

審議結果報告書

令和元年 11 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ①ノクサフィル錠100 mg、②同点滴静注300 mg
[一 般 名] ポサコナゾール
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申請年月日] 平成31年 1 月31日

[審 議 結 果]

令和元年 11 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和元年 11 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] ①ノクサフィル錠 100 mg、②同点滴静注 300 mg

[一 般 名] ポサコナゾール

[申 請 者] MSD 株式会社

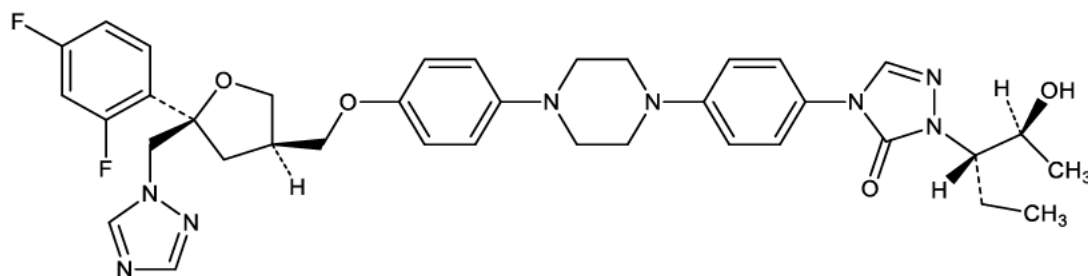
[申請年月日] 平成 31 年 1 月 31 日

[剤形・含量] ①1 錠中にポサコナゾール 100 mg を含有するフィルムコーティング錠

②1 バial (16.7 mL) 中にポサコナゾール 300 mg を含有する注射剤

[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造]



分子式 : C₃₇H₄₂F₂N₈O₄

分子量 : 700.79

化学名 :

(日 本 名) 4-(4-{4-[4-({(3*R*,5*R*)-5-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-[(1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]テトラヒドロフラン-3-イル}メトキシ)フェニル]ピペラジン-1-イル}フェニル)-2-[(2*S*,3*S*)-2-ヒドロキシペンタン-3-イル]-2,4-ジヒドロ-3*H*-1,2,4-トリアゾール-3-オン

(英 名) 4-(4-{4-[4-({(3*R*,5*R*)-5-(2,4-Difluorophenyl)-5-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]tetrahydrofuran-3-yl}methoxy)phenyl]piperazin-1-yl}phenyl)-2-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxypentan-3-yl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防、及びフサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫の治療に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

○造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防

○下記の真菌症の治療

フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫

[用法及び用量]

①通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回 300 mg を1日2回、2日目以降は 300 mg を1日1回経口投与する。

②通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回 300 mg を1日2回、2日目以降は 300 mg を1日1回、中心静脈ラインから約 90 分間かけて緩徐に点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和元年 9 月 10 日

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

申請品目

[販 売 名] ①ノクサフィル錠 100 mg、②同点滴静注 300 mg

[一 般 名] ポサコナゾール

[申 請 者] MSD 株式会社

[申請年月日] 平成 31 年 1 月 31 日

[剤形・含量] ①1 錠中にポサコナゾール 100 mg を含有するフィルムコーティング錠
②1 バイアル (16.7 mL) 中にポサコナゾール 300 mg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果] ○造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防

○下記の真菌症の治療

フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫

[申請時の用法・用量] ①通常、成人にはポサコナゾールとして初日は 1 回 300 mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。
②通常、成人にはポサコナゾールとして初日は 1 回 300 mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 300 mg を 1 日 1 回、中心静脈ラインから約 90 分間かけて緩徐に点滴静注する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	21
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	29
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	50
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	62
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	110
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	110
10. その他	111

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ポサコナゾール（本薬）は Schering-Plough Corporation [現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)] により創製、開発されたアゾール系抗真菌薬であり、エルゴステロールの生合成を阻害することにより、抗真菌活性を示す。

深在性真菌症は、早期診断・早期治療が求められる重篤な臓器又は全身性の感染症であり、そのリスク因子としては、同種造血幹細胞移植、好中球減少等がある。深在性真菌症は診断が困難であり、発症すると予後不良であるため、同種造血幹細胞移植後等では抗真菌薬の予防投与が国内外のガイドラインで推奨されている[深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（2014年2月）、造血細胞移植ガイドライン 真菌感染症の予防と治療（2017年9月）]。また、深在性真菌症の治療には一般的に抗真菌薬が投与され、抗真菌薬が奏効しない一部の病型に対しては、病巣切除やデブリードマンなどの外科的療法が併用されることがある。

現在、国内では深在性真菌症の予防又は治療に対して、ポリエン系、アゾール系、フルオロピリミジン系、キャンディン系からなる4つのクラスの抗真菌薬が使用可能である。しかしながら、特にフサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫に対する治療の選択肢は少なく、広範な抗真菌活性を有し、安全性の高い新規薬剤の開発が期待されている。

本薬は、経口懸濁液として、欧州で2005年10月に深在性真菌症に係る治療効能、2006年10月に予防効能、米国で2006年9月に予防効能の適応を取得した。一方、本薬経口懸濁液の薬物動態は、食事の影響を受け、高用量の投与では吸収が飽和することが確認されていることから、その後、薬物動態プロファイルの改善等を目的として錠剤及び静注用溶液が開発された。本薬錠剤及び静注用溶液は、米国で2013年11月及び2014年3月に予防効能、欧州で2014年4月及び同9月に予防効能及び治療効能の適応を取得した。なお、2018年10月現在までに、本薬は経口懸濁液として73、錠剤として51、静注用溶液として42の米国及び欧州を含む国又は地域で製造販売承認されている。

本邦においては、経口懸濁液、錠剤及び静注用溶液の海外製造販売承認時に提出された試験成績に加え、日本人深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験等の成績を踏まえ、日本人での深在性真菌症の治療及び予防に関して、本薬錠剤及び静注用溶液の有効性及び安全性が確認されたとして、今般、製造販売承認申請が行われた¹⁾。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、熱分析、吸光度、溶解性、旋光性、結晶多形、吸湿性、分配係数、pH、解離定数及び粒子径について検討されている。

原薬は4つの不斉中心を有し、その化学構造は、核磁気共鳴スペクトル (¹H-及び¹³C-NMR)、質量スペクトル、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、元素分析、単結晶X線構造解析により確認されている。

¹⁾ 現在、13歳以上の侵襲性アスペルギルス症に対する本薬錠剤及び静注用溶液の有効性及び安全性を検証する海外第Ⅲ相試験（P06200/P069試験）が実施中であるものの、第8回未承認薬使用問題検討会議（2006年4月）において、本薬の開発の必要性が検討され、「重篤な真菌感染症に対する薬剤の選択肢を増やすという観点からも、本剤の開発が検討されることが適切である」とされたこと [https://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/04/s0427-4.html（最終確認日：2019年8月21日）] 等を踏まえ、申請効能・効果に対して、
今般の製造販売承認申請を行った、と申請者は説明している。

2.1.2 製造方法

原薬は Compound I²⁾ 及び Compound II³⁾ を出発物質として合成される。

重要工程として、XXXXXXXXXX⁴⁾の合成工程、XXXXXXXXXX⁵⁾の合成工程及びXXXXXXXXXXの合成工程が設定されている。また、重要中間体として XXXXXXXXXX 及び XXXXXXXXXX が設定され、管理項目及び管理値が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル測定法及び HPLC）、旋光度、純度試験〔類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残渣、エンドトキシン、微生物限度、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、エンドトキシン及び微生物限度は注射剤の製造に使用される原薬のみに適用される。

2.1.4 原薬の安定性

実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重) ＋ファイバードラム	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、 カ月と設定された。

2.2 製剤（ノクサフィル錠 100 mg）

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 100 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II イエロー（XXXXXXXXXX）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、混合／滑沢、打錠、コーティング及び包装・表示・試験・保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、XXXX工程が重要工程とされ XXXX工程及び包装・表示工程にそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表2）。

- 重要品質特性の特定

2) _____

3) [REDACTED]

4) [REDACTED]

5) [REDACTED]

- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく工程パラメータの許容範囲及び管理戦略の設定

表 2 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、紫外可視吸光度測定法）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性（HPLC）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

実施された主な安定性試験は表 3 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	PTP (■製フィルム＋ ■フ	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	イルム＋アルミニウム箔) 包装	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP (■製フィルム／■フィルム／アルミニウム箔) に包装し室温保存するとき、24 カ月と設定された。

2.3 製剤（ノクサフィル点滴静注 300 mg）

2.3.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 バイアル中に原薬 300 mg を含有する静注用水性注射剤である。製剤には、SBECD、エデト酸ナトリウム水和物、塩酸、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。SBECD は、■社により、MF 登録番号 ■として原薬等登録原簿に登録されている。

2.3.2 製造方法

製剤は、薬液調製、バイオーバーデン低減ろ過、■、■及び包装・表示・試験・保管からなる工程により製造される。これらの工程のうち、■、■、■及び■工程が重要工程とされ、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 4）。

- 重要品質特性の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程及び重要工程パラメータの特定

表 4 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
■	■、■
■	■、■
■	■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■、■
■	■
■	■

2.3.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC、紫外可視吸光度測定法）、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.3.4 製剤の安定性

実施された主な安定性試験は表 5 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 5 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5℃	—	ガラスバイアル+■製ゴム栓 +アルミニウムキャップ	36 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	30℃	65%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに充填し、これを■製ゴム栓及びアルミニウムキャップで密栓し 2～8℃で保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料、以下の検討等から、原薬及び各製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

静注用水性注射剤「ノクサフィル点滴静注 300 mg」には、「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」（平成 21 年 6 月 23 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において、特定の製剤又は特定の条件下においてのみ使用が認められるとされている SBECD が添加剤として含まれる。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、SBECD の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

SBECD は、本邦においてブイフェンド 200 mg 静注用並びにカiproリス点滴静注用 10 mg 及び同点滴静注用 40 mg の溶解補助剤として使用されているものの、ラット及びイヌを用いた反復静脈内投与試験で、腎尿細管上皮細胞に空胞化が認められていること、及び血中 SBECD 濃度の急激な上昇に起因するアナフィラキシー（様）反応が発現する可能性があることから、特定の製剤及び条件下での使用のみが認められている〔ブイフェンド 200 mg 静注用 審査報告書（平成 17 年 2 月 16 日付け）、カiproリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg 審査報告書（平成 28 年 4 月 13 日付け）〕。一方、SBECD を含む本薬静注用溶液を用いた臨床試験において、腎臓に関する有害事象及びアナフィラキシー（様）反応は報告されていない（7.R.3.2 参照）。

機構は、以下のように考える。

SBECD の 1 日最大投与量として 1 日目 13,360 mg、2 日目以降 6,680 mg が含有される本薬静注用溶液では、非臨床試験における無毒性量〔カiproリス点滴静注用 10 mg、同点滴静注用 40 mg 審査報告書（平成 28 年 4 月 13 日付け）〕に対して十分な安全域は確保されていない。しかしながら、これまでに得られた臨床試験成績及び海外における使用実績、並びに標準的な日本人成人に本薬静注用溶液投与時の累積 SBECD 投与量は、ブイフェンド 200 mg 静注用⁶⁾ 投与時と同程度であることから、本邦における用法・用量の範囲内でヒトで安全性上の懸念が生じる可能性は低いと判断した。

ただし、SBECD は主に腎で排泄され、腎機能障害等により蓄積するおそれが報告されているため、ブイフェンド 200 mg 静注用と同様に中等度以上の腎機能障害のある患者では治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することを注意喚起する必要がある。また、臨床試験において本薬静注用溶液の長期投与の経験は限られているため、本薬は経口投与を原則とし、静注用溶液を投与する場合の注意喚起として、血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には錠剤への切替えを考慮する旨を注意喚起する必要がある（7.R.3.2 参照）。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬理作用は、効力を裏付ける試験、安全性薬理試験及び薬力学的相互作用試験において検討された。なお、以降の項で用いる菌種の略語一覧は表 6 のとおりである。

表 6 菌種略語一覧

略語	学名
<i>A.fumigatus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>A.flavus</i>	<i>Aspergillus flavus</i>
<i>A.niger</i>	<i>Aspergillus niger</i>
<i>A.terreus</i>	<i>Aspergillus terreus</i>
<i>A.nidulans</i>	<i>Aspergillus nidulans</i>
<i>A.nomius</i>	<i>Aspergillus nomius</i>
<i>A.species</i>	<i>Aspergillus species</i>
<i>C.albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C.glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>C.parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>C.tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
<i>C.krusei</i>	<i>Candida krusei</i>
<i>C.lusitaniae</i>	<i>Candida lusitaniae</i>
<i>C.dubliniensis</i>	<i>Candida dubliniensis</i>
<i>C.guilliermondii</i>	<i>Candida guilliermondii</i>
<i>Cr.neoformans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>F.solani</i>	<i>Fonsecaea solani</i>
<i>F.oxysporum</i>	<i>Fonsecaea oxysporum</i>

⁶⁾ SBECD の 1 日最大投与量は、1 日目 192 mg/kg、2 日目以降 128 mg/kg

略語	学名
<i>F.moniliforme</i>	<i>Fonsecaea moniliforme</i>
<i>F. pedrosoi</i>	<i>Fonsecaea pedrosoi</i>
<i>T.mentagrophytes</i>	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
<i>T.tonsurans</i>	<i>Trichophyton tonsurans</i>
<i>E.dermatitidis</i>	<i>Exophiala dermatitidis</i>
<i>P.boydii</i>	<i>Pseudallescheria boydii</i>

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗真菌活性

3.1.1.1 国内臨床分離株における抗真菌活性 (CTD 4.2.1.1.1)

20 年から 20 年までに国内の感染症患者の主に呼吸器⁷⁾、皮膚・爪⁸⁾ 及び血液⁹⁾ 由来の臨床分離株 (糸状菌 14 菌属 143 株及び酵母様真菌 2 菌属 95 株) に対する各被験薬の抗真菌活性が、CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (糸状菌: M38-A2、酵母様真菌: M27-A3) に準拠した微量液体希釈法により検討された (表 7)。

表 7 国内臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種 (株数)	MIC ₉₀ [MIC 範囲] (μg/mL)							
	本薬	VRCZ	ITCZ	FLCZ	AMPH-B	CPFG	MCFG	5-FC
Aspergillus 属								
<i>A.fumigatus</i> (25)	0.12 [0.06 - 0.12]	0.5 [0.25 - 0.5]	0.5 [0.25 - 0.5]	>64 [>64]	0.5 [0.25 - 0.5]	0.25 [0.12 - 0.5]	0.008 [≤0.002 - 0.008]	>64 [32 - >64]
<i>A.flavus</i> (10)	0.5 [0.25 - 0.5]	1 [0.5 - 2]	0.5 [0.25 - 1]	>64 [64 - >64]	1 [0.5 - 1]	0.25 [0.12 - 0.5]	0.008 [0.004 - 0.008]	32 [16 - 64]
<i>A.niger</i> (10)	0.5 [0.25 - 0.5]	2 [0.5 - 2]	4 [0.5 - 4]	>64 [64 - >64]	1 [0.25 - 1]	0.25 [0.12 - 0.25]	0.004 [≤0.002 - 0.004]	4 [0.5 - 4]
<i>A.terreus</i> (5)	— [0.12 - 0.25]	— [0.25 - 0.5]	— [0.25 - 0.5]	— [32 - >64]	— [1 - 2]	— [0.25]	— [0.004]	— [1 - 64]
フサリウム症の原因真菌								
<i>Fusarium</i> 属 (10)	>8 [2 - >8]	>8 [4 - >8]	>8 [>8]	>64 [>64]	4 [2 - 8]	>16 [>16]	>16 [>16]	>64 [>64]
ムーコル症の原因真菌								
<i>Mucor</i> 属 (10)	8 [0.25 - >8]	>8 [>8]	>8 [1 - >8]	>64 [>64]	0.5 [0.25 - 1]	>16 [4 - >16]	>16 [>16]	>64 [>64]
<i>Rhizopus</i> 属 (7)	— [0.25 - 1]	— [4 - >8]	— [0.25 - 2]	— [>64]	— [0.25 - 1]	— [>16]	— [>16]	— [>64]
<i>Cunninghamella bertholletiae</i> (10)	1 [0.5 - 1]	>8 [>8]	4 [1 - 4]	>64 [>64]	4 [4 - 8]	>16 [>16]	>16 [>16]	>64 [>64]
<i>Rhizomucor pusillus</i> (2)	— [0.5]	— [>8]	— [0.5 - 1]	— [>64]	— [1]	— [>16]	— [>16]	— [>64]
<i>Lichtheimia hongkongensis</i> (1)	— [0.5]	— [>8]	— [1]	— [>64]	— [1]	— [>16]	— [>16]	— [>64]
クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌								
<i>Fonsecaea pedrosoi</i> (5) ^{a)}	— [0.03 - 0.06]	— [0.06]	— [0.12 - 0.25]	— [16 - 32]	— [1 - 4]	— [2 - 4]	— [1 - 2]	— [4 - 64]
<i>Scedosporium apiospermum</i> (10) ^{b)}	2 [0.5 - 2]	1 [0.5 - 1]	>8 [1 - >8]	64 [64 - >64]	16 [4 - >16]	1 [0.25 - 2]	0.12 [0.06 - 0.25]	>64 [>64]
<i>Exophiala</i> 属 (10) ^{a)}	0.25 [0.008 - 0.25]	0.25 [0.03 - 0.5]	0.5 [0.06 - 0.5]	32 [4 - >64]	2 [0.12 - 2]	2 [0.25 - 4]	2 [0.03 - 2]	>64 [1 - >64]
<i>Phialophora</i> 属 (4) ^{a)}	— [0.03 - 0.25]	— [0.06 - 0.5]	— [0.12 - 0.5]	— [16 - 64]	— [2]	— [0.5 - 1]	— [0.03 - 0.12]	— [2 - 64]
<i>Cladosporium</i> 属 (10) ^{a)}	0.25 [0.03 - 0.25]	2 [0.25 - 2]	0.5 [0.06 - 0.5]	>64 [32 - >64]	4 [0.25 - 4]	4 [0.25 - 4]	0.25 [0.015 - 0.25]	32 [1 - 64]

⁷⁾ 喀痰、血痰、気管支洗浄液、吸引痰、気管支、肺、右下肺、呼吸器膿、摘出肺腫瘍、切除検体・胸水

⁸⁾ 皮膚・爪、皮膚、手皮下、左手背、左指背、毛髪

⁹⁾ IVH カテーテル、動脈血、静脈血

菌種 (株数)	MIC ₉₀ [MIC 範囲] (µg/mL)							
	本薬	VRCZ	ITCZ	FLCZ	AMPH-B	CPFG	MCFG	5-FC
<i>Cladophialophora</i> 属 (4) ^{a)}	— [0.03 - 0.25]	— [0.12 - 0.5]	— [0.12 - 0.5]	— [32 - >64]	— [2]	— [0.5 - 1]	— [0.03 - 0.06]	— [>64]
<i>Alternaria</i> 属 (10) ^{b)}	0.25 [0.03 - 0.25]	2 [0.5 - 2]	0.5 [0.12 - 0.5]	64 [16 - >64]	1 [0.25 - 1]	0.5 [0.25 - 0.5]	0.03 [0.015 - 0.03]	>64 [>64]
<i>Candida</i> 属及び <i>Cr. neoformans</i>								
<i>C.albicans</i> (25)	0.015 [0.004 - 0.015]	0.015 [≤0.002 - 0.015]	0.03 [≤0.015 - 0.06]	0.25 [≤0.12 - 0.5]	0.5 [0.25 - 1]	0.25 [0.12 - 0.25]	0.008 [≤0.002 - 0.008]	≤0.12 [≤0.12 - 0.5]
<i>C.glabrata</i> (15)	4 [0.06 - 4]	4 [0.06 - 4]	4 [0.12 - >8]	>64 [4 - >64]	1 [0.25 - 1]	0.5 [0.25 - 0.5]	0.008 [0.008 - 0.015]	≤0.12 [≤0.12]
<i>C.parapsilosis</i> (15)	0.12 [0.015 - 0.12]	0.03 [0.004 - 0.06]	0.12 [≤0.015 - 0.12]	1 [≤0.12 - 1]	1 [0.5 - 1]	1 [1 - 4]	1 [0.25 - 1]	0.25 [≤0.12 - 0.5]
<i>C.tropicalis</i> (15)	0.06 [0.004 - 0.06]	0.06 [0.004 - 0.06]	0.12 [≤0.015 - 0.25]	0.5 [0.25 - 1]	1 [0.25 - 1]	0.25 [0.12 - 0.5]	0.015 [0.004 - 0.03]	≤0.12 [≤0.12]
<i>C.krusei</i> (10)	0.12 [0.06 - 0.25]	0.25 [0.06 - 0.25]	0.25 [0.06 - 0.5]	32 [8 - 32]	1 [1]	2 [1 - 2]	0.06 [0.03 - 0.12]	16 [2 - 32]
<i>C.guilliermondii</i> (5)	— [0.12]	— [0.03 - 0.12]	— [0.25 - 0.5]	— [2 - 8]	— [0.25 - 0.5]	— [1]	— [0.12 - 0.5]	— [≤0.12 - 0.25]
<i>Cr.neoformans</i> (10)	0.12 [0.06 - 0.12]	0.12 [0.03 - 0.12]	0.25 [0.12 - 0.25]	4 [1 - 4]	0.5 [0.25 - 0.5]	16 [16]	>16 [>16]	8 [2 - 8]

—：菌株数が 10 株未満のため、未算出。

a) 主にクロモブラストミコーシスでみられる

b) 主に菌腫でみられる

3.1.1.2 海外臨床分離株における抗真菌活性（参考 CTD 4.2.1.1.2）

1990 年半ばから約 10 年間で海外の 200 施設から収集された臨床分離株（糸状菌 2,206 株及び酵母様真菌 7,236 株）に対する各被験薬の抗真菌活性が、CLSI の抗真菌薬感受性試験法（糸状菌：M38-A、酵母様真菌：M27-A2）に準拠した微量液体希釈法により検討された（表 8）。

表 8 海外臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種 (MIC 値の個数)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ 又は MIC 範囲 ¹⁾ (µg/mL)				
	本薬	VRCZ	ITCZ	FLCZ	AMPH-B
糸状菌	<i>Aspergillus</i> 属				
	<i>A.fumigatus</i> (1119)	0.125/0.5	0.25/0.5	0.5/1.0	—
	<i>A.flavus</i> (89)	0.25/0.5	0.5/1.0	0.5/1.0	—
	<i>A.niger</i> (101)	0.25/0.5	0.5/2.0	1.0/2.0	—
	<i>A.terreus</i> (22)	0.25/0.25	0.25/0.5	0.5/0.5	—
	他の <i>Aspergillus</i> 属 ^{a)} (92)	0.125/1.0	0.25/1.0	0.5/2.0	—
	フサリウム症の原因真菌				
	<i>F.solani</i> (39)	32/32	16/32	—	—
	<i>F.oxysporum</i> (12)	2.0/4.0	4.0/32	—	—
	<i>F.moniliforme</i> (2)	1.0	1.0	—	—
	他の <i>Fusarium</i> 属 (14)	16/16	4.0/16	—	—
	ムーコル症の原因真菌				
	<i>Mucor</i> 属 (18)	1.0/16	64/128	2.0/32	—
	<i>Rhizopus</i> 属 (32)	1.0/8.0	16/128	4.0/32	—
	<i>Cunninghamella</i> 属 (6)	0.031 - 1.0	8.0 - 128	0.125 - 2.0	—
	<i>Rhizomucor</i> 属 (3)	0.016 - 0.25	2.0 - 16	0.016 - 0.25	—
	<i>Lichtheimia</i> 属 (16)	0.125/0.25	16/128	0.125/0.5	—
	<i>Apophysomyces</i> 属 (5)	0.031 - 4.0	16 - 128	0.031 - 8.0	—
	<i>Saksenaia</i> 属 (4)	0.016 - 2.0	0.5 - 4.0	0.016 - 0.125	—
	<i>Cokeromyces</i> 属 (2)	0.25 - 4.0	16 - 64	0.25 - 8.0	—
	クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌				
	<i>Scedosporium prolificans</i> (80) ^{b)}	16/32	—	64/64	—
	<i>Scedosporium apiospermum</i> (26) ^{c)}	0.25/1.0	—	1.0/32	—
	<i>Pseudallescheria</i> 属 (41) ^{b)}	0.25/1.0	—	0.5/1.0	—

菌種 (MIC 値の個数)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ 又は MIC 範囲 ^{j)} (µg/mL)				
	本薬	VRCZ	ITCZ	FLCZ	AMPH-B
<i>Exophiala</i> 属 (14) ^{b)}	0.25/0.5	—	0.5/1.0	—	0.5/1.0
<i>Cladosporium</i> 属 (11) ^{b)}	0.063/16	—	0.125/16	—	1.0/4.0
<i>Alternaria</i> 属 (13) ^{c)}	0.125/0.25	—	0.5/1.0	—	0.5/4.0
<i>Bipolaris</i> 属 (10) ^{b)}	0.063/0.125	—	0.063/0.25	—	0.25/0.25
<i>Aspergillus nidulans</i> (20) ^{b)}	0.063/0.25	—	0.25/0.5	—	1.0/2.0
その他 ^{d)} (26)	0.125/0.25	—	0.25/1.0	—	0.5/1.0
二形性真菌					
<i>Histoplasma</i> 属 (53)	0.019/0.25	—	0.019/0.063	—	0.25/0.5
<i>Blastomyces</i> 属 (38)	0.063/0.125	—	0.031/2.0	—	0.125/0.5
<i>Coccidioides</i> 属 (25)	0.125/0.25	—	0.125/0.25	—	0.5/0.5
<i>Paracoccidioides</i> 属 (13)	0.063/0.125	—	0.016/0.063	—	0.125/0.25
<i>Penicillium marneffei</i> (12)	0.016/0.016	—	0.008/0.063	—	0.5/4.0
<i>Sporothrix</i> 属 (10)	0.5/1.0	—	0.25/0.5	—	0.5/1.0
その他					
他の糸状菌 ^{e)} (58)	0.25/0.5	0.25/0.5	0.063/1.0	—	0.25/2.0
皮膚糸状菌	<i>Trichophyton rubrum</i> (91)	0.063/0.125	—	0.063/0.25	2.0/32
	<i>T.mentagrophytes</i> (29)	0.016/0.125	—	0.031/0.25	8.0/64
	<i>T.tonsurans</i> (23)	0.031/0.25	—	0.031/0.063	4.0/32
	他の <i>Trichophyton</i> 属 ^{f)} (5)	0.063 - 0.5	—	0.031 - 4.0	1.0 - 128
	<i>Microsporum</i> 属 ^{g)} (16)	0.016/0.125	—	0.016/0.5	2.0/128
	<i>Epidermophyton floccosum</i> (15)	0.016/0.25	—	0.016/0.25	2.0/2.0
	<i>Arthroderma benhamiae</i> (1)	0.031	—	0.031	1.0
酵母様真菌	<i>C.albicans</i> (3535)	0.031/0.063	0.008/0.063	0.063/0.25	0.25/2.0
	<i>C.glabrata</i> (1218)	1.0/2.0	0.25/2.0	1.0/4.0	8.0/64
	<i>C.parapsilosis</i> (970)	0.063/0.25	0.031/0.125	0.25/0.5	1.0/4.0
	<i>C.tropicalis</i> (719)	0.063/0.25	0.063/0.5	0.125/0.5	1.0/4.0
	<i>C.krusei</i> (189)	0.5/1.0	0.25/0.5	1.0/1.0	32/64
	<i>C.lusitaniae</i> (84)	0.063/0.25	0.031/0.063	0.25/2.0	1.0/4.0
	<i>C.guilliermondii</i> (26)	0.25/1.0	0.063/8.0	0.5/4.0	4.0/32
	<i>C.dubliniensis</i> (164)	0.031/0.125	0.016/0.125	0.063/0.5	0.25/32
	他の <i>Candida</i> 属 ^{h)} (60)	0.25/2.0	0.063/0.25	0.5/1.0	4.0/16
	<i>Cryptococcus</i> 属 ⁱ⁾ (271)	0.125/0.25	0.063/0.125	0.125/0.5	4.0/8.0

— : 未検討

a) *A.glaucus*, *A.nidulans*, *A.oryzae*, *A.sydneyi*, *A.austus*, *A.versicolor* を含む

b) 主にクロモプラストミコシスでみられる

c) 主に菌腫でみられる

d) 主にクロモプラストミコシスでみられる *Cladophialophora* 属、*Fonsecaea* 属、*Wangiella* 属、主に菌腫でみられる *Curvularia* 属、*Exserohilum* 属、*Pithomyces* 属、*Ramichloridium* 属、*Ulocladium* 属を含む

e) *Acremonium* 属、*Basidiomycetes* 属、*Bjerkandera* 属、*Coprinus* 属、*Paecilomyces* 属、*Pseudallescheria* 属、*Schizophyllum* 属、*Trichophyton* を含む

f) *T.krajdienii*, *T.raubitschekii*, *T.soudanense*, *T.terrestre* を含む

g) *M.canis*, *M.gypseum*, *M.persicolor* を含む

h) *C.famata*, *C.kefyr*, *C.lipolytica*, *C.pelliculosa*, *C.pseudotropicalis*, *C.rugosa*, *C.sphaerica*, *C.stellatoidea*, *C.zeylanoides* を含む。

i) *Cr.neoformans*, *Cr.laurentii* を含む

j) 3,517

k) 1,192

l) 菌株が 10 株未満の場合

3.1.1.3 国内第Ⅲ相試験における臨床分離株に対する抗真菌活性 (CTD 5.3.5.1.5)

国内第Ⅲ相試験 (P101 試験) のベースライン時に分離された臨床分離株に対する各被験薬の抗真菌活性が CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (M38-A2) に準拠した微量液体希釈法により検討された (表 9)。

表 9 国内第Ⅲ相試験 (P101 試験) 臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種 (株数)	MIC ₉₀ 又は MIC 範囲 ^{a)} (µg/mL)							
	本薬	VRCZ	ITCZ	FLCZ	AMPH-B	CPFG	MCFG	5-FC
<i>Aspergillus</i> 属								
<i>A.fumigatus</i> (31 株)	0.250	0.50	0.50	>64	1.00	0.25	0.004	>64
<i>A.flavus</i> (1 株)	0.250	0.50	0.50	>64	0.50	0.12	0.008	>64
<i>A.nidulans</i> (1 株)	0.015	0.06	0.25	64	1.00	0.25	≤0.002	>64

菌種 (株数)	MIC ₉₀ 又は MIC 範囲 ^{a)} (µg/mL)							
	本薬	VRCZ	ITCZ	FLCZ	AMPH-B	CPFG	MCFG	5-FC
<i>A.niger</i> (1 株)	0.250	0.50	1.00	64	0.25	0.25	≤0.002	>64
<i>A.nomius</i> (1 株)	0.060	0.25	0.25	64	1.00	0.25	0.004	>64
<i>A.terreus</i> (2 株)	0.030 - 0.12	0.50	0.25	>64	1.00 - 2.00	0.25	≤0.002 - 0.004	2.00 - >64
<i>A.species</i> (1 株)	0.060	0.25	0.50	>64	1.00	0.50	0.004	>64
ムーコル症の原因真菌								
<i>Rhizopus microsporus</i> (1 株)	1.000	>8	4.00	>64	0.50	>16	>16	>64

a) 菌株が 10 株の場合

3.1.2 作用機序 (参考 CTD 4.2.1.1.24)

エルゴステロール生合成に対する各被験薬の阻害作用について、被験薬を作用させた *Aspergillus* 属及び *Candida* 属の各細胞株から脂質を抽出して、エルゴステロールの合成量を指標に検討された (表 10)。

表 10 各種真菌細胞株での各被験薬のエルゴステロール生合成に対する阻害活性及び抗真菌活性

菌種	本薬		VRCZ		ITCZ		FLCZ	
	IC ₅₀ ^{a)}	MIC	IC ₅₀ ^{a)}	MIC	IC ₅₀ ^{a)}	MIC	IC ₅₀ ^{a)}	MIC
<i>A.fumigatus</i> (ND158 株)	0.03±0.0007	0.01	0.4±0.07	0.3	0.2±0	0.3	—	—
<i>A.flavus</i> (ND134 株)	0.03±0.0007	0.04	0.4±0.005	0.3	0.06±0.008	0.15	—	—
<i>C.albicans</i> (C43 株)	0.007±0.0007	0.06	0.03±0.006	0.016	0.007±0.002	0.03	15±0.12	2
<i>C.albicans</i> (C288 株)	0.06±0.005	0.5	1±0.07	1	0.04±0.002	0.5	55±15	64
<i>C.albicans</i> (C600 株)	0.2±0.05	2	28±2.8	>16	0.3±0.014	>8	>256	>256
<i>C.glabrata</i> (C248 株)	0.3±0.007	4	1±0.1	4	0.3±0.06	>8	50±15	128

µg/mL

—: 未検討

a) 3 回の独立した試験の平均値±標準偏差

3.1.3 耐性プロファイル

3.1.3.1 耐性株又は低感受性株に対する抗真菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1.2~3)

各抗真菌薬に耐性の *A.fumigatus* 又は各抗真菌薬に耐性若しくは低感受性の臨床分離 *Candida* 属に対する各被験薬の抗真菌活性が、CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (糸状菌: M38-P、酵母様真菌: M27-A2) に準拠した微量液体希釈法により検討された (表 11 及び表 12)。

表 11 抗真菌薬に耐性の *A.fumigatus* に対する抗真菌活性

<i>A.fumigatus</i>	株数	薬物	MIC _{50/90} (µg/mL)
臨床分離株 (1994~1998 年分離)	284	本薬	0.25/0.25
		VRCZ	0.25/0.5
		ITCZ	0.5/1
		AMPH-B	0.25/0.5
VRCZ 耐性株 (ATCC 208996 由来)	12	本薬	0.25/0.5
		VRCZ	4/8
		ITCZ	0.5/0.5
		AMPH-B	0.5/0.5
ITCZ 耐性株 (W73355 由来)	25	本薬	0.5/0.5
		VRCZ	0.5/1
		ITCZ	8/16
		AMPH-B	0.5/0.5
AMPH-B 耐性株 (ATCC 208996 由来)	15	本薬	0.25/0.25
		VRCZ	0.25/1
		ITCZ	0.25/0.5
		AMPH-B	4/8

表 12 抗真菌薬に耐性又は低感受性の海外臨床分離 *Candida* 属に対する抗真菌活性

菌名	株数	MIC _{50/90} (μg/mL)			
		本薬	VRCZ	ITCZ	FLCZ
VRCZ 耐性 (MIC>2 μg/mL)					
<i>C.albicans</i>	101	2/16	8/32	8/32	128/256
<i>C.glabrata</i>	88	4/16	4/16	16/32	128/256
他の <i>Candida</i> 属	45	2/32	32/32	2/32	128/128

菌名	株数	MIC _{50/90} (μg/mL)			
		本薬	VRCZ	ITCZ	FLCZ
ITCZ 耐性 (MIC>0.5 μg/mL)					
<i>C.albicans</i>	176	1/16	2/32	4/32	64/256
<i>C.glabrata</i>	719	1/4	0.5/4	1/8	16/128
他の <i>Candida</i> 属	256	0.5/2	0.5/16	1/8	32/128
FLCZ 耐性 (MIC>32 μg/mL)					
<i>C.albicans</i>	167	0.5/16	2/32	2/32	128/256
<i>C.glabrata</i>	149	2/16	4/8	4/16	256/256
他の <i>Candida</i> 属	130	0.5/4	0.5/32	1/32	128/128
本薬低感受性 (MIC>2 μg/mL)					
<i>C.albicans</i>	62	8/32	16/64	16/32	128/256
<i>C.glabrata</i>	86	8/16	4/8	16/32	128/256
他の <i>Candida</i> 属	28	16/32	32/32	8/32	128/128

3.1.3.2 耐性株又は低感受性株発現試験 (CTD 4.2.1.1.26～27)

A.fumigatus ND158 株 (本薬の MIC : 0.03 μg/mL) を、1 μg/mL の本薬存在下で培養した結果、本薬低感受性株の発現頻度は、 1×10^{-8} ～ 1×10^{-9} であった。また、野生型の *A.fumigatus* ND158 株及び培養後に選択された ND158 由来変異株 (MS6 株、R1-1 株、R4-1 株、R6-1 株、R7-1 株) に対する各被験薬の抗真菌活性が、CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (糸状菌 : M38-P) に準拠した微量液体希釈法により検討された (表 13)。

表 13 *A.fumigatus* の変異株に対する抗真菌活性

菌株	MIC (μg/mL)				CYP51A の アミノ酸変異
	本薬	ITCZ	VRCZ	AMPH-B	
ND158 (野生株)	0.03	0.12	0.25	1	変異なし
MS6 (ND158 由来変異株)	1	>16	0.12	1	G54R
R1-1 (ND158 由来変異株)	1	>16	0.12	1	G54R
R4-1 (ND158 由来変異株)	1	>16	0.25	1	G54E
R6-1 (ND158 由来変異株)	1	>16	0.25	1	G54E
R7-1 (ND158 由来変異株)	>8	>16	0.25	1	G54W

C.albicans C43 株 (本薬の MIC : 0.004 μg/mL) を、1～20 μg/mL の本薬存在下で培養した結果、24 及び 48 時間後に本薬低感受性株の発現は認められなかった。また、*C.albicans* C43 株 (本薬の MIC : 0.004 μg/mL) を、段階的に濃度を上げた 0.008～2.56 μg/mL の本薬存在下で 12 週間継代培養した結果、MIC は 0.0016～0.016 μg/mL であった。

3.1.3.3 アゾール系抗真菌薬に対する耐性又は低感受性を誘導する CYP51 酵素のアミノ酸変異 (参考 CTD 4.2.1.1.25)

A.fumigatus 及び *C.albicans* のアゾール系抗真菌薬に耐性又は低感受性を誘導するアミノ酸変異に対する各被験薬の抗真菌活性が検討された (表 14)。

表 14 *A.fumigatus* 及び *C.albicans* の CYP51 のアミノ酸変異に対する抗真菌活性

菌株	MIC (μg/mL)				CYP51 の アミノ酸変異
	本薬	VRCZ	ITCZ	FLCZ	
A.fumigatus					
ND158 (親株)	0.03	0.25	0.12	—	変異なし
MS6	0.5	0.12	>16	—	G54R
R4-1	1	0.25	>16	—	G54E
R7-1	4	0.25	>16	—	G54W
F55064 (親株)	0.25	0.25	0.25	—	変異なし
F10	0.25	16	2	—	G138R
F33	0.25	8	0.5	—	G448S
C.albicans					
C43	0.03	0.03	0.06	0.125	変異なし

菌株	MIC (μg/mL)				CYP51 の アミノ酸変異
	本薬	VRCZ	ITCZ	FLCZ	
C438	0.5	2	0.5	128	Y257H、G464S
C439	1	16	4	>256	Y257H、G464S、G307S
C440	4	>16	8	>256	Y257H、G464S、G307S、A61V
C369	0.25	4	1	32	K128T、Y132H、D278N、G464S
C375	2	4	16	48	K128T、Y132H、D278N、G464S、P230L

3.1.3.4 薬剤排出ポンプの関与 (参考 CTD 4.2.1.1.29)

C.glabrata の耐性遺伝子 (*cdr1*、*cdr2* 又は *mdr1*) を欠損させた菌株を用いて、本薬の抗真菌活性に及ぼす薬剤排出ポンプの影響が、CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (酵母様真菌: M27-A) に準拠した微量液体希釈法により検討された (表 15)。

表 15 各種薬剤排出ポンプ遺伝子を欠損させた *C.glabrata* の本薬に対する抗真菌活性

菌株	親株	薬剤排出ポンプ遺伝子の欠損	MIC (μg/mL)
DSY562 (臨床分離株)		—	0.125
DSY565 (臨床分離株)		—	1
DSY1041	DSY565	<i>cdr1</i>	0.125
DSY1612	DSY565	<i>cdr2</i>	1
DSY1613	DSY565	<i>cdr1</i> 、 <i>cdr2</i>	0.0155
DSY1056	DSY565	<i>cdr1</i> 、 <i>mdr1</i>	0.0625
DSY1746	DSY565	<i>cdr1</i> 、 <i>cdr2</i> 、 <i>mdr1</i>	0.0155
DSY1048 (実験室株)		—	0.25
DSY1033	DSY1048	<i>cdr1</i>	0.004
DSY1075	DSY1048	<i>cdr1</i> 、 <i>mdr1</i>	<0.004

—: *cdr1*、*cdr2* 及び *mdr1* の欠損なし

3.1.4 *in vivo* 抗真菌活性 (CTD 4.2.1.1.7~18)

肺及び播種性アスペルギルス症、播種性フサリウム症、播種性ムーコル症、*F.pedrosoi* による深部皮膚真菌感染症、*E.dermatitidis* 及び *P.boydii* による播種性真菌感染症、播種性コクシジオイデス症、播種性カンジダ症、肺クリプトコックス症に対して各種感染動物モデルを用いて、各被験薬の治療又は予防効果が生存率、生存期間、臓器内生菌数、臓器傷害、皮膚病変の面積及び培養陽性率により検討された (表 16)。

表 16 各種感染動物モデルに対する各被験薬の治療又は予防効果

感染症	動物	投与時期	評価方法	用法・用量	結果の概要
肺アスペルギルス症	免疫抑制マウス ^{a)}	治療	生存率 (ED ₅₀ 値)	感染 24 時間後から QD、4 日間 本薬: 2.5 ~ 20 ^{o)} 、5 ~ 40 ^{p)} mg/kg/日 ITCZ: 100mg/kg/日 AMPH-B: 2.5 ^{o)} 、5 ^{p)} mg/kg/日 (皮下)	本薬: 4~36 ^{o)} mg/kg/日、 5~14 ^{p)} mg/kg/日 ITCZ: >100 mg/kg/日 ^{o)} ^{p)} AMPH-B: >2.5~>5 ^{o)} mg/kg/日、 >5 ^{p)} mg/kg/日
			生存率 (感染 12 日後)	感染 3、6、12、24、48、72 時間前 (単回投与) 本薬: 100 mg/kg ITCZ: 100 mg/kg	本薬: 検討したすべての用法で 70%以上 ITCZ: 12 及び 72 時間前投与を除いて 0%
		予防	生存率 (感染 8 日後)	感染 1 日前から 2 日後まで QD、4 日間 本薬: 1、5、25 mg/kg/日 (静脈内)	吸入感染モデル: 溶媒: 0% 1 mg/kg/日: 0% 5 mg/kg/日: 25% 25 mg/kg/日: 100% 鼻腔内感染モデル: 溶媒: 10% 1 mg/kg/日: 30% 5 mg/kg/日: 60% 25 mg/kg/日: 88%
			肺内生菌数		本薬 (5 及び 25 mg/kg/日) で肺内生菌数の減少

感染症	動物	投与時期	評価方法	用法・用量	結果の概要
		治療	生存率 (感染 10 日後)	感染 24 時間後から 4 日間 本薬：2.5、5 mg/kg/回 (QD)、 2.5 mg/kg/回 (BID) ITCZ：100 mg/kg/回 (QD)、 50 mg/kg/回 (BID)、33 mg/kg/ 回 (TID)	溶媒：0% 本薬： 2.5 mg/kg/回 (QD)：60% 5 mg/kg/回 (QD)：80% 2.5 mg/kg/回 (BID)：70% ITCZ：検討したすべての用法・用量で 0%
			生存率 (感染 30 日後)	感染 24 時間後から QD、4 又は 10 日間 本薬：0.2、1、5 mg/kg/日	溶媒：0% 4 日間：45～58% 10 日間：71～75%
			生存率 (感染 10 日後)	感染 24、48、72 時間後から QD、 4 日間 本薬：40 mg/kg/日	溶媒：0% 24 時間後：70% 48 時間後：40% 72 時間後：0%
	免疫抑制 モルモット ^{b)}	治療	生存率 (ED ₅₀ 値)	感染 24 時間後から、4 日間 本薬：1、10、50、100 mg/kg/回 (QD) VRCZ：5、25、50、100 mg/kg/ 回 (BID)	本薬：70 mg/kg/日 VRCZ：2,300 mg/kg/日
播種性 アスペル ギルス症	免疫正常 マウス ^{d)}	治療	生存率 (感染 17 日後)	感染 4 時間後から QD、4 日間 本薬：0.625、2.5、10、40 mg/kg/日 ITCZ：100 mg/kg/日	溶媒：0% 本薬： 0.625 mg/kg/日：40% 2.5 mg/kg/日：60% 10、40 mg/kg/日：100% ITCZ：30%
	免疫抑制 モルモット ^{e)}		生存率 (ED ₅₀ 値)	感染 4 時間後から、4 日間 本薬：5、25、50、100 mg/kg/回 (QD) VRCZ：25、50、100、200 mg/kg/ 回 (BID)	本薬：3 mg/kg/日 VRCZ：110 mg/kg/日
播種性 フサリ ウム症	免疫正常 マウス ^{f)}	治療	生存期間	感染 1 時間後から QD、4 又は 13 日間 本薬：10、25、50、100 mg/kg/日 AMPH-B：1 mg/kg/日 (腹腔内)	本薬：すべての用法・用量で溶媒と比較して、生存 期間の延長が認められ、50 mg/kg/日で定常に達した AMPH-B：本薬 25、50、100 mg/kg/日と同程度の生 存期間が認められた
			腎臓及び肝臓内 生菌数		本薬：すべての用法・用量で腎臓又は肝臓内生菌数の 減少 AMPH-B：4 日間の投与で腎臓又は肝臓内生菌数の 減少
播種性 ムーコ ル症	免疫抑制 マウス ^{g)}	治療	生存期間	感染 1 日後から、7 日間 本薬：5、15、30 mg/kg/回 (BID) ITCZ：30 mg/kg/回 (TID) AMPH-B：1 mg/kg/回 (QD) (腹 腔内)	本薬：15 又は 30 mg/kg/回、1 日 2 回投与で溶媒と 比較して、生存期間の延長が認められた ITCZ：生存期間の延長は認められなかった AMPH-B：生存期間の延長が認められた
			腎臓内生菌数		本薬：15 又は 30 mg/kg/回、1 日 2 回投与で腎臓内 生菌数の減少 ITCZ：腎臓内生菌数の減少なし AMPH-B：腎臓内生菌数の減少
<i>F.pedr osoi</i> に よる深 部皮膚 真菌感 染症	免疫抑制 マウス ^{h)}	治療	皮膚病変面積	感染 3 週間後から QD、4 カ月 間 本薬：10、20 mg/kg/日 VRCZ：10、20 mg/kg/日 ITCZ：25、50 mg/kg/日 TRB：150、250 mg/kg/日	本薬：10 及び 20 mg/kg/日でそれぞれ溶媒と比較し て、30 及び 75%低下 VRCZ：全ての用量で低下なし ITCZ：50 mg/kg/日で溶媒と比較して、20%低下 TRB：250 mg/kg/日で溶媒と比較して、0.6%低下
			皮膚病変内生菌 数の陽性率		本薬：10 及び 20 mg/kg/日でそれぞれ溶媒と比較し て、25 及び 50%低下 VRCZ：全ての用量で低下なし ITCZ：50 mg/kg/日で溶媒と比較して、25%低下 TRB：全ての用量で低下なし
<i>E.derm atitidis</i> による 播種性 真菌感 染症	免疫正常 マウス ⁱ⁾	治療	生存率 (感染 30 日後)	感染 1 日後から QD、7 日間 本薬：0.1、1、2.5、5、10、 25 mg/kg/日	2.5 mg/kg/日以上用量で溶媒と比較して、生存率 の増加
	免疫抑制 マウス ⁱ⁾			感染 1 日後から QD、7 日間 本薬：0.625、1.25、2.5、 5 mg/kg/日	
<i>P.boyd ii</i> による 播種	免疫抑制 マウス ^{j)}	治療	生存率 (感染 20 日後)	感染 1 日後から、10 日間 本薬：0.5、1、5、10、30、50 mg/kg/ 回 (QD)	本薬：30、50 mg/kg/回 (QD) 又は 25 mg/kg/回 (BID) で溶媒と比較して、生存率の増加が認められた

感染症	動物	投与時期	評価方法	用法・用量	結果の概要
性真菌感染症				25 mg/kg/回 (BID) ITCZ : 30 mg/kg/回 (TID) FLCZ : 20 mg/kg/回 (BID)	ITCZ : 溶媒と比較して、生存率の増加は認められなかった FLCZ : 溶媒と比較して、生存率の増加が認められた
			脾臓、腎臓及び脳内生菌数	感染 1 日後から、10 日間 本薬 : 10、40 mg/kg/回 (QD) ITCZ : 30 mg/kg/回 (TID) FLCZ : 5、20 mg/kg/回 (BID)	本薬 : 10 mg/kg/回以上 : 脾臓内生菌数の減少 40 mg/kg/回 : 腎臓及び脳内生菌数の減少 ITCZ : 脾臓内生菌数の減少 FLCZ : 5 mg/kg/回以上 : 脳内生菌数の減少 20 mg/kg/回 : 脾臓及び腎臓内生菌数の減少
播種性コクシジオイデス症	免疫正常マウス ^{k)}	治療	生存率 (感染 50 日後)	感染 2 日後から、21 日間 本薬 : 0.01、0.1、0.5、1、5、10 mg/kg/回 (QD) ITCZ : 10、30 mg/kg/回 (TID)	<i>C.immitis</i> (97-960 株) : 溶媒 : 0% 本薬 0.5 mg/kg/回以上及び ITCZ 30 mg/kg/回で 100% <i>C.immitis</i> (97-2036 株) : 溶媒 : 0% 本薬 0.5 mg/kg/回以上及び ITCZ 30 mg/kg/回で 90～100%
			脾臓、肝臓及び肺内生菌数		本薬 : 0.1 mg/kg/回以上で脾臓、肝臓及び肺内生菌数の減少 ITCZ : 10 mg/kg/回以上で脾臓、肝臓及び肺内生菌数の減少
播種性カンジダ症	免疫正常マウス ^{l)}	予防	生存率 (感染 7 日後)	感染 1.5、3、6、12、24、48 又は 72 時間前 (単回投与) 本薬 : 50 mg/kg FLCZ : 50 mg/kg	溶媒 : 感染 1.5～24 時間前投与で 0% 本薬 : 感染 1.5～24 時間前投与で 100% FLCZ : 感染 1.5～24 時間前投与で 30～100%
		治療	生存率 (ED ₅₀ 値)	感染 4 時間後から QD、3 日間 本薬 : 0.625、2.5、10、25 mg/kg/日 FLCZ : 25、50 mg/kg/日 AMPH-B : 1、5 mg/kg/日 (皮下)	本薬 : 0.02～0.6 mg/kg/日 FLCZ : 1.4～25 mg/kg/日 AMPH-B : 3～9 mg/kg/日
	免疫抑制マウス ^{l)}				本薬 : 0.2～8 mg/kg/日 FLCZ : 2.5～27 mg/kg/日 AMPH-B : 1.7 mg/kg/日
	免疫正常モルモット ^{m)}			感染 4 時間後から、3 日間 本薬 : 0.1、1、10 mg/kg/回 (QD) VRCZ : 0.1、1、2.5、5、10 mg/kg/回 (BID)	本薬 : 0.17 mg/kg/日 VRCZ : 5.6 mg/kg/日
	免疫抑制モルモット ^{m)}			感染 4 時間後から、4 日間 本薬 : 5、20、50、100 mg/kg/回 (QD) VRCZ : 5、20、50、100 mg/kg/回 (BID)	本薬 : 30 mg/kg/日 VRCZ : 710 mg/kg/日
肺クリプトコックス症	免疫正常マウス ⁿ⁾	治療	生存率 (感染 50 日後)	感染 1 日後から QD、7 日間 本薬 : 10 mg/kg/日 FLCZ : 10 mg/kg/日	溶媒 : 0% 本薬 : 20% FLCZ : 0%
			肺及び脳内生菌数		本薬 : 肺及び脳内生菌数の減少 FLCZ : 脳内生菌数の減少

特に記載のない場合は、経口投与及び反復投与

- a) 吸入感染モデル : *A.fumigatus* 又は *A.flavus* 接種の 1 日前～1 日後に酢酸コルチゾンを皮下投与することにより作製
 鼻腔内感染モデル : *A.fumigatus* (ND158 株) 接種の 1 日前～1 日後及び 6 日目に酢酸コルチゾンを皮下投与することにより作製
 (結果の概要に、感染モデルの種類が特に記載されていない場合は、吸入感染モデル)
- b) 吸入感染モデル : *A.flavus* (ND83 株) 接種の 5 日前、3 日前、1 日前、1 日後、3 日後、5 日後にシクロフオスファミドを腹腔内投与することにより作製
- d) *A.flavus* (ND83 株) (接種菌量 : 1×10^6 分生子/マウス) を静脈内接種することにより作製
- e) *A.fumigatus* (ND159 株) (接種菌量 : 5×10^6 CFU/モルモット) 接種の 5 日前、3 日前、1 日前、1 日後、3 日後、5 日後、7 日後にシクロフオスファミドを腹腔内投与し、静脈内接種することにより作製
- f) *F.solani* (FS1184 株) (接種菌量 : $2 \times 10^6 \sim 6 \times 10^6$ CFU/マウス) を静脈内接種することにより作製
- g) *M.ramosissimus* (98-1763 及び 95-2650 株) 又は *M.circinelloides* (00-1194 株) 静脈内接種の 1 日前に 5-フルオロウラシル (静脈内投与) 及びシクロフオスファミド (腹腔内投与) を投与することにより作製
- h) *F.pedrosoi* (臨床分離 : FMR6630 株) (接種菌量 : 3×10^6 CFU/マウス) を左大腿部に皮下投与することにより作製
- i) *E.dermatitidis* (臨床分離 : 8656 株) (接種菌量 : $3.6 \times 10^6 \sim 3.3 \times 10^7$ 又は $9 \times 10^6 \sim 1.9 \times 10^7$ CFU/マウス) を静脈内接種することにより作製
- j) *P.boydii* (臨床分離 : UTHSC00-180 株) (接種菌量 : 1×10^5 分生子/マウス) 接種の 24 時間前にシクロフオスファミドを単回腹腔内投与し、静脈内接種することにより作製
- k) *C.immitis* (97-960 株及び 97-2036 株) (接種菌量 : 200 分生子/マウス) を静脈内接種することにより作製
- l) FLCZ 耐性株を含む *C.albicans* (接種菌量 : $1 \times 10^6 \sim 7.5 \times 10^6$ CFU/マウス) を静脈内接種することにより作製
- m) *C.albicans* (C43 株) (接種菌量 : 5×10^7 又は 2.5×10^6 CFU/モルモット) 接種の 5 日前、3 日前、1 日前、1 日後にシクロフオスファミドを腹腔内投与し、静脈内接種することにより作製
- n) *Cr.neoformans* (YC-11 株) (接種菌量 : 1×10^5 個) を気管内接種することにより作製

感染症	動物	投与時期	評価方法	用法・用量	結果の概要
-----	----	------	------	-------	-------

o) *A.fumigatus* (ND159 株)

p) *A.flavus* (ND134 株)

3.1.5 その他の作用

3.1.5.1 殺真菌作用（参考 CTD 4.2.1.1.4）

各臨床分離株に対する本薬及び AMPH-B の MIC¹⁰⁾ 及び MFC¹¹⁾ が検討された（表 17）。

表 17 各菌種に対する各被験薬の抗真菌活性及び殺菌作用

菌種	株数	本薬			AMPH-B		
		MIC (μg/mL)	MFC (μg/mL)	MFC/MIC	MIC (μg/mL)	MFC (μg/mL)	MFC/MIC
<i>A.fumigatus</i>	11	0.125 [0.016 - >64]	0.125 [0.03 - >64]	1.5 [1 - 4]	0.5 [0.25 - 1]	0.75 [0.5 - 2]	2 [1 - 4]
<i>C.krusei</i>	3	0.125 [0.125 - 0.25]	1 [0.5 - 1]	4 [4 - 8]	—	—	—
<i>C.dubliniensis</i>	1	0.015	1	67	—	—	—
<i>C.tropicalis</i>	1	0.5	>16	>32	—	—	—
<i>C.glabrata</i>	11	0.25 [0.015 - 2]	>16 [0.125 - >16]	>32 [4 - >533]	—	—	—
<i>C.albicans</i>	23	0.5 [0.015 - 1]	>2 [1 - >16]	>8 [>2 - >1067]	—	—	—

中央値 [範囲] 又は個別値

—：未検討

3.1.5.2 抗真菌作用持続効果（参考 CTD 4.2.1.1.6）

A.fumigatus の臨床分離株（F55064 株、W73355 株、H27023 株、T53454 株及び W43719 株）及び *C.albicans* 臨床分離株（90028 株）をそれぞれ 2 時間及び 1 時間被験薬に曝露させ、被験薬除去後の真菌が被験薬の阻害作用から回復するまでの時間（PAFE 値¹²⁾）が検討された（表 18）。

表 18 各菌種に対する各被験薬の PAFE

被験薬	<i>A.fumigatus</i> (5 株)		<i>C.albicans</i> (1 株)	
	濃度 (μg/mL)	PAFE 値 (時間) a)	濃度 (μg/mL)	PAFE 値 (時間) b)
本薬	16	0.75±0.35	1	≤0.5
VRCZ	16	0.5±0.0	1	≤0.5
ITCZ	16	0.5±0.0	1	≤0.5
RVCZ	16	0.38±0.17	1	≤0.5
AMPH-B	16	7.5±0.70	1	5.3±1.15
CPFG	128	≤0.5	0.25	5.6±0.57
MCFG	128	≤0.5	0.25	5.0±1.0

a) *A.fumigatus* 5 株を用いた試験を 2 回実施した時の平均値±標準偏差

b) *C.albicans* 1 株を用いた試験を 3 回実施した時の平均値±標準偏差

3.1.5.3 本薬の抗真菌活性に及ぼす血清蛋白質の影響（CTD 4.2.1.1.7）

C.krusei (7 株)、*C.lusitaniae* (5 株) 又は *C.parapsilosis* (6 株) を用いて、各被験薬の抗真菌活性に及ぼす血清蛋白質の影響が検討された（表 19）。

表 19 抗真菌作用に及ぼす血清蛋白質の影響

被験薬	MIC (μg/mL)		MIC 比	推定タンパク結合率 a)
	BSA 非添加	4%BSA 添加		
本薬	0.06	1.0	16	>90%
ITCZ	0.25	4.0	16	>90%
FLCZ	64	128	2	50%
AMPH-B	2.0	8.0	4	75%

幾何平均

a) 推定蛋白結合率=100×（1－BSA 非添加時の MIC 値/4%BSA 添加時の MIC 値）

¹⁰⁾ CLSI の抗真菌薬感受性試験法（M38-A 及び M27-A）に準拠した微量液体希釈法により検討された。

¹¹⁾ コロニー未検出又は 3 個以下のコロニー検出時の最小薬物濃度とされた。本薬の MFC 値が MIC 値の 4 倍以内の場合に「殺真菌作用有」と判定された。

¹²⁾ アミノ酸の ¹⁴C 標識体の真菌への取込み能を指標に算出された。

3.1.5.4 *in vivo* PK/PD 指標の検討 (参考 CTD 4.2.1.1.23)

C.albicans (K1 株) を静脈内に接種した免疫抑制播種性カンジダ症モデルマウス¹³⁾ に、感染 2 時間後から本薬 (0.625~640 mg/kg/回、経口投与) が投与され、投与 48 時間後の fAUC₀₋₂₄/MIC、fC_{max}/MIC 及び %T>MIC と腎臓内生菌数との関係が検討され、それぞれ相関係数が 83%、85%、65%であった。

3.1.5.5 ステロイド合成の阻害作用 (参考 CTD 4.2.2.6.4、4.2.2.6.5)

ラット及びイヌの副腎細胞分画、ラットの精巣ミクロソーム並びにイヌの精巣 S-10 分画を用いて、各被験薬 (本薬、KCZ 及び ITCZ) がアンドロゲン、コルチゾール及びコルチコステロンの合成に及ぼす影響が検討され、認められた主な阻害作用は以下のとおりであった。

ラットにおいて、本薬、KCZ 及び ITCZ のすべてにより、コルチゾールの合成 (IC₅₀: それぞれ 0.2、0.7 及び 2.0 µmol/L) 及びコルチコステロンの合成 (IC₅₀: それぞれ 0.4、2.8 及び 7.8 µmol/L) が阻害された。

イヌにおいて、本薬及び KCZ によりアンドロゲンの合成 (IC₅₀: それぞれ 1.7~7.5 及び 0.8~4.3 µmol/L) 及びコルチゾールの合成 (IC₅₀: それぞれ 5.0 及び 1.4 µmol/L) は阻害され、コルチコステロンの合成は KCZ により阻害された (IC₅₀: 8.8 µmol/L)。

3.2 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.1~4.2.1.3.7)

心血管系、中枢神経系、呼吸系、腎・泌尿器系及び胃腸管系に対する本薬の影響が検討された (表 20)。

¹³⁾ 菌株接種の 5 日前~1 日前にシクロフォスファミドを皮下投与することにより作製。

表 20 安全性薬理試験成績の概略

評価器官	試験系	評価項目・方法等	投与量又は濃度	投与経路	特記所見
心血管系	L-929 細胞 (各 4 標本) ^{a)}	hERG 電流	770 ng/mL	<i>in vitro</i>	7 %減少
	イヌ心臓プルキンエ線維 (2 群 6 標本) ^{a)}	活動電位	25、69、365 ng/mL	<i>in vitro</i>	APD ₆₀ 及び APD ₉₀ ^{b)} : 10 %未満延長
	CD ラット (雄各群 12 例) ^{a)}	テレメトリー法	30 mg/kg	経口	なし
	CD ラット (雄各群 24 例 ^{c)} 、雄各群 6 例 ^{d)} 、雄各群 6 例 ^{e)})	動脈圧、心拍数、心 エコー検査、血漿 量、血液生化学的 検査、心重量、病理 組織学的検査	90 mg/kg (反復)	経口	26 日後に収縮期動脈圧 (13～ 23 mmHg) 及び平均動脈圧 (10～19 mmHg) の上昇 血中トロポニン T 活性高値 収縮期心室内径減少 左心室内径短縮率増加 心臓重量高値
	カニクイザル (雄 3 群 6 例)	テレメトリー法	7、13 mg/kg (反復)	静脈内	なし C _{max} (7 及び 13 mg/kg) : 1,550 及び 4,000 ng/mL
	カニクイザル (雄 1 群 5 例、1 群 6 例)		40 mg/kg (反復)		収縮期動脈圧及び平均動脈 圧の上昇 (9～15 mmHg) C _{max} : 7,850～18,000 ng/mL
中枢神経系	CD ラット (雄 2 群 9 例) ^{a)}	Irwin 法	30 mg/kg	経口	なし
呼吸系	無麻酔拘束 CD ラット (雄雌 3 群各 6 例)	プレチスモグラフ	30、60 mg/kg	静脈内 (急速)	なし
腎/泌尿器系	CD ラット (雄 3 群 10 例) ^{a)}	尿量、尿中 Na 及び K 排泄量	30 mg/kg	経口	尿量低値
	CD ラット (雄 4 群 8 例) ^{a)}		3、10、30 mg/kg		なし
	CD ラット (雄 2 群 12 例) ^{a)}		30 mg/kg (反復)		尿量・尿中 Na 排泄量低値
胃腸管系	CD ラット (雄 3 群 8 例) ^{a)}	胃粘膜病変の個数 及び長さ	30 mg/kg	経口	なし
	CD ラット (雄 3 群 8 例) ^{a)}	胃内容重量			

特に記載のない場合は、単回投与

a) 非 GLP 試験

b) 60%及び 90%再分極までの活動電位持続時間

c) 病理組織学的検査、血液生化学的検査

d) 動脈圧、心拍数、心エコー、心重量検査

e) 血漿量検査

3.3 薬力学的相互作用試験

3.3.1 *in vitro* 薬力学的相互作用 (参考 CTD 4.2.1.1.19～20)

Aspergillus 属 (61 株) ¹⁴⁾ 及び *Fusarium* 属を含む各種糸状菌 (16 株) ¹⁵⁾ を用いて、本薬と他の抗真菌薬 (CPFG、VRCZ、ITCZ、AMPH-B 又は TRB) との併用効果が検討された ¹⁶⁾。検討された 10 通りの組合せのうち、本薬といずれの被験薬との併用時においても、拮抗作用は認められず、ほとんどが相加作用又は不変であった。

Candida 属 (27 株) ¹⁷⁾ 及び *Cr.neoformans* (3 株) を用いて、本薬と他の抗真菌薬 (CPFG、VRCZ、ITCZ、FLCZ、AMPH-B、5-FC 又は TRB) との併用効果が検討された ¹⁶⁾。検討された 14 通りの組合

¹⁴⁾ *A.fumigatus* : 38～44 株、*A.flavus* : 1～6 株、*A.niger* : 0～2 株、*A.terreus* : 3～4 株、*A.nidulans* : 0～2 株及び *A.oryzae* : 2～3 株を含む

¹⁵⁾ *F.solani* : 5 株、*F.moniliforme* : 4 株、*F.oxysporum* : 5 株、*Mucor mucedo* : 0～1 株及び *Rhizopus oryzae* : 0～1 株を含む

¹⁶⁾ FIC (fractional inhibitory concentration) 値が下記の計算式から算出され、FIC 値が 0.5 以下の場合に「相乗作用」、0.5 超 1.0 以下の場合に「相加作用」、1.0 超 2.0 以下の場合に「不変」、2.0 超の場合に「拮抗作用」と判断された。

FIC 値 = (併用時薬物 A の MIC / 単独時薬物 A の MIC) + (併用時薬物 B の MIC / 単独時薬物 B の MIC)

¹⁷⁾ *C.albicans* : 19～20 株、*C.glabrata* : 2 株、*C.parapsilosis* : 1 株、*C.krusei* : 1 株、*C.dubliniensis* : 3 株を含む

せのうち、本薬といずれの被験薬との併用時においても、拮抗作用は認められず、ほとんどが相加作用又は不変であった。

3.3.2 *in vivo* 薬力学的相互作用（CTD 4.2.1.1.7、参考 CTD 4.2.1.1.21～22）

3.3.2.1 免疫抑制肺アスペルギルス症及び免疫正常播種性アスペルギルス症モデルマウスにおける他の抗真菌薬との相互作用

A.flavus（ND134 株）を吸入接種された免疫抑制マウスの肺アスペルギルス症モデル¹⁸⁾に、感染 24 時間後から本薬（0.625、2.5 又は 10 mg/kg/回、経口投与）と AMPH-B（1 又は 5 mg/kg/回、皮下投与）を 1 日 1 回、4 日間反復投与され、感染 10 日後の生存率から併用効果が検討された。検討された 1 菌種 6 通りの組合せのうち、本薬と AMPH-B との併用時において、拮抗作用は認められなかった。

A.fumigatus（ND158 株、ND231 株）又は *A.flavus*（ND83 株）（接種菌量： $6.7 \times 10^5 \sim 9.5 \times 10^6$ CFU）を静脈内接種された免疫正常マウスの播種性アスペルギルス症モデルに、感染 4 時間後から本薬（1、5 又は 25 mg/kg/回、経口投与）と CPFG（1、5 又は 10 mg/kg/回、腹腔内投与）を 1 日 1 回、*A.fumigatus* では 8 日間、*A.flavus* では 4 日間併用又は単独投与され、感染 14 日又は 15 日後までの生存率から併用効果が検討された。検討された 3 菌種 27 通りの組合せのうち、本薬と CPFG との併用時において、拮抗作用は認められず、ほとんどが抗真菌作用の増加であった。

3.3.2.2 免疫正常播種性カンジダ症モデルマウスにおける他の抗真菌薬との相互作用

C.albicans（C43 株）（接種菌量： 5×10^6 CFU）を静脈内接種された免疫正常播種性カンジダ症モデルマウスに、感染 4 時間後から本薬（0.05、0.1、0.5、1.0 又は 2.5 mg/kg/回、経口投与）と AMPH-B（1 又は 5 mg/kg/回、皮下投与）を 1 日 1 回、4 日間併用投与され、感染 4 日後の生存率から併用効果が検討された。検討された 1 菌種 10 通りの組合せのうち、本薬と AMPH-B との併用時において、拮抗作用は認められなかった。

C.albicans（C375 株）（接種菌量： $8.3 \times 10^6 \sim 1.1 \times 10^7$ CFU）を静脈内接種された免疫正常播種性カンジダ症モデルマウスに、感染 4 時間後から本薬（5、25 又は 100 mg/kg/回、経口投与）と CPFG（0.01、0.05 又は 0.2 mg/kg/回、腹腔内投与）を 1 日 1 回、4 日間及び 8 日間投与され、4 日間投与では感染 10 日後まで、8 日間投与では感染 8 日後までの生存率から併用効果が検討された。検討された 1 菌種 15 通りの組合せのうち、本薬と CPFG との併用時において、拮抗作用は認められず、ほとんどが抗真菌作用の増加であった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の抗真菌活性について

申請者は、深在性真菌症における本薬の抗真菌活性について、以下のように説明している。

¹⁸⁾ 菌株接種の 1 日前～1 日後に酢酸コルチゾンを皮下投与することにより作製

国内臨床分離株に対する本薬の抗真菌活性について、糸状菌¹⁹⁾ 並びに酵母様真菌²⁰⁾ の一部の臨床分離株で MIC が高値を示した株が認められるものの、概ね抗真菌活性は認められており、本邦において、現時点で明らかな経年変化は認められていない（3.1.1.1 及び 3.1.1.3 参照）。

また、海外臨床分離株に対する本薬の抗真菌活性について、1990 年半ばから約 10 年間に収集された臨床分離株（3.1.1.2 参照）、MEDLINE 及び医中誌から検索された本薬の海外市販後の臨床分離株²¹⁾ において、*Aspergillus* 属、*Fusarium* 属、ムーコル症の原因真菌、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌、二形性真菌、*Candida* 属並びに *Cryptococcus* 属では、本薬に対する感受性が経年により明らかに低下する傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

国内臨床分離株を用いた感受性の検討結果（3.1.1.1 及び 3.1.1.3 参照）から、本邦において、概ね抗真菌活性は認められており、現時点で明らかな経年変化は認められていないことを確認した。また、海外臨床分離株の感受性の経年変化に関する情報は限定的であるが、提出された資料から、海外においても、本薬に対する感受性が明らかに低下する傾向は認められないことを確認した。

ただし、本薬に対する感受性に関する情報については製造販売後も引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供することが重要である。なお、深在性真菌症患者における本剤の有効性については、7.R.2 に記載する。

3.R.2 国内外の臨床分離株における本薬に対する感受性の異同について

申請者は、国内外の臨床分離株における本薬に対する感受性の異同について、以下のように説明している。

MEDLINE 及び医中誌から検索された本薬の海外市販後の臨床分離株²¹⁾ のうち、海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の実施時期（1998 年 2 月～2012 年 11 月）の臨床分離株及び国内臨床試験（PD101 試験及び P101 試験）の臨床分離株に対する本薬の抗真菌活性を比較した。その結果、比較が可能であった菌種について、本薬の感受性に国内外で明らかな差異は認められなかった（表 21）。

表 21 国内外の臨床分離株に対する本薬の抗真菌活性^{a)}

菌種	株数	海外		国内	
		MIC _{50/90} ^{b)} (µg/mL)	分離年 (公表年)	MIC _{50/90} ^{b)} (µg/mL)	分離年 (公表年)
<i>A.fumigatus</i>	1684	0.06/0.25	(2010) ^{c)}	—	—
	637	0.03/0.12	2005～2007 ^{d)}	—	—
	553	0.25/0.5	2000～2006 ^{e)}	—	—
	25	—	—	0.06/0.12	2014～2017 ^{v)}
	31	—	—	0.06/0.25	2014～2017 ^{w)}
<i>A.flavus</i>	323	0.06/0.25	(2010) ^{c)}	—	—
	110	0.12/0.5	2001～2006 ^{f)}	—	—
	76	0.25/0.5	2000～2006 ^{e)}	—	—
	10	—	—	0.25/0.5	2014～2017 ^{v)}
	1	—	—	0.25	2014～2017 ^{w)}
<i>A.niger</i>	366	0.25/0.5	(2010) ^{c)}	—	—
	59	0.25/1	2000～2006 ^{e)}	—	—
	55	0.25/0.5	2001～2006 ^{f)}	—	—
	10	—	—	0.5/0.5	2014～2017 ^{v)}

¹⁹⁾ *A.fumigatus*, *A.flavus*, *A.niger*, *A.terreus*, *Fusarium* 属、*Mucor* 属、*Rhizopus* 属、*Cunninghamella bertholletiae*, *Rhizomucor pusillus*, *Lichtheimia hongkongensis*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Scedosporium apiospermum*, *Exophiala* 属、*Phialophora* 属、*Cladosporium* 属、*Cladophialophora* 属、*Alternaria* 属

²⁰⁾ *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.krusei*, *C.guilliermondii*, *Cr.neoformans*

²¹⁾ キーワード「posaconazole」で、MEDLINE 2,340 件、医中誌 55 件が検索された（実施日：2019 年 5 月 17 日）。

菌種	株数	海外		国内	
		MIC _{50/90} ^{b)} (μg/mL)	分離年 (公表年)	MIC _{50/90} ^{b)} (μg/mL)	分離年 (公表年)
	1	—	—	0.25	2014～2017 ^{w)}
<i>A.terreus</i>	330	0.25/0.5	(2010) ^{c)}	—	—
	87	1/1	2005～2010 ^{g)}	—	—
	74	0.06/0.25	2001～2006 ^{f)}	—	—
	5	—	—	0.12～0.25	2014～2017 ^{v)}
<i>Fusarium</i> 属	2	—	—	0.03～0.12	2014～2017 ^{w)}
	67	0.06～16	2001～2007 ^{h)}	—	—
	30	8/>8	(2009) ⁱ⁾	—	—
	11	>8/>8	2000～2001 ^{j)}	—	—
<i>Mucor</i> 属	10	—	—	>8/>8	2014～2017 ^{v)}
	41	0.5/2	2001～2007 ^{k)}	—	—
	19	0.5/2	(2007) ^{l)}	—	—
	18	—/1	(2006) ^{m)}	—	—
<i>Rhizopus</i> 属	10	—	—	1/8	2014～2017 ^{v)}
	101	0.25/1	2001～2007 ^{k)}	—	—
	17	—/1	(2007) ⁿ⁾	—	—
	13	0.03～2	(2012) ^{o)}	—	—
<i>Rhizopus microsporus</i>	7	—	—	0.25～1	2014～2017 ^{v)}
	5	0.5～1	(2010) ^{p)}	—	—
<i>Cunninghamella</i> 属	1	—	—	1	2014～2017 ^{w)}
	13	0.5/—	2001～2007 ^{k)}	—	—
	4	0.5	(2007) ^{l)}	—	—
	3	0.5～1	(2012) ^{o)}	—	—
<i>Rhizomucor</i> 属	10	—	—	0.5/1	2014～2017 ^{v)}
	5	0.06～1	2001～2007 ^{k)}	—	—
	4	0.25～0.5	(2012) ^{o)}	—	—
	1	2	(2007) ^{l)}	—	—
<i>Lichtheimia</i> 属	2	—	—	0.5	2014～2017 ^{v)}
	8	0.5～16	(2007) ^{l)}	—	—
	3	0.125	2001～2007 ^{k)}	—	—
	3	0.25	(2012) ^{o)}	—	—
<i>Fonsecaea</i> 属	1	—	—	0.5	2014～2017 ^{v)}
	55	0.031/0.063	(2010) ^{q)}	—	—
<i>Scedosporium apiospermum</i>	5	—	—	0.03～0.06	2014～2017 ^{v)}
	65	1/8	2001～2006 ^{f)}	—	—
	50	0.03/0.25	(2010) ^{r)}	—	—
	28	1/2	(2009) ⁱ⁾	—	—
	28	1/4	(2012) ^{s)}	—	—
<i>Exophiala</i> 属	10	—	—	1/2	2014～2017 ^{v)}
	12	0.125/0.25	(2009) ⁱ⁾	—	—
	3	≤0.015	2001～2006 ^{f)}	—	—
<i>Cladophialophora</i> 属	10	—	—	0.06/0.25	2014～2017 ^{v)}
	37	0.031/0.125	(2010) ^{u)}	—	—
<i>Alternaria alternata</i>	4	—	—	0.03～0.25	2014～2017 ^{v)}
	30	0.5/0.5	(2009) ⁱ⁾	—	—
	10	—	—	0.12/0.25	2014～2017 ^{v)}

—：該当せず

a) 海外臨床分離株のデータについては、キーワード「posaconazole」で検索した（実施日：2019年5月17日）MEDLINE 2,340件、医中誌 55 件のうち、国内外で比較可能であった菌種について、株数の多い上位各 3 報までを記載した。

b) MIC_{50/90} が不明な場合は MIC 範囲を記載した。

c) J Clin Microbiol 2010; 48 : 3251-7、d) J Clin Microbiol 2009; 47 : 3142-6、e) J Clin Microbiol 2008; 46 : 2568-72、f) Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:917-21、g) Clin Microbiol Infect 2012; 18: E24-6、h) J Antimicrob Chemother 2008; 61:805-9、i) Med Mycol 2009; 47:71-6、j) J Clin Microbiol 2003; 41: 3623-6、k) Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:2587-90、l) Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:1126-9、m) J Clin Microbiol 2006; 44 : 3616-22、n) J Clin Microbiol 2007; 45 : 2000-1、o) J Clin Microbiol 2012; 50 : 66-75、p) Mycoses 2010; 54:e318-22、q) Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 1636-8、r) Acta Microbiol Immunol Hung 2010; 57: 209-14、s) Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:352-7、t) Med Mycol 2009; 47:41-3、u) J Clin Microbiol 2010; 48 : 2350-6

v) PD101 試験、w) P101 試験

機構は、国内外の臨床分離株における本薬に対する感受性について、明らかな差異は認められないことを確認した。

3.R.3 心血管系への影響について

機構は、hERG 試験で hERG 電流の減少、イヌ心臓プルキンエ線維を用いた試験で APD の延長、及びイヌを用いた反復投与毒性試験で QT 間隔延長を含む心電図異常が認められたことを踏まえ、本薬のヒトにおける QT 間隔延長リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬のイヌで認められた QT 間隔の延長は、 I_{Kr} チャネル阻害作用を有し (FEBS lett 2006; 580: 1999-2005)、ヒトでトルサード ド ポアントを誘発する (Glob Caridiol Sci Pract 2017; 11) KCZ や FLCZ のような他のアゾール系抗真菌薬とは異なり、以下の点から、低カリウム血症に起因すると考える。

- hERG 電流を抑制する本薬濃度 (770 ng/mL、3.2 項参照) は、ヒト血漿中の本薬の遊離型 C_{max} の幾何平均 (257.9 ng /mL) ²²⁾ の約 3.0 倍に相当し、予想される臨床血漿中濃度では hERG 電流を抑制しないこと。
- イヌ心臓プルキンエ線維を用いた試験における APD の有意な延長 (10%未満) について、標準的な I_{Kr} チャネル阻害薬と異なり、濃度依存性に乏しく逆頻度依存性²³⁾ も認められないことから、安全性上の意義は低いと考えること。
- イヌで QT 間隔延長が認められた個体の血中カリウム値は、イヌで低カリウム血症による QT 間隔を誘発する濃度域 (Lab Anim 2007; 41: 204-17) であったこと。
- サルを用いた評価において、低カリウム血症が認められない条件下では、臨床曝露量の 1.4 倍で QT 間隔の延長は認められないこと。

ただし、本薬の臨床試験において QT 間隔の延長及びトルサード ド ポアントの発生が認められたことから、添付文書において、ヒトでの QT 間隔延長及びトルサード ド ポアント発生の可能性、並びに本薬の投与前及び投与中における定期的な心電図及び電解質検査の必要性について注意喚起を行う。

機構は、本薬の心血管系への影響について、以下のように考える。

本薬のイヌで認められた QT 間隔延長は、本薬の I_{Kr} チャネル阻害活性によるものではなく、低カリウム血症で誘発されたとする申請者の考えは妥当と判断する。QT 間隔延長作用も含めたヒトにおける催不整脈リスクについては、7.R.3.4 及び 7.R.3.5 で議論する。なお、ラット及びカニクイザルで機序が明確ではない血圧上昇が認められたが、臨床試験における血圧への影響評価から、ヒトへの安全性上の懸念は小さいと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びサルに本薬 (^{14}C 標識体又は非標識体) を投与したときの PK が検討された。血漿中本薬濃度の測定には LC-MS/MS 法 [定量下限: 10 ng/mL (ラット)、5 ng/mL (ウサギ)、4 ng/mL (サル)] 又は HPLC/紫外分光検出法 [定量下限: 25 又は 300 ng/mL (マウス)、25 又は 500 ng/mL (ラット)、300 ng/mL (ウサギ)、25 又は 400 ng/mL (イヌ)] が用いられた。生体試料中の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法が用いられた。

²²⁾ PPK 解析において、日本人予防患者に本薬を臨床用量 (1 日目 300 mg BID、2 日目以降 300 mg QD) 静脈内投与したときの投与 8 日目 (定常状態) における血漿中 C_{max} の幾何平均 (12,897 ng/mL) 及び本薬 1 µg/mL の血漿タンパク結合率 (98%) から算出

²³⁾ 刺激頻度が高くなるほど減弱する性質

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（参考 CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.2.4、4.2.2.2.5、4.2.2.2.10、4.2.2.2.11、4.2.2.2.9）

マウス、ラット、ウサギ及びイヌに本薬の ^{14}C 標識体又は非標識体を単回経口投与又は静脈内投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータは、表 22 のとおりであった。

表 22 本薬の ^{14}C 標識体を単回経口又は静脈内投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	摂餌 条件	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/hr/kg)	$V_{d_{ss}}$ (L/kg)	BA (%)
マウス	経口	20	非絶食	雄 9/時点	5.20	4	98.6	6.25	—	—	53
		20	非絶食	雌 9/時点	5.03	12	98.2	4.78	—	—	45
	静脈内	10	非絶食	雄 9/時点	6.81	0.08	92.7	7.06	0.10	1.18	—
		10	非絶食	雌 9/時点	8.24	0.17	108	6.66	0.09	1.01	—
ラット	経口	20	非絶食	雄 3/時点	1.96	8	47.6	10.2	—	—	49.3
		20	非絶食	雌 3/時点	2.29	12	82.4	11.3	—	—	50.6
		20	絶食	雄 3/時点	0.57	2	6.49	8.5	—	—	6.7
		20	絶食	雌 3/時点	1.12	6	19.2	10.7	—	—	11.8
	静脈内	20	絶食	雄 3/時点	8.79	0.167	96.6	10.8	0.21	3.20	—
		20	絶食	雌 3/時点	10.5	0.167	163	20.1	0.12	3.55	—
ウサギ	静脈内	3.63	非絶食	雌 5	1.74 (12)	2.40 (37)	20.1 (20)	6.20 (14)	—	—	—
イヌ	経口	20	絶食	雄 3	0.60 (51.9)	36.0 (57.7)	45.1 (42.4)	—	—	—	13.3
		20	絶食	雌 3	0.54 (34.0)	21.0 (113)	31.1 (48.8)	—	—	—	7.91
	静脈内	5	絶食	雄 3	1.91 (8.1)	0.28 (69.2)	67.5 (12.1)	21.6 (9.8)	0.07 (11.8)	2.13 (18.4)	—
		5	絶食	雌 3	2.13 (18.9)	0.28 (69.2)	80.4 (30.7)	26.7 (20.5)	0.06 (27.4)	2.31 (9.8)	—
胆管カニ ューレ挿 入施行 イヌ	静脈内	5	非絶食	雄 3	胆汁採取なし						
					3.07 (10)	0.14 (70)	44.9 (41)	22.8 (33)	0.120 (32)	4.06 (24)	—
				雄 3	胆汁採取あり						
					2.56 (31)	0.14 (70)	42.2 (51)	27.4 (37)	0.101 (51)	3.31 (2)	—

平均値又は平均値 (CV%)

—：未検討又は該当せず

4.1.2 反復投与試験（CTD 4.2.3.2.2、4.2.3.2.4、4.2.3.2.10、4.2.3.2.11、4.2.3.2.12、4.2.3.4.1.4、4.2.3.4.1.6、4.2.3.5.2.4、4.2.3.2.9）

マウス、ラット、妊娠ウサギ、イヌ及びサルに本薬を非絶食下で QD 反復経口投与（強制投与又は混餌投与）又は QD 反復静脈内投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータは、表 23 及び表 24 のとおりであった。

表 23 本薬を非絶食下で QD 反復経口投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	投与 条件	例数	試料採取 時期	C _{max} (μg/mL)		t _{max} (h)		AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	10	混餌	雌雄各 5 ~6/時点	85 日目	—	—	—	—	78.5	76.6
	30				—	—	—	—	217	252
	90				—	—	—	—	386	468
ラット	5	強制	雌雄各 3/時点	1 日目	0.70	0.74	4	8	4.51	6.95
		強制		177 日目	0.87	1.59	4	12	12.2	30.4
	15	強制	雌雄各 3/時点	1 日目	1.42	1.47	6	6	22.1	18.9
		強制		177 日目	2.01	2.71	4	4	31.5	57.0
	45	強制	雌雄各 3/時点	1 日目	3.09	3.52	8	6	50.4	57.9
		強制		177 日目	4.45	9.11	6	8	59.2	132
ラット	5	混餌	雌雄各 4/時点	89 日目	—	—	—	—	33.4	47.3
	30				—	—	—	—	148	262
	60				—	—	—	—	242	203
妊娠 ウサギ	20	強制	雌 3	13 日目	—	—	—	—	—	74.4 (25)
	40	強制	雌 3	13 日目	—	—	—	—	—	173 (41)
	80	強制	雌 3	13 日目	—	—	—	—	—	305 (28)
イヌ	3	強制	雌雄各 4	55 週目	1.74 (19)	1.68 (7)	5.0 (40)	4.0 (0)	36.6 (24)	35.1 (6)
	10	強制	雌雄各 4	55 週目	5.65 (21)	5.49 (21)	5.0 (40)	6.0 (38)	128 (21)	122 (21)
	30	強制	雌雄各 4	55 週目	10.3 (16)	10.8 (28)	5.3 (43)	7.0 (29)	222 (17)	247 (27)
サル	15	強制	雌雄各 4	1 日目	0.65 (18.6)	0.53 (10.2)	11.3 (75.6)	7.0 (0.0)	10.40 (15.1)	8.70 (18.6)
		強制		28 日目	1.65 (60.9)	0.90 (26.2)	3.25 (88.4)	4.75 (60.5)	31.50 (59.2)	15.40 (19.8)
	45	強制	雌雄各 4	1 日目	1.11 (18.9)	0.88 (40.9)	24.0 (0.0)	19.8 (43.0)	15.40 (14.1)	14.90 (33.0)
		強制		28 日目	3.21 (27.4)	2.61 (62.3)	3.25 (88.4)	4.75 (60.5)	64.20 (41.2)	55.50 (70.4)
	90	強制	雌雄各 4	1 日目	1.28 (19.3)	1.10 (57.0)	24.0 (0.0)	15.5 (63.3)	20.30 (12.9)	17.10 (39.6)
		強制		28 日目	3.24 (27.0)	2.39 (46.0)	3.00 (105)	4.75 (31.6)	67.70 (27.9)	51.50 (44.8)
	180	強制	雌雄各 4	1 日目	2.96 (31.4)	1.31 (11.9)	24.0 (0.0)	24.0 (0.0)	37.90 (19.7)	22.60 (5.9)
		強制		28 日目	4.53 (28.2)	3.70 (22.0)	8.00 (135)	1.25 (151)	94.60 (30.1)	72.60 (27.1)

平均値又は平均値 (CV%)

表 24 本薬を非絶食下で QD 反復静脈内投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	例数	試料採取 時期	C _{max} (μg/mL)		AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
ラット	雄 10	雌雄各 3/時点	1 日目	1.79	2.77	30.60	47.50
	雌 10		63 日目	4.09	6.18	73.00	132.00
	雄 20	雌雄各 3/時点	1 日目	3.60	3.25	70.20	59.10
	雌 15		63 日目	8.91	8.35	197.00	186.00
	雄 30	雌雄各 3/時点	1 日目	5.01	3.74	97.30	77.70
	雌 20		63 日目	12.10	12.10	254.00	265.00
イヌ	雄 9	雌雄各 4	1 日目	5.40±0.40	4.38±0.31	51.1±1.74	47.9±3.76
	雌 9		7 週目	11.6±0.97	10.1±1.36	167±13.7	139±16.2
サル	4	雌雄各 4	1 日目	1.19 (16)	1.20 (10)	12.10 (15)	12.20 (11)
		雌雄各 4	27 日目	1.76 (17)	1.76 (12)	24.10 (22)	22.70 (18)
	8	雌雄各 4	1 日目	2.44 (4)	2.78 (11)	30.10 (9)	33.10 (14)
		雌雄各 4	27 日目	6.52 (8)	7.50 (13)	113.00 (8)	133.00 (18)
	12	雌雄各 4	1 日目	4.27 (4)	4.13 (10)	55.30 (7)	48.80 (18)
		雌雄各 4	27 日目	12.60 (9)	12.80 (23)	220.00 (9)	237.00 (31)

平均値、平均値±標準偏差又は平均値 (CV%)

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.2.5、4.2.2.2.7)

アルビノラット（雌雄各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回又は 21 日間 QD で反復経口投与したときの放射能の組織分布²⁴⁾が、液体シンチレーション計測法を用いて検討された。単回経口投与の結果、放射能は全ての組織で 3～24 時間後に最大となり、投与 168 時間後までに定量下限未満となった。放射能の大部分は消化管内容物に認められた他、副腎及び肝臓で高値を示し、血漿中放射能に対する副腎及び肝臓中放射能の AUC_{last} 比はそれぞれ 58.9～74.0 及び 12.3～16.1 であった。なお、本薬単回投与時と 21 日間反復投与時で、本薬の組織内／血中濃度比に大きな差異は認められず、組織分布の傾向は類似していた。

有色ラット（雌雄各 3 例）に本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織分布が検討された²⁴⁾。投与 168 時間後までの有色ラットにおける放射能の組織分布はアルビノラットと同様であり、眼や有色皮膚等のメラニン含有組織に対する特異的な分布は認められなかった。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.3、4.2.2.3.5、参考 CTD 5.3.3.3.4、5.3.3.1.12)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト血漿に本薬の ^3H 標識体 (0.05～20 $\mu\text{g/mL}$) を添加し、限外ろ過法により血漿タンパク結合率が検討され、結果はそれぞれ 97.8～98.8、97.7～98.6、97.4～98.7、97.8～98.6、97.4～98.2 及び 97.0～98.6% であった。2～4% ヒト血清アルブミン緩衝液中における 0.1% α_1 -酸性糖タンパク質存在下又は非存在下での本薬の血清タンパク結合率の平均値は、0.1% α_1 -酸性糖タンパク質存在下で 95.0～97.2%、非存在下で 94.3～96.5% と同程度であったことから、ヒトにおいて血清アルブミンが主要な血清中結合タンパク質であることが示された。

また、軽度 (CLcr : 50 mL/分/1.73 m^2 以上 80 mL/分/1.73 m^2 以下) 及び中等度 (CLcr : 20 mL/分/1.73 m^2 以上 50 mL/分/1.73 m^2 未満) の腎機能障害被験者、並びに腎機能正常被験者における本薬 400 mg 単回経口投与時の血漿タンパク結合率は、それぞれ 98.6、98.5 及び 98.5% であり、腎機能に関わらず同程度であった。血液透析を必要とする重度 (CLcr : 20 mL/分/1.73 m^2 未満) の腎機能障害被験者において、透析前後の本薬の血漿タンパク結合率は、それぞれ 98.4 及び 98.2% であり、透析による影響は認められなかった。

本薬の血球移行性について、健康被験者に本薬の ^{14}C 標識体 400 mg を単回経口投与したときの放射能の血中／血漿中濃度比は 0.70 であった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.2.6)

妊娠 18 日のラットに本薬の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの、母動物及び胎児における組織中放射能濃度が測定された。胎児の組織中放射能濃度は投与 8 時間後に最高値を示した後、経時的に減少し、投与 48 時間後には最大濃度の約 6～17% まで減少した。検討した胎児組織²⁵⁾のうち、脳組織中放射能濃度は、検討した全ての時点において母体の脳組織中放射能濃度よりも高値を示したものの、母体の脳組織中放射能濃度と同程度の速度で消失したことから、本薬由来の放射能は胎

²⁴⁾ アルビノラット及び有色ラットにおいて、放射能濃度が検討された生体内組織は、以下のとおり。

血漿、副腎、胆管、膀胱、血液、骨、骨髓、脳、盲腸、盲腸内容物、眼球、褐色脂肪、腎周囲脂肪、ハーダー氏腺、心臓、腎臓、大腸、大腸内容物、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、脾臓、下垂体、唾液腺、骨格筋、皮膚（非有色部位）、小腸、小腸内容物、脊髄、脾臓、胃、胃内容物、胸腺、甲状腺、気管、精巣上体（雄のみ）、前立腺、精囊、精巣、卵巣（雌のみ）、子宮〔有色ラットのみ、皮膚（有色部位）も検討〕

²⁵⁾ 血液、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺における放射能濃度が検討された。

児の脳に蓄積しないと申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2、4.3.3 及び 6.2.1.3 での検討結果より、本薬の代謝経路は、図 1 のとおりと推定された。

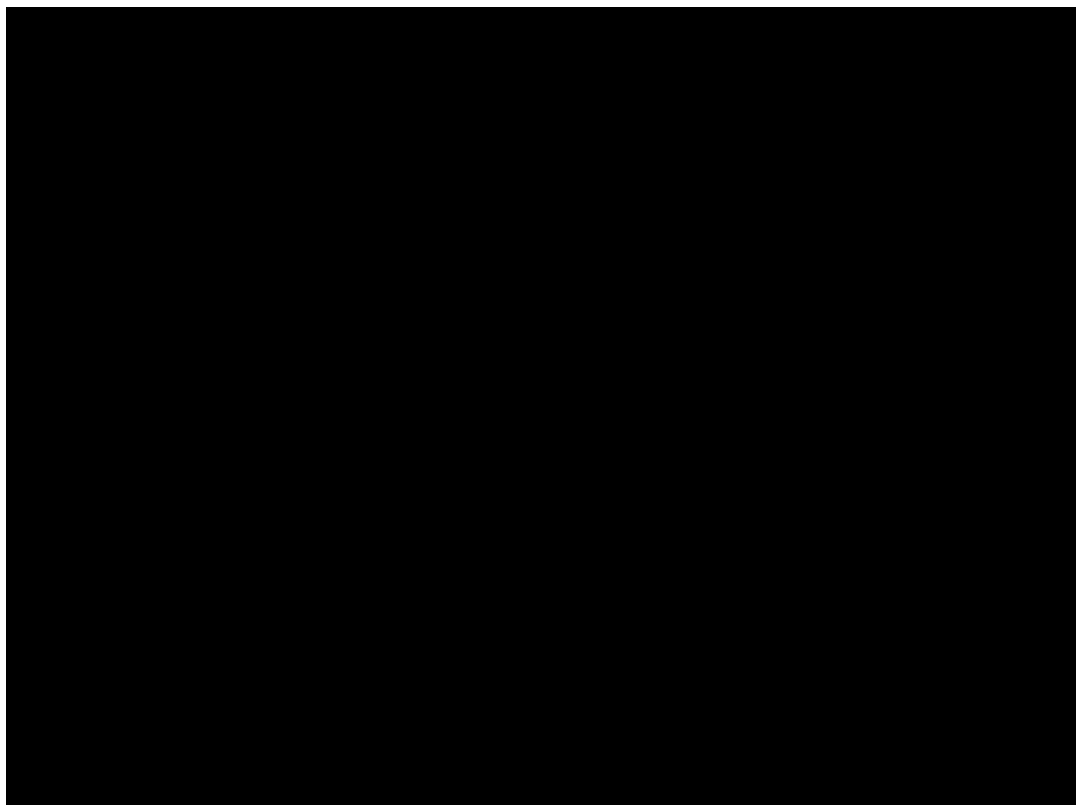


図 1 本薬の推定代謝経路（CTD 2.6.4 図 2.6.4.3 引用）

4.3.2 *in vitro* 代謝（CTD 4.2.2.4.6～4.2.2.4.9）

ヒト肝、小腸及び肺マイクロソーム、ヒト CYP²⁶⁾ 及び FMO²⁷⁾ 発現系を用いて、本薬の代謝が検討された。ヒト肺マイクロソーム、各種 FMO 発現系では代謝物は生じなかったが、ヒト肝及び小腸マイクロソーム、並びにヒト CYP（1A1、2J2、3A4 及び 3A5）発現系において代謝物が認められ、結果は表 25 のとおりであった。

表 25 ヒト肝及び小腸マイクロソーム、並びにヒト CYP 発現系において生成した代謝物

代謝物	代謝反応	HLM	HIM	CYP1A1	CYP3A4	CYP3A5	CYP2J2
M-2	酸化反応、開裂反応	○	○	○	○	○	×
M-12	酸化反応	○	×	×	×	×	○
M-13	酸化反応	○	○	×	○	×	○
M-14	酸化反応	○	○	×	×	×	○
M-16 ^{a)}	不明	×	×	×	○	×	×
M-17 ^{a)}	不明	×	○	×	×	×	○

○：検出された、×：検出されなかった

HLM：ヒト肝マイクロソーム、HIM：ヒト小腸マイクロソーム

a) P02418試験で採取されたヒト排泄物中では同定されなかった代謝物（*m/z* 715）

²⁶⁾ CYP1A1、CYP1A2、CYP2A6、CYP1B1、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C18、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP2J2、CYP3A4、CYP3A5、CYP4A11、CYP4F2、CYP4F3A、CYP4F3B 及び CYP4F12

²⁷⁾ FMO1、FMO3 及び FMO5

以上より、ヒト血漿中で認められた脱アルキル化体（M-2）（6.2.1.3 参照）への代謝には、CYP3A4 の他、CYP1A1 及び 3A5 が関与することが示された。

以下の検討等から、UGT1A4 は本薬の代謝に関与する代謝酵素の一つであると示唆された。

- ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸 2 mmol/L 存在下で、ヒト肝及び小腸ミクロソームに本薬の ^{14}C 標識体（30 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、37℃で 2 時間インキュベートしたとき、肝ミクロソームではグルクロン酸抱合体 1 種類が生成され、ヒト小腸ミクロソームではグルクロン酸抱合体は生じなかった。
- ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸 2 mmol/L 存在下で、ヒト UGT²⁸⁾ 発現系に本薬の ^{14}C 標識体（30 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、37℃で 2 時間インキュベートしたとき、本薬は UGT1A4 により代謝され、グルクロン酸抱合体（M8 及び M9）が生じることが示された。
- UGT1A4 阻害剤であるビリルビン 100 μM 存在下で、ヒト肝ミクロソーム又はヒト UGT1A4 発現系に本薬の ^{14}C 標識体（5～30 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加し、37℃で 2 時間インキュベートしたとき、本薬のグルクロン酸抱合体の生成はそれぞれ約 80%及び約 64%阻害された。

以上の結果及びヒト血漿中では主にグルクロン酸抱合体（M-8 及び M-5）が認められていること（6.2.1.3 参照）を踏まえると、本薬の主要な代謝酵素は UGT1A4 である、と申請者は説明している。

4.3.3 *in vivo* 代謝（CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.2.4、4.2.2.2.10、4.2.2.2.11、4.2.2.4.3、4.2.2.4.5、5.3.3.1.13）

マウス、ラット、イヌ及び胆管カニューレ挿入施行イヌに本薬の ^{14}C 標識体を単回静脈内又は経口投与したとき、血漿中総放射能に対する本薬及び代謝物の割合は表 26、投与放射能に対する本薬及び代謝物の割合は表 27 のとおりであった。

表 26 血漿中総放射能に対する本薬及び代謝物の割合

動物種	投与経路	例数	用量 (mg/kg)	測定 試料	測定時点 (時間)	血漿中総放射能に対する割合 (%)			
						本薬		代謝物	
						雄	雌	雄	雌
マウス	静脈内	雌雄各 9/ 時点	10	血漿	48	87	93	10	5
	経口	雌雄各 9/ 時点	20	血漿	48	90	ND	96	ND
ラット	静脈内	雌雄各 3/ 時点	20	血漿	0～24	98.4	95.9	0.72	1.69
	経口	雌雄各 3/ 時点	20	血漿	0～24	93.7	97.7	4.67	1.04
イヌ	静脈内	雌雄各 3	5	血漿	0～168	93.4	94.8	BQL	BQL
	経口	雌雄各 3	20	血漿	0～168	75.0	83.1	5.67	4.30

平均値

ND：検出されなかった、BQL：定量下限（0.05～0.07 $\mu\text{g Eq/g}$ ）未満

表 27 本薬の投与放射能に対する本薬及び代謝物の割合

動物種	投与経路	例数	用量 (mg/kg)	測定 試料	測定時点 (時間)	投与放射能に対する割合 (%)			
						本薬		代謝物	
						雄	雌	雄	雌
マウス	静脈内	雌雄各 9/ 時点	10	糞	0～72	61.8	55.2	16.8	25.3
			10	尿	雄 0～72 雌 0～120	4.28	3.34	6.72	5.88
	経口	雌雄各 9/ 時点	20	糞	0～72	70.4	76.3	12.2	9.85
			20	尿	雄 0～72 雌 0～120	0.06	0.06	4.19	3.71

²⁸⁾ UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B15 及び UGT2B17

動物種	投与経路	例数	用量 (mg/kg)	測定 試料	測定時点 (時間)	投与放射能に対する割合 (%)			
						本薬		代謝物	
						雄	雌	雄	雌
ラット	静脈内	雌雄各 3/ 時点	20	糞	雄 0～72 雌 0～144	70.5	70.7	3.56	3.81
			20	尿	雄 0～48 雌 0～96	13.3	12.7	1.04	0.54
	経口	雌雄各 3/ 時点	20	糞	雄 0～72 雌 0～24	97.9	98.7	ND	ND
			20	尿	雄 0～48 雌 0～96	0.01	0.002	0.38	0.41
イヌ (BDC)	静脈内	雄 3	5	糞	0～72	24.2	—	8.52	—
				尿	0～72	7.23	—	0.65	—
				胆汁	0～72	3.86	—	11.9	—
	経口	雄 3	20	糞	0～72	49.2	—	4.80	—
				尿	0～72	ND ^{a)}	—	0.86	—
				胆汁	0～72	1.32	—	5.55	—
イヌ	静脈内	雌雄各 3	5	糞	0～168	53.2	49.1	17.6	23.5
			5	尿	0～168	5.33	5.10	5.51	5.77
	経口	雌雄各 3	20	糞	0～168	87.5	89.7	ND	1.22
			20	尿	0～168	ND	ND	0.99	0.93

—：未検討、BDC：胆管カニューレ挿入施行、ND：検出されなかった

a) 代謝物とのピークの分離ができず、本薬の排泄物中の構成比が算出できなかった。

胆管カニューレ挿入施行ラット（雌雄各 3 又は 4）に本薬の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を静脈内投与したとき、投与 48 時間までの胆汁中において雄ラットでは投与放射能に対して本薬が 3.95%、2 種類のグルクロン酸抱合体が併せて 7.0%、その他の代謝物が併せて 14.9%検出され、雌ラットでは、本薬が 5.3%、1 種類のグルクロン酸抱合体が 1.6%、その他の代謝物が併せて 7.7%検出された。ラットにおいて、雄ラットの胆汁中に認められた硫酸抱合体（投与量の 9.6%）を除き、投与放射能の 5%を超える代謝物は認められなかった。

ラット、サル及びヒトに本薬を経口又は静脈内投与したときの血漿、尿及び糞中代謝物を LC-MS/MS 法を用いて同定した結果は表 28 のとおりであり、ヒト血漿中で検出された全ての代謝物はラット及びサルで認められた。

表 28 ヒト、ラット及びサルの血漿、尿及び糞中の代謝物プロファイル

代謝物	ヒト			ラット		サル		
	血漿	尿	糞	血漿	尿	血漿	尿	糞
M-1	×	○	×	×	×	×	○	×
M-2	○	○	×	○	○	○	○	痕跡量
M-3	×	○	×	×	×	×	痕跡量	×
M-4	×	○	×	○	○	○	○	○
M-5	○	○	×	×	×	○	○	×
M-6	×	○	○	○	○	○	○	○
M-7	痕跡量	○	○	×	×	○	○	○
M-8	○	○	×	×	×	○	○	○
M-9	痕跡量	○	×	○	○	○	○	×
M-10	×	×	○	○	○	○	○	○
M-11	×	×	○	○	○	痕跡量	痕跡量	○
M-12	痕跡量	痕跡量	○	○	痕跡量	×	×	×
M-13	痕跡量	痕跡量	○	○	痕跡量	○	痕跡量	○
M-14	痕跡量	痕跡量	○	○	痕跡量	○	痕跡量	痕跡量
M-15	痕跡量	×	痕跡量	○	×	○	×	○

○：検出された、×：検出されなかった、痕跡量：ピークとして検出する閾値以下であったが、代謝物として存在することを確認した。

本薬をラット、イヌ、サル及びヒトに、それぞれ 80 mg/kg、200 mg、80 mg/kg 及び 800 mg 単回経口投与したとき、投与 24 時間後までのイヌ血清並びにサル及びヒト血漿試料、投与 9 時間後までの

ラット血清試料中に本薬の光学異性体は認められなかった (Chirality 2000; 12: 590-7) ことから、*in vivo* において本薬の光学異性化は起こらないことが示唆された。

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2.4、4.2.2.4.1、4.2.2.2.10、4.2.2.2.11、参考 CTD 5.3.3.1.13)

ラット (雌雄各 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (20 mg/kg) を絶食下で単回静脈内又は経口投与したときの、投与放射能に対する投与 168 時間後までの尿及び糞中への放射能排泄率は、静脈内投与ではそれぞれ 13.4～14.8%及び 76.6～77.4%、経口投与ではそれぞれ 0.45～0.46%及び 97.9～98.9%であった。

胆管カニューレ挿入施行ラット (雌雄各 3～4 例) に本薬の ^{14}C 標識体を絶食下で 10 mg/kg 単回静脈内又は 20 mg/kg 単回経口投与したときの、投与放射能に対する投与 48 時間後までの尿、糞及び胆汁中への排泄率が検討された。静脈内投与では、雄でそれぞれ尿中 9.61%、糞中 47.7%及び胆汁中 25.7% (以下同順)、雌で 6.65%、63.8%及び 14.6%であり、経口投与の場合では雄で 0.53%、89.5%及び 1.54%、雌で 0.94%、78.5%及び 3.95%であった。

胆管カニューレ挿入施行ラット (雌雄各 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (10 mg/kg) を絶食下で単回静脈内投与し、回収した胆汁を別の胆管カニューレ挿入施行ラット (雌雄各 3 例) に十二指腸内投与したとき、投与放射能に対する投与 48 時間後までの尿、糞及び胆汁中排泄率は、雄でそれぞれ 5.92%、52.7%及び 33.8%であり、本薬の腸肝循環が示唆された。一方、雌では投与放射能に対する投与 48 時間後までの尿、糞及び胆汁中排泄率は、それぞれ 6.96%、69.3%及び定量下限値未満²⁹⁾であった。

イヌ (雌雄各 3 例) に絶食下で本薬の ^{14}C 標識体を 5 mg/kg 単回静脈内又は 20 mg/kg 単回経口投与したとき、投与放射能に対する投与 168 時間後までの尿及び糞中への排泄率は、静脈内投与でそれぞれ 12.2～13.2%及び 74.1～75.7%、経口投与でそれぞれ 0.97～1.13%及び 89.7～92.8%であった。

胆管カニューレ挿入施行イヌ (雄 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体を非絶食下で 5 mg/kg 単回静脈内又は 20 mg/kg 単回経口投与したとき、投与放射能に対する投与 72 時間後までの尿、糞及び胆汁中への排泄率は、静脈内投与でそれぞれ 8.59%、36.9%及び 17.8%、経口投与でそれぞれ 1.46%、57.1%及び 7.21%であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5.4)

分娩 12 日後の雌性ラット (15 例) に本薬の ^{14}C 標識体 (20 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの乳汁中排泄が検討された。乳汁中放射能濃度は投与 4 時間後で最高値 (3.87 $\mu\text{g eq./mL}$ 、血漿中放射能濃度の 1.42 倍) を示し、その後、経時的に低下した。投与 24 時間後までの AUC に基づく乳汁／血漿中放射能濃度比は 1.6 であった。また、投与 8 及び 24 時間後において哺乳児の血漿中に本薬由来の放射能が検出された (0.0163～0.149 $\mu\text{g eq./mL}$)。以上より、本薬は乳汁中に移行することが示された。

²⁹⁾ 胆汁中放射能排泄率に性差が認められた要因として、投与した胆汁中の未変化体と代謝物の割合が雌雄ラットで異なり、消化管への放射能排泄率が異なること及び十二指腸内投与した胆汁中の放射能量が雌では著しく低く、排泄された放射能を定量するには十分ではなかったことが挙げられる、と申請者は説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6.2、4.2.2.6.3)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) の基質³⁰⁾ の代謝に対する本薬 (0~300 µmol/L) の阻害作用が検討された結果、本薬は CYP3A4 の基質の代謝に対して阻害作用を示した (K_i 値 : 0.42 µmol/L)。

雄性ラット (24 例) に本薬 20、45 又は 80 mg/kg を食後に 8 日間反復経口投与したとき、CYP 分子種 (CYP1A1、1A2、2B1/2、2E1、3A 及び 4A) のタンパク量は対照群と差は認められなかったことから、本薬は CYP 分子種の誘導作用を示さないと申請者は説明している。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6.6、4.2.2.6.8)

ヒト P-gp を発現させた CR1R12 細胞を用いて、ATP の加水分解速度を測定することにより、本薬に対する P-gp の輸送活性を評価したところ、本薬の添加により ATP の加水分解速度が上昇したことから (K_m : 16.5 µmol/L)、本薬は P-gp の基質であることが示唆された。

ヒト OATP1B1 及び 1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 1 µmol/L の輸送が検討された。その結果、本薬の細胞内への取込みに対する活性は、OATP1B1 及び 1B3 発現細胞と非発現細胞で同程度であったことから、本薬は OATP1B1 及び 1B3 の基質ではないことが示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 4.2.2.6.7、4.2.2.6.8)

ヒト P-gp を発現させた NIH3T3 G185 細胞、ヒト OATP1B1 及び 1B3 を発現させた MDCK II 細胞を用いて、各トランスポーターの基質³¹⁾ の輸送に対する本薬³²⁾ の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp の基質の輸送に対して阻害作用を示し (IC_{50} 値 : 4~13 µmol/L)、OATP1B1 及び 1B3 の基質の輸送に対しては、検討された最高濃度 (本薬 1.0 µmol/L) において、それぞれ 16% 及び 24% 阻害した。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された本薬に関する非臨床試験成績に基づく PK に関して、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、幼若動物を用いた試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (皮膚感作性試験、免疫毒性試験、毒性発現機序に関する試験、不純物に関する試験) の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

経口経路でマウス、ラット及びイヌ、静脈内経路でマウス、ラット及びサルを用いた試験が実施された。概略の致死量及び主な異常所見は表 29 のとおりであった。

³⁰⁾ CYP1A2 : 7-Ethoxyresorufin、2A6 : Coumarin、2C9 : ジクロフェナク、2C19 : S-Mephenytoin、2D6 : デキストロメトolfアン、3A4 : デキストロメトolfアン及びテストステロン

³¹⁾ P-gp : ダウノルビシン及びローダミン 123、OATP1B1 : ³H-ピタバスタチン、OATP1B3 : ³H-コレシストキニン-8

³²⁾ 検討した本薬濃度は以下のとおり。

P-gp : 0~175 µmol/L、OATP1B1 及び 1B3 : 0~1.0 µmol/L

表 29 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (CD-1)	経口 (原薬)	雄: 0 ^{a)} 、2,000、2,500、3,000、3,500、4,000、5,000 雌: 0 ^{a)} 、250、500、1,000、1,500、2,000、3,500、5,000	≥2,000: 死亡例 (雌) ≥2,500: 死亡例 (雄) ≥2,000: 肺にびまん性うっ血 (雌) ≥3,500: 肺にびまん性水腫 (雌) 5,000: 肺にびまん性うっ血・水腫 (雄)	雄: 2,500 雌: 2,000	4.2.3.1.1
雌雄ラット (SD)	経口 (原薬)	雄: 0 ^{a)} 、5,000 ^{b)} 、5,000 ^{c)} 雌: 0 ^{a)} 、4,000 ^{d)} 、4,500 ^{e)} 、5,000 ^{b)}	≥4,000: 死亡例 (雌) ≥4,000: 肺にびまん性水腫、ガス貯留による腸管拡張、紅涙、腹部・鼻孔の硬皮様物質、肛門周囲の汚れ (黄色) (雌雄) 5,000: 体重増加量の軽度減少 (雄) 5,000 ^{c)} : 紅涙 (雄)	雄: >5,000 雌: 4,000	4.2.3.1.4
雌雄マウス (CD-1)	静脈内 (原薬)	雄: 0 ^{f)} 、0 ^{g)} 、20、22.5、25、30、35、40、45、50 雌: 0 ^{f)} 、0 ^{g)} 、15、20、25、30、35、40、45、50	≥20: 死亡例 (雌) ≥25: 死亡例 (雄) ≥20: 肺にびまん性うっ血 (雌雄) ≥35: 肝臓にうっ血 (雌雄)	雄: 25 雌: 20	4.2.3.1.2
雌雄マウス (CD-1)	静脈内 (静注用懸濁液)	雌雄: 0 ^{h)} 、11.5、23、34.7、90	死亡例なし 所見なし	>90	4.2.3.1.3
雌雄ラット (SD)	静脈内 (原薬)	雌雄: 0 ^{f)} 、0 ^{g)} 、20、25、27.5、30、35、40、45	≥25: 死亡例 (雌雄) ≥25: 肺にびまん性うっ血・水腫 (雌雄) ≥27.5: 肝臓にうっ血、鼻孔からの泡沫状の漿液性渗出物 (雌雄) ≥35: 過呼吸、不規則呼吸、鼻孔から泡沫物 (赤色様)、平伏 (雌雄) 20~27.5: 体重増加量低値 (雄)	25	4.2.3.1.5
雌雄ラット (SD)	静脈内 (静注用懸濁液)	雌雄: 0 ^{h)} 、15、30、45、90	死亡例なし 所見なし	>90	4.2.3.1.6
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 (原薬)	240、480、960、2,000	≥480: 体重減少 (雌雄)、嘔吐、軟便 (緑色又は赤色物混入)、粘液便、糞便減少、無便、黒色便、糞便トレイ中に緑色滴、円背位、摂餌量減少 (雌) ≥960: 嘔吐、軟便 (緑色又は赤色物混入)、粘液便、糞便減少、無便、黒色便、糞便トレイ中に緑色滴、円背位、摂餌量減少 (雄)	>2,000	4.2.3.1.7
雌雄カニクイザル	静脈内 (静注用懸濁液)	23、40、60、100	死亡例なし 所見なし	>100	4.2.3.1.8

a) 0.4% MC 溶液、b) 投与容量: 62.5 mL/kg、c) 投与容量: 33.3 mL/kg、d) 投与容量: 50 mL/kg、e) 投与容量: 56.25 mL/kg、f) 生理食塩液、g) HPβCD 水溶液、h) 5%ブドウ糖溶液

5.2 反復投与毒性試験

経口経路におけるラットを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 30)。その結果、経口経路におけるラットでの無毒性量は特定できなかった。主な全身毒性として、リン脂質症に関連した全身の器官・組織におけるマクロファージ等の組織球系細胞空胞化、心臓・肝・腎臓・副腎・骨の組織変性、壊死及び関連パラメータの変動、雌雄生殖器組織の萎縮性変性、血球系、血中脂質、血中電解質及び尿中電解質のパラメータ異常等が認められた。血中及び尿中 Cl、並びに血中脂質異常は関連する変化が認められていないことから、毒性学的意義は低いと判断されている。また、赤血球系パラメータに毒性所見 (貧血傾向) が認められたことについて、臨床試験成績及び海外市販後情報に基づく評価からヒトでの安全性上の懸念は低いと判断されている。

表 30 げっ歯類反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口 (原薬)	1 カ月 (1 回/日)	0 ^{a)} 、15、45、90、180	死亡例：≥45 (雌) 平伏、努力性呼吸、冷触感、泌尿生殖器の汚れ、組織球・肝臓クッパー細胞空胞化、肝臓肝細胞単細胞壊死、副腎皮質細胞空胞変性・肥大、腎臓皮質尿細管上皮・顎下腺細胞空胞化、心筋炎、卵巣間質細胞過形成、子宮筋層萎縮、膈上皮萎縮・粘液分泌 生存例 ≥15：副腎皮質細胞空胞変性・びまん性肥大、下顎リンパ節静脈洞・胸腺皮質組織球空胞化、肺胞泡沫細胞、気管支随伴リンパ組織組織球集簇、下顎腺空胞化、心臓心筋炎 (雌雄)、副腎単細胞浸潤、副腎皮質単細胞壊死 (雄)、血中トリグリセリド低値、血中 K・Cl 低値、小腸パイエル板組織球空胞化、卵巣間質細胞過形成、性周期異常 (雌) ≥45：RBC・網状赤血球比率低値・MCV 高値、血中総タンパク低値、血中コレステロール高値、尿量¹⁾・尿中 Ca 高値、尿浸透圧低値¹⁾、副腎・脾臓・腎臓重量高値、肝臓クッパー細胞空胞化、下顎リンパ節胚中心・胸腺髄質・脾臓赤脾髄・白脾髄・腸間膜リンパ節静脈洞組織球空胞化、腎臓皮質尿細管空胞化 (雌雄)、粘液便²⁾、MCH 高値、血中 K・Cl 低値、心臓重量高値²⁾、小腸パイエル板組織球空胞化 (雄)、泌尿生殖器の汚れ³⁾、Hb・MCHC 低値²⁾、肝臓・卵巣重量高値、副腎肥大、肝臓肝細胞空胞化／微小空胞形成、肝臓肝細胞単細胞壊死、副腎単細胞浸潤、腸間膜リンパ節胚中心組織球空胞化、膈上皮萎縮³⁾、膈上皮粘液化 (雌) ≥90：腸間膜リンパ節胚中心組織球空胞化 (雄)、心臓・唾液腺重量高値、子宮重量低値 (雌) 180：肝臓肝細胞空胞化／微小空胞形成 (雄)、血中 Na 高値、副腎皮質単細胞壊死 (雌)、努力性呼吸 (雌) 45：体重低値、摂餌量減少、糞便量減少／無便、冷触感、着色鼻汁、子宮筋層萎縮³⁾ (雌) 90：肝臓重量高値 (雄)、肺重量高値 (雌) 回復性あり	— ^{b)}	4.2.3.2.1
雌雄ラット (SD)	経口 (原薬、混餌)	3 カ月	0、5、30、60	死亡例：≥30 (雌)、60 (雄) ≥5：副腎皮質びまん性空胞化、肺肺泡マクロファージ集簇、心臓心筋変性、ハーダー氏腺ポルフィリン色素沈着増加・単核細胞浸潤、下顎腺粘液上皮細胞質空胞化 (雌雄)、着色鼻汁、血中 K 低値、脾臓重量高値、副腎皮質単細胞壊死⁴⁾、脾臓組織球空胞化、腸間膜リンパ節組織球空胞化、下垂体組織球空胞化、精細管限局性萎縮、腎臓皮質尿細管好塩基性変化 (雄)、血中 Cl 低値、肝臓・副腎重量高値、肺変色 (限局性)、骨髓細胞過多、肝臓門脈周囲肝細胞肥大、副腎皮質変性／壊死、脾臓リンパ濾胞萎縮、下顎リンパ節組織球空胞化、卵巣間質細胞明瞭化、黄体減少、ハーダー氏腺間質線維化 (雌) ≥30：RBC・Hb・Hct 低値、MCV・網状赤血球数・白血球数・リンパ球数・好中球数・好塩基球数・単球数高値、赤血球大小不同、小赤血球、多核赤血球、空胞化リンパ球、血中コレステロール高値、血中トリグリセリド低値、血中グロブリン低値、肺・胸腺⁵⁾重量高値、脾臓肥大、肺変色 (斑状／暗赤色／桃色／白色)、リンパ節肥大、骨髓組織球空胞化、歯根膜肥大・過形成、肝臓多核肝細胞、肝臓門脈周囲炎症性細胞浸潤、肝臓クッパー細胞空胞化、副腎皮質びまん性肥大、胸腺組織球空胞化、肺気管支上皮過形成、肺限局性好中球浸潤、肺間質線維化、全身リンパ節組織球空胞化、腎臓皮質尿細管空胞化 (雌雄)、体重低値、破碎赤血球、血中 Cl 低値、肝臓・副腎重量高値、前立腺小型化、骨髓細胞過多、肝臓門脈周囲肝細胞肥大、肝臓肝細胞単細胞壊死、副腎皮質変性／壊死、下顎リンパ節組織球空胞化、精子形成障害、精巣上体内精子数減少・異常精子、前立腺・精囊萎縮、下顎腺浮腫 (雄) 摂餌量低値、活動性低下、糞便減少、泌尿生殖器周囲被毛汚れ、円背位、着色鼻汁、眼分泌物、跛行、好酸球数高値、血中 ALT・AST 高値、血中総タンパク低値、血中アルブ	— ^{b)}	4.2.3.4.1.6

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
				ミン低値、脾臓重量高値、子宮重量低値、副腎肥大、肺変色（びまん性）、胸骨・大腿骨・下顎骨骨厚減少、四肢骨折／仮骨、脾臓組織球空胞化、腸間膜リンパ節組織球空胞化、小腸 GALT 組織球空胞化、下垂体組織球空胞化、卵巢組織球空胞化、子宮筋層萎縮、膣萎縮（雌） 60：血中 ALP 高値、γ-GT 高値、前後肢変色、肝臓肥大、大腸 GALT 組織球空胞化（雌雄）、摂餌量低値、眼分泌物、跛行、好酸球数高値、血中 ALT・AST 高値、血中総タンパク低値、血中アルブミン低値、後肢変形、副腎肥大、精巣・精巣上体小型化、四肢骨折／仮骨、肝臓好酸性変異肝細胞巣、副腎結節性過形成、脾臓リンパ濾胞萎縮、小腸 GALT 組織球空胞化、ハーダー氏腺間質線維化（雄）、体重低値、歩行異常、破碎赤血球、前後肢骨折、子宮小型化、胸骨・大腿骨・下顎骨骨厚減少、肝臓肝細胞単細胞壊死、副腎皮質単細胞壊死、胸腺リンパ濾胞萎縮、卵巢萎縮（雌） 30：精巣浮腫（雄）、軟便、四肢腫脹、副腎皮質組織球空胞化、黄体空胞化、腎臓皮質尿細管好塩基性変化、下顎腺浮腫（雌）		
雌雄ラット (SD)	経口 (原薬)	6 カ月 (1 回/日)	0 ^{a)} 、5、15、45	死亡例：45（雌） 摂餌量減少、糞便減少／無便、泌尿生殖器汚れ、体重減少 生存例 ≥5：血中 K 低値、尿中 Ca 高値、副腎皮質細胞空胞変性、腎臓尿細管好塩基性変化（雌雄）、MCV 高値、RBC 低値（雄）、血中コレステロール・尿量高値、尿浸透圧低値、副腎重量高値、肺胞泡沫状マクロファージ、卵巢間質細胞肥大／過形成（雌） ≥15：体重・摂餌量低値、尿 pH 低下、腎臓重量高値、肺変色（限局・多巣）、肝臓クッパー細胞空胞化（雌雄）、糞便量減少、尿中無機リン高値、副腎重量高値、心臓重量高値、肺胞泡沫状マクロファージ（雄）、MCV 高値、血中 Cl 低値、血中トリグリセリド低値、尿量高値、脾臓重量高値、副腎肥大、肺変色（白色化）、副腎皮質細胞肥大、副腎皮質類洞拡張、腎臓皮質尿細管上皮壊死（雌） 45：網状赤血球比率高値、肝臓重量高値、下顎リンパ節泡沫状組織球（雌雄）、血中 Cl 低値、血中コレステロール高値、尿量高値、尿浸透圧低値、脾臓重量高値、肺変色（白色化）、副腎皮質細胞肥大、副腎皮質類洞拡張（雄）、糞便量減少、無便、泌尿生殖器の汚れ、冷触感、RBC 低値、心臓重量高値、卵巢重量高値、副腎皮質単細胞壊死、腸間膜リンパ節・脾臓泡沫状組織球（雌） 15：泌尿生殖器の汚れ、冷触感（雄） 回復性あり	— ^{b)}	4.2.3.2.2

a) 0.4% MC 溶液、b) 無毒性量は特定されず

1) 90 mg/kg/日雄を除く、2) 180 mg/kg/日を除く、3) 90 mg/kg/日雌を除く、4) 30 mg/kg/日雄除く、5) 60 mg/kg/日雄を除く

経口経路におけるイヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 31）。その結果、経口経路における無毒性量は特定できなかった。主な全身毒性として、イヌでリン脂質症に関連した全身の器官・組織における組織球系細胞及び神経細胞の空胞化、神経軸索の肥大、心電図異常（QT 間隔延長を含む）、心筋細胞の変性・壊死、DIC 及び関連所見、肺・肝・腎臓・副腎細胞の変性、壊死及び関連パラメータの変動、雄生殖器官の萎縮性組織変性、血球系、血中脂質、血中電解質及び尿中電解質のパラメータ異常等が認められた。サルでは、リン脂質症に関連した全身の器官・組織における組織球系細胞の空胞化、血球系及び血中電解質のパラメータ異常等が認められた。

表 31 非げっ歯類反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 (原薬)	1 カ月 (1 回/日)	0 ^{a)} 、6、15、45、90	死亡例：45 (雄)、90 (雌) 45、90：摂餌量減少又は無摂餌、体重減少、発声伴う過呼吸、活動性低下、脱水、流涎、フィブリン分解物増加、心臓変色 (限局性赤色化)、小腸・大腸粘膜変色 (赤色/暗赤色化)、心臓出血、腸間膜・縦隔リンパ節組織球空胞化 45：泌尿生殖器の汚れ、冷触感、瀕死状態、リンパ節肥大・多結節、口腔/口唇出血、副腎皮質細胞質空胞減少、骨髓出血性壊死、縦隔リンパ節組織球浸潤、縦隔リンパ節リンパ濾胞萎縮、回腸線維素膿性炎、大腸粘膜下化膿性炎症、盲腸線維出血性炎、大腸リンパ小節萎縮、肺組織球性炎、精巣精細管萎縮 90：平伏、RBC 低値、Hct 及び Hb 高値 (脱水関連所見)、血小板数低値、血中グルコース低値、血中 ALT・AST・ALP・LDH 高値、血中総タンパク・アルブミン、A/G 比低値、血中 Ca・K・Cl 低値、リンパ節びまん性変色、口腔/口唇変色 (限局性)、心臓出血性梗塞、心臓血管フィブリン壊死、組織球性心内膜炎、口腔粘膜壊死、気管血管炎、胸腺組織球空胞化、胸腺リンパ節組織球浸潤・リンパ濾胞萎縮、胃血管炎、大腸リンパ小節組織球空胞化、肺線維性出血性炎、肺壊死性気管支肺炎、肺血管周囲浮腫 生存例^{b)} ≥6：下顎リンパ節組織球空胞化、腸間膜リンパ節組織球空胞化、脾臓組織球空胞化、小腸・大腸リンパ小節組織球空胞化、肺泡沫状マクロファージ (雌雄)、嘔吐、大腸リンパ小節萎縮 (雌) ≥15：尿中 Ca 高値 (雌雄)、尿量高値、尿浸透圧低値、副腎重量高値 (雄)、開放創 (頸部・肢掌部)¹⁾、血中 K 低値²⁾、衰弱、肝臓クッパー細胞空胞化 (雌) ≥45：体重・摂餌量低値、軟便、変色便/赤色物混入便、粘液便/泥状便、下痢、糞便減少/無便、削瘦、QT 間隔延長、T 波逆転、STj 点降下、深陰性 T 波、U 波振幅増加、粘膜表面 (口腔又は陰茎) 点状/斑状出血、血小板数高値³⁾、フィブリン分解物増加⁴⁾、血中 ALT・AST³⁾・LDH・ALP 高値、血中 Cl 低値⁵⁾、血中アルブミン低値、血中総タンパク低値、血中 Ca 低値、肺変色 (限局性・暗色斑)、副腎皮質細胞過形成、腎臓皮質尿細管円柱・好塩基性変化、骨髓顆粒球過形成、小腸リンパ小節萎縮 (雌雄)、皮膚開放創 (頸部・肢掌部)・痂皮 (頸部・肢掌部)、血中 K 低値、副腎肥大、口腔/口唇びらん・潰瘍、舌潰瘍、心臓心筋炎、口腔粘膜壊死、舌潰瘍、肝臓クッパー細胞空胞化、大腸血管炎、肺壊死性気管支炎、精巣精巨細胞・精細管萎縮、前立腺萎縮/低形成 (雄)、嘔吐、脱水、血中コレステロール低値⁶⁾、尿量高値、尿浸透圧低値、副腎重量高値・皮質細胞質空胞減少、腎臓糸球体血栓形成 (雌) 90：腫脹、大腸粘膜変色、副腎皮質細胞質空胞減少、腎門部血管周囲肉芽腫、骨髓線維化、皮膚潰瘍、胸腺リンパ節化膿性炎症、膀胱血管炎 (雄)、活動性低下、努力呼吸、流涎、白血球数低値⁷⁾、血中 Cl 低値⁸⁾、血中トリグリセリド高値、骨髓出血壊死 (雌) 45：口臭、眼球網膜血管炎 (雌雄)、活動性低下、包皮黄赤色分泌物、努力呼吸、ラ音、流涎、眼分泌物、血中 Cl 低値⁹⁾、血中トリグリセリド高値、大腸重積症、リンパ節変色・一部赤色化、衰弱、陰茎潰瘍、腎臓糸球体血栓形成、食道血管炎、腸間膜リンパ節・縦隔リンパ節組織球浸潤、胸腺リンパ節・縦隔リンパ節組織球空胞化、小腸血管炎、大腸浮腫、大腸リンパ小節萎縮 (雄)、跛行/異常歩行、腫脹、痂皮 (頸部・肢掌部)、外陰部・肛門・皮膚・結膜赤色化、副腎肥大、口腔/口唇びらん・潰瘍、胸腺血管炎 (雌) 回復性あり	— ⁱ⁾	4.2.3.2.6
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 (原薬)	1 カ月 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0.3、1、3、6	≥0.3：尿中 Ca 高値 (雌) ≥3：肺肺泡マクロファージ浸潤、腸間膜・下顎リンパ節組織球空胞化 (雌雄) 6：尿中 Ca 高値 (雄)	— ⁱ⁾	4.2.3.2.7

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 (原薬)	6 カ月 (1 回/日)	0 ^{a)} 、3、10、30	死亡例：≧10 (雌)、30 (雄) 10：摂餌量低値、黄色すじ状便、糞便減少、嘔吐、活動性低下、脱水、流涎、口腔粘膜潰瘍、扁桃腺腫脹、趾間潰瘍／痂皮／腫脹、透明眼脂、浅呼吸／呼吸困難、円背位、血小板数・白血球数・リンパ球数・好中球数低値、好中球 (band) 数・後骨髄球比率高値、APTT・フィブリン分解物高値、巨大血小板、核濃縮、デーレ小体、好中球細胞質好塩基性変化／空胞化、血中グルコース低値、BUN・ALP・総ビリルビン・総コレステロール・トリグリセリド高値、血中グリブリン・アルブミン・A/G 比低値、血中 Na・K・Cl 低値、肺胸膜癒着、口腔／舌陥凹部・びらん・潰瘍、後肢びらん／潰瘍、腹腔内血液様物質・フィブリン様物質、肝臓クッパー細胞空胞化、下顎リンパ節・脾臓・腸間膜リンパ節組織球空胞化 (雌) 30：摂餌量低値、赤色すじ状便、粘液便、軟便、活動性低下、衰弱、流涎、口腔粘膜潰瘍、虚脱、体温上昇、血小板数・白血球数・リンパ球数・好中球数低値、好中球 (band) 数・後骨髄球比率高値、APTT・フィブリン分解物高値、巨大血小板、好中球細胞質好塩基性変化／空胞化、血中グルコース低値、血中 BUN・ALT・ALP・総ビリルビン・総コレステロール・トリグリセリド高値、血中グリブリン・アルブミン・A/G 比低値、血中 Na・K・Cl 低値、口腔／舌陥凹部・びらん・潰瘍、扁桃／咽頭壊死、胃びらん／潰瘍、小腸限局性変色、大腸びまん性変色／出血、下顎リンパ節・胃リンパ小節・小腸・大腸リンパ小節組織球空胞化 (雌雄)、嘔吐、陰茎赤黄色分泌物、趾間腫脹／痂皮／腫脹、透明眼脂、浅呼吸／呼吸困難、粘膜面蒼白、骨髄球比率高値、血中 AST 高値、扁桃／咽頭びらん／潰瘍、盲腸限局性変色、大腸びらん／潰瘍、陰茎びらん／潰瘍、下顎リンパ節・腸間膜リンパ節組織球浸潤 (雄)、下痢、糞便減少、無便、脱水、冷感、核濃縮、デーレ小体、血中クレアチニン高値、血中無機リン低値、大腸壊死、上肢結節、膀胱リンパ小節組織球空胞化、肝臓クッパー細胞空胞化 (雌) 生存例 ≧3：肺限局性変色 (白・褐色化)、十二指腸・盲腸・大腸リンパ小節組織球空胞化、肺泡沫状マクロファージ、腸間膜リンパ節組織球空胞化 (雌雄)、腸間膜リンパ節組織球浸潤 (雄) ≧10：粘液便、脾臓組織球空胞化 (雌雄)、肺組織球性炎症、肝臓クッパー細胞空胞化 (雌) 30：赤色すじ状便、軟便、血中 ALT 高値、血中アルブミン低値、ACTH 刺激前後血中コルチゾール低値、尿量高値、尿浸透圧低値、尿中 Ca 高値、副腎重量高値、副腎皮質束状帯細胞過形成、脳髄質軸索肥大、小腸神経節神経細胞空胞化 (雌雄)、粘液便、趾間腫脹／痂皮／腫脹、肺組織球性炎症、肺フィブリン塞栓、肝臓クッパー細胞空胞化、脳視床領域の神経細胞空胞化、脊髄軸索肥大 (雄)、糞便減少、直腸脱、血中 ALP 高値、下顎リンパ節組織球空胞化、膀胱組織球空胞化、下顎・腸間膜リンパ節組織球浸潤 (雌) 3：下顎リンパ節組織球空胞化 (雌) 10：趾間潰瘍／痂皮／腫脹、胸腺・下顎リンパ節・十二指腸リンパ小節組織球空胞化 (雄)	— ⁱ⁾	4.2.3.2.8
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 (原薬)	12 カ月 (1 回/日)	0 ^{a)} 、3、10、30	死亡例：30 (雄) 血中 ALP 高値、血中総タンパク・アルブミン・Ca・K 低値、肺限局性化膿性炎症^{d)}、大腸 GALT 化膿性炎症^{d)} 生存例^{e)}： ≧3：肝臓クッパー細胞空胞化⁴⁾、小腸 GALT マクロファージ空胞化、胸腺リンパ濾胞萎縮 (雌雄)、血中 ALT 高値、尿中 Ca 高値、精巣上体管腔内細胞残屑、小腸神経細胞・自律神経節空胞化・ミエリン様物質⁵⁾、精巣精細管萎縮・精細胞変化 (雄)、血中アルブミン低値、血中 Ca 低値⁶⁾、副腎網状帯皮質細胞空胞化、骨髄細胞過多、リンパ節マクロファージ空胞化 (雌)	— ⁱ⁾	4.2.3.2.9

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
				≥10：平均血圧高値、肺変色（白色化）、脊髄軸索肥大、肺空胞化マクロファージ蓄積、脾臓マクロファージ空胞化（雌雄）、血中 K・血中無機リン低値、副腎網状帯皮質細胞空胞化、延髄軸索肥大・神経節空胞化・ミエリン様物質・リポフスチン顆粒様物質、骨髓細胞過多、リンパ節マクロファージ空胞化（雄）、有核赤血球数高値、血中グロブリン・総タンパク低値^{b)}、血中 ALT 高値、尿中 Ca 高値、小腸神経細胞空胞化（雌） 30：尿量高値、尿浸透圧低値、副腎・肺重量高値、副腎肥大、縦隔リンパ節肥大、副腎束状帯皮質細胞過形成、視床神経細胞空胞化・神経節空胞化・ミエリン様物質、延髄神経細胞空胞化・神経節空胞化・ミエリン様物質・リポフスチン顆粒様物質、腎臓皮質尿細管好塩基性変化、肺リンパ組織組織球浸潤、肺限局性化膿性肺炎、大腸 GALT マクロファージ空胞化（雌雄）、活動性低下、流涎、RBC・Hb・Hct 低値^{b)}、白血球数・好中球数・単球数・好中球（band）数高値^{b)}、APTT 高値^{b)}、血中総タンパク低値^{b)}、血中 ALP・AST 高値、血中アルブミン低値、血中 Ca 低値、大脳空胞化（軟化症）、脾臓リンパ濾胞萎縮、胸腺マクロファージ空胞化、涙腺限局性塞栓（雄）、血中 K 低値、延髄軸索肥大・神経節空胞化・ミエリン様物質、小腸自律神経節空胞化／ミエリン様物質（雌）		
雌雄 カニク イザル	経口 （原薬）	1 カ月 （1 回/日）	0 ^{a)} 、15、45、 90、180	≥15：単球数高値、骨髓マクロファージ空胞化（雌雄）、副腎重量高値、リンパ節リンパ濾胞アポトーシス（雄） ≥45：脾臓マクロファージ空胞化、肝臓クッパー細胞空胞化（雌雄）、リンパ節リンパ濾胞アポトーシス（雌） ≥90：副腎重量高値（雌） 180：RBC・Hb・Hct 低値、網状赤血球比率高値、血中アルブミン・総タンパク・A/G 比低値（雌雄）、肝臓・心臓重量高値、肺多巣性肺泡マクロファージ集簇（雄）、血中 Ca 低値、副腎肥大、リンパ節髓質マクロファージ集簇（雌）	— ⁱ⁾	4.2.3.2.11

a) 0.4% MC 溶液、b) 血液学的及び血液生化学検査実施：投与 3・4 週目、c) 投与 4 週目検査異常無、d) 投与 3 週目のみ、e) 投与 4 週目のみ、f) 死亡例特有の病理組織学的変化、g) 病理組織学的検査は死亡例も含む、h) 投与 12/13/16 週目のみ、i) 無毒性量は特定されず

1) 90 mg/kg/日雌を除く、2) 投与 4 週目 15 mg/kg/日雌を除く、3) 投与 4 週目 90 mg/kg/日雌を除く、4) 10 mg/kg/日雌を除く、5) 10 mg/kg/日雄を除く、6) 30 mg/kg/日雌を除く

静脈内経路におけるラット、イヌ及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 32）。対照として、静注用懸濁液又は静注用溶液のプラセボ処方溶液あるいは 5%ブドウ糖溶液が用いられた。その結果、ラット、イヌ及びサルにおける無毒性量は特定できなかった。主な全身毒性所見として、ラット、イヌ及びサルともに経口経路と同様な全身毒性所見が認められた。なお、静脈内経路における長期反復投与時の全身毒性は、静脈内及び経口投与時の血中曝露比較から経口経路の試験成績で評価可能であること、及び静脈内経路特有の全身毒性は認められないことから、ラット及びイヌにおける 3 カ月間を超える反復投与毒性試験を実施する必要性は低いと判断された。

表 32 反復静脈内投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	静脈内 （静注用 懸濁液）	3 カ月 （1 回/日）	雄：0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、 10、20、30 雌：0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、 10、15、20	死亡例：20（雄）、30/20^{c)}（雌雄） ≥10：泌尿生殖器汚れ¹⁾、着色鼻汁、RBC・Hb・Hct 低値、MCV 高値、網状赤血球数高値、好中球数高値、血中総タンパク低値、血中総コレステロール高値、血中 K・Cl 低値、尿中 Ca・無機リン高値、尿浸透圧低値、尿量高値、尿中アルドステロン・コルチコステロン・アルドステロン／クレアチニン比・コルチコステロン／クレアチニン比低値、副腎・心臓²⁾・腎臓・脾臓・胸腺重量高値、副腎肥大、肺変色（黄褐色様、多巣性黄褐色化）、脾臓肥大、副腎皮質細胞空胞変性・肥大・萎縮、骨髓細胞過多、心臓限局性／多巣性心筋炎症・線維化、投与部位血管周囲炎症・線維化、腎臓近位尿細管限局性／多巣性好塩基性尿細管・近位尿細管空胞化・尿細管拡張、肝臓クッパー細胞	— ^{e)}	4.2.3.2.4

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
				空胞化・過形成、肺間質炎症、大腸・肺・腸間膜リンパ節・下垂体ラトケ嚢・小腸・脾臓空胞化マクロファージ集簇、顎下腺細胞質空胞化、小腸パイエル板リンパ濾胞過形成、脾臓髄外造血・うっ血（雌雄）、腎臓肥大、骨髄空胞化マクロファージ集簇（雄）、体重高値、摂餌量増加、肝臓・肺・卵巣重量高値、子宮重量低値、卵巣肥大、小腸パイエル板肥大、副腎皮質うっ血、下顎リンパ節・胸腺空胞化マクロファージ集簇、子宮萎縮、卵巣間質細胞空胞化・黄体過形成、膈上皮粘液化（雌） ≥20/15^{d)}：肝臓肥大、骨低形成（雌雄）、血中トリグリセリド低値、肝臓・肺重量高値、小腸パイエル板肥大、副腎皮質うっ血、骨異形成、肝臓門脈周囲肝細胞肥大、下顎リンパ節・胸腺空胞化マクロファージ集簇（雄）、血中総ビリルビン高値、下顎リンパ節濾胞過形成（雌） 30/20^{d)}：骨折、血小板数低値、平均血小板容積低値、リンパ節^{d)}空胞化マクロファージ集簇、リンパ節^{d)}濾胞過形成（雌雄）、体重低値、活動性低下、血中AST高値、血中総ビリルビン高値、脛骨骨折、腰椎リンパ節肥大、腎臓尿細管円柱、リンパ節^{d)}肉芽腫性炎、下顎リンパ節濾胞過形成、脾臓細胞質無定形残屑・ミエリン様小体含マクロファージ（雄）、子宮萎縮、骨髄空胞化マクロファージ集簇、肝臓門脈周囲肝細胞肥大（雌） 20/15^{d)}：心臓肥大（雄） 回復性あり		
雌雄イヌ（ビーグル）	静脈内（静注溶液）	3カ月（1回/日）	0 ^{a)} 、9	9：肺多巣性退色巣	— ^{e)}	4.2.3.2.10
雌雄カニクイザル	静脈内（静注用懸濁液）	3カ月（1回/日）	0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、8、15、30	死亡例：≥15（雄）、30（雌） 15：円背位、冷触感、歯肉出血、体温低下（雄） 30：活動性低下、体温低下、心拍数減少（雌雄）、円背位、震え、粘膜蒼白（雄）、摂餌量低値、振戦、虚弱、脱水、骨髄空胞化マクロファージ集簇（雌） 生存例 ≥8：眼球腫脹、白血球・好中球数高値³⁾、単球数高値、血中アンドロステロン低値、血中アンドロコルチコステロン高値、尿中コルチゾール・コルチゾール／クレアチニン比低値、投与部位変色（白色化）⁴⁾、肝臓小葉パターン明瞭化⁵⁾、脾臓変色（多発性褐色化）⁶⁾、副腎皮質単細胞浸潤・皮質単細胞壊死・皮質細胞空胞化、副腎うっ血・網状・球状帯萎縮、骨髄・投与部位⁷⁾・胸腺空胞化マクロファージ集簇、肝臓クッパー細胞空胞化、肺泡沫状マクロファージ集簇⁶⁾、下顎リンパ節・腸間膜リンパ節マクロファージ集簇、小腸粘膜空胞化マクロファージ集簇・脾臓泡沫状マクロファージ集簇（雌雄）、眼瞼腫脹、眼球紅斑、RBC・Hb・Hct低値、好酸球数高値、肝臓重量高値⁵⁾、脾臓肥大、副腎皮質細胞過形成、精巣上体管腔細胞残屑⁵⁾、精巣間質細胞化⁵⁾、精細管変性⁵⁾（雄）、尿中アルドステロン・アルドステロン／クレアチニン比低値、副腎⁷⁾・脾臓重量高値⁷⁾、副腎肥大・淡色化⁷⁾、投与部位血管周囲線維化、大腸リンパ節マクロファージ空胞化⁷⁾（雌） ≥15：体温低下、心拍数減少、RR間隔延長、眼瞼浮腫、MCV・網状赤血球数高値、大赤血球症⁷⁾、血小板数低値、リンパ球数高値、肝臓変色（淡色化）、肺変色（淡色化）⁷⁾、副腎束状帯萎縮⁵⁾、腎臓糸球体・大腸粘膜空胞化マクロファージ浸潤、小腸パイエル板マクロファージ空胞化、脾臓チモゲン顆粒枯渇、脾臓静脈洞マクロファージ空胞化・ミエリン像有二次リソソーム・空胞化マクロファージ密接血小板・低電子密度ひし形細胞・仮足マクロファージ包囲血小板・マクロファージ貪食赤血球及び血小板（雌雄）、多染性赤血球、血中D-ダイマー高値、血中グルコース低値、血中BUN高値、血中総タンパク・アルブミン・A/G比低値、尿中アルドステロン・アルドステロン／クレアチニン比低値、脾臓重量高値⁵⁾、副腎	— ^{e)}	4.2.3.2.15

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
				変色（褐色化）、骨髄変色、大腸リンパ節マクロファージ空胞化（雄）、眼球紅斑、後肢腫脹、RBC・Hb・Hct 低値、好酸球数高値、肝臓重量高値 ⁷⁾ 、脾臓腫大 ⁷⁾ （雌） 30：投与部位後肢変色（黒色化）、脾臓チモール顆粒枯渇、大腸粘液状内容物、骨髄脂肪漿液性萎縮、投与部位線維素性沈着物（雌雄）、副腎肥大・変色（淡色化）、肺変色（赤色化）、肺間質マクロファージ集簇（雄）、体重低値、摂餌量低下、麻痺性歩行、多染性赤血球、血中 D-グアイマー高値、血中グルコース低値、血中総タンパク・アルブミン・A/G 比低値、血中コレステロール低値、体脂肪減少、右心房血塊・拡張、脾臓・下顎リンパ節肥大、腹腔内滲出液、小腸粘液状内容物、骨髄細胞過多、投与部位膿瘍形成、不特定リンパ節空胞化マクロファージ集簇・リンパ濾胞枯渇、下顎・腸間膜リンパ節・小腸パイエル板リンパ濾胞枯渇、胃粘膜固有層空胞化マクロファージ浸潤、胸腺単細胞壊死（雌） 8：脾臓剖面変色（淡色巣）、副腎網状帯色素沈着（雌雄）、連続性心雑音、気管支リンパ節肥大、気管支リンパ節空胞化マクロファージ集簇（雄）、下垂体重量高値（雌） 15：下垂体重量高値、歯肉出血、副腎網状帯色素沈着、投与部位血管周囲肉芽腫性／化膿性肉芽腫炎、大腸リンパ節リンパ濾胞枯渇、胃粘膜固有層空胞化マクロファージ浸潤、精巣セルトリ細胞空胞化（雄）、副腎皮質細胞過形成（雌） 回復性 15 mg/kg 群の所見に回復性あり 30 mg/kg 群の所見に回復性なし		

a) 5%ブドウ糖溶液、b) 静注用懸濁液のプラセボ処方溶液、c) 投与量：雄／雌、d) 肉眼的異常有リンパ節、e) 無毒性量は特定されず

1) 15 mg/kg/日雌を除く、2) 10 mg/kg/日雌を除く、3) 15 mg/kg/日雄を除く、4) 30 mg/kg/日雌雄を除く、5) 30 mg/kg/日雄を除く、6) 8 mg/kg/日雌を除く、7) 30 mg/kg/日雌を除く

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、CHO 由来細胞を用いた HGPRT 試験、及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いた骨髄小核誘発性試験が実施された（表 33）。本薬の原薬及び静注用懸濁液の遺伝毒性はともに陰性と判断された。

表 33 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝 活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA1535、TA97a、 TA98、TA100、 TA102	S9－/＋	原薬：0 ^{a)} 、10、20、40、80、160 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.2
		大腸菌：WP2uvrA				
	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA1535、TA97a、 TA98、TA100、 TA102	S9－/＋	静注用懸濁液：0 ^{d)} 、78.1、156.25、 312.5、625、1,250、2,500、 5,000 µg/plate 静注用懸濁液のプラセボ処方溶 液：100 µL/plate	陰性	4.2.3.3.1.4
		大腸菌：WP2uvrA				
	哺乳類細胞 HGPRT 試験	CHO 細胞	S9－ (4 時間)	原薬：0 ^{a)} 、2.5、5、10、20、40 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.5
			S9＋ (4 時間)	原薬：0 ^{a)} 、12.5、25、50、100、 400 µg/mL		
	ヒト末梢血 染色体異常 試験	ヒト初代培養リン パ球	S9－ (24 及び 48 時間)	原薬：0 ^{a)} 、25、50、100、150 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.6
			S9＋ (3 時間)			

試験の種類		試験系	代謝 活性化 (処置)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
		ヒト初代培養リンパ球	S9－ (4 時間)	静注用懸濁液：0 ^{d)} 、7.83、15.7、31.3、62.5、250、500 µg/mL 静注用懸濁液のプラセボ処方溶液：10 µL/mL	陰性	4.2.3.3.1.8
			S9＋ (4 時間)	静注用懸濁液：0 ^{d)} 、7.80、125、250、500 µg/mL 静注用懸濁液のプラセボ処方溶液：10 µL/mL		
			S9＋ (4 時間)	静注用懸濁液：0 ^{d)} 、7.83、31.3、62.5、125 µg/mL 静注用懸濁液のプラセボ処方溶液：10 µL/mL		
			S9－ (19 時間)	静注用懸濁液：0 ^{d)} 、7.80、125、250、500 µg/mL 静注用懸濁液のプラセボ処方溶液：10 µL/mL		
in vivo	マウス小核試験	雌雄マウス (CD-1) 骨髄		原薬：0 ^{b)} 、45、90、180 mg/kg/日 (腹腔内、2 日間反復)	陰性	4.2.3.3.2.1
		雄マウス (CD-1) 骨髄		静注用懸濁液：0 ^{c)} 、0 ^{d)} 、25、50、100 mg/kg/日 (静脈内、3 日間反復)		4.2.3.3.2.2

a) 溶媒：DMSO、b) 溶媒：0.4% MC 溶液、c) 静注用懸濁液のプラセボ処方溶液、d) 5%ブドウ糖溶液

5.4 がん原性試験

マウスを用いた 2 年間がん原性試験が実施され、本薬投与に関連する主な腫瘍性病変として、肝細胞腺腫の発生頻度上昇、また関連する病変として肝細胞混合型細胞変異巣、好酸性細胞変異巣及び再生性過形成の発生頻度上昇が認められた (表 34)。その他、主な増殖性病変として、肝臓内胆管過形成、骨髄・リンパ節・脾臓の組織球及び肝臓のクッパー細胞過形成が認められた。

マウスに対する非発がん量 (30 mg/kg/日) での AUC₀₋₂₄ (投与 27 週目) は 235 µg・h/mL であり、本薬の臨床用量 (1 日目 300 mg BID、2 日目以降 300 mg QD) を日本人深在性真菌症患者へ静脈内投与したときの、定常状態 (投与 8 日目) における本薬の推定 AUC₀₋₂₄ (83.0 µg・h/mL) と比較して約 2.8 倍であった。

表 34 マウスがん原性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与 期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
					0	0	10	30	90(60 ^a)		
				匹	雌雄 各 50	雌雄 各 50	雌雄 各 50	雌雄 各 50	雌雄 各 50		
雌雄 マウス (CD-1)	経口 (原薬、 混餌)	2 年間	腫瘍性病変					30	4.2.3.4.1.4		
			肝細胞がん	雄	2	0	1			1	0
				雌	0	0	0			0	0
			肝細胞腺腫	雄	6	7	4			4	0
				雌	1	0	0			1	5*
			副腎皮質細胞腺腫 ／がん	雄	0	1	2			0	1
				雌	1	1	1			0	0
			副腎褐色細胞腺腫 ／がん	雄	1	0	0			0	0
				雌	0	0	2			1	0
			増殖性関連病変								
			肝細胞混合型変異 細胞巣	雄	0	2	1			2	3
				雌	0	0	0			0	5*
			肝細胞好酸性細胞 変異巣	雄	3	1	1			2	19*
				雌	0	2	0			1	21*
			肝臓クッパー細胞 過形成	雄	4	2	10*			21*	39*
				雌	1	5	18*			26*	40*
肝細胞再生性過形成	雄	5	4	7	4	18*					
	雌	0	1	1	0	22*					
肝臓内胆管過形成	雄	0	0	1	3*	21*					
	雌	0	0	0	3*	8*					

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD		
					0	0	10	30	90/60 ^{a)}				
				匹	雌雄各 50	雌雄各 50	雌雄各 50	雌雄各 50	雌雄各 50				
			副腎皮質細胞過形成	雄	1	3	0	0	2	—			
				雌	0	0	1	8*	5*				
			骨髓組織球過形成	雄	2	1	1	1	7				
				雌	2	0	2	2	14*				
			リンパ節髄質組織球過形成	雄	0	0	0	0	4*				
				雌	0	0	0	1*	6*				
			脾臓組織球過形成	雄	0	0	0	0	2*				
				雌	0	0	0	0	4*				
			その他所見										
			死亡率 (%)	雄	60	56	40	56	NA				
				雌	60	52	60	72	NA				
			触知可能腫瘍	雄	2	6	3	7*	8*				
				雌	8	4	5	8*	17*				
			≥10：肝臓クッパー細胞空胞化・肝細胞単細胞壊死・肥大（雌雄）、肝臓肝細胞核肥大・核内封入体、肝細胞不同（雄） ≥30：外耳病変（発赤、痂皮、腫大、表皮剥離、耳介喪失）、RBC・Hb・Hct 低値、副腎束状帯空胞化、副腎限局性／多巣性単細胞浸潤（雌雄）、皮膚痂皮形成、副腎皮質球状帯空胞化、副腎限局性／多巣性マクロファージ色素沈着（雄）、腎臓腎盂・尿管・膀胱拡張、肝臓肝細胞核肥大、副腎皮質細胞限局性／多巣性／びまん性肥大、副腎皮質萎縮（雌） 90/60：肺蒼白部位、リンパ節組織球空胞化、肝臓ミトコンドリア数・粗面小胞体・滑面小胞体増加・細胞質結合型及び遊離型ラメラ構造、クッパー細胞細胞数増加・膜性残屑・リソソーム顆粒（雌雄）、肝臓蒼白、下顎リンパ節肥大、副腎皮質細胞びまん性肥大・皮質萎縮、（雄）、肝臓結節／腫瘍、皮膚痂皮形成、肝臓核内封入体、肝細胞不同、副腎皮質球状帯空胞化、副腎限局性／多巣性マクロファージ色素沈着、卵巣黄体小型化・間質細胞質空胞化（雌）										

*: 本薬投与に関連した変化

NA: 投与 61 週目 (雄) 及び 77 週目 (雌) に死亡例の増加に伴い生存例を全て屠殺 [死亡率: 64% (雄)、60% (雌)]

a) 投与 49 週目に死亡数増加に伴い投与量を 90 mg/kg/日から 60 mg/kg/日に減量

ラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施され、本薬投与に関連する主な腫瘍性病変として、副腎皮質細胞腺腫／がん、及び良性・悪性褐色細胞腫の発生頻度上昇、また関連する病変として副腎皮質に結節性／限局性過形成が認められた (表 35)。その他、主な増殖性病変として、肝臓に変異肝細胞巣及び胆管過形成、肺細気管支上皮、並びに卵巣間質細胞の過形成が認められた。また、本薬の雌性ステロイド合成阻害に関連する変化として、下垂体腺腫、乳腺線維腺腫、乳腺癌及び乳腺嚢胞の発生頻度低下が認められた。

ラットに対する非発がん量 (10 mg/kg/日) での AUC₀₋₂₄ (投与 27 週目) は雄 59.8 µg・h/mL、雌 143 µg・h/mL であり、本薬の臨床用量 (1 日目 300 mg BID、2 日目以降 300 mg QD) を日本人深在性真菌症患者へ静脈内投与したときの定常状態 (投与 8 日目) における本薬の推定 AUC₀₋₂₄ (83.0 µg・h/mL) と比較して雄で約 0.7 倍、雌で 1.7 倍であった。

表 35 ラットがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0	0	5	10	30: 雄 20: 雌		
				匹	雌雄各 50	雌雄各 50	雌雄各 50	雌雄各 50	雌雄各 50		
雌雄ラット (SD)	経口 (原薬、混餌)	2 年間	腫瘍性病変					10	4.2.3.4.1.7		
			副腎皮質細胞腺腫	雄	1	5	2	2	12*		
				雌	5	5	1	5	22*		
			副腎皮質細胞がん	雄	0	0	0	0	1*		
				雌	0	0	0	3	1*		
			副腎褐色細胞腺腫	雄	7	9	5	12	18*		
				雌	4	5	3	4	17*		

1) 30 mg/kg/日雄を除く、2) 10 mg/kg/日雄を除く、3) 10 mg/kg/日雌を除く、4) 10 mg/kg/日雌雄を除く、5) 10 mg/kg/日雌を除く

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された。その結果、妊娠動物への影響として難産が認められ、胚・胎児発生への影響としてラットで骨格奇形、ウサギで骨格変異が認められた。また、ラット出生児において、外表奇形（外脳、小眼球症）が認められた（表 36）。

受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量（雌： ≥ 45 mg/kg/日、雌： ≥ 180 mg/kg/日）での本薬の AUC_{0-24} は、雄で $92.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^{33)}$ 、雌で $126 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^{34)}$ であり、本薬の臨床用量（1 日目 300 mg BID、2 日目以降 300 mg QD）を日本人深在性真菌症患者へ静脈内投与したときの定常状態（投与 8 日目）における本薬の推定 AUC_{0-24} ($83.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) と比較して、雄で約 1.1 倍、雌で約 1.5 倍であった。なお、ラットを用いた 3 カ月間混餌投与試験（CTD 4.2.3.4.1.6）で精子形成障害が認められた血中濃度（ $148 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^{35)}$ ）は、本薬の臨床用量を日本人深在性真菌症患者へ静脈内投与したときの定常状態における本薬の推定 AUC_{0-24} と比較して約 1.8 倍であった。胚・胎児発生に対する無毒性量（ラット 9 mg/kg/日及びウサギ 20 mg/kg/日）での本薬の AUC_{0-24} は、ラット $37.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}^{34)}$ 、ウサギ $74.4 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、本薬の臨床用量を日本人深在性真菌症患者へ静脈内投与したときの定常状態における本薬の推定 AUC_{0-24} と比較して、ラットで約 0.5 倍、ウサギで約 0.9 倍であった。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における母動物の生殖能及び F₁ 出生児に対する無毒性量（6 mg/kg/日）での本薬の AUC_{0-24} は $32.3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、本薬の臨床用量を日本人深在性真菌症患者へ静脈内投与したときの定常状態における本薬の推定 AUC_{0-24} と比較して約 0.4 倍であった。

表 36 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌ラット (SD)	経口 (原薬)	雌：交配 14 日前～妊娠 7 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、5、15、45	なし	親動物（一般毒性）：>45 親動物（生殖能）：>45 初期胚発生：>45	4.2.3.5.1.2
	雄ラット (SD)	経口 (原薬)	雄：交配 63 日前～交配期間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、45、90、180	なし	親動物（一般毒性）：>180 親動物（交尾・授胎能）：>180	4.2.3.5.1.3
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口 (原薬)	妊娠 6～15 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 21 日	0 ^{a)} 、3、9、27	親動物： 27：摂餌量低値 胚・胎児発生： 27：肋骨欠損、小舌、単鼻孔、小口、小顎、波状肋骨、肋骨局所的肥厚、胎児骨格奇形及び変異頻度・過剰肋骨発現頻度高値	親動物（一般毒性）：9 胚・胎児発生：9	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (New Zealand White)	経口 (原薬)	妊娠 7～19 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 30 日	0 ^{a)} 、20、40、80	親動物： 80：糞尿トレイ血液付着・胎盤、流産／胎児喪失高値 胚・胎児発生： ≥ 40 ：平均吸収胚数、着床後胚死亡率・骨格変異総数高値 ≥ 80 ：生存胎児数・平均胎児数・胎児重量低値、平均胚吸収数・吸収胚有親動物割合高値	親動物（一般毒性）：>80 胚・胎児発生：20	4.2.3.5.2.4
出生前及び出生	雌ラット	経口 (原薬)	母動物：妊娠 7 日～	0 ^{a)} 、6、18、36	母動物 ≥ 18 ：死亡例	母動物（一般毒性）：6	4.2.3.5.3.1

³³⁾ ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1）の血中濃度から予測

³⁴⁾ ラット 1 カ月及び 6 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1 及び CTD 4.2.3.2.2）の血中濃度から予測

³⁵⁾ 30 mg/kg/日群

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
生後の発生並びに母体の機能試験	(SD)		分娩後 20日 (1回/日)		鼻部・泌尿器・腹部周囲赤色物、四肢蒼白化、難産、子宮内胎児、副腎肥大 生存例 母動物 ≥18: 妊娠期間延長、難産増加、子宮内胎児、副腎肥大、赤色化、異常分娩 F ₁ 出生児 ≥18: 出生児生存率低値、死亡／不明児数高値 36: 離乳時体重低値、外脳、小眼球症 F ₂ 出生児 (毒性) : なし	母動物 (生殖能) : 6 F ₁ 出生児 (一般毒性) : 6 F ₁ 出生児 (生殖能) : 36 F ₂ 出生児 (毒性) : >36	

a) 0.4% MC

5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 37)。ラットの本薬投与群において乳腺及び唾液腺に腺がんが認められたが、本薬投与との関連性は低く、ラット及びイヌともに、幼若期特有の全身毒性は認められなかった。

表 37 幼若動物反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄幼若ラット (SD)	経口 (原薬)	生後 7～91 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、5、20	≥1: RBC・Hb・Hct 低値、MCV 高値、副腎束状帯空胞化 (雌雄)、腎臓尿管拡張 (雄)、副腎・下垂体重量高値、皮下腫瘍 ¹⁾ 、肝臓肝細胞空胞化、乳腺腺がん ¹⁾ (雌) ≥5: 副腎皮質肥大 (雌雄)、血中 Na 高値、副腎重量高値、骨髓造血細胞過多、肝臓肝細胞空胞化、肺マクロファージ集簇 (雄)、血中コレステロール高値 (生後 42 日目)、血中 K・Cl 低値、尿量高値、尿浸透圧低値、副腎肥大、腎臓尿管拡張、肺マクロファージ集簇、脾臓髄外造血 (雌) 20: 血中コレステロール高値、血中総タンパク低値、心臓・腎臓重量高値 (雌雄)、左右大腿骨幅低値 (生後 21・22 日目)、血中 K 低値、脾臓重量高値、精巣重量高値、副腎肥大 (雄)、左右大腿骨幅低値、血中 Na 高値、血中アルブミン・グロブリン・総タンパク低値、血中尿素・クレアチニン高値、尿比重低値、肝臓・卵巣・脾臓重量高値、骨髓造血細胞過多、心臓混合細胞浸潤、肝臓炎症、卵巣間質細胞空胞化 (雌) 5: 唾液腺がん (雌)	1	4.2.3.5.4.2
雌雄幼若ラット (SD)	経口 (原薬)	生後 7～91 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、1、5、20	≥5: 副腎肥大・皮質肥大・束状帯空胞化 (雌雄) 20: 精巣上体・精巣重量高値 (雄)、腎臓尿管拡張、卵巣間質細胞空胞化 (雌)	1	4.2.3.5.4.3
雌雄幼若イヌ (ビーグル)	経口 (原薬)	生後 4～277 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、5、15、60	≥5: 眼透明分泌物、血小板数低値 (生後 32 日目)、血中 ALP 高値 (生後 32・109 日目)、血中トリグリセリド低値、回腸・結腸パイエル板マクロファージ空胞化、肺マクロファージ空胞化 (雌雄)、回腸 Auerbach 神経叢神経細胞質空胞化 (雄)、肺白色領域、体重低値 (雌) ≥15: 直腸 Auerbach 神経叢神経細胞質空胞化、ALT 高値 (生後 109 日目) (雌雄)、体重低値、ALT 高値 (生後 109 日目)、小腸粘膜固有層マクロファージ空胞化 (雄)、血小板容積高値 (生後 32 日目)、ALT 高値 (生後 270 日目)、尿比重低値、尿量高値、尿浸透圧低値、(雌) 60: 歯肉退色、MCV 低値、ALP 高値 (生後 270 日目) (雌雄)、収縮期・拡張期血圧・平均動脈血圧高値、尿比重低値、尿量高値、尿浸透圧低値、肺白色領域 (雄)、小腸粘膜固有層マクロファージ空胞化、脳神経細胞質空胞化 (雌) 回復性あり	雄: 15 雌: 5 未満	4.2.3.5.4.5

a) 0.4% MC

1) 20 mg/kg/日雌を除く

幼若イヌを用いた反復静脈内投与毒性試験が実施され（表 38）、無毒性量を特定することはできなかった。本薬投与時の幼若動物特有の全身毒性として、生後 14 日齢から投与開始したとき、側脳室の拡張が認められた。

表 38 幼若動物反復静脈内投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄幼若イヌ (ビーグル)	静脈内 (静注用溶液)	生後 14～56 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、0 ^{b)} 、10	体重増加量低値、眼分泌物、被毛の汚れ、液体又は泡状分泌物、血中 ALT・ALP 高値、血中クレアチニン・総タンパク・アルブミン・A/G 比・Ca 低値、副腎重量高値、血中グロブリン高値、脳側脳室拡張、脳・小腸神経細胞空胞化、脾臓・リンパ節・パイエル板・胸腺組織球空胞化、肺肺泡マクロファージ集簇、副腎球状帯萎縮・束状帯過形成 (雌雄)、削瘦、明瞭な背骨、部分閉眼、努力性呼吸、脊髄・膀胱神経細胞空胞化 (雄)、血中 AST 高値、甲状腺重量高値、大腸神経細胞空胞化、甲状腺コロイド過多 (雌)	— ^{c)}	4.2.3.5.4.6
雌雄幼若イヌ (ビーグル)	静脈内 (静注用溶液)	3 カ月投与開始 10 週齢 (1 回/日)	0 ^{a)} 、10	脳・脳室に対する影響を評価 脳重量、脳剖検、病理組織学的検査並びに脳容積異常なし (雌雄)	— ^{c)}	4.2.3.5.4.7

a) 5%ブドウ糖溶液、b) 静注用溶液のプラセボ処方溶液、c) 無毒性量は特定されず

5.7 局所刺激性試験

ウサギを用いた静脈内投与時の局所刺激性試験が実施された。本薬静注用溶液は、静脈内、筋肉内、動脈内及び静脈周囲に対して刺激性を示さなかった（表 39）。

表 39 静注溶液の局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
局所刺激性試験	雌ウサギ (New Zealand White)	本薬静注用溶液 2.4 mg/mL を耳介静脈内 (0.5 mL)、筋肉内 (0.5 mL)、動脈内 (0.5 mL)、静脈周囲 (0.2 mL) に単回投与	刺激性なし	4.2.3.6.1
	雌ウサギ (New Zealand White)	本薬静注用溶液 (2.4 mg、2.4 mg/mL) を耳介静脈に 15 分、30 分、1 時間又は 2 時間かけて単回静脈内投与	刺激性なし	4.2.3.6.2

その他の曝露経路として、ラットを用いた経皮投与、ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。ラット経皮投与では軽度刺激性、ウサギ皮膚一次刺激性試験では無刺激性、ウサギ眼刺激性試験では軽度刺激性と判断された（表 40）。

表 40 原薬の局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
局所刺激性試験	ラット (SD)	本薬 2,000 mg/kg を経皮単回投与	なし	参考 4.2.3.6.6
	ウサギ (New Zealand White)	本薬原薬 (0.5 g) を皮膚に 4 時間閉塞貼付	皮膚刺激性なし	参考 4.2.3.6.7
	ウサギ (New Zealand White)	本薬原薬 (0.01 g) を下眼瞼に、約 20 秒間適用した後、蒸留水で 1 分間洗浄 (洗浄群)、又は 24 時間非洗浄 (非洗浄群)	洗浄群：軽微な刺激性 非洗浄群：刺激性なし	参考 4.2.3.6.10

5.8 その他の試験

5.8.1 皮膚感作性試験

原薬又は静注用懸濁液を用いたモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性は認められなかった（表 41）。

表 41 皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
Maximization 法	モルモット (ハートレー)	本薬原薬 5%懸濁液 (0.1 mL) を皮内投与して感作し、40%懸濁液で惹起	皮膚感作性なし	参考 4.2.3.7.1.1
Maximization 法	モルモット (ハートレー)	本薬静注用懸濁液 10 mg/mL (0.1 mL) を皮内投与及び局所塗布して感作し、10 mg/mL 液で惹起	皮膚感作性なし	参考 4.2.3.7.1.2

5.8.2 免疫毒性試験

マウスを用いた T 細胞依存性抗体産生、白血球サブセット及び NK 細胞活性に関する試験、又はラットを用いた単核食細胞系の食作用に関する試験が実施され、抗体産生細胞の減少、脾臓リンパ球サブセットの変化、及び NK 細胞活性の上昇が認められた (表 42)。

表 42 免疫毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
T 細胞依存性抗体産生	マウス (CD-1)	本薬原薬 0、10、30 及び 90 mg/kg/日を 3 カ月間混餌投与。ヒツジ赤血球 (sRBC) を投与し、脾臓の単細胞浮遊液と sRBC を培養し、溶血ブランク (抗体産生細胞) を測定	≥30 : 抗体産生細胞の減少 (雄) 90 : 抗体産生細胞の減少 (雌) 回復性あり	10	4.2.3.7.2.1
白血球サブセット	マウス (CD-1)	本薬原薬 0、10、30 及び 90 mg/kg/日を 1 又は 3 カ月間混餌投与。末梢血及び脾臓単細胞浮遊液中のリンパ球サブセットを解析	末梢血 ≥30 : 単球数高値 ^{a)} (雌雄)、白血球・好中球数高値 ^{a)} 、脾臓重量高値 ^{a)} 、CD3 ⁺ ・CD3 ⁺ CD4 ⁺ リンパ球高値 ^{a)} (雄) 90 : リンパ球数高値 ^{a)} 、CD19 ⁺ ・CD45 ⁺ リンパ球高値 ^{a)} (雄)、白血球・好中球数高値 ^{a)} (雌) 30 : CD3 ⁺ CD8 ⁺ リンパ球数高値 ^{a)} (雄) 脾臓 ≥30 : CD3 ⁺ ・CD3 ⁺ CD4 ⁺ ・CD3 ⁺ CD8 ⁺ ・CD5 ⁺ ・CD19 ⁺ ・CD45 ⁺ リンパ球低値 ^{b)} (雌雄) 90 : 単球高値 (雌雄)、脾臓重量高値 ^{a)} 、脾臓肥大 ^{a)} (雌) 30 : NK ⁺ 細胞低値 ^{a)} (雌) 回復性あり	10	4.2.3.7.2.2
NK 細胞活性	マウス (CD-1)	本薬原薬 0、10、30 及び 90 mg/kg/日を 1 又は 3 カ月間混餌投与。脾臓単細胞浮遊液を ⁵¹ Cr 標識した YAC-1 腫瘍細胞と共培養し、 ⁵¹ Cr 放出 (細胞傷害性) を検討	≥30 : NK 細胞活性上昇 ^{b)} (雌雄)、NK 細胞活性上昇 ^{a)} (雄)、脾臓重量高値 ^{b)} (雌) 90 : 脾臓重量高値 ^{a)} (雌雄)、脾臓重量高値 ^{b)} (雄) 回復性あり	10	4.2.3.7.2.3
単核食細胞系の食作用	ラット (SD)	本薬静注用懸濁液 0、12、20 及び 30 mg/kg/日を 7 日間静脈内投与。 ⁵¹ Cr 標識した sRBC を単回静脈内投与し、血液、肝臓、肺、脾臓、胸腺及び腎臓における sRBC のクリアランスを検討	影響なし	≥30	参考 4.2.3.7.2.4

a) 投与 14 週目、b) 投与 5 週目

5.8.3 毒性発現の機序に関する試験

5.8.3.1 ラットの Ca ホメオスタシスに関する試験

ラットを用いた経口経路における反復投与時の Ca ホメオスタシスへの影響が検討された。本薬は Ca ホメオスタシスに関連する生体内機構に影響を及ぼす可能性が考えられ、最も可能性が高い作用機序として腎臓における Ca 再吸収に対する影響が考えられた (表 43)。

表 43 ラットのカルシウムホメオスタシスに関する試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口 (原薬、 混餌)	1 カ月間	0、5、30/20 ^{a)} 、 45	≥5: 血中 K・アルドステロン低値、尿中 Ca 濃度高値、副腎重量高値、副腎皮質細胞質空胞化・びまん性肥大 (雌雄)、抗利尿ホルモン濃度高値 (雄)、血中 Cl 濃度低値 (雌) ≥30/20: 血中副甲状腺ホルモン・ビタミン D 高値、副腎肥大 (雌雄)、血中 Cl 濃度低値、尿中無機リン高値 (雄)、血中カルシトニン濃度高値、尿浸透圧低値、尿量高値 (雌) 45: 血中カルシトニン濃度高値、尿浸透圧低値、尿量高値 (雄)、尿中 Cl・Na 低値 (雌)	4.2.3.7.3.1

a) 雄/雌

5.8.3.2 ラットの副腎皮質機能に関する試験

ラットを用いた経口経路における副腎皮質機能への影響が検討された。本薬は副腎皮質のコルチコステロン産生を低下させ、下垂体へのポジティブフィードバックにより血漿中 ACTH 濃度を上昇させると考えられた (表 44)。

表 44 ラットの副腎皮質機能に関する試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雄ラット (SD)	経口 (原薬、 混餌)	1 カ月間	0、30	血中 ACTH 濃度高値、血中・尿中コルチコステロン濃度低値、副腎重量高値、副腎肥大、副腎皮質腫大・空胞化・単球細胞浸潤・単細胞壊死	4.2.3.7.3.2

5.8.3.3 イヌ von Willebrand 因子に関する試験

本薬をイヌに投与した場合に DIC の発現に関連した一般状態の変化が認められ、その発生要因に関して、本薬の von Willebrand 因子への影響が検討された。本薬投与により血漿中の von Willebrand 因子が増加し、本薬の血管内皮に対する傷害性が示唆された (表 45)。

表 45 イヌ von Willebrand 因子に関する試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雄イヌ (ビーグル)	経口 (原薬)	19 日間	0 ^{a)} 、90	血小板数低値、血漿中フィブリン分解物・von Willebrand 因子増加	参考 4.2.3.7.3.3

a) 0.4% MC

5.8.3.4 イヌ血液凝固に関する試験

本薬をイヌに投与したときに認められた DIC が、血管の損傷又は血小板異常に起因する可能性について検討された。その結果、本薬による血小板への直接作用は認められず、DIC の発生要因は血小板に対する直接作用ではないことが示された。また、本薬による明確な血管内皮障害作用及び血小板凝集促進作用は認められなかった (表 46)。

表 46 イヌ血液凝固に関する試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 (原薬)	9～12 日間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、90	口腔充血/潰瘍、末梢血小板数低値、血漿中フィブリン分解物増加 (雌雄)、回腸・盲腸血栓形成 (雄)、肺血栓形成 (雌) 血小板凝集能又は血小板の超微細構造への影響なし	4.2.3.7.3.3.4

a) 0.4% MC

5.8.3.5 イヌの神経系に及ぼす影響に関する試験

イヌを用いて神経病理学的及び神経学的な影響が検討され、神経細胞の細胞質、神経軸索、又は肺、リンパ節、小腸、脾臓及び腸管関連リンパ組織のマクロファージ等にリン脂質症に関連する組織変化が観察された条件下において、神経学的検査及び電気生理学的検査に影響は認められなかった(表 47)。

表 47 イヌ神経系に及ぼす影響に関する試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 (原薬)	12 カ月間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、30 ^{b)}	投与 3 カ月目： 脊髄後根神経節細胞質空胞化（雌雄）、脊髄膜単球細胞浸潤、 小腸リンパ小節マクロファージ空胞化（雄）、肺肺泡マクロ ファージ細胞質空胞化、リンパ節マクロファージ空胞化（雌） 投与 6 カ月目： 脳神経細胞質空胞化・軸索肥大、脊髄後根神経節細胞質空胞 化、脊髄膜限局性血管炎、小腸リンパ小節マクロファージ空 胞化（雌雄）、末梢神経周囲結合組織血管炎・神経周囲マク ロファージ浸潤、小腸神経節細胞質空胞化（雌） 投与 9 カ月目： 脳神経細胞質空胞化・軸索肥大、脊髄後根神経節細胞質空胞 化・軸索肥大（雌雄）、脊髄膜単球細胞浸潤、大腸神経節細 胞質空胞化、大腸リンパ小節マクロファージ空胞化（雄）、 脊髄血管周囲リンパ球浸潤、小腸リンパ小節マクロファージ 空胞化（雌） 投与 12 カ月目： 脳神経細胞軸索肥大、脊髄後根神経節細胞質空胞化・軸索肥大、 脊髄膜単球細胞浸潤、小腸リンパ小節マクロファージ空胞化 （雌雄）、脳神経細胞質空胞化、脊髄後根神経節神経線維変 性、脊髄軟化、脊髄膜限局性／多巣性線維化（雄）、脊髄膜 限局性血管炎、好中球浸潤・変性、小腸リンパ小節血管炎・ 好中球浸潤（雌）	4.2.3.7.3.5

a) 0.4% MC、b) 投与 1 週目 3 mg/kg/日、投与 2 週目 10 mg/kg/日、投与 3 週目以降 30 mg/kg/日に漸増投与

5.8.3.6 サルの神経系に及ぼす影響に関する試験

サルを用いて神経病理学的及び神経学的な影響が検討され、小腸及び脾臓のマクロファージ等にリン脂質症に関連する組織変化が観察された条件下において、神経学的検査及び電気生理学的検査又は神経病理学検査に異常所見は認められなかった(表 48)。

表 48 カニクイザル神経系に及ぼす影響に関する試験の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄カニク イザイル	経口 (原薬)	12 カ月間 (1 回/日)	0 ^{a)} 、180	小腸粘膜固有層：マクロファージ集簇（雌雄） 小腸リンパ小節／脾臓：マクロファージ空胞化（雌雄）	4.2.3.7.3.6

a) 0.4% MC

5.8.4 不純物の毒性評価

本薬原薬中の不純物のうち、安全性の確認が必要とされる閾値を超える規格（ %）が設定された不純物A*、不純物B*、不純物C* 及び 不純物D* について、以下に示す安全性評価が実施された。

不純物A*（ %）、不純物B*（ %）及び 不純物C*（ %）を含む原薬を用いて、ラット（CTD 4.2.3.2.1）及びイヌ（CTD 4.2.3.2.6）1 カ月間反復投与毒性試験、Ames 試験（CTD 4.2.3.3.1.2）及び染色体異常試験（CTD 4.2.3.3.1.6）が実施され、不純物由来の毒性学的懸念は認められなかった。なお、当該原薬を用いた臨床試験及び海外市販後においても、不純物由来の有害性は認められていない。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 全身毒性・がん原性

5.R.1.1 リン脂質症に関連する影響について

げっ歯類及び非げっ歯類を用いた反復投与毒性試験において、全身の貪食性細胞及び神経細胞にリン脂質症に関連した変化が認められ、付随変化としてラットに長期投与したときに、肺にマクロファージ蓄積に伴う病理組織所見及び呼吸障害が認められた（5.2 参照）。

申請者は、当該毒性所見について、国内外で承認されているアゾール系抗真菌薬との異同を踏まえ、ヒトでの安全性について、以下のように説明した。

既承認のアゾール系抗真菌薬³⁶⁾では、リン脂質症に関連した所見としてリンパ組織の泡沫マクロファージが認められ、本薬でも同様の毒性所見が観察されている。また、既承認のアゾール系抗真菌薬では、肝細胞、腎臓上皮細胞及び副腎にもリン脂質症を示唆する所見が認められている。一方、既承認アゾール系抗真菌薬にはない本薬特有のリン脂質症に関連する所見として、長期反復投与したラット肺におけるリン脂質症の二次的機能及び組織変化（肺泡拡張・閉塞、水腫、呼吸障害）、イヌにおける中枢及び末梢神経系細胞の空胞化等が認められた。

リン脂質症は、重度の場合、炎症反応や組織機能不全を誘発する可能性があるものの、一般的に機能的な影響を及ぼさず、二次的な病理組織学的変化又は機能異常を伴わない場合には、有害性は低いとされている（Toxicol Pathol 2018; 46: 224-46、Toxicol Pathol 2016; 44: 147-62）。本薬が投与されたラットの肺で認められたリン脂質症に関連した肺機能障害・組織変化について、国内外の臨床試験及び海外市販後において、一定数の呼吸器系の有害事象が認められるものの、リン脂質症に関連する有害事象の発生はなく、安全性上の懸念及びヒトへの外挿性は低いと考える。また、本薬が投与されたイヌにおける神経系の異常所見についても、機能的及び組織変化を伴わないこと、並びに国内外の臨床試験及び海外市販後において認められた中枢及び末梢神経系の有害事象について安全性上の懸念は低いことから、有害性は低くヒトへの外挿性は低いと判断する。

機構は、本薬の非臨床試験において、他のアゾール系抗真菌薬では認められていないリン脂質症に伴う肺の機能障害及び神経細胞の空胞化が認められたものの、ヒトでの安全性の懸念は低いと考える。

5.R.1.2 肝臓に対する影響について

申請者は、マウスがん原性試験の本薬投与群において、肝臓での腺腫の発生頻度増加が認められたこと（5.4 参照）に関して、国内外で承認されているアゾール系抗真菌薬³⁶⁾との異同を踏まえ、ヒトでの安全性について、以下のように説明した。

本薬の国内外の臨床試験で認められた肝腫瘍の有害事象は、本薬経口懸濁液を投与した海外臨床試験（C/I98-316 試験、P01899 試験、P01893 試験及び P00041 試験）の併合における、肝癌 0.1%（1/1033 例）のみであり、治験薬との因果関係は否定された。また、2018 年 10 月 25 日までに、海外市販後における肝腫瘍の有害事象は報告されていない。本薬が投与された雌マウスにおける肝細胞腺腫の発生頻度増加は、FLCZ が投与された雄ラットで認められたアンドロゲン等のホルモン不均衡による肝腫瘍発生促進（Teratog Carcinog Mutagen 1994; 14: 251-7）と異なり、肝細胞変性・壊死に伴う肝細胞有糸分裂、再生性肝細胞及び胆管過形成等が同一条件下で観察されていることから、慢性的な肝臓傷害

³⁶⁾ ボリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、isavuconazonium（国内未承認）

性による二次的变化 (Toxicol Pathol 2010; 38: 5S-81S) と考える。以上より、本薬の雌マウスの肝細胞腺腫発生に対する影響について、ヒトへの外挿性は低いと判断する。

機構は、本薬の雌マウスの肝細胞腺腫発生に対する影響について、申請者の説明を了承した。ただし、ヒトにおける本薬の肝細胞傷害性に関する安全性について、以下のように考える。

本薬が反復経口投与されたラット、イヌ及びサルで血中肝逸脱酵素の上昇が認められ、本薬が反復混餌投与されたマウス及びラットでは、ヒト臨床曝露量以下で肝細胞壊死等の組織傷害性が観察されていることから、非臨床試験で認められた肝毒性のヒトでの安全性については 7.R.3.3 で議論する。

5.R.1.3 腎臓及び尿電解質排泄への影響

申請者は、ラット反復投与毒性試験で血中及び尿中 Ca 値の異常が認められたこと (5.2 参照) に関して、ヒトへの外挿性及びヒトでの安全性について、以下のように説明した。

ラット反復投与毒性試験の尿検査で認められた Ca 排泄の増加は、他のアゾール系抗真菌薬では認められず、詳細な作用機序は不明であるが、本薬の腎尿細管上皮細胞の Ca 再吸収不良によるものと考えられ、本薬投与による毒性学的意義のある所見と判断した。また、ラット 2 年間反復混餌投与ががん原性試験で認められた骨菲薄化・骨折 (5.4 参照) は、慢性的な尿からの Ca 排泄の増加に起因すると考えられる。以上の変化はマウス及びサルでは認められていない。なお、臨床試験において、特殊尿検査を用いて健康被験者の腎機能を評価した結果、Ca 排泄等に临床上意義のある変化は認められなかった。以上より、ラットで認められた尿中 Ca 排泄の増加作用について、ヒトへの外挿性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.1.4 副腎に対する影響について

申請者は、ラットがん原性試験の本薬投与群において、副腎皮質の腺腫／がん、副腎髄質の良性・悪性褐色細胞腫の発生頻度増加が認められたこと (5.4 参照) に関して、国内外で承認されているアゾール系抗真菌薬との異同を踏まえ、ヒトでの安全性について、以下のように説明した。

国内外の臨床試験及び海外市販後 (2018 年 10 月 25 日まで) において、本薬投与に関連した副腎皮質及び髄質腫瘍の有害事象は認められていない。既承認のアゾール系抗真菌薬について、ラット副腎皮質及び髄質における腫瘍発生の報告は確認されていない。

ラットの副腎皮質で認められた腺腫／がんの発現頻度増加について、本薬がチトクロム P450₁₁ に作用し、コルチコステロンの合成を阻害して血中 ACTH が増加することで、皮質細胞の増殖が刺激されたことに起因する二次的变化であると考ええる。ヒトで本薬投与中に副腎皮質機能への影響が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を実施し、発がんリスクを管理することは可能と考える。

ラットの副腎髄質で認められた良性・悪性褐色細胞腫の発生頻度増加について、発生機序は不明であるが、尿 Ca 排泄増加等の Ca ホメオスタシスの変化に伴うクロム親和細胞の高増殖感受性、又は呼吸障害に伴う副腎髄質でのカテコールアミン分泌促進の関与が考えられる。一方、ヒトにおいて、Ca ホメオスタシスの変化が副腎髄質褐色細胞の増殖活性に及ぼす影響は小さく、ヒトで高 Ca 血症と副腎髄質細胞腫瘍発現リスクとの明確な関連性は確認されていない。以上より、副腎に認められた腫瘍性病変について、ヒトでの安全性上の懸念は小さいと考える。

機構は、非臨床試験において、副腎皮質の腺腫／がん、副腎髄質の良性・悪性褐色細胞腫の発生頻度増加が認められたことについて、現時点で、ヒトにおける報告はないものの、副腎皮質ホルモン合成阻害作用を有する既承認のアゾール系抗真菌薬では副腎皮質腫瘍の発生は認められていないこと、及び副腎髄質の褐色細胞腫瘍については、発生機序を踏まえたヒトへの外挿性は不明であることから、添付文書において情報提供すべきと考える。

5.R.2 生殖発生毒性

5.R.2.1 雄性生殖器への影響について

申請者は、本薬のラット 3 カ月間反復混餌投与毒性試験において、ヒト臨床曝露量と同程度（AUC 約 1.8 倍）の曝露条件下で精巣毒性が認められたことに関して、ヒトでの安全性について、以下のよう

に説明した。

雄ラット受胎能及び着床までの初期胚発生試験において、ヒト臨床曝露量と同程度（AUC 約 1 倍）の曝露条件下において、雄の授胎能への影響は認められていない。また、国内外の臨床試験及び海外市販後（2018 年 3 月 31 日まで）において、男性の生殖機能障害に関する報告は 3 例のみで、いずれの事象も本薬との因果関係が疑われるものではなかった。以上より、本薬のラット 3 カ月間反復混餌投与毒性試験で認められた精巣毒性は、ヒトへの外挿性に乏しく、忍容可能と判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2.2 胚・胎児・出生児への影響について

申請者は、非臨床試験で認められた胚・胎児・出生児及び出産への影響（5.5 参照）に関して、本薬を妊娠の可能性のある女性又は妊婦へ投与した場合の安全性について、以下のよう

に説明した。

国内外の臨床試験及び海外市販後（2019 年 4 月 26 日まで）において、本薬が投与され、妊娠の報告がされた症例は 12 例（母体曝露 9 例、父体曝露 3 例）であった。症例数が限定的であることから、これらの症例から胚・胎児・出生児及び出産への影響を適切に評価することは不十分であり、ヒトでの潜在的リスクは不明である。一方、本薬の適応対象となる疾患の重篤性等を踏まえると、妊娠継続を希望する患者において、本薬が利用可能な唯一又は数少ない選択肢の一つである場合に、胎児及び妊婦の救命目的で本薬を使用する有益性は、本薬の催奇形性リスクを上回ると判断する。

機構は、以下のよう

に考える。

生殖発生毒性試験の結果（5.5 参照）から、本薬は、ヒトの分娩及び胎児催奇性に対して潜在的なリスクを有する。また、妊娠の可能性のある女性又は妊婦への本薬の投与について、これまでに本薬が投与された妊婦における症例情報から、安全性を十分に説明することは困難である。したがって、本薬を深在性真菌症に罹患している妊娠の可能性のある女性又は妊婦へ投与することについては、母体及び胎児への影響について、リスクとベネフィットの観点から慎重に議論すべきである。なお、妊娠の可能性ある女性又は妊婦へ投与については、7.R.3.9 で議論する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬経口剤の臨床開発においては、主に 5 種類の製剤³⁷⁾ [経口懸濁液、旧カプセル剤、新錠剤 C (フィルムコーティング錠)、新錠剤 D (緑色) (新錠剤 C の添加剤処方を変更したフィルムコーティング錠) 及び新錠剤 D (黄色) (新錠剤 D (緑色) のフィルムコーティング錠の色素を変更したフィルムコーティング錠)] が使用され、新錠剤 D (黄色) が市販予定製剤とされた。なお、新錠剤 D (緑色) と新錠剤 D (黄色) は溶出挙動の同等性が確認されている。

注射剤の臨床開発では、市販予定製剤と同一の静注用溶液³⁸⁾ が用いられた。

本項では、主要な生物薬剤学試験 (絶対的 BA 試験、相対的 BA 試験及び食事の影響に関する試験) の成績について記載する。ヒト血漿中の本薬の濃度測定には、HPLC 法又は LC-MS/MS 法 [定量下限: 1.0 又は 5.0 ng/mL] が用いられた。

6.1.1 絶対的 BA 試験 (参考 CTD 5.3.1.1.1 : P07783 試験<20 年 月~20 年 月>、5.3.3.1.4 : P067 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数: 13 例) を対象に、本薬新錠剤 D (黄色) 300 mg を空腹時に単回経口投与又は本薬静注用溶液 300 mg を 30 分かけて単回静脈内投与したときの本薬の PK が 2 群 2 期クロスオーバー試験にて検討された。AUC_{inf} の幾何平均比から算出した絶対的 BA [90%信頼区間] は、0.51 [0.43, 0.61] であった。

日本人健康被験者 (PK 評価例数: 各 6 例) を対象に、本薬新錠剤 D (黄色) 300 mg を単回経口投与又は本薬静注用溶液 300 mg を 30 分かけて単回静脈内投与したときの本薬の PK が検討された。AUC_{inf} の幾何平均比から算出した絶対的 BA [90%信頼区間] は、0.60 [0.49, 0.74] であった。

6.1.2 相対的 BA 試験 (参考 CTD 5.3.1.2.4 : P07691 試験<20 年 月~20 年 月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数: 23 例) を対象に、本薬新錠剤 C 100 mg 若しくは新錠剤 D (黄色) 100 mg を空腹時に単回経口投与、又は本薬経口懸濁液 100 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの本薬の PK が 3 期クロスオーバー試験にて検討され、結果は表 49 のとおりであった。新錠剤 C 投与時に対する新錠剤 D (黄色) 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.86 [0.75, 0.98] 及び 0.89 [0.82, 0.98] であった。また、経口懸濁液 (高脂肪食摂取後) 投与時に対する新錠剤 D (黄色) (空腹時) 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.10 [0.97, 1.24] 及び 1.02 [0.93, 1.11] であった。

³⁷⁾ 各製剤が使用された主な臨床試験は、以下のとおり。

経口懸濁液: 海外第 II 相試験 (P01893 試験)、海外第 I / III 相試験 (P05520 試験) 及び海外第 III 相試験 (P00041 試験、P01899 試験及び C/I98-316 試験)、旧カプセル剤: 海外第 II 相試験 (C/I97-280 試験)、新錠剤 C: 海外第 I / III 相試験 (P05615 試験) のパート 1A 及び 1B、新錠剤 D (緑色): 海外第 I / III 相試験 (P05615 試験) のパート 2、新錠剤 D (黄色): 国内第 III 相試験 (P101 試験)

³⁸⁾ 静注用溶液が使用された主な臨床試験は、以下のとおり。

海外第 I / III 相試験 (P05520 試験) 及び国内第 III 相試験 (P101 試験)

表 49 外国人健康被験者に各製剤の本薬 100 mg 投与時の本薬の PK パラメータ

製剤	食事条件	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
新錠剤 C	空腹時	100	23	308.8 (39.9)	3.9 (34.5)	9,188.0 (32.9)	25.9 (22.8)
新錠剤 D	空腹時	100	22	266.9 (41.5)	4.8 (31.0)	8,321.4 (35.7)	26.1 (25.6)
経口懸濁液	高脂肪食	100	23	241.7 (25.7)	5.4 (23.6)	8,114.0 (31.3)	25.4 (24.2)

幾何平均値 (CV%)

6.1.3 食事の影響に関する試験（参考 CTD 5.3.1.1.3：P112 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：16 例）を対象に、新錠剤 D（黄色）300 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与したときの PK を検討する 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施され、結果は表 50 のとおりであった。空腹時投与と比べ食後投与時では、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は高値を示したが、食事の条件を規定する必要はないと申請者は説明している。

表 50 外国人健康被験者に空腹時又は食後に本薬 300 mg 投与時の本薬の PK パラメータ

食事条件	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	空腹時投与に対する食後投与の 最小二乗幾何平均の比 [90%CI]	
						C _{max}	AUC _{last}
空腹時	300	14	893 [731, 1090]	5.0 [3.0, 8.0]	25,600 [21,500, 30,400]	1.16	1.51
高脂肪食	300	16	1,040 [915, 1,180]	6.0 [5.0, 24.0]	38,700 [35,000, 42,700]	[0.96, 1.41]	[1.33, 1.72]

幾何平均値 [90%CI]

CI：信頼区間

a) 中央値 [最小値, 最大値]

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康被験者、肝機能又は腎機能障害を有する被験者を対象とした試験及び薬物動態学的相互作用試験の成績並びに PPK 解析結果及び曝露一応答解析結果が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した（4.2～4.5 参照）。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.3.1.4：P067 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康被験者（PK 評価例数：各用量群 6 例）を対象に、新錠剤 D（黄色）200～600 mg を空腹時に単回経口投与又は静注用溶液 300 mg を 30 分かけて静脈内投与したときの本薬の PK が検討され、結果は表 51 のとおりであった。

表 51 日本人健康被験者に本薬を単回経口又は静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F 又は CL (L/h)	V _d /F 又は V _d (L)
経口	200	6	465 (52)	4.0 [3.0, 8.0]	14,800 (41)	23.4 (12)	16.1 (49)	535 (47)
	300	6	896 (21)	5.0 [4.0, 6.0]	29,900 (27)	21.9 (12)	10.8 (33)	339 (33)
	400	6	865 (30)	4.0 [4.0, 6.0]	28,600 (22)	22.9 (23)	14.6 (23)	469 (20)
	600	6	1,540 (30)	5.5 [4.0, 6.0]	52,600 (26)	22.2 (16)	12.2 (31)	384 (26)
静脈内	300	6	3,300 (41)	0.5 [0.5, 1.0]	48,400 (15)	21.8 (13)	6.32 (16)	197 (15)

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

日本人健康被験者（PK 評価例数：各用量群 6 例）を対象に、新錠剤 D（黄色）200 又は 400 mg を 1 日目に BID（1 回目は空腹時、2 回目は夕食摂取後）経口投与、その後 10 日目まで 200 又は 400 mg を QD で空腹時に反復経口投与したときの本薬の PK が検討され、結果は表 52 のとおりであった。投与 5 日目までに、全ての被験者において投与 24 時間後の血漿中濃度が定常状態の 90%に到達し、

投与 10 日目の本薬の AUC₀₋₁₂ の累積係数（反復投与 10 日目／1 日目）は、200 mg 群及び 400 mg 群でそれぞれ 3.55 及び 4.31 であった。

表 52 日本人健康被験者に本薬を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
200 QD	6	1 日目	716 (32)	4.0 [3.0, 5.0]	4,930 (32)	—	—
	6	10 日目	1,840 (30)	4.5 [3.0, 6.0]	31,700 (22)	24.5 (23)	6.54 (19)
400 QD	6	1 日目	962 (39)	4.5 [4.0, 6.0]	6,530 (25)	—	—
	5	10 日目	2,820 (20)	4.0 [4.0, 6.0]	52,600 (20)	25.0 (30)	7.84 (19)

平均値 (CV%)

—：未検討

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.2 海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1.7：P05637 試験<20 年 月～20 年 月>、CTD 5.3.3.1.9：P06356 試験<20 年 月～20 年 月>）

外国人健康被験者を対象に、本薬新錠剤 C を空腹時に単回及び 14 日間反復経口投与したときの本薬の PK (PK 評価例数：19 例)、並びに本薬静注用溶液を単回静脈内投与したときの本薬の PK (PK 評価例数：45 例) が検討された。反復経口投与については 200 又は 400 mg を 1 日目 BID、2～9 日目 QD で投与され、200 mg QD 群については 10～17 日目に 200 mg BID で延長投与された。結果は表 53 のとおりであった。反復投与 8 日後までに定常状態に到達し、投与 9 日目の本薬の AUC の累積係数（反復投与 10 日目／単回投与時）は、200 mg 群でそれぞれ 3.55 及び 4.31、400 mg 群でそれぞれ 3.30 及び 3.46 であった。

表 53 外国人健康被験者に本薬を単回又は反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ^{b)} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	累積係数 ^{c)}
単回	200	10	—	778 (29)	4.0 [3.0, 8.0]	24,000 (23)	25.1 (20)	8.80 (26)	—
	400	9	—	1,290 (29)	5.0 [3.0, 8.0]	46,600 (35)	26.1 (22)	9.55 (34)	—
反復	200 QD ^{d)}	10	1 日目	818 (26)	5.0 [3.0, 6.0]	6,740 (21)	—	—	—
		8	9 日目	1,800 (31)	5.0 [2.0, 8.0]	31,400 (32)	—	7.03 (35)	3.14 (24)
	200 BID ^{e)}	8	17 日目	2,980 (38)	4.0 [2.0, 8.0]	30,600 (38)	31.4 (31)	8.11 (64)	4.75 (28)
	400 QD ^{d)}	9	1 日目	1,370 (36)	5.0 [3.0, 12.0]	11,400 (35)	—	—	—
		8	9 日目	2,940 (46)	4.5 [0.0, 12.0]	56,600 (54)	26.6 (15)	9.90 (72)	3.16 (57)

平均値 (CV%)、—：未検討又は該当せず

a) 中央値 [範囲]、b) 単回：AUC_{inf}、反復：QD で AUC₀₋₂₄、BID で AUC₀₋₁₂

c) QD では単回投与時に対する反復投与 9 日目の AUC₀₋₂₄、BID では反復投与 1 日目に対する反復投与 17 日目の AUC₀₋₁₂ の比

d) 1 日目は BID、e) 200 QD 群の 10～17 日目に 200 BID の投与が継続された群

単回静脈内投与したときの本薬の PK は表 54 のとおりであった。単回静脈内投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、検討された用量の範囲において用量比を上回って増加した。なお、反復静脈内投与については注入部位の有害事象により、100 mg 投与後に早期に中止となったため評価されなかった。

表 54 外国人健康被験者に本剤を単回静脈内投与したときの本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
50	9	313 (30)	0.6 [0.5, 0.7]	4,890 (30)	18.7 (34)	10.9 (25)
100	9	1,330 (27)	0.5 [0.5, 0.5]	11,200 (26)	19.6 (16)	9.40 (23)
200	9	2,250 (29)	0.5 [0.5, 24.0]	35,400 (50)	23.6 (23)	6.54 (32)
250	9	2,260 (26)	0.5 [0.5, 0.5]	41,500 (41)	26.0 (23)	6.68 (29)
300	9	2,840 (30)	0.5 [0.5, 1.0]	46,400 (26)	24.6 (20)	6.90 (27)

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.3 マスバランス試験（参考 CTD 5.3.3.1.13 : P02418 試験<20 年 月~20 年 月>）

外国人健康男性被験者（PK 評価例数：8 例）を対象に、本薬経口懸濁液の ^{14}C 標識体 399 mg (81.7 μCi) を高脂肪食摂取後に単回経口投与したときのマスバランスが検討された。

投与 336 時間後までに投与放射能の 14.0%が尿中、76.9%が糞中へ排泄された。尿中には未変化体はほとんど認められなかったことから、本薬の主要な消失経路は腎クリアランスではないことが示唆された。尿中代謝物として 2 種のモノグルクロン酸抱合体及び 1 種のジグルクロン酸抱合体が認められ（投与放射能に対する割合は計 4%未満）、その他、酸化代謝物等が認められた。糞中には主に未変化体が認められ、投与放射能に対する割合は 66.3%であった。

本薬未変化体の PK パラメータは表 55 のとおりであった。投与 24 時間後までの血漿中では主に未変化体が認められ（血漿中総放射能の 65.7~78.9%）、主な代謝物はモノグルクロン酸抱合体（M-8）、ジグルクロン酸抱合体（M-5）及び脱アルキル化体（M-2）であった（それぞれ血漿中総放射能の 17.5~27.6%、9.0%及び 7.9%）。

表 55 本薬の ^{14}C 標識体を単回投与後の本薬の血漿中 PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ ^{a)} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
399	8	654 (19)	10 [6.0, 12.0]	26,100 (26)	20 (19)	16.3 (30)

平均値 (CV%)

a) 中央値 [最小値, 最大値]

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 高齢被験者を対象とした海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.3.1 : P02810 試験<20 年 月~20 年 月>）

外国人若年（18 歳以上 45 歳以下）及び高齢（65 歳以上）被験者（PK 評価例数：48 例）を対象に、本薬経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に BID 8 日間（8 日目は朝のみ投与）反復経口投与したときの本薬の PK が検討された。結果は表 56 のとおりであった。若年被験者に対する高齢被験者の $C_{\max}$ 及び AUC_{0-12} の幾何平均の比 [90%信頼区間] は、1 日目はそれぞれ 1.20 [1.00, 1.43] 及び 1.13 [0.96, 1.33]、8 日目はそれぞれ 1.26 [1.06, 1.50] 及び 1.29 [1.08, 1.55] であった。

表 56 健康若年及び高齢被験者に本薬を反復経口投与したときの本薬の PK パラメータ

年齢層	性別	測定 時点 (日)	例数	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{0-12} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] 女性/男性	
							$C_{\max}$	AUC_{0-12}
若年	男性	1	13	606 (30)	4,710 (29)	—	1.01 [0.79, 1.29]	0.99 [0.79, 1.24]
	女性	1	11	603 (24)	4,630 (24)	—		
	男性	8	13	2,680 (51)	27,800 (51)	31.3 (21)	1.00 [0.77, 1.29]	0.98 [0.75, 1.28]
	女性	8	11	2,520 (18)	25,500 (20)	31.9 (14)		
高齢	男性	1	12	901 (36)	6,270 (34)	—	0.71 [0.55, 0.90]	0.76 [0.61, 0.95]
	女性	1	12	628 (38)	4,740 (38)	—		
	男性	8	12	3,250 (36)	33,000 (35)	37.7 (21)	1.07 [0.83, 1.38]	1.12 [0.87, 1.46]
	女性	8	12	3,500 (40)	37,900 (43)	42.4 (—)		

平均値 (CV%)

—：未検討又は該当せず

6.2.2.2 肝機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.3.6 : P03742 試験<20 年 月~20 年 月>）

肝機能障害を有する外国人被験者 [軽度 (Child-Pugh 分類：クラス A)、中等度 (同：クラス B) 及び重度 (同：クラス C)：各 6 例] 及び被験者背景³⁹⁾ を一致させた肝機能正常被験者 18 例 (軽度、中

³⁹⁾ 年齢、性、身長、体重、人種

等度、重度に対し各 6 例) を対象に、本薬経口懸濁液 400 mg を高脂肪食後に単回経口投与したときの本薬の PK が検討された。結果は表 57 のとおりであった。肝機能障害被験者の本薬曝露量の分布は、重症度に関わらず健康被験者の曝露量の分布と大部分が重なっており、本薬の曝露量には肝機能障害の重症度の上昇に伴う明確な傾向はみられなかったことから、肝機能障害を有する患者に対する注意喚起は不要である、と申請者は説明している。

表 57 肝機能障害を有する被験者及び肝機能正常被験者に本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] ^{a)}	
					C _{max}	AUC _{inf}
正常 ^{b)}	6	689 (30)	23,400 (20)	26.9 (19)	0.97	1.36
軽度	6	694 (41)	31,700 (39)	38.5 (28)	[0.60, 1.54]	[0.96, 1.94]
正常 ^{c)}	6	517 (80)	22,300 (59)	26.5 (22)	1.80	1.51
中等度	6	724 (15)	25,700 (24)	27.3 (24)	[0.95, 3.40]	[0.89, 2.54]
正常 ^{d)}	6	608 (35)	18,700 (40)	27.6 (20)	0.67	1.23
重度	6	403 (31)	24,400 (37)	43.1 (43)	[0.42, 1.07]	[0.74, 2.06]

平均値 (CV%)

a) 肝機能障害を有する被験者／肝機能正常被験者

b) 軽度の肝機能障害を有する被験者と背景を一致させた肝機能正常被験者

c) 中等度の肝機能障害を有する被験者と背景を一致させた肝機能正常被験者

d) 重度の肝機能障害を有する被験者と背景を一致させた肝機能正常被験者

6.2.2.3 腎機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.3.4 : P01940 試験<20 年 月～20 年 月>)

腎機能障害を有する被験者 [軽度 (CL_{Cr} : 50 以上 80 mL/分/1.73 m² 未満)、中等度 (CL_{Cr} : 20 以上 50 mL/分/1.73 m² 未満) 及び血液透析を必要とする重度 (CL_{Cr} : 20 mL/分/1.73 m² 未満) : 各 6 例] 及び腎機能正常被験者 (CL_{Cr} : 80 mL/分/1.73 m² 以上) 6 例を対象に、本薬経口懸濁液 400 mg を高脂肪食後に単回経口投与したときの本薬の PK が検討された。結果は表 58 のとおりであった。軽度及び中等度の腎機能障害被験者において、腎機能障害は本薬の曝露量に影響を及ぼさなかった。重度腎機能障害患者では、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さい (6.2.1.3 参照) ことを踏まえ、用量調整は不要であると考えられるものの、血漿中濃度が低い患者が認められたことから、治療失敗のリスクを考慮しブレイクスルー真菌感染の有無を確認するよう添付文書で注意喚起することが適切である、と申請者は説明している。

表 58 腎機能障害を有する被験者及び腎機能正常被験者に本薬を単回経口投与したときの本薬の PK パラメータ

障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] ^{a)}	
					C _{max}	AUC _{inf}
正常	6	555 (40)	18,400 (42)	24.1 (22)	—	—
軽度	6	631 (47)	16,300 (27)	28.1 (22)	1.12 [0.54, 2.31]	0.93 [0.49, 1.74]
中等度	6	486 (37)	18,600 (34)	29.6 (17)	0.87 [0.42, 1.80]	1.03 [0.55, 1.94]
透析施行 (非透析日)	6	809 (93)	14,800 (140) ^{b)}	23.4 (23) ^{b)}	0.94 [0.45, 1.93]	0.43 [0.21, 0.88]
透析施行 (透析日)	6	548 (84)	14,700 (115) ^{c)}	—	—	—

平均値 (CV%)

— : 該当せず

a) 腎機能障害を有する被験者／腎機能正常被験者、b) 4 例、c) 5 例

6.2.3 薬物動態学的相互作用試験⁴⁰⁾

本薬と併用薬との薬物動態学的相互作用を検討することを目的として、外国人を対象として 12 試験が実施された。本薬又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の幾何平均の比は、表 59 及び表 60 のとおりであった。

表 59 本薬の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数 ^{d)}	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用／非併用)	
	併用薬	本薬		C _{max}	AUC ^{a)}
リファブチン	300 mg PO QD	200 mg PO QD	24	0.57 [0.43, 0.75]	0.51 [0.37, 0.71]
フェニトイン	200 mg PO QD	200 mg PO QD	36	0.59 [0.44, 0.79]	0.50 [0.36, 0.71]
エファビレンツ	400 mg PO QD	400 mg PO BID	17	0.55 [0.47, 0.66]	0.50 [0.43, 0.60] ^{b)}
glipizide	10 mg PO 単回	400 mg PO BID	12	0.91 [0.86, 0.98]	0.92 [0.85, 0.97] ^{b)}
ホスアンブレナビル	700 mg PO BID	400 mg PO BID	24	0.79 [0.71, 0.89]	0.77 [0.68, 0.87]
シメチジン	400 mg PO BID	200 mg PO QD	12	0.61 [0.53, 0.70]	0.61 [0.54, 0.69]
水酸化アルミニウム/ 水酸化マグネシウム/	2,000 mg/2,000 mg PO 単回	400 mg PO 単回	21	1.06 [0.90, 1.26]	1.04 [0.90, 1.20] ^{c)}
ラニチジン	150 mg PO 単回	400 mg PO 単回		1.04 [0.88, 1.23]	0.97 [0.84, 1.12] ^{c)}
エソメプラゾール	40 mg PO QD	400 mg PO 単回		1.05 [0.89, 1.24]	1.02 [0.88, 1.17] ^{c)}
メトクロプラミド	15 mg PO QID	400 mg PO 単回		0.86 [0.73, 1.02]	0.93 [0.80, 1.07] ^{c)}

PO：経口投与

a) AUC₀₋₂₄ の比、b) AUC₀₋₁₂ の比、c) AUC_{0-last} の比、d) 総被験者数

⁴⁰⁾ 参考 CTD 5.3.3.4.2～5.3.3.4.13：C₁₁-173 試験<19₀₀年₀₀月～19₀₀年₀₀月>、C₁₁-207 試験<19₀₀年₀₀月～19₀₀年₀₀月>、C₁₁-201 試験<19₀₀年₀₀月～19₀₀年₀₀月>、C₁₁-247 試験<19₀₀年₀₀月～19₀₀年₀₀月>、P02862 試験<20₀₀年₀₀月～20₀₀年₀₀月>、C₁₁-190 試験<19₀₀年₀₀月～19₀₀年₀₀月>、P04490 試験<20₀₀年₀₀月～20₀₀年₀₀月>、P05359 試験<20₀₀年₀₀月～20₀₀年₀₀月>、P02489 試験<20₀₀年₀₀月～20₀₀年₀₀月>、P04931 試験<20₀₀年₀₀月～20₀₀年₀₀月>、C₁₁-120 試験<19₀₀年₀₀月～19₀₀年₀₀月>、P07764 試験<20₀₀年₀₀月～20₀₀年₀₀月>、参考 CTD 5.4：J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2188-94

表 60 併用薬の PK パラメータに及ぼす本薬の影響

併用薬	用法・用量		例数 ^{e)}	幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用／非併用)	
	併用薬	本薬		C _{max}	AUC ^{a)}
リファブチン	300 mg PO QD	200 mg PO QD	24	1.31 [1.10, 1.57]	1.72 [1.51, 1.95]
フェニトイン	200 mg PO QD	200 mg PO QD	36	1.16 [0.85, 1.57]	1.16 [0.84, 1.59]
シクロスポリン	125～175 mg BID	200 mg PO QD	4	1.11 [0.99, 1.24]	1.22 [1.01, 1.49] ^{b)}
タクロリムス	0.05 mg/kg PO 単回	400 mg PO BID	54	2.21 [2.01, 2.42]	4.58 [4.03, 5.19] ^{c)}
シロリムス	2 mg PO 単回	400 mg PO BID	12	6.72 [5.62, 8.03]	9.16 [7.76, 10.8] ^{c)}
ジドブジン	200 mg PO TID 又は 300 mg PO BID	200 mg PO QD	17	1.20 [0.88, 1.64]	1.12 [0.93, 1.34]
ラミブジン	150 mg PO BID			0.99 [0.83, 1.18]	1.07 [0.93, 1.23]
リトナビル	600 mg PO BID			1.16 [0.95, 1.42]	1.30 [1.05, 1.59]
インジナビル	800 mg PO TID			1.14 [0.68, 1.91]	1.16 [0.82, 1.64]
ミダゾラム	2 mg PO 単回	200 mg PO BID	12	2.26 [2.02, 2.53]	4.59 [4.12, 5.11] ^{d)}
		400 mg PO BID		2.38 [2.13, 2.66]	4.97 [4.46, 5.54] ^{d)}
	0.4 mg IV 単回	200 mg PO BID		1.30 [1.13, 1.48]	4.62 [4.02, 5.30] ^{d)}
		400 mg PO BID		1.62 [1.41, 1.86]	6.24 [5.43, 7.16] ^{d)}
アタザナビル	300 mg PO QD	400 mg PO BID	12	2.55 [1.89, 3.45]	3.68 [2.89, 4.70]
アタザナビル	アタザナビル 300mg PO QD/ リトナビル 100 mg PO QD	400 mg PO BID		1.53 [1.13, 2.07]	2.46 [1.93, 3.13]
リトナビル	リトナビル 100 mg PO QD	400 mg PO BID		1.49 [1.04, 2.15]	1.80 [1.39, 2.31]
エファビレンツ	400 mg PO QD	400 mg PO BID	17	1.13 [1.04, 1.23]	1.00 [0.94, 1.05]
glipizide	10 mg PO 単回	400 mg PO BID	12	1.02 [0.88, 1.17]	1.18 [1.08, 1.28] ^{c)}
シンバスタチン	40 mg PO 単回	シンバスタチン			
		50 mg PO QD	35	7.43 [5.65, 9.76]	5.36 [4.17, 6.88] ^{c)}
		100 mg PO QD		9.41 [7.13, 12.4]	9.61 [7.71, 12.0]
		200 mg PO QD		11.4 [7.99, 16.3]	10.1 [8.19, 12.4]
		シンバスタチン酸			
		50 mg PO QD	35	5.52 [4.31, 7.08]	4.99 [3.74, 6.65]
		100 mg PO QD		9.17 [7.36, 11.4]	6.84 [5.45, 8.58]
200 mg PO QD	9.51 [8.15, 11.1]	7.45 [6.45, 8.60]			
カスポファンギン	1 日目 70 mg PO QD 2 日目以降 50 mg PO QD	400 mg PO BID	35	0.90 [0.83, 0.98]	0.98 [0.89, 1.07]
ミカファンギン	150 mg PO QD	400 mg PO BID	32	1.04 [0.95, 1.15]	1.09 [0.99, 1.21]

PO：経口投与、IV：静脈内投与

a) AUC₀₋₂₄ の比 b) AUC₀₋₁₂ の比 c) AUC_{inf} の比 d) AUC_{0-last} の比 e) 総被験者数

以上の薬物動態学的相互作用の検討結果を踏まえ、本薬とリファブチン、フェニトイン、エファビレンツ、ホスアンプレナビル、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、ミダゾラム、アタザナビル、シンバスタチン等との併用について注意喚起を行う、と申請者は説明している。

6.2.4 QT/QTc への影響を検討した試験（参考 CTD 5.3.3.3.1：P02810 試験<20 年 月~20 年 月>）

外国人健康被験者を対象に、本薬経口懸濁液 400 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響を検討することを目的として、プラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

投与 2 時間後から 24 時間後までの QTcF 間隔の平均変化量 [90%信頼区間] は本薬群で -6.59 [-10.1, -3.05] ms、プラセボ群で -3.14 [-7.79, 1.52] ms であった。QTcF 間隔の最大変化量について、本薬群の 61.7% (29/47 例) 及びプラセボ群の 68.9% (11/16 例) の被験者で 0~30 ms 未満であり、プラセボ群の 6.3% (1/16 例) が 60 ms 以上であった。なお、3.R.3 の議論を踏まえ、ヒトにおける本薬の催不整脈リスクについて、7.R.3.4 及び 7.R.3.5 で議論する。

6.2.5 PPK 解析及び曝露一応答解析

6.2.5.1 外国人及び日本人の PK データを用いた PPK 解析 (CTD 5.3.3.5.1)

国内及び海外臨床試験 10 試験⁴¹⁾ から得られた健康被験者、日本人治療患者及び外国人予防患者の本薬の PK データ (522 例、8,615 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM version 7.2) が実施された。最終モデルは、0 次-1 次の逐次吸収過程及び中心コンパートメントからの 1 次消失を仮定した 2 コンパートメントモデルで記述され、CL に対して年齢及び体重、Q に対して体重、F1 に対して食事、製剤及び病態 (治療患者、健康被験者又は予防患者)、 V_c 及び V_p に対して体重及び病態 (治療患者又は健康被験者、予防患者) がそれぞれ共変量として選択された⁴²⁾。本薬の曝露量の予測値は加齢により増加し、65 歳から 70 歳及び 75 歳に年齢が高くなると、本薬の定常状態の AUC はそれぞれ約 3% 及び 6% 増加すると予測された。また、体重の増加により本薬の V_c 、 V_p 及び CL は増加し、体重が 70 kg から 60 kg 及び 50 kg に低下した場合、本薬の定常状態の AUC はそれぞれ約 12% 及び 29% 増加すると予測された。

最終モデルを用いて、日本人治療患者及び外国人予防患者に本薬を臨床推奨用法・用量で経口又は静脈内反復投与した際の PK パラメータ (推定値) は、表 61 のとおりであった。

表 61 定常状態における本薬 300 mg 投与時の PK パラメータ (最終モデルを用いた推定値)

試験	対象	例数	用法・用量	AUC (ng・h/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{avg} (ng/mL)
P101 試験	日本人 治療患者	76	空腹時に経口 投与	71,881 (75.6)	3,423 (67)	2,471 (93.6)	2,995 (75.6)
			高脂肪食後に 経口投与	88,799 (75.6)	4,097 (68.6)	3,141 (90.5)	3,700 (75.6)
			静脈内投与	88,540 (56.2)	7,136 (42.6)	2,767 (81.6)	3,689 (56.2)
P117 試験 及び P05615 試験	外国人 予防患者	295	空腹時に経口 投与	35,904 (66.4)	1,931 (55.1)	1,155 (82.1)	1,496 (66.4)
			高脂肪食後に 経口投与	44,354 (66.4)	2,239 (57)	1,475 (80)	1,848 (66.4)
			静脈内投与	57,986 (49.7)	10,197 (37.1)	1,678 (71.9)	2,416 (49.7)

幾何平均値 (幾何 CV%)

6.2.5.2 曝露一応答解析 (CTD 5.3.3.5.1)

経口懸濁液を用いた海外試験 3 試験 (治療: P00041 試験、予防: P01899 試験及び C/I98-316 試験) における有効性と曝露量 (C_{avg}) との関連性が検討された。結果は表 62 のとおりであり、第 1 四分位と比較して第 2~第 4 四分位における C_{avg} の曝露範囲において、良好な有効性が確認されたことから、本薬の有効性に係る目標曝露量として C_{avg} が 500 ng/mL 以上と設定された。

表 62 第Ⅲ相試験における本薬経口懸濁液投与時の有効性と曝露量 (C_{avg}) の四分位値との関連性

C_{avg} の区分	P00041 試験		P01899 試験		C/I98-316 試験	
	C_{avg} (ng/mL)	治療効果 ^{a)}	C_{avg} (ng/mL)	予防効果 ^{b)}	C_{avg} (ng/mL)	予防効果 ^{b)}
第 1 四分位	134 (45)	24% (4/17 例)	89.65 - 322	45.3% (24/53 例)	21.5 - 557	55.6% (35/63 例)
第 2 四分位	411 (21)	53% (9/17 例)	322 - 490	63.0% (34/54 例)	557 - 915	79.4% (50/63 例)
第 3 四分位	719 (12)	53% (9/17 例)	490 - 733.5	53.7% (29/54 例)	915 - 1,563	82.5% (52/63 例)
第 4 四分位	1,250 (28)	75% (12/16 例)	733.5 - 2,200	72.2% (39/54 例)	1,563 - 3,650	82.5% (52/63 例)

C_{avg} : 平均値 (CV%) 又は範囲

a) 総合効果判定で有効と判定された割合、b) 100%—治療失敗と判定された割合

⁴¹⁾ P111, P117, P04975, P05637, P07764, P07691, P07783, P05615, P067 及び P101

⁴²⁾ CL に対して年齢、CL_{cr}、民族 (日本人、外国人)、 V_c 及び V_p に対して年齢、病態 [健康、AML、MDS、HSCT、真菌感染症 (アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症)]、民族 (日本人、外国人)、F1 に対して病態 [健康、AML、MDS、HSCT、真菌感染症 (アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症)]、製剤 (新錠剤 A、B、C 又は D)、食事状態 (空腹時、食後又は不明)、民族 (日本人、外国人)、 K_a に対して製剤 (新錠剤 A、B、C 又は D)、食事状態 (空腹時、食後又は不明)、民族 (日本人、外国人)、D1 に対して民族 (日本人、外国人) が共変量として検討された。

日本人治療患者を対象とした P101 試験において、副作用と関連する可能性のある曝露量として C_{avg} を用い、有害事象との関係が検討された。なお、 C_{avg} の算出には PPK 最終モデルが用いられた (C_{avg} 最大値 7,886 ng/mL)。有害事象として、QT 延長、低カリウム血症、高血圧、食欲減退、発熱、肝機能異常、ALT 増加、AST 増加、悪心、下痢、嘔吐、浮動性めまい、発疹を選択し、曝露量と各有害事象、副作用及び中止例との関連について解析を行った。その結果、各有害事象を発現した患者と発現していない患者で本薬の C_{avg} の分布は大部分が重なっていた。また、各有害事象又は副作用の発現や中止の有無と本薬の C_{avg} に明らかな関連は認められなかった。以上より、本薬の曝露量と安全性に明らかな関連は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK の国内外差について

申請者は、日本人と外国人における本薬の PK について、以下のように説明している。

日本人治療患者を対象とした国内試験（P101 試験）及び外国人予防患者を対象とした海外試験（P05615 試験及び P117 試験）で得られた血漿中本薬濃度に基づき、ノンコンパートメントモデル解析を行い、日本人治療患者及び外国人予防患者の PK パラメータを算出した。その結果、日本人治療患者の C_{avg} 及び C_{min} の中央値は外国人予防患者の約 2.5 倍であった。

しかしながら、以下の点を踏まえると、日本人治療患者と外国人予防患者間で認められた PK パラメータ (C_{avg} 及び C_{min}) の差異は、各集団間の被験者背景⁴³⁾（体重、年齢、病態等）の差異が主要因であり、本薬の PK に臨床的に意義のある民族差は認められないと考える。

- 日本人及び外国人健康被験者においては、本薬新錠剤 D（黄色）を単回若しくは反復投与、又は本薬静注用溶液を単回投与したときの PK パラメータは類似していた（6.2.1.1 及び 6.2.1.2 参照）。
- 本薬の主要な代謝酵素（UGT1A4、4.3.2 参照）の遺伝子多型のうち UGT1A4*3 では、*in vitro* 試験において野生型と比較して酵素活性が約 2 倍であることが報告されているが（Pharmacogenet Genomics 2009; 19: 945-54）、UGT1A4*3 のアレル頻度に地域差は認められていない（Mol Biol Rep. 2013; 40: 3187-92）。
- 日本人治療患者（P101 試験）及び外国人予防患者（P05615 試験及び P117 試験）の臨床試験データを含む PPK 解析の結果、本薬の PK パラメータ（CL、F1 等）の主要な個体間差は、体重、年齢等により説明され、民族（日本人又は外国人）は共変量として選択されなかった（6.2.5 参照）。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6.R.2 本薬市販予定製剤の用法・用量の設定根拠について

機構は、本薬市販予定製剤の用法・用量の設定根拠について、以下の 6.R.2.2 及び 6.R.2.3 における申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、臨床試験における有効性及び安全性（7.R.2 及び 7.R.3 参照）を踏まえ、本薬市販予定製剤の用法・用量については 7.R.6 で再度議論する。

⁴³⁾ P101 試験の日本人治療患者の体重及び年齢の中央値〔範囲〕は、それぞれ 52.8 [31.8 - 71.2] kg 及び 67 [32 - 90] 歳であり、P05615 試験及び P117 試験における外国人予防患者の体重及び年齢の中央値〔範囲〕は、それぞれ 72 [45 - 172] kg 及び 51 [18 - 78] 歳であった。

6.R.2.1 製剤の開発経緯

本薬の臨床開発における主要な製剤は旧カプセル剤、経口懸濁液、新錠剤及び静注用溶液である（6.1 参照）。旧カプセル剤は本薬の開発初期に用いられ、服薬の容易性及び BA を向上させることを目的として経口懸濁液が開発された。旧カプセル剤を用いて実施された外国人コクシジオイデス症治療患者対象試験（C/I97-280 試験）、経口懸濁液を用いて実施された外国人治療患者対象試験（P01893 試験及び P00041 試験）並びに外国人予防患者対象試験（C/I98-316 試験及び P01899 試験）において本薬の有効性及び安全性が確認された（7.R.2 及び 7.R.3 参照）ことから、米国では侵襲性真菌症に対する予防、欧州では侵襲性真菌症に対する治療及び予防の適応で経口懸濁液が承認された。

経口懸濁液の BA は用量に依存して変動し、高脂肪食摂取後では空腹時と比較し本薬の曝露量は 2.8～3.9 倍に増加したことから、経口懸濁液を対象患者に投与する際は、食事と共に 1 日 2～4 回投与することが推奨された。そこで、特に食事と共に経口懸濁液を服用することが難しい患者や経口投与が困難な患者等でも、食事の摂取を必要とせず、1 日 1 回の投与で有効性が期待される本薬の曝露量を達成することを目的とし、腸溶化及び溶解性を向上させた新錠剤及び静注用溶液が開発された。外国人健康被験者を対象とした P07691 試験において、市販予定の新錠剤 D（黄色）100 mg を空腹時に単回投与したときの吸収速度及び吸収量は、経口懸濁液 100 mg を高脂肪食後に単回投与したときと類似していることが示唆された（6.1.2 参照）。

6.R.2.2 外国人患者における本薬市販予定製剤の用法・用量の設定根拠

本薬新錠剤 D 又は静注用溶液を用いた外国人予防患者を対象とした臨床試験において、以下の検討がなされた。

- 第 I/III 相試験である P05615 試験において、第 I 相パートでは本薬新錠剤 C、第 III 相パートでは本薬新錠剤 D（緑色）⁴⁴⁾ を予定臨床推奨用法・用量（1 日目 300 mg BID、2 日目以降 300 mg QD）で投与したときに、目標曝露量として設定した C_{avg} 500 ng/mL 以上を達成した被験者の割合が検討された。その結果、定常状態において C_{avg} が 500 ng/mL 未満となった患者は認められず、定常状態における C_{avg} の平均 [範囲] は 1,580 [510 - 3,450] ng/mL であった。また、定常状態の C_{min} の平均 [範囲] は 1,716 [210 - 9,135] ng/mL であり、94.6% (176/186 例) で 500 ng/mL 以上であった。6 例の被験者で C_{min} が 3,750 ng/mL 以上⁴⁵⁾ となったが、これらの被験者の安全性プロファイルは経口懸濁液の承認用量で認められている安全性プロファイルと同様であった。また、本試験で観測された曝露量の範囲内では、曝露量の増加に伴い副作用の発現割合が高くなるような明らかな関連性は認められなかった。
- P05520 試験において、本薬静注用溶液を予定臨床推奨用法・用量（1 日目 300 mg BID、2 日目以降 300 mg QD）で投与したときに、目標曝露量として設定した C_{avg} 500 ng/mL 以上を達成した被験者の割合が検討された。その結果、定常状態において C_{avg} が 500 ng/mL 未満となった患者は認められず、定常状態における C_{avg} の平均 [範囲] は 1,500 [649 - 2,850] ng/mL であった。また、定常状態の C_{min} の平均 [範囲] は、1,085 [180 - 2,330] ng/mL であり、92.7% (190/205 例) で 500 ng/mL 以上であった。本試験で観測された曝露量の範囲内では、曝露量の増加に伴

⁴⁴⁾ 市販予定製剤 [新錠剤 D（黄色）] と溶出挙動の同等性が確認されている（6.1 参照）。

⁴⁵⁾ イヌでの副腎機能障害に関する無毒性量を踏まえ、安全性の観点から、P05615 試験及び P05520 試験における本薬の C_{avg} の理論上の上限値は 3,750 ng/mL と設定された。

い副作用の発現割合が高くなるような明らかな関連性は認められなかった。

以上より、外国人予防患者において、新錠剤 D 及び静注用溶液を予定臨床推奨用法・用量（1 日目 300 mg BID、2 日目以降 300 mg QD）で投与したときに、90%以上の患者において定常状態で目標曝露量である C_{avg} 500 ng/mL（6.2.5.2 参照）を達成し、かつ、安全性は許容されうることが示されたことから、経口懸濁液で既に承認されている適応症（予防及び治療）のいずれにおいても、1 日目 300 mg BID、2 日目以降 300 mg QD が市販予定製剤の適切な用法・用量であると考えられた。

6.R.2.3 日本人患者における本薬市販予定製剤の用法・用量の設定根拠

日本人治療又は予防患者に対し、新錠剤 D 及び静注用溶液を予定臨床推奨用法・用量で投与したときの本薬曝露量について、以下の検討がなされた。

- 外国人予防患者（P05615 試験及び P05520 試験）又は日本人治療患者（P101 試験）を対象に新錠剤 D 及び／又は静注用溶液を用いた臨床試験における C_{avg} 及び C_{min} ⁴⁶⁾ は、経口懸濁液（C/I98-316 試験、P01899 試験及び P00041 試験）又は旧カプセル剤（C/I97-280 試験）を用いた臨床試験における C_{avg} と比較し、同程度以上であった（図 2）。

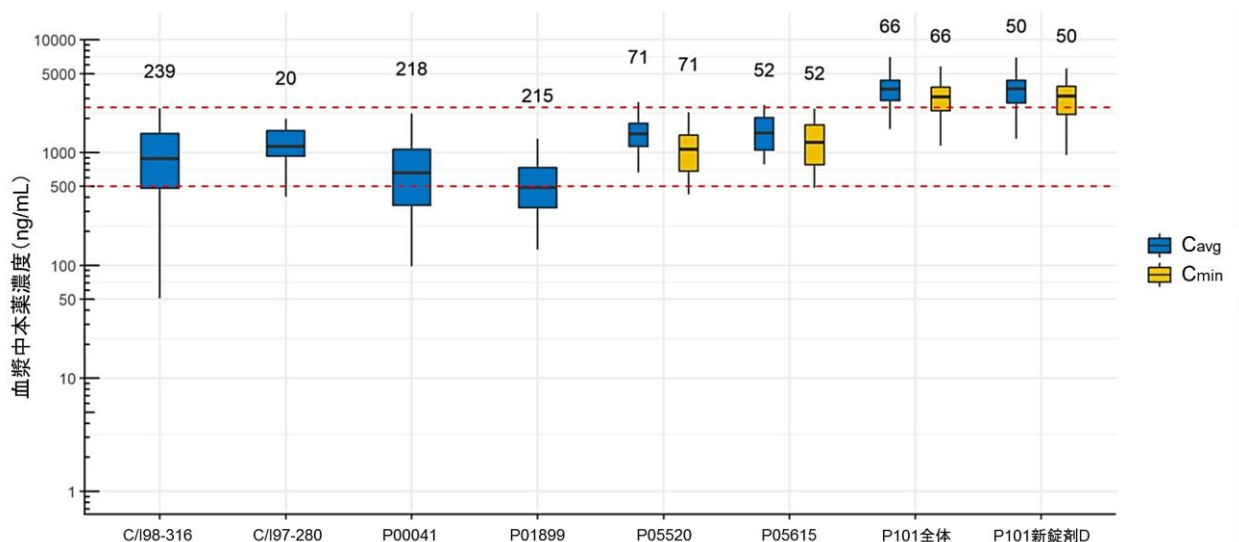


図 2 各製剤を用いた試験間での本薬の C_{avg} 及び C_{min} の比較

C/I98-316 試験：経口懸濁液、外国人予防患者、C/I97-280 試験：旧カプセル剤、外国人治療患者

P00041 試験：経口懸濁液、外国人治療患者、P01899 試験：経口懸濁液、外国人予防患者、

P05520 試験：新錠剤 D、外国人予防患者、P05615 試験：静注用溶液、外国人予防患者、

P101 試験：新錠剤 D 又は静注用溶液、日本人治療患者

- PPK モデル（6.2.5.1 参照）に基づき算出された日本人予防患者に新錠剤 D 又は静注用溶液を投与したときの PK パラメータは、外国人予防患者の分布と概して類似していた（表 63）。したがって、図 2 より、日本人予防患者においても、外国人予防及び治療患者に経口懸濁液を投

⁴⁶⁾ C_{avg} の算出方法は以下のとおりであり、試験間で異なっていたことから、新錠剤 D 及び／又は静注用溶液を投与したときの本薬曝露量が、経口懸濁液を投与したときの本薬曝露量の同程度以上であることを保守的に示すために C_{min} が比較に用いられた。

- 旧カプセル剤及び経口懸濁液を用いた試験（C/I97-280 試験、C/I98-316 試験、P00041 試験及び P01899 試験）では、 C_{avg} は得られた濃度値の平均として算出されることから、トラフ濃度のみの 1 時点しか得られていなければ、 C_{min} と考えられる濃度が C_{avg} とされた。
- 新錠剤 D 及び静注用溶液を用いた試験（P05615 試験、P05520 試験、P101 試験）では、多時点データに基づいて算出された AUC_{tau} を投与間隔（tau）で除することにより、より適正な C_{avg} が算出された。

与したときの C_{avg} と比較し、同程度以上の曝露量 (C_{avg} 及び C_{min}) が得られると予想される。

表 63 日本人治療及び予防患者、並びに外国人予防患者に本薬を予定臨床推奨用法・用量で空腹時に 28 日間反復経口投与したときの PK パラメータ (C_{avg} 及び C_{min}) の予測値

本薬濃度 (ng/mL)	C_{avg} の分布の割合 (%)			C_{min} の分布の割合 (%)		
	日本人 予防患者 ^{a)}	外国人 予防患者 ^{b)}	日本人 治療患者 ^{c)}	日本人 予防患者 ^{a)}	外国人 予防患者 ^{b)}	日本人 治療患者 ^{c)}
>3,750	5.9	4	25.1	3.6	1.7	17.8
2,500–3,750	17.2	13	33.5	10	10.1	24.7
500–2,500	75.8	81.1	41.3	80	80.2	56.6
<500	1.1	1.9	0.1	6.4	8	0.9

PPK の最終モデル (6.2.5.1 参照) を用いて、各集団 1,000 例のシミュレーションを実施した。

- a) 日本人予防患者の体重及び年齢データは文献情報 (Biol Blood Marrow Transplant 2013; 19: 607-15, Ann Hematol 2012; 91: 449-57, Ann Hematol 2011; 90: 1209-17, J Infect Chemother 2015; 21: 438-43, Int J Hematol 2014; 99: 652-8, Int J Hematol 2008; 88: 588-95) に基づいて作成した (年齢と体重の平均値はそれぞれ 46.8 歳及び 56 kg)。
- b) 体重及び年齢は外国人予防患者試験 (P05615 試験及び P117 試験) の被験者データをリサンプリングすることにより作成した (年齢と体重の中央値はそれぞれ 52 歳及び 72 kg)。
- c) 体重及び年齢は日本人治療患者試験 (P101 試験) の被験者データをリサンプリングすることにより作成した (年齢と体重の中央値はそれぞれ 67 歳及び 52.8 kg)。

以上より、日本人治療患者及び予防患者に対して、市販予定製剤 (新錠剤 D 及び静注用溶液) を予定臨床推奨用法・用量で投与したときの本薬の PK パラメータ (C_{avg} 及び C_{min}) は、旧カプセル剤又は経口懸濁液を用いた主要な臨床試験 (P00041 試験、C/I97-280 試験、C/I98-316 試験及び P01899 試験) での本薬曝露量と比較して同程度以上になると考えられた。したがって、日本人治療患者及び予防患者に対して、市販予定製剤を投与したときに、旧カプセル剤又は経口懸濁液で確認された本薬の有効性は期待できると考える。

なお、日本人治療患者を対象として市販予定製剤 (新錠剤 D 及び静注用溶液) を用いた P101 試験における本薬の C_{avg} の最大値は 7,886 ng/mL であり、この範囲まで安全性と曝露量に相関は認められていないことから (6.2.5.2 参照)、市販予定製剤を投与したときの安全性について特段の懸念はないと考える。

6.R.3 CYP3A4 の基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、CYP3A4 の基質である免疫抑制薬 (シクロスポリン、タクロリムス及びシロリムス) の薬物動態に本薬が及ぼす影響について、以下のように説明した。

本薬の併用により、シクロスポリンの AUC_{0-12} 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 1.22 倍及び 1.11 倍、タクロリムスの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 4.58 倍及び 2.21 倍、シロリムスの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 9.16 倍及び 6.72 倍に上昇することが示された (6.2.3 参照)。

本薬の投与対象は HSCT 患者が含まれることから、拒絶反応又は GVHD のリスクを減少させるためにシクロスポリン又はタクロリムスとの併用が想定される。また、例数は極めて限定的であるものの、本邦においてシロリムスと本薬が併用投与される可能性はあると考える。なお、これらの免疫抑制薬とアゾール系抗真菌薬との併用開始時に各免疫抑制薬を減量し、併用中及び併用中止時の免疫抑制薬の血中薬物濃度モニタリングを行うことで安全に使用できることが報告されている (Transpl Infect Dis 2017; 19: 1-11, Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 1462-5)。

以上より、本薬と併用開始時の各免疫抑制薬を減量し、また併用中及び併用中止時の免疫抑制薬の血中薬物濃度モニタリングを行うよう添付文書で注意喚起する必要があると考えた。

機構は、臨床試験における CYP3A4 の基質である免疫抑制薬と本薬の併用例に関する情報は限られているものの、CYP3A4 の基質である免疫抑制薬との併用について、「併用注意」として注意喚起するとの申請者の対応は受入れ可能であると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、主な有効性及び安全性に関する資料として、表 64 及び表 65 に示す臨床試験成績が提出された。

表 64 主な臨床試験の概要（治療試験）

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	用法・用量の概略	評価例数	本薬使用製剤
治療							
参考	海外	P01893	II	難治性侵襲性真菌症又は発熱性好中球減少症患者	以下の用法・用量で食事とともに又は食後直ちに経口投与 ①400 mg BID 群：負荷用量 200 mg QID を 2 日間経口投与後、維持用量 400 mg BID を経口投与 ②600 mg BID 群：負荷用量 400 mg QID を 2 日間経口投与後、維持用量 600 mg BID を経口投与 ③800 mg QD 群：負荷用量 800 mg BID を 2 日間経口投与後、維持用量 800 mg QD を経口投与	①35 例 ②31 例 ③32 例	経口懸濁液
	海外	C/I97-280	II	慢性活動性肺コクシジオイデス症又は非髄膜性播種性コクシジオイデス症患者	本薬旧カプセル剤 400 mg を QD にて経口投与	20 例	旧カプセル剤
評価	国内	P101	III	日本人深在性真菌症患者	①本薬群：新錠剤又は静注用溶液 300 mg を治験薬投与 1 日目は BID、治験薬投与 2 日目以降は原則 84 日目まで 300 mg を QD にて投与 ②VRCZ 群：錠剤 300 mg を治験薬投与 1 日目は BID、治験薬投与 2 日目以降は原則 84 日目まで 200 mg を BID にて投与、又は注射用液 6 mg/kg を治験薬投与 1 日目は BID、治験薬投与 2 日目以降は原則 84 日目まで 4 mg/kg を BID にて投与。VRCZ の血漿中トラフ濃度に基づき適宜用量調節 コホート 1 については、体重 40 kg 未満又は軽度から中等度の肝機能低下（Child-Pugh 分類のクラス A 又は B の肝硬変に相当）の被験者も用量調整	①78 例 ②38 例	静注用溶液 新錠剤 D（黄色）
	海外	P00041	III	標準抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症患者	入院被験者には、入院中は本薬経口懸濁液 200 mg を QID、退院後は 400 mg を BID、外来被験者には、本薬経口懸濁液 400 mg を BID にて、食事又は栄養補助剤とともに経口投与	330 例	経口懸濁液

表 65 主な臨床試験の概要（予防試験）

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	用法・用量の概略	評価例数	本薬使用製剤
予防							
評価	海外	P01899	III	侵襲性真菌症のハイリスク被験者（血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症）	①本薬群：本薬経口懸濁液 200 mg を TID にて食事又は脂肪分を含む経口栄養補助剤とともに経口投与 ②FLCZ 群：FLCZ 経口懸濁液 400 mg を QD にて経口投与 ③ITCZ 群：ITCZ 内用液 200 mg を BID にて空腹時（又は少なくともグレープフルーツ／グレープフルーツジュース非摂取時）に経口投与 経口投与に不耐容の場合は、化学療法の 1 サイクルのうち最長 3 日間（又は最長 84 日間の投与期間のうち 10 日間）治療薬投与を休薬又は以下の代替薬を静脈内投与 ①本薬群：AMPH-B デオキシコール酸製剤 0.3～0.5 mg/kg/日を 4～6 時間かけて静脈内投与 ②FLCZ 群：FLCZ 静注用溶液 400 mg を QD にて 2 時間かけて静脈内投与 ③ITCZ 群：ITCZ 静注用溶液 200 mg を BID にて 1 時間かけて静脈内投与 好中球減少症の回復、AML 及び MDS の完全寛解、侵襲性真菌症の発症、その他の中止／終了基準のいずれかに該当するまで、最長 84 日間投与	①304 例 ②240 例 ③58 例	経口懸濁液
	海外	C/I98-316	III	侵襲性真菌症のハイリスク被験者（同種 HSCT 後の GVHD）	①本薬群：本薬経口懸濁液 200 mg を TID にて食事とともに経口投与 ②FLCZ 群：FLCZ カプセル剤 400 mg を QD にて経口投与	①301 例 ②299 例	経口懸濁液
	海外	P05615	I/III	侵襲性真菌症のハイリスク被験者（①～③血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症、③同種 HSCT 後の GVHD）	・200 mg コホート（①パート 1A） 本薬新錠剤 200 mg を治療薬投与 1 日目は BID、2 日目以降は QD 経口投与 ・300 mg コホート（②パート 1B、③パート 2） 本薬新錠剤 300 mg を治療薬投与 1 日目は BID、2 日目以降は QD 経口投与 8 日間以上、最長 28 日間投与 ただし、投与期間中に AML 又は MDS の治療に付随して発現した好中球減少症が回復し、抗真菌薬による予防投与が継続不要と判断された場合は、その時点まで投与	①20 例 ②34 例 ③176 例	①②新錠剤 C ③新錠剤 D（緑色）
	海外	P05520	I/III	侵襲性真菌症のハイリスク被験者（①～④血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症、④同種 HSCT 後の GVHD）	①コホート 0：本薬静注用溶液 200 mg 又はプラセボを単回中心静脈内投与し、その約 12 時間後に本薬経口懸濁液 400 mg を単回経口投与、2 日目以降は本薬経口懸濁液 400 mg を BID にて合計 11 回経口投与 ②コホート 1：本薬静注用溶液 200 mg を治療薬投与 1 日目は BID、治療薬投与 2～14 日目は QD にて中心静脈内投与し、治療薬投与 15～28 日目は本薬経口懸濁液 400 mg を BID にて経口投与 ③コホート 2：本薬静注用溶液 300 mg を治療薬投与 1 日目は BID、治療薬投与 2～14 日目は QD にて中心静脈内投与し、治療薬投与 15～28 日目は本薬経口懸濁液 400 mg を BID にて経口投与 ④コホート 3：本薬静注用溶液 300 mg を治療薬投与 1 日目は BID、治療薬投与 2 日目以降は QD にて 5 日間以上（薬物動態評価期間の延長例は 10 日間以上）中心静脈内投与^{a)}し、その後、切替え可能な場合は、本薬経口懸濁液 200 mg TID 又は 400 mg BID にて最長 23 日間経口投与	①本薬群 10 例、プラセボ群 11 例 ②21 例 ③24 例 ④213 例	静注用溶液、経口懸濁液

a) 同一の末梢静脈カテーテルからの投与は 1 回のみ可とされた。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.1.4 : P01893 試験<2001 年 1 月～2002 年 3 月>）

免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者⁴⁷⁾ 又は抗真菌薬の経験的治療が必要な発熱性好中球減少症患者⁴⁸⁾ [目標例数 75 例 (各群 25 例)] を対象に、本薬経口懸濁液の薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、米国等計 4 カ国 12 施設で実施された。

用法・用量は、表 66 のとおり食事とともに又は食後直ちに経口投与することと設定された。投与期間は、免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者では最長 6 カ月間⁴⁹⁾、抗真菌薬の経験的治療が必要な発熱性好中球減少症患者では最長 42 日間⁵⁰⁾ と設定された。

表 66 P01893 試験の用法・用量

400 mg BID 群	負荷用量として本薬経口懸濁液 200 mg QID を 2 日間経口投与後、維持用量として本薬経口懸濁液 400 mg BID を経口投与
600 mg BID 群	負荷用量として本薬経口懸濁液 400 mg QID を 2 日間経口投与後、維持用量として本薬経口懸濁液 600 mg BID を経口投与
800 mg QD 群	負荷用量として本薬経口懸濁液 800 mg BID を 2 日間経口投与後、維持用量として本薬経口懸濁液 800 mg QD を経口投与

無作為化された 98 例（400 mg BID 群 35 例、600 mg BID 群 31 例、800 mg QD 群 32 例）が安全性解析対象集団であり、このうち治験薬が 1 回以上投与され、治療期終了時又は治験薬最終投与 7 日後に有効性を評価した 74 例（400 mg BID 群 28 例、600 mg BID 群 24 例、800 mg QD 群 22 例）が有効性解析対象集団であった。

有効性について、難治性侵襲性真菌症患者における治療期終了時の臨床効果の有効率⁵¹⁾ は、400 mg BID 群 56% (5/9 例)、600 mg BID 群 17% (1/6 例) 及び 800 mg QD 群 50% (3/6 例) であった。また、発熱性好中球減少症患者における治療期終了時の臨床効果の有効率⁵²⁾ は、400 mg BID 群 74% (14/19 例)、600 mg BID 群 78% (14/18 例) 及び 800 mg QD 群 81% (13/16 例) であり、治験薬最終投与 7 日後の臨床効果の有効率は、400 mg BID 群 76% (13/17 例)、600 mg BID 群 82% (14/17 例) 及び 800 mg QD 群 85% (11/13 例) であった。

安全性について、有害事象⁵³⁾ は、400 mg BID 群 94% (33/35 例)、600 mg BID 群 94% (29/31 例) 及び 800 mg QD 群 84% (27/32 例)、副作用⁵⁴⁾ は、400 mg BID 群 31% (11/35 例)、600 mg BID 群 19% (6/31 例) 及び 800 mg QD 群 22% (7/32 例) に認められ、主な事象は表 67 のとおりであった。

⁴⁷⁾ 標準的抗真菌薬が無効の侵襲性真菌症患者（確定診断例、臨床診断例及び疑い例）（侵襲性真菌症の診断基準は 10.1 参照、標準的抗真菌薬に対する治療抵抗性及び不耐容の判定基準は 7.R.2.2.1 参照）

⁴⁸⁾ 全身性抗真菌薬の経験的治療を 72 時間以上受けた以下の条件を満たす患者。①好中球数 500/mm³ 未満の患者、②口腔体温 38℃を超える発熱が 48 時間以内に 2 回認められた患者、③抗真菌薬治療で解熱後、広域抗菌薬投与中に発熱（口腔体温 38℃以上）が再発した患者。なお、組入れ時に、コントロールされてない菌血症又は無治療の全身性真菌症（確定診断例）が認められた患者は除外された。

⁴⁹⁾ 侵襲性真菌症の臨床診断、原因真菌、侵襲性真菌症の重症度、基礎疾患の重症度、免疫抑制からの回復及び臨床反応速度に基づき、治験担当医師により被験者ごとに判断された。なお、特定のカンジダ症を除き、28 日間以上、かつ症状の回復後 7 日間以上投与することと設定された。

⁵⁰⁾ 治験薬投与開始後 10 日又は好中球数 500/mm³ 以上に回復までのいずれか遅いほうまで投与することと設定された。ただし、好中球数の回復後も最長 3 日間は投与可能と設定された。

⁵¹⁾ 治験担当医師により完全奏効、一部奏効、無効、判定不能のいずれかで判定され、完全奏効又は一部奏効と判定された割合が有効率とされた。

⁵²⁾ 治験担当医師により成功、失敗、欠測のいずれかで判定され、成功と判定された割合が有効率とされた。

⁵³⁾ 治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した事象を集計

⁵⁴⁾ 治験薬との関連が否定されなかった有害事象

表 67 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象			副作用		
	400 mg BID 群 (35 例)	600 mg BID 群 (31 例)	800 mg QD 群 (32 例)	400 mg BID 群 (35 例)	600 mg BID 群 (31 例)	800 mg QD 群 (32 例)
全体	33 (94)	29 (94)	27 (84)	11 (31)	6 (19)	7 (22)
食欲不振	5 (14)	1 (3)	4 (13)	0	0	0
胸痛	4 (11)	5 (16)	4 (13)	0	0	0
下肢浮腫	3 (9)	2 (6)	4 (13)	0	0	1 (3)
発熱	12 (34)	8 (26)	4 (13)	0	0	0
頭痛	8 (23)	2 (6)	5 (16)	2 (6)	2 (6)	1 (3)
悪寒	4 (11)	2 (6)	2 (6)	1 (3)	0	0
高血圧	4 (11)	4 (13)	2 (6)	1 (3)	0	0
低血圧	5 (14)	4 (13)	3 (9)	0	0	1 (3)
昏睡	4 (11)	1 (3)	1 (3)	0	0	0
貧血	1 (3)	3 (10)	1 (3)	0	0	0
貧血増悪	4 (11)	2 (6)	4 (13)	0	0	0
霧視	1 (3)	3 (10)	0	0	1 (3)	0
腔出血 ^{a)}	3 (21)	1 (7)	0	0	0	0
腹痛	11 (31)	3 (10)	4 (13)	0	2 (6)	0
便秘増悪	1 (3)	3 (10)	1 (3)	0	0	0
下痢	8 (23)	6 (19)	6 (19)	3 (9)	0	1 (3)
粘膜炎 NOS	5 (14)	3 (10)	3 (9)	0	0	0
悪心	10 (29)	5 (16)	3 (9)	4 (11)	0	0
嘔吐	4 (11)	6 (19)	5 (16)	3 (9)	0	3 (9)
頻脈	4 (11)	4 (13)	2 (6)	0	0	0
血液培養陽性	4 (11)	1 (3)	2 (6)	0	0	0
細菌定着	2 (6)	1 (3)	5 (16)	0	0	0
真菌感染	5 (14)	0	1 (3)	0	0	0
肺炎	2 (6)	4 (13)	1 (3)	0	0	0
敗血症	4 (11)	1 (3)	2 (6)	0	0	0
脱水	1 (3)	0	4 (13)	0	0	0
高カリウム血症	4 (11)	1 (3)	2 (6)	0	0	0
低カルシウム血症	4 (11)	2 (6)	1 (3)	0	0	0
低カリウム血症	10 (29)	4 (13)	7 (22)	0	0	0
低マグネシウム血症	3 (9)	5 (16)	1 (3)	0	0	0
筋骨格痛	4 (11)	1 (3)	4 (13)	0	0	0
筋肉痛	4 (11)	1 (3)	2 (6)	0	1 (3)	0
点状出血	2 (6)	4 (13)	0	0	0	0
血小板減少症	0	5 (16)	0	0	0	0
激越	4 (11)	1 (3)	2 (6)	0	0	0
不眠症	4 (11)	3 (10)	4 (13)	0	0	0
呼吸困難	6 (17)	6 (19)	4 (13)	0	0	0
呼吸困難増悪	4 (11)	3 (10)	2 (6)	0	0	0
鼻出血	3 (9)	4 (13)	3 (9)	0	0	0
呼吸不全	2 (6)	3 (10)	1 (3)	0	0	0
そう痒症	6 (17)	3 (10)	1 (3)	1 (3)	0	0
発疹	4 (11)	4 (13)	1 (3)	0	1 (3)	0

例数 (%)

a) 女性被験者のみで発現割合が算出された。

死亡に至った有害事象⁵⁵⁾ は、400 mg BID 群 9 例（心肺停止 3 例、呼吸不全 2 例、心肺不全、両側性真菌性肺炎、CMV 肺・肺炎、敗血症各 1 例）、600 mg BID 群 7 例（呼吸不全 2 例、肺炎増悪、宿主片対宿主病／アスペルギルス症、CML 進行による心肺停止、グラム陰性桿菌敗血症、アスペルギルス症各 1 例）及び 800 mg QD 群 6 例（脳出血 2 例、進行性 CML／真菌性肺炎、呼吸不全、進行性真菌肺炎／難治性白血病、疾患進行各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象⁵⁵⁾ は、400 mg BID 群 17 例、600 mg BID 群 14 例及び 800 mg QD 群 14 例に認められ、内訳は表 68 のとおりであった。いずれの事象も治験薬との関連は否定された。

⁵⁵⁾ 同意取得後に有害事象として報告された事象を集計

表 68 重篤な有害事象の内訳

400 mg BID 群 (35 例)	17 例〔発熱 8 例、敗血症 4 例、昏睡、呼吸困難、低血圧、真菌感染各 3 例、血液培養陽性、心肺停止、電解質異常、心室細動、白血球減少症、精神状態変化、多臓器不全、汎血球減少症、真菌性肺炎 NOS、呼吸不全各 2 例等（重複含む）〕
600 mg BID 群 (31 例)	14 例〔発熱 6 例、低血圧、呼吸不全各 3 例、心肺停止、真菌性肺炎 NOS、呼吸困難増悪、GVHD、貧血、粘膜炎 NOS 各 2 例等（重複含む）〕
800 mg QD 群 (32 例)	14 例〔発熱 3 例、敗血症、真菌性肺炎 NOS、AML 進行、脱水、外科及び内科処置 ^{a)} 、脳出血各 2 例等（重複含む）〕

a) 医師記載事象名は、カテーテル除去手術及び膿瘍の疑いによる緊急開腹術各 1 例であった。

中止に至った有害事象⁵⁵⁾は、400 mg BID 群 8 例、600 mg BID 群 9 例及び 800 mg QD 群 7 例に認められ、内訳は表 69 のとおりであった。400 mg BID 群の悪心／嘔吐 1 例及び 800 mg QD 群の嘔吐 1 例は治験薬との関連が否定されなかったが、いずれも投与中止後に回復した。

表 69 中止に至った有害事象の内訳

400 mg BID 群 (35 例)	8 例〔昏睡、呼吸不全各 2 例、AML 進行、状態悪化、多臓器不全、低血圧、悪心、嘔吐、心室細動、敗血症、代謝性アシドーシス、肺浸潤各 1 例（重複含む）〕
600 mg BID 群 (31 例)	9 例〔再生不良性貧血増悪、状態悪化、発熱、低酸素症、心肺停止、昏睡、粘膜炎 NOS、嘔吐、アスペルギルス症 NOS、真菌性肺炎 NOS、敗血症性ショック、血液量増加症、肺水腫、呼吸障害、呼吸不全、ショック各 1 例（重複含む）〕
800 mg QD 群 (32 例)	7 例〔脳出血 2 例、多臓器不全、昏睡、錯乱、譫妄、顔面神経麻痺、麻痺、会話障害、瞳孔反射障害、嘔吐、嘔吐増悪、ECG 異常、モニリア症、代謝性アシドーシス、呼吸不全各 1 例（重複含む）〕

7.1.2 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2.3 : C/I97-280 試験＜1998 年 2 月～2000 年 2 月＞）

慢性活動性肺コクシジオイデス症又は非髄膜性播種性コクシジオイデス症患者⁵⁶⁾（目標例数 25 例）を対象に、本薬旧カプセル剤の安全性、忍容性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、米国及びメキシコの計 9 施設で実施された。

用法・用量は、本薬旧カプセル剤 400 mg QD を食事とともに経口投与することと設定され、投与期間は 6 カ月間とされた。

治験薬が 1 回以上投与された 20 例が安全性解析対象集団であり、このうち治験実施計画書で定義された有効性評価基準⁵⁷⁾に適合した 15 例が有効性解析対象集団であった。

有効性について、治験薬投与 6 カ月後のコクシジオイデス症に対する臨床効果の有効率は 80% (12/15 例) であった。

安全性について、有害事象⁵⁸⁾は 90% (18/20 例)、副作用⁵⁹⁾は 60% (12/20 例) に認められ、主な事象は表 70 のとおりであった。

⁵⁶⁾ 以下の疾患分類のいずれか 1 つ以上に該当し、抗真菌治療が必要と判定されたコクシジオイデス症患者

- ① 骨疾患：骨病変又は関節病変から *C. immitis* が分離された患者。培養陰性又は培養が実施されなかった場合は、組織学的に内生孢子が充満した球状体が同定された患者。
- ② 慢性活動性肺疾患：肺疾患の症状（咳嗽、胸痛、咯血、呼吸困難等）が 3 カ月間以上持続し、胸部画像で慢性活動性肺感染が認められ、痰、気管支洗浄、肺組織又は胸水から *C. immitis* が分離された患者、若しくは以下のいずれかを満たす HIV 感染患者で、肺疾患の症状（咳嗽、胸痛、咯血、呼吸困難等）又は胸部画像で肺異常が 3 カ月間未満認められ、痰、気管支洗浄、肺組織又は胸水から *C. immitis* が分離された患者。
 - ・ CD4 数：250 cells/mm³未満
 - ・ びまん性網状粒状型の肺病変、又は、培養陰性又は培養が実施されなかった場合は、組織学的に内生孢子が充満した球状体が同定された患者。
- ③ 軟部組織疾患：皮膚、皮下又はその他の軟部組織から *C. immitis* が分離された患者。培養陰性又は培養が実施されなかった場合は、組織学的に内生孢子が充満した球状体が同定された患者は組み入れられた。

⁵⁷⁾ 選択／除外基準を満たした以下の患者。①割り付けられた治療の少なくとも 80%を受け、投与 6 カ月目に臨床評価を受け、治療期に他の全身性抗真菌薬を 5 日間超投与されていなかった患者、②少なくとも 1 カ月間以上治験薬が投与され、治験薬投与開始 6 カ月後より前に疾患進行により中止に至った患者

⁵⁸⁾ 治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した事象を集計

⁵⁹⁾ 治験薬との関連が否定されなかった有害事象

表 70 主な有害事象及び副作用

有害事象 (20 例)	18 例 [頭痛 6 例、口内乾燥 5 例、関節障害 4 例、皮膚小結節、多汗、疲労、ウイルス感染、上気道感染、発疹、結膜炎各 3 例、疼痛、高血圧、下痢、消化不良、関節痛、筋肉痛、感染、鼻出血、鼻閉、咽頭炎各 2 例等 (重複含む)]
副作用 (20 例)	12 例 [口内乾燥 5 例、頭痛 3 例、皮膚小結節、疲労及び発疹各 2 例、高血圧増悪、多汗、紅斑、肉芽腫病変、高血圧、浮動性めまい、発声障害、下痢、消化不良、ビリルビン血症、黄疸、低カルシウム血症、口渇、関節痛、関節障害、筋肉痛、情動不安定、不眠症、月経障害、鼻出血、鼻刺激感、咽頭炎、鼻漏、ざ瘡、皮膚乾燥、そう痒症、血尿、結膜炎各 1 例 (重複含む)]

死亡に至った有害事象⁶⁰⁾ は 1 例 (心停止) に認められたが、治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象⁶¹⁾ は 3 例 (心停止／多汗／頻呼吸／呼吸不全、感染、手術各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

中止に至った有害事象⁶¹⁾ は 1 例 (心停止) に認められ、転帰は死亡であり、治験薬との関連は否定された。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.5 : P101 試験<2014 年 8 月～2018 年 1 月>)

日本人深在性真菌症患者 (アスペルギルス症⁶²⁾、フサリウム症⁶³⁾ 又はムーコル症⁶³⁾) [目標例数アスペルギルス症患者として 90 例⁶⁴⁾ (本薬群 60 例、VRCZ 群 30 例)] を対象に、本薬静注用溶液又は本薬錠剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 53 施設で実施された。試験開始後に、体重 45 kg 以上の選択基準を追加する治験実施計画書の改訂⁶⁵⁾ が行われ、改訂後に登録された被験者 (コホート 2) が本試験の主な解析対象集団とされた。なお、改訂前に登録された被験者 (コホート 1) については、安全性を記述的に検討することとされた。

用法・用量は、コホート 1 及び 2 とともに表 71 のとおり設定され、投与期間は原則として 84 日間とされた。

⁶⁰⁾ 同意取得後に有害事象として報告された事象を集計

⁶¹⁾ 同意取得後に有害事象として報告された事象を集計 (死亡に至った有害事象を含む)

⁶²⁾ 侵襲性アスペルギルス症 (確定診断例、臨床診断例又は疑い例)、又は以下の宿主因子、臨床的基準及び真菌学的基準のすべてに該当する活動性の慢性肺アスペルギルス症 (慢性進行性肺アスペルギルス症又は単純性肺アスペルギローマ) の患者 (侵襲性真菌症の診断基準は 10.1 参照)

- 宿主因子：慢性肺アスペルギルス症 (慢性進行性肺アスペルギルス症又は単純性肺アスペルギローマ) のリスク因子 (陳旧性肺結核症、慢性閉塞性肺疾患等) を有する。
- 臨床的基準：慢性的な臨床症状を有し、胸部画像診断で合致する陰影が認められる。
- 真菌学的基準：真菌学的検査又は血清学的検査で以下の①～③のいずれかに該当する。①治験薬投与前 14 日以内に得られた生検材料 (気管支粘膜、肺組織等)、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水、その他適切な方法で得られた検体の直接鏡検でアスペルギルス属の菌要素を検出する、又は治験薬投与前 14 日以内に得られた検体の培養検査で陽性となる (確定診断例)。②治験薬投与前 14 日以内に得られた検体の病理組織学的検査でアスペルギルス属を検出する (確定診断例)。③血清又は気管支肺胞洗浄液から ELISA 法によるガラクトマンナン抗原 (アスペルギルス抗原) を検出する、又はアスペルギルス抗体検査で陽性となる (臨床診断例)。

⁶³⁾ 確定診断例 (侵襲性真菌症の診断基準は 10.1 参照)

⁶⁴⁾ フサリウム症及びムーコル症の目標例数は設定されず、すべて本薬群に割り付けることとされた。また、治験実施計画書改訂時に目標例数は、コホート 1 の 22 例に加えて、コホート 2 でアスペルギルス症患者として更に 90 例と再設定された。

⁶⁵⁾ 試験開始後 22 例 (本薬群 15 例、VRCZ 群 7 例) が登録された時点で VRCZ 群 [14.3% (1/7 例)] と比較して本薬群 [73.3% (11/15 例)] で中止に至った被験者の割合が高い傾向が認められたことから、登録が一旦中止され、治験実施計画書の改訂に至った。

表 71 P101 試験の用法・用量^{a)}

本薬群	静注用溶液	治験薬投与 1 日目は 300 mg BID、2 日目以降は 300 mg QD にて、約 1.5 時間かけて中心静脈内投与
	錠剤	治験薬投与 1 日目は 300 mg BID、2 日目以降は 300 mg QD にて経口投与
VRCZ 群	静注用溶液	治験薬投与 1 日目は 6 mg/kg BID、2 日目以降は 4 mg/kg BID にて、3 mg/kg/時間を超えない速度で静脈内投与
	錠剤	治験薬投与 1 日目は 300 mg BID、2 日目以降は 200 mg BID にて経口投与

a) いずれの投与群においても、被験者の状態に応じて医師の判断により、投与開始時の製剤（錠剤又は静注用溶液）が選択された。また、静注用溶液で投与開始された被験者のうち、患者の状態が安定しており、経口投与が可能な場合には、錠剤への切替えが可能とされ、中等度の腎機能障害患者（推定 CLcr 30～50 mL/分）では、血清クレアチニンを注意深く観察し、上昇が見られた場合は経口剤への切替えを検討することとされた。なお、投与期間中に製剤を切り替えた場合は、投与初日に設定された負荷用量は再度投与せず、製剤を切り替えた日から維持用量にて投与を継続することとされた。

コホート 1 及び 2 において無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 115 例〔コホート 1（本薬群 15 例、VRCZ 群 7 例）⁶⁶⁾、コホート 2（本薬群 62 例、VRCZ 群 31 例）⁶⁷⁾〕が安全性解析対象集団であり、無作為化されたコホート 2 の被験者において、治験実施計画書で定義された有効性評価基準⁶⁸⁾を満たす 82 例〔本薬群 56 例、VRCZ 群 26 例〕が有効性解析対象集団であった。

有効性について、侵襲性アスペルギルス症の主要評価項目である治験薬投与 42 日後における総合効果の有効率⁶⁹⁾は、本薬群 40.0%（2/5 例）及び VRCZ 群 100%（3/3 例）であり、慢性肺アスペルギルス症の主要評価項目である治験薬投与 84 日後における総合効果の有効率⁷⁰⁾は、本薬群 58.3%（28/48 例）及び VRCZ 群 87.0%（20/23 例）であった。なお、ムーコル症（本薬投与例）について、治験薬投与 42 日後における総合効果判定⁷¹⁾の内訳は、一部奏功 66.7%（2/3 例）及び悪化 33.3%（1/3 例）であり、治験薬投与 84 日後における総合効果判定⁷¹⁾は、一部奏功 100%（3/3 例）であった。

安全性について、有害事象⁷²⁾は本薬群 100%（77/77 例）、VRCZ 群 97.4%（37/38 例）、副作用⁷³⁾は本薬群 72.7%（56/77 例）、VRCZ 群 89.5%（34/38 例）に認められ、主な事象は表 72 のとおりであった。

表 72 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (77例)	VRCZ群 (38例)	本薬群 (77例)	VRCZ群 (38例)
全体	77 (100)	37 (97.4)	56 (72.7)	34 (89.5)
発熱	25 (32.5)	2 (5.3)	17 (22.1)	0
低カリウム血症	16 (20.8)	1 (2.6)	10 (13.0)	0
肝機能異常	14 (18.2)	6 (15.8)	10 (13.0)	6 (15.8)
高血圧	14 (18.2)	1 (2.6)	11 (14.3)	1 (2.6)
食欲減退	14 (18.2)	0	9 (11.7)	0
便秘	13 (16.9)	6 (15.8)	2 (2.6)	0
肺炎	12 (15.6)	2 (5.3)	3 (3.9)	0

⁶⁶⁾ 全例が慢性肺アスペルギルス症

⁶⁷⁾ 侵襲性アスペルギルス症：本薬群 9 例、VRCZ 群 4 例、慢性肺アスペルギルス症：本薬群 48 例、VRCZ 群 23 例、ムーコル症：本薬群 3 例、その他：本薬群 2 例、VRCZ 群 4 例

⁶⁸⁾ 以下を満たす患者。

- 臨床判定委員会により対象疾患（確定診断例、臨床診断例）であると診断された患者
- 治験薬を 1 回以上投与された患者
- 解析項目のベースラインデータを有する患者

⁶⁹⁾ 臨床判定委員会により、臨床症状、画像診断及び真菌学的効果に基づき、完全奏効、一部奏効、不変、悪化、判定不能のいずれかで判定され、完全奏効又は一部奏効と判定された割合が有効率とされた。

⁷⁰⁾ 臨床判定委員会により、臨床症状及び画像診断効果に基づき、奏効、不変、悪化、判定不能のいずれかで判定され、奏効と判定された割合が有効率とされた。

⁷¹⁾ 臨床判定委員会により、臨床症状、画像診断及び真菌学的効果に基づき、完全奏効、一部奏効、不変、悪化、判定不能のいずれかで判定された。

⁷²⁾ 治験薬投与開始から治験薬投与終了後 14 日目までに発現した事象及び当該期間外に治験担当医師が知り得た重篤な有害事象で治験薬との因果関係について「関連あり」と判断された事象を集計

⁷³⁾ 治験薬との関連が否定されなかった有害事象

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (77例)	VRCZ群 (38例)	本薬群 (77例)	VRCZ群 (38例)
AST増加	10 (13.0)	4 (10.5)	7 (9.1)	3 (7.9)
ALT増加	9 (11.7)	2 (5.3)	7 (9.1)	2 (5.3)
悪心	7 (9.1)	1 (2.6)	4 (5.2)	1 (2.6)
末梢性浮腫	7 (9.1)	1 (2.6)	3 (3.9)	0
心電図QT延長	7 (9.1)	2 (5.3)	6 (7.8)	2 (5.3)
発疹	6 (7.8)	2 (5.3)	4 (5.2)	1 (2.6)
下痢	6 (7.8)	4 (10.5)	3 (3.9)	0
細菌性肺炎	6 (7.8)	1 (2.6)	0	0
羞明	5 (6.5)	11 (28.9)	0	11 (28.9)
口内炎	5 (6.5)	0	1 (1.3)	0
C-反応性蛋白増加	5 (6.5)	0	2 (2.6)	0
血小板数減少	5 (6.5)	2 (5.3)	1 (1.3)	0
発熱性好中球減少症	4 (5.2)	1 (2.6)	0	0
心不全	4 (5.2)	0	1 (1.3)	0
上気道感染	4 (5.2)	0	0	0
低アルブミン血症	4 (5.2)	0	0	0
喀血	4 (5.2)	1 (2.6)	0	0
口腔咽頭痛	4 (5.2)	0	1 (1.3)	0
皮膚乾燥	4 (5.2)	0	3 (3.9)	0
嘔吐	3 (3.9)	2 (5.3)	0	1 (2.6)
上咽頭炎	3 (3.9)	7 (18.4)	0	0
血中ALP増加	3 (3.9)	5 (13.2)	2 (2.6)	4 (10.5)
血中クレアチニン増加	3 (3.9)	3 (7.9)	0	1 (2.6)
不眠症	3 (3.9)	6 (15.8)	2 (2.6)	3 (7.9)
貧血	2 (2.6)	2 (5.3)	1 (1.3)	1 (2.6)
口唇乾燥	2 (2.6)	2 (5.3)	0	2 (5.3)
四肢痛	2 (2.6)	2 (5.3)	0	0
喘息	2 (2.6)	2 (5.3)	0	0
霧視	1 (1.3)	4 (10.5)	1 (1.3)	4 (10.5)
γ-GT増加	1 (1.3)	4 (10.5)	1 (1.3)	4 (10.5)
肝機能検査値上昇	1 (1.3)	2 (5.3)	1 (1.3)	1 (2.6)
高カリウム血症	1 (1.3)	3 (7.9)	0	2 (5.3)
味覚異常	1 (1.3)	3 (7.9)	0	2 (5.3)
上気道の炎症	1 (1.3)	2 (5.3)	0	0
後天性色覚異常	0	5 (13.2)	0	5 (13.2)
視力障害	0	5 (13.2)	0	5 (13.2)
肝胆道系疾患	0	2 (5.3)	0	2 (5.3)
譫妄	0	3 (7.9)	0	2 (5.3)
幻覚	0	3 (7.9)	0	3 (7.9)
光線過敏性反応	0	2 (5.3)	0	1 (2.6)

例数 (%)

死亡に至った有害事象⁷²⁾は、本薬群 6 例（肺性心、多臓器機能不全症候群、肺炎、敗血症、間質性肺炎、誤嚥性肺炎各 1 例）、VRCZ 群 1 例（気管支肺アスペルギルス症）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象⁷²⁾は、本薬群 30 例、VRCZ 群 5 例に認められ、内訳は表 73 のとおりであった。本薬群 5 例（肺炎 2 例、発熱、関節炎、呼吸不全各 1 例）は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、後遺症が残存した肺炎 1 例を除き回復であった。

表 73 重篤な有害事象の内訳

本薬群 (77 例)	30 例〔肺炎 9 例、発熱、細菌性肺炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患各 2 例、発熱性好中球減少症、心不全、うっ血性心不全、肺性心、胸痛、多臓器機能不全症候群、気管支炎、気管支肺アスペルギルス症、骨髄炎、腎盂腎炎、ブドウ球菌性菌血症、好中球数減少、白血球数減少、関節炎、関節滲出液、遠隔転移を伴う肺癌、肺扁平上皮癌、意識消失、急性腎障害、喀血、高炭酸ガス血症、誤嚥性肺炎、呼吸不全各 1 例（重複含む）〕
VRCZ 群 (38 例)	5 例〔発熱、感染性水疱、気管支炎、気管支肺アスペルギルス症、上咽頭炎、脊椎圧迫骨折、白血球数減少、胃癌、喀血各 1 例（重複含む）〕

中止に至った有害事象⁷²⁾は、本薬群 25 例、VRCZ 群 3 例に認められ、内訳は表 74 のとおりであった。本薬群 18 例（発熱 5 例、肝機能異常、肺炎、食欲減退各 2 例、蜂巣炎、心電図 QT 延長、心電図 ST 部分上昇、 γ -GT 増加、低カリウム血症、関節炎、呼吸不全各 1 例）、VRCZ 群 3 例（歩行障害、心電図 QT 延長、 γ -GT 増加各 1 例）は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、後遺症が残存した本薬群の肺炎 1 例を除き回復であった。

表 74 中止に至った有害事象の内訳

本薬群 (77 例)	25 例〔発熱 5 例、肺炎 3 例、肝機能異常、食欲減退、低カリウム血症各 2 例、肺性心、細気管支炎、蜂巣炎、敗血症、心電図 QT 延長、心電図 ST 部分上昇、 γ -GT 増加、関節炎、関節滲出液、間質性肺疾患、誤嚥性肺炎、呼吸不全各 1 例（重複含む）〕
VRCZ 群 (38 例)	3 例（歩行障害、心電図 QT 延長、 γ -GT 増加各 1 例）

7.2.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1：P00041 試験＜1999 年 2 月～2002 年 3 月＞）

侵襲性真菌症患者⁷⁴⁾（目標例数 400 例）を対象に、本薬経口懸濁液の安全性及び有効性を検討することを目的とした非対照非盲検試験が米国等計 11 カ国 72 施設で実施された。

用法・用量は、入院被験者には、入院中は本薬経口懸濁液 200 mg を QID、退院後は 400 mg を BID、外来被験者には、本薬経口懸濁液 400 mg を BID にて、食事又は栄養補助剤とともに経口投与と設定され、投与期間は最長 365 日間⁷⁵⁾とされた。

治験薬を 1 回以上投与された 330 例が安全性解析対象集団であり、そのうちデータレビュー委員会により侵襲性真菌症（確定診断例及び臨床診断例）かつ標準的抗真菌治療が無効又は不耐容であると判定された被験者 238 例が主要な有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である治療終了時における侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率⁷⁶⁾は、50.0%（119/238 例）であった。

安全性について、有害事象⁷⁷⁾は 98%（323/330 例）、副作用⁷⁸⁾は 42%（140/330 例）に認められ、主な事象は表 75 のとおりであった。

表 75 10%以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	本薬投与例 (330 例)	
	有害事象	副作用
全体	323 (98)	140 (42)
発熱	129 (39)	3 (1)
悪心	105 (32)	31 (9)
下痢	99 (30)	11 (3)
頭痛	95 (29)	15 (5)
嘔吐	91 (28)	19 (6)
呼吸困難	87 (26)	1 (<1)
咳嗽	78 (24)	0
腹痛	67 (20)	16 (5)
食欲不振	59 (18)	8 (2)

⁷⁴⁾ 13 歳以上で以下のいずれかに該当する侵襲性真菌症の確定診断例及び臨床診断例。（侵襲性真菌症の診断基準は 10.1 参照、標準的抗真菌薬に対する治療抵抗性及び不耐容の判定基準は 7.2.2.1 参照）

- 標準的抗真菌治療が無効又は他に有効な治療法がない患者
- 標準的抗真菌治療と因果関係のある重度又は生命を脅かす毒性の既往歴を有する患者
- 標準的抗真菌治療の継続が不可能な臓器不全（腎機能障害等）を併発している患者

⁷⁵⁾ 侵襲性真菌症の臨床診断、原因真菌、侵襲性真菌症の重症度、基礎疾患の重症度、免疫抑制からの回復及び臨床反応速度に基づき、治験担当医師により被験者ごとに判断された。なお、好中球減少症の被験者では好中球減少症の回復後 14 日間以上投与すること、カンジダ症のうち、カンジダ血症、播種性／転移性（深部器官）、肝脾カンジダ症及びカンジダ心内膜炎の被験者では 14 日間以上かつ症状の回復後 7 日間以上投与することと設定され、その他は、28 日間以上、かつ症状の回復後 7 日間以上投与することと設定された。

⁷⁶⁾ データレビュー委員会により、臨床症状、画像診断及び真菌学的効果に基づき、完全奏効、一部奏効、不変、悪化又は判定不能のいずれかで判定され、完全奏効又は一部奏効と判定された割合が有効率とされた。

⁷⁷⁾ 治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した事象を集計

⁷⁸⁾ 治験薬との関連が否定されなかった有害事象

事象名	本薬投与例 (330 例)	
	有害事象	副作用
筋骨格痛	58 (18)	2 (1)
脱力	55 (17)	2 (1)
低血圧	52 (16)	1 (<1)
貧血	51 (15)	4 (1)
下肢浮腫	50 (15)	1 (<1)
発疹	50 (15)	9 (3)
浮動性めまい	49 (15)	7 (2)
胸痛	47 (14)	2 (1)
頻脈	47 (14)	2 (1)
便秘	46 (14)	2 (1)
高血圧	43 (13)	1 (<1)
血小板減少症	43 (13)	2 (1)
うつ病	41 (12)	0
不眠症	40 (12)	0
低カリウム血症	39 (12)	1 (<1)
関節痛	39 (12)	1 (<1)
悪寒	38 (12)	0
鼻出血	38 (12)	1 (<1)
疲労	37 (11)	7 (2)
不安	37 (11)	0
呼吸不全	37 (11)	0
背部痛	36 (11)	1 (<1)
喀血	36 (11)	0
菌血症	35 (11)	0
精神状態変化	34 (10)	2 (1)
肺炎	34 (10)	0
上気道感染	34 (10)	0
外科及び内科処置	34 (10) ^{a)}	1 (<1) ^{b)}
咽頭炎	33 (10)	0
無力症	32 (10)	4 (1)
胸水	32 (10)	0

例数 (%)

a) 医師記載報告事象名は、右下葉の肺葉切除、右胸の開胸、白内障切除、全身麻酔下での中心静脈グロージョンカテーテル除去、頻尿に対するコラーゲンインプラント、副鼻腔のポリプ切除、クリプトコックス病変の皮膚生検、角膜移植、脾摘、ペグチューブ挿入、化学療法のため入院、鼻腔液のドレナージ術、自己骨髄移植、右心房のワイヤーループ、化学療法 2 コース目、右肺全摘除、フォトフェレーシス、植皮のため入院、植皮デブリドマン術、左母趾の爪除去、菌腫の整形外科的手術、左足の生検、肺の手術、化膿部位の除去手術、肺のドレナージ、右中下葉の二肺葉切除、同種移植、総胆管切石、挿管、血液濾過、白内障 (SX-OS)、ドナーリンパ球輸注のため入院、左下葉の肺葉切除、鼻腔デブリドマン、右上葉の肺葉切除 (入院)、適合非血縁ドナー末梢造血幹細胞移植、発作性上室性頻脈への変化、肺移植、左白内障切除 (外来)、根治的デブリドマン術-骨盤並びに創傷の洗浄及びデブリドマンであった (複数回又は複数の被験者で報告のあった事象も含む)。

b) 医師記載報告事象名は、発作性上室性頻脈への変化であった。

死亡に至った有害事象⁷⁹⁾ は 129 例⁸⁰⁾ に認められ、内訳は表 76 のとおりであった。このうち 3 例 (汎血球減少症、死亡/心肺停止、肝不全各 1 例) は治験薬との関連が否定されなかった。

表 76 死亡に至った有害事象の内訳

本薬投与例 (330 例)	129 例 [呼吸不全 28 例、AML 進行 22 例、真菌感染 14 例、心肺停止、疾患進行各 12 例、多臓器不全、敗血症各 11 例、心停止 8 例、呼吸困難、肝不全、低血圧、腎不全各 7 例、髄膜炎 6 例、急性リンパ芽球性白血病進行、心不全、昏睡、GVHD 増悪、真菌性肺炎 NOS 各 5 例、急性呼吸窮迫症候群、慢性骨髄性白血病進行、GVHD、悪性リンパ腫、肺炎増悪、敗血症性ショック各 4 例、後天性免疫不全症候群、アスペルギルス症 NOS 増悪、徐脈、脳血管障害、下痢、AML、肺出血、腎不全増悪、呼吸停止各 3 例等 (重複含む)]
---------------	---

⁷⁹⁾ 同意取得から治験薬最終投与 30 日後までに報告された事象を集計。なお、1 例 (AML 進行) は治験薬最終投与 30 日以降の死亡であったが、治験薬最終投与 7 日後までの有害事象として報告された。

⁸⁰⁾ 死亡に至った有害事象として報告されなかった死亡が 7 例 [治験担当医師より報告された原因となった死亡理由は、後天性免疫不全症候群の合併症、播種性アスペルギルス症、呼吸不全、*Cryptococcus neoformans* の中枢神経系への感染、急性リンパ芽球性白血病 (死亡証明書への記載)、多臓器不全、原因不明 (ホスピス入所のため)] 認められたが、いずれも治験薬最終投与 30 日以降の死亡であり、治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象⁸¹⁾は224例に認められ、内訳は表77のとおりであった。このうち、薬物濃度変化4例、肝酵素上昇、悪心、嘔吐、発疹各3例、下痢2例、精神状態変化、浮動性めまい、薬物毒性NOS、 γ -GT増加、痙攣、心肺停止、心房細動各2例等は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、血中クレアチニン増加、腎不全、膵炎、髄膜炎各1例は未回復であり、その他は死亡例を除きいずれも回復であった。

表77 重篤な有害事象の内訳

本薬投与例 (330例)	244例 [発熱68例、呼吸不全38例、呼吸困難36例、AML進行28例、低血圧27例、下痢、肺炎各24例、嘔吐23例、敗血症21例、外科及び内科処置 ^{a)} 20例、真菌感染19例、悪心18例、血小板減少症17例、脱力、菌血症、腎不全各16例、痙攣、好中球減少症各15例、疾患進行、頭痛、心肺停止、脱水各14例、精神状態変化、GVHD、腹痛各13例、多臓器不全12例、心不全、貧血、高カリウム血症各11例、低酸素症、悪寒、昏睡、髄膜炎、肺浸潤各10例、AML、GVHD増悪、副鼻腔炎、喀血、肺出血、血液培養陽性各9例、肺炎増悪、肝不全、血小板減少症増悪、急性腎不全、呼吸困難増悪、胸水、心停止各8例、胸痛、真菌性肺炎NOS、腎不全増悪、肺水腫、上室性頻脈各7例、浮動性めまい、敗血症性ショック、血栓性血小板減少性紫斑病、錯乱、心房細動、細菌定着、肝酵素上昇各6例、状態悪化、悪性リンパ腫、薬物濃度変化、脳血管障害、不全片麻痺、傾眠、心房粗動、徐脈、心室性頻脈、マイコプラズマ感染、低カリウム血症、LDH増加、代謝性アシドーシス、腎機能異常、急性呼吸窮迫症候群、咳嗽各5例、慢性骨髄性白血病進行、食欲不振、無力症、心不全増悪、汎血球減少症、移植拒絶反応、頻脈、膿瘍、サイトメガロウイルス感染、带状疱疹、薬物毒性NOS、血中クレアチニン増加、出血性膀胱炎、腎機能不全増悪、鼻出血、呼吸障害、頻呼吸、腹水、発疹各4例等（重複含む）]
--------------	--

a) 医師記載報告事象名は、右下葉の肺葉切除、右胸の開胸、副鼻腔のポリープ切除、角膜移植、脾摘、化学療法のため入院、右肺全摘除、植皮のため入院、菌腫の整形外科的手術、肺の手術、化膿部位の除去手術、右中下葉の二肺葉切除、挿管、ドナーリンパ球輸注のため入院、左下葉の肺葉切除、右上葉の肺葉切除（入院）、適合非血縁ドナー末梢造血幹細胞移植、発作性上室性頻脈への変化、肺移植及び根治的デブリドマン術－骨盤であった。

中止に至った有害事象⁸²⁾は156例に認められ、内訳は表78のとおりであった。このうち、23例 [悪心4例、嘔吐3例、痙攣、浮動性めまい、 γ -GT増加、肝酵素増加、発疹各2例等（重複含む）] は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、感覚鈍麻及び錯感覚1例（同一被験者）、血中クレアチニン増加、膵炎各1例は未回復であり、その他は死亡例を除きいずれも回復であった。

表78 中止に至った有害事象の内訳

本薬投与例 (330例)	156例 [呼吸不全25例、AML進行18例、真菌感染15例、疾患進行13例、心肺停止12例、多臓器不全、敗血症各11例、呼吸困難10例、心停止8例、低血圧、悪心、真菌性肺炎NOS、腎不全、嘔吐各7例、肝不全、髄膜炎各6例、昏睡、発熱、肺炎増悪各5例、急性呼吸窮迫症候群、急性リンパ芽球性白血病進行、心不全、慢性骨髄性白血病進行、下痢、GVHD、GVHD増悪、頭痛、敗血症性ショック、脱力各4例等（重複含む）]
--------------	---

7.2.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：P01899 試験＜2002年8月～2005年4月＞）

血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症患者⁸³⁾ [目標例数600例（各群300例）]を対象に、本薬経口懸濁液の有効性及び安全性を検討することを目的として、FLCZ又はITCZを対照とした無作為化評価者盲検並行群間比較試験が米国等計31カ国89施設で実施された。

用法・用量は、表79のとおり設定され、投与期間は、好中球減少症の回復、AML及びMDSの完全寛解、侵襲性真菌症の発症、その他の中止／終了基準のいずれかに該当するまで、最長84日間投与とされた。

⁸¹⁾ 同意取得から治験薬最終投与30日後までに報告された事象を集計

⁸²⁾ 治験薬投与開始から最終投与30日後までに報告された事象を集計（死亡に至った事象を含む）

⁸³⁾ 初発AMLに対する寛解導入療法及び地固め療法、再発AMLに対する初回の再寛解導入療法、AMLに移行したMDS及びその他の二次性AML（慢性骨髄性白血病の急性転化を除く）に対する骨髄抑制的な導入療法及び地固め療法のいずれかの理由により、3～5日以内に7日間以上持続する可能性がある好中球減少症 [好中球絶対数 $<500/\text{mm}^3$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$)] の発症が見込まれる患者又はベースライン時に好中球減少症と診断され、7日間以上持続する可能性がある患者

表 79 P01899 試験の用法・用量

本薬群		本薬経口懸濁液 200 mg を TID にて食事又は脂肪分を含む経口栄養補助剤とともに経口投与 ※経口投与に不耐容の場合は、化学療法の 1 サイクルのうち最長 3 日間（又は最長 84 日間の投与期間のうち 10 日間）治験薬投与を休薬又はアムホテリシン B デオキシコール酸製剤 0.3～0.5 mg/kg/日を 4～6 時間かけて静脈内投与
対照群	FLCZ 群	FLCZ 経口懸濁液 400 mg を QD にて経口投与 ※経口投与に不耐容の場合は、化学療法の 1 サイクルのうち最長 3 日間（又は最長 84 日間の投与期間のうち 10 日間）治験薬投与を休薬又は FLCZ 静注用溶液 400 mg を QD にて 2 時間かけて静脈内投与
	ITCZ 群	ITCZ 内用液 200 mg を BID にて空腹時（又は少なくともグレープフルーツ／グレープフルーツジュース非摂取時）に経口投与 ※経口投与に不耐容の場合は、化学療法の 1 サイクルのうち最長 3 日間（又は最長 84 日間の投与期間のうち 10 日間）治験薬投与を休薬又は ITCZ 静注用溶液 200 mg を BID にて 1 時間かけて静脈内投与

無作為化された 602 例（本薬群 304 例、FLCZ 群 240 例、ITCZ 群 58 例）が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である無作為化割付けから治験薬（経口剤）の最終投与 7 日後までの侵襲性真菌症の発症率（確定診断例及び臨床診断例）⁸⁴⁾ は、本薬群 2% (7/304 例)、対照群（FLCZ 群及び ITCZ 群併合）8% (25/298 例) で、群間差 [95.13%信頼区間⁸⁵⁾] は -6.09 [-9.68, -2.50] % であり、95.13%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン 4%未満であったため、対照薬に対する本薬の非劣性が検証された。

安全性について、有害事象⁸⁶⁾ は、本薬群 99% (302/304 例)、対照群 100% (298/298 例)、副作用⁸⁷⁾ は、本薬群 34% (102/304 例)、対照群 34% (101/298 例) に認められ、主な事象は表 80 のとおりであった。

表 80 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (304 例)	対照群 (298 例)	本薬群 (304 例)	対照群 (298 例)
全体	302 (99)	298 (100)	102 (34)	101 (34)
発熱	161 (53)	176 (59)	0	0
下痢	142 (47)	153 (51)	20 (7)	21 (7)
悪心	119 (39)	133 (45)	22 (7)	25 (8)
低カリウム血症	119 (39)	125 (42)	9 (3)	6 (2)
発熱性好中球減少症	114 (38)	103 (35)	0	0
血小板減少症	107 (35)	107 (36)	0	1 (<1)
頭痛	97 (32)	89 (30)	5 (2)	1 (<1)
嘔吐	93 (31)	115 (39)	14 (5)	20 (7)
粘膜炎 NOS	92 (30)	74 (25)	7 (2)	0
好中球減少症	89 (29)	93 (31)	0	0
悪寒	85 (28)	75 (25)	0	1 (<1)
腹痛	85 (28)	89 (30)	9 (3)	9 (3)
便秘	83 (27)	75 (25)	3 (1)	7 (2)
貧血	77 (25)	77 (26)	1 (<1)	0
咳嗽	75 (25)	64 (21)	0	1 (<1)
発疹	75 (25)	83 (28)	9 (3)	11 (4)
菌血症	70 (23)	68 (23)	0	0
低マグネシウム血症	67 (22)	59 (20)	1 (<1)	2 (1)
不眠症	61 (20)	51 (17)	0	0
鼻出血	56 (18)	65 (22)	0	0

⁸⁴⁾ European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC-MSG) の診断基準（2002 年版）に基づき、治験担当医師により、侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例／疑い例／侵襲性真菌症なしに分類された。また、データレビュー委員会により、データベース固定前に、盲検下で治験担当医師が収集した侵襲性真菌症が疑われる被験者の全例について、確定診断例／臨床診断例／疑い例に分類された。データレビュー委員会により、確定診断例又は臨床診断例と判定された割合が発症率とされた。（侵襲性真菌症の診断基準は 10.1 参照）

⁸⁵⁾ 早期有効中止を目的とした中間解析が 1 回実施されたが、早期有効中止にはならなかった。中間解析に伴う仮説検定の多重性の調整法として O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられ、最終解析における両側信頼区間は 95.13%となった。

⁸⁶⁾ 無作為割付けから治験薬最終投与 30 日後までに発現又は悪化した事象を集計

⁸⁷⁾ 治験薬との関連が否定されなかった有害事象

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (304 例)	対照群 (298 例)	本薬群 (304 例)	対照群 (298 例)
呼吸困難	50 (16)	60 (20)	0	0
筋骨格痛	48 (16)	49 (16)	0	0
単純ヘルペス	48 (16)	41 (14)	0	0
点状出血	48 (16)	51 (17)	0	1 (<1)
カテーテル留置部位関連反応	44 (14)	46 (15)	0	0
咽頭炎	44 (14)	47 (16)	0	0
低血圧	42 (14)	53 (18)	0	0
食欲不振	41 (13)	65 (22)	3 (1)	2 (1)
疲労	41 (13)	36 (12)	3 (1)	1 (<1)
そう痒症	38 (13)	50 (17)	3 (1)	3 (1)
消化不良	35 (12)	36 (12)	5 (2)	3 (1)
下肢浮腫	33 (11)	29 (10)	0	0
低リン酸血症	33 (11)	24 (8)	2 (1)	1 (<1)
低カルシウム血症	32 (11)	36 (12)	0	0
背部痛	32 (11)	37 (12)	0	0
頻脈	32 (11)	33 (11)	2 (1)	0
胸痛	31 (10)	29 (10)	1 (<1)	0
脱毛症	30 (10)	25 (8)	0	0
浮腫	30 (10)	42 (14)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	29 (10)	23 (8)	0	0
紅斑	29 (10)	21 (7)	0	0
浮動性めまい	29 (10)	32 (11)	0	2 (1)
輸血反応	29 (10)	24 (8)	0	0
高血圧	28 (9)	33 (11)	1 (<1)	0
不安	28 (9)	35 (12)	0	0
ビリルビン血症	27 (9)	34 (11)	7 (2)	8 (3)
肺炎	26 (9)	31 (10)	0	0
痔核	24 (8)	35 (12)	0	0
体重減少	24 (8)	31 (10)	0	1 (<1)
腔出血 ^{a)}	18 (12)	18 (13)	0	0
低酸素症	15 (5)	29 (10)	0	0

例数 (%)

a) 女性被験者のみで発現割合が算出された。

死亡に至った有害事象⁸⁸⁾は、本薬群 47 例、対照群 67 例に認められ、内訳は表 81 のとおりであった。このうち、本薬群 2 例（ビリルビン血症／脳症、肝不全各 1 例）は治験薬との関連が否定されなかった。

表 81 死亡の内訳

本薬群 (304 例)	47 例 [AML 進行 10 例、敗血症性ショック 7 例、血小板減少 6 例、呼吸不全、敗血症、肺炎、多臓器不全、脳出血各 5 例、心不全、心停止、心肺停止、肺出血各 4 例、AML、菌血症、急性呼吸不全各 3 例、低血圧、意識消失、胃腸出血、硬膜下血腫、喀血、血液量減少性ショック各 2 例、白血病、悪性新生物、低酸素症、循環不全、小脳出血、脳梗塞、昏睡、脳炎 NOS、脳症、頭蓋内出血、出血性卒中、発熱性好中球減少症、骨髄抑制、骨髄異形成症候群、汎血球減少症、アスベルギルス症 NOS、細菌感染、真菌性肺炎 NOS、ビリルビン血症、肝不全、肝機能異常、腎機能不全、呼吸困難、肺水腫、呼吸障害各 1 例 (重複含む)]
対照群 (298 例)	67 例 [呼吸不全 12 例、敗血症 10 例、肺炎、敗血症性ショック各 8 例、頭蓋内出血、AML 進行各 7 例、アスベルギルス症 NOS、血小板減少症各 6 例、菌血症、AML、心停止各 5 例、多臓器不全、心肺停止、低血圧、脳出血、腎不全各 4 例、悪性新生物、循環不全、意識消失、発熱性好中球減少症、肺水腫各 3 例、低酸素症、心不全、不全片麻痺、胃腸出血、真菌性肺炎 NOS、肝不全、硬膜下血腫、急性腎不全、急性呼吸窮迫症候群、血液量減少性ショック、ショック各 2 例、白血病、急性白血病、疾患進行、頭痛、突然死、心血管障害 NOS、心疾患、心筋梗塞、脳幹障害、小脳出血、昏睡、出血性卒中、水頭症、溶血、骨髄異形成症候群、好中球減少症、散瞳、月経過多、腹水、大腸炎、血性下痢、吐血、口腔内出血、心房細動、膿瘍、真菌血症、細菌感染、ムコール症、副鼻腔炎、全身性カンジダ、中毒性ショック症候群 NOS、ビリルビン血症、ヘルニア、腎不全増悪、腎機能不全、急性呼吸不全、胞隔炎、呼吸困難、誤嚥性肺炎、肺梗塞、呼吸不全増悪、肺塞栓症各 1 例 (重複含む)]

重篤な有害事象⁸⁸⁾は、本薬群 159 例、対照群 175 例に認められ、内訳は表 82 のとおりであった。

⁸⁸⁾ 同意取得後に有害事象として報告された事象を集計

本薬群 19 例〔ビリルビン血症 5 例、肝酵素上昇 3 例、失神 2 例、肺臓炎、非特異的炎症、嚥下障害、舌炎、骨髓無形成、脳症、QT/QTc 延長、トルサード ド ポアント、薬物相互作用、血清 GPT 増加、黄疸、肝炎、間質性肺炎、肝細胞損傷、駆出率減少、腹痛、転倒、貧血、出血性胃炎、メレナ、心房細動、下痢、肝不全、アレルギー反応各 1 例（重複含む）〕及び対照群 6 例（ビリルビン血症 3 例、肝酵素上昇、血清 GPT 増加、複視各 1 例）は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、本薬群 2 例（脳症／ビリルビン血症、肝不全各 1 例）が死亡であり、その他は回復であった。

表 82 重篤な有害事象の内訳

本薬群（304 例）	159 例〔血小板減少症 46 例、発熱性好中球減少症 29 例、貧血 25 例、発熱 23 例、好中球減少症 22 例、菌血症 16 例、敗血症 15 例、敗血症性ショック 14 例、AML 進行 11 例、低血圧 10 例、白血病、胃腸出血、呼吸不全各 8 例、ビリルビン血症、肺水腫、肺出血各 7 例、AML、多臓器不全、心不全、脳出血、白血球減少症、肺炎、急性呼吸不全各 6 例、心肺停止、頭痛、低酸素症、汎血球減少症、陰出血、吐血、心停止、細菌感染、真菌性肺炎 NOS、肝酵素上昇、呼吸困難、移植各 4 例、失神、心筋梗塞、痙攣、意識消失、貧血増悪、腹痛、腸炎、粘膜炎 NOS、真菌感染、全身性カンジダ、血小板減少症増悪、急性腎不全、気管支肺炎 NOS、喀血、血液量減少性ショック各 3 例等（重複含む）〕
対照群（298 例）	175 例〔血小板減少症 52 例、発熱性好中球減少症 36 例、発熱 31 例、敗血症 25 例、好中球減少症 23 例、菌血症 22 例、低血圧 21 例、呼吸不全 18 例、敗血症性ショック 17 例、貧血 15 例、肺炎 14 例、AML 進行 12 例、低酸素症、白血球減少症、アスペルギルス症 NOS、肺水腫各 8 例、AML、頭蓋内出血、真菌性肺炎 NOS 各 7 例、多臓器不全、腹痛、心停止、心房細動、カテーテル関連感染、急性呼吸窮迫症候群各 6 例、心肺停止、意識消失、ビリルビン血症、腎不全各 5 例、脳出血、汎血球減少症、上室性頻脈、真菌感染、急性腎不全各 4 例、白血病、悪性新生物、悪寒、心不全、循環不全、昏睡、痙攣、不全片麻痺、精神状態変化、胃腸出血、悪心、血液培養陽性、肛門周囲膿瘍、硬膜下血腫、外科及び内科処置 ^{a)} 各 3 例等（重複含む）〕

a) 医師記載事象名は、中心静脈カテーテル留置、地固め化学療法、肛門手術のため入院各 1 例であった。

中止に至った有害事象⁸⁸⁾は、本薬群 99 例、対照群 120 例に認められ、内訳は表 83 のとおりであった。本薬群 25 例〔QT/QTc 延長 6 例、肝酵素上昇 4 例、悪心、下痢各 2 例、アレルギー反応、嘔吐増悪、嘔吐、トルサード ド ポアント、発疹、肺臓炎、間質性肺炎、黄疸、非特異的炎症、肝細胞損傷、肝炎、舌炎、心房細動、嚥下障害、徐脈、ビリルビン血症、腹痛各 1 例（重複含む）〕及び対照群 25 例〔下痢、嘔吐各 4 例、QT/QTc 延長 3 例、悪心、発疹、徐脈各 2 例、肝酵素上昇、アレルギー反応、味覚倒錯、ALP 増加、悪心増悪、肝機能異常、咳嗽、蜂巣炎、血清 GOT 増加、血清 GPT 増加各 1 例（重複含む）〕は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、本薬群 1 例（黄疸）が好中球減少症発現中に敗血症性ショック及び菌血症を併発し、未回復のまま死亡、対照群 1 例（ALP 増加）が未回復であり、その他は回復又は軽快であった。

表 83 中止に至った有害事象の内訳

本薬群（304 例）	99 例〔発熱性好中球減少症 9 例、QT/QTc 延長 7 例、発熱 6 例、真菌感染 5 例、肺炎、肝酵素上昇、肺浸潤各 4 例、脳出血、胃腸出血、全身性カンジダ各 3 例、AML 進行、AML、発熱増悪、心不全、アレルギー反応、下痢、悪心、嘔吐、細菌性肺炎 NOS、敗血症、ビリルビン血症、黄疸、肺出血各 2 例等（重複含む）〕
対照群（298 例）	120 例〔真菌感染 15 例、発熱性好中球減少症、発熱各 14 例、真菌性肺炎 NOS 6 例、QT/QTc 延長、嘔吐、敗血症、アスペルギルス症 NOS 各 5 例、下痢、頭蓋内出血各 4 例、肺炎、肺浸潤、悪心、白血病、低血圧各 3 例、ビリルビン血症、徐脈、菌血症、発疹、意識消失、副鼻腔炎、呼吸不全、皮膚病変 NOS 各 2 例等（重複含む）〕

7.2.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2：C/I98-316 試験＜1999 年 3 月～2003 年 2 月＞）

同種 HSCT 後の GVHD 患者⁸⁹⁾〔目標例数 600 例（各群 300 例）〕を対象に、本薬経口懸濁液の安全

⁸⁹⁾ 同種 HSCT 後の Grade 2～4 の急性 GVHD 又は慢性 GVHD を有する侵襲性真菌症のハイリスク患者又は組入れ後に GVHD に対して以下の高用量の免疫抑制治療を 2 週間以上受けることが見込まれる患者。①Grade 2～4 の急性 GVHD に対して高用量の免疫抑制剤を投与中で、いずれかの免疫抑制剤（メチルプレドニゾン 1 mg/kg/日以上又は同等の薬剤、抗胸腺細胞グロブリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル又はその他のステロイド節減免疫抑制療法）の追加又は代替が必要な患者、②慢性 GVHD に対して高用量の免疫抑制剤を投与中で、いずれか 1 つ以上の免疫抑制剤〔プレドニゾン 1 mg/kg 以上（メチルプレドニゾン 0.8 mg/kg 又は同等の薬剤）隔日投与、広範な慢性 GVHD では、2 つ以上の治療を受けることを可能とするため、維持療法に 1 つ以上の免疫抑制剤（タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、PsoralenUltra-Violet A（PUVA）療法、放射線治療又はフォトフェレーシス等）を追加〕の追加又は代替が必要な患者

性、忍容性及び有効性を検討することを目的として、FLCZ を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国等計 25 カ国 90 施設で実施された。

用法・用量は、本薬経口懸濁液 200 mg を TID にて食事とともに経口投与、又は FLCZ カプセル 400 mg を QD にて経口投与することと設定され、投与期間は、16 週間又は侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例）の発症まで投与とされた。

無作為化された 600 例（本薬群 301 例、FLCZ 群 299 例）が安全性解析対象集団及び主要な有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である無作為化割付けから治験薬投与 112 日後（16 週間）までの侵襲性真菌症の発症率（確定診断例及び臨床診断例）⁹⁰⁾ は、本薬群 5% (16/301 例)、FLCZ 群 9% (27/299 例) であった。侵襲性真菌症の発症率のオッズ比⁹¹⁾ [95.01%信頼区間⁹²⁾] は 0.5614 [0.2959, 1.0651] であり、95.01%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージンの 1.1625 未満であったため、FLCZ に対する本薬の非劣性が検証された。

安全性について、有害事象⁹³⁾ は、本薬群 97% (293/301 例)、FLCZ 群 97% (291/299 例)、副作用⁹⁴⁾ は、本薬群 36% (107/301 例)、FLCZ 群 38% (115/299 例) に認められ、主な事象は表 84 のとおりであった。

表 84 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (301 例)	FLCZ 群 (299 例)	本薬群 (301 例)	FLCZ 群 (299 例)
全体	293 (97)	291 (97)	107 (36)	115 (38)
下痢	114 (38)	94 (31)	8 (3)	12 (4)
悪心	113 (38)	95 (32)	22 (7)	28 (9)
発熱	113 (38)	110 (37)	2 (1)	3 (1)
嘔吐	81 (27)	82 (27)	13 (4)	15 (5)
CMV 感染	79 (26)	69 (23)	0	1 (<1)
高血圧	78 (26)	58 (19)	2 (1)	5 (2)
腹痛	76 (25)	79 (26)	4 (1)	7 (2)
頭痛	74 (25)	75 (25)	3 (1)	8 (3)
貧血	72 (24)	63 (21)	4 (1)	2 (1)
咳嗽	71 (24)	80 (27)	2 (1)	2 (1)
呼吸困難	71 (24)	71 (24)	1 (<1)	0
血小板減少症	68 (23)	59 (20)	4 (1)	2 (1)
低カリウム血症	62 (21)	47 (16)	2 (1)	1 (<1)
下肢浮腫	60 (20)	49 (16)	1 (<1)	2 (1)
疲労	60 (20)	67 (22)	4 (1)	6 (2)
好中球減少症	52 (17)	52 (17)	2 (1)	2 (1)
食欲不振	51 (17)	45 (15)	3 (1)	7 (2)
高血糖	51 (17)	56 (19)	1 (<1)	3 (1)
筋骨格痛	47 (16)	42 (14)	2 (1)	1 (<1)
振戦	45 (15)	38 (13)	4 (1)	6 (2)
脱力	45 (15)	43 (14)	3 (1)	5 (2)
関節痛	44 (15)	48 (16)	1 (<1)	1 (<1)
低マグネシウム血症	43 (14)	36 (12)	1 (<1)	4 (1)

⁹⁰⁾ European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC-MSG) の診断基準（1998 年版）に基づき、治験担当医師により、侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例／疑い例／侵襲性真菌症なしに分類された。また、データレビュー委員会により、データベース固定前に、盲検下で治験担当医師が収集した侵襲性真菌症が疑われる被験者の全例について、EORTC-MSG の診断基準（2002 年版）に基づき、確定診断例／臨床診断例／疑い例に分類された。データレビュー委員会により、確定診断例又は臨床診断例と判定された割合が発症率とされた。（侵襲性真菌症の診断基準は 10.1 参照）

⁹¹⁾ 急性 GVHD の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 法により算出された。

⁹²⁾ 早期有効中止を目的とした中間解析が 2 回実施されたが、早期有効中止にはならなかった。中間解析に伴う仮説検定の多重性の調整法として O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられ、最終解析における両側信頼区間は 95.01%となった。

⁹³⁾ 治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した事象を集計

⁹⁴⁾ 治験薬との関連が否定されなかった有害事象

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (301 例)	FLCZ 群 (299 例)	本薬群 (301 例)	FLCZ 群 (299 例)
便秘	43 (14)	29 (10)	1 (<1)	5 (2)
不眠症	42 (14)	52 (17)	1 (<1)	1 (<1)
低血圧	41 (14)	36 (12)	0	1 (<1)
GVHD 増悪	40 (13)	48 (16)	1 (<1)	0
単純ヘルペス	40 (13)	30 (10)	0	0
頻脈	40 (13)	45 (15)	2 (1)	1 (<1)
発疹	38 (13)	38 (13)	3 (1)	0
悪寒	37 (12)	29 (10)	0	0
菌血症	37 (12)	46 (15)	0	0
上気道感染	36 (12)	48 (16)	1 (<1)	1 (<1)
浮動性めまい	35 (12)	29 (10)	4 (1)	5 (2)
ビリルビン血症	32 (11)	28 (9)	8 (3)	5 (2)
そう痒症	31 (10)	23 (8)	1 (<1)	2 (1)
背部痛	31 (10)	33 (11)	0	0
うつ病	29 (10)	23 (8)	0	0
GVHD	29 (10)	30 (10)	0	0
血中クレアチニン増加	28 (9)	35 (12)	6 (2)	5 (2)
γ-GT 増加	25 (8)	31 (10)	9 (3)	7 (2)
不安	24 (8)	35 (12)	0	0
浮腫	24 (8)	34 (11)	0	1 (<1)
腎機能不全	22 (7)	29 (10)	1 (<1)	4 (1)
無力症	18 (6)	32 (11)	2 (1)	2 (1)

例数 (%)

死亡に至った有害事象⁹⁵⁾は、本薬群 74 例、FLCZ 群 81 例に認められ、内訳は表 85 のとおりであった。このうち、本薬群 2 例（薬物毒性 NOS、脳症各 1 例）及び FLCZ 群 1 例（腎不全）は治験薬との関連が否定されなかった。

表 85 死亡の内訳

本薬群 (301 例)	74 例 [多臓器不全、GVHD 悪化各 16 例、敗血症 14 例、呼吸不全 13 例、AML8 例、低血圧、GVHD 各 7 例、心停止 6 例、真菌感染、肺炎各 5 例、白血病、低酸素症、頭蓋内出血、胃腸出血、敗血症性ショック、肝不全各 4 例、汎血球減少症、細菌性肺炎 NOS、急性呼吸窮迫症候群、呼吸困難各 3 例、リンパ腫 NOS、非ホジキンリンパ腫、心不全、小脳出血、昏睡、脳症、溶血、下痢、CMV 感染、水痘、ビリルビン血症、血小板減少症、腎不全、急性呼吸窮迫、肺水腫、肺出血、頻呼吸各 2 例、心肺停止、腹水、アスペルギルス症 NOS、トキソプラズマ症、急性腎不全、腎機能不全、気管支肺アスペルギルス症、肺浸潤各 1 例（重複含む）]
FLCZ 群 (299 例)	81 例 [呼吸不全 23 例、GVHD 悪化 12 例、敗血症 11 例、多臓器不全 8 例、真菌感染、気管支肺アスペルギルス症各 6 例、心肺停止 5 例、GVHD、肺炎、胃腸出血、敗血症性ショック、CMV 感染、肺出血、急性リンパ性白血病各 4 例、AML、心停止、白血病、頭蓋内出血、腎不全、アスペルギルス症 NOS、トキソプラズマ症、肺浸潤各 3 例、低血圧、低酸素症、肝不全、呼吸困難、脳症、血小板減少症、急性呼吸窮迫、頻呼吸、腹水、急性腎不全、腎機能不全、悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫進行、疾患進行、洞性頻脈、真菌性肺炎 NOS、出血 NOS、細気管支炎、肺小結節各 2 例、急性呼吸窮迫症候群、リンパ腫 NOS、心不全、昏睡、ビリルビン血症各 1 例（重複含む）]

重篤な有害事象⁹⁵⁾は、本薬群 222 例、FLCZ 群 221 例に認められ、内訳は表 86 のとおりであった。本薬群 40 例 [肝酵素上昇 6 例、γ-GT 増加 5 例、肝細胞損傷、嘔吐、悪心各 4 例、ビリルビン血症 3 例、下痢、血小板減少症、薬物濃度変化、薬物毒性 NOS、ビリルビン血症増悪、血清 GOT 増加、血清 GPT 増加各 2 例等（重複あり）] 及び FLCZ 群 29 例 [ビリルビン血症、γ-GT 増加、肝機能異常各 3 例、腎機能不全、傾眠各 2 例等（重複あり）] は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、本薬群 13 例 [γ-GT 増加 4 例、肝細胞損傷 2 例、嘔吐、肝酵素上昇、低酸素症、血小板減少症、黄疸、低マグネシウム血症、咳嗽、ラ音、深部静脈血栓症、肺塞栓症各 1 例（重複含む）] 及び FLCZ 群 5 例 [γ-GT 増加 2 例、肝機能異常、十二指腸炎、ビリルビン血症各 1 例] は未回復であり、その他はいずれも回復であった。

⁹⁵⁾ 同意取得後に有害事象として報告された事象を集計

表 86 重篤な有害事象の内訳

本薬群 (301 例)	222 例 [発熱 54 例、GVHD 増悪 36 例、下痢 34 例、CMV 感染 31 例、呼吸困難 29 例、敗血症 26 例、低血圧 25 例、血小板減少症 24 例、呼吸不全 20 例、菌血症、悪心、肺炎、嘔吐各 19 例、胃腸出血、多臓器不全各 18 例、腹痛、GVHD 各 16 例、貧血 15 例、咳嗽 14 例、ビリルビン血症、低酸素症、胸水各 12 例、脱水、肝酵素上昇、真菌感染、腎機能不全各 11 例、 γ -GT 増加、AML、悪寒、副鼻腔炎各 10 例、血尿、好中球減少症各 9 例、肺水腫、脱力各 8 例、昏睡、錯乱、痙攣、肝不全、急性腎不全各 7 例、血液培養陽性、心停止、カテーテル関連感染、胸痛、出血性膀胱炎、肺塞栓症、脳症、疲労、頭痛、溶血性尿毒症症候群、肝細胞損傷、帯状疱疹、白血病、精神状態変化、汎血球減少症、肺臓炎、肺浸潤、敗血症性ショック、上気道感染各 6 例、アシドーシス、急性呼吸窮迫、高血糖、高カリウム血症、高血圧、細菌感染、腎不全、血栓性血小板減少性紫斑病、移植拒絶反応各 5 例等 (重複含む)]
FLCZ 群 (299 例)	221 例 [発熱 52 例、呼吸不全 33 例、CMV 感染 31 例、GVHD 増悪 29 例、低血圧 28 例、呼吸困難 27 例、敗血症 25 例、下痢 24 例、肺炎 21 例、菌血症 20 例、GVHD 18 例、腹痛 17 例、胃腸出血、低酸素症各 16 例、 γ -GT 増加 14 例、肺浸潤 13 例、咳嗽、血液培養陽性 12 例、嘔吐、ビリルビン血症、真菌感染、好中球減少症、脱力、腎不全各 11 例、腎機能不全、悪寒、血清 GPT 増加各 10 例、血小板減少症、多臓器不全、脱水、カテーテル関連感染、頭痛、汎血球減少症、気管支肺炎アスペルギルス症、肝機能異常、アスペルギルス症 NOS 各 9 例、貧血、昏睡、敗血症性ショック、高血糖、食欲不振各 8 例、肺水腫、痙攣、帯状疱疹、精神状態変化、頻呼吸、腹水各 7 例、出血性膀胱炎、無力症、呼吸障害、急性リンパ性白血病各 6 例、悪心、胸水、肝不全、急性腎不全、胸痛、白血病、高カリウム血症、血中クレアチニン増加、発熱性好中球減少症、尿路感染、肺出血、喀血、心肺停止各 5 例等 (重複含む)]

中止に至った有害事象⁹⁵⁾は、本薬群 103 例、FLCZ 群 114 例に認められ、内訳は表 87 のとおりであった。本薬群 33 例 [悪心 10 例、嘔吐 7 例、肝酵素上昇 6 例、ビリルビン血症 4 例、消化不良 2 例、 γ -GT 増加、溶血性尿毒症症候群、肝細胞損傷、血清 GPT 増加、振戦各 2 例等 (重複含む)] 及び FLCZ 群 37 例 [嘔吐 7 例、悪心 6 例、ビリルビン血症、肝機能異常各 4 例、腹痛 3 例、肝酵素上昇、味覚倒錯、胃炎各 2 例等 (重複含む)] は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、本薬群 6 例 [γ -GT 増加、悪心、悪心増悪、嘔吐、嘔吐増悪、肝細胞損傷、貧血、GVHD 増悪各 1 例 (重複含む)] 及び FLCZ 群 8 例 [ビリルビン血症 2 例、発疹増悪、BUN 増加、肝機能異常、悪心増悪、肝酵素上昇、インポテンス、 γ -GT 増加、十二指腸炎各 1 例 (重複含む)] は未回復であり、その他はいずれも回復であった。

表 87 中止に至った有害事象の内訳

本薬群 (301 例)	103 例 [悪心 13 例、嘔吐 10 例、肝酵素上昇 7 例、ビリルビン血症 5 例、下痢、GVHD 増悪、真菌感染、肺炎各 4 例、腹痛、痙攣、脳症、頭痛、肝細胞損傷、精神状態変化、悪心増悪、敗血症性ショック各 3 例、ビリルビン血症増悪、血中クレアチニン増加、咳嗽、消化不良、 γ -GT 増加、胃腸出血、肝機能異常、白血病、AML、粘膜炎 NOS、多臓器不全、真菌性肺炎 NOS、肺小結節、急性腎不全、呼吸不全、敗血症、血清 GPT 増加、振戦、嘔吐増悪、脱力各 2 例等 (重複含む)]
FLCZ 群 (299 例)	114 例 [嘔吐 12 例、悪心 9 例、アスペルギルス症 NOS 7 例、ビリルビン血症、腹痛、呼吸困難各 6 例、真菌感染、肝機能異常各 5 例、肝酵素上昇、下痢各 4 例、GVHD 増悪、血小板減少症、急性リンパ性白血病、気管支肺炎アスペルギルス症、心房細動、好中球減少症各 3 例、痙攣、敗血症性ショック、 γ -GT 増加、白血病、粘膜炎 NOS、真菌性肺炎 NOS、呼吸不全、敗血症、貧血、食道カンジダ症、味覚倒錯、腹部膨満、脱水、真菌検査陽性、胃炎、低血圧、低酸素症、傾眠各 2 例等 (重複含む)]

7.3 第 I/III 相試験

7.3.1 海外第 I/III 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : P05615 試験<2009 年 7 月~2012 年 2 月>)

侵襲性真菌症のハイリスク患者 [目標例数 210 例 (パート 1A : 20 例、パート 1B : 30 例、パート 2 : 160 例)] を対象に、本薬錠剤の薬物動態、安全性を検討することを目的に、非盲検非対照試験が米国等計 15 カ国 42 施設で実施された。本試験はパート 1A、1B 及び 2 により構成され、パート 1A 及び 1B では血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症患者⁹⁶⁾、パート 2 では血液悪性

⁹⁶⁾ 初発 AML に対する寛解導入療法及び地固め療法、再発 AML に対する初回の再寛解導入療法、AML に移行した MDS 及びその他の二次性 AML (慢性骨髄性白血病の急性転化を除く) に対する骨髄抑制的な導入療法及び地固め療法のいずれかの理由によ

腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症患者に加えて同種 HSCT 後の GVHD 患者⁹⁷⁾ が対象とされた。

用法・用量は、パート 1A では、本薬錠剤 200 mg を治験薬投与 1 日目は BID、2 日目以降は QD にて経口投与、パート 1B では、本薬錠剤 300 mg を治験薬投与 1 日目は BID、2 日目以降は QD にて経口投与と設定された。パート 2 では、パート 1A 又は 1B で得られた PK パラメータ及び安全性に基づき、パート 1B と同様の用法・用量が設定された。投与期間は 8 日間以上最長 28 日間、ただし、投与期間中に AML 又は MDS の治療に付随して発現した好中球減少症が回復し、抗真菌薬による予防投与が継続不要と判断された場合は、その時点までと設定された。

治験薬が 1 回以上投与された 230 例（パート 1A : 20 例、パート 1B : 34 例、パート 2 : 176 例）が安全性解析対象集団であった。

安全性について、有害事象⁹⁸⁾ は、200 mg コホート（パート 1A）100 %（20/20 例）、300 mg コホート（パート 1B 及び 2）99%（207/210 例）、副作用⁹⁹⁾ は、200 mg コホート 50 %（10/20 例）、300 mg コホート 40%（84/210 例）に認められ、主な事象は表 88 のとおりであった。

表 88 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	200 mg コホート (20 例)	300 mg コホート (210 例)	200 mg コホート (20 例)	300 mg コホート (210 例)
全体	20 (100)	207 (99)	10 (50)	84 (40)
下痢	8 (40)	61 (29)	3 (15)	16 (8)
発熱	6 (30)	59 (28)	1 (5)	2 (1)
悪心	4 (20)	56 (27)	1 (5)	23 (11)
低カリウム血症	4 (20)	46 (22)	2 (10)	6 (3)
発熱性好中球減少症	7 (35)	42 (20)	0	0
咳嗽	7 (35)	35 (17)	0	1 (<1)
発疹	5 (25)	34 (16)	3 (15)	5 (2)
末梢性浮腫	2 (10)	33 (16)	0	1 (<1)
鼻出血	6 (30)	30 (14)	0	1 (<1)
頭痛	4 (20)	30 (14)	0	2 (1)
粘膜の炎症	6 (30)	29 (14)	1 (5)	1 (<1)
血小板減少症	7 (35)	29 (14)	0	0
嘔吐	8 (40)	28 (13)	1 (5)	9 (4)
腹痛	6 (30)	23 (11)	2 (10)	9 (4)
高血圧	3 (15)	23 (11)	0	1 (<1)
貧血	6 (30)	22 (10)	0	0
悪寒	6 (30)	22 (10)	0	0
無力症	6 (30)	20 (10)	0	1 (<1)
カテーテル留置部位紅斑	2 (10)	20 (10)	0	0
便秘	7 (35)	20 (10)	0	3 (1)
低マグネシウム血症	2 (10)	20 (10)	1 (5)	3 (1)
点状出血	2 (10)	19 (9)	0	0
食欲減退	4 (20)	17 (8)	2 (10)	2 (1)
呼吸困難	2 (10)	17 (8)	0	0
低リン酸血症	4 (20)	17 (8)	1 (5)	5 (2)
そう痒症	1 (5)	16 (8)	1 (5)	2 (1)
ALT 増加	2 (10)	15 (7)	1 (5)	9 (4)
不眠症	3 (15)	15 (7)	0	1 (<1)
好中球減少症	4 (20)	15 (7)	0	1 (<1)
上腹部痛	1 (5)	14 (7)	1 (5)	5 (2)

り、3～5 日以内に 7 日間以上持続する可能性がある好中球減少症 [好中球絶対数 $<500/\text{mm}^3$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$)] の発症が見込まれる患者又はベースライン時に好中球減少症と診断され、7 日間以上持続する可能性がある患者

⁹⁷⁾ HSCT 後に生着し、GVHD の予防又は治療で免疫抑制療法（ステロイド、タクロリムス、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル及び抗胸腺細胞グロブリン）を受けている患者

⁹⁸⁾ 治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した事象を集計

⁹⁹⁾ 治験薬との関連が否定されなかった有害事象

不安	0	14 (7)	0	0
疲労	2 (10)	14 (7)	0	0
背部痛	0	13 (6)	0	0
浮動性めまい	1 (5)	13 (6)	0	0
消化不良	2 (10)	13 (6)	1 (5)	5 (2)
低カルシウム血症	1 (5)	13 (6)	0	3 (1)
低血圧	4 (20)	13 (6)	1 (5)	0
頻脈	2 (10)	13 (6)	1 (5)	1 (<1)
AST 増加	0	12 (6)	0	8 (4)
紅斑	1 (5)	12 (6)	0	0
口腔咽頭痛	0	12 (6)	0	0
排尿困難	1 (5)	11 (5)	0	0
痔核	2 (10)	11 (5)	0	0
CMV 感染	0	10 (5)	0	0
口内乾燥	0	10 (5)	0	2 (1)
四肢痛	4 (20)	10 (5)	0	2 (1)
徐脈	2 (10)	1 (<1)	0	1 (<1)
腹部膨満	2 (10)	9 (4)	0	3 (1)
口腔内出血	2 (10)	8 (4)	0	0
胸痛	3 (15)	8 (4)	0	0
鼻閉	2 (10)	6 (3)	0	0
血尿	2 (10)	5 (2)	0	0
腎不全	2 (10)	5 (2)	1 (5)	1 (<1)
高ビリルビン血症	2 (10)	3 (1)	1 (5)	0
ヘモグロビン減少	2 (10)	3 (1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (10)	2 (1)	0	2 (1)
口腔内痛	3 (15)	2 (1)	0	0
直腸出血	2 (10)	1 (<1)	0	0
胆汁うっ滞	2 (10)	1 (<1)	1 (5)	1 (<1)

例数 (%)

死亡に至った有害事象¹⁰⁰⁾ は、200 mg コホート 2 例、300 mg コホート 18 例に認められ、内訳は表 89 のとおりであり、いずれも治験薬との関連は否定された。

表 89 死亡の内訳

200 mg コホート (20 例)	2 例 (真菌性肺炎、頭痛／肺炎／敗血症性ショック各 1 例)
300 mg コホート (210 例)	18 例 [敗血症 3 例、敗血症性ショック、多臓器不全各 2 例、心停止、心不全、心肺停止、心血管不全、左室不全、心筋虚血、好中球減少性大腸炎、疾患進行、全身性浮腫、移植片宿主病、クレブシエラ感染、RS ウイルス肺炎、シェードモナス性敗血症、移植不全、血中ビリルビン増加、AML、白血病、真性多血症、T 細胞性前リンパ性白血病、腎不全、急性腎不全、慢性閉塞性肺疾患及び肺水腫各 1 例 (重複含む)]

重篤な有害事象¹⁰⁰⁾ は、200 mg コホート 6 例、300 mg コホート 69 例に認められ、内訳は表 90 のとおりであった。200 mg コホート 1 例 (腎不全)、300 mg コホート 6 例 [血中クレアチニン増加、薬物相互作用、肝機能検査異常各 2 例、肝毒性、慢性腎不全各 1 例 (重複含む)] は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、未回復であった 300 mg コホートの肝機能検査異常 1 例を除き、いずれも回復であった。

表 90 重篤な有害事象の内訳

200 mg コホート (20 例)	6 例 [発熱性好中球減少症 2 例、貧血、感染性胆嚢炎、肺炎、真菌性肺炎、敗血症、敗血症性ショック、脱水、浮動性めまい、副鼻腔炎に伴う頭痛、腎不全、低血圧各 1 例 (重複含む)]
300 mg コホート (210 例)	69 例 [発熱性好中球減少症 11 例、敗血症 5 例、下痢 4 例、発熱、血中クレアチニン増加、CMV 感染、呼吸窮迫各 3 例、肺炎、薬物相互作用、多臓器不全、敗血症性ショック、CMV 血症、シェードモナス性敗血症、クレブシエラ感染、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、呼吸不全各 2 例等 (重複含む)]

中止に至った有害事象¹⁰⁰⁾ は、200 mg コホート 3 例、300 mg コホート 38 例に認められ、内訳は表 91 のとおりであった。200 mg コホート 1 例 (紅斑性皮疹)、300 mg コホート 11 例 [肝機能検査異

¹⁰⁰⁾ 同意取得後に有害事象として報告された事象を集計

常3例、悪心2例、肝機能異常、GVHD、心電図QT延長、洞性徐脈、高血圧、肝毒性、そう痒性皮疹各1例（重複含む）]は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、未回復の300 mg コホート6例（肝機能検査異常2例、肝機能異常、GVHD、悪心、高血圧各1例）を除き、いずれも回復であった。

表 91 中止に至った有害事象の内訳

200 mg コホート (20 例)	3 例 [腹部膨満、イレウス、真菌性肺炎、紅斑性皮疹各 1 例（重複含む）]
300 mg コホート (210 例)	38 例 [悪心 4 例、真菌感染、肝機能検査異常各 3 例、下痢、気管支肺アスペルギルス症、AML、呼吸窮迫各 2 例、微小血管症性溶血性貧血、洞性徐脈、腹痛、大腸炎、小腸炎、腸炎、麻痺性イレウス、嘔吐、肝機能異常、肝毒性、黄疸、GVHD、クレブシエラ感染、食道カンジダ症、肺炎、全身性真菌症、接合真菌症、血中ビリルビン増加、心電図 QT 延長、トランスアミナーゼ上昇、代謝性アシドーシス、自殺念慮、慢性閉塞性肺疾患、肺浸潤、胸膜痛、そう痒性皮疹、高血圧各 1 例（重複含む）]

7.3.2 海外第 I/III 相試験 (CTD 5.3.3.2.3 : P05520 試験<2010 年 3 月～2012 年 11 月>)

侵襲性真菌症のハイリスク患者（目標例数 コホート 0：20 例、コホート 1：15 例、コホート 2：15 例、コホート 3：200 例）を対象に、本薬静注用溶液の薬物動態、安全性及び忍容性を検討することを目的に、非盲検非対照試験が米国等計 12 カ国 34 施設で実施された。本試験はコホート 0～3 により構成され、コホート 0～2 では血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症患者¹⁰¹⁾、コホート 3 では血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症患者に加えて同種 HSCT 後の GVHD 患者¹⁰²⁾ が対象とされた。

用法・用量は、コホート 0 では、本薬静注用溶液 200 mg 又はプラセボを単回中心静脈内投与し、その約 12 時間後に本薬経口懸濁液 400 mg を単回経口投与、2 日目以降は本薬経口懸濁液 400 mg を BID にて合計 11 回経口投与することと設定された。コホート 1 では、本薬静注用溶液 200 mg を治験薬投与 1 日目は BID、治験薬投与 2～14 日目は QD にて中心静脈内投与し、治験薬投与 15～28 日目は本薬経口懸濁液 400 mg を BID にて経口投与することと設定された。コホート 2 では、本薬静注用溶液 300 mg を治験薬投与 1 日目は BID、治験薬投与 2～14 日目は QD にて中心静脈内投与し、治験薬投与 15～28 日目は本薬経口懸濁液 400 mg を BID にて経口投与することと設定された。コホート 3 では、コホート 0～2 で得られた PK パラメータ及び安全性に基づき、本薬静注用溶液 300 mg を治験薬投与 1 日目は BID、治験薬投与 2 日目以降は QD にて 5 日間以上（薬物動態評価期間の延長例は 10 日間以上）中心静脈内投与¹⁰³⁾ し、その後、切替え可能な場合は、本薬経口懸濁液 200 mg TID 又は 400 mg BID にて最長 23 日間経口投与することと設定された。

治験薬が 1 回以上投与された 279 例（コホート 0：21 例、コホート 1：21 例、コホート 2：24 例、コホート 3：213 例）が安全性解析対象集団であった。

安全性について、有害事象¹⁰⁴⁾ は、静注用溶液 200 mg 単回コホート（コホート 0 本薬群）100 %（10/10 例）、コホート 0 プラセボ群 100%（11/11 例）、静注用溶液 200 mg 反復コホート（コホート 1）95 %（20/21 例）、静注用溶液 300 mg 反復コホート（コホート 2 及び 3）99 %（235/237 例）、副作用¹⁰⁵⁾ は、コホート 0 本薬群 60%（6/10 例）、コホート 0 プラセボ群 27%（3/11 例）、コホート 1

¹⁰¹⁾ 初発 AML に対する寛解導入療法及び地固め療法、再発 AML に対する初回の再寛解導入療法、AML に移行した MDS 及びその他の二次性 AML に対する骨髄抑制的な導入療法及び地固め療法のいずれかの理由により、3～5 日以内に 7 日間以上持続する可能性がある好中球減少症 [好中球絶対数 $<500/\text{mm}^3$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$)] の発症が見込まれる患者又はベースライン時に好中球減少症と診断され、7 日間以上持続する可能性がある患者

¹⁰²⁾ HSCT を受け、生着前後（移植の前処置を受け好中球が減少している患者又は GVHD の予防若しくは治療で免疫抑制療法（ステロイド、タクロリムス、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル及び抗胸腺細胞グロブリン）を受けている患者

¹⁰³⁾ 同一の末梢静脈カテーテルからの投与は 1 回のみ可とされた。

¹⁰⁴⁾ 治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現又は悪化した事象を集計

¹⁰⁵⁾ 治験薬との関連が否定されなかった有害事象

14% (3/21 例)、コホート 2 及び 3 併合 38% (90/237 例) に認められ、主な事象は表 92 及び表 93 とおりであった。

表 92 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用 (コホート 0 及び 1)

事象名	有害事象			副作用		
	コホート 0		コホート 1 (21 例)	コホート 0		コホート 1 (21 例)
	プラセボ群 (11 例)	本薬群 (10 例)		プラセボ群 (11 例)	本薬群 (10 例)	
全体	11 (100)	10 (100)	20 (95)	3 (27)	6 (60)	3 (14)
発熱性好中球減少症	5 (45)	7 (70)	6 (29)	0	0	0
体液貯留	0	4 (40)	0	0	1 (10)	0
頭痛	1 (9)	4 (40)	2 (10)	0	1 (10)	0
鼻出血	0	4 (40)	2 (10)	0	0	0
上腹部痛	2 (18)	3 (30)	2 (10)	1 (9)	1 (10)	0
便秘	0	3 (30)	1 (5)	0	2 (20)	0
嘔吐	5 (45)	3 (30)	2 (10)	1 (9)	1 (10)	0
低カリウム血症	2 (18)	3 (30)	3 (14)	0	2 (20)	0
下痢	3 (27)	2 (20)	6 (29)	0	1 (10)	0
嚥下障害	0	2 (20)	0	0	0	0
口腔内出血	0	2 (20)	0	0	0	0
悪心	5 (45)	2 (20)	9 (43)	1 (9)	2 (20)	1 (5)
粘膜の炎症	0	2 (20)	2 (10)	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (18)	2 (20)	1 (5)	1 (9)	1 (10)	0
背部痛	1 (9)	2 (20)	1 (5)	0	0	0
筋痙縮	0	2 (20)	1 (5)	0	0	0
点状出血	0	2 (20)	0	0	0	0
低血圧	2 (18)	2 (20)	1 (5)	0	0	0
腹痛	2 (18)	1 (10)	3 (14)	0	1 (10)	1 (5)
尿路感染	2 (18)	1 (10)	0	0	0	0
食欲減退	2 (18)	1 (10)	1 (5)	0	0	0
発疹	3 (27)	1 (10)	2 (10)	0	0	1 (5)
末梢性浮腫	3 (27)	0	0	0	0	0
発熱	3 (27)	0	6 (29)	0	0	0
呼吸困難	2 (18)	0	1 (5)	0	0	0
咳嗽	1 (9)	0	6 (29)	0	0	0
眼乾燥	0	0	3 (14)	0	0	0
菌血症	1 (9)	0	3 (14)	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	3 (14)	0	0	0
不眠症	0	0	3 (14)	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	2 (10)	0	0	0
低リン酸血症	0	0	2 (10)	0	0	0
関節痛	0	0	2 (10)	0	0	0
骨痛	0	0	2 (10)	0	0	0
四肢痛	0	0	2 (10)	0	0	0
白血病	0	1 (10)	2 (10)	0	0	0
アフタ性口内炎	0	1 (10)	2 (10)	0	0	0
口腔浮腫	0	0	2 (10)	0	0	0
口腔障害	0	0	2 (10)	0	0	0
カテーテル留置部位紅斑	1 (9)	0	2 (10)	0	0	0
疲労	0	0	2 (10)	0	0	1 (5)
注入部位血管外漏出	0	0	2 (10)	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	1 (10)	2 (10)	0	0	0
アレルギー性輸血反応	0	1 (10)	2 (10)	0	0	0
輸血反応	0	1 (10)	2 (10)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	2 (10)	0	0	0
高血糖	1 (9)	0	2 (10)	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	2 (10)	0	0	0
低カルシウム血症	0	0	2 (10)	0	0	0
尿閉	0	0	2 (10)	0	0	0
そう痒症	0	0	2 (10)	0	0	1 (5)
血腫	1 (9)	0	2 (10)	0	0	0

例数 (%)

表 93 5%以上に認められた有害事象及び副作用（コホート 2 及び 3 併合）

事象名	コホート 2 及び 3 併合 (237 例)	
	有害事象	副作用
全体	235 (99)	90 (38)
下痢	93 (39)	21 (9)
発熱	73 (31)	1 (<1)
悪心	70 (30)	18 (8)
低カリウム血症	67 (28)	11 (5)
発疹	56 (24)	14 (6)
発熱性好中球減少症	54 (23)	3 (1)
頭痛	49 (21)	10 (4)
嘔吐	45 (19)	13 (5)
粘膜の炎症	44 (19)	2 (1)
腹痛	41 (17)	6 (3)
鼻出血	40 (17)	0
悪寒	38 (16)	2 (1)
末梢性浮腫	35 (15)	2 (1)
便秘	31 (13)	2 (1)
咳嗽	31 (13)	0
低マグネシウム血症	30 (13)	5 (2)
食欲減退	29 (12)	4 (2)
高血圧	26 (11)	3 (1)
上腹部痛	25 (11)	1 (<1)
血小板減少症	25 (11)	0
呼吸困難	24 (10)	0
疲労	24 (10)	0
点状出血	24 (10)	2 (1)
貧血	23 (10)	0
低リン酸血症	21 (9)	2 (1)
骨痛	19 (8)	0
そう痒症	18 (8)	4 (2)
背部痛	17 (7)	0
消化不良	17 (7)	2 (1)
不眠症	17 (7)	1 (<1)
口腔咽頭痛	17 (7)	0
頻脈	17 (7)	1 (<1)
浮動性めまい	16 (7)	2 (1)
口腔ヘルペス	16 (7)	0
カテーテル留置部位紅斑	15 (6)	0
低血圧	15 (6)	1 (<1)
浮腫	15 (6)	0
口内炎	15 (6)	0
回転性めまい	15 (6)	0
ALT 増加	14 (6)	8 (3)
カテーテル留置部位疼痛	14 (6)	0
眼乾燥	14 (6)	0
味覚異常	14 (6)	5 (2)
不安	13 (5)	0
紅斑	13 (5)	1 (<1)
痔核	13 (5)	0
肺炎	13 (5)	0
ブドウ球菌感染	13 (5)	0
血中クレアチニン増加	12 (5)	0
血腫	12 (5)	0
高血糖	12 (5)	0
血中ビリルビン増加	11 (5)	5 (2)
胸痛	11 (5)	0
四肢痛	11 (5)	0

例数 (%)

死亡に至った有害事象¹⁰⁶⁾は、コホート0本薬群1例、コホート0プラセボ群1例、コホート11例、コホート2及びコホート3併合17例に認められ、内訳は表94のとおりであり、いずれも治験薬との関連は否定された。

表 94 死亡の内訳

コホート0本薬群 (10 例)	1 例 (敗血症)
コホート0プラセボ群 (11 例)	1 例 (敗血症性ショック)
コホート1 (21 例)	1 例 (アスペルギルス症/肺塞栓症/肺出血)
コホート2及び3併合 (237 例)	17 例 [敗血症 3 例、多臓器不全、細菌性敗血症、くも膜下出血、急性腎不全各 2 例、腸出血、急性肝不全、肺 GVHD、腸球菌性菌血症、大腸菌性敗血症、細菌性髄膜炎、敗血症性ショック、AML、再発 AML、骨髄異形成症候群、急性肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、呼吸窮迫、静脈閉塞性疾患各 1 例 (重複含む)]

重篤な有害事象¹⁰⁶⁾は、コホート0本薬群2例、コホート0プラセボ群2例、コホート14例、コホート2及びコホート3併合71例に認められ、内訳は表95のとおりであった。コホート0プラセボ群1例(高ビリルビン血症)並びにコホート2及び3併合3例[悪心、嘔吐、高ビリルビン血症、肺真菌症各1例(重複含む)]は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、コホート0プラセボ群1例(高ビリルビン血症)並びにコホート2及び3併合群の3例(嘔吐、肺真菌症、高ビリルビン血症各1例)が未回復であり、その他は回復であった。

表 95 重篤な有害事象の内訳

コホート0本薬群 (10 例)	2 例 (呼吸不全/敗血症、血液量減少症各 1 例)
コホート0プラセボ群 (11 例)	2 例 (好中球減少性大腸炎、高ビリルビン血症/敗血症性ショック各 1 例)
コホート1 (21 例)	4 例 (アスペルギルス症/肺塞栓症/肺出血、蜂巣炎、白血病、血中ビリルビン増加各 1 例)
コホート2及び3併合 (237 例)	71 例 [発熱、敗血症各 5 例、悪心、嘔吐、GVHD、肺炎、敗血症性ショック、再発 AML、腎不全、急性腎不全、呼吸窮迫各 3 例、発熱性好中球減少症、血小板減少症、下痢、多臓器不全、高ビリルビン血症、細菌性敗血症、気管支肺炎、CMV 感染、腸球菌性菌血症、口腔ヘルペス、くも膜下出血、急性呼吸窮迫症候群、誤嚥、肺出血、呼吸不全、低血圧各 2 例、無顆粒球症、貧血、便秘、血性下痢、腸出血、好中球減少性大腸炎、無力症、急性肝不全、肝炎、腸管 GVHD、肺 GVHD、皮膚 GVHD、アスペルギルス症、菌血症、大腸菌性敗血症、細菌性髄膜炎、肺真菌症、ロタウイルス感染、転倒、脊椎圧迫骨折、脾破裂、硬膜下出血、輸血反応、子宮頸部スミア異常、食欲減退、四肢痛、関節リウマチ、AML、骨髄異形成症候群、移植後リンパ増殖性障害、脳出血、脳症、頭痛、横断性脊髄炎、可逆性後白質脳症候群、第 7 脳神経麻痺、急性肺水腫、急性呼吸不全、呼吸困難、気胸、肺水腫、扁桃摘出、静脈閉塞性疾患各 1 例 (重複含む)]

中止に至った有害事象¹⁰⁶⁾は、コホート0プラセボ群1例、コホート14例、コホート2及び3併合45例に認められ、内訳は表96のとおりであった。コホート0プラセボ群1例(悪心)、コホート11例(疲労/悪心)、コホート2及び3併合13例[肺真菌症、発疹各2例、心房細動、腹痛、下痢、胆汁うっ滞、高ビリルビン血症、ALT増加、AST増加、血中ALP増加、心電図QT延長、γ-GT増加、肝酵素上昇、免疫抑制剤濃度増加各1例(重複含む)]は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、コホート0プラセボ群1例(悪心)、コホート11例(疲労/悪心)及びコホート2及び3併合6例(肺真菌症2例、発疹、心電図QT延長、下痢、腹痛各1例)が未回復であり、その他は回復であった。

¹⁰⁶⁾ 同意取得後に有害事象として報告された事象を集計

表 96 中止に至った有害事象の内訳

コホート 0 本薬群 (10 例)	なし
コホート 0 プラセボ群 (11 例)	1 例 (悪心)
コホート 1 (21 例)	4 例 [悪心、疲労、注入部位炎症、全身性カンジダ、血中ビリルビン増加各 1 例 (重複含む)]
コホート 2 及び 3 併合 (237 例)	45 例 [アスペルギルス症、AML 各 3 例、発熱性好中球減少症、下痢、悪心、肺真菌症、心電図 QT 延長、肺出血、呼吸窮迫、発疹各 2 例、心房細動、腹痛、カテーテル留置部位炎症、発熱、胆汁うっ滞、薬物性肝障害、肝炎、高ビリルビン血症、肺 GVHD、細菌性敗血症、気管支肺アスペルギルス症、真菌感染、細菌性髄膜炎、真菌性肺炎、敗血症性ショック、全身性真菌症、ALT 増加、AST 増加、アスペルギルス検査陽性、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、腎 CLcr 減少、 γ -GT 増加、肝酵素上昇、免疫抑制剤濃度増加、浮動性めまい、くも膜下出血、急性腎不全、急性肺水腫、急性熱性好中球性皮膚症、静脈閉塞性疾患各 1 例 (重複含む)]

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、以下の検討を行った結果、本薬経口懸濁液等を用いて実施された海外臨床試験等の有効性の成績を利用し、本薬市販予定製剤（新錠剤 D 及び静注用溶液）を用いて実施された国内第Ⅲ相試験（P101 試験）の成績を合わせて評価することで、本薬市販予定製剤の日本人における有効性を評価することは可能と判断した。また、P101 試験の安全性の成績を中心に評価し、海外臨床試験等の成績に基づいて、国内外での安全性プロファイルの異同を確認することで、本薬市販予定製剤の日本人における安全性を評価することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.1.1 海外臨床試験成績の利用について

申請者は、深在性真菌症の予防及び治療について、以下の理由から、海外臨床試験成績を利用して日本人における本薬の有効性を説明することは可能であると説明している。

- 主要真菌の臨床分離株に対する本薬の感受性は国内外で大きな差異はなく、感受性の経年的な変化も認められないこと（3.R.1 及び 3.R.2 参照）。
- 本薬の薬物動態は日本人及び外国人で概ね類似していること（6.R.1 参照）。
- 深在性真菌症の予防及び治療に関する医療体系について、国内外の主なガイドライン¹⁰⁷⁾に基づく、以下のとおり、国内外で大きな差異はないこと。
 - ・ 予防について、血液疾患領域では深在性真菌症の発症率と、その後の深在性真菌症による死亡率を減少させるために抗真菌薬を予防的に投与することが推奨されている。また、真菌症発症リスク¹⁰⁸⁾に基づいて抗真菌薬を使い分けることが推奨されており、推奨されている薬剤は国内外で概ね同様である。
 - ・ 治療について、申請効能・効果のいずれの真菌症においても、国内外ともに確定診断法（培養、鏡検又は病理組織学的検査）による真菌の同定を診断の基本としており、病原性が高いコクシジオイデスについては、血清検査に基づく診断が国内外ともに有用な診断法として記載されている。また、国内外ともに、原因真菌や患者の状態に応じて、病巣切除やデブリー

¹⁰⁷⁾ 予防：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（2014 年 2 月）、Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 1143-238、Clin Infect Dis 2011; 52: e56-93、Clin Microb Infect 2018; 24: e1-38、治療：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（2014 年 2 月）、Clin Microbiol Infect 2014; 20 Suppl 3: 27-46、Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 96-128、Haematologica 2017; 102: 433-44、Clin Infect Dis 2016; 63: e112-46、日本皮膚科学会雑誌 2009; 119: 851-62、Clin Microbiol Infect 2014; 20 Suppl 3: 47-75

¹⁰⁸⁾ 化学療法又は HSCT による免疫抑制の程度、深在性真菌感染症の既往の有無等に基づく。

ドマン等の外科的介入や基礎疾患の管理を行い、抗真菌薬を使い分けることが推奨されている。

機構は、以上の申請者の説明について受入れ可能と考える。なお、海外臨床試験のうち経口懸濁液等を用いた臨床試験成績の利用可能性については、7.R.1.2 で議論する。

7.R.1.2 経口懸濁液等を用いた臨床試験成績の利用について

本薬の開発初期においては、経口懸濁液、旧カプセル剤等を用いて臨床試験が実施され、海外において経口懸濁液が承認されたが、その後、薬物動態の改善等を目的として、新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液が開発された（6.R.2.1 参照）。本申請では、製剤間で BE は示されていないものの、経口懸濁液又は旧カプセル剤を用いて実施された臨床試験成績を利用して、市販予定製剤（新錠剤 D 及び静注用溶液）の有効性が説明されている。

申請者は、以下のような検討から、本申請において経口懸濁液又は旧カプセル剤を用いて実施された臨床試験成績を利用可能と判断した、と説明している。

本薬の市販予定製剤を予定臨床推奨用法・用量で投与したとき、日本人及び外国人のいずれにおいても、また、治療患者又は予防患者にかかわらず、旧カプセル剤及び経口懸濁液のピボタルな臨床試験での曝露量と同程度以上の曝露量となることが示唆された（6.R.2.3 参照）。したがって、市販予定製剤を投与したときには、経口懸濁液及び旧カプセル剤を用いた試験での有効性と同程度以上の有効性を示すことが期待されると考える。

機構は、以下のように考える。

日本人治療患者及び予防患者に対し、市販予定製剤（新錠剤 D 及び静注用溶液）を予定臨床推奨用法・用量で投与したときの本薬の曝露量は、旧カプセル剤又は経口懸濁液を用いた主要な臨床試験（P00041 試験、C/I97-280 試験、C/I98-316 試験及び P01899 試験）での本薬曝露量と比較して同程度以上になると考えられたこと（6.R.2.3 参照）を踏まえ、経口懸濁液又は旧カプセル剤を用いて実施された臨床試験成績を利用して、市販予定製剤の有効性を評価することは、一定の理解が可能である。

なお、曝露量（ C_{avg} ）と安全性の関連は認められていないものの（6.2.5.2 参照）、安全性については、市販予定製剤（新錠剤 D 及び静注用溶液）を用いて実施された国内第Ⅲ相試験（P101 試験）を中心に評価することとする。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、日本人の HSCT 患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防、及び真菌感染症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫）の治療における本薬の有効性は期待できると判断した。

ただし、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫は稀な真菌感染症であり、臨床試験における日本人での本薬の投与経験はない又は限定的¹⁰⁹⁾であることから、当該真菌感染症の治療における本薬の有効性について、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要があると考える。

¹⁰⁹⁾ 国内第Ⅲ相試験（P101 試験）において日本人ムーコル症患者 3 例に対する投与経験が得られている（7.2.1、7.R.2.2.2 参照）。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2.1 深在性真菌症の予防における有効性について

申請者は、本薬の深在性真菌症の予防における有効性について、以下のように説明している。

侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした海外臨床試験における有効性は表 97 のとおりであった。主要評価項目である侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率について、以下のとおり、いずれの試験においても、対照薬に対する本薬の非劣性が検証された。

- P01899 試験において、群間差の 95.13%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン（4%）下回った。
- C/I98-316 試験において、オッズ比の 95.01%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージンの 1.1625 未満であった。

表 97 侵襲性真菌症の予防に対する有効性の概要

	P01899試験		C/I98-316試験	
対象基礎疾患	AML/MDS		HSCT	
投与群	本薬群	FLCZ/ITCZ 群	本薬群	FLCZ 群
侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例） ^{a)} の発症率 ^{b)}	2%（7/304例）	8%（25/298例）	5%（16/301例）	9%（27/299例）
群間差 [95.13%信頼区間]	-6.09 [-9.68, -2.50] %		-	
オッズ比 [95.01%信頼区間]	-		0.5614 [0.2959, 1.0651]	

-：未検討

a) データレビュー委員会判定

b) P01899試験：無作為化割付けから治験薬（経口剤）の最終投与7日後まで、C/I98-316試験：無作為化割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで

また、市販予定製剤又は市販予定製剤と溶出挙動の同等性が確認されている製剤[新錠剤 D（緑色）]及び静注用溶液を用いて実施された P05615 試験及び P05520 試験における対象基礎疾患別の有効性は表 98 のとおりであった。P05615 試験及び P05520 試験における対象基礎疾患別の侵襲性真菌症（確定診断例及び臨床診断例）の発症率は、経口懸濁液を用いて実施された P01899 試験及び C/I98-316 試験における成績と大きな差異はないことから、P01899 試験及び C/I98-316 試験で検証された深在性真菌症の予防効果が本薬市販予定製剤を用いた場合にも得られると考えた。

表 98 対象基礎疾患別の侵襲性真菌症（確定診断例及び臨床診断例）の発症率

		P01899 試験		C/I98-316 試験		P05615 試験 300 mg コホート (パート 1B 及び 2 併合)	P05520 試験 300 mg コホート (コホート 2 及び 3 併合)
投与群		本薬群	FLCZ/ITCZ 群	本薬	FLCZ 群	本薬投与例	本薬投与例
主な使用製剤		経口懸濁液	—	経口懸濁液	—	新錠剤 D（緑色） ^{a)}	静注用溶液 ^{b)}
治験薬投与開始から最終投与7日後まで ^{c)} の侵襲性真菌症（確定診断例及び臨床診断例） ^{d)} の発症率	AML/MDS	2% (7/304 例)	8% (25/298 例)	—	—	1% (1/119 例)	2% (3/155 例)
	HSCT	—	—	2% (7/301 例)	7% (22/299 例)	0% (0/91 例)	0% (0/82 例)

-：該当せず

a) 市販予定製剤 [新錠剤 D（黄色）]と溶出挙動の同等性が確認されている（61 参照）。

b) コホート 2：治験薬投与 15 日目以降は経口懸濁液、コホート 3：静注用溶液を 6 日間以上投与した後に、切替え可能な場合は、経口懸濁液に切替え

c) P01899 試験：無作為化割付けから治験薬（経口剤）の最終投与 7 日後まで

d) P01899 試験及び C/I98-316 試験：データレビュー委員会判定、P05615 試験及び P05520 試験：治験担当医師判定

機構は、以下のように考える。

日本人の侵襲性真菌症のハイリスク患者に対する本薬の予防的投与の有効性及び安全性を検討した試験成績は得られていないものの、7.R.1 の議論を踏まえ、海外臨床試験成績から深在性真菌症の発症予防における本薬の有効性は期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。

7.R.2.2 真菌感染症の治療における有効性について

7.R.2.2.1 臨床試験における標準的抗真菌薬に対する治療抵抗性及び不耐容の基準について

治療試験について、P00041 試験における対象患者は標準的抗真菌薬に対して治療抵抗性又は不耐容の患者、P01893 試験における対象患者は標準的抗真菌薬に対して治療抵抗性の患者と設定された。標準的抗真菌薬に対する治療抵抗性及び不耐容の判定基準の概要は、それぞれ表 99 及び表 100 のとおりである。

表 99 標準的抗真菌薬治療抵抗性の判定基準の概要（P00041 試験及び P01893 試験）

侵襲性真菌症	
アスペルギルス症 ^{a)}	抗真菌薬（AMPH-B、ITCZ、L-AMB、AMPH-B 脂質複合体静注用製剤又は AMPH-B コレステル硫酸塩複合体静注用製剤）を 7 日間以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
フサリウム症 ^{b)}	抗真菌薬（AMPH-B デオキシコール酸又は AMPH-B 脂質製剤）を 7 日間以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
ムーコル症 ^{b)}	抗真菌薬（AMPH-B デオキシコール酸又は AMPH-B 脂質製剤±リファンピシン）を 7 日間以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
クロモブラストミコーシス ^{b)}	抗真菌薬（KCZ、ITCZ±テルビナフィン又は 5-FC 併用）を 90 日間以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
スポロトリコーシス ^{b)}	抗真菌薬（ITCZ、KCZ 又は AMPH-B）を 30 日間以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
フェオヒフォミコーシス ^{b)}	抗真菌薬（AMPH-B デオキシコール酸、AMPH-B 脂質製剤及び／又は ITCZ 又は ITCZ+テルビナフィン）を 7 日間以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
シュードアレシェリア症 ^{b)}	抗真菌薬（AMPH-B デオキシコール酸、AMPH-B 脂質製剤及び／又は ITCZ 又は KCZ）を 7 日間以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
カンジダ症（侵襲性） ^{c) d)}	抗真菌薬（FLCZ 400 mg/日及び／又は AMPH-B 又は AMPH-B 脂質製剤）を 7 日間（真菌血症以外）又は 3～4 日間（持続性真菌血症）以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
カンジダ症（食道） ^{d) e)}	抗真菌薬（FLCZ、ITCZ 及び／又は AMPH-B）を 14 日間以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
クリプトコックス症（髄膜炎） ^{f)}	抗真菌薬（AMPH-B±5-FC 及び／又は FLCZ±5-FC）を 10～14 日間投与後の髄液培養で <i>Cryptococcus neoformans</i> 陽性となった患者
クリプトコックス症（播種性） ^{g)}	抗真菌薬（AMPH-B±5-FC 及び／又は FLCZ）を 14 日間以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
風土病型真菌症	
コクシジオイデス症 ^{b)}	抗真菌薬（AMPH-B、FLCZ、KCZ 又は ITCZ）を 90 日間（中枢神経系）又は 180 日間（中枢神経系以外）以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
パラコクシジオイデス症 ^{b)}	抗真菌薬（KCZ、ITCZ、AMPH-B 又はスルファジアジン又は他のスルホンアミド）を 7 日間（HIV）、14 日間（急性）、60 日間（中枢神経系、肺）又は 120 日間（慢性）以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
ブラストミセス症 ^{h)}	抗真菌薬（ITCZ、KCZ 又は AMPH-B）を 30 日間以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者
ヒストプラズマ症 ^{h)}	抗真菌薬（AMPH-B、KCZ 又は ITCZ）を 7 日間（HIV 又は播種性）、30 日間（亜急性）又は 90 日間（慢性）以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者

a) P01893 試験では、*Aspergillus* 属に活性を有する他の治療薬投与（アゾール系又はエキノキャンディン系）後に治療失敗となった患者も対象とした。

b) P01893 試験では、*Aspergillus* 属以外の糸状菌として規定された [抗真菌薬（AMPH-B、ITCZ、KCZ、L-AMB、AMPH-B 脂質複合体静注用製剤、AMPH-B コレステル硫酸塩複合体静注用製剤）を 7 日間以上投与後も改善しない又は疾患が進行した患者]。

c) P01893 試験では、FLCZ を 7 日間以上又は累積 AMPH-B 5 mg/kg（又は脂質ベースの AMPH-B 製剤の相当する累積投与量）以上

d) P01893 試験では、薬剤耐性カンジダ症に治療失敗となった患者の定義が規定された [1) NCCLS 感受性検査 M27-A の基準による FLCZ 及び AMPH-B いずれにも耐性のカンジダ株が分離された患者。又は、2) NCCLS 感受性検査 M27-A の基準による AMPH-B 耐性カンジダ株が分離された患者。又は、3) FLCZ に耐性である *Candida krusei* の侵襲性カンジダ症患者。FLCZ 耐性カンジダ症患者は AMPH-B 治療歴の有無にかかわらず組入れ可能]。

e) P01893 試験では、ITCZ 又は KCZ を 14 日間以上

f) P01893 試験では、AMPH-B±5-FC

- g) P01893 試験では、酵母様真菌 (*Candida* 属以外) として規定された〔抗真菌薬 (AMPH-B±5-FC、FLCZ、ITCZ、L-AMB、AMPH-B 脂質複合体静注用製剤又は AMPH-B コレステル硫酸塩複合体静注用製剤) を 14 日間以上投与後も進行又は臨床的に改善しない酵母様真菌症〕。
- h) P01893 試験では、90 日間以上
- i) P01893 試験では、60 日間以上
- j) P01893 試験では、30 日間以上

表 100 標準的抗真菌薬不耐容の判定基準の概要 (P00041 試験)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 標準的抗真菌治療に臓器毒性 (グレード 3 以上) を生じ、かつ抗真菌薬治療の継続を要する患者 2. AMPH-B による腎毒性又はほかの臓器毒性 (グレード 3 以上) を合併し、かつ AMPH-B 治療継続が必要な患者。腎毒性は、継続して血清クレアチニン値が正常値上限の 2 倍超を示すか、又は AMPH-B 投与再開後に、再度、血清クレアチニン値が正常値上限の 2 倍超となった場合、若しくは患者のベースライン値の 2 倍超の血清クレアチニン値となった場合と定義される。 3. AMPH-B 治療が必要な腎不全合併患者。 4. AMPH-B 投与が必要で、かつ腎毒性を有する他の薬剤の投与を必要とする患者。例：シクロスポリン又はタクロリムスによる治療を必要とする固形臓器移植又は骨髄移植患者。 5. AMPH-B 又は他の全身投与抗真菌薬に対して特異反応又はアナフィラキシー様症状を示す患者。 |
|--|

機構は、以下のように考える。

P00041 試験及び P01893 試験では、他の抗真菌薬による治療を受けた被験者が対象とされており、本薬の投与に切り替えた後においても、前治療の違いが本薬の有効性及び安全性に影響した可能性がある。特に、当該試験は非対照試験であり、本薬投与前後の比較から有効性及び安全性を評価する計画であったことから、標準的抗真菌薬に対する治療抵抗性及び不耐容の基準について慎重に議論する必要がある。

P00041 試験及び P01893 試験において、試験組入れ前の病態の推移や臓器障害の程度等に関する具体的な基準は設定されていないものの、標準的抗真菌薬に対する治療抵抗性又は不耐容の侵襲性真菌症患者は多様な患者背景があり、画一的な判定基準を設定することは困難であったことは理解できる。また、各試験において組み入れられた被験者について、前治療歴、患者背景等から臨床的に前治療の継続が困難であったことが示されていることを確認した。以上より、当該判定基準が設定された臨床試験の成績に基づいて、標準的抗真菌薬に対する治療抵抗性又は不耐容の侵襲性真菌症患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能であると判断した。

7.R.2.2.2 ムーコル症に対する有効性について

申請者は、本薬のムーコル症に対する有効性について、以下のように説明している。

国内外の臨床試験におけるムーコル症患者に対する本薬の有効性は表 101 のとおりであり、本薬の投与によりムーコル症に対する治療効果が示された。

表 101 ムーコル症の治療に対する有効性の概要

試験名	用法・用量 (維持用量)	評価項目	解析対象集団	有効性
P00041 試験	400 mg BID (経口懸濁液)	治療終了時の総合効果の有効率 (データレビュー委員会判定による完全奏効又は一部奏効)	データレビュー委員会判定による侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例のうち、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の被験者	54.5% (6/11 例)
			治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 ^{b)}	53.8% (7/13 例)
P101 試験 ^{a)}	300 mg QD [新錠剤 D (黄色) 又は静注用溶液]	Day84 時点の総合効果の有効率 (臨床判定委員会判定による完全奏効又は一部奏効)	治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者のうち、臨床判定委員会が侵襲性真菌症(確定診断例／臨床診断例)と判定し、かつ解析項目のベースラインデータを有する被験者	100% (3/3 例)
P01893 試験	400 mg BID 600 mg BID 800 mg QD (経口懸濁液)	治療終了時の臨床効果の有効率 (治験担当医師判定による完全奏効及び一部奏効)	治験薬を 1 回以上投与され、治療期終了時又は治験薬最終投与 7 日後に有効性を評価した被験者	400 mg BID 群 : 0/1 例 600 mg BID 群 : 1/1 例 800 mg QD 群 : 0/1 例

a) ムーコル症の選択基準として前治療歴に関する規定は設定されていなかったが、組入れられた 3 例全例が AMPH-B 又は L-AMB の前治療歴を有していた。また、うち 1 例の被験者において、スクリーニング時の真菌学的検査で *Rhizopus microsporus* が同定された。

b) 各真菌症の評価では、ITT 集団のうち、データレビュー委員会が侵襲性真菌症(確定診断例及び臨床診断例)と判定した被験者が評価された。

また、海外市販後において、ムーコル症患者に対する本薬の治療効果を支持する文献が多数報告されている(表 102)。

表 102 本薬が投与されたムーコル症患者の治療効果に関する文献報告

方法	結果	出典
P02095 試験 ^{a)} (2001～2004 年) の 91 例における有効性評価。うち、81 例は前治療抗真菌薬に無効、10 例は前治療抗真菌薬に不耐容であった。	投与開始 12 週後の有効率 : 60% (55/91 例 : 完全奏効 13 例、一部奏効 42 例)	Clin Infect Dis 2006; 42: e61-5.
2003～2011 年の公表文献(PubMed で検索)で報告された 96 例における有効性評価。	有効率 : 72% (69/96 例 : 完全奏効 62 例、一部奏効 7 例) 全死亡率 : 24%	Crit Rev in Microbiol. 2013;39:310-324
1997～2011 年の公表文献(PubMed で検索)で報告された 43 例における有効性評価。うち、38 例は抗真菌薬による前治療歴ありの患者であった。	生存・改善 56% (24/43 例)、生存・不変 14% (6/43 例)、生存(改善・不変の評価なし) 5% (2/43 例)、死亡 26% (11/43 例)	Int J of Antimicrob Agents 2011; 38: 465-473
2015 年 12 月時点の PubMed データベースの公表文献で報告された 13 例における有効性評価。	生存率 : ポサコナゾール投与例 92.3% (12/13 例)、アムホテリシン B 脂質製剤投与例 73.4% (47/64 例)、アムホテリシン B デオキシコール酸製剤投与例 47.4% (37/78 例)	BMC Infect Dis 2017;17:283
2014～2016 年(ドイツ 6 施設)の 7 例における有効性評価。	治療成功率 : 57% (4/7 例)	Int J Infect Dis 2019; 83: 130-138
2007～2014 年(米国 1 施設)の 5 例における有効性評価。いずれの患者も抗真菌薬による前治療歴ありの患者であった。	治療効果 : 完全奏効 2 例、一部奏効 1 例、不変 1 例、疾患進行 1 例	Mycoses. 2016; 59: 726-733
2007～2012 年(韓国 1 施設)の 5 例における有効性評価。いずれの患者も抗真菌薬による前治療歴ありの患者であった。	治療効果 : 完全奏効 1 例、部分奏効 2 例、不変 2 例 生存率 : 細菌性肺炎で死亡した不変と判定された 1 例を除き、4 例が生存	Yonsei Med J 2013; 54:1234-1240
2010～2015 年(インド 1 施設)の 12 例における有効性評価。	フォローアップ時の治療効果 : 完全回復 67% (8/12 例)	Mycoses. 2016; 59: 765-772

a) 臨床的に適切な治療がすべて無効であった侵襲性真菌症患者又は本薬を用いた維持療法の継続若しくは二次予防が必要な侵襲性真菌症患者を対象として安全性評価を主目的とした臨床試験。当該試験においてムーコル症患者に本薬経口懸濁液を投与した医師に調査票が送付され、有効性データが収集された。

機構は、以下のように考える。

ムーコル症は稀な真菌感染症であり、臨床試験の実施可能性の観点から、非対照試験の成績を中心に、本薬の有効性を評価することはやむを得ない。国内第Ⅲ相試験(P101 試験)で本薬が投与されたムーコル症患者 3 例における有効性は、治験薬投与 42 日後で 66.7% (2/3 例)、84 日後で 100% (3/3 例)であったこと、及び海外臨床試験成績を踏まえ、ムーコル症の治療に対する本薬の一定の有効性

は期待できるとする申請者の説明は理解可能である。また、海外市販後における文献報告は、本薬のムーコル症の治療に対する有効性を否定するものではない。

7.R.2.2.3 フサリウム症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫に対する有効性について

申請者は、本薬のフサリウム症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫に対する有効性について、以下のように説明している。

海外臨床試験におけるフサリウム症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫の患者に対する本薬の有効性は表 103 のとおりであり、本薬の投与によりこれらの真菌感染症に対する治療効果が示された。

表 103 フサリウム症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫の治療に対する有効性の概要

試験名	用法・用量 (維持用量)	評価項目	解析対象集団	有効性
フサリウム症				
P00041 試験 ^{a)}	400 mg BID (経口懸濁液)	治療終了時の総合効果の有効率 (データレビュー委員会判定による完全奏効又は一部奏効)	データレビュー委員会判定による侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例のうち、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の被験者 治療薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 ^{e)}	38.9% (7/18 例) 45.8% (11/24 例)
P01893 試験	400 mg BID (経口懸濁液)	治療終了時の臨床効果の有効率 (治療担当医師判定による完全奏効及び一部奏効)	治療薬を 1 回以上投与され、治療期終了時又は治療薬最終投与 7 日後に有効性を評価した被験者	2/2 例
コクシジオイデス症				
P00041 試験	400 mg BID (経口懸濁液)	治療終了時の総合効果の有効率 (データレビュー委員会判定による完全奏効又は一部奏効)	データレビュー委員会判定による侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例のうち、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の被験者 治療薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 ^{e)}	68.8% (11/16 例) 63.2% (12/19 例)
C/197-280 試験 ^{b)}	400 mg QD (旧カプセル剤)	治療薬投与 6 カ月後の臨床効果の有効率 [コクシジオイデス症の標準化スコアの合計 (症状スコア、病変部位スコア、血清学的スコア及び培養スコアの合計) がベースライン時と比較して 50%以上減少した被験者の割合]	治療実施計画書で定義した有効性評価集団に適合した被験者	80% (12/15 例)
クロモブラストミコーシス及び菌腫				
P00041 試験 ^{c)}	400 mg BID (経口懸濁液)	治療終了時の総合効果の有効率 (データレビュー委員会判定による完全奏効又は一部奏効)	データレビュー委員会判定による侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例のうち、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の被験者 治療薬を 1 回以上投与されたすべての被験者 ^{e)}	81.8% (9/11 例) 81.8% (9/11 例)
P01893 試験 ^{d)}	800 mg QD (経口懸濁液)	治療終了時の臨床効果の有効率 (治療担当医師判定による完全奏効及び一部奏効)	治療薬を 1 回以上投与され、治療期終了時又は治療薬最終投与 7 日後に有効性を評価した被験者	1/1 例

a) 治療薬投与開始前 30 日以内の培養検査で、5 例の被験者において *Fusarium solani* が分離され、これら被験者の治療終了時の総合効果の有効率は 60.0% (3/5 例) であった。また、9 例が播種性感染例であり、これらの被験者の総合効果の有効率は 22.2% (2/9 例) であった。

b) 臨床効果が有効であった 12 例のベースライン時の疾患分類の内訳は、軟部組織疾患 5 例、慢性活動性肺疾患 3 例、骨疾患 3 例、並びに骨及び軟部組織疾患 1 例であり、臨床効果が無効であった 3 例は、いずれも慢性活動性肺疾患であった。

c) 治療薬投与開始前 30 日以内の培養検査で、5 例の被験者において主にクロモブラストミコーシスで見られる *Fonsecaea pedrosoi* が分離され、これらの被験者の治療終了時の総合効果の有効率は 80.0% (4/5 例) であった。また、3 例の被験者において、主に菌腫で見られる *Madurella* 属の真菌 (*Madurella* 2 例、*Madurella mycetomatis* 1 例) が分離され、これらの被験者の治療終了時の総合効果の有効率は 100.0% (3/3 例) であった。

d) 1 例の被験者において、投与開始前の真菌学的検査で *Cladophialophora bantiana* が分離された (感染部位は皮膚)。

e) 各真菌症の評価では、ITT 集団のうち、データレビュー委員会が侵襲性真菌症 (確定診断例／臨床診断例) と判定した被験者が評価された。

機構は、以下のように考える。

フサリウム症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫は、免疫抑制状態の患者において発症しうる重篤で稀な真菌感染症であり、特に、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫は、本邦における発症例はほとんど報告されていない。したがって、臨床試験の実施可能性の観点から、非対照試験の成績を中心に、本薬の有効性を評価することはやむを得ないと考えられる。また、フサリウム症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫の日本人患者において本薬の有効性及び安全性を検討した試験成績は得られていないものの、7.R.1 の議論を踏まえ、

海外臨床試験成績からこれらの真菌感染症の治療における本薬の有効性は期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、日本人の HSCT 患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防、及び真菌感染症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫）の治療における本薬の安全性は、投与経路にかかわらず許容可能であると判断した。

ただし、臨床試験において、肝障害、トルサード ド ポアント、QT 延長、低カリウム血症、血栓性血小板減少性紫斑病、副腎機能不全に関する事象が認められたこと、及び海外市販後において、偽アルドステロン症を疑う症例が報告されたことについて注意喚起するとともに、本薬投与中には定期的に適切な肝機能、心電図及び電解質検査を実施する必要があると考える。また、以上の事象に関する安全性、本薬静脈内投与時の安全性、低体重患者における安全性、及び妊婦・胎児における安全性について、製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな安全性上の懸念が認められた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.3.1 安全性の概要について

申請者は、侵襲性真菌症のハイリスク患者及び真菌感染症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫）患者における本薬の安全性の概要について、以下のように説明している。

国内外の臨床試験における安全性の概要は表 104 のとおりであった。

表 104 本薬の安全性の概要

対象患者	外国人					日本人		
	侵襲性真菌症のハイリスク患者（予防試験）					真菌感染症患者（治療試験）		
試験名	C/I98-316 試験及び P01899 試験併合		P05615 試験 300 mg コホー ト（パート 1B 及び 2 併合）	P05520 試験 300 mg コホート （コホート 2 及び 3 併合）		P01893 試験及び P00041 試験 800 mg/日投与例 併合	P101 試験	
投与群	本薬群 (605 例)	FLCZ 群 (539 例)	本薬投与例 (210 例)	本薬投与例		本薬投与例 (397 例)	本薬群 (77 例)	VRCZ 群 (38 例)
				静脈内投与期 (237 例)	全試験期間 (237 例)			
主要な 使用製剤	経口懸濁液	—	新錠剤 D (緑色) ^{a)}	静注用溶液	静注用溶液 又は経口懸 濁液 ^{b)}	経口懸濁液	新錠剤 D（黄 色）又は静注 用溶液	—
有害事象	595 (98.3)	531 (98.5)	207 (99)	220 (93)	235 (99)	383 (96.5)	77 (100)	37 (97.4)
副作用	209 (34.5)	186 (34.5)	84 (40)	72 (30)	90 (38)	158 (39.8)	56 (72.7)	34 (89.5)
重篤な有害事 象	381 (63.0)	364 (67.5)	69 (33)	27 (11)	71 (30)	275 (69.3)	30 (39.0)	5 (13.2)
重篤な副作用	59 (9.8)	33 (6.1)	6 (3)	2 (1)	3 (1)	35 (8.8)	5 (6.5)	0
死亡に至った 有害事象	121 (20.0)	139 (25.8)	18 (9)	10 (4)	17 (7)	144 (36.3)	6 (7.8)	1 (2.6)
死亡に至った 副作用	4 (0.7)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.8)	0	0
中止に至った 有害事象	202 (33.4)	208 (38.6)	38 (18)	29 (12)	45 (19)	124 (31.2)	25 (32.5)	3 (7.9)
中止に至った 副作用	58 (9.6)	49 (9.1)	11 (5)	8 (3)	13 (5)	23 (5.8)	18 (23.4)	3 (7.9)

例数 (%)

—: 該当せず

a) 市販予定製剤 [新錠剤 D (黄色)] と溶出挙動の同等性が確認されている (6.1 参照)。

b) コホート 2: 治療薬投与 15 日目以降は経口懸濁液、コホート 3: 静注用溶液を 6 日間以上投与した後に、切替え可能な場合は、経口懸濁液に切替え

本薬経口懸濁液の予防試験 (C/I98-316 試験及び P01899 試験併合) における本薬群での安全性プロファイルは、本邦既承認の FLCZ 群と大きな差異は認められず、本薬経口懸濁液の安全性及び忍容性が示された。

新錠剤 D (緑色) ¹¹⁰⁾ 等を用いて実施された予防試験 (P05615 試験) の 300 mg コホート (パート 1B 及び 2)、又は静注用溶液等を用いて実施された予防試験 (P05520 試験) 300 mg コホート (コホート 2 及び 3) における本薬の安全性プロファイルについて、投与部位に関連する有害事象以外では、本薬経口懸濁液の予防試験 (C/I98-316 試験及び P01899 試験併合) と大きな差異は認められなかった。

本薬経口懸濁液の治療試験 (P01893 及び P00041 試験 800 mg/日投与例併合) では、複雑な基礎疾患を有する難治性侵襲性真菌症患者が対象とされていたことから、死亡に至った有害事象の発現割合が高かったものの、認められた主な事象は本薬経口懸濁液の予防試験 (C/I98-316 試験及び P01899 試験併合) でも認められており、本薬経口懸濁液の治療試験及び予防試験の安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。

日本人深在性真菌症患者を対象とした市販予定製剤 [新錠剤 D (黄色) 又は静脈用溶液] の治療試験 (P101 試験) では、海外臨床試験 (予防試験及び治療試験) と比べて、被験者背景が低体重及び高齢であり、安全性プロファイルについて、副作用及び中止に至った副作用の発現割合は高い傾向が認められたものの、日本人に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

¹¹⁰⁾ 市販予定製剤 [新錠剤 D (黄色)] と溶出挙動の同等性が確認されている製剤

申請者は、海外市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬の 2019 年 2 月 1 日までの累積出荷数に基づく推定使用患者数は、経口懸濁液 180,547 人、錠剤 199,964 人、静注用溶液 21,094 人であった。これらの本薬投与例において、2019 年 2 月 1 日までに自発報告された重篤な副作用は 2,084 件であり、このうち報告件数が 20 件以上の事象は、薬効欠如 69 件、死亡 59 件、肝細胞損傷 32 件、好中球減少症、肝毒性、低カリウム血症各 29 件、心電図 QT 延長 26 件、血小板減少症、急性腎障害各 23 件、発熱、腎不全各 22 件、下痢、胆汁うっ滞、アスペルギルス感染各 21 件であった。以上の症例を検討した結果、本薬の海外市販後において新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

機構は、現時点までに得られたデータからは、日本人に特有の安全性上の懸念は認められていないことを確認した。また、国内外の臨床試験成績及び海外市販後の安全性情報を踏まえ、本薬（市販予定製剤）の安全性は許容可能であると判断した。

7.R.3.2 投与経路別の安全性について

申請者は、本薬の投与経路別の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（P101 試験）では、被験者の状態に応じて医師の判断により、投与開始時の製剤（錠剤又は静注用溶液）が選択された。また、被験者の状態に応じて静注用溶液から錠剤への切替えが可能とされたが、錠剤から静注用溶液への切替えは許容されていなかった。国内第Ⅲ相試験（P101 試験）における投与経路別の安全性は表 105 のとおりであった。

表 105 国内第Ⅲ相試験（P101 試験）における投与経路別の安全性

	慢性肺アスペルギルス症 (コホート 1 及び 2 併合)			侵襲性アスペルギルス症 (コホート 2) ^{a)}	
	経口投与のみ (49 例)	静脈内投与のみ (3 例)	静脈内投与から 経口投与へ切替え (11 例)	経口投与のみ (6 例)	静脈内投与から 経口投与へ切替え (3 例)
有害事象	49 (100)	3 (100)	11 (100)	6 (100)	3 (100)
副作用	37 (75.5)	2 (66.7)	9 (81.8)	4 (66.7)	2 (66.7)
重篤な有害事象	21 (42.9)	1 (33.3)	4 (36.4)	1 (16.7)	1 (33.3)
重篤な副作用	3 (6.1)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)
死亡に至った有害事象	4 (8.2)	0 (0)	1 (9.1)	0 (0)	1 (33.3)
中止に至った有害事象	18 (36.7)	2 (66.7)	3 (27.3)	1 (16.7)	0 (0)
中止に至った副作用	13 (26.5)	2 (66.7)	1 (9.1)	1 (16.7)	0 (0)
中止に至った重篤な有害事象	8 (16.3)	1 (33.3)	2 (18.2)	0 (0)	0 (0)
中止に至った重篤な副作用	3 (6.1)	1 (33.3)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)

例数 (%)

a) 静脈内投与のみの被験者は認められなかった。

慢性肺アスペルギルス症において、経口投与又は静脈内投与された被験者数に偏りが生じていることから、結果の解釈には注意が必要であるが、投与経路別で有害事象、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現頻度に大きな差異は認められなかった。また、投与中止に至った副作用の発現頻度は投与経路別で差異が認められたが、事象の内訳は、経口投与のみで発熱 4 例、食欲減退 2 例、β-GT 増加、心電図 ST 部分上昇、肝機能異常、呼吸不全、肺炎、蜂巣炎、低カリウム血症各 1 例、静脈内投与のみで肺炎及び発熱各 1 例、静脈内投与から経口投与へ切替えで関節炎 1 例であり、特定の投与経路で高頻度に認められた事象はなかった。

侵襲性アスペルギルス症の被験者数は限定的であったものの、有害事象、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が、特定の投与経路に高頻度で発現することはなく、発現した副作用は、

経口投与のみで発現した低カリウム血症 2 例を除き、すべて 1 例のみであり、投与経路別の安全性に大きな差異は認められなかった。

また、国内第Ⅲ相試験（P101 試験）におけるムーコル症の被験者 3 例について、投与経路は、経口投与のみ、静脈内投与のみ及び静脈内投与から経口投与へ切替えて各 1 例であったが、いずれの有害事象も因果関係が否定され、特定の投与経路に特有の有害事象は認められなかった。

機構は、国内第Ⅲ相試験（P101 試験）の成績から、投与経路別の安全性に特段の懸念は認められないことを確認した。

静注用溶液の安全性について

日本人健康被験者に、本薬 300 mg を単回投与したときの AUC_{inf} の幾何平均比から算出した絶対的 BA は 60% であり、経口投与よりも静脈内投与で曝露量は高値であった（6.1.1 参照）。また、本薬静注用溶液は、添加剤として SBECD を含有しているが（2.3.1 参照）、SBECD は、非臨床安全性試験で腎尿細管上皮細胞に空胞化が認められており、また、血中 SBECD 濃度の急激な上昇に起因するアナフィラキシー（様）反応が発現する可能性がある（2.R.1.2 参照）。

申請者は、本薬静注用溶液を投与したときの腎機能障害及びアナフィラキシー（様）反応の発現について、以下のように説明している。

以下の試験成績を踏まえ、臨床上重要な安全性上の懸念ではないと考える。

- 外国人健康被験者を対象とした臨床試験（P04985、P06356 及び P07783 試験）で本薬静注用溶液が末梢静脈内投与された 72 例において、腎機能障害に関連する有害事象は認められなかった。
- 外国人の侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした臨床試験（P05520 試験¹¹¹⁾）で本薬静注用溶液が中心静脈内投与された 268 例において、腎機能障害に関連する有害事象の発現割合は 2.2%（6/268 例）、副作用の発現割合は 0.4%（1/268 例）であった。このうち重度／生命を脅かす有害事象及び重篤な有害事象が各 3 例（うち、2 例死亡）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。
- 日本人健康被験者を対象とした臨床試験（P067 試験）で本薬静注用溶液が単回末梢静脈内投与された 6 例、及び日本人深在性真菌症患者を対象とした臨床試験（P101 試験）で本薬静注用溶液が中心静脈内投与された 19 例において、腎機能障害に関連する有害事象は認められなかった。
- 海外市販後に 2018 年 10 月 25 日までに報告された腎機能障害に関連する有害事象は 5 例（急性腎障害 2 例、腎機能障害、慢性腎疾患、腎不全各 1 例）認められた。このうち 3 例は投与開始時点で腎機能障害に関連する既往歴又は合併症があったものの、本薬静注用液又は SBECD と関連ありと判断された事象は認められなかった。
- これまでに実施された本薬静注用溶液が投与された臨床試験¹¹²⁾において、アナフィラキシー（様）反応は認められていない。
- 海外市販後に 2018 年 10 月 25 日までにアナフィラキシー（様）反応及びアナフィラキシーの

¹¹¹⁾ 中等度以上の腎機能障害（CLCr 50 mL/min 未満）を有する患者は除外基準に設定された。

¹¹²⁾ P04985 試験、P06356 試験、P07783 試験、P067 試験、P05520 試験及び P101 試験

報告はなく、ショックが1例報告されたが、本薬静注用溶液との関連はなしと判断された。

しかしながら、SBECDは主に腎で排泄され、腎機能障害等により蓄積するおそれが報告されているため、中等度以上の腎機能障害のある患者では治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを注意喚起する。また、本薬静注用溶液を投与する場合の注意喚起として、血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には錠剤への切替えを考慮する旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

これまでに本薬静注用溶液を用いて実施された臨床試験¹¹²⁾では、腎機能障害及びアナフィラキシー（様）反応の明らかな懸念は認められていないことを確認した。また、本薬静注用溶液の投与にあたっては、中等度以上の腎機能障害のある患者では治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること、及び血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には錠剤への切替えを考慮することについて注意喚起するとの申請者の説明は受入れ可能である。

一方、臨床試験における本薬静注用溶液の投与期間の最大値は84日間（P101試験）であるものの、医療現場においては、患者の状態に応じてより長期間の静脈内投与が行われることも想定される。したがって、より長期間の投与により腎機能障害及びアナフィラキシー（様）反応が発現する可能性は否定できないこと等から、本薬は経口投与を原則とすべきである。

以上について、医療現場に適切に注意喚起を行うとともに、本薬静脈内投与時の安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。

7.R.3.3 肝機能障害について

申請者は、本薬による肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象について、以下のよう説明している。

国内外の臨床試験における肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象¹¹³⁾の発現状況は表106のとおりであった。

表106 肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の要約

対象患者	外国人		日本人	
試験名	C/I98-316試験、P01899試験、P01893試験及びP00041試験併合	P05615試験及びP05520試験併合	P101試験	
投与群	本薬投与例 (1,033例)	本薬投与例 (509例)	本薬群 (77例)	VRCZ群 (38例)
主要な使用製剤	経口懸濁液	新錠剤D（緑色） ^{a)} 又は静注用溶液	新錠剤D（黄色）又は静注用溶液	—
有害事象	99 (9.6)	37 (7.3)	15 (19.5)	6 (15.8)
副作用	21 (2.0)	18 (3.5)	10 (13.0)	5 (13.2)
重篤な有害事象	39 (3.8)	9 (1.8)	0	0
重篤な副作用	10 (1.0)	4 (0.8)	0	0
死亡に至った有害事象	13 (1.3)	1 (0.2)	0	0
死亡に至った副作用	3 (0.3)	0	0	0
中止に至った有害事象	11 (1.1)	7 (1.4)	0	0
中止に至った副作用	8 (0.8)	4 (0.8)	0	0

¹¹³⁾ 肝性昏睡、肝性脳症、肝細胞融解性肝炎、急性肝不全、肝不全、肝壊死、肝炎、急性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、劇症肝炎、中毒性肝炎、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝細胞性黄疸、肝障害、肝硬変、肝細胞損傷、肝腎不全、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、ALT増加、AST増加、高ビリルビン血症、肝毒性、黄疸眼、肝機能異常、血中ビリルビン異常、ALT異常、AST異常、肝酵素異常、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇

例数 (%)

—：該当せず

a) 市販予定製剤〔新錠剤 D (黄色)〕と溶出挙動の同等性が確認されている (6.1 参照)。

国内第Ⅲ相試験 (P101 試験) における肝 (肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎) に関連する主な有害事象は、AST 増加 [本薬群 13.0% (10/77 例)、VRCZ 群 10.5% (4/38 例)。以下同順]、ALT 増加 [11.7% (9/77 例)、5.3% (2/38 例)] 及び肝機能異常 [6.5% (5/77 例)、5.3% (2/38 例)]、主な副作用は、AST 増加 [9.1% (7/77 例)、7.9% (3/38 例)]、ALT 増加 [9.1% (7/77 例)、5.3% (2/38 例)] 及び肝機能異常 [3.9% (3/77 例)、5.3% (2/38 例)] であった。

日本人患者へ本薬の新錠剤/静注用溶液を投与したときの肝 (肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎) に関連する有害事象及び副作用の発現割合は、外国人患者へ本薬の経口懸濁液、新錠剤/静注用溶液を投与したときと比較して高かったが、対照群である VRCZ 群の発現割合と同程度で、主な事象 (ALT 増加、AST 増加、肝機能異常) の発現割合も対照群と同程度であった。肝関連の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、海外臨床試験では低い割合で認められたが、国内臨床試験では認められなかった。

本薬の対象疾患は重症・難治性真菌症、又は深在性真菌症の予防を必要とするハイリスク患者であって、一般的に免疫能が低下した予後不良の患者に使用されると想定され、本薬の患者対象の臨床試験や海外市販後においては、重篤な基礎疾患 (血液悪性腫瘍等) のある患者で致死的な肝障害が報告されているため、添付文書で、これらの事象の発現リスクについて情報提供するとともに、定期的に肝機能検査を行う等、患者の状態を十分観察するよう注意喚起することとした。

機構は、本薬投与により、重篤な肝障害が発現する可能性について情報提供し、定期的に肝機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察する必要があると考える。また、肝に関連する有害事象について、製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな安全性上の懸念が認められた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.4 トルサード ド ポアント及び QT 延長について

申請者は、心臓 (トルサード ド ポアント、QT 延長) に関連する有害事象について、以下のよう

に説明している。
外国人健康被験者に本薬が投与された臨床試験¹¹⁴⁾において、臨床的に意味のある QTc 間隔の変動は認められなかった。また、本薬経口懸濁液が投与されたときに、本薬血漿中濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量との相関関係は確認されず、静注用溶液が投与されたときに、本薬 C_{max} の増加に伴う QTcF 間隔の延長傾向は認められなかった。

国内外の臨床試験における心臓 (トルサード ド ポアント、QT 延長) に関連する有害事象¹¹⁵⁾の発現状況は表 107 のとおりであった。

¹¹⁴⁾ 経口懸濁液：P02489 試験、P02810 試験、P02811 試験、P02812 試験及び P02862 試験、新錠剤：P05637 試験及び P07783 試験パート 2 (最高用量：400 mg 反復投与)、静注用溶液：P06356 試験 (300 mg 単回投与)

¹¹⁵⁾ トルサード ド ポアント、心室性不整脈、心室性頻脈、心室細動、心房細動、QT 延長症候群、心電図 QT 延長、心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 補正間隔延長

表 107 心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）に関連する有害事象の要約

対象患者	外国人		日本人	
試験名	C/I98-316 試験、P01899 試験、P01893 試験及び P00041 試験併合	P05615 試験及び P05520 試験併合	P101 試験	
投与群	本薬投与例 (1,033 例)	本薬投与例 (509 例)	本薬群 (77 例)	VRCZ 群 (38 例)
主要な使用製剤	経口懸濁液	新錠剤 D（緑色） ^{a)} 又は静注用溶液	新錠剤 D（黄色）又は静注用溶液	—
有害事象	36 (3.5)	6 (1.2)	7 (9.1)	2 (5.3)
副作用	6 (0.6)	3 (0.6)	6 (7.8)	2 (5.3)
重篤な有害事象	19 (1.8)	0	0	0
重篤な副作用	5 (0.5)	0	0	0
死亡に至った有害事象	5 (0.5)	0	0	0
死亡に至った副作用	0	0	0	0
中止に至った有害事象	3 (0.3)	1 (0.2)	1 (1.3)	1 (2.6)
中止に至った副作用	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.3)	1 (2.6)

例数 (%)

—：該当せず

a) 市販予定製剤〔新錠剤 D（黄色）〕と溶出挙動の同等性が確認されている（61 参照）。

国内第Ⅲ相試験（P101 試験）における心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）に関連する主な有害事象は、心電図 QT 延長〔本薬群 9.1%（7/77 例）、VRCZ 群 5.3%（2/38 例）。以下同順〕、副作用は、心電図 QT 延長〔7.8%（6/77 例）、5.3%（2/38 例）〕であった。

日本人患者へ本薬の新錠剤／静注用溶液を投与したときの心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）関連の有害事象及び副作用の発現割合は、外国人患者へ本薬の経口懸濁液、新錠剤／静注用溶液を投与したときと比較して高かったが、対照群である VRCZ 群の発現割合と大きな差異は認められず、本薬群の QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量の平均値（13.0 ms）も対照群と同程度であった。心臓関連の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象について、海外臨床試験では低い割合で認められ、国内臨床試験では中止に至った副作用（心電図 QT 延長 1 例）が認められた。なお、国内第Ⅲ相試験（P101 試験）において、QT 延長と本薬曝露量（C_{avg}）との関連性を評価した結果、QT 延長の有害事象及び副作用の発現、並びに当該事象発現患者における投与中止と本薬曝露量（C_{avg}）の間に明確な関連性は認められなかった。

本薬は、重篤な基礎疾患を有する患者への投与が想定され、本薬の患者対象の臨床試験や海外市販後においては、心室頻拍（トルサード ド ポアントを含む）や QT 延長が報告されているため、添付文書で、これらの事象の発現リスクについて情報提供するとともに、本薬の投与前及び投与中は心電図検査及び電解質検査を行い、必要に応じて電解質を補正するよう注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

本薬投与例において心室頻拍（トルサード ド ポアントを含む）や QT 延長が認められていること等を踏まえ、これらの事象が発現する可能性について情報提供する必要がある。致死的な不整脈の発生を予防するため、定期的に心電図検査及び電解質検査（K、Mg、Ca 等）を行い、必要に応じて電解質を補正することを注意喚起する必要がある。また、心室頻拍（トルサード ド ポアントを含む）や QT 延長に関連する有害事象について、製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな安全性上の懸念が認められた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.3.5 低カリウム血症及び偽アルドステロン症について

申請者は、低カリウム血症に関連する有害事象について、以下のように説明している。

国内外の臨床試験における低カリウム血症に関連する有害事象¹¹⁶⁾の発現状況は表 108 のとおりであった。

表 108 低カリウム血症に関連する有害事象の要約

対象患者	外国人		日本人	
試験名	C/I98-316 試験、P01899 試験、P01893 試験及び P00041 試験併合	P05615 試験及び P05520 試験併合	P101 試験	
投与群	本薬投与例 (1,033 例)	本薬投与例 (509 例)	本薬群 (77 例)	VRCZ 群 (38 例)
主要な使用製剤	経口懸濁液	新錠剤 D (緑色) ^{a)} 又は静注用溶液	新錠剤 D (黄色) 又は静注用溶液	—
有害事象	227 (22.0)	124 (24.4)	16 (20.8)	1 (2.6)
副作用	11 (1.1)	21 (4.1)	10 (13.0)	0
重篤な有害事象	10 (1.0)	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
死亡に至った副作用	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	2 (2.6)	0
中止に至った副作用	0	0	1 (1.3)	0

例数 (%)

—：該当せず

a) 市販予定製剤 [新錠剤 D (黄色)] と溶出挙動の同等性が確認されている (6.1 参照)。

国内第Ⅲ相試験 (P101 試験) における低カリウム血症に関連する主な有害事象は、低カリウム血症 [本薬群 20.8% (16/77 例)、VRCZ 群 2.6% (1/38 例)、以下同順]、副作用は、低カリウム血症 [13.0% (10/77 例)、0% (0/38 例)] であった。中止に至った低カリウム血症の有害事象が 2 例認められ、うち 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

海外第Ⅲ相試験 (P01899、C/I98-316 試験) において、本薬群の低カリウム血症の有害事象、副作用、重篤な有害事象の発現割合は、対照群 (FLCZ/ITCZ 群又は FLCZ 群) と同程度であり、中止に至った有害事象は認められなかった (7.2.3 及び 7.2.4 参照)。

しかしながら、低カリウム血症の程度によっては、患者の健康に大きな影響を及ぼすこともあるため、添付文書で情報提供して注意喚起することとした。

低カリウム血症の考えられる原因の一つに、薬剤による 11 β -水酸化酵素の阻害に起因した偽アルドステロン症がある。本薬の臨床試験において偽アルドステロン症は認められなかったものの、海外市販後に偽アルドステロン症に特徴的な高血圧と低カリウム血症の併発が 11 件報告された。報告されたすべての症例において、高血圧及び低カリウム血症は本薬の減量又は中止により消失した。また、アルドステロン受容体拮抗薬 (スピロノラクトン) は、一部の症例の高血圧及び低カリウム血症の治療に有効であった。以上より、各症例が偽アルドステロン症であった可能性は否定できないが、高血圧及び低カリウム血症は本薬でよく認められる有害事象であり、偶然に両事象を併発した可能性もある。なお、偽アルドステロン症の発現は、バイタルサインと血漿中カリウムを測定することで適切にモニタリングすることが可能である。

¹¹⁶⁾ 血中カリウム減少、低カリウム血症、血中カリウム異常

機構は、以下のように考える。

低カリウム血症は、QT 延長、心室頻拍（トルサード ド ポイントを含む）等の不整脈のリスク因子であることから、定期的な電解質検査及び心電図検査を行い、必要に応じて電解質を補正することについて、注意喚起する必要がある。

また、本薬による偽アルドステロン症の発現が否定できない症例が報告されていることを踏まえ、製造販売後には、低カリウム血症について、高血圧症、心機能障害等の併発の有無とともに情報収集し、新たな安全性上の懸念が生じた場合は、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.3.6 血栓性血小板減少性紫斑病及び溶血性尿毒症症候群について

申請者は、イヌを用いた非臨床試験で認められた DIC（5.2、5.8.3.3 及び 5.8.3.4 参照）に関連して、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象について、以下のよう

に説明している。

国内外の臨床試験における血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象¹¹⁷⁾の発現状況は表 109 のとおりであった。

表 109 血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象の要約

対象患者	外国人		日本人	
試験名	C/I98-316 試験、P01899 試験、P01893 試験及び P00041 試験併合	P05615 試験及び P05520 試験併合	P101 試験	
投与群	本薬投与例 (1,033 例)	本薬投与例 (509 例)	本薬群 (77 例)	VRCZ 群 (38 例)
主要な使用製剤	経口懸濁液	新錠剤 D（緑色） ^{a)} 又は静注用溶液	新錠剤 D（黄色）又は静注用溶液	—
有害事象	41 (4.0)	5 (1.0)	0	0
副作用	1 (0.1)	0	0	0
重篤な有害事象	22 (2.1)	2 (0.4)	0	0
重篤な副作用	1 (0.1)	0	0	0
死亡に至った有害事象	3 (0.3)	0	0	0
死亡に至った副作用	0	0	0	0
中止に至った有害事象	3 (0.3)	1 (0.2)	0	0
中止に至った副作用	1 (0.1)	0	0	0

例数 (%)

—：該当せず

a) 市販予定製剤【新錠剤 D（黄色）】と溶出挙動の同等性が確認されている（6.1 参照）。

日本人患者へ本薬の新錠剤／静注用溶液を投与したときに、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象は認められなかった。しかしながら、海外臨床試験において、中止に至った副作用で重篤と判定された血栓性血小板減少性紫斑病及び溶血性尿毒症症候群が認められた 1 例を含め、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）関連の有害事象が報告されたことから、添付文書で、これらの事象の発現リスクについて情報提供して注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

本薬の非臨床安全性試験で認められた DIC は、アゾール系抗真菌薬に共通して認められる毒性所見である。DIC に関連する血栓性血小板減少性紫斑病及び溶血性尿毒症症候群等の事象は、死亡等の

¹¹⁷⁾ 凝固低下状態、血栓性微小血管症、凝固亢進、播種性血管内凝固、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、凝血異常、微小血管症性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、血小板減少性紫斑病、出血性素因

重大な転帰を辿る可能性があることも踏まえ、海外臨床試験においてこれらの事象が発現したことについて、医療現場に情報提供する必要がある。また、血栓性血小板減少性紫斑病及び溶血性尿毒症症候群に関連する有害事象について、製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな安全性上の懸念が認められた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.3.7 副腎機能不全について

申請者は、ラット及びイヌを用いた非臨床試験で認められたステロイドの合成阻害（3.1.5.5 参照）に関連して、副腎機能不全に関連する有害事象について、以下のように説明している。

国内外の臨床試験における副腎機能不全に関連する有害事象¹¹⁸⁾の発現状況は表 110 のとおりであった。

表 110 副腎機能不全に関連する有害事象の要約

対象患者	外国人		日本人	
試験名	C/I98-316 試験、P01899 試験、P01893 試験及び P00041 試験併合	P05615 試験及び P05520 試験併合	P101 試験	
投与群	本薬投与例 (1,033 例)	本薬投与例 (509 例)	本薬群 (77 例)	VRCZ 群 (38 例)
主要な使用製剤	経口懸濁液	新錠剤 D（緑色） ^{a)} 又は静注用溶液	新錠剤 D（黄色）又は静注用溶液	—
有害事象	10 (1.0)	1 (0.2)	0	0
副作用	1 (0.1)	0	0	0
重篤な有害事象	3 (0.3)	0	0	0
重篤な副作用	1 (0.1)	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
死亡に至った副作用	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0
中止に至った副作用	0	0	0	0

例数 (%)

—：該当せず

a) 市販予定製剤〔新錠剤 D（黄色）〕と溶出挙動の同等性が確認されている（6.1 参照）。

日本人患者へ本薬の新錠剤／静注用溶液を投与したときに、副腎機能不全に関連する有害事象は認められなかった。しかしながら、海外臨床試験において、副作用と判定された副腎機能不全（重篤）、急性副腎皮質機能不全及びグルココルチコイド減少が各 1 例報告されていることから、添付文書で、これらの事象の発現リスクについて情報提供して注意喚起することとした。

機構は、非臨床試験において、他のアゾール系抗真菌薬と同様にステロイドの合成阻害が認められ、海外臨床試験において重篤な副腎機能不全を含む関連した副作用が認められていることから、副腎機能不全が発現する可能性について、注意喚起する必要があると考える。また、副腎機能不全に関連する有害事象について、製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな安全性上の懸念が認められた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.3.8 低体重高齢の患者における安全性について

国内第Ⅲ相試験（P101 試験）開始後、22 例（本薬群 15 例、VRCZ 群 7 例）が登録された時点で VRCZ 群〔14.3%（1/7 例）〕と比較して本薬群〔73.3%（11/15 例）〕で中止に至った被験者の割合が

¹¹⁸⁾ 血中コルチゾール減少、血中アルドステロン減少、アジソン病、副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、続発性副腎皮質機能不全、副腎皮質機能不全、グルココルチコイド減少

高い傾向が認められたことから、登録が一旦中止された（コホート 1）。本薬群の早期中止例 10 例中 7 例は有害事象による投与中止で、うち 4 例が体重 45 kg 未満 65 歳以上の低体重高齢者であったことから、体重 45 kg 以上の選択基準を追加する治験実施計画書の改訂が行われ、登録が再開された（コホート 2）。

申請者は、低体重高齢の患者における安全性について、国内外の臨床試験における安全性の成績から、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（P101 試験、コホート 1 及び 2 併合）の本薬群における体重及び年齢別の安全性は、表 111 のとおりであった。

例数が限定的であることから解釈には注意が必要であるものの、体重 45 kg 未満 65 歳以上の集団での有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び中止に至った副作用の発現割合は、体重 45 kg 以上 65 歳以上の集団及び体重 45 kg 以上 65 歳未満の集団と類似していた。また、体重 45 kg 未満 65 歳以上の集団で 2 例以上に発現した有害事象は、発熱 3 例、便秘、食欲減退及び低カリウム血症各 2 例であり、当該集団に特有の事象ではなく、いずれも非重篤で、発熱 1 例を除き転帰は回復であった。このうち、2 例以上に発現した副作用は発熱 3 例、重篤な有害事象は細菌性肺炎及び敗血症各 1 例で、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象の発現割合は、体重 45 kg 未満 65 歳以上の集団で体重 45 kg 以上 65 歳以上の集団及び体重 45 kg 以上 65 歳未満の集団よりも高かった。一方、体重 45 kg 未満 65 歳以上の集団で投与中止に至った有害事象は、発熱、敗血症、心電図 ST 部分上昇及び低カリウム血症各 1 例であり、当該集団に特有の事象ではなく、敗血症を除きいずれも非重篤で、転帰は回復であった。

表 111 国内第Ⅲ相試験（P101 試験、コホート 1 及び 2 併合、本薬群）における体重及び年齢別の安全性

体重	45 kg 未満		45 kg 以上	
年齢	65 歳未満 (1 例)	65 歳以上 (6 例)	65 歳未満 (29 例)	65 歳以上 (41 例)
有害事象	1 (100)	6 (100)	29 (100)	41 (100)
副作用	1 (100)	5 (83.3)	18 (62.1)	32 (78.0)
死亡に至った有害事象	0	1 (16.7)	3 (10.3)	2 (4.9)
死亡に至った副作用	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (100)	2 (33.3)	10 (34.5)	17 (41.5)
重篤な副作用	0	0	1 (3.4)	4 (9.8)
中止に至った有害事象	1 (100)	4 (66.7)	5 (17.2)	15 (36.6)
中止に至った副作用	1 (100)	2 (33.3)	3 (10.3)	12 (29.3)

例数 (%)

海外臨床試験（予防試験併合又は治療試験併合）における体重及び年齢別の本薬の安全性は、表 112 及び表 113 のとおりであった。

体重 45 kg 未満 65 歳以上の被験者は、P01899 試験、C/I97-280 試験及び P00041 試験の各 1 例（計 3 例）のみであった。これらの被験者では、死亡に至った有害事象 2 例（低血圧／心停止、心停止各 1 例）、重度の有害事象 1 例（高血圧／心室性頻脈）が認められたものの、その他の有害事象を含めて、軽度の強心剤濃度増加 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 112 海外予防試験^{a)}における体重及び年齢別の安全性

体重	45 kg 未満		45 kg 以上	
年齢	65 歳未満 (11 例)	65 歳以上 (1 例)	65 歳未満 (891 例)	65 歳以上 (138 例)
有害事象	11 (100)	1 (100)	880 (98.8)	137 (99.3)
副作用	5 (45.5)	0	316 (35.5)	60 (43.5)
死亡に至った有害事象	0	1 (100)	133 (14.9)	19 (13.8)
死亡に至った副作用	0	0	2 (0.2)	2 (1.4)
重篤な有害事象	3 (27.3)	1 (100)	443 (49.7)	67 (48.6)
重篤な副作用	0	0	60 (6.7)	8 (5.8)
中止に至った有害事象	2 (18.2)	1 (100)	242 (27.2)	37 (26.8)
中止に至った副作用	1 (9.1)	0	68 (7.6)	12 (8.7)

例数 (%)

a) P01899 試験、C/I98-316 試験、P05615 試験の本薬 300 mg コホート (パート 1B 及び 2) 及び P05520 の本薬 300 mg コホート (コホート 2 及び 3) 併合 (本薬投与例)

表 113 海外治療試験^{a)}における体重及び年齢別の安全性

体重	45 kg 未満		45 kg 以上	
年齢	65 歳未満 (28 例)	65 歳以上 (2 例)	65 歳未満 (296 例)	65 歳以上 (37 例)
有害事象	28 (100)	2 (100)	288 (97.3)	34 (91.9)
副作用	16 (57.1)	1 (50.0)	122 (41.2)	15 (40.5)
死亡に至った有害事象	11 (39.3)	1 (50.0)	107 (36.1)	14 (37.8)
死亡に至った副作用	1 (3.6)	0	1 (0.3)	1 (2.7)
重篤な有害事象	19 (67.9)	2 (100)	202 (68.2)	23 (62.2)
重篤な副作用	3 (10.7)	0	25 (8.4)	5 (13.5)
中止に至った有害事象	13 (46.4)	2 (100)	90 (30.4)	11 (29.7)
中止に至った副作用	3 (10.7)	0	17 (5.7)	1 (2.7)

例数 (%)

a) P00041 試験、P01893 試験の 400 mg BID 群、C/I97-280 試験併合 (本薬投与例)

国内外の臨床試験に組入れられた低体重高齢者において、重篤な有害事象を含むいくつかの有害事象が報告されているものの、当該集団で高頻度に認められる事象はなく、また、ほとんどの事象は治験薬との因果関係が否定された。また、低体重高齢者に特異的な安全性上の懸念となるような事象の発現は認められていない。

以上より、国内外の臨床試験において、低体重高齢者の安全性に特段の懸念は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

例数が限定的であることから解釈には注意が必要であるものの、国内外の臨床試験において、低体重高齢者の安全性に特段の懸念は認められていないとする申請者の説明は理解できる。ただし、体重 45 kg 未満の患者における安全性情報は限定的であることから、製造販売後には、低体重の患者における安全性について情報収集し、得られた情報は適切に臨床現場に提供する必要がある。

7.R.3.9 妊婦及び胎児に対する安全性について

申請者は、本薬の臨床試験及び海外市販後における妊婦及び胎児での安全性について、以下のよう

に説明している。

臨床試験及び海外市販後¹¹⁹⁾において、2019 年 4 月 26 日までに医療関係者及び患者から入手した妊娠に関する報告¹²⁰⁾は 12 例（母体曝露 9 例、父体曝露 3 例）であり、妊娠の転帰は、生児出生 5 例（早産 1 例を含む）、人口流産、自然流産、転帰保留各 2 例、異所性中絶 1 例であった。

本申請の臨床データパッケージに含まれる患者対象の臨床試験において、本薬が投与された被験者のうち、C/I98-316 試験 1 例及び P02095 試験 2 例で被験者本人の妊娠が報告され、P02095 試験 2 例で被験者のパートナーの妊娠が報告された。当該症例の詳細は、以下のとおりであった。

- C/I98-316 試験において被験者本人が妊娠した症例では、予定外妊娠が報告され、健常児を出産した。
- P02095 試験において被験者本人が妊娠した 2 例のうち 1 例では、2 回妊娠が報告され、1 回目は予定外妊娠で中絶を選択したが、2 回目の妊娠では健常児を出産した。別の 1 例では、子宮外妊娠が認められ、入院を伴う重篤な有害事象として報告されたが、治験薬との関連は考えにくいと判定された。その後の経過は不明である。
- P02095 試験においてパートナーが妊娠した 2 例のうち 1 例では、乳児に先天性心室中隔欠損症が認められたが、治験薬との関連は考えにくいと判定された。別の 1 例では、パートナーの自然流産が報告され、データが限られているものの時間的関連性から治験薬との関連はどちらともいえないと判定された。なお、パートナー及び胎児についてのデータは得られていない。

本申請の臨床データパッケージに含まれていない患者対象の臨床試験及び海外市販後において、自然流産及び出生児の先天異常各 1 例が報告された。当該症例の詳細は、以下のとおりであった。

- P05267 試験において、慢性シャーガス病の被験者（■歳女性）に本薬及びベンズニダゾールが経口投与された。併用薬はエチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルであった。治験薬投与終了後約 6 カ月後に妊娠検査陽性となり、その約 1 カ月後に自然流産した。本薬への曝露は妊娠の 6 カ月前であったため、自然流産の原因となった可能性は低い。
- 海外市販後において、卵細胞質内精子注入法を施行し、双胎妊娠に至った症例（■歳女性）が報告された。妊娠 11 週時に、双胎胎児のうち 1 人が死亡した。妊娠 17 週 4 日まで、プロゲステロン及びエストラジオールが投与され、投与期間は不明であるが、エノキサパリンも投与されていた。同時期の病態には、急性前骨髄球性白血病、胎盤機能不全及び子宮内発育遅延があった。患者は妊娠約 18 週より本薬が経口投与された。その他の被疑薬は、トレチノイン、ダウノルビシン、シタラビン及びアロプリノールであった。患者は、胎盤機能不全及び子宮内発育遅延のため、妊娠 32 週 4 日の時点で帝王切開により出産した。出生児は生存していたが、大転子、大腿骨、骨盤、脊椎の右側の先天性石灰化（骨障害として報告）、動脈管開存症及び血小板増加症が認められ、不当軽量児であった。

以上より、妊婦への本薬曝露に関するデータは限定的であり、非臨床試験で認められた胚・胎児発生での所見に関するヒトでの潜在的リスクは不明である。一方、妊娠中の患者に対して本薬が生命を脅かす深在性真菌感染症の予防又は治療に利用できる唯一又は数少ない選択肢であり、妊娠継続を望む場合は、妊娠中の患者及び胎児の救命のために本薬を使用する有益性は、先天異常や妊娠の中断といった潜在的なリスクを上回ると考える。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、

¹¹⁹⁾ 本薬の推定累積曝露量は、2018 年 3 月 31 日時点で、男性 37,725 人年、女性 31,532 人年と推定された。

¹²⁰⁾ MedDRA SMQ「妊娠中絶および流産のリスク（狭義）」及び SMQ「妊娠」の条件で検索された。

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、本薬を投与することは可能と考える。なお、妊娠中の本薬の使用に関する 2019 年 4 月 26 日までの臨床試験及び海外市販後のデータから、妊婦及び胎児における重要な安全性情報は確認されていない。

機構は、以下のように考える。

妊婦への本薬曝露に関するデータは限定的であること、及び非臨床試験において胚・胎児発生における所見が認められたこと（5.R.2.2 参照）を踏まえると、本薬の妊婦及び胎児に対する潜在的リスクは否定できない。しかしながら、本薬の投与対象となりうる生命を脅かす深在性真菌症患者及び深在性真菌症のハイリスク患者のうち、妊娠し、妊娠を継続する場合、治療及び予防の選択肢は限られていることを踏まえ、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に本薬を投与することが検討されたとする申請者の説明は受入れ可能である。

ただし、本薬の妊婦及び胎児に対する潜在的リスクについては資料等で十分な情報提供を行うとともに、製造販売後に引き続き情報収集を行い、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、HSCT 患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防における本薬の臨床的位置付けについて、国内外の主な深在性真菌症予防のガイドライン¹²¹⁾に基づき、以下のように説明している。

血液疾患領域では深在性真菌症の発症率と、その後の深在性真菌症による死亡率を減少させるために抗真菌薬を予防的に投与することが推奨されている。また、真菌症発症リスク¹²²⁾に基づいて抗真菌薬を使い分けることが推奨されており、推奨されている薬剤は国内外で概ね同様である。米国及び欧州のガイドラインでは、白血病患者における導入化学療法時、同種 HSCT 患者の GVHD 期及びアスペルギルス等の糸状菌感染のリスクが高い患者において、本薬が推奨されている。

本薬は、血液悪性腫瘍疾患（AML/MDS）に対する化学療法に伴う好中球減少症患者を対象とした P01899 試験及び同種 HSCT 後の GVHD 患者を対象とした C/I98-316 試験において、深在性真菌症の予防効果が示されており、本邦においても、深在性真菌症の予防に対する選択肢の一つになりうると思う。

申請者は、真菌感染症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫）の治療における本薬の臨床的位置付けについて、国内外の主なガイドライン¹²³⁾に基づき、以下のように説明している。

フサリウム症について、欧州では、VRCZ、AMPH-B の各種製剤に加え、救済治療として本薬が推奨されている。米国では、一次治療として VRCZ、L-AMB 又は本薬が推奨されている。国内ガイドラインでは VRCZ 又は L-AMB の投与が推奨されている。本薬は臨床試験において、標準的抗真菌薬

¹²¹⁾ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（2014 年 2 月）、Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 1143-238、Clin Infect Dis 2011; 52: e56-93、Clin Microb Infect 2018; 24: e1-38

¹²²⁾ 化学療法又は HSCT による免疫抑制の程度、深在性真菌感染症の既往の有無等に基づく。

¹²³⁾ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（2014 年 2 月）、Clin Microbiol Infect 2014; 20 Suppl 3: 27-46、Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 96-128、Haematologica 2017; 102: 433-44、Clin Infect Dis 2016; 63: e112-46、日本皮膚科学会雑誌 2009; 119: 851-62、Clin Microbiol Infect 2014; 20 Suppl 3: 47-75

に無効又は不耐容のフサリウム症に対する治療効果が示されており、本邦においては、代替治療又は救済治療としての臨床的位置付けが想定される。

ムーコル症について、欧州では、初期治療の抗真菌薬として AMPH-B の各種製剤に次いで、本薬が挙げられている。また、救済治療及び維持治療として本薬が推奨されている。米国では、一次治療として L-AMB 又は AMPH-B デオキシコール酸が、代替治療として本薬が推奨されている。国内ガイドラインでは、切除やデブリードマンと共に L-AMB の投与が推奨されており、未承認の本薬も紹介されている。本薬は臨床試験において、標準的抗真菌薬に無効又は不耐容のムーコル症に対する治療効果が示されており、本邦においては、代替治療、救済治療又は維持治療としての臨床的位置付けが想定される。

コクシジオイデス症について、米国では、一次選択薬として FLCZ 又は ITCZ を中心としたアゾール系抗真菌薬が推奨され、治療失敗例では AMPH-B が推奨されている。また、本薬の他剤無効例での有効性について紹介されている。国内ガイドラインでは、FLCZ 又は ITCZ が推奨されており、重症例では L-AMB の投与が推奨されている。本薬は臨床試験において、標準的抗真菌薬に無効又は不耐容のコクシジオイデス症に対する治療効果が示されており、本邦においては、代替治療又は救済治療としての臨床的位置付けが想定される。

クロモブラストミコーシス又は菌腫について、欧州では、黒色真菌症全般に対して、VRCZ、ITCZ 及び本薬が最も一貫した *in vitro* 抗真菌活性を示すとされ、AMPH-B も代替薬として推奨されている。クロモブラストミコーシスの治療に対して、ITCZ 及びテルビナフィンに加えて、本薬が代替薬として推奨されている。菌腫の治療には、ITCZ、VRCZ 及び本薬が推奨され、テルビナフィン及び 5-FC との併用療法も有効であるとされている。国内ガイドラインでは、クロモブラストミコーシスの治療として外科的処置に加えて、ITCZ を中心としたアゾール系抗真菌薬の経口投与が推奨され、無効例に対しては AMPH-B の静脈内投与が推奨されている。本薬は臨床試験において、標準的抗真菌薬に無効又は不耐容のクロモブラストミコーシス及び菌腫に対する治療効果が示されており、本邦においては、代替治療としての臨床的位置付けが想定される。

機構は、以下のように考える。

HSCT 患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防、及び真菌感染症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫）の治療に用いる本邦における薬剤の選択肢は限定的である。7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 での検討、並びに国内外のガイドラインの記載状況を踏まえると、本邦において、本薬は HSCT 患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防に対する選択肢の一つとなり、真菌感染症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫）の治療に対する代替治療、救済治療又は維持治療としての臨床的位置付けが想定されたとする申請者の説明は理解できる。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 効能・効果について

機構は、7.R.1 で議論した審査方針に基づき、有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）について検討した結果、本薬市販予定製剤の効能・効果として、HSCT 患者又は好中球減少が予測される血

液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防、及び真菌感染症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫）の治療を設定することは可能と判断した。

ただし、真菌感染症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫）の治療については、以下の理由から、他の抗真菌薬に対して無効又は不耐容であると考えられる場合に本薬の使用が考慮されるべきであり、その旨は添付文書で注意喚起すべきと考える。

- 国内外の臨床試験において、初回治療の患者における成績は得られておらず、初回治療時の本薬の有効性、安全性及び他の治療選択肢が存在する中での本薬の臨床的位置付けについて、臨床試験成績に基づいて評価することは困難であること。
- 海外のガイドラインにおいて、本薬は他の抗真菌薬に対して無効又は不耐容の深在性真菌症に対する治療に限定して推奨されていること。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6 用法・用量について

機構は、7.R.1 で議論した審査方針に基づき、有効性（7.R.2 参照）、安全性（7.R.3 参照）及び用法・用量の設定根拠（6.R.2 参照）に関する検討、並びに以下の検討を踏まえ、本薬の予定用法・用量を、錠剤及び静注用溶液ともに投与 1 日目は 300 mg BID、2 日目以降は 300 mg QD と設定し、静注用溶液については、中心静脈ラインから約 90 分かけて緩徐に点滴静注と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6.1 静注用溶液の用法について

申請者は、静注用溶液の用法について、以下のように説明している。

以下の試験成績に基づき、中心静脈ラインから約 90 分かけて緩徐に点滴静注することと設定した。なお、中心静脈から投与できない場合は、30 分かけて末梢静脈から単回投与することは忍容可能と考えるが、同一部位の末梢静脈から反復投与することは、血栓性静脈炎のリスクがあり許容されない。

- 本薬静注用溶液は低 pH の薬剤であることから、心毒性を避けるために注入時間は 90 分間と設定された。海外第 I/III 相試験（P05520 試験）において、本薬静注用溶液 300 mg が 90 分かけて反復中心静脈内投与された。心毒性は認められず、注入部位反応に関連する有害事象は 11.9%（32/268 例）、副作用は 1.1%（3/268 例）に認められた。このうち 2 例が中止に至った有害事象であったが、重度／生命を脅かす有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。
- 国内第 III 相試験（P101 試験）において、本薬静注用溶液 300 mg が約 90 分かけて反復中心静脈内投与された。注入部位反応に関連する有害事象は認められなかった。第 I 相試験（P04985 試験）において、末梢静脈カテーテルから本薬静注用溶液 200 mg を約 90 分間かけて単回点滴静注した際には、注入部位反応が高い割合（66.7%、6/9 例）で認められた。一方で、他の第 I 相試験（P067 試験、P06356 試験等）において、末梢静脈カテーテルから本薬静注用溶液¹²⁴⁾を約 30 分間かけて単回点滴静注したとき、P067 試験では注入部位反応及び血栓性静脈炎は認め

¹²⁴⁾ P067 試験：日本人健康被験者（6 例）に本薬静注用溶液 300 mg を単回静脈内投与、P06356 試験パート 1：外国人健康被験者（各群 9 例、計 45 例）に本薬静注用溶液 50、100、200、250 及び 300 mg を単回静脈内投与

られず、P06356 試験パート 1 等では注入部位反応（16%、7/45 例）及び血栓性静脈炎（4%、2/45 例）の発現率は低く、投与を中止することなく回復した。なお、P06356 試験パート 2 において、末梢静脈カテーテルから本薬静注用溶液 100 mg を約 30 分間かけて 10 日間反復静脈内投与した場合は、血栓性静脈炎が高い割合（60%、3/5 例）で認められた。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.6.2 経口投与と静脈内投与の切替えについて

申請者は、本薬の経口投与と静脈内投与の切替えについて、以下のように説明している。

日本人治療患者及び予防患者に対して、市販予定製剤（新錠剤 D 又は静注用溶液）を予定臨床推奨用法・用量で投与したときの本薬の曝露量は、有効性が確認された旧カプセル剤又は経口懸濁液を用いた主要な臨床試験（P00041 試験、C/I97-280 試験、C/I98-316 試験及び P01899 試験）での本薬曝露量と比較して、投与経路にかかわらず同程度以上になると推測された（6.R.2 参照）。また、7.R.3.2 で検討したとおり、投与経路別の安全性に特段の懸念は認められなかった。

以上より、日本人治療患者及び予防患者において、本薬市販予定製剤は投与経路にかかわらず有効性が期待でき、安全性は許容され则认为られることから、経口投与と静脈内投与は医師の判断で切り替えて使用できると設定することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

日本人治療患者及び予防患者において、本薬市販予定製剤は投与経路にかかわらず有効性が期待でき、データは限定的であるものの安全性は許容され则认为する申請者の説明は理解できる。臨床試験において、経口投与から静脈内投与へ切り替えたときのデータは得られていないものの、真菌感染症や基礎疾患の状態悪化等により、経口投与から静脈内投与に切り替えざるを得ない場合も想定されることを踏まえ、経口投与と静脈内投与は医師の判断で切り替えて使用できると設定することは受入れ可能である。ただし、7.R.3.2 で議論したとおり、経口投与可能な場合は錠剤を選択するよう、注意喚起を行うことが必要である。

7.R.6.3 予防における投与期間について

申請者は、本薬の予防における投与期間について、以下のように説明している。

好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における投与期間は、P01899 試験における設定に基づき、好中球減少症の発症が予測される数日前に投与を開始し、好中球数が 500 cells/mm^3 以上に増加後、7 日間程度投与を継続することと設定した。一方、HSCT 患者における投与期間については、免疫抑制からの回復に依存して、本薬投与によりベネフィットを受けられる期間に幅があるため、一律の規定を設けていない。

なお、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者を対象とした P01899 試験、及び HSCT 患者を対象とした C/I98-316 試験における本薬（経口懸濁液）の投与期間（中央値 [範囲]）は、それぞれ 25 [1 - 151] 日及び 111 [1 - 138] 日であった。

機構は、以下のように考える。

好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者及び HSCT 患者における本薬の投与期間について、申請者の説明は受入れ可能である。ただし、現時点において、本薬の長期投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られていることから、漫然と投与すべきではない。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の調査として、以下のように計画している。

<使用成績調査>

使用実態下における低体重(かつ高齢者)に対する本薬の安全性を確認することを目的として計画。

<特定使用成績調査>

以下の情報を収集することを目的として計画。

- 使用実態下における希少真菌感染症患者に対する本薬の有効性について
- 製造販売後における臨床分離株の本薬に対する感受性の低下及び耐性化傾向の有無について

機構は、製造販売後において、以下の点についても、情報収集が必要があると考える。

- 本薬静脈内投与時の安全性について
- 肝に関連する有害事象について
- 心室頻拍（トルサード ド ポアントを含む）や QT 延長に関連する有害事象について
- 低カリウム血症に関連する有害事象について
- 血栓性血小板減少性紫斑病及び溶血性尿毒症症候群に関連する有害事象について
- 副腎機能不全に関連する有害事象について
- 本薬が妊婦に投与された場合の妊婦における安全性及び児の転帰

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防、及びフサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラス トミコーシス、菌腫の治療に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、新有効成分を含有する抗真菌薬であり、真菌感染症の治療及び予防に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

10.1 臨床試験における侵襲性真菌症の診断基準

国内外の臨床試験で用いられた侵襲性真菌症の診断基準は表 114 及び表 115 のとおりであった。治療試験では被験者の適格性判定に使用され、予防試験では有効性評価基準に使用された。

表 114 P00041 試験、P01893 試験、P01899 試験及び C/I98-316 試験における侵襲性真菌症の診断基準^{a)}

確定診断例	深在性真菌症 (糸状菌)	- 針吸引又は生検標本の病理学的検査又は細胞病理学的検査において、菌糸が検出され、関連部位に組織障害を認めるもの。 - 又は - 臨床的又は画像的に異常を認める無菌であるはずの部位（尿又は粘膜以外）^{b)} から採取した検体において、糸状菌の培養陽性のもの。
	深在性真菌症 (酵母様真菌)	- 粘膜以外からの針吸引又は生検標本の病理学的検査又は細胞病理学的検査において、酵母様真菌の菌要素が検出されたもの。 - 又は - 臨床的又は画像的に異常を認める無菌であるはずの部位（尿、膿瘍又は粘膜以外）から採取した検体において、酵母様真菌培養陽性であったもの。 - 又は - 脳脊髄液において、鏡検で <i>Cryptococcus</i> 属が確認された又はクリプトコッカス抗原が陽性であったもの。
	真菌血症 (糸状菌)	糸状菌感染に矛盾しない臨床症状があり、血液培養で糸状菌（ <i>Aspergillus</i> 属及び <i>Penicillium marneffei</i> 以外の <i>Penicillium</i> 属を除く）が検出されたもの。
	真菌血症 (酵母様真菌)	酵母様真菌感染に矛盾しない臨床症状があり、血液培養で <i>Candida</i> 属や他の酵母様真菌が検出されたもの。
	風土病型真菌症	- 全身性又は呼吸器感染症：風土病型真菌症（<i>Blastomyces</i> 属、<i>Coccidioides</i> 属、<i>Paracoccidioides</i> 属、<i>Histoplasma capsulatum</i> variant <i>capsulatum</i>）と矛盾しない臨床症状を有し、全身性又は呼吸器感染症で、病変部からの培養が陽性であったもの。培養陰性又は培養が採取できない場合は病理組織所見又は直接鏡検で形態学的に矛盾しない風土病型真菌の菌要素を検出したもの。 - 播種性：血液培養陽性若しくは尿又は血清ラジオリジオイムノアッセイ陽性のもの。
臨床診断例	宿主因子を一つ以上満たし、真菌学的基準及び臨床的基準を満たすもの。 - 宿主因子：①10日間超の好中球数減少、②3週間超のステロイド投与、③38℃超の発熱又は36℃未満の低体温で次のいずれかを満たす（過去に真菌感染症の既往がある、後天性免疫不全症候群の患者、30日以内に免疫抑制剤投与、60日以内に10日間超の好中球数減少）、④4日間超持続する広域抗菌薬に不応性の発熱、⑤GVHD - 真菌学的基準：病巣から採取した検体（喀痰、気管支肺泡洗浄液、副鼻腔吸引物、血液、尿等）の培養、細胞診又は直接鏡検で真菌の存在が確認されているもの。 - 臨床的基準：下気道感染症、副鼻腔感染症、中枢神経感染症、播種性真菌感染症、慢性播種性カンジダ症又はカンジダ菌血症の画像所見、臨床所見等を認めるもの。	
疑い例	上記の宿主因子を一つ以上満たし、臨床的基準を満たすが、真菌学的基準を満たさないもの。	

a) P01899 試験では EORTC/MSG の侵襲性真菌症の診断基準 2002 年版（Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14）、その他の試験では、正式決定前の草案（1998 年版草案）に基づき、被験者組入れ時の選択基準が設定された。P00041 試験、P01899 試験及び C/I98-316 試験ではデータ固定前のデータレビュー委員会による判定には、EORTC/MSG の侵襲性真菌症の診断基準 2002 年版が用いられた。

b) P00041 試験及び P01893 試験では、HSCT 後等で好中球減少症を合併する患者は、胸部画像診断で浸潤影又は空洞形成を認め、気管支肺洗浄液検体から *Aspergillus* 属培養陽性であれば、他に臨床的に有意な病原体が認められない場合は、確定診断例とされた。

表 115 P05615 試験、P05520 試験及び P101 試験における侵襲性真菌症の診断基準^{a)}

風土病型真菌症以外			
確定診断例 (顕微鏡所見、培養、抗原検査のいずれかの検査で陽性であったもの)	検査手技及び検体	糸状菌	酵母様真菌
	顕微鏡学的検査 (無菌検体)	針吸引又は生検標本の病理学的検査、細胞病理学的検査又は直接検鏡において、菌糸又は黒色の酵母様真菌様の要素が検出され、関連部位に組織障害を認めるもの。	粘膜以外からの針吸引又は生検標本の病理学的検査、細胞病理学的検査又は直接検鏡において、酵母様真菌の要素が検出されたもの。
	培養 (無菌検体)	臨床的又は画像的に異常を認める無菌であるはずの部位から採取した検体の培養において、糸状菌又は黒色酵母様真菌が陽性のもの。(気管支肺胞洗浄液、副鼻腔及び尿の検体を除く)	臨床的又は画像的に異常を認める無菌であるはずの部位(24 時間未満に挿入されたドレーン検体を含む) から採取した検体の培養において、酵母様真菌陽性のもの。
	培養 (血液)	糸状菌感染に矛盾しない臨床症状があり、血液培養で糸状菌 (<i>Fusarium</i> 属等) が検出されたもの。	酵母様真菌感染に矛盾しない臨床症状があり、血液培養で <i>Candida</i> 属や他の酵母様真菌が検出されたもの。
	抗原検査 (CSF)	－	クリプトコッカス抗原が陽性であったもの。
臨床診断例	宿主因子、真菌学的基準及び臨床的基準を各 1 つ以上満たすもの。 ・ 宿主因子：①10 日間超の好中球数減少、②HSCT 患者、③3 週間超のステロイド投与、③過去 90 日以内の T 細胞抑制治療、④重度の先天性免疫不全 (慢性肉芽腫症、重症複合免疫不全症等) ・ 真菌学的基準：①直接的検査<糸状菌>病巣から採取した検体 (喀痰、気管支肺胞洗浄液、副鼻腔吸引物等) の培養、細胞診又は直接検鏡で糸状菌の存在が確認されているもの。②間接的検査<アスペルギルス症>ガラクトマンナン抗原の血漿 ^{b)} 、血清、気管支肺胞洗浄液、脳脊髄液 ^{b)} からの検出。<侵襲性真菌症 (クリプトコッカス症、ムコール症を除く)>血清 β-D グルカン陽性 ^{b)} ・ 臨床的基準：下気道感染症、気管気管支炎、副鼻腔感染症、中枢神経感染症、播種性カンジダ症の画像所見、臨床所見等を認めるもの。		
疑い例	上記の宿主因子及び臨床的基準を各 1 つ以上満たすが、真菌学的基準を満たさないもの。		
風土病型真菌症 (ヒストプラズマ症、プラストミセス症、コクシジオイデス症、パラコクシジオイデス症、スポロトリコーシス及びマルネッフェイ型ペニシリウム症)			
確定診断例	風土病型真菌症と矛盾しない症状をもち、以下のいずれかを満たすもの。 ①病変部又は血液培養陽性。②病理学的検査又は直接検鏡において、二形性真菌 (<i>Coccidioides</i> 属、 <i>Blastomyces dermatitidis</i> 、 <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> 等。ヒストプラズマ症では末梢血塗抹又は組織中のマクロファージ中に特徴的な形態を認めたもの (食食細胞中に特徴的な酵母形) 。③コクシジオイデス症の場合、脳脊髄液中抗体陽性又はベア血中抗体 2 倍以上上昇。④パラコクシジオイデス症の場合、連続 2 回以上の血液検体での <i>paracoccidioidin</i> 沈降帯陽性。		
臨床診断例	宿主因子を 1 つ以上満たすもの。宿主因子は風土病型真菌症以外に適応される条件に加えて、風土病型真菌症に特徴的な臨床像及び真菌学的検査所見 (尿、血液又脳脊髄液中の <i>Histoplasma</i> 抗原陽性等) を含む。		

—：該当せず

a) EORTC/MSG の侵襲性真菌症の診断基準 2008 年度版 (Clin Infect Dis 2008; 46 1813-21) に基づき設定された。

b) P101 試験では、設定していない。

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 5 日

申請品目

[販 売 名]	①ノクサフィル錠 100 mg、②同点滴静注 300 mg
[一 般 名]	ポサコナゾール
[申 請 者]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 31 年 1 月 31 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 審査方針について」、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」、「7.R.6 用法・用量について」及び「7.R.7 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 本薬に対する感受性低下について

専門委員から、予防試験（P01899 試験、C/I98-316 試験、P05615 試験及び P05520 試験）で侵襲性真菌症を発症した被験者での臨床分離株の本薬に対する感受性等を確認した上で、本薬投与時の本薬に対する感受性低下に伴う真菌感染症の発症リスクについて評価すべきである、との意見が出された。

機構は、本薬投与時の本薬に対する感受性低下に伴う真菌感染症の発症リスクについて申請者に説明を求め、申請者は、以下のように説明した。

P01899 試験及び C/I98-316 試験において侵襲性真菌症を発症した被験者のうち、原因真菌の本薬に対する感受性を評価した症例はそれぞれ 3 例及び 2 例のみであったが、これらの症例ではいずれも本薬に対する感受性を有していた（表 116）。なお、P05615 試験及び P05520 試験では、試験期間中に侵襲性真菌症を発症した被験者において原因真菌の本薬に対する感受性は評価した症例はいなかった。

表 116 予防試験で侵襲性真菌症を発症した被験者における原因真菌の本薬に対する感受性

試験	性/年齢/人種	投与期間 (日)	発症日 a)	侵襲性真菌 症の診断	原因真菌	感染部位	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	培養時間 (時間)
P01899	女/58/白人	3	25 (22)	確定診断例	<i>C.glabrata</i>	血液	<0.015	24
			30 (27)	臨床診断例	<i>A.species</i>	下気道	0.5	48
	男/60/白人	16	77 (61)	確定診断例	<i>C.parapsilosis</i>	血液	<0.015	24
							<0.015	48
	男/65/白人	12	11	確定診断例	<i>C.glabrata</i>	血液	0.25	24
							0.5	48
C/I98-316	女/47/白人	42	62 (20)	確定診断例	<i>A.fumigatus</i>	口腔－中咽 頭、上気道、 下気道	0.125	48
							0.03	24 ^{b)}
							0.06	48 ^{b)}
	男/17/アジア人	25	22	確定診断例	<i>Trichosporon beigelii</i>	血液	<0.06	48

－：未検討

a) ベースラインからの日数（治療終了時からの日数）、b) XXXXXXXXXX で測定（その他は各治験実施施設で測定）

なお、これまでに得られた非臨床試験成績、文献報告、海外市販後の使用経験等を踏まえても、本薬の効能／効果の欠如についての特段の措置が必要なシグナルは確認されておらず、本薬投与時の本薬に対する感受性低下に伴う真菌感染症の発症リスクについて懸念はないと考える。

機構は、現時点では、本薬投与時の本薬に対する感受性低下に伴う真菌感染症の発症リスクについて懸念はないと考える申請者の説明を了解するものの、引き続き情報収集に努め、新たな情報が得られた場合には適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

1.2 本薬の剤形の選択及び静注用溶液の投与方法について

専門委員から、以下のような意見が出された。

- 経口投与可能な場合は錠剤を選択するよう注意喚起を行うことが必要であるとの機構の判断は妥当と考える。一方、HSCT 患者では GVHD による腸管炎症や吸収不良の懸念が考えられることから、単なる経口投与の可否のみならず、患者の腸管機能の状態についても確認した上で、使用する剤形を選択すべきであることも注意喚起することが望ましい。
- 中心静脈ラインからの投与に限定された抗真菌薬は本薬静注用溶液以外で承認されていないこと、及び本薬静注用溶液の投与対象となる患者は必ずしも中心静脈ラインを確保されていない可能性が考えられることから、本薬静注用溶液は中心静脈ラインから投与するものであることを資材等で情報提供する必要性について検討すべきである。

機構は、本薬の剤形の選択及び静注用溶液の投与方法に関する専門委員からの指摘事項を踏まえ、患者の腸管機能の状態についても確認した上で使用する剤形を選択すべきであること、及び本薬静注用溶液は中心静脈ラインから投与するものであることについて、資材等で情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 117 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 118、表 119 及び表 120 に示す追

加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 117 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 肝酵素増加、肝毒性、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸 - 血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群 - 心室頻拍（トルサード ド ポアントを含む）、QT 延長 - 副腎機能不全 - 低カリウム血症 - 急性腎障害、腎不全、静注液に含まれるシクロデキストリンの腎臓への影響	- 痙攣、脳血管発作 - 肺出血 - 高血圧 - 光視症、視覚の明るさ、視覚障害 - 皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群） - 汎血球減少症、白血球減少症	- 肝機能障害患者への投与 - 妊婦への投与 - 低体重かつ高齢の患者への投与
有効性に関する検討事項		
- 薬剤耐性 - 希少真菌感染症に対する有効性		

表 118 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 一般使用成績調査（低体重かつ高齢の患者への投与時の安全性）	- 特定使用成績調査（国内臨床分離株の薬剤感受性の確認） - 特定使用成績調査（希少真菌感染症に対する有効性）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材（妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び妊娠可能な女性への投与に関する適正使用のお願い）の作成と提供

表 119 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	本薬の使用実態下において、低体重かつ高齢の患者に投与した場合の安全性を検討する。
調査方法	連続調査方式（低体重又は高齢の患者の調査票を回収対象とする。）
対象患者	本薬の効能・効果に従って本薬を使用する患者
観察期間	投与開始から 30 日間
予定症例数	登録 1,000 例
主な調査項目	患者背景（年齢、体重等）、本薬投与情報（使用理由、投与量、投与期間、中止理由等）、前治療／併用抗真菌薬、併用療法（手術等）、本薬と因果関係が疑われる有害事象

表 120 特定使用成績調査計画の骨子（案）

特定使用成績調査（国内臨床分離株の薬剤感受性の確認）	
目 的	本薬における適応症に関連する菌種（国内臨床分離株）の耐性化状況を、MIC の測定により確認する。
調査期間	各回 2 年間、計 3 回実施する。なお、1 回の期間中、 <i>Candida</i> 属及び <i>Aspergillus</i> 属の収集は 1 年間、希少真菌の収集は 2 年間とする。
目標収集菌株数	<i>Candida</i> 属（主に、<i>C. albicans</i>、<i>C. parapsilosis</i> 及び <i>C. glabrata</i>）：100 株／年 <i>Aspergillus</i> 属（主に、<i>A. fumigatus</i>、<i>A. flavus</i> 及び <i>A. niger</i>）：100 株／年 - 希少真菌種（適応症のフサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモプラストミコーシス及び菌腫の原因となる <i>Fusarium</i> 属、<i>Mucor</i> 属、<i>Fonsecaea</i> 属等）：各 10 株／2 年
主な調査項目	本薬及び参照薬剤に対する感受性（MIC）、採取菌種情報、宿主情報、測定薬剤

特定使用成績調査（希少真菌感染症に対する有効性）	
目 的	希少真菌感染症に対する本薬の有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬の効能・効果に従って本薬を使用する希少真菌感染症患者
調査期間（登録期間）	6 年間（55 年間）
予定症例数	20 例（レトロスペクティブな登録を含む）
主な調査項目	患者背景（真菌学的検査含む）、本薬投与期間、前治療抗真菌薬、併用抗真菌薬、併用療法（手術など）、他覚所見、有効性（医師による全般改善度）

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
42	表 37 4	雌雄幼若イヌ（ビーグル）、主な所見： ≥15：直腸 Auerbach 神経叢神経細胞質空胞化	雌雄幼若イヌ（ビーグル）、主な所見： ≥15：結腸 Auerbach 神経叢神経細胞質空胞化
55	表 59 6	glipizide C _{max} : 0.91 [0.86, 0.98] glipizide AUC : 0.92 [0.85, 0.97]	glipizide C _{max} : 0.92 [0.86, 0.98] glipizide AUC : 0.91 [0.85, 0.97]
80	表 88 59	300 mg コホート (210 例)、有害事象、斑状丘疹状 皮疹 : 2 (1)	300 mg コホート (210 例)、有害事象、斑状丘疹状 皮疹 : 3 (1)

3. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.5) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 一部の被験者において、治験薬の投与速度に係る治験実施計画書の規定が遵守されていない
- 一部の被験者において、同意文書に被験者本人による日付の記載及び記名押印又は署名がされていない
- 実施医療機関の長が入手すべき治験審査委員会の手順書が保存されていない

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

〔効能・効果〕

○造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防

○下記の真菌症の治療

フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、 及び菌腫

(申請時より下線部追記、取消線部削除)

[用法・用量]

- ①通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回 300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg を1日1回経口投与する。
- ②通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回 300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg を1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
A/G 比	Albumin/globulin ratio	アルブミン／グロブリン比
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
AML	Acute myelocytic leukemia	急性骨髄性白血病
AMPH-B	Amphotericin B	アムホテリシン B
APD	Action potential duration	活動電位持続時間
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration-time curve up to infinity	投与開始時から無限大までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve up to last quantifiable concentration	投与開始時から投与後最終測定時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the concentration-time curve up over the dosing interval	投与間隔における濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₁₂	Area under the concentration-time curve from 0 to 12 hours postdose	投与開始時から投与後 12 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose	投与開始時から投与後 24 時間までの濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BID	bis in die	1 日 2 回
BSA	Bovine serum albumin	ウシ血清アルブミン
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C _{avg}	Average concentration	平均濃度
CD	Cluster of different	
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Clearance	クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチンクリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	臨床・検査標準委員会
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C _{min}	Minimum concentration	最低濃度
CML	Chronic myeloid leukemia	慢性骨髄性白血病
CMV	Cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
CPFG	Caspofungin	カスポファンギン
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
D1	Duration of zero-order absorption into depot compartment	0 次吸収時間
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECG	Electrocardiogram	心電図
ED ₅₀	50% effective dose	50 %有効用量

略語	英語	日本語
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay	酵素免疫測定法
EORTC/MS G	European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group	
F1	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
fAUC	Area under the free drug concentration-time curve	遊離薬物濃度－時間曲線下面積
5-FC	5-Fluorocytosine	フルシトシン
fCmax	Maximum free drug concentration	遊離最高血中薬物濃度
FLCZ	Fluconazole	フルコナゾール
FMO	Flavin monooxygenase	フラビンモノオキシゲナーゼ
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	小腸腸管関連リンパ節
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	Glutamic pyruvic transaminase	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
GT	Glutamyltransferase	グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
Hct	Hematocrit	ヘマトクリット
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HGPRT	Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase	ヒポキサンチン－グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ
HPBCD	Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
I _{Kr}		ヒト心臓遅延整流カリウム電流
ITCZ	Itraconazole	イトラコナゾール
ITT	Intent-to-treat	
Ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
KCZ	Ketoconazole	ケトコナゾール
K _i	Inhibitory constant	阻害定数
K _m	Michaelis-Menten constant	ミカエリス・メンテン定数
L-AMB	Liposomal amphotericin B	アムホテリシン B リポソーム製剤
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LDH	Lactose dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MC	Methylcellulose	メチルセルロース
MCFG	Micafungin	ミカファンギン
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均ヘモグロビン量
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDR	Multidrug resistance	多剤耐性輸送体
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MFC	Minimum fungicidal concentration	最小殺真菌濃度
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	Minimum inhibitory concentration 50	50 %以上の株の発育を阻止する濃度
MIC ₉₀	Minimum inhibitory concentration 90	90 %以上の株の発育を阻止する濃度
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards	
NK 細胞	Natural killer cell	ナチュラルキラー細胞

略語	英語	日本語
NOS	Not otherwise specified	特定不能
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PAFE	Post-antifungal effect	持続的抗真菌作用
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QD	quaque die	1 日 1 回
QID	quarter in die	1 日 4 回
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula	Bazett 補正法により心拍数で補正した QT 間隔
RBC	Red blood cells	赤血球
RT-PCR	Reverse transcription-polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
RS	Respiratory syncytial	
RVCZ	Ravuconazole	ラブコナゾール
SBECD	Sulfobutylether beta-cyclodextrin sodium	スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウム
SD	Standard deviation	標準偏差
SEM	Standard error of the mean	標準誤差
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TID	ter in die	1 日 3 回
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TRB	Terbinafine	テルビナフィン
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
V _c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V _d	Volume of distribution	分布容積
V _d /F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V _{dss}	Volume of distribution at steady state	定常状態時の分布容積
V _p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
VRCZ	Voriconazole	ボリコナゾール
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
効能・効果		効能又は効果
本薬	Posaconazole	ポサコナゾール
用法・用量		用法及び用量