

## 審議結果報告書

令和4年11月30日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] クレセンバカプセル100mg、同点滴静注用200mg  
[一般名] イサブコナゾニウム硫酸塩  
[申請者名] 旭化成ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和3年9月30日

### [審議結果]

令和4年11月28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、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び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。

審査報告書の修正表

[販 売 名] クレセンバカプセル 100 mg、同点滴静注用 200 mg

[一 般 名] イサブコナゾニウム硫酸塩

[申 請 者] 旭化成ファーマ株式会社

[申請年月日] 令和3年9月30日

令和4年11月16日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり有害事象名の修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
69	表 70、本薬群	肝機能検査値 <u>上昇</u>	肝機能検査値 <u>異常</u>
72	表 74、VRCZ 群	低血糖症	低血糖
72	表 75、本薬群	多発 <u>ニューロパチー</u>	多発 <u>神経炎</u>
72	表 75、VRCZ 群	腎不全、貧血・・・(略)・・・精神状態変化、急性呼吸窮迫症候群	腎不全、貧血・・・(略)・・・精神状態変化、腎不全、急性呼吸窮迫症候群
72	表 75、VRCZ 群	アナフィラキシー反応	アナフィラキシー <u>様</u> 反応
72	表 75、VRCZ 群	クロストリジウム性菌血症	クロストリジウム菌血症
72	表 75、VRCZ 群	ブドウ球菌性敗血症	ブドウ球菌敗血症
73	表 76、VRCZ 群	肺の悪性新生物	肺悪性新生物
74	表 80	シュードモナス菌性肺感染	シュードモナス性肺感染
75	2-3 行目	サイトメガロウイルス性 <u>小腸炎</u>	サイトメガロウイルス性腸炎
75	3 行目	皮下 <u>組織</u> 膿瘍	皮下膿瘍
75	4 行目	幻覚	幻視
75	4 行目	嚥下性肺炎	気管支肺炎
75	5 行目	ムコール症	ムーコル症

(下線部変更)

以上

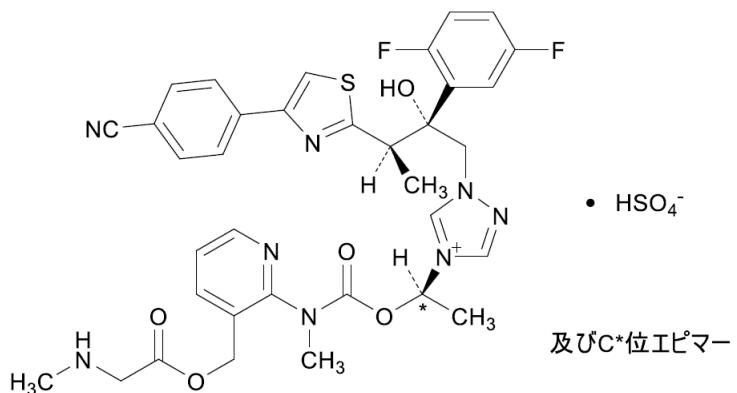
## 審查報告書

令和4年11月16日

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クレセンバカプセル 100 mg、②同点滴静注用 200 mg
[一 般 名]	イサブコナゾニウム硫酸塩
[申 請 者]	旭化成ファーマ株式会社
[申請年月日]	令和 3 年 9 月 30 日
[剤形・含量]	①1 カプセル中にイサブコナゾニウム硫酸塩 186.3 mg (イサブコナゾールとして 100 mg) を含有するカプセル剤 ②1 バイアル中にイサブコナゾニウム硫酸塩 395.0mg (イサブコナゾールとして 212 mg) を含有する用時溶解注射剤
[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： C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>F<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>9</sub>S<sub>2</sub>

分子量： 814.84

化学名：

(日本名)

1-[(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-シアノフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル]-4-[(1*RS*)-1-[メチル(3-[(メチルアミノ)アセチルオキシ]メチル)ピリジン-2-イル]カルバモイルオキシ]エチル]-1,2,4-トリアゾリウム 一硫酸水素塩

(英　　名)

1-{(2R,3R)-3-[4-(4-Cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2,5-difluorophenyl)-2-hydroxybutyl}-4-((1RS)-1-[methyl(3-((methylamino)acetyloxy)methyl)pyridin-2-yl)carbamoyloxy]ethyl)-1,2,4-triazolium mono(hydrogen sulfate)

[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、本品目のアスペルギルス症、ムコル症及びクリプトコックス症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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]

下記の真菌症の治療

- アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性進行性肺アスペルギルス症、単純性肺アスペルギローマ）
- ムコル症
- クリプトコックス症（肺クリプトコックス症、播種性クリプトコックス症（クリプトコックス脳髄膜炎を含む））

[用法及び用量]

- ①通常、成人にはイサブコナゾールとして1回200mgを約8時間おきに6回経口投与する。6回目投与の12～24時間経過後、イサブコナゾールとして1回200mgを1日1回経口投与する。
- ②通常、成人にはイサブコナゾールとして1回200mgを約8時間おきに6回、1時間以上かけて点滴静注する。6回目投与の12～24時間経過後、イサブコナゾールとして1回200mgを1日1回、1時間以上かけて点滴静注する。

[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。

別 紙  
審査報告 (1)

令和 4 年 10 月 26 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クレセンバカプセル 100 mg、②同点滴静注用 200 mg  
[一 般 名] イサブコナゾニウム硫酸塩  
[申 請 者] 旭化成ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和 3 年 9 月 30 日  
[剤形・含量] ①1 カプセル中にイサブコナゾニウム硫酸塩 186.3 mg (イサブコナゾールとして 100 mg) を含有するカプセル剤  
②1 バイアル中にイサブコナゾニウム硫酸塩 395.0 mg (イサブコナゾールとして 212 mg) を含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

下記の真菌症の治療

- アスペルギルス症 (侵襲性アスペルギルス症、慢性進行性肺アスペルギルス症、単純性肺アスペルギローマ)
- ムーコル症
- クリプトコックス症 (肺クリプトコックス症、播種性クリプトコックス症、クリプトコックス脳髄膜炎)

[申請時の用法・用量]

- ①通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回 (負荷投与 48 時間)、負荷投与終了 12~24 時間後より 1 日 1 回経口投与する。
- ②通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回 (負荷投与 48 時間)、負荷投与終了 12~24 時間後より 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静注する。

[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.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....4
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.....7
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.....24
5. 毒性試験に関する資料及び機構における評価の概略.....34

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..	52
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 ..	65
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 ..	92
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 ..	92
10. その他 ..	92

[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

イサブコナゾニウム（本薬）硫酸塩は、F. Hoffmann-La Roche, Ltd.により創製されたアゾール系抗真菌薬であるイサブコナゾール（ISCZ）の水溶性プロドラッグであり、静脈内投与の場合は血漿エステラーゼ、経口投与の場合は消化管内での加水分解により本薬の活性代謝物である ISCZ に変換され、真菌細胞膜の主構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することで抗真菌活性を示す。

深在性真菌症は、宿主が状態不良な例が多く感染初期における早期治療が特に重要であり、治療開始の遅れが転帰に重大な影響を及ぼすとされている。現在、国内では深在性真菌症に対し、ポリエン系、アゾール系、キャンディン系及びフルオロピリミジン系の4つの系統の抗真菌薬が使用可能であり、深在性真菌症のうち、アスペルギルス症、ムーコル症及びクリプトコックス症に対する第一選択薬として、各薬剤の抗真菌活性等を踏まえ、表1に示す薬剤が推奨されているが、アゾール系抗真菌薬（VRCZ、ITCZ等）は薬物相互作用、L-AMBは副作用（低カリウム血症、腎機能障害）、MCFGは投与経路が限定的（静脈内投与のみ）等の制限があり、治療選択肢は十分とは言い難い状況である〔深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014（深在性真菌症のガイドライン作成委員会編集）等〕。本薬は他のアゾール系抗真菌薬（VRCZ、PSCZ等）と比較して、CYP3Aに対する阻害作用が弱く、薬物相互作用の懸念が小さいこと、また、本薬静注製剤は腎毒性のリスクが知られる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を添加剤として含有しないために腎機能障害患者への投与制限がない等の特徴を有しており、深在性真菌症に対する新たな治療選択肢となることを、申請者は期待している。

表1 国内におけるアスペルギルス症、ムーコル症及びクリプトコックス症に対する第一選択薬

対象疾患	第一選択薬
アスペルギルス症	侵襲性アスペルギルス症
	慢性進行性肺アスペルギルス症
	単純性肺アスペルギローマ
ムーコル症	L-AMB
クリプトコックス症	肺クリプトコックス症
	播種性クリプトコックス症（脳膜炎を含む）

海外では Basilea Pharmaceutica International Ltd.及び Astellas Pharma Inc.により本薬の深在性真菌症に対する開発が行われ、米国では2015年3月に侵襲性アスペルギルス症及び侵襲性ムーコル症に対して、欧州では2015年10月に侵襲性アスペルギルス症及びアムホテリシンBによる治療が不適切なムーコル症に対して承認されている。2021年9月時点でアジア諸国（シンガポール、香港及び韓国等）を含む50以上の国又は地域で承認されている。

本邦では旭化成ファーマ株式会社により本薬の開発が行われ、海外臨床試験成績に加え、日本人深在性真菌症患者（アスペルギルス症、ムーコル症及びクリプトコックス症）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に対する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。

## 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～帯黄白色の粉末又は塊であり、性状、融点、pH、酸解離定数、旋光度、分配係数、溶解度、吸湿性、熱特性、結晶性／結晶多形及び粒子径について検討されている。原薬には、2種類の結晶形（結晶形I及び結晶形II）及び [REDACTED] が認められたが、実生産における製造方法では [REDACTED] が生成され、安定性試験においても通常の保存条件で安定であることが確認されている。

原薬は3つの不斉中心を有し、その化学構造は、元素分析、質量分析、NMR（<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-、<sup>19</sup>F-）、UV-VIS、IR及び単結晶X線構造解析（活性本体であり、製造中間体でもあるISCZの単結晶）により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は [REDACTED] を出発物質として合成される。

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）。

- ・ CQAの特定
- ・ 故障モード影響解析及び実験計画法に基づくCPPの特定

表2 原薬の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
同一性	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
遺伝毒性不純物	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法
光学異性体	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、中間体 [REDACTED] 並びにBAL8557（イサブコナゾニウム硫酸塩）の製造工程が設定されている。また、 [REDACTED] が重要中間体として管理されている。

#### 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（HPLC、IR）、pH、純度試験〔溶状、重金属、類縁物質（HPLC）、不純物J\*（HPLC-MS/MS）、不純物K\*（HPLC）、鏡像異性体（HPLC）、残留溶媒（GC）、不純物L\*（GC）〕、陰イオン〔イオンC\*、イオンA\*、イオンB\*及びイオンD\*（HPLC）〕、水分、強熱残分、エンドトキシン、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

#### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表3のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験

の結果、原薬は光に安定であった。

表3 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	-20±5°C	—	ポリエチレン袋+乾燥剤入りラミネート加工アルミニウム袋+ヒートシール	36カ月
加速試験	実生産4ロット	5±3°C	—		24カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ポリエチレン袋に入れ、これを乾燥剤入りラミネート加工アルミニウム袋に入れてヒートシールで封をして-25~-15°Cで保存するとき、■カ月と設定された。

## 2.2 製剤（クレセンバカプセル 100 mg）

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1カプセル中に原薬186.3 mg（イサブコナゾールとして100 mg）を含有する即放性の硬カプセル剤である。製剤には、無水クエン酸マグネシウム、結晶セルロース、タルク、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸及びヒプロメロースカプセルが添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、■、■、混合、造粒、最終混合、カプセル充填、■、ブリスター・シート包装及び二次包装・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、■工程及び■工程が重要工程とされ、当該工程に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）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント等に基づく CPP 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
溶出性	規格及び試験方法
外観	規格及び試験方法
含量	■、規格及び試験方法
製剤均一性	■、規格及び試験方法
類縁物質	規格及び試験方法
■	■

### 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、UV-VIS）、純度試験[類縁物質（HPLC）、不純物I\*（HPLC）、不純物K\*（HPLC）]、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性（UV-VIS）、微生物限度試験及び定量法（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5のとおりであり、結果は安定であった。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	25°C	60%RH	乾燥剤入りアルミニウムブリスター	■ 6カ月
加速試験		40°C	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、乾燥剤入りアルミニウムブリスターに包装し室温保存するとき、30カ月と設定された。

### 2.3 製剤（クレセンバ点滴静注用 200 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 395.0 mg（イサブコナゾールとして 212 mg）を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、D-マンニトール及び硫酸が添加剤として含まれる。なお、注射液調製及び投与時の損失を考慮し、点滴静注した際に原薬 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を投与できるよう、表示量に対して過量に原薬が充てんされている。

#### 2.3.2 製造方法

製剤は薬液調製、無菌ろ過、充填、凍結乾燥、巻き締め及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。なお、■、■及び■工程が重要工程とされ、当該工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

#### 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（外観、溶状）、確認試験（HPLC、UV-VIS）、pH、純度試験〔類縁物質（HPLC）、不純物I\*（HPLC）、不純物K\*（HPLC）〕、水分、エンドトキシン、製剤均一性（質量偏差試験）、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

製剤で実施された主な安定性試験は表6のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表6 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±3°C	—	ガラス製バイアル+ブチルゴム製ゴム栓+アルミニウム製キャップ	48カ月
加速試験		25±2°C	60±5%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラス製バイアルに充てんし、これをブチルゴム製ゴム栓及びアルミニウム製キャップで密栓したものを 2~8°Cで保存するとき 48 カ月と設定された。

### 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、原薬及び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

クレセンバカプセル 100 mg には、経口投与における使用前例のない新添加剤である無水クエン酸マグネシウムが含有されている。

### 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、無水クエン酸マグネシウムの規格及び試験方法（別紙規格）並びに安定性について、問題ないと判断した。

### 2.R.1.2 安全性について

申請者は、以下のように説明している。

無水クエン酸マグネシウムは、海外において米国薬局方及び欧州薬局方に収載され、下剤として安全性が確認されている。さらに、水に不安定な有効成分の吸湿を抑制する乾燥剤としての用途として、無水クエン酸マグネシウムを添加剤として配合するイサブコナゾニウム硫酸塩カプセル剤は、米国、欧州等で承認され、これまでの臨床使用においても安全性が確認されている。また、無水クエン酸マグネシウムは本邦における添加剤としての使用実績はないものの、クエン酸マグネシウムを有効成分とし「大腸検査（X 線・内視鏡）前処置における腸管内容物の排除」及び「腹部外科手術時における前処置用下剤」を効能・効果とする医療用医薬品が使用されている。前述の効能・効果における 1 回かつ 1 日最低用量は 27 g であり、クレセンバカプセル 100 mg における本添加剤の 1 日最大投与量である ■ mg の約 ■ 倍となることから、薬効を示すことのない分量であると考えられる。

以上のことから、ヒトでの安全性の懸念が生じる可能性は低いと考えられる。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 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

本薬の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的相互作用試験の成績が提出された。本項において特段の記載がない限り、*in vitro* 試験については活性代謝物である IS CZ、*in vivo* 試験については本薬（塩化物塩酸塩<sup>5)</sup> 又は硫酸塩）が用いられた。なお、以降の項で用いる菌種の略語一覧は表 7 のとおりである。

表 7 菌種略語一覧

略語	学名	略語	学名
<i>A. amoenus</i>	<i>Aspergillus amoenus</i>	<i>C. lipolytica</i>	<i>Candida lipolytica</i>
<i>A. flavus</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>C. lusitaniae</i>	<i>Candida lusitaniae</i>
<i>A. fumigatus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>C. orthopsis</i>	<i>Candida orthopsis</i>
<i>A. nidulans</i>	<i>Aspergillus nidulans</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>A. niger</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
<i>A. terreus</i>	<i>Aspergillus terreus</i>	<i>Cr. gattii</i>	<i>Cryptococcus gattii</i>
<i>A. ustus</i>	<i>Aspergillus ustus</i>	<i>Cr. neoformans</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>A. versicolor</i>	<i>Aspergillus versicolor</i>	<i>F. solani</i>	<i>Fusarium solani</i>
<i>A. westerdijkiae</i>	<i>Aspergillus westerdijkiae</i>	<i>F. oxysporum</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>F. incarnatum-equiseti</i>	<i>Fusarium incarnatum-equiseti</i>
<i>C. dubliniensis</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>S. apiospermum</i>	<i>Scedosporium apiospermum</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>S. boydii</i>	<i>Scedosporium boydii</i>
<i>C. guilliermondii</i>	<i>Candida guilliermondii</i>	<i>S. dehoogii</i>	<i>Scedosporium dehoogii</i>
<i>C. krusei</i>	<i>Candida krusei</i>		

<sup>5)</sup> 開発初期段階で使用された塩形態。その後、塩形態が硫酸塩に変更された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 作用機序（参考 CTD 4.2.1.1-1）

コレステラミン処理により P450<sub>14DM</sub> を誘導したラットの肝臓抽出液又は *C. albicans* 抽出液を用いて、エルゴステロール生成経路の中間産物である 4,4-デスマチルステロールの生成量を指標とした、ラット及び *C. albicans* それぞれの P450<sub>14DM</sub> 活性に対する各被験薬の阻害作用に基づき、特異性が検討された結果、真菌選択性の作用が示された（表 8）。

表 8 各被験薬の 4,4-デスマチルステロール生成に対する阻害活性

被験物質	IC <sub>50</sub> (μg/mL)		ラット IC <sub>50</sub> / <i>C. albicans</i> IC <sub>50</sub>
	ラット肝臓抽出液	<i>C. albicans</i> 抽出液	
ISCZ	4.0	0.043	93
KCZ	0.39	0.030	13
FLCZ	300	0.017	17,600
ITCZ	1.1	0.042	26
VRCZ	4.4	0.052	85
RVCZ	2.8	0.020	140

#### 3.1.2 *in vitro* 抗真菌活性

##### 3.1.2.1 国内臨床分離株における抗真菌活性（CTD 4.2.1.1-3 及び 4.2.1.1-4、参考 CTD 4.2.1.1-5）

1991 年から 20██ 年まで<sup>6)</sup> に国内の真菌感染症患者から分離した各種真菌に対する各被験薬の抗真菌活性について、CLSI の抗真菌薬感受性試験法（糸状菌：M38、酵母様真菌：M27）に準拠した方法で検討された。結果は表 9 のとおりであった。

<sup>6)</sup> *Aspergillus* 属、*Mucor* 属、*Rhizopus* 属及び *Fusarium* 属：20██～20██ 年（CTD 4.2.1.1-3）、*Cunninghamella bertholletiae*、*Cr. gattii* 及び *Cr. neoformans*：20██～20██ 年（CTD 4.2.1.1-4）、*Candida* 属及び *Trichosporon* 属：1991～1998 年（CTD 4.2.1.1-5）

表9 国内臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種	株数	MIC <sub>50/90</sub> (検討株数が10株未満の場合はMIC範囲) (μg/mL)					
		ISCZ	ITCZ	VRCZ	FLCZ	PSCZ	AMPH-B
<i>Aspergillus</i> 属 <sup>a)</sup>							
<i>A. fumigatus</i>	50	0.5/0.5	0.5/0.5	0.25/0.5	>64/64	0.12/0.25	1/1
<i>A. flavus</i>	20	0.5/1	0.25/0.5	0.5/1	64/64	0.25/0.25	2/2
<i>A. niger</i>	20	1/2	1/1	0.5/1	>64/64	0.5/0.5	0.5/0.5
<i>A. terreus</i>	10	0.25/0.5	0.25/0.25	0.25/0.5	64/64	0.12/0.12	1/2
ムーコル目							
<i>Cunninghamella bertholletiae</i> <sup>b)</sup>	20	8/16	1/2	>16/16	>64/64	0.5/1	2/4
<i>Mucor</i> 属 <sup>a)</sup>							
<i>Rhizopus</i> 属 <sup>a)</sup>	7	1 - 4	0.5 - 4	8 - 16	>64	0.25 - 1	0.25 - 1
その他							
<i>Fusarium</i> 属 <sup>a)</sup>	10	>16/16	>16/16	8/16	>64/64	>16/16	2/2
<i>Cryptococcus</i> 属 <sup>b)</sup>							
<i>Cr. gattii</i>	6	≤0.03 - 0.25	0.12 - 0.5	0.06 - 0.25	4 - 32	0.06 - 0.25	0.5
<i>Cr. neoformans</i>	15	≤0.03/≤0.03	0.06/0.12	≤0.03/0.06	4/4	0.06/0.12	0.5/1
<i>Candida</i> 属 <sup>c)</sup>							
<i>C. albicans</i>	33	0.0007/0.0013	0.001/0.0022	0.001/0.0025	0.045/0.15	—	0.05/0.05
<i>C. glabrata</i>	25	0.0039/0.02	0.005/0.019	0.0076/0.043	0.64/3.4	—	0.05/0.1
<i>C. tropicalis</i>	24	0.0046/0.008	0.004/0.0095	0.011/0.017	0.2/0.48	—	0.05/0.2
<i>C. guilliermondii</i>	15	0.051/0.11	0.042/0.14	0.031/0.046	1.5/2.4	—	0.05/0.39
<i>C. krusei</i>	10	0.0041/0.011	0.0041/0.0079	0.016/0.03	5.5/8.8	—	0.1/0.2
<i>C. parapsilosis</i>	17	0.0015/0.011	0.0019/0.0059	0.0035/0.015	0.23/0.61	—	0.1/0.2
<i>C. lusitaniae</i>	17	0.00059/0.0024	0.0006/0.0021	0.0012/0.0021	0.076/0.15	—	0.013/0.025
<i>C. lipolytica</i>	8	0.032 - 0.074	<0.0004 - 0.07	0.032 - 0.074	1.4 - 11	—	0.1 - 0.39
<i>Trichosporon</i> 属 <sup>c)</sup>							
<i>Trichosporon beigelii</i>	2	0.0031 - 0.026	0.0095 - 0.02	0.0028 - 0.0055	0.3 - 0.42	—	0.1 - 0.2

—: 未検討

a) 咳痰、吸引痰、気管支洗浄液、鼻腔、副鼻腔、耳漏、胸水、組織、皮膚、爪、舌苔、開放膿又は閉鎖膿由来

b) 咳痰、吸引痰、気管支ファイバー器具洗浄液、胸水、切除肺、肺穿刺検体、皮膚、肺、気管支肺胞洗浄液、左胸部、気管支鏡検体、気管支内検体、胸腔鏡手術検体、髄液、摘出脳腫瘍、血液、右肘、便又は脳脊髄液由来

c) 咳痰、血液、糞便、尿又は膿分泌液由来

### 3.1.2.2 海外臨床分離株における抗真菌活性 (参考 CTD4.2.1.1-6~8)

1986年から2018年まで<sup>7)</sup>に海外の真菌感染症患者から分離した各種真菌に対する各被験薬の抗真菌活性について、EUCAST又はCLSI(糸状菌:M38、酵母様真菌:M27)の抗真菌薬感受性試験法に準拠した方法で検討された。結果は表10及び表11のとおりであった。

<sup>7)</sup> *Aspergillus* 属、*Fusarium* 属及び *Scedosporium* 属: 2017~2018年 (CTD 4.2.1.1-6)、ムーコル目: 1986~2007年 (CTD 4.2.1.1-7)、*Candida* 属及び *Cryptococcus* 属: 2013年 (CTD 4.2.1.1-8)

表10 海外臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種	株数	MIC (MEC) <sub>50/90<sup>a)</sup></sub>										
		ISCZ	ITCZ	VRCZ	FLCZ	PSCZ	AMPH-B	MCFG	CPFG	ANFG	5-FC	
<i>Aspergillus</i> 属 <sup>b)</sup>												
糸状菌	<i>A. fumigatus</i> SC <sup>d)</sup>	302	0.5/2	0.5/1	0.5/0.5	—	0.25/0.5	1/2	≤0.008/ 0.015	0.03/ 0.03	0.015/ 0.03	—
	<i>A. flavus</i> SC <sup>e)</sup>	48	0.5/1	0.5/1	0.5/1	—	0.5/0.5	2/2	0.015/ 0.03	0.015/ 0.03	≤0.008/ 0.015	—
	<i>A. niger</i> SC <sup>f)</sup>	46	2/4	2/4	1/2	—	0.5/1	0.5/1	≤0.008/ 0.03	0.015/ 0.03	≤0.008/ 0.015	—
	<i>A. terreus</i> SC <sup>g)</sup>	20	0.5/0.5	0.5/0.5	0.25/0.5	—	0.25/0.25	2/4	≤0.008/ 0.015	0.03/0.06	0.015/ 0.03	—
	<i>A. nidulans</i> SC <sup>h)</sup>	10	0.12/0.25	0.5/0.5	0.12/0.25	—	0.25/0.5	1/2	≤0.008/ 0.03	0.015/ 0.12	0.015/ 0.03	—
	<i>A. ustus</i> SC <sup>i)</sup>	6	0.12 - 8	0.25 - 8	0.025 - >8	—	0.5 - >8	0.25 - 2	≤0.008 - 0.12	0.008 - 4	≤0.008 - 0.12	—
	<i>A. versicolor</i> SC <sup>j)</sup>	3	0.5 - 2	1 - 2	0.5 - 1	—	0.5 - 1	1 - 2	0.015 - 0.03	0.015	0.03 - 0.03	—
その他 <sup>b)</sup>												
<i>Fusarium</i> 属 <sup>k)</sup>		20	>8/>8	>8/>8	8/>8	—	>8/>8	2/2	>4/>4	>4/>4	>4/>4	—
<i>Scedosporium</i> 属 <sup>l)</sup>		19	8/>8	8/>8	1/4	—	2/2	>2/>2	0.5/>4	>4/>4	4/>4	—
<i>Cryptococcus</i> 属 <sup>b)</sup>												
<i>Cr. neoformans</i>		69	0.06/0.12	0.12/0.25	0.03/0.06	2/4	0.12/0.25	1/1	—	—	—	4/8
<i>Candida</i> 属 <sup>c)</sup>												
酵母様真菌	<i>C. albicans</i>	621	0.015/ 0.03	0.06/0.12	≤0.008/ 0.015	0.12/0.25	0.06/0.06	1/1	0.015/ 0.03	0.03/0.03	0.015/ 0.06	≤0.5/ ≤0.5
	<i>C. glabrata</i>	235	0.5/2	1/2	0.12/1	8/64	1/2	1/1	0.015/ 0.03	0.03/0.06	0.06/0.12	≤0.5/ ≤0.5
	<i>C. tropicalis</i>	110	0.06/0.25	0.12/0.25	0.03/0.06	0.5/1	0.06/0.12	1/1	0.03/0.06	0.03/0.06	0.015/ 0.03	≤0.5/ ≤0.5
	<i>C. guilliermondii</i>	15	0.5/8	0.5/>8	0.06/2	2/64	0.25/2	1/2	1/2	0.5/1	2/4	≤0.5/ ≤0.5
	<i>C. krusei</i>	37	0.5/1	0.5/1	0.25/0.5	32/64	0.5/0.5	1/2	0.12/0.12	0.12/0.25	0.06/0.06	16/32
	<i>C. parapsilosis</i>	197	0.06/0.12	0.12/0.25	0.015/ 0.06	1/2	0.12/0.25	1/1	1/2	0.25/0.5	2/2	≤0.5/ ≤0.5
	<i>C. lusitaniae</i>	33	0.03/0.06	0.25/0.25	≤0.008/ 0.015	0.5/1	0.06/0.12	1/1	0.25/0.25	0.25/0.5	0.5/0.5	≤0.5/4
	<i>C. dubliniensis</i>	31	0.015/ 0.015	0.12/0.12	≤0.008/ ≤0.008	0.12/0.25	0.06/0.12	0.5/1	0.03/0.06	0.06/0.12	0.03/0.06	≤0.5/ ≤0.5
	<i>C. orthopsilosis</i>	10	0.03/0.25	0.12/0.5	0.015/ 0.06	1/4	0.06/0.25	0.5/1	0.5/1	0.12/0.25	0.5/1	≤0.5/ ≤0.5

— : 未検討

a) キャンディン系抗真菌薬 (MCFG、CPFG 及び ANFG) の抗菌活性は CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (M38 及び M61 Ed1) に基づき MEC として評価した。

b) 血流感染症、肺炎（入院患者）、皮膚・皮膚組織感染症又はその他感染症由来

c) 体液（脳脊髄液、胸水、腹水 又は 腹膜液）、組織、膿瘍、気管支又はその他不特定感染部位由来  
SC（種複合体）の内訳は以下のとおり。d) *A. fumigatus* (297 株)、*A. lentulus* (4 株) 又は *A. thermomutatus* (1 株)、e) *A. flavus* SC (46 株)、*A. nomius* (1 株) 又は *A. tamarii* (1 株)、  
f) *A. niger* (33 株)、*A. niger* SC (12 株) 又は *A. tubingensis* (1 株)、g) *A. alabamensis* (1 株)、*A. terreus* (12 株) 又は *A. terreus* SC (7 株)、  
h) *A. nidulans* (6 株)、*A. nidulans* SC (3 株) 又は *A. unguis* (1 株)、i) *A. ustus* (5 株) 又は *A. ustus* SC (1 株)、j) *A. sydowii* (1 株) 又は  
*A. versicolor* (2 株)、k) *F. incarnatum-equiseti* SC (2 株)、*F. oxysporum* SC (4 株)、*F. solani* (1 株)、*F. solani* SC (7 株) 又は *Gibberella*  
*fujikuroi* SC (6 株)、l) *S. apiospermum/S. boydii* (15 株)、*S. aurantiacum* (2 株) 又は *S. dehoogii* (2 株)

表 11 海外臨床分離株（ムーコル目）<sup>a)</sup>に対する施設別の抗真菌活性

薬剤	施設 <sup>b)</sup>	MIC <sub>50/90</sub> （検討株数が 10 株未満は MIC 範囲を記載）（μg/mL）				
		<i>Lichtheimia</i> 属	<i>Cunninghamella</i> 属	<i>Mucor</i> 属	<i>Rhizomucor</i> 属	<i>Rhizopus</i> 属
ISCZ	#1	4 - 8 (8)	2 - >8 (3)	4 - >8 (9)	2 - >8 (9)	2 - >8 (7)
	#2	4/8 (17)	—	4/8 (16)	—	2/4 (27)
	#3	1 - 16 (6)	2 - 16 (4)	2/16 (21)	—	1/16 (12)
	#4	0.06 - 0.12 (5)	0.25 - 0.5 (2)	0.12 - >128 (3)	0.015 - 64 (3)	0.12 - 4 (7)
	#5	1/2 (17)	—	4/16 (13)	0.12 - 4 (6)	1/2 (62)
	#6	0.5/1 (20)	0.12 - 1 (2)	2 - 4 (3)	0.25 - 0.5 (5)	0.12 - 1 (3)
	#7	0.5 (1)	—	0.12 - 1 (2)	—	0.5 (2)
	#8	1 - 1 (6)	1 - 16 (7)	1/2 (10)	0.5 - 2 (6)	0.25/1 (19)
PSCZ	#2	1/2 (17)	—	1/2 (16)	—	1/2 (27)
	#5	0.12/0.12 (17)	—	0.25/1 (13)	0.03 - 0.5 (6)	0.5/1 (62)
	#6	0.12/0.5 (20)	0.12 - 0.05 (2)	1 - 4 (3)	0.03 - 0.25 (5)	0.12 - 1 (3)
	#8	0.25 - 0.5 (6)	0.5 - 1 (7)	0.5/0.5 (10)	0.5 - 1 (6)	0.25/0.5 (19)
RVCZ	#2	4/8 (17)	—	4/8 (16)	—	2/4 (27)
	#4	0.12 - 0.5 (5)	0.5 - 1 (2)	0.5 - >128 (3)	0.06 - 1 (3)	0.12 - 8 (3)
	#6	0.25/1 (20)	0.12 - 0.5 (2)	2 - 4 (3)	0.015 - 0.25 (5)	0.06 - 0.5 (3)

括弧内は菌株数

—：未検討

a) 血液、気管支、生検及びその他深部感染部位等由来

b) 施設#1 は EUCAST の抗真菌薬感受性試験法に準拠、施設#2～#8 は CLSI の抗真菌薬感受性試験法（M38-A2）に準拠して抗真菌活性が測定された。また、各施設における感受性判定基準は以下のとおり

施設#1：培養 48 時間後における 100% 阻害濃度、施設#2、#3、#5 及び#8：培養 24 時間における 100% 阻害濃度、施設#4：培養 24 時間における 80% 阻害濃度（600 nm 波長による分光測定法で判定）、施設#6：培養 24 時間における 90% 阻害濃度、施設#7：培養 24 時間における 80% 阻害濃度

### 3.1.2.3 MIC データベースによる抗真菌活性評価（参考 CTD 4.2.1.1-9）

海外で報告・公表された試験報告書、文献報告及び学会発表から臨床分離株及び環境分離株における抗真菌活性試験データを抽出・集計し、MIC データベースが作成された（2013 年 7 月 26 日データベースロック）。当該データベースのうち、CLSI の抗真菌薬感受性試験法（糸状菌：M38-A2、酵母様真菌：M27-A3）に準拠した方法で検討され、各被験薬の抗真菌活性の結果は表 12～表 14 のとおりであった。

表 12 *Aspergillus* 属に対する抗真菌活性

菌種	MIC <sub>50/90</sub> （検討株数が 10 株未満の場合は範囲）（μg/mL）								
	ISCZ	ITCZ	PSCZ	VRCZ	MCFG	CPFG	ANFG	AMPH-B	5-FC
<i>A. fumigatus</i>	1/1 (875)	1/1 (152)	0.25/0.5 (172)	0.5/1 (854)	0.015/16 (148)	0.25/32 (258)	0.03/4 (148)	1/2 (244)	64/128 (147)
<i>A. flavus</i>	1/4 (145)	0.12/0.25 (34)	0.12/0.5 (81)	0.5/1 (131)	0.015/0.03 (60)	0.06/1 (97)	0.015/0.015 (60)	1/2 (95)	128/128 (58)
<i>A. niger</i>	1/2 (101)	0.25/0.5 (23)	0.25/1 (44)	0.5/1 (96)	0.015/0.015 (37)	0.12/0.5 (66)	0.015/0.015 (37)	0.5/1 (64)	8/128 (37)
<i>A. terreus</i>	0.25/1 (432)	0.12/1 (355)	0.12/0.5 (375)	0.5/1 (409)	0.008/0.06 (217)	0.5/2 (381)	0.008/0.015 (217)	2/8 (380)	128/128 (27)
<i>A. nidulans</i>	0.5/1 (85)	1/1 (65)	0.5/1 (75)	0.5/2 (82)	0.015/0.03 (12)	0.12/0.25 (75)	0.015/0.03 (12)	2/4 (75)	8/128 (12)

括弧内は菌株数

表 13 ムーコル目に対する抗真菌活性

菌種	MIC <sub>50/90</sub> (検討株数が 10 株未満の場合は範囲) (μg/mL)									
	ISCZ	ITCZ	PSCZ	VRCZ	RVCZ	MCFG	CPFG	ANFG	AMPH-B	5-FC
<i>Lichtheimia</i> 属 <sup>a)</sup>	1/8 (67)	0.5/2 (54)	0.5/1 (60)	16/32 (60)	2/8 (37)	—	64/64 (17)	—	0.25/1 (57)	—
<i>Cunninghamella</i> 属 <sup>b)</sup>	4/32 (13)	0.12 - 0.25 (2)	0.12 - 1 (9)	16 - 32 (6)	0.12 - 1 (2)	—	—	—	0.12 - 32 (6)	—
<i>Mucor</i> 属 <sup>c)</sup>	4/16 (68)	1/16 (32)	0.5/2 (45)	16/32 (53)	4/8 (19)	—	64/64 (13)	—	0.25/1 (37)	—
<i>Rhizomucor</i> 属 <sup>d)</sup>	1/4 (18)	0.12/1 (12)	0.25/1 (19)	16/16 (12)	0.12 - 1 (5)	—	32 - 64 (7)	—	0.12/0.5 (13)	—
<i>Rhizopus</i> 属 <sup>e)</sup>	1/8 (134)	0.5/8 (94)	0.5/2 (122)	8/32 (109)	2/4 (30)	16 - 32 (5)	64/64 (67)	16 - 32 (5)	0.5/1 (104)	64 - 128 (5)

括弧内は菌株数

— : 未検討

a) *Lichtheimia corymbifera*、その他 *Lichtheimia* 属b) *Cunninghamella bertholelliae*、その他 *Cunninghamella* 属c) *Mucor circinelloides*、*Mucor ramosissimus*、*Mucor rouxianus*、その他 *Mucor* 属d) *Rhizomucor pusillus*、その他 *Rhizomucor* 属e) *Rhizopus arrhizus*、*Rhizopus microsporus*、*Rhizopus microsporus group*、*Rhizopus oryzae*、その他 *Rhizopus* 属表 14 *Cryptococcus* 属に対する抗真菌活性

菌種	MIC <sub>50/90</sub> (μg/mL)							
	ISCZ	ITCZ	PSCZ	VRCZ	FLCZ	MCFG	CPFG	5-FC
<i>Cryptococcus</i> 属 <sup>a)</sup>	0.06/0.12 (1,355)	0.12/0.25 (1,133)	0.12/0.12 (1,355)	0.12/0.25 (1,354)	2/8 (1,355)	16/16 (269)	16/32 (94)	4/8 (1,261)

括弧内は菌株数

a) *Cr. gattii*、*Cr. neoformans*

### 3.1.2.4 各臨床試験における臨床分離株に対する抗真菌活性 (CTD 5.3.5.4-8)

国内第Ⅲ相試験 [AK1820-301 試験 (実施時期 : 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月) ] 及び海外第Ⅲ相試験 [9766-CL-0104 試験 (実施時期 : 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月) 及び 9766-CL-0103 試験 (実施時期 : 20■ 年 ■ 月～20■ 年 ■ 月) ] の被験者から分離された各種真菌に対する各被験薬の抗真菌活性について、CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (糸状菌 : M38-A2、酵母様真菌 : M27-A3) に準拠した方法で検討された。結果は表 15 のとおりであった。

表 15 国内外臨床試験における臨床分離株に対する抗真菌活性

菌種	試験名	株数	MIC (MEC) <sub>50/90<sup>a)</sup></sub>							
			IS CZ	VRCZ	ITCZ	FLCZ	PSCZ	CPFG	MCFG	AMPH-B
<i>Aspergillus</i> 属										
<i>A. amoenus</i>	AK1820-301	1	0.25	0.25	0.5	64	0.12	0.12	0.004	2
<i>A. flavus</i>	AK1820-301	2	0.5 - 1	1 - 1	0.5 - 0.5	128 - 128	0.25 - 0.5	0.12 - 0.25	0.008 - 0.015	0.5 - 1
	9766-CL-0104	22	1/4	2/2	—	—	0.5/1	0.25/0.25	—	1/4
	9766-CL-0103	8	0.5 - 2	0.06 - 4	—	—	0.25 - 2	0.25 - 1	—	1 - 4
<i>A. fumigatus</i>	AK1820-301	42	0.5/0.5	0.25/0.5	0.5/0.5	128/128	0.12/0.25	0.25/0.5	0.004/ 0.008	0.5/1
	9766-CL-0104	62	1/2	1/2	—	—	0.25/0.5	0.25/0.5	—	1/4
	9766-CL-0103	13	1/1	1/2	—	—	0.5/0.5	0.5/0.5	—	1/4
<i>A. niger</i>	AK1820-301	17	1/2	1/2	1/2	128/128	0.25/0.5	0.25/0.25	0.004/ 0.008	0.25/1
	9766-CL-0104	7	2 - 4	2 - 4	—	—	0.5 - 1	0.25 - 0.25	—	0.5 - 4
	9766-CL-0103	5	0.25 - 8	0.03 - 8	—	—	0.03 - 32	0.25 - 0.5	—	0.5 - 1
<i>A. terreus</i>	AK1820-301	7	0.25 - 0.5	0.25 - 0.5	0.25 - 0.25	64 - 128	0.06 - 0.12	0.12 - 0.5	0.004 - 0.004	2 - 4
	9766-CL-0104	7	0.25 - 4	0.25 - 16	—	—	0.12 - 0.5	0.25 - 2	—	1 - 8
<i>A. westerdijkiae</i>	9766-CL-0104	1	2	32	—	—	1	2	—	32
<i>Aspergillus</i> NOS	AK1820-301	1	0.12	0.25	0.5	64	0.25	2	0.015	1
ムーコル目										
<i>Actinomucor elegans</i>	9766-CL-0103	1	0.25	8	—	—	0.25	128	—	0.5
<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	AK1820-301	2	16 - 32	16 - 32	1 - 2	128 - 128	1 - 1	32 - 32	16 - 16	2 - 4
<i>Lichtheimia corymbifera</i>	9766-CL-0103	3	8 - 16	32 - 64	—	—	0.5 - 1	32 - 128	—	0.5 - 1
<i>Mucor circinelloides</i>	9766-CL-0103	1	32	16	—	—	32	128	—	0.5
<i>Mucor irregularis</i>	AK1820-301	1	8	32	4	128	2	32	16	0.12
<i>Rhizomucor pusillus</i>	9766-CL-0103	5	8 - 32	32 - 64	—	—	0.5 - 1	64 - 64	—	0.25 - 8
<i>Rhizopus azygosporus</i>	9766-CL-0103	1	1	4	—	—	1	0.12	—	1
<i>Rhizopus microsporus</i>	AK1820-301	1	2	16	1	128	0.5	32	16	1
	9766-CL-0103	1	16	32	—	—	32	128	—	4
<i>Rhizopus oryzae</i>	AK1820-301	1	4	32	2	128	2	32	16	0.5
	9766-CL-0103	10	2/32	16/32	—	—	1/32	128/128	—	0.5/2
<i>Cryptococcus</i> 属										
<i>Cr. gattii</i>	9766-CL-0103	7	0.008 - 0.12	0.03 - 0.06	—	—	0.03 - 0.12	8 - 16	—	0.5 - 1
<i>Cr. neoformans</i>	AK1820-301	5	0.03 - 0.06	0.03 - 0.12	0.03 - 0.25	1 - 4	0.03 - 0.12	16 - 32	16 - 16	0.25 - 1
	9766-CL-0103	6	0.008 - 0.12	0.03 - 0.25	—	—	0.03 - 0.25	4 - 16	—	0.06 - 1

— : 未検討、NOS : not otherwise specify

a) キャンデイン系抗真菌薬 (MCFG 及び CPFG) の抗菌活性は CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (M38-A2) に基づき MEC として評価した。

### 3.1.3 耐性プロファイル

#### 3.1.3.1 国内及び海外臨床分離株における非野生株の割合 (CTD 4.2.1.1-3 及び 4.2.1.1-4、並びに参考 CTD 4.2.1.1-6 及び 4.2.1.1-8)

国内及び海外の臨床分離株 (3.1.2.1 及び 3.1.2.2 参照) のうち、*Aspergillus* 属及び *Cr. neoformans* にお

けるアゾール系抗真菌薬の ECV<sup>8)</sup> を超える MIC を示す株を「非野生株」と定義（以下、同じ）し、検出割合が算出された（表 16）。その結果、国内臨床分離株では非野生株は認められず、海外臨床分離株では *A. fumigatus*、*A. flavus* 及び *A. niger* において 2.1～11.3% の割合で非野生株が認められた。

表 16 国内外の臨床分離株におけるアゾール系抗真菌薬に対する非野生株の検出割合

菌種	抗真菌薬	ECV ( $\mu\text{g/mL}$ )	国内			海外		
			株数	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	非野生株の 割合 (%)	株数	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	非野生株の 割合 (%)
<i>Aspergillus</i> 属								
<i>A. fumigatus</i>	ISCZ	1	50	0.25 – 0.5	0	302	0.12 – >8	11.3
	ITCZ	1		0.25 – 0.5	0		0.25 – >8	6.3
	VRCZ	1		0.25 – 0.5	0		0.06 – >8	3.6
	PSCZ	—		0.06 – 0.25	—		0.06 – 4	—
<i>A. flavus</i>	ISCZ	1	20	0.5 – 1	0	48	0.12 – 2	2.1
	ITCZ	1		0.25 – 0.5	0		0.25 – 1	0
	VRCZ	2		0.5 – 1	0		0.25 – 2	0
	PSCZ	0.5		0.12 – 0.5	0		0.12 – 1	2.1
<i>A. niger</i>	ISCZ	4	20	0.5 – 2	0	46	0.12 – 8	4.3
	ITCZ	4		0.5 – 1	0		0.25 – 8	6.7
	VRCZ	2		0.25 – 1	0		0.12 – 4	2.2
	PSCZ	2		0.25 – 0.5	0		0.12 – 1	0
<i>A. terreus</i>	ISCZ	1	10	0.25 – 0.5	0	20	0.06 – 1	0
	ITCZ	2		0.25	0		0.25 – 0.5	0
	VRCZ	2		0.25 – 0.5	0		0.12 – 0.5	0
	PSCZ	1		0.06 – 0.12	0		0.12 – 0.5	0
<i>Cryptococcus</i> 属								
<i>Cr. neoformans</i>	ISCZ	0.12	15	<0.03 – 0.06	0	69	<0.008 – 0.5	—
	ITCZ	0.25		<0.03 – 0.12	0		0.03 – 0.5	0
	VRCZ	0.25		<0.03 – 0.06	0		<0.008 – 0.12	0
	PSCZ	0.25		<0.03 – 0.12	0		0.06 – 0.25	0

### 3.1.3.2 感受性低下機序の検討（参考 CTD 4.2.1.1-2）

*A. fumigatus* の野生株 (ATCC13073 株及び R21 株) を、ISCZ を 0.12～0.5  $\mu\text{g/mL}$ 、5～16  $\mu\text{g/mL}$ 、32  $\mu\text{g/mL}$  含有した培地で順に継代培養し、得られた株に対する各被験薬の抗真菌活性、CYP51A/B における遺伝子変異及び薬剤排出トランスポーターMDR1～4 の遺伝子発現量が検討された。抗真菌活性は CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (M38-A2) に準拠した方法で検討され、結果は表 17 のとおりであった。取得したすべての分離株においてアゾール系抗真菌薬 (ISCZ、ITCZ 及び VRCZ) に対する低感受性化が認められたものの、いずれの分離株においても CYP51A/B の遺伝子変異及び MDR1～4 の過剰発現は認められず、低感受性化の機序は不明とされた。

<sup>8)</sup> *Aspergillus* 属については CLSI-M59 で規定されている ECV を用いた。*Cr. neoformans* については Espinel-Ingroff らが報告した ECV (Antimicrob. Agents Chemother. 2015; 59: 666-8) を用いた。

表 17 繼代培養で分離した *A. fumigatus* に対する抗真菌活性

菌株名	MIC 又は MEC (μg/mL)						
	ISCZ	ITCZ	VRCZ	AMPH-B	ANFG	CSFG	MCFG
ATCC13073 (親株)	0.25	0.06	0.125	1	0.06	0.06	0.03
A1	16	>16	8	1	0.03	0.03	0.03
A2	4	2	2	1	0.12	0.06	0.03
A3	16	>16	8	2	0.03	0.06	0.03
A4	4	2	2	1	0.12	0.06	0.03
A15	4	2	8	1	0.06	0.12	0.03
A37	8	2	4	1	0.03	0.06	0.03
A3 (32) <sup>a)</sup>	>16	>16	>16	2	0.03	0.06	0.03
R21 (親株)	0.25	0.06	0.125	1	0.06	0.06	0.03
RC2	4	4	4	1	0.06	0.12	0.03
RC4	4	2	4	1	0.06	0.12	0.03
R1	4	2	4	1	0.06	0.12	0.03
R1*	4	>16	4	1	0.06	0.06	0.03
R3*	4	>16	8	1	0.12	0.12	0.03
R8*	16	>16	16	1	0.03	0.06	0.03
R24*	8	2	8	1	0.06	0.12	0.03
R3* (32) <sup>a)</sup>	16	>16	8	2	0.12	0.12	0.03
R8* (32) <sup>a)</sup>	>16	>16	16	2	0.06	0.06	0.03

a) ISCZ 0.12～0.5 μg/mL 含有培地、ISCZ 5～16 μg/mL 含有培地の順で継代培養した後、さらに ISCZ 32 μg/mL 含有培地で培養し分離した株

### 3.1.3.3 CYP51A 変異を有する *A. fumigatus* に対する抗真菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1-11 及び 4.2.1.1-12)

*A. fumigatus* の野生株及びアゾール系抗真菌薬への低感受性化を誘導する CYP51A のアミノ酸変異 (TR<sub>34</sub>/L98H、G45E、G54R、G54V、G54W、M220I、M220K、M220T 及び M220V) を有する株に対する各被験薬の抗真菌活性を EUCAST 標準法に準拠した方法で検討された。ISCZ の ECV (2 μg/mL) (3.1.3.4 参照) を超える MIC を示す非野生株が、TR<sub>34</sub>/L98H、G45E、G54V、G54W、M220I、M220T 及び M220V を有する変異株で認められ、変異株における非野生株の割合はそれぞれ 72.5、5、12.5、12.5、25、25 及び 25% であった。

また、CYP51A にアミノ酸変異を有し、ITCZ に対して低感受性を示す *A. fumigatus* に対する各被験薬の抗真菌活性を CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (M38-A2) に準拠した方法で検討された (表 18)。その結果、G54 にアミノ酸変異を有する株以外の株で、ISCZ、ITCZ 及び VRCZ に対する薬剤感受性の低下が認められた。

表 18 CYP51A 変異を有する ITCZ 低感受性 *A. fumigatus* に対する抗真菌活性

CYP51A の アミノ酸変異部位	株数	MIC (μg/mL) <sup>a)</sup>				
		ISCZ	ITCZ	VRCZ	PSCZ	AMPH-B
野生株 (変異なし)	9	0.93	0.15	0.58	0.06	0.27
G54	6	0.63	>8.00	0.40	1.41	0.22
L98	3	10.08	>8.00	5.04	0.63	0.25
M220	9	3.43	>8.00	1.71	1.71	0.16
G138/Y431/G434/G448	5	>8.00	>8.00	12.13	2.64	0.19
その他	8	4.00	>8.00	1.83	0.30	0.16

a) 幾何平均値

### 3.1.3.4 ECV 解析（参考 CTD 4.2.1.1-10 及び 4.2.1.1-11）

臨床分離株<sup>9)</sup>を用いて CLSI (M38-A2) 及び EUCAST の抗真菌薬感受性試験法に準拠して測定した MIC の値を基に、*Aspergillus* 属に対する IS CZ の ECV が算出された。結果は表 19 のとおりであった。

表 19 CLSI 及び EUCAST 試験法による ECV の検討

菌種	CLSI 試験法					EUCAST 試験法		
	株数/ 測定施設数	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	ECV ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>a)</sup>			株数/ 測定施設数	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	ECV ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>b)</sup>
			95%	97.5%	99%			
<i>A. fumigatus</i>	855/8	0.06 - 8	1	1	1	401/4	0.25 - >8	2
<i>A. flavus</i>	444/7	0.06 - 2	1	1	2	215/4	0.12 - 4	2
<i>A. nidulans</i>	106/3	0.06 - 1	0.25	0.25	0.25	206/4	0.03 - 8	0.25
<i>A. niger</i>	207/6	0.06 - >8	4	4	4	209/4	0.25 - >8	4
<i>A. terreus</i>	386/5	0.06 - 2	1	1	1	206/4	0.06 - 8	2 <sup>c)</sup>

a) 各菌株の野生株 MIC 分布に正規分布を当てはめ、平均値と標準偏差を推定。推定した MIC 分布から、低い値からデータを累積して菌株全体の 95%、97.5% 及び 99% をそれぞれ含む MIC を算出し ECV とした。

b) 4 つの実験施設から得られた MIC データを統合・分析し、標準的な非統計学的な方法である Eyeball method により算出した。

c) より直近のデータを用いて算出された EUCAST 公表の「Overview of antifungal ECOFFs and clinical breakpoints for yeasts and moulds (Version 3, 2022)」では 1  $\mu\text{g/mL}$  と定義

### 3.1.4 *in vivo* 抗真菌活性（参考 CTD 4.2.1.1-16～23）

各種真菌を感染させた動物モデルを用いて、播種性アスペルギルス症、侵襲性肺アスペルギルス症及びムーコル症に対する各被験薬の治療／予防効果及び *in vivo* PK/PD 指標が検討された。結果はそれぞれ表 20～表 22 のとおりであった。

<sup>9)</sup> CLSI 試験法を用いた検討では、アメリカ、インド、メキシコ、オーストリア、スペイン、オランダの計 8 施設で分離された株が、EUCAST 試験法を用いた検討ではヨーロッパの 4 施設で分離された株が用いられた。

表20 播種性アスペルギルス症モデルに対する各被験薬の予防又は治療効果

動物	評価項目	用法・用量	結果の概略															
免疫抑制 CD-1 マウス <sup>a)</sup> 生存率評価：各群雄6例 生菌数評価：各群雄3例	・接種14日後までの生存率 ・接種3、4日後の腎臓内生菌数	接種2時間前から 本薬硫酸塩：ISCZとして0、3、6、15 mg/kg（接種2日後までTID、接種3日目以降BID、10日間経口投与） ITCZ：0、10 mg/kg（接種2日後までTID、接種3日目以降BID、10日間経口投与） VRCZ：0、10 mg/kg（QD、10日間経口投与） CPFG：0、1 mg/kg（QD、10日間静脈内投与）	生存率：溶媒投与群及び本薬3 mg/kg投与群と比較して、本薬6及び15 mg/kg投与群で生存率の改善が認められた。 腎臓内生菌数：溶媒投与群と比較して、すべての抗真菌薬投与群で腎臓内生菌数の減少が認められた。															
CD-1 マウス <sup>b)</sup> 各群雌11例	・接種14日後までの生存率	接種4時間後又は24時間後から 本薬硫酸塩：ISCZとして0、6、15、30 mg/kg（接種2日後までTID、接種3日目以降BID、10日間経口投与） ITCZ：0、25 mg/kg（接種2日後までTID、接種3日目以降BID、10日間経口投与） VRCZ：0、25 mg/kg（QD、10日間経口投与） CPFG：0、1 mg/kg（QD、10日間静脈内投与）	生存率：溶媒投与群と比較して、接種4時間後の投与では本薬6 mg/kg投与群を除くすべての抗真菌薬投与群、接種24時間後の投与ではすべての抗真菌薬投与群において生存率の改善が認められた。 腎臓内生菌数：溶媒投与群と比較して、すべての抗真菌薬投与群で腎臓内生菌数の減少が認められた。															
CD-1 マウス <sup>c)</sup> 生存率評価：各群雌11例 生菌数評価：各群雌3例	・接種14日後までの生存率 ・接種72時間後の腎臓内生菌数 PK/PD 解析	本薬硫酸塩：1日総投与量として4、16、32又は64 mg/kgをQD、BID又はTIDで14日間経口投与	生存率：用量依存的な改善が認められた。 一日総投与量が同一の場合、用法での有効性に差異は認められなかった。  生存率に基づくED <sub>50</sub> <table border="1"> <thead> <tr> <th>株名</th><th>CYP51A 変異</th><th>生存率に基づくED<sub>50</sub> (mg/kg)<sup>d)</sup></th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AZN8196</td><td>なし</td><td>11.6</td></tr> <tr> <td>V59-73</td><td>G54W</td><td>13.9</td></tr> <tr> <td>V28-37</td><td>M220I</td><td>52.3</td></tr> <tr> <td>V52-35</td><td>TR<sub>34</sub>/L98H</td><td>232.3</td></tr> </tbody> </table> 腎臓内生菌数：いずれの菌株においても用量依存的な減少が認められた。 PK/PD 解析：接種14日後生存率とAUC <sub>0-24h</sub> /MICに相関認められた（決定係数R <sup>2</sup> =0.96）。また、50%生存率が見込めるAUC <sub>0-24h</sub> /MIC目標値はCLSI標準法での検討では50.48、EUCAST標準法での検討では24.73であった。	株名	CYP51A 変異	生存率に基づくED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>d)</sup>	AZN8196	なし	11.6	V59-73	G54W	13.9	V28-37	M220I	52.3	V52-35	TR <sub>34</sub> /L98H	232.3
株名	CYP51A 変異	生存率に基づくED <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>d)</sup>																
AZN8196	なし	11.6																
V59-73	G54W	13.9																
V28-37	M220I	52.3																
V52-35	TR <sub>34</sub> /L98H	232.3																

a) シクロホスファミド200 mg/kgを菌株接種3日前に静脈内投与して作製した免疫抑制マウスに*A. flavus* (AFL8株)を静脈内接種(0.5~5×10<sup>4</sup> CFU/mLを0.2 mL)。

b) *A. fumigatus* (AZN8196株)を静脈内接種(2~5×10<sup>5</sup> CFU/mLを0.1 mL)

c) *A. fumigatus* [AZN8196株(野生株)、V59-73株(CYP51A変異G54W、ISCZ MIC: 0.5 μg/mL)、V28-37株(CYP51A変異M220I、ISCZ MIC: 4 μg/mL)又はV52-35株(CYP51A変異TR<sub>34</sub>/L98H、ISCZ MIC: 8 μg/mL)]を静脈内接種(2~5×10<sup>5</sup> CFU/mLを0.1 mL)

d) ISCZ相当量に換算

表 21 侵襲性肺アスペルギルス症モデルに対する各被験薬の治療効果

動物	評価項目	用法・用量	結果の概略
免疫抑制 ニュージーランドホワイトウサギ <sup>a)</sup> PK 評価:各群雌 5~8 例 有効性評価:例数の記載なし	肺内生菌数、生存時間、肺塞栓スコア、肺重量、血清ガラクトマンナン抗原及び血漿 (1→3) - $\beta$ -D グルカン濃度	接種 24 時間後から 本薬硫酸塩:ISCZ として 90 mg/kg、接種 2 日目以降 20、40 又は 60 mg/kg (QD、12 日間経口投与) VRCZ: 15 mg/kg (BID、12 日間経口投与)	肺内生菌数、肺塞栓スコア、肺重量及び生存率: VRCZ 投与群と比較して、本薬 40 及び 60 mg/kg 投与群で有効性が認められた。 血清ガラクトマンナン抗原及び血漿 (1→3) - $\beta$ -D グルカン濃度: 無処置群と比較して本薬投与群で上昇が抑制された。VRCZ 投与群と比較して、本薬 40 及び 60 mg/kg 投与群で上昇が抑制された。
免疫抑制 ICR マウス <sup>b)</sup> PK 評価:各群雌 3 例 生菌数評価:各群雌 4 例	肺内生菌数 PK/PD 解析	接種 2 時間後から PK 評価 本薬硫酸塩: 10、40、160 又は 640 mg/kg (単回経口投与) 生菌数評価 本薬硫酸塩: 40、80、160、320 又は 640 mg/kg (BID、7 日間経口投与)	肺内生菌数: 用量依存的な減少が認められたものの、MIC が高い変異株では野生株と比較して高用量の投与を要した。 PK/PD 解析: 肺内生菌数と AUC/MIC に関連が認められた (決定係数 $R^2=0.75$ )。また、総薬物量における $AUC_{0-24h}/MIC$ 目標値の中央値は 503 であった。

- a) シタラビン 525 mg/m<sup>2</sup> を菌株接種 1 日前から連続 5 日間投与し、その後の維持量として 484 mg/m<sup>2</sup>、さらに菌株接種 1 日前及び接種当日にメチルプレドニゾロン 5 mg/kg を投与して作製した免疫抑制ウサギに *A. fumigatus* [NIH4215 株 (MYA-1163) ] を気管内接種 (1.0~1.25×10<sup>8</sup> conidia)
- b) シクロホスファミド 150 mg/kg を菌株接種 4 日前、1 日前及び接種 3 日後に皮下投与、酢酸コルチゾン 250 mg/kg を菌株接種 1 日後に皮下投与して作製した免疫抑制マウスに *A. fumigatus* [AF41 株 (野生株)、AF293 株 (野生株)、DPL EC S 1 株 (野生株)、EMFR S678P 株 (Fks1 変異 S678P、ISCZ MIC: 0.25  $\mu$ g/mL)、F11628 株 (CYP51 変異 G138C、ISCZ MIC: 8  $\mu$ g/mL)、F14403 株 (CYP51 変異 G54R、ISCZ MIC: 0.125  $\mu$ g/mL)、F16216 株 (CYP51 変異 TR/L98H、ISCZ MIC: 8  $\mu$ g/mL)、AF72 株 (CYP51 変異 G54E、ISCZ MIC: 2  $\mu$ g/mL)、F14532 株 (CYP51 変異 M220T、ISCZ MIC: 1  $\mu$ g/mL) 又は F13737 株 (CYP51 変異 G434C、ISCZ MIC: 4  $\mu$ g/mL) ] を経鼻接種 (1~2×10<sup>7</sup> conidia/mL を 50  $\mu$ L)

表 22 ムーコル症モデルに対する各被験薬の治療効果

動物	評価項目	用法・用量	結果の概略
糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) マウス <sup>a)</sup> 及び免疫抑制 ICR マウス <sup>b)</sup> 各群雄 10 例	接種 21 日後までの生存率	接種 8 時間後から 本薬硫酸塩: 0、80、110 又は 215 mg/kg (TID、5 日間経口投与)	生存率: DKA マウスにおいて、溶媒投与群と比較して本薬投与による生存率の上昇を示さなかったが、接種菌量がより低い条件 (2.4×10 <sup>3</sup> spores) にて、再度、試験を実施した結果、110 mg/kg 投与で生存率が向上する傾向が認められた。 免疫抑制マウスにおいては、本薬 215 mg/kg 投与時に溶媒投与群と比較して高い生存率を示した。
免疫抑制 ICR マウス <sup>c)</sup> 生存率評価: 本薬各群雄 20 例、L-AMB 群雄 10 例 生菌数評価: 各群雄 9 例	接種 21 日後までの生存率、肺内及び脳内生菌数	接種 8 時間後から 本薬硫酸塩: 0、215 mg/kg (TID、5 日間経口投与) L-AMB: 15 mg/kg (QD、5 日間静脈内投与)	生存率: 本薬投与群、L-AMB 投与群及び溶媒投与群でそれぞれ、65、40 及び 15% であった。 肺内及び脳内生菌数: 本薬投与群、L-AMB 投与群で溶媒投与群と比較して生菌数の減少が認められた。

- a) ストレプトゾシン 210 mg/kg を腹腔内投与し糖尿病を惹起させた後、酢酸コルチゾン 250 mg/kg を菌株接種 2 日前及び接種 3 日後に皮下投与し作製した DKA マウスに、*Rhizopus oryzae* (99-880 株) を気管内接種 (4.1×10<sup>3</sup> spores)。
- b) シクロホスファミド 200 mg/kg (腹腔内投与) 及び酢酸コルチゾン 500 mg/kg (皮下投与) を菌株接種 2 日前及び接種 3 日後に投与し作製した免疫抑制マウスに、*Rhizopus oryzae* (99-880 株) を気管内接種 (4.1×10<sup>3</sup> spores)
- c) シクロホスファミド 200 mg/kg (腹腔内投与) 及び酢酸コルチゾン 500 mg/kg (皮下投与) を菌株接種 2 日前及び接種 3 日後に投与し作製した免疫抑制マウスに、*Rhizopus oryzae* (99-880 株) を気管内接種 (1.3×10<sup>3</sup> spores)

### 3.1.5 その他の作用

#### 3.1.5.1 作用様式の検討 (参考 CTD 4.2.1.1-14)

各種真菌に対する ISCZ の MIC 及び MFC を指標に、ISCZ の作用様式が検討された。結果は表 23 のとおりであった。

表 23 ISCZ の作用様式の検討

菌種	株数	ISCZ		殺菌／静菌 <sup>c)</sup>
		MIC <sub>50/90</sub> <sup>a)</sup>	MFC <sub>50/90</sub> <sup>b)</sup>	
<i>Aspergillus</i> 属				
<i>A. fumigatus</i>	602	1/1	1/1	殺菌
<i>A. flavus</i>	34	1/1	1/1	殺菌
<i>A. niger</i>	32	1/2	1/2	殺菌
<i>A. terreus</i>	25	1/1	1/1	殺菌
ムーコル目				
<i>Mucor</i> 属	21	2/16	8/16	静菌
<i>Rhizopus</i> 属	12	1/16	4/16	静菌
<i>Lichtheimia</i> 属	6	1 - 16	4 - 16	静菌
<i>Cunninghamella</i> 属	4	2 - 16	16 - 16	静菌
<i>Syncephalastrum</i> 属	2	0.25 - 8	1 - 16	静菌

μg/mL、検討株数が 10 株未満の場合は範囲

- a) CLSI の抗真菌薬感受性試験法（糸状菌：M38-A、酵母様真菌：M27-A2）に準じた方法で MIC を測定した。
- b) MIC 測定後に、肉眼的に真菌の増殖が認められないウェルの溶液 100 μL を寒天培地に播種し、35° C で 24 時間培養。糸状菌で 50 個以下、酵母様真菌で 2 個以下のコロニーが認められた場合の最小薬物濃度を MFC と定義。
- c) MIC 及び MFC（又はそれぞれの範囲）が一致した場合に殺真菌作用、MFC が MIC よりも明らかに高値を示した場合に静菌作用と判断。

### 3.2 副次的薬理試験（参考 CTD 4.2.1.2-1）

*In vitro*において、44 種の受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する ISCZ (20 μmol/L) の影響が検討された結果、50%以上の阻害活性を示したのは L 型 Ca イオンチャネル、Na イオンチャネル及びアンドロゲン受容体であり、阻害率はそれぞれ 52.8、77.9 及び 54.3%であった。なお、当該阻害作用が認められた ISCZ 濃度 [20 μmol/L (8.75 μg/mL) ] は、ヒトに本薬を臨床用量にて反復経口投与したときの非結合型 ISCZ 血漿中曝露量 [C<sub>max</sub> : 0.12 μmol/L (0.0525 μg/mL) ]<sup>10)</sup> と比較して 167 倍高値であった。

### 3.3 安全性薬理試験（CTD 4.2.1.3-3）

一般症状及び行動、中枢神経系、自律神経系及び平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系並びに腎・泌尿器系に対する本薬の影響は一般薬理試験として評価された<sup>11)</sup>。また、心血管系に対する影響は hERG 試験及び心臓の各チャネルへの阻害作用で検討された。

#### 3.3.1 一般症状及び行動に対する影響

CD-1 マウス（各群雄 6 例）に本薬塩化物塩酸塩 0、10、30 又は 90 mg/kg を単回経口投与したときの一般症状及び行動に及ぼす影響を Irwin 変法で評価した結果、本薬投与の影響は認められなかった。

#### 3.3.2 中枢神経系に対する影響

本薬投与による中枢神経系に対する影響を検討した結果（表 24）、中枢神経系に対する影響は認められなかった。麻酔作用を検討したペントバルビタール誘発睡眠試験において、本薬投与により睡眠時間の延長が認められたが、ラットを用いた反復投与毒性試験において中枢神経系に対する影響が認められ

<sup>10)</sup> 外国人健康被験者に ISCZ として 1 回 200 mg を QD（投与 1~2 日目のみ TID）で 13 日間反復経口投与したときの定常状態における ISCZ 血漿中 C<sub>max</sub> (7.5 μg/mL、6.2.5 参照)、及びヒトにおける ISCZ の血漿中タンパク非結合型分率（約 0.7%、4.2.2 参照）を考慮して算出された。

<sup>11)</sup> 当該試験は「新医薬品等の製造（輸入）承認申請に必要な一般薬理試験のガイドラインについて」（平成 3 年 1 月 29 日付け薬新薬第 4 号）に準じて 20■ 年■ 月に実施された。

ていないこと、及び IS CZ はペントバルビタールの代謝に関する CYP 阻害作用を有することから（4.5.1 参照）、ペントバルビタールの代謝遅延による間接的な影響と考えられた。

表 24 中枢神経系に対する影響を検討する試験成績の概略

評価内容	動物種・数	評価項目	用法・用量	結果の概要
自発運動量に及ぼす影響	CD-1 マウス 各群雄 6 例	自発運動量 <sup>a)</sup>	本薬塩化物塩酸塩 0、10、30 又は 90 mg/kg を単回経口投与	90 mg/kg まで影響なし
痙攣作用	CD-1 マウス 各群雄 6 例	電撃刺激により誘発される強直性伸展性痙攣及び死亡に対する拮抗作用	本薬塩化物塩酸塩 0、10、30 又は 90 mg/kg を単回経口投与 投与 4 時間後に 50 mA、0.2 秒の電撃刺激	90 mg/kg まで影響なし
		薬物投与により誘発される強直性痙攣及び死亡に対する拮抗作用	本薬塩化物塩酸塩 0、10、30 又は 90 mg/kg を単回経口投与 投与 4 時間後にペンチレンテトラゾール 150 mg/kg を腹腔内投与	90 mg/kg まで影響なし
		薬物投与により誘発される強直性又は間代性痙攣に対する協力作用	本薬塩化物塩酸塩 0、10、30 又は 90 mg/kg を単回経口投与 本薬投与 4 時間後にペンチレンテトラゾール 50 mg/kg を腹腔内投与	90 mg/kg まで影響なし
麻酔作用	CD-1 マウス 各群雄 6 例	睡眠時間（正向反射消失から回復するまでの時間）	本薬塩化物塩酸塩 0、10、30 又は 90 mg/kg を単回経口投与 投与 4 時間後にペントバルビタール 55 mg/kg を腹腔内投与	30 及び 90 mg/kg の投与で睡眠時間延長
痛覚に及ぼす影響	CD-1 マウス 各群雄 6 例	ライジング回数 <sup>b)</sup>	本薬塩化物塩酸塩 0、10、30 又は 90 mg/kg を単回経口投与 投与 4 時間後に 0.6% 酢酸を 10 mL/kg で腹腔内投与	90 mg/kg まで影響なし
体温に及ぼす影響	SD ラット 各群雄 6 例	直腸温	本薬塩化物塩酸塩 0、10、30 又は 90 mg/kg を単回経口投与	90 mg/kg まで影響なし

a) 運動量測定装置を用いて評価。

b) 酢酸ライジング法により評価。

### 3.3.3 呼吸・循環器系に対する影響

ペントバルビタール（64.8 mg/mL、0.4 mL/kg）麻酔下のカニクイザル（雄 3 例）に、本薬塩化物塩酸塩 0、2.5、7.5 又は 22.5 mg/kg を単回静脈内投与したときの呼吸数、血圧、心拍数、大腿動脈血流量及び心電図に対する影響が検討された。呼吸数、大腿動脈血流量及び心電図に対しては 22.5 mg/kg まで影響は認められなかつたが、収縮期及び拡張期血圧の低下（それぞれ最大 14.0 及び 22.6% 低下）並びに心拍数の増加（最大 9.7%）が本薬塩化物塩酸塩 22.5 mg/kg 投与で認められ、投与終了 30 分後に回復が認められた。

### 3.3.4 自律神経系及び平滑筋に対する影響

#### 3.3.4.1 摘出回腸に対する作用

本薬塩化物塩酸塩 0.1、1 又は 10  $\mu$ mol/L を添加し、雄性 Hartley モルモットより摘出した回腸の自発運動に対する影響をマグヌス法により検討された。本薬単独では、1  $\mu$ mol/L までは作用を示さなかつたものの、最高濃度（10  $\mu$ mol/L）において摘出回腸の自発運動に対する抑制作用が認められたが、ヒトに本薬を臨床用量にて反復経口投与したときの非結合型 IS CZ 血漿中曝露量<sup>10)</sup> [C<sub>max</sub> : 0.12  $\mu$ mol/L (0.0525  $\mu$ g/mL)] と比較して 83 倍高値であった。また、アセチルコリン、ヒスタミン及び塩化バリウムによる誘発収縮に対しては、最高濃度（10  $\mu$ mol/L）まで影響は認められなかつた。

### 3.3.5 尿量及び電解質排泄に対する影響

SD ラット（各群雄 6 例）に生理食塩水 25 mL/kg を経口投与後、本薬塩化物塩酸塩 0、10、30 又は 90 mg/kg を単回経口投与したときの尿量及び電解質（ $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 及び  $\text{Cl}^-$ ）排泄に対する影響を検討した結果、いずれの用量においても本薬投与による影響は認められなかった。

### 3.3.6 消化器系に対する影響

#### 3.3.6.1 腸管輸送能に対する作用

CD-1 マウス（各群雄 6 例）に本薬塩化物塩酸塩 0、10、30 又は 90 mg/kg を投与したときの腸管輸送能に対する影響について、炭末法により検討した結果、いずれの用量においても本薬投与による影響は認められなかった。

### 3.3.7 心血管系に対する影響

#### 3.3.7.1 hERG カリウム電流に対する影響（CTD 4.2.1.3-1）

hERG チャネルを発現させた HEK293 細胞を用いて、パッチクランプ法により ISCZ（0～30  $\mu\text{mol/L}$ ）の hERG カリウム電流に対する影響が検討された。その結果、ISCZ 濃度依存的に hERG カリウム電流に対する阻害作用が認められ、 $\text{IC}_{50}$  は 5.82  $\mu\text{mol/L}$ （2.55  $\mu\text{g/mL}$ ）であったものの、ヒトに本薬を臨床用量にて反復経口投与したときの非結合型 ISCZ 血漿中曝露量<sup>10)</sup>（ $\text{C}_{\text{max}}$  : 0.0525  $\mu\text{g/mL}$ ）と比較して 49 倍高値であった。

#### 3.3.7.2 心臓イオンチャネルに対する影響（参考 CTD 4.2.1.3-2）

hCav1.2、hERG、hKir2.1、hKir3.1/hKir3.4、Kir6.2/SUR2A、hKv1.5、hKv4.3/KChIP2.2、hKvLQT1/hminK 又は hNav1.5 チャネルをそれぞれ発現させた CHO 細胞又は HEK293 細胞を用いて、パッチクランプ法により ISCZ（0～30  $\mu\text{mol/L}$ ）の各チャネルへの阻害作用が検討された。ISCZ の hCav1.2、hERG、hKvLQT1/hminK、hNav1.5（Tonic phase）及び hNav1.5（Phasic phase）電流に対する  $\text{IC}_{50}$  はそれぞれ 6.57、19.44、24.03、20.36 及び 14.87  $\mu\text{mol/L}$ 、それ以外のチャネルにおける  $\text{IC}_{50}$  はいずれも  $>30 \mu\text{mol/L}$  であり、ヒトに本薬を臨床用量にて反復経口投与したときの非結合型 ISCZ 血漿中曝露量<sup>10)</sup> [  $\text{C}_{\text{max}}$  : 0.12  $\mu\text{mol/L}$ （0.0525  $\mu\text{g/mL}$ ）] と比較して 55 倍以上高値であった。

## 3.4 薬力学的相互作用

#### 3.4.1 他の抗真菌薬との併用効果（参考 CTD 4.2.1.1-15）

ISCZ と MCFG 又は AMPH-B を併用したときの各種真菌の臨床分離株に対する併用効果が、FIC 値及び Bliss の独立性モデルを用いてそれぞれ検討され、結果は表 25 のとおりであった。申請者は、ISCZ と AMPH-B との併用では検討したいずれの真菌種に対しても相乗効果を示さず、ISCZ と MCFG の併用では、*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. terreus* 及び *Cunninghamella bertholletiae* に対して相乗効果が認められたと説明している。

表25 ISCZとMCFG又はAMPH-Bを併用した際の併用効果

	菌種	FIC 値 <sup>a)</sup>		Bliss の独立性モデル <sup>b)</sup>	
		中央値	判定	平均%ΔE	判定
<i>Aspergillus</i> 属					
ISCZ と AMPH-B の併用	<i>A. terreus</i>	1.18	相加的又は 不变	-0.04	拮抗的 (ISCZ 1~16 µg/mL + AMPH-B 1~8 µg/mL)
				1.35	相乘的 (ISCZ 0.25~2 µg/mL + AMPH-B 0.125~0.5 µg/mL)
	<i>A. fumigatus</i>	1.5	相加的又は 不变	-4.64	拮抗的
	<i>A. flavus</i>	1.5	相加的又は 不变	-1.41	拮抗的
ムーコル目					
ISCZ と MCFG の併用	<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	1.007	相加的又は 不变	-0.31	拮抗的 (ISCZ 2~32 µg/mL + AMPH-B 4~8 µg/mL)
				9.15	相乘的 (ISCZ 4~32 µg/mL + AMPH-B 0.125~0.5 µg/mL)
	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	1.12	相加的又は 不变	-	不变
	<i>Mucor circinelloides</i>	1	相加的又は 不变	-	不变
	<i>Rhizopus microsporus</i>	1.03	相加的又は 不变	-3.04	拮抗的
	<i>Rhizopus oryzae</i>	1.09	相加的又は 不变	-	不变
<i>Aspergillus</i> 属					
ISCZ と MCFG の併用	<i>A. terreus</i>	0.625	相乘的	33.73	相乘的
	<i>A. fumigatus</i>	0.75	相乘的	29.98	相乘的
	<i>A. flavus</i>	0.59	相乘的	65.59	相乘的
ムーコル目					
ISCZ と MCFG の併用	<i>Cunninghamella bertholletiae</i>	0.59	相乘的	19.31	相乘的
	<i>Lichtheimia corymbifera</i>	0.75	相乘的	-15.56	拮抗的 (ISCZ 0.015~0.125 µg/mL + MCFG 0.5~32 µg/mL)
				26.32	相乘的 (ISCZ 0.25~2 µg/mL + MCFG 0.5~32 µg/mL)
	<i>Mucor circinelloides</i>	1.06	相加的又は 不变	-	不变
	<i>Rhizopus microsporus</i>	1.06	相加的又は 不变	-	不变
	<i>Rhizopus oryzae</i>	1.06	相加的又は 不变	-	不变

SC : species complex (種複合体)

- : 相乘又は拮抗いずれにも該当するデータなし

a) FIC (fractional inhibitory concentration) 値が下記の計算式から算出され、1未満の場合は相乘的、それ以外の場合は相加的又は不变と判定した。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) (Antimicrob Agents and Chemother 2003; 47: 106-17)

b) 各薬剤の期待真菌成長率  $E_{AB}$  を用いて、各薬剤が独立して作用すると仮定した場合の期待真菌成長率  $E_{ind}$  ( $E_{ind} = E_A \times E_B$ ) を算出し、さらに  $E_{ind}$  と実際に観測された真菌成長率  $E_{obs}$  の差 ( $\Delta E$ ) を算出した。%ΔE が正の値かつその95%信頼区間が0を含まない場合は相乘的、%ΔE が負の値かつその信頼区間が0を含まない場合は拮抗的、それ以外の場合は不变と判定した (Antimicrob Agents and Chemother 1998; 42: 2153-59, Antimicrob Agents and Chemother 2011; 55: 1968-74)。また、判定が一致したものについて、%ΔE の平均値を算出した。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬の抗真菌活性及び感受性の国内外差について

機構は、提出された資料を踏まえると、非臨床薬理の観点から、*Aspergillus* 属及び *Cryptococcus* 属に対する本薬の有効性は期待できると考える。ムーコル目については、*Aspergillus* 属及び *Cryptococcus* 属

と比較して本薬に対する感受性が低く、一部の臨床分離株で MIC が高値を示していることから（表 13 及び表 15 参照）、ムーコル目に対する本薬の有効性については臨床試験成績も踏まえた上で、7.R.2.3 で引き続き議論する。

本薬に対する各菌種の感受性については、明らかな国内外差及び経年変化は認められてい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必要があると考える。

### 3.R.2 心血管系への影響について

申請者は、本薬投与による心血管系への影響について、以下のように説明している。

安全性薬理試験では、麻酔下のサルに本薬を投与したとき、一過性の血圧低下及び心拍数の増加が認められたものの（3.3.3 参照）、以下の理由から当該所見がヒトにおいて重大な問題となる可能性は低いと考えられた。

- 国内外第Ⅲ相試験における心血管系に関連する副作用<sup>12)</sup>は、国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）の本薬投与群で 9.6%（7/73 例）、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験併合）の本薬投与群で 6.9%（28/403 例）で認められた。このうち国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）では重篤な副作用は認められず、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験）では 1.2%（5/403 例）の患者で重篤な副作用（不整脈、うっ血性心筋症、洞性徐脈、上室性頻脈、血管炎各 1 件）が認められたものの、その発現頻度は低かったこと。
- 上述の重篤な副作用のうち、不整脈、洞性徐脈及び上室性頻脈の転帰はいずれも「回復」であり、うっ血性心筋症及び血管炎の転帰はそれぞれ「死亡」、「回復したが後遺症あり」であったものの、これらの事象は他の影響（基礎疾患、併用薬、真菌症の進行等）に起因していた可能性も否定できず、本薬との因果関係は明確ではなかったこと。
- 海外市販後安全性情報〔本薬の販売開始（2015 年 4 月 20 日）から 2021 年 ■ 月 ■ 日まで、推定使用者数：■■■ 人〕において、心血管系に関連する主な重篤な副作用<sup>12)</sup>として、低血圧 9 件、心房細動 6 件、心不全 5 件、徐脈 4 件等の報告を受けているものの、現時点で海外添付文書の改訂等の安全対策は講じられておらず、本薬のベネフィットリスクバランスに影響を及ぼすような情報は得られていないこと。

一方、健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（9766-CL-0017 試験）で認められた QTcF 間隔の短縮所見については、Cav1.2 チャネルを介する内向き  $Ca^{2+}$  電流の阻害により QT 間隔の短縮が惹起されることが知られており、特に  $Ca^{2+}$  電流への影響を強く反映することが報告されている（Europace.2015;17:326-33）。ISCZ は hERG チャネルを阻害する一方で、hCav1.2 チャネルに対する阻害作用も有する（3.2 及び 3.3.7.1 参照）ことから、当該阻害作用により QT 間隔を短縮させた可能性が考えられた。

機構は、以上の申請者の考えは受け入れ可能と考える。なお、本薬の QT 間隔の短縮作用に伴うヒトでの安全性については、臨床試験における心電図評価及び関連する有害事象の発生状況等を踏まえ、7.R.3.5 において引き続き議論する。

<sup>12)</sup> MedDRA SOC「心臓障害」及び SOC「血管障害」に該当する事象、並びに MedDRA SOC「臨床検査」における血圧低下と心拍数増加に関連する以下に該当する事象。

血圧異常、外来血圧異常、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧異常、拡張期血圧低下、血圧変動、収縮期血圧異常、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、起立血圧異常、起立血圧低下、心拍数異常、心拍数増加、心拍数不整、起立時心拍数増加、最大心拍数増加

#### 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

吸收、分布、代謝、排泄に関する資料として、ラット及びサルを用いた経口又は静脈内投与時の試験成績が提出された。また、ヒト又は動物の生体試料を用いた血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター等に係る成績が提出された。

薬物動態の検討には、本薬（塩化物塩酸塩<sup>5)</sup>又は硫酸塩）、3種類の本薬放射標識体<sup>13)</sup>（[シアノ-<sup>14</sup>C] 標識体、[ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C] 標識体及び [<sup>14</sup>C/<sup>3</sup>H] 二重標識体）及び IS CZ が用いられ、血漿中の本薬、IS CZ 及び M5 濃度の測定には LC-MS/MS<sup>14)</sup>、試料中の放射能濃度の測定には定量的全身オートラジオグラフィー、液体シンチレーションカウンター又は放射能検出器付き HPLC が用いられた。

本項では特に記載のない限り、本薬の投与量はそれぞれ塩形態（塩化物塩酸塩又は硫酸塩）としての量で示しており、PK パラメータは平均値±標準偏差で標記し、本薬標識体のうち、[シアノ-<sup>14</sup>C] 標識体及び [ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C] 標識体は硫酸塩、[<sup>14</sup>C/<sup>3</sup>H] 二重標識体は塩化物塩酸塩として取り扱う。

#### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験（参考 CTD 4.2.2.2-3、4.2.2.2-4）

雄性ラット及び雌性サルに、本薬塩化物塩酸塩を静脈内若しくは経口にて単回投与、又は IS CZ を単回静脈内投与したときの本薬、IS CZ 及び M5 の PK パラメータは表 26 のとおりであった。

本薬単回静脈内投与時の本薬から IS CZ への変換率は、サルにおいて 84.2±11.3% であり、本薬単回経口投与時の IS CZ の BA は、ラットで 61.9%、サルで 86.9±12.8%（絶食）及び 67.9±19.0%（非絶食）であった。なお、本薬単回経口投与時、ラットでは血漿中から本薬は検出されず、サルでは 1 例で投与 0.5 時間後に定量下限（0.05 μg/mL）を僅かに上回る本薬濃度（0.051 μg/mL）が検出された。

<sup>13)</sup> 本薬は IS CZ のプロドラッグであり、IS CZ とプロドラッグ部分の M5 に分解されることから、IS CZ の部分構造を <sup>14</sup>C で標識した [シアノ-<sup>14</sup>C] 標識体及び M5 の部分構造を <sup>14</sup>C で標識した [ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C] 標識体、並びに IS CZ と M5 の部分構造をそれぞれ <sup>14</sup>C と <sup>3</sup>H で標識した (<sup>14</sup>C/<sup>3</sup>H) 二重標識体を用いて本薬の PK プロファイルが検討された。

<sup>14)</sup> ラット及びサルの血漿中の本薬、IS CZ 及び M5 の濃度の定量下限は以下のとおり。

本薬：ラット 0.05 又は 0.005 μg/mL、サル 0.05 又は 0.005 μg/mL、IS CZ：ラット 0.005 μg/mL、サル 0.005 μg/mL、M5：ラット 0.05 又は 0.005 μg/mL、サル 0.05 又は 0.005 μg/mL

表 26 本薬単回投与時の本薬、ISCZ 及び M5 の PK パラメータ

動物種	投与薬	投与経路(摂餌)	投与量(mg/kg)	例数	測定対象	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL(mL/min/kg)	V(L/kg)	
ラット	本薬 (塩化物 塩酸塩)	静脈内 (非絶食)	5	3 例/ 時点	本薬	—	0.0768 <sup>b)</sup>	0.00845	0.0138	0.12	5500	58.5	
					ISCZ	0.083	0.624	1.25	1.39	5.07	33.3 <sup>c)</sup>	14.6 <sup>d)</sup>	
					M5	0.083	0.443	0.218	0.287	0.46	60.5 <sup>c)</sup>	2.40 <sup>d)</sup>	
	経口 (非絶食)	10	3 例/ 時点		ISCZ	2.00	0.307	1.54	1.72	3.47	53.6 <sup>c)</sup>	16.1 <sup>d)</sup>	
					M5	1.00	0.089	0.110	0.196	—	177 <sup>c)</sup>	—	
サル	ISCZ	静脈内 (不明)	1 <sup>a)</sup>	3	ISCZ	0.25 [0.083, 0.25]	0.972± 0.489	3.53± 0.73	3.66± 0.62	11.7± 5.3	4.64± 0.74	4.95± 2.83	
	本薬 (塩化物 塩酸塩)	静脈内 (不明)	3	3	本薬	—	3.06± 1.76 <sup>b)</sup>	0.328± 0.221	0.343± 0.228	0.133± 0.073	202± 168	1.78± 0.77	
					ISCZ	0.083 [0.083, 0.083]	1.03± 0.23	4.94± 0.81	5.08± 0.81	9.84± 0.72	5.54± 0.87 <sup>c)</sup>	4.74± 1.02 <sup>d)</sup>	
					M5	0.083 [0.083, 0.083]	0.388± 0.044	0.169± 0.067	0.218± 0.06	0.395± 0.015	50.5± 15.9 <sup>c)</sup>	1.74± 0.62 <sup>d)</sup>	
	経口 (絶食)	3	3	ISCZ	4.00 [2.00, 4.00]	0.360± 0.067	4.25± 0.91	4.39± 0.81	12.8± 3.6	6.43± 1.13 <sup>c)</sup>	7.28± 2.69 <sup>d)</sup>		
	経口 (非絶食)	3	3	ISCZ	4.00 [4.00, 7.00]	0.175± 0.079	3.40± 1.57	3.54± 1.54	9.40± 1.54	8.71± 2.35	7.42± 3.08 <sup>c)</sup>	7.42± 3.74 <sup>d)</sup>	

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値〔範囲〕、— : 未算出

a) ISCZ としての量で記載。

b) 投与終了直後の血漿中濃度

c) 見かけのクリアランス

d) 消失相における見かけの分布容積

#### 4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.2.2-5、4.2.2.2-6、4.2.2.2-7、4.2.2.2-8)

ラット及びサルに、本薬塩化物塩酸塩を静脈内又は経口にて反復投与したときの本薬、ISCZ 及び M5 の PK パラメータは表 27 及び表 28 のとおりであった。なお、反復経口投与時では、ラットの血漿中から本薬は検出されず、サルでは ISCZ のみが測定対象とされた。

表 27 本薬反復静脈内投与時の本薬、ISCZ 及び M5 の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	測定時点	測定対象	t <sub>max</sub> (h)		C <sub>max</sub> (μg/mL)		AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	10	雌雄各 3	1 日目	本薬	2.0 [1.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	0.123 ± 0.034	0.152 ± 0.054	0.275 ± 0.074 <sup>a)</sup>	0.336 ± 0.113 <sup>a)</sup>
				ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	0.795 ± 0.083	0.994 ± 0.123	3.07 ± 0.41	8.87 ± 1.30
			14 日目	M5	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	0.335 ± 0.039	0.342 ± 0.005	0.728 ± 0.067	0.752 ± 0.037
		雌雄各 3	1 日目	本薬	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]	0.192 ± 0.059	0.181 ± 0.067	0.192 ± 0.059 <sup>a)</sup>	0.204 ± 0.084 <sup>a)</sup>
				ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 4.0]	0.685 ± 0.075	0.863 ± 0.037	4.34 ± 1.60	9.06 ± 1.49
			14 日目	M5	1.0 [1.0, 1.0]	2.0 [1.0, 2.0]	0.301 ± 0.050	0.335 ± 0.083	0.667 ± 0.109	0.884 ± 0.286
	30	雌雄各 3	1 日目	本薬	2.0 [2.0, 2.0]	1.0 [1.0, 2.0]	0.466 ± 0.089	0.782 ± 0.493	1.09 ± 0.17 <sup>a)</sup>	1.33 ± 0.36 <sup>a)</sup>
				ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 4.0]	3.16 ± 0.19	3.20 ± 0.69	22.3 ± 5.2	32.3 ± 5.4
			14 日目	M5	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	1.25 ± 0.12	1.09 ± 0.19	2.80 ± 0.17	2.77 ± 0.380
		雌雄各 3	1 日目	本薬	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]	1.11 ± 0.92	1.11 ± 0.68	1.52 ± 1.55 <sup>a)</sup>	1.19 ± 0.71 <sup>a)</sup>
				ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	2.84 ± 0.36	2.96 ± 0.25	24.8 ± 7.2	28.6 ± 1.1
			14 日目	M5	2.0 [1.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	1.27 ± 0.39	1.32 ± 0.31	3.43 ± 1.40	3.32 ± 0.66
サル	60	雌雄各 3	1 日目	本薬	1.0 [1.0, 2.0]	2.0 [1.0, 2.0]	1.35 ± 0.09	1.52 ± 0.33	2.88 ± 0.62 <sup>a)</sup>	3.55 ± 0.95 <sup>a)</sup>
				ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 4.0]	7.66 ± 0.24	8.17 ± 0.14	66.6 ± 11.5	92.5 ± 17.6
			14 日目	M5	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	3.18 ± 0.04	3.48 ± 0.89	7.33 ± 0.12	8.91 ± 4.52
		雌雄各 4	1 日目	本薬	2.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 1.0]	1.68 ± 0.49	1.61 ± 1.00	3.21 ± 0.47 <sup>a)</sup>	2.63 ± 2.07 <sup>a)</sup>
				ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 4.0]	5.84 ± 1.00	5.77 ± 0.81	43.4 ± 8.2	51.7 ± 4.8
			14 日目	M5	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	3.21 ± 0.77	2.56 ± 0.19	7.56 ± 1.76	6.23 ± 0.51
	10	雌雄各 4	1 日目	本薬	1.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 2.0]	1.38 ± 0.79	1.48 ± 0.62	3.04 ± 1.98 <sup>a)</sup>	2.62 ± 1.05 <sup>a)</sup>
				ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 4.0]	2.96 ± 0.37	3.25 ± 1.35	31.0 ± 7.8 <sup>a)</sup>	34.1 ± 17.6 <sup>a)</sup>
			14 日目	M5	2.0 [2.0, 2.0]	1.5 [1.0, 2.0]	0.322 ± 0.071	0.220 ± 0.081	0.749 ± 0.178 <sup>a)</sup>	0.518 ± 0.207 <sup>a)</sup>
		雌雄各 4	1 日目	本薬	1.0 [1.0, 1.0]	1.5 [1.0, 2.0]	1.34 ± 0.76	0.648 ± 0.341	2.52 ± 1.60 <sup>a)</sup>	1.49 ± 0.80 <sup>a)</sup>
				ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 4.0]	3.49 ± 0.26	2.37 ± 1.59	30.8 ± 6.6 <sup>a)</sup>	21.4 ± 12.4 <sup>a)</sup>
			14 日目	M5	1.0 [1.0, 2.0]	2.0 [1.0, 2.0]	0.489 ± 0.072	0.245 ± 0.126	1.12 ± 0.21 <sup>a)</sup>	0.545 ± 0.336 <sup>a)</sup>
ラット	30	雌雄各 4	1 日目	本薬	2.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 1.0]	4.02 ± 0.33	3.87 ± 1.21	9.34 ± 1.26 <sup>a)</sup>	7.76 ± 3.14 <sup>a)</sup>
				ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 4.0]	8.88 ± 2.10	8.07 ± 1.28	100 ± 7 <sup>a)</sup>	85.0 ± 12.8 <sup>a)</sup>
			14 日目	M5	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [1.0, 2.0]	1.24 ± 0.22	0.840 ± 0.104	2.85 ± 0.59 <sup>a)</sup>	2.05 ± 0.34 <sup>a)</sup>
		雌雄各 4	1 日目	本薬	1.5 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 1.0]	5.11 ± 1.95	4.31 ± 0.70	12.0 ± 4.8 <sup>a)</sup>	10.1 ± 1.9 <sup>a)</sup>
				ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	10.8 ± 1.3	8.80 ± 1.17	127 ± 10 <sup>a)</sup>	99.7 ± 24.1 <sup>a)</sup>
			14 日目	M5	2.0 [1.0, 2.0]	2.0 [1.0, 2.0]	1.75 ± 0.37	1.09 ± 0.17	4.28 ± 0.83 <sup>a)</sup>	2.52 ± 0.40 <sup>a)</sup>
	60	雌雄各 4	1 日目	本薬	1.0 [1.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	6.03 ± 1.46	7.88 ± 4.41	10.1 ± 2.5 <sup>a)</sup>	17.9 ± 10.4 <sup>a)</sup>
				ISCZ	3.0 [2.0, 4.0]	2.0 [2.0, 4.0]	13.3 ± 1.9	17.1 ± 2.2	190 ± 23 <sup>a)</sup>	230 ± 31 <sup>a)</sup>
			14 日目	M5	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	2.38 ± 0.71	2.25 ± 0.58	5.71 ± 1.95 <sup>a)</sup>	5.14 ± 1.18 <sup>a)</sup>
		雌雄各 4	1 日目	本薬	1.5 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 1.0] <sup>b)</sup>	6.44 ± 2.33	8.32 ± 2.59 <sup>b)</sup>	15.2 ± 5.4 <sup>a)</sup>	16.1 ± 7.2 <sup>a)</sup> <sup>b)</sup>
				ISCZ	3.0 [2.0, 4.0]	2.0 [2.0, 4.0] <sup>b)</sup>	29.8 ± 17.7	19.7 ± 5.2 <sup>b)</sup>	479 ± 341 <sup>a)</sup>	253 ± 64 <sup>a)</sup> <sup>b)</sup>
			14 日目	M5	2.0 [1.0, 2.0]	2.0 [1.0, 2.0] <sup>b)</sup>	3.55 ± 0.40	2.53 ± 0.37 <sup>b)</sup>	9.06 ± 1.34 <sup>a)</sup>	6.18 ± 0.65 <sup>a)</sup> <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲] 、本薬の静脈内投与は 2 時間かけて投与されたa) AUC<sub>24h</sub>、b) 3 例

表 28 本薬反復経口投与時の ISCZ 及び M5 の PK パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg)	例数	測定時点	測定対象	t <sub>max</sub> (h)		C <sub>max</sub> (μg/mL)		AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	10	雌雄各3	1日目	ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	4.0 [2.0, 4.0]	0.259±0.066	0.422±0.041	1.20±0.22	4.50±0.53
				M5	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [1.0, 2.0]	0.0910±0.0160	0.0883±0.0115	0.189±0.069	0.184±0.011
			28日目	ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	0.274±0.133	0.850±0.209	1.87±0.57	8.02±0.36
				M5	1.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 2.0]	0.153±0.067	0.200±0.052	0.326±0.129	0.391±0.060
	30	雌雄各3	1日目	ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 4.0]	1.28±0.40	1.55±0.09	7.64±2.44	15.9±0.8
				M5	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	0.359±0.075	0.425±0.094	0.858±0.135	1.01±0.25
			28日目	ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [1.0, 2.0]	1.36±0.42	1.92±0.90	10.7±3.1	20.1±4.8
				M5	1.0 [1.0, 2.0]	1.0 [1.0, 1.0]	0.448±0.168	0.553±0.161	1.21±0.32	1.25±0.32
サル	90	雌雄各3	1日目	ISCZ	2.0 [2.0, 2.0]	4.0 [4.0, 4.0]	3.86±0.24	4.74±1.36	36.8±7.1	62.3±14.6
				M5	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	2.13±0.52	1.86±0.45	5.27±0.59	5.15±0.78
			28日目	ISCZ	2.0 [2.0, 4.0]	2.0 [2.0, 4.0]	3.88±0.49	4.60±1.34	35.7±4.1	48.2±10.3
				M5	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]	1.82±0.30	1.25±0.06	5.68±1.19	4.22±0.76
	10	雌雄各4	1日目	ISCZ	4.0 [2.0, 4.0]	4.0 [2.0, 4.0]	1.92±0.75	1.60±0.47	18.1±5.7 <sup>a)</sup>	18.7±2.6 <sup>a)</sup>
			28日目	ISCZ	3.0 [2.0, 4.0]	2.0 [2.0, 2.0]	1.69±0.47	1.91±0.14	19.3±4.3 <sup>a)</sup>	19.7±2.5 <sup>a)</sup>
	30	雌雄各4	1日目	ISCZ	5.5 [4.0, 7.0]	4.0 [4.0, 7.0]	3.98±1.05	4.06±1.35	55.5±9.5 <sup>a)</sup>	55.6±24.6 <sup>a)</sup>
			28日目	ISCZ	7.0 [4.0, 7.0]	4.0 [4.0, 7.0]	5.32±0.99	4.68±0.31	74.3±12.6 <sup>a)</sup>	57.2±7.6 <sup>a)</sup>
	90	雌雄各4	1日目	ISCZ	7.0 [7.0, 7.0]	7.0 [2.0, 24]	15.0±7.0	6.21±3.59	241±105 <sup>a)</sup>	103±70 <sup>a)</sup>
			28日目	ISCZ	7.0 [4.0, 7.0]	7.0, 7.0	18.2±3.6	11.6, 12.8	283±72 <sup>a)</sup>	222, 201 <sup>a)</sup>

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲] 、2 例以下の場合は個体値を記載a) AUC<sub>24h</sub>

#### 4.1.3 in vitro における膜透過性 (CTD 5.3.2.3-1)

Caco-2 細胞を用いて、本薬 (1、10 又は 100 μmol/L) 、ISCZ (1、10 又は 100 μmol/L) 、陽性対照であるプロプラノロール (10 μmol/L) 及び陰性対照であるアテノロール (10 μmol/L) の頂端膜側 (pH 7.4) から基底膜側 (pH 7.4) への見かけの透過係数 (P<sub>app A→B</sub>) が検討され、本薬、ISCZ、プロプラノロール及びアテノロールの P<sub>app A→B</sub> は、それぞれ 0 cm/秒、9.18~13.45×10<sup>-6</sup> cm/秒、15.25~18.75×10<sup>-6</sup> cm/秒及び 0 cm/秒であり、ISCZ の膜透過性は、陽性対照のプロプラノロールと同程度であった。

## 4.2 分布

### 4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.3-2)

有色ラット (雄 9 例、1 例/時点) に本薬 [シアノ-<sup>14</sup>C] 標識体 (5 mg/kg) を単回経口投与したときの投与 672 時間後までの放射能の組織分布<sup>15)</sup> が検討された。大部分の組織における放射能濃度は、投与 2 時間後に最高値を示し、骨、嗅脳、眼水晶体、眼及び精嚢を除く組織中放射能濃度は、血液中の放射能濃度を上回った。その後、各組織中の放射能濃度は時間の経過とともに減少し、投与 144 時間後までに副腎 (皮質及び髓質を含む) 及び肝臓を除いて定量下限未満に低下し、投与 672 時間後までに検討されたすべての組織中の放射能濃度は定量下限未満となった。また、メラニンを含有するぶどう膜及び有色皮膚における放射能濃度の推移は、他の組織と明らかな違いは認められず、投与 8 時間後までは脳組織にも放射能が検出された。

有色ラット (雄 7 例、1 例/時点) に本薬 [ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C] 標識体 (3 mg/kg) を単回静脈内投

<sup>15)</sup> 検討された生体内組織は、以下のとおり。

副腎皮質、副腎、副腎髓質、大動脈、動脈壁、胆汁、血液、骨、骨髄、小脳、大脑、延髄、嗅脳、尿道球腺、盲腸、盲腸粘膜、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、水晶体、ぶどう膜、眼、褐色脂肪、脂肪 (腸間膜) 、脂肪 (生殖) 、白色脂肪、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髓質、腎臓、大腸、大腸粘膜、肝臓、肺、リンパ節、下頸リンパ節、筋肉、心筋、鼻粘膜、脾臓、松果体、下垂体、包皮腺、前立腺、直腸粘膜、唾液腺、精嚢、非有色皮膚、有色皮膚、小腸、小腸粘膜、脊髓、脾臓、胃、胃粘膜、胃壁、精巣、胸腺、甲状腺、舌、歯髄、膀胱、尿

与したときの投与 672 時間後までの放射能の組織分布<sup>16)</sup> が検討された。放射能は、投与 0.5 時間後までに胆汁及び脈絡叢を除くすべての組織において分布が認められ、その後、各組織中の放射能濃度は時間の経過とともに減少した。検討された大部分の組織において、投与 72 時間後までに定量下限未満となつたものの、ぶどう膜及び鼻粘膜では投与 672 時間後まで、放射能が検出され（組織中放射能濃度はそれぞれ、0.029 µg Eq./g 及び 0.026 µg Eq./g）、他の組織と比べ、メラニンを含有するぶどう膜において、長期間放射能が検出された。

#### 4.2.2 血漿タンパク結合（CTD 4.2.2.3-6）

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、サル及びヒトの血漿に IS CZ (0.2、2 又は 20 µg/mL) を添加したときの血漿タンパク結合率（平衡透析法）は、それぞれ 98.7～99.1%、97.3～97.9%、96.4～97.2%、97.3～98.0%、99.0% 及び 99.2～99.4% であった。

#### 4.2.3 血球移行性（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2）

ラット及びサルに本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体又は本薬〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体を単回静脈内及び経口投与したときの放射能の血球移行率が検討され、結果は以下のとおりであった。

- ラットに本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体 (5 mg/kg) を単回静脈内及び経口投与したとき、投与 72 時間後までの放射能の血球移行率は、それぞれ 0.72～1.37 及び 0.63～1.07 であった。
- ラットに本薬〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体 (5 mg/kg) を単回静脈内及び経口投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の血球移行率は、それぞれ 0.65～1.89 及び 0.61～1.83 であった。
- サルに本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体 (3 mg/kg) を単回静脈内及び経口投与したとき、投与 96 時間後までの放射能の血球移行率は、それぞれ 0.64～0.84 及び 0.63～0.81 であった。
- サルに本薬〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体 (3 mg/kg) を単回静脈内及び経口投与したとき、静脈内投与 96 時間後及び経口投与 48 時間後までの放射能の血球移行率は、それぞれ 0.54～1.33 及び 0.53～1.25 であった。

#### 4.2.4 胎盤通過性（CTD 4.2.2.3-5）

ラット（妊娠 14 日目）（各群 12 例、3 例/時点）に本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体 (5 mg/kg) 又は〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体 (5 mg/kg) を単回静脈内投与したときの投与 48 時間後までの母動物及び胎児における組織中放射能濃度が検討され、結果は以下のとおりであった。

- 本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体投与時の胎児中の放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値 (0.77 µg Eq./g) を示し、投与 48 時間後に最高値の 4%まで低下した。投与 0.5 時間後における母動物の血漿中放射能濃度に対する胎児中の放射能濃度の比は 0.94 であった。
- 本薬〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識投与時の胎児中の放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値 (1.82 µg Eq./g) を示し、投与 48 時間後に検出下限未満まで低下した。投与 0.5 時間後における母動物の血漿中放射能濃度に対する胎児中の放射能濃度の比は 0.31 であった。

<sup>16)</sup> 検討された生体内組織は、以下のとおり。

副腎皮質、副腎、副腎髓質、大動脈、動脈壁、胆汁、血液、骨、骨髓、小脳、大脑、脈絡叢、延髄、嗅脳、尿道球腺、盲腸、盲腸粘膜、横隔膜、精巣上体、食道、眼窩外涙腺、水晶体、ぶどう膜、眼、褐色脂肪、脂肪（腸間膜）、脂肪（生殖）、白色脂肪、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髓質、腎臓、大腸、大腸粘膜、肺、肝臓、リンパ節、下頸リンパ節、筋肉、心筋、鼻粘膜、脾臓、歯周組織、松果体、下垂体、包皮腺、前立腺、直腸粘膜、唾液腺、精嚢、非有色皮膚、有色皮膚、小腸、小腸粘膜、脊髄、脾臓、胃、胃粘膜、胃壁、精巣、胸腺、甲状腺、舌、歯髄、膀胱、尿

### 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 での検討において、本薬の各代謝物は高分解能質量分析又は NMR を用いて同定され、本薬の代謝経路は図 1 のとおりと推定された。

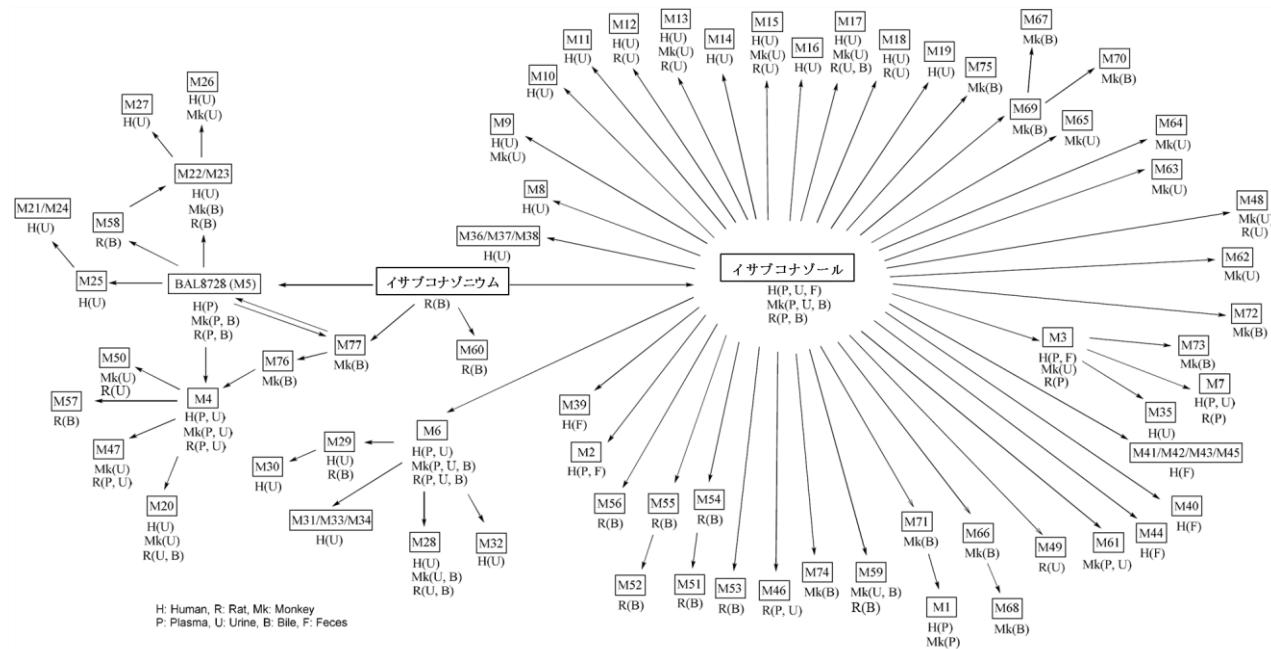


図1 本薬の推定代謝経路 (CTD 2.6.4 図5.4-1一部改変)  
 H:ヒト、R:ラット、Mk:サル、P:血漿、U:尿、B:胆汁、F:糞便

### 4.3.2 *in vitro* 代謝

#### 4.3.2.1 本薬から IS CZ への代謝（参考 CTD 4.2.2.4-2、CTD 5.3.2.2-6）

ヒトの血液、血漿、肝ミクロソーム、小腸ミクロソーム、肝S9、小腸S9、rhAChE、hsBChE、rhCES1及びrhCES2に本薬を添加し、各エステラーゼ阻害薬<sup>17)</sup>の存在下又は非存在下でインキュベートしたときの本薬の加水分解活性及び加水分解阻害率が検討された。

- rhAChE、hsBChE、rhCES1 及び rhCES2 に本薬を添加し、エステラーゼ阻害薬の非存在下でインキュベートしたとき、hsBChE でのみ本薬の加水分解が認められた。また、hsBChE による本薬の加水分解は、PMSF、エセリン、DFP、エトプロパジン及びパラオキソソノリにより、ほぼ完全に阻害（最大 98%超）された。
  - 血液及び血漿に本薬を添加し、エステラーゼ阻害薬の存在下でインキュベートしたとき、PMSF、エセリン、DFP、エトプロパジン及びパラオキソソノリにより、本薬の加水分解はほぼ完全に阻害（最大 92%超）された。
  - 肝及び小腸ミクロソーム並びに肝及び小腸 S9 に本薬を添加し、エステラーゼ阻害薬の存在下でインキュベートしたとき、本薬の加水分解はエセリン、DFP 及びパラオキソソノリにより阻害された（最大 71%超）。

17) 検討に用いられた各エステラーゼ阻害剤は以下のとおり。

PMSF: セリンエステラーゼ阻害薬 (10 及び 100  $\mu\text{mol/L}$ )、エセリン: コリンエステラーゼ阻害薬 (10 及び 100  $\mu\text{mol/L}$ )、DTNB: アリルエステラーゼ阻害薬 (250 及び 2500  $\mu\text{mol/L}$ )、DFP: コリンエステラーゼ及び CES 阻害薬 (10 及び 100  $\mu\text{mol/L}$ )、BNPP: CES 阻害薬 (10 及び 100  $\mu\text{mol/L}$ )、エトプロバジン: BChE 阻害薬 (10 及び 100  $\mu\text{mol/L}$ )、BW284c51: AChE 阻害薬 (10 及び 100  $\mu\text{mol/L}$ )、パラオキソゾン: コリンエステラーゼ阻害薬 (1 及び 10  $\mu\text{mol/L}$ )、ネオスチグミン: AChE 阻害薬 (0.05 及び 0.5  $\mu\text{mol/L}$ )

また、ラット、サル及びヒトの血漿に本薬のプロドラッグ部分に存在する不斉炭素に由来する2種類のジアステレオマー(F1及びF2)の1:1混合物(10 μmol/L)を添加して5分間インキュベートしたとき、添加した各ジアステレオマーの50%がISCZに変換される時間は、F1で1.26~2.56分、F2で0.65~1.25分であり、各ジアステレオマーに大きな差は認められなかった。

#### 4.3.2.2 ISCZの代謝（参考 CTD 4.2.2.4-4、CTD 5.3.2.2-7）

ラット、サル及びヒトの凍結肝細胞にISCZの<sup>14</sup>C標識体(5 μmol/L)を添加し、8時間(ラット)又は24時間(サル及びヒト)インキュベートしたときに認められた代謝物は表29のとおりであり、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

表29 *in vitro* 代謝試験において認められた代謝物

動物種	代謝物
ラット	ISCZ、M4、M6、M7、M35、M36、M37、M38、未同定の代謝物6種類
サル	ISCZ、M35、M36、M38、未同定の代謝物4種類
ヒト	ISCZ、M35、M36、M38、未同定の代謝物3種類

ヒトCYP分子種(CYP2B6、CYP2C8、CYP3A4、CYP3A5及びCYP3A7)発現系にISCZ(100 ng/mL)を添加し、30分間インキュベートしたときのISCZの残存率はCYP2B6で98.8%、CYP2C8で98.2%、CYP3A4で33.8%、CYP3A5で68.4%及びCYP3A7で100.0%であり、ISCZは主にCYP3A4及びCYP3A5によって代謝されることが示された。

#### 4.3.3 *in vivo* 代謝

##### 4.3.3.1 血漿中代謝物について（CTD 4.2.2.4-7、4.2.2.4-8）

ラット及びサルに本薬[シアノ-<sup>14</sup>C]標識体又は本薬[ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C]標識体を単回静脈内又は経口投与(ラット5 mg/kg、サル3 mg/kg)したときの血漿中における主な代謝物(血漿中総放射能に対して10%を超える代謝物)が検討された。

- ラット(雄3例/時点)に本薬[シアノ-<sup>14</sup>C]標識体を投与したとき、経口投与48時間後又は静脈内投与24時間後までの血漿中からは、投与経路に関わらずM7及びISCZ(血漿中総放射能に対して、それぞれ31.6~43.5%及び9.0~23.9%)が主な代謝物として検出された。
- ラット(雄3例/時点)に本薬[ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C]標識体を投与したとき、投与8時間後までの血漿中からは、投与経路に関わらずM4及びM5(血漿中総放射能に対して、それぞれ53.8~69.3%及び15.5~20.4%)が主な代謝物として検出された。
- サル(雄3例)に本薬[シアノ-<sup>14</sup>C]標識体を投与したとき、投与8時間後までの血漿中からは、投与経路に関わらずISCZ(血漿中総放射能に対して、68.4~72.1%)が主な代謝物として検出された。
- サル(雄3例)に本薬[ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C]標識体を投与したとき、投与24時間後までの血漿中からは、投与経路に関わらずM4(血漿中総放射能に対して、82.7~89.6%)が主な代謝物として検出された。

##### 4.3.3.2 尿中代謝物について（CTD 4.2.2.4-7、4.2.2.4-8）

ラット及びサルに本薬[シアノ-<sup>14</sup>C]標識体又は[ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C]標識体を単回静脈内又は経口投与(ラット5 mg/kg、サル3 mg/kg)したときの尿中における主な代謝物(投与放射能に対して10%を超える代謝物)が検討された。

- ラット（雄3例）に本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体を投与したとき、投与48時間後までの尿中からは、投与経路に関わらず投与放射能に対して10%を超える代謝物は認められなかった。
- ラット（雄3例）に本薬〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体を投与したとき、投与48時間後までの尿中からは、投与経路に関わらずM4及びM20（投与放射能に対してそれぞれ53.8～59.3%及び10.1～11.7%）が主な代謝物として検出された。
- サル（雄3例）に本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体を投与したとき、投与72時間後までの尿中からは、投与経路に関わらずM17、M62及びM63の混合物（投与放射能に対して13.0～13.6%）が主な代謝物として検出された。
- サル（雄3例）に本薬〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体を投与したとき、投与72時間後までの尿中からは投与経路に関わらずM4及びM20（投与放射能に対して37.9～51.9%及び16.3～24.6%）が主な代謝物として検出された。

#### 4.3.3.3 胆汁中代謝物について（CTD 4.2.2.4-7、4.2.2.4-8）

胆管カニュレーション施行ラット及びサルに本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体又は〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体を単回静脈内投与（ラット5mg/kg、サル3mg/kg）したときの胆汁中における主な代謝物（投与放射能に対して10%を超える代謝物）が検討された。

- 胆管カニュレーション施行ラット（雄4例）に本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体を投与したとき、投与24時間後までの胆汁中から、ISCZ及びM55（投与放射能に対してそれぞれ26.6%及び17.3%）が主な代謝物として検出された。
- 胆管カニュレーション施行ラット（雄4例）に本薬〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体を投与したとき、投与48時間後までの胆汁中から、M5（投与放射能に対して19.8%）が主な代謝物として検出された。
- 胆管カニュレーション施行サル（雄3例）に本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体を投与したとき、投与72時間後までの胆汁中から、M73、M74及びM75の混合物（投与放射能に対して21.6%）が主な代謝物として検出された。
- 胆管カニュレーション施行サル（雄3例）に本薬〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体を投与したとき、投与72時間後までの胆汁中から、投与放射能に対して10%を超える代謝物は認められなかった。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 胆汁、尿及び糞中排泄（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、参考 CTD 4.2.2.5-1、4.2.2.5-2）

胆管カニュレーション施行又は未施行の雄性ラットに本薬 [<sup>14</sup>C/<sup>3</sup>H] 二重標識体、胆管カニュレーション施行又は未施行の雄性サルに本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体又は〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体を単回静脈内又は経口投与したとき、投与放射能に対する放射標識体の尿、糞及び胆汁中排泄率は表30のとおりであった。

表30 雄性ラット及びサルに放射標識体を単回静脈内及び経口投与したときの投与放射能に対する放射標識体の尿、糞及び胆汁中排泄率(%)

動物種	投与経路	胆管カニュレーション	投与した放射標識体	投与量(mg/kg)	例数	測定時点(時間)	<sup>14</sup> C又はシアノ- <sup>14</sup> C			<sup>3</sup> H又はピリジニルメチル- <sup>14</sup> C		
							尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
ラット	静脈内	未施行	<sup>3</sup> H/ <sup>14</sup> C二重標識	5.57	5	0~96	18.2	81.3	—	87.5	6.70	—
		施行	<sup>3</sup> H/ <sup>14</sup> C二重標識	2.5	3	0~48	7.75	—	81.4	63.6	—	18.8
	経口	未施行	<sup>3</sup> H/ <sup>14</sup> C二重標識	5.14	4	0~96	15.6	81.3	—	83.9	10.9	—
サル	静脈内	未施行	シアノ- <sup>14</sup> C	3	3	0~168	42.9	55.0	—	—	—	—
			ピリジニルメチル- <sup>14</sup> C	3	3	0~168	—	—	—	88.0	10.0	—
		施行	シアノ- <sup>14</sup> C	3	3	0~72	40.9	—	55.7	—	—	—
			ピリジニルメチル- <sup>14</sup> C	3	3	0~72	—	—	—	80.5	—	17.7
	経口	未施行	シアノ- <sup>14</sup> C	3	3	0~168	37.7	58.2	—	—	—	—
		ピリジニルメチル- <sup>14</sup> C	3	3	0~168	—	—	—	—	86.5	9.6	—

平均値、—：未検討

本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体又は〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体を単回静脈内投与した雄性ラットから投与6時間後までに採取した胆汁を、別の胆管カニュレーション施行雄性ラットに十二指腸内投与したとき、投与放射能に対する投与48時間後までに尿及び胆汁中から回収された放射能の割合は、〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体由来放射能は尿中で9.9%、胆汁中で56.2%、〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体由来放射能は尿中で70.2%、胆汁中で12.9%であった。

#### 4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-5)

ラット(分娩後14日目)(各群3例)に本薬〔シアノ-<sup>14</sup>C〕標識体又は〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体を5mg/kgで単回静脈内投与したときの投与48時間後までの乳汁排泄が検討された。乳汁中放射能濃度は、いずれの標識体においても投与0.5時間後に最高値(それぞれ7.00±0.67μg Eq./mL及び2.03±0.16μg Eq./mL)を示し、母動物の血液中放射能濃度に対する乳汁中の放射能濃度の比は、それぞれ8.6倍及び0.56倍であった。

### 4.5 薬物動態学的相互作用

#### 4.5.1 薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 5.3.2.2-3、5.3.2.2-15)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各CYP分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4)の基質<sup>18)</sup>の代謝活性に対するISCZ<sup>19)</sup>及びM5<sup>20)</sup>の直接的阻害作用及び時間依存的阻害作用が検討され、結果は以下のとおりであった。

- ISCZはCYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6及び3A4の基質の代謝に対し直接的阻害作用を示した( $IC_{50}$ :0.918~38.5μmol/L)。一方、ISCZは各CYP分子種の基質の代謝に対して、明確な時間依存的阻害作用は示されなかった。

<sup>18)</sup> 検討に用いられた基質(濃度)は以下のとおり。

CYP1A2: Phenacetin (30 μmol/L)、CYP2A6: Coumarin (2 μmol/L)、CYP2B6: Bupropion (100 μmol/L)、CYP2C8: Amodiaquine (2.5 μmol/L)、CYP2C9: ジクロフェナク (4 μmol/L)、CYP2C19: S-(+)-Mephenytoin (30 μmol/L)、CYP2D6: (±)-Bufuralol (10 μmol/L)、CYP2E1: Chlorzoxazone (100 μmol/L)、CYP3A4: テストステロン (60 μmol/L) 及びミダゾラム (1 μmol/L)

<sup>19)</sup> 検討された濃度は以下のとおり。

CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C19及び2E1: 0~100 μmol/L、CYP2C9及び2D6: 0~30 μmol/L、CYP3A4: 0~10 μmol/L

<sup>20)</sup> 検討された濃度は0~100 μmol/L

- M5 は CYP2A6 の基質の代謝に対して直接的阻害作用を示した ( $IC_{50}$  は 46.7  $\mu\text{mol/L}$ )。一方、M5 は各 CYP 分子種の基質の代謝に対して、明確な時間依存的阻害作用は示されなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、各 UGT 分子種 (UGT1A1、1A9 及び 2B7) の基質<sup>21)</sup> の代謝活性に対する IS CZ (0.075~75  $\mu\text{mol/L}$ ) の直接的阻害作用が検討された結果、IS CZ の UGT1A1、1A9 及び 2B7 に対する  $IC_{50}$  は、それぞれ 9.0、19 及び 44  $\mu\text{mol/L}$  であった。

#### 4.5.2 薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 5.3.2.2-2)

初代培養ヒト肝細胞を用いて、各 CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4) に対する IS CZ (0.1~10  $\mu\text{mol/L}$ ) の誘導作用が、各 CYP 分子種の mRNA 発現量を指標として検討された。その結果、CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A4 の mRNA 量が IS CZ の添加により、溶媒対照と比較して最大 2 倍以上の増加が認められた。

#### 4.5.3 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 5.3.2.2-8、5.3.2.2-12、5.3.2.2-13)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、P-gp 又は BCRP 阻害薬<sup>22)</sup> 存在下及び非存在下における IS CZ (2 及び 20  $\mu\text{mol/L}$ ) の頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数に対する基底膜側から頂端膜側への見かけの透過係数の比 (efflux 比) が検討された。P-gp 阻害剤非存在下におけるヒト P-gp 発現 LLC-PK1 細胞の efflux 比は 0.9 及び 1.1 であり、P-gp 阻害薬存在下で efflux 比の低下は認められなかった。BCRP 阻害薬非存在下におけるヒト BCRP 発現 LLC-PK1 細胞の efflux 比は 1.0 及び 0.9 であり、BCRP 阻害薬存在下で efflux 比の低下は認められなかった。また、ヒト OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いた IS CZ の  $^{14}\text{C}$  標識体 (1  $\mu\text{mol/L}$ ) の輸送を検討した結果、OATP1B1 又は OATP1B3 の発現、非発現で、IS CZ の  $^{14}\text{C}$  標識体の細胞内取込み量に違いは認められなかった。

#### 4.5.4 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 5.3.2.2-4、5.3.2.2-10、5.3.2.2-11)

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、P-gp 及び BCRP の基質<sup>23)</sup> の輸送に対する IS CZ (0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、P-gp 及び BCRP の基質の輸送に対する阻害作用が示された ( $IC_{50}$  : それぞれ 25.7 及び 35.3  $\mu\text{mol/L}$ )。

ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各薬物トランスポーターの基質<sup>24)</sup> の輸送に対する IS CZ (0.03~10  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、IS CZ は OATP1B1、OCT1、OCT2 及び MATE1 の基質の輸送に対する阻害作用が示された ( $IC_{50}$  : 1.97~11.2  $\mu\text{mol/L}$ )。

ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、P-gp 及び BCRP の基質<sup>23)</sup> の輸送に対する本薬 (0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) 及び M5 (0.1~100  $\mu\text{mol/L}$ ) の阻害作用が検討された。その結果、いずれも明

<sup>21)</sup> 検討に用いられた基質 (濃度) は以下のとおり。

17 $\beta$ -エストラジオール (12  $\mu\text{mol/L}$ )、プロポフォール (16  $\mu\text{mol/L}$ )、モルヒネ (400  $\mu\text{mol/L}$ )

<sup>22)</sup> 検討に用いられた阻害薬 (濃度) は以下のとおり。

P-gp : ケトコナゾール及びベラパミル (いずれも 30  $\mu\text{mol/L}$ )、BCRP : Ko143 (1  $\mu\text{mol/L}$ )

<sup>23)</sup> 検討に用いられた基質 (濃度) は以下のとおり。

P-gp : ジゴキシンの  $^{3}\text{H}$  標識体 (1  $\mu\text{mol/L}$ )、BCRP : プラズミンの  $^{3}\text{H}$  標識体 (0.01  $\mu\text{mol/L}$ )

<sup>24)</sup> 検討に用いられた基質 (濃度) は以下のとおり。

OATP1B1 及び OATP1B3 : Estradiol 17 $\beta$ -D-glucuronide の  $^{3}\text{H}$  標識体 (0.05  $\mu\text{mol/L}$ )、OCT1 : Tetraethylammonium bromide の  $^{14}\text{C}$  標識体 (5  $\mu\text{mol/L}$ )、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミンの  $^{14}\text{C}$  標識体 (10  $\mu\text{mol/L}$ )、OAT1 : *p*-aminohippuric acid の  $^{3}\text{H}$  標識体 (1  $\mu\text{mol/L}$ )、OAT3 : Estrone sulfate の  $^{3}\text{H}$  標識体 (0.05  $\mu\text{mol/L}$ )

確な阻害作用は認められなかった。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、提示された資料及び4.R.1の検討を踏まえ、本薬の非臨床薬物動態特性は確認されたと考える。なお、*in vitro*代謝試験及び薬物相互作用試験の結果（4.3及び4.5参照）から、「『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』について」（平成30年7月23日付け薬生薬審発0723第4号）等を踏まえ、本薬の臨床使用時に薬物相互作用が生じる可能性があると考えられたCYP3A阻害薬又はCYP3A誘導薬との併用に係る薬物相互作用、並びにISCZのCYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A、UGT1A1、P-gp、BCRP、OCT2及びMATE1に対する阻害作用並びにCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP3Aに対する誘導作用を介した薬物相互作用については、本薬の臨床薬物相互作用試験の結果（6.2.4参照）も考慮の上、6.R.3で引き続き議論する。

##### 4.R.1 メラニン含有組織への分布について

申請者は、本薬〔ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C〕標識体を用いた有色ラットにおける組織内分布試験において、他の組織と比較して、メラニン含有組織であるぶどう膜で長期間放射能が検出されたことから（4.2.1参照）、本薬関連物質のメラニン含有組織への親和性が示唆されているものの、以下の点等を考慮すると、本薬関連物質におけるメラニン含有組織（眼、皮膚等）への分布が、安全性上の問題となる可能性は低いと説明している。

- 有色動物であるB6C3F1マウス又はカニクイザルを用いた反復投与毒性試験（5.2参照）等において、眼及び皮膚等のメラニン含有組織に対する毒性所見は認められていないこと。
- 国内第III相試験（AK1820-301試験）において、眼障害<sup>25)</sup>に関連する副作用は認められず、皮膚及び皮下組織障害<sup>26)</sup>に関連する副作用は8.2%（6/73例）に認められたものの、重篤な副作用は認められていないこと。
- 海外第III相試験（9766-CL-0104試験及び9766-CL-0103試験の併合）において、眼障害<sup>25)</sup>に関連する副作用は2.7%（11/403例）、皮膚及び皮下組織障害<sup>26)</sup>に関連する副作用は5.2%（21/403例）で認められたものの、重篤な副作用の発現割合はそれぞれ0.2%（1/403例）及び0.5%（2/403例）と低く、硝子体出血1例（回復したが後遺症あり）を除き、いずれの事象も転帰は回復であったこと。

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。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における評価の概略

本薬の単回投与毒性試験、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、幼若動物毒性試験、局所刺激性試験及びその他毒性試験（抗原性試験、光毒性試験、溶血性試験、不純物の毒性試験）の成績が提出された。本項では特に記載のないかぎり、溶媒は経口投与では蒸留水又は精製水、静脈内投与では生理食塩水が用いられ、本薬の投与量は、塩形態（塩化物塩酸塩又は硫酸塩）としての量で示した。

<sup>25)</sup> MedDRA SOC「眼障害」に該当する事象。

<sup>26)</sup> MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象。

## 5.1 単回投与毒性試験

本薬塩化物塩酸塩を用いて、ラット及びカニクイザルの単回投与毒性試験（経口及び静脈内）が実施された（表 31）。ラット及びカニクイザルで死亡例が認められ、経口投与における概略の致死量はラットで 1,000 mg/kg、カニクイザルで 2,000 mg/kg、静脈内投与における概略の致死量はラットで 10 mg/kg (1 mL/分) 及び 40 mg/kg (0.1 mL/分)、カニクイザルで 64 mg/kg と判断された。主な急性症状として、ラットでは自発運動低下、よろめき歩行、跳躍、呼吸困難、チアノーゼ及び腹臥位等、カニクイザルでは嘔吐、流涎、腹臥位、半眼、自発運動低下、座位、閉眼、呼吸困難及び無呼吸等が認められた。

表 31 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	主な所見	概略致死量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	強制経口	0、500、1,000、2,000	2,000：死亡 5/5 例 (雌雄) 1,000：死亡 2/5 例 (雄)、死亡 5/5 例 (雌) 自発運動低下、腹臥位、よろめき歩行、跳躍、呼吸困難、チアノーゼ、低体温、流涙、体重・摂餌量低値、肺うつ血、胃出血、下部消化管黄色内容物	1,000	4.2.3.1-1
雌雄ラット (SD)	静脈内	0、5、10、20 (1 mL/分) 10、20、40 (0.1 mL/分)	20 (1 mL/分)：死亡 5/5 例 (雌雄) 10 (1 mL/分)：死亡 2/5 例 (雄)、3/5 例 (雌) 自発運動低下、腹臥位、振戦、呼吸困難 40 (0.1 mL/分)：死亡 1/5 例 (雄) 自発運動低下、腹臥位、よろめき歩行、振戦、跳躍、呼吸困難、投与部位瘀斑・黒色・尾消失	10 (1 mL/分) 40 (0.1 mL/分)	
雄カニクイザル	強制経口	500、1,000、2,000	2,000：死亡 1/2 例 嘔吐、流涎、赤面、筋力低下、腹臥位、半眼、自発運動低下、座位、閉眼、呼吸困難、摂餌量減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット高値、血中 AST・グルコース・ナトリウム・クロール高値	2,000	4.2.3.1-2
雄カニクイザル	静脈内	4、8、16、32、64 (ボーラス投与) 90、120 (2 時間持続投与)	64 (ボーラス投与)：死亡 2/2 例 半眼、赤面、筋力低下、腹臥位、側臥位、呼吸困難、無呼吸、自発運動低下、座位、好中球比率低値、リンパ球比率高値、血中 AST・ALT・クレアチニン・無機リン・カリウム高値、血中総タンパク・アルブミン・総コレステロール・カルシウム低値 120 (2 時間持続投与)：死亡 1/2 例 半眼、自発運動低下、腹臥位、筋力低下、嘔吐、摂餌量減少、白血球数高値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、血中グルコース・無機リン高値、血中総タンパク・アルブミン・総コレステロール・カルシウム低値	64 (ボーラス投与) 120 (2 時間)	

a) 本薬塩化物塩酸塩を使用。

## 5.2 反復投与毒性試験

本薬塩化物塩酸塩又は硫酸塩を用いて、ラットの 4 週、13 週及び 26 週間反復経口投与毒性試験、マウスの 13 週間反復経口投与毒性試験が実施された（表 32）。主な全身毒性として、ラット及びマウスで一般状態悪化に伴う死亡例、肝細胞小葉中心性肥大・空胞化及び限局性壊死、副腎皮質細胞空胞化・肥大及び胃・十二指腸粘膜傷害、ラットで甲状腺濾胞上皮細胞肥大・限局性濾胞上皮細胞過形成、赤血球系パラメータ低下、髓外造血亢進、血中尿素窒素上昇、血中電解質濃度異常、腎臓尿細管上皮変性・拡張、心筋空胞化・変性及び卵巣空胞化・黄体数増加、マウスで血中 AST・ALT の上昇が認められた。ラットに本薬を 1 日 1 回 26 週間反復経口投与したときの無毒性量（雌雄：10 mg/kg/日）における非結合型 IS CZ 血漿中曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は、雄で 66.5 ng·h/mL、雌で 276 ng·h/mL であり、ヒトに本薬の臨

床用量を経口投与したときの非結合型 ISCZ 血漿中曝露量<sup>27)</sup> (AUC<sub>0-24h</sub> : 850 ng·h/mL、以下、臨床曝露量)との比は、雄で 0.1 倍、雌で 0.3 倍であった。本薬のマウス及びラットへの反復投与で認められた肝細胞傷害性に関連した毒性所見は、本薬の肝臓における薬物代謝酵素誘導に伴う ROS 産生や循環血液量の低下が関与する (Toxicol Pathol 2010; 38: 776-95) 可能性が高いと考えられた。また、ラットにおける赤血球系パラメータの低下は、赤血球数には影響が認められず、骨髄への毒性所見も認められていないことから毒性学的意義は低く、またマウスにおいて認められた胃・十二指腸粘膜傷害は、死亡又は瀕死期屠殺個体でのみ認められたことから、当該所見は非特異的なストレスに起因する可能性が高いと判断された。

---

<sup>27)</sup> 外国人健康被験者に ISCZ として 1 回 200 mg を QD (投与 1~2 日目のみ TID) で 13 日間反復経口投与したときの定常状態における ISCZ 血漿中 AUC<sub>0-24h</sub> (121 µg/mL、6.2.5 参照)、及びヒトにおける ISCZ の血漿中タンパク非結合型分率 (約 0.7%、4.2.2 参照) を考慮して算出された。

表 32 げつ歯類反復経口毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	強制経口	4週間 (1回/日) + 4週間回復	0、10、30、90 (塩化物塩酸塩)	90: 肝臓・甲状腺重量高値、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺小型濾胞増加 (濾胞上皮細胞肥大) (雌雄) 回復性あり	30	4.2.3.2-4
雌雄ラット (SD)	強制経口	13週間 (1回/日) + 4週間回復	0、10、30、90 (硫酸塩)	90: 肝臓重量高値、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大 (雌雄)、体重増加量・摂餌量低値、甲状腺重量高値 (雄)、甲状腺大型化 (雌) 回復性あり	30	4.2.3.2-6
雌雄ラット (SD)	強制経口	26週間 (1回/日) + 4週間回復	0、10、30、90 (硫酸塩)	≥30: 流涎 (雌雄)、肝臓重量高値・小葉中心性肝細胞肥大 (雄) 90: 甲状腺重量高値、甲状腺大型化、甲状腺濾胞上皮細胞肥大/過形成 (雌雄)、甲状腺大型化・限局性濾胞上皮細胞過形成 (雄)、肝臓重量高値 (雌) 回復期間終了後 90: 甲状腺限局性濾胞上皮細胞過形成 (雄)	10	4.2.3.2-7
雌雄ラット (Wistar)	強制経口	13週間	0、100、300、600 (硫酸塩)	【死亡例】 600: 3/10例 (雌) 深呼吸、腹臥位/側臥位、体重減少  【生存例】 ≥100: 肝臓重量高値、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞上皮細胞肥大 (雌雄)、血中総タンパク・アルブミン高値、甲状腺重量高値 (雄)、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、血中クロール・カリウム低値、卵巣間質細胞空胞化 (雌) ≥300: 摂餌量高値、副腎・腎臓・心臓重量高値、肝臓大型化、副腎皮質束状帯及び網状帯細胞空胞化、脾臓髓外造血、肺胞マクロファージ集簇 (雌雄)、血小板数高値、プロトロンビン時間低値、血中クロール低値、腎臓好塩基性尿細管・尿細管硝子滴、顎下腺顆粒管顆粒減少 (雄)、中性脂肪高値、甲状腺重量高値、腎臓遠位尿細管上皮細胞肥大、心臓心筋空胞化 (雌) 600: MCV・MCH 低値、網状赤血球比率高値、血中UN・無機リン高値、唾液腺・胸腺重量低値、肝臓限局性肝細胞壊死、腎臓遠位尿細管拡張、ハーダー腺臍房細胞変性・壊死 (雌雄)、ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCHC 低値、フィブリノーゲン減少、血中グロブリン高値、血中中性脂肪・グルコース低値、下垂体重量増加・前葉肥大、心臓心筋空胞化 (雄)、血中ALP高値、血中アルブミン低値、卵巣重量高値、顎下腺顆粒管顆粒減少、肝臓小葉辺縁帶肝細胞空胞化・肝細胞多核化、副腎皮質球状帯萎縮、心臓心筋変性、黄体数増加、十二指腸粘膜再生・びらん (雌) 300: 血中グロブリン高値 (雌)	— <sup>a)</sup>	4.2.3.4.1-5
雌雄マウス (B6C3F1)	強制経口	13週間	0、100、300、450 (硫酸塩)	【死亡例】 450: 1/10例 (雄) 歩行異常、前胃・腺胃白色又は暗赤色巢・びらん/潰瘍、前胃びまん性扁平上皮過形成、肝臓小葉中心性肝細胞肥大・肝細胞空胞化、副腎皮質びまん性細胞肥大、胸腺萎縮  【生存例】 ≥100: 血中ALT高値、血中総タンパク・アルブミン低値、肝重量高値、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、副腎皮質びまん性細胞肥大 (雌雄)、肝臓肝細胞空胞化 (雄)、唾液腺重量低値 (雌) ≥300: 血小板数高値、血中ALP高値、唾液腺重量低値、肝臓限局性肝細胞壊死 (雄)、血中カリウム・グロブリン・総コレステロール低値、肝臓大型化・肝細胞空胞化・小肉芽腫、顎下腺顆粒管顆粒減少 (雌) 450: 前胃隆起巢、前胃限局性扁平上皮過形成 (雌雄)、血中総コレステロール低値、肝臓大型化、顎下腺顆粒管顆粒減少、前胃びらん/潰瘍・びまん性扁平上皮過形成 (雄)、肝臓限局性肝細胞壊死、リンパ球数高値 (雌) 300: 体重低値、リンパ球数高値 (雄)	— <sup>a)</sup>	4.2.3.4.1-2

a) 無毒性量は未評価

本薬塩化物塩酸塩又は硫酸塩を用いて、カニクイザルの4、13及び39週間反復経口投与毒性試験が実施された（表33）。主な全身毒性として、一般状態悪化に伴う細菌感染による死亡、心電図P波消失、肝細胞肥大、腎臓尿細管上皮拡張・円柱・脱落細胞、副腎皮質細胞空胞化及び肥大、血中脂質代謝異常と関連する変化が認められた。カニクイザルに本薬を1日1回39週間反復経口投与したときの無毒性量（20 mg/kg/日）における非結合型ISCZ 血漿中曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は雄で360 ng·h/mL、雌で304 ng·h/mLであり、臨床曝露量<sup>27)</sup>（AUC<sub>0-24h</sub> : 850 ng·h/mL）との比は、雌雄とも約0.4倍であった。

表33 カニクイザル反復経口毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	強制 経口	4週間 (1回/日) + 4週間 回復	0、10、30、90 (塩化物塩 酸塩)	<p>【死亡例】 90:2/4例(雌) 嘔吐、流涎、下痢、自発運動低下、削瘦、座位、会陰部周囲汚れ、顔面皮膚暗赤色巢、体重・摂餌量低値、無摂餌、心電図P波消失、血中UN・クレアチニン・トリグリセリド・カリウム高値、血中総コレステロール・グルコース・クロール低値、肝臓・副腎重量高値、肝臓小葉構造明瞭化・肝細胞脂肪化、肺と胸壁・肺と横隔膜癒着、心臓心内膜赤色巢、大腸粘膜多巣性赤色巢、腎臓近位尿細管上皮空胞化<sup>a)</sup>・尿細管好酸性小体<sup>a)</sup>・硝子円柱<sup>a)</sup>、尿細管腔細胞層<sup>a)</sup>、副腎暗赤色化・大型化・皮質束状帯肥厚・皮質出血、大腸上皮壊死・固有層出血、食道粘膜壊死、胸腺・脾臓リンパ濾胞、腸間膜・頸下腺リンパ節萎縮、脾臓・頸下腺臓房細胞萎縮、大腸・食道粘膜細菌感染、全身諸臓器<sup>b)</sup>血管内細菌感染、顔面皮膚赤色巢血管周囲細菌感染・真皮うつ血・浮腫・炎症性細胞浸潤、肝臓・副腎・頸下腺リンパ節好中球集簇</p> <p>【生存例】 ≥30:肝臓肝細胞肥大、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値(雌雄)、下痢/軟便、流涎、副腎重量高値(雄)、肝臓重量高値(雌) 90:嘔吐、削瘦、体重・摂餌量減少、血中トリグリセリド高値、総コレステロール低値、肝臓小葉構造明瞭化・小葉中心性肝細胞脂肪化(雌雄)、自発運動低下、座位、眼周囲粘液付着、下腹部尿汚れ、心電図P波消失、血中総タンパク・アルブミン・A/G比・グルコース低値、尿タンパク増加、肝臓重量高値(雄)、下痢/軟便、流涎、血中リン脂質低値、副腎重量高値・大型化(雌)</p> <p>回復性あり</p>	10	4.2.3.2-9
雌雄 カニクイザル	強制 経口	13週間 (1回/日) +4週間 回復	0、10、20、40 (硫酸塩)	<p>≥20:嘔吐<sup>c)</sup>(雄) 40:反芻頻度増加、体重増加量低値、肝臓・副腎重量高値、肝臓肝細胞肥大、副腎皮質束状帯肥大(雌雄)、流涎<sup>c)</sup>(雄)</p> <p>回復性あり</p>	20	4.2.3.2-10
雌雄 カニクイザル	強制 経口	39週間 (1回/日) +4週間 回復	0、10、20、40 (硫酸塩)	<p>【死亡例】 40:1/6例(雄) 脱水、赤色排泄物を伴う下痢、低体温、副腎束状帯皮質細胞多巣性空胞化、腎臓遠位尿細管拡張・管腔内タンパク円柱・脱落細胞・シュウ酸結晶、胸腺・頸下・腸間膜リンパ節リンパ濾胞萎縮、直腸粘膜多巣性びらん・陰窩膿瘍、胸腺皮質萎縮</p> <p>【生存例】 ≥10:流涎<sup>c)</sup>(雌雄) 40:肝臓重量高値(雌雄)、副腎・心臓重量高値、副腎束状帯皮質細胞多巣性又は限局性肥大(雄)、体重増加量低値(雌)</p> <p>回復性あり</p>	20	4.2.3.2-11

a) 細菌感染に伴う二次的変化と判断

b) 腎臓、肺、骨髄、頸下腺、胸腺、心臓間質、動脈脂肪組織、頸下腺リンパ節洞及び副腎類洞

c) 本薬の苦みに関連した変化であり毒性と判断せず。

本薬硫酸塩を用いて、ラット及びカニクイザルの6週間反復静脈内投与毒性試験が実施された(表34)。主な異常所見としてラットでは原因不明の死亡及び投与部位の刺激性に関連する変化、カニクイザルでは肝細胞肥大、投与部位の刺激性に関連する血球系パラメータの異常等が認められた。カニクイザルに本薬を1日1回6週間反復静脈内投与したときの無毒性量(10 mg/kg/日)における非結合型ISCZ血漿中曝露量(AUC<sub>last</sub>)は、雌雄とも136 ng·h/mLであり、臨床曝露量<sup>27)</sup>(AUC<sub>0-24h</sub>: 850 ng·h/mL)との比は約0.2倍であった。なお、臨床における長期静脈内反復投与時の安全性について、投与経路(静脈内及び経口)で代謝物及び全身毒性に大きな差はないことから、長期反復経口投与毒性試験成績に基づき担保可能と判断された。

表34 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 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	静脈内	6週間+ 4週間回復	0、10、20、 40/30 <sup>b)</sup>	【死亡例】 40/30: 2/13例(雄)、5/13例(雌)  【生存例】 ≥20: 投与部位尾部腫脹(雌雄) 40/30: 投与部位壞死(雌雄)、肝臓重量高値(雄)  回復性あり	20	4.2.3.2-16
雌雄 カニクイ ザル	静脈内	6週間+ 4週間回復	0、10、20、40	≥10: 白血球数・好中球数・血小板数高値、赤血球数・ ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、肝重量高値、肝細胞びまん性肥大 <sup>c)</sup> 、投与部位硬結節、投与部位血管周囲/皮下組織線維化・炎症・出血・浮腫、静脈壁壞死、 内皮肥厚・炎症・血栓(雌雄) 40: 肝臓大型化(雄) 20: 肝臓大型化(雌)  回復性あり	10	4.2.3.2-19

a) いずれの試験も本薬硫酸塩を使用

b) 投与5日目以降、30 mg/kg/日に減量

c) 20 mg/kg/日群の雄を除く

### 5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames試験)、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラットを用いた小核試験が実施され、本薬の遺伝毒性は陰性であった(表35)。

表 35 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 <sup>a)</sup>	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	S9-	0 <sup>b)</sup> 、10、31.6、100、316 µg/plate (プレート法)	陰性	4.2.3.3.1-1	
			0 <sup>b)</sup> 、10、31.6、100、316、1,000 µg/plate (プレート法)			
		S9+	0 <sup>b)</sup> 、10、31.6、100、316、1,000 µg/plate (プレート法)	陰性		
			0 <sup>b)</sup> 、10、31.6、100、316 µg/plate (プレート法)			
		S9-	0 <sup>b)</sup> 、5、15.8、50 µg/plate (ブレインキュベーション法)	陰性		
			0 <sup>b)</sup> 、0.316、1、3.16、5、10、15.8、 31.6 µg/plate (ブレインキュベーション法)			
			0 <sup>b)</sup> 、0.316、1、3.16、5 µg/plate (ブレインキュベーション法)			
		S9+	0 <sup>b)</sup> 、5、15.8、50、158 µg/plate (ブレインキュベーション法)	陰性		
	遺伝子突然変異 試験	S9-/ (3 時間)	0 <sup>b)</sup> 、36.4、51、71.4、100 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-6	
		S9- (24 時間)	0 <sup>b)</sup> 、5、10、20、30 µg/mL	陰性		
<i>in vivo</i>	ラット小核試験	雄 雌 ラット (Wistar) 骨髄	/		4.2.3.3.2-1	
			0、6.25、12.5、25 mg/kg/日 (単回、静脈内)	陰性		

a) 本薬塩化物塩酸塩を使用

b) 溶媒：脱イオン水又は蒸留水

#### 5.4 がん原性試験

本薬硫酸塩を用いたマウスの経口経路による 2 年間がん原性試験（以下、「マウスがん原性試験」）が実施され、主な本薬投与に関連する腫瘍性病変として、肝細胞腺腫／がん、肝芽細胞腫及び肝臓血管腫の発生頻度上昇、関連する増殖性病変として肝臓に変異肝細胞巣が認められた（表 36）。その他の非腫瘍性病変として、雌の肝臓で血管拡張、心筋変性・壊死・細胞浸潤・線維化、卵巢で萎縮・間質細胞過形成、腎臓で腎孟拡張・腎乳頭壊死、逆行性腎症及び大腿骨線維化の発生頻度・程度上昇が認められた。非発がん量は、雄で 10 mg/kg/日未満、雌で 30 mg/kg/日であった。肝芽細胞腫について、肝細胞腺腫／がんに続発して発生することが報告されていること（Toxicol Pathol 2018; 31: 195-9）、肝臓血管腫について、医薬品及び化学物質の 2 年間のマウスがん原性試験において血管系腫瘍と肝細胞腫瘍の併発が報告されている（Toxicol Sci. 2002; 68: 226-36、Natl Toxicol Program Tech Rep Ser. 2000; 484: 1-290、Arch Toxicol. 2003; 77: 702-11）ことから、当該腫瘍は肝細胞腺腫／がんに続発又は関連して発生すると判断された。なお、非腫瘍性病変として認められた大腿骨線維化、卵巢の萎縮及び卵巢間質細胞過形成について、以下の点からヒトへの有害性は低いと判断された。

- 大腿骨線維化の発生頻度上昇の発生原因は不明であるが、当該所見はマウス固有の自然発生性病変であり（Exp Mol Pathol 2016; 100: 92-100）、骨髄造血細胞抑制等を伴っていないこと。
- 卵巢の萎縮に伴う卵巢間質細胞過形成は体重低値に起因した二次的変化であること（J Toxicol Pathol 2014; 27: 1S-107S、Pathology of the mouse 1999; 1<sup>st</sup> ed.: p.409-43）。

表 36 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/日)	添付資料 CTD		
					本薬 (硫酸塩)							
					雄: 0	雄: 10	雄: 30	雄: 100				
					雌: 0	雌: 30	雌: 100	雌: 300 <sup>a)</sup>				
雌雄 マウス (B6C3F1)	強制 経口	2年間	腫瘍性病変							雄: 10 未満 雌: 30 4.2.3.4.1-3		
			肝細胞腺腫		雄	16	25*	31*	44*			
			肝細胞がん		雄	8	20	35*	44*			
			肝細胞腺腫 + 肝細胞がん		雄	10	12	9	21*			
			肝細胞腺腫 + 肝細胞がん		雌	4	4	10	15*			
			肝芽細胞腫		雄	23	32*	35	48*			
			肝芽細胞腫		雌	12	23	38*	44*			
			肝芽細胞腫		雄	1	0	0	11*			
			肝芽細胞腫		雌	0	0	0	0			
			肝臓／血管腫		雄	4	3	2	2			
			肝臓／血管腫		雌	0	2	7*	10*			
			増殖性病変									
			肝臓／好塩基性変異細胞巣		雄	3	8	5	7			
			肝臓／好酸性変異細胞巣		雌	2	4	11*	14*			
			肝臓／好酸性変異細胞巣		雄	3	4	14*	21*			
			その他所見		雌	11	17	36*	43*			
			生存率 (%)		雄	74.1	61.1	77.8	63.0			
			生存率 (%)		雌	64.8	77.8	57.4	27.8 <sup>b)</sup>			
			肝臓／血管拡張		雄	1	2	0	2			
			肝臓／血管拡張		雌	3	14*	29*	34*			
≥10/30 <sup>c)</sup> : 肝臓肝細胞空胞化発生頻度・程度上昇・肝細胞肥大 (雌) ≥30/100 <sup>c)</sup> : 肝細胞空胞化発生頻度・程度上昇・肝細胞肥大 (雄)、心臓心筋変性／壞死、卵巣萎縮・間質細胞過形成・動脈炎発生頻度／程度上昇 (雌) 100/300 <sup>c)</sup> : 心臓心筋変性／壞死 (雄)、心臓心筋細胞浸潤・線維化発生頻度・程度上昇、腎臓腎孟拡張・腎乳頭壞死、逆行性腎症発生頻度・程度上昇、胸骨・大腿骨骨線維化病変発生頻度・程度上昇、胸腺・脾臓白脾髓・頸下腺リンパ節・腸間膜リンパ節萎縮発生頻度・程度上昇 (雌)												

a) 雌の 300 mg/kg は投与 81 週目に 200 mg/kg に減量

b) 投与 89 週目にすべての動物を剖検

c) 投与量：雄／雌

\*本薬投与により発生頻度上昇が認められた所見

マウスがん原性試験において肝芽細胞腫及び肝臓血管腫の初発時期への影響が評価された結果、本薬投与により発生時期の明らかな早期化は認められなかった（表 37）。

表 37 マウスがん原性試験における肝芽細胞腫及び肝臓血管腫の初発週齢

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				添付資料 CTD		
					本薬 (硫酸塩)						
					雄: 0	雄: 10	雄: 30	雄: 100			
					雌: 0	雌: 30	雌: 100	雌: 300 <sup>a)</sup>			
雌雄 マウス (B6C3F1)	強制 経口	2年間	腫瘍性病変							4.2.3.4.1-3	
			肝臓／肝芽細胞腫		雄	110	—	—	92		
			肝臓／肝芽細胞腫		雌	—	—	—	—		
			肝臓／血管腫		雄	103	68	99	92		
			肝臓／血管腫		雌	—	110	88	79		

a) 雌の 300 mg/kg は投与 81 週目に 200 mg/kg に減量

— : 未発生

本薬硫酸塩を用いて、ラットの経口経路による 2 年間がん原性試験（以下、「ラットがん原性試験」）が実施され、主な本薬投与に関連する腫瘍性病変として、肝細胞腺腫・がん、甲状腺濾胞上皮腺腫、皮

膚線維腫及び子宮内膜腺がんの発生頻度上昇、関連する増殖性病変として肝臓に変異肝細胞巣、甲状腺濾胞上皮及び子宮腺の過形成が認められた（表38）。その他の非腫瘍性病変として、慢性進行性腎症発生頻度・程度上昇が認められた。非発がん量は、雄で20 mg/kg/日、雌で45 mg/kg/日、非発がん量における投与26週目の非結合型血中ISCZ曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>）は、雄で226.7 ng·h/mL、雌で1,206 ng·h/mLであり、臨床曝露量<sup>27)</sup>（AUC<sub>0-24h</sub> : 850 ng·h/mL）との比は、雄で約0.3倍、雌で約1.4倍であった。なお、マウス及びラットがん原性試験で認められた肝細胞肥大、変異肝細胞巣、肝細胞腺腫・がんの発生頻度上昇は、本薬の肝臓における薬物代謝酵素（CYP2B）の誘導（4.5.2参照）に関連する変化と考えられた。また、ラットの甲状腺濾胞上皮細胞過形成・腺腫の発生頻度上昇は、薬物代謝酵素誘導に関連した肝臓における甲状腺ホルモン代謝促進に伴う甲状腺刺激ホルモン分泌亢進に起因する変化である（伊東病理毒性学 丸善出版; 2013. p.384-91）と考えられ、これらの腫瘍性病変の発生頻度上昇については、以下の理由から、ヒトへの外挿性は低いと判断された。

- フェノバルビタール等の薬物代謝酵素の誘導を示す薬剤において、げっ歯類で肝細胞腫瘍の発現率の増加が認められるが、当該所見のヒトへの外挿性は低いことが示されていること（*Histology of preclinical toxicity studies interpretation and relevance in drug safety evaluation 2012; 4<sup>th</sup> ed.*: p.446-8、*Toxicol Sci. 2006; 89: 51-6*）。
- 肝臓で薬物代謝酵素を誘導する他のアゾール系抗真菌薬でも同様に、げっ歯類で肝細胞腫瘍の発現率の増加が認められていること〔ブイフェンド錠50mg、同錠200mg 審査報告書（平成17年2月16日付け）〕。
- 甲状腺濾胞上皮細胞腺腫の発生頻度上昇は、血中甲状腺ホルモン濃度の維持に関するサイロキシン結合グロブリンを有しないラット特有の変化であることが示されていること（*Cassarett and Doull's Toxicology 2015; 8<sup>th</sup> ed.*: p.412-3、*Am J Ther. 2006; 13:141-4*）。

表 38 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/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD				
					本葉 (硫酸塩)									
					雄: 0 雌: 0	雄: 20 雌: 15	雄: 60 雌: 45	雄: 300 雌: 200						
					匹	雌雄 各 54	雌雄 各 54	雌雄 各 54						
腫瘍性病変														
雌雄ラット (Wistar)	強制経口	2 年間	肝細胞腺腫	雄	0	0	2	22*	雄: 20 雌: 45	4.2.3.4.1-6				
				雌	0	0	0	1						
			肝細胞がん	雄	0	0	0	4*						
				雌	0	0	0	0						
			肝細胞腫+がん	雄	0	0	2	22*						
				雌	0	0	0	1						
			甲状腺濾胞上皮腺腫	雄	0	1	7*	23*						
				雌	0	0	3	13*						
			甲状腺がん	雄	0	0	1	2						
				雌	1	1	1	1						
			甲状腺濾胞上皮腺腫+がん	雄	0	1	7*	25*						
				雌	1	1	4	13*						
			皮膚線維腫	雄	3	1	2	12*						
				雌	0	1	0	1						
			皮膚線維肉腫	雄	0	1	1	3						
				雌	1	0	0	0						
			皮膚線維腫+肉腫	雄	3	2	3	14*						
				雌	1	1	0	1						
			子宮内膜腺腫	雄	—	—	—	—						
				雌	0	0	2	0						
			子宮内膜腺がん	雄	—	—	—	—						
				雌	0	0	1	5*						
			子宮内膜腺腫+腺がん	雄	—	—	—	—						
				雌	0	0	2	5*						
			乳腺腫+線維腺腫+がん	雄	1	0	0	0						
				雌	20	25	19	10						
			下垂体前葉腺腫+腺がん	雄	25	18	16	17						
				雌	37	38	32	27						
			全身 <sup>a)</sup> 血管腫+血管肉腫	雄	7	4	5	1						
				雌	0	2	1	2						
増殖性病変														
好酸性変異肝細胞巢			雄	3	3	9*	36*							
			雌	0	0	1	4							
混合性変異肝細胞巢			雄	1	2	9*	15*							
			雌	0	2	0	2							
甲状腺濾胞上皮過形成			雄	1	1	3	12*							
			雌	2	1	3	16*							
子宮腺限局性過形成			雄	—	—	—	—							
			雌	1	1	0	4*							
			その他所見											
生存率 (%)			雄	77.8	70.4	68.5	63.0							
			雌	66.7	64.8	68.5	59.3							
			≥60/45 : 肝臓肝細胞小葉中心性肝細胞肥大 (雌雄)、甲状腺濾胞細胞肥大・コロイド変化発生頻度・程度上昇、副腎皮質束状・網状帶空胞化発生頻度・程度上昇 (雄)、体重低値、肺白色斑発生頻度高値、慢性進行性腎症発生頻度/程度上昇、肺肺胞マクロファージ集簇発生頻度・程度上昇 (雌) 300/200 : 摂餌量低値、肝臓多核肝細胞、頸下腺顆粒管顆粒減少頻度・程度上昇、(雌雄)、体重低値、皮膚・肝臓・甲状腺結節発生頻度高値、肝臓・肺白色斑発生頻度高値、気管・気管支・肺気管支粘膜壞死、肺肺胞マクロファージ集簇発生頻度/程度上昇、肝臓囊胞変性発生頻度上昇、副腎血管拡張発生頻度/程度上昇 (雄)、肝臓囊胞・子宮結節発生頻度高値、肝臓胆管囊胞発生頻度・程度上昇、甲状腺濾胞細胞肥大・コロイド変化発生頻度・程度上昇、副腎皮質限局性空胞化発生頻度・程度上昇 (雌)											

a) 全身の各器官・組織を対象に、当該腫瘍の認められた個体数を集計

\*本葉投与により発生頻度上昇が認められた所見

ラットがん原性試験において皮膚線維腫及び線維肉腫、並びに子宮内膜腺腫及び腺がんの初発時期が評価され、本薬投与により発生時期の明らかな早期化は認められなかつた（表 39）。

表 39 ラットがん原性試験における腫瘍性病変の初発週齢

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg/日)				添付資料 CTD	
					溶媒		本薬 (硫酸塩)			
					雄: 0 雌: 0	雄: 20 雌: 15	雄: 60 雌: 45	雄: 300 雌: 200		
					匹	雌雄 各 54	雌雄 各 54	雌雄 各 54		
雌雄ラット (Wistar)	強制経口	2年間	腫瘍性病変						4.2.3.4.1-6	
皮膚線維腫	雄	81	92	110	105					
皮膚線維腫	雌	—	110	—	110					
皮膚線維肉腫	雄	—	109	110	110					
皮膚線維肉腫	雌	75	—	—	—					
子宮内膜腺腫	雌	—	—	102	—					
子宮内膜腺がん	雌	—	—	110	106					

— : 未発生

## 5.5 生殖発生毒性試験

本薬塩化物塩酸塩又は硫酸塩を用いて、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラットの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（表 40）。主な毒性所見として、ラット及びウサギ胎児で骨格奇形及び変異、ウサギ胎児で内臓変異、分娩後 4 日以内の生存率低下が認められた。着床前胚損失の上昇、ラット胎児雄比率及びウサギ胎児体重の低下、出生児包皮分離日の延長が認められたが、試験実施施設の背景値幅の範囲内であり、胎児体重の低値は溶媒対照群の高値に伴う影響であったことから、これらの所見について毒性と判断されなかつた。ラットの胎児に対する無毒性量は求められず、ウサギの胎児に対する無毒性量 (20 mg/kg) 時の非結合型血中 ISCZ 曝露量 (AUC<sub>0-24 h</sub>) は 54.7 ng·h/mL であり、臨床曝露量<sup>27)</sup> (AUC<sub>0-24h</sub> : 850 ng·h/mL) との比は約 0.1 倍、ラット出生児発育に対する無毒性量 (30 mg/kg) 時の非結合型血中 ISCZ 曝露量 (AUC<sub>0-24h</sub>) は 312 ng·h/mL であり、臨床曝露量との比は約 0.4 倍であった。なお、経口経路による生殖発生毒性試験の結果、臨床曝露量未満で胚・胎児及び出生児への本薬の影響が認められたことから、静脈内経路による生殖発生毒性試験を実施する意義は低いと判断された。

表40 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	雌雄ラット(Wistar)	強制経口	雌:交配2週前～妊娠6日 雄:交配4週前～剖検前日 (1回/日)	0、10、30、90 (硫酸塩)	親動物 90:肝臓重量高値(雌雄)、体重増加量・摂餌量低値(雌) 授受胎能なし 初期胚発生 90:着床前胚損失高値	親動物 一般毒性:30 生殖能・初期胚発生:90	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット(Wistar)	強制経口	妊娠6～17日(1回/日) 帝王切開:妊娠21日	0、6、30、150 (塩化物塩酸塩)	母動物 150:体重増加量・摂餌量低値、肝臓重量高値 胚・胎児発生 ≥6:雄胎児比率低下 <sup>a)</sup> 、頸部痕跡肋骨 <sup>b)</sup> ≥30:頸骨弓癒合 <sup>b)</sup> 、短小過剰肋骨 <sup>c)</sup> 150:第4腰椎弓過剰化骨 <sup>b)</sup> 、完全過剰肋骨 <sup>c)</sup>	母動物:30 胚・胎児発生:6未満	4.2.3.5.2-3
	雌ウサギ(Himalayan)	強制経口	妊娠6～18日(1回/日) 帝王切開:妊娠28日	0、10、20、45 (塩化物塩酸塩)	母動物 なし 胚・胎児発生 45:体重低値、大動脈弓過剰起始 <sup>c)</sup> 、頸部痕跡肋骨 <sup>b)</sup>	母動物:45 胚・胎児発生:20	4.2.3.5.2-7
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット(Wistar)	強制経口	妊娠6日～分娩後20日(1回/日)	0、10、30、90 (硫酸塩)	母動物 90:体重増加量・摂餌量低値 F <sub>1</sub> 出生児 ≥10:包皮分離日延長(雄) 90:生後4日生存率低値	母動物:30 F <sub>1</sub> 出生児発育:30	4.2.3.5.3-1

a) 30 mg/kg/日群を除く

b) 奇形所見

c) 変異所見

## 5.6 幼若動物を用いた試験

本薬硫酸塩を用いて、幼若ラットの反復経口投与毒性試験が実施された(表41)。主な毒性所見として、肝臓重量増加を伴う小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺重量増加を伴う濾胞上皮細胞肥大、血球系パラメータの低下及びAPTTの延長が認められ、無毒性量は10 mg/kg/日であった。なお、APTTの延長は幼若動物のみで認められたものの、その延長の程度は僅かであり、成熟ラットと幼若ラットとの間で本薬の毒性学的特徴について大きな差異はないと判断された。

表41 幼若動物を用いた反復毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量(mg/kg/日)	主な所見	無毒性量(mg/kg/日)	添付資料CTD
雌雄ラット(SD)	強制経口	13週間(開始時4日齢、1日1回)+4週間回復	0、10、30、90 (硫酸塩)	≥30:肝臓重量高値・小葉中心性肝細胞肥大(雌雄) 90:甲状腺重量高値・濾胞上皮細胞肥大(雌雄)、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、APTT延長(雌) 回復性あり	10	4.2.3.5.4-2

## 5.7 局所刺激性試験

ウサギを用いた眼及び皮膚に対する局所刺激性試験が実施され、本薬塩化物塩酸塩は眼に対して5 mg/mL以上で刺激性、皮膚に対して10 mg/mLで弱い刺激性を有すると判断された(表42)。カニクイザルを用いた反復静脈内投与試験においても、低用量より投与部位に局所刺激性を示唆する所見が認め

られ（表 34）、血管径の細い橈側皮又は伏在静脈への反復持続注入投与時の手技に起因する薬液の血管外漏出等が関与する可能性が考えられた。なお、国内外第Ⅲ相試験の静脈内投与例における注入部位／注射部位反応に関連する副作用は、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験で一定数認められたが（7.R.3.2 参照）、重篤な副作用は認められず、重症度も大半は軽度又は中等度であったことから、投与部位における刺激性について、安全性上の懸念は低いと判断された。

表 42 局所刺激性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
眼刺激性	雄ウサギ (日本白色種)	本薬塩化物塩酸塩 0 <sup>a)</sup> 、0.5、1、5 及び 10 mg/mL を 0.1 mL の容量で点眼投与し、ドレーズ法により投与後 1、2、4、6 時間、それ以降は投与 7 日後まで 1 日 1 回、眼反応を観察	≥5 mg/mL：刺激性あり 無刺激濃度：1 mg/mL	4.2.3.6-1
皮膚刺激性	雄ウサギ (日本白色種)	本薬塩化物塩酸塩 0 <sup>a)</sup> 、0.1、0.5、1、5 及び 10 mg/mL を 0.1 mL の容量で皮内投与したのち、色素（エバンスブルー）を投与して皮膚の血管透過性を評価 本薬塩化物塩酸塩 0 <sup>a)</sup> 、0.1、0.5、1、5 及び 10 mg/mL を 0.1 mL の容量で皮内投与したのち、ドレーズ法により投与後 0.5、1、2、4、6 時間、それ以降は投与 7 日後まで 1 日 1 回、皮膚反応を評価	10 mg/mL：弱い刺激性 無刺激濃度：1 mg/mL	

a) 溶媒：生理食塩液

## 5.8 その他の試験

### 5.8.1 抗原性試験

本薬塩化物塩酸塩又は硫酸塩を用いて、モルモットでの抗原性試験及びマウスでの LLNA 試験が実施され、皮膚感作性が認められた（表 43）。

表 43 抗原性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
抗原性	雄モルモット (Hartley)	本薬塩化物塩酸塩 30 mg と完全又は不完全フロイントアジュバント、又は本薬塩化物塩酸塩・モルモット血清アルブミン混合物 3 mg と完全又は不完全フロイントアジュバントを、2 週間間隔で 3 回皮内投与して感作 【ASA 反応】 最終感作 8 日後に、本薬塩化物塩酸塩 1 mg 又は本薬塩化物塩酸塩・卵白アルブミン混合物（1:1）2 mg を静脈内投与 【PCA 反応】 無処置動物に感作動物から採取した血清を皮内投与したのち、投与 2 日後に本薬塩化物塩酸塩 1 mg 又は本薬塩化物塩酸塩・卵白アルブミン混合物（1:1）2 mg を静脈内投与	ASA 反応：陰性 PCA 反応：陰性	4.2.3.7.1-1
皮膚感作性 (LLNA)	雌マウス (CBA/J)	溶媒 <sup>a)</sup> 及び本薬硫酸塩を 1 日 1 回 3 日間両耳介背部に塗布 【本薬】 06A13501-01A <sup>b)</sup> : 9.0、17.9 及び 35.8 mg/mL 05E13501-01A <sup>b)</sup> : 6.4、9.3、12.9、18.7 及び 37.3 mg/mL 06E13501-01A <sup>b)</sup> : 9.3、18.7 及び 37.3 mg/mL	06A13501-01A : 陽性 (≥9.0 mg/mL) 05E13501-01A : 陽性 (≥12.9 mg/mL) 06E13501-01A : 陽性 (37.3 mg/mL)	参考 4.2.3.7.1-2

a) アセトン／オリーブ油（3+1、v/v）及び注射用水混合液（1:1、v/v）

b) バッチ番号

### 5.8.2 光毒性試験

本薬塩化物塩酸塩のマウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施された結果、光毒性は陰性であった（表 44）。

表 44 光安全性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0 <sup>1)</sup> 、0.49、1.23、3.07、7.68、19.20、48.00、120、300 µg/mL UVA (5 J/cm <sup>2</sup> ) を照射	PIF : 1.2 光毒性なし	4.2.3.7.7-1

<sup>1)</sup> PBS / 3%DMSO

### 5.8.3 溶血性試験

ヒト血液を用いた *in vitro* 溶血性試験が実施された結果、本薬塩化物塩酸塩 1 mg/mL 以上の濃度で溶血性が認められた（表 45）。ヒトに本薬を臨床用量にて静脈内投与したときの ISCZ の血漿中曝露量<sup>28)</sup> ( $C_{max}$  : 0.011 mg/mL) と非溶血性濃度 0.5 mg/mL (ISCZ として 0.28 mg/mL) との曝露濃度比は約 26 倍であり、さらに反復静脈内投与毒性試験において溶血は認められなかったことから（表 34）、本薬投与による溶血性リスクは低いと判断された。

表 45 溶血性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
ヒト血液	イサブコザゾニウム塩化物塩酸塩 0 <sup>a)</sup> 、0.05、0.1、0.5、1、5 及び 10 mg/mL をヒト血液に添加し、37°Cで 30 分間インキュベートし、肉眼観察。 イサブコザゾニウム塩化物塩酸塩 0 <sup>a)</sup> 、0.1、0.5、1、2.5 及び 5 mg/mL をヘマトクリット値 20% とした赤血球濁液に添加し、37°Cで 30 分間インキュベートし、上清の吸光度 (550 nm) を測定。	≥1 mg/mL : 溶血性有	4.2.3.7.7-2

a) 生理食塩液

### 5.8.4 代謝物評価

ヒトにおける本薬投与に関連する総ての物質の 10% を超える代謝物としてアセトアルデヒド及び M4 (BAL1040) が同定された。なお、以下の理由から、当該代謝物の安全性上の特徴付けは十分になされていると申請者は説明している。

- アセトアルデヒドについて、本薬をラットへ経口投与した場合の全身曝露量の理論値は、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験で 4.83 mg/kg/日、ラットがん原性試験で 16.21 mg/kg/日、及び胚・胎児発生毒性試験で 8.36 mg/kg/日であり、ヒトに推奨臨床用量で投与した場合の推定最大曝露量 (1.15 mg/kg/日) を上回ること。
- M4 について、本薬をラットへ 90 mg/kg 経口投与した場合の全身曝露量 (AUC<sub>last</sub>) は最大で 26.1 µg Eq·h/mL であり、ヒトに推奨臨床用量で投与した場合の推定最大曝露量 (11.4 µg Eq·h/g) を上回ること。

### 5.8.5 不純物評価

#### 5.8.5.1 変異原性不純物評価

██████████について、Ames 試験 (CTD 4.2.3.7.6-5) で変異原性陽性、ほ乳類細胞を用いた *in vitro* 小核試験 (CTD 4.2.3.7.6-7) で小核誘発性、██████████について、Ames 試験 (CTD 4.2.3.7.6-4) で変異原性陽性が認められ、原薬中の当該不純物の含有量は製造工程中において TTC (1.5 µg/日) 以下で管理される (2.1.2 参照)。不純物J\* (製造工程由来不純物) について、Ames 試験、マウスを用いた *in vivo* 骨髄小核試験及びラットを用いた不定期 DNA 合成試験が実施され、変異原性は陽性であった

<sup>28)</sup> 日本人健康成人に ISCZ として 1 回 200 mg を QD (投与 1~2 日目のみ TID) で 16 日間反復静脈内投与したときの定常状態における ISCZ 血中  $C_{max}$  (0.011 mg/mL、6.2.1.1 参照)

が、染色体異常誘発及びDNA損傷誘発能は認められず、遺伝毒性の懸念は低いと判断され（表46）、原薬中の含有量は■■■■■管理値上限が設定された（2.1.3参照）。

アセトアルデヒドは、■■■■■中に不純物として含まれ、かつ原薬の保管中に加水分解により生成されるものの、本薬を臨床使用したときに生体内で本薬の加水分解により生成されるアセトアルデヒドの推定最大曝露量<sup>29)</sup>（負荷投与時：69 mg/日、維持投与時：23 mg/日）や、日本人における食品からのアセトアルデヒドの推定摂取量（9.6～19.2 mg/日）〔日本食品安全委員会、審議結果（2005年）<sup>30)</sup>〕と比較して、本薬の不純物として摂取するアセトアルデヒドは微量（■■ mg/日<sup>31)</sup>）であり、安全性上の懸念は低いと考えられ、不純物としての管理は不要であると判断された。

2-Butenalは、アセトアルデヒドの縮合反応で生成し、*in silico* 変異原性評価（DEREK Nexus）において陽性と判定された。日本人を含むヒトにおける食品等からの2-ブテナールの摂取量は150 µg/日と推定され（Concise International Chemical Assessment Document 74. WHO Press; 2008）、この数値は生涯の許容1日摂取量に相当する。一方、本薬臨床使用時における使用期間はおよそ12カ月以内であると考えることを踏まえると、本薬投与1年間における許容1日摂取量は2,000 µg/日と推定した上で<sup>32)</sup>

（CTD2.6.6.10.5.2[3]）、本薬カプセル剤及び凍結乾燥注射剤中の当該不純物量の管理値上限は、当該許容1日摂取量に基づき設定された。

表46 不純物J\* の遺伝毒性試験

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
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98	S9-	0 <sup>a)</sup> 、3.58、14.23、57.0、228.1、912.3、 3649.1 µg/mL	陰性	4.2.3.7.6- 9
			S9+	0 <sup>a)</sup> 、3.58、14.23、57.0、228.1、912.3 µg/mL		
		ネズミチフス菌： TA100、TA Mix	S9-/+	0 <sup>a)</sup> 、3.58、14.23、57.0、228.1、912.3 µg/mL	陽性 (S9-/+)	
<i>in vivo</i>	マウス小核 試験	雌雄マウス(CD-1) 骨髄		0 <sup>b)</sup> 、1、5、25 mg/kg/日 (単回、静脈内)	陰性	4.2.3.7.6- 16
				0 <sup>b)</sup> 、1、5、25 mg/kg/日 (単回、経口)	陰性	4.2.3.7.6- 17
	ラット UDS 試験	雄ラット(Wistar) 肝臓		投与後3時間：0、1、25 mg/kg/日 投与後16時間：0、0.5、25 mg/kg/日 (単回、静脈内)	陰性	4.2.3.7.6- 18
				3及び16時間：0、1、25 mg/kg/日 (単回、経口)	陰性	4.2.3.7.6- 19

<sup>a)</sup> 溶媒：DMSO、<sup>b)</sup> 溶媒：5% グルコース

### 5.8.5.2 不純物の一般毒性学的評価

BAL8728（■■■■■不純物かつ■■■■■）について、ラット2週間反復静脈内投与毒性試験が実施され、全身毒性は認められなかった（表47）。原薬中の管理値について、経口及び静脈内経路における当該不純物のヒトへの曝露量は、ラット13週間反復経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-6）の無毒性量未満、ラット（CTD 4.2.3.2-16）及びサル（CTD 4.2.3.2-19）6週間反復静脈内投与毒性試験の無毒性量<sup>33)</sup>

<sup>29)</sup> アセトアルデヒドは生体内での本薬の加水分解により、等モル量生成される。

<sup>30)</sup> アセトアルデヒドを添加物として定めることに係る食品健康影響評価に関する影響評価に関する審議結果（[https://www.fsc.go.jp/english/evaluationreports/foodadditive/acetaldehyde\\_report.pdf](https://www.fsc.go.jp/english/evaluationreports/foodadditive/acetaldehyde_report.pdf)）

<sup>31)</sup> 原薬又は製剤中に含まれる不純物としてのアセトアルデヒド量は、本薬投与時に生体内で生成される代謝物としてのアセトアルデヒド量の■%未満と推定されること。

<sup>32)</sup> 150 µg/日（生涯にわたる許容1日摂取量）×13.3（補正係数）≈ 2000 µg/日

補正係数=「20 µg (1年間曝露時のLTL-TTC) / 1.5 µg (生涯曝露時のTTC)」

<sup>33)</sup> ラット6週間反復静脈内投与毒性試験の30 mg/kgで認められた所見（投与局所への刺激性変化）、カニクイザル6週間反復静脈内投与毒性試験の40 mg/kgで認められた所見（投与局所への刺激性変化、肝細胞小葉中心性肥大）は、ヒトへの有害性が低いと判断され、30 mg/kg（ラット）、40 mg/kg（カニクイザル）を無毒性量と判断し、不純物の安全性評価に用いた。

における当該不純物の曝露量未満となるように管理値上限が設定された。

表 47 不純物 BAL8728 の反復毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	静脈内	2 週間	0、12.5、25、50	≥25 : 投与部位静脈周囲肉芽組織 (雌) 50 : 投与部位静脈周囲肉芽組織 (雄)	50	4.2.3.2-15

原薬の製造工程開発時において確認された製造工程由来不純物である 不純物A\* 、 不純物J\* 、 不純物E1\* 、 不純物E2+不純物E3\* 、 不純物F+不純物E4\* 、 不純物G\* 、 不純物H\* 、 不純物I\* 、 不純物D\* 及び 不純物C\* の原薬中の管理値について、経口又は静脈内経路における当該不純物のヒトへの曝露量が、ラット 26 週間 (CTD 4.2.3.2-7) 及び／又はサル 39 週間 (CTD 4.2.3.2-11) 反復経口投与毒性試験における無毒性量<sup>34)</sup> 、及びラット及び／又はカニクイザルの 6 週間反復静脈内投与試験の無毒性量<sup>33)</sup> における当該不純物の曝露量未満となるように管理値上限が設定された。

不純物D\* の原薬中の管理値について、経口経路における当該不純物のヒトへの曝露量は、ラット 26 週間及び／又はサル 39 週間反復経口投与毒性試験における無毒性量<sup>34)</sup> における当該不純物の曝露量未満、静脈内経路における当該不純物のヒトへの曝露量は、ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-12) 、ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (橋渡し試験、CTD 4.2.3.2-13) 及びラット 6 週間反復静脈内投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-16) の各試験で認められた全身毒性は同質であり、また投与期間を 2 週間から 6 週間に延長しても、無毒性量が低下することはなかったことから、ラット 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (橋渡し試験) の無毒性量<sup>35)</sup> における当該不純物の曝露量未満となるように管理値上限が設定された。

## 5.R 機構における評価の概略

### 5.R.1 肝臓への影響について

機構は、本薬の反復投与毒性試験 (5.2 参照) の肝細胞傷害性を示唆する所見について、ラット及びマウスの肝臓での ROS 産生や循環血液量の低下は確認されておらず、その発生機序は不明と考える。本薬の臨床試験においても、肝障害に関連する有害事象の発生が認められ (7.R.3.3 参照) 、他のアゾール系抗真菌薬でも同様に肝障害が認められていることから [ブイフェンド錠 50mg、同錠 200 mg 審査報告書 (平成 17 年 2 月 16 日付け) 、ノクサファイル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書 (令和元年 11 月 6 日付け) ] 、本薬の肝毒性に対するヒトでの忍容性については、7.R.3.3 で議論する。

### 5.R.2 副腎及び卵巣への影響について

申請者は、本薬のカニクイザル及びラットの反復投与で認められた副腎皮質細胞の肥大・空胞化、並びにラットの反復投与で認められた卵巣間質細胞の空胞化の発生機序及びヒトへの安全性について、以下のように説明している。

本薬はコレステロール合成に関与する CYP51 に対する阻害作用を有することから、副腎皮質細胞の

<sup>34)</sup> ラット 26 週間反復経口投与毒性試験の 30 mg/kg で認められた所見 (流涎、肝臓重量高値、肝細胞小葉中心性肥大) は、ヒトへの有害性が低いと判断され、30 mg/kg を無毒性量と判断し、不純物の安全性評価に用いた。

<sup>35)</sup> ラット 2 週間反復静脈内持続投与毒性試験 (橋渡し試験) の 30 mg/kg/日で認められた所見 (流涎、肝臓重量高値) は、ヒトへの有害性が低いと判断され、30 mg/kg を無毒性量と判断し、不純物の安全性評価に用いた。

肥大・空胞化及び卵巣間質細胞の空胞化の発生機序として、本薬の CYP51 阻害作用に伴う細胞内のステロイド前駆物質の蓄積が関与している可能性が考えられる。また、臨床試験において、副腎及び卵巣機能に関する検査は実施されていないものの、副腎及び卵巣機能に関する有害事象<sup>36)</sup>は認められていないことを考慮すると、ヒトでの安全性上の懸念は低いと考えられる。

機構は、本薬の CYP51 阻害作用は、ほ乳類細胞でも認められていること、サルに本薬を反復投与したとき、臨床曝露量に近似した血中曝露量で、卵巣及び副腎に関する異常所見が認められていることを踏まえると、本薬投与により副腎及び卵巣に対して CYP51 阻害作用に伴うステロイド合成への影響に伴う潜在的なリスクを有する可能性があることから、当該毒性所見について添付文書に記載し、医療現場に情報提供することが適切であると考える。

### 5.R.3 腎臓への影響について

機構は、ラット 13 週間用量設定試験（5.2 参照）では、腎臓尿細管変性や腎機能パラメータの異常値が認められていること、マウスがん原性試験及びラットがん原性試験（5.4 参照）でも、腎臓への傷害性を示唆する所見が認められており、国内外の臨床試験においても腎障害に関する有害事象も一定の割合で認められていること（7.R.3.4 参照）を踏まえると、本薬投与により腎機能及び尿細管組織に対して悪影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。非臨床試験で認められた腎毒性に対するヒトでの忍容性については、7.R.3.4 で引き続き議論する。

### 5.R.4 心臓への影響について

申請者は、ラット 13 週用量設定試験及びマウスがん原性試験で認められた心筋の変性・壊死等の病変について、以下の点から、本薬投与に伴うヒトでの心機能に対する安全性上の懸念は低いと説明している。

- 最大耐量に近い投与条件下における腎毒性や腫瘍発生に伴う二次的な変化の可能性が高い。
- 国内外の臨床試験における心筋障害に関する有害事象について、本薬群と VRCZ 群で有害事象及び副作用の発現頻度に明確な差異は認められていない（7.R.6 参照）。
- 心筋の変性・壊死に関連した有害事象である心筋梗塞及び心不全、並びにそれらを示唆する心電図異常（ST 上昇）の発現は、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験で一定数に認められているが（7.R.6 参照）、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定されている。

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。

### 5.R.5 がん原性について

#### 5.R.5.1 肝芽細胞腫

機構は、以下の観点から、本薬の用法・用量で成人の患者へ投与された場合に、肝芽細胞腫及び肝臓血管腫に対する発がん性リスクが顕在化する可能性は低いと考えるが、いずれの腫瘍とも、その発生機序に基づくヒトへの外挿性は現時点で不明であり、本薬の非臨床における当該腫瘍の発生頻度の上昇について添付文書に記載し、医療現場に情報提供する必要があると考える。

<sup>36)</sup> MedDRA HLT 「卵巣および卵管障害」、PT 「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、原発性副腎機能不全」に該当する事象。

- B6C3F1 マウスにおいて、肝細胞腫瘍と肝芽細胞腫は同時に観察される場合が多いものの、肝芽細胞腫は独立病変である可能性が報告されていることから (Toxicol Pathol 2015; 43: 1114-26) 、肝芽細胞腫と肝細胞腫瘍発生との関連について、一定の結論は得られていないが、肝芽細胞腫は小児に好発し、本薬の適用対象である成人で発生することは極めて稀であると考える (Am J Surg Pathol 1982; 6: 693-705) こと。
- 薬物代謝酵素誘導等に伴う肝細胞腫瘍では、必ずしも肝臓血管腫を続発しないこと等から、肝細胞腫瘍と血管腫との関連性について一定の結論は得られていないが、ヒトの良性血管腫の発生は、乳児で発現頻度が高く (血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017; 2 版、p.127-35) 、発生部位は頭頸部、体幹部及び四肢であり、非臨床で認められた肝臓で発生することは極めて稀である (J Pediatr Surg 1983; 18: 894-900) こと。
- 肝芽細胞腫及び肝臓血管腫の発生までの期間 (5.4 参照) と申請適応症の中で最も治療期間が長いと想定される播種性クリプトコックス症における標準的な治療期間 (6~12 カ月間、7.R.3.7 参照、以下、「患者の標準的治療期間」) を、生涯寿命の違いで補正 (Life Sci 2016; 152: 244-8) して比較した場合、患者への治療期間は各腫瘍の初発生までの期間より明らかに短いこと。

### 5.R.5.2 皮膚線維腫及び子宮内膜腺がん

機構は以下の観点から、本薬が成人の患者に投与された際に、内膜腺がんに対する発がん性リスクが顕在化する可能性は低いと考えるが、いずれの腫瘍とも、その発生機序に基づくヒトへの外挿性は現時点で不明であり、本薬の非臨床における当該腫瘍の発生頻度の上昇について添付文書に記載し、医療現場に情報提供する必要があると考える

- 皮膚線維腫の発生頻度上昇について、慢性的な皮膚への刺激性が関与する可能性が報告されているが (Histology of preclinical toxicity studies interpretation and relevance in drug safety evaluation 2012; 4<sup>th</sup> ed.: p.11-68、Toxicol Pathol 2013; 26: 1S-26S) 、一般状態観察等で関連する異常所見等が認められていないことから、発生機序不明の本薬投与に関連した変化と考えること。
- 子宮内膜腺がんの発生頻度の上昇について、関連する変化として子宮腺の過形成等が認められ、ホルモンバランスの不均衡が関与する (Toxicol Pathol 2012; 40: 926-30) 可能性が推察されるが、現時点で当該試験条件における血中ホルモン濃度の変動等が不明であり、発生機序不明の本薬投与に関連した変化と考えること。
- 皮膚線維腫及び子宮内膜腺がんの発生までの期間 (5.4 参照) と患者の標準的治療期間を、生涯寿命の違いで補正 (Nutrition 2005; 21: 775-7) して比較した場合、患者への治療期間は各腫瘍の初発生までの期間より明らかに短いこと。

### 5.R.6 生殖発生への影響について

申請者は、生殖発生毒性試験で認められた胚・胎児及び出生児への影響 (5.5 参照) に関して、本薬を妊娠の可能性が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ている。

本薬のラットを用いた胚・胎児試験で認められた催奇形性所見について、ヒトへの外挿性は否定できないと考えられる。海外市販後安全性情報 (推定使用者数: [REDACTED] 人)において、本薬の妊娠中投与は 1 例 (妊娠 24~36 週) で認められたものの、産後 6 カ月まで乳児に異常は認められていない。また、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試験で認められた出生児生存率の減少について、母乳を介した本薬曝露に起因する可能性も否定できないことから、添付文書にて授乳の継続又は中止を

検討することを注意喚起することとした。

機構は、以下のように考える。

申請者の授乳の継続又は中止に関する添付文書上の注意喚起を行うことは適切であると考える。一方、生殖発生毒性試験（5.5 参照）の結果から、本薬は臨床使用において潜在的な催奇形性リスクを有すること、本薬が投与された妊婦における安全性に関する情報は極めて限定的であり、妊娠の可能性がある女性又は妊婦への安全性を十分に説明することは困難であり、本薬を妊娠の可能性がある女性又は妊婦へ投与することについて、リスクとベネフィットの観点から慎重に議論すべきと考える。なお、妊娠の可能性ある女性又は妊婦へ投与の可否については、7.R.3.8 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

本薬の臨床試験では、3 種類の経口製剤（本薬塩化物塩酸塩を含むカプセル製剤、本薬硫酸塩を含む第 I 相試験用カプセル製剤及び第 III 相試験用カプセル製剤）及び 2 種類の静注製剤（本薬塩化物塩酸塩又は本薬硫酸塩を含む凍結乾燥注射剤）が主に用いられ、本薬硫酸塩を含む第 III 相試験用カプセル製剤及び凍結乾燥注射剤が市販予定製剤とされた。なお、各製剤が使用された主な臨床試験は表 48 のとおりであった。

表 48 本薬の開発において用いられた製剤と主な臨床試験

剤形	試験製剤	臨床試験
経口製剤	本薬塩化物塩酸塩を含むカプセル製剤	第 I 相試験：9766-CL-0001 試験、9766-CL-0003 試験及び 9766-CL-0009 試験
	本薬硫酸塩を含む第 I 相試験用カプセル製剤	第 I 相試験：9766-CL-0005 試験
	本薬硫酸塩を含む第 III 相試験用カプセル製剤	第 I 相試験：9766-CL-0008 試験、9766-CL-0010 試験、9766-CL-0011 試験、9766-CL-0014 試験、9766-CL-0015 試験、9766-CL-0017 試験、9766-CL-0020 試験、9766-CL-0021 試験、9766-CL-0022 試験、9766-CL-0023 試験、9766-CL-0024 試験、9766-CL-0025 試験、9766-CL-0027 試験、9766-CL-0030 試験、9766-CL-0031 試験、9766-CL-0033 試験、9766-CL-0035 試験、9766-CL-0040 試験、9766-CL-0041 試験、9766-CL-0042 試験、9766-CL-0043 試験、9766-CL-0044 試験、9766-CL-0051 試験、9766-CL-0052 試験、9766-CL-0053 試験、9766-CL-0054 試験、AK1820-101 試験及び AK1820-102 試験 第 III 相試験：9766-CL-0103 試験、9766-CL-0104 試験及び AK1820-301 試験
静注製剤	本薬塩化物塩酸塩を含む凍結乾燥注射剤	第 I 相試験：9766-CL-0002 試験及び 9766-CL-0003 試験
	本薬硫酸塩を含む凍結乾燥注射剤	第 I 相試験：9766-CL-0008 試験、9766-CL-0010 試験、9766-CL-0014 試験、9766-CL-0018 試験、9766-CL-0041 試験及び AK1820-101 試験 第 II 相試験：9766-CL-0102 試験 第 III 相試験：9766-CL-0103 試験、9766-CL-0104 試験及び AK1820-301 試験

ヒト血漿及び尿中の本薬、ISCZ 及び M5 の濃度測定には LC-MS/MS 法<sup>37)</sup> が、生体試料中の <sup>14</sup>C-放射能の測定には液体シンチレーションカウンターが用いられた。

本項では特に記載のない限り、本薬の投与量は ISCZ としての量で記載する。

#### 6.1.1 絶対的 BA 試験（参考 CTD 5.3.1.1-1 : 9766-CL-0010 試験<20■ 年■ 月～20■ 年■ 月>）

外国人健康被験者（PK 評価例数：14 例）を対象に、市販予定製剤（経口剤又は静注用製剤）400 mg を空腹時に単回経口投与又は 2 時間かけて単回静脈内投与したときの ISCZ の PK を検討する 2 群 2 期

<sup>37)</sup> ヒト血漿及び尿中の本薬、ISCZ 及び M5 の濃度の定量下限は以下のとおり。

本薬：血漿及び尿 5.0 ng/mL、ISCZ：血漿 5.0 又は 100.0 ng/mL、尿 5.0 ng/mL、M5：血漿及び尿 5.00 又は 10.00 ng/mL

クロスオーバー試験が実施された結果、単回経口又は静脈内投与時の ISCZ の  $AUC_{inf}$  の最小二乗幾何平均比から算出された絶対的 BA [90%信頼区間] は 97.8 [94.4, 101] % であった。

### 6.1.2 食事の影響試験（参考 CTD 5.3.1.1-3 : 9766-CL-0015 試験<20■年■月～20■年■月>）

外国人健康男性（PK 評価例数：25 例）を対象に、市販予定製剤（経口剤）400 mg を空腹時又は高脂肪食（936 kcal、脂肪 60.4 g）摂取後に単回経口投与したときの ISCZ 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た。その結果、空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与における ISCZ の血漿中  $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$  の最小二乗幾何平均比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.92 [0.86, 0.98] 及び 1.10 [1.02, 1.18] であった。

## 6.2 臨床薬理試験

本申請に際して、健康被験者を対象とした試験成績（健康被験者を対象とした PK 試験、マスバランス試験<sup>38)</sup>、肝機能又は腎機能障害を有する被験者を対象とした PK 試験、薬物動態学的相互作用試験、QT/QTc 評価試験等）、深在性真菌症患者の PK を評価する PPK 解析結果等が提出された。なお、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（4.1.3、4.2.2、4.3.2 及び 4.5 参照）。

本項では特に記載のない限り、本薬の投与量は ISCZ の量として、PK パラメータは平均値で記載する。また、本薬非標識体の塩形態は表 48 のとおりであり、本薬 [シアノ-<sup>14</sup>C] 標識体及び [ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C] 標識体の塩形態は、いずれも硫酸塩であった。

### 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 5.3.3.1-1 : AK1820-101 試験<20■年■月～20■年■月>）

日本人健康被験者（PK 評価例数：46 例）を対象に、本薬 100～400 mg を単回経口又は点滴静脈内投与したときの ISCZ の PK が検討され、結果は表 49 のとおりであった。

表 49 日本人健康被験者に本薬を単回経口又は点滴静脈内投与したときの ISCZ の PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg)	点滴時間 (h)	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$t_{max}$ (h)	$AUC_{last}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$AUC_{inf}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$CL^a)$ ( $\text{mL}/\text{h}$ )	$V^b)$ (L)
経口 <sup>c)</sup>	100	—	8	1.66±0.434	2.5 [1.0, 4.0]	46.1±19.0	46.8±19.0	51.3±17.6	2,396±772	163±36.6
	200	—	8	2.93±0.578	2.5 [2.0, 3.0]	108±28.2	111±28.8	83.9±30.7	1,949±661	222±72.4
	400	—	8	5.84±0.989	2.0 [2.0, 4.0]	209±61.1	211±62.1	56.7±21.4	2,063±648	155±37.9
静脈内	100	1	8	2.47±0.138	1.0 [1.0, 1.0]	42.6±7.63	44.0±7.42	67.4±23.9	2,329±372	222±74.5
	200	1	6	5.39±0.768	0.9 [0.8, 1.0]	133±38.4	135±39.9	76.0±15.9	1,597±474	169±40.3
	400	2	8	6.69±0.596	2.0 [1.5, 2.5]	234±53.6	236±56.1	66.0±19.8	1,808±578	161±22.7

平均値±標準偏差、 $t_{max}$  は中央値 [範囲]、—：該当なし

a) 経口投与では見かけのクリアランス (CL/F) を記載、b) 経口投与では見かけの分布容積 (V/F) を記載、c) 本薬投与の前後 1 時間を絶食とした。

日本人健康被験者（PK 評価例数：16 例）を対象に、投与 1 及び 2 日目は本薬 200 mg を TID で、投与 3 から 16 日目は本薬 200 mg を QD で反復経口又は点滴静脈内投与したときの ISCZ の PK が検討され、結果は表 50 のとおりであった。また、ISCZ のトラフ濃度は投与 2 日目まで徐々に上昇し、投与 3 日目以降は一定の濃度（経口投与時：5.0～5.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、点滴静脈内投与時：5.0～5.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）となったことから、負荷投与により、投与 3 日目には定常状態に到達することが示された。

<sup>38)</sup> 本薬は ISCZ のプロドラッグであり、ISCZ とプロドラッグ部分の M5 に分解されることから、ISCZ の部分構造を <sup>14</sup>C で標識した [シアノ-<sup>14</sup>C] 標識体及び M5 の部分構造を <sup>14</sup>C で標識した [ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C] 標識体を用いて本薬のマスバランスが検討された。

表 50 日本人健康被験者に本薬を反復経口又は点滴静脈内投与したときの ISCZ の PK パラメータ

投与経路	点滴時間 (h)	例数	測定日	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>trough</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)
経口 <sup>a)</sup>	—	8	16 日目	9.72±2.42	2.0 [2.0, 3.0]	5.48±1.46	153±38.2
静脈内	1	8	16 日目	11.0±2.26	1.0 [0.8, 2.0]	5.82±2.03	160±48.9

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲] 、— : 該当なし

a) 本薬投与の前後 1 時間を絶食とした。

### 6.2.1.2 海外第 I 相試験(参考 CTD 5.3.3.1-2:9766-CL-0001 試験<20■年■月～20■年■月>、5.3.3.1-3:9766-CL-0002 試験<20■年■月～20■年■月>、5.3.3.1-4:9766-CL-0003 試験<20■年■月～20■年■月>)

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 33 例) を対象に、本薬 100~400 mg を空腹時に単回経口投与又は本薬 40~160 mg を 1 時間かけて単回点滴静脈内投与したときの本薬、ISCZ 及び M5 の PK が検討され、結果は表 51 のとおりであり、本薬静脈内投与時の ISCZ の尿中排泄率は 0.18~0.25% であった。なお、本薬単回経口投与時、いずれの用量においても血漿中の本薬及び M5 濃度、並びに尿中の ISCZ 濃度は、ほとんど検出されなかった。

表 51 外国人健康被験者に本薬を単回経口又は点滴静脈内投与したときの PK パラメータ

投与経路	投与量 (mg)	例数	測定対象	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL <sup>a)</sup> (mL/h)	V <sup>b)</sup> (L)
経口	100	6	ISCZ	1.45±0.177	2.0 [1.6, 2.0]	36.3±6.70	36.7±6.74	62.3±20.8	2,805±549	247±78.3
	200	6	ISCZ	2.59±0.449	1.8 [1.5, 3.0]	77.2±10.9	77.9±10.7	73.5±12.3	2,609±365	281±82.8
	400	3	ISCZ	5.57±0.211	3.0 [2.1, 3.0]	209±41.6	211±41.6	56.2±2.48	1,957±434	159±41.5
静脈内	40	6	本薬	0.031±0.007	0.5 [0.3, 1.0]	0.016±0.005	—	—	—	—
			ISCZ	0.446±0.076	0.8 [0.5, 1.0]	10.3±3.99	11.5±4.82	81.6±53.8	4,045±1,696	490±210
			M5	0.080±0.008	1.0 [1.0, 1.0]	0.089±0.013	—	—	—	—
	80	6	本薬	0.121±0.107	0.4 [0.3, 0.8]	0.078±0.070	—	—	—	—
			ISCZ	1.03±0.184	1.0 [0.8, 1.0]	24.7±5.98	26.2±6.36	92.7±46.0	3,225±868	405±192
			M5	0.209±0.068	0.9 [0.8, 1.0]	0.230±0.063	—	—	—	—
160	6	6	本薬	0.351±0.179	0.8 [0.3, 0.8]	0.255±0.136	—	—	—	—
			ISCZ	2.47±0.374	1.0 [0.8, 1.0]	71.1±12.6	72.1±12.9	83.7±41.7	2,284±443	265±106
			M5	0.615±0.140	1.0 [0.8, 1.0]	0.640±0.111	—	—	—	—

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub> は中央値 [範囲] 、— : 該当なし

a) 経口投与では見かけのクリアランス (CL/F) を記載

b) 経口投与では見かけの分布容積 (V/F) を記載

外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 24 例) を対象に、本薬 50 mg (1 日目のみ 100 mg) 若しくは本薬 100 mg (1 日目のみ 200 mg) を QD で空腹時に反復経口投与、又は本薬 40 mg (1 日目のみ 80 mg) 若しくは 80 mg (1 日目のみ 160 mg) を QD で 1 時間かけて反復点滴静脈内投与したときの本薬、ISCZ 及び M5 の PK が検討され、結果は表 52 のとおりであった。なお、本薬反復経口投与時、いずれの用量においても血漿中から本薬及び M5 は、ほとんど検出されなかった。

表 52 外国人健康被験者に本薬を QD で反復経口又は点滴静脈内投与したときの IS CZ の PK パラメータ

投与経路	用法・用量 <sup>a)</sup>	例数	測定日	測定対象	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>trough</sub> (μg/mL)	AUC <sup>b)</sup> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
経口	100/50	6	1 日目	IS CZ	1.10±0.17	2.0 [2.0, 3.0]	0.251±0.049	8.68±1.26	—
			21 日目	IS CZ	1.37±0.23	2.3 [1.5, 3.0]	0.841±0.216	21.5±4.30	109±45.8
	200/100	6	1 日目	IS CZ	1.85±0.33	2.0 [1.3, 3.1]	0.520±0.129	18.0±3.31	—
			21 日目	IS CZ	2.56±0.43	3.5 [2.0, 4.0]	1.45±0.218	40.2±4.25	76.6±21.9
静脈内	80/40	6	本薬	0.19±0.10	0.4 [0.3, 0.5]	—	0.12±0.06	—	—
			1 日目	IS CZ	1.28±0.12	0.8 [0.5, 1.0]	0.163±0.050	7.26±1.09	—
			M5	0.31±0.03	1.0 [0.5, 1.0]	—	0.47±0.05	—	—
		6	本薬	0.10±0.05 <sup>c)</sup>	0.3 [0.3, 0.3] <sup>c)</sup>	—	0.06±0.02 <sup>c)</sup>	—	—
			14 日目	IS CZ	1.17±0.24 <sup>c)</sup>	1.0 [0.8, 1.0] <sup>c)</sup>	0.497±0.232 <sup>c)</sup>	14.2±5.33 <sup>c)</sup>	98.1±47.1 <sup>c)</sup>
	160/80	6	M5	0.17±0.02 <sup>c)</sup>	0.8 [0.5, 1.0] <sup>c)</sup>	—	0.23±0.05 <sup>c)</sup>	—	—
			本薬	0.32±0.14	0.3 [0.3, 0.5]	—	0.21±0.09	—	—
			1 日目	IS CZ	2.32±0.45	1.0 [0.8, 1.0]	0.306±0.083	12.8±1.94	—
		6	M5	0.49±0.07	1.0 [0.3, 1.0]	—	0.85±0.05	—	—
			14 日目	本薬	0.25±0.09	0.5 [0.3, 0.8]	—	0.16±0.08	—
			IS CZ	2.55±0.88	1.0 [0.8, 1.5]	1.22±0.339	33.5±9.51	110±17.1 <sup>d)</sup>	—
			M5	0.28±0.04	1.0 [1.0, 1.0]	—	0.42±0.06	—	—

平均値±標準偏差、t<sub>max</sub>は中央値〔範囲〕、—：該当なし

a) X/Y：投与 1 日目は X mg、投与 2 日目以降は Y mg を QD で反復経口又は点滴静脈内投与

b) IS CZ は AUC<sub>0-24h</sub>、本薬及び M5 は AUC<sub>last</sub>

c) 5 例

d) 4 例

### 6.2.1.3 マスバランス試験

#### 6.2.1.3.1 本薬 [シアノ-<sup>14</sup>C] 標識体を用いた試験（参考 CTD 5.3.3.1-6 : 9766-CL-0016 試験<20■年■月～20■年■月>、参考 CTD 5.3.2.2-9）

外国人健康被験者（PK 評価例数：7 例）を対象に、本薬 [シアノ-<sup>14</sup>C] 標識体<sup>38)</sup> 200 mg を空腹時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 600 時間後までに、投与放射能の 45.5%が尿中、46.1%が糞中へ排泄された。投与 144 時間後までに検出された尿中総放射能は投与放射能の 30.0%であり、このうち主な本薬関連物質として M11、M12、M13 及び M14 の混合物（投与放射能の 15.0%）が検出された。なお、投与 600 時間後までの IS CZ の尿中排泄率は投与量の 0.04%であった。投与 144 時間後までに検出された糞中総放射能は投与放射能の 23.7%であり、このうち主な本薬関連物質として IS CZ、M2 及び M3 の混合物（投与放射能の 7.8%）が検出された。

投与 144 時間後までの血漿中からは主に IS CZ、M2 及び M3 の混合物（血漿中総放射能の 87.8%）が検出されたものの、IS CZ と比較して、M2 及び M3 のイオン強度は、それぞれ約 1/10,000 及び 1/1,000 倍低値であったことから、本薬 [シアノ-<sup>14</sup>C] 標識体投与後の放射能から評価された血漿中本薬関連物質の 10%を超える代謝物は IS CZ であると説明されている。また、投与 264 時間後までの放射能の血液／血漿中濃度比は 0.482～0.665 であり、放射能の血球中への移行性は低いことが示された。

#### 6.2.1.3.2 本薬 [ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C] 標識体を用いた試験（参考 CTD 5.3.3.1-7 : 9766-CL-0050 試験<20■年■月>、参考 CTD 5.3.2.2-14）

外国人健康被験者（PK 評価例数：6 例）を対象に、本薬 [ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C] 標識体<sup>38)</sup> 200 mg を 1 時間かけて単回点滴静脈内投与したときのマスバランスが検討された。

投与 168 時間後までに、投与放射能の 96.0%が尿中、2.37%が糞中に排泄された。投与 48 時間後までに検出された尿中総放射能は投与放射能の 95.2%であり、このうち主な本薬関連物質として M4 及び M20

(それぞれ投与放射能の 56.0% 及び 17.8%) が検出された。なお、糞中における代謝物検索については、投与放射能の糞中への排泄率が限定的であったことから検討されていない。

投与 24 時間後までの血漿中からは主に M4 (血漿中総放射能の 72.6%) が検出され、その他 M5 (血漿中総放射能の 5.7%) 等が認められた。以上から、本薬 [ピリジニルメチル-<sup>14</sup>C] 標識体投与後の放射能から評価された血漿中総薬物関連物質の 10% を超える代謝物は M4 のみであった。また、投与 24 時間後までの放射能の血液／血漿中濃度比は 0.544～0.841 であり、放射能の血球中への移行性は低いことが示された。

## 6.2.2 患者における検討

### 6.2.2.1 急性骨髄性白血病患者を対象とした海外第Ⅱ相試験<sup>39)</sup> (参考 CTD 5.3.3.2-2 : 9766-CL-0102 試験<20■年■月～20■年■月>)

急性骨髄性白血病患者 (PK 評価例数 : 21 例) を対象に、本薬を表 53 に示す用法・用量で 28 日間反復点滴静脈内投与したとき、投与 7 日目における ISCZ の PK パラメータは表 54 のとおりであった。

表 53 9766-CL-0102 試験の用法・用量

200 mg QD 群	投与 1 日目は 1 回目 400 mg、2 及び 3 回目 200 mg を TID で 1 回につき 4 時間かけて点滴静脈内投与 (投与間隔は 2 時間)、投与 2 日目は 1 回 200 mg を BID で 1 回につき 2 時間かけて点滴静脈内投与 (投与間隔は 10 時間)、投与 3 日目～28 日目は 1 回 200 mg を QD で 2 時間かけて点滴静脈内投与。
400 mg QD 群	投与 1 日目は 1 回目 800 mg、2 及び 3 回目 400 mg を TID で 1 回につき 4 時間かけて点滴静脈内投与 (投与間隔は 2 時間)、投与 2 日目は 1 回 400 mg を BID で 1 回につき 2 時間かけて点滴静脈内投与 (投与間隔は 10 時間)、投与 3 日目～28 日目は 1 回 400 mg を QD で 2 時間かけて点滴静脈内投与。

表 54 急性骨髄性白血病患者に本薬を反復点滴静脈内投与したときの ISCZ の PK パラメータ

	例数	測定日	C <sub>max</sub> (μg/mL)	C <sub>24h</sub> 又は C <sub>trough</sub> <sup>a)</sup> (μg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (μg•h/mL)
200 mg QD 群	10	1 日目	—	1.94±0.863	38.4±12.8
		7 日目	3.64±1.01 <sup>b)</sup>	2.40±0.859 <sup>c)</sup>	60.1±22.3 <sup>c)</sup>
400 mg QD 群	11	1 日目	—	2.69±1.05	65.6±22.7
		7 日目	7.98±2.84 <sup>d)</sup>	4.17±1.04 <sup>d)</sup>	113±19.6 <sup>d)</sup>

平均値±標準偏差、— : 該当なし

a) 1 日目は C<sub>24h</sub>、7 日目は C<sub>trough</sub> を示す。b) 8 例、c) 7 例、d) 10 例

## 6.2.3 内因性要因の検討

### 6.2.3.1 年齢及び性別の影響を検討した試験 (参考 CTD 5.3.3.3-1 : 9766-CL-0041 試験<20■年■月～20■年■月>)

非高齢 (18 歳以上 45 歳以下) 又は高齢 (65 歳以上) の健康な外国人男性又は女性 (PK 評価例数 : 48 例) を対象に、本薬 200 mg を空腹時に単回経口投与したときの ISCZ の PK パラメータは表 55 のとおりであった。

表 55 非高齢又は高齢の健康な外国人男性又は女性に本薬を単回経口投与したときの ISCZ の PK パラメータ

	例数	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>inf</sub> (μg•h/mL)
非高齢男性	12	2.33±0.47	105±31.1
非高齢女性	12	2.30±0.60	87.5±21.8
高齢男性	12	2.43±0.46	106±37.1
高齢女性	12	2.32±0.73	149±64.4

平均値±標準偏差

高齢女性における ISCZ の AUC<sub>inf</sub> は、他の集団と比較して高値傾向を示したものの、以下の理由等か

<sup>39)</sup> 化学療法施行中の急性骨髄性白血病患者を対象として、本薬の安全性及び忍容性、並びに侵襲性真菌感染症の予防効果の評価を目的とした非盲検用量漸増試験。

ら、臨床的に意義のある差異ではないとされている。

- PPK 解析では、いずれの PK パラメータに対しても年齢及び性別は共変量として選択されなかったこと (6.2.6.1 及び 6.2.6.2 参照)。
- 国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0103 試験及び 9766-CL-0104 試験の併合) における本薬投与群には、高齢女性患者がそれぞれ 12.3% (9/73 例) 及び 7.4% (30/403 例) 組み入れられているが、高齢女性患者で本薬投与時の安全性上のリスクが高まる傾向は認められていないこと。

### 6.2.3.2 肝機能障害を有する被験者を対象とした試験

#### 6.2.3.2.1 アルコール性肝硬変を有する被験者を対象とした試験 (参考 CTD 5.3.3.3-2 : 9766-CL-0008 試験<20■年■月～20■年■月>)

アルコール性肝硬変による軽度 (Child-Pugh 分類クラス A) 若しくは中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) の肝機能障害、又は正常な肝機能を有する外国人被験者 (各 16 例) を対象に、本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与又は 2 時間かけて単回点滴静脈内投与したときの ISCZ の PK パラメータは表 56 のとおりであった。ISCZ の血漿中タンパク非結合型分率について、正常な肝機能、軽度及び中等度肝機能障害の被験者で、それぞれ 0.665～0.691%、0.735～0.829% 及び 0.844～1.058% であった。

表 56 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に本薬を単回経口又は点滴静脈内投与したときの ISCZ の PK パラメータ

投与経路	肝機能障害の程度	例数	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>inf</sub> (ng · h/mL)	
				最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 [90% 信頼区間] (肝機能障害／肝機能正常)	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 [90% 信頼区間] (肝機能障害／肝機能正常)
経口	正常 <sup>a)</sup>	8	結合型+非結合型	828	—	42283	—
			非結合型	5.5	—	280	—
	軽度	8	結合型+非結合型	713	0.86 [0.70, 1.06]	91977	2.18 [1.54, 3.07]
			非結合型	5.2	0.94 [0.73, 1.21]	668	2.38 [1.63, 3.49]
静脈内	中等度	8	結合型+非結合型	457	0.55 [0.45, 0.68]	59505	1.41 [1.00, 1.98]
			非結合型	4.7	0.85 [0.66, 1.10]	611	2.18 [1.49, 3.19]
	正常 <sup>a)</sup>	8	結合型+非結合型	1080	—	37517	—
			非結合型	7.4	—	258	—
	軽度	8	結合型+非結合型	927	0.86 [0.70, 1.06]	59628	1.59 [0.99, 2.56]
			非結合型	7.5	1.01 [0.79, 1.28]	480	1.86 [1.08, 3.21]
	中等度	8	結合型+非結合型	827	0.77 [0.62, 0.94]	82199 <sup>b)</sup>	2.19 [1.34, 3.58]
			非結合型	6.9	0.93 [0.73, 1.19]	705 <sup>b)</sup>	2.74 [1.56, 4.81]

— : 該当なし

a) 肝機能障害被験者と性別、年齢、体重及び BMI を一致させた肝機能正常被験者

b) 7 例

#### 6.2.3.2.2 B 型又は C 型肝炎を有する被験者を対象とした試験 (参考 CTD 5.3.3.3-3 : 9766-CL-0014 試験<20■年■月～20■年■月>)

B 型又は C 型肝炎による軽度 (Child-Pugh 分類クラス A) 若しくは中等度 (Child-Pugh 分類クラス B) の肝機能障害、又は正常な肝機能を有する外国人被験者 (各 16 例) を対象に、本薬 100 mg を空腹時に単回経口投与又は 2 時間かけて単回点滴静脈内投与したときの非結合型 ISCZ の PK パラメータは表 57 のとおりであった。ISCZ の血漿中タンパク非結合型分率について、正常な肝機能、軽度及び中等度肝機能障害の被験者で、それぞれ 0.125～0.131%、0.124～0.142% 及び 0.183～0.225% であった。

表 57 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に本薬を単回経口又は点滴静脈内投与したときの IS CZ の PK パラメータ

投与経路	肝機能障害の程度	例数	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	
				最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (肝機能障害／肝機能正常)	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (肝機能障害／肝機能正常)
経口	正常 <sup>a)</sup>	8	結合型+非結合型	696	—	42465	—
			非結合型	0.9	—	53.0	—
	軽度	8	結合型+非結合型	955	1.37 [1.08, 1.74]	59820	1.41 [0.99, 2.01]
			非結合型	1.2	1.36 [1.08, 1.71]	74.0	1.40 [0.94, 2.08]
静脈内	中等度	8	結合型+非結合型	549	0.79 [0.62, 1.00]	78614	1.85 [1.30, 2.64]
			非結合型	1.1	1.28 [1.02, 1.61]	160	3.01 [2.02, 4.48]
	正常 <sup>a)</sup>	8	結合型+非結合型	1070	—	37378	—
			非結合型	1.4	—	48.9	—
静脈内	軽度	8	結合型+非結合型	984	0.92 [0.73, 1.16]	55229	1.48 [1.09, 2.01]
			非結合型	1.4	0.99 [0.79, 1.25]	77.9	1.59 [1.11, 2.29]
	中等度	8	結合型+非結合型	786	0.74 [0.58, 0.93]	76846	2.06 [1.52, 2.79]
			非結合型	1.4	1.01 [0.80, 1.27]	138	2.83 [1.97, 4.07]

—：該当なし

a) 肝機能障害被験者と性別、年齢、体重及びBMIを一致させた肝機能正常被験者

### 6.2.3.3 腎機能障害を有する被験者を対象とした試験（参考 CTD 5.3.3.3-4 : 9766-CL-0018 試験<20■年■月～20■年■月>）

腎機能正常 (CL<sub>cr</sub> : 80 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 超) 又は末期腎不全 (CL<sub>cr</sub> : 15 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満かつ血液透析を必要とする) を有する外国人被験者 (PK 評価例数 : 各 8 例) を対象に、本薬 200 mg を 1 時間かけて単回点滴静脈内投与<sup>40)</sup> したときの IS CZ の PK が検討され、結果は表 58 のとおりであった。IS CZ の血漿中タンパク非結合型分率について、正常な腎機能及び末期腎不全の被験者で、それぞれ 0.186% 及び 0.361% であった。また、末期腎不全被験者に本薬 200 mg を血液透析開始前に単回点滴静脈内投与した後、透析液中に回収された IS CZ は投与量の 1% 未満であったことから、IS CZ は血液透析によって除去されないことが示された。

表 58 末期腎不全被験者及び腎機能正常被験者に本薬を単回点滴静脈内投与したときの IS CZ の PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>0-72 h</sub> (ng·h/mL)	
			最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (腎機能障害／腎機能正常)	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (腎機能障害／腎機能正常)
正常 <sup>a)</sup>	8	結合型+非結合型	4467	—	35773	—
		非結合型	8.71	—	69.5	—
末期腎不全 (血液透析終了後投与)	8	結合型+非結合型	3544	0.79 [0.61, 1.04]	23732	0.66 [0.51, 0.87]
		非結合型	12.8	1.47 [1.01, 2.12]	85.2	1.23 [0.81, 1.84]

—：該当なし

a) 末期腎不全患者と年齢、性別、体重及び喫煙の有無を一致させた腎機能正常被験者

腎機能正常 (CL<sub>cr</sub> : 80 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 超) 、又は軽度 [CL<sub>cr</sub> (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) : 50 以上 80 以下] 、中等度 [CL<sub>cr</sub> (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) : 30 以上 50 未満] 若しくは重度 (CL<sub>cr</sub> : 30 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 未満) の腎機能障害を有する外国人被験者 (PK 評価例数 : 29 例) を対象に、本薬 200 mg を 1 時間かけて単回点滴静脈内投与したときの IS CZ の PK パラメータは表 59 のとおりであった。IS CZ の血漿中タンパク非結合型分率について、正常な腎機能、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者で、それぞれ 0.272%、0.335%、0.383% 及び 0.496% であった。

<sup>40)</sup> 末期腎不全を有する被験者に対しては、血液透析終了約 1 時間後に本薬を単回静脈内投与した。

表 59 腎機能障害被験者及び腎機能正常被験者に本薬を単回点滴静脈内投与したときの IS CZ の PK パラメータ

腎機能障害の程度	例数	測定対象	C <sub>max</sub> (ng/mL)		AUC <sub>inf</sub> (ng·h/mL)	
			最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)	最小二乗幾何平均値	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常)
正常 <sup>a)</sup>	8	結合型+非結合型	4020	—	89610	—
		非結合型	11.0	—	224	—
軽度	8	結合型+非結合型	4194	1.04 [0.80, 1.36]	87607	0.98 [0.68, 1.40]
		非結合型	11.8	1.07 [0.71, 1.63]	271	1.21 [0.75, 1.94]
中等度	8	結合型+非結合型	3752	0.93 [0.74, 1.17]	93492	1.04 [0.73, 1.49]
		非結合型	14.3	1.30 [0.85, 1.97]	347	1.55 [0.97, 2.48]
重度	5	結合型+非結合型	3440	0.86 [0.65, 1.12]	90373	1.01 [0.67, 1.52]
		非結合型	16.3	1.48 [0.92, 2.39]	440	1.96 [1.15, 3.36]

— : 該当なし

a) 腎機能障害者と年齢、性別、体重及び喫煙の有無を一致させた腎機能正常被験者

#### 6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討<sup>41)</sup>

本薬と他の薬剤を併用したときの薬物動態学的相互作用を検討することを目的とした臨床薬物相互作用試験が実施され、IS CZ 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最小二乗幾何平均値の比は表 60 及び表 61 のとおりであった。

表 60 IS CZ の PK パラメータに対する併用薬の影響

本薬の用法・用量 (全て経口投与)	併用薬	併用薬の 用法・用量 (全て経口投与)	例数 (併用時/非併用時)	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼 区間] (併用時/非併用時)		参考 CTD
				C <sub>max</sub>	AUC <sup>a)</sup>	
200 mg 単回	ケトコナゾール	200 mg BID 反復	12/12	1.09 [0.93, 1.27]	5.22 [4.09, 6.66]	5.3.3.4-18
1 日目 400 mg QD 2 日目以降 100 mg QD	リファンピシン	600 mg QD 反復	24/25	0.25 [0.23, 0.27]	0.10 [0.09, 0.11]	5.3.3.4-1
1~2 日目 200 TID 3 日目以降 200 mg QD	ロビナビル/ リトナビル	400/100 mg BID 反復	16/17	1.74 [1.46, 2.08]	1.96 [1.64, 2.35]	5.3.3.4-17
	エソメプラゾール	40 mg QD 反復	12/12	1.05 [0.89, 1.24]	1.08 [0.89, 1.30]	5.3.3.4-25

本薬の投与量は全て IS CZ として記載

a) 本薬単回投与時は AUC<sub>inf</sub>、本薬反復投与時は AUC<sub>tau</sub>

<sup>41)</sup> 参考 CTD 5.3.3.4-1 : 9766-CL-0005 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-4 : 9766-CL-0009 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-5 : 9766-CL-0011 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-7 : 9766-CL-0020 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-8 : 9766-CL-0021 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-9 : 9766-CL-0022 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-10 : 9766-CL-0023 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-11 : 9766-CL-0024 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-12 : 9766-CL-0025 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-13 : 9766-CL-0027 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-14 : 9766-CL-0030 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-15 : 9766-CL-0031 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-16 : 9766-CL-0033 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-17 : 9766-CL-0035 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-18 : 9766-CL-0040 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-19 : 9766-CL-0042 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-20 : 9766-CL-0043 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-21 : 9766-CL-0044 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-22 : 9766-CL-0051 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-23 : 9766-CL-0052 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-24 : 9766-CL-0053 試験 <20 年、月～20 年、月>、5.3.3.4-25 : 9766-CL-0054 試験 <20 年、月～20 年、月>

表 61 併用薬の PK パラメータに対する本薬の影響

本薬の用法・用量 (全て経口投与)	併用薬	併用薬の用法・用量(全て経口投与)	測定対象	例数 (併用時/非併用時)	最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] (併用時/非併用時)		参考 CTD
					C <sub>max</sub>	AUC <sup>a)</sup>	
1～2日目 200 mg TID 3日目以降 200 mg QD	ミダゾラム	3 mg 単回	ミダゾラム	22/23	1.72 [1.44, 2.05]	2.03 [1.73, 2.38]	5.3.3.4-10
	シロリムス	2 mg 単回	シロリムス	21 <sup>b)</sup> /22 <sup>c)</sup>	1.65 [1.41, 1.92]	1.84 [1.59, 2.13]	5.3.3.4-7
	タクロリムス	5 mg 単回	タクロリムス	21/24	1.42 [1.22, 1.64]	2.25 [1.91, 2.66]	5.3.3.4-8
	シクロスボリン	300 mg 単回	シクロスボリン	19/24	1.06 [0.95, 1.19]	1.29 [1.15, 1.44]	5.3.3.4-9
	アトルバスタチン	20 mg 単回	アトルバスタチン	24/24 <sup>d)</sup>	1.03 [0.88, 1.21]	1.37 [1.29, 1.45]	5.3.3.4-20
	エチニルエストラジオール／ノルエチンドロン	0.035/1 mg 単回	エチニルエストラジオール	23 <sup>e)</sup> /23	1.14 [1.03, 1.26]	1.08 [1.03, 1.13]	5.3.3.4-15
			ノルエチンドロン	23/24 <sup>d)</sup>	1.06 [0.93, 1.20]	1.16 [1.09, 1.23]	
	ロピナビル／リトナビル	400/100 mg BID 反復	ロピナビル	16/18	0.77 [0.62, 0.95]	0.73 [0.56, 0.96]	5.3.3.4-17
			リトナビル	16/18	0.67 [0.46, 0.98]	0.69 [0.48, 0.98]	
	プレドニゾン	20 mg 単回	プレドニゾロン	20/21	0.96 [0.90, 1.02]	1.08 [1.02, 1.14]	5.3.3.4-11
	メサドン	10 mg 単回	S-メサドン	22/23 <sup>e)</sup>	1.01 [0.95, 1.08]	0.65 [0.59, 0.72]	5.3.3.4-13
			R-メサドン	22/23 <sup>e)</sup>	1.04 [0.97, 1.11]	0.90 [0.84, 0.96]	
	オメプラゾール	40 mg 単回	オメプラゾール	26/27	0.77 [0.56, 1.04]	0.89 [0.59, 1.33]	5.3.3.4-5
	ワルファリン	20 mg 単回	S-ワルファリン	20/20	0.88 [0.83, 0.94]	1.11 [1.06, 1.16]	5.3.3.4-16
			R-ワルファリン	20/20	0.93 [0.87, 0.99]	1.20 [1.16, 1.24]	
	デキストロメトルファン	30 mg 単回	デキストロメトルファン	23 <sup>f)</sup> /24 <sup>e)</sup>	1.17 [1.02, 1.35]	1.18 [1.02, 1.35]	5.3.3.4-19
			デキストルファン	23 <sup>f)</sup> /24 <sup>e)</sup>	0.98 [0.93, 1.03]	1.04 [1.00, 1.07]	
	レパグリニド	0.5 mg 単回	レパグリニド	22/24	0.86 [0.79, 0.93]	0.92 [0.86, 1.00]	5.3.3.4-24
	ブプロピオノン	100 mg 単回	ブプロピオノン	24/24	0.69 [0.62, 0.77]	0.58 [0.52, 0.64]	5.3.3.4-21
			水酸化ブプロピオノン	24/24 <sup>d)</sup>	2.63 [2.46, 2.81]	1.87 [1.68, 2.07]	
	カフェイン	200 mg 単回	カフェイン	22/24	0.99 [0.93, 1.07]	1.04 [0.97, 1.12]	5.3.3.4-24
	ミコフェノール酸モフェチル	1,000 mg 単回	ミコフェノール酸	22 <sup>f)</sup> /24	0.89 [0.76, 1.03]	1.35 [1.27, 1.45]	5.3.3.4-14
			ミコフェノール酸グルクロン酸抱合体	22 <sup>f)</sup> /24	0.68 [0.61, 0.77]	0.76 [0.72, 0.80]	
	ジゴキシン	0.5 mg 単回	ジゴキシン	21/24 <sup>d)</sup>	1.33 [1.19, 1.49]	1.25 [1.17, 1.34]	5.3.3.4-12
	メトレキサート	7.5 mg 単回	メトレキサート	23/24	0.89 [0.83, 0.97]	0.97 [0.90, 1.05]	5.3.3.4-23
			7-水酸化メトレキサート	23/24	1.15 [1.04, 1.27]	1.29 [1.19, 1.41]	
	メトホルミン	850 mg 単回	メトホルミン	20/23	1.23 [1.09, 1.40]	1.52 [1.38, 1.68]	5.3.3.4-22
400 mg 単回	インジナビル	800 mg 単回	インジナビル	12/12	0.48 [0.38, 0.59]	0.64 [0.56, 0.73]	5.3.3.4-4

本薬の投与量は全て ISCZ として記載。

a) 単回投与時は AUC<sub>inf</sub>、反復投与時は AUC<sub>tau</sub>

b) AUC は 20 例、c) AUC は 15 例、d) AUC は 23 例、e) AUC は 22 例、f) AUC は 21 例

### 6.2.5 QT/QTC 評価試験 (CTD 5.3.4.1-2 : 9766-CL-0017 試験<20■年■月～20■年■月>)

外国人健康被験者 (160 例) を対象に、モキシフロキサシンを陽性対照として、プラセボ又は本薬の QT/QTC 間隔への影響を検討することを目的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。なお、本試験での本薬及びモキシフロキサシンの用法・用量は表 62 のとおりであった。

表 62 9766-CL-0017 試験における本薬及びモキシフロキサシンの用法・用量

本薬 200 mg QD 群	投与 1 及び 2 日目は 200 mg TID、3～13 日目は 200 mg QD にて経口投与。
本薬 600 mg QD 群	投与 1 及び 2 日目は 200 mg TID、3～13 日目は 600 mg QD にて経口投与。
モキシフロキサシン群	投与 1 及び 2 日目はプラセボを TID、3～12 日目はプラセボを QD、13 日目はモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与。

本薬 200 mg QD 群及び 600 mg QD 群の投与 13 日目における QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差 [90%信頼区間] の最大値は、それぞれ-13.10 [-17.07, -9.13] ms (投与 2 時間後) 及び-24.56 [-28.71, -20.41] ms (投与 2 時間後) であり、QT 間隔の短縮が認められた。

なお、陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg 投与後の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差 [90%信頼区間] の最大値は、11.03 [7.14, 14.92] ms であった。また、本薬投与

13日目におけるISCZのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>の平均値±標準偏差並びにt<sub>max</sub>の中央値[範囲]は、本薬200mg QD群で7.50±1.89 μg/mL及び121±35.8 μg·h/mL並びに3.0[2.0, 4.0]時間、600mg QD群で20.0±3.58 μg/mL及び353±72.0 μg·h/mL並びに4.0[2.0, 4.0]時間であった。

## 6.2.6 薬物動態解析

### 6.2.6.1 日本人におけるISCZのPKの検討に用いたPPK解析(CTD 5.3.4.2-2)

本薬の経口製剤及び静注製剤を用いた国内臨床試験3試験[第I相試験(AK1820-101試験及びAK1820-102試験)及び第III相試験(AK1820-301試験)]から得られたISCZの血漿中濃度データ(201例、4,421測定点)を用いて、PPK解析(使用ソフトウェア:NONMEM version 7.4.3)が実施された。最終モデルは、Weibull分布による投与後時間に依存的な吸収関数及び一次消失過程を伴う2-コンパートメントモデルで記述され、全身クリアランス(CL)に対してCL<sub>cr</sub>及び除脂肪体重が、コンパートメント間の移行クリアランス(Q)に対して病態(健康被験者又は患者)が、末梢コンパートメントの分布容積(V<sub>p</sub>)に対してBMI及び病態(健康被験者又は患者)がそれぞれ共変量<sup>42)</sup>として選択された。いずれの共変量もISCZの曝露量(C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24h</sub>等)に対する影響はわずかであった。

### 6.2.6.2 外国人におけるISCZのPKの検討に用いたPPK解析(参考 CTD 5.3.4.2-1)

本薬の経口製剤及び静注製剤を用いた海外臨床試験10試験[第I相試験(9766-CL-0001試験、9766-CL-0002試験、9766-CL-0003試験、9766-CL-0008試験、9766-CL-0010試験、9766-CL-0014試験、9766-CL-0016試験、9766-CL-0018試験及び9766-CL-0041試験)及び第III相試験(9766-CL-0104試験)]から得られたISCZの血漿中濃度データ(421例、6,363点)を用いて、PPK解析(使用ソフトウェア:NONMEM version 7.2)が実施された。最終モデルは、Weibull分布に基づく投与後時間に依存的な吸収関数及び一次消失過程を伴う2-コンパートメントモデルで記述され、全身クリアランス(CL)に対して人種(白人又はアジア人)、末梢コンパートメントの分布容積(V<sub>p</sub>)に対してBMI及び病態(健康被験者又は患者)がそれぞれ共変量<sup>43)</sup>として選択された。白人集団と比較して、アジア人集団ではCLは約40%低値を示し、健康被験者と患者とでISCZの曝露量(AUC)に大きな差異は認められなかった。

### 6.2.6.3 患者におけるPKパラメータのペイズ推定(参考 CTD 5.3.4.2-1、CTD 5.3.4.2-2)

国内又は海外の臨床試験成績に基づくPPK解析の各最終モデル(6.2.6.1及び6.2.6.2参照)を用いて、国内第III相試験(AK1820-301試験)及び海外第III相試験(9766-CL-0104試験)での深在性真菌症患者における本薬を申請用法・用量で反復経口投与又は反復点滴静脈内投与したときの定常状態のISCZのPKパラメータが推定され、結果は表63のとおりであった。

<sup>42)</sup> 全身クリアランス(CL)に対して、年齢、体重、除脂肪体重、BMI、身長、CL<sub>cr</sub>(Cockcroft-Gault式を用いて算出)、ALT、AST、アルブミン、ALP、性別、病態(健康成人又は患者)、CYP3A阻害剤併用の有無、強いCYP3A阻害剤併用の有無、中程度/弱いCYP3A阻害剤併用の有無及び65歳以上の女性が、コンパートメント間の移行クリアランス(Q)に対して、年齢、体重、除脂肪体重、BMI、身長、CL<sub>cr</sub>(Cockcroft-Gault式を用いて算出)、ALT、AST、総ビリルビン、アルブミン、ALP、性別、病態(健康成人又は患者)、CYP3A阻害剤併用の有無、強いCYP3A阻害剤併用の有無及び65歳以上の女性が、末梢コンパートメントの分布容積(V<sub>p</sub>)に対して、年齢、体重、除脂肪体重、BMI、身長、CL<sub>cr</sub>(Cockcroft-Gault式を用いて算出)、ALT、AST、総ビリルビン、アルブミン、性別、病態(健康成人又は患者)、CYP3A阻害剤併用の有無、強いCYP3A阻害剤併用の有無、中程度/弱いCYP3A阻害剤併用の有無及び65歳以上の女性がそれぞれ共変量として検討された。

<sup>43)</sup> 全身クリアランス(CL)、コンパートメント間の移行クリアランス(Q)、末梢コンパートメントの分布容積(V<sub>p</sub>)、Weibull分布による吸収関数パラメータの1/尺度係数(RA)及び形状係数(GAM1)に対して、体重、BMI、身長、除脂肪体重、CL<sub>cr</sub>、年齢、ALT、AST、総ビリルビン、アルブミン、ALP、人種(白人又はアジア人)、性別、病態(健康成人又は患者)、強いCYP3A阻害剤併用の有無及び中程度/弱いCYP3A阻害剤併用の有無が共変量として検討された。

表 63 AK1820-301 試験及び 9766-CL-0104 試験の  
深在性真菌症患者における定常状態の ISCZ の PK パラメータの推定値

投与経路	人種	例数	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$C_{trough}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )
経口	日本人	69	5.31±1.16	4.70±1.12	123±29.5
	外国人	232	5.43±2.15	3.61±2.13	97.9±57.2
静脈内	日本人	69	5.60±1.20	4.68±1.12	123±29.5
	外国人	232	5.95±2.17	3.59±2.13	97.9±57.2

平均値±標準偏差

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 本薬の用法・用量の設定根拠について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外第III相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験）における用法・用量は、*in vitro* の検討において、*Aspergillus* 属の菌種に対する ISCZ の ECV は 1~2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と算出されたことから（3.1.3.4 参照）、ISCZ の目標曝露量を血漿中  $C_{trough}$  として 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と設定し、海外第 I 相試験（6.1.1 及び 6.2.1.2 参照）及び海外第 II 相試験（6.2.2.1 参照）から得られた血漿中 ISCZ データを総合的に評価し、当該目標曝露量（ $C_{trough}$  : 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上）を迅速に達成する本薬の用法・用量を検討した結果、海外第III相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験）における本薬の用法・用量は、投与経路によらず投与 1 及び 2 日目は 200 mg TID、投与 3 日目以降は 200 mg QD と設定された<sup>44)</sup>。また、本薬静注製剤の点滴時間は、注入部位反応等の発現リスクを考慮し、1 時間以上かけて行うこと<sup>45)</sup> と設定された。なお、海外第III相試験（9766-CL-0104 試験）で得られた深在性真菌症患者における定常状態時の ISCZ の血漿中  $C_{trough}$  の推定値は、経口投与で 3.61  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び点滴静脈内投与で 3.59  $\mu\text{g}/\text{mL}$ （6.2.6.3 参照）であり、ISCZ の目標曝露量（2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を上回ることが確認された。

国内第III相試験（AK1820-301 試験）での用法・用量は、実施済みの国内外第 I 相試験（AK1820-101 試験、9766-CL-0041 試験及び 9766-CL-0017 試験）における成績から、非高齢の日本人健康被験者と外国人健康被験者における ISCZ の PK に明らかな差異は認められなかったこと（6.2.1.1、6.2.3.1 及び 6.2.5 参照）、国内第III相試験（AK1820-301 試験）の対象疾患における原因菌種は国内外で類似しており、臨床分離株における ISCZ の MIC に国内外で大きな差は認められないこと（3.R.1 参照）から、海外第III相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験）の試験成績に基づいて設定された海外における本薬の承認用法・用量を用いることで日本人でも同様の有効性が期待できると考えた。

機構は、本薬の用法・用量の設定根拠を確認した。なお、申請用法・用量の適切性については、臨床試験における有効性及び安全性を踏まえて、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.6 で引き続き議論する。

### 6.R.2 肝機能障害患者に対する本薬の投与について

申請者は、肝機能障害患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬で検討された ISCZ の最大曝露量は、QT/QTc 評価試験（9766-CL-0017 試験）の 600 mg QD 投与群における曝露量（ $AUC_{0-24h}$  : 353±72.0  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、6.2.5 参照）であり、当該曝露量は本薬を申請用法・用量で投与したときの ISCZ の曝露量の約 3 倍に相当する。

<sup>44)</sup> 国内第 I 相試験（AK1820-101 試験）の検討において、投与 1 及び 2 日目に本薬 200 mg を TID、投与 3 日目以降に本薬 200 mg を QD で反復投与したとき、投与 3 日目には ISCZ の血漿中  $C_{trough}$  は目標曝露量を上回り、定常状態に達することが確認されている（6.2.1.1 参照）。

<sup>45)</sup> 海外第III相試験（9766-CL-0104 試験）は二重盲検試験であることから、対照薬（VRCZ）の点滴時間に合わせて本薬の点滴時間を 1.5 ~2 時間と設定した。

肝機能障害を有する被験者を対象とした試験 (9766-CL-0008 試験及び 9766-CL-0014 試験) において、肝機能が正常な被験者に対する軽度及び中等度 (Child-Pugh 分類クラス A 及び B) の肝機能障害患者における IS CZ の総 AUC (結合型及び非結合型) 及び非結合型 AUC の上昇率 (最小二乗幾何平均値の比 [90%信頼区間] の最大値) は、軽度の肝機能障害患者でそれぞれ 2.18 [1.54, 3.07] 及び 2.38 [1.63, 3.49]、中等度の肝機能障害患者でそれぞれ 2.19 [1.34, 3.58] 及び 3.01 [2.02, 4.48] であり (6.2.3.2 参照)、QT/QTc 評価試験 (9766-CL-0017 試験) の 600 mg QD 投与群における IS CZ の曝露量と同程度以下であった。一方、QT/QTc 評価試験 (9766-CL-0017 試験) における副作用の発現率は、200 mg QD 投与群と比較して 600 mg QD 投与群で高く [200 mg QD 群 : 41.5% (17/41 例)、600 mg QD 群 : 87.2% (34/39 例) ]、600 mg QD 群では投与中止に至った副作用が 15.4% (6/39 例) に認められしたこと等を踏まえると、軽度及び中等度の肝機能障害患者に本薬を投与する場合には、IS CZ の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現に十分に注意するよう注意喚起することが適切と考えられた。

重度の肝機能障害患者については、重度 (Child-Pugh 分類クラス C) の肝機能障害患者を対象とした本薬の臨床試験は実施されておらず、国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験) でも重度の肝機能障害患者は除外<sup>46)</sup> されていることから、当該患者における本薬投与時のデータは得られておらず、IS CZ の曝露量が大幅に増加する可能性が否定できないものの、対象となる疾患の重篤性を考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると考えられる場合を除き、重度の肝機能障害患者に対する本薬の投与は推奨されないことを注意喚起することが適切と考えられた。

機構は、以上の申請者の説明について受け入れ可能と考える。ただし、肝機能障害患者に本薬を投与した場合の安全性情報は限定的であることから、肝機能障害患者に対する本薬投与時の安全性情報については製造販売後に引き続き情報収集を行い、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必要があると考える。

### 6.R.3 薬物相互作用

#### 6.R.3.1 併用薬が本薬の PK に与える影響について

申請者は、*in vitro* 代謝試験 (4.3.2.2 参照) の結果より、IS CZ は主に CYP3A により代謝されることを踏まえ、本薬と CYP3A 阻害薬又は誘導薬との併用時における IS CZ の PK に及ぼす影響及び CYP3A 阻害薬又は誘導薬との併用時における注意喚起の必要性について、以下のように説明している。

##### <CYP3A 阻害薬との併用について>

本薬と代表的な強い CYP3A 阻害薬 (ケトコナゾール経口剤又はロピナビル/リトナビル配合錠) との併用に係る臨床薬物相互作用試験の結果、IS CZ の AUC は、非併用時と比較して、ケトコナゾール併用時で 5.22 倍、ロピナビル/リトナビル併用時で 1.96 倍に上昇した (6.2.4 参照)。

本薬で検討された IS CZ の最大曝露量は、QT/QTc 評価試験 (9766-CL-0017 試験) の 600 mg QD 投与群における曝露量 ( $AUC_{0-24h} : 353 \pm 72.0 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、6.2.5 参照) であり、当該曝露量は本薬を申請用法・用量で投与したときの IS CZ の  $AUC_{0-24h}$  の約 3 倍に相当する。ロピナビル/リトナビル併用時における

<sup>46)</sup> 国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験) では、肝機能障害に関する除外基準として以下の項目が設定され、当該項目のいずれかに該当する患者は除外された。

「総ビリルビン値が基準値上限 3 倍以上」、「ALT 又は AST が基準値上限 5 倍以上」又は「肝硬変又は慢性肝不全を有する」

ISCZ の AUC の上昇比は 1.96 倍であることから、ロピナビル/リトナビルとの併用時には副作用発現に十分に注意するよう注意喚起した上で、併用を許容することは可能と考えられる。一方で、ロピナビル/リトナビル配合剤のリトナビルの用法・用量は 100 mg BID 又は 200 mg QD 反復投与であるが、リトナビル単剤の用法・用量は最大で 600 mg BID 反復投与であるため、本薬との併用により本薬で検討された ISCZ の最大曝露量 (AUC で約 3 倍) を上回る可能性が否定できないことから、リトナビル単剤との併用については禁忌に設定することが適切と考えられる。なお、ケトコナゾール経口剤は本邦で未販売であるため、本邦において併用は想定されない。

また、実施済みの臨床薬物相互作用試験成績を踏まえ、以下に示す方法で、その他の強い CYP3A 阻害薬と本薬の併用時における ISCZ の AUC の上昇比を推定し、当該 CYP3A 阻害薬との併用に係る注意喚起が検討された。

- ケトコナゾール経口剤と CYP3A の典型的な基質薬（ミダゾラム）との併用に係る臨床薬物相互作用の文献報告から算出されたケトコナゾール非併用時に対する併用時でのミダゾラムの AUC の上昇率は 13.3 倍<sup>47)</sup> であったことを踏まえ、ケトコナゾール併用時におけるミダゾラムの AUC 上昇率（13.3 倍）に対する ISCZ の AUC の上昇率（5.22 倍）の比（scaling factor）は 0.392 と算出された<sup>48)</sup>。
- ケトコナゾール又はリトナビル以外の強い CYP3A 阻害薬（コビシスタッフ含有製剤、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ポサコナゾール及びセリチニブ）とミダゾラムを併用したときのミダゾラムの AUC の上昇率（調査した公表文献における最大値）に当該 scaling factor (0.392) を乗じることで、本薬と他の強い CYP3A 阻害薬を併用したときの ISCZ の AUC の上昇率を予測した結果、それぞれ 7.5 倍、4.2 倍、4.0 倍、3.8 倍、2.2 倍及び 2.1 倍と推定された。
- 前述の推定を踏まえ、コビシスタッフ含有製剤、イトラコナゾール、ボリコナゾール又はクラリスロマイシン併用時における ISCZ の AUC 上昇比は、本薬で検討された最大曝露量 (AUC で約 3 倍) を上回る可能性が否定できず、これらの薬剤との併用について禁忌に設定することが適切と考えられる。一方で、ISCZ の AUC の上昇率が 3 倍以内と考えられる CYP3A 阻害薬を併用する場合には、ISCZ の血漿中濃度が上昇し、副作用発現に十分に注意するよう注意喚起した上で併用を許容することは可能と考えられる。

#### ＜CYP3A 誘導薬との併用について＞

本薬と強い CYP3A 誘導薬（リファンピシン）との併用に係る臨床薬物相互作用試験の結果、ISCZ の AUC<sub>0-24h</sub> は、非併用時と比較して、リファンピシン併用時で 0.10 倍に低下したこと（6.2.4 参照）を踏まえると、本薬と CYP3A 誘導薬を併用することで、ISCZ の血漿中濃度が低下し、本薬の有効性が減弱する可能性があることから、影響の大きさを勘案し、強い CYP3A 誘導薬（リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール等）との併用については禁忌に、中程度の CYP3A 誘導薬（エファビレンツ）については併用注意に設定することが適切と考えられる。

機構は、以下のように考える。

上記の scaling factor に基づく、強い CYP3A 阻害薬と本薬との併用時における ISCZ の AUC 上昇比の

<sup>47)</sup> 文献報告 (J Clin Pharmacol. 2003;43:1274-82、Clin Pharmacol Ther. 1999;66:461-71 及び Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2016;41:45-54) での平均値。

<sup>48)</sup> 同様の手法を用いてリトナビル 100 mg BID 併用時におけるミダゾラムの AUC 上昇比に対する ISCZ の AUC 上昇比（scaling factor）を算出した結果は 0.141 であり、ケトコナゾール併用時における scaling factor (0.392) の方が、他の CYP3A 阻害薬併用時における ISCZ の AUC 上昇比を推定する上で、より保守的な数値であったため、scaling factor として 0.392 が用いられた。

予測精度には限界があると考えるもの、当該予測に基づき、使用した各 CYP3A 阻害薬併用時のミダゾラムの AUC 上昇率は、いずれも収集された公表文献値の中で最も高い値が用いられており、当該予測値に基づき注意喚起を設定するという申請者の方針は許容可能である。また、CYP3A 誘導薬との併用に係る申請者の注意喚起の方針について受入れ可能である。ただし、本薬と CYP3A 阻害薬及び誘導薬との併用時の影響に関する情報は限られていることから、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、必要に応じて速やかに医療現場に情報提供を行う必要がある。

#### 6.R.3.2 本薬が併用薬の PK に与える影響について

申請者は、本薬が併用薬の PK に与える影響について以下のように説明している。

*In vitro* 薬物相互作用試験の結果（4.5 参照）から、「『医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン』について」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）等で規定されている基準に基づき、ISCZ の各種薬物代謝酵素に対する阻害作用及び誘導作用、並びに各種トランスポーターに対する阻害作用を検討する臨床薬物相互作用試験の要否が検討され、カフェイン（CYP1A2 基質）、ブプロピオン（CYP2B6 基質）、メサドン（CYP2B6 基質）、レパグリニド（CYP2C8 基質）、ワルファリン（CYP2C9 基質）、オメプラゾール（CYP2C19 基質）、デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）、ミダゾラム（CYP3A 基質）、ミコフェノール酸モフェチル（活性代謝物であるミコフェノール酸が UGT1A9 基質）、ジゴキシン（P-gp 基質）、メトトレキサート（BCRP、OAT1 及び OAT3 基質）、メトホルミン（OCT2 及び MATE1 基質）等と本薬との併用に係る臨床薬物相互作用試験（6.2.4 参照）が実施された。

これら臨床薬物相互作用試験の結果、本薬は申請用法・用量<sup>49)</sup>において、ミダゾラム（CYP3A 基質）、ミコフェノール酸（UGT1A9 基質）、ジゴキシン（P-gp 基質）及びメトホルミン（OCT2 及び MATE1 基質）の AUC<sub>inf</sub> をそれぞれ 2.03 倍、1.35 倍、1.25 倍及び 1.52 倍に増加させたことから（6.2.4 参照）、本薬とこれらの基質薬との併用について注意喚起することが適切と考えられる。また、臨床薬物相互作用試験の結果、ブプロピオン（CYP2B6 基質）の AUC<sub>inf</sub> を 0.58 倍に減少させたことから（6.2.4 参照）、エファビレンツ、シクロホスファミド等の治療域の狭い CYP2B6 基質薬との併用について注意喚起することが適切と考えられる。

機構は、以上の各種薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターの基質薬との併用に係る注意喚起の方針について受入れ可能と考える。ただし、*in vitro* 試験で阻害作用を示した UGT1A1 に関して、現時点で本薬と UGT1A1 基質薬の併用に係る注意喚起が必要となる明確な情報は得られていないものの、製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、必要に応じて速やかに医療現場に情報提供を行う必要があると考える。

### 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 に示す臨床試験成績が提出された。

<sup>49)</sup> 投与 1 日目及び 2 日目は ISCZ として 1 回本薬 200 mg を 1 日 3 回 TID、3 日目以降は ISCZ として 1 回 200 mg を 1 日 1 回 QD 投与

表 64 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	用法・用量の概略	登録例数	主な評価項目
	国内	AK1820-301	III	日本人深在性真菌症患者	①本薬群 投与1及び2日目に200 mg TIDで静脈内又は経口投与後、投与3日目以降は200 mg QDで静脈内又は経口投与。 ②VRCZ群 投与1日目に6 mg/kg BIDで静脈内投与又は300 mg BIDで経口投与後、投与2日目以降は4 mg/kg BIDで静脈内投与又は200 mg BIDで経口投与。 投与期間は、両群とも84日間以下とされた。	①: 73例 ②: 30例	有効性 安全性 PK
評価	海外	9766-CL-0104	III	アスペルギルス種又は他の糸状菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者	①本薬群 投与1及び2日目に200 mg TIDで静脈内投与後、投与3日目以降は200 mg QDで静脈内又は経口投与。 ②VRCZ群 投与1日目に6 mg/kg BIDで静脈内投与後、投与2日目以降は4 mg/kg BIDで静脈内投与又は200 mg BIDで経口投与。 投与期間は、両群とも84日間以下とされた。	①: 257例 ②: 259例	有効性 安全性 PK
		9766-CL-0103	III	腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症、若しくは稀な糸状菌、酵母又は二形性真菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者	投与1及び2日目に本薬200 mg TIDで静脈内又は経口投与後、投与3日目以降は本薬200 mg QDで静脈内又は経口投与。 投与期間は、180日間以下とされた。	146例	有効性 安全性 PK

## 7.1 第III相試験

### 7.1.1 国内第III相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : AK1820-301 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人深在性真菌症患者〔目標例数 103例 (コホートA: 90例 (本薬群60例、VRCZ群30例)、コホートB: 13例 (ムーコル症3例、クリプトコックス症10例) )〕を対象に、本薬を静脈内又は経口投与したときの有効性及び安全性の検討を目的として実施された。本試験はコホートA及びBにより構成され、コホートAはアスペルギルス症 (侵襲性アスペルギルス症、慢性進行性肺アスペルギルス症及び単純性肺アスペルギローマ) 患者を対象にVRCZを対照とした無作為化非盲検試験、コホートBはムーコル症患者及びクリプトコックス症 (肺クリプトコックス症、播種性クリプトコックス症及びクリプトコックス脳髄膜炎) 患者を対象とした非盲検非対照試験として実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表 65 のとおりであった。

表 65 AK1820-301 試験の主な選択・除外基準

<主な選択基準>	
1.	侵襲性アスペルギルス症の「確定例」、「臨床診断例」又は「可能性例」 <sup>a)</sup> 、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「確定例」又は「臨床診断例」、ムーコル症の「確定例」、クリプトコックス症の「確定例」又は「臨床診断例」 (診断基準は10.1参照) に合致する患者。
2.	20歳以上の日本人患者。
<主な除外基準>	
1.	アゾール系抗真菌薬又は治験薬の成分に過敏症を有する患者。
2.	QT/QTc 延長のリスクが高い患者 (ベースライン QTcF が 500 msec 以上)、トルサード ド ポアントのリスク因子 (心不全、カリウム又はマグネシウム値の異常、不安定な不整脈、QT 延長症候群の家族歴等) を有する患者、又は QT/QTc 間隔を延長させる薬剤を使用している患者。
3.	QT 短縮症候群の既往を有する患者
4.	登録時に肝機能障害 (総ビリルビン値が基準値上限の3倍以上、ALT 又は AST が基準値上限の5倍以上、肝硬変又は慢性肝不全) がある患者。
5.	登録時に中等度又は重度の腎機能障害 (CL <sub>cr</sub> が 50 mL/min 未満、透析中又は透析が必要とされる) を有する患者 <sup>b)</sup> 。
6.	クリプトコックス脳髄膜炎が強く疑われる患者 (ただし、L-AMB に不耐の患者は登録可能)。
7.	治験期間中に生存が困難と考えられる患者

- a) 侵襲性アスペルギルス症の「可能性例」は登録可能であるが、投与開始後7日以内に、検査により「確定例」又は「臨床診断例」の基準を満たす必要がある。  
b) コホートAかつ治験薬を静注で開始する患者のみ適用。

用法・用量は、両コホートともに表 66 のとおり設定され、投与期間は最大で 84 日間<sup>50)</sup> とされた。

表 66 AK1820-301 試験の用法・用量<sup>a)</sup>

本薬群	静注用製剤	投与 1 及び 2 日目は 200 mg TID、3 日目以降は 200 mg QD にて、1 時間以上かけて点滴静脈内投与
	カプセル剤	投与 1 及び 2 日目は 200 mg TID、3 日目以降は 200 mg QD にて経口投与
VRCZ 群	静注用製剤	投与 1 日目は 6 mg/kg BID、2 日目以降は 4 mg/kg BID にて、点滴静脈内投与 <sup>b)</sup>
	錠剤	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) 投与方法は、点滴静脈内投与又は経口投与より選択され、静脈内投与から経口投与への切替えのみ可能とされた。

b) VRCZ の点滴時間は規定しなかった。

治験薬が 1 回以上投与された 103 例 [コホート A : 90 例 (本薬群 60 例、VRCZ 群 30 例)<sup>51)</sup>、コホート B : 13 例<sup>52)</sup> ] が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団のうち DRC によって深在性真菌症の確定例又は臨床診断例と判定された 96 例 [コホート A : 83 例 (本薬群 55 例、VRCZ 群 28 例)<sup>53)</sup>、コホート B : 13 例<sup>52)</sup> ] が mITT 集団とされ、mITT 集団が有効性解析対象集団であった。

有効性について、アスペルギルス症 (侵襲性アスペルギルス症、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)、ムーコル症及びクリプトコックス症 (肺クリプトコックス症) の総合効果の有効率<sup>54)</sup> は表 67 のとおりであった。なお、クリプトコックス症のうち、播種性クリプトコックス症患者及びクリプトコックス脳髄膜炎患者は組み入れられなかった。

表 67 AK1820-301 試験の原因真菌症別の総合効果の有効率

	侵襲性アスペルギルス症	慢性進行性肺アスペルギルス症	単純性肺アスペルギローマ	肺クリプトコックス症	ムーコル症
投与 42 日目					
本薬群	33.3% (1/3 例)	78.4% (40/51 例)	100.0% (1/1 例)	90.0% (9/10 例)	33.3% (1/3 例)
VRCZ 群	100.0% (1/1 例)	61.5% (16/26 例)	100.0% (1/1 例)	—	—
投与 84 日目					
本薬群	—	84.3% (43/51 例)	100.0% (1/1 例)	90.0% (9/10 例)	33.3% (1/3 例)
VRCZ 群	—	73.1% (19/26 例)	100.0% (1/1 例)	—	—
治療期終了時					
本薬群	33.3% (1/3 例)	82.4% (42/51 例)	100.0% (1/1 例)	90.0% (9/10 例)	33.3% (1/3 例)
VRCZ 群	100.0% (1/1 例)	76.9% (20/26 例)	100.0% (1/1 例)	—	—

% (例数) — : 該当せず

安全性について、有害事象<sup>55)</sup> は本薬群 91.8% (67/73 例)、VRCZ 群 93.3% (28/30 例)、副作用は本薬群 60.3% (44/73 例)、VRCZ 群 80.0% (24/30 例) に認められ、主な事象は表 68 のとおりであった。

<sup>50)</sup> 投与 42 日目より前に治療成功 (臨床徵候及び症状が消失) した場合、その後も最低 7 日間は治験薬投与が継続された。また、治療成功後も全身性抗真菌薬による予防投与が必要となることが予想された場合は、侵襲性アスペルギルス症及びムーコル症の場合は投与 42 日目まで、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) 及びクリプトコックス症の場合は投与 84 日目まで可能な限り治験薬投与を継続することとした。

<sup>51)</sup> 侵襲性アスペルギルス症 : 本薬群 4 例、VRCZ 群 2 例、慢性肺アスペルギルス症 : 本薬群 56 例、VRCZ 群 28 例

<sup>52)</sup> ムーコル症 : 3 例、クリプトコックス症 : 10 例

<sup>53)</sup> 侵襲性アスペルギルス症 : 本薬群 3 例、VRCZ 群 1 例、慢性肺アスペルギルス症 : 本薬群 52 例、VRCZ 群 27 例

<sup>54)</sup> DRC により臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果に基づき、完全解消、部分改善又は奏功と判定された被験者の割合が総合効果の有効率とされた。(侵襲性アスペルギルス症、ムーコル症、播種性クリプトコックス症、クリプトコックス脳髄膜炎 : 完全解消、部分改善、不变、悪化の 4 段階評価。慢性肺アスペルギルス症、肺クリプトコックス症 : 奏功、不变、悪化、判定不能の 4 段階評価)

<sup>55)</sup> 治験薬投与開始から投与終了後 35 日目までに発現した事象を集計した。

表 68 いざれかの群で 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 (73例)	VRCZ群 (30例)	本薬群 (73例)	VRCZ群 (30例)
全体	67 (91.8)	28 (93.3)	44 (60.3)	24 (80.0)
肝機能異常	9 (12.3)	7 (23.3)	5 (6.8)	7 (23.3)
肝機能検査値上昇	9 (12.3)	3 (10.0)	6 (8.2)	3 (10.0)
便秘	5 (6.8)	7 (23.3)	0	0
上咽頭炎	5 (6.8)	2 (6.7)	0	0
悪心	6 (8.2)	2 (6.7)	5 (6.8)	2 (6.7)
ほてり	4 (5.5)	0	4 (5.5)	0
羞明	4 (5.5)	7 (23.3)	0	7 (23.3)
視力障害	3 (4.1)	4 (13.3)	0	4 (13.3)
肺炎	3 (4.1)	2 (6.7)	0	0
食欲減退	4 (5.5)	0	0	0
筋力低下	3 (4.1)	0	0	0
腎機能障害	3 (4.1)	0	0	0
下痢	4 (5.5)	3 (10.0)	0	0
嘔吐	4 (5.5)	2 (6.7)	2 (2.7)	2 (6.7)
高カリウム血症	3 (4.1)	2 (6.7)	0	0
頭痛	4 (5.5)	1 (3.3)	0	0
体重減少	4 (5.5)	1 (3.3)	0	0
不眠症	2 (2.7)	3 (10.0)	0	0
浮動性めまい	1 (1.4)	3 (10.0)	0	2 (6.7)
血尿	2 (2.7)	2 (6.7)	0	0
挫傷	1 (1.4)	2 (6.7)	0	0
色覚異常	1 (1.4)	3 (10.0)	0	3 (10.0)
背部痛	1 (1.4)	2 (6.7)	0	0
霧視	1 (1.4)	2 (6.7)	0	2 (6.7)
幻視	0	2 (6.7)	0	2 (6.7)
口唇乾燥	0	2 (6.7)	0	0
肝障害	0	2 (6.7)	0	2 (6.7)
発疹	0	2 (6.7)	0	0

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、VRCZ 群では認められず、本薬群 8.2% (6/73 例) [肺炎球菌感染、特発性肺炎症候群、肺臓炎、副鼻腔炎、大脑基底核梗塞、誤嚥性肺炎、急性心筋梗塞及び死亡各 1 例（重複含む）] に認められ、このうち 1 例（死亡）<sup>56)</sup> は治験薬との関連が否定されなかった。

重篤な有害事象は、本薬群 23.3% (17/73 例)、VRCZ 群 10.0% (3/30 例) に認められ、内訳は表 69 のとおりであった。本薬群 5 例（胆嚢炎、筋力低下、抗利尿ホルモン不適合分泌、低ナトリウム血症及び死亡各 1 例）、VRCZ 群 1 例 [薬物性肝障害及び横紋筋融解症各 1 例（重複含む）] については治験薬との関連が否定されず、転帰は、死亡した本薬群 1 例（死亡 1 例）を除き、回復又は軽快であった。

表 69 重篤な有害事象の内訳

本薬群 (17 例)	肺炎、感染性胸水各 2 例、気管支炎、肺炎球菌感染、副鼻腔炎、菌血症、蜂巣炎、喀血、特発性肺炎症候群、肺臓炎、気胸、誤嚥性肺炎、胆嚢炎、筋力低下、抗利尿ホルモン不適合分泌、低ナトリウム血症、大脑基底核梗塞、腎機能障害、急性心筋梗塞、急性心不全、好中球減少症、死亡各 1 例（重複含む）
VRCZ 群 (3 例)	肺炎、アスペルギルス感染、薬物性肝障害、横紋筋融解症各 1 例（重複含む）

投与中止に至った有害事象は、本薬群 15.1% (11/73 例)、VRCZ 群 13.3% (4/30 例) に認められ、内訳は表 70 のとおりであった。本薬群 9 例 [肝機能異常 2 例、高カリウム血症、低ナトリウム血症、感覚鈍麻、肝機能検査値上昇、心電図異常、悪心、注射部位蕁麻疹、腎機能障害、呼吸困難、口腔咽頭不快感

<sup>56)</sup> 71 歳男性のムーコル症患者。投与開始 12 日目に心停止が発見され死亡が確認された。突然死であり、剖検未実施で、心停止後の CT 撮影でも合理的に説明し得る死因の特定が困難であったため、治験薬との因果関係は否定されなかった。

及び冷汗各 1 例（重複含む）、VRCZ 群 4 例〔肝機能異常、薬物性肝障害、多発ニューロパシー、視力障害及び横紋筋融解症各 1 例（重複含む）〕については治験薬との関連が否定されず、転帰は、未回復の本薬群 2 例（肝機能異常及び肝機能検査値上昇各 1 例）を除き、回復又は軽快であった。

表 70 投与中止に至った有害事象の内訳

本薬群（11 例）	肝機能異常 2 例、感染性胸水、肺炎球菌感染、高カリウム血症、低ナトリウム血症、感覺鈍麻、肝機能検査値異常、心電図異常、耳管開放、恶心、注射部位尋麻疹、腎機能障害、呼吸困難、口腔咽頭不快感、冷汗各 1 例（重複含む）
VRCZ 群（4 例）	肝機能異常、薬物性肝障害、多発ニューロパシー、視力障害、横紋筋融解症各 1 例（重複含む）

### 7.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2 : 9766-CL-0104 試験<20■年■月～20■年■月>）

アスペルギルス種又は他の糸状菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者〔目標例数 510 例（本薬群：255 例、VRCZ 群：255 例）<sup>57)</sup>〕を対象に、本薬を静脈内又は経口投与したときの有効性及び安全性を、侵襲性アスペルギルス症の標準治療薬である VRCZ と比較検討することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ベルギー、アルゼンチン、中国、エジプト、マレーシア等の 26 の国又は地域で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表 71 のとおりであった。

表 71 9766-CL-0104 試験の主な選択・除外基準

<主な選択基準>	
1.	アスペルギルス種又はその他の糸状菌を起因菌とする侵襲性真菌症の「確定例」、「臨床診断例」又は「可能性例」に合致する患者（診断基準は 10.1 参照）
2.	18 歳以上の患者
<主な除外基準>	
1.	アズーリ系抗真菌薬又は治験薬に対してアレルギー、過敏症又は何らかの重篤な反応の既往がある患者
2.	慢性進行性肺アスペルギルス症、単純性肺アスペルギローマ又はアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の患者。
3.	QT/QTc 延長のリスクが高い患者（ベースライン QTcF が 500 msec 以上）、トルサード ド ポアントのリスク因子（非代償性の心不全、カリウム又はマグネシウム値の異常、不安定な心臓の状態、QT 延長症候群の家族歴等）を有する患者、又は QT/QTc 間隔を延長させる薬剤を使用している患者。
4.	登録時に肝機能障害（総ビリルビン値が基準値上限の 3 倍以上、ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍以上、肝硬変又は慢性肝不全）がある患者。
5.	登録時に中等度又は重度の腎機能障害（CL <sub>cr</sub> が 50 mL/min 未満、透析中又は透析が必要とされる）を有する患者。
6.	体重が 40 kg 未満の患者
7.	30 日を超える生存が困難と考えられる患者又は人工呼吸器を装着している患者

用法・用量は、表 72 のとおり設定され、投与期間は最大で 84 日間とされた。

表 72 9766-CL-0104 試験の用法・用量<sup>a)</sup>

本薬群	投与 1 及び 2 日目は 200 mg TID で点滴静脈内投与、3 日目以降は 200 mg QD にて点滴静脈内投与又は経口投与（なお、点滴時間は、投与 1 日目は 2 時間、投与 2 日目以降は 1.5 時間とされた）
VRCZ 群	投与 1 日目は 6 mg/kg BID で点滴静脈内投与、2 日目以降は 4 mg/kg BID にて点滴静脈内投与又は経口投与（なお、点滴時間は、投与 1 日目は 2 時間、投与 2 日目以降は 1.5 時間とされた）

a) 点滴静脈内投与から経口投与への切替えは、治験担当医師の判断により、投与 3 日目以降に可能とされた。また、治験担当医師の判断により、経口投与から点滴静脈内投与への切替えも可能とされた。

治験薬を 1 回以上投与された 516 例が安全性解析対象集団（本薬群：257 例、VRCZ 群：259 例）及び ITT 集団（本薬群 258 例、VRCZ 群 258 例）とされ<sup>58)</sup>、ITT 集団が主要な有効性解析対象集団とされた。

<sup>57)</sup> 主要評価項目である治験薬投与 42 日目までの全死亡率について、有効性解析対象集団における本薬群と VRCZ 群の期待死亡率をともに 20% と仮定し、非劣性マージンを 10%、有意水準片側 2.5% の下、検出力を少なくとも 80% 確保するために必要な例数として 1 群 255 例（2 群 510 例）とされた。

<sup>58)</sup> 治験薬を 1 回以上投与された 516 例のうちの 1 例は、無作為割付された投与群は本薬群であったが、実際に投与された治験薬は VRCZ であった。安全性解析対象集団は実際に投与された治験薬に基づき設定され、ITT 集団は実際に投与された治験薬ではなく、無作為割付された投与群に基づき設定されたことから、安全性解析対象集団と ITT 集団における本薬群と VRCZ 群の例数が異なっている。

なお、ITT 集団のうち DRC によって侵襲性真菌症の確定例又は臨床診断例と判定された mITT 集団は、本薬群 143 例（確定例：29 例、臨床診断例：114 例）、VRCZ 群 129 例（確定例：36 例、臨床診断例：93 例）であった<sup>59)</sup>。

有効性について、主要評価項目である投与 42 日目までの全死亡率<sup>60)</sup>は、本薬群 18.6%（48/258 例）、VRCZ 群 20.2%（52/258 例）で、群間差 [95% 信頼区間]<sup>61)</sup>は-1.0 [-7.759, 5.683] %であり、95% 信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン（10%）<sup>62)</sup>を下回ったことから、VRCZ 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<sup>63)</sup>は本薬群 96.1%（247/257 例）及び VRCZ 群 98.5%（255/259 例）、副作用は本薬群 42.4%（109/257 例）及び VRCZ 群 59.8%（155/259 例）に認められ、主な事象は表 73 のとおりであった。

<sup>59)</sup> これらの被験者のうち、DRC で特定された起因真菌の内訳は、アスペルギルス種のみ（本薬群：49 名、VRCZ 群：39 名）、アスペルギルス種とその他の糸状菌の合併例（本薬群：3 例、VRCZ 群：1 例）、その他の糸状菌のみ（本薬群：19 例、VRCZ 群：21 例）、特定されず（本薬群：72 例、VRCZ 群：68 例）であった。

<sup>60)</sup> 治験薬投与 42 日目までの生存状況が欠測であった場合は、死亡例としてみなされた。

<sup>61)</sup> ベースライン時の地理的地域、同種骨髄移植の施行状況及びコントロール不良の悪性腫瘍の罹患状況を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

<sup>62)</sup> 公表文献のメタアナリシスより、未治療患者の 42 日目までの全死因死亡率は、84.8% [75.1, 94.5] %と推定した。ボリコナゾールの過去の臨床試験（Herbrecht R et al, 2002）においてボリコナゾール群の 42 日目までの全死因死亡率は 18.8% [12.4, 25.1] %であった。以上より未治療患者におけるボリコナゾール投与患者の効果の差として保守的に 50.0%と想定し、ボリコナゾールの効果の差の 80%を担保する 10%を本試験の非劣性マージンと設定した。

<sup>63)</sup> 治験薬投与開始から投与終了後 28 日目までに発現した事象を集計した。

表73 いざれかの群で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 (257例)	VRCZ群 (259例)	本薬群 (257例)	VRCZ群 (259例)
全体	247 (96.1)	255 (98.5)	109 (42.4)	155 (59.8)
悪心	71 (27.6)	78 (30.1)	19 (7.4)	21 (8.1)
嘔吐	64 (24.9)	73 (28.2)	13 (5.1)	22 (8.5)
下痢	61 (23.7)	60 (23.2)	4 (1.6)	5 (1.9)
発熱	57 (22.2)	78 (30.1)	4 (1.6)	5 (1.9)
低カリウム血症	45 (17.5)	56 (21.6)	7 (2.7)	5 (1.9)
頭痛	41 (16.0)	38 (14.7)	6 (2.3)	5 (1.9)
便秘	36 (14.0)	54 (20.8)	3 (1.2)	3 (1.2)
呼吸困難	34 (13.2)	29 (11.2)	8 (3.1)	2 (0.8)
咳嗽	33 (12.8)	35 (13.5)	2 (0.8)	0
発熱性好中球減少症	32 (12.5)	38 (14.7)	0	0
悪寒	27 (10.5)	23 (8.9)	4 (1.6)	7 (2.7)
疲労	27 (10.5)	18 (6.9)	5 (1.9)	1 (0.4)
背部痛	26 (10.1)	19 (7.3)	1 (0.4)	0
末梢性浮腫	26 (10.1)	31 (12.0)	2 (0.8)	2 (0.8)
腹痛	25 (9.7)	36 (13.9)	3 (1.2)	2 (0.8)
高血圧	25 (9.7)	31 (12.0)	2 (0.8)	3 (1.2)
不眠症	23 (8.9)	24 (9.3)	0	3 (1.2)
粘膜の炎症	23 (8.9)	14 (5.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
食欲減退	22 (8.6)	28 (10.8)	2 (0.8)	3 (1.2)
鼻出血	21 (8.2)	28 (10.8)	0	1 (0.4)
低血圧	21 (8.2)	28 (10.8)	2 (0.8)	3 (1.2)
不安	20 (7.8)	17 (6.6)	0	0
そう痒症	19 (7.4)	15 (5.8)	4 (1.6)	2 (0.8)
発疹	17 (6.6)	28 (10.8)	5 (1.9)	7 (2.7)
無力症	16 (6.2)	20 (7.7)	1 (0.4)	2 (0.8)
錯乱状態	16 (6.2)	20 (7.7)	4 (1.6)	5 (1.9)
γ-GT増加	16 (6.2)	22 (8.5)	6 (2.3)	14 (5.4)
喀血	16 (6.2)	17 (6.6)	2 (0.8)	0
上腹部痛	15 (5.8)	25 (9.7)	4 (1.6)	2 (0.8)
サイトメガロウイルス感染	15 (5.8)	23 (8.9)	0	0
消化不良	15 (5.8)	13 (5.0)	1 (0.4)	0
敗血症性ショック	15 (5.8)	10 (3.9)	0	0
低マグネシウム血症	14 (5.4)	27 (10.4)	2 (0.8)	2 (0.8)
口腔咽頭痛	14 (5.4)	14 (5.4)	0	0
呼吸不全	14 (5.4)	17 (6.6)	4 (1.6)	2 (0.8)
ALT増加	13 (5.1)	17 (6.6)	4 (1.6)	11 (4.2)
浮腫	13 (5.1)	18 (6.9)	1 (0.4)	2 (0.8)
口腔ヘルペス	13 (5.1)	14 (5.4)	0	1 (0.4)
貧血	12 (4.7)	23 (8.9)	1 (0.4)	2 (0.8)
血中ALP増加	12 (4.7)	15 (5.8)	5 (1.9)	11 (4.2)
頻脈	12 (4.7)	21 (8.1)	3 (1.2)	1 (0.4)
AST増加	11 (4.3)	14 (5.4)	5 (1.9)	11 (4.2)
四肢痛	11 (4.3)	15 (5.8)	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板減少症	11 (4.3)	25 (9.7)	2 (0.8)	3 (1.2)
浮動性めまい	10 (3.9)	15 (5.8)	2 (0.8)	2 (0.8)
高血糖	10 (3.9)	13 (5.0)	1 (0.4)	0
紅斑	9 (3.5)	15 (5.8)	0	2 (0.8)
ブドウ球菌性菌血症	7 (2.7)	13 (5.0)	0	0
低血糖症	5 (1.9)	13 (5.0)	1 (0.4)	0
ラ音	5 (1.9)	14 (5.4)	1 (0.4)	0
菌血症	4 (1.6)	14 (5.4)	0	0
視力障害	4 (1.6)	19 (7.3)	1 (0.4)	15 (5.8)

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、本薬群 24.1% (62/257 例) 及び VRCZ 群 27.8% (72/259 例) に認められ、内訳は表 74 のとおりであった。このうち、本薬群 7 例（真菌感染 2 例、うつ血性心筋症、急性肝炎、敗血症、急性呼吸不全及び呼吸窮迫各 1 例）及び VRCZ 群 6 例（心停止 2 例、呼吸不全、心肺停止、多臓

器不全及びくも膜下出血各 1 例) は治験薬との関連が否定されなかった。

表 74 死亡の内訳

本薬群 (62 例)	敗血症性ショック 8 例、敗血症 7 例、呼吸不全 6 例、アスペルギルス症、真菌感染、急性骨髓性白血病、急性呼吸不全各 3 例、多発性骨髓腫、頭蓋内出血、喀血、肺出血各 2 例、出血性障害、血小板減少症、心停止、心肺停止、うつ血性心筋症、心膜炎、死亡、多臓器不全、急性肝炎、急性移植片対宿主病、アシネットバクター性菌血症、気管支肺アスペルギルス症、心内膜炎、フサリウム感染、感染、ムコール症、肺炎、芽球発症、再発慢性リンパ性白血病、悪性新生物進行、骨髓異形成症候群、骨髓性白血病、神経毒性、腎不全、呼吸窮迫、出血、血液量減少性ショック各 1 例 (重複含む)
VRCZ 群 (72 例)	急性骨髓性白血病 7 例、多臓器不全、呼吸不全各 6 例、敗血症 5 例、敗血症性ショック、再発急性骨髓性白血病各 4 例、心停止、頭蓋内出血各 3 例、アスペルギルス症、真菌感染、肺炎、慢性リンパ性白血病各 2 例、汎血球減少症、急性心筋梗塞、心肺停止、直腸出血、死亡、心突然死、クレブシエラ性敗血症、シードモナス性菌血症、シードモナス性敗血症、ステノトロフォモナス性敗血症、低血糖、代謝性アシドーシス、再発急性リンパ性白血病、B 細胞性リンパ腫、芽球発症、バーキット白血病、リンパ腫、悪性新生物進行、骨髓性白血病、新生物進行、脳出血、脳炎、昏迷、くも膜下出血、急性呼吸窮迫症候群、急性呼吸不全、喀血、肺塞栓症、肺出血、肺高血圧症、深部静脈血栓症各 1 例 (重複含む)

重篤な有害事象は本薬群 52.1% (134/257 例) 及び VRCZ 群 57.5% (149/259 例) に認められ、内訳は表 75 のとおりであった。このうち、本薬群 28 例 [呼吸不全 4 例、呼吸困難 3 例、真菌感染、薬物毒性及び急性呼吸不全各 2 例、汎血球減少症、不整脈、うつ血性心筋症、洞性徐脈、上室性頻脈、食道潰瘍、悪寒、急性肝炎、敗血症、血中ナトリウム減少、筋炎、脳症、てんかん、腎不全、呼吸窮迫、頻呼吸、皮膚炎、脂肪織炎及び血管炎各 1 例 (重複含む)] 及び VRCZ 群 29 例 [呼吸不全、心停止、心室性頻脈、発疹、肝不全、肝機能異常及び幻視各 2 例、心房細動、心肺停止、髄膜炎、てんかん、くも膜下出血、振戻、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、心電図 QT 延長、肝酵素上昇、肝機能検査異常、高ビリルビン血症、微小血管症性溶血性貧血、好中球減少症、血小板減少症、悪寒、多臓器不全、出血、錯乱状態、幻覚、抑うつ気分及び眼瞼浮腫各 1 例 (重複含む)] は治験薬との関連が否定されず、転帰は、本薬群の 2 例 [呼吸困難、汎血球減少症及び呼吸不全各 1 例 (重複含む)] 並びに VRCZ 群の 11 例 (肝不全 2 例、微小血管症性溶血性貧血、眼瞼浮腫、肝機能異常、高ビリルビン血症、髄膜炎、ALT 増加、AST 増加、肝酵素上昇及び発疹各 1 例) が未回復、本薬群の 2 例 (食道潰瘍及び血管炎各 1 例) 及び VRCZ 群の 2 例 (心電図 QT 延長及び呼吸不全各 1 例) は回復したが後遺症が残存した。その他は死亡例を除き回復又は軽快であった。

表 75 重篤な有害事象の内訳

本薬群 (134 例)	呼吸不全、敗血症性ショック、発熱性好中球減少症各 14 例、発熱 8 例、敗血症 7 例、急性腎不全 6 例、肺炎、急性呼吸不全、呼吸困難各 5 例、アスペルギルス症、好中球減少症、汎血球減少症、呼吸窮迫各 4 例、急性骨髓性白血病、血小板減少症、真菌感染、腎不全、痙攣各 3 例、頭蓋内出血、無顆粒球症、心肺停止、下痢、小腸閉塞、気管支肺アスペルギルス症、サイトメガロウイルス感染、薬物毒性、リンパ腫、多発性骨髓腫、てんかん、多発神経炎、喀血、低酸素症、肺出血各 2 例等 (重複含む)
VRCZ 群 (149 例)	呼吸不全 12 例、敗血症性ショック、発熱、肺炎各 10 例、敗血症、急性腎不全、急性骨髓性白血病各 8 例、多臓器不全 7 例、発熱性好中球減少症、急性呼吸不全、心停止、再発急性骨髓性白血病各 5 例、血小板減少症、細菌性敗血症、鼻出血各 4 例、アスペルギルス症、好中球減少症、汎血球減少症、呼吸窮迫、真菌感染、頭蓋内出血、胃腸出血、ブドウ球菌性菌血症、肺浸潤、肺塞栓症各 3 例、腎不全、貧血、心肺停止、心室性頻脈、肝不全、肝機能異常、高ビリルビン血症、急性腸管移植片対宿主病、アナフィラキシー様反応、菌血症、クロストリジウム菌血症、サイトメガロウイルス感染、髄膜炎、ブドウ球菌敗血症、脱水、代謝性アシドーシス、慢性リンパ性白血病、幻視、精神状態変化、腎不全、急性呼吸窮迫症候群、喀血、発疹、低血圧各 2 例等 (重複含む)

投与中止に至った有害事象は本薬群 14.4% (37/257 例) 及び VRCZ 群 22.8% (59/259 例) に認められ、内訳は表 76 のとおりであった。このうち、本薬群 21 例 [真菌感染及び血中ビリルビン増加各 2 例、汎血球減少症、うつ血性心筋症、上室性頻脈、嘔吐、悪寒、急性肝炎、敗血症、血中ナトリウム減少、トランヌアミナーゼ上昇、筋炎、痙攣、脳症、てんかん、錯乱状態、腎不全、急性呼吸不全、呼吸困難、呼吸窮迫、皮膚炎及びアレルギー性皮膚炎各 1 例 (重複含む)] 及び VRCZ 群 35 例 [発疹及び幻視各 3

例、肝機能検査異常、呼吸不全、肝不全、高ビリルビン血症、錯乱状態、嘔吐及び恶心各 2 例、ALT 増加、血中 ALP 増加、肝酵素上昇、AST 増加、心電図 QT 延長、肺感染、髄膜炎、くも膜下出血、振戦、薬疹、心停止、心肺停止、心室性頻脈、肝機能異常、肝病変、肝炎、高トランスマニナーゼ血症、幻覚、抑うつ気分、不快気分、汎血球減少症、微小血管症性溶血性貧血、脾臓病変、悪寒、眼瞼浮腫及び急性肝移植片対宿主病各 1 例（重複含む）] は治験薬との関連が否定されず、転帰は、本薬群の 4 例（血中ビリルビン増加 2 例、汎血球減少症及びトランスマニナーゼ上昇各 1 例）並びに VRCZ 群の 12 例 [肝不全 2 例、微小血管症性溶血性貧血、汎血球減少症、脾臓病変、眼瞼浮腫、高ビリルビン血症、肝病変、肝炎、高トランスマニナーゼ血症、肺感染、髄膜炎、ALT 増加、AST 増加、肝酵素上昇、幻覚、錯乱状態及び発疹各 1 例（重複含む）] が未回復、VRCZ 群の 3 例（高ビリルビン血症、心電図 QT 延長及び呼吸不全各 1 例）は回復したが後遺症が残存した。その他は死亡例を除き回復又は軽快であった。

表 76 投与中止に至った有害事象の内訳

本薬群 (37 例)	真菌感染、敗血症性ショック、血中ビリルビン増加、痙攣、てんかん、錯乱状態、腎不全、呼吸困難、呼吸不全各 2 例、汎血球減少症、心停止、心肺停止、うつ血性心筋症、上室性頻脈、視神経症、嚥下障害、小腸閉塞、嘔吐、悪寒、急性肝炎、アスペルギルス症、気管支肺炎、気管支肺アスペルギルス症、心内膜炎、感染、肺炎、敗血症、過量投与、血中ナトリウム減少、トランスマニナーゼ上昇、筋炎、脳症、急性腎不全、急性呼吸不全、呼吸窮迫、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、低血圧各 1 例（重複含む）
VRCZ 群 (59 例)	急性骨髄性白血病、呼吸不全、発疹各 4 例、細菌性敗血症、敗血症、幻覚各 3 例、恶心、嘔吐、肝不全、高ビリルビン血症、肺感染、肝機能検査異常、錯乱状態、急性腎不全各 2 例、微小血管症性溶血性貧血、汎血球減少症、脾臓病変、心停止、心肺停止、心室性頻脈、眼瞼浮腫、悪寒、肝機能異常、肝病変、肝炎、高トランスマニナーゼ血症、急性肝移植片対宿主病、アスペルギルス症、真菌感染、髄膜炎、ムコール症、肺炎、シードモナス性敗血症、ブドウ球菌感染、全身性カンジダ、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、心電図 QT 延長、肝酵素上昇、代謝性アシドーシス、再発急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、肺悪性新生物、大発作痙攣、昏迷、くも膜下出血、振戦、抑うつ気分、不快気分、幻覚、腎不全、呼吸窮迫、薬疹各 1 例（重複含む）

### 7.1.3 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 9766-CL-0103 試験<20■年■月～20■年■月>)

腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症患者、若しくは稀な糸状菌、酵母又は二形性真菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者（目標例数 150 例）を対象に、本薬を静脈内又は経口投与したとき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非対照試験が米国、ベルギー、ブラジル等の 11 の国又は地域で実施された。

本試験の主な選択・除外基準は表 77 のとおりであった。

表 77 9766-CL-0103 試験の主な選択・除外基準

<主な選択基準>
1. アスペルギルス種、稀な糸状菌、酵母又はその他の二形性真菌 ( <i>Aspergillus fumigatus</i> 又はカンジダ種以外の病原真菌) を起因菌とする侵襲性真菌症の「確定例」、「臨床診断例」又は「可能性例」に合致する患者（診断基準は 10.1 参照）
2. 18 歳以上の患者
<主な除外基準>
1. アゾール系抗真菌薬又は治験薬に対するアレルギー、過敏症又は何らかの重篤な反応の既往がある患者
2. 慢性進行性肺アスペルギルス症、単純性肺アスペルギローマ又はアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の患者。
3. QT 延長のリスクが高い患者（ベースライン QTcF が 500 msec 以上）、トルサード ド ボアントのリスク因子（非代償性の心不全、カリウム又はマグネシウム値の異常、不安定な心臓の状態、QT 延長症候群の家族歴等）を有する患者、又は QT 間隔を延長させる薬剤を使用している患者。
4. 登録時に肝機能障害（総ビリルビン値が基準値上限の 3 倍以上、ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍以上、肝硬変又は慢性肝不全）がある患者。
5. 体重が 40 kg 未満の患者
6. 30 日を超える生存が困難と考えられる患者

用法・用量は、表 78 のとおり設定され、投与期間は最大で 180 日間<sup>64)</sup> とされた。

表 78 9766-CL-0103 試験の本薬の用法・用量<sup>a)</sup>

静注用製剤	投与 1 及び 2 日目は 200 mg TID、3 日目以降は 200 mg QD にて、1 時間以上かけて点滴静脈内投与
カプセル剤	投与 1 及び 2 日目は 200 mg TID、3 日目以降は 200 mg QD にて経口投与

a) 投与方法は、点滴静脈内投与又は経口投与の 2 種類より選択され、治験担当医師の判断により、経口投与と点滴静脈内投与の切替えが可能とされた。

治験薬が 1 回以上投与された 146 例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされた。ITT 集団のうち DRC によって侵襲性真菌症の確定例又は臨床診断例と判定された 140 例が mITT 集団として、主要な有効性解析対象集団とされた。

有効性について、治療期終了時における DRC 判定による総合効果の有効率<sup>65)</sup> は、侵襲性アスペルギルス症患者で 34.8% (8/23 例) ムーコル症患者で 31.4% (11/35 例) 、クリプトコックス症患者で 66.7% (6/9 例) であった。

安全性について、有害事象<sup>63)</sup> は本薬投与例の 95.2% (139/146 例) 、副作用は 41.1% (60/146 例) に認められ、主な事象は表 79 のとおりであった。

表 79 いざれかの群で 5% 以上に認められた有害事象及び副作用

事象	本薬投与例 (146 例)		事象	本薬投与例 (146 例)	
	有害事象	副作用		有害事象	副作用
全体	139 (95.2)	60 (41.1)			
嘔吐	36 (24.7)	9 (6.2)	上気道感染	11 (7.5)	0
悪心	34 (23.3)	11 (7.5)	錯乱状態	10 (6.8)	2 (1.4)
下痢	27 (18.5)	7 (4.8)	食欲減退	10 (6.8)	3 (2.1)
頭痛	26 (17.8)	2 (1.4)	γ-GT 増加	10 (6.8)	7 (4.8)
発熱	24 (16.4)	1 (0.7)	尿路感染	10 (6.8)	0
末梢性浮腫	17 (11.6)	0	低マグネシウム血症	9 (6.2)	0
便秘	16 (11.0)	0	筋骨格系胸痛	9 (6.2)	2 (1.4)
咳嗽	15 (10.3)	0	そう痒症	9 (6.2)	1 (0.7)
背部痛	14 (9.6)	2 (1.4)	呼吸不全	9 (6.2)	0
呼吸困難	14 (9.6)	2 (1.4)	無力症	8 (5.5)	1 (0.7)
腹痛	13 (8.9)	2 (1.4)	悪寒	8 (5.5)	0
不眠症	13 (8.9)	2 (1.4)	浮動性めまい	8 (5.5)	2 (1.4)
高カリウム血症	12 (8.2)	0	高血圧	8 (5.5)	0
低カリウム血症	12 (8.2)	0	好中球減少症	8 (5.5)	2 (1.4)
肺炎	12 (8.2)	0	急性腎不全	8 (5.5)	1 (0.7)
低血圧	11 (7.5)	1 (0.7)	頻脈	8 (5.5)	0

例数 (%)

死亡に至った有害事象は 30.1% (44/146 例) に認められ、内訳は表 80 のとおりであった。このうち、1 例（敗血症性ショック）は治験薬との関連が否定されなかった。

表 80 死亡の内訳

本薬投与例 (44 例)	敗血症性ショック 4 例、死亡 3 例、心肺停止、肺炎、真菌性肺炎、悪性新生物進行、脳梗塞各 2 例、急性心不全、全身健康状態低下、多臓器不全、移植片対宿主病、アスペルギルス症、細菌性敗血症、蓄膿、真菌性敗血症、肺感染、ショードモナス性肺感染、ムコール症、プラストミセス菌性肺炎、原発性異型肺炎、ショードモナス性敗血症、敗血症、真菌性副鼻腔炎、ブドウ球菌性敗血症、再発急性リンパ性白血病、急性骨髓性白血病、再発急性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、白血病再発、急性腎不全、急性呼吸不全、呼吸困難、喀血、呼吸不全、動脈炎各 1 例（重複含む）
--------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<sup>64)</sup> 本試験に参加した一部の地域（米国、イスラエル及びベルギー）では、本薬投与期間中に臨床的改善が認められ、かつ本薬が侵襲性真菌症の管理に最善の治療選択肢であると判断された場合は、治験責任医師の要請及び治験依頼者の承認に基づき、180 日を超えて本薬の投与を延長することが認められた。

<sup>65)</sup> DRC により臨床症状、画像診断及び真菌学的效果に基づき、完全解消または部分改善と判定された割合が有効率とされた。（完全解消、部分改善、不变、悪化の 4 段階評価）

重篤な有害事象は 61.0% (89/146 例) に認められ、内訳は表 81 のとおりであった。このうち 13 例 [網膜出血、硝子体出血、食道炎、嘔吐、急性肝不全、肝障害、移植片対宿主病、サイトメガロウイルス性腸炎、真菌感染、ウイルス性胃腸炎、ムコール症、敗血症性ショック、皮下膿瘍、筋骨格系胸痛、痙攣、錯乱状態、幻視、腎不全、急性腎不全及び気管支肺炎各 1 例 (重複含む)] は治験薬との関連が否定されず、転帰は 4 例 (急性肝不全、真菌感染、ムコール症及び急性腎不全各 1 例) が未回復、1 例 [硝子体出血及び腎不全各 1 例 (重複含む)] は回復したが後遺症が残存した。その他は死亡例を除き回復又は軽快であった。

表 81 重篤な有害事象の内訳

本薬投与例 (89 例)	急性腎不全 8 例、肺炎 7 例、敗血症性ショック 6 例、呼吸不全、腹痛各 5 例、嘔吐 4 例、急性呼吸不全、アスペルギルス症、菌血症、脳梗塞、死亡、脱水、胃腸出血、細菌性肺炎、敗血症各 3 例、急性移植片対宿主病、急性骨髄性白血病、再発急性骨髄性白血病、貧血、心房細動、心肺停止、痙攣、サイトメガロウイルス感染、深部静脈血栓症、下痢、嚥下障害、発熱性好中球減少症、移植片対宿主病、喀血、帶状疱疹、低血压、悪性新生物進行、ムコール症、筋骨格系胸痛、恶心、非心臓性胸痛、嚥下性肺炎、真菌性肺炎、シードモナス性敗血症、発熱、接合真菌症各 2 例等 (重複含む)
-----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

投与中止に至った有害事象は 13.0% (19/146 例) に認められ、内訳は表 82 のとおりであった。このうち 7 例 [嘔吐、急性肝不全、真菌感染、敗血症性ショック、ALT 増加、血中 ALP 増加、血中 LDH 増加、 $\gamma$ -GT 増加、肝酵素上昇、錯乱状態、幻覚及び急性腎不全各 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 3 例 (急性肝不全、真菌感染及び急性腎不全各 1 例) が未回復、その他は死亡例を除き回復又は軽快であった。

表 82 投与中止に至った有害事象の内訳

本薬投与例 (19 例)	アスペルギルス症、敗血症性ショック、急性腎不全各 2 例、恶心、嘔吐、急性肝不全、脳膿瘍、大腸菌性菌血症、真菌感染、ALT 増加、血中 ALP 増加、血中 LDH 増加、 $\gamma$ -GT 増加、肝酵素上昇、再発急性骨髄性白血病、白血病再発、悪性新生物進行、脳血管発作、卒中の出血性変化、錯乱状態、幻覚各 1 例 (重複含む)
-----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床データパッケージ及び試験デザインについて

申請者は、深在性真菌症に係る本薬の臨床データパッケージについて、以下のように説明している。本薬の国内開発開始時には既に海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験) は実施済みであった。また、本邦における深在性真菌症 (アスペルギルス症、ムコール症、クリプトコックス症) の患者数は限られており、国内のみで本薬の有効性を検証するために必要な症例数を組み入れることは困難であった。そこで、国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) における目標症例数は、実施可能性の観点を踏まえて設定するものの、以下の理由から、本薬は内因性及び外因性の民族的要因を受けにくくと考え、海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験) と主な試験デザイン [治験薬の用法・用量、対照薬、組入れ基準、評価項目等] を同様な設定とし、国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験における本薬の有効性及び安全性の類似性を確認することで、日本人深在性真菌症患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する計画とした。なお、日本人では CYP2C19 の Poor metabolizer の割合が高く、対照薬の VRCZ は TDM による用量調節を行う必要がある一方、海外第Ⅲ相試験において本薬は一定の有効性が示されていたことを踏まえ、本薬群にも頻回な採血が必要となる等の試験の実施可能性や被験者の安全性確保の観点から、二重盲検比較試験ではなく、国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) は非盲検試験として実施することとした。

- 主要な原因菌種に対する本薬の感受性は国内外で大きな差異は認められなかったこと (3.R.1 参照)。

- 本薬の薬物動態について、日本人と外国人で臨床的に意義のある民族差は認められなかつたこと（6.R.1 参照）。
- 深在性真菌症の診断法及び治療法について、以下のとおり国内外のガイドライン<sup>66)</sup>上で大きな差異は認められなかつたこと。
  - 国内外ともに確定診断法（培養、鏡検及び病理組織学的検査）による真菌の同定を診断の基本とし、確定診断が困難な場合は臨床症状、画像所見、真菌学的検査、血清学的検査等から総合的な診断を行うこととされている。
  - 国内外ともに各真菌症に対して推奨される薬剤は概ね同様である。

機構は、本薬の開発状況を踏まえると、以上の申請者の説明は理解可能であり、国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験）の成績等に基づき、深在性真菌症（アスペルギルス症、ムーコル症、クリプトコックス症）患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

## 7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す 7.R.2.1～7.R.2.4 の検討を行い、日本人における申請されたアスペルギルス症、ムーコル症及びクリプトコックス症に対する本薬の有効性は期待できると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

### 7.R.2.1 侵襲性アスペルギルス症に対する有効性について

申請者は、侵襲性アスペルギルス症に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

アスペルギルス種又は他の糸状菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験）の主な有効性評価項目の結果は、表 83 のとおりであり、主要評価項目に係る本薬群と VRCZ 群の群間差の 95% 信頼区間上限値（5.683）が、事前に設定された非劣性マージン（10%）を下回ったことから、VRCZ に対する本薬の非劣性が検証された。また、その他の有効性に係る主要な副次評価項目の結果（表 83）においても本薬群と VRCZ 群の有効性に明確な差異は認められていない。

<sup>66)</sup> 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014（深在性真菌症のガイドライン作成委員会編集）、Clin Infect Dis 2020; 71: 1367-76、Clin Infect Dis 2016; 63: e1-e60、Clin Microbiol Infect 2018; 24 Suppl 1: e1-e38、Lancet Infect Dis 2019; 19: e405-21、Clin Infect Dis 2010; 50: 291-322

表 83 9766-CL-0104 試験における主な有効性評価項目

	本薬群 <sup>a)</sup>	VRCZ 群 <sup>a)</sup>	群間差の点推定値 <sup>b)</sup> [95%信頼区間]
投与 42 日目までの全死亡率			
ITT 集団 (主要評価項目)	18.6 (48/258)	20.2 (52/258)	-1.0 [-7.759, 5.683]
myITT 集団 <sup>c)</sup>	18.7 (23/123)	22.2 (24/108)	-2.7 [-12.893, 7.542]
投与 84 日目までの全死亡率			
ITT 集団	29.1 (75/258)	31.0 (80/258)	-1.4 [-9.150, 6.340]
myITT 集団 <sup>c)</sup>	28.5 (35/123)	36.1 (39/108)	-5.7 [-17.062, 5.577]
投与 42 日目における総合効果 (DRC 判定) の有効率 <sup>e)</sup>			
mITT 集団 <sup>d)</sup>	35.7 (51/143)	35.7 (46/129)	-0.5 [-11.277, 10.329]
myITT 集団 <sup>c)</sup>	35.8 (44/123)	38.0 (41/108)	0.5 [-11.422, 12.502]
投与 84 日目における総合効果 (DRC 判定) の有効率 <sup>e)</sup>			
mITT 集団 <sup>d)</sup>	25.2 (36/143)	32.6 (42/129)	8.2 [-1.993, 18.379]
myITT 集団 <sup>c)</sup>	25.2 (31/123)	35.2 (38/108)	10.5 [-0.745, 21.806]
治療期終了時における総合効果 (DRC 判定) の有効率 <sup>e)</sup>			
mITT 集団 <sup>d)</sup>	35.0 (50/143)	36.4 (47/129)	1.6 [-9.336, 12.572]
myITT 集団 <sup>c)</sup>	35.0 (43/123)	38.9 (42/108)	4.0 [-7.973, 15.875]

a) % (例数)

b) ベースライン時の地理的地域、同種骨髄移植の施行状況及びコントロール不良の悪性腫瘍の罹患状況を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

c) DRC により侵襲性アスペルギルス症の確定例又は臨床診断例と判定された集団

d) DRC により侵襲性真菌症の確定例又は臨床診断例と判定された集団

e) DRC により臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果に基づき、完全解消、部分改善と判定された被験者の割合が総合効果の有効率とされた。(完全解消、部分改善、不变、悪化の 4 段階評価。)

腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症患者、若しくは稀な糸状菌、酵母又は二形性真菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0103 試験) において、アスペルギルス属のみを起因菌とする mITT 集団 (mITT-Aspergillus 集団、24 例) の全死亡率は 12.5% (3/24 例、投与 42 日目まで) 及び 25.0% (6/24 例、投与 84 日目まで)、総合効果 (DRC 判定) の有効率<sup>65)</sup> は 29.2% (7/24 例、投与 42 日目)、29.2% (7/24 例、投与 84 日目) 及び 34.8% (8/23 例<sup>67)</sup>、治療期終了時) であった。

国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) における侵襲性アスペルギルス症 (DRC 判定) の mITT 集団 4 例 (本薬群 : 3 例、VRCZ 群 : 1 例)<sup>68)</sup> の総合効果 (DRC 判定) の有効率<sup>54)</sup> は、本薬群で 33.3% (1/3 例、投与 42 日目及び治療期終了時ともに) 及び VRCZ 群 100% (1/1 例、投与 42 日目及び治療期終了時ともに) であった。本薬群で総合効果が有効と判定されなかった 2 例は、いずれも重篤な経過を辿り、1 例は移植関連事象である特発性肺炎症候群による死亡 (12 日目)<sup>69)</sup>、もう 1 例は右副鼻腔炎増悪に伴う右被殻梗塞による死亡 (33 日目)<sup>70)</sup> であった。基礎疾患や感染症の悪化等による死亡は、侵襲性アスペルギルス症の重篤性から想定し得る結果であり、海外第Ⅲ相試験の侵襲性アスペルギルス症患者においても基礎疾患や感染症の悪化等により、転帰が死亡となった例が一定の割合で認められた [9766-CL-0104 試験 : 16.3% (20/123 例)、9766-CL-0103 試験 : 8.3% (2/24 例) ] 。

以上より、侵襲性アスペルギルス症患者に対して本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験) では、有効性の主要評価項目において、第一選択薬である VRCZ に対する非劣性が示され、副次評価項目においても VRCZ 群との有効性に大きな差異は認められていない

<sup>67)</sup> mITT-Aspergillus 集団のうち 1 例は、総括報告書を作成する際のデータカットオフ時 (20■ 年 ■ 月 ■ 日) に本薬の投与を継続していなかったため、治療期終了時点の解析には含まれていない。

<sup>68)</sup> 侵襲性アスペルギルス症の 4 例について、いずれの被験者も 84 日目まで治験薬の投与を継続されなかった。

<sup>69)</sup> 治療終了時 (11 日目) の総合効果は判定不能とされた。

<sup>70)</sup> 治療終了時 (30 日目) の総合効果は悪化とされた。

い。また、国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）における侵襲性アスペルギルス症患者に対する本薬投与例は3例と限定的であったものの、総合効果（DRC 判定）で有効例は確認され、海外第Ⅲ相試験における本薬投与例の総合効果（DRC 判定）の有効率（29.2～35.8%）と同程度であった。海外第Ⅲ相試験においても、基礎疾患の悪化による死亡が一定程度、認められていることを踏まえると、本薬の有効性がVRCZ よりも劣ることを示唆する結果ではないと考えられ、日本人の侵襲性アスペルギルス症患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.2.2 慢性肺アスペルギルス症に対する有効性について

申請者は、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及び単純性肺アスペルギローマ）患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）に組み入れられた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）患者<sup>71)</sup>における投与42日目、84日目及び治療期終了時の総合効果（DRC 判定）の有効率<sup>54)</sup>は、表84のとおりであった。慢性進行性肺アスペルギルス症患者においては、VRCZ 群と比較して、本薬群ではいずれの評価時点においても高い有効率の結果が認められた。単純性肺アスペルギローマ患者は各群1例の成績しか得られなかったものの、いずれも各時点で有効と判定された。

海外において、本薬の慢性肺アスペルギルス症に対する臨床試験は実施されておらず、本薬の慢性肺アスペルギルス症に対する有効性を検証する臨床試験成績は得られていないものの、以下の理由から、慢性肺アスペルギルス症に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- 同じ *Aspergillus* 属を起因菌とする真菌感染症である侵襲性アスペルギルス症を主な対象とした海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験）では、有効性の主要評価項目（投与42日目までの全死亡率）において、標準治療薬であるVRCZ に対する非劣性が検証されていること（7.R.2.1 参照）。
- Aspergillus* 属（国内外臨床分離株）に対して良好な *in vitro* 薬理活性が示されていること（3.1.2.1、3.1.2.2 及び 3.1.2.4 参照）。
- 欧米と比較して、近年の結核罹患率が高く推移してきたこと等から本邦では慢性肺アスペルギルス症の患者数が多いと推定されており、検証的試験ではないものの、標準治療薬であるVRCZ を対照とした無作為化非盲検試験として実施された国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）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）の被験者では、VRCZ 群と比較して同程度の有効性が本薬群で認められていること（表84 参照）。

表84 AK1820-301 試験における慢性肺アスペルギルス症患者での総合効果（DRC 判定）の有効率

	投与42日目		投与84日目		治療期終了時	
	本薬群	VRCZ 群	本薬群	VRCZ 群	本薬群	VRCZ 群
慢性進行性肺アスペルギルス症	78.4 (40/51)	61.5 (16/26)	84.3 (43/51)	73.1 (19/26)	82.4 (42/51)	76.9 (20/26)
単純性肺アスペルギローマ	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (1/1)	100 (1/1)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）では、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

<sup>71)</sup> DRC により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確定例又は臨床診断例と判定された被験者。

及び単純性肺アスペルギローマ) 患者に対し、標準治療薬である VRCZ との比較が行われ、いずれの評価時点においても本薬群は VRCZ 群と比較して同程度の有効率が認められたことから、本薬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及び単純性肺アスペルギローマ) 患者に対する有効性は期待できると判断した。

#### 7.R.2.3 ムーコル症に対する有効性について

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

国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0103 試験) に組み入れられたムーコル症患者における、治療状況別 (一次治療、他剤無効又は他剤不耐容) の投与 42 日目、84 日目及び治療期終了時の総合効果 (DRC 判定) の有効率<sup>65)</sup>、並びに投与 42 日目及び 84 日目までの全死亡率は表 85 のとおりであり、治療状況に関わらず有効性が示唆された。

表 85 ムーコル症患者における治療状況別の有効性

試験名	評価項目	評価時点	治療状況			
			一次治療	他剤無効	他剤不耐容	全体
AK1820-301	DRC 判定による総合効果	42 日目	33.3 (1/3)	—	—	33.3 (1/3)
		84 日目	33.3 (1/3)	—	—	33.3 (1/3)
		治療期終了時	33.3 (1/3)	—	—	33.3 (1/3)
	全死亡率	42 日目まで	66.7 (2/3)	—	—	66.7 (2/3)
		84 日目まで	66.7 (2/3)	—	—	66.7 (2/3)
9766-CL-0103	DRC 判定による総合効果	42 日目	14.3 (3/21)	9.1 (1/11)	0 (0/5)	10.8 (4/37)
		84 日目	9.5 (2/21)	36.4 (4/11)	20.0 (1/5)	18.9 (7/37)
		治療期終了時	31.6 (6/19)	36.4 (4/11)	20.0 (1/5)	31.4 (11/35)
	全死亡率	42 日目まで	33.3 (7/21)	45.5 (5/11)	40.0 (2/5)	37.8 (14/37)
		84 日目まで	42.9 (9/21)	45.5 (5/11)	40.0 (2/5)	43.2 (16/37)

% (例数)

ムーコル症は重篤な真菌感染症であり、未治療における死亡率は 95.5～96.7% と報告されており (Clinical Infectious Diseases 2005; 41: 634-53、Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1859-67 等)、国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0103 試験) における本薬群の死亡率 (33.3～66.7%) は、未治療時の死亡率と比較して低値を示したことから、本薬のムーコル症に対する有効性を支持する結果であったと考える。

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、未治療患者のうちの 90% 超は致死的な転帰を辿るとの報告もある重篤な疾患であることから、国内外の第Ⅲ相試験成績から、ムーコル症に対する本薬の有効性が期待できるとする申請者の説明は理解できる。ただし、臨床試験におけるムーコル症患者での本薬の投与経験は限定的であることから、ムーコル症に対する本薬の有効性及び安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要がある。

#### 7.R.2.4 クリプトコックス症に対する有効性について

申請者は、クリプトコックス症に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0103 試験) に組み入れられたクリプトコックス症における、治療状況別 (一次治療、他剤無効又は他剤不耐容) の治療期終了時の総合効果 (DRC 判定) の有効率<sup>54)、65)</sup> は表 86 のとおりであり、評価例数は限られるものの、治療状況による本薬の有効性に異なる傾向は認められなかった。

表 86 クリプトコックス症患者における治療状況別の治療期終了時の総合効果（DRC 判定）の有効率

試験名	対象患者	治療状況			
		一次治療	他剤無効	他剤不耐容	全体
AK1820-301	クリプトコックス症	88.9 (8/9)	100 (1/1)	—	90.0 (9/10)
	肺クリプトコックス症	88.9 (8/9)	100 (1/1)	—	90.0 (9/10)
9766-CL-0103	クリプトコックス症	66.7 (4/6)	100 (1/1)	50.0 (1/2)	66.7 (6/9)
	肺クリプトコックス症 <sup>a)</sup>	80.0 (4/5)	100 (1/1)	—	83.3 (5/6)
	クリプトコックス脳髄膜炎 <sup>a)</sup>	66.7 (2/3)	100 (1/1)	100 (1/1)	80.0 (4/5)
	播種性クリプトコックス症 (病変部位が肺又は中枢神経系を除く)	—	—	0 (0/1)	0 (0/1)

% (例数)、—：該当なし

a) 9766-CL-0103 試験に組み入れられたクリプトコックス症患者 9 例のうち、肺と中枢神経系の両方に病変部位を有する 3 例について、肺クリプトコックス症患者及びクリプトコックス脳髄膜炎患者として、それぞれ重複して有効率が算出された。なお、当該 3 例の総合効果（DRC 判定）はいずれも有効と判定された。

播種性クリプトコックス症患者（病変部位が肺又は中枢神経系を除く）の組入れは、海外第Ⅲ相試験における 1 例のみであり、本薬投与による有効性は確認されなかつたが、以下の点を踏まえると、肺又は中枢神経系以外の組織へ播種したクリプトコックス症も含め、クリプトコックス症に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- *Cryptococcus* 属（国内外臨床分離株）に対して良好な *in vitro* 薬理活性が示されていること（3.1.2.1、3.1.2.2 及び 3.1.2.4 参照）。
- 本薬はラットを用いた組織内分布試験において全身組織へ広く移行することが示され（4.2.1 参照）、ヒトにおける本薬投与時の分布容積（V）も 161～490 L と高値であることから、良好な組織移行性が示唆されていること（6.2.1.1 及び 6.2.1.2 参照）。
- 国内外臨床試験において、肺クリプトコックス症及びクリプトコックス脳髄膜炎に対し、本薬の有効性は確認されていること（表 86 参照）。

機構は、以下のように考える。

クリプトコックス症は稀な真菌感染症であり、国内外の臨床試験における有効性評価の結果が限定的となることは理解できる。肺及び中枢神経系以外に病変部位を有する播種性クリプトコックス症に対する本薬の有効性は確認されていないものの、肺クリプトコックス症及びクリプトコックス脳髄膜炎の臨床試験成績、並びに申請者の説明を踏まえると、病変部位によらずクリプトコックス症に対する本薬の有効性は期待できるとの申請者の説明は理解できる。ただし、クリプトコックス症に対する臨床試験成績は限定的であることから、製造販売後においても、クリプトコックス症に対する本薬の有効性及び安全性に係る情報を引き続き収集し、得られた情報を適切に医療現場に提供する必要がある。

### 7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.8 に詳細を示す検討を行った結果、日本人の深在性真菌症（アスペルギルス症、ムコル症及びクリプトコックス症）に対する本薬の安全性は、投与経路（静脈内又は経口）によ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及び腎障害に関する重篤な副作用が認められたことから、添付文書で注意喚起するとともに、本薬投与中は定期的に肝機能及び腎機能検査を実施する必要があると考える。また、肝障害、腎障害、QT 短縮、心筋障害、並びに妊娠及び胎児に対する安全性について、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。

また、生殖発生毒性試験成績等を踏まえると、本薬の臨床使用における潜在的な催奇形性リスクは否定できないものの、本薬の対象疾患の重篤性を考慮し、他の治療選択肢が利用できず、胎児及び妊娠の

救命目的で本薬を使用する有益性が、催奇形性等の潜在的リスクを上回ると判断される場合にのみ、本薬投与を容認することは可能と考える。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材等で十分な情報提供を行うとともに、仮に妊婦への投与が行われた場合には、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と考える。

さらに、がん原性に関する非臨床安全性評価を踏まえて、申請適応症における標準的な治療期間（12カ月以下）を超えて長期間の投与が行われる場合には、本薬投与のベネフィットとリスクを考慮して投与の継続の要否を慎重に判断するよう、注意喚起を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、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、真菌感染症（アスペルギルス症、ムーコル症、クリプトコックス症）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 87 のとおりであった。

表 87 本薬の安全性の概要

地域 試験名	国内			海外		
	AK1820-301 試験		コホート A/B 併合	9766-CL-0104 試験		9766-CL-0104 試験/9766-CL-0103 試験の併合
	コホート A	コホート A/B 併合		本薬群 (257 例)	VRCZ 群 (259 例)	
投与群	本薬群 (60 例)	VRCZ 群 (30 例)	本薬投与例 (73 例)	本薬群 (257 例)	VRCZ 群 (259 例)	本薬投与例 (403 例)
有害事象	55(91.7)	28(93.3)	67(91.8)	247(96.1)	255(98.5)	386(95.8)
副作用	36(60.0)	24(80.0)	44(60.3)	109(42.4)	155(59.8)	169(41.9)
重篤な有害事象	13(21.7)	3(10.0)	17(23.3)	134(52.1)	149(57.5)	223(55.3)
重篤な副作用	4(6.7)	1(3.3)	5(6.8)	28(10.9)	29(11.2)	41(10.2)
死亡に至った有害事象	4(6.7)	0	6(8.2)	62(24.1)	72(27.8)	106(26.3)
死亡に至った副作用	0	0	1(1.4)	7(2.7)	6(2.3)	8(2.0)
投与中止に至った有害事象	10(16.7)	4(13.3)	11(15.1)	37(14.4)	59(22.8)	56(13.9)
投与中止に至った副作用	8(13.3)	4(13.3)	9(12.3)	21(8.2)	35(13.5)	28(6.9)
例数 (%)						

死亡に至った有害事象について、国内第III相試験（AK1820-301 試験）のコホート A では、VRCZ 群 0% (0/30 例) と比較して、本薬群 6.7% (4/60 例) で高値を示したものの、海外第III相試験（9766-CL-0104 試験）ではこのような群間差は認められなかった。ただし、当該 4 例の死亡に至った有害事象〔肺炎球菌感染、副鼻腔炎、大脳基底核梗塞、肺臓炎、特発性肺炎症候群各 1 例（重複含む）〕は、感染症の合併・進行又は肺炎の併発によるものと考えられ、被験薬との因果関係は否定されている。また、死亡に至った有害事象の発現割合について、海外第III相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験）での本薬投与例 26.3% (106/403 例) と比較して、国内第III相試験（AK1820-301 試験）での本薬投与例は 8.2% (6/73 例) であり、低値であった。

重篤な有害事象及び副作用について、国内第III相試験（AK1820-301 試験）では VRCZ 群 [10.0% (3/30 例)、3.3% (1/30 例) ] と比較して、本薬群 [21.7% (13/60 例)、6.7% (4/60 例) ] と高値を示したものの、本薬群で認められた重篤な有害事象 13 例のうち、7 例〔感染性胸水 2 例、喀血、気胸、副鼻腔炎、大脳基底核梗塞、肺炎、肺臓炎、特発性肺炎症候群各 1 例（重複含む）〕については、本薬投与開始前からの疾患・症状に関連した事象であったことから、本薬との因果関係は否定された。また、国内第III相試験（AK1820-301 試験）における本薬投与例の重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合は 23.3%

(17/73 例)、6.8% (5/73 例) であり、海外試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験) の本薬投与例の 55.3% (223/403 例)、10.2% (41/403 例) と比較して、低値であった。なお、投与中止に至った有害事象及び副作用の発現割合については、国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) では、VRCZ 群と比較して本薬群で同程度であった。

海外市販後安全性情報（推定使用者数：■■■ 人）において、自発報告された重篤な事象は 1,174 件であった。このうち報告件数が 10 件以上の事象は、死亡 120 件、感染 20 件、悪心 18 件、ムコル症 17 件、薬効欠如 16 件、肺炎 15 件、病態進行 14 件、真菌感染症、腎障害各 13 件、アスペルギルス感染、状態悪化各 12 件、肝毒性、多臓器不全症候群各 11 件、呼吸困難、急性腎障害各 10 件であった。死亡の事象が最も多かったものの、120 例のうち 118 例は死亡に至った経緯の詳細が不明、残る 2 例のうち 1 例は基礎疾患の悪化、1 例は原疾患及び基礎疾患の悪化による死亡であり、いずれも本薬との因果関係は判定不能又は因果関係なしと判定された。適応症である侵襲性アスペルギルス症等の予後は厳しく、特に免疫抑制薬等により免疫能が低下した患者では死亡率が高く、海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験の併合) においても侵襲性アスペルギルス症患者 (147 例) における投与 42 日目までの死亡例は 26 例であり、このうち 22 例は基礎疾患や感染症の悪化等により死亡が認められていたこと (7.R.2.1 参照) を踏まえると、本薬の海外の製造販売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、海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) における重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況を踏まえると、宿主の患者の状態不良が多い深在性真菌症患者に対する本薬の安全性は忍容可能と判断した。ただし、日本人患者に対する本薬の投与経験は限られているため、日本人患者に対する本薬の安全性について、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.3.2 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 (AK1820-301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験) における本薬の投与経路別の安全性の概要は以下のとおりであった。

- ・ 国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) のうち対照群が設定されたコホート A における侵襲性アスペルギルス症又は慢性肺アスペルギルス症の投与経路別の安全性の概要は表 88 のとおりであった。

表 88 AK1820-301 試験<sup>a)</sup> のコホート A における投与経路別の安全性の概要

	侵襲性アスペルギルス症				慢性肺アスペルギルス症			
	静脈内投与のみ		経口投与のみ		静脈内投与のみ		経口投与のみ	
	本薬群 (2 例)	VRCZ 群 (1 例)	本薬群 (1 例)	VRCZ 群 (0 例)	本薬群 (1 例)	VRCZ 群 (0 例)	本薬群 (47 例)	VRCZ 群 (26 例)
有害事象	2 (100)	1 (100)	1 (100)	-	1 (100)	-	42 (89.4)	24 (92.3)
副作用	1 (50)	1 (100)	1 (100)	-	1 (100)	-	28 (59.6)	22 (84.6)
重篤な有害事象	2 (100)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	-	8 (17)	3 (11.5)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	-	4 (8.5)	1 (3.8)
死亡に至った有害事象	2 (100)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)
死亡に至った副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	1 (100)	-	7 (14.9)	4 (15.4)
投与中止に至った副作用	0 (0)	0 (0)	1 (100)	-	1 (100)	-	6 (12.8)	4 (15.4)

例数 (%)

a) 被験者の状態に応じて医師の判断により、投与開始時の投与経路（経口又は静脈内）の選択及び静脈内投与から経口投与への切替えが可能とされ、経口投与から静脈内投与への切替えは許容されていなかった。なお、静脈内投与から経口投与へ切替え例は、侵襲性アスペルギルス症患者では認められず、慢性肺アスペルギルス症患者では本薬群 4 例、VRCZ 群 1 例であった。

- 海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験）における侵襲性アスペルギルス症患者での投与経路別の安全性の概要は表 89 のとおりであった。

表 89 9766-CL-0104 試験<sup>a)</sup> における投与経路別の安全性の概要

	侵襲性アスペルギルス症					
	静脈内投与のみ		静脈内投与から経口投与へ切替え		2 回以上切替え	
	本薬群 (37 例)	VRCZ 群 (29 例)	本薬群 (86 例)	VRCZ 群 (83 例)	本薬群 (20 例)	VRCZ 群 (17 例)
有害事象	36 (97.3)	28 (96.6)	82 (95.3)	81 (97.6)	20 (100)	17 (100)
副作用	11 (29.7)	19 (65.5)	40 (46.5)	52 (62.7)	6 (30)	8 (47.1)
重篤な有害事象	26 (70.3)	26 (89.7)	40 (46.5)	45 (54.2)	16 (80)	12 (70.6)
重篤な副作用	7 (18.9)	9 (31)	7 (8.1)	8 (9.6)	2 (10)	0 (0)
死亡に至った有害事象	21 (56.8)	18 (62.1)	13 (15.1)	17 (20.5)	6 (30)	8 (47.1)
死亡に至った副作用	3 (8.1)	2 (6.9)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	13 (35.1)	18 (62.1)	6 (7)	12 (14.5)	3 (15)	2 (11.8)
投与中止に至った副作用	9 (24.3)	9 (31)	3 (3.5)	10 (12)	1 (5)	0 (0)

例数 (%)

a) 投与開始時の投与経路は静脈内投与とされ、治験薬の負荷投与終了後は可能な限り速やかに経口投与へ切替えることが推奨された。また、治験担当医師の判断により、投与経路（経口又は静脈内）の切替えが可能とされた。

- 海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0103 試験）における侵襲性アスペルギルス症、ムーコル症及びクリプトコックス症の投与経路別の安全性の概要は表 90 のとおりであった。

表 90 9766-CL-0103 試験<sup>a)</sup> における投与経路別の安全性の概要

	侵襲性アスペルギルス症		ムーコル症		クリプトコックス症	
	静脈内投与 のみ (2 例)	経口投与のみ (6 例)	静脈内投与 のみ (8 例)	経口投与のみ (7 例)	静脈内投与 のみ (1 例)	経口投与のみ (1 例)
有害事象	2 (100)	6 (100)	8 (100)	6 (85.7)	1 (100)	0 (0)
副作用	0 (0)	3 (50)	2 (25)	3 (42.9)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	2 (100)	4 (66.7)	8 (100)	4 (57.1)	1 (100)	0 (0)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
死亡に至った有害事象	1 (50)	3 (50)	8 (100)	2 (28.6)	1 (100)	0 (0)
死亡に至った副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	1 (50)	1 (16.7)	2 (25)	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った副作用	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)

例数 (%)

a) 被験者の状態に応じて医師の判断により、投与開始時の投与経路（経口又は静脈内）の選択及び投与経路（経口又は静脈内）の切替えが可能とされた。なお、投与経路の切替えが 1 回以上行われた被験者は、侵襲性アスペルギルス症患者で 16 例、ムーコル症患者で 22 例、クリプトコックス症患者で 7 例であった。

国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0103 試験）では一部の疾患又は投与経路の例数が限られており、結果の解釈には注意が必要であるが、侵襲性アスペルギルス症及びムコル症では死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合が、経口投与よりも静脈内投与で高い傾向が認められた。この理由として、静脈内投与は癌化学療法や移植前処置に伴う嘔吐、下痢等の副作用が生じている場合、重篤な基礎疾患や原疾患により全身状態が不良なため飲み込み困難な場合等に選択され、経口投与は患者の外来管理が可能で飲み込み可能な場合に選択されていたこと、静脈内投与が選択された被験者で認められた死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック、敗血症、呼吸不全等、全身状態の不良が主な要因であったとされていることから経口投与が選択された被験者と静脈内投与が選択された被験者の全身状態の差異に起因するものと考えられた。

また、国内外臨床試験の静脈内投与例における注入部位／注射部位反応に関する副作用<sup>72)</sup>は、国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）コホート A/B 併合で 33.3%（3/9 例）、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験の併合）で 2.5%（9/357 例）であり、国内外で差が認められたものの、重篤な有害事象は認められず、重症度も概ね軽度又は中等度であったことから、静脈内投与時の注入部位／注射部位反応が臨床上問題となる可能性は低いと考えられる。また、本薬経口投与時と静脈内投与時の PK に大きな差異がないこと（6.1.1 参照）等も踏まえると、投与経路による本薬の安全性プロファイルに大きな差異は認められないと考えられる。

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。

#### 7.R.3.3 肝障害について

申請者は、本薬による肝障害に関する有害事象について、以下のように説明している。

国内外第Ⅲ相試験（国内：AK1820-301 試験、海外：9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験）における肝障害に関する有害事象<sup>73)</sup>の発現状況は表 91 のとおりであった。

表 91 肝障害に関する有害事象の要約

地域 試験名	国内		海外		9766-CL-0104 試験 /9766-CL-0103 試験 の併合	
	AK1820-301 試験		9766-CL-0104 試験			
	コホート A	コホート A/B 併合	本薬群 (257 例)	VRCZ 群 (259 例)		
投与群	本薬群 (60 例)	VRCZ 群 (30 例)	本薬投与例 (73 例)	本薬群 (257 例)	VRCZ 群 (403 例)	
有害事象	22(36.7)	14(46.7)	24(32.9)	53(20.6)	82(31.7)	
副作用	14(23.3)	14(46.7)	16(21.9)	20(7.8)	49(18.9)	
重篤な有害事象	0	1(3.3)	0	3(1.2)	9(3.5)	
重篤な副作用	0	1(3.3)	0	1(0.4)	6(2.3)	
死亡に至った有害事象	0	0	0	1(0.4)	0	
死亡に至った副作用	0	0	0	1(0.4)	0	
投与中止に至った有害事象	3(5.0)	2(6.7)	3(4.1)	4(1.6)	10(3.9)	
投与中止に至った副作用	3(5.0)	2(6.7)	3(4.1)	4(1.6)	10(3.9)	
例数 (%)						

肝障害に関する主な有害事象は、国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）では、肝機能異常〔本薬群 13.3%（8/60 例）、VRCZ 群 23.3%（7/30 例）、本薬投与例 12.3%（9/73 例）、以下同順〕及び肝機能検査値上昇〔13.3%（8/60 例）、10.0%（3/30 例）、12.3%（9/73 例）〕であり、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-

<sup>72)</sup> MedDRA HLT「注入部位反応」及び「注射部位反応」に該当する事象。

<sup>73)</sup> MedDRA SMQ「薬剤に関する可能性のある肝障害－包括的検索（狭域）」に該当する事象。

0104 試験及び 9766-CL-0103 試験) では、 $\gamma$ -GT 増加 [本薬群 6.2% (16/257 例)、VRCZ 群 8.5% (22/259 例)、本薬投与例 6.5% (26/403 例)、以下同順]、ALT 増加 [5.1% (13/257 例)、6.6% (17/259 例)、4.0% (16/403 例) ] 及び AST 増加 [4.3% (11/257 例)、5.4% (14/259 例)、3.5% (14/403 例) ] であった。

国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験) ともに肝障害に関連する有害事象の発現割合は、VRCZ 群と比較して本薬群で低く、主な事象 (肝機能異常、 $\gamma$ -GT 増加等) の発現割合も VRCZ 群と比較して本薬群で低い傾向が認められた。

ただし、肝障害はアズール系抗真菌薬で広く知られた副作用であり、本薬投与でも肝障害が生じることがあるため、他のアズール系抗真菌薬と同様に、本薬臨床使用時には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ことが必要と考えられる。

機構は、他のアズール系抗真菌薬と同様に、本薬投与により、重篤な肝障害が発現する可能性があること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、肝障害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 腎障害について

申請者は、本薬による腎障害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。

国内外の第Ⅲ相試験 (国内 : AK1820-301 試験、海外 : 9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験) における腎障害に関連する有害事象<sup>74)</sup> の発現状況は表 92 のとおりであった。

表 92 腎障害に関連する有害事象の要約

地域	国内			海外		
	AK1820-301 試験		コホート A/B 併合	9766-CL-0104 試験		9766-CL-0104 試験 /9766-CL-0103 試験 の併合
	コホート A	コホート A/B 併合		本薬群 (257 例)	VRCZ 群 (259 例)	
投与群	本薬群 (60 例)	VRCZ 群 (30 例)	本薬投与例 (73 例)	本薬群 (257 例)	VRCZ 群 (259 例)	本薬投与例 (403 例)
有害事象	5(8.3)	2(6.7)	7(9.6)	55(21.4)	58(22.4)	81(20.1)
副作用	3(5.0)	1(3.3)	4(5.5)	3(1.2)	4(1.5)	5(1.2)
重篤な有害事象	1(1.7)	0	1(1.4)	10(3.9)	10(3.9)	19(4.7)
重篤な副作用	0	0	0	1(0.4)	0	3(0.7)
死亡に至った有害事象	0	0	0	1(0.4)	0	2(0.5)
死亡に至った副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1(1.7)	0	1(1.4)	3(1.2)	3(1.2)	5(1.2)
投与中止に至った副作用	1(1.7)	0	1(1.4)	1(0.4)	0	2(0.5)
例数 (%)						

腎障害に関連する主な有害事象は、国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) では、腎機能障害 [本薬群 5.0% (3/60 例)、VRCZ 群 0% (0/30 例)、本薬投与例 4.1% (3/73 例)、以下同順] 及び血尿 [1.7% (1/60 例)、6.7% (2/30 例)、2.7% (2/73 例) ] であり、海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験) では、急性腎不全 [本薬群 2.3% (6/257 例)、VRCZ 群 3.1% (8/259 例)、本薬投与例 3.5% (14/403 例)、以下同順]、血尿 [3.9% (10/257 例)、4.6% (12/259 例)、3.2% (13/403 例) ]、腎不全 [3.5% (9/257 例)、2.3% (6/259 例)、3.2% (13/403 例) ] 及び排尿困難 [3.9% (10/257 例)、4.2% (11/259 例)、2.7% (11/403 例) ] であった。

<sup>74)</sup> MedDRA SOC 「腎および尿路障害」に該当する事象。

腎障害に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は国内外ともに高くはなかったものの、以下に示す点を踏まえ、本薬投与により急性腎障害、腎不全等の有害事象の発現が認められていることから、本薬臨床使用時には定期的に腎機能検査を行う等、患者の状態を十分に観察することが必要と考えられる。

- ・ 非臨床試験において、臨床曝露量と同程度の曝露量で、腎臓及び尿細管への傷害性を示唆する所見や腎機能パラメータの異常が認められていること（5.R.3 参照）。
- ・ 重篤な有害事象として、国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）では腎機能障害が 1.4%（1/73 例）、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験の併合）では急性腎不全が 3.5%（14/403 例）、腎不全が 1.0%（4/403 例）で認められていること。また、国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）では、非重篤ではあるものの腎機能障害が 2.7%（2/73 例）、急性腎障害が 1.4%（1/73 例）で認められていること。

機構は、本薬投与により、重篤な腎障害が発現する可能性があることから、本薬投与中は定期的に腎機能検査を行う等、患者の状態を観察する必要があると考える。また、腎障害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.3.5 QT 短縮について

申請者は、健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験（9766-CL-0017 試験）の結果、本薬投与により用量依存的に QT 間隔の短縮が認められたことから（6.2.5 参照）、国内外の第Ⅲ相試験成績に基づき、本薬による QT 間隔への影響について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験）では、中央読影機関において、各治験実施施設から送付された心電図チャートを基に QT 間隔等のパラメータ及び異常所見が評価され、本薬 EOT 時のデータを用いた解析において、QTcF 間隔のベースラインからの変化量の平均値±標準偏差は、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験）の本薬群（227 例）で  $-6.7 \pm 32.4$  msec、VRCZ 群（224 例）で  $2.4 \pm 33.4$  msec、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験の併合）の本薬投与例（403 例）で  $-7.0 \pm 32.2$  msec であり、VRCZ 群と比較して本薬群で QT 間隔の短縮が認められた。また、EOT 時における QTcF 間隔が 360 msec を下回る被験者の割合は、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験）の本薬群で 10.8%（27/250 例）、VRCZ 群で 7.5%（19/252 例）、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験の併合）の本薬投与例で 11.7%（45/385 例）であり、ベースライン時と比較して EOT 時において QTcF 間隔が 60 msec を超えて短縮した被験者の割合は、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験）の本薬群で 4.8%（11/227 例）、VRCZ 群で 2.7%（6/224 例）、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験の併合）の本薬投与例で 4.2%（15/357 例）であった。なお、国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）では、QT 間隔の測定は治験実施計画書において規定されていなかった。

次に、国内外臨床試験の QT 間隔の変動に関連する有害事象<sup>75)</sup>の本薬投与例における発現状況は表 93 のとおりであった。

<sup>75)</sup> MedDRA SMQ 「不整脈に関連する臨床検査、徵候および症状（広域）」、SMQ 「非特異的不整脈用語（狭域）」、SMQ 「非特異的頻脈性不整脈用語（狭域）」、SMQ 「心室性頻脈性不整脈（狭域）」、PT 「心電図 QT 間隔異常」、PT 「心電図 QT 短縮」及び PT 「心室無収縮」に該当する事象。

表 93 本薬投与例における QT 間隔の変動に関する有害事象の要約<sup>a)</sup>

地域	国内	海外
試験名	AK1820-301 試験 コホート A/B 併合 (73 例)	9766-CL-0104 試験/9766-CL-0103 試験の併合 (403 例)
有害事象	5(6.8)	51(12.7)
副作用	3(4.1)	9(2.2)
重篤な有害事象	0	7(1.7)
重篤な副作用	0	1(0.2)
死亡に至った有害事象	0	4(1.0)
死亡に至った副作用	0	0
投与中止に至った有害事象	1(1.4)	2(0.5)
投与中止に至った副作用	1(1.4)	0
例数 (%)		

a) 脚注 75 で定義された QT 間隔の変動に関する有害事象は、本薬が QT 短縮作用を有することに基づき設定した定義であり、QT 延長作用を有する VRCZ の特性を考慮した定義ではないことから、本薬投与例のみの結果を示した。

本薬投与例における QT 間隔の変動に関する主な有害事象は、頻脈〔国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) コホート A/B 併合 1.4% (1/73 例)、海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験の併合) 5.0% (20/403 例)、以下同順〕、徐脈 [0% (0/73 例)、2.0% (8/403 例)] 及び失神 [0% (0/73 例)、2.0% (8/403 例)] であった。また、QT 間隔の変動に関する重篤な有害事象は、国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) では認められず、海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験の併合) の本薬投与例で 1.7% (7/403 例：心肺停止 4 例、不整脈、心停止及び電気収縮解離各 1 例) であり、このうち不整脈は治験薬との因果関係が否定されなかったものの、発現の 2 日後には回復している。

また、海外市販後安全性情報 (推定使用者数：[ ] 人) において、QT 間隔の変動に関する主な重篤な事象として、心電図 QT 短縮 8 件、徐脈 4 件、心肺停止及び頻脈各 3 件等が報告されている。

なお、薬物誘発性の QT 間隔短縮を引き起こす薬剤は限られているものの、これらの薬剤において薬物誘発性の QT 間隔短縮に伴う致命的な不整脈や心突然死の報告はほとんどなく、臨床的意義も現時点では明らかとなっていない (Rev Port Cardiol. 2018; 37: 435-46)。

以上より、本薬は用量依存的な QT 間隔短縮作用が認められているものの、QT 間隔短縮作用に起因する重大な問題は認められていないことから、QT 間隔短縮作用に伴う致死性の不整脈等の心血管系の有害事象が発現する可能性は低いと考えられる。ただし、先天性 QT 短縮症候群患者については、顕著な QT 間隔の短縮により、致死的な不整脈や心突然死等が発現するリスクが知られており、本薬の QT 間隔短縮作用によりリスクを高める可能性は否定できないと考えられる。しかしながら、本薬の対象疾患の重篤性を考慮し、投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施する等、患者の状態を慎重に観察するよう添付文書において注意喚起した上で、他の治療選択肢も考慮し、本薬による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、当該患者に対して本薬の投与を許容することは可能と考えられる。

機構は、以上の申請者の説明について受け入れ可能と考えるもの、本薬の QT 間隔短縮及び催不整脈作用のリスクについては、公表文献等を含め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.3.6 心筋障害について

申請者は、マウス又はラットの非臨床安全性試験において心筋の変性・壊死等の病変が認められたこと (5.R.4 参照) を踏まえ、臨床試験成績に基づき、ヒトにおける本薬投与時の心筋への影響について、

以下のように説明している。

国内外臨床試験において、心筋障害に関連する臨床検査値である CPK 及び LDH の異常高値 (CPK : 基準値上限の 3 倍超、LDH : 基準値上限の 2 倍以上) を示した患者の割合は、表 94 のとおりであり、本薬群と VRCZ 群で大きな差異は認められなかった。なお、海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験) において、LDH の異常高値を示した患者割合が 10% を超えていた点に関して、大半の被験者が血液悪性腫瘍を有していたことにより、心筋梗塞以外の疾患 (肝疾患、血液疾患及び癌等) による LDH 上昇の結果であった可能性が考えられる。

表 94 CPK 及び LDH の異常高値を示した患者の割合

地域	国内		海外	
試験名	AK1820-301 試験 コホート A		9766-CL-0104 試験	
投与群	本薬群 (60 例)	VRCZ 群 (30 例)	本薬群 (257 例)	VRCZ 群 (259 例)
CPK の異常高値 (基準値上限の 3 倍超)	0	1(3.3)	2/248(0.8)	4/254(1.6)
LDH の異常高値 (基準値上限の 2 倍以上)	3(5.0)	1(3.3)	34/246(13.8)	44/252(17.5)
例数 (%)				

また、国内外臨床試験における心筋障害に関連する有害事象<sup>76)</sup> の概要は表 95 のとおりであり、本薬群と VRCZ 群で有害事象及び副作用の発現頻度に明確な差異は認められなかった。また、心筋の変性・壊死に関連した有害事象 (心筋梗塞及び心不全、並びにそれらを示唆する心電図異常 (ST 上昇) ) の発現は、国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) の本薬投与例で 4.1% (3/73 例 : 心不全、急性心筋梗塞、急性心不全各 1 例) 、海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験の併合) の本薬投与例で 1.0% (4/403 例 : 急性心筋梗塞 2 例、急性心不全、心電図 ST 部分上昇各 1 例) であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されている。

以上から、本薬投与による心筋への影響を示唆する臨床所見は現時点では得られていないと考える。

表 95 心筋障害に関連する有害事象の要約

地域	国内		海外		
	AK1820-301 試験		9766-CL-0104 試験 /9766-CL-0103 試験 の併合	9766-CL-0104 試験 /9766-CL-0103 試験 の併合	
投与群	本薬群 (60 例)	VRCZ 群 (30 例)	本薬投与例 (73 例)	本薬群 (257 例)	VRCZ 群 (259 例)
有害事象	4(6.7)	1(3.3)	9(12.3)	51(19.8)	66(25.5)
副作用	2(3.3)	0	4(5.5)	12(4.7)	18(6.9)
重篤な有害事象	0	0	2(2.7)	11(4.3)	13(5.0)
重篤な副作用	0	0	0	4(1.6)	7(2.7)
死亡に至った有害事象	0	0	1(1.4)	4(1.6)	5(1.9)
死亡に至った副作用	0	0	0	1(0.4)	3(1.2)
投与中止に至った有害事象	0	0	1(1.4)	4(1.6)	4(1.5)
投与中止に至った副作用	0	0	1(1.4)	2(0.8)	4(1.5)
例数 (%)					

機構は、現時点までに得られた国内外第Ⅲ相試験成績から、本薬投与による心筋への影響を示唆する明らかな臨床所見は認められていないことを確認した。ただし、心筋障害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。

<sup>76)</sup> MedDRA SOC 「心筋障害」、HLGT 「心血管系検査 (酵素検査を除く) 」に該当する事象。

### 7.R.3.7 悪性腫瘍について

申請者は、マウス又はラットのがん原性試験で認められた本薬の潜在的ながん原性リスク（5.R.5 参照）を踏まえ、本邦において想定される本薬の標準的な治療期間及び本薬投与時の悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

本邦で想定される本薬の治療期間について、深在性真菌症患者の基礎状態等に応じて個々に設定されることから、本薬の最長の投与期間を想定することは困難であるものの、国内外の臨床試験、他の抗真菌薬の国内報告における投与期間及び国内ガイドライン等を参考に、疾患毎の標準的な本薬の治療期間は、以下のように推測される。

- ・ 侵襲性アスペルギルス症：6 カ月以上の継続投与となる可能性は低く、多くは 3 カ月未満の投与期間であること。
- ・ 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及び単純性肺アスペルギローマ）：多くは 3～4 カ月と考えるが、症状や病態が安定していない場合は維持治療が継続されるため、一部の患者では 6 カ月以上継続投与される可能性があること。
- ・ ムーコル症：侵襲性アスペルギルス症より 6 カ月以上の継続投与となる場合が多いと考えられるが、多くは 3～6 カ月であること。
- ・ クリプトコックス症：標準的な治療期間は肺クリプトコックス症患者で 3～6 カ月、播種性クリプトコックス症（クリプトコックス脳髄膜炎を含む）患者で 6～12 カ月であること。

続いて、国内外臨床試験における悪性腫瘍に関連する有害事象<sup>77)</sup>について、国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）では発現が認められず、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験）では、本薬群 7.4%（19/257 例）及び VRCZ 群 12.0%（31/259 例）、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験の併合）では本薬投与例 7.2%（29/403 例）で発現が認められたものの、治験薬との因果関係は否定されており、多くは基礎疾患である血液悪性腫瘍に分類されるものと考えられる。また、海外市販後安全性情報（推定使用者数：■■■ 人）において、悪性腫瘍に関連する事象<sup>78)</sup>として 138 件が報告されているが、大半は病歴又は既存の悪性腫瘍に関連する事象であること等から、現時点で本薬との関連性が明確な情報は得られていない。

以上より、本薬のがん原性リスクを示唆する傾向は、現時点で認められていないと考えられる。

機構は、以下のように考える。

現時点までの国内外臨床試験成績及び海外市販後安全性情報（推定使用者数：■■■ 人）において、本薬の発がん性リスクの上昇が認められないことを確認した。また、ガイドライン等を踏まえて想定される本薬による治療期間は最長で 12 カ月程度であって、がん原性に関する非臨床安全性評価（5.R.5 参照）を踏まえると、1 年程度の治療期間中に発がん性リスクが顕在化する可能性は低い。なお、本薬投与の対象となる疾患は、難治かつ致死的な真菌感染症が多いと考えられること等を踏まえると、本薬の投与期間が 12 カ月を超える場合も想定されるため、本薬投与の継続に関しては、ベネフィットとリスクを考慮して慎重に判断する必要がある旨を添付文書で注意喚起する必要がある。

<sup>77)</sup> MedDRA SOC 「良性、悪性および詳細不明の新生物（囊胞およびポリープを含む）」に該当する事象。

<sup>78)</sup> MedDRA SMQ 「前癌状態（広域）」、SMQ 「悪性疾患（広域）」、SMQ 「悪性または詳細不明の腫瘍（広域）」、SMQ 「悪性および詳細不明の乳房新生物（広域）」、SMQ 「悪性リンパ腫（広域）」、SMQ 「悪性および詳細不明の卵巣新生物（広域）」、SMQ 「悪性および詳細不明の前立腺新生物（広域）」、SMQ 「悪性および詳細不明の子宮／卵管新生物（広域）」及び SMQ 「悪性および詳細不明の皮膚新生物（広域）」に該当する事象。

### 7.R.3.8 妊婦及び胎児に対する安全性について

申請者は、本薬の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。

海外市販後安全性情報（推定使用者数：■■■人）において、催奇形性に関連する事象<sup>79)</sup>として3件（発育不全、妊娠前の薬物曝露及び妊娠時の母体薬物曝露各1件）が報告されており、妊娠時の母体薬物曝露1件について、妊娠24週目から36週目まで本薬が投与された後、予定通り帝王切開で出産された。当該患者及び乳児において合併症はなく、産後6ヶ月のフォローアップにおいても健康であり、現時点で人において催奇形性を示唆する有害事象は認められていない。

ただし、生殖発生毒性試験（5.5参照）において、本薬の臨床曝露量未満で催奇形性誘発能が示されていることを踏まえると、本薬投与で認められた催奇形性のヒトへの外挿性は否定できないものの、本薬の対象疾患の重篤性を考慮し、他の治療選択肢が利用できず、胎児及び妊婦の救命目的で本薬を使用する有益性が、催奇形性等の潜在的なリスク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容認されると考えられる。また、製造販売後も引き続き、催奇形性リスクに関する情報収集を行い、添付文書及び資材においても当該リスクについて情報提供を行うことが適切と考えている。

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られており、非臨床試験成績も踏まえると、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、現時点で、抗真菌薬の治療選択肢が限られており、生命を脅かす深在性真菌症から妊娠中の患者及び胎児の救命のために本薬を使用する必要性があると判断される場合に限り、本薬投与が容認されるとの申請者の説明は受け入れ可能である。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材等で十分な情報提供を行うとともに、仮に妊婦への投与が行なわれた場合には、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.4 臨床的位置付けについて

機構は、提示された臨床試験成績に係る検討の結果（7.R.2及び7.R.3参照）を踏まえ、本邦において、本薬はアスペルギルス症、ムコル症及びクリプトコックス症に対して一次治療からの使用が可能な治療選択肢の一つとなると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

### 7.R.5 効能・効果について

機構は、国内第III相試験（AK1820-301試験）及び海外第III相試験（9766-CL-0104試験及び9766-CL-0103試験）の成績等に基づき、本薬の有効性（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、効能・効果として、下記の真菌症を設定することは可能と判断した。

- ・ アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性進行性肺アスペルギルス症、単純性肺アスペルギローマ）
- ・ ムコル症
- ・ クリプトコックス症（肺クリプトコックス症、播種性クリプトコックス症、クリプトコックス脳髄膜炎）

<sup>79)</sup> MedDRA SMQ 「妊娠と新生児のトピック（広義）」、SMQ「肝臓の先天性、家族性、新生児および遺伝性障害（狭義）」、SMQ「先天性胆道系障害（狭義）」及びSMQ「先天性および新生児不整脈（狭義）」に該当する事象。

ただし、播種性クリプトコックス症はクリプトコックス脳髄膜炎を包含する疾患として国内診療ガイドラインで定義されたことから（クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン 2019、日本医真菌学会編）、効能・効果については整備が必要と考える。

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、国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）及び海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験）の成績等に基づき、本薬の有効性（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.1 参照）に関する検討を踏まえ、本薬の予定用法・用量を、カプセル剤及び静注用製剤とともに、ISCZ として 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回（負荷投与 48 時間）、負荷投与終了 12～24 時間後以降は 1 回 200 mg を QD と設定し、静注用製剤について 1 時間以上かけて点滴静注と設定することは可能と判断した。

また、本薬の経口投与と静脈内投与の切り替えについて、以下の点から、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。

- 外国人健康被験者に対して、市販予定製剤（経口剤又は静注用製剤）400 mg を単回経口投与又は点滴静脈内投与したときの成績から、本薬経口剤投与時の ISCZ の絶対的 BA は 97.8% と高値であり（6.1.1 参照）、投与経路によらず ISCZ の血漿中曝露量（AUC）は同程度であること。
- 国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）では薬効評価の観点から静脈内投与から経口投与への切替えのみ可能とされたものの、海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験）では治験担当医師の判断により、経口投与と静脈内投与の双方向の切替えが可能とされており、投与経路別での本薬の安全性プロファイルにも大きな差異は認められていないこと（7.R.3.2 参照）。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

#### 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。

##### <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。

- ムーコル症及びクリプトコックス症患者に対する本薬の有効性について
- アスペルギルス症、ムーコル症及びクリプトコックス症患者に対して本薬を 6 カ月を超えて長期投与したときの本薬の安全性について
- 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、情報収集する必要があると考える。

- 肝障害、腎障害、QT 間隔短縮及び心筋障害に関する有害事象
- 本薬が肝機能障害患者に投与された場合の当該患者における安全性
- 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

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適合性書面調査を実施した。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。

### 8.2 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 5.3.5.1-1) 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。ただし、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

- ・治験実施計画書からの逸脱（重篤な有害事象の報告に係る規定の不遵守）

## 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、本品目のアスペルギルス症、ムーコル症及びクリプトコックス症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は新有効成分を含有するアゾール系抗真菌薬であり、真菌感染症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、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 臨床試験における深在性真菌症の診断基準

国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験) で用いられた深在性真菌症の診断基準は表 96、表 97 及び表 98 のとおりであった。

表 96 AK1820-301 試験における深在性真菌症の診断基準

侵襲性アスペルギルス症	
確定例	<p>以下のいずれかを満たす被験者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与前 14 日以内に得られた本来無菌的である部位から針吸引や生検標本の病理組織学的検査、細胞病理学的検査又は直接鏡検において、菌糸を確認するとともに、組織損傷の関連（顕微鏡による確認又は画像検査による浸潤や病変の確認）を認める被験者。</li> <li>投与前 14 日以内に本来無菌的な部位又は感染症症状と関連して臨床上／放射線画像上の異常がある部位（気管支肺胞洗浄液、頭蓋副鼻腔、尿を除く。）から、無菌的手技によって得られた検体の培養検査で糸状菌 (<i>Aspergillus</i> 属) を検出する被験者。</li> </ul>
臨床診断例	<p>宿主因子、臨床的基準及び真菌学的基準のすべてについて、それぞれ 1 つ以上を満たす被験者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>宿主因子：①発症に関連する遷延性の好中球減少 (500/<math>\mu</math>L 未満の期間が 10 日以上)、②同種造血幹細胞移植のレシピエント、③プレドニゾロン換算で 0.3 mg/kg/日以上に相当する副腎皮質ステロイドの 3 週間以上の使用、④過去 90 日以内の細胞性免疫抑制薬（シクロスボリン、TNF-<math>\alpha</math> 阻害剤、アレムツマブ等の分子標的薬、プリンアナログ等）の投与歴、⑤先天性重症免疫不全（慢性肉芽腫症、重症複合型免疫不全症等）</li> <li>臨床的基準：下気道真菌感染症、気管・気管支炎、副鼻腔感染症、中枢神経感染症の画像所見、臨床所見等を認めるもの。</li> <li>真菌学的基準：①直接的検査：投与前 14 日以内に得られた検体（喀痰、気管支肺胞洗浄液、気管支擦過検体、副鼻腔吸引物、胸水、血液等）の細胞診又は直接鏡検で <i>Aspergillus</i> 属の糸状菌の菌要素（菌糸体）を確認する、又は培養検査で <i>Aspergillus</i> 属を検出する。②間接的検査：投与前 14 日以内に得られた検体の抗原検査で、ガラクトマンナン抗原が陽性。</li> </ul>
可能性例	上記の宿主因子及び臨床的基準をそれぞれ 1 つ以上満たす被験者。ただし、可能性例として登録された被験者のうち、投与開始後 7 日以内に、検査により確定例又は臨床診断例の基準を満たした場合、確定例又は臨床診断例として取り扱う。
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）	
確定例	<p>宿主因子及び臨床的基準をいずれも満たし、さらに真菌学的基準の直接的検査の基準を 1 つ以上満たす被験者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>宿主因子：慢性肺アスペルギルス症のリスク因子〔陳旧性肺結核症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気管支拡張症、空洞性病変（嚢胞を含む）、肺非結核性抗酸菌症、間質性肺炎、胸部外科手術の既往等〕を有する被験者。</li> <li>臨床的基準：慢性的な臨床症状〔咳嗽、喀痰（血痰、喀血等）、呼吸困難、発熱、体重減少等〕を有し、胸部画像診断で陰影〔空洞性陰影の拡大、空洞壁の肥厚（空洞周囲浸潤影の拡大）、真菌球様の陰影、胸膜肥厚の進行、鏡面形成等〕が見られ、他の原因は否定的と判断される被験者。</li> <li>真菌学的基準：①直接的検査：投与前 14 日以内に得られた検体（気管支粘膜、肺組織等の生検材料、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水等）の直接鏡検で <i>Aspergillus</i> 属の菌要素（菌糸体）を確認する、若しくは培養検査又は病理組織学的検査で <i>Aspergillus</i> 属を検出する。②間接的検査：投与前 14 日以内に得られた検体の抗原検査でガラクトマンナン抗原が陽性、又は投与前 28 日以内に得られた検体の抗体検査でアスペルギルス抗体が陽性。</li> </ul>
臨床診断例	上記の宿主因子及び臨床的基準を両方満たし、さらに真菌学的基準の間接的検査の基準を 1 つ以上満たす被験者。
ムーコル症	
確定例	臨床症状又は画像等により真菌感染が強く疑われ、投与 14 日以内に得られた検体（気管支粘膜又は肺組織等の生検材料、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水、血液等）の直接鏡検でムーコル目の菌要素（菌糸体）が確認された、若しくは培養検査又は病理学的検査でムーコル目を検出された被験者。
クリプトコックス症	
確定例	<p>臨床症状又は画像等により真菌感染が強く疑われ、さらに真菌学的基準の直接的検査の基準を 1 つ以上満たす被験者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>真菌学的基準（直接的検査）：投与前 14 日以内に得られた検体（気管支粘膜又は肺組織等の生検材料、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水、髄液等）の直接鏡検でクリプトコックス属の菌要素（莢膜を保有する発芽酵母）やクリプトコックス属を確認する、若しくは培養検査又は病理組織学的検査でクリプトコックス属を検出する。</li> </ul>
臨床診断例	<p>臨床症状又は画像等により真菌感染が強く疑われ、さらに真菌学的基準の間接的検査の基準を満たす被験者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>真菌学的基準（間接的検査）：投与前 14 日以内に得られた検体（血清、髄液）の抗原検査でグルクロノキシロマンナン抗原を検出する。</li> </ul>

表 97 9766-CL-0104 試験における侵襲性真菌症の診断基準

確定例	<p>以下のいずれかを満たす被験者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与後 7 日以内に得られた本来無菌的である部位から針吸引や生検標本の病理組織学的検査、細胞病理学的検査又は直接鏡検において、菌糸を確認するとともに、組織損傷の関連所見（顕微鏡による確認又は画像検査による浸潤や病変の確認）を認める被験者。</li> <li>投与後 7 日以内に本来無菌的な部位又は感染症症状と関連して臨床上／放射線画像上の異常がある部位（気管支肺胞洗浄液、頭蓋副鼻腔、尿を除く。）から、無菌的手技によって得られた検体の培養検査で糸状菌を検出する被験者。</li> <li>糸状菌感染に矛盾しない臨床症状・徵候があり、投与後 7 日以内に得られた血液培養検査で糸状菌（フサリウム属など）を検出する被験者</li> </ul>
臨床診断例	<p>宿主因子、臨床的基準及び真菌学的基準のすべてについて、それぞれ 1 つ以上を満たす被験者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>宿主因子：①発症に関連する遷延性の好中球減少（500/<math>\mu</math>L 未満の期間が 10 日以上）、②同種造血幹細胞移植のレシピエント、③プレドニゾロン換算で 0.3 mg/kg/日以上に相当する副腎皮質ステロイドの 3 週間以上の使用、④過去 90 日以内の細胞性免疫抑制薬（シクロスボリン、TNF-<math>\alpha</math> 阻害剤、アレムツズマブ等の分子標的薬、プリントナログ等）の投与歴、⑤先天性重症免疫不全（慢性肉芽腫症、重症複合型免疫不全症等）</li> <li>臨床的基準：下気道真菌感染症、気管・気管支炎、副鼻腔感染症、中枢神経感染症の画像所見、臨床所見等を認めるもの。</li> <li>真菌学的基準：①直接的検査：検体（喀痰、気管支肺胞洗浄液、気管支擦過検体、副鼻腔吸引物）の培養検査で糸状菌を検出する、又は細胞診又は直接鏡検で糸状菌の菌要素（菌糸体）を確認する。②間接的検査：検体（血清、気管支肺胞洗浄液）の抗原検査で、ガラクトマンナン抗原が陽性。</li> </ul>
可能性例	上記の宿主因子及び臨床的基準をそれぞれ 1 つ以上満たすが、真菌学的基準を満たさない被験者。

表 98 9766-CL-0103 試験における侵襲性真菌症の診断基準

侵襲性真菌症（風土病型真菌症以外）		
確定例	糸状菌	<p>以下のいずれかを満たす被験者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与後 7 日以内に得られた本来無菌的である部位から針吸引や生検標本の病理組織学的検査、細胞病理学的検査又は直接鏡検において、菌糸を確認するとともに、組織損傷の関連所見（顕微鏡による確認又は画像検査による浸潤や病変の確認）を認める被験者。</li> <li>投与後 7 日以内に本来無菌的である部位又は感染症症状と関連して臨床上／放射線画像上の異常がある部位（気管支肺胞洗浄液、頭蓋副鼻腔、尿を除く。）から、無菌的手技によって得られた検体の培養検査で糸状菌を検出する被験者。</li> <li>糸状菌感染に矛盾しない臨床症状・徵候があり、投与後 7 日以内に得られた血液培養検査で糸状菌（フサリウム属など）を検出する被験者</li> </ul>
	深部組織疾患又は真菌血症（カンジダ以外の酵母）、クリプトコックス症	<ul style="list-style-type: none"> <li>粘膜以外の本来無菌的である部位から針吸引や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を確認する被験者。</li> </ul> <p>又は</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本来無菌的で臨床上／放射線画像上の異常がある部位から、無菌的手技によって得られた検体（24 時間以内に挿入されたドレーン検体を含む）の培養検査で酵母様真菌を検出する被験者</li> </ul> <p>以下、クリプトコックス症のみ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>クリプトコックス脳髄膜炎：脳脊髄液（CSF）の培養検査でクリプトコックス属を検出</li> <li>墨汁検査で陽性</li> </ul>
臨床診断例	<p>宿主因子、臨床的基準及び真菌学的基準のすべてについて、それぞれ 1 つ以上を満たす被験者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>宿主因子：①発症に関連する遷延性の好中球減少（500/μL 未満の期間が 10 日以上）、②同種造血幹細胞移植のレシピエント、③プレドニゾロン換算で 0.3 mg/kg/日以上に相当する副腎皮質ステロイドの 3 週間以上の使用、④過去 90 日以内の細胞免疫抑制薬（シクロスボリン、TNF-<math>\alpha</math> 阻害剤、アレムツズマブ等の分子標的薬、プリンアナログ等）の投与歴、⑤先天性重症免疫不全（慢性肉芽腫症、重症複合型免疫不全症等）</li> <li>臨床的基準：下気道真菌感染症、気管・気管支炎、副鼻腔感染症、中枢神経感染症の画像所見、臨床所見等を認めるもの。</li> <li>真菌学的基準：①直接的検査：検体（喀痰、気管支肺胞洗浄液、気管支擦過検体、副鼻腔吸引物）の培養検査で真菌を検出する、細胞診又は直接鏡検で糸状菌の菌要素（菌糸体）を確認する、又は皮膚の潰瘍、亀裂、軟部組織病変では鏡検と培養検査の両方で確認する。②間接的検査：検体（血清、気管支肺胞洗浄液）の抗原検査で、ガラクトマンナン抗原が陽性。</li> </ul>	
可能性例	上記の宿主因子及び臨床的基準をそれぞれ 1 つ以上満たすが、真菌学的基準を満たさない被験者。	
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及びマルネッフェイ型ペニシリウム症）		
確定例	播種性又は呼吸器感染症	<p>以下のいずれかを満たす被験者。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>風土病型真菌感染症に矛盾しない症状を有し、病変部位から採取した検体の培養検査で陽性の被験者</li> <li>培養陰性または採取できない場合は病理組織学的検査または直接鏡検で形態学的に矛盾しない風土病型真菌症の菌要素を確認</li> <li>血液培養検査で陽性</li> </ul>
	その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>ヒストプラズマ症では CSF、尿または血清のヒストプラズマ抗原陽性、末梢血塗抹または骨髄に特徴的な細胞内酵母の存在を確認</li> <li>コクシジオイデス症では CSF 中のコクシジオイデス抗体陽性、又はペア血中抗体 2 倍上昇</li> </ul>

以上

## 審査報告 (2)

令和4年11月16日

### 申請品目

[販売名] ①クレセンバカプセル 100 mg、②同点滴静注用 200 mg  
[一般名] イサブコナゾニウム硫酸塩  
[申請者] 旭化成ファーマ株式会社  
[申請年月日] 令和3年9月30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。

#### 1.1 有効性、安全性、臨床的位置づけ、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置づけについて」、「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るとともに、以下の意見が出された。

- ムーコル症及びクリプトコックス症に対する本薬の臨床試験で検討された被験者数は、非常に限られていることから、製造販売後の情報収集を適切に行うとともに、得られた有効性及び安全性の情報を適切に医療現場に提供されるべきである。

機構は、専門協議の意見も踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）に、通常の安全性監視活動による情報収集に加え、表99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100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。また、製造販売後調査計画の骨子（案）は表101のとおり提出された。

表99 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
・肝機能障害 ・急性腎障害、腎不全 ・ショック、アナフィラキシー	・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群） ・催奇形性 ・悪性腫瘍 ・QT短縮	該当なし
有効性に関する検討事項		
・ムーコル症及びクリプトコックス症に対する有効性 ・薬剤耐性		

表 100 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 ・特定使用成績調査（アスペルギルス症に対する安全性の確認）	・特定使用成績調査（国内臨床分離株の薬剤感受性の確認）	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資材（本薬の催奇形成リスクを踏まえた適正使用に関する資材）の作成と提供
・特定使用成績調査（ムーコル症及びクリプトコックス症に対する安全性、有効性の確認）		

表 101 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下におけるアスペルギルス症患者に本薬を長期投与した場合の安全性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	アスペルギルス症の診断を受け、本薬が投与された患者
調査期間（登録期間）	6.5 年間（5 年間）
観察期間	投与開始日から最大 78 週
予定症例数	300 例
主な調査項目	患者背景（年齢、基礎疾患等）、本薬投与情報（投与量、投与経路、投与期間、投与終了理由等）、併用薬、併用療法、安全性（肝機能検査値、腎機能検査値、心電図検査結果、有害事象の発現状況等）

目的	使用実態下におけるムーコル症患者及びクリプトコックス症患者に本薬を長期投与した場合の安全性、有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式（ただし、レトロスペクティブな収集も可）
対象患者	ムーコル症又はクリプトコックス症の診断を受け、本薬が投与された患者
調査期間（登録期間）	6.5 年間（5 年間）
観察期間	投与開始日から最大 78 週
予定症例数	30 例
主な調査項目	患者背景（年齢、基礎疾患等）、本薬投与情報（投与量、投与経路、投与期間、投与終了理由等）、併用薬、併用療法、有効性（投与終了又は中止時点での生存状況及び医師による効果判定）、安全性（肝機能検査値、腎機能検査値、心電図検査結果、有害事象の発現状況等）

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）の耐性化状況を経時的に確認する。
調査期間	各回 2 年間、計 3 回実施する。
目標収集菌株数	・ <i>Aspergillus</i> 属（主に <i>A. fumigatus</i> 、 <i>A. flavus</i> 、 <i>A. niger</i> 及び <i>A. terreus</i> ）：100 株／2 年 ・ <i>Mucor</i> 目（主に <i>Mucor</i> 属、 <i>Rhizopus</i> 属、 <i>Rhizomucor</i> 属、 <i>Absidia</i> 属及び <i>Cunninghamella</i> 属）：20 株／2 年 ・ <i>Cryptococcus</i> 属（主に <i>C. neoformans</i> ）：20 株／2 年

## 2. 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、原体及び製剤はそれぞれ毒薬及び劇薬に該当すると判断する。

### 〔効能・効果〕

下記の真菌症の治療

- アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性進行性肺アスペルギルス症、単純性肺アスペルギローマ）
- ムーコル症
- クリプトコックス症（肺クリプトコックス症、播種性クリプトコックス症—（クリプトコックス脳髄膜炎を含む））

（申請時より下線部追記、取消線部削除）

[用法・用量]

- ①通常、成人にはイサブコナゾールとして1回200mgを約8時間おきに6回(負荷投与48時間)経口投与する。、負荷投与終了6回目投与の12～24時間経過後、よりイサブコナゾールとして1回200mgを1日1回経口投与する。
- ②通常、成人にはイサブコナゾールとして1回200mgを約8時間おきに6回(負荷投与48時間)、1時間以上かけて点滴静注する。、負荷投与終了6回目投与の12～24時間経過後、よりイサブコナゾールとして1回200mgを1日1回、1時間以上かけて点滴静注する。

(申請時より下線部追記、取消線部削除)

[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
A/G	Albumin/globulin ratio	アルブミン／グロブリン比
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMPH-B	Amphotericin B	アムホテリシン B
ANFG	Anidulafungin	アニデュラファンギン
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASA	Active systemic anaphylaxis	能動的全身性アナフィラキシー
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATCC	American Type Culture Collection	アメリカンタイプカルチャーコレクション
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>inf</sub>	Area under the concentration versus time curve from 0 to infinity	投与開始後 0 から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>last</sub>	Area under the concentration versus time curve up to the time of last measurable drug concentration	投与開始時から最終定量可能時点までの濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>tau</sub>	Area under the concentration versus time curve over the dosing interval	投与間隔における濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>0-t h</sub>	Area under the concentration versus time curve from time 0 to t hours post-dose	時間 0 から投与 t 時間後までの濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BID	Bis in die	1 日 2 回
BMI	Body mass index	体格指数
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	米国臨床検査標準協会
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高濃度
CPFG	Caspofungin	カスポファンギン
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPP	Critical Process Parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C <sub>trough</sub>	Trough concentration	トラフ濃度
C <sub>t h</sub>	The concentration at t hours post dose	投与 t 時間後の血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DFP	Diisopropyl fluorophosphates	ジイソプロピルフルオロホスフェート
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DRC	Data review committee	(独立した感染症の専門家から構成される) データレビュー委員会
ECV	Epidemiologic cutoff values	疫学的カットオフ値

略語	英語	日本語
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing	欧洲抗微生物藥感受性試験委員会
5-FC	Fluorocytosine	フルシトシン
FLCZ	Fluconazole	フルコナゾール
GC	Gas Chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GT	Glutamyltransferase	グルタミルトランスフェラーゼ
hsBChE	Butyrylcholinesterase from human serum	ヒト血清由来ブチリルコリンエステラーゼ
hERG	Human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level term	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IR	Infrared Absorption Spectrum	赤外吸収スペクトル
ISCZ	Isavuconazole	イサブコナゾール
ITCZ	Itraconazole	イトラコナゾール
ITT	Intent-to-treat	
L-AMB	Liposomal Amphotericin B	リポソーマルアムホテリシン B
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
LLNA	Local lymph node assay	局所リンパ節増殖試験
LTL-TTC	Less than lifetime TTC	一生涯よりも短い期間の曝露に関する毒性学的懸念の閾値
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤耐性トランスポーター
MCFG	Micafungin	ミカファンギン
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MEC	Minimal effective concentration	最小有効濃度
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
MFC	Minimum fungicidal concentration	最小殺真菌濃度
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
mITT	Modified intent-to-treat	
MS/MS	Tandem Mass Spectrometry	タンデム質量分析
myITT	Mycological intent-to-treat	
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
$P_{app\ A \rightarrow B}$	Apparent permeability in apical to basolateral direction	頂端膜 (Apical) 側から基底膜 (Basolateral) 側への見かけの透過係数
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PCA	Passive cutaneous anaphylaxis	受動的皮膚アナフィラキシー
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白

略語	英語	日本語
PIF	Photo irritation factor	光刺激係数
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PMSF	Phenylmethanesulfonyl fluoride	フェニルメタンスルホニルフルオリド
PSCZ	Posaconazole	ポサコナゾール
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PT	Preferred terms	基本語
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間の移行クリアランス
QD	Quaque die	1日1回
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected using Fridericia's correction formula	Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔
rhAChE	Recombinant human acetylcholinesterase	組換えヒトアセチルコリンエステラーゼ
rhCES	Recombinant human carboxylesterase	組換えヒトカルボキシルエステラーゼ
ROS	Reactive Oxygen Species	活性酸素種
RVCZ	Ravuconazole	ラブコナゾール
SD	Sprague-Dawley	—
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Estimate of the terminal half-life	終末相の消失半減期
TDM	Therapeutic drug monitoring	治療薬物モニタリング
TID	Ter in die	1日3回
$t_{\text{max}}$	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TTC	Threshold of toxicological concern	otoxicological 懸念の閾値
UDS	Unscheduled DNA synthesis	不定期 DNA 合成
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UN	Urea nitrogen	尿素窒素
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A 波
UV-VIS	Ultraviolet-visible absorption spectrum	紫外可視吸収スペクトル
V	Volume of distribution	分布容積
V/F	Apparent volume of distribution	みかけの分布容積
Vp	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
海外市販後安全性情報		海外において本薬の販売開始（2015年4月20日）から2021年■月■日までに自発報告された安全性情報
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
非野生株		疫学的カットオフ値 (ECV) を超える最小発育阻止濃度 (MIC) を示す株
本薬	Isavuconazonium	イサブコナゾニウム