験.....41
2.7.2.4.1 臨床微生物学.....41
2.7.2.5 付録.....44
参考文献.....52

表一覧

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧 6
表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の一覧 7
表 2.7.2.3-1 CYP2C19 遺伝子多型の表現型とラブコナゾールの薬物動態パラメーター ＜試験番号：BFE1224-010＞ 33
表 2.7.2.3-2 BFE1224 経口反復投与時の爪中ラブコナゾール濃度（ng/g） ＜試験番号：BFE1224-020＞ 38
表 2.7.2.3-3 健康成人及び爪白癬患者における BFE1224 経口反復投与時の 趾爪中ラブコナゾール濃度＜試験番号：BFE1224-020、BFE1224-210＞ 40
表 2.7.2.4-1 日本人爪白癬患者から採取した *Trichophyton* 属に対する 各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性 42
表 2.7.2.4-2 日本人皮膚真菌症患者から採取した各種皮膚糸状菌及び *Candida* 属に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性 43
表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験概要 44

図一覧

図 2.7.2.3-1 血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメーターの用量相関図 23
図 2.7.2.3-2 BFE1224 単回経口用量増加に伴うラブコナゾールの C_{max} の変化 ＜試験番号：E1224-A001-002＞ 23
図 2.7.2.3-3 BFE1224 単回経口用量増加に伴うラブコナゾールの AUC_{0-t} の変化 ＜試験番号：E1224-A001-002＞ 24
図 2.7.2.3-4 BFE1224 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移 25
図 2.7.2.3-5 BFE1224 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移（投与後 168 時間まで）＜試験番号：BFE1224-020＞ 26
図 2.7.2.3-6 BFE1224 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移（治験期間） ＜試験番号：E1224-A001-002＞ 26
図 2.7.2.3-7 BFE1224 反復静脈内投与後の平均血漿中ラブコナゾール濃度推移 ＜試験番号：E1224-A001-003＞ 27
図 2.7.2.3-8 BFE1224 投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移（平均値及び 95%信頼区間） ＜試験番号：BFE1224-210＞ 28
図 2.7.2.3-9 肝機能障害者及び健康成人における血漿中ラブコナゾール濃度の 幾何平均値の推移（コホート 1）＜試験番号：BFE1224-050＞ 30
図 2.7.2.3-10 肝機能障害者及び健康成人における血漿中ラブコナゾール濃度の 幾何平均値の推移(コホート 2)＜試験番号：BFE1224-050＞ 31
図 2.7.2.3-11 単回経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移(n = 各群 6) ＜試験番号：BFE1224-010＞ 34
図 2.7.2.3-12 単回経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移 ＜試験番号：E1224-A001-002＞ 34
図 2.7.2.3-13 血漿中ラブコナゾール濃度推移＜試験番号：BFE1224-060＞ 35
図 2.7.2.3-14 健康成人男性における BFE1224 経口反復投与時の 平均爪中ラブコナゾール濃度推移＜試験番号：BFE1224-020＞ 38
図 2.7.2.3-15 爪白癬患者における趾爪中ラブコナゾール濃度の推移図 （平均値及び 95%信頼区間）＜試験番号：BFE1224-210＞ 39
図 2.7.2.3-16 Day 7 における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と 血漿中ラブコナゾール濃度との相関＜試験番号：E1224-A001-006＞ 41
図 2.7.2.3-17 Day 11 における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と 血漿中ラブコナゾール濃度との相関＜試験番号：E1224-A001-006＞ 41

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
AUC	area under the blood/plasma concentration - time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the blood/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 blood/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
BA	bioavailability	生物学的利用能
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 blood/plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EM	Extensive Metabolizer	高代謝型
GMR	geometric mean ratio	幾何平均値の比
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
HPLC-UV	high performance liquid chromatography - ultraviolet detection	高速液体クロマトグラフィー／紫外吸光度計
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	－
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
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PM	Poor Metabolizer	低代謝型
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
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time of maximum observed blood/plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

本剤の有効成分であるホスラブコナゾール L－リシンエタノール付加物は、活性本体であるラブコナゾールのホスホノキシメチルプロドラッグ（ホスラブコナゾール）のモノリシン塩にエタノールを付加した化合物（BFE1224）であり、体内で速やかにラブコナゾールに変換される。ラブコナゾールは新規のトリアゾール系化合物であり、病原真菌に対して抗真菌活性を有する。

本申請では、BFE1224 の薬物動態について検討した。一部の試験においては、ラブコナゾールもしくは [redacted]（ホスラブコナゾールのジリシン塩エタノール付加物）を用いて検討した。ただし、[redacted] は、in vitro の薬物動態試験においては全て遊離酸（ホスラブコナゾール）であるため、ホスラブコナゾールとして記載した。なお、BFE1224 は溶液中でホスラブコナゾールとして存在することから、薬物濃度測定の対象はラブコナゾール及びホスラブコナゾール（モジュール 5 では BFE1224 又は E1224 として記載）とした。

2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験

本申請における、薬物動態に関連するヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験として、血漿タンパク結合及び血球移行性試験、精製ヒト胎盤アルカリホスファターゼ（ALP）又はリコンビナントヒト CYP（チトクローム P450）を用いた薬物代謝試験、凍結肝細胞を用いた薬物代謝及び薬物代謝酵素誘導試験、ヒト肝ミクロソームを用いた薬物代謝酵素阻害試験、さらにトランスポーターを発現させた細胞又はベシクルを用いた基質認識性並びに阻害試験を実施した。各試験の詳細は 2.6.4 及び 2.6.5 に示す。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧

試験の種類	試験番号	添付資料番号	投与化合物	試験系
血漿タンパク結合	[redacted]	4.2.2.3.4	^{14}C-ラブコナゾール	ヒト血漿
血球移行性	[redacted]	4.2.2.3.5	^{14}C-ラブコナゾール	ヒト血液
代謝	[redacted]	4.2.2.4.1 4.2.2.4.2	ホスラブコナゾール	精製ヒト胎盤 ALP
	[redacted]	4.2.2.4.3	ラブコナゾール	リコンビナントヒト CYP
	[redacted]	4.2.2.4.4	^{14}C-ラブコナゾール	ヒト凍結肝細胞
薬物代謝酵素の阻害、誘導	[redacted]	4.2.2.4.9	ラブコナゾール	ヒト肝ミクロソーム
	[redacted]	4.2.2.4.10	ラブコナゾール	ヒト凍結肝細胞
トランスポーターの基質認識性、阻害作用	[redacted]	4.2.2.7.1	^{14}C-ラブコナゾール	ヒトトランスポーター発現細胞
	[redacted]	4.2.2.7.2	ラブコナゾール	ヒトトランスポーター発現細胞、ベシクル

2.7.2.1.2 臨床試験

本申請において薬物動態及び薬力学的評価の検討に用いた臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-2

に、要約を表 2.7.2.5-1 に示す。国内試験 7 試験、海外試験 6 試験の計 13 試験の結果を用いて、本剤の薬物動態及び薬力学を評価した。なお、各試験結果の詳細は 2.7.6.2 に示す。

国内にて健康成人男性を対象とした単回経口投与試験及び 7 日間反復経口投与試験を行い、薬物動態を検討した。治験薬の剤形を■剤からカプセル剤へ変更するため、健康成人男性を対象とした生物学的同等性試験を実施した。また、本剤は肝代謝排泄型の薬物であると考えられることから、肝機能障害者及び対応する健康成人を対象とした単回経口投与試験にて、本剤の薬物動態に対する肝機能障害の影響を検討した。さらに、健康成人を対象とした単回経口投与試験にて薬物動態に対する食事の影響を、健康成人を対象とした反復投与試験にて薬物相互作用を検討した。爪白癬患者を対象とした用法・用量検討試験にて、薬物動態を検討した。なお、健康成人男性を対象とした国内反復経口投与試験及び爪白癬患者を対象とした用法・用量検討試験では、BFE1224 を反復投与した健康成人及び爪白癬患者における爪中薬物濃度の推移も検討した。

海外にて健康成人男性を対象とした単回及び 14 日間反復経口投与試験、並びに 14 日間反復静脈内投与試験を行い、薬物動態を検討した。また、健康成人を対象とした反復経口投与試験にて、薬物相互作用を検討した。さらに、健康成人を対象とした反復静脈内投与試験にて、心室再分極への影響［心拍数で補正した QT 間隔（QTc 間隔）］を検討した。

表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の一覧（1/2）

検討内容	試験番号 (添付資料番号)	健康被験者又は 患者の診断名	使用治験薬	用法／用量[*1]	資料 区分
国内試験					
単回投与時の薬物動態	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	評価
反復投与時の薬物動態	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 7 日間空腹時経口投与	評価
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	評価
肝機能障害者における薬物動態	BFE1224-050 (5.3.3.3.1)	肝機能障害者 健康成人 コホート 1：各 6 例 コホート 2：各 4 例	BFE1224 カプセル	100 mg を空腹時単回経口投与	評価
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	評価
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 7 日間空腹時経口投与	評価

*1：ラブコナゾールとしての投与量を記載した。

表 2.7.2.1-2 臨床薬理試験の一覧（2/2）

検討内容	試験番号 (添付資料番号)	健康被験者又は患者の診断名	使用治験薬	用法／用量[*1]	資料区分
国内試験（続き）					
用法・用量 (第 II 相)	BFE1224-210 (5.3.5.1.1)	爪白癬患者 94 例	BFE1224 カプセル	100 mg を 12 週間食後経口投与、又は 200 mg 若しくは 400 mg を 7 日間（21 日間休薬）3 サイクル食後経口投与	評価
海外試験					
単回投与時の薬物動態	E1224-A001-002 (5.3.3.1.3)	健康成人男性 70 例	BFE1224■ プラセボ■ BFE1224 注 （BA 評価のみ）	100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、600 mg、800 mg、又はプラセボを空腹時単回経口投与	参考
				＜バイオアベイラビリティ（BA）評価＞ BFE1224 注：200 mg 又は 400 mg を空腹時に 2 時間単回静脈内投与	
				＜食事の影響＞ 600 mg 又はプラセボを食後に単回経口投与	
反復投与時の薬物動態		健康成人男性 41 例		負荷用量(3 日間)→維持用量(11 日間) 200 mg→200 mg、400 mg→400 mg、600 mg→300 mg、800 mg→200 mg、又はプラセボ→プラセボを空腹時経口投与	
反復投与時の薬物動態	E1224-A001-003 (5.3.3.1.4)	健康成人男性 54 例	BFE1224 注 プラセボ注	負荷用量(3 日間)→維持用量(11 日間) 600 mg→300 mg、600 mg→400 mg、800 mg→200 mg、1000 mg→250 mg、1200 mg→300 mg、又はプラセボ→プラセボを静脈内投与	参考
薬物相互作用	E1224-A001-004 (5.3.3.4.2)	健康成人 30 例	BFE1224■	800 mg（負荷用量、3 日間）→200 mg（維持用量、6 日間）を空腹時経口投与	参考
	■■■■■ (5.3.3.4.3)	健康成人男性 32 例	ラブコナゾール カプセル	50 mg、100 mg、200 mg、400 mg、又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間空腹時経口投与	参考
	AI422-011 (5.3.3.4.4)	健康成人男性 20 例	ラブコナゾール■	400 mg を 14 日間空腹時経口投与	参考
QTc 間隔	E1224-A001-006 (5.3.4.1.1)	健康成人 152 例	BFE1224 注 プラセボ注	負荷用量(4 日間、計 6 回)→維持用量(4 日間) 600 mg→150 mg、1000 mg→250 mg、又はプラセボ→プラセボを静脈内投与	参考

*1：ラブコナゾールとしての投与量を記載した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料試験

2.7.2.2.1.1 ラブコナゾール：^{14}C-ラブコナゾールのヒトの in vitro 血漿タンパク結合率（試験番号：[redacted]、4.2.2.3.4）

^{14}C-ラブコナゾールのヒトの血漿タンパクとの in vitro 結合率を平衡透析法により評価した。その結果、ラブコナゾールの 3～30 μg/mL の濃度範囲で、血漿タンパク結合率は 98.5%～99.0%であった。

2.7.2.2.1.2 ラブコナゾール：in vitro における ^{14}C-ラブコナゾールの血球移行性（試験番号：[redacted]、4.2.2.3.5）

^{14}C-ラブコナゾールを用いて、37°C で 30 分インキュベーション後の in vitro 血球移行性を検討したところ、血液／血漿中濃度比（R_B）は、ヒトで 0.529～0.532 であった。また、血液／血漿中濃度比は、薬物濃度に依存せずほぼ一定値であった。

2.7.2.2.1.3 ホスラブコナゾール（[redacted]）：精製ヒト胎盤アルカリホスファターゼを用いた代謝（試験番号：[redacted]、4.2.2.4.1、4.2.2.4.2）

精製ヒト胎盤 ALP を用いて、ホスラブコナゾールの代謝安定性を評価することを目的に実施した。ホスラブコナゾール 20 μg/mL を精製ヒト胎盤 ALP 溶液（活性として 50、500、及び 2000 U/L）中で 3 時間インキュベーションし、ホスラブコナゾールの消失を、高速液体クロマトグラフィー／紫外吸光度計（HPLC-UV）を用いて測定した。

ホスラブコナゾールは、精製ヒト胎盤 ALP 中でラブコナゾールに速やかに代謝された。ホスラブコナゾールの消失半減期は、ALP の活性として 2000 U/L では 2.5 分よりも短く、500 U/L では 2.5 分、50 U/L では 26 分であった。一方、ホスラブコナゾールは、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）の存在下では、ヒトの血漿中で安定であった。

2.7.2.2.1.4 ラブコナゾール：リコンビナントヒト CYP を用いた代謝（試験番号：[redacted]、4.2.2.4.3）

ヒト CYP アイソザイムのラブコナゾール代謝能を測定することを目的に試験を実施した。ラブコナゾール 10 μmol/L をリコンビナントヒト CYP と共に、37ºC で 1 及び 3 時間インキュベートした。インキュベーション終了後、サンプルをドライアイス／エタノール浴中で凍結し、HPLC-UV 法によるラブコナゾールの濃度測定まで、-80ºC で保存した。ミクロソーム中での代謝活性は、個々のアイソザイムの陽性対照と比較検討した。その結果、ラブコナゾールは、ヒト CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、及び 3A4 により in vitro では代謝されないと考えられた。

2.7.2.2.1.5 ラブコナゾール：ラット、サル、及びヒト凍結肝細胞を用いた比較代謝（試験番号：[redacted]、4.2.2.4.4）

^{14}C-ラブコナゾールを 1、3、及び 10 μmol/L の濃度でラット、サル、及びヒトの各凍結肝細胞と共に 37ºC で所定時間インキュベーションし、ラブコナゾールの代謝を明らかにする試験を実施した。インキュベーション後、高速液体クロマトグラフィー／放射能検出装置（HPLC-RAD）及び液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析装置（LC/MS/MS）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。ラット、サル、及びヒト凍結肝細胞を用いたラブコナゾール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。

2.7.2.2.1.6 ラブコナゾール：ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 代謝酵素に対する阻害（試験番号：[redacted]、4.2.2.4.9）

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種特異的代謝活性に対するラブコナゾールの阻害作用を評価した。

ラブコナゾールは CYP2C8、2C9、2C19、3A（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 2.69、1.51、7.49、2.28、及び 1.07 μmol/L であった。また、CYP1A2、2B6、及び 2D6 は阻害しなかった（IC_{50} > 10 μmol/L）。

ラブコナゾール（10 μmol/L）は CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、及び 3A に対して、時間依存的な阻害作用を示さなかった。

2.7.2.2.1.7 ラブコナゾール：ヒト凍結肝細胞を用いた CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する誘導能（試験番号：[redacted]、4.2.2.4.10）

3 人のドナーから得られたヒト凍結肝細胞を用いて、ラブコナゾールの 0.5、2、10、50、及び 100 μmol/L の濃度での CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する誘導率［メッセンジャーRNA（mRNA）増加率］を評価した。10 μmol/L 以上のラブコナゾール濃度では、処理後、細胞生存率が著しく低下したことから、mRNA 増加率の算出に影響を与えると考えられたため、0.5 及び 2 μmol/L の結果について検討した。

陽性対照（CYP1A2：オメプラゾール、CYP2B6：フェノバルビタール、CYP3A4：リファンピシン）においては、いずれの CYP に対しても有意な誘導（mRNA 増加）が認められた。

ラブコナゾール 0.5 μmol/L の濃度のとき、mRNA レベルのコントロールに対する平均誘導率（mRNA 増加率）は、CYP1A2、2B6、及び 3A4 でそれぞれ 1.49、1.37、及び 1.47 倍であり、陽性対照群に対するラブコナゾールの mRNA の発現量の割合（% positive control）は平均値でそれぞれ 1.13%、5.16%、及び 6.76%であった。一方、ラブコナゾール濃度が 2 μmol/L のときの平均誘導率（mRNA 増加率）は、CYP1A2、2B6、及び 3A4 でそれぞれ 3.49、2.71、及び 3.13 倍であり、% positive control は平均値で 5.75%、24.0%、及び 30.4%であった。

以上の結果から、ラブコナゾールは CYP1A2、2B6、及び 3A4 を誘導する可能性が示されたが、その程度は陽性対照と比べて軽度であった。

2.7.2.2.1.8 ラブコナゾール：^{14}C-ラブコナゾールの各種薬物トランスポーターに対する基質認識性（試験番号：[redacted]、4.2.2.7.1）

ラブコナゾールはヒト尿中にはほとんど排泄されない事から（2.7.2.2.2.1.1 及び 2.7.2.2.2.1.2 参照）、薬物トランスポーターに対する基質認識性については、P 糖タンパク質（P-gp）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、及び OATP1B3 について検討した。

ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させたヒト胎児腎臓細胞株（HEK293）細胞において ^{14}C-ラブコナゾールの細胞内取り込みがみられなかったことから、ラブコナゾールは OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示された。ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞株（LLC-PK1）細胞及び同コントロール細胞で ^{14}C-ラブコナゾールの輸送比（efflux ratio）はいずれも 1.3、ヒト BCRP を発現させたブタ腎臓近位尿細管由来上皮細胞株（LLC-PK1）細胞及び同コントロール細胞ではいずれも 1.1 であった。これらの結果よりラブコナゾールは P-gp 及び BCRP の基質ではないことが示された。

2.7.2.2.1.9 ラブコナゾール：ラブコナゾールの各種薬物トランスポーターに対する阻害（試験番号：[redacted]、4.2.2.7.2）

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、OAT1、OAT3、OATP1B1、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）。

2.7.2.2.2 臨床試験

2.7.2.2.2.1 国内試験

2.7.2.2.2.1.1 日本人健康成人男子を対象とした単回経口投与試験（試験番号：BFE1224-010、5.3.3.1.1）：評価資料

本試験は、日本人健康成人男子を対象として BFE1224 単回経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態を検討するための、無作為化、プラセボ対照、二重盲検比較法による多段階用量単回投与試験であった。治験薬として BFE1224 [redacted]（ラブコナゾールとして 100 mg 含有）を用いて、合計 32 例の被験者にラブコナゾールとして 100、200、400、600 mg、又はプラセボを 10 時間の絶食後に、200 mL の水と共に単回経口投与した。なお、治験薬は低用量から順番に各ステップの被験者 8 例（BFE1224 群 6 例、プラセボ群 2 例）に投与した。

BFE1224 単回経口投与後、血漿中に BFE1224 はほとんど検出されなかったことから、BFE1224 は経口投与後速やかにラブコナゾールに変換されることが確認された。

また、100～600 mg の用量範囲において、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、消失半減期（$t_{1/2}$）は 71～101 時間で体内からの消失速度が遅いことが確認された。回帰分析により薬物動態パラメーターの用量比例性を評価した結果、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}）で用量比例性が認められた。

尿中 BFE1224 濃度は、全投与群の全時点で定量下限（25 ng/mL）未満であった。

BFE1224 単回投与後 840 時間までのラブコナゾールの平均尿中累積排泄率は、100 mg 投与群 0.0621%、200 mg 投与群 0.0561%、400 mg 投与群 0.0467%、600 mg 投与群 0.0600%であり、全ての投与群で 0.1%以下であった。

被験者の CYP2C19 遺伝子多型を解析した結果、100 mg、200 mg、及び 400 mg 投与群では 4 例が高代謝型（Extensive Metabolizer : EM）で、2 例が低代謝型（Poor Metabolizer : PM）であり、600 mg 投与群では 6 例が全て EM であった。PM の被験者におけるラブコナゾールの薬物動態は、EM のそれと同様であった。

2.7.2.2.2.1.2 日本人健康成人男子を対象とした反復経口投与試験（試験番号：BFE1224-020、5.3.3.1.2）：評価資料

本試験は、日本人健康成人男子を対象として BFE1224 反復経口投与時の安全性、忍容性、薬物動態を検討するための、プラセボ対照、無作為化、二重盲検並行群間比較試験であった。治験薬として BFE1224 ■（ラブコナゾールとして 100 mg 含有）を用いて、合計 18 例の被験者にラブコナゾールとして 200 mg、400 mg、又はプラセボを空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。

BFE1224 の 7 日間反復経口投与の中で、血漿中に BFE1224 が検出されたのは、試験 1 日目投与後 1 時間における 400 mg 投与群 6 例中 1 例のみで、他の時点では定量下限（25 ng/mL）未満であった。他の被験者では、全ての時点で定量下限未満であった。

BFE1224 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は、200 mg 投与群、400 mg 投与群ともに各投与後 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 時間目のピーク以降は、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。また、7 日間投与では、定常状態には到達しないことが確認された。

血漿中ラブコナゾールの初回投与後及び最終投与後の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比は、両投与群共に反復投与により増大した。また、C_{max} 及び AUC_{0-t} は、初回投与から投与後 24 時間まで、最終投与から投与後 24 時間まで、及び最終投与後から最終観測時点までの全てにおいて用量相関が認められた。血漿中ラブコナゾールの最終投与後以降の消失速度は用量により影響されないことが示された。

BFE1224 の 7 日間経口反復投与後、最終投与後 192 時間までのラブコナゾールの尿中累積排泄率は、200 mg 投与群では 0.033104%、400 mg 投与群では 0.032846%であった。

爪中 BFE1224 濃度は、指爪及び趾爪とも全ての測定実施時期で定量下限（50.0 ng/g）未満であった。

爪中ラブコナゾール濃度は、両投与群、全測定時期にて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。

2.7.2.2.2.1.3 日本人健康成人男子を対象とした BFE1224 の■剤とカプセル剤の生物学的同等性試験（試験番号：BFE1224-040、5.3.1.2.1）：評価資料

本試験は、日本人健康成人男子を対象として BFE1224 の■剤とカプセル剤の生物学的同等性を検討するための、無作為化、非盲検、2 剤 2 期クロスオーバー試験であった。治験薬として BFE1224 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg 含有）及び BFE1224 ■（ラブコナゾールとして 100 mg 含有）を用いて、合計 30 例の被験者にそれぞれラブコナゾールとして 400 mg を 10 時間絶食後に 200 mL の水と共に単回経口投与した。

血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメーターの主要評価項目（C_{max} 及び AUC_{0-t}）を対数変換したときの、BFE1224 ■投与時に対する BFE1224 カプセル投与時の平均値の差の 90%信頼区間（CI）を算出した。C_{max} が log(1.002)～log(1.162)、AUC_{0-t} が log(0.978)～log(1.036)であり、同等性許容域である log(0.80)～log(1.25)の範囲にあった。BFE1224 カプセル投与時と BFE1224 ■投与時の薬物動態パラメーターには有意差はなく、BFE1224 カプセルと BFE1224 ■は生物学的に同等であることが確認された。

2.7.2.2.2.1.4 日本人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、5.3.3.3.1）：評価資料

本試験は、日本人肝機能障害者及び対応する健康成人を対象として BFE1224 単回経口投与時の薬物動態及び安全性を検討するための、コホート 1、コホート 2 から成る多施設共同非盲検比較試験であった。なお、本試験では軽度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 Grade A）のコホート 1 終了後、コホート 1 の安全性データ（有害事象、副作用、及び臨床検査）及び薬物動態の結果を基に中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 Grade B）のコホート 2 への移行の可否を検討することとした。

治験薬として BFE1224 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg 含有）を用いて、コホート 1 では合計 12 例（軽度の肝機能障害者 6 例、対応する健康成人 6 例）、コホート 2 では合計 8 例（中等度の肝機能障害者 4 例、対応する健康成人 4 例）の被験者に治験薬投与前 10 時間（投与前日の午後 11 時から当日の午前 9 時まで）の絶食後午前 9 時に、200 mL の水と共にラブコナゾールとして 100 mg を経口投与した。

【コホート 1】

BFE1224 投与後、血漿中 BFE1224 濃度は、肝機能障害者（A-P）群及び健康成人（A-H）群ともに全例がいずれの採血時点においても定量下限（25 ng/mL）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。

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%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 群より遅延したが、他のパラメーターには、被験者群間に大きな差は認められなかった。A-P 群及び A-H 群の血漿中ラブコナゾール濃度のピーク時期とその後の血漿中濃度の推移に大きな差は認められなかった。

【コホート 2】

BFE1224 投与後、血漿中 BFE1224 濃度は、肝機能障害者（B-P）群及び健康成人（B-H）群ともに全例がいずれの採血時点においても定量下限（25 ng/mL）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。

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 $AUC_{0-\infty}$は B-P 群の方が B-H 群よりも高値を示し、B-P 群で $t_{1/2}$ は長くなったが、他のパラメーターには被験者群間に大きな差は認められなかった。

2.7.2.2.2.1.5 日本人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、5.3.1.1.2）：評価資料

本試験は、日本人健康成人男性を対象として BFE1224 単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響並びに安全性について検討するための、ラテン方格を用いた非盲検無作為化クロスオーバー試験であった。治験薬として BFE1224 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg 含有）を用いて、合計 20 例の被験者に、空腹時又は食後にラブコナゾールとして 100 mg を単回経口投与した。第 I 期及び第 II 期の被験者は同一の被験者とし、第 I 期及び第 II 期の治験薬投与の間隔を 4 週間以上とした。なお、治験薬投与前の食事は高脂肪・高カロリー食とした。

BFE1224 投与後、全ての被験者の全ての測定時期において血漿中 BFE1224 濃度は定量下限（0.025 μg/mL）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。

主要評価項目である血漿中ラブコナゾール濃度の AUC_{0-t}及び C_{max}の空腹時投与時に対する食後投与時の GMR（90%CI）は、0.977（0.895～1.066）及び 0.601（0.509～0.709）であった。「BFE1224 の薬物動態に食事の影響はない」と判断する基準である 90%CI（0.8～1.25）と比較すると、AUC_{0-t}では判断基準内であった。C_{max} では判断基準を下回っていたものの、臨床上の安全性や有効性において影響を及ぼすものではないものと考えられた。

BFE1224 の血漿中ラブコナゾール濃度のピークへの到達は食事により遅延し、ピークの高さは低くなった。ピーク到達後の食後投与時の血漿中ラブコナゾール濃度推移は空腹時投与時と大きな差はなかった。

2.7.2.2.2.1.6 日本人健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験（試験番号：BFE1224-070、5.3.3.4.5）：評価資料

本試験は、日本人健康成人男性を対象として、レパグリニド（CYP2C8 の基質）、ジゴキシン（P-gp の基質）、及びロスバスタチン（BCRP の基質）の薬物動態に及ぼす BFE1224 の影響を検討するための非盲検試験であった。治験薬として、BFE1224 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg 含有）を用いた。第 I 期として、試験 1 日目にレパグリニド 0.25 mg を、試験 2 日目にジゴキシン 0.25 mg 及びロスバスタチン 5 mg をそれぞれ空腹時単回経口投与した。また、第 II 期として、試験 5 日目～9 日目に BFE1224 をラブコナゾールとして 400 mg を空腹時経口投与し、試験 10 日目に BFE1224 をラブコナゾールとして 400 mg 及びレパグリニド 0.25 mg を、試験 11 日目に BFE1224

をラブコナゾールとして 400 mg、ジゴキシン 0.25 mg、及びロスバスタチン 5 mg をそれぞれ空腹時単回経口投与した。

CYP2C8 の典型基質であるレパグリニドの AUC_{0-t} の BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時の GMR は 1.012、その 90%CI は 0.903～1.134 であり、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」に規定された「薬物動態学的な相互作用はない」と判断される 0.8～1.25 の範囲内にあったことから、「本剤の CYP2C8 に対する薬物動態学的な相互作用はない」と判断した。

P-gp の典型基質であるジゴキシンの AUC_{0-t} の GMR は 1.179、その 90%CI は 1.074～1.293 であり、BCRP の典型基質であるロスバスタチンの AUC_{0-t} の GMR は 1.139、その 90%CI は 1.016～1.277 であった。ジゴキシン及びロスバスタチンの薬物動態は、若干ではあるが BFE1224 の影響を受ける可能性があることが示唆された。しかしながら、ジゴキシン及びロスバスタチンの AUC_{0-t} の幾何平均値の増加が各々17.9%及び 13.9%程度であったことから、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いと判断した。

2.7.2.2.2.1.7 日本人爪白癬患者を対象とした用法・用量検討試験（試験番号：BFE1224-210、5.3.5.1.1）：評価資料

本試験は、日本人爪白癬患者を対象として BFE1224 の爪白癬に有効な至適用法・用量を検討するための、多施設共同、非盲検試験であった。治験薬として BFE1224 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg 含有）を用いて、合計 94 例の被験者に下記のいずれかの投与方法で投与した。

- 夕食後*に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）。
- 夕食後*にラブコナゾールとして 200 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す（総投与量 4200 mg）。
- 夕食後*にラブコナゾールとして 400 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、その後 21 日間休薬する。これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す（総投与量 8400 mg）。

*：治験薬を処方された日の夕食後から服用を開始する。

BFE1224 反復経口投与後の治験薬投与開始後第 12 週の趾爪中ラブコナゾール濃度は、100 mg 連続投与群にて算術平均値 100.70 ng/g、幾何平均値 85.75 ng/g であった。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週まで皮膚糸状菌に対する MIC_{90}（90%の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度）（60 ng/mL）を維持し、幾何平均値では第 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。

100 mg 連続投与群の血漿中ラブコナゾール濃度は、治験薬投与開始後に徐々に増加し、第 8 週（算術平均値 10.17353 μg/mL、幾何平均値 9.56639 μg/mL）以降定常状態となり、12 週間の治験薬投与期間終了後、測定最終時点である第 16 週まで減少した。

2.7.2.2.2.2 海外試験

2.7.2.2.2.2.1 外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復経口投与試験（試験番号：E1224-A001-002、5.3.3.1.3）：参考資料

本試験は、外国人健康成人男性を対象として BFE1224 単回及び反復経口投与時の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討するための、プラセボ対照、無作為化、二重盲検並行群間比較試験であった。

単回投与試験では、治験薬として BFE1224 ■（ラブコナゾールとして 50 mg 含有）を用いて、合計 70 例の被験者にラブコナゾールとして 100、200、300、400、600、800 mg、又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。バイオアベイラビリティ評価を実施するために、ラブコナゾールとして 200 mg 又は 400 mg の BFE1224 注を空腹時に 2 時間かけて単回静脈内投与した。食事の影響評価を実施するために、600 mg を食後に経口投与した。単回投与後からバイオアベイラビリティ評価又は食後の影響評価までに 6 週間のウォッシュアウト期間を設けた。

BFE1224 単回経口投与後の血漿中 BFE1224（測定対象：ホスラブコナゾール）濃度は、ほとんどの時点で定量下限（50 ng/mL）を下回った。BFE1224 単回経口投与後、ラブコナゾールの半減期は 158～221 時間（6.6～9.2 日）と長く、用量に依存しなかった。t_{max} は 2.22～3.11 時間であり、用量に依存して変化しなかった。C_{max} 及び AUC_{0-t} は用量増加に伴って増加し、400 mg までは投与量に比例して増加したが、400 mg 以上は投与量に比例するほどには増加しなかった。

BFE1224 静脈内投与後の血漿中 BFE1224（測定対象：ホスラブコナゾール）濃度は、投与後 1.25 時間（400 mg）及び 1.34 時間（200 mg）に最大値に達し、4 時間後（200 mg）及び 6 時間後（400 mg）には検出されなかった。血漿中ラブコナゾール濃度は、経口投与後とおおむね同様の挙動を示した。BFE1224 経口投与後の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。AUC_{0-150} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の 90%CI は同等性許容域 80～125%の範囲内であり、経口投与及び静脈内投与による生物学的同等性は示唆されたが、C_{max} の幾何平均比の 90%CI は同等性許容域をわずかに下回った。

食事の影響に関する結果は 2.7.6.2 に示す。

反復投与試験では、治験薬として BFE1224 ■（ラブコナゾールとして 50 mg 含有）を用いて、合計 41 例の被験者に下記のいずれかの投与方法で投与した。

・ラブコナゾールとして 200、400 mg、又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間経口投与

・ラブコナゾールとして 600 mg を 1 日 1 回 3 日間経口投与した後、300 mg を 1 日 1 回 11 日間経口投与

・ラブコナゾールとして 400 mg を 1 日 2 回 3 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回 11 日間経口投与。

反復投与後の血漿中 BFE1224（測定対象：ホスラブコナゾール）濃度について、50%以上の被験者のほぼ全ての時点において、定量下限を下回った。14 日間の BFE1224 反復経口投与後のラブコナゾールの半減期は、186～252 時間（7.7～10.5 日）であった。ラブコナゾールの半減期は用量に依存しなかった。ラブコナゾールの t_{max} は 2.56～4.00 時間であり、同様に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_{0-24} は累積投与量が増加するに伴い上昇した。400 mg

を 1 日 2 回 3 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回 11 日間経口投与した場合、ラブコナゾールの AUC は 1 日目から 4 日目まで増加し、その後 14 日目まで頭打ちとなったことから、この負荷・維持投与法を用いると、4 日以内に定常状態に達することが示唆された。

2.7.2.2.2.2 外国人健康成人男性を対象とした反復静脈内投与試験（試験番号：E1224-A001-003、5.3.3.1.4）：参考資料

本試験は、外国人健康成人男性を対象として BFE1224 反復静脈内投与時の安全性、忍容性、及び薬物動態を検討するための、プラセボ対照、無作為化、二重盲検並行群間比較試験であった。治験薬として BFE1224 注（1 バイアル中にラブコナゾールとして 400 mg 含有）を用いて、合計 54 例の被験者に下記のいずれかの投与方法で投与した。また、各群 2 例の被験者にプラセボ注（5%デキストロース注射液）を静脈内投与した。

被験者群	投与量*及び投与方法	
	負荷用量: Day 1～3	維持用量: Day 4～14
P1_600	1 日 1 回 600 mg（2 時間静注）	1 日 1 回 300 mg（2 時間静注）
P2_600	1 日 1 回 600 mg（2 時間静注）	1 日 1 回 400 mg（2 時間静注）
P3_800	1 日 2 回 400 mg（2 時間静注）	1 日 1 回 200 mg（1 時間静注）
P4_1000	1 日 2 回 500 mg（2 時間静注）	1 日 1 回 250 mg（1 時間静注）
P5_1200	1 日 2 回 600 mg（2 時間静注）	1 日 1 回 300 mg（1 時間静注）

*：ラブコナゾールとしての投与量を記載した。

BFE1224 を反復静脈内投与後に、血漿中 BFE1224（測定対象：ホスラブコナゾール）及びラブコナゾール濃度を検討した。その結果、BFE1224 の消失半減期は 0.32～1.17 時間、血漿クリアランスは 226～365 mL/min、定常状態における分布容積は 2753～6951 mL であった。ラブコナゾールの消失半減期は 106～282 時間、血漿クリアランスは 6.8～7.8 mL/min、定常状態における分布容積は 100～216 L であった。

2.7.2.2.2.3 外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験（試験番号：E1224-A001-004、5.3.3.4.2）：参考資料

本試験は、外国人健康成人を対象として CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6、及び CYP1A2 を介したトルブタミド、オメプラゾール、ミダゾラム、デキストロメトルファン、及びカフェインの代謝への BFE1224 の影響を検討するためのオープン試験であった。治験薬として、BFE1224 ■（ラブコナゾールとして 50 mg 含有）を用いた。第 I 期（Day −1 ~ 3）及び第 II 期（Day 7 ~ 37）に以下のように各治験薬を投与した。

薬剤名（用量・投与方法）	試験日							
	第Ⅰ期		第Ⅱ期					
	1	2	3-7	8-10	11-14	15	16	17-37
プローブ混合薬 トルブタミド錠（500 mg 経口投与） オメプラゾールカプセル（40 mg 経口投与） デキストロメトルファンゲルカプセル（60 mg 経口投与） カフェイン（200 mg 経口投与） ミダゾラムシロップ（2 mg 経口投与）	○					○		
ミダゾラム（2 mg 静脈内投与）		○					○	
BFE1224（400 mg* 1日2回経口投与）				○				
BFE1224（200 mg* 1日1回経口投与）					○	○	○	

*：ラブコナゾールとしての投与量を記載した。

CYP2C9 のプローブ薬であるトルブタミドとその代謝物の主要な薬物動態パラメーターは、BFE1224 の存在下と非存在下で同程度であった。生物学的同等性検定の結果、トルブタミドとその代謝物の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は BFE1224 の存在下と非存在下で同等であることが示された。

CYP2C19 のプローブ薬であるオメプラゾールの $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、半減期の平均値は BFE1224 の存在下でわずかに低下した（約 20%～25%）。生物学的同等性検定の結果、オメプラゾールの $AUC_{0-\infty}$ と C_{max} は BFE1224 の存在下と非存在下で同等ではないことが示されたが、影響は小さく臨床的意義はない可能性がある。BFE1224 はオメプラゾールのクリアランスをわずかに増加させた。

CYP2D6 のプローブ薬であるデキストロメトルファンは、CYP2D6 によって O-脱メチル化を介してデキストロファンに代謝される。BFE1224 併用時、デキストロメトルファンはクリアランスの増大に伴い、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$が減少した（それぞれおよそ 20%及び 30%）。また、デキストロメトルファンの t_{max} は増大した。一方、BFE1224 の存在下では、代謝物であるデキストロファンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はわずかに低下したが（それぞれほぼ 20%及び 15%）、その他の薬物動態パラメーターは BFE1224 の存在下と非存在下で同程度であった（20%未満の差）。生物学的同等性検定の結果、デキストロメトルファンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は同等性許容域を下回ったが、デキストロファンの薬物動態パラメーターは BFE1224 の存在下と非存在下で同等であることが示された。

デキストロメトルファンは、CYP3A4 によっても代謝され、その代謝物は 3-メトキシモルフィナンである。BFE1224 併用時の 3-メトキシモルフィナンの尿中量はおよそ 100%増加し、腎クリアランスはわずかに増加した（20%未満）。これらのデータから、BFE1224 により CYP3A4 代謝経路がある程度変化することが示唆された。

CYP3A4 のプローブ薬であるミダゾラムは CYP3A4 によって 1'-ヒドロキシミダゾラムに代謝される。BFE1224 の存在下では、ミダゾラムの経口投与後、ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 2.4 倍及び 3 倍上昇し、代謝物 1'-ヒドロキシミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$及び半減期の平均値はそれぞれ 50%以上及び 100%上昇した。生物学的同等性検定の結果、ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメーターは BFE1224 の存在下と非存在下で同等でないことが示された。また、BFE1224 によるミダゾラムの代謝の低下は、肝臓の CYP3A4 活性の指標となるミダゾラムの静脈内投与後にも観察されたが、この影響は経口クリアランスほど強くはなく、BFE1224 の存在下では、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ約 20%及び 35%しか上昇しなかった。

CYP1A2 のプローブ薬であるカフェインの $AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max} の平均値は、BFE1224 の存在下と非存在下で同程度であった（10%未満の差）。生物学的同等性検定の結果、BFE1224 の存在下でのカフェインの薬物動態パラメーターは BFE1224 の非存在下と同等であった。カフェインの代謝物である 1,7-ジメチルキサンチンの薬物動態パラメーターは、BFE1224 の存在下と非存在下で同等ではなかった。

2.7.2.2.2.2.4 外国人健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験（試験番号：[redacted]、5.3.3.4.3）：参考資料

本試験は、外国人健康成人男性を対象として、ラブコナゾールの安全性、忍容性、薬物動態及び CYP3A 活性に与える影響を評価するための、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多段階用量試験であった。治験薬としてラブコナゾールカプセル（ラブコナゾールとして 50 mg 又は 200 mg 含有）を用いた。合計 32 例の被験者にラブコナゾール 50、100、200、400 mg、又はプラセボを、1 日 1 回 14 日間空腹時反復経口投与した。ラブコナゾール投与前（Day -1）、投与期間中（Day 2、5、9、12）、反復投与終了後（Day 15）に、内因性 6-β-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾールの尿中排泄量を測定することにより、ラブコナゾールの CYP3A 活性に与える影響を評価した。

ラブコナゾールの投与前、投与期間中、反復投与終了後の 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。

2.7.2.2.2.2.5 外国人健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験（試験番号：AI422-011、5.3.3.4.4）：参考資料

本試験は、外国人健康成人男性を対象として、ラブコナゾールが CYP3A4 のプローブ薬であるシンバスタチンの薬物動態に与える影響を評価するための、非無作為化、オープン試験であった。治験薬としてラブコナゾール 200 mg [redacted]を用いた。合計 20 例の被験者にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与し（Day 1）、次いでラブコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 14 日間空腹時反復経口投与した（Day 2 - 15）。また、Day 2, 15 にはシンバスタチン 40 mg を併用経口投与した。

ラブコナゾール単回投与時（Day 2）にシンバスタチンを併用投与した際のシンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、シンバスタチン単独投与時（Day 1）と比較して、それぞれ 1.79 倍及び 2.06 倍に上昇した。ラブコナゾールを 14 日間反復投与した最終日（Day 15）にシンバスタチンを併用投与した際のシンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、シンバスタチン単独投与時（Day 1）と比較して、それぞれ 4.34 倍及び 3.98 倍に上昇した。全ての項目で 90%CI は同等区間（0.67～1.50）の全くの外側であったことから、シンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は統計的に明らかに上昇すると結論づけた。

2.7.2.2.2.2.6 外国人健康成人を対象とした反復静脈内投与後の心室再分極に対する薬力学的影響試験（試験番号：E1224-A001-006、5.3.4.1.1）：参考資料

本試験は、外国人健康成人男性及び女性を対象として BFE1224 反復静脈内投与後の心室再分極に対する影響（QTc 間隔）を検討するための、2 期、無作為化、二重盲検、プラセボ及びモキシ

フロキサシン対照、並行群間比較試験であった。治験薬として BFE1224 注（1 バイアル中にラブコナゾールとして 400 mg 含有）を用いて、合計 152 例の被験者に下記のいずれかの投与方法で投与した。QT の主要補正方法は Fridericia とした。

被験者群	投与量及び投与方法		
	1 期 Day 1～3	2 期	
		負荷用量: Day 4～7（計 6 回）	維持用量: Day 8～11
BFE1224 治療用量	モキシフロキサシンカプセル 400 mg を単回経口投与後、2 日間休薬	1 日 2 回 300 mg※1（2 時間静注）	1 日 1 回 150 mg※1（1 時間静注）
BFE1224 高用量		1 日 2 回 500 mg※1（2 時間静注）	1 日 1 回 250 mg※1（1 時間静注）
プラセボ	プラセボカプセルを単回経口投与後、2 日間休薬	1 日 2 回プラセボ※2（2 時間静注）	1 日 1 回プラセボ※2（1 時間静注）

※1：ラブコナゾールとしての投与量、※2：5%デキストロース注射液

BFE1224 静脈内投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は、Day 7 の投与開始後約 2～3 時間で最大値を示した（BFE1224 治療用量群：15244 ng/mL、BFE1224 高用量群：28876 ng/mL）。ラブコナゾールの $t_{1/2}$ は長く、Day 11 の最終投与後の平均値は 280～287 時間（約 12 日間）であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}tau}$（0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積）の平均値は投与量に依存して増加した。

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。QTcB（Bazett 補正法を用いて心拍数で補正した QT）間隔及び QTci（線形回帰法を用いて心拍数で補正した被験者固有の QT）間隔においても同様の傾向が見られた。

モキシフロキサシン投与後の QTc 間隔は意図したとおりに明らかに延長した。QTcF 間隔の変化量の最大値は投与後 2 時間 15 分における 11.5 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 2 時間で最大値を示し、14.0 msec であった。

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の間に明らかな関連は見られなかった。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態の特徴

2.7.2.3.1.1 吸収

本剤の有効成分であるホスラブコナゾール L－リシンエタノール付加物は、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、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 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、ラブコナゾールとして 200 mg/day 又は 400 mg/day を 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。

外国人健康成人男性を対象とした単回及び反復経口投与試験（E1224-A001-002 試験）では、ラブコナゾールとして 100～800 mg の用量範囲で単回空腹時投与した際、ラブコナゾールの t_{max} は 2～3 時間であった。200 mg/day 若しくは 400 mg/day を 14 日間、600 mg/day（負荷用量）3 日間・300 mg/day（維持用量）11 日間、又は 800 mg/day（負荷用量）3 日間・200 mg/day（維持用量）11 日間反復投与後のラブコナゾールの t_{max} は、初回投与後が 3～4 時間、最終投与後が 3～7 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、ラブコナゾールとして 200 mg 又は 400 mg を、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。

2.7.2.3.1.2 分布

in vitro 試験の結果から、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 血球移行性検討試験において、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を 3 日間、200～400 mg/day の規定された維持用量を 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（E1224-001-003 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。このことから、BFE1224 は分布容積が小さく、活性本体であるラブコナゾールは分布容積が大きい薬剤であると考えられた。

2.7.2.3.1.3 代謝

精製ヒト胎盤 ALP を用いて、ホスラブコナゾールの代謝安定性を評価した（試験番号：[redacted]）。ホスラブコナゾールは、精製ヒト胎盤 ALP 中でラブコナゾールに速やかに代謝された。

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（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。

また、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（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。

2.7.2.3.1.4 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）では尿中 BFE1224 及びラブコナゾール濃度を、国内反復経口投与試験（BFE1224-020 試験）では、尿中ラブコナゾール濃度を検討した。ラブコナゾールとして 100～600 mg 単回経口投与後の尿中 BFE1224 濃度は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。ラブコナゾールとして 200 mg/day 又は 400 mg/day を 7 日間反復経口投与後、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。

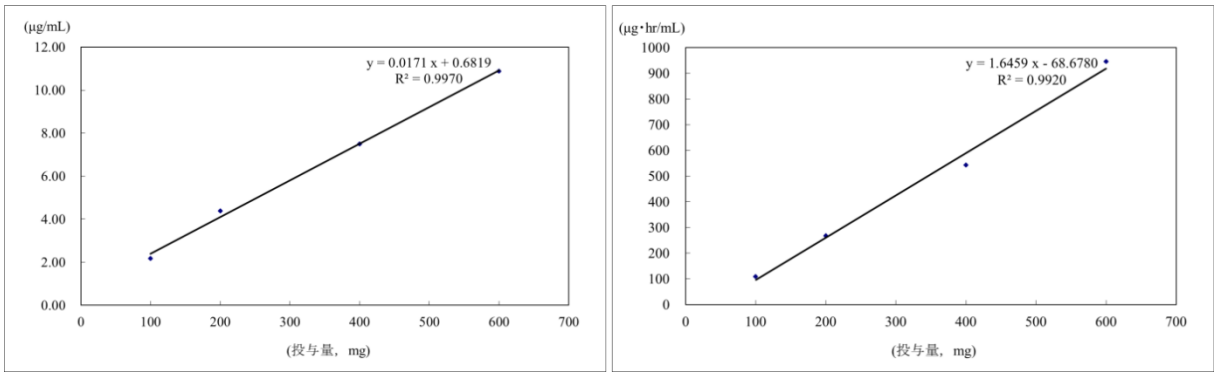
日本人健康成人男性を対象とした単回経口投与試験（BFE1224-010 試験）にて、ラブコナゾールとして 100～600 mg を単回経口投与後の $t_{1/2}$ は 71～101 時間であり、体内からの消失速度が遅いことが確認された。また、日本人健康成人男性を対象とした国内反復経口投与試験（BFE1224-020 試験）にて、ラブコナゾールとして 200 mg/day 又は 400 mg/day を 7 日間反復経口投与後の $t_{1/2}$ は、それぞれ 85 時間又は 87 時間であった。

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を 3 日間、200～400 mg/day の規定された維持用量を 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。

2.7.2.3.1.5 血漿中ラブコナゾール濃度の用量比例性

国内単回経口投与試験（BFE1224-010 試験）及び海外単回経口投与試験（E1224-A001-002 試験）における、BFE1224 の活性本体であるラブコナゾールの C_{max} 及び AUC_{0-t} と用量との関係を図 2.7.2.3-1、図 2.7.2.3-2、及び図 2.7.2.3-3 に示す。



C_{max}　　AUC_{0-t}

図 2.7.2.3-1　血漿中ラブコナゾールの薬物動態パラメーターの用量相関図

＜試験番号：BFE1224-010＞（5.3.3.1.1　図 11.4-2 を引用）

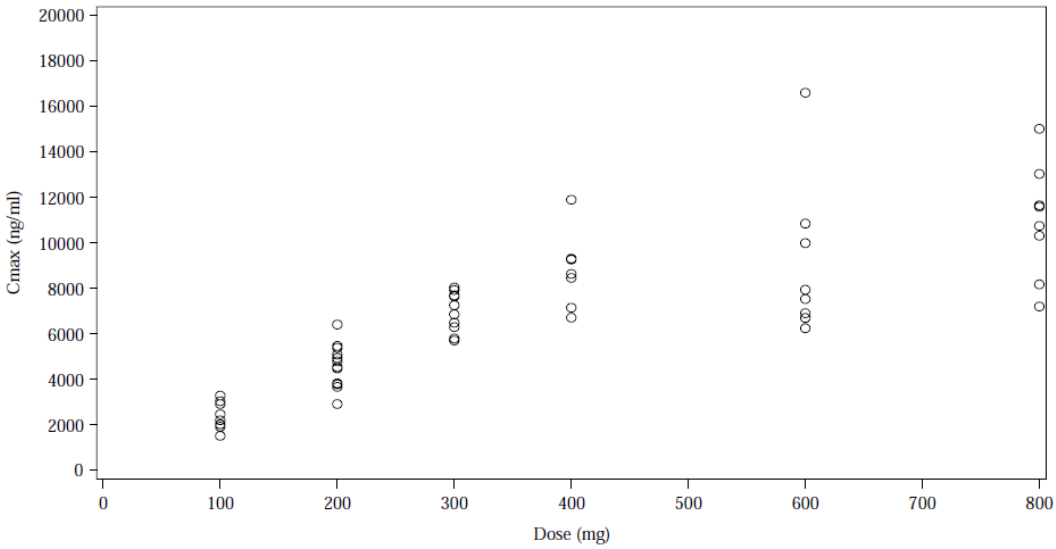


図 2.7.2.3-2　BFE1224 単回経口用量増加に伴うラブコナゾールの C_{max} の変化

＜試験番号：E1224-A001-002＞（5.3.3.1.2　Figure 2 を引用）

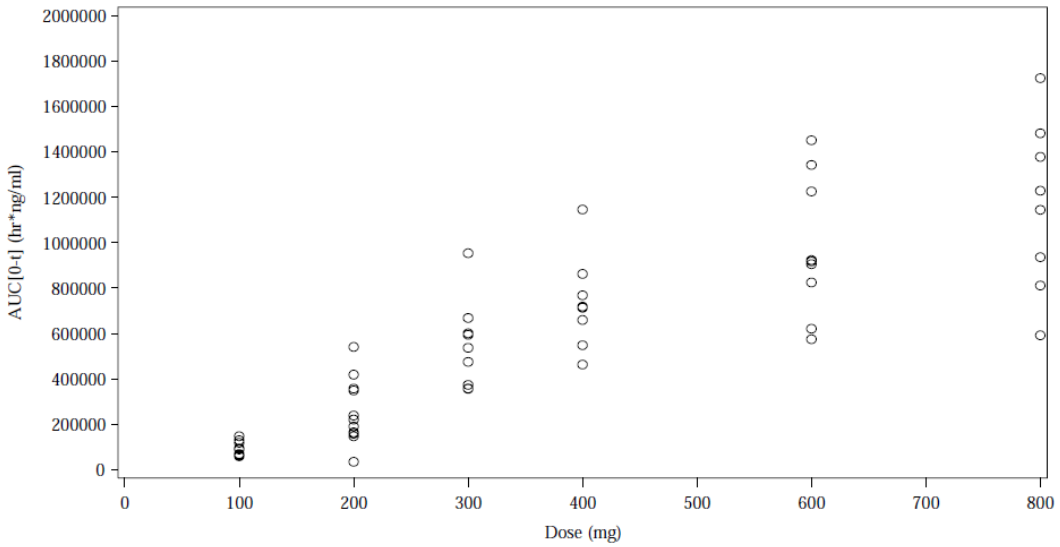


図 2.7.2.3-3　BFE1224 単回経口用量増加に伴うラブコナゾールの AUC_{0-t} の変化
＜試験番号：E1224-A001-002＞（5.3.3.1.3　Figure 3 を引用）

国内単回経口投与試験では、ラブコナゾールとして 100～600 mg を空腹時投与した。これらの用量範囲において、C_{max} 及び 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では 100～800 mg を空腹時投与した。その結果、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 よりも高い用量では投与量に比例するほどには増加しなかった。

2.7.2.3.1.6　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

国内反復経口投与試験（BFE1224-020 試験）、海外単回及び反復経口投与試験（E1224-A001-002 試験）、及び海外反復静脈内投与試験（E1224-A001-003 試験）におけるラブコナゾールの薬物動態パラメーターを表 2.7.2.5-1 に示す。BFE1224-020 試験では、200 mg/day 又は 400 mg/day で 7 日間、空腹時反復経口投与した。E1224-A001-002 試験では、200 mg/day 若しくは 400 mg/day を 14 日間、600 mg/day を 3 日間・300 mg/day を 11 日間、又は 800 mg/day を 3 日間・200 mg/day を 11 日間で反復経口投与した。E1224-A001-003 試験では、600～1400 mg/day の規定された負荷用量を 3 日間、200～400 mg/day の規定された維持用量を 11 日間反復静脈内投与した。

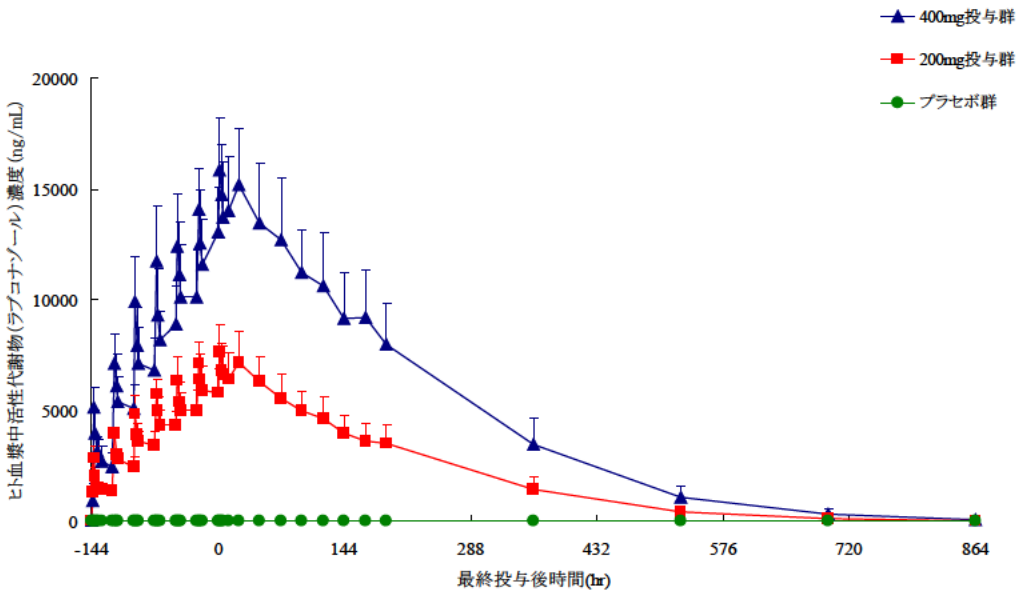
また、日本人爪白癬患者を対象とした用法・用量検討試験（BFE1224-210 試験）では、ラブコナゾールとして 100 mg/day を 12 週間経口投与、200 mg/day で 7 日間経口投与後 21 日間休薬を 3 サイクル、又は 400 mg/day で 7 日間経口投与後 21 日間休薬を 3 サイクル、いずれかの用法・用量で 1 日 1 回食後に反復経口投与した。

国内反復投与試験（BFE1224-020 試験）において、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 時間目のピーク以降は、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（図 2.7.2.3-4、図 2.7.2.3-5 参照）。ラブコナゾールの C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増大した。初回投与後の AUC_{0-24} と 7 日目投与後の AUC_{0-24} の比は、200 mg 群が 4.41 であり、400 mg 群が 5.16 であった。

海外反復経口投与試験（E1224-A001-002 試験）にて外国人健康成人に 200～600 mg/day を反復経口投与した結果、いずれの投与群でも血漿中ラブコナゾール濃度は 1 日目から 14 日目にかけて徐々に増加し、投与終了後は緩徐に減少した。14 日間投与では定常状態には達しないことが示された。ラブコナゾールの初回投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ と 7 日目投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ の比は、200 mg 投与群が 4.6(206097/44492)であり、400 mg 投与群が 4.5(451342/100198)であった。国内試験と比べても同程度の蓄積性と考えられた。一方、800 mg/day を 3 日間反復経口投与後に 200 mg/day を 11 日間反復経口投与した群では、血漿中ラブコナゾール濃度は 1 日目から 4 日目まで増加し、その後 14 日目まで頭打ちとなり、治験薬投与終了後、緩徐に減少した。この負荷・維持投与法を用いると 4 日以内に定常状態に達することが示唆された（図 2.7.2.3-6 参照）。

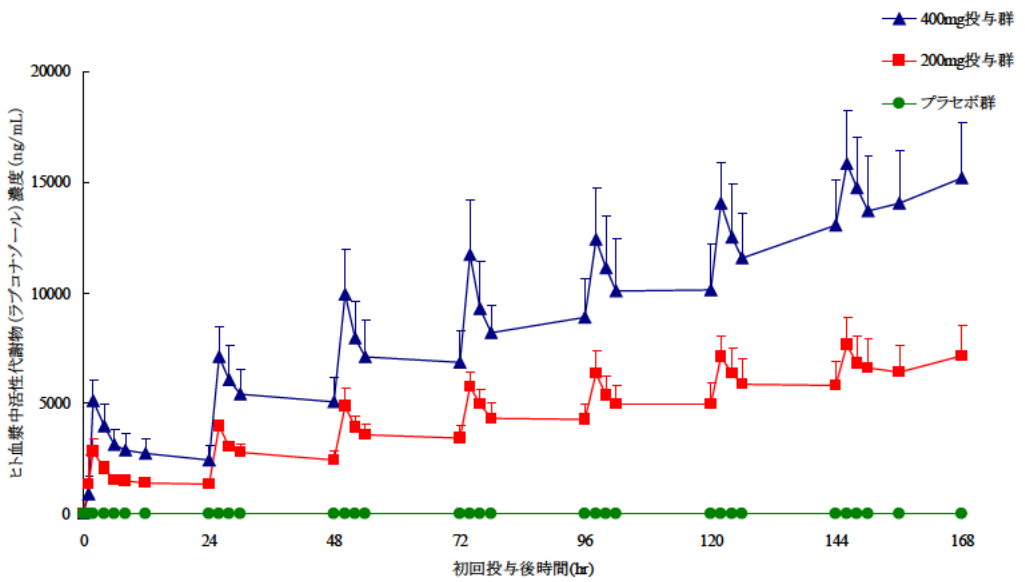
海外反復静脈内投与試験（E1224-A001-003 試験）にて、ラブコナゾールは 106～282 時間という、かなり長期間の消失半減期を有した。血漿中ラブコナゾール濃度の定常状態へは、1 日 2 回 400 mg の 3 日間負荷投与後、1 日 1 回 200 mg の 11 日間維持投与を実施する方法で、7 日以内に到達することが示された（図 2.7.2.3-7 参照）。

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、100 mg 連投群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（算術平均値 10.17353 μg/mL、幾何平均値 9.56639 μg/mL）以降定常状態となり、12 週間の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（図 2.7.2.3-8 参照）。



(単位：ng/mL、平均値＋標準偏差、n=6)
ただし、X 軸は、治験薬最終投与時を基点（投与後時間 0 時間）として、作成した。

図 2.7.2.3-4 BFE1224 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移
＜試験番号：BFE1224-020＞（5.3.3.1.2 図 11.4-1 を引用）



(初回投与前から最終投与後 24 時間まで、単位：ng/mL、平均値＋標準偏差、n=6)
ただし、X 軸は、治験薬初回投与時を基点（投与後時間 0 時間）として、作成した。

図 2.7.2.3-5 BFE1224 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移(投与後 168 時間まで)
＜試験番号：BFE1224-020＞（5.3.3.1.2 図 11.4-2 を引用）

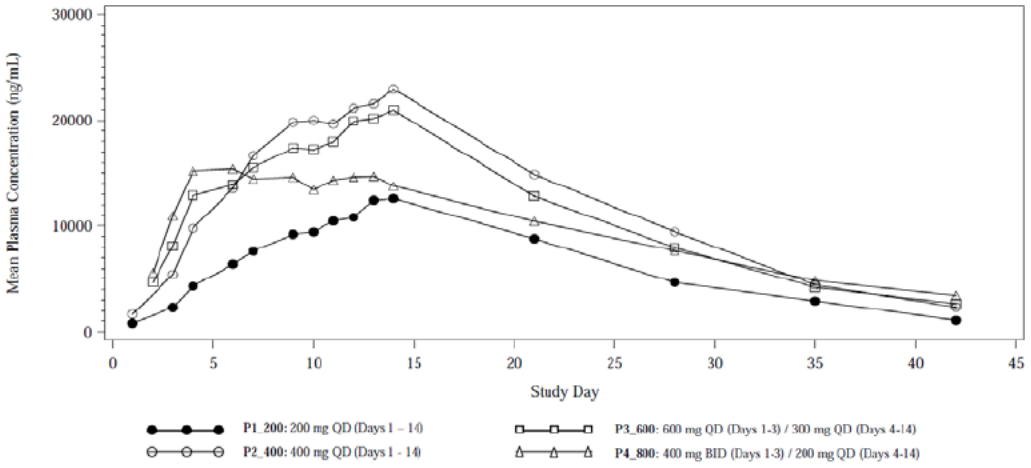
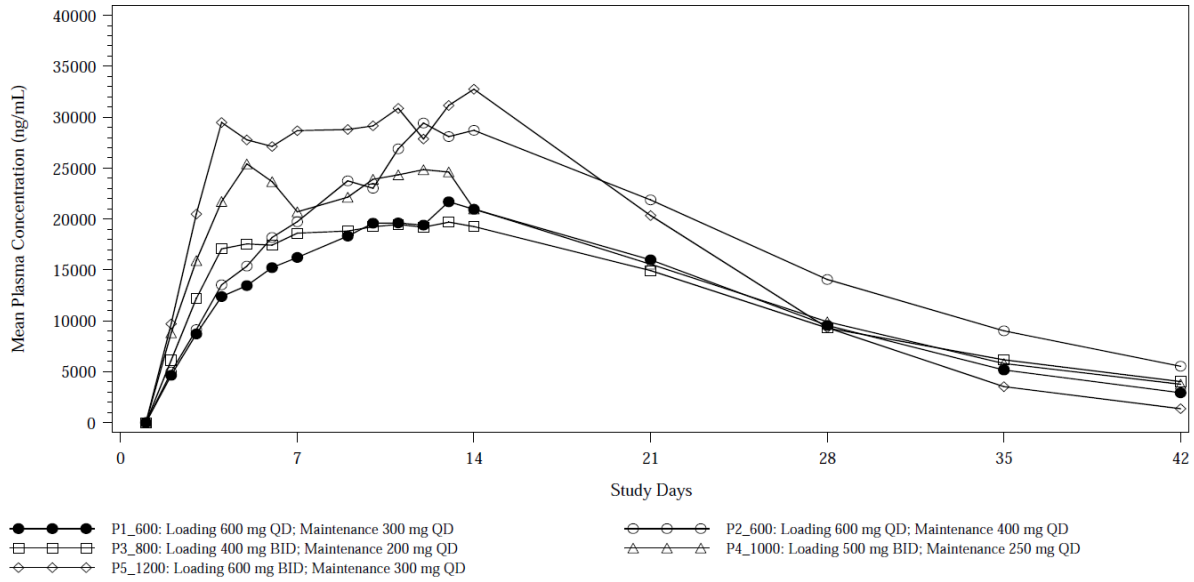
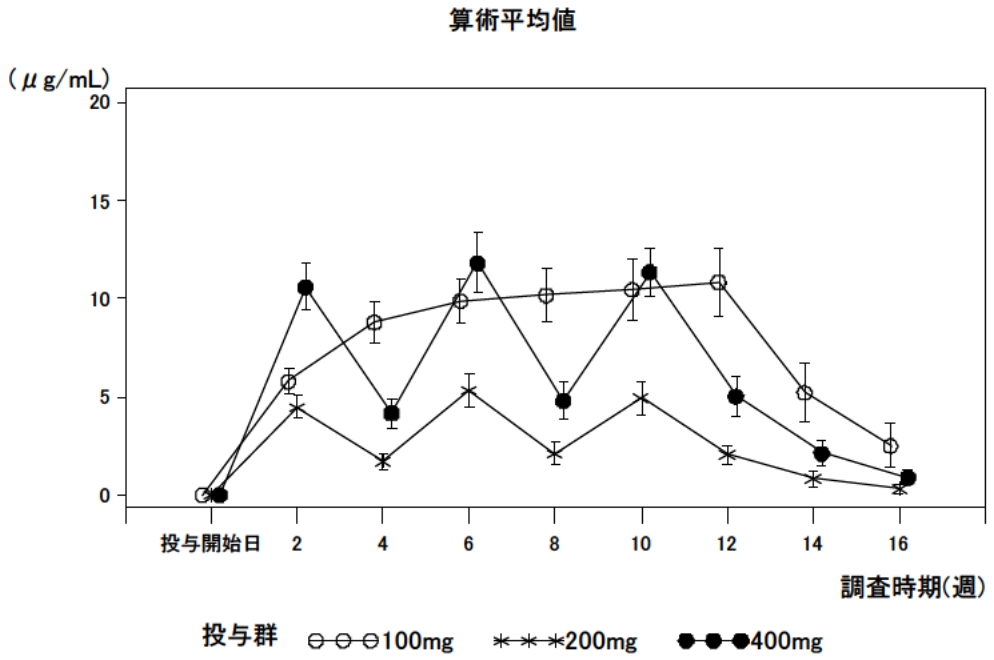


図 2.7.2.3-6 BFE1224 反復経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移（治験期間）
＜試験番号：E1224-A001-002＞（5.3.3.1.3 Figure 11 を引用）



Note: Plasma concentrations at pre-dose on Days 1-14 and at post-treatment on Days 21-42 were includec

図 2.7.2.3-7　BFE1224 反復静脈内投与後の平均血漿中ラブコナゾール濃度推移
＜試験番号：E1224-A001-003＞（5.3.3.1.4　Figure 9 を引用）



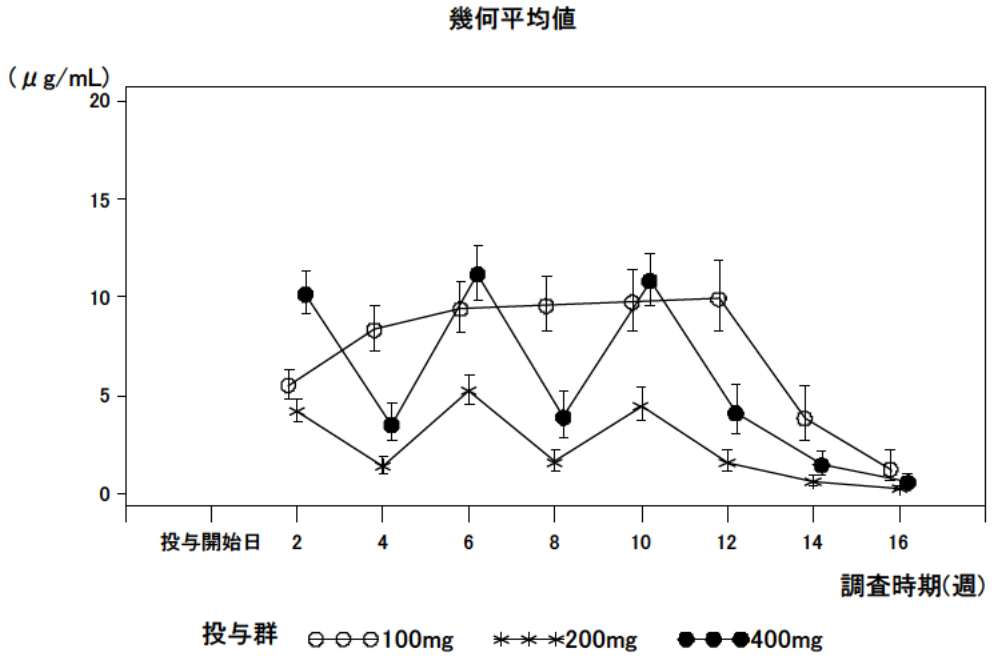


図 2.7.2.3-8 BFE1224 投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移（平均値及び 95%信頼区間）
＜試験番号：BFE1224-210＞（5.3.5.1.1 図 11.4-2 を引用）

2.7.2.3.2 生物学的同等性（■剤とカプセル剤の比較）

本剤の剤形を■剤からカプセル剤に変更するため、BFE1224 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg 含有）4 カプセル又は BFE1224 ■（ラブコナゾールとして 100 mg 含有）4 ■を日本人健康成人男性に投与し、生物学的同等性を検討した（BFE1224-040 試験）。その結果、血漿中ラブコナ

ゾール濃度は、BFE1224 カプセル投与時、BFE1224 ■投与時ともに投与後 3 時間でピークに達し、その後緩徐に減少した。主要評価項目である C_{max} 及び AUC_{0-t} は、BFE1224 カプセル投与時 11.44 μg/mL 及び 742 μg･h/mL、BFE1224 ■剤投与時 10.61 μg/mL 及び 731 μg･h/mL であった。また、C_{max} 及び AUC_{0-t} を対数変換した時の BFE1224 ■投与時に対する BFE1224 カプセル投与時の平均値の差の 90%CI は C_{max} が log(1.002)～log(1.162)、AUC_{0-t} が log(0.978)～log(1.036)であり、同等性許容域である log(0.80)～log(1.25)の範囲にあった。BFE1224 カプセル投与時と BFE1224 ■投与時の薬物動態パラメーターには有意差はなく、BFE1224 カプセルと BFE1224 ■は生物学的に同等であることが確認された。

2.7.2.3.3 薬物動態に対する内因性要因の影響

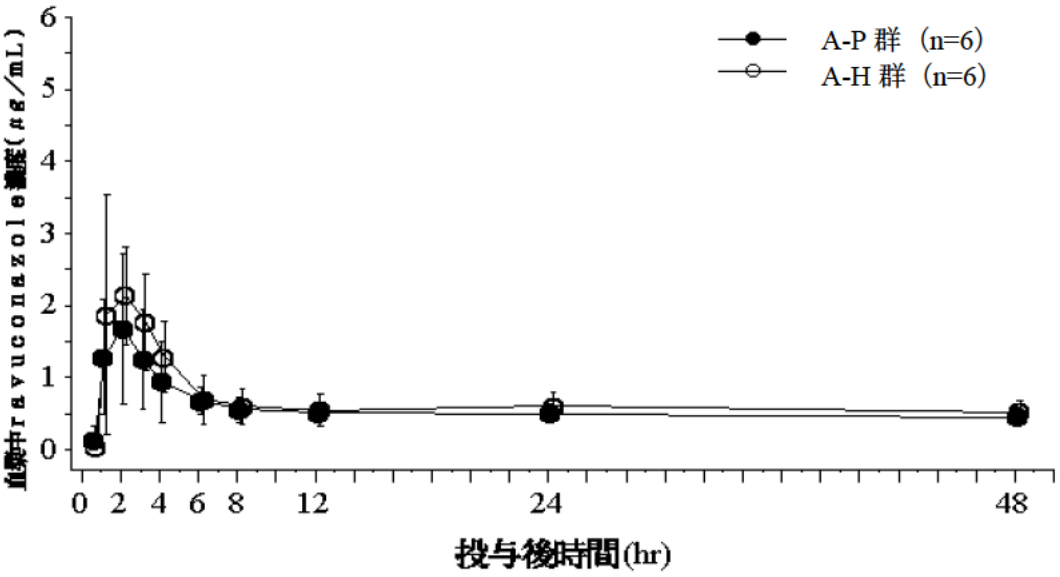
2.7.2.3.3.1 肝機能障害が薬物動態に与える影響

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）6 例及び対応する日本人健康成人（A-H 群）6 例、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）4 例及び対応する日本人健康成人（B-H 群）4 例に、ラブコナゾールとして 100 mg を単回経口投与した（BFE1224-050 試験）。

軽度肝機能障害者については、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 A-H 群に対する A-P 群の GMR は 0.942 で、90%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} の幾何平均値は A-P 群 1.793 μg/mL、A-H 群が 2.723 μg/mL と A-P 群の方が A-H 群よりも低値を示した。t_{max} の幾何平均値は A-P 群 2.289 時間、A-H 群 1.513 時間と、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、被験者群間に大きな違いは認められなかった（図 2.7.2.3-9、表 2.7.2.5-1 参照）。

中等度肝機能障害者については、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、被験者群間に大きな違いは認められなかった（図 2.7.2.3-10、表 2.7.2.5-1 参照）

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



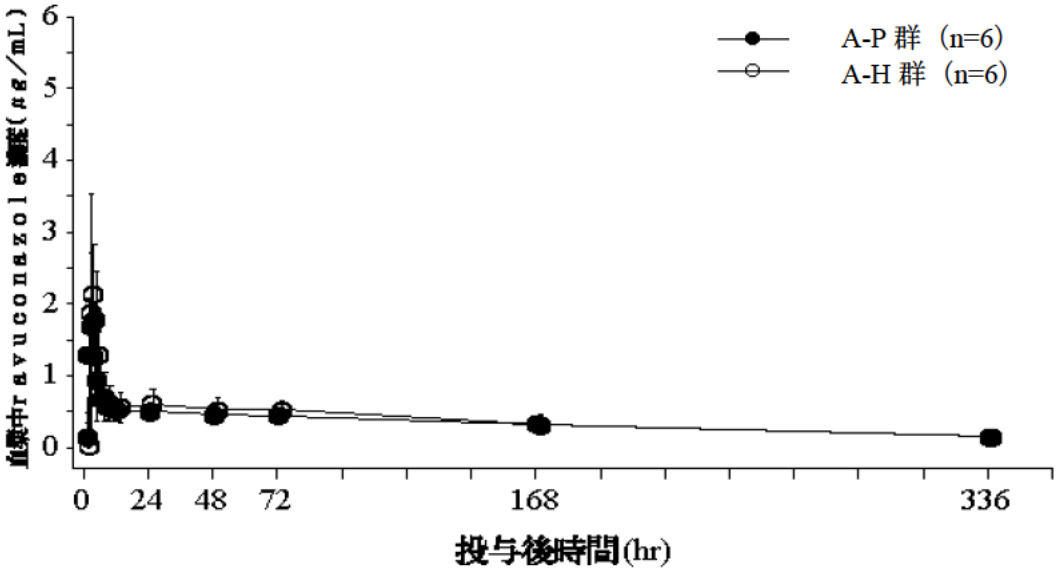


図 2.7.2.3-9 肝機能障害者及び健康成人における血漿中ラブコナゾール濃度の幾何平均値の推移（コホート 1）＜試験番号：BFE1224-050＞
（5.3.3.3.1 図 11.4-2 を引用）

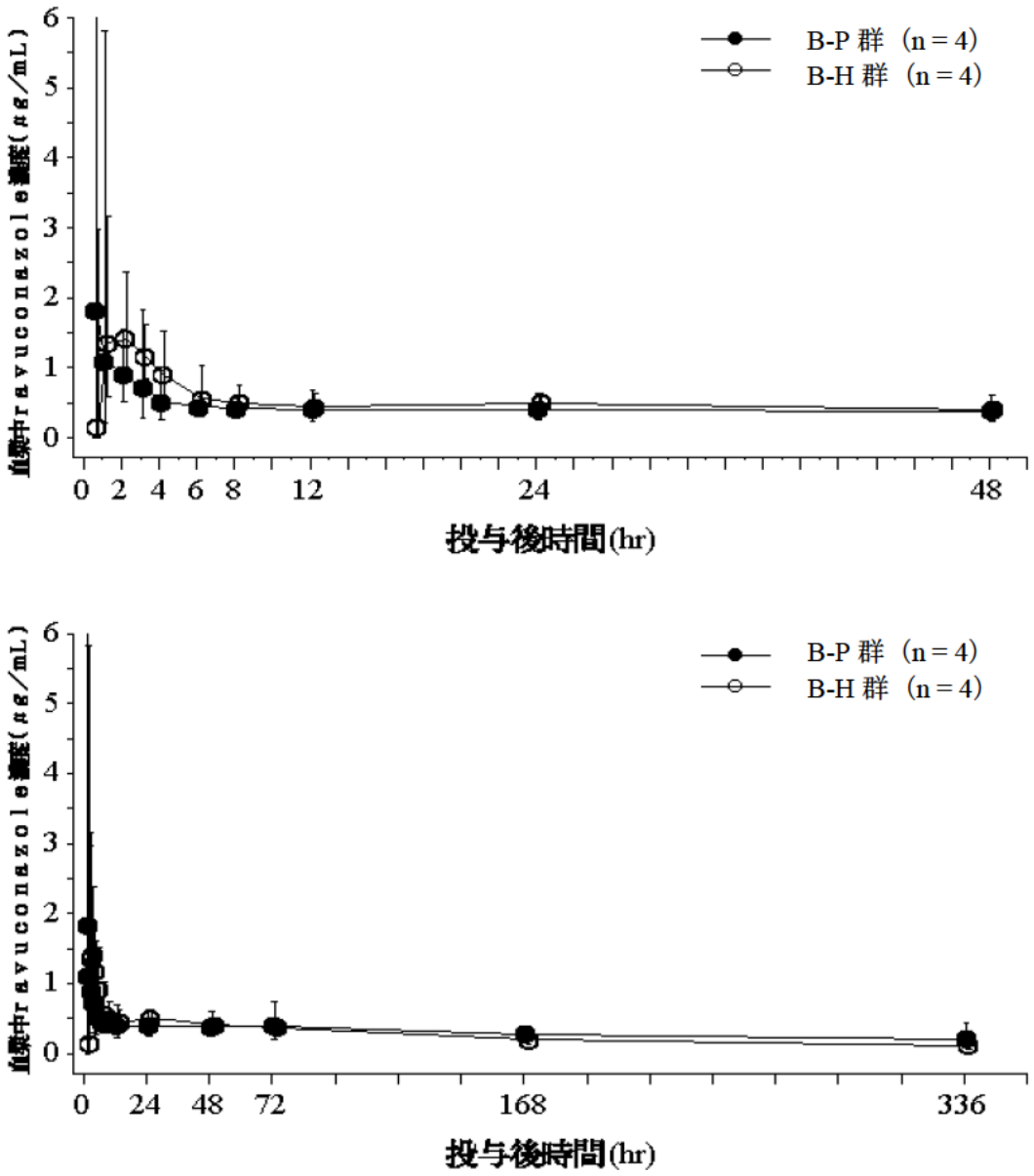


図 2.7.2.3-10 肝機能障害者及び健康成人における血漿中ラブコナゾール濃度の幾何平均値の推移（コホート 2）＜試験番号：BFE1224-050＞
（5.3.3.3.1 図 11.4-4 を引用）

2.7.2.3.3.2 腎機能障害が薬物動態に与える影響

健康成人を対象とした国内単回経口投与試験（BFE1224-010 試験）にて、100～600 mg を単回経口投与後に尿中 BFE1224 及びラブコナゾール濃度を検討した結果、BFE1224 は全ての投与群の全時点で尿中に検出されず、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。健康成人を対象とした国内反復経口投与試験（BFE1224-020 試験）にて、ラブコナゾールとして 200 mg/day 又は 400 mg/day を 7 日間反復経口投与後、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く、腎機能障害者における本剤の投与量調節の必要性は低いと考えられた。

このような本剤の薬物動態的特性を踏まえ、腎機能障害者を対象とした臨床試験は実施しなかった。なお、[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日受付、[redacted]）にて、[redacted]との見解を得た。

2.7.2.3.3.3 遺伝子多型の表現型と薬物動態パラメーター

健康成人を対象とした国内単回経口投与試験（BFE1224-010 試験）にて、被験者の CYP2C19 遺伝子多型を解析した結果、100 mg、200 mg、及び 400 mg 投与群では 4 例が EM で、2 例が PM であり、600 mg 投与群では 6 例が全て EM であった。CYP2C19 遺伝子多型の表現型と、BFE1224 をラブコナゾールとして 100～600 mg を単回経口投与した際のラブコナゾールの薬物動態パラメーターを表 2.7.2.3-1 に示す。なお、600 mg 投与群は全て EM であったため、表示しなかった。

ラブコナゾールの薬物動態について、CYP2C19 遺伝子多型の表現型の違いによる差はなかった。これは、in vitro 試験の結果と一致するものであった。

表 2.7.2.3-1 CYP2C19 遺伝子多型の表現型とラブコナゾールの薬物動態パラメーター
＜試験番号：BFE1224-010＞（5.3.3.1.1 表 11.4-3 を引用）

投与群	表現型	被験者番号	C_{max}（μg/mL）	AUC_{0-t}（μg･h/mL）
100 mg	EM	1-1	1.68	122
		1-3	2.83	117
		1-4	2.05	132
		1-8	2.48	74
	PM	1-5	2.18	94
		1-6	1.80	114
200 mg	EM	2-2	3.90	231
		2-4	4.85	452
		2-6	4.79	287
		2-8	4.15	292
	PM	2-1	4.06	189
		2-7	4.54	157
400 mg	EM	3-1	7.37	515
		3-2	8.82	579
		3-3	7.11	678
		3-8	6.60	633
	PM	3-5	9.20	572
		3-7	5.85	277

2.7.2.3.3.4 国内試験と海外試験における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）におけるラブコナゾールの薬物動態パラメーターを表 2.7.2.5-1 に示す。

国内単回投与試験及び海外単回投与試験結果より、いずれの試験でも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（図 2.7.2.3-11、図 2.7.2.3-12 参照）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た。

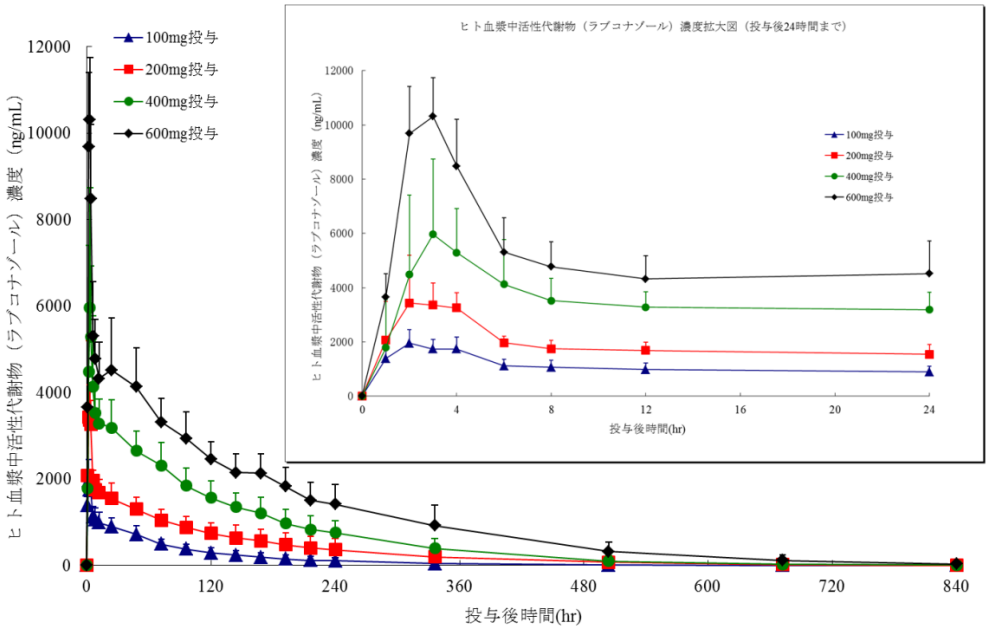


図 2.7.2.3-11 単回経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度推移(n = 各群 6)
＜試験番号：BFE1224-010＞（5.3.3.1.1 図 11.4-1 を引用）

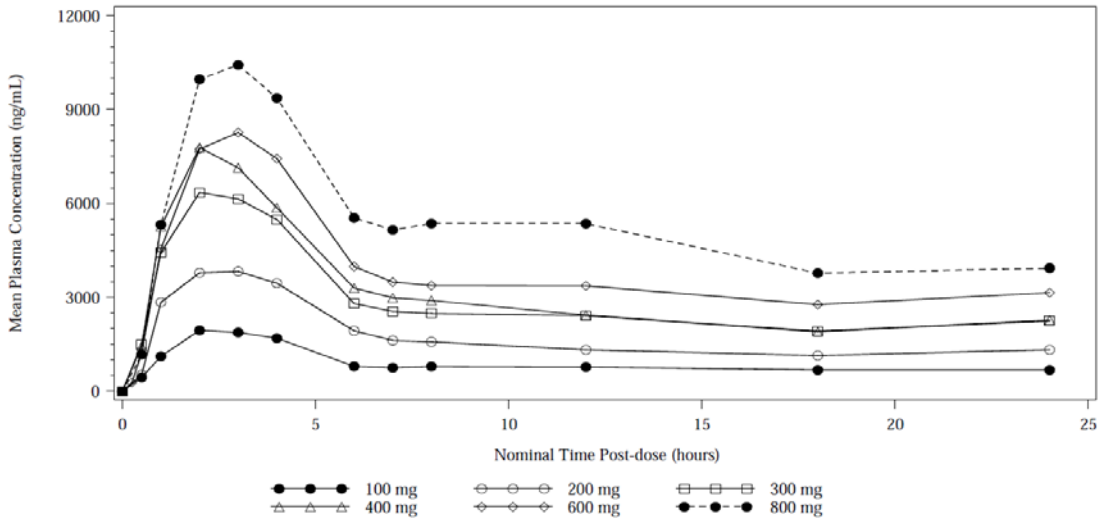


図 2.7.2.3-12 単回経口投与後の血漿中ラブコナゾール濃度の推移
＜試験番号：E1224-A001-002＞（5.3.3.1.3 Figure 1 を引用）

2.7.2.3.4 薬物動態に対する外因性要因の影響

2.7.2.3.4.1 食事が薬物動態に与える影響

BFE1224 及び活性本体である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、最終製剤であるカプセル剤を用いて日本人健康成人を対象に臨床試験を実施した（BFE1224-060 試験）。なお、■剤を用いて食事の影響を検討した国内臨床試験（BFE1224-030 試験）及び海外臨床試験（E1224-A001-002 試験）の結果は 2.7.1 及び 2.7.6.2 に

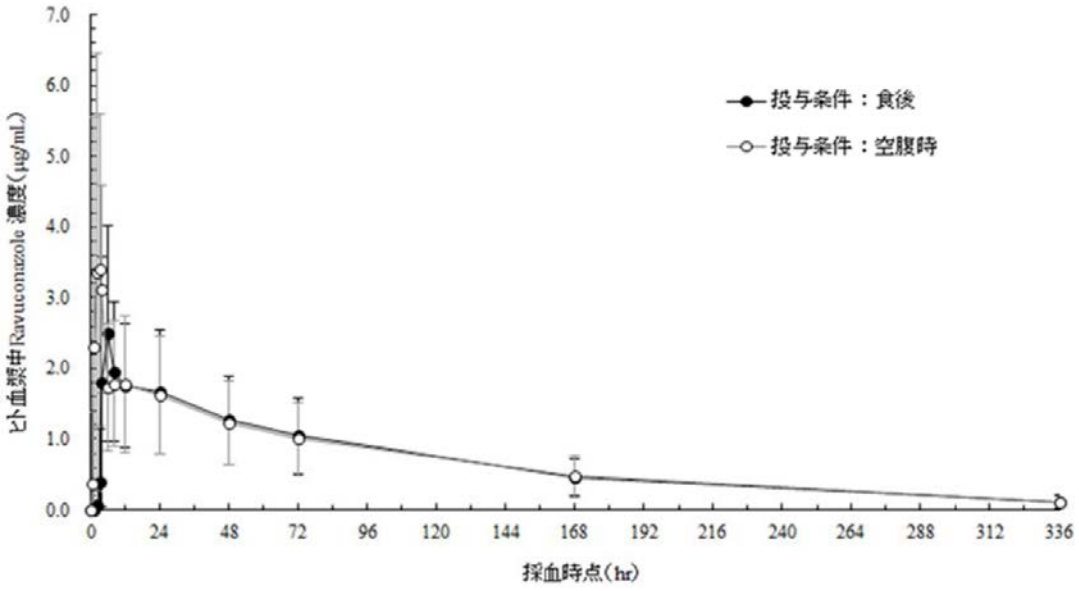
示す。

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た。その結果、全ての被験者の全ての測定時期において血漿中 BFE1224 濃度は定量下限（0.025 μg/mL）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。

主要評価項目である血漿中ラブコナゾール濃度の AUC_{0-t} 及び C_{max} の空腹時投与時の幾何平均値に対する食後投与時の GMR（90%CI）は、それぞれ 0.977（0.895～1.066）及び 0.601（0.509～0.709）であった。「BFE1224 の薬物動態に食事の影響はない」と判断する基準である 90%CI（0.8～1.25）と比較すると、AUC_{0-t} では判断基準内であった。C_{max} では判断基準を下回っていたものの、臨床上の安全性や有効性において影響を及ぼすものではないものと考えられた。

食後投与時と空腹時投与時の薬物動態パラメーターを比較した結果、AUC_{0-t} の幾何平均値は、食後投与時 194.228 μg･h/mL、空腹時投与時 198.845 μg･h/mL であった。C_{max} の幾何平均値は食後投与時の 2.577 μg/mL で、空腹時投与時は 4.291 μg/mL であった。食後投与時の t_{max} の幾何平均値は 5.86 時間で、空腹時投与時は 2.39 時間であった。空腹時に比べて食後投与ではラブコナゾールの 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（図 2.7.2.3-13 参照）。

以上の結果より、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る。



n = 各群 20、算術平均値 ± 標準偏差

図 2.7.2.3-13 血漿中ラブコナゾール濃度推移＜試験番号：BFE1224-060＞

（5.3.1.1.2 図 11.4-1 を引用）

2.7.2.3.4.2 薬物相互作用

リコンビナントヒト CYP を用いた in vitro 代謝試験（試験番号：[redacted]）では、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。

CYP 分子種の代謝活性に対する影響について、ヒト肝ミクロソームを用いて薬物代謝酵素の阻害作用を検討した結果（試験番号：[redacted]）、CYP2C8、2C9、2C19、3A（基質：テストステロン）、及び 3A（基質：ミダゾラム）を阻害したが、CYP1A2、2B6、及び 2D6 は阻害しなかった。CYP 誘導能については、ヒト凍結肝細胞を用いてラブコナゾールの CYP1A2、2B6、及び 3A4 に対する誘導率（mRNA 増加率）を評価した結果（試験番号：[redacted]）、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、CYP3A4：リファンピシン）と比べて軽度であった。

ラブコナゾールの薬物トランスポーターに対する基質認識性について検討した結果（試験番号：[redacted]）、ラブコナゾールは OATP1B1、OATP1B3、P-gp、及び BCRP の基質ではないことが示された。また、薬物トランスポーターの阻害作用について検討した結果（試験番号：[redacted]）、有機カチオントランスポーター（OCT）2、P-gp、及び BCRP に対して阻害作用を示したが、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、及び胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）に対する阻害は認められなかった。

BFE1224 の CYP に対する影響を検討するため海外臨床試験を実施した（E1224-A001-004 試験）。健康成人を対象に、CYP2C9、2C19、3A4、2D6、及び 1A2 の各プローブ薬と BFE1224 を併用し薬物動態を検討した結果、CYP2C9、2C19、2D6、及び 1A2 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 により代謝が調節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。クリアランスの平均値はおよそ 65%以上、t_{max} は 30%以上低下し、半減期はわずかに増大した。さらに、BFE1224 併用時に代謝物である 1'-ヒドロキシミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$ の平均値は 50%以上、半減期はおよそ 100%増大した。t_{max} はおよそ 20%低下し、C_{max} はわずかに増大した。上記の結果を本邦における「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日）の基準に照らし合わせた場合、BFE1224 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。

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 併用時、ミダゾラム静脈内投与後のミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$ はおよそ 35%、C_{max} 及び半減期は 20%未満増大した。t_{max} はほぼ変化しなかった（10%未満減少）。BFE1224 併用時、1'-ヒドロキシミダゾラムの半減期はおよそ 30%増大した。t_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はわずかに増大し（20%未満）、C_{max} はほぼ変化しなかった（10%未満減少）。BFE1224 が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 はミダゾラムの初回通過効果に影響を及ぼすことが示唆された。また、ミダゾラムの肝代謝への影響はわずかであるため、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。

ラブコナゾールが CYP3A 活性に与える影響を評価するため、健康成人男性を対象に海外臨床試験を実施した（[redacted] 試験）。ラブコナゾールとして 50 mg/day、100 mg/day、200 mg/day、又は 400 mg/day を 14 日間反復経口投与した。ラブコナゾール投与前（Day -1）をベースラインとし、

投与期間中（Day 2、5、9、12）、反復投与終了後（Day 15）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 モル比の平均変化量を検討した。その結果、24 時間尿中 6-β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール モル比は、ラブコナゾール投与前に比べ投与後も変動が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。

ラブコナゾールが 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）。ラブコナゾールとして 400 mg/day を 14 日間反復経口投与した結果、シンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は約 4 倍上昇した。この結果から、ラブコナゾールは CYP3A4 によって代謝される薬剤の血漿中濃度を臨床的に明らかに増加させる可能性が示された。しかし、ラブコナゾールはシンバスタチンの AUC を 10 倍上昇させるような他のトリアゾール系抗真菌薬 [1)] と比較すると、CYP3A4 の阻害による影響は少ないと考えられた。

BFE1224 の CYP2C8、P-gp、及び BCRP に対する影響を検討するため、健康成人を対象に臨床試験を実施した（BFE1224-070 試験）。CYP2C8、P-gp、及び BCRP により代謝又は輸送されるプローブ薬として、それぞれレパグリニド、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、BFE1224 併用による 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かった。

2.7.2.3.5 爪中薬物濃度

BFE1224 を反復投与した日本人健康成人を対象に爪中 BFE1224 及びラブコナゾール濃度を、日本人爪白癬患者を対象に爪中ラブコナゾール濃度の推移を検討した。

日本人健康成人を対象に、200 mg/day 又は 400 mg/day を 7 日間反復経口投与した試験（BFE1224-020 試験）では、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（表 2.7.2.3-2、図 2.7.2.3-14 参照）。

日本人爪白癬患者を対象とした 12 週間反復経口投与試験（BFE1224-210 試験）では、100 mg/day を連続投与した群の治験薬投与開始後第 12 週における趾爪中の平均ラブコナゾール濃度は、算術平均値では 100.70 ng/g、幾何平均値では 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}（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（図 2.7.2.3-15 参照）。治験薬投与期間終了後も趾爪中ラブコナゾール濃度は増加し、長期にわたり趾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と日本人爪白癬患者における BFE1224 反復投与後の趾爪中ラブコナゾール濃度を表 2.7.2.3-3 に示す。BFE1224 を 200 mg/day 又は 400 mg/day で 7 日間反復経口投与した後、治験開始後 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。

表 2.7.2.3-2 BFE1224 経口反復投与時の爪中ラブコナゾール濃度（ng/g）
＜試験番号：BFE1224-020＞（5.3.3.1.2 表 11.4-5 を改変）

投与群	統計量	対象部位	治験薬投与後時間（日）			
			投与前	15	29	43
200 mg	平均値	指爪	0.0	1005.3	84.3	26.9
		趾爪	0.0	83.0	16.4	14.3
	標準偏差	指爪	―	455.9	39.7	13.9
		趾爪	―	81.7	7.5	10.6
400 mg	平均値	指爪	0.0	1700.2	184.2	42.6
		趾爪	0.0	110.6	43.6	28.7
	標準偏差	指爪	―	567.3	58.2	15.7
		趾爪	―	46.1	17.1	16.8

測定値が定量下限（5.0 ng/g）未満の場合、0.0 ng/g として算出した。全例が定量下限未満であった場合、平均値は 0.0 ng/g、標準偏差は算出しないこととした。
― ：算出せず

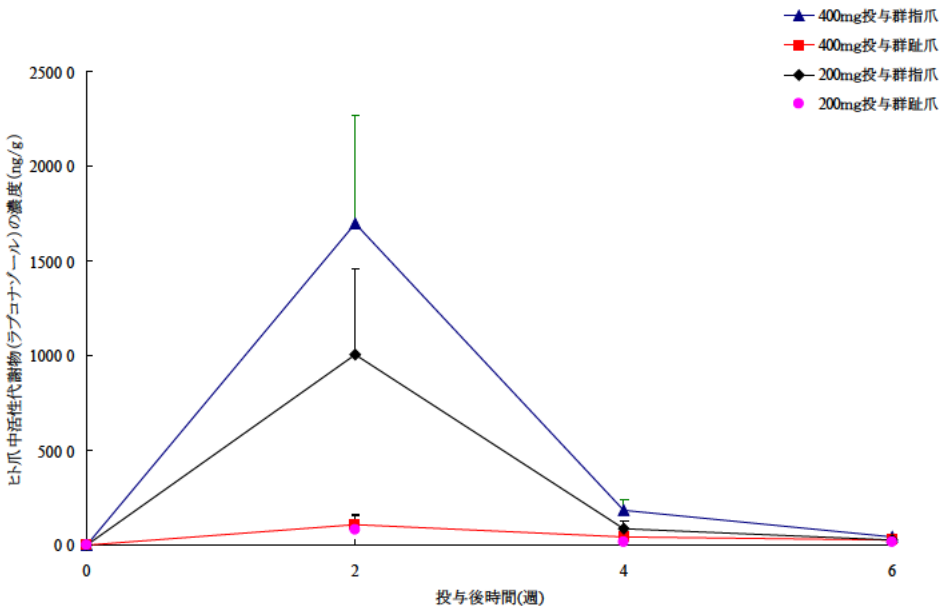


図 2.7.2.3-14 健康成人男性における BFE1224 経口反復投与時の
平均爪中ラブコナゾール濃度推移＜試験番号：BFE1224-020＞
（5.3.3.1.2 図 11.4-3 を引用）

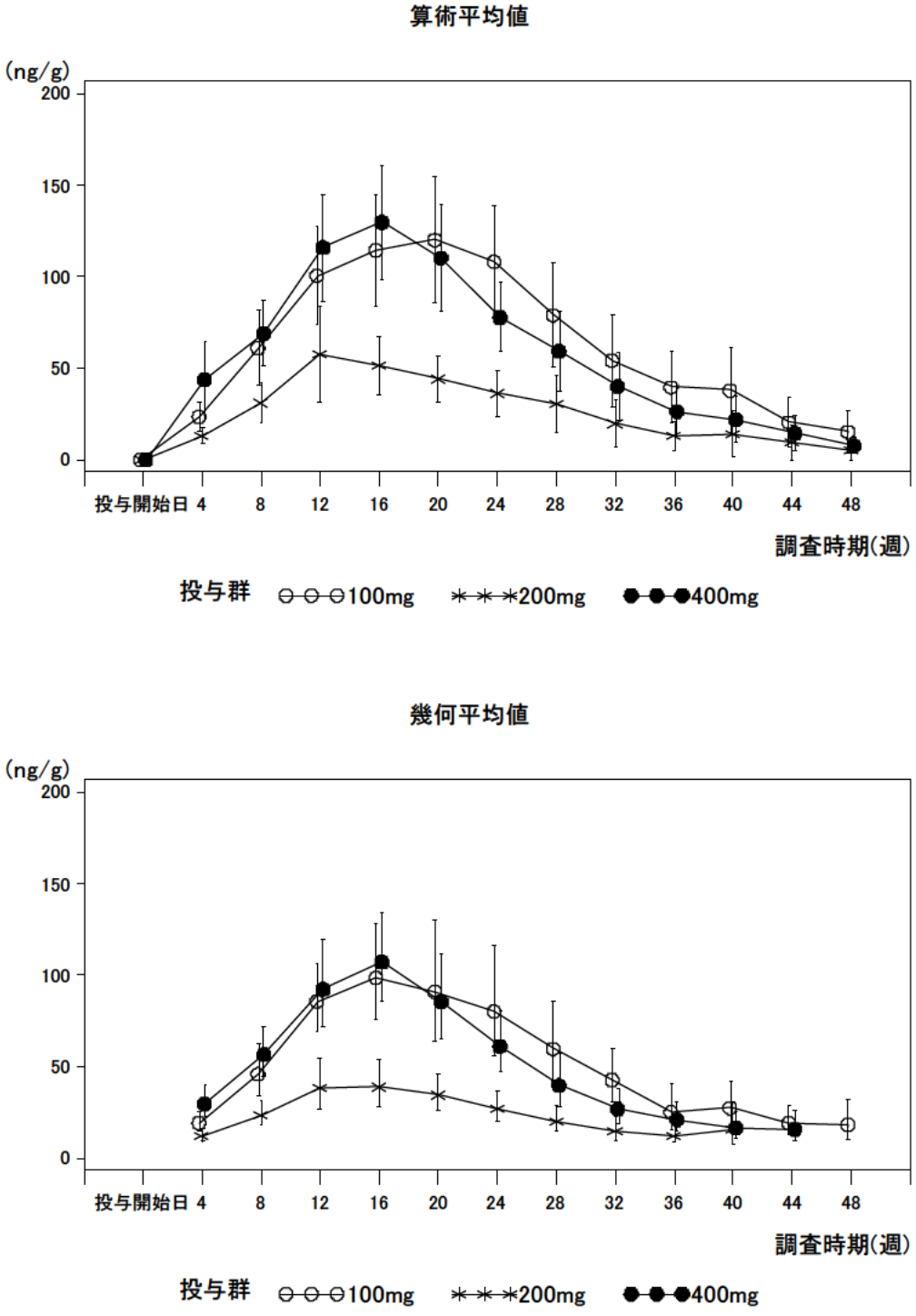


図 2.7.2.3-15 爪白癬患者における趾爪中ラブコナゾール濃度の推移図
（平均値及び 95%信頼区間）＜試験番号：BFE1224-210＞
（5.3.5.1.1 図 11.4-1 を引用）

表 2.7.2.3-3 健康成人及び爪白癬患者における BFE1224 経口反復投与時の
趾爪中ラブコナゾール濃度＜試験番号：BFE1224-020、BFE1224-210＞
（5.3.3.1.2 表 11.4-5、5.3.5.1.1 表 15.2-1 を改変）

用量	試験番号（対象）	症例数	趾爪中ラブコナゾール濃度（ng/g）（標準偏差）		
			治験薬投与後期間		
			投与前	2 週[*3]	4 週[*4]
200 mg[*1]	BFE1224-020 試験（健康成人）	6	0.0 (－)	83.0 (81.7)	16.4 (7.5)
	BFE1224-210 試験（爪白癬患者）	27	0.00 (0.00)	－ (－)	12.93 (11.82)
400 mg[*2]	BFE1224-020 試験（健康成人）	6	0.0 (－)	110.6 (46.1)	43.6 (17.1)
	BFE1224-210 試験（爪白癬患者）	31	0.00 (0.00)	－ (－)	43.73 (56.80)

－：該当なし
*1：200 mg/day を 7 日間経口投与、*2：400 mg/day を 7 日間経口投与
*3：BFE1224-020 試験では、治験薬投与後 15 日目の結果。BFE1224-210 試験では許容期間-5 日。
*4：BFE1224-020 試験では、治験薬投与後 29 日目の結果。BFE1224-210 試験では許容期間-5 日。

2.7.2.3.6 心室再分極への影響（QTc 間隔の短縮）

海外臨床試験にて健康成人を対象に BFE1224 反復静脈内投与後の心室再分極への影響（QTc 間隔）を検討した。治療用量群は BFE1224 注 ラブコナゾールとして 300 mg を 1 日 2 回（2 時間静注）4 日間反復投与（計 6 回）後、150 mg を 1 日 1 回（1 時間静注）4 日間反復投与、高用量群は BFE1224 注 ラブコナゾールとして 500 mg を 1 日 2 回（2 時間静注）4 日間反復投与（計 6 回）後、250 mg を 1 日 1 回（1 時間静注）4 日間反復投与した。反復静脈内投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は、Day 7 の投与開始後約 2～3 時間で最大値を示した（BFE1224 治療用量群：15244 ng/mL、BFE1224 高用量群：28876 ng/mL）。

海外 QT 間隔検討試験の負荷及び維持用量は、臨床予定用量である 1 日 1 回 100 mg の 1.5～10 倍であった。また、反復静脈内投与後の血漿中ラブコナゾール濃度は、BFE1224-210 試験にて 100 mg/day で 8 週間経口投与後の定常状態における血漿中ラブコナゾール濃度（9566.39 ng/mL）よりも高かった。以上より、海外 QTc 間隔検討試験では十分なラブコナゾール曝露量で検討されたと考えられる。

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 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。QTcB（Bazett 補正法を用いて心拍数で補正した QT）間隔及び QTci（線形回帰法を用いて心拍数で補正した被験者固有の QT）間隔においても同様の傾向が見られた。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（図 2.7.2.3-16、図 2.7.2.3-17 参照）。

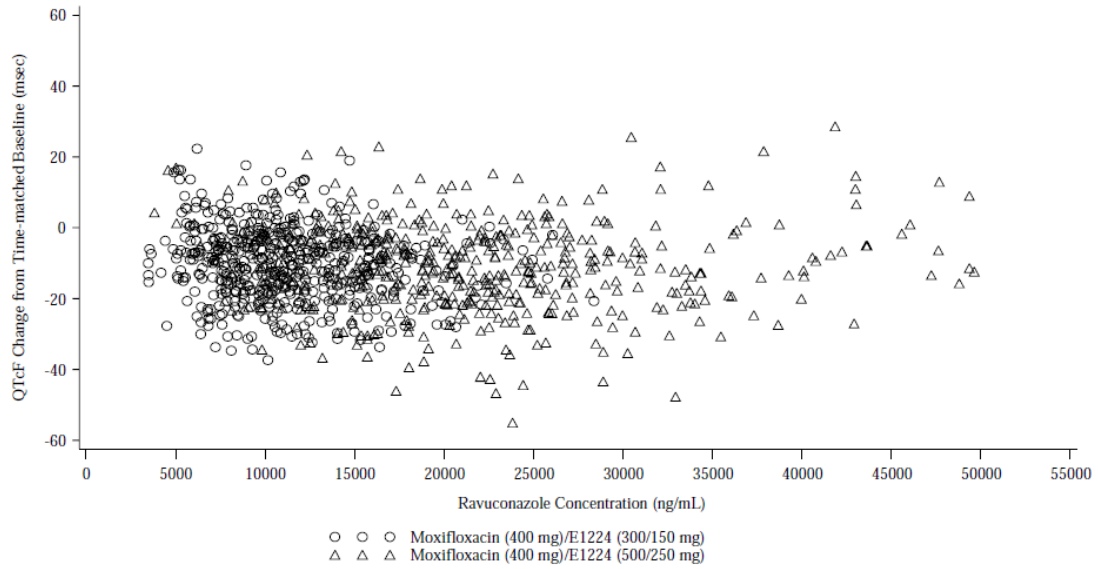


図 2.7.2.3-16　Day 7 における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラブコナゾール濃度との相関＜試験番号：E1224-A001-006＞
（5.3.4.1.1　Figure 7 を引用）

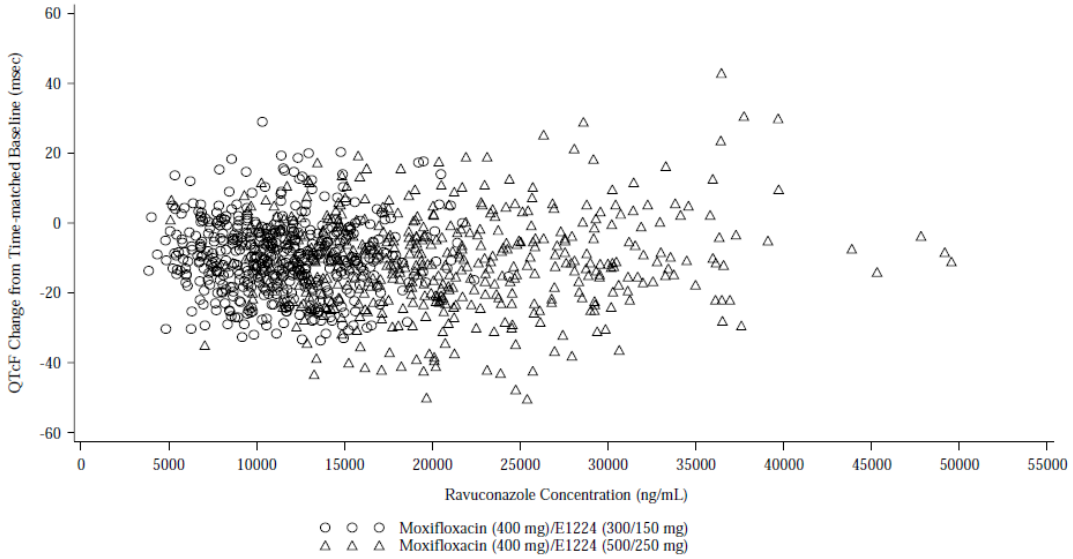


図 2.7.2.3-17　Day 11 における QTcF 間隔の時間を一致させたベースラインからの変化量と血漿中ラブコナゾール濃度との相関＜試験番号：E1224-A001-006＞
（5.3.4.1.1　Figure 8 を引用）

2.7.2.4　特別な試験

2.7.2.4.1　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。各試験結果の要約を以下に示す。なお、各試験結果の詳細は 2.6.2 に示す。

2.7.2.4.1.1 爪白癬由来 *T. rubrum* 及び *T. mentagrophytes* に対する in vitro 抗真菌活性（試験番号：[redacted]、4.2.1.1.1）

国内爪白癬患者由来の皮膚糸状菌（*Trichophyton rubrum* 42 株、*Trichophyton mentagrophytes* 10 株、計 52 株）に対するホスラブコナゾール（BFE1224 として添加）の抗真菌活性を、活性本体であるラブコナゾールと比較した。また、ラブコナゾールの抗真菌活性をフルコナゾール、イトラコナゾール、及びテルビナフィンと比較検討した。

抗真菌活性は、臨床・検査標準協会（CLSI、旧名称：米国臨床検査標準委員会）の M38-A2 法に準じたミクロ液体希釈法を用いて測定し、MIC、MIC_{50}、及び MIC_{90} を算出した。

Trichophyton 属に対する MIC_{90} はホスラブコナゾールで 4 μg/mL、ラブコナゾールで 0.06 μg/mL であり、ホスラブコナゾールの抗真菌活性は、ラブコナゾールの約 1/64 であった。また、ラブコナゾール及び他の抗真菌剤の MIC_{90} はテルビナフィン（0.03 μg/mL）が最も強く、次いでラブコナゾール及びイトラコナゾール（0.06 μg/mL）であり、フルコナゾール（4 μg/mL）が最も弱かった（表 2.7.2.4-1 参照）。

表 2.7.2.4-1 日本人爪白癬患者から採取した *Trichophyton* 属に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性
（4.2.1.1.1 Table 2 及び Table 3 を引用）

菌種（株数）	薬剤	MIC (μg/mL)		
		MIC の範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
Trichophyton 属 (52) [a]	ホスラブコナゾール [b]	0.06 - 8	1	4
	ラブコナゾール	≤0.03 - 0.25	≤0.03	0.06
	フルコナゾール	0.25 - 8	2	4
	イトラコナゾール	≤0.015 - 0.12	0.03	0.06
	テルビナフィン	≤0.004 - 0.03	0.015	0.03

MIC：最小発育阻止濃度、$MIC_{50\,(90)}$：50%（90%）の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度
a：*T. rubrum*（42 株）、*T. mentagrophytes*（10 株）の計 52 株
b：BFE1224 として添加

2.7.2.4.1.2 ラブコナゾール：皮膚真菌症患者由来新鮮臨床分離株に対する in vitro 抗真菌活性（4.2.1.1.2）

[redacted] 年から [redacted] 年に国内皮膚真菌症患者の患部局所の鱗屑または爪切片から分離された皮膚糸状菌 4 菌種 73 株（*T. rubrum* 51 株、*T. mentagrophytes* 20 株、*Trichophyton tonsurans* 1 株、及び *Microsporum canis* 1 株）及び *Candida* 属真菌 4 菌種 18 株（*Candida albicans* 11 株、*Candida parapsilosis* 5 株、*Candida guilliermondii* 1 株、及び *Candida pseudohaemulonii* 1 株）に対するラブコナゾールの抗真菌活性を、イトラコナゾール及びテルビナフィンと比較検討した。抗真菌活性は、CLSI の M38-A2 法及び M27-A3 法に準じたミクロ液体希釈法を用いて測定し、MIC、10 株以上検討した菌株については MIC_{50} 及び MIC_{90}、並びに複数検討した菌株については MIC の幾何平均を算出した。

T. rubrum 及び *T. mentagrophytes* に対するラブコナゾールの MIC_{90} は、いずれも 0.06 μg/mL であり、イトラコナゾールと同程度で、テルビナフィンよりもやや弱かった。その他の皮膚糸状菌

（*T. tonsurans* 及び *M. canis*）に対してもラブコナゾールは強い抗真菌活性を示した。*Candida* 属真菌に対し、ラブコナゾールはイトラコナゾールと同程度の強い抗真菌活性を示したが、テルビナフィンの抗真菌活性は弱かった（表 2.7.2.4-2 参照）。

表 2.7.2.4-2 日本人皮膚真菌症患者から採取した各種皮膚糸状菌及び *Candida* 属に対する各種抗真菌薬の in vitro 抗真菌活性
（4.2.1.1.2 Table 1 及び Table 2 を改変）

菌種（株数）		薬剤	MIC (μg/mL)			
			MIC の範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	幾何平均 MIC
皮膚糸状菌	*T. rubrum* (51)	ラブコナゾール	≤0.03 - 0.12	≤0.03	0.06	0.035
		イトラコナゾール	≤0.03 - 0.06	≤0.03	≤0.03	0.032
		テルビナフィン	≤0.004 - 0.03	0.008	0.015	0.01
	T. mentagrophytes (20)	ラブコナゾール	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06	0.035
		イトラコナゾール	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03
		テルビナフィン	≤0.004 - 0.03	0.008	0.015	0.008
	T. tonsurans (1)	ラブコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		テルビナフィン	0.015	N.C.	N.C.	N.C.
	M. canis (1)	ラブコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		テルビナフィン	0.015	N.C.	N.C.	N.C.
Candida 属真菌	*C. albicans* (11)	ラブコナゾール	≤0.03	≤0.03	≤0.03	≤0.03
		イトラコナゾール	≤0.03 - 0.06	≤0.03	0.06	0.038
		テルビナフィン	1 - >16	>16	>16	16
	C. parapsilosis (5)	ラブコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	≤0.03
		イトラコナゾール	0.03 - 0.12	N.C.	N.C.	0.063
		テルビナフィン	0.25 - 0.5	N.C.	N.C.	0.435
	C. guilliermondii (1)	ラブコナゾール	0.25	N.C.	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.5	N.C.	N.C.	N.C.
		テルビナフィン	2	N.C.	N.C.	N.C.
	C. pseudohaemulonii (1)	ラブコナゾール	≤0.03	N.C.	N.C.	N.C.
		イトラコナゾール	0.06	N.C.	N.C.	N.C.
		テルビナフィン	>16	N.C.	N.C.	N.C.

MIC：最小発育阻止濃度、$MIC_{50\,(90)}$：50%（90%）の菌株の発育を阻止する最小薬物濃度、
N.C.：菌株数が 10 未満のため算出せず

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験概要（1/7）

試験番号 資料区分 (実施国)	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 登録／解析例数 平均年齢(年齢範囲) 平均体重(体重範囲)	試験薬 用法・用量 (相互作用薬)	試験薬の薬物動態パラメーター[*1] 算術平均値(標準偏差)						幾何平均値の比 (90%CI)		添付資料番号
					C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (μg･h/mL)	AUC_{0-t} (μg･h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{0-t}	
BFE1224-010 評価資料 (日本)	単回投与時の薬物動態	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 多段階用量	健康成人男性 32 例／32 例 23.2(20-28)歳 62.85(51.7-78.9) kg	BFE1224 ■ 100 mg 単回経口投与	2.17 (0.43)	2.50 (1.22)	―	109 (21)	115 (24)	71.17 (35.02)	―	―	5.3.3.1.1
				BFE1224 ■ 200 mg 単回経口投与	4.38 (0.40)	2.50 (0.84)	―	268 (105)	276 (108)	94.44 (32.64)	―	―	
				BFE1224 ■ 400 mg 単回経口投与	7.49 (1.29)	3.33 (1.51)	―	542 (141)	548 (138)	80.18 (15.41)	―	―	
				BFE1224 ■ 600 mg 単回経口投与	10.88 (1.29)	2.67 (0.52)	―	946 (216)	961 (219)	100.87 (55.14)	―	―	
BFE1224-020 評価資料 (日本)	反復投与時の薬物動態	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 並行群間比較	健康成人男性 18 例／18 例 22.1(20-26)歳 61.61(51.4-68.6) kg	BFE1224 ■ 200 mg/day 7 日間経口投与（初回投与）	2.93 (0.54)	1.67 (0.52)	36.61 (2.75)	―	―	―	―	―	5.3.3.1.2
				BFE1224 ■ 400 mg/day 7 日間経口投与（初回投与）	5.11 (0.93)	2.00 (0.00)	67.78 (14.60)	―	―	―	―	―	
				BFE1224 ■ 200 mg/day 7 日間経口投与（最終投与）	7.74 (1.38)	5.67[*2] (8.98)	161.38 (29.04)	1607.52 (356.96)	1615.76 (354.62)	84.92 (6.27)	2.73[*3] (0.71)	4.41[*3] (0.74)	
				BFE1224 ■ 400 mg/day7 日間経口投与（最終投与）	16.05 (2.41)	5.67[*2] (8.98)	346.32 (54.97)	3694.54 (826.25)	3708.01 (827.42)	86.94 (32.45)	3.19[*3] (0.46)	5.16[*3] (0.53)	
BFE1224-040 評価資料 (日本)	生物学的同等性	無作為化 非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー	健康成人男性 30 例／26 例 23.0(20-29)歳 62.06(51.2-75.5) kg	BFE1224 カプセル 400 mg 単回経口投与	11.44 (2.32)	2.92 (1.26)	―	742 (232)	828 (302)	96.44 39.72	1.079 (1.002, 1.162)	1.007 (0.978, 1.036)	5.3.1.2.1
				BFE1224 ■ 400 mg 単回経口投与	10.61 (2.25)	2.88 (0.86)	―	731 (201)	812 (267)	94.25 (38.14)			

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験概要 (2/7)

試験番号 資料区分 (実施国)	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 登録／解析例数 平均年齢(年齢範囲) 平均体重(体重範囲)	試験薬 用法・用量 (相互作用薬)	試験薬の薬物動態パラメーター[*1] 幾何平均値(95%CI)					幾何平均値の比の平均 (90%CI)		添付資料番号
					C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (μg･h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	
BFE1224-050 評価資料 (日本)	肝機能障害者における薬物動態	多施設共同 非盲検比較	軽度肝機能障害者 6 例／6 例 59.5(49-64)歳 61.48(53.9-73.2) kg	BFE1224 カプセル 100 mg 単回経口投与	1.793 (1.1091, 2.8998)	2.289	109.77 (82.4573, 146.1400)	143.60 (96.2334 214.2665)	158.743 (116.8599 215.6373)	—	0.942 (0.633, 1.400)	5.3.3.3.1
			健康成人 6 例／6 例 57.7(47-63)歳 59.27(51.3-74.9) kg	BFE1224 カプセル 100 mg 単回経口投与	2.723 (2.1011, 3.5299)	1.513	118.48 (84.0629, 166.9870)	152.50 (102.6495 226.5577)	152.402 (110.9856, 209.2743)			
			中等度肝機能障害者 4 例／4 例 60.8(49-68)歳 66.30(51.6-76.3) kg	BFE1224 カプセル 100 mg 単回経口投与	1.851 (0.9368, 3.6568)	1.107	104.87 (67.1324, 163.8085)	207.69 (100.5071, 429.1583)	306.236 (165.7512, 565.7892)	—	1.984 (1.234, 3.190)	
			健康成人 4 例／4 例 61.0(46-72)歳 62.10(47.3-73.8) kg	BFE1224 カプセル 100 mg 単回経口投与	1.964 (1.4122, 2.7305)	1.565	82.62 (65.5768, 104.0982)	104.67 (79.1376, 138.4508)	127.748 (69 5237, 234.7331)			

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験概要 (3/7)

試験番号 資料区分 (実施国)	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 登録／解析例数 平均年齢(年齢範囲) 平均体重(体重範囲)	試験薬 用法・用量 (相互作用薬)	試験薬の薬物動態パラメーター[*1] 幾何平均値(95%CI) 又は算術平均値(95%CI)（t_{max} のみ）					幾何平均値の比の平均 (90%CI)		添付資料番号
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{0-t}	
BFE1224-060 評価資料 (日本)	食事の影響	非盲検 無作為化 クロスオーバー	健康成人男性 20 例／20 例 24.3(20-33)歳 61.42(47.5-74.9) kg	BFE1224 カプセル 100 mg 食後単回経口投与	2.577 (2.004, 3.315)	6.10 (5.22, 6 98)	194.228 (152.865, 246.784)	208.759 (163.669 266.272)	76.42 (66.83, 87.39)	0.601 (0.509, 0.709)	0.977 (0.895, 1.066)	5.3.1.1.2
				BFE1224 カプセル 100 mg 空腹時単回経口投与	4.291 (3.271, 5.629)	3.03 (1.89, 4 16)	198.845 (156.915, 251.979)	213.646 (168.123, 271.495)	77.96 (66.73, 91.08)			
BFE1224-070 評価資料 （日本）	薬物相互作用	非盲検	健康成人男性 12 例／12 例 27.5(21-42)歳 64.54(57.6-71.8) kg	レパグリニド錠 0.25 mg 空腹時単回経口投与	6.961 (5.409, 8.957)	0.58 (0.51, 0.66)	9.751 (7.625, 12.471)	9.917 (7.779, 12.644)	1.49 (1.09, 2.04)	1.065 (0.878, 1.292)	1.012 (0.903, 1.134)	5.3.3.4.5
				レパグリニド錠 0.25 mg 空腹時単回経口投与 （BFE1224 カプセル）	7.414 (5.983, 9.188)	0.60 (0.50, 0.71)	9.868 (8.312, 11.715)	10.037 (8.438, 11.939)	1.40 (1.21, 1.63)			
				ジゴキシン錠 0 25 mg 空腹時単回経口投与	1.698 (1.158, 2.490)	1.04 (0.73, 1 36)	11.357 (9.734, 13.252)	20.296 (17.397, 23.677)	45.39 (41.00, 50.25)	1.132 (0.827, 1.551)	1.179 (1.074, 1.293)	
				ジゴキシン錠 0 25 mg 空腹時単回経口投与 （BFE1224 カプセル）	1.923 (1.606, 2.302)	1.21 (0.81, 1.60)	13.386 (12.170, 14.723)	25.197 (21.807, 29.115)	48.14 (40.88, 56.69)			
				ロスバスタチン錠 5 mg 空腹時単回経口投与	5.146 (3.490, 7.589)	3.50 (2.93, 4.07)	47.152 (32.648, 68.098)	49.505 (34.431, 71.177)	11.75 (9.29, 14.86)	1.138 (1.000, 1.296)	1.139 (1.016, 1.277)	
				ロスバスタチン錠 5 mg 空腹時単回経口投与 （BFE1224 カプセル）	5.857 (4.028, 8.518)	3.00 (2.34, 3.66)	53.700 (40.079, 71.949)	56.340 (42.296, 75.047)	10.90 (9.20, 12.91)			

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験概要（4/7）

試験番号 資料区分 (実施国)	試験の 目的	試験デザイン	被験者の種類 登録／解析例数 平均年齢(年齢範囲) 平均体重(体重範囲)	試験薬 用法・用量 (相互作用薬)	試験薬の薬物動態パラメーター[*1] 算術平均値(標準偏差)					幾何平均値の 比の平均 (90%CI)		添付資料 番号
					C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (μg･h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	
E1224-A001-002 参考資料 (米国)	単回投与時の薬物動態	単施設 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 クロスオーバー（BA、食事の影響のみ）	健康成人男性 70 例／70 例 （BA19 例／15 例） 34.7(18-45)歳 79.69(54.5-105.0) kg	BFE1224 ■ 100 mg 単回経口投与	2.377 (0.590)	2.22 (0.83)	92.391 (32.357)	NC	211.8 (114.5)	—	—	5.3.3.1.3
				BFE1224 ■ 200 mg 単回経口投与	4.609 (0.955)	2.67 (0.98)	253.054 (138.972)	406.853 (130.496)	160.6 (78.93)	—	—	
				BFE1224 ■ 300 mg 単回経口投与	6.971 (0.867)	2.40 (0.97)	558.299 (184.546)	603.047 (148.943)	157.7 (41.08)	—	—	
				BFE1224 ■ 400 mg 単回経口投与	8.573 (1.673)	2.50 (0.93)	734.798 (207.696)	834.490 (248.330)	221.1 (79.43)	—	—	
				BFE1224 ■ 600 mg 単回経口投与	8.830 (3.311)	3.11 (0.60)	976.238 (305.068)	1124.836 (303.829)	214.6 (72.35)	—	—	
				BFE1224 ■ 800 mg 単回経口投与	10.966 (2.505)	2.75 (0.89)	1162.395 (372.324)	1309.795 (440.473)	181.1 (50.25)	—	—	
	絶対的 BA			BFE1224 注 200 mg 単回静脈内投与	4.911 (0.873)	2.38 (0.13)	256.400 (65.976)	347.966 (75.948)	165.8 (32.24)	0.87[*4] (0.77, 0.98)	1.06[*4] (0.94, 1.20)	
				BFE1224 注 400 mg 単回静脈内投与	10.765 (1.112)	2.46 (0.27)	704.924 (175.655)	769.388 (178.697)	217.4 (167.6)			

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験概要 (5/7)

試験番号 資料区分 (実施国)	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 登録／解析例数 平均年齢(年齢範囲) 平均体重(体重範囲)	試験薬 用法・用量 (相互作用薬)		試験薬の薬物動態パラメーター[*1] 算術平均値(標準偏差)					添付資料番号
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (μg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	
E1224-A001-002 参考資料 (米国) (続き)	反復投与時の薬物動態	単施設 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照 クロスオーバー (BA、食事の影響のみ)	健康成人男性 41 例／41 例 33.3(18-45)歳 76.95(60.5-105.9) kg	BFE1224■ 200 mg/day 反復投与[*5]	Day 1	3.679 (0.655)	2.75 (0.46)	44.492 (11.178)	–	–	5.3.3.1.3
					Day 14	18.091 (2.227)	2.71[*2] (1.07)	318.394 (28.849)	4481.864 (1096.400)	185.8 (60.85)	
				BFE1224■ 400 mg/day 反復投与[*6]	Day 1	9.492 (2.287)	2.56 (0.82)	100.198 (23.656)	–	–	
					Day 14	37.934 (5.650)	2.50[*2] (1.00)	678.909 (115.806)	9388.032 (1873.899)	209.5 (50.60)	
				BFE1224■ 600 mg/day 反復投与[*7]	Day 1	11.808 (3.267)	3.00 (0.93)	125.660 (35.004)	–	–	
					Day 14	31.220 (8.533)	6.57[*2] (7.70)	570.253 (148.548)	7524.770 (2109.317)	218.3 (85.32)	
				BFE1224■ 800 mg/day 反復投与[*8]	Day 1	8.633 (1.222)	4.00 (5.68)	126.244 (22.992)	–	–	
					Day 14	19.913 (3.825)	6.57[*2] (7.70)	382.018 (88.839)	6483.064 (1462.268)	252.1 (79.51)	
E1224-A001-003 参考資料 (米国)	反復投与時の薬物動態	単施設 無作為化 二重盲検 並行群間比較 プラセボ対照	健康成人男性 54 例／54 例 28.7(18-43)歳 78.11(56.6-112.9) kg	BFE1224 注 600 mg/day 又は 300 mg/day 静脈内投与[*9]		29.568 (6.649)	3.50[*14]	518.530 (127.133)	–	190 39 (104.22)	5.3.3.1.4
				BFE1224 注 600 mg/day 又は 400 mg/day 静脈内投与[*10]		40.557 (9.874)	2.50[*14]	721.204 (158.725)	–	216 36 (95.15)	
				BFE1224 注 800 mg/day 又は 200 mg/day 静脈内投与[*11]		27.812 (8.592)	2.37[*14]	460.149 (106.234)	–	282.07 (113.42)	
				BFE1224 注 1000 mg/day 又は 250 mg/day 静脈内投与[*12]		35.851 (9.483)	2.12[*14]	541.791 (71.077)	–	240 22 (154.53)	
				BFE1224 注 1200 mg/day 又は 300 mg/day 静脈内投与[*13]		45.250 (1.958)	2.50[*14]	754.301 (128.294)	–	106 17 (43.90)	

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験概要（6/7）

試験番号 資料区分 (実施国)	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 登録／解析例数 平均年齢(年齢範囲) 平均体重(体重範囲)	試験薬 用法・用量 (相互作用薬)	試験薬の薬物動態パラメーター[*1] 幾何平均値					幾何平均値の比の平均 (90%CI)		添付資料番号
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	
E1224-A001-004 参考資料 (米国)	薬物相互作用	オープン	健康成人 30 例／30 例 35.7(22-45)歳 74.06(56.3-105.4) kg	トルブタミド錠 500 mg 単回経口投与	60.46	3.22	－	855.33	8.49	1.004 (0.966, 1.043)	0.879 (0.840, 0.921)	5.3.3.4.2
				トルブタミド錠 500 mg 単回経口投与 (BFE1224■[15])	60.18	3.12	－	753.82	8.27			
				オメプラゾールカプセル 40 mg 単回経口投与	840.44	1.60	－	1980.97	1.48	0.780 (0.698, 0.872)	0.745 (0.685, 0.810)	
				オメプラゾールカプセル 40 mg 単回経口投与 (BFE1224■[15])	649.25	2.07	－	1468.63	1.20			
				デキストロメトルファンゲルカプセル 60 mg 単回経口投与	2 38	3.00	－	16.41	5.96	0.763 (0.670, 0.869)	0.719 (0.658, 0.786)	
				デキストロメトルファンゲルカプセル 60 mg 単回経口投与 (BFE1224■[15])	1 90	3.59	－	11.87	5.83			
				ミダゾラムシロップ 2 mg 単回経口投与	13.37	0.66	－	36.33	5.34	2.384 (2.152, 2.641)	3.010 (2.667, 3.398)	
				ミダゾラムシロップ 2 mg 単回経口投与 (BFE1224■[15])	31.53	0.44	－	108.02	6.18			
				ミダゾラム注 2 mg 単回静脈内投与	44.29	0.54	－	97.31	4.96	1.201 (1.094, 1.318)	1.405 (1.292, 1.529)	
				ミダゾラム注 2 mg 単回静脈内投与 (BFE1224■[15])	51.56	0.50	－	133.21	5.63			
				カフェイン 200 mg 単回経口投与	5339 5	1.08	－	54488	6.61	0.946 (0.899, 0.997)	0.920 (0.861, 0.982)	
				カフェイン 200 mg 単回経口投与 (BFE1224■[15])	5040.0	1.33	－	50998	6.60			
				BFE1224■[*15] (各プローブ薬[*16])	23400	2.38	3799962	－	280.5	－	－	

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験概要（7/7）

試験番号 資料区分 (実施国)	試験の目的	試験デザイン	被験者の種類 登録／解析例数 平均年齢(年齢範囲) 平均体重(体重範囲)	試験薬 用法・用量 (相互作用薬)	試験薬の薬物動態パラメーター[*1] 幾何平均値(変動係数)					幾何平均値の比の平均 (90%CI)		添付資料番号
					C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (μg･h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	
AI422-011 参考資料 (米国)	薬物相互作用	単施設 非無作為化 オープン	健康成人男性 20 例／20 例 30(18-42)歳 81.5(61.2-104.7) kg	シンバスタチン錠 40 mg 単回経口投与	0.00637 (81.66)	2.00[*14]	－	0.03071 (93.09)	4.06 (2.70)	－	－	5.3.3.4.4
				シンバスタチン錠 40 mg 単回経口投与 （ラブコナゾール■ 400 mg 単回経口投与）	0.01114 (65.37)	1.00[*14]	－	0.06429 (48.29)	5.43 (3.63)	1.79 (1.52, 2.12)	2.06 (1.70, 2.50)	
				シンバスタチン錠 40 mg 単回経口投与 （ラブコナゾール■ 400 mg/day 14 日間反復 経口投与）	0.02715 (79.75)	2.00[*14]	－	0.12075 (51.59)	3.86 (2.00)	4.34 (3.68, 5.13)	3.98 (3.28, 4.84)	
E1224-A001-006 参考資料 (米国)	QTc 間隔	2 期 無作為化 二重盲検 プラセボ及び モキシフロキサシン対照 並行群間比較	健康成人 152 例／152 例 35.37(18.60-45.98)歳 74.63(46.8-103.6) kg	BFE1224 注 1 日 2 回 300 mg を 3 日間 静脈内投与後、1 日 1 回 150 mg を 4 日間静脈内投与	14.414	2.38	235.807[*17]	－	256.28	－	－	5.3.4.1.1
				BFE1224 注 1 日 2 回 500 mg を 3 日間 静脈内投与後、1 日 1 回 250 mg を 4 日間静脈内投与	25.729	2.53	425.671[*17]	－	256.97	－	－	

－：該当なし、NC：算出せず

*1：試験薬が BFE1224 の場合は血漿中ラブコナゾール濃度のパラメーターを示す。

*2：t_{max} は各投与後の時間を示す。

*3： C_{max} と AUC_{0-24} の算術平均値の比（最終投与のパラメーター／初回投与のパラメーター）の平均値及び標準偏差を示す。

*4：200 mg 群及び 400 mg 群の結果を併合し、補正した BFE1224 単回経口投与後及び静脈内投与後のラブコナゾールのバイオアベイラビリティ評価結果を示す。

*5：1 日 1 回 200 mg を 14 日間経口投与

*6：1 日 1 回 400 mg を 14 日間経口投与

*7：1 日 1 回 600 mg を 3 日間経口投与後、1 日 1 回 300 mg を 11 日間経口投与

*8：1 日 2 回 400 mg を 3 日間経口投与後、1 日 1 回 200 mg を 11 日間経口投与

*9：1 日 1 回 600 mg を 3 日間静脈内投与後、1 日 1 回 300 mg を 11 日間静脈内投与

*10：1 日 1 回 600 mg を 3 日間静脈内投与後、1 日 1 回 400 mg を 11 日間静脈内投与

*11：1 日 2 回 400 mg を 3 日間静脈内投与後、1 日 1 回 200 mg を 11 日間静脈内投与
*12：1 日 2 回 500 mg を 3 日間静脈内投与後、1 日 1 回 250 mg を 11 日間静脈内投与
*13：1 日 2 回 600 mg を 3 日間静脈内投与後、1 日 1 回 300 mg を 11 日間静脈内投与
*14：中央値
*15：1 日 2 回 400 mg を 3 日間経口投与後、1 日 1 回 200 mg を 6 日間経口投与
*16：トルブタミド錠、オメプラゾールカプセル、デキストロメトルファンゲルカプセル、ミダゾラムシロップ、ミダゾラム注、カフェイン
*17：Day 11 における $AUC_{0\text{-}tau}$（0 時間から最終測定時点までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積）

参考文献

1） Neuvonen PJ, Kantola T, Kivistö KT.Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther. 1998 Mar; 63(3):332-41.

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）

2.7　臨床概要
2.7.3　臨床的有効性

佐藤製薬株式会社

目　　次

表一覧.....3
図一覧.....4
略号一覧表.....5
2.7.3 臨床的有効性.....6
2.7.3.1 背景及び概観.....6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....7
2.7.3.2.1 国内臨床試験.....7
2.7.3.2.2 海外臨床試験.....8
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....11
2.7.3.3.1 試験対象集団.....11
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....17
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較.....35
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....40
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性.....43
2.7.3.6 付録.....44
参考文献.....44

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性を検討した臨床試験の一覧 6
表 2.7.3.2-1 治験薬投与開始後 48 週の臨床的治療効果 ＜試験番号：AI422010＞ 10
表 2.7.3.2-2 真菌学的治療効果 ＜試験番号：AI422010＞ 10
表 2.7.3.2-3 治験薬投与開始後 48 週の総合治療効果の結果 ＜試験番号：AI422010＞ 11
表 2.7.3.3-1 主な選択・除外基準 13
表 2.7.3.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS） 14
表 2.7.3.3-3 中止時期 15
表 2.7.3.3-4 中止理由（無作為化症例） 16
表 2.7.3.3-5 併合解析での用語の定義 17
表 2.7.3.3-6 完全治癒率（FAS） 19
表 2.7.3.3-7 完全治癒率（PPS） 20
表 2.7.3.3-8 臨床的治癒率（FAS） 22
表 2.7.3.3-9 真菌学的治癒率（FAS） 24
表 2.7.3.3-10 爪甲混濁部面積比減少率（FAS） 26
表 2.7.3.3-11 爪甲混濁部面積比減少率の共分散分析（BFE1224-210）（FAS） 30
表 2.7.3.3-12 爪甲混濁部面積比減少率の共分散分析（SKS-11-01）（FAS） 31
表 2.7.3.3-13 爪甲混濁部面積比減少率の共分散分析（併合解析）（FAS） 32
表 2.7.3.3-14 総合臨床効果の判定基準 33
表 2.7.3.3-15 総合臨床効果（FAS） 34
表 2.7.3.3-16 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：年齢別（FAS） 35
表 2.7.3.3-17 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：性別（FAS） 36
表 2.7.3.3-18 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：菌種別（FAS） 38
表 2.7.3.3-19 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） 40

図一覧

図 2.7.3.3-1 爪甲混濁部面積比減少率の推移図（BFE1224-210）（平均±標準偏差）（FAS）.....27
図 2.7.3.3-2 爪甲混濁部面積比減少率の推移図（SKS-11-01）（平均±標準偏差）（FAS） 28
図 2.7.3.3-3 爪甲混濁部面積比減少率の推移図（併合解析）（平均±標準偏差）（FAS） 29
図 2.7.3.4-1 シミュレーションにより得られた BFE1224 100 mg 1 日 1 回 12 週間投与時及び AI422010 試験におけるラブコナゾール 200 mg 1 日 1 回 12 週間投与時の 血漿中ラブコナゾール濃度推移.....42

略号一覧表

略号	英語	日本語
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
C.I.	Confidence interval	信頼区間
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
LAMP	Loop-Mediated Isothermal Amplification	遺伝子増幅法の一種
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書適合集団
T.mentagrophytes	*Trichophyton mentagrophytes*	毛瘡白癬菌
T.rubrum	*Trichophyton rubrum*	紅色白癬菌

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

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、第 III 相 SKS-11-01 試験）の成績に基づき評価した。また、本剤の活性本体であるラブコナゾールを爪甲下爪真菌症患者に投与した海外 1 試験（第 I/II 相 AI422010 試験）を参考資料として用いた。

各試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.1-1 有効性を検討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）	AI422010 （5.3.5.1.3）
実施国	日本	日本	米国、カナダ、フランス
開発の相	第 II 相	第 III 相	第 I/II 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	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	爪甲下爪真菌症患者
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	・第 I 趾爪に遠位爪甲下爪真菌症症状 ・爪甲混濁比が 25%以上 ・近位端に非混濁部が 2 mm 以上
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	総症例数 151 例 200 mg/day 群 43 例 100 mg/wk 群 45 例 400 mg/wk 群 41 例 プラセボ群 22 例
治験薬	BFE1224 カプセル	BFE1224 カプセル BFE1224 プラセボカプセル	ラブコナゾール[redacted] プラセボ[redacted]
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）	・200 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与（200 mg/day 群） ・100 mg を 1 週 1 回 12 週間経口投与（100 mg/wk 群） ・400 mg を 1 週 1 回 12 週間経口投与（400 mg/wk 群） ・プラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与（プラセボ群）
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	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	治験薬投与開始後 48 週の総合治療効果

※：BFE1224 の投与量はラブコナゾールに換算した量

第 II 相 BFE1224-210 試験では、有効性評価に関する特定の主要評価項目は設定しなかったが、治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率［被験爪の「爪白癬爪甲混濁部の消失」かつ直接鏡検が「陰性」の症例の割合：治験総括報告書（5.3.5.1.1）では治癒率と記載］等の爪甲混濁部面積比の変化や真菌学的検査結果から、BFE1224 の有効性を総合的に評価した。第 III 相 SKS-11-01 試験の主要評価項目には、治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率［治験総括報告書（5.3.5.1.2）では治癒率と記載］を設定した。完全治癒は爪白癬治療の真のエンドポイントである。また、有効性評価

対象である第 I 趾爪の生え変わりに要する期間を考慮し、評価時期を治験薬投与開始後 48 週とした。

第 II 相 BFE1224-210 試験では、治験実施計画書適合集団（PPS）を主要な有効性解析対象集団とし、最大の解析対象集団（FAS）を副次の有効性解析対象集団とした。第 III 相 SKS-11-01 試験では、FAS を主解析対象集団とし、PPS を副解析対象集団とした。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　国内臨床試験

2.7.3.2.1.1　BFE1224 の爪白癬患者を対象とした用法・用量検討試験＜試験番号：BFE1224-210＞（項目番号：5.3.5.1.1）：評価資料

爪白癬患者に対する BFE1224 の至適用法・用量を検討した。本試験の対象は、被験爪である第 I 趾爪に混濁病変を有し、直接鏡検により皮膚糸状菌要素を認めた爪甲混濁部面積比 60%以上の爪白癬患者であり、混濁部がくさび形の患者は対象から除外した。投与群は、ラブコナゾールとして 100 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する群（以下、100 mg 連投群）（総投与量 8400 mg）、200 mg を 1 日 1 回 7 日間（21 日間休薬）3 サイクル経口投与する群（以下、200 mg パルス群）（総投与量 4200 mg）、400 mg を 1 日 1 回 7 日間（21 日間休薬）3 サイクル経口投与する群（以下、400 mg パルス群）（総投与量 8400 mg）の 3 群であった。

同意取得症例 105 例のうち、無作為化された 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）に治験薬が投与され、副次の有効性解析対象集団の FAS に該当した。12 週間の治験薬投与期間を完了した被験者は 87 例（100 mg 連投群 28 例、200 mg パルス群 28 例、400 mg パルス群 31 例）であり、36 週間の後観察期間（治験薬投与開始後 48 週）を完了した被験者は 78 例（100 mg 連投群 26 例、200 mg パルス群 25 例、400 mg パルス群 27 例）であった。主要な有効性解析対象集団である PPS には 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）が該当した。

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）（総合臨床効果が著効と判定された症例の割合、本項では完全治癒は著効に含まれる）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）［被験爪の直接鏡検が「陰性」の症例の割合：治験総括報告書（5.3.5.1.1）では陰性化率と記載］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、さらに薬物動態及び安全性の結果も踏まえ総合的に評価し、爪白癬患者に対する BFE1224 の至適用法・用量は 1 日 1 回ラブコナゾールとして 100 mg を 12 週間経口投与であると結論付けた（2.7.3.4 項参照）。

2.7.3.2.1.2 爪白癬患者を対象としたBFE1224の二重盲検比較試験＜試験番号:SKS-11-01＞(項目番号:5.3.5.1.2):評価資料

爪白癬患者に、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の有効性及び安全性をプラセボ対照二重盲検比較試験で検討した。本試験の対象は、被験爪である第I趾爪に混濁病変を有し、直接鏡検により皮膚糸状菌要素を認め、Loop-Mediated Isothermal Amplification（LAMP)法にて*Trichophyton rubrum*(*T. rubrum*)又は*Trichophyton mentagrophytes*(*T. mentagrophytes*)が同定された爪甲混濁部面積比 25.0%以上の爪白癬患者であり、混濁部がくさび形の患者及び混濁部が近位爪郭まで及ぶ患者は対象から除外した。本試験の主要評価項目は、中止症例を非完全治癒として補完した治験薬投与開始後48週［以下、治験薬投与開始後48週（データ欠測症例を含む)］の完全治癒率とした。

同意取得症例213例のうち、無作為化された153例（100 mg連投群101例、プラセボ連投群52例）に治験薬が投与され、主解析対象集団のFASに全例該当した。12週間の治験薬投与期間を完了し後観察期間へ移行した被験者は141例(100 mg連投群90例、プラセボ連投群51例)であり、36週間の後観察期間(治験薬投与開始後48週)を完了した被験者は139例(100 mg連投群89例、プラセボ連投群50例）であった。副解析対象集団であるPPSには139例（100 mg連投群89例、プラセボ連投群50例）が該当した。

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59.4%、プラセボ連投群5.8%であった。また、主要評価項目の副解析対象集団であるPPSの治験薬投与開始後48週（データ欠測症例を含む）の完全治癒率は100 mg連投群66.3%、プラセボ連投群6.0%であり、同様に統計学的に有意な差が認められたことから（$P < 0.001$、Fisherの直接確率計算法)、主解析の頑健性が確認された。

2.7.3.2.2 海外臨床試験

2.7.3.2.2.1 ラブコナゾールの爪甲下爪真菌症患者を対象とした薬物動態、安全性、及び有効性の検討＜試験番号:AI422010＞（項目番号:5.3.5.1.3):参考資料

海外において、爪甲下爪真菌症患者を対象にラブコナゾールの薬物動態、安全性、及び有効性を検討した。片方又は両方の第I趾爪に遠位爪甲下爪真菌症症状を有する成人を対象とし、症状を有する爪は、直接鏡検で菌が確認できること、爪甲混濁比が 25%以上あること、及び近位端に非混濁部が2 mm以上あることを主な組入れ基準とした。投与群は、ラブコナゾール 200 mgを1日1回12週間経口投与する群（以下、200 mg/day群）（総投与量16800 mg)、100 mgを1週1回12週間経口投与する群（以下、100 mg/wk群）（総投与量1200 mg)、400 mgを1週1回12週間経口投与する群（以下、400 mg/wk群）（総投与量4800 mg)、及びプラセボを1日1回12週間経口投与する群（以下、プラセボ群）の4群であった。

治験に登録された158例のうち､無作為化された被験者は151例(200 mg/day群43例､100 mg/wk群45例、400 mg/wk群41例、プラセボ群22例）であった。治験薬は148例（200 mg/day群43例、100 mg/wk群43例、400 mg/wk群40例、プラセボ群22例）に投与され、136例（200 mg/day

群 39 例、100 mg/wk 群 39 例、400 mg/wk 群 37 例、プラセボ群 21 例）が治験を完了した。有効性評価解析対象は 135 例（200 mg/day 群 39 例、100 mg/wk 群 39 例、400 mg/wk 群 37 例、プラセボ群 20 例）であった。

治験薬投与開始後 48 週の臨床的治療効果を表 2.7.3.2-1 に示す。なお、臨床的治療効果の「治癒」とは「被験爪の混濁部消失」、「改善」とは「被験爪の混濁部改善率 30%以上」と定義されており、第 II 相 BFE1224-210 試験及び第 III 相 SKS-11-01 試験とは異なる判定基準である。治癒率は 200 mg/day 群、100 mg/wk 群、400 mg/wk 群、及びプラセボ群でそれぞれ 46%、8%、14%、及び 5%であった。臨床的治療効果が改善以上の割合は、それぞれ 95%、44%、51%、及び 30%であり、200 mg/day 群において高い治療効果を示した。

治験薬投与開始後 48 週の真菌学的治療効果を表 2.7.3.2-2 に示す。なお、真菌学的治療効果の「除菌」とは「真菌培養陰性及び直接鏡検陰性」と定義されており、第 II 相 BFE1224-210 試験及び第 III 相 SKS-11-01 試験とは異なる判定基準である。治験薬投与開始前と投与開始後 48 週に真菌学的検査として真菌培養及び直接鏡検を実施した。真菌除菌率は、200 mg/day 群が 59%で最も高く、100 mg/wk 群、400 mg/wk 群、プラセボ群はそれぞれ 13%、11%、15%と低かった。

治験薬投与開始後 48 週の総合治療効果を表 2.7.3.2-3 に示す。なお、総合治療効果の「有効治療」とは「臨床的治療効果：治癒又は改善」及び「真菌学的治療効果：除菌」と定義されており、第 II 相 BFE1224-210 試験及び第 III 相 SKS-11-01 試験とは異なる判定基準である。総合治療効果の有効治療率は、200 mg/day 群、100 mg/wk 群、400 mg/wk 群、プラセボ群でそれぞれ 56%、10%、8%、15%であった。

なお、本試験の投与薬剤は BFE1224 ではなく活性本体のラブコナゾールであること、用法・用量、有効性評価方法等が国内 2 試験と異なることから、併合解析の対象とせず、2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析には記載しなかった。

表 2.7.3.2-1 治験薬投与開始後 48 週の臨床的治療効果

＜試験番号：AI422010＞（5.3.5.1.3 Table 10.1.1B を改変）

臨床的治療効果	被験者数 (%)							
	ラブコナゾール						プラセボ	
	200 mg/day N = 39		100 mg/wk N = 39		400 mg/wk N = 37		N = 20	
治癒	18	(46)	3	(8)	5	(14)	1	(5)
改善	19	(49)	14	(36)	14	(38)	5	(25)
治癒＋改善	37	(95)	17	(44)	19	(51)	6	(30)
無効	2	(5)	22	(56)	18	(49)	14	(70)

治癒率の 95% C.I. :

ラブコナゾール 200 mg/day : (30.1%, 62.8%)

ラブコナゾール 100 mg/wk : (1.6%, 20.9%)

ラブコナゾール 400 mg/wk : (4.5%, 28.8%)

プラセボ : (0.1%, 24.9%)

治験薬投与開始後 48 週の臨床的治療効果について、9 例は 48 週前に評価し、3 例は評価しなかった。

治癒：被験爪の混濁部消失

改善：被験爪の混濁部改善率 30%以上

無効：被験爪の混濁部改善率 30%未満若しくは悪化又は試験中に被験者が局所又は全身の抗真菌剤を使用した

表 2.7.3.2-2 真菌学的治療効果

＜試験番号：AI422010＞（5.3.5.1.3 Table 10.1.2 を改変）

投与前の培養により特定された真菌 [b]	真菌が特定された／除菌された例数 (%)[a]							
	ラブコナゾール						プラセボ	
	200 mg/day		100 mg/wk		400 mg/wk			
Trichophyton rubrum[c]	32	－	36	－	35	－	20	－
除菌 [d]	18	(56)	4	(11)	2	(6)	3	(15)
Trichophyton mentagrophytes[c]	2	－	3	－	1	－	－	－
除菌 [d]	2	(100)	1	(33)	1	(100)	－	－
その他真菌 [c]	5	－	1	－	1	－	－	－
除菌 [d]	3	(60)	0		1	(100)	－	－
合計 [c,e]	39	－	40	－	37	－	20	－
除菌 [d]	23	(59)	5	(13)	4	(11)	3	(15)

[a] 真菌が特定された例数に対する真菌が除菌された例数の割合（%）

[b] 複数症例で認められた真菌のみ属及び種を記載した。

[c] 真菌が特定された例数

[d] 真菌が除菌された例数

[e] 被験者（AI42210-10-12）では 2 株（*Trichophyton rubrum* 及び *Scytalidium dimidiatum*）が投与前に培養され、治験薬投与開始後 48 週に、*Scytalidium dimidiatum* は持続した。

除菌：真菌培養陰性及び直接鏡検陰性（投与前に特定された真菌でない他の真菌が特定された場合、直接鏡検の結果は考慮しない）

4 例（各投与群 1 例）において、治験薬投与開始後 48 週に特定された真菌が投与前に特定された真菌と異なった。この場合、投与前に特定された真菌については真菌学的治療効果「除菌」と判断した。

－：該当なし

表 2.7.3.2-3　治験薬投与開始後 48 週の総合治療効果の結果
＜試験番号：AI422010＞（5.3.5.1.3　Table 10.1.1A を改変）

総合治療効果	被験者数 (%)							
	ラブコナゾール						プラセボ	
	200 mg/day N = 39		100 mg/wk N = 39		400 mg/wk N = 37		N = 20	
有効治療	22	(56)	4	(10)	3	(8)	3	(15)
無効治療	17	(44)	35	(90)	34	(92)	17	(85)

有効治療率の 95% C.I. :
ラブコナゾール 200 mg/day : (39.6%, 72.2%)
ラブコナゾール 100 mg/wk : (2.9%, 24.2%)
ラブコナゾール 400 mg/wk : (1.7%, 21.9%)
プラセボ : (3.2%, 37.9%)
有効治療：「臨床的治療効果：治癒又は改善」及び「真菌学的治療効果：除菌」
無効治療：「臨床的治療効果：無効」又は／及び「真菌学的治療効果：持続」

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

組入れ基準に若干の差異はあるが、第 II 相 BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群及び第 III 相 SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群を併合し解析した。第 II 相 BFE1224-210 試験及び第 III 相 SKS-11-01 試験の結果は、各治験総括報告書から引用したが、各試験で設定されていなかった有効性評価項目については、新たに解析した。

第 II 相 BFE1224-210 試験の FAS の解析対象例数は 100 mg 連投群 29 例、200 mg パルス群 31 例、及び 400 mg パルス群 34 例の計 94 例であった。PPS の解析対象例数は 100 mg 連投群 28 例、200 mg パルス群 27 例、及び 400 mg パルス群 33 例の計 88 例であった。

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。

併合解析に際して、データの採否が変更された症例はなく、併合解析の解析対象例数は第 II 相 BFE1224-210 試験と第 III 相 SKS-11-01 試験の合計と一致した。併合解析の FAS の解析対象例数は 100 mg 連投群 130 例及びプラセボ連投群 52 例の計 182 例、PPS の解析対象例数は 100 mg 連投群 117 例及びプラセボ連投群 50 例の計 167 例であった。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　組入れ基準

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 2.7.3.3-1 に示す。試験間で差異のある項目について、以下に叙述する。

爪甲混濁部面積比について、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[1)]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、海外第 I/II 相 AI422010 試験と同様に、「爪甲混濁部面積比が 25.0%以上」

と設定した。

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 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 III 相 SKS-11-01 試験では、混濁部が近位爪郭まで及ぶ患者は、治験期間内に完全治癒に至ることが困難であるため対象から除外した。

肝機能について、第 II 相 BFE1224-210 試験では除外基準を「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」と設定した。しかしながら、当該試験結果から、第 III 相 SKS-11-01 試験では、肝機能に対する BFE1224 の影響を明確にするため、肝機能に懸念のある患者を除外すべく、「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-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）が臨床検査測定機関の基準値上限を超える患者」、及び「血小板数が $10x10^4/\mu L$ 未満の患者」を除外基準に設定した。

QT 間隔短縮について、E1224-A001-006 試験（5.3.4.1.1）で BFE1224 投与によって QT 間隔短縮が認められていることを踏まえ、第 II 相 BFE1224-210 試験では、「過去に先天性 QT 短縮症候群と診断された患者」を除外基準に設定した。さらに第 III 相 SKS-11-01 試験では、安全性確保の観点から 12 誘導心電図測定を BFE1224 投与前に実施することとし、除外基準に「12 誘導心電図により QT 間隔短縮が認められた患者」を設定した。

表 2.7.3.3-1　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	
現病歴・既往歴	乾癬、掌蹠膿疱症を有する又は既往を有する	
	苔癬等の爪に混濁や肥厚を生じる皮膚疾患	
肝機能	臨床的に問題となる肝機能障害	
AST 又は ALT	基準値上限の 2.5 倍以上	基準値上限の 1.25 倍以上
γ-GTP	－	基準値上限を超える
血小板数	－	$10x10^4/\mu L$ 未満
腎機能	臨床的に問題となる腎機能障害	
クレアチニン	2.0 mg/dL 以上	
QT 間隔短縮	過去に先天性 QT 短縮症候群と診断	12 誘導心電図により QT 間隔短縮を認める

－：該当なし

2.7.3.3.1.2　人口統計学的及び基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

各試験の投与群間で人口統計学的及び他の基準値の特性に大きな違いは認められなかった。

ただし、第 II 相 BFE1224-210 試験と第 III 相 SKS-11-01 試験は爪甲混濁部面積比に関する選択基準が異なるため（表 2.7.3.3-1）、ベースライン時の爪甲混濁部面積比は第 II 相 BFE1224-210 試験の方が第 III 相 SKS-11-01 試験より約 20%高かった。

表 2.7.3.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

試験番号		BFE1224-210			SKS-11-01		併合解析	
投与群[1]		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[2] (n=130)	プラセボ 連投群 (n=52)
年齢[3]	平均値	55 8	52 2	54 5	58 4	58 3	57 9	58 3
	標準偏差	13 0	11 9	10 4	11 12	12 75	11 6	12 8
	最小値	23	30	25	23	28	23	28
	中央値	58 0	51 0	55 5	61 0	62 5	60 0	62 5
	最大値	73	73	70	74	74	74	74
年齢[3]（カテゴリ別）	65歳未満	20(69 0)	24(77 4)	28(82 4)	62(61 4)	27(51 9)	82(63 1)	27(51 9)
	65歳以上	9(31 0)	7(22 6)	6(17 6)	39(38 6)	25(48 1)	48(36 9)	25(48 1)
性別	男性	19(65 5)	23(74 2)	25(73 5)	77(76 2)	33(63 5)	96(73 8)	33(63 5)
	女性	10(34 5)	8(25 8)	9(26 5)	24(23 8)	19(36 5)	34(26 2)	19(36 5)
スクリーニング時の同定菌種[4]	*T.rubrum*	24(82 8)	26(83 9)	29(85 3)	84(83 2)	41(78 8)	108(83 1)	41(78 8)
	T. mentagrophytes	5(17 2)	2(6 5)	5(14 7)	18(17 8)	12(23 1)	23(17 7)	12(23 1)
ベースライン時[5]の爪甲混濁部面積比	平均値	76 8	76 6	74 2	54 51	52 46	59 48	52 46
	標準偏差	13 6	14 4	10 6	16 131	16 924	18 13	16 92
	最小値	53	47	51	26 4	25 4	26 4	25 4
	中央値	75 0	74 0	76 0	56 05	53 20	60 07	53 20
	最大値	100	100	100	92 9	96 7	100 0	96 7
既往歴の有無	なし	20(69 0)	25(80 6)	30(88 2)	75(74 3)	35(67 3)	95(73 1)	35(67 3)
	あり	9(31 0)	6(19 4)	4(11 8)	26(25 7)	17(32 7)	35(26 9)	17(32 7)
合併症の有無	なし	2(6 9)	3(9 7)	8(23 5)	4(4 0)	2(3 8)	6(4 6)	2(3 8)
	あり	27(93 1)	28(90 3)	26(76 5)	97(96 0)	50(96 2)	124(95 4)	50(96 2)
併用薬剤使用の有無	なし	3(10 3)	8(25 8)	11(32 4)	5(5 0)	2(3 8)	8(6 2)	2(3 8)
	あり	26(89 7)	23(74 2)	23(67 6)	96(95 0)	50(96 2)	122(93 8)	50(96 2)
併用療法実施の有無	なし	22(75 9)	25(80 6)	26(76 5)	77(76 2)	36(69 2)	99(76 2)	36(69 2)
	あり	7(24 1)	6(19 4)	8(23 5)	24(23 8)	16(30 8)	31(23 8)	16(30 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
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）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した
3）：同意取得時の満年齢とした
4）：BFE1224-210はPCR法、SKS-11-01はLAMP法を用いて分子生物学的検査を実施した
5）：BFE1224-210は治験薬投与開始日、SKS-11-01はスクリーニング時をベースラインとした

2.7.3.3.1.3 治験中止症例

第 II 相 BFE1224-210 試験及び第 III 相 SKS-11-01 試験で中止した症例の中止時期を表 2.7.3.3-3 に示す。12 週間の治験薬投与期間中に中止した症例数は、第 II 相 BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群 1 例、200 mg パルス群及び 400 mg パルス群各 3 例であり、第 III 相 SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群 11 例、プラセボ連投群 1 例であった。36 週間の後観察期間中に中止した症例数は、第 II 相 BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群 2 例、200 mg パルス群 3 例、400 mg パルス群 4 例であり、第 III 相 SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群 1 例、プラセボ連投群 1 例であった。

なお、第 III 相 SKS-11-01 試験で、治験薬投与期間（12 週間）を完了し後観察期間に移行した症例（治験薬投与完了症例）は 100 mg 連投群で 90 例であったが、被験者 SKS11-20-11 の中止日は治験薬投与開始後 12 週の各検査・観察時期の許容範囲内であったため、中止時の有効性評価のデータが治験薬投与開始後 12 週のデータとして採用された。したがって、治験薬投与開始後 12

週の有効性に関する 100 mg 連投群の対象症例数（解析対象集団から欠測を除いた症例数）は治験薬投与完了症例 90 例に本症例を加えた 91 例であった。

第 II 相 BFE1224-210 試験及び第 III 相 SKS-11-01 試験で中止した症例の中止理由を表 2.7.3.3-4 に示す。第 II 相 BFE1224-210 試験及び第 III 相 SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群の中止症例の割合はいずれも約 10%であった。第 III 相 SKS-11-01 試験のプラセボ連投群の中止症例の割合は約 4%であった。

表 2.7.3.3-3 中止時期

試験番号	BFE1224-210				SKS-11-01		
投与群[1)]	100 mg 連投群	200 mg パルス群	400 mg パルス群	全体	100 mg 連投群	プラセボ 連投群	全体
無作為化された症例	29	31	34	94	101	52	153
治験薬未投与症例	0	0	0	0	0	0	0
治験薬投与症例	29	31	34	94	101	52	153
治験薬投与期間中の中止例	1	3	3	7	11	1	12
治験薬投与完了症例	28	28	31	87	90	51	141
後観察期間中の中止症例	2	3	4	9	1	1	2
治験完了症例	26	25	27	78	89	50	139

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

表 2.7.3.3-4 中止理由（無作為化症例）

試験番号	BFE1224-210				SKS-11-01		
投与群[1)]	100 mg 連投群	200 mg パルス群	400 mg パルス群	全体	100 mg 連投群	プラセボ 連投群	全体
症例数	29	31	34	94	101	52	153
中止した症例数	3 (10 3) [10 3]	6 (19 4) [19 4]	7 (20 6) [20 6]	16 (17 0) [17 0]	12 (11 9) [11 9]	2 (3 8) [3 8]	14 (9 2) [9 2]
中止理由							
有害事象発現[2)]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	1 (2 9) [14 3]	1 (1 1) [6 3]	10 (9 9) [83 3]	0 (0 0) [0 0]	10 (6 5) [71 4]
AST又はALTが 基準値上限の2 5倍以上[3)]	2 (6 9) [66 7]	1 (3 2) [16 7]	0 (0 0) [0 0]	3 (3 2) [18 8]	2 (2 0) [16 7]	0 (0 0) [0 0]	2 (1 3) [14 3]
原疾患、合併症の経過[4)]	0 (0 0) [0 0]	1 (3 2) [16 7]	0 (0 0) [0 0]	1 (1 1) [6 3]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]
中止の申し出[5)]	1 (3 4) [33 3]	2 (6 5) [33 3]	4 (11 8) [57 1]	7 (7 4) [43 8]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]
対象外疾患の判明[6)]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]
選択基準に合致せず 又は除外基準に抵触[7)]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	1 (2 9) [14 3]	1 (1 1) [6 3]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]
観察、検査の実施が不可能[8)]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]
治験実施計画書から逸脱[9)]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]
クレアチニンが2 mg/dL以上[10)]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]	0 (0 0) [0 0]
その他[11)]	0 (0 0) [0 0]	2 (6 5) [33 3]	1 (2 9) [14 3]	3 (3 2) [18 8]	0 (0 0) [0 0]	2 (3 8) [100 0]	2 (1 3) [14 3]

症例数
（無作為化症例に対する割合（%））
［中止した症例に対する割合（%）］

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）：BFE1224-210：有害事象が発現し、治験の継続が不適当と判断
SKS-11-01：有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合
3）：BFE1224-210：AST又はALTが臨床検査測定機関の基準値上限の2 5倍以上
SKS-11-01：治験薬投与開始後AST又はALTが臨床検査測定機関の基準値上限の2 5倍以上となった場合
4）：BFE1224-210：原疾患、合併症の経過から、治験の継続が不適当と判断
SKS-11-01：症状悪化し、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合
合併症が悪化し、治験責任医師又は治験分担医師が中止すべきと判断した場合
5）：BFE1224-210：被験者より治験中止の申し出があった
SKS-11-01：治験開始後に被験者が同意を撤回した場合
6）：BFE1224-210：対象外疾患であることが判明
7）：BFE1224-210：選択基準に合致しない又は除外基準に抵触することが判明
SKS-11-01：治験開始後に選択基準に該当しない、又は除外基準に抵触することが判明した場合
8）：SKS-11-01：治験開始後に被験者の都合で必要な観察、検査の継続的な実施が不可能であることが判明した場合
9）：BFE1224-210：治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった
10）：BFE1224-210：クレアチニンが2 mg/dL以上の場合
11）：BFE1224-210：その他、治験責任医師又は治験分担医師が、治験の継続を不適当と判断
SKS-11-01：上記以外の理由により治験の継続が困難と治験責任医師又は分担医師が判断した場合

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

第 II 相 BFE1224-210 試験及び第 III 相 SKS-11-01 試験の併合解析を行うにあたり用語を表 2.7.3.3-5 のとおり定義した。

表 2.7.3.3-5 併合解析での用語の定義

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

2.7.3.3.2.1 完全治癒率

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 2.7.3.3-6 に、完全治癒率（PPS）を表 2.7.3.3-7 に示す。

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、第 III 相 SKS-11-01 試験で主要評価項目として設定された項目と同一である。

第 II 相 BFE1224-210 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 34.5%、200 mg パルス群 25.8%、400 mg パルス群 32.4%であり、100 mg 連投群及び 400 mg パルス群の完全治癒率は 200 mg パルス群よりも高い値を示した。

第 III 相 SKS-11-01 試験では、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た（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）。

併合解析した 100 mg 連投群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 53.8%であり、プラセボ連投群 5.8%と比較し統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）。

PPS でも FAS と同様の結果であり、第 II 相 BFE1224-210 試験の治験薬投与開始後 48 週（データ欠測症例を含む）の完全治癒率は、100 mg 連投群 35.7%、200 mg パルス群 22.2%、400 mg パルス群 33.3%であった。

第 III 相 SKS-11-01 試験では、100 mg 連投群 66.3%、プラセボ連投群 6.0%であり、統計学的に

有意な差が認められた（*P* < 0.001、Fisher の直接確率計算法）。

併合解析した 100 mg 連投群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（PPS）は 59.0%であり、プラセボ連投群 6.0%と比較し統計学的に有意な差が認められた（*P* < 0.001、Fisher の直接確率計算法）。

BFE1224 を投与した群では、完全治癒率はいずれも経時的に上昇した。

第 III 相 SKS-11-01 試験では、100 mg 連投群の完全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）、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 連投群は高い完全治癒率を示した。

併合解析でも第 III 相 SKS-11-01 試験と同様に、治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率（FAS）に統計学的に有意な差が認められ、100 mg 連投群 60.9%、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、完全治癒率はいずれの投与群においても経時的に上昇した。

第 III 相 SKS-11-01 試験では、100 mg 連投群の完全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。

併合解析でも第 III 相 SKS-11-01 試験と同様に、治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率に統計学的に有意な差が認められ、100 mg 連投群 61.6%、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 2.7.3.3-6 完全治癒率（FAS）

試験番号	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
治験薬投与開始後12週								
BFE1224-210	100 mg連投群	28	0	0 0	0 0 ～ 12 3			
	200 mgパルス群	28	0	0 0	0 0 ～ 12 3			
	400 mgパルス群	31	0	0 0	0 0 ～ 11 2			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4]	119	1	0 8	0 0 ～ 4 6	0 8	-0 8 ～ 2 5	*P* = 1 000
	プラセボ連投群	51	0	0 0	0 0 ～ 5 7			
治験薬投与開始後24週								
BFE1224-210	100 mg連投群	26	0	0 0	0 0 ～ 13 2			
	200 mgパルス群	28	1	3 6	0 1～ 18 3			
	400 mgパルス群	31	0	0 0	0 0 ～ 11 2			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4]	115	2	1 7	0 2 ～ 6 1	1 7	-0 7 ～ 4 1	*P* = 1 000
	プラセボ連投群	51	0	0 0	0 0 ～ 5 7			
治験薬投与開始後36週								
BFE1224-210	100 mg連投群							
	200 mgパルス群							
	400 mgパルス群							
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4]							
	プラセボ連投群							
治験薬投与開始後48週								
BFE1224-210	100 mg連投群	26	10	38 5	20 3 ～ 59 4			
	200 mgパルス群	25	8	32 0	15 0 ～ 53 5			
	400 mgパルス群	27	11	40 7	22 4 ～ 61 2			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4]	115	70	60 9	51 3 ～ 69 8	54 9	43 8 ～ 66 0	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	50	3	6 0	1 3 ～ 16 5			
治験薬投与開始後48週（データ欠測症例を含む）[5]								
BFE1224-210	100 mg連投群	29	10	34 5	18 0 ～ 54 3			
	200 mgパルス群	31	8	25 8	11 9 ～ 44 6			
	400 mgパルス群	34	11	32 4	17 4 ～ 50 5			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4]	130	70	53 8	44 9 ～ 62 6	48 1	37 4 ～ 58 7	*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

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）：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）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した

5）：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 2.7.3.3-7 完全治癒率（PPS）

試験番号	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
治験薬投与開始後12週								
BFE1224-210	100 mg連投群	27	0	0.0	0.0 ～ 12.7			
	200 mgパルス群	25	0	0.0	0.0 ～ 13.7			
	400 mgパルス群	31	0	0.0	0.0 ～ 11.2			
SKS-11-01	100 mg連投群	86	0	0.0	0.0 ～ 3.4	0.0	NC	NC
	プラセボ連投群	50	0	0.0	0.0 ～ 5.8			
併合解析	100 mg連投群[4]	113	0	0.0	0.0 ～ 2.6	0.0	NC	NC
	プラセボ連投群	50	0	0.0	0.0 ～ 5.8			
治験薬投与開始後24週								
BFE1224-210	100 mg連投群	25	0	0.0	0.0 ～ 13.7			
	200 mgパルス群	25	1	4.0	0.2 ～ 20.3			
	400 mgパルス群	31	0	0.0	0.0 ～ 11.2			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4]	112	1	0.9	0.0 ～ 4.9	0.9	-0.8 ～ 2.6	P = 1.000
	プラセボ連投群	50	0	0.0	0.0 ～ 5.8			
治験薬投与開始後36週								
BFE1224-210	100 mg連投群							
	200 mgパルス群							
	400 mgパルス群							
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4]							
	プラセボ連投群							
治験薬投与開始後48週								
BFE1224-210	100 mg連投群	25	10	40.0	21.2 ～ 61.3			
	200 mgパルス群	22	6	27.3	10.8 ～ 50.2			
	400 mgパルス群	27	11	40.7	22.4 ～ 61.2			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4]	112	69	61.6	51.9 ～ 70.6	55.5	44.3 ～ 66.7	P < 0.001
	プラセボ連投群	49	3	6.1	1.3 ～ 16.9			
治験薬投与開始後48週（データ欠測症例を含む）[5]								
BFE1224-210	100 mg連投群	28	10	35.7	18.7 ～ 55.9			
	200 mgパルス群	27	6	22.2	8.7 ～ 42.2			
	400 mgパルス群	33	11	33.3	18.0 ～ 51.8			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4]	117	69	59.0	49.5 ～ 68.0	53.0	41.9 ～ 64.1	P < 0.001
	プラセボ連投群	50	3	6.0	1.3 ～ 16.5			

NC：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

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）：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）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した

5）：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

2.7.3.3.2.2　臨床的治癒率

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 2.7.3.3-8 に示す。

第 II 相 BFE1224-210 試験では、いずれの投与群でも臨床的治癒率は経時的に上昇した。治験薬投与開始後 48 週の臨床的治癒率は、100 mg 連投群 42.3%、200 mg パルス群 36.0%、400 mg パルス群 40.7%であった。

第 III 相 SKS-11-01 試験では、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）であった。

併合解析でも第 III 相 SKS-11-01 試験と同様に、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 15.7%、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 61.7%、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。

表 2.7.3.3-8 臨床的治癒率（FAS）

試験番号	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
治験薬投与開始後12週								
BFE1224-210	100 mg連投群	28	0	0 0	0 0 ～ 12 3			
	200 mgパルス群	28	0	0 0	0 0 ～ 12 3			
	400 mgパルス群	31	0	0 0	0 0 ～ 11 2			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4)]	119	1	0 8	0 0 ～ 4 6	0 8	-0 8 ～ 2 5	*P* = 1 000
	プラセボ連投群	51	0	0 0	0 0 ～ 5 7			
治験薬投与開始後24週								
BFE1224-210	100 mg連投群	26	0	0 0	0 0 ～ 13 2			
	200 mgパルス群	28	1	3 6	0 1 ～ 18 3			
	400 mgパルス群	31	0	0 0	0 0 ～ 11 2			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4)]	115	2	1 7	0 2 ～ 6 1	1 7	-0 7 ～ 4 1	*P* = 1 000
	プラセボ連投群	51	0	0 0	0 0 ～ 5 7			
治験薬投与開始後36週								
BFE1224-210	100 mg連投群	26	2	7 7	0 9 ～ 25 1			
	200 mgパルス群	27	4	14 8	4 2 ～ 33 7			
	400 mgパルス群	27	7	25 9	11 1 ～ 46 3			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4)]	115	18	15 7	9 5 ～ 23 6	15 7	9 0 ～ 22 3	*P* = 0 002
	プラセボ連投群	50	0	0 0	0 0 ～ 5 8			
治験薬投与開始後48週								
BFE1224-210	100 mg連投群	26	11	42 3	23 4 ～ 63 1			
	200 mgパルス群	25	9	36 0	18 0 ～ 57 5			
	400 mgパルス群	27	11	40 7	22 4 ～ 61 2			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4)]	115	71	61 7	52 2 ～ 70 6	55 7	44 7 ～ 66 8	*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

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）：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

4）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した

2.7.3.3.2.3 真菌学的治癒率

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 2.7.3.3-9 に示す。

第 II 相 BFE1224-210 試験の治験薬投与開始後 48 週の真菌学的治癒率は、100 mg 連投群 73.1%、200 mg パルス群 44.0%、400 mg パルス群 63.0%であり、100 mg 連投群の真菌学的治癒率は他の投与群よりも高い値を示した。

第 III 相 SKS-11-01 試験では、100 mg 連投群の真菌学的治癒率は経時的に上昇し、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）であり、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）であった。

併合解析でも第 III 相 SKS-11-01 試験と同様に、100 mg 連投群の真菌学的治癒率は経時的に上昇し、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 42.6%、プラセボ連投群 15.7%（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）であり、48 週では、100 mg 連投群 80.0%、プラセボ連投群 20.0%（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）であった。

表 2.7.3.3-9 真菌学的治癒率（FAS）

試験番号	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
治験薬投与開始後12週								
BFE1224-210	100 mg連投群	28	10	35 7	18 6 ～ 55 9			
	200 mgパルス群	29	15	51 7	32 5 ～ 70 6			
	400 mgパルス群	31	6	19 4	7 5 ～ 37 5			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4)]	119	32	26 9	19 2 ～ 35 8	11 2	-1 6 ～ 24 0	*P* = 0 166
	プラセボ連投群	51	8	15 7	7 0 ～ 28 6			
治験薬投与開始後24週								
BFE1224-210	100 mg連投群	26	13	50 0	29 9 ～ 70 1			
	200 mgパルス群	28	13	46 4	27 5 ～ 66 1			
	400 mgパルス群	31	14	45 2	27 3 ～ 64 0			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4)]	115	49	42 6	33 4 ～ 52 2	26 9	13 5 ～ 40 4	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	51	8	15 7	7 0 ～ 28 6			
治験薬投与開始後36週								
BFE1224-210	100 mg連投群							
	200 mgパルス群							
	400 mgパルス群							
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4)]							
	プラセボ連投群							
治験薬投与開始後48週								
BFE1224-210	100 mg連投群	26	19	73 1	52 2 ～ 88 4			
	200 mgパルス群	25	11	44 0	24 4 ～ 65 1			
	400 mgパルス群	27	17	63 0	42 4 ～ 80 6			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4)]	115	92	80 0	71 5 ～ 86 9	60 0	46 7 ～ 73 3	*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

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）：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

4）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した

2.7.3.3.2.4 爪甲混濁部面積比減少率

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 2.7.3.3-10 に、爪甲混濁部面積比減少率の推移図（FAS）を図 2.7.3.3-1、図 2.7.3.3-2、及び図 2.7.3.3-3 に示す。

第 II 相 BFE1224-210 試験の爪甲混濁部面積比減少率は、全ての投与群で経時的に上昇した。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、100 mg 連投群 88.17%、200 mg パルス群 83.93%、400 mg パルス群 82.84%であった。

第 III 相 SKS-11-01 試験でも、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（治験薬投与開始後 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。

併合解析した 100 mg 連投群の爪甲混濁部面積比減少率も第 III 相 SKS-11-01 試験と同様に経時的に上昇し、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（治験薬投与開始後 12 週は $P = 0.003$、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 2.7.3.3-11、表 2.7.3.3-12、及び表 2.7.3.3-13 に示す。

第 II 相 BFE1224-210 試験、第 III 相 SKS-11-01 試験、及び併合解析のいずれでも交互作用は認められなかった（それぞれ $P = 0.791$、$P = 0.671$、及び $P = 0.831$）。

第 II 相 BFE1224-210 試験では、投与群及びベースライン時の爪甲混濁部面積比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さなかった（それぞれ $P = 0.877$ 及び $P = 0.129$）。

第 III 相 SKS-11-01 試験では、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（$P = 0.625$）。

併合解析でも第 III 相 SKS-11-01 試験と同様に、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（$P = 0.773$）。

表 2.7.3.3-10 爪甲混濁部面積比減少率（FAS）

試験番号	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
治験薬投与開始後12週									
BFE1224-210	100 mg連投群	28	27 94	14 09	-7 9	30 96	50 0		
	200 mgパルス群	28	34 20	20 64	1 5	28 41	85 9		
	400 mgパルス群	31	33 45	21 09	-10 9	28 57	75 6		
SKS-11-01	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		
併合解析	100 mg連投群[3)]	119	25 56	22 12	-27 0	25 76	100 0	2 967	*P* = 0 003
	プラセボ連投群	51	13 90	26 39	-31 8	8 68	69 5		
治験薬投与開始後24週									
BFE1224-210	100 mg連投群	26	66 37	11 16	38 7	67 12	88 1		
	200 mgパルス群	28	65 91	18 36	29 0	67 91	100 0		
	400 mgパルス群	31	65 62	21 63	21 0	73 33	93 7		
SKS-11-01	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		
併合解析	100 mg連投群[3)]	115	57 39	21 04	-2 6	60 52	100 0	9 882	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	51	13 73	35 40	-75 8	5 84	83 8		
治験薬投与開始後36週									
BFE1224-210	100 mg連投群	26	84 03	11 91	60 4	86 19	100 0		
	200 mgパルス群	27	78 16	21 95	38 0	85 94	100 0		
	400 mgパルス群	27	81 51	17 59	46 8	84 48	100 0		
SKS-11-01	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		
併合解析	100 mg連投群[3)]	115	75 69	22 04	-8 5	80 15	100 0	11 486	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	50	19 12	41 00	-121 4	20 81	85 6		
治験薬投与開始後48週									
BFE1224-210	100 mg連投群	26	88 17	14 19	42 0	89 17	100 0		
	200 mgパルス群	25	83 93	20 22	35 9	96 67	100 0		
	400 mgパルス群	27	82 84	19 00	43 0	87 84	100 0		
SKS-11-01	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		
併合解析	100 mg連投群[3)]	115	86 17	23 91	-10 2	100 00	100 0	11 524	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	50	24 23	44 93	-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

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

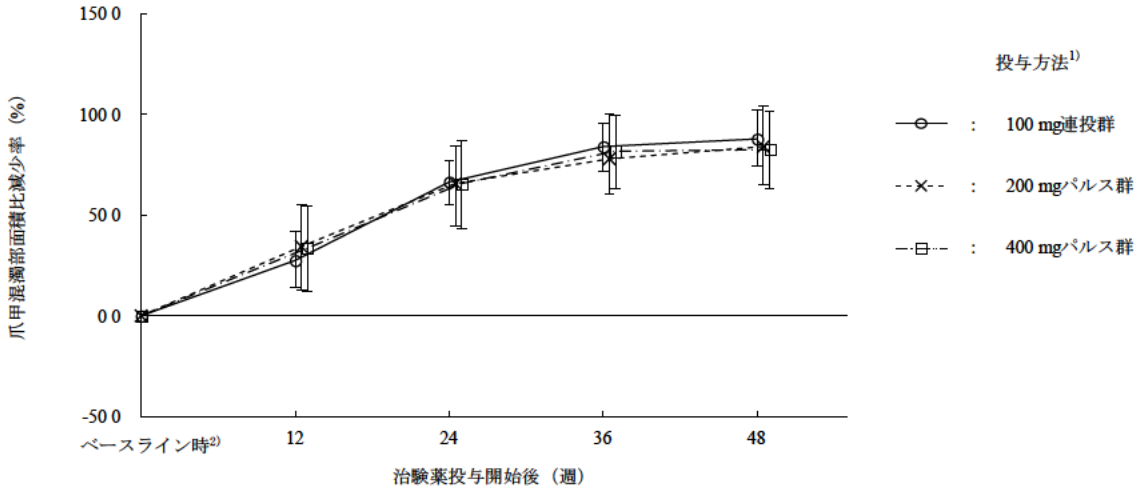
プラセボ連投群：プラセボを1日1回12週間経口投与

2）：（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

なお、BFE1224-210は治験薬投与開始日、SKS-11-01はスクリーニング時をベースラインとした

3）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した

試験番号：BFE1224-210

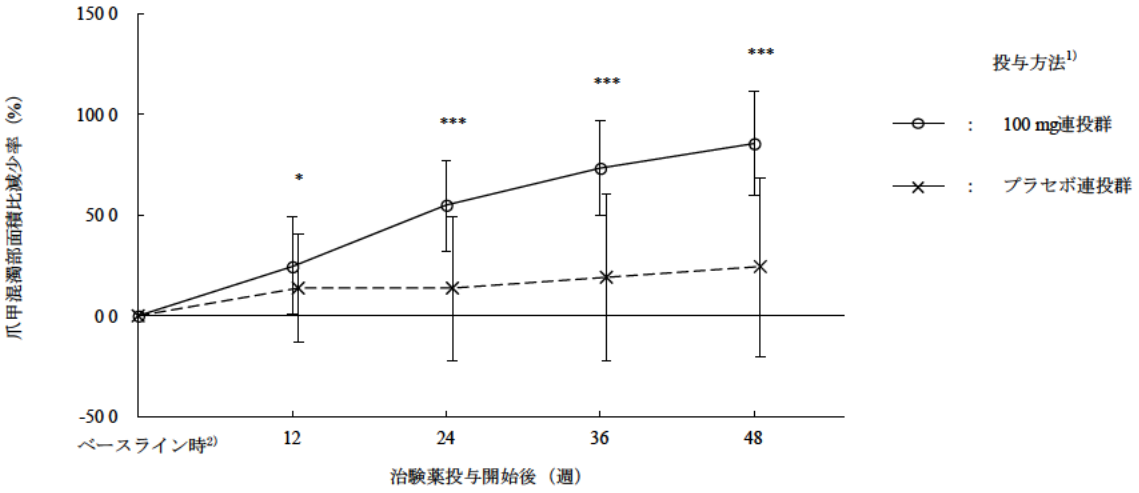


対象症例数						
100 mg連投群	：	29	28	26	26	26
200 mgパルス群		31	28	28	27	25
400 mgパルス群	：	34	31	31	27	27

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
2）：治験薬投与開始日をベースラインとした

図 2.7.3.3-1 爪甲混濁部面積比減少率の推移図（BFE1224-210）（平均±標準偏差）（FAS）

試験番号：SKS-11-01



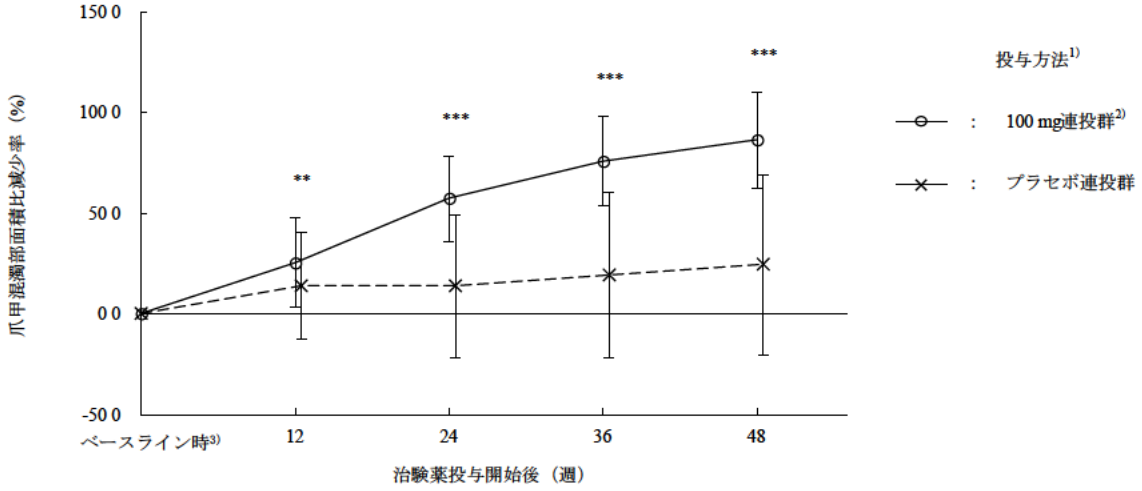
対象症例数

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 2.7.3.3-2　爪甲混濁部面積比減少率の推移図（SKS-11-01）（平均±標準偏差）（FAS）

試験番号：併合解析



対象症例数

100 mg連投群	：	130	119	115	115	115
プラセボ連投群	：	52	51	51	50	50

**：*P* ＜0 01（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）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した
3）：BFE1224-210は治験薬投与開始日、SKS-11-01はスクリーニング時をベースラインとした

図 2.7.3.3-3　爪甲混濁部面積比減少率の推移図（併合解析）（平均±標準偏差）（FAS）

表 2.7.3.3-11 爪甲混濁部面積比減少率の共分散分析（BFE1224-210）（FAS）

試験番号：BFE1224-210

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	5	1216 370	243.274	0.747	0.591
誤差	72	23434.552	325.480		
計	77	24650.922			

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)]	2	85.581	42.791	0 131	0.877
ベースライン時[2)] の爪甲混濁部面積比	1	769.274	769.274	2 364	0.129
投与群[1)] × ベースライン時[2)] の爪甲混濁部面積比	2	153.269	76.634	0 235	0.791

最小二乗平均の推定

投与群[1)]	最小二乗平均	標準誤差	95%信頼区間
100 mg連投群	88.54	3.61	81.35 ～ 95.73
200 mgパルス群	84.28	3.63	77.04 ～ 91 52
400 mgパルス群	80.96	3.81	73.36 ～ 88 57

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

2）：治験薬投与開始日をベースラインとした

表 2.7.3.3-12 爪甲混濁部面積比減少率の共分散分析（SKS-11-01）（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

表 2.7.3.3-13 爪甲混濁部面積比減少率の共分散分析（併合解析）(FAS)

試験番号：併合解析

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	133941.438	44647.146	43.869	<0.001
誤差	161	163854.793	1017.732		
計	164	297796 231			

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	13935.151	13935.151	13.692	<0.001
ベースライン時[2)] の爪甲混濁部面積比	1	84.820	84.820	0.083	0.773
投与群[1)] × ベースライン時[2)] の爪甲混濁部面積比	1	46.435	46.435	0.046	0.831

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[3)]	86.34	3.00	80.43 ～ 92 26	62.17	51.15 ～ 73.20	<0.001
プラセボ連投群	24.17	4.71	14.87 ～ 33.47			

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

3）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した

2.7.3.3.2.5　総合臨床効果

総合臨床効果は表 2.7.3.3-14 に従い判定した。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 2.7.3.3-15 に示す。

第 II 相 BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群は、治験薬投与開始後 24 週以降、総合臨床効果が著効と判定された被験者の割合が他の投与群に比べ高かった。

第 III 相 SKS-11-01 試験の治験薬投与開始後 24 週、36 週、及び 48 週では 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）。

併合解析でも第 III 相 SKS-11-01 試験と同様に、治験薬投与開始後 24 週、36 週、及び 48 週では投与群間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）。

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、BFE1224 を投与した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、プラセボを投与した群ではほとんど変化しなかった。

第 II 相 BFE1224-210 試験の有効率は、いずれの投与群でも治験薬投与開始後 24 週から 90%以上の高い値を示し、36 週及び 48 週では 100.0%に達した。

第 III 相 SKS-11-01 試験の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%であった（いずれも $P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）。

併合解析の有効率では、治験薬投与開始後 12 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 12 週の有効率は 100 mg 連投群 42.9%、プラセボ連投群 25.5%（$P = 0.038$、Fisher の直接確率計算法）、24 週では 100 mg 連投群 85.2%、プラセボ連投群 33.3%（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）、36 週では 100 mg 連投群 97.4%、プラセボ連投群 32.0%（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）、48 週では 100 mg 連投群 95.7%、プラセボ連投群 36.0%であった（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）。

表 2.7.3.3-14　総合臨床効果の判定基準

総合臨床効果の判定	爪甲混濁部面積比減少率	直接鏡検結果
著効	60%以上	結果は不問
有効	30%以上 60%未満	結果は不問
無効	30%未満又は増加	結果は不問

表 2.7.3.3-15 総合臨床効果（FAS）

試験番号	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						
治験薬投与開始後12週													
BFE1224-210	100 mg連投群	28	0(0 0)	14(50 0)	14(50 0)			14	50 0	30 7 ～ 69 3			
	200 mgパルス群	28	2(7 1)	11(39 3)	15(53 6)			13	46 4	27 6 ～ 66 1			
	400 mgパルス群	31	6(19 4)	9(29 0)	16(51 6)			15	48 4	30 2 ～ 66 9			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[5]	119	5(4 2)	46(38 7)	68(57 1)	1 827	*P* = 0 068	51	42 9	33 8 ～ 52 3	17 4	2 5 ～ 32 3	*P* = 0 038
	プラセボ連投群	51	4(7 8)	9(17 6)	38(74 5)			13	25 5	14 3 ～ 39 6			
治験薬投与開始後24週													
BFE1224-210	100 mg連投群	26	20(76 9)	6(23 1)	0(0 0)			26	100 0	86 8 ～ 100 0			
	200 mgパルス群	28	17(60 7)	10(35 7)	1(3 6)			27	96 4	81 7 ～ 99 9			
	400 mgパルス群	31	17(54 8)	11(35 5)	3(9 7)			28	90 3	74 3 ～ 97 9			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[5]	115	59(51 3)	39(33 9)	17(14 8)	6 258	*P* < 0 001	98	85 2	77 4 ～ 91 1	51 9	37 4 ～ 66 4	*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			
治験薬投与開始後36週													
BFE1224-210	100 mg連投群	26	26(100 0)	0(0 0)	0(0 0)			26	100 0	86 8 ～ 100 0			
	200 mgパルス群	27	21(77 8)	6(22 2)	0(0 0)			27	100 0	87 3 ～ 100 0			
	400 mgパルス群	27	23(85 2)	4(14 8)	0(0 0)			27	100 0	87 3 ～ 100 0			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[5]	115	93(80 9)	19(16 5)	3(2 6)	8 877	*P* < 0 001	112	97 4	92 6 ～ 99 5	65 4	52 1 ～ 78 6	*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			
治験薬投与開始後48週													
BFE1224-210	100 mg連投群	26	25(96 2)	1(3 8)	0(0 0)			26	100 0	86 8 ～ 100 0			
	200 mgパルス群	25	21(84 0)	4(16 0)	0(0 0)			25	100 0	86 3 ～ 100 0			
	400 mgパルス群	27	23(85 2)	4(14 8)	0(0 0)			27	100 0	87 3 ～ 100 0			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[5]	115	99(86 1)	11(9 6)	5(4 3)	8 158	*P* < 0 001	110	95 7	90 1 ～ 98 6	59 7	45 8 ～ 73 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
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）：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

5）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率について、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。

2.7.3.3.3.1 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 2.7.3.3-16 に示す。

第 III 相 SKS-11-01 試験では、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。

併合解析でも第 III 相 SKS-11-01 試験と同様に、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た（65 歳未満 $P < 0.001$、65 歳以上 $P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）。

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

表 2.7.3.3-16 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：年齢別（FAS）

試験番号	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
年齢[4]：65歳未満								
BFE1224-210	100 mg連投群	17	5	29 4	10 3 ～ 56 0			
	200 mgパルス群	19	7	36 8	16 3 ～ 61 6			
	400 mgパルス群	22	9	40 9	20 7 ～ 63 6			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[5]	73	40	54 8	42 7 ～ 66 5	50 9	37 3 ～ 64 5	$P < 0$ 001
	プラセボ連投群	26	1	3 8	0 1 ～ 19 6			
年齢[4]：65歳以上								
BFE1224-210	100 mg連投群	9	5	55 6	21 2 ～ 86 3			
	200 mgパルス群	6	1	16 7	0 4 ～ 64 1			
	400 mgパルス群	5	2	40 0	5 3 ～ 85 3			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[5]	42	30	71 4	55 4 ～ 84 3	63 1	45 5 ～ 80 7	$P < 0$ 001
	プラセボ連投群	24	2	8 3	1 0 ～ 27 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
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）：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）：同意取得時の満年齢とした
5）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した

2.7.3.3.3.2 性別

性別の治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率（FAS）を表 2.7.3.3-17 に示す。

第 III 相 SKS-11-01 試験では、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。

併合解析でも第 III 相 SKS-11-01 試験と同様に、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た（男性 $P < 0.001$、女性 $P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）。

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 2.7.3.3-17 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：性別（FAS）

試験番号	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
性別：男性								
BFE1224-210	100 mg連投群	17	6	35 3	14 2 ～ 61 7			
	200 mgパルス群	19	6	31 6	12 6 ～ 56 6			
	400 mgパルス群	19	7	36 8	16 3 ～ 61 6			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4]	82	49	59 8	48 3 ～ 70 4	53 7	40 3 ～ 67 1	$P < 0$ 001
	プラセボ連投群	33	2	6 1	0 7 ～ 20 2			
性別：女性								
BFE1224-210	100 mg連投群	9	4	44 4	13 7 ～ 78 8			
	200 mgパルス群	6	2	33 3	4 3 ～ 77 7			
	400 mgパルス群	8	4	50 0	15 7 ～ 84 3			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4]	33	21	63 6	45 1 ～ 79 6	57 8	37 9 ～ 77 6	$P < 0$ 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
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）：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）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した

2.7.3.3.3.3 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 2.7.3.3-18 に示す。

第 III 相 SKS-11-01 試験の治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率は、*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）であり、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た。

併合解析では、*T. rubrum* 集団の 100 mg 連投群 62.8%（59/94 例）、プラセボ連投群 2.6%（1/39 例）であり、統計学的に有意な差が認められた（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）。*T. mentagrophytes* 集団では 100 mg 連投群 54.5%（12/22 例）、プラセボ連投群 16.7%（2/12 例）であり、100 mg 連投群で高い完全治癒率を示したものの、統計学的に有意な差は認められなかった（$P = 0.066$、Fisher の直接確率計算法）。なお、第 II 相 BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群の *T. mentagrophytes* 集団 5 例はいずれも完全治癒には至らなかったが、治験薬投与開始後 48 週の爪甲混濁部面積比減少率はいずれも約 80%と高い値を示し、総合臨床効果はいずれも著効と判定された（5.3.5.1.1 17.2.4 項及び 17.2.6 項参照）。第 III 相 SKS-11-01 試験の *T. mentagrophytes* 集団での高い完全治癒率も踏まえると、*T. mentagrophytes* への有効性に問題はない。

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高い完全治癒率を示し、有効であると考える。

表 2.7.3.3-18 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率：菌種別（FAS）

試験番号	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
スクリーニング時の同定菌種：*T.rubrum*								
BFE1224-210	100 mg連投群	21	10	47 6	25 7 ～ 70 2			
	200 mgパルス群	21	7	33 3	14 6 ～ 57 0			
	400 mgパルス群	25	11	44 0	24 4 ～ 65 1			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4)]	94	59	62 8	52 2 ～ 72 5	60 2	49 2 ～ 71 2	*P* < 0 001
	プラセボ連投群	39	1	2 6	0 1 ～ 13 5			
スクリーニング時の同定菌種：*T.mentagrophytes*								
BFE1224-210	100 mg連投群	5	0	0 0	0 0 ～ 52 2			
	200 mgパルス群	2	0	0 0	0 0 ～ 84 2			
	400 mgパルス群	2	0	0 0	0 0 ～ 84 2			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[4)]	22	12	54 5	32 2 ～ 75 6	37 9	8 3 ～ 67 5	*P* = 0 066
	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

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）：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）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した

2.7.3.3.3.4　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 2.7.3.3-19 に示す。

第 III 相 SKS-11-01 試験では、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）。

併合解析でも第 III 相 SKS-11-01 試験と同様に、爪甲混濁部面積比 50%未満集団及び 50%以上 75%未満集団では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 37.5%（9/24 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（$P = 0.273$、Fisher の直接確率計算法）。

爪甲混濁部面積比 75%以上集団で第 III 相 SKS-11-01 試験及び併合解析のいずれも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約 40%と比較的低い値を示した。これ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、治験薬投与開始後 48 週の時点では爪甲混濁部面積比減少率が 100%に達した症例が少なかったためと考える。なお、爪甲混濁部面積比減少率の共分散分析により、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ことからも（表 2.7.3.3-12 及び表 2.7.3.3-13）、爪甲混濁部面積比が大きい爪白癬患者に対しても有効であると考える。

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 2.7.3.3-19 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）

試験番号	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
ベースライン時[4]の爪甲混濁部面積比：50%未満								
BFE1224-210	100 mg連投群	0	0	NC	NC			
	200 mgパルス群	1	1	100.0	2.5 ～ 100.0			
	400 mgパルス群	0	0	NC	NC			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[5]	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			
ベースライン時[4]の爪甲混濁部面積比：50%以上75%未満								
BFE1224-210	100 mg連投群	12	5	41.7	15.2 ～ 72.3			
	200 mgパルス群	12	4	33.3	9.9 ～ 65.1			
	400 mgパルス群	14	6	42.9	17.7 ～ 71.1			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[5]	57	37	64.9	51.1 ～ 77.1	60.6	45.6 ～ 75.5	*P* < 0.001
	プラセボ連投群	23	1	4.3	0.1 ～ 21.9			
ベースライン時[4]の爪甲混濁部面積比：75%以上								
BFE1224-210	100 mg連投群	14	5	35.7	12.8 ～ 64.9			
	200 mgパルス群	12	3	25.0	5.5 ～ 57.2			
	400 mgパルス群	13	5	38.5	13.9 ～ 68.4			
SKS-11-01	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			
併合解析	100 mg連投群[5]	24	9	37.5	18.8 ～ 59.4	37.5	18.1 ～ 56.9	*P* = 0.273
	プラセボ連投群	4	0	0.0	0.0 ～ 52.7			

NC：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

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

5）：BFE1224-210の100 mg連投群とSKS-11-01の100 mg連投群を併合した

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は「通常、成人には 1 日 1 回 1 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg）を 12 週間経口投与する。」である。海外で実施されたラブコナゾールの第 I/II 相臨床試験（AI422010）結果を参考に、爪白癬患者に対する至適用法・用量を検討する第 II 相 BFE1224-210 試験が実施された。第 II 相 BFE1224-210 試験の結果から、上記用法・用量を設定し、プラセボ連投群と比較した第 III 相 SKS-11-01 試験にて、その有効性及び安全性が検証された。

海外第 I/II 相 AI422010 試験では、爪甲下爪真菌症患者を対象に、ラブコナゾールの薬物動態、安全性、及び有効性が検討された。BFE1224 の活性本体であるラブコナゾールの消失半減期は長く、本試験では 1 日 1 回投与と 1 週間 1 回投与を検討するため、投与群を 200 mg/day 群（ラブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与する群）、100 mg/wk 群（ラブコナゾール 100 mg を 1

週 1 回 12 週間経口投与する群)、400 mg/wk 群（ラブコナゾール 400 mg を 1 週 1 回 12 週間経口投与する群)、及びプラセボ群 (プラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与する群) の 4 群に設定した。

海外第 I/II 相 AI422010 試験の結果、治験薬投与開始後 48 週の臨床的治療効果の治癒率は 200 mg/day 群、100 mg/wk 群、400 mg/wk 群、及びプラセボ群でそれぞれ 46%、8%、14%、及び 5%であった。臨床的治療効果が改善以上の割合は、それぞれ 95%、44%、51%、及び 30%であり、200 mg/day 群は群を抜いて高い治療効果を示した。治験薬投与開始後 48 週の真菌学的治療効果の真菌除菌率は投与群間で大きく異なり、200 mg/day 群が 59%で最も高く、100 mg/wk 群、400 mg/wk 群、プラセボ群はそれぞれ 13%、11%、15%と同様に低かった。治験薬投与開始後 48 週の総合治療効果の有効治療率は、200 mg/day 群、100 mg/wk 群、400 mg/wk 群、プラセボ群でそれぞれ 56%、10%、8%、15%であった。

海外第 I/II 相 AI422010 試験の結果、ラブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与することで、爪白癬に対して有効な治療法となることが示された。

ラブコナゾールの海外第 I/II 相 AI422010 試験結果を参考に、BFE1224 の爪白癬患者に対する至適用法・用量を検討する国内第 II 相 BFE1224-210 試験が計画された。本試験の投与群は、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 群であった。

100 mg 連投群の設定根拠を以下に示す。

- 健康成人男子を対象とした国内反復投与試験（BFE1224-020 試験、5.3.3.1.2）の成績を用いたシミュレーション結果[2)]（図 2.7.3.4-1）から、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の血漿中ラブコナゾール濃度が、海外第 I/II 相 AI422010 試験で有効性が確認された 200 mg/day 群の血漿中ラブコナゾール濃度と同等以上であり、100 mg 連投群が海外第 I/II 相 AI422010 試験の 200 mg/day 群とほぼ同等の有効性を示すと推定されたこと。

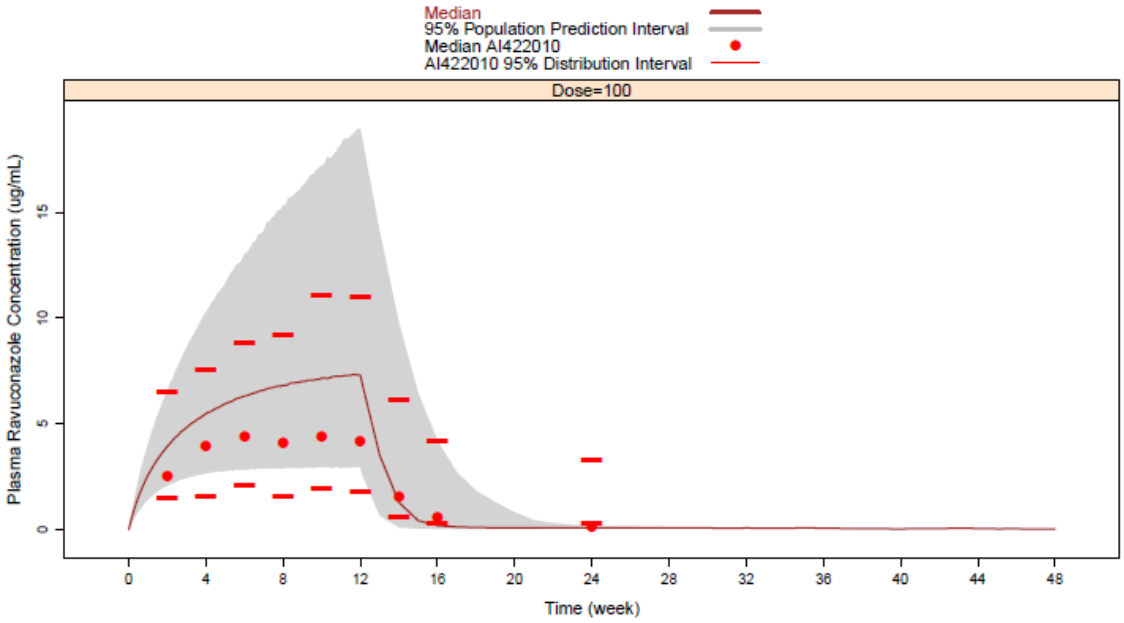


図 2.7.3.4-1　シミュレーションにより得られた BFE1224 100 mg 1 日 1 回 12 週間投与時及び AI422010 試験におけるラブコナゾール 200 mg 1 日 1 回 12 週間投与時の血漿中ラブコナゾール濃度推移

200 mg パルス群及び 400 mg パルス群の設定根拠を以下に示す。

- 健康成人男子を対象とした国内反復投与試験（BFE1224-020 試験）において、ラブコナゾールとして 200 mg 及び 400 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与した結果、趾爪中ラブコナゾール濃度が原因真菌に対する MIC_{90} の 60 ng/mL を超えることが確認されたこと。
  なお、BFE1224-020 試験では、同効薬であるイトラコナゾールの爪白癬への承認投与方法であるパルス療法の用法・用量を参考に投与期間を 7 日間と設定した。
- BFE1224-020 試験で得られた血漿中ラブコナゾール濃度から、種々の用法・用量のパルス療法をシミュレーションした結果[3)]、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 サイクル経口投与したとき、投与期間中に期待する濃度（海外第 I/II 相 AI422010 試験で有効性が確認された 200 mg/day 群の血漿中ラブコナゾール濃度）に達したこと。
  400 mg を同様に経口投与したとき、継続的に期待する濃度を維持したこと。

第 II 相 BFE1224-210 試験の以下の薬物動態、有効性、及び安全性の総合的な評価から、爪白癬患者に対する BFE1224 の至適用法・用量として、3 投与群から 100 mg 連投群が選択された。

- 100 mg 連投群の趾爪中ラブコナゾール濃度は、400 mg パルス群に比べて 4 週間程長く MIC_{90} 以上を維持し、治験薬投与開始後 20 週以降の趾爪中ラブコナゾール濃度は 100 mg 連投群で 400 mg パルス群よりも高い値で推移した。
- 治験薬投与開始後 48 週の完全治癒率について、100 mg 連投群と 400 mg パルス群は 200 mg パルス群より高い値を示したが、100 mg 連投群と 400 mg パルス群で大きな差は認められなかった。

- 治験薬投与開始後 24 週の著効率（総合臨床効果が著効と判定された症例の割合）は、100 mg 連投群で他の投与群よりも高い値を示した。
- 100 mg 連投群の治験薬投与開始後 40 週以降の爪甲混濁部面積比減少率は、他の投与群よりも大きい傾向が認められた。
- 200 mg パルス群及び 400 mg パルス群に混濁部消失後、再発／再感染が認められたが、100 mg 連投群では再発／再感染は認められなかった。
- 直接鏡検による真菌学的評価について、治験薬投与開始後 48 週の真菌学的治癒率は、100 mg 連投群が最も高い値を示した。
- 有害事象の発現頻度及び発現状況より、爪白癬患者に BFE1224 を投与したときの安全性について、臨床使用上、大きな問題はないものと考えた。
- 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、総服薬量の少なさに起因するものと考えた。
- 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が、治験薬投与中止に至った有害事象、中等度の有害事象の発現頻度は 400 mg パルス群より 100 mg 連投群で低かった。

第 II 相 BFE1224-210 試験で選択された 100 mg 連投群の有効性、安全性について検証するため、爪白癬患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験である国内第 III 相 SKS-11-01 試験を実施した。

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 59.4%、プラセボ連投群 5.8%であった。また、主要評価項目の副解析対象集団である PPS の治験薬投与開始後 48 週（データ欠測症例を含む）の完全治癒率は 100 mg 連投群 66.3%、プラセボ連投群 6.0%であり、同様に統計学的に有意な差が認められたことから（$P < 0.001$、Fisher の直接確率計算法）、主解析の頑健性が確認された。

副次評価項目である真菌学的治癒率、爪甲混濁部面積比減少率等についても、100 mg 連投群の有効性が認められた。

第 III 相 SKS-11-01 試験の結果、BFE1224 は爪白癬に対して有効であり、安全性及び忍容性についても、臨床使用上、大きな問題はなかった。

以上の結果から、本剤の推奨用法・用量を「通常、成人には 1 日 1 回 1 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg）を 12 週間経口投与する。」と設定した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

第 II 相 BFE1224-210 試験及び第 III 相 SKS-11-01 試験いずれも治験薬投与期間は 12 週間であり、その後、趾爪の生え変わりに要する期間を考慮し、治験薬投与完了後に 36 週間の後観察期間を設定した。治験薬投与完了後も、経時的に爪甲混濁部面積は減少し、完全治癒した症例は増加した。第 II 相 BFE1224-210 試験の試験期間中に 200 mg パルス群 4 例、400 mg パルス群 1 例で爪甲混濁

部消失後の再発／再感染が認められたが、100 mg 連投群及び第 III 相 SKS-11-01 試験では試験期間中の再発／再感染は認められなかった。

2.7.3.6 付録

該当なし

参考文献

1) 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―. 日本皮膚科学会雑誌. 2004; 114 (1): 55-72.
2) [redacted] Simulation of Plasma Ravuconazole Pharmacokinetics Following BFE1224 Administration. [redacted]
3) [redacted] Plasma Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of BFE1224, a Ravuconazole Prodrug. [redacted]

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）

2.7　臨床概要
2.7.4　臨床的安全性

佐藤製薬株式会社

目　次

表一覧 3
図一覧 5
略号一覧表 6
2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 9
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 46
2.7.4.3 臨床検査値の評価 46
2.7.4.3.1 肝機能検査値 46
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 50
2.7.4.4.1 E1224-A001-006 試験 51
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 51
2.7.4.5.1 内因性要因 51
2.7.4.5.2 外因性要因 54
2.7.4.5.3 薬物相互作用 55
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 57
2.7.4.5.5 過量投与 58
2.7.4.5.6 薬物乱用 58
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 58
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 58
2.7.4.6 市販後データ 59
2.7.4.7 付録 60
参考文献 104

表一覧

表 2.7.4.1-1 安全性評価の評価資料とした国内臨床試験の概要 7
表 2.7.4.1-2 国内臨床試験における治験薬の投与量及び投与日数 9
表 2.7.4.1-3 健康成人男性を対象とした国内の BFE1224 投与試験での人口統計学的特性 10
表 2.7.4.1-4 肝機能障害者及び健康成人男性を対象とした国内の BFE1224 投与試験での 人口統計学的特性 11
表 2.7.4.1-5 爪白癬患者を対象とした国内の BFE1224 投与試験での人口統計学的特性 12
表 2.7.4.2-1 重症度判定の基準 13
表 2.7.4.2-2 国内第 I 相試験の有害事象の要約 14
表 2.7.4.2-3 国内第 II 相試験及び第 III 相試験の有害事象の要約 16
表 2.7.4.2-4 いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象 ＜試験番号：BFE1224-210＞ 18
表 2.7.4.2-5 いずれかの投与群で発現率 2%以上の副作用 ＜試験番号：BFE1224-210＞ 20
表 2.7.4.2-6 いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象 ＜試験番号：SKS-11-01＞ 21
表 2.7.4.2-7 いずれかの投与群で発現率 2%以上の副作用 ＜試験番号：SKS-11-01＞ 22
表 2.7.4.2-8 いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象（併合解析） 24
表 2.7.4.2-9 いずれかの投与群で発現率 2%以上の副作用（併合解析） 25
表 2.7.4.2-10 発現時期別の有害事象（併合解析） 26
表 2.7.4.2-11 発現時期別の副作用（併合解析） 27
表 2.7.4.2-12 重篤な有害事象を発現した症例一覧＜試験番号：SKS-11-01＞ 28
表 2.7.4.2-13 国内臨床試験で治験薬投与中止に至った有害事象 30
表 2.7.4.2-14 重症度が高度の有害事象一覧 32
表 2.7.4.2-15 国内第 II 相試験における SOC 別の有害事象 34
表 2.7.4.2-16 国内第 II 相試験における SOC 別の副作用 35
表 2.7.4.2-17 国内第 III 相試験における SOC 別の有害事象 36
表 2.7.4.2-18 国内第 III 相試験における SOC 別の副作用 37
表 2.7.4.2-19 国内第 II 相試験における「臨床検査」の有害事象及び副作用 40
表 2.7.4.2-20 国内第 III 相試験における「臨床検査」の有害事象及び副作用 41
表 2.7.4.2-21 国内第 II 相試験における「胃腸障害」の有害事象及び副作用 42
表 2.7.4.2-22 国内第 III 相試験における「胃腸障害」の有害事象及び副作用 43
表 2.7.4.2-23 国内第 II 相試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象及び副作用 44
表 2.7.4.2-24 国内第 III 相試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象及び副作用 45
表 2.7.4.2-25 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象 46
表 2.7.4.3-1 AST、ALT、ALP、及び総ビリルビンの変動＜試験番号：BFE1224-210＞ 48
表 2.7.4.3-2 γ-GTP の変動＜試験番号：BFE1224-210＞ 48
表 2.7.4.3-3 AST、ALT、ALP、及び総ビリルビンの変動＜試験番号：SKS-11-01＞ 50
表 2.7.4.3-4 γ-GTP の変動＜試験番号：SKS-11-01＞ 50
表 2.7.4.5-1 年齢別の有害事象の概要（併合解析） 52

表 2.7.4.5-2 男女別の有害事象の概要（併合解析）.....53
表 2.7.4.5-3 合併症の有無別の有害事象の概要（併合解析）.....53
表 2.7.4.7-1 BFE1224-210 試験の有害事象（一部）読み替え一覧.....60
表 2.7.4.7-2 いずれかの投与群で発現した有害事象の発現件数及び発現例数.....62
表 2.7.4.7-3 いずれかの投与群で発現した副作用の発現件数及び発現例数.....71
表 2.7.4.7-4 発現時期別の有害事象＜試験番号：BFE1224-210＞.....73
表 2.7.4.7-5 発現時期別の副作用＜試験番号：BFE1224-210＞.....73
表 2.7.4.7-6 発現時期別の有害事象＜試験番号：SKS-11-01＞.....74
表 2.7.4.7-7 発現時期別の副作用＜試験番号：SKS-11-01＞.....74
表 2.7.4.7-8 安全性評価の参考資料とした海外臨床試験の概要.....84
表 2.7.4.7-9 BFE1224 を投与した海外臨床試験の有害事象の発現例数.....85
表 2.7.4.7-10 ラブコナゾールを投与した海外臨床試験の有害事象の発現例数.....88
表 2.7.4.7-11 BFE1224 を投与した海外臨床試験の副作用の発現例数.....90
表 2.7.4.7-12 ラブコナゾールを投与した海外臨床試験の副作用の発現例数.....92
表 2.7.4.7-13 BFE1224 を投与した海外第 I 相試験で重篤な有害事象を発現した症例一覧.....93
表 2.7.4.7-14 [redacted]患者を対象とし BFE1224 を投与した海外臨床試験で重篤な有害事象を発現した症例一覧.....94
表 2.7.4.7-15 ラブコナゾールを投与した海外臨床試験で重篤な有害事象を発現した症例一覧.95
表 2.7.4.7-16 BFE1224 を投与した海外第 I 相試験で治験薬投与中止に至った有害事象.....96
表 2.7.4.7-17 [redacted]患者を対象とし BFE1224 を投与した海外臨床試験で治験薬投与中止に至った有害事象.....99
表 2.7.4.7-18 ラブコナゾールを投与した海外臨床試験で治験薬投与中止に至った有害事象...100
表 2.7.4.7-19 [redacted]患者を対象とし BFE1224 を投与した海外臨床試験で重症度が高度の有害事象一覧.....101
表 2.7.4.7-20 ラブコナゾールを投与した海外臨床試験で重症度が高度の有害事象一覧.....103

図一覧

図 2.7.4.7-1 血液生化学検査値の推移（箱ひげ図）＜試験番号：BFE1224-210＞ 75
図 2.7.4.7-2 血液生化学検査値の推移（箱ひげ図）＜試験番号：SKS-11-01＞ 78
図 2.7.4.7-3 肝機能検査値が副作用と判断された被験者を対象とした各肝機能検査の測定値の推移図（折れ線グラフ）＜試験番号：SKS-11-01＞ 81

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_{0-t}	area under the blood/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 blood/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
C_{max}	maximum observed blood/plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
GMR	geometric mean ratio	幾何平均値の比
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ－グルタミルトランスフェラーゼ
PT	Preferred Term	基本語
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
SOC	System Organ Class	器官別大分類
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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 試験であった。これら 9 試験を全て評価資料として取り扱った。

安全性を評価した試験の概要を表 2.7.4.1-1 に示す。個々の試験の詳細は **2.7.6 個々の試験のまとめ**に示す。

表 2.7.4.1-1　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	10 例	BFE1224 カプセル	100 mg を空腹時単回経口投与
		健康成人	10 例		
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。

なお、国内臨床試験の安全性情報を補完するため、海外臨床試験の安全性情報を参考資料として添付した。

参考資料とした海外臨床試験は、健康成人を対象として BFE1224 の安全性を評価した 4 試験（試

験番号：E1224-A001-002、E1224-A001-003、E1224-A001-004、E1224-A001-006）、[redacted]患者及び健康成人を対象として BFE1224 の安全性を評価した 2 試験（試験番号：[redacted]、[redacted]）、健康成人及び爪真菌症患者を対象としてラブコナゾールの安全性を評価した 3 試験（試験番号：[redacted]、AI422-010、AI422-011）の計 9 試験である。

参考資料とした海外臨床試験の概要を 2.7.4.7 付録の表 2.7.4.7-8 に示す。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

健康成人、肝機能障害者、及び爪白癬患者を対象とした国内臨床試験における治験薬の投与量及び投与日数を表 2.7.4.1-2 に示す。

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。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。

表 2.7.4.1-2　国内臨床試験における治験薬の投与量及び投与日数

開発の相 試験番号	治験薬	投与量※1	安全性解析対象集団の被験者数	投与日数（日） 平均±標準偏差 [最小～最大]
第 I 相試験 BFE1224-010	BFE1224■	1 日 1 回：100 mg／200 mg／400 mg／600 mg	24 例 （各ステップ 6 例）	1
	プラセボ■	1 日 1 回	8 例 （各ステップ 2 例）	
第 I 相試験 BFE1224-020	BFE1224■	1 日 1 回：200 mg	6 例	7
		1 日 1 回：400 mg	6 例	
	プラセボ■	1 日 1 回	6 例	
第 I 相試験 BFE1224-030	BFE1224■	1 日 1 回：400 mg	6 例	2※5 （1 日間×2）
第 I 相試験 BFE1224-040	BFE1224■	1 日 1 回：400 mg（100 mg×4■）	29 例※2	2※5 （1 日間×2）
	BFE1224 カプセル	1 日 1 回：400 mg （100 mg×4 カプセル）	29 例※2	
第 I 相試験 BFE1224-060	BFE1224 カプセル	1 日 1 回：100 mg	20 例	2※5 （1 日間×2）
第 I 相試験 BFE1224-070	BFE1224 カプセル	1 日 1 回：400 mg	12 例	7
第 I 相試験 BFE1224-050	BFE1224 カプセル	1 日 1 回：100 mg	10 例※3	1
			10 例※4	1
第 II 相試験 BFE1224-210	BFE1224 カプセル	1 日 1 回：100 mg	29 例	78.6±7.6 [45～84]
		1 日 1 回：200 mg	31 例	19.8±2.9※6 [7～21]
		1 日 1 回：400 mg	34 例	20.1±2.4※6 [11～21]
第 III 相試験 SKS-11-01	BFE1224 カプセル	1 日 1 回：100 mg	101 例	80.3±10.68 [21～85]
	プラセボカプセル	1 日 1 回	52 例	82.0±11.21 [3～84]

※1：ラブコナゾールとしての投与量を記載した。
※2：■剤とカプセルの 2 剤 2 期のクロスオーバー法により生物学的同等性を検討。第 I 期に BFE1224 ■を 15 例、BFE1224 カプセルを 15 例に経口投与、第 II 期に BFE1224 ■を 14 例、BFE1224 カプセルを 14 例に経口投与。
※3：軽度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A）及び中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）がそれぞれ 6 例及び 4 例
※4：軽度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A）及び中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）に対応した健康な成人がそれぞれ 6 例及び 4 例
※5：第 I 期、第 II 期の各期単回投与。第 I 期終了後、第 II 期開始までの間に 4 週間以上の wash out 期間を設けた。
※6：1 日 1 回 7 日間（21 日間休薬）3 サイクル経口投与

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

健康成人男性を対象とした 6 試験における安全性解析対象集団（BFE1224-010 試験：32 例、BFE1224-020 試験：18 例、BFE1224-030 試験：6 例、BFE1224-040 試験：30 例、BFE1224-060 試験：20 例、BFE1224-070 試験：12 例）の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-3 に、肝機能障害者及び健康成人を対象とした 1 試験における安全性解析対象集団（BFE1224-050 試験：20 例）の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-4 に示す。また、爪白癬患者を対象とした 2 試験における安全性解析対象集団（BFE1224-210 試験：94 例、SKS-11-01 試験：153 例）の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-5 に示す。

健康成人男性を対象とした 6 試験における被験者の年齢は 20 歳以上 42 歳以下であった。肝機能障害者及び健康成人を対象とした 1 試験における被験者の年齢は 46 歳以上 72 歳以下であった。爪白癬患者を対象とした 2 試験における被験者の年齢は 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。

表 2.7.4.1-3 健康成人男性を対象とした国内の BFE1224 投与試験での人口統計学的特性
＜試験番号：BFE1224-010、BFE1224-020、BFE1224-030、BFE1224-040、BFE1224-060、BFE1224-070＞

項目	試験番号 / 区分	BFE1224 -010	BFE1224 -020	BFE1224 -030	BFE1224 -040	BFE1224 -060	BFE1224 -070
	症例数	32 例	18 例	6 例	30 例	20 例	12 例
年齢※1 （歳）	平均値	23.2	22.1	23.3	23.0	24.3	27.5
	標準偏差	2.0	1.8	1.6	2.8	3.7	7.5
	最小値	20	20	21	20	20	21
	中央値	23.0	22.0	23.5	22.0	23.0	24.5
	最大値	28	26	25	29	33	42
身長※1 （cm）	平均値	171.1	170.4	176.6	172.2	168.5	170.7
	標準偏差	4.9	6.4	3.4	6.1	6.6	3.8
	最小値	162.9	161.0	172.4	158.7	152.8	164.5
	中央値	170.4	170.3	176.2	172.7	170.2	170.7
	最大値	184.2	179.8	180.6	183.6	180.4	177.0
体重※1 （kg）	平均値	62.3	60.9	64.5	61.8	61.3	64.7
	標準偏差	6.7	5.1	4.9	7.1	8.0	4.6
	最小値	50.9	50.2	57.4	52.6	47.5	57.7
	中央値	62.3	61.0	64.2	61.6	60.5	65.6
	最大値	78.0	67.3	72.8	75.5	74.9	71.4
BMI※1 （kg/m^2）	平均値	21.2	21.0	20.7	20.8	21.5	22.2
	標準偏差	1.5	1.5	1.3	1.7	1.6	1.4
	最小値	18.6	19.4	18.9	18.7	19.1	20.4
	中央値	21.4	21.1	20.6	20.5	21.4	22.0
	最大値	23.5	24.8	22.3	24.3	24.6	24.3

※1：治験薬投与前日の値

表 2.7.4.1-4 肝機能障害者及び健康成人男性を対象とした国内の BFE1224 投与試験での人口統計学的特性＜試験番号：BFE1224-050＞

項目	試験番号 / 区分	BFE1224-050			
	投与群	A-P 群※2	A-H 群※3	B-P 群※4	B-H 群※5
	症例数	6 例	6 例	4 例	4 例
年齢※1（歳）	平均値	59.5	57.7	60.8	61.0
	標準偏差	5.6	5.8	8.2	10.9
	最小値	49	47	49	46
	中央値	61.0	59.0	63.0	63.0
	最大値	64	63	68	72
身長※1（cm）	平均値	158.2	161.9	158.6	159.8
	標準偏差	8.2	10.2	6.9	9.4
	最小値	149.2	152.4	152.4	147.6
	中央値	157.7	160.1	158.3	160.7
	最大値	172.9	178.7	165.3	170.2
体重※1（kg）	平均値	61.2	58.7	67.1	62.0
	標準偏差	6.7	8.5	11.2	11.2
	最小値	54.3	50.3	51.4	48.4
	中央値	59.1	56.7	70.2	63.5
	最大値	71.4	73.3	76.6	72.5
BMI※1	平均値	24.4	22.4	26.5	24.1
（kg/m^2）	標準偏差	1.6	1.7	3.1	2.0
	最小値	22.1	19.5	22.1	22.2
	中央値	24.2	22.7	27.7	23.8
	最大値	26.4	24.6	28.7	26.5

※1：治験薬投与前日の値
※2：軽度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A：Child-Pugh 分類スコア 5～6）
※3：軽度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A）に対応した健康な成人
※4：中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B：Child-Pugh 分類スコア 7～9）
※5：中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）に対応した健康な成人

表 2.7.4.1-5 爪白癬患者を対象とした国内の BFE1224 投与試験での人口統計学的特性
〈試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01〉

試験番号		BFE1224-210			SKS-11-01	
投与群※1		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)
年齢※2（歳）	平均値	55.8	52.2	54.5	58.4	58.3
	標準偏差	13.0	11.9	10.4	11.12	12.75
	最小値	23	30	25	23	28
	中央値	58.0	51.0	55.5	61.0	62.5
	最大値	73	73	70	74	74
年齢※2（歳）（カテゴリ別）	65 歳未満	20(69.0)	24(77.4)	28(82.4)	62(61.4)	27(51.9)
	65 歳以上	9(31.0)	7(22.6)	6(17.6)	39(38.6)	25(48.1)
性別	男性	19(65.5)	23(74.2)	25(73.5)	77(76.2)	33(63.5)
	女性	10(34.5)	8(25.8)	9(26.5)	24(23.8)	19(36.5)
既往歴の有無	なし	20(69.0)	25(80.6)	30(88.2)	75(74.3)	35(67.3)
	あり	9(31.0)	6(19.4)	4(11.8)	26(25.7)	17(32.7)
合併症の有無	なし	2(6.9)	3(9.7)	8(23.5)	4(4.0)	2(3.8)
	あり	27(93.1)	28(90.3)	26(76.5)	97(96.0)	50(96.2)
併用薬剤使用の有無	なし	3(10.3)	8(25.8)	11(32.4)	5(5.0)	2(3.8)
	あり	26(89.7)	23(74.2)	23(67.6)	96(95.0)	50(96.2)
併用療法実施の有無	なし	22(75.9)	25(80.6)	26(76.5)	77(76.2)	36(69.2)
	あり	7(24.1)	6(19.4)	8(23.5)	24(23.8)	16(30.8)

（ ）：%
※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
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：同意取得時の満年齢とした

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 有害事象の解析

有害事象の解析は、国内臨床試験の 9 試験について検討した。

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 [redacted]、BFE1224-020 試験及び BFE1224-030 試験で MedDRA/J バージョン [redacted]、BFE1224-040 試験で MedDRA/J バージョン [redacted]、BFE1224-050 試験及び BFE1224-070 試験で MedDRA/J バージョン [redacted]、BFE1224-060 試験で MedDRA/J バージョン [redacted]、BFE1224-210 試験で MedDRA/J バージョン [redacted]、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」、及び「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 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。国内第 I 相試験及び BFE1224-210 試験における「軽度」、「中等度」、「高度」の重症度判定の基準と SKS-11-01 試験の「軽度」、「中等度」、「高度」の重症度判定の基準が異なるため表 2.7.4.2-1 に示す。

表 2.7.4.2-1 重症度判定の基準

分類	基準	
	国内第 I 相試験※1 及び BFE1224-210 試験	SKS-11-01 試験
軽度	症状が軽く、処置の必要がなく容易に治癒する程度のもの	処置を必要とせず、治験の継続が可能な程度
中等度	処置を必要とするが、治験の継続が可能なもの	処置を必要とするが治験の継続が可能な程度
高度	処置を必要とし、日常生活に高度の支障をきたす程度のもの	治験の中止が必要な程度（中止基準に基づく中止は除く）

※1：BFE1224-010 試験、BFE1224-020 試験、BFE1224-030 試験、BFE1224-040 試験は 4 段階判定であるが、そのうちの「軽度」、「中等度」、「高度」の重症度判定の基準について記載

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」、及び「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」、及び「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) 有害事象の要約

1) 第 I 相試験

健康成人男性を対象とした第 I 相試験（試験番号：BFE1224-010、BFE1224-020、BFE1224-030、BFE1224-040、BFE1224-060、BFE1224-070）、肝機能障害者及び健康成人を対象とした第 I 相試験（試験番号：BFE1224-050）における有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示す。

有害事象は、BFE1224 ■投与で 12.7%（9/71 例）に 16 件、BFE1224 カプセル投与で 9.9%（10/101 例）に 16 件、プラセボ■投与で 35.7%（5/14 例）に 6 件で認められた。

副作用は、BFE1224 ■投与で 4.2%（3/71 例）に 7 件、BFE1224 カプセル投与で 3.0%（3/101 例）に 4 件、プラセボ■投与で 28.6%（4/14 例）に 5 件であった。

有害事象により投与中止となった症例はなく、重篤な有害事象の発現もなかった。

表 2.7.4.2-2 国内第Ⅰ相試験の有害事象の要約

＜試験番号：BFE1224-010、BFE1224-020、BFE1224-030、BFE1224-040、BFE1224-060、BFE1224-050、BFE1224-070＞

試験番号		BFE1224-010		BFE1224-020		BFE1224-030	BFE1224-040		BFE1224-060	
項目＼治験薬		BFE1224 ■	プラセボ■	BFE1224 ■	プラセボ■	BFE1224 ■	BFE1224 ■	BFE1224 カプセル	BFE1224 カプセル	
安全性解析対象被験者数		24	8	12	6	6	29	29	20（空腹時）	20（食後）
有害事象	発現例数	2（8.3）	2（25.0）	5（41.7）	3（50.0）	2（33.3）	0（0.0）	1（3.4）	3（15.0）	0（0.0）
	発現件数	4	2	9	4	3	0	1	3	0
副作用※3	発現例数	0（0.0）	1（12.5）	3（25.0）	3（50.0）	0（0.0）	0（0.0）	1（3.4）	0（0.0）	0（0.0）
	発現件数	0	1	7	4	0	0	1	0	0
重篤な有害事象発現例数		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	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）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
重要な有害事象※4発現例数		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
重要な副作用※5発現例数		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

試験番号		BFE1224-070	BFE1224-050				計		
項目＼治験薬		BFE1224 カプセル	BFE1224 カプセル				BFE1224 ■	BFE1224 カプセル	プラセボ■
安全性解析対象被験者数		12	6（A-P 群※1）	6（A-H 群※1）	4（B-P 群※2）	4（B-H 群※2）	71	101	14
有害事象	発現例数	1（8.3）	2（33.3）	1（16.7）	1（25.0）	1（25.0）	9（12.7）	10（9.9）	5（35.7）
	発現件数	1	5	2	2	2	16	16	6
副作用※3	発現例数	0（0.0）	1（16.7）	1（16.7）	0（0.0）	0（0.0）	3（4.2）	3（3.0）	4（28.6）
	発現件数	0	1	2	0	0	7	4	5
重篤な有害事象発現例数		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	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）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
重要な有害事象※4発現例数		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
重要な副作用※5発現例数		0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）

（ ）：%

※1：A-P 群）軽度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A）、A-H 群）軽度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 A）に対応した健康な成人

※2：B-P 群）中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）、B-H 群）中等度の肝機能障害者（Child-Pugh 分類 B）に対応した健康な成人

※3：治験薬との因果関係が「たぶん（多分）関連あり」、「関連あるかもしれない」、及び「たぶん（多分）関連なし」と判定された有害事象

※4：治験薬投与中止に至った有害事象

※5：治験薬投与中止に至った副作用

2) 第 II 相試験

爪白癬患者を対象とした第 II 相試験（試験番号:BFE1224-210）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

有害事象は、100 mg 連投群で 89.7%（26/29 例）に 70 件、200 mg パルス群で 64.5%（20/31 例）に 45 件、400 mg パルス群で 85.3%（29/34 例）に 73 件認められた。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。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。重篤な有害事象は、発現しなかった。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）に 16 件、200 mg パルス群で 22.6%（7/31 例）に 9 件、400 mg パルス群で 41.2%（14/34 例）に 16 件であった。

3) 第 III 相試験

爪白癬患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 : SKS-11-01）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示す。

有害事象は、100 mg 連投群で 83.2%（84/101 例）に 234 件、プラセボ連投群で 80.8%（42/52 例）に 128 件認められ両群に大きな差は認められなかった。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。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 件であった。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、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）に 47 件、プラセボ連投群で 3.8%（2/52 例）に 6 件であった。

表 2.7.4.2-3 国内第 II 相試験及び第 III 相試験の有害事象の要約
＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞

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 95%信頼区間	26（89.7） 72.7 - 97.8	20（64.5） 45.4 - 80.7	29（85.3） 69.0 - 95.0	84（83.2） 74.4 -89.9	42（80.8） 67.5 -90.4
	発現件数	70	45	73	234	128
副作用※1	発現例数 95%信頼区間	14（48.3） 29.5 - 67.4	7（22.6） 9.6 - 41.0	14（41.2） 24.7 - 59.3	24（23.8） 15.9 - 33.3	2（3.8） 0.5 - 13.2
	発現件数	16	9	16	47	6
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※2 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※3 発現例数		1（3.4）	0（0.0）	1（2.9）	11（10.9）	0（0.0）

（ ）：%
※1：治験薬との因果関係が「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、及び「多分関連なし」と判定された有害事象（BFE1224-210 試験）、治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」、及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象（SKS-11-01 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

2.7.4.2.1.1 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。併合にあたっては、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。国内第 I 相試験の 6 試験の詳細は 2.7.6 **個々の試験のまとめ**及び第 5 部に添付した総括報告書に示す。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。

参考とした海外臨床試験の有害事象及び副作用は 2.7.4.7 付録の表 2.7.4.7-9、表 2.7.4.7-10 及び表 2.7.4.7-11、表 2.7.4.7-12 に示す。

2.7.4.2.1.1.1 有害事象及び副作用の発現状況

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及び副作用の表を示す。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」、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。また、BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験で発現した全

ての有害事象を 2.7.4.7 付録の表 2.7.4.7-2 に、全ての副作用を表 2.7.4.7-3 に示す。なお、BFE1224-210 試験は各投与群の被験者数が少なく、有害事象及び副作用を 1 例でも発現した場合には、その発現率は 2%以上となる。

(1) BFE1224-210 試験において見られた有害事象

有害事象は、100 mg 連投群で 89.7%（26/29 例）に 70 件、200 mg パルス群で 64.5%（20/31 例）に 45 件、400 mg パルス群で 85.3%（29/34 例）に 73 件認められ、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象は表 2.7.4.2-4 のとおりであった。

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 11 事象であり、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）、過角化 10.3%（3/29 例）、咳嗽 6.9%（2/29 例）、口唇炎 6.9%（2/29 例）、湿疹 6.9%（2/29 例）、接触性皮膚炎 6.9%（2/29 例）、外傷性血腫 6.9%（2/29 例）であった。

200 mg パルス群で比較的よく見られた有害事象（発現率 5%以上）は 6 事象であり、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）、背部痛 6.5%（2/31 例）であった。

400 mg パルス群で比較的よく見られた有害事象（発現率 5%以上）は 9 事象であり、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）、足部白癬 5.9%（2/34 例）、嵌入爪 5.9%（2/34 例）、背部痛 5.9%（2/34 例）、尿中ブドウ糖陽性 5.9%（2/34 例）であった。

副作用は、100 mg 連投群で 48.3%（14/29 例）に 16 件、200 mg パルス群で 22.6%（7/31 例）に 9 件、400 mg パルス群で 41.2%（14/34 例）に 16 件認められ、いずれかの投与群で 2%以上に認められた副作用は表 2.7.4.2-5 のとおりであった。

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 3 事象であり、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）であった。

200 mg パルス群で比較的よく見られた副作用（発現率 5%以上）は 1 事象であり、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 16.1%（5/31 例）であった。

400 mg パルス群で比較的よく見られた副作用（発現率 5%以上）は 2 事象であり、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。

表 2.7.4.2-4 いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象

＜試験番号：BFE1224-210＞(1/3)（5.3.5.1.1 表 13.2-2 を改変）

投与群		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)	
SOC（器官別大分類）	PT（基本語）	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		70	26 (89.7)	45	20 (64.5)	73	29 (85.3)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	9	7 (24.1)	6	5 (16.1)	8	4 (11.8)
	足部白癬	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	2	2 (5.9)
	膀胱炎	1	1 (3.4)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
	インフルエンザ	1	1 (3.4)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
	口腔ヘルペス	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (2.9)
	膿疱性ざ瘡	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	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)
	丹毒	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	陰部ヘルペス	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
	膿痂疹	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	爪真菌症	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
	爪囲炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	副鼻腔炎	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	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)
	癜風	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	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)
	皮膚乳頭腫	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
代謝および栄養障害	痛風	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	2	1 (2.9)
	高尿酸血症	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	1	1 (2.9)
	糖尿病	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
精神障害	不眠症	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	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)
眼障害	角膜炎	2	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	眼精疲労	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
	眼部腫脹	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	眼瞼浮腫	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	眼そう痒症	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	2	2 (6.9)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
	喘息	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	鼻出血	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	アレルギー性鼻炎	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	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)
	口唇炎	3	2 (6.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	便秘	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (2.9)
	腹部膨満	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	上腹部痛	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	下痢	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

表 2.7.4.2-4 いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象

＜試験番号：BFE1224-210＞(2/3) (5.3.5.1.1 表 13.2-2 を改変)

投与群		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)	
SOC	PT	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		70	26 (89.7)	45	20 (64.5)	73	29 (85 3)
胃腸障害（続き）	腸炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	胃炎	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	口内炎	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
	歯痛	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	大腸ポリープ	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	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)
皮膚および皮下組織障害	湿疹	3	2 (6.9)	4	4 (12.9)	7	5 (14.7)
	接触性皮膚炎	3	2 (6.9)	0	0 (0.0)	4	3 (8.8)
	皮脂欠乏性湿疹	4	4 (13.8)	1	1 (3.2)	1	1 (2.9)
	嵌入爪	3	3 (10.3)	0	0 (0.0)	3	2 (5.9)
	過角化	3	3 (10.3)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	ざ瘡	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	アトピー性皮膚炎	0	0 (0.0)	2	2 (6.5)	0	0 (0.0)
	痒疹	1	1 (3.4)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
	爪破損	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	脱毛症	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	円形脱毛症	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	血性水疱	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	異汗性湿疹	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	爪甲離床症	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	脂漏性皮膚炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0	0 (0.0)	2	2 (6.5)	2	2 (5.9)
	腱付着部症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	腰部脊柱管狭窄症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	変形性関節症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	顎関節症候群	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	腱鞘炎	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	筋肉疲労	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
	筋骨格硬直	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	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)
	発熱	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	8 (27.6)	5	5 (16.1)	10	10 (29.4)
	肝機能検査異常	4	4 (13.8)	1	1 (3.2)	3	3 (8.8)
	尿中ブドウ糖陽性	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	2 (5.9)
	白血球数増加	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	外傷性血腫	2	2 (6.9)	1	1 (3.2)	1	1 (2.9)
	凍瘡	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)

表 2.7.4.2-4 いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象

＜試験番号：BFE1224-210＞(3/3)（5.3.5.1.1 表 13.2-2 を改変）

投与群		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)	
SOC	PT	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		70	26 (89.7)	45	20 (64.5)	73	29 (85 3)
傷害、中毒および処置合併症（続き）	骨折	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
	歯牙損傷	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
	擦過傷	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)

MedDRA/J ver [redacted]

表 2.7.4.2-5 いずれかの投与群で発現率 2%以上の副作用

＜試験番号：BFE1224-210＞（5.3.5.1.1 表 13.2-3 を改変）

投与群		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)	
SOC	PT	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		16	14 (48.3)	9	7 (22.6)	16	14 (41.2)
感染症および寄生虫症	膀胱炎	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
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)
胃腸障害	口唇炎	3	2 (6.9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	便秘	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	2	1 (2.9)
	腹部不快感	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
	腹部膨満	1	1 (3.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
	上腹部痛	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)
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)
	皮脂欠乏性湿疹	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
	痒疹	0	0 (0.0)	1	1 (3.2)	0	0 (0.0)
臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	8 (27.6)	5	5 (16.1)	10	10 (29.4)
	肝機能検査異常	3	3 (10.3)	0	0 (0.0)	2	2 (5.9)

MedDRA/J ver [redacted]

(2) SKS-11-01 試験において見られた有害事象

有害事象は、100 mg 連投群で 83.2%（84/101 例）に 234 件、プラセボ連投群で 80.8%（42/52 例）に 128 件認められ、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象は表 2.7.4.2-6 のとおりであった。

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 12 事象であり、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）、外傷性血腫 7.9%（8/101 例）、湿疹 6.9%（7/101 例）、腹部不快感 5.9%（6/101 例）、皮脂欠乏性湿疹 5.9%（6/101 例）、爪裂離 5.0%（5/101 例）、接触性皮膚炎

5.0%（5/101 例）、過角化 5.0%（5/101 例）であった。

プラセボ連投群で比較的よく見られた有害事象（発現率 5%以上）は 10 事象であり、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）、爪裂離 7.7%（4/52 例）、擦過傷 7.7%（4/52 例）、接触性皮膚炎 7.7%（4/52 例）、過角化 7.7%（4/52 例）、爪破損 5.8%（3/52 例）であった。

副作用は、100 mg 連投群で 23.8%（24/101 例）に 47 件、プラセボ連投群で 3.8%（2/52 例）に 6 件で認められ、いずれかの投与群で 2%以上に認められた副作用は表 2.7.4.2-7 のとおりであった。

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 3 事象であり、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。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。

表 2.7.4.2-6　いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象
＜試験番号：SKS-11-01＞(1/2)（5.3.5.1.2　表 12.2-3 を改変）

投与群		100 mg 連投群 (N=101)		プラセボ連投群 (N=52)	
SOC	PT	件数	症例数(%)	件数	症例数(%)
発現した全ての有害事象		234	84 (83.2)	128	42 (80.8)
眼障害	眼精疲労	2	2 (2.0)	0	0 (0.0)
	緑内障	0	0 (0.0)	2	2 (3.8)
胃腸障害	腹部不快感	6	6 (5.9)	0	0 (0.0)
	腹痛	2	2 (2.0)	0	0 (0.0)
	便秘	2	2 (2.0)	0	0 (0.0)
	下痢	2	2 (2.0)	2	2 (3.8)
感染症および寄生虫症	胃腸炎	2	2 (2.0)	1	1 (1.9)
	インフルエンザ	1	1 (1.0)	2	2 (3.8)
	鼻咽頭炎	25	23 (22.8)	12	10 (19.2)
	爪囲炎	2	2 (2.0)	3	1 (1.9)
	歯周炎	5	4 (4.0)	0	0 (0.0)
	皮膚乳頭腫	1	1(1.0)	2	2 (3.8)
	口腔ヘルペス	1	1(1.0)	7	4 (7.7)
傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	10	8 (7.9)	5	5 (9.6)
	爪裂離	5	5 (5.0)	4	4 (7.7)
	外傷性血腫	9	8 (7.9)	2	2 (3.8)
	擦過傷	0	0 (0.0)	4	4 (7.7)
	挫傷	1	1 (1.0)	2	2 (3.8)

表 2.7.4.2-6 いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象

＜試験番号：SKS-11-01＞(2/2)（5.3.5.1.2 表 12.2-3 を改変）

投与群		100 mg 連投群 (N=101)		プラセボ連投群 (N=52)	
SOC	PT	件数	症例数(%)	件数	症例数(%)
発現した全ての有害事象		234	84 (83.2)	128	42 (80.8)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	10 (9.9)	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	9	9 (8.9)	0	0 (0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2 (2.0)	0	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	16	16 (15.8)	1	1 (1.9)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2 (2.0)	1	1 (1.9)
代謝および栄養障害	高尿酸血症	2	2 (2.0)	0	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	2 (2.0)	1	1 (1.9)
	変形性関節症	3	2 (2.0)	0	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	5	5 (5.0)	6	4 (7.7)
	異汗性湿疹	2	2 (2.0)	0	0 (0.0)
	湿疹	11	7 (6.9)	8	5 (9.6)
	皮脂欠乏性湿疹	6	6 (5.9)	5	5 (9.6)
	過角化	5	5 (5.0)	4	4 (7.7)
	嵌入爪	3	2 (2.0)	1	1 (1.9)
	汗疹	3	3 (3.0)	0	0 (0.0)
	脂漏性皮膚炎	1	1 (1.0)	2	2 (3.8)
	乾皮症	2	2 (2.0)	0	0 (0.0)
	爪破損	4	4 (4.0)	3	3 (5.8)
	爪床出血	3	2 (2.0)	0	0 (0.0)
血管障害	静脈瘤	0	0 (0.0)	2	2 (3.8)

MedDRA/J ver 19.0

表 2.7.4.2-7 いずれかの投与群で発現率 2%以上の副作用

＜試験番号：SKS-11-01＞（5.3.5.1.2 表 12.2-4 を改変）

投与群		100 mg 連投群 (N=101)		プラセボ連投群 (N=52)	
SOC	PT	件数	症例数(%)	件数	症例数(%)
発現した全ての副作用		47	24 (23.8)	6	2 (3.8)
胃腸障害	腹部不快感	4	4 (4.0)	0	0 (0.0)
	下痢	0	0 (0.0)	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	9	9 (8.9)	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	8	8 (7.9)	0	0 (0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	16	16 (15.8)	1	1 (1.9)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2 (2.0)	1	1 (1.9)

MedDRA/J ver [redacted]

(3) 併合解析において見られた有害事象

BFE1224-210 試験の 100 mg 連投群及び SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群を「100 mg 連投群」として、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「BFE1224 投与群」として、それぞれ併合解析した。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、有害事象、副作用は前述の(2) SKS-11-01 試験において見られた有害事象のとおりである。

有害事象は、併合解析の 100 mg 連投群で 84.6%（110/130 例）に 314 件、BFE1224 投与群で 81.5%（159/195 例）に 442 件、プラセボ連投群で 80.8%（42/52 例）に 128 件認められ、いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象は表 2.7.4.2-8 のとおりであった。

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 11 事象であり、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）、皮脂欠乏性湿疹 7.7%（10/130 例）、湿疹 6.9%（9/130 例）、節足動物刺傷 6.2%（8/130 例）、過角化 6.2%（8/130 例）、腹部不快感 5.4%（7/130 例）、接触性皮膚炎 5.4%（7/130 例）であった。

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 9 事象であり、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）、外傷性血腫 6.2%（12/195 例）、皮脂欠乏性湿疹 6.2%（12/195 例）、腹部不快感 5.1%（10/195 例）、接触性皮膚炎 5.1%（10/195 例）であった。

副作用は、併合解析の 100 mg 連投群で 29.2%（38/130 例）に 71 件、BFE1224 投与群で 30.3%（59/195 例）に 101 件、プラセボ連投群で 3.8%（2/52 例）に 6 件で認められ、いずれかの投与群で 2%以上に認められた副作用は表 2.7.4.2-9 のとおりであった。

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 3 事象であり、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 投与群で比較的よく見られた副作用（発現率 5%以上）は 3 事象であり、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）であった。

表 2.7.4.2-8 いずれかの投与群で発現率 2%以上の有害事象（併合解析）

投与群		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 (%)
発現した全ての有害事象		314	110(84.6)	442	159(81.5)	128	42(80.8)
眼障害	緑内障	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)
胃腸障害	腹部不快感	7	7(5.4)	10	10(5.1)	0	0(0.0)
	下痢	3	3(2 3)	3	3(1.5)	2	2(3.8)
感染症および寄生虫症	インフルエンザ	2	2(1 5)	3	3(1.5)	2	2(3.8)
	鼻咽頭炎	34	30(23.1)	48	39(20.0)	12	10(19.2)
	歯周炎	5	4(3 1)	5	4(2.1)	0	0(0.0)
	皮膚乳頭腫	1	1(0.8)	1	1(0.5)	2	2(3.8)
	口腔ヘルペス	1	1(0.8)	3	2(1.0)	7	4(7.7)
傷害、中毒および処置合併症	節足動物刺傷	10	8(6 2)	10	8(4.1)	5	5(9.6)
	爪裂離	5	5(3.8)	5	5(2.6)	4	4(7.7)
	外傷性血腫	11	10(7.7)	13	12(6.2)	2	2(3.8)
	擦過傷	0	0(0.0)	1	1(0.5)	4	4(7.7)
	挫傷	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	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	13	13(10.0)	17	17(8.7)	0	0(0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	28	28(21.5)	46	46(23.6)	1	1(1 9)
	血中アルカリホスファターゼ増加	4	4(3 1)	6	6(3.1)	1	1(1 9)
代謝および栄養障害	高尿酸血症	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	背部痛	0	0(0.0)	4	4(2.1)	1	1(1 9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	3	3(2 3)	4	4(2.1)	0	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎	8	7(5.4)	12	10(5.1)	6	4(7.7)
	湿疹	14	9(6 9)	25	18(9.2)	8	5(9.6)
	皮脂欠乏性湿疹	10	10(7.7)	12	12(6.2)	5	5(9.6)
	過角化	8	8(6 2)	9	9(4.6)	4	4(7.7)
	嵌入爪	6	5(3.8)	9	7(3.6)	1	1(1 9)
	汗疹	3	3(2 3)	3	3(1.5)	0	0(0.0)
	脂漏性皮膚炎	1	1(0.8)	2	2(1.0)	2	2(3.8)
	爪破損	5	5(3.8)	6	6(3.1)	3	3(5.8)
血管障害	静脈瘤	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)

MedDRA/J ver [redacted]

表 2.7.4.2-9 いずれかの投与群で発現率 2%以上の副作用（併合解析）

投与群		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 (%)
発現した全ての副作用		71	38(29.2)	101	59(30.3)	6	2(3.8)
胃腸障害	腹部不快感	4	4(3.1)	5	5(2.6)	0	0(0.0)
	下痢	0	0(0.0)	0	0(0.0)	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	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	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	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	4	4(3.1)	5	5(2.6)	1	1(1.9)

MedDRA/J ver [redacted]

2.7.4.2.1.1.2 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 週～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結果を表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.2-11 に示す。また、BFE1224-210 試験の発現時期別の有害事象及び副作用の集計結果は 2.7.4.7 付録の表 2.7.4.7-4 及び表 2.7.4.7-5 に、SKS-11-01 試験の発現時期別の有害事象及び副作用の集計結果は、2.7.4.7 付録の表 2.7.4.7-6 及び表 2.7.4.7-7 に示す。

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有害事象の発現率は、治験薬投与開始以降～治験薬投与開始後 4 週前で 23.8%（31/130 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 35.7%（46/129 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 28.8%（36/125 例）であった。後観察期間中に認められた有害事象の発現率は、治験薬投与開始後 12 週以降～治験薬投与開始後 24 週前で 30.3%（36/119 例）、治験薬投与開始後 24 週以降～治験薬投与開始後 36 週前で 30.4%（35/115 例）、治験薬投与開始後 36 週以降～治験完了時で 23.5%（27/115 例）であった。プラセボ連投群で治験薬投与期間中に認められた有害事象の発現率は、治験薬投与開始以降～治験薬投与開始後 4 週前で 21.2%（11/52 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 27.5%（14/51 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 25.5%（13/51 例）であった。後観察期間中に認められた有害事象の発現率は、治験薬投与開始後 12 週以降～治験薬投与開始後 24 週前で 56.9%（29/51 例）、治験薬投与開始後 24 週以降～治験薬投与開始後 36 週前で 41.2%（21/51 例）、治験薬投与開始後 36 週以降～治験完了時で 22.0%（11/50 例）であった。

治験薬投与期間と後観察期間で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。

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）であった。後観察期間中に認められた有害事象の発現率は、治験薬投与開始後 12 週以降～治験薬投与開始後 24 週前で 0.8%（1/119 例）、治験薬投与開始後 24 週以降～治験薬投与開始後 36 週前及び治験薬投与開始後 36 週以降～治験完了時で 0.0%（0/115 例）であった。プラセボ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 1.9%（1/52 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 2.0%（1/51 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 2.0%（1/51 例）であり、後観察期間中に認められた副作用の発現率は全て 0.0%（治験薬投与開始後 12 週以降～治験薬投与開始後 24 週前、治験薬投与開始 24 週以降～治験薬投与開始後 36 週前：0/51 例、治験薬投与開始後 36 週以降～治験完了時：0/50 例）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おり、後観察期間中の発現は、併合解析の 100 mg 連投群において 1 例のみであった。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 例であった。これらの副作用の転帰はいずれも回復又は軽快であった。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。

表 2.7.4.2-10 発現時期別の有害事象（併合解析）※1

	治験薬投与開始以降～治験薬投与開始後 4 週前		治験薬投与開始後 4 週以降～治験薬投与開始後 8 週前		治験薬投与開始後 8 週以降～治験薬投与開始後 12 週前	
	100 mg 連投群（N=130）	プラセボ連投群（N＝52）	100 mg 連投群（N=129）	プラセボ連投群（N＝51）	100 mg 連投群（N=125）	プラセボ連投群（N＝51）
有害事象発現件数	47	15	67	15	51	14
有害事象発現症例数	31(23.8)	11(21.2)	46(35.7)	14(27.5)	36(28.8)	13(25.5)
死亡・その他の重篤な有害事象発現症例数	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.6)	0(0.0)
程度高度の有害事象発現症例数	1(0.8)	0(0.0)	3(2.3)	0(0.0)	4(3.2)	0(0.0)

( ) : %

	治験薬投与開始後 12 週以降～治験薬投与開始後 24 週前		治験薬投与開始 24 週以降～治験薬投与開始後 36 週前		治験薬投与開始後 36 週以降～治験完了時	
	100 mg 連投群（N=119）	プラセボ連投群（N＝51）	100 mg 連投群（N=115）	プラセボ連投群（N＝51）	100 mg 連投群（N=115）	プラセボ連投群（N＝50）
有害事象発現件数	61	43	53	24	35	17
有害事象発現症例数	36(30.3)	29(56.9)	35(30.4)	21(41.2)	27(23.5)	11(22.0)
死亡・その他の重篤な有害事象発現症例数	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.7)	0(0.0)
程度高度の有害事象発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

( ) : %
※1：当該時期において安全性に関して解析すべきデータが無かった症例を除いた集団で解析した。

表 2.7.4.2-11 発現時期別の副作用（併合解析）※1

	治験薬投与開始以降～治験薬投与開始後 4 週前		治験薬投与開始後 4 週以降～治験薬投与開始後 8 週前		治験薬投与開始後 8 週以降～治験薬投与開始後 12 週前	
	100 mg 連投群（N=130）	プラセボ連投群（N＝52）	100 mg 連投群（N=129）	プラセボ連投群（N＝51）	100 mg 連投群（N=125）	プラセボ連投群（N＝51）
副作用発現件数	13	3	38	1	19	2
副作用発現症例数	9(6.9)	1(1.9)	24(18.6)	1(2.0)	13(10.4)	1(2.0)
死亡・その他の重篤な副作用発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の副作用発現症例数	1(0.8)	0(0.0)	3(2.3)	0(0.0)	2(1.6)	0(0.0)

( ) : %

	治験薬投与開始後 12 週以降～治験薬投与開始後 24 週前		治験薬投与開始 24 週以降～治験薬投与開始後 36 週前		治験薬投与開始後 36 週以降～治験完了時	
	100 mg 連投群（N=119）	プラセボ連投群（N＝51）	100 mg 連投群（N=115）	プラセボ連投群（N＝51）	100 mg 連投群（N=115）	プラセボ連投群（N＝50）
副作用発現件数	1	0	0	0	0	0
副作用発現症例数	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
死亡・その他の重篤な副作用発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の副作用発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

( ) : %
※1：当該時期において安全性に関して解析すべきデータが無かった症例を除いた集団で解析した。

2.7.4.2.1.2 死亡

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。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象が発現した症例一覧を表 2.7.4.2-12 に示す。国内臨床試験 9 試験のうち、重篤な有害事象が発現したのは 1 試験のみであり、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回復又は軽快と判断された。

参考とした海外臨床試験において重篤な有害事象が発現した症例一覧を 2.7.4.7 付録の表 2.7.4.7-13、表 2.7.4.7-14、表 2.7.4.7-15 に示す。

表 2.7.4.2-12 重篤な有害事象を発現した症例一覧＜試験番号：SKS-11-01＞

被験者番号	投与群	投与量	性別	年齢	有害事象（PT）	発現までの期間※1（日）	持続期間※2（日）	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	治験薬の処置	転帰
SKS11-01-05	100 mg 連投群	100 mg/日	男	6[redacted]	爪裂離	84	260	関連なし	軽度	非重篤	なし	継続	回復
					腰部脊柱管狭窄症	66	－	関連なし	中等度	非重篤	あり	継続	未回復
					異物除去	167	12	関連なし	中等度	重篤	あり	期間外	回復
					鼡径ヘルニア	276	68	関連なし	中等度	重篤	あり	期間外	回復
SKS11-09-03	100 mg 連投群	100 mg/日	男	7[redacted]	節足動物刺傷	68	19	関連なし	中等度	非重篤	あり	継続	回復
					節足動物刺傷	85	14	関連なし	中等度	非重篤	あり	期間外	回復
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	42	71	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	継続	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	86	13	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	期間外	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	70	29	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	継続	回復
					眼精疲労	154	－	関連なし	中等度	非重篤	あり	期間外	未回復
					変形性関節症	265	－	関連なし	中等度	重篤	あり	期間外	軽快
					椎間板障害	239	28	関連なし	中等度	非重篤	あり	期間外	回復
					変形性関節症	307	－	関連なし	軽度	非重篤	なし	期間外	未回復
SKS11-18-01	100 mg 連投群	100 mg/日	男	6[redacted]	湿疹	11	33	関連なし	中等度	非重篤	あり	継続	回復
					脳梗塞	20	－	関連なし	中等度	重篤	あり	継続	軽快
					外傷性血腫	113	－	関連なし	軽度	非重篤	なし	期間外	軽快
					湿疹	143	－	関連なし	中等度	非重篤	あり	期間外	軽快
SKS11-19-06	100 mg 連投群	100 mg/日	男	6[redacted]	原発巣不明の悪性新生物	68	－	関連なし	高度	重篤	あり	継続	未回復
					外傷性血腫	27	－	関連なし	軽度	非重篤	なし	継続	未回復
SKS11-21-01	100 mg 連投群	100 mg/日	男	6[redacted]	急性胆嚢炎	82	12	関連なし	高度	重篤	あり	継続	回復
					胆石症	82	4	関連なし	中等度	非重篤	あり	継続	回復
SKS11-22-04	100 mg 連投群	100 mg/日	男	6[redacted]	接触性皮膚炎	28	6	関連なし	中等度	非重篤	あり	継続	回復
					大腸ポリープ	16	62	関連なし	中等度	重篤	あり	継続	回復
					粘液様嚢胞	282	27	関連なし	中等度	非重篤	あり	期間外	回復

MedDRA/J ver [redacted]

※1：発現までの期間＝発現日－治験薬投与開始日+1

※2：持続期間＝転帰日－発現日+1（転帰が回復の事象のみ記載）

－：該当なし

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-13 に示す。治験薬投与中止に至った有害事象を発現した症例の有害事象一覧は、2.7.6 個々の試験のまとめに示す。

国内臨床試験 9 試験のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象が発現したのは 2 試験であり、BFE1224-210 試験で 4 例（100 mg 連投群 1 例、400 mg パルス群 3 例）4 件、SKS-11-01 試験で 11 例（100 mg 連投群 11 例）24 件の計 15 例 28 件であった。BFE1224-210 試験の 400 mg パルス群 2 例（肝機能検査異常及び乳癌）2 件以外の 13 例 26 件はいずれも副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象の多くは肝機能検査値の異常であったが、BFE1224-210 試験の 400 mg パルス群 1 例（乳癌）以外はいずれも軽快又は回復した。

また、参考とした海外臨床試験において治験薬の投与中止に至った有害事象を 2.7.4.7 付録の表 2.7.4.7-16、表 2.7.4.7-17、表 2.7.4.7-18 に示す。

表 2.7.4.2-13 国内臨床試験で治験薬投与中止に至った有害事象＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞（1/2）

被験者番号	投与群	投与量	性別	年齢	有害事象（PT）	発現までの期間※1（日）	治験薬投与中止までの期間※2（日）	持続期間※3（日）	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
BFE1224-210 試験													
BFE-02-11	400 mg パルス群	400 mg/日※4	男	6[redacted]	肝機能検査異常	29	33※5	59	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
BFE-02-12	400 mg パルス群	400 mg/日※4	男	5[redacted]	肝機能検査異常	24	52※5	－	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	軽快
BFE-07-11	100 mg 連投群	100 mg/日	男	6[redacted]	肝機能検査異常	43	44	141	多分関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
BFE-12-12	400 mg パルス群	400 mg/日※4	女	4[redacted]	乳癌	29	57※5	－	関連なし	中等度	非重篤	あり	未回復
SKS-11-01 試験													
SKS11-01-01	100 mg 連投群	100 mg/日	男	4[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	56	62	64	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	56		15	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
SKS11-13-02	100 mg 連投群	100 mg/日	男	7[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	42	63	59	おそらく関連あり	高度	非重篤	なし	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	61		40	おそらく関連あり	高度	非重篤	なし	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	61		40	おそらく関連あり	高度	非重篤	なし	回復
					血中アルカリホスファターゼ増加	61		5	おそらく関連あり	高度	非重篤	なし	回復
SKS11-20-07	100 mg 連投群	100 mg/日	男	4[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	21	8	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14		15	おそらく関連あり	高度	非重篤	なし	回復
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	14		44	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
SKS11-20-11	100 mg 連投群	100 mg/日	男	6[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	58	75	89	おそらく関連あり	高度	非重篤	なし	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	58		27	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
SKS11-21-04	100 mg 連投群	100 mg/日	男	5[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	28	42	70	関連あり	中等度	非重篤	なし	回復

表 2.7.4.2-13 国内臨床試験で治験薬投与中止に至った有害事象＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞（2/2）

被験者番号	投与群	投与量	性別	年齢	有害事象（PT）	発現までの期間※1（日）	治験薬投与中止までの期間※2（日）	持続期間※3（日）	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
SKS-11-01 試験（続き）													
SKS11-22-03	100 mg 連投群	100 mg/日	男	7[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	70	76	52	おそらく関連あり	中等度	非重篤	あり	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	70		143	おそらく関連あり	中等度	非重篤	あり	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	70		143	おそらく関連あり	中等度	非重篤	あり	回復
SKS11-22-05	100 mg 連投群	100 mg/日	男	6[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	28	44	69	おそらく関連あり	高度	非重篤	あり	回復
SKS11-23-02	100 mg 連投群	100 mg/日	男	6[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	45	62	64	関連あり	高度	非重篤	なし	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45		64	関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
SKS11-24-08	100 mg 連投群	100 mg/日	男	6[redacted]	ヘモグロビン減少	14	57	129	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	あり	回復
					赤血球数減少	14		129	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	あり	回復
SKS11-25-03	100 mg 連投群	100 mg/日	男	7[redacted]	血中クレアチニン増加	29	35	22	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
SKS11-25-08	100 mg 連投群	100 mg/日	男	6[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	53	59	11	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53		39	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
					γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	53		39	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復

MedDRA/J ver [redacted]（BFE1224-210 試験）、MedDRA/J ver [redacted]（SKS-11-01 試験）
※1：発現までの期間＝発現日－治験薬投与開始日+1
※2：治験薬投与中止までの期間＝治験薬投与中止日－治験薬投与開始日+1
※3：持続期間＝転帰日－発現日+1（転帰が回復の事象のみ記載）
※4：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
※5：BFE1224-210 試験の 400 mg パルス群 3 例については治験中止までの期間（治験中止までの期間＝治験中止日－治験薬投与開始日+1）
－：該当なし

2.7.4.2.1.4.2 重症度が高度の有害事象

重症度が高度の有害事象を表 2.7.4.2-14 に示す。

国内臨床試験 9 試験のうち SKS-11-01 試験以外の 8 試験では、重症度が高度の有害事象は認められなかった。

SKS-11-01 試験における重症度が高度な有害事象は、100 mg 連投群に 7 例 10 件認められた。そのうち、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 5 例 8 件は副作用と判断された。また、副作用とされた 8 件は肝機能検査値の異常であり治験の中止により重症度が高度と判断されたが、全例で回復が確認された。

また、参考とした海外臨床試験において重症度が高度の有害事象を 2.7.4.7 付録の表 2.7.4.7-19、表 2.7.4.7-20 に示す。

表 2.7.4.2-14 重症度が高度の有害事象一覧＜試験番号：SKS-11-01＞

投与群	投与量	被験者番号	有害事象（PT）	因果関係	転帰
100 mg 連投群	100 mg/日	SKS11-13-02	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	おそらく関連あり	回復
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	おそらく関連あり	回復
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	おそらく関連あり	回復
			血中アルカリホスファターゼ増加	おそらく関連あり	回復
100 mg 連投群	100 mg/日	SKS11-19-06	原発巣不明の悪性新生物	関連なし	未回復
100 mg 連投群	100 mg/日	SKS11-20-07	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	おそらく関連あり	回復
100 mg 連投群	100 mg/日	SKS11-20-11	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	おそらく関連あり	回復
100 mg 連投群	100 mg/日	SKS11-21-01	急性胆嚢炎	関連なし	回復
100 mg 連投群	100 mg/日	SKS11-22-05	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	おそらく関連あり	回復
100 mg 連投群	100 mg/日	SKS11-23-02	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	関連あり	回復

MedDRA/J ver [redacted]

2.7.4.2.1.5 器官別又は症例群別有害事象の解析

爪白癬患者を対象とした BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験について検討した。

BFE1224-210 試験の SOC 別の有害事象を表 2.7.4.2-15 に、副作用を表 2.7.4.2-16 に示す。

有害事象は、100 mg 連投群で「皮膚および皮下組織障害」が 51.7%（15/29 例）22 件と最も多く、次いで「臨床検査」44.8%（13/29 例）13 件、「感染症および寄生虫症」31.0%（9/29 例）13 件の順であった。また、200 mg パルス群では「感染症および寄生虫症」32.3%（10/31 例）14 件、「皮膚および皮下組織障害」22.6%（7/31 例）8 件、「臨床検査」19.4%（6/31 例）6 件の順に多く、400 mg パルス群では「皮膚および皮下組織障害」41.2%（14/34 例）21 件、「臨床検査」41.2%（14/34 例）15 件、「感染症および寄生虫症」23.5%（8/34 例）15 件の順に多かった。全ての投与群で重症度が高度な有害事象の発現は認められなかった。

副作用は、いずれの投与群においても「臨床検査」が最も多く、100 mg 連投群で 37.9%（11/29 例）11 件、200 mg パルス群で 16.1%（5/31 例）5 件、400 mg パルス群で 35.3%（12/34 例）12 件であった。次いで、100 mg 連投群では「胃腸障害」の 10.3%（3/29 例）4 件、200 mg パルス群では「皮膚および皮下組織障害」の 3.2%（1/31 例）2 件、400 mg パルス群では「胃腸障害」の 5.9%（2/34 例）3 件が多かった。

SKS-11-01 試験の SOC 別の有害事象を表 2.7.4.2-17 に、副作用を表 2.7.4.2-18 に示す。

有害事象は、100 mg 連投群で「感染症および寄生虫症」が 34.7%（35/101 例）44 件と最も多く、次いで「皮膚および皮下組織障害」33.7%（34/101 例）54 件、「傷害、中毒および処置合併症」25.7%（26/101 例）31 件の順に多かった。プラセボ連投群の有害事象は「感染症および寄生虫症」の 46.2%（24/52 例）42 件が最も多く、次いで「皮膚および皮下組織障害」38.5%（20/52 例）34 件、「傷害、中毒および処置合併症」38.5%（20/52 例）23 件であった。高度な有害事象は、100 mg 連投群で 6.9%（7/101 例）10 件に発現し、「臨床検査」が 5.0%（5/101 例）8 件と最も多かった。

副作用は、100 mg 連投群で「臨床検査」が 18.8%（19/101 例）40 件と最も多く、次いで「胃腸障害」6.9%（7/101 例）7 件であった。プラセボ連投群の副作用は「胃腸障害」3.8%（2/52 例）4 件が多く、次いで「臨床検査」1.9%（1/52 例）2 件であった。高度な副作用は、100 mg 連投群の「臨床検査」5.0%（5/101 例）8 件であり、いずれも治験の中止により高度と判断されたが、重篤な副作用はみられなかった。

表 2.7.4.2-15 国内第 II 相試験における SOC 別の有害事象＜試験番号：BFE1224-210＞

投与群	100 mg連投群 （N= 29 ）								200 mgパルス群 （N= 31 ）								400 mgパルス群 （N= 34 ）							
程度	軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	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（%）	件数	症例数（%）	件数	症例数（%）	件数	症例数（%）	件数	症例数（%）
合計	67	26 (89 7)	3	3 (10 3)	0	0 (0 0)	70	26 (89 7)	33	15 (48 4)	12	9 (29 0)	0	0 (0 0)	45	20 (64 5)	61	25 (73 5)	12	8 (23 5)	0	0 (0 0)	73	29 (85 3)
感染症および寄生虫症	12	8 (27 6)	1	1 (3 4)	0	0 (0 0)	13	9 (31 0)	7	5 (16 1)	7	6 (19 4)	0	0 (0 0)	14	10 (32 3)	14	7 (20 6)	1	1 (2 9)	0	0 (0 0)	15	8 (23 5)
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）	1	1 (3 4)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 4)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (2 9)	0	0 (0 0)	1	1 (2 9)
代謝および栄養障害	0	0 (0 0)	1	1 (3 4)	0	0 (0 0)	1	1 (3 4)	1	1 (3 2)	1	1 (3 2)	0	0 (0 0)	2	1 (3 2)	0	0 (0 0)	3	2 (5 9)	0	0 (0 0)	3	2 (5 9)
精神障害	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 2)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 2)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)
神経系障害	1	1 (3 4)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 4)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)
眼障害	4	2 (6 9)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	4	2 (6 9)	1	1 (3 2)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 2)	1	1 (2 9)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (2 9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3 (10 3)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	3	3 (10 3)	1	1 (3 2)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 2)	2	2 (5 9)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	2	2 (5 9)
胃腸障害	7	6 (20 7)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	7	6 (20 7)	4	3 (9 7)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	4	3 (9 7)	6	5 (14 7)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	6	5 (14 7)
肝胆道系障害	1	1 (3 4)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 4)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)
皮膚および皮下組織障害	21	15 (51 7)	1	1 (3 4)	0	0 (0 0)	22	15 (51 7)	4	4 (12 9)	4	4 (12 9)	0	0 (0 0)	8	7 (22 6)	17	12 (35 3)	4	2 (5 9)	0	0 (0 0)	21	14 (41 2)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (3 4)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 4)	4	3 (9 7)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	4	3 (9 7)	5	3 (8 8)	1	1 (2 9)	0	0 (0 0)	6	4 (11 8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (3 4)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 4)	1	1 (3 2)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 2)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)
臨床検査	13	13 (44 8)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	13	13 (44 8)	6	6 (19 4)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	6	6 (19 4)	14	13 (38 2)	1	1 (2 9)	0	0 (0 0)	15	14 (41 2)
傷害、中毒および処置合併症	2	2 (6 9)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	2	2 (6 9)	3	3 (9 7)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	3	3 (9 7)	2	2 (5 9)	1	1 (2 9)	0	0 (0 0)	3	3 (8 8)

MedDRA/J ver [redacted]

表 2.7.4.2-16 国内第 II 相試験における SOC 別の副作用＜試験番号：BFE1224-210＞

投与群	100 mg連投群 （N= 29 ）								200 mgパルス群 （N= 31 ）								400 mgパルス群 （N= 34 ）							
程度	軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	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（%）	件数	症例数（%）	件数	症例数（%）	件数	症例数（%）	件数	症例数（%）
合計	16	14 (48 3)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	16	14 (48 3)	8	7 (22 6)	1	1 (3 2)	0	0 (0 0)	9	7 (22 6)	14	12 (35 3)	2	2 (5 9)	0	0 (0 0)	16	14 (41 2)
感染症および寄生虫症	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 2)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 2)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)
代謝および栄養障害	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (2 9)	0	0 (0 0)	1	1 (2 9)
胃腸障害	4	3 (10 3)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	4	3 (10 3)	1	1 (3 2)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 2)	3	2 (5 9)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	3	2 (5 9)
皮膚および皮下組織障害	1	1 (3 4)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	1	1 (3 4)	1	1 (3 2)	1	1 (3 2)	0	0 (0 0)	2	1 (3 2)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)
臨床検査	11	11 (37 9)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	11	11 (37 9)	5	5 (16 1)	0	0 (0 0)	0	0 (0 0)	5	5 (16 1)	11	11 (32 4)	1	1 (2 9)	0	0 (0 0)	12	12 (35 3)

MedDRA/J ver [redacted]

表 2.7.4.2-17 国内第 III 相試験における SOC 別の有害事象＜試験番号：SKS-11-01＞

投与群	100 mg 連投群（N=101）								プラセボ連投群（N=52）							
程度	軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	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 (%)
合計	72	50(49.5)	152	61(60.4)	10	7(6.9)	234	84(83.2)	27	16(30.8)	101	36(69.2)	0	0(0.0)	128	42(80.8)
心臓障害	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1 9)
眼障害	0	0(0.0)	4	4(4.0)	0	0(0.0)	4	4(4.0)	1	1(1.9)	5	3(5.8)	0	0(0.0)	6	3(5.8)
胃腸障害	8	8(7.9)	12	9(8.9)	0	0(0.0)	20	17(16.8)	2	2(3.8)	4	2(3.8)	0	0(0.0)	6	4(7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
肝胆道系障害	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.0)	2	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
感染症および寄生虫症	7	6(5.9)	37	30(29.7)	0	0(0.0)	44	35(34.7)	5	3(5.8)	37	23(44.2)	0	0(0.0)	42	24(46.2)
傷害、中毒および処置合併症	17	16(15.8)	14	11(10.9)	0	0(0.0)	31	26(25.7)	7	7(13.5)	16	13(25.0)	0	0(0.0)	23	20(38.5)
臨床検査	26	16(15.8)	10	5(5.0)	8	5(5.0)	44	22(21.8)	2	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(1 9)
代謝および栄養障害	1	1(1.0)	3	2(2.0)	0	0(0.0)	4	3(3.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1 9)
筋骨格系および結合組織障害	1	0(0.0)	14	12(11.9)	0	0(0.0)	15	12(11 9)	1	1(1.9)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	2	2(3.8)
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）	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1 9)
神経系障害	1	1(1.0)	4	4(4.0)	0	0(0.0)	5	5(5.0)	0	0(0.0)	4	4(7.7)	0	0(0.0)	4	4(7.7)
精神障害	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
腎および尿路障害	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1 9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	1(1.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	3	2(2.0)	0	0(0.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)	2	2(3.8)
皮膚および皮下組織障害	7	6(5.9)	47	32(31.7)	0	0(0.0)	54	34(33.7)	6	4(7.7)	28	17(32.7)	0	0(0.0)	34	20(38.5)
外科および内科処置	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
血管障害	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	2	2(3.8)	0	0(0.0)	3	2(3.8)

MedDRA/J ver [redacted]

同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の副作用が複数発現した場合、より重症のカテゴリを採用し集計

表 2.7.4.2-18 国内第 III 相試験における SOC 別の副作用＜試験番号：SKS-11-01＞

投与群	100 mg 連投群（N=101）								プラセボ連投群（N=52）							
程度	軽度		中等度		高度		全体		軽度		中等度		高度		全体	
SOC	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 (%)
合計	27	18(17.8)	12	6(5.9)	8	5(5.0)	47	24(23.8)	3	1(1.9)	3	1(1.9)	0	0(0.0)	6	2(3.8)
胃腸障害	5	5(5.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	7	7(6.9)	1	1(1.9)	3	1(1.9)	0	0(0.0)	4	2(3.8)
臨床検査	22	13(12.9)	10	5(5.0)	8	5(5.0)	40	19(18.8)	2	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(1 9)

MedDRA/J ver [redacted]

同一症例で、同一事象（MedDRA PT レベル）の副作用が複数発現した場合、より重症のカテゴリを採用し集計

2.7.4.2.1.5.1 臨床検査

BFE1224-210 試験における「臨床検査」の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-19 に示す。

安全性解析対象集団 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）において、血液学的検査項目に関して発現した有害事象は、「白血球数増加」1.1%（1/94 例）1 件であり、血液生化学検査項目に関して発現した有害事象は、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」24.5%（23/94 例）23 件及び「肝機能検査異常」8.5%（8/94 例）8 件であった。尿検査に関して発現した有害事象は、「尿中ブドウ糖陽性」2.1%（2/94 例）2 件であった。

副作用と判断された事象は、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」24.5%（23/94 例）23 件及び「肝機能検査異常」5.3%（5/94 例）5 件であった。

SKS-11-01 試験における「臨床検査」の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-20 に示す。

安全性解析対象集団 153 例（100 mg 連投群 101 例、プラセボ連投群 52 例）において、血液学的検査項目に関して発現した有害事象は、「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）1 件であり、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、「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」が 100 mg 連投群で 15.8%（16/101 例）16 件、プラセボ連投群で 1.9%（1/52 例）1 件、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 100 mg 連投群で 9.9%（10/101 例）10 件、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 100 mg 連投群で 8.9%（9/101 例）9 件、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」が 100 mg 連投群で 2.0%（2/101 例）2 件、「血中アルカリホスファターゼ増加」が 100 mg 連投群で 2.0%（2/101 例）2 件、プラセボ連投群で 1.9%（1/52 例）1 件、「血中クレアチニン増加」が 100 mg 連投群で 1.0%（1/101 例）1 件であった。このうち、100 mg 連投群の「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」1 例 1 件、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」1 例 1 件、及び「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」2 例 2 件以外は、副作用と判断された。

2.7.4.2.1.5.2 胃腸障害

BFE1224-210 試験における「胃腸障害」の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-21 に示す。

安全性解析対象集団 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）において発現率が最も高かった有害事象は、「腹部不快感」の 4.3%（4/94 例）4 件であり、そのうち 1 例 1 件が副作用と判断された。また、「口唇炎」の 2.1%（2/94 例）3 件、「便秘」の 1.1%（1/94 例）2 件、「腹部膨満」及び「上腹部痛」の各 1.1%（1/94 例）1 件は、副作用と判断された。

SKS-11-01 試験における「胃腸障害」の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-22 に示す。

安全性解析対象集団 153 例（100 mg 連投群 101 例、プラセボ連投群 52 例）において 100 mg 連投群で発現率が最も高かった有害事象は、「腹部不快感」の 5.9%（6/101 例）6 件であり、そのうち 4 例 4 件が副作用と判断された。また、発現した有害事象のうち 100 mg 連投群で、「便秘」、「消化不良」、及び「びらん性胃炎」の各 1.0%（1/101 例）1 件が、プラセボ連投群で、「下痢」の 3.8%（2/52 例）2 件、「悪心」及び「嘔吐」の各 1.9%（1/52 例）1 件が副作用と判断された。

2.7.4.2.1.5.3 皮膚および皮下組織障害

BFE1224-210 試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-23 に示す。

安全性解析対象集団 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）において比較的よく見られた有害事象（発現率 5%以上）は、「湿疹」11.7%（11/94 例）14 件、「皮脂欠乏性湿疹」6.4%（6/94 例）6 件、「接触性皮膚炎」5.3%（5/94 例）7 件、及び「嵌入爪」5.3%（5/94 例）6 件であった。

副作用は、「皮脂欠乏性湿疹」、「痒疹」、及び「円形脱毛症」の各 1.1%（1/94 例）1 件であった。

SKS-11-01 試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-24 に示す。

安全性解析対象集団 153 例（100 mg 連投群 101 例、プラセボ連投群 52 例）において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「湿疹」6.9%（7/101 例）11 件、「皮脂欠乏性湿疹」5.9%（6/101 例）6 件、「接触性皮膚炎」及び「過角化」が各 5.0%（5/101 例）5 件であった。プラセボ連投群で比較的よく見られた有害事象（発現率 5%以上）は、「湿疹」9.6%（5/52 例）8 件、「皮脂欠乏性湿疹」9.6%（5/52 例）5 件、「接触性皮膚炎」7.7%（4/52 例）6 件、「過角化」7.7%（4/52 例）4 件、及び「爪破損」5.8%（3/52 例）3 件であった。

発現した有害事象の治験薬との因果関係は全て否定された。

なお、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。

表 2.7.4.2-19 国内第 II 相試験における「臨床検査」の有害事象及び副作用＜試験番号：BFE1220-210＞

		有害事象								副作用							
投与群		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)		全体 (N=94)		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)		全体 (N=94)	
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 (%)
臨床検査		13	13(44.8)	6	6(19.4)	15	14(41.2)	34	33(35.1)	11	11(37.9)	5	5(16 1)	12	12(35.3)	28	28(29.8)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8	8(27.6)	5	5(16.1)	10	10(29.4)	23	23(24.5)	8	8(27.6)	5	5(16 1)	10	10(29.4)	23	23(24.5)
	肝機能検査異常	4	4(13.8)	1	1(3.2)	3	3(8.8)	8	8(8.5)	3	3(10.3)	0	0(0.0)	2	2(5.9)	5	5(5.3)
	尿中ブドウ糖陽性	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(5.9)	2	2(2.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	白血球数増加	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

MedDRA/J ver [redacted]

表 2.7.4.2-20 国内第 III 相試験における「臨床検査」の有害事象及び副作用＜試験番号：SKS-11-01＞

		有害事象				副作用			
投与群		100 mg 連投群 (N=101)		プラセボ連投群 (N=52)		100 mg 連投群 (N=101)		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 (%)
臨床検査		44	22(21.8)	2	1(1.9)	40	19(18.8)	2	1(1.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	10(9.9)	0	0(0.0)	9	9(8.9)	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	9	9(8.9)	0	0(0.0)	8	8(7.9)	0	0(0.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	血中クレアチニン増加	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	16	16(15.8)	1	1(1.9)	16	16(15.8)	1	1(1.9)
	ヘモグロビン減少	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	赤血球数減少	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	白血球数減少	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	白血球数増加	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2(2.0)	1	1(1.9)	2	2(2.0)	1	1(1.9)

MedDRA/J ver [redacted]

表 2.7.4.2-21 国内第 II 相試験における「胃腸障害」の有害事象及び副作用＜試験番号：BFE1220-210＞

		有害事象								副作用							
投与群		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)		全体 (N=94)		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)		全体 (N=94)	
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 (%)
胃腸障害		7	6(20.7)	4	3(9.7)	6	5(14.7)	17	14(14.9)	4	3(10.3)	1	1(3.2)	3	2(5.9)	8	6(6.4)
	腹部不快感	1	1(3.4)	2	2(6.5)	1	1(2.9)	4	4(4.3)	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.1)
	口唇炎	3	2(6.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	2(2.1)	3	2(6.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	2(2.1)
	便秘	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(2.9)	2	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(2.9)	2	1(1.1)
	腹部膨満	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.1)
	上腹部痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	1	1(1.1)
	下痢	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	腸炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	胃炎	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	口内炎	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	歯痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	大腸ポリープ	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

MedDRA/J ver [redacted]

表 2.7.4.2-22 国内第 III 相試験における「胃腸障害」の有害事象及び副作用＜試験番号：SKS-11-01＞

		有害事象				副作用			
投与群		100 mg 連投群 (N=101)		プラセボ連投群 (N=52)		100 mg 連投群 (N=101)		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 (%)
胃腸障害		20	17(16.8)	6	4(7.7)	7	7(6.9)	4	2(3.8)
	腹部不快感	6	6(5.9)	0	0(0.0)	4	4(4.0)	0	0(0.0)
	腹痛	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	便秘	2	2(2.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	下痢	2	2(2.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)	2	2(3.8)
	消化不良	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	びらん性胃炎	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)
	胃食道逆流性疾患	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	鼡径ヘルニア	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	悪心	1	1(1.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	口内炎	1	1(1.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	歯痛	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	嘔吐	1	1(1.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	大腸ポリープ	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

MedDRA/J ver [redacted]

表 2.7.4.2-23 国内第 II 相試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象及び副作用＜試験番号：BFE1220-210＞

		有害事象								副作用							
投与群		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)		全体 (N=94)		100 mg 連投群 (N=29)		200 mg パルス群 (N=31)		400 mg パルス群 (N=34)		全体 (N=94)	
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 (%)
皮膚および皮下組織障害		22	15(51.7)	8	7(22.6)	21	14(41.2)	51	36(38.3)	1	1(3.4)	2	1(3.2)	0	0(0.0)	3	2(2.1)
	湿疹	3	2(6.9)	4	4(12.9)	7	5(14.7)	14	11(11.7)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	接触性皮膚炎	3	2(6.9)	0	0(0.0)	4	3(8.8)	7	5(5.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮脂欠乏性湿疹	4	4(13.8)	1	1(3.2)	1	1(2.9)	6	6(6.4)	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.1)
	嵌入爪	3	3(10.3)	0	0(0.0)	3	2(5.9)	6	5(5.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	過角化	3	3(10.3)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	4	4(4.3)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	ざ瘡	1	1(3.4)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	2	2(2.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	アトピー性皮膚炎	0	0(0.0)	2	2(6.5)	0	0(0.0)	2	2(2.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	痒疹	1	1(3.4)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	2	2(2.1)	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.1)
	爪破損	1	1(3.4)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	2	2(2.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	脱毛症	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	円形脱毛症	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.1)
	血性水疱	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	異汗性湿疹	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	爪甲離床症	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	脂漏性皮膚炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	1	1(1.1)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

MedDRA/J ver [redacted]

表 2.7.4.2-24 国内第 III 相試験における「皮膚および皮下組織障害」の有害事象及び副作用＜試験番号：SKS-11-01＞

		有害事象				副作用			
投与群		100 mg 連投群 (N=101)		プラセボ連投群 (N=52)		100 mg 連投群 (N=101)		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 (%)
皮膚および皮下組織障害		54	34(33.7)	34	20(38.5)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	接触性皮膚炎	5	5(5.0)	6	4(7.7)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮膚乾燥	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	異汗性湿疹	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	湿疹	11	7(6.9)	8	5(9.6)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮脂欠乏性湿疹	6	6(5.9)	5	5(9.6)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	紅斑	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮膚肉芽腫	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮下出血	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	過角化	5	5(5.0)	4	4(7.7)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	嵌入爪	3	2(2.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	汗疹	3	3(3.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	炎症後色素沈着変化	1	1(1.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	酒さ	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	脂漏性皮膚炎	1	1(1.0)	2	2(3.8)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮膚びらん	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮膚亀裂	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	毛細血管拡張症	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	蕁麻疹	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	乾皮症	2	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	爪破損	4	4(4.0)	3	3(5.8)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	爪床出血	3	2(2.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	中毒性皮疹	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	皮脂欠乏症	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)
	粘液様嚢胞	1	1(1.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)

MedDRA/J ver [redacted]

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象については、以下の各総括報告書に示す（表 2.7.4.2-25）。

表 2.7.4.2-25 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

試験番号	CTD 第 5 部
	項番号
BFE1224-210	5.3.5.1.1
SKS-11-01	5.3.5.1.2

2.7.4.3 臨床検査値の評価

爪白癬患者を対象とした BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験について検討した。

BFE1224-210 試験及び SKS-11-01 試験は、同一の中央検査施設で臨床検査を実施した。

BFE1224-210 試験では、臨床検査値の異常変動を下記のように規定し、治験責任医師又は治験分担医師が規定の実施時期の診察及び被験者からの状態の聴取、並びに臨床検査値の推移等から、治験薬投与期間及び後観察期間中における有害事象の発生の有無を観察した。

- 治験責任医師又は治験分担医師は、臨床検査値を確認し、基準値の範囲外となる異常値の有無を確認する。
- 異常値が認められた場合は、治験責任医師又は治験分担医師の医学的判断により当該検査項目の推移が臨床上問題となるものか否かを判定する。
- 臨床上問題となる検査値の変動を異常変動とし、治験薬との因果関係が否定できない異常変動が認められた場合は，投与終了後も原則として被験者の安全性が確認されるまで追跡調査を行うこととする。

SKS-11-01 試験では、下記の①～⑤に該当する場合を有害事象とした。

① 臨床検査値の異常により、治験薬の投与変更（中止、休薬、減量など）が必要となった場合
② 臨床検査値の異常により、治療のために治験薬以外の薬剤の使用、処置が必要となった場合
③ 臨床検査値の異常により、外科的な介入等が必要となった場合
④ 臨床検査値の異常が、重篤な有害事象の定義に該当する場合
⑤ その他、臨床検査値の異常が臨床的に注目すべきものと治験責任医師又は治験分担医師が判断した場合

2.7.4.3.1 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。

肝機能検査値の変動として AST、ALT、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン、及び

γ－グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）について、検査値の推移図を図 2.7.4.7-1 に示す。治験薬投与開始後に平均値が最も変化したのは、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。

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 1 以上の値を示した症例数及び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 Grade 1 以上の値を示した症例数を表 2.7.4.3-1 に示す。

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 AST が Grade 2 の値を示した症例は、200 mg パルス群の 1 例のみ、ALT が Grade 2 の値を示した症例は、100 mg 連投群及び 400 mg パルス群各 1 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、治験薬投与開始後に AST が Grade 2 の値を示した症例はなく、ALT が Grade 2 の値を示した症例は、100 mg 連投群及び 200 mg パルス群各 1 例であった。

治験薬投与開始後に 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。

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。

治験薬投与開始後 AST 又は ALT が Grade 2 となったのは計 4 例で、その内訳は 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。そのうち 2 例（100 mg 連投群 1 例、200 mg パルス群 1 例）は、治験薬投与終了後に発現し、軽度で、処置なしで回復し、治験薬との因果関係は関連なしと判断され、他 2 例は、それぞれ軽度及び中等度で、治験薬の投与中止後に回復及び軽快した。これら 4 例において、他の肝障害を疑わせる有害事象は発現しなかった。

また、γ-GTP 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 1 以上の値を示した症例数及び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 Grade 1 以上の値を示した症例数を表 2.7.4.3-2 に示す。

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 29 例中 14 例、200 mg パルス群 28 例中 9 例、400 mg パルス群 33 例中 14 例で、そのうち AST 又は ALT が Grade 2 であった症例は、100 mg 連投群 2 例、400 mg パルス群 1 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症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、200 mg パルス群 3 例中 3 例、400 mg パルス群 1 例中 1 例で、そのうち Grade 2 の AST 又は ALT を伴う症例は、200 mg パルス群 1 例であった。

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 であった 4 例は、治験薬投与開始後 AST 又は ALT が Grade 2 となった上述の 4 例であった。

肝機能検査項目に関して上述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。

表 2.7.4.3-1 AST、ALT、ALP、及び総ビリルビンの変動＜試験番号：BFE1224-210＞

（5.3.5.1.1 表 13.4-1、表 13.4-2 を改変）

	治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満				治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上			
	100 mg 連投群 (%)	200 mg パルス群 (%)	400 mg パルス群 (%)	計 (%)	100 mg 連投群 (%)	200 mg パルス群 (%)	400 mg パルス群 (%)	計 (%)
AST N=	29	31	34	94	0	0	0	0
Grade 1	6 (20.7)	4 (12.9)	5 (14.7)	15 (16.0)	－	－	－	－
Grade 2	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	－	－	－	－
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	－	－	－
ALT N=	27	30	34	91	2	1	0	3
Grade 1	7 (25.9)	4 (13.3)	6 (17.6)	17 (18.7)	1 (50.0)	0 (0.0)	－	1 (33.3)
Grade 2	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (2.2)	1 (50.0)	1 (100.0)	－	2 (66.7)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	0 (0.0)
ALP N=	26	31	34	91	3	0	0	3
Grade 1	1 (3.8)	2 (6.5)	1 (2.9)	4 (4.4)	1 (33.3)	－	－	1 (33.3)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)
総ビリルビン N=	29	30	34	93	0	1	0	1
Grade 1	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.9)	2 (2.2)	－	0 (0.0)	－	0 (0.0)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	0 (0.0)	－	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	0 (0.0)	－	0 (0.0)

※各検査値の Grade 判定基準
AST（GOT）、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
－：該当なし

表 2.7.4.3-2 γ-GTP の変動＜試験番号：BFE1224-210＞

（5.3.5.1.1 表 13.4-3、表 13.4-4 を改変）

	治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満				治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上			
	100 mg 連投群 (%)	200 mg パルス群 (%)	400 mg パルス群 (%)	計 (%)	100 mg 連投群 (%)	200 mg パルス群 (%)	400 mg パルス群 (%)	計 (%)
γ-GTP N=	29	28	33	90	0	3	1	4
Grade 1	14 (48.3)	9 (32.1)	14 (42.4)	37 (41.1)	－	3 (100.0)	1 (100.0)	4 (100.0)
γ-GTP のみが Grade 1	6 (20.7)	4 (14.3)	9 (27.3)	19 (21.1)	－	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (50.0)
γ-GTP が Grade 1+AST 又は ALT が Grade 1	6 (20.7)	5 (17.9)	4 (12.1)	15 (16.7)	－	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (25.0)
γ-GTP が Grade 1+AST 又は ALT が Grade 2	2 (6.9)	0 (0.0)	1 (3.0)	3 (3 3)	－	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (25.0)

※各検査値の Grade 判定基準
γ-GTP
Grade 1：≧1.5xULN
AST（GOT）、ALT（GPT）
Grade 1：≧1.25xULN～＜2 5xULN、Grade 2：≧2.5xULN～＜12xULN、Grade 3：≧12xULN
－：該当なし

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 $10 \times 10^4/\mu L$ 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。

AST、ALT、ALP、総ビリルビン、及びγ-GTP について、検査値の推移図を図 2.7.4.7-2 に示す。また、肝機能検査値が副作用と判断された被験者を対象とした各肝機能検査の測定の推移図を図 2.7.4.7-3 に示す。

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。

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 1 以上の値を示した症例数及び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 Grade 1 以上の値を示した症例数を表 2.7.4.3-3 に示す。

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 ALT が Grade 2 を示した症例は、100 mg 連投群 3 例であった。そのうち 2 例は ALT が Grade 2 になったため治験薬の投与を中止した症例であり、1 例は有害事象により治験薬の投与を中止した際の中止時検査にて ALT が Grade 2 となった。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、AST が Grade 1 を示した症例は 100 mg 連投群 14 例、プラセボ連投群 1 例、ALT が Grade 1 を示した症例は 100 mg 連投群 12 例、プラセボ連投群 2 例、ALP が Grade 1 を示した症例は 100 mg 連投群 4 例、プラセボ連投群 1 例、総ビリルビンが Grade 1 を示した症例はプラセボ連投群 2 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、治験薬投与開始後に AST、ALT、ALP、及び総ビリルビンが Grade 2 を示した症例はなく、ALP が Grade 1 を示した症例は 100 mg 連投群 1 例、総ビリルビンが Grade 1 を示した症例はプラセボ連投群 1 例であった。

また、γ-GTP 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 1 以上の値を示した症例数及び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 Grade 1 以上の値を示した症例数を表 2.7.4.3-4 に示す。

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 連投群で 101 例中 45 例、プラセボ連投群で 51 例中 1 例であった。そのうち AST 又は ALT が Grade 2 であった例は、100 mg 連投群 2 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、プラセボ連投群 1 例中 1 例であり、AST 及び ALT は Grade 1 下限値未満であった。

SKS-11-01 試験においても、重篤な肝障害を疑わせる有害事象の発現はなかった。

表 2.7.4.3-3 AST、ALT、ALP、及び総ビリルビンの変動＜試験番号：SKS-11-01＞

	治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満		治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上	
	100 mg 連投群(%)	プラセボ 連投群(%)	100 mg 連投群(%)	プラセボ 連投群(%)
AST N=	101	52	0	0
Grade 1	14 (13.9)	1 (1.9)	−	−
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	−	−
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	−	−
ALT N=	101	52	0	0
Grade 1	12 (11.9)	2 (3.8)	−	−
Grade 2	3 (3.0)	0 (0.0)	−	−
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	−	−
ALP N=	100	52	1	0
Grade 1	4 (4.0)	1 (1.9)	1 (100.0)	−
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	−
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	−
総ビリルビン N=	101	50	0	2
Grade 1	0 (0.0)	2 (4.0)	−	1 (50.0)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	−	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	−	0 (0.0)

※各検査値の Grade 判定基準
AST（GOT）、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
－：該当なし

表 2.7.4.3-4 γ-GTP の変動＜試験番号：SKS-11-01＞

	治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値未満		治験薬投与開始前の検査値が Grade 1 下限値以上	
	100 mg 連投群 (%)	プラセボ 連投群(%)	100 mg 連投群 (%)	プラセボ 連投群(%)
γ-GTP N=	101	51	0	1
Grade 1	45 (44.6)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
γ-GTP のみが Grade 1	31 (30.7)	1 (2.0)	0 (0..0)	1 (100.0)
γ-GTP が Grade 1+AST 又は ALT が Grade 1	12 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-GTP が Grade 1+AST 又は ALT が Grade 2	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

※各検査値の Grade 判定基準
γ-GTP
Grade 1：≧1.5xULN
AST（GOT）、ALT（GPT）
Grade 1：≧1.25xULN～＜2.5xULN、Grade 2：≧2.5xULN～＜12xULN、Grade 3：≧12xULN

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

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。

心拍数で補正した QT(QTc)に対する BFE1224 の影響を検討するため、海外にて E1224-A001-006 試験を実施した。その結果、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。

2.7.4.4.1 E1224-A001-006 試験

外国人健康成人を対象に BFE1224 静脈内反復投与後の心室再分極に対する影響（QTc 間隔）を検討するため、2 期、無作為化、二重盲検、プラセボ及びモキシフロキサシン対照、並行群間比較試験を実施した。治験薬として BFE1224 注(1 バイアル中にラブコナゾールとして 400 mg 含有)を用いて、152 例の被験者に、治療用量群はラブコナゾールとして 300 mg 1 日 2 回の負荷容量を計 6 回投与後、150 mg 1 日 1 回の維持用量を 4 日間投与し、高用量群はラブコナゾールとして 500 mg 1 日 2 回の負荷容量を計 6 回投与後、250 mg 1 日 1 回の維持用量を 4 日間投与した。

BFE1224 静脈内反復投与により、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。変化した QTcF 間隔は投与後 4 時間にはベースラインの水準に戻った。QTcB（Bazett 補正法を用いて心拍数で補正した QT）間隔及び QTci（線形回帰法を用いて心拍数で補正した被験者固有の QT）間隔においても同様の傾向が見られた。

モキシフロキサシン投与後の QTc 間隔は意図したとおりに明らかに延長した。QTcF 間隔の変化量の最大値は投与後 2 時間 15 分における 11.5 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 2 時間で最大値を示し、14.0 msec であった。

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の間に明らかな関連は見られなかった。

心室性期外収縮のため中止した 1 例(Day 4 における 1 回目の BFE1224 治療用量投与後に発現)を除き、バイタルサイン、身体所見、心電図に臨床的に意義のある変動はみられなかった。

本試験で、BFE1224 の心室再分極に対する影響は見られず、医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイダンスに従い QT/QTc 評価試験は「陰性」と判定された。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 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 連投群及び SKS-11-01 試験の 100 mg 連投群の併合解析により検討した。また、肝機能障害患者に投与した際の安全性を、BFE1224-050 試験により検討した。

2.7.4.5.1.1 年齢

併合解析の 100 mg 連投群 130 例、SKS-11-01 試験のプラセボ連投群 52 例における 65 歳未満、65 歳以上の年齢別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-1 に示す。

有害事象は、併合解析の 100 mg 連投群の 65 歳未満で 85.4%（70/82 例）、65 歳以上で 83.3%（40/48 例）、プラセボ連投群の 65 歳未満で 85.2%（23/27 例）、65 歳以上で 76.0%（19/25 例）であった。副作用は、併合解析の 100 mg 連投群の 65 歳未満で 29.3%（24/82 例）、65 歳以上で 29.2%（14/48 例）、プラセボ連投群の 65 歳未満で 3.7%（1/27 例）、65 歳以上で 4.0%（1/25 例）であった。併合解析の 100 mg 連投群の 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見られず、プラセボ連投群においても同様の傾向であった。

表 2.7.4.5-1 年齢別の有害事象の概要（併合解析）

投与群		＜65		65≦	
		100 mg 連投群（N=82）	プラセボ連投群（N=27）	100 mg 連投群（N=48）	プラセボ連投群（N=25）
有害事象	発現件数	189	53	125	75
	発現症例数	70(85.4)	23(85.2)	40(83.3)	19(76.0)
副作用	発現件数	43	3	28	3
	発現症例数	24(29.3)	1(3.7)	14(29.2)	1(4.0)
死亡・その他の重篤な有害事象発現症例数		2(2.4)	0(0.0)	4(8.3)	0(0.0)
死亡・その他の重篤な副作用発現症例数		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の有害事象発現症例数		4(4.9)	0(0.0)	3(6.3)	0(0.0)
程度高度の副作用発現症例数		3(3.7)	0(0.0)	2(4.2)	0(0.0)

（ ）：%

2.7.4.5.1.2 性別

併合解析の 100 mg 連投群 130 例、SKS-11-01 試験のプラセボ連投群 52 例における男女別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-2 に示す。

有害事象は、併合解析の 100 mg 連投群の男性で 84.4%（81/96 例）、女性で 85.3%（29/34 例）、プラセボ連投群の男性で 75.8%（25/33 例）、女性で 89.5%（17/19 例）であった。副作用は、併合解析の 100 mg 連投群の男性で 31.3%（30/96 例）、女性で 23.5%（8/34 例）、プラセボ連投群の男性で 3.0%（1/33 例）、女性で 5.3%（1/19 例）であった。有害事象及び副作用の発現率については、併合解析の 100 mg 連投群の男性と女性で大きな差はみられず、プラセボ連投群も同様の傾向であった。重篤な有害事象及び程度高度の有害事象は、併合解析の 100 mg 連投群の男性にそれぞれ 6.3%（6/96 例）及び 7.3%（7/96 例）発現し、女性及びプラセボ連投群での発現は認められなかった。

表 2.7.4.5-2 男女別の有害事象の概要（併合解析）

投与群		男性		女性	
		100 mg 連投群 (N=96)	プラセボ連投群 (N=33)	100 mg 連投群 (N=34)	プラセボ連投群 (N=19)
有害事象	発現件数	210	70	104	58
	発現症例数	81(84.4)	25(75.8)	29(85.3)	17(89.5)
副作用	発現件数	57	3	14	3
	発現症例数	30(31.3)	1(3.0)	8(23.5)	1(5.3)
死亡・その他の重篤な有害事象発現症例数		6(6.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
死亡・その他の重篤な副作用発現症例数		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の有害事象発現症例数		7(7.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の副作用発現症例数		5(5.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

( ) : %

2.7.4.5.1.3 合併症

併合解析の 100 mg 連投群 130 例、プラセボ連投群 52 例における合併症の有無別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-3 に示す。合併症ありが併合解析の 100 mg 連投群で 130 例中 124 例、プラセボ連投群で 52 例中 50 例であり、ほとんどの症例が合併症を有していた。

有害事象は、併合解析の 100 mg 連投群の合併症なしで 83.3%（5/6 例）、合併症ありで 84.7%（105/124 例）、プラセボ連投群の合併症なしで 50.0%（1/2 例）、合併症ありで 82.0%（41/50 例）であった。副作用は、併合解析の 100 mg 連投群の合併症なしで 16.7%（1/6 例）、合併症ありで 29.8%（37/124 例）、プラセボ連投群の合併症なしで 0.0%（0/2 例）、合併症ありで 4.0%（2/50 例）であった。有害事象及び副作用の発現率については、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併合解析の 100 mg 連投群の合併症の有無別で大きな差はみられなかった。

表 2.7.4.5-3 合併症の有無別の有害事象の概要（併合解析）

投与群		なし		あり	
		100 mg 連投群 (N=6)	プラセボ連投群 (N=2)	100 mg 連投群 (N=124)	プラセボ連投群 (N=50)
有害事象	発現件数	8	5	306	123
	発現症例数	5(83.3)	1(50.0)	105(84.7)	41(82.0)
副作用	発現件数	3	0	68	6
	発現症例数	1(16.7)	0(0.0)	37(29.8)	2(4.0)
死亡・その他の重篤な有害事象発現症例数		0(0.0)	0(0.0)	6(4.8)	0(0.0)
死亡・その他の重篤な副作用発現症例数		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の有害事象発現症例数		1(16.7)	0(0.0)	6(4.8)	0(0.0)
程度高度の副作用発現症例数		1(16.7)	0(0.0)	4(3.2)	0(0.0)

( ) : %

2.7.4.5.1.4 肝機能障害

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 BFE1224-050 試験を実施した結果、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。

2.7.4.5.1.4.1 BFE1224-050 試験

日本人肝機能障害者 10 例及び対応する健康成人 10 例に、BFE1224 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg）を空腹時に単回経口投与した。なお、軽度の肝機能障害者（A-P）6 例及び対応する健康成人（A-H）6 例並びに中等度の肝機能障害者（B-P）4 例及び対応する健康成人（B-H）4 例を対象とした。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。

軽度肝機能障害者については、血漿中ラブコナゾール濃度の $AUC_{0-\infty}$（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）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%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}（最高血漿中濃度）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 群より遅延したが、他のパラメーターには、被験者群間に大きな差は認められなかった。A-P 群及び A-H 群の血漿中ラブコナゾール濃度のピーク時期とその後の血漿中濃度の推移に大きな差は認められなかった。

中等度肝機能障害者については、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}（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）及び $AUC_{0-\infty}$は B-P 群の方が B-H 群よりも高値を示し、B-P 群で $t_{1/2}$ は長くなったが、他のパラメーターには被験者群間に大きな差は認められなかった。

有害事象は、A-P 群に上腹部痛が 33.3%（2/6 例）、頭部不快感、頭痛、及び疲労がそれぞれ 16.7%（1/6 例）、B-P 群に尿中ブドウ糖陽性及び口腔咽頭痛がそれぞれ 25.0%（1/4 例）であった。また、A-H 群でリンパ節症及び蕁麻疹がそれぞれ 16.7%（1/6 例）、B-H 群で第一度房室ブロック及び筋酵素上昇がそれぞれ 25.0%（1/4 例）であった。上腹部痛、リンパ節症、及び蕁麻疹の各 1 件は治験薬との因果関係が否定されなかったが、頭痛の 1 件（中等度）を除いていずれも軽度であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 食事

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 BFE1224-060 試験を実施した結果、BFE1224 は食事に関係なく投与可能な薬剤であると考えられた。

2.7.4.5.2.1.1 BFE1224-060 試験

日本人健康成人男性 20 例に、BFE1224 カプセル（ラブコナゾールとして 100 mg）を空腹時又は高脂肪食後に単回経口投与した。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。

血漿中ラブコナゾール濃度の AUC_{0-t} 及び C_{max} の空腹時投与時に対する食後投与時の GMR（90%信頼区間）は、それぞれ 0.977（0.895～1.066）及び 0.601（0.509～0.709）であった。「BFE1224 の薬物動態に食事の影響はない」と判断する基準である 90%信頼区間（0.8～1.25）と比較すると、AUC_{0-t} は判断基準内であった。C_{max} では判断基準を下回っていたものの、臨床上の安全性や有効性において影響を及ぼすものではないものと考えられた。

有害事象は、空腹時投与で血中尿酸増加 10.0%（2/20 例）、鼻咽頭炎 5.0%（1/20 例）であった。いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

in vitro 代謝試験にて、ラブコナゾールはチトクローム P450（CYP）の各分子種（報告書番号 [redacted]）及びトランスポーターの各分子種（報告書番号 [redacted]）の基質ではないことが確認された。また、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%阻害濃度はそれぞれ 2.28 及び 1.07 μmol/L であった（報告書番号 [redacted]）。その他の CYP 分子種に対する影響を in vitro 試験にて確認した結果、ラブコナゾールは CYP2C8、2C9、及び 2C19 を阻害し、50%阻害濃度はそれぞれ 2.69、1.51、及び 7.49 μmol/L であり、CYP1A2、2B6、及び 2D6 は阻害しなかった（報告書番号 [redacted]）。

BFE1224 が CYP に及ぼす影響を検討するため実施した海外臨床試験（E1224-A001-004 試験）及びラブコナゾールが 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与える影響を検討するため実施した海外臨床試験（AI422-011 試験）の結果から、本邦における「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（最終案）」（平成 26 年 7 月 8 日）の基準に照らし合わせた場合、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）を 2 倍以上 5 倍未満に上昇］であることが示された。また、ラブコナゾールが CYP3A 活性に与える影響を評価するため実施した海外臨床試験（[redacted] 試験）の結果、ラブコナゾールは CYP3A 誘導能はないことが示された。

2.7.4.5.3.1.1 薬物相互作用試験（試験番号：E1224-A001-004）

外国人健康被験者 30 例に、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP2D6、及び CYP1A2 を介したトルブタミド、オメプラゾール、ミダゾラム、デキストロメトルファン、及びカフェインからなるプローブ混合薬及び BFE1224 [redacted]（ラブコナゾールとして 50 mg 含有）を投与した。プローブ混合薬を経口投与（Day 1、Day 15）及びミダゾラムを静脈内投与（Day 2、Day 16）し、BFE1224 [redacted] をラブコナゾールとして 400 mg を 1 日 2 回投与（Days 8～10）後、BFE1224 [redacted] をラブコナゾールとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与（Days 11～16）した。

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 により代謝が調節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。ミダゾラムの肝代謝への影響はわずかで

あるため、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。

発現率が高かった有害事象（発現率 10%以上）は、浮動性めまい 36.7%（11/30 例）、頭痛 23.3%（7/30 例）、不安 16.7%（5/30 例）、肝機能検査異常 13.3%（4/30 例）、トロンビン時間異常 13.3%（4/30 例）、多幸気分 13.3%（4/30 例）、嘔吐 10.0%（3/30 例）であった。浮動性めまい、不安、多幸気分、及び嘔吐は全て BFE1224 とプローブ混合薬併用日に発現したため、これらの事象は、BFE1224 又はプローブ混合薬のどちらかと因果関係がある可能性がある。浮動性めまい、頭痛、及び肝機能検査異常は過去の BFE1224 の臨床試験で治験薬との因果関係がある有害事象として認められており、浮動性めまい及び多幸気分はミダゾラム投与時に認められる。死亡例はなく、重篤な有害事象が 1 例 2 件（肋軟骨炎及び不安）報告されたが、治験薬との因果関係はなしと判断された。本試験の投与方法での BFE1224 は、概ね安全で忍容性も良好であった。

2.7.4.5.3.1.2 薬物相互作用試験（試験番号：AI422-011）

外国人健康被験者男性 20 例にシンバスタチンを単回経口投与し（Day 1）、次いでラブコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 14 日間空腹時反復投与した（Days 2～15）。また、Day 2、Day 15 にはシンバスタチンを併用経口投与した。

ラブコナゾール単回投与時（Day 2）にシンバスタチンを併用投与した際のシンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、シンバスタチン単独投与時（Day 1）と比較して、それぞれ 1.79 倍及び 2.06 倍に上昇した。ラブコナゾールを 14 日間反復投与した最終日（Day 15）にシンバスタチンを併用投与した際のシンバスタチンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、シンバスタチン単独投与時（Day 1）と比較して、それぞれ 4.34 倍及び 3.98 倍に上昇した。

有害事象は、30%（6/20 例）に 9 件発現した。最も多く報告された有害事象は咽頭炎 10%（2/20 例）2 件であった。死亡例や重篤な有害事象の発現はなかった。副作用は、シンバスタチン単独投与時の咳嗽 5.0%（1/20 例）1 件、ラブコナゾール初回投与とシンバスタチン併用投与時の咽頭炎 5.0%（1/20 例）1 件、ラブコナゾール単独投与時の消化不良、腹痛、及び咽頭炎がそれぞれ 5.0%（1/20 例）1 件、ラブコナゾール最終投与とシンバスタチン併用投与時の頭痛 5.0%（1/20 例）1 件であった。ラブコナゾールとシンバスタチンの併用投与は安全で良好な忍容性を示した。

2.7.4.5.3.1.3 薬物相互作用試験（試験番号：[redacted]）

外国人健康被験者男性 32 例にラブコナゾール 50、100、200、400 mg、又はプラセボを、1 日 1 回 14 日間空腹時反復経口投与した。ラブコナゾール投与前（Day -1）、投与期間中（Days 2、5、9、12）、反復投与終了後（Day 15）に、内因性 6-β-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾールの尿中排泄量を測定することにより、ラブコナゾールが CYP3A 活性に及ぼす影響を評価した。

ラブコナゾールの投与前、投与期間中、反復投与終了後の 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。

有害事象は、ラブコナゾール投与群で 58.3%（14/24 例）に 27 件、プラセボ投与群で 37.5%（3/8 例）に 4 件発現した。発現率が高かった有害事象（発現率 10%以上）は、ラブコナゾール投与群

で頭痛 45.8%（11/24 例）11 件、背部痛 12.5%（3/24 例）3 件であり、プラセボ投与群で、頭痛、感染、臨床検査異常、及び消化不良が各 12.5%（1/8 例）1 件であった。発現した有害事象のうち、ラブコナゾール投与群の背部痛 1 例 1 件、プラセボ投与群の感染 1 例 1 件以外は因果関係が否定されなかった。本試験で死亡例はなかった。重篤な有害事象は、1 例 2 件（発熱及び関節痛）発現し副作用とされたが、いずれも回復した。副作用は、ラブコナゾール投与群で 54.2%（13/26 例）に 26 件、プラセボ投与群で 25.0%（2/8 例）に 3 件であった。本試験の投与方法でのラブコナゾールは、概ね安全で忍容性も良好であった。

2.7.4.5.3.1.4 薬物相互作用試験（試験番号：BFE1224-070）

日本人健康成人男性 12 例にレパグリニド 0.25 mg（Day 1）並びにジゴキシン 0.25 mg 及びロスバスタチン 5 mg（Day 2）をそれぞれ空腹時単回経口投与した。次いで BFE1224 カプセルをラブコナゾールとして 400 mg1 日 1 回 7 日間空腹時経口投与し（Days 5～11）、Day 10 にはレパグリニド 0.25 mg を、Day 11 にはジゴキシン 0.25 mg 及びロスバスタチン 5 mg をそれぞれ併用経口投与した。

CYP2C8 の典型基質であるレパグリニドの AUC_{0-t} の BFE1224 非併用投与時と BFE1224 併用投与時の GMR は 1.012、その 90%CI は 0.903～1.134 であり、「薬物動態学的な相互作用はない」と判断される 0.8～1.25 の範囲内にあったことから、「本剤の CYP2C8 に対する薬物動態学的な相互作用はない」と判断した。P-gp（P 糖タンパク質）の典型基質であるジゴキシンの AUC_{0-t} の GMR は 1.179、その 90%CI は 1.074～1.293 であり、BCRP（乳癌耐性タンパク質）の典型基質であるロスバスタチンの AUC_{0-t} の GMR は 1.139、その 90%CI は 1.016～1.277 であった。ジゴキシン及びロスバスタチンの薬物動態は、若干ではあるが BFE1224 の影響を受ける可能性があることが示唆されたが、AUC_{0-t} の幾何平均値の増加が各々17.9%及び 13.9%程度であったことから、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いと判断した。

有害事象は、第 II 期において中等度の胃腸炎 8.3%（1/12 例）が発現したが、BFE1224 又は被相互作用薬との因果関係は否定された。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1 妊娠

妊婦を対象に実施された BFE1224 の臨床試験はない。同系類薬であるフルコナゾール及びイトラコナゾールはともに Pregnancy Category（医薬品の胎児危険度分類）C に分類されている。両剤とも、妊娠動物の試験で用量に関連した胎児毒性及び催奇形性を示した。ボリコナゾールの胎児毒性 - 催奇形性プロファイルはフルコナゾール及びイトラコナゾールと非常に似ているが、ボリコナゾールは Pregnancy Category D に分類されている。妊娠に対するラブコナゾールの影響はまだ十分に検討されていない。

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（被験者番号：1/124）において、投与期間中に自然流産が発現した[1)]。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）45 例中 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。

2.7.4.5.4.2 授乳

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。

2.7.4.5.5 過量投与

過量投与については検討していない。治験中に過量投与に関する報告はなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

特に依存性を生じやすい患者集団については検討していない。治験中に薬物乱用に関する報告はなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象については検討していない。投与終了後の無治療の追跡期間に、離脱症状及び反跳現象に関する報告はなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

五感、協調運動、その他の障害に基づく自動車運転や機械操作能の低下、精神機能の障害等に

ついては検討していない。

薬力学的特性及び既知の有害事象を踏まえると、BFE1224 によって自動車運転能力や機械の使用能力が損なわれるとは考えにくい。

2.7.4.6 市販後データ

BFE1224 及びラブコナゾールの承認を取得している国はないため、市販後データはない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 BFE1224-210 試験の有害事象（一部）読み替え一覧(1/2)

被験者番号	有害事象(CRF 記載)	有害事象(LLT)	有害事象(PT)	有害事象(SOC)
BFE-02-11	肝機能検査値異常（上昇）（AST，ALT，γ-GTP）	ALT 増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		AST 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		GGTP 増加	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査
BFE-02-12	肝機能検査値異常（上昇）（ALT，AST，γ-GTP，ALP）	ALP 増加	血中アルカリホスファターゼ増加	臨床検査
		ALT 増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		AST 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		GGTP 増加	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査
BFE-01-07	肝機能検査値上昇（AST，ALT，ALP，LDH）	ALP 増加	血中アルカリホスファターゼ増加	臨床検査
		ALT 増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		AST 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		LDH 増加	血中乳酸脱水素酵素増加	臨床検査
BFE-06-02	肝機能値上昇（AST，ALT，γ-GTP）	ALT 増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		AST 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		GGTP 増加	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査
BFE-06-04	肝機能値高値（AST，ALT，γ-GTP）	ALT 増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		AST 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		GGTP 増加	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査
BFE-07-11	肝機能検査値上昇（AST，ALT，ALP，γ-GTP）	ALP 増加	血中アルカリホスファターゼ増加	臨床検査
		ALT 増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		AST 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		GGTP 増加	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査
BFE-08-05	肝機能値上昇（γ-GTP，AST，ALT）	ALT 増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		AST 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		GGTP 増加	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査
BFE-12-05	肝機能値上昇（AST，ALT，ALP，γ-GTP）	ALP 増加	血中アルカリホスファターゼ増加	臨床検査
		ALT 増加	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		AST 増加	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	臨床検査
		GGTP 増加	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	臨床検査

表 2.7.4.7-1 BFE1224-210 試験の有害事象（一部）読み替え一覧(2/2)

被験者番号	有害事象(CRF 記載)	有害事象(LLT)	有害事象(PT)	有害事象(SOC)
BFE-03-01	口角炎（右）	口角炎	口角口唇炎	感染症および寄生虫症
	口角炎（左）	口角炎	口角口唇炎	感染症および寄生虫症
BFE-03-02	口角炎（右）	口角炎	口角口唇炎	感染症および寄生虫症
BFE-12-06	単純疱疹（肛囲）	肛門周囲単純ヘルペス	陰部単純ヘルペス	感染症および寄生虫症
BFE-02-13	足爪白癬（左第Ⅰ趾）	爪白癬	爪の皮膚糸状菌症	感染症および寄生虫症
BFE-07-06	マラセチア毛包炎（背部）	マラセチア感染	マラセチア感染	感染症および寄生虫症

MedDRA/J ver [redacted]

表 2.7.4.7-2 いずれかの投与群で発現した有害事象の発現件数及び発現例数＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞(1/9)
(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)		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 (%)
有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	442	159(81.5)	128	42(80.8)
心臓障害		0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	心房細動	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
眼障害		4	2(6.9)	1	1(3.2)	1	1(2.9)	4	4(4.0)	6	3(5.8)	10	8(4.1)	6	3(5.8)
	眼精疲労	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	3	3(1.5)	0	0(0.0)
	白内障	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	結膜出血	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	結膜炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
	アレルギー性結膜炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	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(0.5)	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)	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)	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(0.5)	0	0(0.0)
	長睫毛症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	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(0.5)	0	0(0.0)
胃腸障害		4	4(13.8)	4	3(9.7)	6	5(14.7)	20	17(16.8)	6	4(7.7)	34	29(14.9)	6	4(7.7)
	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)	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(0.5)	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(1.0)	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)	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)	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(1.5)	2	2(3.8)
	消化不良	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	腸炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	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(0.5)	0	0(0.0)
	びらん性胃炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)

表 2.7.4.7-2 いずれかの投与群で発現した有害事象の発現件数及び発現例数＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞(2/9)
(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)		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 (%)
有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	442	159(81.5)	128	42(80.8)
胃腸障害（続き）	胃食道逆流性疾患	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	鼠径ヘルニア	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	悪心	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
	口内炎	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	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)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
	嘔吐	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	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)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1(3.4)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	2	2(2.0)	0	0(0.0)	4	4(2.1)	0	0(0.0)
	疼痛	1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	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)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	末梢腫脹	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
肝胆道系障害		1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(1.0)	0	0(0.0)	3	2(1.0)	0	0(0.0)
	急性胆嚢炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	胆石症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	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(0.5)	0	0(0.0)
感染症および寄生虫症		16	10(34.5)	14	10(32.3)	15	8(23.5)	44	35(34.7)	42	24(46.2)	89	63(32.3)	42	24(46.2)
	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)	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(0.5)	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(1.0)	0	0(0.0)
	気管支炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	蜂巣炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	膀胱炎	1	1(3.4)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(1.9)	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)	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)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	毛包炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	1	1(1.9)

表 2.7.4.7-2 いずれかの投与群で発現した有害事象の発現件数及び発現例数＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞(3/9)
(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)		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 (%)
有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	442	159(81.5)	128	42(80.8)
感染症および寄生虫症（続き）	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(1.0)	1	1(1.9)
	手足口病	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	麦粒腫	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	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)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	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)	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)	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)	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(2.1)	0	0(0.0)
	咽頭炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	鼻炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	副鼻腔炎	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(1.9)	1	1(0.5)	2	1(1.9)
	皮膚感染	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	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(0.5)	2	2(3.8)
	股部白癬	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	足部白癬	0	0(0.0)	1	1(3.2)	2	2(5.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	3	3(1.5)	1	1(1.9)
	扁桃周囲炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	膿痂疹性湿疹	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	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)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	皮膚カンジダ	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	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(0.5)	0	0(0.0)
	爪感染	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	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)	3	2(1.0)	7	4(7.7)
	感染性皮膚嚢腫	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
	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)	1	1(0.5)	0	0(0.0)

表 2.7.4.7-2 いずれかの投与群で発現した有害事象の発現件数及び発現例数＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞(4/9)
(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)		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 (%)
有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	442	159(81.5)	128	42(80.8)
傷害、中毒および処置合併症		2	2(6.9)	3	3(9.7)	3	3(8.8)	31	26(25.7)	23	20(38.5)	39	34(17.4)	23	20(38.5)
	動物咬傷	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	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(4.1)	5	5(9.6)
	第２度熱傷	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	凍瘡	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	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)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	損傷	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	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(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)	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)	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)	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(0.5)	2	2(3.8)
	創傷	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
	挫滅	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	皮膚損傷	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	歯牙破折	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
	爪損傷	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
臨床検査		23	13(44.8)	9	6(19.4)	22	14(41.2)	44	22(21.8)	2	1(1.9)	98	55(28.2)	2	1(1.9)
	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)	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)	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(1.0)	0	0(0.0)
	血中クレアチニン増加	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)

表 2.7.4.7-2 いずれかの投与群で発現した有害事象の発現件数及び発現例数＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞(5/9)
(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)		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 (%)
有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	442	159(81.5)	128	42(80.8)
臨床検査（続き）	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)	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)	46	46(23.6)	1	1(1.9)
	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)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	ヘモグロビン減少	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	赤血球数減少	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	白血球数減少	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	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(1.0)	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)	6	6(3.1)	1	1(1.9)
代謝および栄養障害		1	1(3.4)	2	1(3.2)	3	2(5.9)	4	3(3.0)	1	1(1.9)	10	7(3.6)	1	1(1.9)
	脱水	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	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(0.5)	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)	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)	4	4(2.1)	0	0(0.0)
	脂質異常症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	食欲減退	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		1	1(3.4)	4	3(9.7)	6	4(11.8)	15	12(11.9)	2	2(3.8)	26	20(10.3)	2	2(3.8)
	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(1.0)	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)	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)	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)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	筋痙縮	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	筋肉痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	1(1.0)	0	0(0.0)	2	1(0.5)	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)	4	3(1.5)	0	0(0.0)
	四肢痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)

表 2.7.4.7-2 いずれかの投与群で発現した有害事象の発現件数及び発現例数＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞(6/9)
(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)		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 (%)
有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	442	159(81.5)	128	42(80.8)
筋骨格系および結合組織障害（続き）	関節周囲炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	変形性脊椎症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	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)	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(1.0)	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)	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)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	椎間板障害	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	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）		1	1(3.4)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	2	2(2.0)	1	1(1.9)	4	4(2.1)	1	1(1.9)
	乳癌	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	脂漏性角化症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
	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(0.5)	0	0(0.0)
	原発巣不明の悪性新生物	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
神経系障害		1	1(3.4)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	5	5(5.0)	4	4(7.7)	6	6(3.1)	4	4(7.7)
	脳梗塞	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	頚腕症候群	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	浮動性めまい	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	体位性めまい	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	頭痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
	失神寸前の状態	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	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(0.5)	0	0(0.0)
	坐骨神経痛	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
精神障害		0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	不眠症	0	0(0.0)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	中期不眠症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)

表 2.7.4.7-2 いずれかの投与群で発現した有害事象の発現件数及び発現例数＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞(7/9)
(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)		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 (%)
有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	442	159(81.5)	128	42(80.8)
腎および尿路障害		0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
	尿異常	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	尿管結石症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	3(10.3)	1	1(3.2)	2	2(5.9)	3	2(2.0)	2	2(3.8)	9	8(4.1)	2	2(3.8)
	喘息	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	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)	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)	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(0.5)	1	1(1.9)
	鼻漏	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	上気道の炎症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
皮膚および皮下組織障害		22	15(51.7)	8	7(22.6)	21	14(41.2)	54	34(33.7)	34	20(38.5)	105	70(35.9)	34	20(38.5)
	ざ瘡	1	1(3.4)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	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(0.5)	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(0.5)	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)	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)	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)	12	10(5.1)	6	4(7.7)
	皮膚乾燥	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	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)	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)	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)	12	12(6.2)	5	5(9.6)
	紅斑	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	皮膚肉芽腫	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	皮下出血	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)

表 2.7.4.7-2 いずれかの投与群で発現した有害事象の発現件数及び発現例数＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞(8/9)
(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)		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 (%)
有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	442	159(81.5)	128	42(80.8)
皮膚および皮下組織障害（続き）	過角化	3	3(10.3)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	5	5(5.0)	4	4(7.7)	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)	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(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(0.5)	0	0(0.0)
	炎症後色素沈着変化	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
	痒疹	1	1(3.4)	1	1(3.2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	2	2(1.0)	0	0(0.0)
	酒さ	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	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)	2	2(1.0)	2	2(3.8)
	皮膚びらん	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	皮膚亀裂	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	毛細血管拡張症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	蕁麻疹	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	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(1.0)	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)	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(1.0)	0	0(0.0)
	中毒性皮疹	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	皮脂欠乏症	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	粘液様嚢胞	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
外科および内科処置		0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	異物除去	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)

表 2.7.4.7-2 いずれかの投与群で発現した有害事象の発現件数及び発現例数＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞(9/9)

(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)		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 (%)
有害事象		80	26(89.7)	48	20(64.5)	80	29(85.3)	234	84(83.2)	128	42(80.8)	442	159(81.5)	128	42(80.8)
血管障害		0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	3	2(3.8)	1	1(0.5)	3	2(3.8)
	高血圧	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	1	1(1.9)	1	1(0.5)	1	1(1.9)
	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)	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：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。

表 2.7.4.7-3 いずれかの投与群で発現した副作用の発現件数及び発現例数＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞(1/2)
(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)		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 (%)
副作用		24	14(48.3)	9	7(22.6)	21	14(41.2)	47	24(23.8)	6	2(3.8)	101	59(30.3)	6	2(3.8)
胃腸障害		1	1(3.4)	1	1(3 2)	3	2(5.9)	7	7(6 9)	4	2(3.8)	12	11(5.6)	4	2(3.8)
	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)	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(0.5)	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)	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)	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)	2	2(3.8)
	消化不良	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	びらん性胃炎	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	悪心	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
	嘔吐	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.9)	0	0(0.0)	1	1(1.9)
感染症および寄生虫症		3	2(6.9)	1	1(3 2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	4	3(1.5)	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(1.0)	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)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
臨床検査		19	11(37.9)	5	5(16 1)	17	12(35.3)	40	19(18.8)	2	1(1.9)	81	47(24.1)	2	1(1.9)
	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)	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)	13	13(6.7)	0	0(0.0)
	血中クレアチニン増加	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	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	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)	44	44(22.6)	1	1(1.9)
	ヘモグロビン減少	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	赤血球数減少	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)

表 2.7.4.7-3 いずれかの投与群で発現した副作用の発現件数及び発現例数＜試験番号：BFE1224-210、SKS-11-01＞(2/2)
(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)		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 (%)
副作用		24	14(48.3)	9	7(22.6)	21	14(41.2)	47	24(23.8)	6	2(3.8)	101	59(30.3)	6	2(3.8)
臨床検査（続き）	白血球数減少	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	白血球数増加	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(1.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	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)	0※4	0(0.0)※4	1※4	1(2.9)※4	2	2(2.0)	1	1(1.9)	5	5(2.6)	1	1(1.9)
代謝および栄養障害		0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(2.9)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
	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)	1	1(0.5)	0	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害		1	1(3.4)	2	1(3 2)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	0	0(0.0)	3	2(1.0)	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(0.5)	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)	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)	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：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。

表 2.7.4.7-4 発現時期別の有害事象＜試験番号：BFE1224-210＞※1

	治験薬投与開始以降～治験薬投与開始後 4 週前			治験薬投与開始後 4 週以降～治験薬投与開始後 8 週前			治験薬投与開始後 8 週以降～治験薬投与開始後 12 週前		
	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=29)	200 mg パルス群 (N=31)	400 mg パルス群 (N=34)	100 mg 連投群 (N=28)	200 mg パルス群 (N=30)	400 mg パルス群 (N=32)
有害事象発現件数	11	7	12	23	8	25	11	5	4
有害事象発現症例数	8(27.6)	5(16.1)	9(26.5)	12(41.4)	6(19.4)	15(44.1)	9(32.1)	4(13.3)	3(9.4)
死亡・その他の重篤な有害事象発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の有害事象発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

( ) : %

	治験薬投与開始後 12 週以降～治験薬投与開始後 24 週前			治験薬投与開始 24 週以降～治験薬投与開始後 36 週前			治験薬投与開始後 36 週以降～治験完了時		
	100 mg 連投群 (N=28)	200 mg パルス群 (N=29)	400 mg パルス群 (N=31)	100 mg 連投群 (N=26)	200 mg パルス群 (N=28)	400 mg パルス群 (N=29)	100 mg 連投群 (N=26)	200 mg パルス群 (N=26)	400 mg パルス群 (N=27)
有害事象発現件数	14	14	15	13	6	15	8	8	9
有害事象発現症例数	9(32.1)	9(31.0)	14(45.2)	9(34.6)	5(17.9)	9(31.0)	7(26.9)	6(23.1)	7(25.9)
死亡・その他の重篤な有害事象発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の有害事象発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

( ) : %
※1：当該時期において安全性に関して解析すべきデータが無かった症例を除いた集団で解析した。

表 2.7.4.7-5 発現時期別の副作用＜試験番号：BFE1224-210＞※1

	治験薬投与開始以降～治験薬投与開始後 4 週前			治験薬投与開始後 4 週以降～治験薬投与開始後 8 週前			治験薬投与開始後 8 週以降～治験薬投与開始後 12 週前		
	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=29)	200 mg パルス群 (N=31)	400 mg パルス群 (N=34)	100 mg 連投群 (N=28)	200 mg パルス群 (N=30)	400 mg パルス群 (N=32)
副作用発現件数	2	3	7	17	4	12	5	1	1
副作用発現症例数	2(6.9)	3(9.7)	4(11.8)	9(31.0)	4(12.9)	9(26.5)	5(17.9)	1(3.3)	1(3.1)
死亡・その他の重篤な副作用発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の副作用発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

( ) : %

	治験薬投与開始後 12 週以降～治験薬投与開始後 24 週前			治験薬投与開始 24 週以降～治験薬投与開始後 36 週前			治験薬投与開始後 36 週以降～治験完了時		
	100 mg 連投群 (N=28)	200 mg パルス群 (N=29)	400 mg パルス群 (N=31)	100 mg 連投群 (N=26)	200 mg パルス群 (N=28)	400 mg パルス群 (N=29)	100 mg 連投群 (N=26)	200 mg パルス群 (N=26)	400 mg パルス群 (N=27)
副作用発現件数	0	1	1	0	0	0	0	0	0
副作用発現症例数	0(0.0)	1(3.4)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
死亡・その他の重篤な副作用発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の副作用発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

( ) : %
※1：当該時期において安全性に関して解析すべきデータが無かった症例を除いた集団で解析した。

表 2.7.4.7-6 発現時期別の有害事象＜試験番号：SKS-11-01＞※1 (5.3.5.1.2 表 12.2-5 を改変)

	治験薬投与開始以降～治験薬投与開始後 4 週前		治験薬投与開始後 4 週以降～治験薬投与開始後 8 週前		治験薬投与開始後 8 週以降～治験薬投与開始後 12 週前	
	100 mg 連投群 (N＝101)	プラセボ連投群 (N＝52)	100 mg 連投群 (N＝100)	プラセボ連投群 (N＝51)	100 mg 連投群 (N＝97)	プラセボ連投群 (N＝51)
有害事象発現件数	36	15	44	15	40	14
有害事象発現症例数	23(22.8)	11(21.2)	34(34.0)	14(27.5)	27(27.8)	13(25.5)
死亡・その他の重篤な有害事象発現症例数	2(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.1)	0(0.0)
程度高度の有害事象発現症例数	1(1.0)	0(0.0)	3(3.0)	0(0.0)	4(4.1)	0(0.0)

( ) : %

	治験薬投与開始後 12 週以降～治験薬投与開始後 24 週前		治験薬投与開始 24 週以降～治験薬投与開始後 36 週前		治験薬投与開始後 36 週以降～治験完了時	
	100 mg 連投群 (N＝91)	プラセボ連投群 (N＝51)	100 mg 連投群 (N＝89)	プラセボ連投群 (N＝51)	100 mg 連投群 (N＝89)	プラセボ連投群 (N＝50)
有害事象発現件数	47	43	40	24	27	17
有害事象発現症例数	27(29.7)	29(56.9)	26(29.2)	21(41.2)	20(22.5)	11(22.0)
死亡・その他の重篤な有害事象発現症例数	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.2)	0(0.0)
程度高度の有害事象発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

( ) : %
※1：当該時期において安全性に関して解析すべきデータが無かった症例を除いた集団で解析した。

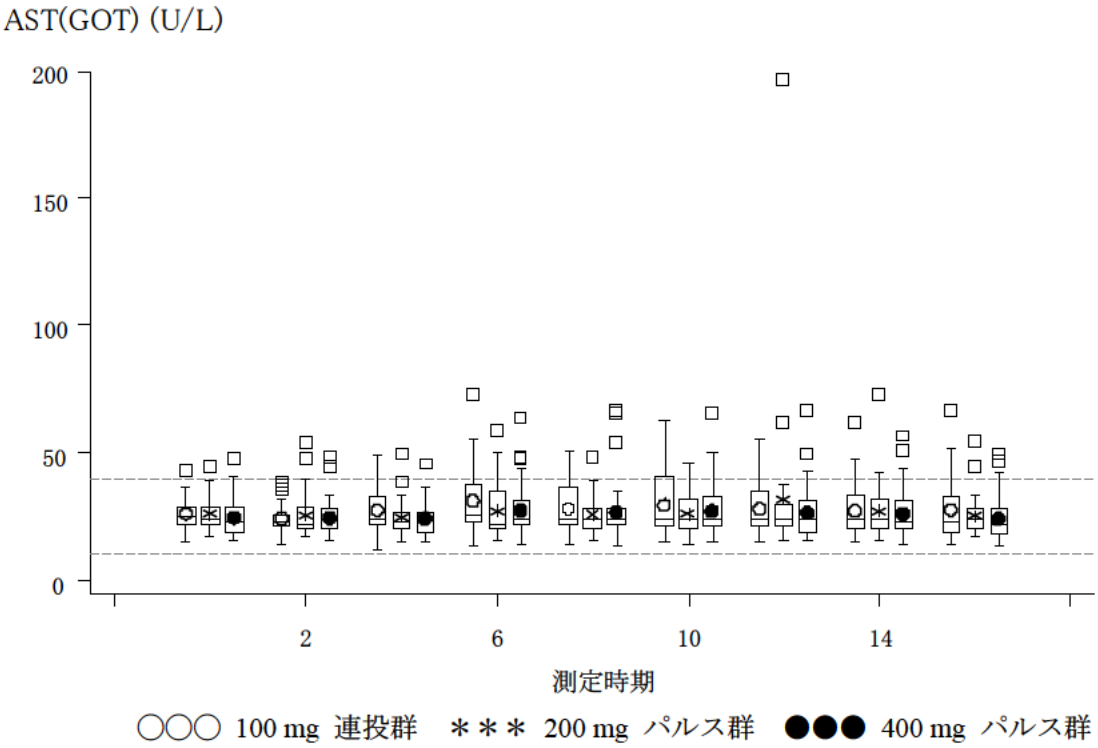
表 2.7.4.7-7 発現時期別の副作用＜試験番号：SKS-11-01＞※1 (5.3.5.1.2 表 12.2-6 を改変)

	治験薬投与開始以降～治験薬投与開始後 4 週前		治験薬投与開始後 4 週以降～治験薬投与開始後 8 週前		治験薬投与開始後 8 週以降～治験薬投与開始後 12 週前	
	100 mg 連投群 (N＝101)	プラセボ連投群 (N＝52)	100 mg 連投群 (N＝100)	プラセボ連投群 (N＝51)	100 mg 連投群 (N＝97)	プラセボ連投群 (N＝51)
副作用発現件数	11	3	21	1	14	2
副作用発現症例数	7(6.9)	1(1.9)	15(15.0)	1(2.0)	8(8.2)	1(2.0)
死亡・その他の重篤な副作用発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の副作用発現症例数	1(1.0)	0(0.0)	3(3.0)	0(0.0)	2(2.1)	0(0.0)

( ) : %

	治験薬投与開始後 12 週以降～治験薬投与開始後 24 週前		治験薬投与開始 24 週以降～治験薬投与開始後 36 週前		治験薬投与開始後 36 週以降～治験完了時	
	100 mg 連投群 (N＝91)	プラセボ連投群 (N＝51)	100 mg 連投群 (N＝89)	プラセボ連投群 (N＝51)	100 mg 連投群 (N＝89)	プラセボ連投群 (N＝50)
副作用発現件数	1	0	0	0	0	0
副作用発現症例数	1(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
死亡・その他の重篤な副作用発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
程度高度の副作用発現症例数	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

( ) : %
※1：当該時期において安全性に関して解析すべきデータが無かった症例を除いた集団で解析した。



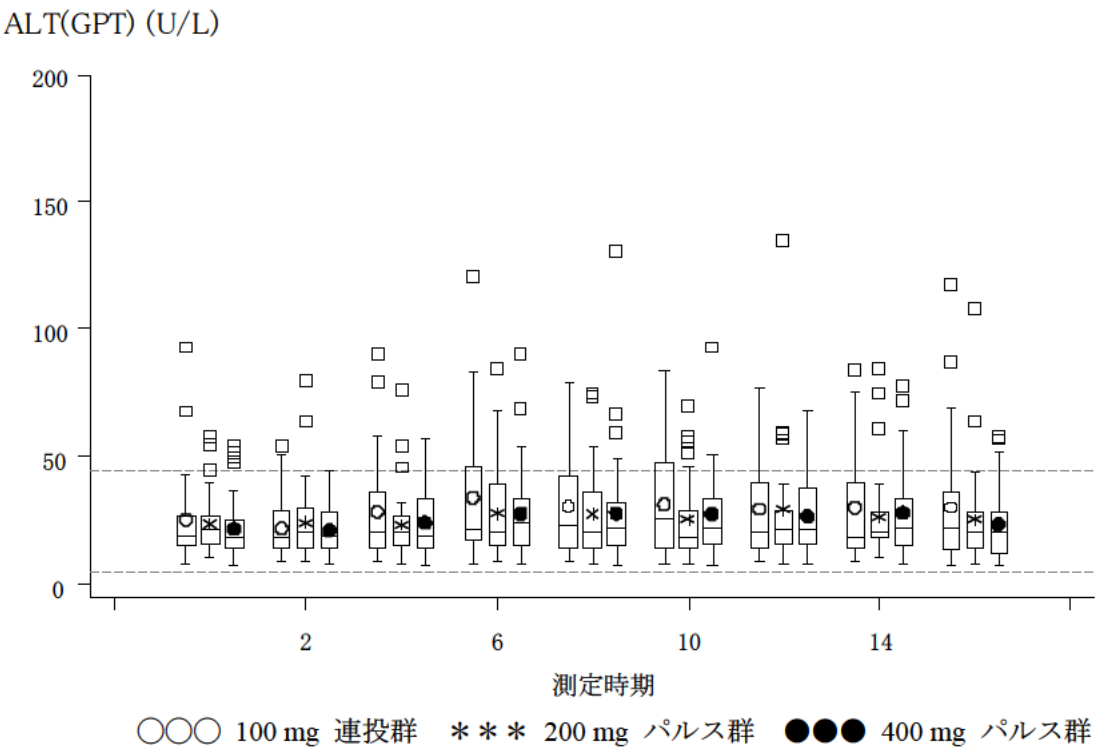
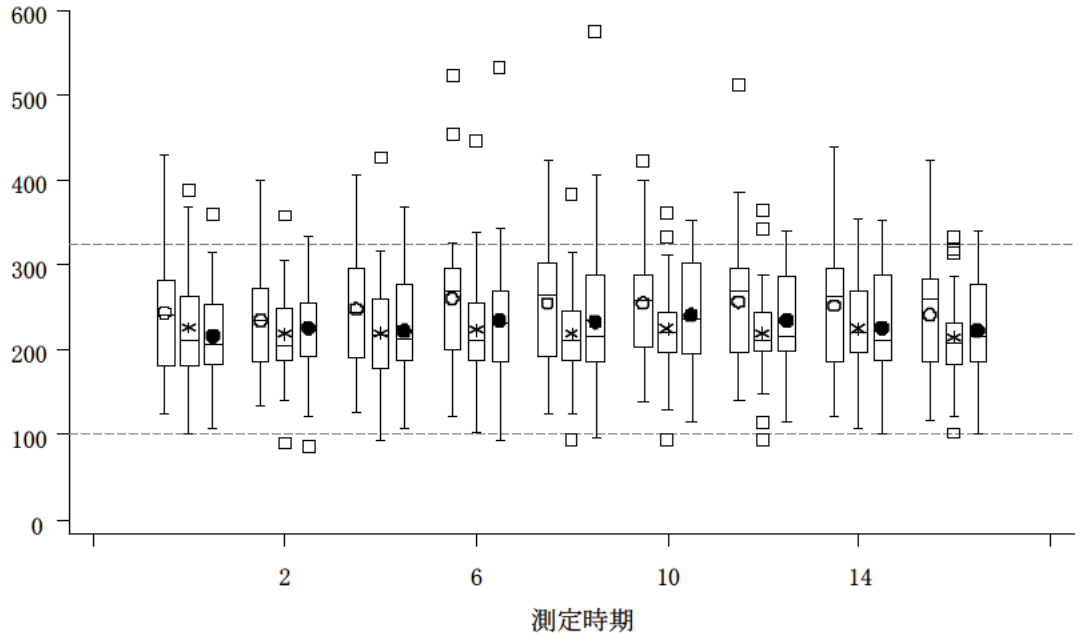


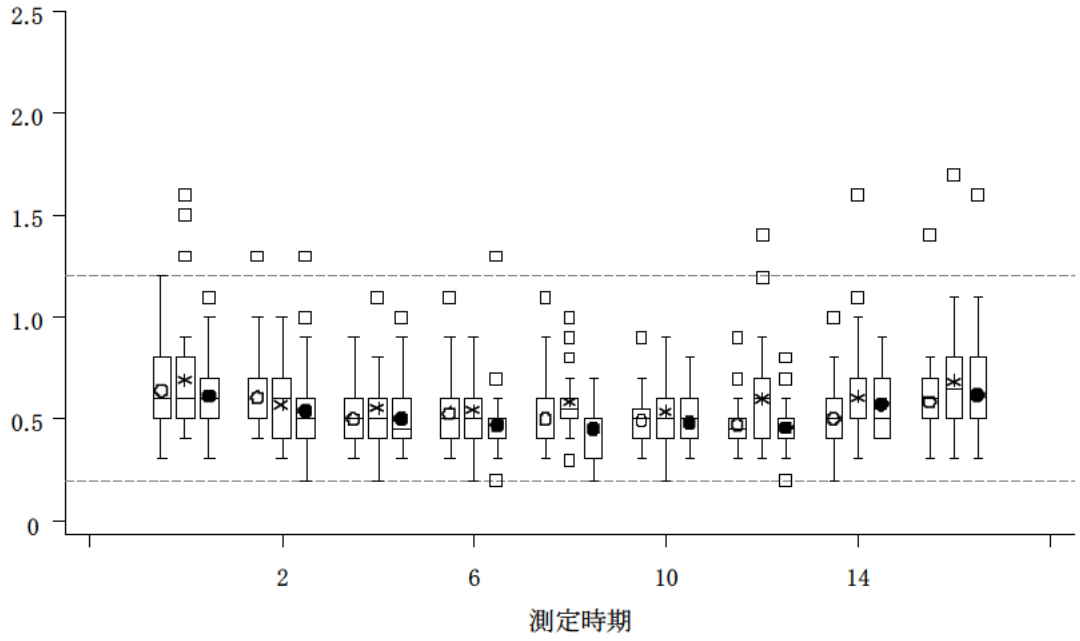
図 2.7.4.7-1 血液生化学検査値の推移（箱ひげ図）＜試験番号：BFE1224-210＞ (1/3)
(5.3.5.1.1 図 15.4-2 を改変)

ALP (U/L)



○○○ 100 mg 連投群　＊＊＊ 200 mg パルス群　●●● 400 mg パルス群

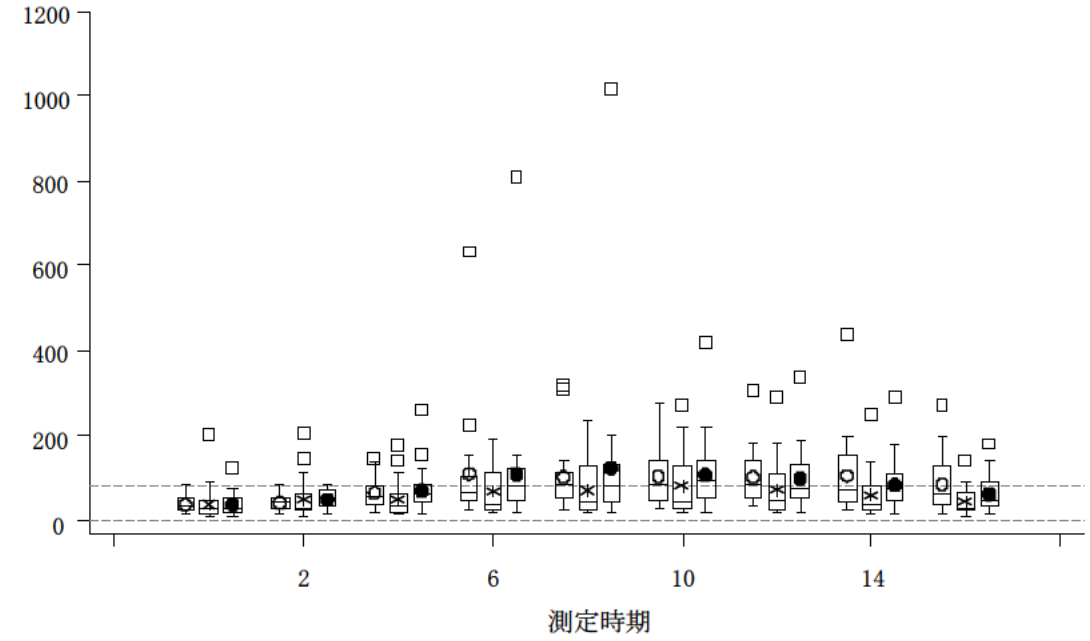
総ビリルビン (mg/dL)



○○○ 100 mg 連投群　＊＊＊ 200 mg パルス群　●●● 400 mg パルス群

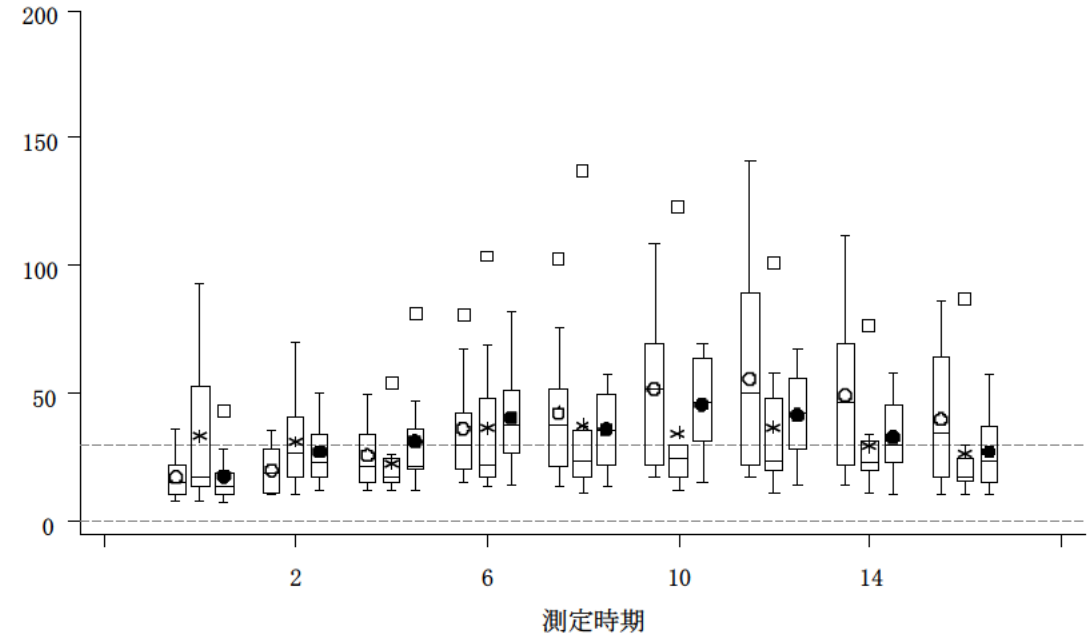
図 2.7.4.7-1 血液生化学検査値の推移（箱ひげ図）＜試験番号：BFE1224-210＞ (2/3)
(5.3.5.1.1 図 15.4-2 を改変)

γ-GTP(男) (U/L)



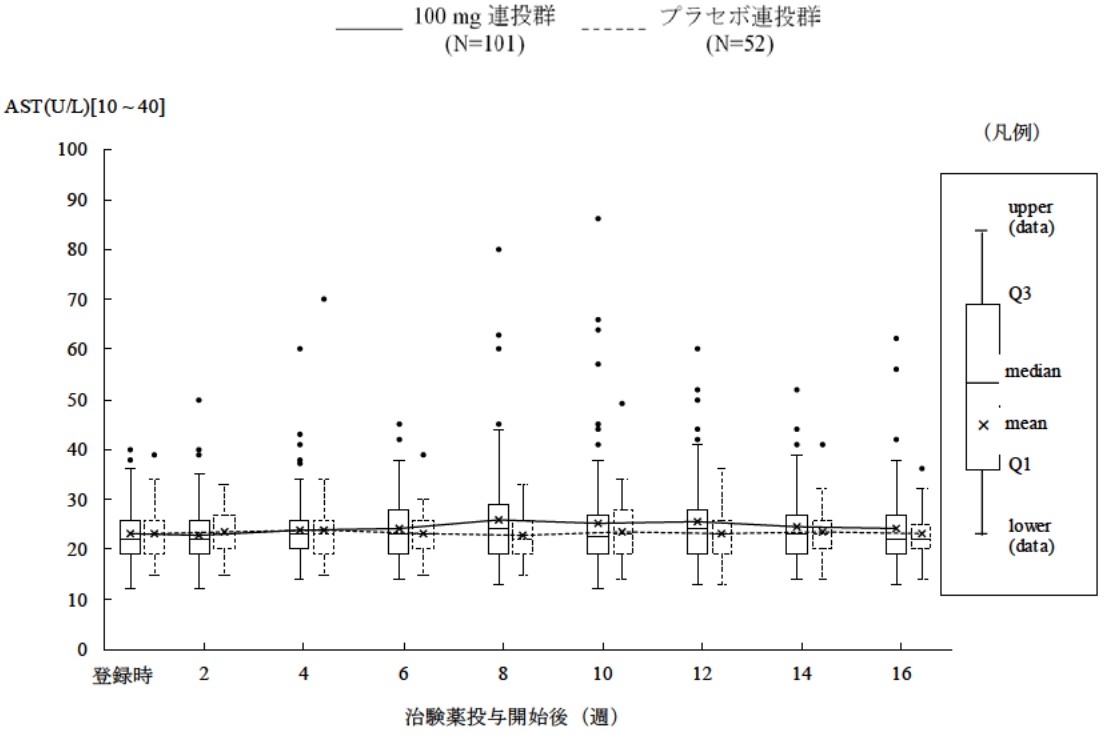
○○○ 100 mg 連投群　＊＊＊ 200 mg パルス群　●●● 400 mg パルス群

γ-GTP(女) (U/L)



○○○ 100 mg 連投群　＊＊＊ 200 mg パルス群　●●● 400 mg パルス群

図 2.7.4.7-1 血液生化学検査値の推移（箱ひげ図）＜試験番号：BFE1224-210＞ (3/3)
(5.3.5.1.1 図 15.4-2 を改変)



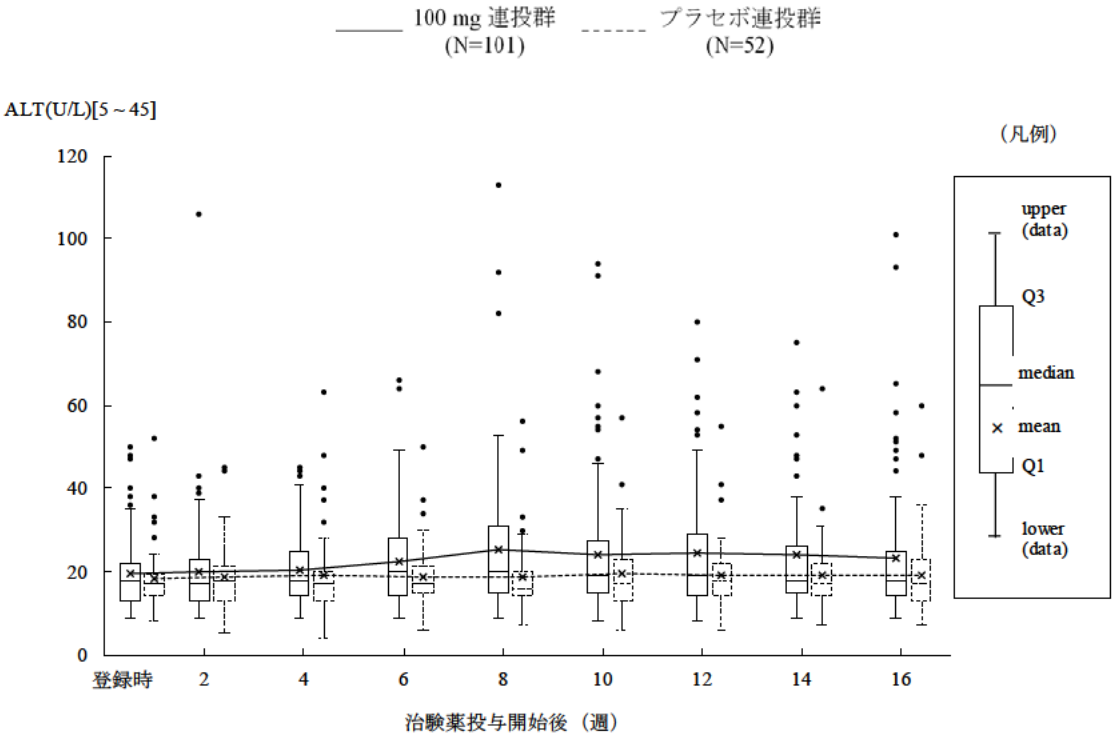
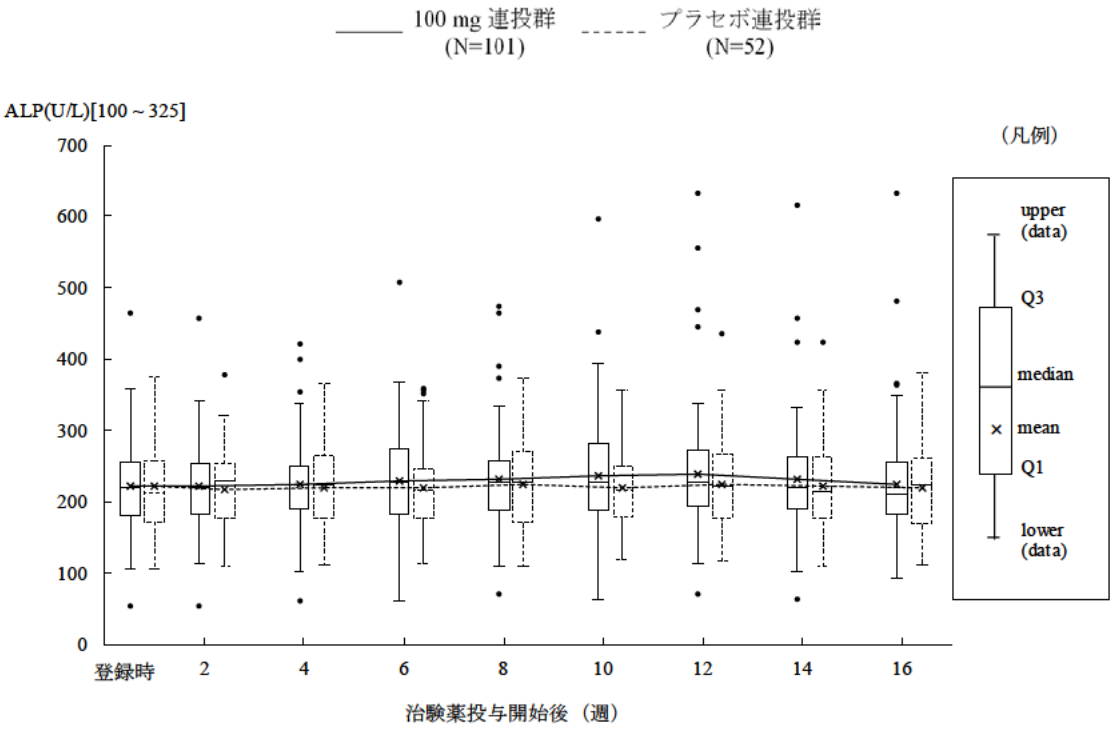


図 2.7.4.7-2 血液生化学検査値の推移（箱ひげ図）＜試験番号：SKS-11-01＞（1/3）
（5.3.5.1.2 図 14.3-1 を改変）



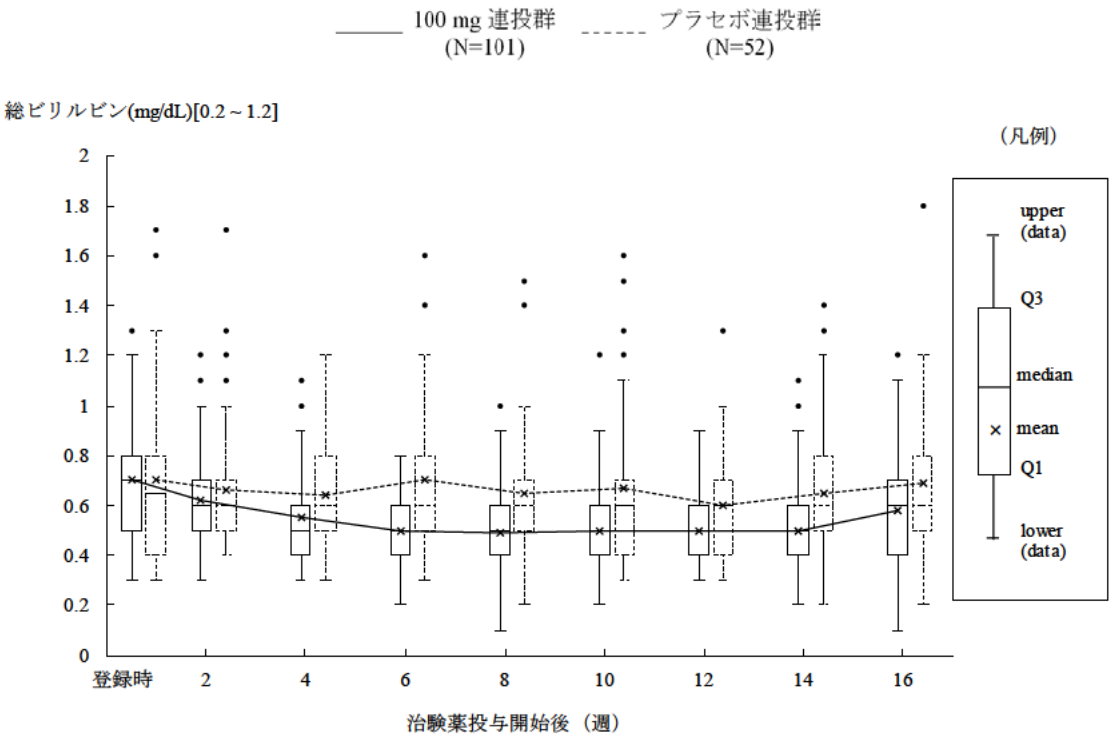
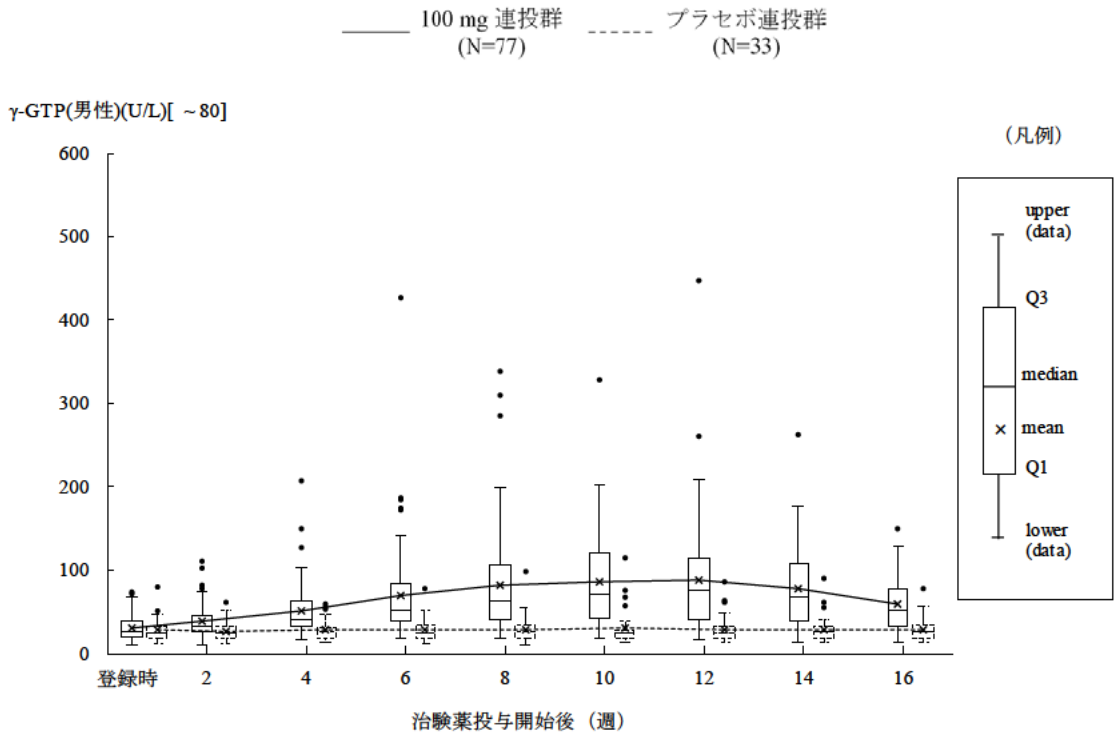


図 2.7.4.7-2　血液生化学検査値の推移（箱ひげ図）＜試験番号：SKS-11-01＞（2/3）
（5.3.5.1.2　図 14.3-1 を改変）



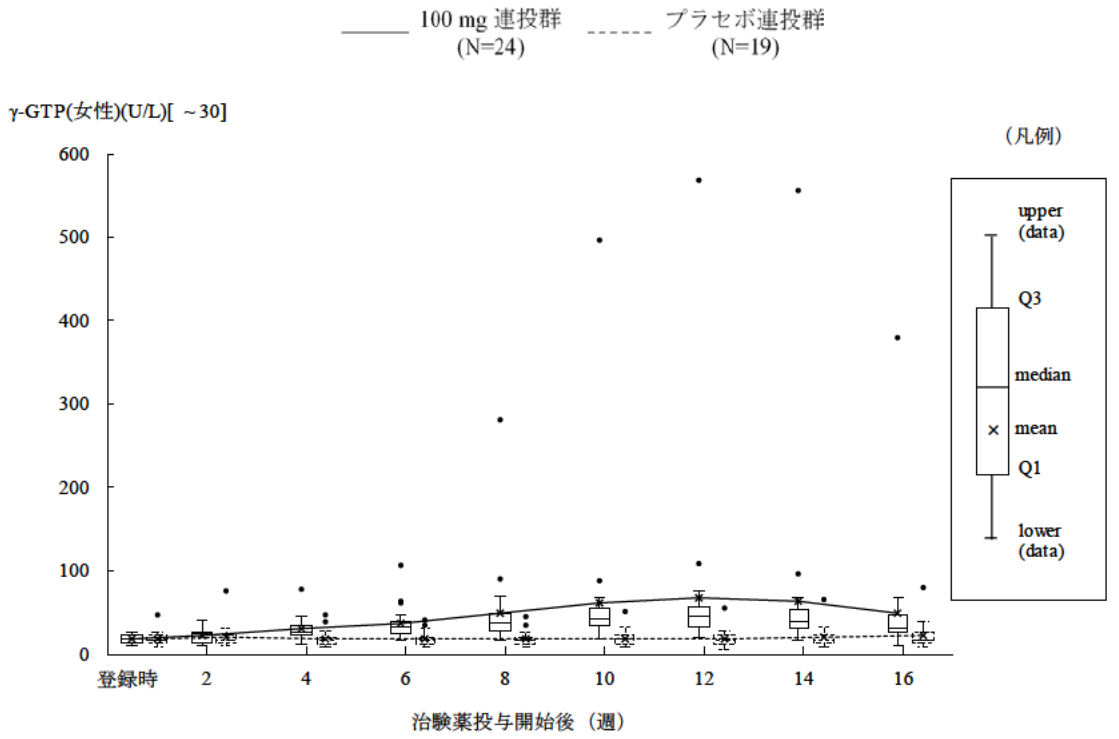
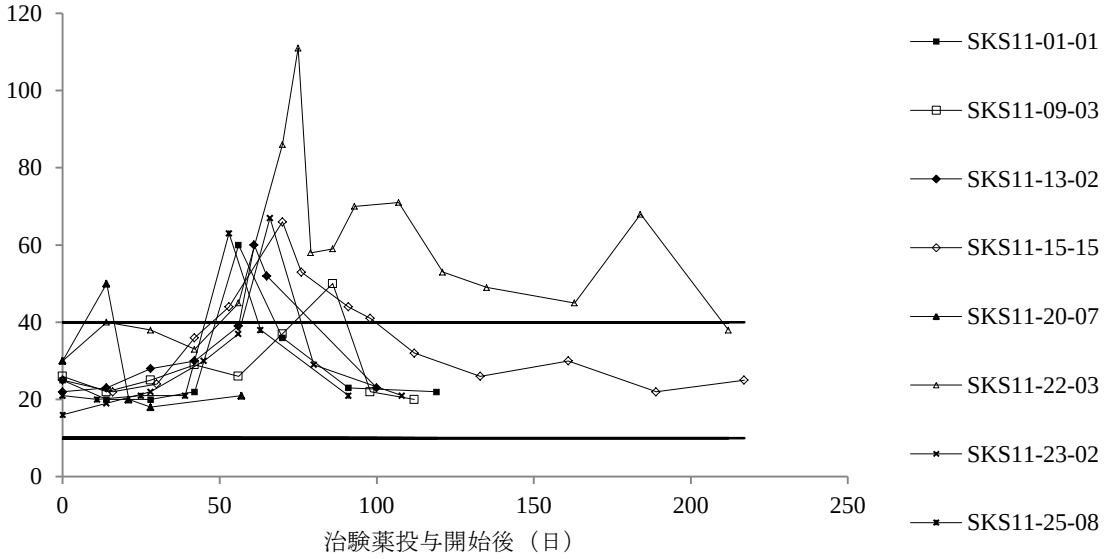


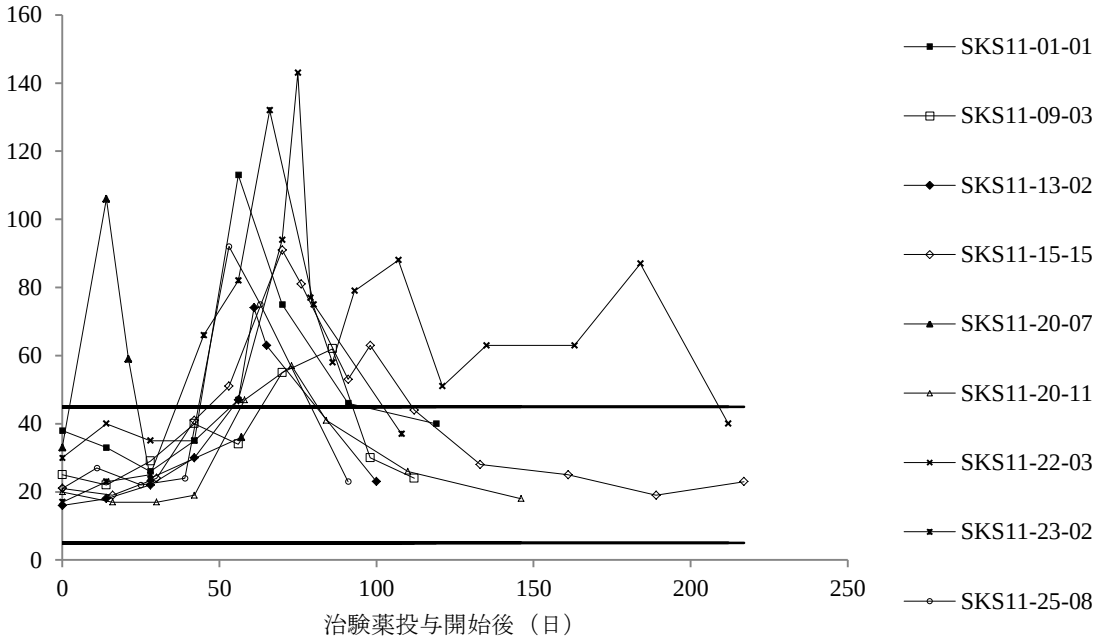
図 2.7.4.7-2 血液生化学検査値の推移（箱ひげ図）＜試験番号：SKS-11-01＞ (3/3)
(5.3.5.1.2 図 14.3-1 を改変)

AST(U/L)[10 ~ 40]



※1 時点で複数データが存在する場合も、全てグラフ中に含める
※太線は基準値上限及び基準値下限を示す

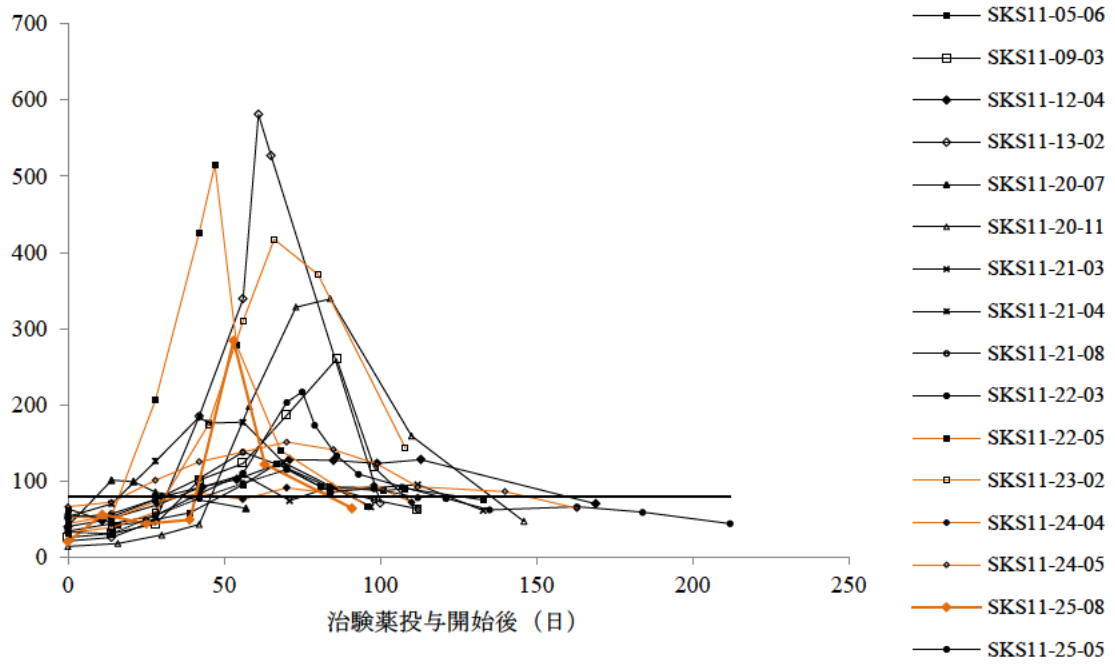
ALT(U/L)[5 ~ 45]



※1 時点で複数データが存在する場合も、全てグラフ中に含める
※太線は基準値上限及び基準値下限を示す

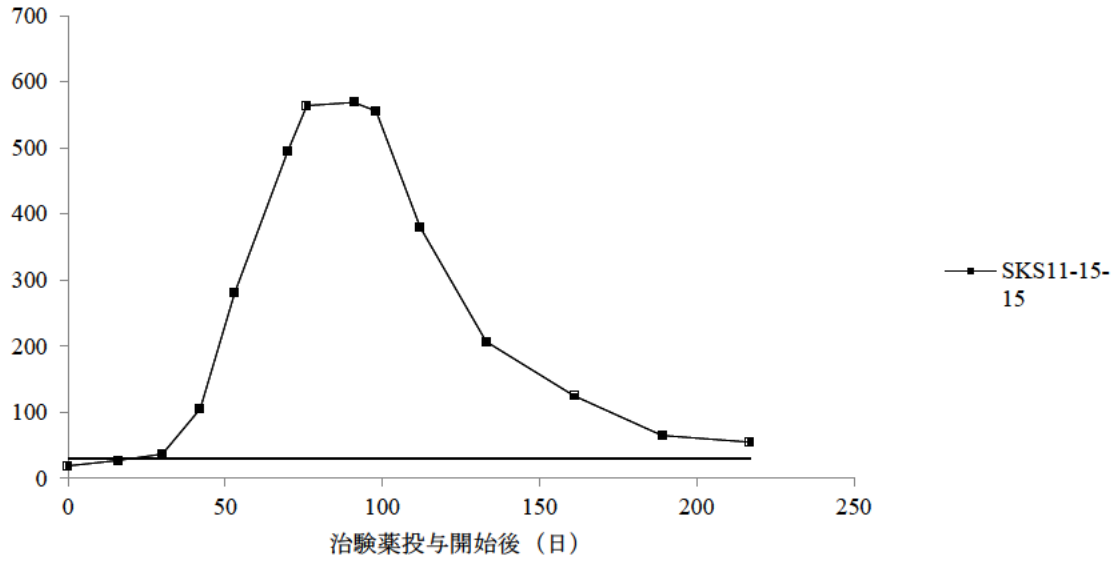
図 2.7.4.7-3 肝機能検査値が副作用と判断された被験者を対象とした各肝機能検査の測定値の推移図（折れ線グラフ）＜試験番号：SKS-11-01＞（1/3）（5.3.5.1.2 図 12.4-1 を引用）

γ-GTP(男性)(U/L)[　～80]



※1 時点で複数データが存在する場合も、全てグラフ中に含める
※太線は基準値上限を示す

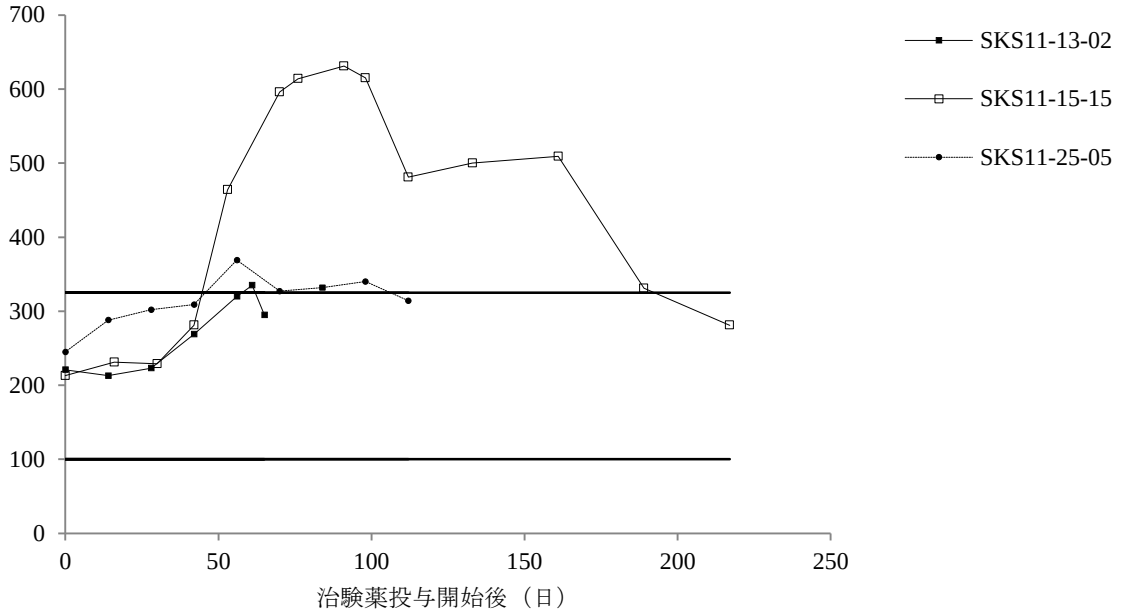
γ-GTP(女性)(U/L)[～30]



※1 時点で複数データが存在する場合も、全てグラフ中に含める
※太線は基準値上限を示す

図 2.7.4.7-3　肝機能検査値が副作用と判断された被験者を対象とした各肝機能検査の測定値の推移図（折れ線グラフ）＜試験番号：SKS-11-01＞（2/3）（5.3.5.1.2　図 12.4-1 を引用）

ALP(U/L)[100 ~ 325]



※1 時点で複数データが存在する場合も、全てグラフ中に含める
※太線は基準値上限及び基準値下限を示す

図 2.7.4.7-3　肝機能検査値が副作用と判断された被験者を対象とした各肝機能検査の測定値の推移図（折れ線グラフ）＜試験番号：SKS-11-01＞（3/3）(5.3.5.1.2　図 12.4-1 を引用)

表 2.7.4.7-8 安全性評価の参考資料とした海外臨床試験の概要

開発の相 検討項目	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、 反復投与	E1224-A001-002 5.3.3.1.3	健康被験者男性	111 例	BFE1224 ■ BFE1224 注 プラセボ■	【単回投与試験】 100 mg 、 200 mg 、 300 mg 、 400 mg 、600 mg、800 mg 又はプラセボを 空腹時単回経口投与 ＜バイオアベイラビリティ評価＞ BFE1224 注：200 mg、400 mg を空腹時に 2 時間単回静脈内投与 ＜食事の影響評価＞ 600 mg 又はプラセボを食後に単回経口投与 【反復投与試験】 負荷（3 日間）→維持（11 日間） 200 mg→200 mg、400 mg→400 mg、 600 mg→300 mg、800 mg→200 mg、 プラセボ→プラセボ 空腹時経口投与
第 I 相試験 反復投与	E1224-A001-003 5.3.3.1.4	健康被験者男性	54 例	BFE1224 注 プラセボ注	負荷（3 日間）→維持（11 日間） 600 mg→300 mg、600 mg→400 mg、 800 mg→200 mg、1000 mg→250 mg、 1200 mg→300 mg、プラセボ→プラセボ 静脈内投与
第 I 相試験 薬物相互作用	E1224-A001-004 5.3.3.4.2	健康被験者	30 例	BFE1224 ■	負荷（3 日間）→維持（6 日間） 800 mg→200 mg 空腹時経口投与
第 I 相試験 QTc 間隔	E1224-A001-006 5.3.4.1.1	健康被験者	152 例	BFE1224 注 プラセボ注	負荷（4 日間）→維持（4 日間） 600 mg→150 mg、1000 mg→250 mg プラセボ→プラセボ 静脈内投与
第 II 相試験 用法･用量設定	■ 5.3.5.4.1	■患者	231 例	BFE1224 ■ プラセボ■	負荷（3 日間） →維持（3 週間又は 7 週間） 200 mg→200 mg/週（7 週間） 400 mg→400 mg/週（3 週間） 400 mg→400 mg/週（7 週間） 経口投与
第 I 相試験 薬物相互作用	■ 5.3.5.4.2	健康被験者男性	28 例	BFE1224 カプセル	負荷（3 日間）→維持（9 日間） 400 mg→100 mg
第 I 相試験 薬物相互作用	■ 5.3.3.4.3	健康被験者男性	32 例	ラブコナゾールカプセル プラセボカプセル	50 mg、100 mg、200 mg、400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与
第 I/II 相試験 用法･用量設定	AI422-010 5.3.5.1.3	爪甲下爪真菌症患者	148 例	ラブコナゾール■ プラセボ■	200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与 100 mg、400 mg を 1 週 1 回 12 週間経口投与
第 I 相試験 薬物相互作用	AI422-011 5.3.3.4.4	健康被験者男性	20 例	ラブコナゾール■	400 mg を 1 日 1 回 2 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。

表 2.7.4.7-9 BFE1224 を投与した海外臨床試験の有害事象の発現例数（参考資料）
＜試験番号：E1224-A001-002、E1224-A001-003、E1224-A001-004※1、E1224-A001-006※1、[redacted]、[redacted]＞（1/3）

SOC	PT	カプセル剤 N = 28		[redacted]剤 N = 256		注射剤 N = 145	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	0	(0.0)	4	(1.6)	1	(0.7)
	咽頭炎	0	(0.0)	18	(7.0)	0	(0.0)
	インフルエンザ	0	(0.0)	10	(3.9)	0	(0.0)
	尿路感染	0	(0.0)	4	(1.6)	0	(0.0)
	副鼻腔炎	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)
	咽頭扁桃炎	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	寄生虫性胃腸炎	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	腟感染	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	爪囲炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ウイルス感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	気管支炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	喉頭炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	口腔膿瘍	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	虫垂炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	感染性胆嚢炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	耳感染	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	せつ	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	慢性中耳炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	ウイルス性咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	0	(0.0)	23	(9.0)	0	(0.0)
	リンパ球減少症	0	(0.0)	6	(2.3)	0	(0.0)
	好酸球増加症	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	白血球減少症	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	リンパ節症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	白血球増加症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	リンパ節炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
免疫系障害	過敏症	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	食欲減退	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.7)
	食欲亢進	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
精神障害	不安	0	(0.0)	4	(1.6)	2	(1.4)
	多幸気分	0	(0.0)	4	(1.6)	0	(0.0)
	不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
	怒り	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害	頭痛	2	(7.1)	48	(18.8)	14	(9.7)
	浮動性めまい	0	(0.0)	17	(6.6)	11	(7.6)
	錯感覚	0	(0.0)	3	(1.2)	1	(0.7)
	傾眠	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	振戦	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	味覚異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	嗜眠	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	神経炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	自律神経失調	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	過眠症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	前兆を伴う片頭痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
眼障害	結膜炎	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	霧視	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
耳および迷路障害	耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
心臓障害	結節性不整脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	動悸	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	洞性頻脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

表 2.7.4.7-9 BFE1224 を投与した海外臨床試験の有害事象の発現例数（参考資料）
＜試験番号：E1224-A001-002、E1224-A001-003、E1224-A001-004※1、E1224-A001-006※1、[redacted]、[redacted]＞（2/3）

SOC	PT	カプセル剤 N = 28		[redacted]剤 N = 256		注射剤 N = 145	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
血管障害	静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	低血圧	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	鼻漏	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
	鼻出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	喉頭痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
	呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	鼻閉	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	咽喉刺激感	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
胃腸障害	悪心	0	(0.0)	14	(5.5)	7	(4.8)
	上腹部痛	0	(0.0)	18	(7.0)	0	(0.0)
	消化不良	0	(0.0)	14	(5.5)	1	(0.7)
	下痢	0	(0.0)	11	(4.3)	2	(1.4)
	嘔吐	0	(0.0)	10	(3.9)	4	(2.8)
	腹痛	0	(0.0)	6	(2.3)	4	(2.8)
	歯痛	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.4)	2	(1.4)
	胃炎	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	歯肉炎	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)
	便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	腹部膨満	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	口唇水疱	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	口唇のひび割れ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	口唇乾燥	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	歯の知覚過敏	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	痔出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	直腸裂	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	1	(3.6)	5	(2.0)	26	(17.9)
	接触性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(5.5)
	発疹	4	(14.3)	0	(0.0)	2	(1.4)
	全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.8)
	痒疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	紅斑	1	(3.6)	1	(0.4)	0	(0.0)
	異汗性湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	脱毛症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	皮膚臭異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	丘疹性皮疹	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0	(0.0)	6	(2.3)	6	(4.1)
	筋攣縮	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
	筋肉痛	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	肋軟骨炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	筋骨格系胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	頚部痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	腱炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	関節痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	筋拘縮	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	骨軟骨炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	横紋筋融解症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	妊娠悪阻	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

表 2.7.4.7-9 BFE1224 を投与した海外臨床試験の有害事象の発現例数（参考資料）
＜試験番号：E1224-A001-002、E1224-A001-003、E1224-A001-004※1、E1224-A001-006※1、[redacted]、[redacted]＞（3/3）

SOC	PT	カプセル剤 N = 28		[redacted]剤 N = 256		注射剤 N = 145	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
生殖系および乳房障害	月経困難症	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	自発陰茎勃起	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	不規則月経	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	陰嚢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	月経遅延	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	乳房圧痛	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	月経過多	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	多嚢胞性卵巣	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	月経前症候群	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	0	(0.0)	10	(3.9)	0	(0.0)
	注入部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(4.1)
	注入部位反応	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(4.1)
	注入部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.4)
	胸痛	0	(0.0)	5	(2.0)	0	(0.0)
	疲労	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.7)
	注入部位そう痒感	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
	注入部位血管外漏出	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
	カテーテル留置部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
	悪寒	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	易刺激性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	注入部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	注入部位血腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	注入部位硬結	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	注入部位浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	血管穿刺部位血腫	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	16	(6.3)	14	(9.7)
	肝機能検査異常	0	(0.0)	9	(3.5)	12	(8.3)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	16	(6.3)	7	(4.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.6)	9	(3.5)	5	(3.4)
	血中ビリルビン増加	2	(7.1)	2	(0.8)	1	(0.7)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	3	(1.2)	3	(2.1)
	肝酵素上昇	0	(0.0)	4	(1.6)	0	(0.0)
	トロンビン時間異常	0	(0.0)	4	(1.6)	0	(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	血中ビリルビン異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	トロンビン時間延長	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	尿中血陽性	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中トリグリセリド異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	眼外傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	第１度熱傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	裂傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	歯牙破折	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	頭部損傷	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

※1：BFE1224 を投与した II 期の有害事象を集計した

表 2.7.4.7-10 ラブコナゾールを投与した海外臨床試験の有害事象の発現例数（参考資料）
＜試験番号：[redacted]、AI422-010、AI422-011＞（1/2）

組織※1	基本語※2	カプセル剤 N = 24		[redacted]剤 N = 115	
		例数	(%)	例数	(%)
全身	事故による外傷	0	(0.0)	5	(4.3)
	アレルギー反応	0	(0.0)	6	(5.2)
	無力症	0	(0.0)	2	(1.7)
	嚢胞	0	(0.0)	2	(1.7)
	発熱	1	(4.2)	0	(0.0)
	インフルエンザ症候群	0	(0.0)	2	(1.7)
	頭痛	11	(45.8)	22	(19 1)
	感染	0	(0.0)	13	(11 3)
	倦怠感	0	(0.0)	1	(0.9)
	新生物	0	(0.0)	1	(0.9)
	疼痛	1	(4.2)	10	(8.7)
	背部痛	3	(12 5)	6	(5.2)
	胸痛	2	(8.3)	0	(0.0)
	骨盤痛	0	(0.0)	1	(0.9)
	頚部強剛	0	(0.0)	2	(1.7)
循環系	狭心症	0	(0.0)	2	(1.7)
消化器系	異常便	0	(0.0)	1	(0.9)
	歯周膿瘍	0	(0.0)	2	(1.7)
	大腸炎	0	(0.0)	1	(0.9)
	便秘	0	(0.0)	2	(1.7)
	下痢	0	(0.0)	11	(9.6)
	胃腸障害	0	(0.0)	1	(0.9)
	口腔障害	0	(0.0)	1	(0.9)
	消化不良	2	(8.3)	5	(4.3)
	鼓腸	0	(0.0)	4	(3.5)
	胃腸出血	0	(0.0)	1	(0.9)
	メレナ	0	(0.0)	1	(0.9)
	悪心	0	(0.0)	4	(3.5)
	腹痛	0	(0.0)	10	(8.7)
	口内炎	0	(0.0)	1	(0.9)
	齲歯	0	(0.0)	1	(0.9)
	胃潰瘍	0	(0.0)	1	(0.9)
血液/リンパ系	斑状出血	0	(0.0)	1	(0.9)
筋骨格系	関節痛	1	(4.2)	1	(0.9)
	腱障害	0	(0.0)	1	(0.9)
	筋肉痛	0	(0.0)	6	(5.2)
	骨痛	0	(0.0)	1	(0.9)
	痙縮	0	(0.0)	1	(0.9)
	足関節捻挫	0	(0.0)	1	(0.9)
神経系	異常な夢	0	(0.0)	1	(0.9)
	異常思考	0	(0.0)	1	(0.9)
	不安	0	(0.0)	2	(1.7)
	浮動性めまい	1	(4.2)	5	(4.3)
	口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)
	情動不安定	1	(4.2)	0	(0.0)
	不眠症	1	(4.2)	5	(4.3)
	傾眠	0	(0.0)	3	(2.6)
	回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.9)
呼吸器系	喘息	0	(0.0)	1	(0.9)
	気管支炎	0	(0.0)	3	(2.6)
	咳嗽	0	(0.0)	1	(0.9)
	肺障害	0	(0.0)	1	(0.9)

表 2.7.4.7-10 ラブコナゾールを投与した海外臨床試験の有害事象の発現例数（参考資料）
＜試験番号：[redacted]、AI422-010、AI422-011＞（2/2）

組織※1	基本語※2	カプセル剤 N = 24		[redacted]剤 N = 115	
		例数	(%)	例数	(%)
呼吸器系（続き）	鼻出血	1	(4.2)	0	(0.0)
	咽頭炎	0	(0.0)	6	(5.2)
	鼻炎	0	(0.0)	4	(3.5)
	副鼻腔炎	0	(0.0)	5	(4.3)
皮膚/付属器	皮膚炎	0	(0.0)	3	(2.6)
	皮膚乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)
	紅斑	1	(4.2)	2	(1.7)
	湿疹	0	(0.0)	2	(1.7)
	毛包炎	0	(0.0)	1	(0.9)
	皮膚肥厚	0	(0.0)	1	(0.9)
	小胞水疱性皮疹	0	(0.0)	1	(0.9)
	そう痒症	0	(0.0)	3	(2.6)
	発疹	0	(0.0)	4	(3.5)
特異的な感覚	耳出血	0	(0.0)	1	(0.9)
	眼痛	1	(4.2)	1	(0.9)
	味覚倒錯	0	(0.0)	1	(0.9)
泌尿生殖器系	膀胱炎	0	(0.0)	1	(0.9)
	排尿困難	0	(0.0)	1	(0.9)
	尿路感染	0	(0.0)	1	(0.9)
	排尿時灼熱感	0	(0.0)	1	(0.9)
	尿失禁	0	(0.0)	1	(0.9)

※1：body system［Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）］
※2：primary term（COSTART）

表 2.7.4.7-11 BFE1224 を投与した海外臨床試験の副作用の発現例数（参考資料）
＜試験番号：E1224-A001-002、E1224-A001-003、E1224-A001-004※1、E1224-A001-006※1、[redacted]、[redacted]＞(1/2)

SOC	PT	カプセル剤 N = 28		■剤 N = 256		注射剤 N = 145	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
血液およびリンパ系障害	好中球減少症	0	(0.0)	16	(6.3)	0	(0.0)
	リンパ球減少症	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	白血球減少症	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	好酸球増加症	2	(7.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
	白血球増加症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
免疫系障害	過敏症	0	(0.0)	3	(1.2)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	食欲減退	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
精神障害	不安	0	(0.0)	3	(1.2)	2	(1.4)
	多幸気分	0	(0.0)	4	(1.6)	0	(0.0)
	落ち着きのなさ	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
	不眠症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
	怒り	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害	頭痛	2	(7.1)	22	(8.6)	11	(7.6)
	浮動性めまい	0	(0.0)	11	(4.3)	8	(5.5)
	錯感覚	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	傾眠	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	振戦	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	嗜眠	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
耳および迷路障害	耳鳴	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
心臓障害	結節性不整脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	洞性頻脈	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
血管障害	低血圧	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
胃腸障害	悪心	0	(0.0)	9	(3.5)	6	(4.1)
	嘔吐	0	(0.0)	5	(2.0)	4	(2.8)
	消化不良	0	(0.0)	8	(3.1)	1	(0.7)
	上腹部痛	0	(0.0)	5	(2.0)	0	(0.0)
	下痢	0	(0.0)	4	(1.6)	2	(1.4)
	腹痛	0	(0.0)	2	(0.8)	3	(2.1)
	便秘	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.4)	1	(0.7)
	胃炎	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	1	(3.6)	2	(0.8)	26	(17.9)
	発疹	4	(14.3)	0	(0.0)	2	(1.4)
	全身性そう痒症	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.8)
	紅斑	1	(3.6)	1	(0.4)	0	(0.0)
	薬疹	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	皮膚乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	皮膚臭異常	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	脱毛症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	筋攣縮	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
	背部痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	横紋筋融解症	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	自発陰茎勃起	0	(0.0)	2	(0.8)	0	(0.0)
	陰嚢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

表 2.7.4.7-11 BFE1224 を投与した海外臨床試験の副作用の発現例数（参考資料）

＜試験番号：E1224-A001-002、E1224-A001-003、E1224-A001-004※1、E1224-A001-006※1、[redacted]、[redacted]＞ (2/2)

SOC	PT	カプセル剤 N = 28		[redacted]剤 N = 256		注射剤 N = 145	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	注入部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(4.1)
	無力症	0	(0.0)	5	(2.0)	0	(0.0)
	注入部位反応	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.8)
	疲労	0	(0.0)	2	(0.8)	1	(0.7)
	注入部位そう痒感	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
	注入部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
	カテーテル留置部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
	悪寒	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	易刺激性	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	注入部位血管外漏出	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	注入部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	注入部位硬結	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	注入部位浮腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
臨床検査	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	12	(4.7)	14	(9.7)
	肝機能検査異常	0	(0.0)	9	(3.5)	11	(7.6)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	11	(4.3)	7	(4.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(3.6)	5	(2.0)	5	(3.4)
	血中ビリルビン増加	2	(7.1)	2	(0.8)	1	(0.7)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	(0.0)	3	(1.2)	2	(1.4)
	肝酵素上昇	0	(0.0)	4	(1.6)	0	(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
	血中ビリルビン異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血圧上昇	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)
	血中トリグリセリド異常	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)

※1：BFE1224 を投与した II 期の副作用を集計した

表 2.7.4.7-12 ラブコナゾールを投与した海外臨床試験の副作用の発現例数（参考資料）

＜試験番号：[redacted]、AI422-010、AI422-011＞

組織※1	基本語※2	カプセル剤 N = 24		[redacted]剤 N = 115	
		例数	(%)	例数	(%)
全身	発熱	1	(4.2)	0	(0.0)
	頭痛	11	(45.8)	7	(6.1)
	倦怠感	0	(0.0)	1	(0.9)
	疼痛	1	(4.2)	0	(0.0)
	背部痛	2	(8.3)	0	(0.0)
	胸痛	2	(8.3)	0	(0.0)
消化器系	異常便	0	(0.0)	1	(0.9)
	便秘	0	(0.0)	1	(0.9)
	下痢	0	(0.0)	4	(3.5)
	消化不良	2	(8.3)	3	(2.6)
	鼓腸	0	(0.0)	3	(2.6)
	メレナ	0	(0.0)	1	(0.9)
	悪心	0	(0.0)	3	(2.6)
	腹痛	0	(0.0)	6	(5.2)
筋骨格系	関節痛	1	(4.2)	1	(0.9)
神経系	異常な夢	0	(0.0)	1	(0.9)
	浮動性めまい	1	(4.2)	2	(1.7)
	口内乾燥	0	(0.0)	1	(0.9)
	情動不安定	1	(4.2)	0	(0.0)
	不眠症	1	(4.2)	2	(1.7)
呼吸器系	鼻出血	1	(4.2)	0	(0.0)
	咽頭炎	0	(0.0)	2	(1.7)
皮膚/付属器	紅斑	1	(4.2)	1	(0.9)
	そう痒症	0	(0.0)	1	(0.9)
	発疹	0	(0.0)	2	(1.7)
特異的な感覚	眼痛	1	(4.2)	0	(0.0)
	味覚倒錯	0	(0.0)	1	(0.9)

※1：body system（COSTART）
※2：primary term（COSTART）

表 2.7.4.7-13 BFE1224 を投与した海外第Ⅰ相試験で重篤な有害事象を発現した症例一覧（参考資料）

被験者番号	投与群※1	発現時投与量	人種	性別	年齢	有害事象（PT）	発現までの期間※2（日）	持続期間※3（日）	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	治験薬の処置	転帰
E1224-A001-002 試験														
10011141	P2_400	－	白人	男	4[redacted]	頭部損傷	37	不明	関連なし	高度	重篤	あり	期間外	不明/追跡不能
						肝機能検査異常	8	28	多分関連あり	中等度	非重篤	なし	中止	回復
E1224-A001-004 試験														
10013003	cocktail	－	黒人（ヒスパニック）	女	3[redacted]	肋軟骨炎	32	2	関連なし	中等度	重篤	あり	期間外	回復
						不安	32	2	関連なし	中等度	重篤	あり	期間外	回復
						消化不良	14	1	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	継続	回復
						洞性頻脈	15	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	継続	回復
						嘔吐	15	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	継続	回復
						嗜眠	15	1	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	継続	回復
						多幸気分	15	1	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	継続	回復
						怒り	15	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	継続	回復
						紅斑	16	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	継続	回復

MedDRA/J ver [redacted]（E1224-A001-002 試験）、MedDRA/J ver [redacted]（E1224-A001-004 試験）

※1：＜E1224-A001-002 試験＞P2_400：400 mg QD（Days 1～14）

＜E1224-A001-004 試験＞cocktail：プローブ混合薬（Days 1、15）、ミダゾラム（Days 2、16）、400 mg BID（Days 8～10）、200 mg QD（Days 11～16）

QD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与

※2：発現までの期間＝発現日－治験薬投与開始日+1

※3：持続期間＝転帰日－発現日+1

－：該当なし

表 2.7.4.7-14 [redacted]患者を対象とし BFE1224 を投与した海外臨床試験で重篤な有害事象を発現した症例一覧（参考資料）

被験者番号	投与群※1	発現時投与量	民族	性別	年齢	有害事象（PT）	発現までの期間※2（日）	持続期間※3（日）	因果関係	重症度※4	治験薬の処置	転帰
01_217_180	SD 群	－	ボリビアン	女性	2[redacted]	虫垂炎	332	13	関連なし	高度	期間外	回復
01_110_146	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	女性	3[redacted]	感染性胆嚢炎	23	16	関連なし	高度	中止	回復
02_100_278	HD 群	－	ボリビアン	女性	4[redacted]	自然流産	90	4	関連あり	高度	期間外	回復
02_204_328	HD 群	－	ボリビアン	女性	3[redacted]	自然流産	102	18	関連あり	高度	期間外	回復
01_188_175	BZN 群	5 mg/Kg/日	ボリビアン	女性	3[redacted]	気管支炎	30	10	関連なし	中等度	継続	回復
01_263_204	BZN 群	－	ボリビアン	女性	2[redacted]	枯死卵	303	20	関連なし	高度	期間外	回復

※1：SD 群：BFE1224 400 mg/日を 3 日間投与後、400 mg/週を 3 週間投与、HD 群：BFE1224 400 mg/日を 3 日間投与後、400 mg/週を 7 週間投与、BZN 群：[redacted]（BZN）5 mg/Kg/日を 1 日 2 回に分けて 60 日間投与

※2：発現までの期間＝発現日－治験薬投与開始日+1

※3：持続期間＝転帰日－発現日+1

※4：重症度：軽度；日常生活に支障をきたさない程度のもの、中等度；日常生活にある程度支障をきたす程度のもの、高度；日常生活に著しく支障をきたす程度のもの、最重度；生命に関わり緊急の処置を必要とする程度のもの

－：該当なし

表 2.7.4.7-15 ラブコナゾールを投与した海外臨床試験で重篤な有害事象を発現した症例一覧（参考資料）

被験者番号	投与群※1	発現時投与量	人種	性別	年齢	発現時期	基本語	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted] 試験												
8	50 mg/日	50 mg/日	白人	男性	2[redacted]	治験期間中	頭痛	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	なし	回復
		―				後観察期間	関節痛	関連あるかもしれない	高度	重篤	なし	回復
						後観察期間	眼痛	関連あるかもしれない	高度	非重篤	なし	回復
						後観察期間	発熱	関連あるかもしれない	高度	重篤	なし	回復
AI422-010 試験												
AI422010-1-27	400 mg/週	400 mg/週	白人	男性	6[redacted]	治験期間中	頭痛	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
						治験期間中	頭痛	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
						治験期間中	口内乾燥	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
						治験期間中	味覚倒錯	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
						治験期間中	下痢	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
						治験期間中	腹痛	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
						治験期間中	歯周膿瘍	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
						治験期間中	口内乾燥	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
		―				後観察期間	疼痛	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復
						後観察期間	疼痛	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復
						後観察期間	疼痛	関連なし	高度	重篤	なし	回復
AI422010-5-177	400 mg/週	400 mg/週	白人	男性	6[redacted]	治験期間中	感染	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復
						治験期間中	喘息	関連なし	中等度	非重篤	なし	回復
						治験期間中	事故による外傷	関連なし	高度	重篤	なし	回復
						治験期間中	腱障害	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
						治験期間中	腱障害	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復

※1：＜[redacted] 試験＞50 mg、100 mg、200 mg、400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与
＜AI422-010 試験＞200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与、100 mg、400 mg を 1 週 1 回 12 週間経口投与
―：該当なし

表 2.7.4.7-16 BFE1224 を投与した海外第Ⅰ相試験で治験薬投与中止に至った有害事象（参考資料）(1/3)

被験者番号	投与群※1	発現時投与量	人種	性別	年齢	有害事象(PT)	発現までの期間※2（日）	治験薬投与中止までの期間※3（日）	持続期間※4（日）	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
E1224-A001-002 試験														
10011095	単回 400 mg	－	白人	男	2[redacted]	肝酵素上昇	48	59※5	12	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
10011155	プラセボ群	－	白人	男	3[redacted]	肝機能検査異常	6	6	23	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
10011094	P1_200 群	200 mg/日	白人	男	4[redacted]	結節性不整脈	4	3	3	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
10011138	P2_400 群	400 mg/日	白人	男	2[redacted]	肝機能検査異常	7	7	76	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
10011141	P2_400 群	400 mg/日	白人	男	4[redacted]	肝機能検査異常	8	8	28	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
10011165	P3_600 群	300 mg/日	白人	男	4[redacted]	肝機能検査異常	9	9	不明	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	不明/追跡不能
10011177	P3_600 群	300 mg/日	白人	男	3[redacted]	肝酵素上昇	12	14	51	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
10011231	P4_800 群	200 mg/日	白人	男	3[redacted]	肝機能検査異常	10	10	45	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
10011240	P4_800 群	200 mg/日	白人	男	2[redacted]	肝酵素上昇	12	14	31	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
E1224-A001-003 試験														
00010021	P2_600 群	400 mg/日	白人	男	2[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	12	38	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
00010041	P3_800 群	200 mg/日	ヒスパニック	男	3[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	11	11	17	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
00010050	P3_800 群	200 mg/日	ヒスパニック	男	3[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	9	37	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
00010067	P4_1000 群	－	白人	男	2[redacted]	膿尿	1	1	2	関連なし	軽度	非重篤	なし	回復
00010068	P4_1000 群	250 mg/日	白人	男	2[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	11	11	46	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
00010071	P4_1000 群	250 mg/日	白人	男	4[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	11	11	32	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
00010081	P5_1200 群	300 mg/日	ヒスパニック	男	2[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	5	38	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復

表 2.7.4.7-16 BFE1224 を投与した海外第Ⅰ相試験で治験薬投与中止に至った有害事象（参考資料）(2/3)

被験者番号	投与群※1	発現時投与量	人種	性別	年齢	有害事象(PT)	発現までの期間※2（日）	治験薬投与中止までの期間※3（日）	持続期間※4（日）	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
E1224-A001-003 試験(続き)														
00010086	P5_1200 群	300 mg/日	白人	男	3[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	10	12	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
00010087	P5_1200 群	300 mg/日	白人	男	1[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	7	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
00010088	P5_1200 群	300 mg/日	ヒスパニック	男	3[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	9	24	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
00010090	P5_1200 群	300 mg/日	白人	男	3[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	12	44	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
E1224-A001-004 試験														
10013010	cocktail	200 mg/日	白人（ヒスパニック）	男	3[redacted]	肝機能検査異常	15	15	13	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
10013012	cocktail	200 mg/日	白人（ヒスパニック）	男	3[redacted]	低血圧	16	16	1	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
10013013	cocktail	200 mg/日	白人（ヒスパニック）	男	4[redacted]	肝機能検査異常	14	16	37	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
10013014	cocktail	200 mg/日	白人（ヒスパニック）	男	4[redacted]	肝機能検査異常	15	15	23	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
10013034	cocktail	400 mg×2/日	白人（ヒスパニック）	男	3[redacted]	血中ビリルビン異常	10	10	3	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
						血中トリグリセリド異常	10		3	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
E1224-A001-006 試験														
10012009	プラセボ群	0 mg×2/日	白人（ヒスパニック）	男	3[redacted]	肝機能検査異常	7	9	12	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復
10012260	BFE1224 治療用量群	300 mg×2/日	白人（ヒスパニック）	男	3[redacted]	肝機能検査異常	8	8	11	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復

表 2.7.4.7-16 BFE1224 を投与した海外第Ⅰ相試験で治験薬投与中止に至った有害事象（参考資料）(3/3)

被験者番号	投与群※1	発現時投与量	人種	性別	年齢	有害事象(PT)	発現までの期間※2（日）	治験薬投与中止までの期間※3（日）	持続期間※4（日）	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
E1224-A001-006 試験(続き)														
10012098	BFE1224 高用量群	250 mg/日	白人（ヒスパニック）	男	2[redacted]	肝機能検査異常	9	10	17	おそらく関連あり	中等度	非重篤	なし	回復
10012266	BFE1224 高用量群	250 mg/日	白人（ヒスパニック）	男	3[redacted]	肝機能検査異常	9	9	10	おそらく関連あり	軽度	非重篤	なし	回復
10012515	BFE1224 治療用量群	300 mg×2/日	白人（ヒスパニック）	男	2[redacted]	心室性期外収縮	4	4	11	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	なし	回復

MedDRA/J ver [redacted]（E1224-A001-002 試験、E1224-A001-003 試験）、MedDRA/J ver [redacted]（E1224-A001-004 試験、E1224-A001-006 試験）

※1：＜E1224-A001-002 試験＞P1_200 群：200 mg QD（Days 1～14）、P2_400 群：400 mg QD（Days 1～14）、P3_600 群：負荷用量 600 mg QD（Days 1～3）/ 維持用量 300 mg QD（Days 4～14）、P4_800 群：負荷用量 400 mg BID（Days 1～3）/ 維持用量 200 mg QD（Days 4～14）
＜E1224-A001-003 試験＞P2_600 群：負荷用量 600 mg QD（Days 1～3）/ 維持用量 400 mg QD（Days 4～14）、P3_800 群：負荷用量 400 mg BID（Days 1～3）/ 維持用量 200 mg QD（Days 4～14）、P4_1000 群：負荷用量 500 mg BID（Days 1～3）/ 維持用量 250 mg QD（Days 4～14）、P5_1200 群：負荷用量 600 mg BID（Days 1～3）/ 維持用量 300 mg QD（Days 4～14）
＜E1224-A001-004 試験＞cocktail：プローブ混合薬（Days 1、15）、ミダゾラム（Days 2、16）、負荷用量 400 mg BID（Days 8～10）/ 維持用量 200 mg QD（Days 11～16）
＜E1224-A001-006 試験＞プラセボ群：第 I 期 プラセボ QD（Day 1）、第 II 期 プラセボ BID（Days 4～7）/ プラセボ QD（Days 8～11）、BFE1224 治療用量群：第 I 期 モキシフロキサシン 400 mg QD（Day 1）、第 II 期 負荷用量 300 mg BID（Days 4～7）/ 維持用量 150 mg QD（Days 8～11）、BFE1224 高用量群：第 I 期 モキシフロキサシン 400 mg QD（Day 1）、第 II 期 負荷用量 500 mg BID（Days 4～7）/ 維持用量 250 mg QD（Days 8～11）
QD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与

※2：発現までの期間＝発現日－治験薬投与開始日+1

※3：治験薬投与中止までの期間＝治験薬投与中止日－治験薬投与開始日+1

※4：持続期間＝転帰日－発現日+1

※5：E1224-A001-002 試験の単回 400 mg 群 1 例については治験中止までの期間（治験中止までの期間＝治験中止日－治験薬投与中止日+1）

－：該当なし

表 2.7.4.7-17 [redacted]患者を対象とし BFE1224 を投与した海外臨床試験で治験薬投与中止に至った有害事象（参考資料）

被験者番号	投与群※1	発現時投与量	民族	性別	年齢	有害事象（PT）	発現までの期間※2（日）	治験薬投与中止までの期間※3（日）	持続期間※4（日）	因果関係	重症度※5	重篤/非重篤	転帰
01_110_146	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	女性	3[redacted]	感染性胆嚢炎	23	17	16	関連なし	高度	重篤	回復
01_225_187	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	女性	2[redacted]	消化不良	64	不明	1	関連なし	中等度	非重篤	回復
01_290_216	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	男性	3[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	36	118	関連あり	高度	非重篤	回復
02_085_268	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	男性	3[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	24	不明	関連あり	高度	非重篤	不明
02_107_281	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	女性	2[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32	37	34	関連あり	中等度	非重篤	回復
01_076_130	BZN 群	5 mg/Kg/日	ボリビアン	女性	2[redacted]	過敏症	9	不明	5	関連あり	中等度	非重篤	回復
01_228_188	BZN 群	5 mg/Kg/日	ボリビアン	女性	2[redacted]	過敏症	14	14	2	関連あり	中等度	非重篤	回復
01_248_193	BZN 群	5 mg/Kg/日	ボリビアン	女性	2[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15	12	105	関連あり	高度	非重篤	回復
02_077_266	BZN 群	5 mg/Kg/日	ボリビアン	女性	2[redacted]	薬物過敏症	10	9	6	関連あり	中等度	非重篤	回復

※1：HD 群：BFE1224 400 mg/日を 3 日間投与後 400 mg/週を 7 週間投与、BZN 群：BZN 5 mg/Kg/日を 1 日 2 回に分けて 60 日間投与

※2：発現までの期間＝発現日－治験薬投与開始日+1

※3：治験薬投与中止までの期間＝治験薬投与中止日－治験薬投与開始日+1

※4：持続期間＝転帰日－発現日+1

※5：重症度：軽度；日常生活に支障をきたさない程度のもの、中等度；日常生活にある程度支障をきたす程度のもの、高度；日常生活に著しく支障をきたす程度のもの、最重度；生命に関わり緊急の処置を必要とする程度のもの

表 2.7.4.7-18 ラブコナゾールを投与した海外臨床試験で治験薬投与中止に至った有害事象（参考資料）

被験者番号	投与群※1	発現時投与量	人種	性別	年齢	発現時期	基本語	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted] 試験												
23	プラセボ	0 mg/日	白人	男性	2[redacted]	治験期間中	臨床検査異常	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	治験中止	回復
AI422-010 試験												
AI422010-5-173	200 mg/日	200 mg/日	白人	男性	5[redacted]	治験期間中	異常思考	関連なし	軽度	非重篤	治験中止	不明
						治験期間中	浮動性めまい	関連なし	軽度	非重篤	治験中止	不明
AI422010-11-2	200 mg/日	200 mg/日	白人	女性	6[redacted]	治験期間中	異常便	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	治験中止	不明
AI422010-3-213	100 mg/週	100 mg/週	白人	女性	6[redacted]	治験期間中	倦怠感	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	治験中止	不明

※1：＜[redacted] 試験＞50 mg、100 mg、200 mg、400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与
＜AI422-010 試験＞200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与、100 mg、400 mg を 1 週 1 回 12 週間経口投与

表 2.7.4.7-19 [redacted]患者を対象とし BFE1224 を投与した海外臨床試験で重症度が高度の有害事象一覧（参考資料）(1/2)

被験者番号	投与群※1	発現時投与量	民族	性別	年齢	有害事象（PT）	発現までの期間※2（日）	持続期間※3（日）	因果関係	重症度※4	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
01_266_201	プラセボ群	0 mg/週	ボリビアン	女性	4[redacted]	好中球減少症	30	8	関連なし	高度	非重篤	継続	回復
01_220_182	LD 群	200 mg/週	ボリビアン	女性	2[redacted]	好中球減少症	29	8	関連なし	高度	非重篤	継続	回復
01_288_211	LD 群	200 mg/週	ボリビアン	女性	2[redacted]	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	22	3	関連あり	高度	非重篤	継続	回復
01_183_176	SD 群	400 mg/週	ボリビアン	女性	2[redacted]	好中球減少症	30	7	関連あり	高度	非重篤	継続	回復
01_217_180	SD 群	－	ボリビアン	女性	2[redacted]	虫垂炎	332	13	関連なし	高度	重篤	期間外	回復
01_063_121	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	女性	2[redacted]	好中球減少症	10	36	関連あり	高度	非重篤	継続	回復
01_110_146	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	女性	3[redacted]	感染性胆嚢炎	23	16	関連なし	高度	重篤	中止	回復
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24	43	関連なし	最重度	非重篤	期間外	回復
						γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	24	337	関連なし	高度	非重篤	期間外	回復
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24	43	関連なし	高度	非重篤	期間外	回復
01_177_172	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	女性	2[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14	112	関連あり	高度	非重篤	継続	回復
						γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	27	129	関連あり	高度	非重篤	継続	回復
01_225_187	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	女性	2[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	52	19	関連あり	高度	非重篤	継続	回復
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17	60	関連あり	高度	非重篤	継続	回復
						γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	31	89	関連あり	高度	非重篤	継続	回復
01_290_216	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	男性	3[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	118	関連あり	高度	非重篤	中止	回復
						γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	15	113	関連あり	高度	非重篤	中止	回復
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36	8	関連あり	高度	非重篤	中止	回復
02_085_268	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	男性	3[redacted]	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	不明	関連あり	高度	非重篤	継続	不明
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10	不明	関連あり	高度	非重篤	中止	不明
						γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	不明	関連あり	高度	非重篤	継続	不明

表 2.7.4.7-19 [redacted]患者を対象とし BFE1224 を投与した海外臨床試験で重症度が高度の有害事象一覧（参考資料）(2/2)

被験者番号	投与群※1	発現時投与量	民族	性別	年齢	有害事象（PT）	発現までの期間※2（日）	持続期間※3（日）	因果関係	重症度※4	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
02_100_278	HD 群	－	ボリビアン	女性	4[redacted]	自然流産	90	4	関連あり	高度	重篤	期間外	回復
02_107_281	HD 群	400 mg/週	ボリビアン	女性	2[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	169	関連あり	高度	非重篤	期間外	回復
						γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	25	97	関連あり	高度	非重篤	期間外	回復
02_204_328	HD 群	－	ボリビアン	女性	3[redacted]	自然流産	102	18	関連あり	高度	重篤	期間外	回復
01_076_130	BZN 群	5 mg/kg/日	ボリビアン	女性	2[redacted]	リンパ球減少症	17	29	関連あり	高度	非重篤	継続	回復
01_095_136	BZN 群	5 mg/kg/日	ボリビアン	男性	4[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	36	141	関連あり	高度	非重篤	継続	回復
01_105_143	BZN 群	5 mg/kg/日	ボリビアン	女性	4[redacted]	リンパ球減少症	24	8	関連あり	高度	非重篤	継続	回復
01_248_193	BZN 群	5 mg/kg/日	ボリビアン	女性	2[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15	105	関連あり	高度	非重篤	中止	回復
01_263_204	BZN 群	－	ボリビアン	女性	2[redacted]	枯死卵	303	20	関連なし	高度	重篤	期間外	回復
02_159_304	BZN 群	－	ボリビアン	女性	4[redacted]	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	67	57	関連あり	高度	非重篤	継続	回復

※1：プラセボ群：プラセボを 8 週間投与、LD 群：BFE1224 を 200 mg/日 3 日間投与後 200 mg/週を 7 週間投与、SD 群：BFE1224 を 400 mg/日 3 日間投与後 400 mg/週を 3 週間投与、HD 群：BFE1224 を 400 mg/日 3 日間投与後 400 mg/週を 7 週間投与、BZN 群：BZN 5 mg/Kg/日を 1 日 2 回に分けて 60 日間投与

※2：発現までの期間＝発現日－治験薬投与開始日+1

※3：持続期間＝転帰日－発現日+1

※4：重症度：軽度；日常生活に支障をきたさない程度のもの、中等度；日常生活にある程度支障をきたす程度のもの、高度；日常生活に著しく支障をきたす程度のもの、最重度；生命に関わり緊急の処置を必要とする程度のもの

－：該当なし

表 2.7.4.7-20 ラブコナゾールを投与した海外臨床試験で重症度が高度の有害事象一覧（参考資料）

被験者番号	投与群※1	発現時投与量	人種	性別	年齢	発現時期	基本語	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
[redacted] 試験												
8	50 mg/日	－	白人	男性	2[redacted]	後観察期間	関節痛	関連あるかもしれない	高度	重篤	なし	回復
						後観察期間	眼痛	関連あるかもしれない	高度	非重篤	なし	回復
						後観察期間	発熱	関連あるかもしれない	高度	重篤	なし	回復
16	100 mg/日	100 mg/日	白人	男性	2[redacted]	治験期間中	疼痛	関連あるかもしれない	高度	非重篤	なし	回復
17	200 mg/日	－	白人	男性	2[redacted]	後観察期間	背部痛	関連あるかもしれない	高度	非重篤	なし	回復
24	200 mg/日	－	白人	男性	2[redacted]	後観察期間	情動不安定	関連あるかもしれない	高度	非重篤	なし	回復
AI422-010 試験												
AI422010-3-91	Placebo	0 mg	不明	男性	7[redacted]	治験期間中	消化不良	関連なし	高度	非重篤	なし	不明
AI422010-8-151	Placebo	0 mg	白人	男性	4[redacted]	治験期間中	頭痛	関連あるかもしれない	高度	非重篤	あり	回復
AI422010-10-12	100 mg/週	100 mg/週	不明	男性	4[redacted]	治験期間中	不安	関連なし	高度	非重篤	なし	不明
		－				後観察期間	咽頭炎	関連なし	高度	非重篤	なし	不明
AI422010-7-127	200 mg/日	200 mg/日	不明	男性	4[redacted]	治験期間中	齲歯	関連なし	高度	非重篤	なし	不明
AI422010-1-27	400 mg/週	－	白人	男性	6[redacted]	後観察期間	疼痛	関連なし	高度	重篤	なし	不明
AI422010-5-177	400 mg/週	400 mg/週	白人	男性	6[redacted]	治験期間中	事故による外傷	関連なし	高度	重篤	なし	不明

※1：＜[redacted] 試験＞50 mg、100 mg、200 mg、400 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 2 週間経口投与
＜AI422-010 試験＞200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間経口投与、100 mg、400 mg を 1 週 1 回 12 週間経口投与
－：該当なし

参考文献

1） [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]

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）

2.7　臨床概要
2.7.5　参考文献

佐藤製薬株式会社

目　　次

2.7.5 参考文献.....3

2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要にて引用した参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要：該当なし

2.7.2 臨床薬理の概要：「参考文献」の項

2.7.3 臨床的有効性の概要：「参考文献」の項

2.7.4 臨床的安全性の概要：「参考文献」の項