

クレセンバカプセル 100mg クレセンバ点滴静注用 200mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は旭化成ファーマ株式会社に
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはでき
ません。

旭化成ファーマ株式会社

クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5 起源又は発見の経緯及び開発の経緯

旭化成ファーマ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
AK1820	イサブコナゾニウム硫酸塩の本邦における治験成分記号
AUC	Area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度時間曲線下面積）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DRC	Data review committee（データレビュー委員会）
ESRD	End stage renal disease（末期腎不全）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation（造血幹細胞移植）
ICH	International Conference on Harmonization（医薬品規制調和国際会議）
MIC	Minimal inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）
PD	Pharmacodynamics（薬力学）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態学）
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
P450 _{14DM}	Cytochrome P450 dependent lanosterol-14 alpha-demethylase（チトクローム P450 依存性ラノステロール-14 α -脱メチル化酵素）
QIDP	Qualified infectious disease product（認定感染症医薬品）
TDM	Therapeutic drug monitoring（薬物治療モニタリング）
イサブコナゾール	本薬の活性代謝物 イサブコナゾールを活性物質とする医薬品の一般名称
本剤	イサブコナゾニウム硫酸塩を有効成分として含有する抗真菌薬。凍結乾燥製剤とカプセル剤の2つの製剤がある（海外販売名：CRESEMBA [®] ）
本薬	イサブコナゾニウム硫酸塩

目次

1. 起源又は発見の経緯	4
1.1 はじめに.....	4
1.2 深在性真菌症と現行の治療.....	4
1.2.1 臨床的背景.....	4
1.2.2 現行の治療とその課題.....	5
2. 開発の経緯.....	5
2.1 品質に関する経緯.....	9
2.2 非臨床試験に関する経緯.....	9
2.2.1 薬理試験結果の概略.....	9
2.2.2 薬物動態試験結果の概略.....	10
2.2.3 毒性試験結果の概略.....	10
2.3 臨床試験に関する経緯.....	11
2.3.1 海外の開発.....	11
2.3.2 国内の開発.....	12
2.3.3 その他の効能・効果に関する臨床開発状況.....	14
3. 特徴および有用性	14
3.1 非臨床試験成績から見た特徴および有用性.....	14
3.2 臨床試験成績から見た特徴および有用性.....	14
4. 参考文献.....	15

1. 起源又は発見の経緯

1.1 はじめに

イサブコナゾニウム硫酸塩（本薬）は、真菌細胞膜の主構成成分であるエルゴステロール合成に不可欠な P450_{14DM}（チトクローム P450 依存性ラノステロール-14 α -脱メチル化酵素）を阻害するトリアゾール系抗真菌薬イサブコナゾールの水溶性プロドラッグである（[Miceli MH et al, 2015](#)）、（[Slain D et al, 2015](#)）。本薬を有効成分として含有する製剤（海外販売名：CRESEMBA[®]、本剤）には投与経路の異なる 2 種類（凍結乾燥製剤：静脈内投与、カプセル剤：経口投与）がある。本薬は、F. Hoffmann-La Roche, Ltd.により創製され、海外では Basilea Pharmaceutica International Ltd.および Astellas Pharma Inc.により BAL8557 または ASP9766 として開発が進められた。本剤は 2015 年 3 月に米国で侵襲性アスペルギルス症ならびに侵襲性ムーコル症の適応で、同年 10 月に欧州で侵襲性アスペルギルス症ならびにアムホテリシン B による治療が不適切な患者におけるムーコル症の適応で、承認を取得した。2021 年 9 月現在までに、アジア諸国（シンガポール、香港、韓国等）を含む 50 カ国以上で承認され、90,000 人を超える患者に使用されている。

旭化成ファーマは 2016 年に本邦における本薬の臨床開発権を取得し、内部コード AK1820 を付与し、アスペルギルス症、ムーコル症およびクリプトコックス症の適応取得を目的とする国内臨床開発に着手した。

1.2 深在性真菌症と現行の治療

1.2.1 臨床的背景

真菌感染症は、主病巣が形成される局所解剖学的部位に基づき、表在性真菌症、深在性真菌症、深部皮膚真菌症に大別される（[山口英世, 2007](#)）。深在性真菌症は、肺や腎臓、中枢神経系など体の深部に真菌が侵入して感染を引き起こす重症かつ致死性の高い感染症であり、組織への侵襲を伴い急速に症状が進行する侵襲性と、緩徐に進行し増悪、寛解を繰り返す慢性のものが存在する（[河野茂 他, 2014](#)）。深在性真菌症は、重篤な基礎疾患を有し、臓器移植、骨髄移植、化学療法、免疫抑制剤投与等により免疫能が低下した患者や、肺の器質的構造変化を有する患者では発症リスクが高く、代表的な原因真菌には、*Aspergillus* 属、*Candida* 属、*Cryptococcus* 属およびムーコル目などがある（[河野茂 他, 2014](#)）。近年、移植医療の進歩により高齢者や臓器障害を有する患者にも造血幹細胞移植（HSCT）や化学療法が実施されるようになり、また新たな生物学的製剤の登場など、日和見感染のリスク要因は多様化、複雑化するとともに増加の一途にある（[河野茂 他, 2014](#)）、（[宮本敏浩 他, 2017](#)）。深在性真菌症の診断は容易ではなく、治療の遅れが予後に重大な影響を及ぼすことから、抗真菌薬の予防投与や深在性真菌症を示唆する検査所見や画像所見が得られた場合には速やかに抗真菌薬による治療を開始する早期治療が推奨されている。しかしながら、このような治療を行っても侵襲性アスペルギルス症をはじめとする侵襲性真菌症は、免疫不全患者では依然として高い罹患率および死亡率を伴い、死亡の主要な原因である。また、慢性肺アスペルギルス症は肺結核の後遺症である空洞性病変（陳旧性肺結核）を有することがハイリスクとなり得るが（[河野茂 他, 2014](#)）、結核の罹患率が先進国に比べて高い本邦では（[厚生労働省, 2018](#)）患者数が多いと推定される。近年、ムーコル症の増加の報告（[亀井克彦 他, 2011](#)）もある。また、肺クリプトコックス症では無症状であることが多い一方、播種性クリプトコックス症では高齢者で罹患率、致死率が高く（[国立感](#)

染症研究所, 2015)、肺から播種性への菌の進展を回避することが重要である。このような背景より、深在性真菌症の治療の重要性は高まっている。

1.2.2 現行の治療とその課題

本邦では深在性真菌症の治療に対して、4 クラス（ポリエン系、アゾール系、キャンディン系、フルオロピリミジン系）の薬剤が使用可能であるが、各薬剤の適応症や適応菌種は異なり、深在性真菌症の治療の選択肢は限られている。

アスペルギルス症に対する治療の第一選択薬はボリコナゾールである (Tissot F et al, 2017)、(Ullmann AJ et al, 2018)、(河野茂 他, 2014)。ボリコナゾールは、重篤な肝障害や眼障害などの副作用 (ブイフェンド®, 2021) に加えて、薬物動態学的な特徴より有効で安全な投与のために、薬物治療モニタリング (TDM) による投与設計が必要である (竹末芳生 他, 2016)。また、ボリコナゾールをはじめとするアゾール系抗真菌薬の静注製剤は、腎毒性のリスクが報告される β -シクロデキストリンを含むなどの理由より、腎機能障害患者への投与に制限がある。さらに、慢性肺アスペルギルス症では外来診療でも使用可能な経口製剤が求められているが (Tashiro M et al, 2016)、アスペルギルス症を適応症とする薬剤で経口製剤を有するものは、上記ボリコナゾールと薬物相互作用や吸収性の問題を有するイトラコナゾールのみであり (イトリゾール®, 2018)、新たな治療の選択肢が求められている。

ムーコル症の治療薬はアムホテリシン B とそのリポソーム製剤およびボサコナゾールのみであり、治療の方策は緊急性を持った重要な課題である (河野茂 他, 2014)。急速に悪化して死に到るムーコル症は、症状、所見がアスペルギルス症と類似しているが、特異的な検査法がないため、アスペルギルス症との鑑別診断が極めて困難であり、適切な診断に基づく早期治療の開始が難しい。またムーコル症は、ボリコナゾール、カスポファンギンなど投与時のブレイクスルー感染症として注意が必要とされている (河野茂 他, 2014)。このようにムーコル症治療の選択肢は十分ではない上に、アスペルギルス症とムーコル症の両疾患に適応を有する薬剤は、現在、低カリウム血症や腎機能障害等の副作用に懸念のあるアムホテリシン B とそのリポソーム製剤しかない。

クリプトコックス症の治療の中心はアムホテリシン B のリポソーム製剤またはフルコナゾールである (Perfect JR et al, 2010)、(泉川公一 他, 2019)。アムホテリシン B は前述のとおり副作用の問題、フルコナゾールの静注用製剤は腎機能障害患者への投与制限がある (ジフルカン®, 2020)。フルコナゾールの代替治療であるイトラコナゾールやボリコナゾールも前述のとおり副作用や薬物相互作用等の課題を有しており、クリプトコックス症の治療の選択肢もまた十分ではない。

以上、深在性真菌症の医療ニーズは未だ十分に満たされていない。これまで得られている海外臨床試験成績を踏まえて、本剤は既存治療の課題を解決し得る薬剤として有用な治療の選択肢となる可能性があると判断し、本邦における開発を計画した。

2. 開発の経緯

国内外におけるイサブコナゾールの開発の経緯を図 2-1 に示す。

試験項目		試験番号	評価 /参考
品質に関する試験	構造決定および物理学的性質		
	製造方法	原薬	
		カプセル剤	
		注射剤	
	規格および試験方法	原薬 カプセル剤 注射剤	
薬理試験	安定性	原薬 カプセル剤 注射剤	
	効力を裏付ける試験 In vitro試験	J-147'000, 9766-PH-0123, M16-0242-01, M19-0143-01, 9766-PH-0114	評価 参考
	In vivo試験	9766-PH-0204, 9766-PH-0207, 9766-PH-0206,	参考
	安全性薬理試験 一般薬理	9766-PT-0002	評価
	hERG 薬力学的/薬物相互作用試験	9766-PT-0001	評価
薬物動態試験	分析法およびバリデーション	9766-ME-0030, 9766-ME-0039 9766-ME-0023, 9766-ME-0024	評価 参考
	吸収	9766-ME-1029, 9766-ME-1017, 9766-ME-0015, 9766-ME-0009, 9766-ME-0007, 9766-ME-0014	評価
		9766-ME-0013, 9766-ME-0017	参考
		9766-ME-1014, 9766-ME-1020, 9766-ME-1019, 9766-ME-1011	評価
	分布	9766-ME-0025, 9766-ME-0049	参考
		9766-ME-1030, 9766-ME-1018, 9766-ME-1007, 9766-ME-1027, 9766-ME-1034, 9766-ME-1021	評価
		9766-ME-0004, 9766-ME-0005, 9766-ME-0037, 9766-ME-0021, 9766-ME-0035, 9766-ME-0032, 9766-ME-0010, 9766-ME-0011	参考
	代謝		
	排泄	9766-ME-0012, 9766-ME-0022	参考
	薬物相互作用	9766-ME-1004, 9766-ME-1005, 9766-ME-1006, 9766-ME-1009, 9766-ME-1010, 9766-ME-1022, 9766-ME-1023, 9766-ME-1025, 9766-ME-1031, 9766-ME-1026, XT145117	参考

図 2-1 開発の経緯 (1)

試験項目	試験番号	評価 /参考
毒性試験	単回投与毒性試験 ラット、サル単回	9766-TX-0001, 9766-TX-0002 評価
	反復投与毒性試験 ラット4W、サル4W 経口	9766-TX-0013, 9766-TX-0017 評価
	ラット6W、サル6W 静注	9766-TX-0009, 9766-TX-0012 評価
	ラット13W、サル13W 経口	9766-TX-0015, 9766-TX-0018 評価
	ラット26W、サル39W 経口	9766-TX-0016, 9766-TX-0019 評価
	遺伝毒性試験 in vitro	9766-TX-0023, 9766-TX-0027 評価
	ラット小核	9766-TX-0030 評価
	生殖発生毒性試験 ラット、ウサギ胚・胎児発生	9766-TX-0052, 9766-TX-0055 評価
	受胎能・初期胚発生	9766-TX-0049 評価
	出生前後発生・母動物機能	9766-TX-0056 評価
	局所刺激性試験	9766-TX-0058 評価
	がん原性試験 マウス・ラット2年間	9766-TX-0072, 9766-TX-0073 評価
	その他毒性試験 不純物の遺伝毒性 (GLP)	9766-TX-0064, 9766-TX-0040, 9766-TX-0041, 9766-TX-0042, 9766-TX-0043, 9766-TX-0067 評価

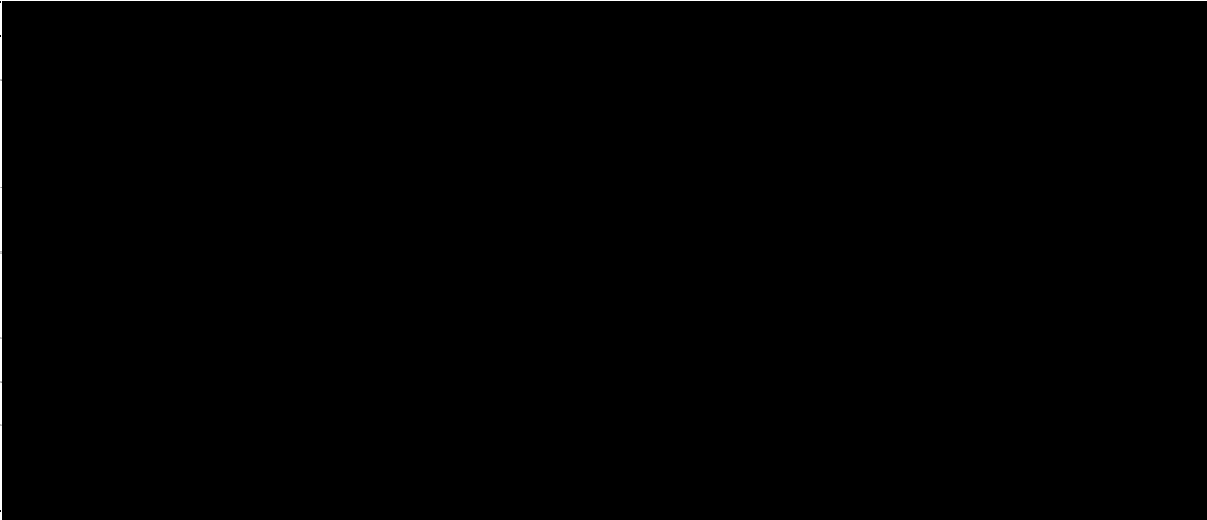


図 2-1 開発の経緯 (2)

試験項目	試験番号	評価 /参考
第I相試験		
BAおよび食事の影響試験	9766-CL-0010, 9766-CL-0013 9766-CL-0015	参考
単回・反復投与試験	AK1820-101	評価
生物学的同等性試験	AK1820-102	評価
単回投与試験(経口、静脈内)	9766-CL-0001, 9766-CL-0002	参考
反復投与試験	9766-CL-0003	参考
マスバランス試験	9766-CL-0016, 9766-CL-0050	参考
高齢男性/高齢女性試験	9766-CL-0041	参考
肝機能障害患者試験	9766-CL-0008, 9766-CL-0014	参考
腎機能障害患者試験	9766-CL-0018	参考
中国人試験	9766-CL-0038	参考
臨床試験 薬物相互作用試験 (ケトコナゾール、リファンピシン、ワルファリン、シクロスポリン、タクロリムス、ケトコナゾール、インジナビル、オメプラール、シロリムス、ミタゾラム、プレドニゾン、ジゴキシン、メサドン、ミコフェノール酸、エストラジオール、ロピナビル/リトナビル、デキストロメトルファン、アルバスタチン、プロピオン、メトホルミン、メトレキサート、レバグリニドおよびカフェイン、エソメプラゾール)	9766-CL-0005, 9766-CL-0006, 9766-CL-0007, 9766-CL-0009, 9766-CL-0011, 9766-CL-0012, 9766-CL-0020, 9766-CL-0021, 9766-CL-0022, 9766-CL-0023, 9766-CL-0024, 9766-CL-0025, 9766-CL-0027, 9766-CL-0030, 9766-CL-0031, 9766-CL-0033, 9766-CL-0035, 9766-CL-0040, 9766-CL-0042, 9766-CL-0043, 9766-CL-0044, 9766-CL-0051, 9766-CL-0052, 9766-CL-0053, 9766-CL-0054	参考
Thorough QT試験 5.3.4.1-1	9766-CL-0004 9766-CL-0017	参考 評価
第II相試験		
合併症を伴わない食道がん 5.3.3.2-1	9766-CL-0101	参考
化学療法施行中の急性骨髄 5.3.3.2-2	9766-CL-0102	参考
第II相試験		
国内第III相試験 5.3.5.1-1	AK1820-301	評価
海外第III相試験 5.3.5.1-2	9766-CL-0104	評価
海外第III相試験 5.3.5.2-1	9766-CL-0103	評価

図 2-1 開発の経緯 (3)

2.1 品質に関する経緯

本剤の製剤開発は、主に Basilea 社により行われた。本薬は、開発初期はイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩が用いられたが、その後現在の硫酸塩に変更された。また、20 年以降に実施された臨床試験では、硫酸塩を原薬とする凍結乾燥製剤およびカプセル剤が使用された。

本剤の規格および試験方法に関する検討は、主に Basilea 社により行われた。

本薬は、安定性試験の結果から $-20\pm 5^{\circ}\text{C}$ の保存条件下でリテスト期間を 月と設定した。本剤は、安定性試験の結果から、カプセル剤の有効期間を室温で 30 月、凍結乾燥製剤の有効期間を $2^{\circ}\text{C}\sim 8^{\circ}\text{C}$ の保存条件下で 48 月と設定した。

2.2 非臨床試験に関する経緯

主要な薬理試験、薬物動態試験および毒性試験は、医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン（平成 10 年 11 月 13 日医薬審第 1019 号、ICH M3 ガイドライン）に準拠し、欧米における製造販売承認申請までに実施された。本申請では、これらの試験に国内臨床分離株における感受性試験、マウスおよびラットのがん原性試験、ならびに幼若ラットを用いた反復投与毒性試験を追加した。

2.2.1 薬理試験結果の概略

効力を裏付ける試験において、*in vitro* 試験にはイサブコナゾールを、*in vivo* 試験にはイサブコナゾニウム硫酸塩を用いてその薬理作用を評価した。

イサブコナゾールは、エルゴステロール生合成経路の中間産物である 4,4 - デスメチルステロール生成を阻害したことから、他のアゾール系抗真菌薬と同様に真菌の P450_{14DM} に対する阻害作用を介してエルゴステロール生成を阻害すると考えられた。

イサブコナゾールは、全身性、皮下および表在性真菌症に関与するアゾール耐性真菌株を含む国内外で分離された様々な真菌（*Aspergillus* 属、ムーコル目、*Cryptococcus* 属、*Candida* 属およびその他の真菌）に対し、幅広い *in vitro* 抗真菌作用を示した。イサブコナゾールの国内臨床分離株に対する MIC は、海外臨床分離株の試験成績と比較して同程度またはやや低値であったことから、イサブコナゾールに対する感受性は国内臨床分離株と海外臨床分離株の間で明らかな差はないと考えられた。

イサブコナゾニウム硫酸塩は、播種性および侵襲性肺アスペルギルス症、ムーコル症、ならびに播種性カンジダ症の動物モデルにおける臓器内生菌数を減少させ、生存率を改善した。1 日総投与量が同じで分割投与した群間において、イサブコナゾニウム硫酸塩の有効性に明らかな差は認められなかった。PK/PD 解析の結果、血漿中イサブコナゾール濃度の曲線下面積/原因菌に対するイサブコナゾール MIC（AUC/MIC）がイサブコナゾニウム硫酸塩の治療結果と最もよく関連し、曝露と MIC の両方がイサブコナゾニウム硫酸塩の有効性に影響を及ぼすパラメータであることを示した。

イサブコナゾールの安全性薬理学的プロファイルは他のアゾール系抗真菌薬と同様であり、臨床使用に際してイサブコナゾニウム硫酸塩が臨床推奨用法・用量の範囲内で問題となる作用を惹起する可能性は低いと考えられた。

以上の結果から、イサブコナゾニウム硫酸塩は深在性真菌症患者に対する治療効果が期待できる薬剤であると考えられた。

2.2.2 薬物動態試験結果の概略

非臨床薬物動態試験において、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩投与時のイサブコナゾールの生物学的利用率はラットで 61.9%、サルで 86.9%であった。イサブコナゾールのマウス、ラット、モルモット、ウサギ、サルおよびヒト血漿蛋白結合率は高く、結合型分率は 96.4～99.4%であった。ラットの組織分布試験において、単回静脈内投与された ^{14}C 標識体由来の放射能は肝臓、副腎を最高濃度としてすべての組織に広く分布し、投与後 168 時間までにほとんどの組織で消失した。妊娠ラットに ^{14}C 標識体を単回静脈内投与したとき、胎児中にも放射能が認められた。

イサブコナゾニウムはラット、ウサギ、サルおよびヒト *in vitro* 血漿中において半減期 2 分未満で、血漿中エステラーゼにより活性体であるイサブコナゾールに変換された。ヒトを含むすべての試験種において血中に認められた主な代謝物はイサブコナゾールもしくは BAL8728 のカルバメート開裂産物 M4 であった。イサブコナゾールおよび M4 はヒト血漿中総薬物関連物質のそれぞれ 10%以上を占めたが、毒性試験に用いられた動物種で十分な暴露量を示し、本代謝物が関わる安全性も毒性試験で適切に評価されていると考えられた。

^{14}C 標識体を静脈内あるいは経口投与したとき、ラットにおけるイサブコナゾール関連物質の放射能の主な消失経路は糞中排泄であったが、サルでは、尿中および糞中にほぼ同程度の放射能が排泄された。一方、BAL8728 関連物質の放射能の主な消失経路は、いずれの種でも尿中排泄であった。

イサブコナゾールの CYP、トランスポーターおよびウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素を介した薬物相互作用の可能性を *in vitro* にて評価した。

2.2.3 毒性試験結果の概略

単回投与毒性試験における概略の致死量（イサブコナゾール相当量）は、ラットの経口投与で 554 mg/kg、静脈内投与（1 mL/min の速度）で 5.5 mg/kg、静脈内投与（0.1 mL/min の速度）で 22 mg/kg、サルの経口投与で 1108 mg/kg、静脈内ボラス投与で 35 mg/kg、静脈内持続投与（2 時間）で 66 mg/kg あった。

ラットおよびサル反復投与毒性試験において、肝臓、甲状腺、副腎および静脈内投与部位に変化が認められた。しかし、これらは肝薬物代謝酵素誘導や CYP に対する干渉作用に関連する変化あるいは技術的困難を伴う動物の末梢静脈への反復投与に起因する変化であったことから、臨床使用時に重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

遺伝毒性は認められなかった。

マウスおよびラットがん原性試験において肝臓腫瘍、ラットがん原性試験において甲状腺腫瘍がみられたが、いずれも肝薬物代謝酵素誘導に起因する変化であり、ヒトにおける催腫瘍性を示唆するものではなかった。雄性ラットにおいて良性の皮膚腫瘍が認められたが、雄性ラットよりも高い暴露量を示した雌性ラットおよびマウスでは皮膚腫瘍は認められなかったことから、ヒトにおいて悪性の皮膚腫瘍が発生する可能性は低いと考えられた。また、ラットにおいて子宮腫瘍が認められたが、マウスでは認められず、サル 39 週間反復経口投与毒性試験では子宮の病理組織学的所見は認められなかった。イサブコナゾニウム硫酸塩は遺伝毒性物質ではないことから、イサブコナゾニウム硫酸塩を臨床推奨用量・用法に従って投与した場合の発がんリスクは小さいと考えられた。

ラットおよびウサギの生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を下回る曝露量で胎児に骨格異常（催奇形性）が認められたことから、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与可能と考えられた。

2.3 臨床試験に関する経緯

2.3.1 海外の開発

2.3.1.1 海外第 I 相試験および第 II 相試験

本剤の海外における臨床開発は、第 I 相試験を 40 試験、第 II 相試験を 2 試験および第 III 相試験を 2 試験実施した [5.2]。20 年 月より、イサブコナゾールとして 40～400 mg を単回投与および維持用量 40～600 mg を反復投与（最大 21 日間）した際の安全性、忍容性および薬物動態を確認する海外第 I 相試験を実施した。また、肝機能障害患者、腎機能障害患者および高齢者など特殊集団での薬物動態、食事の影響を評価した。薬物相互作用試験については、20 年 月から開始し、CYP3A を介した薬物相互作用の影響を評価する試験、また開発状況に応じてその他本剤と併用される可能性のある薬剤についても同様に試験を実施した。

海外第 II 相試験は、20 年 月より合併症を伴わない食道カンジダ症患者を対象とした試験（9766-CL-0101 試験）を実施した。本剤の維持用量 50 mg/日、100 mg/日および 400 mg/週を最大 21 日間投与した際の有効性はフルコナゾールの維持用量 100 mg/日と同程度であり、忍容性は概ね良好であった [2.7.6.12]。また、20 年 月より化学療法施行中の急性骨髄性白血病患者を対象とした予防投与試験（9766-CL-0102 試験）を実施した。本剤の高用量群（維持用量 400 mg/日）または低用量群（維持用量 200 mg/日）を最大 28 日間投与した際の良好な忍容性が確認された。また侵襲性真菌症に対する予防効果に用量群間で有意差は認められなかった [2.7.6.13]。なお、海外第 II 相試験の対象疾患は本剤の海外適応症および国内申請適応症と異なる。

2.3.1.2 海外第 III 相試験

[1] 用法・用量設定の根拠

海外第 III 相試験の実施にあたり、本剤の用法・用量を決定した。生命を脅かす侵襲性真菌症の治療に有効な曝露量を迅速に得るため、健康被験者から得られた薬物動態データを用いたシミュレーションを行い、3 日目にイサブコナゾールのトラフ濃度が主な *Aspergillus* 属に対する疫学的カットオフ値（1～2 μg/mL）を上回る投与方法として、以下の負荷投与およびそれに続く維持投与を設定した [2.7.3.4.1]。

- － 負荷投与：投与 1 日目および 2 日目：イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回投与
- － 維持投与：投与 3 日目以降：イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回投与

また、ムーコル症については標的曝露量および用量選択の指針となる *in vivo* の薬力学モデルが存在しないため、9766-CL-0103 試験では侵襲性アスペルギルス症に対して選択された用法・用量が用いられた。

[2] 試験概略

20 年 月より、アスペルギルス種また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 9766-CL-0104 試験を国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照非劣性試験と

して、有効性および安全性の検討を目的に実施した。主要評価項目である 42 日目までの全死因死亡率ではボリコナゾールに対するイサブコナゾールの非劣性が検証され、本剤の侵襲性アスペルギルス症に対する有効性および安全性が確認された [2.7.6.46]。

また 20 年 月より、腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症、もしくは稀な糸状菌、酵母また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 9766-CL-0103 試験を国際共同、非盲検、非対照試験として、有効性および安全性の検討を目的に実施した。その結果、腎機能障害を有する患者を含む多様な侵襲性真菌症患者集団における有効性および 9766-CL-0104 試験の結果と大きく異ならない安全性が確認された。また、ムーコル症およびクリプトコックス症に対する有効性が確認された [2.7.6.47]。

本剤は侵襲性アスペルギルス症または侵襲性ムーコル症の治療薬として、2013 年に米国食品医薬品局（FDA）および 2014 年に欧州規制当局より希少疾病医薬品に指定された。また、本剤の開発が支持され、FDA より 2013 年に侵襲性アスペルギルス症および 2014 年に侵襲性ムーコル症の適応に基づく認定感染症医薬品（QIDP）に指定され、優先審査の対象となった。前述の臨床試験成績より、2015 年 3 月に米国で侵襲性アスペルギルス症ならびに侵襲性ムーコル症の適応で、同年 10 月に欧州で侵襲性アスペルギルス症ならびにアムホテリシン B による治療が不適切な患者におけるムーコル症の適応で承認を取得した。また、本剤は欧州のガイドラインで、ボリコナゾールに並ぶ侵襲性アスペルギルス症治療の第一選択薬、またムーコル症治療においてはアムホテリシン B のリポソーム製剤に続き、ボサコナゾールと同様に中等度に推奨されている（Tissot F et al, 2017）、（Ullmann AJ et al, 2018）、（Cornely OA et al, 2019）。

2.3.2 国内の開発

2.3.2.1 国内開発戦略

本剤の国内開発を進めるにあたり、既に海外では侵襲性アスペルギルス症および侵襲性ムーコル症の適応で承認を取得していた。

国内の申請適応症は、海外の適応症である侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症に、慢性肺アスペルギルス症およびクリプトコックス症を加えた真菌症とした。慢性肺アスペルギルス症については、肺結核後遺症である空洞性病変（陳旧性肺結核症）を有することがハイリスクとなり得るが（河野茂 他, 2014）、結核罹患率が高い本邦では（厚生労働省, 2018）患者が多いと推定され治療の課題となっている。本剤は侵襲性アスペルギルス症に対する死亡抑制効果が検証されており、*Aspergillus* 属の国内分離株に対する本剤の MIC は海外分離株と同様に低い傾向にあることから、慢性肺アスペルギルス症への有効性が期待できると考えた。クリプトコックス症については、海外第 III 相試験（9766-CL-0103 試験）で本剤の有効性が示されていたこと、本邦での主要な原因菌種である *Cryptococcus neoformans* に対する本剤の MIC は国内分離株の方が海外分離株より低いことから、有効性が期待できると考えた。また、両疾患ともに治療の選択肢は十分ではなく適応取得により薬剤選択肢を広げることは意義があると考えた。

また、本剤の深在性真菌症に対する治療は、内因性/外因性の民族的影響を受けにくいと考えられることから、国内第 I 相試験（AK1820-101 試験）および国内第 III 相試験（AK1820-301 試験）を実施し、日本人と外国人で薬物動態が大きく異なること、主要な原因菌種に対する本剤の MIC が国内外の臨床分離株間で概ね同様であること、また日本人患者を対象とした

AK1820-301 試験で本剤の安全性および有効性がポリコナゾールと比べて大きく劣る傾向や、海外試験成績と比べて著しく異なる傾向等が認められなければ、本剤の国内承認申請に海外の臨床試験成績を利用することは十分可能と考えた。

なお、国内開発に先立ち、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と医薬品 [] 相談（20 [] 年 [] 月 [] 日）を [] 実施した。 [] [] に関する PMDA の助言を踏まえ、国内第 I 相試験を実施した。また、国内第 III 相試験に先立ち、医薬品 [] 相談（20 [] 年 [] 月 [] 日）を実施した。 [] [] に関する PMDA の助言を踏まえて、国内第 III 相試験を実施した [1.13.2]。さらに医薬品 [] 相談では、 [] [] を PMDA と合意した。

2.3.2.2 国内臨床試験

[1] 国内第 I 相試験（AK1820-101 試験）

20 [] 年 [] 月から 20 [] 年 [] 月に日本人健康成人男性を対象に AK1820-101 試験を実施した。イサブコナゾールとして 100～400 mg を経口または静脈内に単回投与ならびに 200 mg を経口または静脈内に反復投与したときの薬物動態、安全性および忍容性を確認した。その結果、日本人健康成人の全身曝露量は外国人健康成人に比べてやや高い傾向が認められたものの、本剤の薬物動態は人種間で大きく異ならなかった [2.7.2.3.10.2.3]。また、本剤の安全性のプロファイルは海外試験結果と特段違いは認められず、日本人健康成人の忍容性が確認された [2.7.6.5]。

[2] 国内第 III 相試験（AK1820-301 試験）

国内第 I 相試験の結果を踏まえ、20 [] 年 [] 月から 20 [] 年 [] 月に日本人深在性真菌症患者（侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症、ムーコル症およびクリプトコックス症）を対象に AK1820-301 試験を実施した。海外と同一の用法・用量による、イサブコナゾールの安全性および有効性を検討する多施設共同、非盲検試験とした。その結果、慢性肺アスペルギルス症では主要評価項目であるデータレビュー委員会（DRC）判定による総合効果の有効率は、イサブコナゾール群およびポリコナゾール群ともに高い有効率であり、本剤の有効性が示された。侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症では海外第 III 相試験の結果と矛盾しない有効性が示された。クリプトコックス症に対する有効性も示された [2.5.4.4.1] [2.5.4.4.2] [2.5.4.4.3]。また、日本人に特有の安全性上の問題は認められず、日本人患者における本剤の安全性および忍容性が確認された [2.5.5.20]。なお、AK1820-301 試験のデータに基づく母集団薬物動態解析の結果から、日本人健康被験者と日本人患者で薬物動態は大きく異ならなかった [2.7.2.3.10.5]。また、日本人患者と外国人患者の薬物動態を比較した結果、日本人患者の全身曝露量は外国人患者に比べてやや高い傾向がみられたものの、全身曝露量と有効性および安全性の間に明確な関連性は認められなかった [2.7.2.3.13] [2.7.2.3.16.1] [2.7.2.3.16.3]。

[3] 国内第 I 相試験（AK1820-102 試験）

将来的な上市を視野に入れ、20 年 月から 20 年 月に日本人健康成人男性を対象にイサブコナゾールとして 100 mg を含む 0el 号製剤^{*1} 2 カプセルとイサブコナゾールとして 40 mg を含む 3 号製剤^{*2} 5 カプセルの生物学的同等性試験（AK1820-102 試験）を実施した。その結果、0el 号製剤と 3 号製剤の生物学的同等性が検証された [2.7.1.2.4]。また、3 号製剤の忍容性が確認された [2.7.6.4]。

*1 申請製剤

*2 開発中製剤

以上、新たに実施した国内試験（AK1820-101 試験および AK1820-301 試験）より、計画時に想定していた本剤の安全性、有効性および薬物動態が確認された。また、主要な原因菌種の臨床分離株に対する本剤の感受性も国内外で差は認められなかったことから、海外データを利用した本邦における製造販売承認申請は可能と判断した [2.7.3.3.2.3]。また本邦では、アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症）、ムーコル症およびクリプトコックス症を適応症とする、海外と同一の用法・用量による 0el 号経口製剤と静注製剤の製造販売承認申請を行うこととした。

2.3.3 その他の効能・効果に関する臨床開発状況

海外においては、現在、小児（1 歳以上、18 歳未満）患者を対象に、成人への使用が承認された適応症である侵襲性アスペルギルス症および侵襲性ムーコル症について、イサブコナゾールの安全性、有効性および薬物動態の検討を目的とした海外第 II 相試験（9766-CL-0107 試験）を非盲検、非対照で実施中である。本邦における小児開発は本海外試験成績等を踏まえ、本剤の提携先である Basilea 社とも協議しながら今後、方針を決定する予定である。

3. 特徴および有用性

3.1 非臨床試験成績から見た特徴および有用性

- [1] 深在性真菌症の原因となるアゾール耐性真菌株を含む真菌（*Aspergillus* 属、ムーコル目、*Cryptococcus* 属および *Candida* 属）に対し、幅広い抗真菌作用を示す。

3.2 臨床試験成績から見た特徴および有用性

- [1] アスペルギルス症に対してボリコナゾールと同程度の有効性を示す。
[2] アスペルギルス症との鑑別が難しく急速に悪化し致死的な状態となるムーコル症に対しても、アムホテリンシン B と同程度の有効性が期待できる。
[3] クリプトコックス症に対して有効性を示す。
[4] 患者の状態や治療経過に応じて、静注製剤と経口製剤の切り替えが可能である。
[5] 他のアゾール系抗真菌薬の静注製剤と異なり、腎機能障害患者や末期腎不全（ESRD）患者に対して投与量の調整は必要なく、腎機能障害を有さない患者と同一の用法・用量で投与可能である。
[6] TDM を実施せずに投与可能である。
[7] 薬物相互作用が臨床上、重大な問題となる可能性は低い。

4. 参考文献

Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019 Dec;19(12):e405-e421.

Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent. *Clin Infect Dis*. 2015 Nov 15;61(10):1558-65.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2010 Feb 1;50(3):291-322.

Slain D, Cleary JD. Isavuconazonium Sulfate: a Novel Antifungal Agent. *Curr Fungal Infect Rep*. 2015: 302-13

Tashiro M, Izumikawa K. [The Current Status of Drug-resistant *Aspergillus*]. *Med Mycol J*. 2016;57(3):J103-12.

Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):433-44.

Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdoglu S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38.

泉川公一, 他. クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン作成委員会編集. 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. 2019.

亀井克彦, 渡辺哲, 掛屋弘, 宮崎義継, 渋谷和俊. わが目における接合菌症の現状-アンケート調査から-. *感染症学雑誌*, 第 55 巻, 第 4 号, 2011 年.

厚生労働省. 平成 30 年結核登録者情報調査年報集計結果について.

河野茂, 他. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編集. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 協和企画. 2014.

国立感染症研究所 厚生労働省健康局 結核感染症課. <特集>播種性クリプトコックス症の発生動向, 2014 年第 39 週~2015 年第 37 週. 病原微生物検出情報, Vol.36, No.10 (2015. 10), p.1-2.

竹末芳生, 他. 抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会編. 抗菌薬 TDM ガイドライン 2016. 日本化学療法学会／日本 TDM 学会. 2016.

宮本敏浩, 他. 平成 28 学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編集. 造血細胞移植ガイドライン 真菌感染症の予防と治療. 日本造血細胞移植学会. 2017 年 9 月.

山口英世. 病原真菌と真菌症. 改訂 4 版. 南山堂. 2007.

イトリゾール注®1%. ヤンセンファーマ株式会社. 2018 年 9 月改訂.／イトリゾール®カプセル 50 添付文書. ヤンセンファーマ株式会社. 2017 年 7 月改訂.

ジフルカン®50 mg 静注液／ジフルカン®100 mg 静注液／ジフルカン®200 mg 静注液. ファイザー株式会社. 2020 年 8 月改訂.／ジフルカン®カプセル 50 mg／ジフルカン®カプセル 100 mg 添付文書. ファイザー株式会社. 2020 年 8 月改訂.

ブイフェンド®200 mg 静注用. ファイザー株式会社. 2021 年 3 月改訂.／ブイフェンド®錠 50 mg／ブイフェンド®錠 200 mg 添付文書. ファイザー株式会社. 2021 年 3 月改訂.

クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.6 外国における使用状況等に関する資料

旭化成ファーマ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
本剤	イサブコナゾニウム硫酸塩を有効成分として含有する抗真菌薬。注射剤と硬カプセル剤の2つの剤形がある。海外販売名：CRESEMBA [®]
EU	European Union（欧州連合）

目次

1. 外国における使用状況	5
2. 主たる承認国における添付文書等	7
2.1 米国添付文書	7
2.1.1 原文	7
2.1.2 和訳	8
2.2 欧州添付文書	36
2.2.1 原文（注射剤）	36
2.2.2 和訳（注射剤）	37
2.2.3 原文（カプセル剤）	62
2.2.4 和訳（カプセル剤）	63
2.3 CCDS	88

1. 外国における使用状況

2020 年 11 月現在、本剤は 26 の国と地域（EU は 1 とする）において、販売名 CRESEMBA として注射剤（1 バイアルにイサブコナゾール相当量 200 mg 含有）およびカプセル剤（1 カプセルにイサブコナゾール相当量 100 mg 含有）の製造販売承認を有している。本剤の承認国、初回承認日の一覧を表 1 に、本剤の米国および EU における承認内容を表 2 に示す。

表 1 主な承認取得国または地域

国または地域	初回承認日
米国	2015 年 3 月 6 日
EU	2015 年 10 月 15 日
ノルウェー	2015 年 10 月 15 日
アイスランド	2015 年 10 月 15 日
スイス	2017 年 10 月 20 日
リヒテンシュタイン	2017 年 12 月 29 日
ヨルダン	2018 年 7 月 31 日
ペルー	2018 年 6 月 7 日
アルゼンチン	2018 年 9 月 3 日
カナダ	2018 年 12 月 19 日
チリ	2019 年 1 月 31 日
アラブ首長国連邦	2019 年 2 月 4 日
メキシコ	2019 年 2 月 12 日
エクアドル	2019 年 3 月 11 日
イスラエル	2019 年 4 月 15 日
オーストラリア	2019 年 5 月 15 日
コロンビア	2019 年 6 月 5 日
シンガポール	2019 年 6 月 13 日
ブラジル	2019 年 10 月 14 日
香港	2019 年 10 月 21 日
サウジアラビア	2019 年 12 月 3 日
韓国	2020 年 1 月 29 日
タイ	2020 年 1 月 31 日
インド	2020 年 2 月 14 日
台湾	2020 年 2 月 18 日
ロシア	2020 年 4 月 27 日

表 2 国および欧州における承認内容

国	効能効果	用法・用量
米 国	・ 侵襲性アスペルギルス症 ・ 侵襲性ムーコル症	・ 注射剤 希釈溶媒 250 mL で希釈した静注用製剤を 1 時間以上かけて点滴静注する。 - 負荷用量 1 バイアルの溶解液 (372 mg) を 8 時間ごとに 6 回 (48 時間) 静脈内投与 - 維持用量 1 バイアルの溶解液 (372 mg) を 1 日 1 回静脈内投与 ・ カプセル剤 - 負荷用量 2 カプセル (372 mg) を 8 時間ごとに 6 回 (48 時間) 経口投与 - 維持用量 2 カプセル (372 mg) を 1 日 1 回経口投与
EU	・ 侵襲性アスペルギルス症 ・ アムホテリシン B による治療が適さない患者におけるムーコル症	・ 注射剤 濃度がイサブコナゾール相当量で約 0.8 mg/mL となるよう希釈し、1 時間以上かけて点滴静注する。 - 負荷用量 最初の 48 時間に 1 回 1 バイアル (イサブコナゾール相当量 200 mg) を溶解・希釈して 8 時間ごとに (計 6 回) 投与することを推奨 - 維持用量 負荷用量の最終投与 12～24 時間後から、1 回 1 バイアル (イサブコナゾール相当量 200 mg) を溶解・希釈して 1 日 1 回投与することを推奨 ・ カプセル剤 - 負荷用量 負荷用量として、最初の 48 時間に 1 回 2 カプセル (イサブコナゾール相当量 200 mg) を 8 時間ごとに (計 6 回) 投与することを推奨 - 維持用量 負荷用量の最終投与 12～24 時間後から、1 回 2 カプセル (イサブコナゾール相当量 200 mg) を 1 日 1 回投与することを推奨

2. 主たる承認国における添付文書等

2.1 米国添付文書

2.1.1 原文

2022 年 2 月版の米国添付文書を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CRESEMBA® safely and effectively. See full prescribing information for CRESEMBA®.

CRESEMBA® (isavuconazonium sulfate) capsules, for oral use
CRESEMBA® (isavuconazonium sulfate) for injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 2015

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration, Preparation Instructions for the Nasogastric Tube Administration of the Injection Formulation (2.5) 4/2021
Warnings and Precautions, Hypersensitivity Reactions (5.3) 12/2021

INDICATIONS AND USAGE

CRESEMBA® is an azole antifungal indicated for use in the treatment of:

- Invasive aspergillosis. (1.1)
- Invasive mucormycosis. (1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- CRESEMBA for injection must be administered through an in-line filter over a minimum of 1 hour. (2.1, 2.4)
- Loading Dose: 372 mg isavuconazonium sulfate (equivalent to 200 mg of isavuconazole) every 8 hours for 6 doses (48 hours) via oral (2 capsules) or intravenous administration (1 reconstituted vial). (2.2)
- Maintenance Dose: 372 mg isavuconazonium sulfate (equivalent to 200 mg of isavuconazole) once daily via oral (2 capsules) or intravenous administration (1 reconstituted vial) starting 12 to 24 hours after the last loading dose. (2.2)
- Capsules can be taken with or without food. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- CRESEMBA capsules contain 186 mg of isavuconazonium sulfate (equivalent to 100 mg of isavuconazole). (3)
- CRESEMBA for injection is supplied in a single-dose vial as a sterile lyophilized powder containing 372 mg of isavuconazonium sulfate (equivalent to 200 mg of isavuconazole). (3)

CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to CRESEMBA. (4)
- Coadministration with strong CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole or high-dose ritonavir. (4, 7)
- Coadministration with strong CYP3A4 inducers, such as rifampin, carbamazepine, St. John's wort, or long acting barbiturates. (4, 7)
- Use in patients with familial short QT syndrome. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hepatic Adverse Drug Reactions: Serious hepatic reactions have been reported. Evaluate liver-related laboratory tests at the start and during the course of CRESEMBA therapy. (5.1)

- Infusion-related reactions were reported during intravenous administration of CRESEMBA. Discontinue the infusion if these reactions occur. (5.2)
- Hypersensitivity Reactions: Anaphylactic reactions, with fatal outcome, have been reported during treatment with CRESEMBA. Serious skin reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, have been reported during treatment with other azole antifungal agents. Discontinue CRESEMBA if anaphylactic or serious skin reactions occur, and initiate supportive treatment as needed. (5.3)
- Embryo-Fetal Toxicity: CRESEMBA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise females of reproductive potential to use an effective method of contraception. (5.4, 8.1, 8.3)
- Drug Interactions: Review patient's concomitant medications. Several drugs may significantly alter isavuconazole concentrations. Isavuconazole may alter concentrations of several drugs. (5.5, 7, 12.3)
- Drug Particulates: Intravenous formulation may form insoluble particulates following reconstitution. Administer CRESEMBA through an in-line filter. (2.4, 5.6)

ADVERSE REACTIONS

Most frequent adverse reactions: nausea, vomiting, diarrhea, headache, elevated liver chemistry tests, hypokalemia, constipation, dyspnea, cough, peripheral edema, and back pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Astellas Pharma US, Inc. at 1-800-727-7003 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CYP3A4 inhibitors or inducers may alter the plasma concentrations of isavuconazole. (7)
- Appropriate therapeutic drug monitoring and dose adjustment of immunosuppressants (i.e., tacrolimus, sirolimus, and cyclosporine) may be necessary when coadministered with CRESEMBA. (7)
- Drugs with a narrow therapeutic window that are P-gp substrates, such as digoxin, may require dose adjustment when administered concomitantly with CRESEMBA. (7)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Breastfeeding should be discontinued during treatment with CRESEMBA. (8.2)
- Use in patients with severe hepatic impairment only when the benefits outweigh the risks; clinical monitoring for CRESEMBA-related adverse reactions is recommended. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 2/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Invasive Aspergillosis
- 1.2 Invasive Mucormycosis
- 1.3 Usage

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Important Instructions for Intravenous Administration
- 2.2 Dosage Regimen
- 2.3 Reconstitution Instructions for the Injection Formulation
- 2.4 Dilution and Preparation Instructions for the Intravenous Administration of the Injection Formulation
- 2.5 Preparation Instructions for the Nasogastric Tube Administration of the Injection Formulation
- 2.6 Compatibility for the Injection Formulation

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hepatic Adverse Drug Reactions
- 5.2 Infusion-Related Reactions
- 5.3 Hypersensitivity Reactions
- 5.4 Embryo-Fetal Toxicity
- 5.5 Drug Interactions
- 5.6 Drug Particulates

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience

- 6.2 Post-Marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Treatment of Invasive Aspergillosis
- 14.2 Treatment of Invasive Mucormycosis

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Invasive Aspergillosis

CRESEMBA® is an azole antifungal indicated for patients 18 years of age and older for the treatment of invasive aspergillosis [see *Clinical Studies* ([14.1](#)) and *Clinical Pharmacology* ([12.4](#))].

1.2 Invasive Mucormycosis

CRESEMBA is an azole antifungal indicated for patients 18 years of age and older for the treatment of invasive mucormycosis [see *Clinical Studies* ([14.2](#)) and *Clinical Pharmacology* ([12.4](#))].

1.3 Usage

Specimens for fungal culture and other relevant laboratory studies (including histopathology) to isolate and identify causative organism(s) should be obtained prior to initiating antifungal therapy. Therapy may be instituted before the results of the cultures and other laboratory studies are known. However, once these results become available, antifungal therapy should be adjusted accordingly.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Instructions for Intravenous Administration

- Intravenous formulation must be administered via an infusion set with an in-line filter (pore size 0.2 to 1.2 micron).
- Infuse the intravenous formulation over a minimum of 1 hour in 250 mL of a compatible diluent, to reduce the risk for infusion-related reactions. Do not administer as an intravenous bolus injection.
- Do not infuse CRESEMBA with other intravenous medications.
- Flush intravenous lines with 0.9% sodium chloride injection, USP or 5% dextrose injection, USP prior to and after infusion of CRESEMBA.
- After dilution of the intravenous formulation, avoid unnecessary vibration or vigorous shaking of the solution. Do not use a pneumatic transport system.

2.2 Dosage Regimen

CRESEMBA (isavuconazonium sulfate) is the prodrug of isavuconazole, an azole antifungal drug. Prescribe CRESEMBA as shown in [Table 1](#) below.

Table 1. Dosage Regimen for CRESEMBA

	Loading Dose	Maintenance Dose¹
CRESEMBA for Injection 372 mg ² of isavuconazonium sulfate per vial	1 reconstituted vial (372 mg ²) intravenously every 8 hours for 6 doses (48 hours)	1 reconstituted vial (372 mg ²) intravenously once daily
CRESEMBA Capsules 186 mg ³ of isavuconazonium sulfate per capsule	2 capsules (372 mg ²) orally every 8 hours for 6 doses (48 hours)	2 capsules (372 mg ²) orally once daily

1. Start maintenance doses 12 to 24 hours after the last loading dose
2. 372 mg of isavuconazonium sulfate is equivalent to 200 mg of isavuconazole
3. 186 mg of isavuconazonium sulfate is equivalent to 100 mg of isavuconazole

Switching between the intravenous and oral formulations of CRESEMBA is acceptable as bioequivalence has been demonstrated. Loading dose is not required when switching between formulations.

With oral administration, swallow capsules whole. Do not chew, crush, dissolve, or open the capsules. CRESEMBA capsules can be taken with or without food.

2.3 Reconstitution Instructions for the Injection Formulation

Aseptic technique must be strictly observed in all handling since no preservative or bacteriostatic agent is present in CRESEMBA or in the materials specified for reconstitution. CRESEMBA is water soluble, preservative-free, sterile, and nonpyrogenic.

- Reconstitute one vial of CRESEMBA by adding 5 mL water for injection, USP to the vial.
- Gently shake to dissolve the powder completely.
- Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter and discoloration. Reconstituted CRESEMBA should be clear and free of visible particulate.
- The reconstituted solution may be stored below 25°C for a maximum of 1 hour prior to preparation of the patient intravenous infusion solution [see *Dosage and Administration* (2.4)].
- For nasogastric tube administration, the reconstituted solution should be administered within 1 hour of reconstitution [see *Dosage and Administration* (2.5)].

2.4 Dilution and Preparation Instructions for the Intravenous Administration of the Injection Formulation

- Remove 5 mL of the reconstituted solution from the vial and add it to an infusion bag containing 250 mL (approximately 1.5 mg isavuconazonium sulfate per mL) of compatible diluent. The diluted solution may show visible translucent to white particulates of isavuconazole (which will be removed by in-line filtration).
- Use gentle mixing or roll bag to minimize the formation of particulates. Avoid unnecessary vibration or vigorous shaking of the solution.
- Apply in-line filter with a microporous membrane pore size of 0.2 to 1.2 micron and in-line filter reminder sticker to the infusion bag.
- Do not use a pneumatic transport system.
- The intravenous administration should be completed within 6 hours of dilution at room temperature. If this is not possible, immediately refrigerate (2°C to 8°C / 36°F to 46°F) the infusion solution after dilution and complete the infusion within 24 hours. Do not freeze the infusion solution.

2.5 Preparation Instructions for the Nasogastric Tube Administration of the Injection Formulation

- Utilizing aseptic technique, reconstitute one vial of CRESEMBA for injection (equivalent to 200 mg isavuconazole) with 5 mL of water for injection, USP [see *Dosage and Administration* (2.3)].
- Withdraw the entire contents (5 mL) of the vial using an appropriate syringe and needle. Discard the needle and cap the syringe.
- To administer, remove the cap from the syringe containing the reconstituted solution and connect the syringe to the nasogastric (NG) tube to deliver the dose. After administering the dose, administer three 5 mL rinses to the NG tube with water [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].
- The reconstituted solution should be administered via nasogastric tube within 1 hour of reconstitution.

2.6 Compatibility for the Injection Formulation

CRESEMBA for injection should only be administered with the following diluents:

- 0.9% sodium chloride injection, USP
- 5% dextrose injection, USP

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each CRESEMBA capsule contains 186 mg isavuconazonium sulfate (equivalent to 100 mg of isavuconazole). Capsules are opaque and elongated and have a Swedish orange (reddish-brown) body imprinted with the Astellas logo in black ink and a white cap imprinted with “766” in black ink.

Each single-dose vial of CRESEMBA for injection contains 372 mg isavuconazonium sulfate (equivalent to 200 mg of isavuconazole). CRESEMBA for injection is supplied in a single-dose vial as a sterile lyophilized white to yellow powder.

4 CONTRAINDICATIONS

- CRESEMBA is contraindicated in persons with known hypersensitivity to isavuconazole.
- Coadministration of strong CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole or high-dose ritonavir (400 mg every 12 hours), with CRESEMBA is contraindicated because strong CYP3A4 inhibitors can significantly increase the plasma concentration of isavuconazole [see *Drug Interactions* ([7](#)) and *Clinical Pharmacology* ([12.3](#))].
- Coadministration of strong CYP3A4 inducers, such as rifampin, carbamazepine, St. John’s wort, or long acting barbiturates with CRESEMBA is contraindicated because strong CYP3A4 inducers can significantly decrease the plasma concentration of isavuconazole [see *Drug Interactions* ([7](#)) and *Clinical Pharmacology* ([12.3](#))].
- CRESEMBA shortened the QTc interval in a concentration-related manner. CRESEMBA is contraindicated in patients with familial short QT syndrome [see *Clinical Pharmacology* ([12.2](#))].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hepatic Adverse Drug Reactions

Hepatic adverse drug reactions (e.g., elevations in alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, total bilirubin) have been reported in clinical trials. The elevations in liver-related laboratory tests were generally reversible and did not require discontinuation of CRESEMBA. Cases of more severe hepatic adverse drug reactions including hepatitis, cholestasis or hepatic failure including death have been reported in patients with serious underlying medical conditions (e.g., hematologic malignancy) during treatment with azole antifungal agents, including CRESEMBA.

Evaluate liver-related laboratory tests at the start and during the course of CRESEMBA therapy. Monitor patients who develop abnormal liver-related laboratory tests during CRESEMBA therapy for the development of more severe hepatic injury. Discontinue CRESEMBA if clinical signs and symptoms consistent with liver disease develop that may be attributable to CRESEMBA [see *Adverse Reactions* ([6.1](#))].

5.2 Infusion-Related Reactions

Infusion-related reactions including hypotension, dyspnea, chills, dizziness, paresthesia, and hypoesthesia were reported during intravenous administration of CRESEMBA. Discontinue the infusion if these reactions occur [see *Adverse Reactions* ([6.1](#))].

5.3 Hypersensitivity Reactions

Anaphylactic Reactions

Anaphylactic reactions, with fatal outcome, have been reported during treatment with CRESEMBA. Symptoms including dyspnea, hypotension, generalized erythema with flushing, and urticaria have been reported in such cases often soon after the initiation of treatment.

Severe Skin Reactions

Severe skin reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, have been reported during treatment with other azole antifungal agents.

Discontinue CRESEMBA if a patient develops an anaphylactic or severe cutaneous adverse reaction and initiate supportive treatment as needed. There is no information regarding cross-sensitivity between CRESEMBA and other azole antifungal agents though cross-sensitivity between other triazole agents has been reported. When prescribing CRESEMBA to patients with hypersensitivity to other azoles, monitor for signs and symptoms of hypersensitivity reactions.

5.4 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal reproduction studies, CRESEMBA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

Perinatal mortality was significantly increased in the offspring of pregnant rats dosed orally with isavuconazonium sulfate at 90 mg/kg/day (less than half the maintenance human dose based on AUC comparisons) during pregnancy through the weaning period.

Isavuconazonium chloride administration was associated with dose-related increases in the incidences of rudimentary cervical ribs in rats and rabbits at 30 and 45 mg/kg, respectively, doses equivalent to about 0.2 and 0.1 of the human maintenance dose based on AUC comparisons. In rats, dose-related increases in the incidences of zygomatic arch fusion and supernumerary ribs/rudimentary supernumerary ribs were also noted at 30 mg/kg and above, equivalent to one fifth the maintenance human dose based on AUC comparisons [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Advise females of reproductive potential to use an effective method of contraception during treatment with CRESEMBA and for 28 days after the final dose [*see Use in Specific Populations (8.3)*].

5.5 Drug Interactions

Coadministration of CRESEMBA with strong CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole or high-dose ritonavir and strong CYP3A4 inducers such as rifampin, carbamazepine, St. John's wort, or long acting barbiturates is contraindicated [*see Contraindications (4) and Drug Interactions (7)*].

5.6 Drug Particulates

Following dilution, CRESEMBA intravenous formulation may form precipitate from the insoluble isavuconazole. Administer CRESEMBA through an in-line filter [*see Dosage and Administration (2.4)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following are discussed in more detail in other sections of the labeling:

- Hepatic Adverse Drug Reactions [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Infusion-Related Reactions [*see Warnings and Precautions (5.2)*]
- Hypersensitivity Reactions [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Embryo-Fetal Toxicity [*see Warnings and Precautions (5.4)*]

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in clinical trials of CRESEMBA cannot be directly compared to rates in clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

6.1 Clinical Trial Experience

A total of 403 patients were exposed to CRESEMBA in two clinical trials. The most frequently reported adverse reactions among CRESEMBA-treated patients were nausea (26%), vomiting (25%), diarrhea (22%), headache (17%), elevated liver chemistry tests (16%), hypokalemia (14%), constipation (13%), dyspnea (12%), cough (12%), peripheral edema (11%), and back pain (10%). Serious adverse reactions occurred in 223/403 (55%) of patients and 56/403 (14%) of patients permanently discontinued treatment with CRESEMBA due to an adverse reaction in the two trials. The adverse reactions which most often led to permanent discontinuation of CRESEMBA therapy during the clinical trials were: confusional state (0.7%), acute renal failure (0.7%), increased blood bilirubin (0.5%), convulsion (0.5%), dyspnea (0.5%), epilepsy (0.5%), respiratory failure (0.5%), and vomiting (0.5%).

Patients in the clinical trials were immunocompromised with underlying conditions including hematological malignancy, neutropenia post-chemotherapy, graft-versus-host disease, and hematopoietic stem cell transplant. The patient population was 61% male, had a mean age of 51 years (range 17-92, including 85 patients aged greater than 65 years), and was 79% white and 3% black. One hundred forty-four (144) patients had a duration of CRESEMBA therapy of greater than 12 weeks, with 52 patients receiving CRESEMBA for over six months.

In Trial 1, a randomized, double-blind, active-controlled clinical trial for treatment of invasive aspergillosis, treatment-emergent adverse reactions occurred in 247/257 (96%), and 255/259 (99%) patients in the CRESEMBA and voriconazole treatment groups, respectively. Treatment-emergent adverse reactions resulting in permanent discontinuation were reported in 37 (14%) CRESEMBA-treated patients and 59 (23%) voriconazole-treated patients. [Table 2](#) includes selected treatment-emergent adverse reactions which were reported at an incidence of $\geq 5\%$ during CRESEMBA therapy in Trial 1.

In Trial 2, an open-label, non-comparative trial of CRESEMBA in patients with invasive aspergillosis and renal impairment or invasive mucormycosis, treatment-emergent adverse reactions occurred in 139/146 (95%) of patients in the CRESEMBA treatment group. Adverse reactions resulting in permanent discontinuation were reported in 19 (13%) CRESEMBA-treated patients. The frequencies and types of adverse reactions observed in CRESEMBA-treated patients were similar between Trial 1 and Trial 2.

Table 2. Selected Treatment-Emergent Adverse Reactions with Rates of 5% or Greater in CRESEMBA-treated Patients in Trial 1

System Organ Class Preferred Term	Trial 1	
	CRESEMBA (N=257) n (%)	Voriconazole (N=259) n (%)
Gastrointestinal disorders		
Nausea	71 (27.6)	78 (30.1)
Vomiting	64 (24.9)	73 (28.2)
Diarrhea	61 (23.7)	60 (23.2)
Abdominal pain	43 (16.7)	59 (22.8)
Constipation	36 (14.0)	54 (20.8)
Dyspepsia	16 (6.2)	14 (5.4)
General disorders and administration site conditions		
Edema peripheral	39 (15.2)	46 (17.8)
Fatigue	27 (10.5)	18 (6.9)
Chest pain	23 (8.9)	16 (6.2)

Injection site reaction	16 (6.2)	4 (1.5)
Hepatobiliary disorders		
Elevated liver laboratory tests ¹	44 (17.1)	63 (24.3)
Metabolism and nutrition disorders		
Hypokalemia	49 (19.1)	58 (22.4)
Decreased appetite	22 (8.6)	28 (10.8)
Hypomagnesemia	14 (5.4)	27 (10.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	26 (10.1)	19 (7.3)
Nervous system disorders		
Headache	43 (16.7)	38 (14.7)
Psychiatric disorders		
Insomnia	27 (10.5)	25 (9.7)
Delirium ²	22 (8.6)	30 (11.6)
Anxiety	21 (8.2)	18 (6.9)
Renal and urinary disorders		
Renal failure	26 (10.1)	21 (8.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Dyspnea	44 (17.1)	35 (13.5)
Acute respiratory failure	19 (7.4)	22 (8.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Rash	22 (8.6)	36 (13.9)
Pruritus	21 (8.2)	15 (5.8)
Vascular disorders		
Hypotension	21 (8.2)	28 (10.8)

1. Elevated liver laboratory tests include reactions of increased alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, blood alkaline phosphatase, blood bilirubin, and gamma-glutamyl transferase.
2. Delirium includes adverse reactions of agitation, confusional state, delirium, disorientation, and mental status changes.

The following adverse reactions occurred in less than 5% of all CRESEMBBA-treated patients in Trial 1 or 2. The list does not include reactions presented in [Table 2](#). This listing includes adverse reactions where a causal relationship to CRESEMBBA cannot be ruled out or those which may help the physician in managing the risks to the patients.

- *Blood and lymphatic system disorders:* agranulocytosis, leukopenia, pancytopenia
- *Cardiac disorders:* atrial fibrillation, atrial flutter, bradycardia, reduced QT interval on electrocardiogram, palpitations, supraventricular extrasystoles, supraventricular tachycardia, ventricular extrasystoles, cardiac arrest
- *Ear and labyrinth disorders:* tinnitus, vertigo
- *Eye disorders:* optic neuropathy
- *Gastrointestinal disorders:* abdominal distension, gastritis, gingivitis, stomatitis
- *General disorders and administration site conditions:* catheter thrombosis, malaise, chills
- *Hepatobiliary disorders:* cholecystitis, cholelithiasis, hepatitis, hepatomegaly, hepatic failure
- *Immune system disorders:* hypersensitivity
- *Injury, poisoning and procedural complications:* fall
- *Metabolism and nutrition disorders:* hypoalbuminemia, hypoglycemia, hyponatremia
- *Musculoskeletal and connective tissue disorders:* myositis, bone pain, neck pain
- *Nervous system disorders:* convulsion, dysgeusia, encephalopathy, hypoesthesia, migraine, peripheral neuropathy, paresthesia, somnolence, stupor, syncope, tremor
- *Psychiatric disorders:* confusion, hallucination, depression
- *Renal and urinary disorders:* hematuria, proteinuria

- *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:* bronchospasm, tachypnea
- *Skin and subcutaneous tissue disorders:* alopecia, dermatitis, exfoliative dermatitis, erythema, petechiae, urticaria
- *Vascular disorders:* thrombophlebitis

Laboratory effects

In Trial 1, elevated liver transaminases (alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase) greater than three times the upper limit of normal were reported at the end of study treatment in 4.4% of patients who received CRESEMBA. Elevations of liver transaminases greater than ten times the upper limit of normal developed in 1.2% of patients who received CRESEMBA.

6.2 Post-Marketing Experience

The following additional adverse reactions have been identified during post-approval use of CRESEMBA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate the frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune system disorders: anaphylactic reaction

7 DRUG INTERACTIONS

Isavuconazole is a sensitive substrate of CYP3A4. CYP3A4 inhibitors or inducers may alter the plasma concentrations of isavuconazole.

Isavuconazole is a moderate inhibitor of CYP3A4, and a mild inhibitor of P-glycoprotein (P-gp), and organic cation transporter 2 (OCT2).

Drug interaction studies were conducted to investigate the effect of coadministered drugs on the pharmacokinetics of isavuconazole and the effect of isavuconazole on the pharmacokinetics of coadministered drugs [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Table 3. Drug(s) Affecting Pharmacokinetics of CRESEMBA

	Recommendation	Comments
Ketoconazole	Contraindicate coadministration of all potent CYP3A4 inhibitors	There is more than a 5-fold increase in exposure of isavuconazole upon coadministration with ketoconazole [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
Lopinavir/ritonavir ¹	Caution is advised when CRESEMBA is coadministered with lopinavir/ritonavir	There is a 96% increase in exposure of isavuconazole when coadministered with lopinavir/ritonavir [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
Rifampin	Contraindicate coadministration of all potent CYP3A4 inducers	There is a 97% decrease in exposure of isavuconazole upon coadministration with rifampin [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].

1. 400 mg of lopinavir in combination with 100 mg of ritonavir.

Table 4. The Effect of CRESEMBA on the Pharmacokinetics of Other Drugs

	Recommendation	Comments
Lopinavir/ritonavir ¹	Use with Caution	Concomitant administration of lopinavir/ritonavir and CRESEMBA resulted in decreased exposure of lopinavir and ritonavir that could possibly result in loss of antiviral efficacy [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
Atorvastatin	Use with Caution	Caution should be used when atorvastatin is used with CRESEMBA due to a potential increase in atorvastatin

		exposure. Monitor patients for adverse reactions that are typical of atorvastatin [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
Cyclosporine	Use with Caution	Concomitant administration of CRESEMBA and cyclosporine results in increase in cyclosporine exposure. Monitor drug concentrations of cyclosporine and adjust dose as needed [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
Sirolimus	Use with Caution	Concomitant administration of CRESEMBA and sirolimus results in increase in sirolimus exposure. Monitor drug concentrations of sirolimus and adjust dose as needed [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
Tacrolimus	Use with Caution	Concomitant administration of CRESEMBA and tacrolimus results in increase in tacrolimus exposure. Monitor drug concentrations of tacrolimus and adjust dose as needed [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
Midazolam	Use with Caution	Concomitant administration of CRESEMBA and midazolam results in increase in midazolam exposure. Consider dose reduction of midazolam when isavuconazole is coadministered [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
Bupropion	Use with Caution	Concomitant administration of CRESEMBA and bupropion results in decrease in bupropion exposure. Dose increase of bupropion may be necessary when coadministered with CRESEMBA, but should not exceed the maximum recommended dose [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
Mycophenolate Mofetil	Use with Caution	Concomitant administration of CRESEMBA and MMF results in increase in MMF exposure. Patients receiving CRESEMBA concurrently with MMF should be monitored for MPA-related toxicities [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].
Digoxin	Use with Caution	Concomitant administration of CRESEMBA and digoxin results in increase in digoxin exposure. Serum digoxin concentrations should be monitored and used for titration when dosed concurrently with CRESEMBA [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].

1. 400 mg of lopinavir in combination with 100 mg of ritonavir.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies, CRESEMBA may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available human data on the use of CRESEMBA in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction studies, perinatal mortality was increased in the offspring of pregnant rats dosed orally with isavuconazonium sulfate at approximately 0.5 times the clinical exposure during pregnancy through the weaning period. In animal studies when isavuconazonium chloride was administered by oral gavage to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures corresponding to less than the human maintenance dose, increases in the incidences of multiple skeletal abnormalities, including rudimentary cervical ribs and fused zygomatic arches, were observed (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the

estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Isavuconazonium chloride administration during organogenesis (gestational days 6-17 in rats and gestational days 6-18 in rabbits) was associated with dose-related increases in the incidences of rudimentary cervical ribs in rats and rabbits at 30 and 45 mg/kg, respectively, equivalent to about 0.2 and 0.1 times of the clinical exposure based on AUC comparisons. In rats, dose-related increases in the incidences of zygomatic arch fusion and supernumerary ribs/rudimentary supernumerary ribs were also noted at 30 mg/kg and above, equivalent to 0.2 times the human AUC. Skeletal abnormalities have also been observed in embryo-fetal development studies of other azole antifungal agents.

Isavuconazonium sulfate increased perinatal mortality in the pups when orally administered to pregnant rats during pregnancy and lactation (gestational day 6 through postpartum day 20) at doses up to 90 mg/kg/day (approximately 0.5 times the clinical exposure based on AUC comparison). No effect on the duration of pregnancy or delivery was seen in the pups at this same dose.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of isavuconazole in human milk, the effects on the breastfed infant or the effects on milk production. Isavuconazole was present in the milk of lactating rats following intravenous administration. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Therefore, breastfeeding should be discontinued during treatment with CRESEMBA.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

CRESEMBA may cause embryo-fetal harm when administered to pregnant women [see *Warnings and Precautions* ([5.4](#)) and *Use in Specific Populations* ([8.1](#))]. Advise female patients of reproductive potential to use effective contraception during treatment with CRESEMBA and for 28 days after the final dose.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of CRESEMBA in pediatric patients less than 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 547 patients who received CRESEMBA in the Phase 2 and 3 trials, 86 (16%) of patients were greater than 65 years of age and 20 (4%) were greater than 75 years of age. The pharmacokinetics of isavuconazole are comparable in young and elderly subjects (65 years of age and older) [see *Clinical Pharmacology* ([12.3](#))]. No dose adjustment of CRESEMBA is needed in elderly patients.

8.6 Renal Impairment

Of the 403 patients who received CRESEMBA in the Phase 3 trials, 79 (20%) of patients had an estimated glomerular filtration rate (GFR) less than 60 mL/min/1.73 m². No dose adjustment is needed in patients with mild, moderate, or severe renal impairment, including those patients with End-Stage Renal Disease (ESRD) [see *Clinical Pharmacology* ([12.3](#))].

8.7 Hepatic Impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A and B) [see *Clinical Pharmacology* ([12.3](#))]. CRESEMBA has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C) and should be used in these patients only when the benefits outweigh the risks. Clinical monitoring for CRESEMBA-related adverse reactions is recommended when treating patients with severe hepatic impairment [see *Warnings and Precautions* ([5.1](#))].

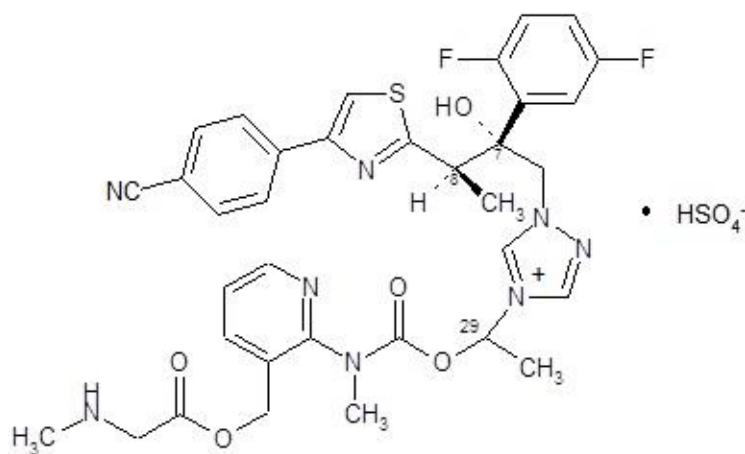
10 OVERDOSAGE

During clinical studies, total daily CRESEMBA doses higher than the recommended dose regimen were associated with an increased rate of adverse reactions. At supratherapeutic doses (three times the recommended maintenance dose) evaluated in a thorough QT study, there were proportionally more treatment-emergent adverse reactions than in the therapeutic dose group (maintenance dose) for the following: headache, dizziness, paresthesia, somnolence, disturbance in attention, dysgeusia, dry mouth, diarrhea, oral hypoesthesia, vomiting, hot flush, anxiety, restlessness, palpitations, tachycardia, photophobia and arthralgia. Treatment-emergent adverse reactions leading to discontinuation of study drug occurred in 7 of 39 (17.9%) subjects in the supratherapeutic dose group.

Isavuconazole is not removed by hemodialysis. There is no specific antidote for isavuconazole. Treatment should be supportive with appropriate monitoring.

11 DESCRIPTION

CRESEMBA contains isavuconazonium sulfate, which is the prodrug of isavuconazole, an azole antifungal drug. Isavuconazonium sulfate drug substance is an amorphous, white to yellowish-white powder. The chemical name of isavuconazonium sulfate is glycine, *N*-methyl-, [2-[[[1-[1-(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cyanophenyl)-2-thiazolyl]-2-(2,5-difluorophenyl)-2-hydroxybutyl]-4*H*-1,2,4-triazolium-4-yl]ethoxy]carbonyl]methylamino]-3-pyridinyl]methyl ester, sulfate (1:1). The empirical formula is $C_{35}H_{35}F_2N_8O_5S \cdot HSO_4$, the molecular weight is 814.84 and the structural formula is:



CRESEMBA (isavuconazonium sulfate) capsules are available for oral administration. Each CRESEMBA capsule contains 186 mg isavuconazonium sulfate, equivalent to 100 mg isavuconazole. The inactive ingredients include magnesium citrate, microcrystalline cellulose, talc, colloidal silicon dioxide, stearic acid, hypromellose, red iron oxide, titanium dioxide, purified water, gellan gum, potassium acetate, disodium edetate, sodium laurylsulfate, shellac, propylene glycol, strong ammonia solution, potassium hydroxide and black iron oxide.

CRESEMBA (isavuconazonium sulfate) for injection is available for intravenous administration. CRESEMBA for injection is a white to yellow sterile, lyophilized powder containing 372 mg isavuconazonium sulfate, equivalent to

200 mg isavuconazole, per vial. Inactive ingredients included in each vial are 96 mg mannitol and sulfuric acid for pH adjustment.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Isavuconazonium sulfate is the prodrug of isavuconazole, an azole antifungal [see Microbiology ([12.4](#))].

12.2 Pharmacodynamics

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationship

In patients treated with CRESEMBA for invasive aspergillosis in a controlled trial, there was no significant association between plasma AUC or plasma isavuconazole concentration and efficacy.

Cardiac Electrophysiology

The effect on QTc interval of multiple doses of CRESEMBA capsules was evaluated. CRESEMBA was administered as 2 capsules (equivalent to 200 mg isavuconazole) three times daily on days 1 and 2 followed by either 2 capsules or 6 capsules (equivalent to 600 mg isavuconazole) once daily for 13 days in a randomized, placebo- and active-controlled (moxifloxacin 400 mg single-dose), four-treatment-arm, parallel study in 160 healthy subjects.

Isavuconazole resulted in dose-related shortening of the QTc interval. For the 2-capsule dosing regimen, the least squares mean (LSM) difference from placebo was -13.1 msec at 2 hours postdose [90% CI: -17.1, -9.1 msec]. Increasing the dose to 6 capsules resulted in an LSM difference from placebo of -24.6 msec at 2 hours postdose [90% CI: -28.7, -20.4]. CRESEMBA was not evaluated in combination with other drugs that reduce the QTc interval, so the additive effects are not known.

12.3 Pharmacokinetics

General Pharmacokinetics

In healthy subjects, the pharmacokinetics of isavuconazole following oral administration of CRESEMBA capsules at isavuconazole equivalent doses up to 600 mg per day (6 capsules) are dose proportional ([Table 5](#)). Based on a population pharmacokinetics analysis of healthy subjects and patients, the mean plasma half-life of isavuconazole was 130 hours and the mean volume of distribution (V_{ss}) was approximately 450 L following intravenous administration.

Table 5. Steady State Pharmacokinetic Parameters of Isavuconazole Following Administration of CRESEMBA Capsules

Parameter	CRESEMBA 2 Capsules ¹ (n = 37)	CRESEMBA 6 Capsules ¹ (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
Mean	7499	20028
SD	1893.3	3584.3
CV %	25.2	17.9
t_{max} (h)		
Median	3.000	4.000
Range	2.0 – 4.0	2.0 – 4.0
AUC (h•ng/mL)		
Mean	121402	352805
SD	35768.8	72018.5
CV %	29.5	20.4

1. Each capsule contains the equivalent of 100 mg of isavuconazole.

Absorption

After oral administration of CRESEMBA in healthy volunteers, the active moiety, isavuconazole, generally reaches maximum plasma concentrations ($C_{\max}$) 2 hours to 3 hours after single and multiple dosing. The absolute bioavailability of isavuconazole following oral administration of CRESEMBA is 98%. No significant concentrations of the prodrug or inactive cleavage product were seen in plasma after oral administration.

Following intravenous administration of CRESEMBA, maximal plasma concentrations of the prodrug and inactive cleavage product were detectable during infusion and declined rapidly following the end of administration. The prodrug was below the level of detection by 1.25 hours after the start of a one-hour infusion. The total exposure of the prodrug based on AUC was less than 1% that of isavuconazole. The inactive cleavage product was quantifiable in some subjects up to 8 hours after the start of infusion. The total exposure of inactive cleavage product based on AUC was approximately 1.3% that of isavuconazole.

CRESEMBA given orally as an intravenous solution administered via nasogastric (NG) tube provides systemic isavuconazole exposure that is similar to the oral capsule ([Table 6](#)).

Table 6. Statistical Comparison of Plasma Pharmacokinetics of Isavuconazole Following Single Oral Dose Administration of 2 Capsules of 186 mg (Equivalent to 200 mg Isavuconazole) and Single Intravenous Solution Dose Administration of 372 mg (Equivalent to 200 mg Isavuconazole) via Nasogastric (NG) Tube in Healthy Subjects Under Fasted Conditions

Pharmacokinetic Parameter	CRESEMBA IV Solution via NG Tube		CRESEMBA Oral Capsules		NG Tube/Oral Capsule
	N	Mean (%CV)	N	Mean (%CV)	GMR (90% CI)
$C_{\max}$ (ng/mL)	13	2295 (23.6)	13	2185 (26.7)	105.34 (89-124)
$AUC_{0-72\text{hr}}$ (hr·ng/mL)	13	34885 (22.1)	13	35777 (24.6)	97.81 (93-103)
$AUC_{0-\infty}$ (hr·ng/mL)	12	98142 (44.5)	12	100050 (46.8)	99.27 (93-106)
GMR = Geometric least-squares mean ratio; CI = confidence interval					

Effect of Food

Coadministration of CRESEMBA equivalent to isavuconazole 400 mg oral dose with a high-fat meal reduced isavuconazole $C_{\max}$ by 9% and increased AUC by 9%. CRESEMBA can be taken with or without food.

Distribution

Isavuconazole is extensively distributed with a mean steady state volume of distribution (V_{ss}) of approximately 450 L. Isavuconazole is highly protein bound (greater than 99%), predominantly to albumin.

Metabolism

In *in vitro* studies isavuconazonium sulfate is rapidly hydrolyzed in blood to isavuconazole by esterases, predominantly by butylcholinesterase. Isavuconazole is a substrate of cytochrome P450 enzymes 3A4 and 3A5.

Following single doses of [cyano ^{14}C] isavuconazonium and [pyridinylmethyl ^{14}C] isavuconazonium in humans, in addition to the active moiety (isavuconazole) and the inactive cleavage product, a number of minor metabolites were identified. Except for the active moiety isavuconazole, no individual metabolite was observed with an AUC greater than 10% of drug-related material.

In vivo studies indicate that CYP3A4, CYP3A5 and subsequently uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (UGT) are involved in the metabolism of isavuconazole.

Excretion

Following oral administration of radio-labeled isavuconazonium sulfate to healthy volunteers, a mean of 46.1% of the total radioactive dose was recovered in the feces and 45.5% was recovered in the urine.

Renal excretion of isavuconazole itself was less than 1% of the dose administered.

The inactive cleavage product is primarily eliminated by metabolism and subsequent renal excretion of the metabolites. Renal elimination of intact cleavage product was less than 1% of the total dose administered. Following intravenous administration of radio-labeled cleavage product, 95% of the total radioactive dose was excreted in the urine.

Special populations

Geriatric Patients

The AUC of isavuconazole following a single oral dose of CRESEMBA equivalent to 200 mg isavuconazole in elderly subjects (65 years and older) was similar to that in younger volunteers (18 years to 45 years). The AUC was similar between younger female and male subjects and between elderly and younger males.

Elderly female AUC estimates were 38% and 47% greater than AUC estimates obtained in elderly males and younger females, respectively. The pharmacokinetic difference in elderly females receiving CRESEMBA are not considered to be clinically significant. Therefore, no dose adjustment is required based on age and gender.

Pediatric Patients

The pharmacokinetics of CRESEMBA in pediatric patients have not been evaluated.

Race

A 2-compartment population pharmacokinetic model was developed to assess the pharmacokinetics of isavuconazole between healthy Western and Chinese subjects. Chinese subjects were found to have on average a 40% lower clearance compared to Western subjects (1.6 L/hr for Chinese subjects as compared to 2.6 L/hr for Western subjects) and therefore approximately 50% higher AUC than Western subjects. Body mass index (BMI) did not play a role in the observed differences. No dose adjustment is recommended for Chinese patients.

Gender

AUC estimates were similar between young female and male subjects (18 years to 45 years). There was a difference in AUC for elderly females, see [Geriatric](#) section above. No dose adjustment is required based on gender.

Renal Impairment

Total isavuconazole AUC and $C_{\max}$ were not affected to a clinically meaningful extent in subjects with mild, moderate and severe renal impairment relative to healthy controls. No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment.

Isavuconazole is not readily dialyzable. A dose adjustment is not warranted in patients with ESRD.

Hepatic Impairment

After a single-dose of CRESEMBA equivalent to 100 mg of isavuconazole was administered to 32 patients with mild (Child-Pugh Class A) hepatic impairment and 32 patients with moderate (Child-Pugh Class B) hepatic impairment (16 intravenous and 16 oral patients per Child-Pugh Class), the least squares mean systemic exposure (AUC) increased 64% and 84% in the Child-Pugh Class A group and the Child-Pugh Class B group, respectively, relative to 32 age and weight-matched healthy subjects with normal hepatic function. Mean $C_{\max}$ was 2% lower in the Child-Pugh Class A group

and 30% lower in the Child-Pugh Class B group. The population pharmacokinetic evaluation of isavuconazole in healthy subjects and patients with mild and moderate hepatic impairment demonstrated that the mild and moderate hepatic impairment population had 40% and 48% lower isavuconazole clearance (CL) values, respectively, compared to the healthy population. It is recommended that the standard CRESEMBA loading dose and maintenance dose regimen be utilized in patients with mild to moderate hepatic disease. CRESEMBA has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C).

Drug Interaction Studies

Isavuconazole is a substrate of CYP3A4 and CYP3A5. *In vitro*, isavuconazole is an inhibitor of CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6. Isavuconazole is also an inhibitor of P-gp-, BCRP- and OCT2-mediated drug transporters. *In vitro*, isavuconazole is also an inducer of CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, and CYP2C9.

The effect of coadministration of drugs on the pharmacokinetics of isavuconazole and the effect of isavuconazole on the pharmacokinetics of coadministered drugs were studied after single and multiple doses of isavuconazole in healthy subjects.

The effects of ketoconazole, rifampin, lopinavir/ritonavir, and esomeprazole on isavuconazole are shown in [Figure 1](#).

Ketoconazole: As a strong CYP3A4 inhibitor, ketoconazole increased the isavuconazole C_{max} by 9% and isavuconazole AUC by 422% after multiple-dose administration of ketoconazole (200 mg twice daily) for 24 days and a single-dose of CRESEMBA equivalent to 200 mg of isavuconazole. Isavuconazole is a sensitive CYP3A4 substrate and use with strong CYP3A4 inhibitors are contraindicated per [Section 4](#) and [Figure 1](#).

Lopinavir/Ritonavir: Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg twice daily) increased the C_{max} and AUC of isavuconazole by 74% and 96%, respectively, with concurrent decreases in the mean AUCs of lopinavir and ritonavir by 27% and 31%, respectively.

Rifampin: Rifampin (600 mg) decreased the mean C_{max} and AUC of isavuconazole by 75% and 97%, respectively, when coadministered with multiple doses of CRESEMBA and thus, coadministration of CRESEMBA with strong CYP3A4 inducers is contraindicated.

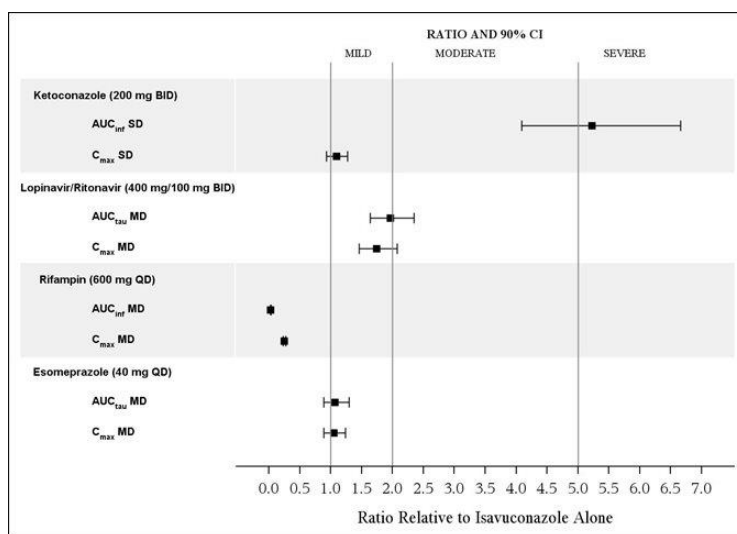


Figure 1. The Effect of Coadministered Drugs on Isavuconazole Exposure

The effects of isavuconazole on ritonavir, lopinavir, prednisone, combined oral contraceptives (ethinyl estradiol and norethindrone), cyclosporine, atorvastatin, sirolimus, midazolam, and tacrolimus are shown in [Figure 2](#).

CYP3A4 Substrates: CRESEMBA increased the systemic exposure of sensitive CYP3A4 substrates midazolam, sirolimus and tacrolimus approximately 2-fold, and therefore CRESEMBA is a moderate inhibitor of CYP3A4.

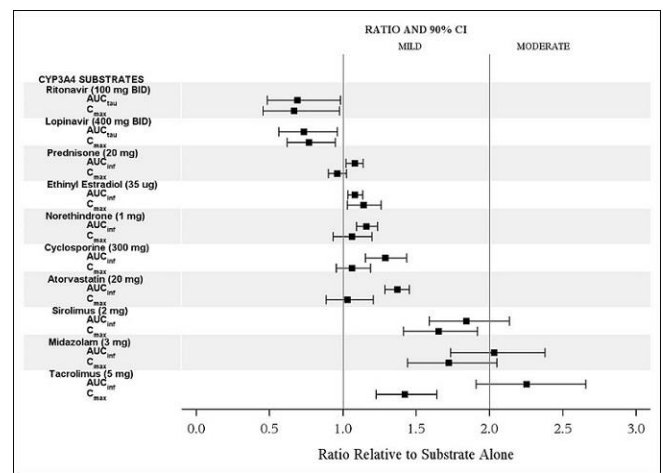


Figure 2. The Effect of Isavuconazole on Coadministered CYP3A4 Substrate Medications

The effects of isavuconazole on other CYP substrates: caffeine, bupropion, methadone, repaglinide, warfarin, omeprazole, and dextromethorphan, are shown in [Figure 3](#).

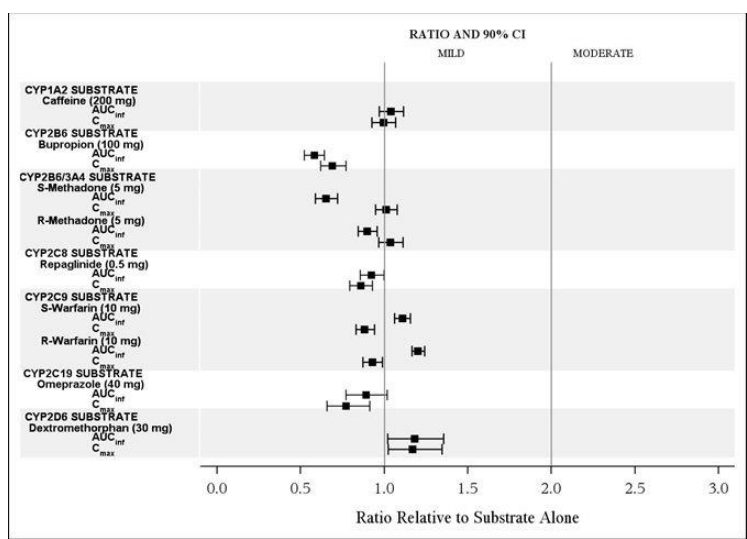


Figure 3. The Effect of Isavuconazole on Exposure of Coadministered CYP Substrate Medications

The effects of isavuconazole on the substrates of UGT and transporters: mycophenolate mofetil (MMF), methotrexate, metformin, and digoxin are shown in [Figure 4](#).

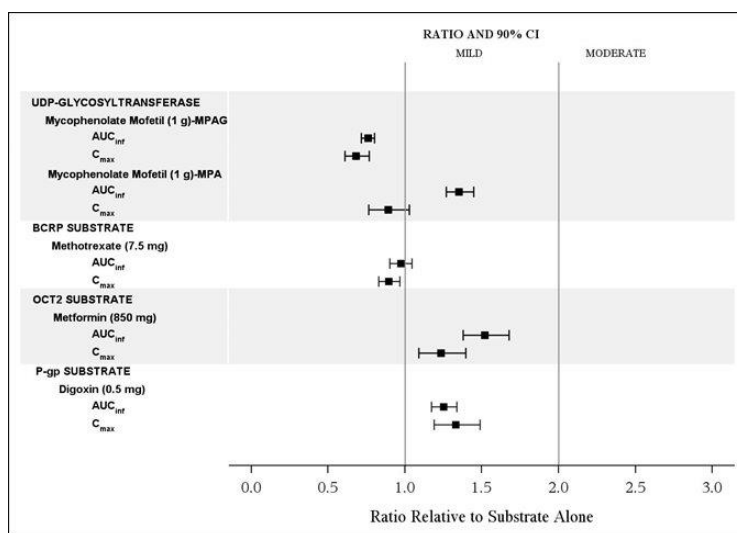


Figure 4. The Effect of Isavuconazole on Exposure on the Substrates of UGT and Transporters

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Isavuconazonium sulfate is the prodrug of isavuconazole, an azole antifungal drug. Isavuconazole inhibits the synthesis of ergosterol, a key component of the fungal cell membrane, through the inhibition of cytochrome P-450 dependent enzyme lanosterol 14- α -demethylase. This enzyme is responsible for the conversion of lanosterol to ergosterol. An accumulation of methylated sterol precursors and a depletion of ergosterol within the fungal cell membrane weakens the membrane structure and function. Mammalian cell demethylation is less sensitive to isavuconazole inhibition.

Resistance

There is a potential for development of resistance to isavuconazole.

The mechanism of resistance to isavuconazole, like other azole antifungals, is likely due to multiple mechanisms that include substitutions in the target gene *CYP51*. Changes in sterol profile and elevated efflux pump activity were observed; however, the clinical relevance of these findings is unclear.

In vitro and animal studies suggest cross-resistance between isavuconazole and other azoles. The relevance of cross-resistance to clinical outcome has not been fully characterized; however, patients failing prior azole therapy may require alternative antifungal therapy.

Antimicrobial Activity

Isavuconazole has activity against most strains of the following microorganisms, both *in vitro* and in clinical infections: *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, and Mucorales such as *Rhizopus oryzae* and Mucormycetes species [see *Clinical Studies* (14)].

Susceptibility Testing

For specific information regarding susceptibility test interpretive criteria and associated test methods and quality control standards recognized by FDA for this drug, please see: <https://www.fda.gov/STIC>.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 2-year rat carcinogenicity study and a 2-year mouse carcinogenicity study, dose-related increases in hepatocellular adenomas and/or carcinomas were observed in male and female B6C3F1/Crl mice, and male, but not female Han Wistar rats at doses as low as 0.1 times the exposure seen in humans administered the maintenance dose. Hepatic hemangiomas were increased in female mice at 300 mg/kg, at an exposure similar to the maintenance dose. Hepatoblastoma were increased in male mice at 100 mg/kg, about 0.4 times the systemic exposures based on AUC comparisons.

Thyroid follicular cell adenomas were observed in male and female rats at doses as low as 60 mg/kg in male rats (about 0.2 times the human clinical maintenance dose). The relevance of the rat thyroid tumors to human carcinogenic risk remains unclear.

A significant increase in the incidence of skin fibromas was seen in male rats at 300 mg/kg, exposures 0.8 times the human exposure at the human clinical maintenance dose. Uterine adenocarcinomas were observed in female rats at 200 mg/kg, at systemic exposures similar to the human exposure at the human clinical maintenance dose.

No mutagenic or clastogenic effects were detected in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay and the *in vivo* bone marrow micronucleus assay in rats.

Oral administration of isavuconazonium sulfate did not affect the fertility in male or female rats treated at doses up to 90 mg/kg/day (approximately 0.3 times the systemic exposure at the human clinical maintenance dose).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Treatment of Invasive Aspergillosis

Trial 1 was a randomized, double-blind, non-inferiority active controlled trial which evaluated the safety and efficacy of CRESEMBA versus voriconazole for primary treatment of invasive fungal disease caused by *Aspergillus* species or other filamentous fungi. Eligible patients had proven, probable, or possible invasive fungal infections per European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) criteria¹. Patients were stratified by history of allogeneic bone marrow transplant, uncontrolled malignancy at baseline, and by geographic region. The mean age of patients was 51 years (range 17-87) and the majority were Caucasians (78%), male (60%), with fungal disease involving the lungs (95%). At least one *Aspergillus* species was identified in 30% of the subjects; *A. fumigatus* and *A. flavus* were the most common pathogens identified. There were few patients with other *Aspergillus* species: *A. niger*, *A. sydowii*, *A. terreus*, and *A. westerdijkiae*. Baseline risk factors are presented in [Table 7](#).

Table 7. Baseline Risk Factors in Intent-To-Treat (ITT¹) Population

	CRESEMBA N=258 n (%)	Voriconazole N=258 n (%)
Hematologic Malignancy	211 (82)	222 (86)
Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant	54 (21)	51 (20)
Neutropenia²	163 (63)	175 (68)
Corticosteroid Use	48 (19)	39 (15)
T-Cell Immunosuppressant Use	111 (43)	109 (42)

1. ITT includes all randomized patients who received at least one dose of study drug.

2. Neutropenia defined as less than 500 cells/mm³.

Patients randomized to receive CRESEMBA treatment were administered a loading dose intravenously of 372 mg of isavuconazonium sulfate (equivalent to 200 mg of isavuconazole) every 8 hours for the first 48 hours. Beginning on Day 3, patients received intravenous or oral therapy of 372 mg of isavuconazonium sulfate (equivalent to 200 mg of

isavuconazole) once daily. Patients randomized to receive voriconazole treatment were administered voriconazole intravenously with a loading dose of 6 mg/kg every 12 hours for the first 24 hours followed by 4 mg/kg intravenously every 12 hours for the following 24 hours. Therapy could then be switched to an oral formulation of voriconazole at a dose of 200 mg every 12 hours. In this trial, the protocol-defined maximum treatment duration was 84 days. Mean treatment duration was 47 days for both treatment groups, of which 8 to 9 days was by an intravenous route of administration.

All-cause mortality through Day 42 in the overall population (ITT) was 18.6% in the CRESEMBA treatment group and 20.2% in the voriconazole treatment group for an adjusted treatment difference of -1.0% with 95% confidence interval of -8.0% to 5.9%. Similar results were seen in patients with proven or probable invasive aspergillosis confirmed by serology, culture or histology (see [Table 8](#)).

Table 8. All-Cause Mortality Through Day 42

	CRESEMBA		Voriconazole		Difference ¹ (95% CI)%
	N	All-cause Mortality n (%)	N	All-cause Mortality n (%)	
ITT	258	48 (18.6)	258	52 (20.2)	-1.0 (-8.0, 5.9)
Proven or Probable Invasive Aspergillosis	123	23 (18.7)	108	24 (22.2)	-2.7 (-13.6, 8.2)

1. Adjusted treatment difference (CRESEMBA-voriconazole) by Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by the randomization factors.

Overall success at End-of-Treatment (EOT) was assessed by a blinded, independent Data Review Committee (DRC) using pre-specified clinical, mycological, and radiological criteria. In the subgroup of patients with proven or probable invasive aspergillosis confirmed by serology, culture or histology, overall success at EOT was seen in 35% of CRESEMBA-treated patients compared to 38.9% of voriconazole-treated patients (see [Table 9](#)).

Table 9. Overall Response Success at End-of-Treatment

	CRESEMBA		Voriconazole		Difference ¹ (95% CI)%
	N	Success n (%)	N	Success n (%)	
Proven or Probable Invasive Aspergillosis	123	43 (35.0)	108	42 (38.9)	-4.0 (-16.3, 8.4)

1. Adjusted treatment difference (CRESEMBA-voriconazole) by Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by the randomization factors.

14.2 Treatment of Invasive Mucormycosis

Trial 2, an open-label, non-comparative trial, evaluated the safety and efficacy of a subset of patients with invasive mucormycosis. Thirty-seven (37) patients had proven or probable mucormycosis according to criteria based on those established by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group¹. *Rhizopus oryzae* and Mucormycetes were the most common pathogens identified. There were few patients with other Mucorales: *Lichtheimia corymbifera*, *Mucor amphibiorum*, *Mucor circinelloides*, *Rhizomucor pusillus*, *Rhizopus azygosporus*, and *Rhizopus microsporus*. The patients were white (68%), male (81%), and had a mean age of 49 years (range 22-79). Fifty-nine percent (59%) of patients had pulmonary disease involvement, half of whom also had other organ involvement. The most common non-pulmonary disease locations were sinus (43%), eye (19%), CNS (16%) and bone (14%). Baseline risk factors are presented in [Table 10](#). The Independent Data Review Committee classified patients receiving CRESEMBA as primary therapy, or for invasive mold disease refractory to, or patients intolerant of other antifungal therapy.

Table 10. Baseline Risk Factors in Mucorales Patients

	Primary N=21 n (%)	Refractory N=11 n (%)	Intolerant N=5 n (%)	Total N=37 n (%)
Hematologic Malignancy	11 (52)	7 (64)	4 (80)	22 (60)
Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant	4 (19)	4 (36)	5 (100)	13 (35)
Neutropenia¹	4 (19)	5 (46)	1 (20)	10 (27)
Corticosteroid Use	5 (24)	3 (27)	2 (40)	10 (27)
T-Cell Immunosuppressant Use	7 (33)	6 (55)	5 (100)	18 (49)
Diabetic	4 (19)	0	0	4 (11)

Therapy status assessed by the Independent Data Review Committee: Primary = patients received CRESEMBA as primary treatment; refractory = patient's underlying infection not adequately treated by prior therapy; intolerant = patients unable to tolerate prior therapy.

1. Neutropenia is defined as less than 500 cells/mm³.

Patients were treated with CRESEMBA intravenously or via oral administration at the recommended doses. Median treatment duration was 102 days for patients classified as primary, 33 days for refractory, and 85 days for intolerant [see *Dosage and Administration* (2.2)].

For patients with invasive mucormycosis, all-cause mortality through Day 42 and success in overall response at the End-of-Treatment as assessed by the Independent Data Review Committee is shown in [Table 11](#). These results provide evidence that CRESEMBA is effective for the treatment of mucormycosis, in light of the natural history of untreated mucormycosis. However, the efficacy of CRESEMBA for the treatment of invasive mucormycosis has not been evaluated in concurrent, controlled clinical trials.

Table 11. All-Cause Mortality and Overall Response Success in Mucorales Patients

	Primary N=21	Refractory N=11	Intolerant N=5	Total N=37
All-cause Mortality Through Day 42	7 (33%)	5 (46%)	2 (40%)	14 (38%)
Overall Response Success Rate at End-of-Treatment	6/19 ¹ (32%)	4/11 (36%)	1/5 (20%)	11/35 ¹ (31%)

1. Two primary mucormycosis patients were not assessed at End-of-Treatment due to ongoing treatment.

15 REFERENCES

- DePauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P., *et al.* (2008) Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Invasive Fungal Infections Quadrature Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) consensus group. *Clinical Infectious Diseases* **46**:1813-1821.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Capsules

CRESEMBA (isavuconazonium sulfate) capsules are supplied as opaque and elongated capsules and have a Swedish orange (reddish-brown) body imprinted with the Astellas logo in black ink and a white cap imprinted with "766" in black

ink. Each capsule contains 186 mg isavuconazonium sulfate (equivalent to 100 mg of isavuconazole) and is packaged as follows:

14-count carton (contains two individual aluminum blister packs of 7 capsules per sheet with desiccant)	NDC 0469-0520-02
56-count carton (contains four 14-count cartons)	NDC 0469-0520-14

Injection

CRESEMBA (isavuconazonium sulfate) for injection is supplied as white to yellow sterile lyophilized powder containing 372 mg isavuconazonium sulfate (equivalent to 200 mg isavuconazole) in a single-dose vial and is packaged as follows:

Individually packaged single-dose vial	NDC 0469-0420-01
10-count carton (contains 10 individually packaged single-dose vials)	NDC 0469-0420-99

16.2 Storage and Handling

Store CRESEMBA capsules at 20°C to 25°C (68°F to 77°F) in the original packaging to protect from moisture. Excursions are permitted from 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [See USP Controlled Room Temperature].

Store CRESEMBA for injection unreconstituted vials at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in a refrigerator. CRESEMBA is a single-dose vial of unpreserved sterile lyophile. Following reconstitution of the lyophile with water for injection USP, the reconstituted solution should be used immediately, or stored below 25°C for a maximum of 1 hour prior to preparation of the patient infusion solution. The prepared infusion solution should be kept for not more than 6 hours at room temperature [20°C to 25°C (68°F to 77°F)] or 24 hours at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) prior to use. CRESEMBA for injection vials are for single-dose use only.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling ([Patient Information](#)).

Advise patients that CRESEMBA can be taken with or without food. Each capsule should be swallowed whole. Do not chew, crush, dissolve, or open the capsules.

Advise patients to inform their physician if they are taking other drugs or before they begin taking other drugs as certain drugs can decrease or increase the plasma concentrations of CRESEMBA.

CRESEMBA can decrease or increase the plasma concentrations of other drugs.

Advise patients to inform their physician if they are pregnant, plan to become pregnant, or are nursing.

Advise patients to inform their physician immediately if they have ever had an allergic reaction to isavuconazole or other antifungal medicines such as ketoconazole, fluconazole, itraconazole, posaconazole, or voriconazole. Advise patients to discontinue CRESEMBA and seek immediate medical attention if any signs or symptoms of severe allergic reaction occur [see *Warnings and Precautions* ([5.3](#))].

Marketed and Distributed by:

Astellas Pharma US, Inc.

Northbrook, IL 60062

CRESEMBA is a registered trademark of Astellas US LLC.

Licensed from: Basilea Pharmaceutica International Ltd.

314330-ISA-USA

2.1.2 和訳

米国添付文書の和訳を以下に示す。

【米国添付文書の和訳】

添付文書のハイライト

本ハイライトには CRESEMBA®を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。CRESEMBA®の添付文書（全文）を参照のこと。

CRESEMBA®（イサブコナゾニウム硫酸塩）カプセル、経口投与用

CRESEMBA®（イサブコナゾニウム硫酸塩）注射剤、静注用

米国における初回承認：2015 年

最近の主な変更

注射剤を経鼻胃管投与する場合の用法・用量、調製時の注意事項 (2.5)

2021 年 4 月

警告および使用上の注意、過敏症 (5.3) 2021 年 12 月

効能・効果

CRESEMBA®は、以下の治療を適応とするアゾール系抗真菌薬である。

・侵襲性アスペルギルス症 (1.1)

・侵襲性ムーコル症 (1.2)

用法・用量

・CRESEMBA 注射剤は、インラインフィルターを通して 1 時間以上かけて投与すること (2.1、2.4)。

・負荷用量：イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg（イサブコナゾール相当量 200 mg）を 8 時間ごとに 6 回（48 時間）経口投与（2 カプセル）または静脈内投与する（1 バイアルの溶解液）(2.2)。

・維持用量：負荷用量の最終投与 12～24 時間後に、イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg（イサブコナゾール相当量 200 mg）の 1 日 1 回経口投与（2 カプセル）または静脈内投与を開始する（1 バイアルの溶解液）(2.2)。

・カプセル剤は食事とは関係なく投与可能である (2.2)。

剤形および含量

・CRESEMBA カプセルは、1 カプセル中にイサブコナゾニウム硫酸塩 186 mg（イサブコナゾールとして 100 mg）を含有する (3)。

・CRESEMBA 注射剤は、イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を含有する無菌の凍結乾燥粉末で、単回使用のバイアルとして供給される (3)。

禁忌

・CRESEMBA に対する過敏症 (4)。

・ケトコナゾール、高用量リトナビルなどの強力な CYP3A4 阻害剤との併用投与 (4, 7)。

- ・リファンピン、カルバマゼピン、セント・ジョーンズ・ワート、長時間作用型バルビツール酸誘導体などの強力な CYP3A4 誘導剤との併用投与 (4, 7)。
- ・家族性 QT 短縮症候群の患者における使用 (4)。

警告および使用上の注意

- ・肝臓に対する副作用：重篤な肝障害が報告されている。CRESEMBA による治療開始時および治療中に肝機能検査値を評価すること (5.1)。
- ・CRESEMBA の静脈内投与中に注入に伴う反応が報告された。注入に伴う反応が発生した場合、CRESEMBA の投与を中止すること (5.2)。
- ・過敏症：本剤以外のアゾール系抗真菌薬の投与中に重篤な過敏症および重症皮膚副作用（アナフィラキシー、Stevens-Johnson 症候群など）が報告されている。アナフィラキシー反応または重篤な皮膚反応が発現した場合は本剤の投与を中止し、必要に応じて支持療法を開始すること (5.3)。
- ・胚・胎児毒性：CRESEMBA は妊婦に投与したとき、胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある。妊婦には、胎児に対する潜在的なリスクを説明すること。妊娠する可能性のある女性には、有効な避妊法を使用するよう指示すること (5.4, 8.1, 8.3)。
- ・薬物相互作用：患者の併用薬剤を確認すること。一部の薬剤はイサブコナゾールの濃度を著しく変化させる可能性がある。イサブコナゾールは、一部の薬剤の濃度を変化させる可能性がある (5.5, 7, 12.3)。
- ・本薬の微粒子：静注用製剤は溶解後に不溶性の微粒子を形成する可能性がある。CRESEMBA はインラインフィルターを通して投与すること (2.4, 5.6)。

副作用

最も高い発現割合で認められた副作用：悪心、嘔吐、下痢、頭痛、肝機能検査値上昇、低カリウム血症、便秘、呼吸困難、咳嗽、末梢性浮腫および背部痛 (6.1)。

副作用が疑われる場合は、Astellas Pharma US, Inc. (1-800-727-7003)、FDA (1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch) のいずれかに報告すること。

薬物相互作用

- ・CYP3A4 の阻害剤または誘導剤は、イサブコナゾールの血漿中濃度を変化させる可能性がある (7)。
- ・免疫抑制薬（タクロリムス、シロリムスまたはシクロスポリン）を CRESEMBA と併用する場合は、治療薬の適切なモニタリングおよび用量調整が必要となる場合がある (7)。
- ・P-gp の基質のうち、治療域の狭い薬剤（例：ジゴキシン）を CRESEMBA と併用する場合は、用量調整が必要となる場合がある (7)。

特定の背景を有する集団での使用

- ・CRESEMBA の投与期間中は授乳を中止すること (8.2)。
- ・重度の肝機能障害を有する患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。CRESEMBA に関連する副作用について臨床的にモニタリングすることを推奨する (8.7)。

患者カウンセリング情報およびFDA承認済の患者向医薬品ガイドについては17項を参照すること。

改訂：2022年2月

添付文書（全文）：目次*

1 効能・効果

- 1.1 侵襲性アスペルギルス症
- 1.2 侵襲性ムーコル症
- 1.3 効能・効果に関する使用上の注意

2 用法・用量

- 2.1 静脈内投与時の重要な注意事項
- 2.2 投与方法
- 2.3 注射剤溶解時の注意事項
- 2.4 注射剤を静脈内投与する場合の希釈・調製時の注意事項
- 2.5 注射剤を経鼻胃管投与する場合の調製時の注意事項
- 2.6 注射剤の配合適性

3 剤形および含量

4 禁忌

5 警告および使用上の注意

- 5.1 肝臓に対する副作用
- 5.2 注入に伴う反応
- 5.3 過敏症
- 5.4 胚・胎児毒性
- 5.5 薬物相互作用
- 5.6 本薬の微粒子

6 副作用

- 6.1 臨床試験成績
- 6.2 市販後使用成績

7 薬物相互作用

8 特定の背景を有する集団での使用

- 8.1 妊婦
- 8.2 授乳婦
- 8.3 生殖能力のある女性および男性
- 8.4 小児への使用
- 8.5 高齢者への使用
- 8.6 腎機能障害
- 8.7 肝機能障害

10 過量投与

11 組成・性状

12 臨床薬理

- 12.1 作用機序
- 12.2 薬力学
- 12.3 薬物動態
- 12.4 真菌学的特性

13 非臨床毒性

- 13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

14 臨床試験

- 14.1 侵襲性アスペルギルス症の治療
- 14.2 侵襲性ムーコル症の治療

15 参考文献

16 供給／保存および取扱い上の注意

- 16.1 供給形態
- 16.2 保存および取扱い

17 患者カウンセリング情報

*本添付文書（全文）から削除した項目または小項目は記載していない。

添付文書（全文）

1 効能・効果

1.1 侵襲性アスペルギルス症

CRESEMBA[®]は、18歳以上の患者における侵襲性アスペルギルス症の治療を適応とするアゾール系抗真菌薬である〔臨床試験（14.1項）および臨床薬理（12.4項）参照〕。

1.2 侵襲性ムーコル症

CRESEMBA は、18歳以上の患者における侵襲性ムーコル症の治療を適応とするアゾール系抗真菌薬である〔臨床試験（14.2項）および臨床薬理（12.4項）参照〕。

1.3 効能・効果に関する使用上の注意

抗真菌治療を開始する前に、原因真菌の分離同定を目的とする真菌培養検査および他の関連する臨床検査（病理組織学的検査を含む）に用いる標本を採取すること。培養またはその他の臨床検査の結果が得られる前に、治療を開始してもよい。ただし、検査結果の判明後、結果に応じて抗真菌治療を再検討すること。

2 用法・用量

2.1 静脈内投与時の重要な注意事項

- ・ 静注用製剤は、インラインフィルター（孔径 0.2～1.2 μm）付きの輸液セットを使用して投与しなければならない。
- ・ 注入に伴う反応のリスクを低減するため、配合適性が確認された希釈溶媒 250 mL で希釈した静注用製剤を 1 時間以上かけて点滴静注すること。急速静脈内投与をしないこと。
- ・ 他の静注用製剤と同時に点滴静注してはならない。
- ・ CRESEMBA の投与前後に、0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）または 5%ブドウ糖注射液（USP）で静脈ラインをフラッシュすること。
- ・ 静注用製剤の希釈後は、溶液に不必要な振動を加えたり激しく振り混ぜたりすることは避けること。気送管搬送システムを使用しないこと。

2.2 投与方法

CRESEMBA（イサブコナゾニウム硫酸塩）は、アゾール系抗真菌薬であるイサブコナゾールのプロドラッグである。CRESEMBA は以下の表 1 に示すように処方すること。

表 1. CRESEMBA の投与方法

	負荷用量	維持用量 ¹
CRESEMBA 注射剤 1 バイアル中にイサブコナゾニウム硫酸塩を 372 mg 含有 ²	1 バイアルの溶解液 (372 mg ²) を 8 時間ごとに 6 回 (48 時間) 静脈内投与	1 バイアルの溶解液 (372 mg ²) を 1 日 1 回静脈内投与
CRESEMBA カプセル 1 カプセル中にイサブコナゾニウム硫酸塩を 186 mg 含有 ³	2 カプセル (372 mg ²) を 8 時間ごとに 6 回 (48 時間) 経口投与	2 カプセル (372 mg ²) を 1 日 1 回経口投与

1. 維持用量の投与は、負荷用量の最終投与 12～24 時間後に開始する。

2. イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg は、イサブコナゾール 200 mg に相当する。

3. イサブコナゾニウム硫酸塩 186 mg は、イサブコナゾール 100 mg に相当する。

CRESEMBA の静注用製剤と経口製剤の生物学的同等性が示されているため、静注用製剤と経口製剤を切り替えても問題ない。製剤を切り替える際に、負荷用量を投与する必要はない。

経口投与時には、本剤カプセルをそのまま飲み込むこと。カプセルを噛んだり、砕いたり、溶かしたり、開けたりしないこと。本剤カプセルは食事とは関係なく投与可能である。

2.3 注射剤溶解時の注意事項

CRESEMBA および規定された溶解液は防腐剤および静菌剤を含有しないため、取扱い時には必ず無菌操作を徹底しなければならない。CRESEMBA は水溶性で防腐剤を含有せず、無菌で発熱性物質を含まない。

- ・ CRESEMBA のバイアル 1 本に注射用水 (USP) 5 mL を加えて溶解させる。
- ・ 穏やかに振り混ぜ、粉末を完全に溶解させる。
- ・ 溶解後の溶液に、微粒子および変色がないことを目視により確認すること。溶解後の CRESEMBA は、澄明であり、目視で確認できる微粒子が含まれないこと。
- ・ 溶解後の溶液は 25° C 未満で保存し、1 時間以内に静注溶液を調製する [用法・用量 (2.4 項) 参照]。
- ・ 経鼻胃管投与する場合には、溶解後 1 時間以内に溶解後の溶液を使用すること [用法・用量 (2.5 項) 参照]。

2.4 注射剤を静脈内投与する場合の希釈・調製時の注意事項

- ・ 溶解後の溶液 5 mL をバイアルから抜き取り、適合性が確認された希釈溶媒 250 mL が入った点滴バッグに添加する（希釈液中のイサブコナゾニウム硫酸塩の濃度は約 1.5 mg/mL）。希釈液中にイサブコナゾールの半透明から白色の微粒子が目視で確認されることがある（インラインフィルターで除去される）。
- ・ 微粒子の形成を低減するため、希釈液は静かに混ぜ合わせるか点滴バッグを転倒混和すること。溶液に不必要な振動を加えたり激しく振り混ぜたりすることは避けること。

- ・孔径 0.2～1.2 μm の微多孔膜を用いたインラインフィルターを点滴バッグに取り付け、インラインフィルターのリマインダーステッカーを貼付する。
- ・気送管搬送システムを使用しないこと。
- ・イサブコナゾールの静脈内投与は、室温で、希釈後 6 時間以内に完了させること。6 時間以内に投与を完了できない場合には、希釈後直ちに静注溶液を冷蔵保存し（2°C～8°C／36°F～46°F）、24 時間以内に投与を完了させること。点滴静注溶液を凍結させてはならない。

2.5 注射剤を経鼻胃管投与する場合の調製時の注意事項

- ・無菌操作を用いて、CRESEMBA 注射剤のバイアル 1 本（イサブコナゾール相当量 200 mg）に注射用水（USP）5 mL を加えて溶解させる〔用法・用量（2.3 項）参照〕。
- ・適切なシリンジおよび注射針を用いて、バイアルの全量（5 mL）を抜き取る。注射針を廃棄し、シリンジにキャップを装着する。
- ・投与する際には、溶解後の溶液が入ったシリンジからキャップを外し、投与に用いる経鼻胃（NG）管にシリンジを接続する。投与終了後、NG 管を水 5 mL で 3 回洗浄する〔臨床薬理（12.3 項）参照〕。
- ・溶解後の溶液は、溶解後 1 時間以内に経鼻胃管投与すること。

2.6 注射剤の配合変化

CRESEMBA 注射剤の投与前の希釈に使用できるのは、以下の希釈溶媒のみである。

- ・0.9%塩化ナトリウム注射液（USP）
- ・5%ブドウ糖注射液（USP）

3 剤形および含量

CRESEMBA カプセルは、1 カプセル中にイサブコナゾニウム硫酸塩 186 mg（イサブコナゾールとして 100 mg）を含有する。不透明で細長く、濃い黄赤色（帯赤褐色）のボディ部に黒色インクで Astellas のロゴが印字されており、白色のキャップ部に黒色インクで「766」と印字されている。

CRESEMBA 注射剤の単回使用バイアルは、1 バイアル中にイサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を含有する。CRESEMBA 注射剤は、無菌の白色から黄色の凍結乾燥粉末で、単回使用のバイアルとして供給される。

4 禁忌

- ・CRESEMBA は、イサブコナゾールに対して過敏症の既往がある患者には禁忌である。
- ・強力な CYP3A4 阻害剤は、イサブコナゾールの血漿中濃度を著しく上昇させる可能性があるため、ケトコナゾール、高用量リトナビル（400 mg 12 時間ごと）などの強力な CYP3A4 阻害剤と CRESEMBA の併用投与は禁忌である〔薬物相互作用（7 項）および臨床薬理（12.3 項）参照〕。
- ・強力な CYP3A4 誘導剤は、イサブコナゾールの血漿中濃度を著しく低下させる可能性があるため、リファンピン、カルバマゼピン、セント・ジョーンズ・ワート、長時間作用

型バルビツール酸誘導体などの強力な CYP3A4 誘導剤と CRESEMBA の併用投与は禁忌である [薬物相互作用 (7 項) および臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

- ・ CRESEMBA は QTc 間隔を用量依存的に短縮した。CRESEMBA は、家族性 QT 短縮症候群の患者には禁忌である [臨床薬理 (12.2 項) 参照]。

5 警告および使用上の注意

5.1 肝臓に対する副作用

肝臓に対する副作用 {例：アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ、総ビリルビンの上昇} が、臨床試験で報告されている。肝機能検査値上昇は概して可逆性であり、CRESEMBA の投与中止を必要としなかった。重篤な基礎疾患（例：血液悪性腫瘍）を有する患者で、CRESEMBA を含むアゾール系抗真菌薬の投与期間中に、死亡を含むより重度の肝臓に対する副作用（例：肝炎、胆汁うっ滞、肝不全）が報告されている。

CRESEMBA による治療開始時および治療中に肝機能検査値を評価すること。CRESEMBA による治療中に肝機能検査異常を発現した患者では、より重度の肝損傷の発現についてモニタリングすること。CRESEMBA に起因する可能性がある肝疾患に一致する臨床徴候や症状が現れた場合、CRESEMBA の投与を中止すること [副作用 (6.1 項) 参照]。

5.2 注入に伴う反応

CRESEMBA の静脈内投与中に注入に伴う反応（例：低血圧、呼吸困難、悪寒、浮動性めまい、錯感覚および感覚鈍麻）が報告された。注入に伴う反応が発現した場合、CRESEMBA の投与を中止すること [副作用 (6.1 項) 参照]。

5.3 過敏症

アナフィラキシー反応

CRESEMBA の投与中に死亡に至ったアナフィラキシー反応が報告されている。治療開始後すぐに呼吸困難、血圧低下、顔面紅潮を伴う全身性紅斑、蕁麻疹などがあらわれることがある。

重症皮膚副作用

本剤以外のアゾール系抗真菌薬の投与中に重症皮膚副作用が報告されている。

重症皮膚副作用が発現した場合は、CRESEMBA の投与を中止し、必要に応じて支持療法を開始すること。CRESEMBA と他のアゾール系抗真菌薬との交差感受性に関する情報はないが、他のトリアゾール系抗真菌剤との交差感受性の報告がある。他のアゾール系抗真菌薬に対し過敏症のある患者に CRESEMBA を処方する場合は過敏症反応の徴候症状を観察すること。

5.4 胚・胎児毒性

動物実験の結果より、CRESEMBA は妊婦に投与したとき胎児に有害な影響を及ぼす可能性があることが報告されている。妊婦には、胎児に対する潜在的なリスクを説明すること。

妊娠期間から離乳期にかけて、ラット（母動物）に 90 mg/kg/日（AUC 換算で臨床での維持用量の半分未満の用量）のイサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与したとき、出生児の周産期死亡率が有意に上昇した。

ラットおよびウサギでは、30 および 45 mg/kg (AUC 換算で臨床での維持用量のそれぞれ約 0.2 倍および 0.1 倍の用量) のイサブコナゾニウム塩酸塩を投与したとき、胎児の痕跡頸肋の発生率が用量依存的な上昇を示した。ラットでは、30 mg/kg (AUC 換算で臨床での維持用量の 1/5 に相当する用量) 以上で、胎児の頬骨弓癒合および過剰肋骨／痕跡過剰肋骨の発生率も用量依存的な上昇を示した [特定の背景を有する集団での使用 (8.1 項) 参照]。

妊娠する可能性のある女性には、CRESEMBA の投与期間中および最終投与後 28 日間は有効な避妊法を使用するよう指示すること [特定の背景を有する集団での使用 (8.3 項) 参照]。

5.5 薬物相互作用

CRESEMBA と強力な CYP3A4 阻害剤 (ケトコナゾール、高用量リトナビルなど) および強力な CYP3A4 誘導剤 (リファンピン、カルバマゼピン、セント・ジョーンズ・ワート、長時間作用型バルビツール酸誘導体など) との併用は禁忌である [禁忌 (4 項) および薬物相互作用 (7 項) 参照]。

5.6 本薬の微粒子

CRESEMBA 静注用製剤の希釈後、イサブコナゾールが析出し沈殿が生じる可能性がある。CRESEMBA はインラインフィルターを通して投与すること [用法・用量 (2.4 項) 参照]。

6 副作用

以下の副作用は、添付文書の他の項に詳細に記載されている。

- ・ 肝臓に対する副作用 [警告および使用上の注意 (5.1 項) 参照]
- ・ 注入に伴う反応 [警告および使用上の注意 (5.2 項) 参照]
- ・ 過敏症 [警告および使用上の注意 (5.3 項) 参照]
- ・ 胚・胎児毒性 [警告および使用上の注意 (5.4 項) 参照]

臨床試験は広く様々な条件下で実施されるため、CRESEMBA の臨床試験で認められた副作用発現割合を他の薬剤の臨床試験の発現割合と直接比較することはできない。また、臨床試験で認められた副作用発現割合が臨床診療で観察される発現割合と一致しない可能性もある。

6.1 臨床試験成績

臨床試験 2 試験で、患者 403 例に CRESEMBA が投与された。CRESEMBA を投与された患者で発現割合が高かった副作用は、悪心 (26%)、嘔吐 (25%)、下痢 (22%)、頭痛 (17%)、肝機能検査値上昇 (16%)、低カリウム血症 (14%)、便秘 (13%)、呼吸困難 (12%)、咳嗽 (12%)、末梢性浮腫 (11%) および背部痛 (10%) であった。2 試験における重篤な副作用の発現例数は 403 例中 223 例 (55%) であり、403 例中 56 例 (14%) が、副作用により CRESEMBA の投与を中止した。臨床試験中に CRESEMBA 投与中止の原因となった主な副作用は、錯乱状態 (0.7%)、急性腎不全 (0.7%)、血中ビリルビン増加 (0.5%)、痙攣 (0.5%)、呼吸困難 (0.5%)、てんかん (0.5%)、呼吸不全 (0.5%) および嘔吐 (0.5%) であった。

この 2 試験の対象患者は、血液悪性腫瘍、化学療法後の好中球減少症、移植片対宿主病、造血幹細胞移植といった基礎疾患を伴う免疫不全状態にあった。この患者集団は、男性 61%、平均年齢 51 歳 (範囲: 17~92 歳、65 歳超の 85 例を含む)、白人 79%、黒人 3% であった。CRESEMBA による治療期間は、144 例で 12 週間超であり、52 例で 6 ヶ月超であった。

試験 1（侵襲性アスペルギルス症の治療に関する無作為化、二重盲検、実薬対照試験）では、治験薬投与後に発現した副作用の発現例数が、CRESEMBA 群およびボリコナゾール群でそれぞれ 257 例中 247 例 (96%) および 259 例中 255 例 (99%) であった。治験薬投与後に発現した副作用による投与中止は、CRESEMBA 群およびボリコナゾール群のそれぞれ 37 例 (14%) および 59 例 (23%) で報告された。試験 1 の CRESEMBA 群で治験薬投与後に発現した主な副作用（発現割合 5%以上）を、表 2 に示す。

試験 2（腎機能障害をもつ侵襲性アスペルギルス症患者および侵襲性ムーコル症患者を対象とした CRESEMBA の非盲検、非比較試験）では、治験薬投与後に発現した副作用が、CRESEMBA 投与患者 146 例中 139 例 (95%) に発現した。治験薬投与後に発現した副作用による投与中止は、CRESEMBA 投与患者の 19 例 (13%) で報告された。CRESEMBA 投与患者で認められた副作用の発現割合および種類は、試験 1 と試験 2 との間で同程度であった。

表 2. 試験 1 の CRESEMBA 群で治験薬投与後に発現した主な副作用（発現割合 5%以上）

器官別大分類 基本語	試験 1	
	CRESEMBA 群 (N=257) n (%)	ボリコナゾール群 (N=259) n (%)
胃腸障害		
悪心	71 (27.6)	78 (30.1)
嘔吐	64 (24.9)	73 (28.2)
下痢	61 (23.7)	60 (23.2)
腹痛	43 (16.7)	59 (22.8)
便秘	36 (14.0)	54 (20.8)
消化不良	16 (6.2)	14 (5.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	39 (15.2)	46 (17.8)
疲労	27 (10.5)	18 (6.9)
胸痛	23 (8.9)	16 (6.2)
注射部位反応	16 (6.2)	4 (1.5)
肝胆道系障害		
肝機能検査値上昇 ¹	44 (17.1)	63 (24.3)
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	49 (19.1)	58 (22.4)
食欲減退	22 (8.6)	28 (10.8)
低マグネシウム血症	14 (5.4)	27 (10.4)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	26 (10.1)	19 (7.3)
神経系障害		
頭痛	43 (16.7)	38 (14.7)
精神障害		
不眠症	27 (10.5)	25 (9.7)
譫妄 ²	22 (8.6)	30 (11.6)
不安	21 (8.2)	18 (6.9)
腎および尿路障害		
腎不全	26 (10.1)	21 (8.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	44 (17.1)	35 (13.5)
急性呼吸不全	19 (7.4)	22 (8.5)

器官別大分類 基本語	試験 1	
	CRESEMBA 群 (N=257) n (%)	ポリコナゾール群 (N=259) n (%)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	22 (8.6)	36 (13.9)
そう痒症	21 (8.2)	15 (5.8)
血管障害		
低血圧	21 (8.2)	28 (10.8)

1.肝機能検査値上昇には、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、血中アルカリホスファターゼ、血中ビリルビンおよびγ-グルタミルトランスフェラーゼの上昇といった副作用が含まれる。

2.譫妄には、激越、錯乱状態、譫妄、失見当識および精神状態変化といった副作用が含まれる。

以下の副作用は、試験 1 または試験 2 の CRESEMBA 投与患者全体での発現割合が 5%未満であった。この一覧には、表 2 に示した副作用は含まれていない。この一覧には、CRESEMBA との因果関係を否定できない副作用または医師が患者のリスクを管理する際に役立つ可能性がある副作用を示す。

- ・血液およびリンパ系障害：無顆粒球症、白血球減少症、汎血球減少症
- ・心臓障害：心房細動、心房粗動、徐脈、心電図 QT 短縮、動悸、上室性期外収縮、上室性頻脈、心室性期外収縮、心停止
- ・耳および迷路障害：耳鳴、回転性めまい
- ・眼障害：視神経症
- ・胃腸障害：腹部膨満、胃炎、歯肉炎、口内炎
- ・一般・全身障害および投与部位の状態：カテーテル関連血栓、倦怠感、悪寒
- ・肝胆道系障害：胆嚢炎、胆石症、肝炎、肝腫大、肝不全
- ・免疫系障害：過敏症
- ・傷害、中毒および処置合併症：転倒
- ・代謝および栄養障害：低アルブミン血症、低血糖症、低ナトリウム血症
- ・筋骨格系および結合組織障害：筋炎、骨痛、頸部痛
- ・神経系障害：痙攣、味覚不全、脳症、感覚鈍麻、片頭痛、末梢性ニューロパチー、錯感覚、傾眠、昏迷、失神、振戦
- ・精神障害：錯乱、幻覚、うつ病
- ・腎および尿路障害：血尿、蛋白尿
- ・呼吸器、胸郭および縦隔障害：気管支痙攣、頻呼吸
- ・皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮膚炎、剥脱性皮膚炎、紅斑、点状出血、蕁麻疹
- ・血管障害：血栓性静脈炎

臨床検査値に及ぼす影響

試験 1 では、基準範囲上限値の 3 倍を超える肝トランスアミナーゼ（アラニン・アミノトランスフェラーゼまたはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）上昇が、治験薬投与終了時に CRESEMBA 投与群の 4.4%で報告された。基準範囲上限値の 10 倍を超える肝トランスアミナーゼの上昇が、CRESEMBA 投与群の 1.2%に発現した。

6.2 市販後使用成績

CRESEMBA の承認後の使用中に以下の副作用が新たに確認されている。これらの副作用は人数が不明な母集団からの自発報告であるため、信頼できる発現頻度を推定したり、本剤投与との因果関係を確認したりすることは必ずしもできない。

免疫系障害：アナフィラキシー反応

7 薬物相互作用

イサブコナゾールは CYP3A4 の高感受性基質である。CYP3A4 の阻害剤または誘導剤は、イサブコナゾールの血漿中濃度を変化させる可能性がある。

イサブコナゾールは中程度の CYP3A4 阻害剤であり、P-糖蛋白 (P-gp) および有機カチオントランスポーター2 (OCT2) の弱い阻害剤である。

併用薬がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響およびイサブコナゾールが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、薬物相互作用試験が実施された [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

表 3. CRESEMBA の薬物動態に影響を及ぼす薬剤

	推奨事項	備考
ケトコナゾール	すべての強力な CYP3A4 阻害剤との併用は禁忌である。	ケトコナゾールとの併用時に、イサブコナゾールの曝露量に 5 倍を超える増加が認められる [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。
ロピナビル／リトナビル ¹	CRESEMBA をロピナビル／リトナビルと併用する場合は、注意喚起することを推奨する。	ロピナビル／リトナビルとの併用時に、イサブコナゾールの曝露量に 96% の増加が認められる [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。
リファンピン	すべての強力な CYP3A4 誘導剤との併用は禁忌である。	リファンピンとの併用時に、イサブコナゾールの曝露量に 97% の減少が認められる [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

1. ロピナビル 400 mg とリトナビル 100 mg の併用

表 4. CRESEMBA が他剤の薬物動態に及ぼす影響

	推奨事項	備考
ロピナビル／リトナビル ¹	慎重使用	ロピナビル／リトナビルと CRESEMBA の併用投与時に、ロピナビルおよびリトナビルの曝露量が減少した。これにより、抗ウイルス効果が減少するおそれがある [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。
アトルバスタチン	慎重使用	アトルバスタチンを CRESEMBA と併用すると、アトルバスタチンの曝露量が増加する可能性があるため、慎重を期すこと。アトルバスタチンの典型的な副作用について患者をモニタリングすること [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。
シクロスポリン	慎重使用	CRESEMBA とシクロスポリンを併用投与すると、シクロスポリンの曝露量が増加する。シクロスポリン濃度をモニタリングし、必要に応じて用量を調整すること [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。
シロリムス	慎重使用	CRESEMBA とシロリムスを併用投与すると、シロリムスの曝露量が増加する。シロリムス濃度をモニ

	推奨事項	備考
		タリングし、必要に応じて用量を調整すること〔臨床薬理 (12.3 項) 参照〕。
タクロリムス	慎重使用	CRESEMBA とタクロリムスを併用投与すると、タクロリムスの曝露量が増加する。タクロリムス濃度をモニタリングし、必要に応じて用量を調整すること〔臨床薬理 (12.3 項) 参照〕。
ミダゾラム	慎重使用	CRESEMBA とミダゾラムを併用投与すると、ミダゾラムの曝露量が増加する。イサブコナゾールと併用する場合、ミダゾラムの減量を検討すること〔臨床薬理 (12.3 項) 参照〕。
Bupropion	慎重使用	CRESEMBA と bupropion を併用投与すると、bupropion の曝露量が減少する。CRESEMBA と併用する場合、bupropion の増量が必要となる場合があるが、最大推奨用量を超えないこと〔臨床薬理 (12.3 項) 参照〕。
ミコフェノール酸モフェチル	慎重使用	CRESEMBA とミコフェノール酸モフェチル (MMF) を併用投与すると、MMF の曝露量が増加する。CRESEMBA を MMF と同時に投与する場合は、ミコフェノール酸 (MPA) に関連する毒性をモニタリングすること〔臨床薬理 (12.3 項) 参照〕。
ジゴキシン	慎重使用	CRESEMBA とジゴキシンを併用投与すると、ジゴキシンの曝露量が増加する。CRESEMBA と同時に投与する場合は、ジゴキシンの血清中濃度をモニタリングし、ジゴキシン用量の調整に使用すること〔臨床薬理 (12.3 項) 参照〕。

1. ロピナビル 400 mg とリトナビル 100 mg の併用

8 特定の背景を有する集団での使用

8.1 妊婦

リスクの要約

動物実験の結果より、CRESEMBA を妊婦に投与したとき、胎児に有害な影響を及ぼす可能性があることが報告されている。妊婦への CRESEMBA の投与について、主要な先天異常、流産、母体または胎児の有害転帰の薬物関連リスクを評価するためのヒトのデータは得られていない。動物実験では、妊娠期間から離乳期にかけて、臨床曝露量の約 0.5 倍のイサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与したとき、出生児の周産期死亡率が上昇した。妊娠ラットおよび妊娠ウサギに対し、胎児の器官形成期に、臨床での維持用量投与時を下回る曝露量でイサブコナゾニウム塩酸塩を経口投与したとき、胎児の痕跡頸肋および頬骨弓癒合などの様々な骨格異常の発生率上昇が認められた（「データ」参照）。妊婦には、胎児に対する潜在的なリスクを説明すること〔警告および使用上の注意 (5.4 項) 参照〕。

対象とする患者集団において推定される主要な先天異常および流産の背景リスクについては不明である。すべての妊娠には、先天異常、流産またはその他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における主要な先天異常および流産の背景リスクは、それぞれ 2～4%および 15～20%と推定される。

データ

動物でのデータ

ラットおよびウサギでは、器官形成期（ラットでは妊娠 6～17 日、ウサギでは妊娠 6～18 日）に、30 および 45 mg/kg（AUC 換算で臨床曝露量のそれぞれ約 0.2 倍および 0.1 倍の用量）のイサブコナゾール塩酸塩を投与したとき、胎児の痕跡頸肋の発生率が用量依存的な上昇を示した。ラットでは、30 mg/kg（AUC 換算で臨床曝露量の 0.2 倍の用量）以上で胎児の頬骨弓癒合および過剰肋骨／痕跡過剰肋骨の発生率も用量依存的な上昇を示した。骨格異常は、他のアゾール系抗真菌薬の胚・胎児発生毒性試験でも認められている。

妊娠期間から授乳期（妊娠 6 日から分娩後 20 日）にかけて、ラット（母動物）に 90 mg/kg/日（AUC 換算で臨床曝露量の約 0.5 倍の用量）までのイサブコナゾール硫酸塩を経口投与したとき、出生児の周産期死亡率が上昇を示した。同じ用量で、出生児の妊娠期間および出産に対する影響は認められなかった。

8.2 授乳婦

リスクの要約

イサブコナゾールのヒト母乳への移行性、哺乳児に対する影響および乳汁産生に対する影響に関する情報は得られていない。授乳中のラットに静脈内投与したところ、イサブコナゾールの乳汁移行が認められた。動物の乳汁中への薬物の移行が認められる場合、その薬物はヒト母乳に移行する可能性が高い。したがって、CRESEMBA の投与期間中は授乳を中止すること。

8.3 生殖能力のある女性および男性

避妊

CRESEMBA を妊婦に投与すると、胚・胎児に有害な影響を及ぼす可能性がある [警告および使用上の注意 (5.4 項) および特定の背景を有する集団での使用 (8.1 項) 参照]。妊娠する可能性のある女性には、CRESEMBA の投与期間中および最終投与後 28 日間は有効な避妊法を使用するよう指示すること。

8.4 小児への使用

18 歳未満の小児患者における CRESEMBA の安全性および有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への使用

第 II 相試験および第 III 相試験で本剤を投与された患者 547 例のうち、86 例 (16%) が 65 歳超、20 例 (4%) が 75 歳超であった。イサブコナゾールの薬物動態は、非高齢被験者と高齢被験者（65 歳以上）との間で同様である [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。高齢患者に対する本剤の用量調整は不要である。

8.6 腎機能障害

第 III 相試験で本剤を投与された患者 403 例のうち、推算糸球体濾過量 (GFR) が 60 mL/min/1.73 m² 未満であったのは 79 例 (20%) であった。末期腎不全 (ESRD) 患者を含む軽度、中等度または重度の腎機能障害を有する患者に対し、用量調整の必要はない [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。

8.7 肝機能障害

軽度または中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A および B）を有する患者に対し、用量調整の必要はない [臨床薬理 (12.3 項) 参照]。重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 C）では、本剤の試験が実施されていないため、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。重度の肝機能障害を有する患者に投与する場合、CRESEMBA に関連する副作用について臨床的にモニタリングすることを推奨する [警告および使用上の注意 (5.1 項) 参照]。

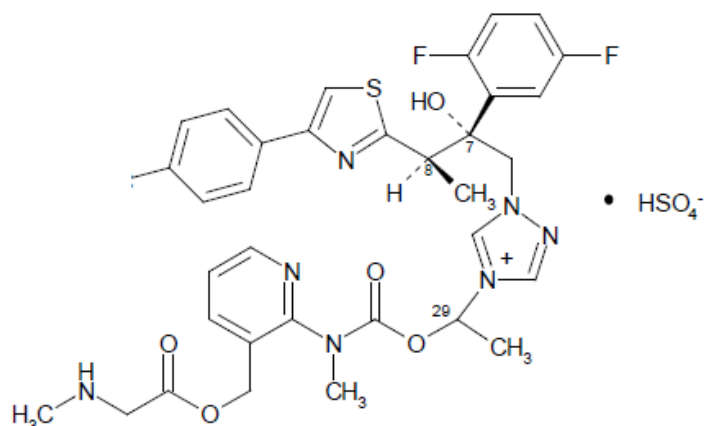
10 過量投与

臨床試験では、推奨用量を超える 1 日量の CRESEMBA 投与により、副作用の発現割合が上昇した。QT/QTc 評価試験で治療用量を上回る用量（推奨維持用量の 3 倍量）を評価したところ、治験薬投与後に発現した副作用（頭痛、浮動性めまい、錯感覚、傾眠、注意力障害、味覚不全、口内乾燥、下痢、口の感覚鈍麻、嘔吐、ほてり、不安、落ち着きのなさ、動悸、頻脈、羞明および関節痛）の発現割合が、治療用量群（維持用量）と比較して用量に比例した上昇を示した。治療用量を上回る用量群では、治験薬投与後に発現した副作用により、39 例中 7 例 (17.9%) が治験薬投与を中止した。

イサブコナゾールは血液透析で除去されない。イサブコナゾールに特異的な解毒剤はない。過量投与となった場合は、支持療法および適切なモニタリングを行うこと。

11 有効成分に関する理化学的知見および製剤組成

CRESEMBA は、アゾール系抗真菌薬であるイサブコナゾールのプロドラッグであるイサブコナゾニウム硫酸塩を含有する。原薬であるイサブコナゾニウム硫酸塩は、白色～黄白色の無晶形粉末である。イサブコナゾニウム硫酸塩の化学名は、glycine, *N*-methyl-, [2-[[[1-[1-[(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cyanophenyl)-2-thiazolyl]-2-(2,5-difluorophenyl)-2-hydroxybutyl]-4*H*-1,2,4-triazolium-4-yl]ethoxy]carbonyl]methylamino]-3-pyridinyl]methyl ester, sulfate (1:1)である。実験式は $C_{35}H_{35}F_2N_8O_5S \cdot HSO_4$ であり、分子量は 814.84 である。イサブコナゾニウム硫酸塩の構造式は以下のとおりである：



CRESEMBA（イサブコナゾニウム硫酸塩）カプセルは経口製剤である。CRESEMBA カプセルは、1 カプセル中にイサブコナゾニウム硫酸塩 186 mg を含有し、これはイサブコナゾール 100 mg に相当する。有効成分以外の成分として、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、ヒプロメロース、赤色酸化鉄、二酸化チタン、精製水、ジェランガム、酢酸カリウム、エデト酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、セラック、プロピレングリコール、強アンモニア水、水酸化カリウムおよび黒色酸化鉄を含有する。

CRESEMBA（イサブコナゾニウム硫酸塩）注射剤は静注用製剤である。CRESEMBA 注射剤は、白色から黄色の無菌の凍結乾燥粉末で、1 バイアル中にイサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg を含有し、これはイサブコナゾール 200 mg に相当する。有効成分以外の成分として、1 バイアル中に D-マンニトール 96 mg および pH 調整用の硫酸を含有する。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

イサブコナゾニウム硫酸塩は、アゾール系抗真菌薬であるイサブコナゾールのプロドラッグである [真菌学的特性 (12.4 項) 参照]。

12.2 薬力学

薬物動態-薬力学関係

比較対照試験で侵襲性アスペルギルス症に対して本剤を投与した患者では、イサブコナゾールの血漿中 AUC または血漿中濃度と有効性との間に有意な関連が認められなかった。

心臓電気生理学的作用

CRESEMBA カプセルの反復投与が QTc 間隔に及ぼす影響を評価した。健康被験者 160 例を対象とした無作為化、プラセボおよび実薬対照（モキシフロキサシン 400 mg 単回投与）、4 群、並行群間試験において、1 日目および 2 日目に CRESEMBA 2 カプセル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を 1 日 3 回投与し、その後、13 日間にわたり 2 カプセルまたは 6 カプセル（イサブコナゾール相当量 600 mg）を 1 日 1 回投与した。

イサブコナゾールは QTc 間隔を用量依存的に短縮した。投与 2 時間後の QTc 間隔の最小二乗平均 (LSM) に関する 2 カプセル投与時とプラセボ投与時との間の差は -13.1 ms (90% CI : -17.1 ~ -9.1 ms) であった。6 カプセルへの増量により、投与 2 時間後の QTc 間隔の LSM に関するプラセボ投与時との差は -24.6 ms (90% CI : -28.7 ~ -20.4 ms) となった。CRESEMBA と QTc 間隔を短縮する他剤との併用は評価されていないため、相加的な影響があるか否かは不明である。

12.3 薬物動態

全身薬物動態

健康被験者では、イサブコナゾール相当量 600 mg（6 カプセル）/日までの CRESEMBA カプセルを経口投与したときのイサブコナゾールの薬物動態は、用量比例性を示す（表 5）。健康被験者および患者を対象とした母集団薬物動態解析に基づくと、静脈内投与後のイサブコナゾールの血漿中半減期の平均は 130 時間であり、分布容積 (V_{ss}) の平均は約 450 L であった。

表 5. CRESEMBA カプセル投与後のイサブコナゾールの定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ	CRESEMBA 2 カプセル ¹ (n = 37)	CRESEMBA 6 カプセル ¹ (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
平均	7499	20028
SD	1893.3	3584.3
CV %	25.2	17.9
t_{max} (h)		
中央値	3.000	4.000
範囲	2.0 – 4.0	2.0 – 4.0
AUC (h·ng/mL)		
平均	121402	352805
SD	35768.8	72018.5
CV %	29.5	20.4

1. 1 カプセル中にイサブコナゾール相当量で 100 mg 含有する。

吸収

健康被験者に CRESEMBA を単回経口投与および反復経口投与したとき、有効成分イサブコナゾールは概ね投与 2～3 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達する。CRESEMBA 経口投与後のイサブコナゾールの絶対的経口バイオアベイラビリティは 98% である。経口投与後、プロドラッグおよび不活性の分解生成物の血漿中濃度は検出されない、もしくは定量下限付近の濃度であった。

CRESEMBA を静脈内投与したとき、プロドラッグおよび不活性の分解生成物の最高血漿中濃度は点滴静注中に検出可能であり、点滴静注終了後に速やかに低下した。プロドラッグは、1 時間の点滴静注の開始 1.25 時間後までに検出限界未満となった。AUC に基づくプロドラッグの総曝露量は、イサブコナゾールの総曝露量の 1% 未満であった。不活性の分解生成物は、一部の被験者で点滴静注開始の 8 時間後まで定量下限を上回った。AUC に基づく不活性の分解生成物の総曝露量は、イサブコナゾールの総曝露量の約 1.3% であった。

CRESEMBA の静注溶液を経鼻胃 (NG) 管を用いて経口投与したときのイサブコナゾールの全身曝露量は、経口カプセル投与後の全身曝露量と同程度である (表 6)。

表 6. 空腹時の健康被験者に含量 186 mg のカプセル 2 カプセル (イサブコナゾール相当量 200 mg) を単回経口投与及び含量 372 mg の静注溶液 (イサブコナゾール相当量 200 mg) を単回経鼻胃 (NG) 管投与したときのイサブコナゾールの血漿中薬物動態の統計学的比較

薬物動態パラメータ	CRESEMBA 静注溶液の NG 管投与		CRESEMBA カプセル の経口投与		NG 管/経口 カプセル
	N	平均 (%CV)	N	平均 (%CV)	GMR (90% CI)
C _{max} (ng/mL)	13	2295 (23.6)	13	2185 (26.7)	105.34 (89 – 124)
AUC _{0-72hr} (hr·ng/mL)	13	34885 (22.1)	13	35777 (24.6)	97.81 (93 – 103)

AUC _{0-∞} (hr·ng/mL)	12	98142 (44.5)	12	100050 (46.8)	99.27 (93 – 106)
GMR = 幾何最小二乗平均値の比、CI = 信頼区間					

食事の影響

イサブコナゾール相当量 400 mg の CRESEMBA を経口投与したときのイサブコナゾールの C_{max} および AUC は、高脂肪食摂取により、それぞれ 9%低下および 9%増加を示した。CRESEMBA は食事とは関係なく投与可能である。

分布

イサブコナゾールは広く分布し、定常状態における平均分布容積 (V_{ss}) は約 450 L である。イサブコナゾールは蛋白との結合率が高く (99%超)、大部分はアルブミンに結合する。

代謝

in vitro 試験では、イサブコナゾニウム硫酸塩は、血中のエステラーゼ（主としてブチリルコリンエステラーゼ）により、イサブコナゾールへと速やかに加水分解される。イサブコナゾールはチトクローム P450 の分子種 3A4 および 3A5 の基質である。

シアノ基を ¹⁴C 標識したイサブコナゾニウムおよびピリジニルメチル基を ¹⁴C 標識したイサブコナゾニウムを健康被験者に単回投与したとき、有効成分（イサブコナゾール）および不活性の分解生成物と共に、いくつかの微量代謝物が同定された。有効成分イサブコナゾールを除き、薬物関連物質の AUC の 10%を超える代謝物は検出されなかった。

In vivo 試験では、イサブコナゾールの代謝に CYP3A4、CYP3A5、また、その後、ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) が関与することが示されている。

排泄

健康被験者に放射能標識したイサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与したとき、投与放射能の平均 46.1%が糞中から回収され、平均 45.5%が尿中から回収された。イサブコナゾールのまま腎排泄される割合は、投与量の 1%未満であった。

不活性の分解生成物は、主として代謝により消失し、その後、代謝物が腎排泄を受ける。分解生成物のまま腎排泄される割合は、投与量の 1%未満であった。不活性分解生成物部分を ¹⁴C 標識したイサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内投与したとき、投与放射能の 95%が尿中排泄された。

特定の背景を有する集団

高齢患者

高齢被験者（65 歳以上）にイサブコナゾール相当量 200 mg の CRESEMBA を単回経口投与したときのイサブコナゾールの AUC は、非高齢被験者（18～45 歳）での AUC と同程度であった。AUC は、非高齢女性と非高齢男性との間、また、高齢男性と非高齢男性との間で同程度であった。

高齢女性における AUC は、高齢男性および非高齢女性と比較してそれぞれ 38%高値および 47%高値であった。CRESEMBA 投与後の薬物動態に関する高齢女性と高齢男性および非高齢女性との差異は、臨床的に重要でないと判断される。したがって、年齢および性別に基づく用量調整は不要である。

小児患者

CRESEMBA の薬物動態は、小児患者では評価されていない。

人種

欧米人健康被験者と中国人健康被験者との間でイサブコナゾールの薬物動態を比較するため、2コンパートメント母集団薬物動態モデルを構築した。中国人では、欧米人と比較してクリアランスが平均 40%低値であったことから（欧米人での 2.6 L/hr に対し中国人で 1.6 L/hr）、欧米人と比較して AUC が約 50%高値であった。ボディマス指数 (BMI) は、この人種差に関与しなかった。中国人患者での用量調整は不要である。

性別

AUC は、非高齢女性と非高齢男性（18～45 歳）との間で同程度であった。高齢女性と高齢男性との間では、AUC に差が認められた。上記の高齢患者の項を参照。性別に基づく用量調整は不要である。

腎機能障害

軽度、中等度または重度の腎機能障害を有する被験者を健康対象者と比較したとき、イサブコナゾールの総 C_{max} および AUC に臨床的に意味のある影響は認められなかった。腎機能障害を有する患者に対する用量調整の必要はない。

イサブコナゾールは透析により除去されにくい。ESRD を有する患者に対する用量調整の必要はない。

肝機能障害

軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）を有する患者 32 例および中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する患者 32 例にイサブコナゾール相当量 100 mg の CRESEMBA を単回投与したとき（各 Child-Pugh 分類群 32 例のうち、各 16 例にそれぞれ静脈内投与および経口投与）、全身曝露量 (AUC) の最小二乗平均は、年齢および体重を一致させた肝機能正常の健康被験者 32 例と比較して、Child-Pugh 分類 A 群および Child-Pugh 分類 B 群でそれぞれ 64%高値および 84%高値であった。平均 C_{max} は、Child-Pugh 分類 A 群および Child-Pugh 分類 B 群でそれぞれ 2%低値および 30%低値であった。健康被験者ならびに軽度および中等度の肝機能障害を有する患者を対象としてイサブコナゾールの母集団薬物動態を評価したところ、健康者集団と比較して、軽度および中等度の肝機能障害集団では、イサブコナゾールのクリアランス (CL) 値がそれぞれ 40%低値および 48%低値であることが示された。軽度から中等度の肝機能障害を有する患者では、CRESEMBA の標準的な負荷用量および維持用量を使用することを推奨する。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者を対象とした CRESEMBA の試験は実施されていない。

薬物相互作用試験

イサブコナゾールは CYP3A4 および CYP3A5 の基質である。In vitro では、イサブコナゾールは CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 および CYP2D6 の阻害剤である。イサブコナゾールは、薬物トランスポーターである P-gp、BCRP および OCT2 の阻害剤でもある。In vitro では、イサブコナゾールは、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8 および CYP2C9 の誘導剤でもある。

健康被験者にイサブコナゾールを単回投与および反復投与し、イサブコナゾールの薬物動態に併用薬が及ぼす影響および併用薬の薬物動態にイサブコナゾールが及ぼす影響を評価した。

ケトコナゾール、リファンピン、ロピナビル／リトナビルおよびエソメプラゾールがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を図 1 に示す。

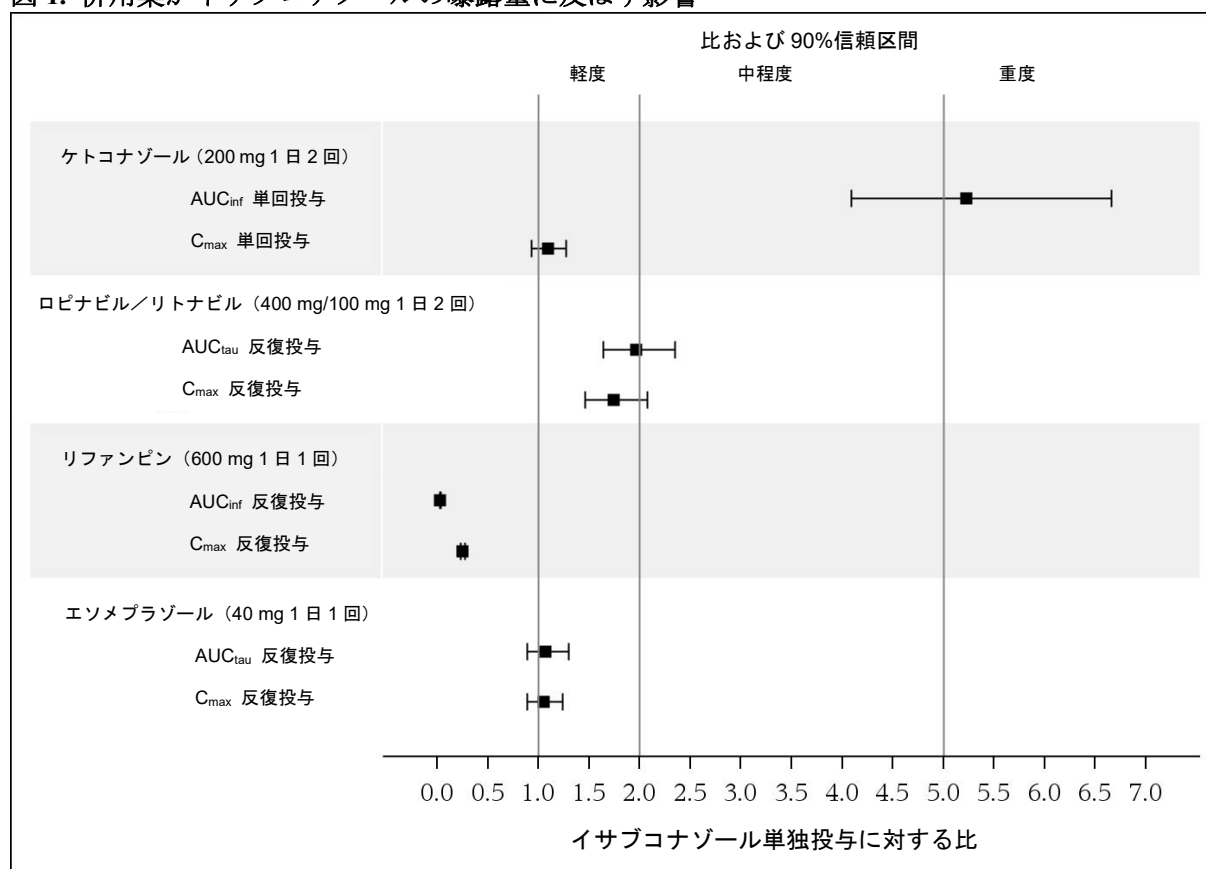
ケトコナゾール：ケトコナゾールは強力な CYP3A4 阻害剤であり、ケトコナゾール（200 mg 1 日 2 回）の 24 日間反復投与とイサブコナゾール相当量 200 mg の CRESEMBA 単回投与を併用したとき、イサブコナゾールの C_{max} が 9%上昇し、イサブコナゾールの AUC が 422%増加した。4

項および図 1 に示すように、イサブコナゾールは CYP3A4 の高感受性基質であり、強力な CYP3A4 阻害剤との併用は禁忌である。

ロピナビル／リトナビル：ロピナビル／リトナビル（400 mg/100 mg 1 日 2 回）を併用したとき、イサブコナゾールの C_{max} が 74%上昇し AUC が 96%増加すると同時に、ロピナビルおよびリトナビルの平均 AUC がそれぞれ 27%および 31%減少した。

リファンピン：リファンピン（600 mg）を CRESEMBA の反復投与と併用したとき、イサブコナゾールの平均 C_{max} が 75%低下し平均 AUC が 97%減少した。このため、CRESEMBA と強力な CYP3A4 誘導剤との併用は禁忌である。

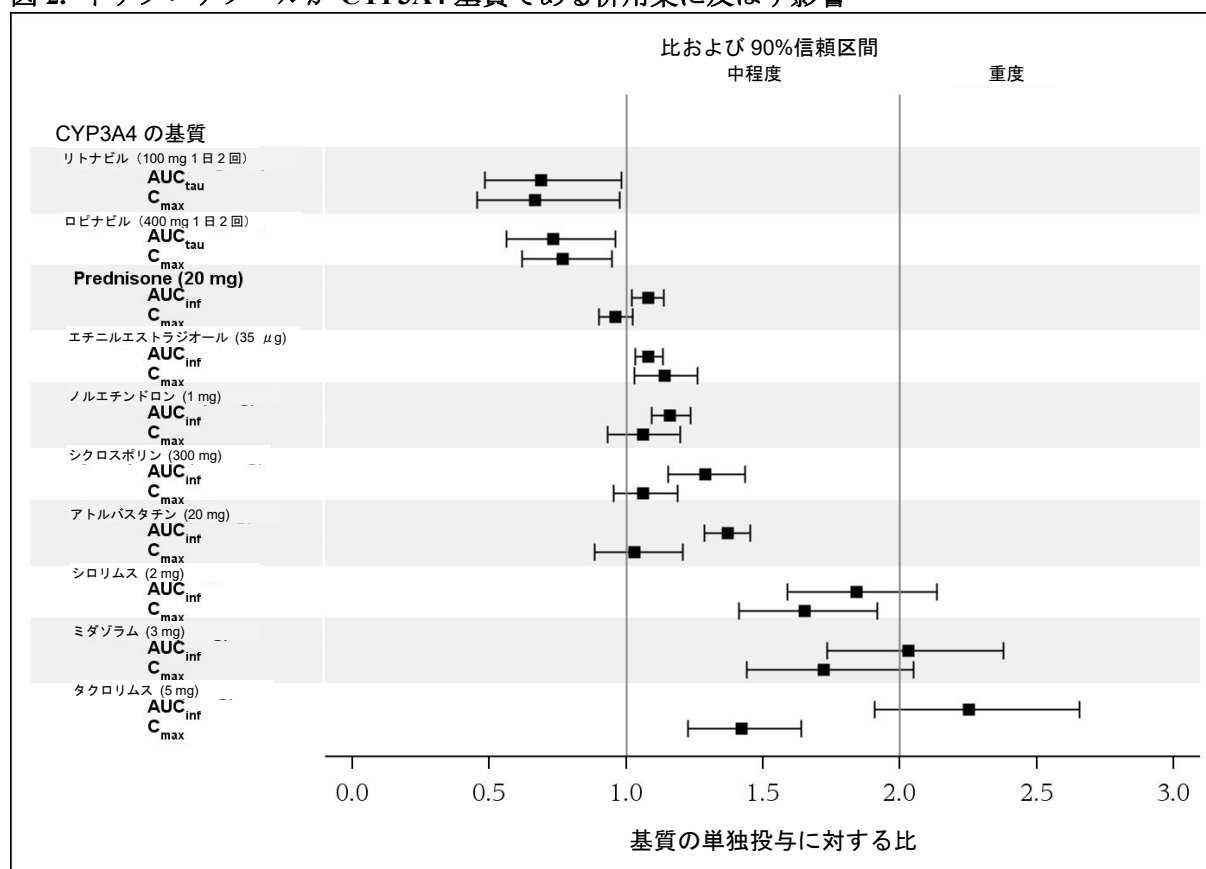
図 1. 併用薬がイサブコナゾールの曝露量に及ぼす影響



リトナビル、ロピナビル、prednisone、配合経口避妊薬（エチニルエストラジオールおよびノルエチンドロン）、シクロスポリン、アトルバスタチン、シロリムス、ミダゾラムおよびタクロリムスにイサブコナゾールが及ぼす影響を図 2 に示す。

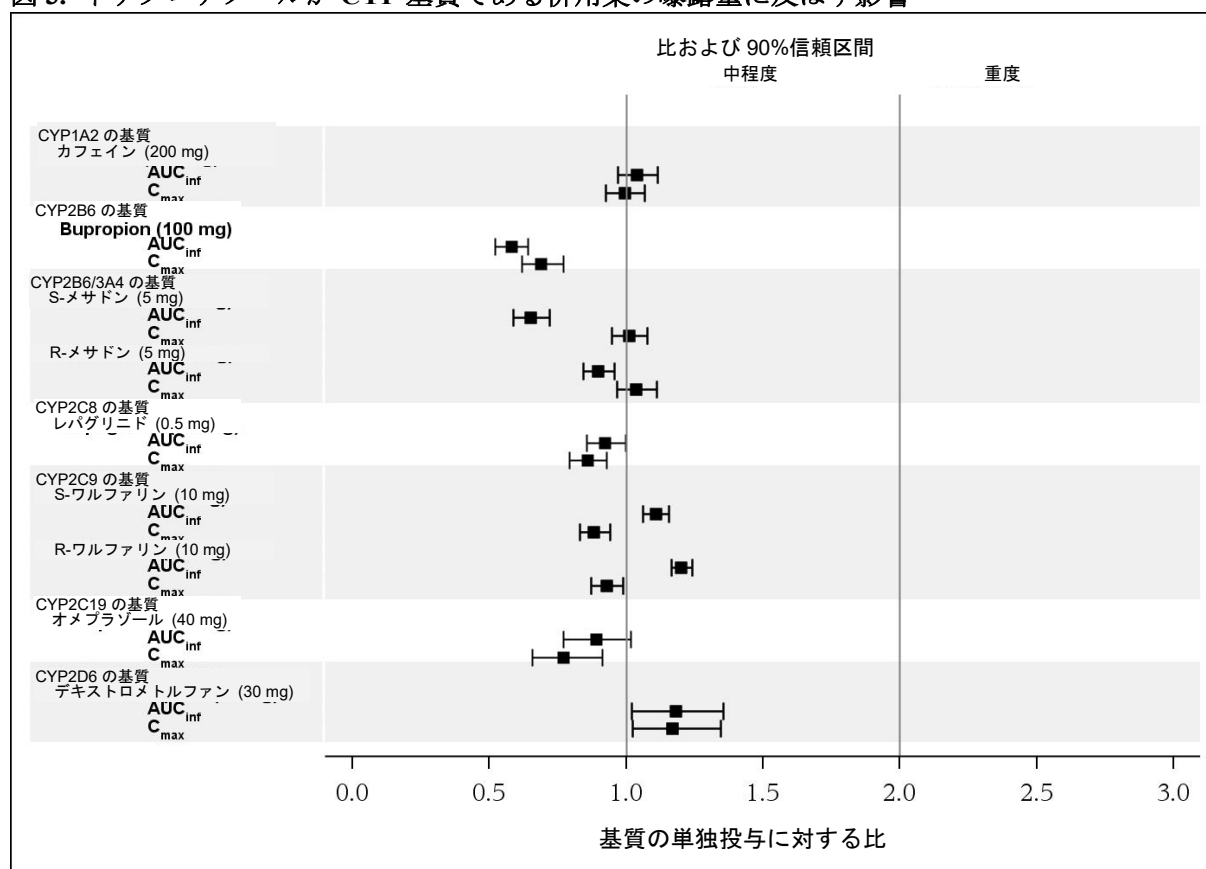
CYP3A4 の基質：CRESEMBA は、CYP3A4 の高感受性基質であるミダゾラム、シロリムスおよびタクロリムスの全身曝露量を約 2 倍増加させた。このため、CRESEMBA は中程度の CYP3A4 阻害剤である。

図 2. イサブコナゾールが CYP3A4 基質である併用薬に及ぼす影響



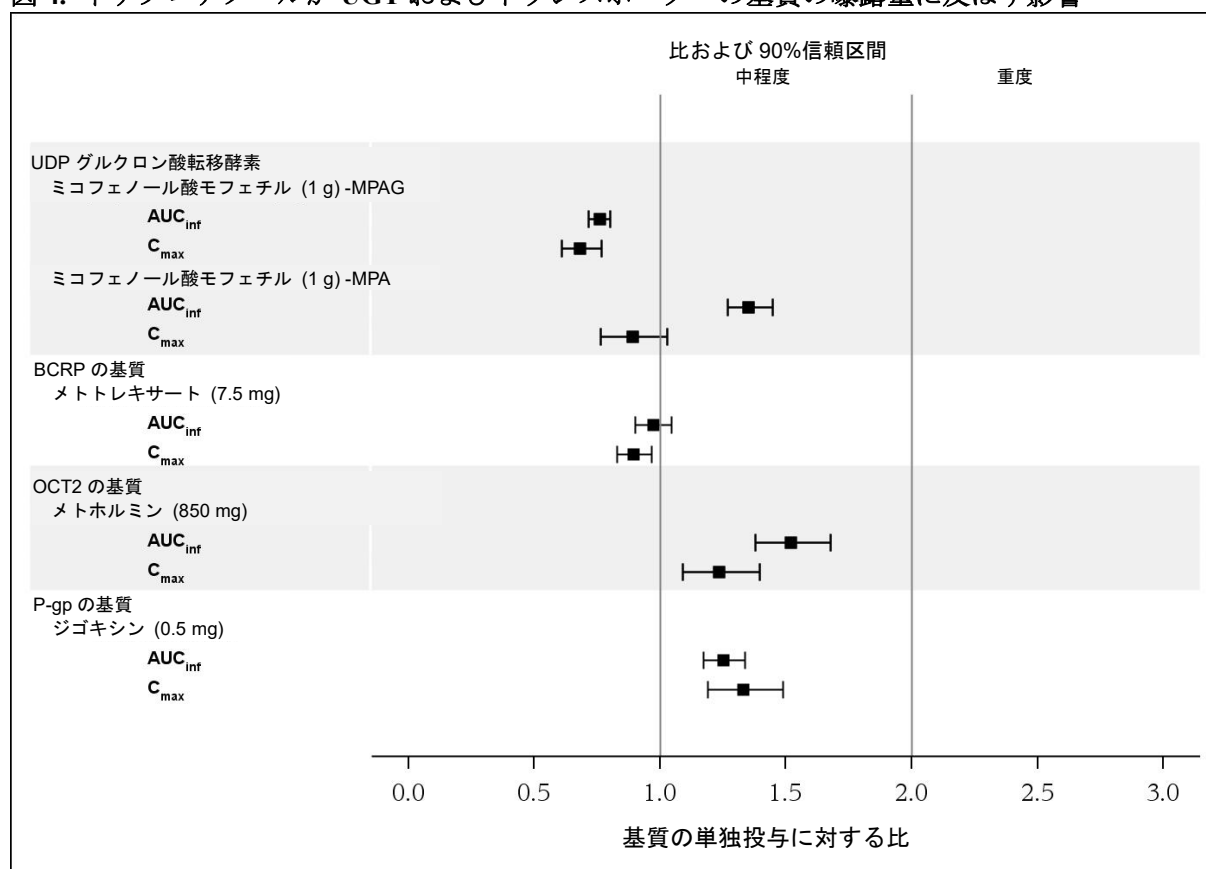
イサブコナゾールがその他の CYP の基質であるカフェイン、bupropion、メサドン、レパグリニド、ワルファリン、オメプラゾールおよびデキストロメトルフエンに及ぼす影響を図 3 に示す。

図 3. イサブコナゾールが CYP 基質である併用薬の曝露量に及ぼす影響



イサブコナゾールが UGT およびトランスポーターの基質であるミコフェノール酸モフェチル (MMF)、メトトレキサート、メトホルミンおよびジゴキシンに及ぼす影響を図 4 に示す。

図 4. イサブコナゾールが UGT およびトランスポーターの基質の曝露量に及ぼす影響



12.4 真菌学的特性

作用機序

イサブコナゾニウム硫酸塩は、アゾール系抗真菌薬であるイサブコナゾールのプロドラッグである。イサブコナゾールは、チトクローム P450 依存性酵素（ラノステロール 14 α -デメチラーゼ）の阻害を介して、真菌細胞膜の重要な成分であるエルゴステロールの合成を阻害する。ラノステロール 14 α -デメチラーゼは、ラノステロールのエルゴステロールへの変換を担う酵素である。真菌細胞膜内にエルゴステロールの前駆体であるメチルステロールが蓄積し、エルゴステロールが欠如することにより、真菌細胞膜の構造および機能が障害される。哺乳類細胞の脱メチル化機構は、イサブコナゾールの阻害作用に対する感受性が真菌細胞と比較して低い。

耐性

イサブコナゾールに対する耐性が発現する可能性がある。

イサブコナゾールに対する耐性発現機序は、他のアゾール系抗真菌薬と同様、標的遺伝子 *CYP51* 内の塩基置換などの様々な機序を原因とする可能性が高い。ステロールプロファイルの変化および排出ポンプ活性の増加が認められているが、これらの所見の臨床的な重要性は明らかでない。*In vitro* 試験および動物試験から、イサブコナゾールと他のアゾール系抗真菌薬との間の交差耐性が示唆されている。交差耐性と臨床成績との間の関連性は十分に明らかになっていない。しかし、アゾール系抗真菌薬による前治療が無効であった患者では、別の抗真菌薬による治療が必要である可能性がある。

抗真菌活性

イサブコナゾールは、*in vitro* および臨床感染において、*Aspergillus flavus*、*Aspergillus fumigatus*、*Aspergillus niger* およびムーコル目 (*Rhizopus oryzae*、*Mucormycetes* の菌種など) のほとんどの菌株に対して活性を示す〔臨床試験 (14 項) 参照〕。

感受性試験

FDA により認められている本剤の感受性試験の解釈基準ならびに感受性試験の方法および品質管理基準について、具体的な情報は <https://www.fda.gov/STIC> を参照すること。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

2 年間ラットがん原性試験および 2 年間マウスがん原性試験では、曝露量が臨床での維持用量投与時の 0.1 倍に相当する低用量において、雌雄の B6C3F1/Crl マウスおよび雄の Han Wistar ラットで肝細胞腺腫および／または肝細胞癌の用量依存的な増加が認められたが、雌の Han Wistar ラットでは増加が認められなかった。雌マウスでは、曝露量が維持用量投与時と同程度である 300 mg/kg で、肝臓血管腫の増加が認められた。雄マウスでは、全身曝露量が AUC 換算で約 0.4 倍に相当する 100 mg/kg で、肝芽細胞腫の増加が認められた。

雌雄ラットで甲状腺濾胞上皮細胞腺腫が認められ、雄ラットで甲状腺濾胞上皮細胞腺腫が認められたのは 60 mg/kg の低用量（臨床での維持用量の約 0.2 倍量）であった。ラットの甲状腺腫瘍とヒトでの発癌リスクとの関連性は明らかになっていない。

雄ラットでは、300 mg/kg（曝露量が臨床での維持用量投与時の 0.8 倍に相当する用量）で、皮膚線維腫の発生率が著しく上昇した。雌ラットでは、200 mg/kg（全身曝露量が臨床での維持用量投与時と同程度の用量）で、子宮腺癌が認められた。

細菌を用いた復帰突然変異試験およびラットを用いた骨髄小核試験では、変異原性および染色体異常誘発作用は認められなかった。

雌雄ラットに 90 mg/kg/日（全身曝露量が臨床での維持用量投与時の約 0.3 倍）までの用量のイサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与したとき、受胎能に対する影響は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 侵襲性アスペルギルス症の治療

試験 1 は、アスペルギルス属 (*Aspergillus*) の菌種または他の糸状菌を起因菌とする侵襲性真菌症の一次治療としての CRESEMBA の安全性および有効性をボリコナゾールと比較した無作為化、二重盲検、非劣性、実薬対照試験であった。European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) 診断基準¹により侵襲性真菌症の確定例、臨床診断例または可能性例と判定された患者が、試験 1 の適格症例とされた。患者は、同種骨髄移植歴、ベースラインにおけるコントロール不良の悪性腫瘍の罹患状況および地理的地域により層別化された。患者の平均年齢は 51 歳（17～87 歳）であり、大部分が白人（78%）、男性（60%）で、肺真菌症（95%）を有していた。アスペルギルス属の 1 菌種以上が同定された被験者の割合は 30% であり、最も高頻度に同定された病原性真菌は *A. fumigatus* および *A. flavus* であった。その他のアスペルギルス属の菌種（*A. niger*、*A. sydowii*、*A. terreus* および *A. westerdijkiae*）が同定された患者は少数であった。ベースライン時のリスク因子を表 7 に示す。

表 7. Intent-To-Treat (ITT)¹ 集団のベースライン時のリスク因子

	CRESEMBA 群 N=258 n (%)	ボリコナゾール群 N=258 n (%)
血液悪性腫瘍	211 (82)	222 (86)
同種造血幹細胞移植	54 (21)	51 (20)
好中球減少症 ²	163 (63)	175 (68)
コルチコステロイド使用	48 (19)	39 (15)
T 細胞性免疫抑制薬の使用	111 (43)	109 (42)

1. ITT 集団は、無作為割り付け例のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者からなる。

2. 好中球減少症とは、好中球数が 500 cells/mm³ 未満の場合と定義する。

CRESEMBA 群には、最初の 48 時間に負荷用量としてイサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg（イサブコナゾール相当量 200 mg）を 8 時間ごとに静脈内投与した。3 日目以降は、イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg（イサブコナゾール相当量 200 mg）を 1 日 1 回静脈内投与または経口投与した。ボリコナゾール群には、最初の 24 時間に負荷用量としてボリコナゾール 6 mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与し、次の 24 時間に 4 mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与した後、ボリコナゾールの経口製剤に切り替え、200 mg を 12 時間ごとに投与した。この試験の治験実施計画書で定義された最長投与期間は 84 日であった。平均投与期間は両群共に 47 日であり、そのうち静脈内投与期間は 8～9 日であった。

対象集団全体 (ITT) の 42 日目までの全死因死亡率は、CRESEMBA 群で 18.6%、ボリコナゾール群で 20.2%であり、調整後の投与群間差は-1.0%、その 95%信頼区間は-8.0～5.9%であった。

血清学的検査、培養検査または組織学的検査により侵襲性アスペルギルス症の確定例および臨床診断例と判定された患者でも同様の結果が得られた（表 8 参照）。

表 8.42 日目までの全死因死亡率

	CRESEMBA 群		ボリコナゾール群		群間差 ¹ (95% CI) %
	N	全死因死亡率 n (%)	N	全死因死亡率 n (%)	
ITT	258	48 (18.6)	258	52 (20.2)	-1.0 (-8.0, 5.9)
侵襲性アスペルギルス症の 確定例または臨床診断例	123	23 (18.7)	108	24 (22.2)	-2.7 (-13.6, 8.2)

1. Cochran-Mantel-Haenszel 法により算出した層別因子による影響を調整後の投与群間差（CRESEMBA 群-ボリコナゾール群）

治験薬投与終了時 (EOT) における総合効果の有効率は、事前に規定された臨床診断効果、真菌学的効果、画像診断効果の基準を用いて、独立した盲検下のデータレビュー委員会 (DRC) が判定した。血清学的検査、培養検査または組織学的検査により侵襲性アスペルギルス症の確定例および臨床診断例と判定された患者サブグループでは、EOT における総合効果の有効率は、ボリコナゾール群で 38.9%に対し、CRESEMBA 群で 35%であった（表 9 参照）。

表 9. 治験薬投与終了時における総合効果の有効率

	CRESEMBA 群		ボリコナゾール群		群間差 ¹ (95% CI) %
	N	有効率 n (%)	N	有効率 n (%)	
侵襲性アスペルギルス症の 確定例または臨床診断例	123	43 (35.0)	108	42 (38.9)	-4.0 (-16.3, 8.4)

1. Cochran-Mantel-Haenszel 法により算出した層別因子による影響を調整後の投与群間差（CRESEMBA 群-ボリコナゾール群）

14.2 侵襲性ムーコル症の治療

試験 2 は、非盲検、非対照試験であり、侵襲性ムーコル症患者における安全性および有効性を評価した。European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group の診断基準¹を基にした基準に従って、37 例がムーコル症の確定例または臨床診断例と判定された。最も高頻度に同定された病原性真菌は *Rhizopus oryzae* および *Mucormycetes* の菌種であった。ムーコル目 (Mucorales) のその他の菌種 (*Lichtheimia corymbifera*、*Mucor amphibiorum*、*Mucor circinelloides*、*Rhizomucor pusillus*、*Rhizopus azygosporus* および *Rhizopus microsporus*) が同定された患者は少数であった。患者の大部分が白人 (68%)、男性 (81%) で、平均年齢は 49 歳 (22～79 歳) であった。患者の 59%は肺真菌症を有しており、そのうちの半数は他の器官にも真菌症が認められた。肺以外の主な罹患部位は、副鼻腔 (43%)、眼 (19%)、中枢神経系 (16%) および骨 (14%) であった。ベースライン時のリスク因子を表 10 に示す。独立データレビュー委員会は、CRESEMBA 群の患者を、一次治療患者、侵襲性糸状菌感染症に対する他の抗真菌治療が無効であった患者または不耐容であった患者に分類した。

表 10. ムーコル症患者のベースライン時のリスク因子

	一次 N=21 n (%)	無効 N=11 n (%)	不耐容 N=5 n (%)	全体 N=37 n (%)
血液悪性腫瘍	11 (52)	7 (64)	4 (80)	22 (60)
同種造血幹細胞移植	4 (19)	4 (36)	5 (100)	13 (35)
好中球減少症 ¹	4 (19)	5 (46)	1 (20)	10 (27)
コルチコステロイド使用	5 (24)	3 (27)	2 (40)	10 (27)
T 細胞性免疫抑制薬の使用	7 (33)	6 (55)	5 (100)	18 (49)
糖尿病	4 (19)	0	0	4 (11)

治療の状況は、独立データレビュー委員会が判定した。一次＝一次治療として CRESEMBA が投与された患者、無効＝基礎疾患である感染症に対し前治療による十分な効果が得られなかった患者、不耐容＝前治療に不耐容であった患者。

1.好中球減少症とは、好中球数が 500 cells/mm³ 未満の場合と定義する。

患者に対し、推奨用量の CRESEMBA を静脈内投与または経口投与した。投与期間の中央値は、一次治療、無効および不耐容に分類された患者群でそれぞれ 102 日、33 日、85 日であった〔用法・用量（2.2 項）を参照〕。

独立データレビュー委員会が判定した侵襲性ムーコル症患者の 42 日目までの全死因死亡率および治験薬投与終了時における総合効果の有効率を、表 11 に示す。未治療のムーコル症の自然経過を考慮すると、これらの結果は、CRESEMBA がムーコル症の治療に有効であることを示している。ただし、侵襲性ムーコル症の治療における CRESEMBA の有効性は、同時対照試験では評価されていない。

表 11. ムーコル症患者の全死因死亡率および総合効果の有効率

	一次 N=21	無効 N=11	不耐容 N=5	全体 N=37
42 日目までの全死因死亡率	7 (33%)	5 (46%)	2 (40%)	14 (38%)
治験薬投与終了時の総合効果の有効率	6/19 ¹ (32%)	4/11 (36%)	1/5 (20%)	11/35 ¹ (31%)

1. ムーコル症の一次治療患者 2 例は、治療継続中であったため、治験薬投与終了時に評価されなかった。

15 参考文献

- DePauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P., *et al.* (2008) Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Invasive Fungal Infections Quadrature Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) consensus group. *Clinical Infectious Diseases* **46**:1813-1821.

16 供給形態／保存および取扱い上の注意

16.1 供給形態

カプセル剤

CRESEMBA（イサブコナゾニウム硫酸塩）カプセルは、不透明で細長く、濃い黄赤色（帯赤褐色）のボディ部に黒色インクで Astellas のロゴが印字されており、白色のキャップ部に黒色イン

クで「766」と印字されている。1 カプセル中にイサブコナゾニウム硫酸塩 186 mg（イサブコナゾールとして 100 mg）を含有し、以下のように包装されている。

14 カプセル入りカートン（1 シート 7 カプセルおよび乾燥剤入りのアルミブリスターパック 2 個入り）	NDC 0469-0520-02
56 カプセル入りカートン（14 カプセル入りカートン 4 個入り）	NDC 0469-0520-14

注射剤

CRESEMBA（イサブコナゾニウム硫酸塩）注射剤は、1 バイアル中にイサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を含有する白色から黄色の無菌の凍結乾燥粉末として、単回使用バイアルで供給され、以下のように包装されている。

1 回分ずつ個包装されたバイアル	NDC 0469-0420-01
10 本入りカートン（1 回分ずつ個包装されたバイアル 10 本入り）	NDC 0469-0420-99

16.2 保存および取扱い

CRESEMBA カプセルは、湿気を避けるため、元の包装のまま 20°C～25°C（68°F～77°F）で保存すること。逸脱は 15°C～30°C（59°F～86°F）の範囲で許容される〔米国薬局方の管理された室温（USP Controlled Room Temperature）参照〕。

CRESEMBA 注射剤の溶解前のバイアルは、2°C～8°C（36°F～46°F）の冷蔵庫で保存すること。CRESEMBA は、防腐剤を含有しない無菌の凍結乾燥製剤で単回使用のバイアルである。凍結乾燥製剤を USP 注射用水で溶解し、溶解後の溶液は直ちに使用するか、25°C 未満で保存し 1 時間以内に点滴静注溶液を調製する。調製した点滴静注溶液は、室温保存 {20°C～25°C（68°F～77°F）} の場合は 6 時間以内に使用し、2°C～8°C（36°F～46°F）で保存する場合は 24 時間以内に使用すること。CRESEMBA 注射剤のバイアルは単回使用としてのみ用いる。

17 患者カウンセリング情報

FDA 承認済の患者向医薬品ガイド（患者向け情報）を読むよう、患者に指導する。

CRESEMBA を食事とは関係なく投与可能であることを患者に助言すること。各カプセルをそのまま飲み込むこと。カプセルを噛んだり、砕いたり、溶かしたり、開けたりしないこと。

一部の薬剤は CRESEMBA の血漿中濃度を低下または上昇させる可能性があるため、他剤を使用している場合、または他剤の使用を開始する場合はその前に、担当医師に報告するよう指導すること。

CRESEMBA は他剤の血漿中濃度を低下または上昇させる可能性がある。

妊娠中または妊娠を計画している場合、または授乳中の場合は、担当医師に報告するよう患者を指導すること。

イサブコナゾール、またはケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾールなどの抗真菌薬に対してアレルギー反応を起こしたことがある場合は、直ちに医師に報告するよう患者を指導すること。

重度のアレルギー反応の徴候や症状が現れた場合は CRESEMBA を中止し、直ちに医師の診察を受けるよう患者を指導すること〔警告および使用上の注意（5.3 項）参照〕。

販売元：

Astellas Pharma US, Inc.

Northbrook, IL 60062

CRESEMBA[®]は Astellas US LLC の登録商標である。

ライセンス提供者：Basilea Pharmaceutica International Ltd.

312370-ISA-USA

2.2 EU 添付文書

2.2.1 原文（注射剤）

2022 年 7 月版の EU 添付文書を添付する。

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CRESEMBA 200 mg powder for concentrate for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 200 mg isavuconazole (as 372.6 mg isavuconazonium sulfate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for concentrate for solution for infusion

White to yellow powder

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

CRESEMBA is indicated in adults for the treatment of

- invasive aspergillosis
- mucormycosis in patients for whom amphotericin B is inappropriate (see sections 4.4 and 5.1)

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antifungal agents.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Early targeted therapy (pre-emptive or diagnostic-driven therapy) may be instituted pending confirmation of the disease from specific diagnostic tests. However, once these results become available, antifungal therapy should be adjusted accordingly.

Loading dose

The recommended loading dose is one vial after reconstitution and dilution (equivalent to 200 mg of isavuconazole) every 8 hours for the first 48 hours (6 administrations in total).

Maintenance dose

The recommended maintenance dose is one vial after reconstitution and dilution (equivalent to 200 mg of isavuconazole) once daily, starting 12 to 24 hours after the last loading dose.

Duration of therapy should be determined by the clinical response (see section 5.1).

For long-term treatment beyond 6 months, the benefit-risk balance should be carefully considered (see sections 5.1 and 5.3).

Switch to oral isavuconazole

CRESEMBA is also available as hard capsules containing 100 mg isavuconazole.

On the basis of the high oral bioavailability (98%, see section 5.2), switching between intravenous and oral administration is appropriate when clinically indicated.

Elderly

No dose adjustment is necessary for elderly patients; however the clinical experience in elderly patients is limited.

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment, including patients with end-stage renal disease (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Classes A and B) (see sections 4.4 and 5.2).

Isavuconazole has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Use in these patients is not recommended unless the potential benefit is considered to outweigh the risks (see sections 4.4, 4.8 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of CRESEMBA in children aged below 18 years has not yet been established. No data are available.

Method of administration

Intravenous use.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

CRESEMBA must be reconstituted and then further diluted to a concentration corresponding to approximately 0.8 mg/mL isavuconazole prior to administration by intravenous infusion over a minimum of 1 hour to reduce the risk of infusion-related reactions. The infusion must be administered via an infusion set with an in-line filter with a microporous membrane made of polyethersulfone (PES) and with a pore size of 0.2 µm to 1.2 µm. CRESEMBA must only be given as an intravenous infusion.

For detailed instructions on the reconstitution and dilution of CRESEMBA before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Co-administration with ketoconazole (see section 4.5).

Co-administration with high-dose ritonavir (>200 mg every 12 hours) (see section 4.5).

Co-administration with strong CYP3A4/5 inducers such as rifampicin, rifabutin, carbamazepine, long-acting barbiturates (e.g. phenobarbital), phenytoin and St. John's wort or with moderate CYP3A4/5 inducers such as efavirenz, nafcillin and etravirine (see section 4.5).

Patients with familial short QT syndrome (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity

Hypersensitivity to isavuconazole may result in adverse reactions that include: anaphylactic reaction, hypotension, respiratory failure, dyspnoea, drug eruption, pruritus, and rash (see section 4.8). In case of anaphylactic reaction, isavuconazole should be discontinued immediately and appropriate medical treatment should be initiated.

Caution should be used in prescribing isavuconazole to patients with hypersensitivity to other azole antifungal agents.

Infusion-related reactions

During intravenous administration of isavuconazole, infusion-related reactions including hypotension, dyspnoea, dizziness, paraesthesia, nausea, and headache were reported (see section 4.8). The infusion should be stopped if these reactions occur.

Severe cutaneous adverse reactions

Severe cutaneous adverse reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, have been reported during treatment with azole antifungal agents. If a patient develops a severe cutaneous adverse reaction, CRESEMBA should be discontinued.

Cardiovascular

QT shortening

Isavuconazole is contraindicated in patients with familial short QT syndrome (see section 4.3). In a QT study in healthy human subjects, isavuconazole shortened the QTc interval in a concentration-related manner. For the 200 mg dosing regimen, the least squares mean (LSM) difference from placebo was 13.1 ms at 2 hours post dose [90% CI: 17.1, 9.1 ms]. Increasing the dose to 600 mg resulted in an LSM difference from placebo of 24.6 ms at 2 hours post dose [90% CI: 28.7, 20.4 ms].

Caution is warranted when prescribing isavuconazole to patients taking other medicinal products known to decrease the QT interval, such as rufinamide.

Elevated liver transaminases or hepatitis

Elevated liver transaminases have been reported in clinical studies (see section 4.8). The elevations in liver transaminases rarely required discontinuation of isavuconazole. Monitoring of hepatic enzymes should be considered, as clinically indicated. Hepatitis has been reported with azole antifungal agents including isavuconazole.

Severe hepatic impairment

Isavuconazole has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Use in these patients is not recommended unless the potential benefit is considered to outweigh the risks. These patients should be carefully monitored for potential drug toxicity (see sections 4.2, 4.8 and 5.2).

Concomitant use with other medicinal products

CYP3A4/5 inhibitors

Ketoconazole is contraindicated (see section 4.3). For the strong CYP3A4 inhibitor lopinavir/ritonavir, a two-fold increase in isavuconazole exposure was observed. For other strong CYP3A4/5 inhibitors, a less pronounced effect can be expected. No dose adjustment of isavuconazole is necessary when co-administered with strong CYP3A4/5 inhibitors, however caution is advised as adverse drug reactions may increase (see section 4.5).

CYP3A4/5 inducers

Co-administration with mild CYP3A4/5 inducers such as aprepitant, prednisone, and pioglitazone, may result in mild to moderate decreases of isavuconazole plasma levels; co-administration with mild

CYP3A4/5 inducers should be avoided unless the potential benefit is considered to outweigh the risk (see section 4.5).

CYP3A4/5 substrates including immunosuppressants

Isavuconazole can be considered a moderate inhibitor of CYP3A4/5, and systemic exposure to medicinal products metabolised by CYP3A4 may be increased when co-administered with isavuconazole. Concomitant use of isavuconazole with CYP3A4 substrates such as the immunosuppressants tacrolimus, sirolimus or ciclosporin may increase the systemic exposure to these medicinal products. Appropriate therapeutic drug monitoring and dose adjustment may be necessary during co-administration (see section 4.5).

CYP2B6 substrates

Isavuconazole is an inducer of CYP2B6. Systemic exposure to medicinal products metabolised by CYP2B6 may be decreased when co-administered with isavuconazole. Therefore, caution is advised when CYP2B6 substrates, especially medicinal products with a narrow therapeutic index such as cyclophosphamide, are co-administered with isavuconazole. The use of the CYP2B6 substrate efavirenz with isavuconazole is contraindicated because efavirenz is a moderate inducer of CYP3A4/5 (see section 4.3).

P-gp substrates

Isavuconazole may increase the exposure of medicinal products that are P-gp substrates. Dose adjustment of medicinal products that are P-gp substrates, especially medicinal products with a narrow therapeutic index such as digoxin, colchicine and dabigatran etexilate, may be needed when concomitantly administered with isavuconazole (see section 4.5).

Limitations of the clinical data

The clinical data for isavuconazole in the treatment of mucormycosis are limited to one prospective non-controlled clinical study in 37 patients with proven or probable mucormycosis who received isavuconazole for primary treatment, or because other antifungal treatments (predominantly amphotericin B) were inappropriate.

For individual *Mucorales* species, the clinical efficacy data are very limited, often to one or two patients (see section 5.1). Susceptibility data were available in only a small subset of cases. These data indicate that concentrations of isavuconazole required for inhibition *in vitro* are very variable between genera/species within the order of *Mucorales*, and generally higher than concentrations required to inhibit *Aspergillus* species. It should be noted that there was no dose-finding study in mucormycosis, and patients were administered the same dose of isavuconazole as was used for the treatment of invasive aspergillosis.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Potential of medicinal products to affect the pharmacokinetics of isavuconazole

Isavuconazole is a substrate of CYP3A4 and CYP3A5 (see section 5.2). Co-administration of medicinal products which are inhibitors of CYP3A4 and/or CYP3A5 may increase the plasma concentrations of isavuconazole. Co-administration of medicinal products which are inducers of CYP3A4 and/or CYP3A5 may decrease the plasma concentrations of isavuconazole.

Medicinal products that inhibit CYP3A4/5

Co-administration of isavuconazole with the strong CYP3A4/5 inhibitor ketoconazole is contraindicated, since this medicinal product can significantly increase plasma concentrations of isavuconazole (see sections 4.3 and 4.5).

For the strong CYP3A4 inhibitor lopinavir/ritonavir, a two-fold increase in isavuconazole exposure was observed. For other strong CYP3A4 inhibitors, such as clarithromycin, indinavir and saquinavir, a

less pronounced effect can be expected, based on their relative potency. No dose adjustment of isavuconazole is necessary when co-administered with strong CYP3A4/5 inhibitors, however caution is advised as adverse drug reactions may increase (see section 4.4).

No dose adjustment is warranted for moderate to mild CYP3A4/5 inhibitors.

Medicinal products that induce CYP3A4/5

Co-administration of isavuconazole with potent CYP3A4/5 inducers such as rifampicin, rifabutin, carbamazepine, long-acting barbiturates (e.g., phenobarbital), phenytoin and St. John's wort, or with moderate CYP3A4/5 inducers such as efavirenz, nafcillin and etravirine, is contraindicated, since these medicinal products can significantly decrease plasma concentrations of isavuconazole (see section 4.3).

Co-administration with mild CYP3A4/5 inducers such as aprepitant, prednisone and pioglitazone, may result in mild to moderate decreases of isavuconazole plasma levels; co-administration with mild CYP3A4/5 inducers should be avoided unless the potential benefit is considered to outweigh the risk (see section 4.4).

Co-administration with high-dose ritonavir (>200 mg twice daily) is contraindicated, as at high doses ritonavir may induce CYP3A4/5 and decrease isavuconazole plasma concentrations (see section 4.3).

Potential for isavuconazole to affect exposures of other medicines

Medicinal products metabolised by CYP3A4/5

Isavuconazole is a moderate inhibitor of CYP3A4/5; co-administration of isavuconazole with medicinal products which are substrates of CYP3A4/5 may result in increased plasma concentrations of these medicinal products.

Medicinal products metabolised by CYP2B6

Isavuconazole is a mild CYP2B6 inducer; co-administration of isavuconazole may result in decreased plasma concentrations of CYP2B6 substrates.

Medicinal products transported by P-gp in the intestine

Isavuconazole is a mild inhibitor of P-glycoprotein (P-gp); co-administration with isavuconazole may result in increased plasma concentrations of P-gp substrates.

Medicinal products transported by BCRP

Isavuconazole is an inhibitor *in vitro* of BCRP, and plasma concentrations of substrates of BCRP may therefore be increased. Caution is advised when isavuconazole is given concomitantly with substrates of BCRP.

Medicinal products renally excreted via transport proteins

Isavuconazole is a mild inhibitor of the organic cation transporter 2 (OCT2). Co-administration of isavuconazole with medicinal products which are substrates of OCT2 may result in increased plasma concentrations of these medicinal products.

Uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (UGT) substrates

Isavuconazole is a mild inhibitor of UGT. Co-administration of isavuconazole with medicinal products which are substrates of UGT may result in mildly increased plasma concentrations of these medicinal products.

Interaction table

Interactions between isavuconazole and co-administered medicinal products are listed in Table 1 (increase is indicated as “↑”, decrease as “↓”), ordered by therapeutic class. Unless otherwise stated, studies detailed in Table 1 have been performed with the recommended dose of isavuconazole.

Table 1 Interactions

Co-administered medicinal product by therapeutic area	Effects on drug concentrations / Geometric Mean Change (%) in AUC, C _{max} (Mode of action)	Recommendation concerning co-administration
<i>Anticonvulsants</i>		
Carbamazepine, phenobarbital and phenytoin (strong CYP3A4/5 inducers)	Isavuconazole concentrations may decrease (CYP3A induction by carbamazepine, phenytoin and long-acting barbiturates such as phenobarbital).	The concomitant administration of isavuconazole and carbamazepine, phenytoin and long-acting barbiturates such as phenobarbital is contraindicated.
<i>Antibacterials</i>		
Rifampicin (strong CYP3A4/5 inducer)	Isavuconazole : AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (CYP3A4/5 induction)	The concomitant administration of isavuconazole and rifampicin is contraindicated.
Rifabutin (strong CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Isavuconazole concentrations may significantly decrease. (CYP3A4/5 induction)	The concomitant administration of isavuconazole and rifabutin is contraindicated.
Nafcillin (moderate CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Isavuconazole concentrations may significantly decrease. (CYP3A4/5 induction)	The concomitant administration of isavuconazole and nafcillin is contraindicated.
Clarithromycin (strong CYP3A4/5 inhibitor)	Not studied. Isavuconazole concentrations may increase. (CYP3A4/5 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary; caution is advised as adverse drug reactions may increase.
<i>Antifungals</i>		
Ketoconazole (strong CYP3A4/5 inhibitor)	Isavuconazole: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (CYP3A4/5 inhibition)	The concomitant administration of isavuconazole and ketoconazole is contraindicated.
<i>Herbal medicines</i>		
St John's wort (strong CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Isavuconazole concentrations may significantly decrease.	The concomitant administration of isavuconazole and St John's wort is contraindicated.

	(CYP3A4 induction).	
Immunosuppressants		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus (CYP3A4/5 substrates)	Ciclosporin: AUC_{inf}: ↑ 29% C_{max}: ↑ 6% Sirolimus: AUC_{inf}: ↑ 84% C_{max}: ↑ 65% Tacrolimus: AUC_{inf}: ↑ 125% C_{max}: ↑ 42% (CYP3A4 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus: monitoring of plasma levels and appropriate dose adjustment if required.
Mycophenolate mofetil (MMF) (UGT substrate)	Mycophenolic acid (MPA, active metabolite) : AUC_{inf}: ↑ 35% C_{max}: ↓ 11% (UGT inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. MMF: monitoring for MPA-related toxicities is advised.
Prednisone (CYP3A4 substrate)	Prednisolone (active metabolite): AUC_{inf}: ↑ 8% C_{max}: ↓ 4% (CYP3A4 inhibition) Isavuconazole concentrations may decrease. (CYP3A4/5 induction)	Co-administration should be avoided unless the potential benefit is considered to outweigh the risk.
Opioids		
Short-acting opiates (alfentanyl, fentanyl) (CYP3A4/5 substrate)	Not studied. Short-acting opiate concentrations may increase. (CYP3A4/5 inhibition).	No isavuconazole dose adjustment necessary. Short-acting opiates (alfentanyl, fentanyl): careful monitoring for any occurrence of drug toxicity, and dose reduction if required.
Methadone (CYP3A4/5, 2B6 and 2C9 substrate)	S-methadone (inactive opiate isomer) AUC_{inf}: ↓ 35% C_{max}: ↑ 1% 40% reduction in terminal half-life R-methadone (active opiate isomer). AUC_{inf}: ↓ 10% C_{max}: ↑ 4% (CYP2B6 induction)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Methadone: no dose adjustment required.
Anti-cancer		
Vinca alkaloids (vincristine, vinblastine) (P-gp substrates)	Not studied. Vinca alkaloid concentrations may increase. (P-gp inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Vinca alkaloids: careful monitoring for any occurrence of drug toxicity, and dose reduction if required.

Cyclophosphamide (CYP2B6 substrate)	Not studied. Cyclophosphamide concentrations may decrease. (CYP2B6 induction)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Cyclophosphamide: careful monitoring for any occurrence of lack of efficacy, and dose increase if required..
Methotrexate (BCRP, OAT1, OAT3 substrate)	Methotrexate: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hydroxymetabolite: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 15% (Mechanism unknown)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Methotrexate: no dose adjustment required.
Other anticancer agents (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan) (BCRP substrates)	Not studied. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan concentrations may increase. (BCRP inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone or topotecan: careful monitoring for any occurrence of drug toxicity, and dose reduction if required.
<i>Antiemetics</i>		
Aprepitant (mild CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Isavuconazole concentrations may decrease. (CYP3A4/5 induction)	Co-administration should be avoided unless the potential benefit is considered to outweigh the risk.
<i>Antidiabetics</i>		
Metformin (OCT1, OCT2 and MATE1 substrate)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (OCT2 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Metformin: dose reduction may be required.
Repaglinide (CYP2C8 and OATP1B1 substrate)	Repaglinide: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Repaglinide: no dose adjustment required.
<i>Anticoagulants</i>		
Dabigatran etexilate (P-gp substrate)	Not studied. Dabigatran etexilate concentrations may increase. (P-gp inhibition).	No isavuconazole dose adjustment necessary. Dabigatran etexilate has a narrow therapeutic index and should be monitored, and dose reduction if required.
Warfarin (CYP2C9 substrate)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Warfarin: no dose adjustment required.

<i>Antiretroviral agents</i>		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (CYP3A4/5 strong inhibitors and substrates)	Lopinavir: AUC_{tau}: ↓ 27% C_{max}: ↓ 23% C_{min}, ss: ↓ 16%a) Ritonavir: AUC_{tau}: ↓ 31% C_{max}: ↓ 33% (Mechanism unknown) Isavuconazole: AUC_{tau}: ↑ 96% C_{max}: ↑ 74% (CYP3A4/5 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary; caution is advised as adverse drug reactions may increase. Lopinavir/ritonavir: no dose adjustment for lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg every 12 hours required, but careful monitoring for any occurrence of lack of anti-viral efficacy.
Ritonavir (at doses >200 mg every 12 hours) (strong CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Ritonavir at high doses may significantly decrease isavuconazole concentrations. (CYP3A4/5 induction)	The concomitant administration of isavuconazole and high doses of ritonavir (>200 mg every 12 hours) is contraindicated.
Efavirenz (CYP3A4/5 moderate inducer and CYP2B6 substrate)	Not studied. Efavirenz concentrations may decrease. (CYP2B6 induction) Isavuconazole drug concentrations may significantly decrease. (CYP3A4/5 induction)	The concomitant administration of isavuconazole and efavirenz is contraindicated.
Etravirine (moderate CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Isavuconazole concentrations may significantly decrease. (CYP3A4/5 induction)	The concomitant administration of isavuconazole and etravirine is contraindicated.
Indinavir (CYP3A4/5 strong inhibitor and substrate)	Indinavir:b) AUC_{inf}: ↓ 36% C_{max}: ↓ 52% (Mechanism unknown) Isavuconazole concentrations may increase. (CYP3A4/5 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary; caution is advised as adverse drug reactions may increase. Indinavir: careful monitoring for any occurrence of lack of anti-viral efficacy, and dose increase if required.

Saquinavir (strong CYP3A4 inhibitor)	Not studied. Saquinavir concentrations may decrease (as observed with lopinavir/ritonavir) or increase. (CYP3A4 inhibition) Isavuconazole concentrations may increase. (CYP3A4/5 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary; caution is advised as adverse drug reactions may increase. Saquinavir: careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and /or lack of anti-viral efficacy, and dose adjustment if required
Other protease inhibitors (e.g. fosamprenavir) (CYP3A4/5 strong or moderate inhibitors and substrates)	Not studied. Protease inhibitor concentrations may decrease (as observed with lopinavir/ritonavir) or increase. (CYP3A4 inhibition) Isavuconazole concentrations may increase. (CYP3A4/5 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Protease inhibitors: careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and /or lack of anti-viral efficacy, and dose adjustment if required.
Other NNRTI (e.g. nevirapine) (CYP3A4/5 and 2B6 inducers and substrates)	Not studied. NNRTI concentrations may decrease (CYP2B6 induction by isavuconazole) or increase. (CYP3A4/5 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. NNRTIs: careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and/or lack of anti-viral efficacy, and dose adjustment if required.
<i>Antiacids</i>		
Esomeprazole (CYP2C19 substrate and gastric pH ↑)	Isavuconazole: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Esomeprazole: no dose adjustment required.
Omeprazole (CYP2C19 substrate and gastric pH ↑)	Omeprazole: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Omeprazole: no dose adjustment required.
<i>Lipid-lowering agents</i>		
Atorvastatin and other statins (CYP3A4 substrates e.g., simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (CYP3A4/5 and/or BCRP substrates))	Atorvastatin : AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Other statins were not studied. Statins concentrations may increase. (CYP3A4/5 or BCRP inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Based on results with atorvastatin, no statin dose adjustment required. Monitoring of adverse reactions typical of statins is advised.
Pioglitazone (mild CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Isavuconazole concentrations may decrease. (CYP3A4/5 induction)	Co-administration should be avoided unless the potential benefit is considered to outweigh the risk.

<i>Antiarrhythmics</i>		
Digoxin (P-gp substrate)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (P-gp inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Digoxin: serum digoxin concentrations should be monitored and used for titration of the digoxin dose.
<i>Oral contraceptives</i>		
Ethinyl oestradiol and norethindrone (CYP3A4/5 substrates)	Ethinyl oestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Norethindrone AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Ethinyl oestradiol and norethindrone: no dose adjustment required.
<i>Antitussives</i>		
Dextromethorphan (CYP2D6 substrate)	Dextromethorphan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrophan (active metabolite): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Dextromethorphan: no dose adjustment required.
<i>Benzodiazepines</i>		
Midazolam (CYP3A4/5 substrate)	Oral midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (CYP3A4 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Midazolam: careful monitoring of clinical signs and symptoms recommended, and dose reduction if required.
<i>Antigout agent</i>		
Colchicine (P-gp substrate)	Not studied. Colchicine concentrations may increase. (P-gp inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Colchicine has a narrow therapeutic index and should be monitored, dose reduction if required.
<i>Natural products</i>		
Caffeine (CYP1A2 substrate)	Caffeine: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Caffeine: no dose adjustment required.
<i>Smoking cessation aids</i>		
Bupropion (CYP2B6 substrate)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (CYP2B6 induction)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Bupropion: dose increase if required.

NNRTI, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; P-gp, P-glycoprotein.

^{a)} % decrease of the mean trough level values

^{b)} Indinavir was only studied after a single dose of 400 mg isavuconazole.

AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profiles extrapolated to infinity; AUC_{tau} = area under the plasma concentration-time profiles during the 24 h interval at steady state; C_{max} = peak plasma concentration; C_{min,ss} = trough levels at steady state.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of CRESEMBA in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

CRESEMBA must not be used during pregnancy except in patients with severe or potentially life-threatening fungal infections, in whom isavuconazole may be used if the anticipated benefits outweigh the possible risks to the foetus.

Women of child-bearing potential

CRESEMBA is not recommended for women of childbearing potential who are not using contraception.

Breast-feeding

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of isavuconazole/metabolites in milk (see section 5.3).

A risk to newborns and infants cannot be excluded.

Breast-feeding should be discontinued during treatment with CRESEMBA.

Fertility

There are no data on the effect of isavuconazole on human fertility. Studies in animals did not show impairment of fertility in male or female rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Isavuconazole has a moderate potential to influence the ability to drive and use machines. Patients should avoid driving or operating machinery if symptoms of confusional state, somnolence, syncope, and/or dizziness are experienced.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common treatment-related adverse reactions were elevated liver chemistry tests (7.9%), nausea (7.4%), vomiting (5.5%), dyspnoea (3.2%), abdominal pain (2.7%), diarrhoea (2.7%), injection site reaction (2.2%), headache (2.0%), hypokalaemia (1.7%) and rash (1.7%).

The adverse reactions which most often led to permanent discontinuation of isavuconazole treatment were confusional state (0.7%), acute renal failure (0.7%), increased blood bilirubin (0.5%), convulsion (0.5%), dyspnoea (0.5%), epilepsy (0.5%), respiratory failure (0.5%) and vomiting (0.5%).

Tabulated list of adverse reactions

Table 2 presents adverse reactions with isavuconazole in the treatment of invasive fungal infections, by System Organ Class and frequency.

The frequency of adverse reactions is defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); and uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); not known (frequency cannot be estimated from available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2 Summary of adverse reactions by MedDRA System Organ Class and frequency

System Organ Class	Adverse Drug Reactions
Blood and lymphatic system disorders	
Uncommon	Neutropenia; Thrombocytopenia [^] ; Pancytopenia; Leukopenia [^] ; Anaemia [^]
Immune system disorders	
Uncommon	Hypersensitivity [^]
Not known	Anaphylactic reaction*
Metabolism and nutrition disorders	
Common	Hypokalaemia; Decreased appetite
Uncommon	Hypomagnesaemia; Hypoglycaemia; Hypoalbuminaemia; Malnutrition [^]
Psychiatric disorders	
Common	Delirium ^{^#}
Uncommon	Depression; Insomnia [^]
Nervous system disorders	
Common	Headache; Somnolence
Uncommon	Convulsion [^] ; Syncope; Dizziness; Paraesthesia [^] ; Encephalopathy; Presyncope; Neuropathy peripheral; Dysgeusia
Ear and labyrinth disorders	
Uncommon	Vertigo
Cardiac disorders	
Uncommon	Atrial fibrillation; Tachycardia; Bradycardia [^] ; Palpitations; Atrial flutter; Electrocardiogram QT shortened; Supraventricular tachycardia; Ventricular extrasystoles; Supraventricular extrasystoles
Vascular disorders	
Common	Thrombophlebitis [^]
Uncommon	Circulatory collapse; Hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	Dyspnoea [^] ; Acute respiratory failure [^]
Uncommon	Bronchospasm; Tachypnoea; Haemoptysis; Epistaxis
Gastrointestinal disorders	
Common	Vomiting; Diarrhoea; Nausea; Abdominal pain [^]
Uncommon	Dyspepsia; Constipation; Abdominal distension
Hepatobiliary disorders	
Common	Elevated liver chemistry tests ^{^#}
Uncommon	Hepatomegaly; Hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	Rash [^] ; Pruritus
Uncommon	Petechiae; Alopecia; Drug eruption; Dermatitis [^]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Uncommon	Back pain
Renal and urinary disorders	
Common	Renal failure
General disorders and administration site conditions	
Common	Chest pain [^] ; Fatigue; Injection site reaction [^]
Uncommon	Oedema peripheral [^] ; Malaise; Asthenia

^ Indicates that grouping of appropriate preferred terms into a single medical concept occurred.

* ADR identified post-marketing.

See section Description of selected adverse reactions below.

Description of selected adverse reactions

Delirium includes reactions of confusional state.

Elevated liver chemistry tests includes events of alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased, blood lactate dehydrogenase increased, gamma-glutamyltransferase increased, hepatic enzyme increased, hepatic function abnormal, hyperbilirubinemia, liver function test abnormal, and transaminases increased.

Laboratory effects

In a double-blind, randomized, active-controlled clinical study of 516 patients with invasive fungal disease caused by *Aspergillus* species or other filamentous fungi, elevated liver transaminases (alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase) $> 3 \times$ Upper Limit of Normal (ULN) were reported at the end of study treatment in 4.4% of patients who received isavuconazole. Marked elevations of liver transaminases $> 10 \times$ ULN developed in 1.2% of patients on isavuconazole.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

Symptoms reported more frequently at supratherapeutic doses of isavuconazole (equivalent to isavuconazole 600 mg/day) evaluated in a QT study than in the therapeutic dose group (equivalent to isavuconazole 200 mg/day dose) included: headache, dizziness, paraesthesia, somnolence, disturbance in attention, dysgeusia, dry mouth, diarrhoea, oral hypoaesthesia, vomiting, hot flush, anxiety, restlessness, palpitations, tachycardia, photophobia and arthralgia.

Management of overdose

Isavuconazole is not removed by haemodialysis. There is no specific antidote for isavuconazole. In the event of an overdose, supportive treatment should be instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antimycotics for systemic use, triazole derivatives, ATC code: J02AC05

Mechanism of action

Isavuconazole is the active moiety formed after oral or intravenous administration of isavuconazonium sulfate (see section 5.2).

Isavuconazole demonstrates a fungicidal effect by blocking the synthesis of ergosterol, a key component of the fungal cell membrane, through the inhibition of cytochrome P-450-dependent enzyme lanosterol 14- α -demethylase, responsible for the conversion of lanosterol to ergosterol. This results in an accumulation of methylated sterol precursors and a depletion of ergosterol within the cell membrane, thus weakening the structure and function of the fungal cell membrane.

Microbiology

In animal models of disseminated and pulmonary aspergillosis, the pharmacodynamic (PD) index important in efficacy is exposure divided by minimum inhibitory concentration (MIC) (AUC/MIC). No clear correlation between *in vitro* MIC and clinical response for the different species (*Aspergillus* and *Mucorales*) could be established.

Concentrations of isavuconazole required to inhibit *Aspergillus* species and genera/species of the order *Mucorales in vitro* have been very variable. Generally, concentrations of isavuconazole required to inhibit *Mucorales* are higher than those required to inhibit the majority of *Aspergillus* species.

Clinical efficacy has been demonstrated for the following *Aspergillus* species: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, and *A. terreus* (see further below).

Mechanism(s) of resistance

Reduced susceptibility to triazole antifungal agents has been associated with mutations in the fungal *cyp51A* and *cyp51B* genes coding for the target protein lanosterol 14- α -demethylase involved in ergosterol biosynthesis. Fungal strains with reduced *in vitro* susceptibility to isavuconazole have been reported, and cross-resistance with voriconazole and other triazole antifungal agents cannot be excluded.

EUCAST Breakpoints

Aspergillus species	Minimal Inhibitory Concentration (MIC) breakpoint (mg/L)	
	≤S (Susceptible)	>R (Resistant)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0.25	0.25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

There are currently insufficient data to set clinical breakpoints for other *Aspergillus* species.

Clinical efficacy and safety

Treatment of invasive aspergillosis

The safety and efficacy of isavuconazole for the treatment of patients with invasive aspergillosis was evaluated in a double-blind, active-controlled clinical study in 516 patients with invasive fungal disease caused by *Aspergillus* species or other filamentous fungi. In the intent-to-treat (ITT) population, 258 patients received isavuconazole and 258 patients received voriconazole. Isavuconazole was administered intravenously (equivalent to 200 mg isavuconazole) every 8 hours for the first 48 hours, followed by once-daily intravenous or oral treatment (equivalent to 200 mg isavuconazole). The protocol-defined maximum treatment duration was 84 days. Median treatment duration was 45 days.

The overall response at end-of-treatment (EOT) in the myITT population (patients with proven and probable invasive aspergillosis based on cytology, histology, culture or galactomannan testing) was assessed by an independent blinded Data Review Committee. The myITT population comprised 123

patients receiving isavuconazole and 108 patients receiving voriconazole. The overall response in this population was n = 43 (35%) for isavuconazole and n = 42 (38.9%) for voriconazole. The adjusted treatment difference (voriconazole–isavuconazole) was 4.0% (95% confidence interval: –7.9; 15.9).

The all-cause mortality at Day 42 in this population was 18.7% for isavuconazole and 22.2% for voriconazole. The adjusted treatment difference (isavuconazole–voriconazole) was –2.7% (95 % confidence interval: –12.9; 7.5).

Treatment of mucormycosis

In an open-label non-controlled study, 37 patients with proven or probable mucormycosis received isavuconazole at the same dose regimen as that used to treat invasive aspergillosis. Median treatment duration was 84 days for the overall mucormycosis patient population, and 102 days for the 21 patients not previously treated for mucormycosis. For patients with probable or proven mucormycosis as defined by the independent Data Review Committee (DRC), all-cause mortality at Day 84 was 43.2% (16/37) for the overall patient population, 42.9% (9/21) for mucormycosis patients receiving isavuconazole as primary treatment, and 43.8% (7/16) for mucormycosis patients receiving isavuconazole who were refractory to, or intolerant of, prior antifungal therapy (mainly amphotericin B-based treatments). The DRC-assessed overall success rate at EOT was 11/35 (31.4%), with 5 patients considered completely cured and 6 patients partially cured. A stable response was observed in an additional 10/35 patients (28.6%). In 9 patients with mucormycosis due to *Rhizopus* spp., 4 patients showed a favourable response to isavuconazole. In 5 patients with mucormycosis due to *Rhizomucor* spp., no favourable responses were observed. The clinical experience in other species is very limited (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with CRESEMBA in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of invasive aspergillosis and the treatment of mucormycosis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Isavuconazonium sulfate is a water-soluble prodrug that can be administered as an intravenous infusion or orally as hard capsules. Following administration, isavuconazonium sulfate is rapidly hydrolysed by plasma esterases to the active moiety isavuconazole; plasma concentrations of the prodrug are very low, and detectable only for a short time after intravenous dosing.

Absorption

Following oral administration of CRESEMBA in healthy subjects, the active moiety isavuconazole is absorbed and reaches maximum plasma concentrations (C_{max}) approximately 2–3 hours after single and multiple dosing (see Table 3).

Table 3 Steady state pharmacokinetic parameters of isavuconazole following oral administration of CRESEMBA

Parameter Statistic	Isavuconazole 200 mg (n = 37)	Isavuconazole 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
Mean	7499	20028
SD	1893.3	3584.3
CV %	25.2	17.9
t_{max} (h)		
Median	3.0	4.0
Range	2.0 – 4.0	2.0 – 4.0
AUC (h•ng/mL)		
Mean	121402	352805
SD	35768.8	72018.5
CV %	29.5	20.4

As shown in table 4 below, the absolute bioavailability of isavuconazole following oral administration of a single dose of CRESEMBA is 98%. Based on these findings, intravenous and oral dosing can be used interchangeably.

Table 4 Pharmacokinetic comparison for oral and intravenous dose (Mean)

	ISA 400 mg oral	ISA 400 mg i.v.
AUC (h•ng/mL)	189462.8	193906.8
CV %	36.5	37.2
Half-life (h)	110	115

Effect of food on absorption

Oral administration of CRESEMBA equivalent to 400 mg isavuconazole with a high-fat meal reduced isavuconazole C_{max} by 9% and increased AUC by 9%. CRESEMBA can be taken with or without food.

Distribution

Isavuconazole is extensively distributed, with a mean steady state volume of distribution (V_{ss}) of approximately 450 L. Isavuconazole is highly bound (> 99%) to human plasma proteins, predominantly to albumin.

Biotransformation

In vitro / *in vivo* studies indicate that CYP3A4, CYP3A5, and subsequently uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (UGT), are involved in the metabolism of isavuconazole.

Following single doses of [cyano-¹⁴C] isavuconazonium and [pyridinylmethyl-¹⁴C] isavuconazonium sulfate in humans, in addition to the active moiety (isavuconazole) and the inactive cleavage product, a number of minor metabolites were identified. Except for the active moiety isavuconazole, no individual metabolite was observed with an AUC > 10% of total radio-labelled material.

Elimination

Following oral administration of radio-labelled isavuconazonium sulfate to healthy subjects, a mean of 46.1% of the radioactive dose was recovered in faeces, and 45.5% was recovered in urine.

Renal excretion of intact isavuconazole was less than 1% of the dose administered.

The inactive cleavage product is primarily eliminated by metabolism and subsequent renal excretion of the metabolites.

Linearity/non-linearity

Studies in healthy subjects have demonstrated that the pharmacokinetics of isavuconazole are proportional up to 600 mg per day.

Pharmacokinetics in special populations

Paediatric patients

The pharmacokinetics in paediatric patients (< 18 years) have not yet been evaluated. No data are available.

Renal impairment

No clinically relevant changes were observed in the total C_{max} and AUC of isavuconazole in subjects with mild, moderate or severe renal impairment compared to subjects with normal renal function. Of the 403 patients who received isavuconazole in the Phase 3 studies, 79 (20%) of patients had an estimated glomerular filtration rate (GFR) less than 60 mL/min/1.73 m². No dose adjustment is required in patients with renal impairment, including those patients with end-stage renal disease. Isavuconazole is not readily dialysable (see section 4.2).

Hepatic impairment

After a single 100 mg dose of isavuconazole was administered to 32 patients with mild (Child-Pugh Class A) hepatic insufficiency and 32 patients with moderate (Child-Pugh Class B) hepatic insufficiency (16 intravenous and 16 oral patients per Child-Pugh class), the least square mean systemic exposure (AUC) increased 64% in the Child-Pugh Class A group, and 84% in the Child-Pugh Class B group, relative to 32 age- and weight-matched healthy subjects with normal hepatic function. Mean plasma concentrations (C_{max}) were 2% lower in the Child-Pugh Class A group and 30% lower in the Child-Pugh Class B group. The population pharmacokinetic evaluation of isavuconazole in healthy subjects and patients with mild or moderate hepatic dysfunction demonstrated that the mild and moderate hepatic impairment populations had 40% and 48% lower isavuconazole clearance (CL) values, respectively, than the healthy population.

No dose adjustment is required in patients with mild to moderate hepatic impairment.

Isavuconazole has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Use in these patients is not recommended unless the potential benefit is considered to outweigh the risks (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

In rats and rabbits, isavuconazole at systemic exposures below the therapeutic level were associated with dose-related increases in the incidence of skeletal anomalies (rudimentary supernumerary ribs) in offspring. In rats, a dose-related increase in the incidence of zygomatic arch fusion was also noted in offspring (see section 4.6).

Administration of isavuconazonium sulfate to rats at a dose of 90 mg/kg/day (approximately 1.0-fold the systemic exposure at the human clinical maintenance dose of 200 mg isavuconazole) during pregnancy through the weaning period showed an increased perinatal mortality of the pups. *In utero* exposure to the active moiety isavuconazole had no effect on the fertility of the surviving pups.

Intravenous administration of ¹⁴C-labelled isavuconazonium sulfate to lactating rats resulted in the recovery of radiolabel in the milk.

Isavuconazole did not affect the fertility of male or female rats treated with oral doses up to 90 mg/kg/day (approximately 1.0-fold the systemic exposure at the human clinical maintenance dose of 200 mg isavuconazole).

Isavuconazole has no discernible mutagenic or genotoxic potential. Isavuconazole was negative in a bacterial reverse mutation assay, was weakly clastogenic at cytotoxic concentrations in the L5178Y tk[±] mouse lymphoma chromosome aberration assay, and showed no biologically relevant or statistically significant increase in the frequency of micronuclei in an *in vivo* rat micronucleus test.

Isavuconazole has demonstrated carcinogenic potential in 2-year rodent carcinogenicity studies. Liver and thyroid tumours are likely caused by a rodent-specific mechanism that is not relevant for humans. Skin fibromas and fibrosarcomas were seen in male rats. The mechanism underlying this effect is unknown. Endometrial adenomas and carcinomas of the uterus were seen in female rats, which is likely due to a hormonal disturbance. There is no safety margin for these effects. The relevance for humans of the skin and uterine tumours cannot be excluded.

Isavuconazole inhibited the hERG potassium channel and the L-type calcium channel with an IC₅₀ of 5.82 µM and 6.57 µM respectively (34- and 38-fold the human non-protein bound C_{max} at maximum recommended human dose [MRHD], respectively). The *in vivo* 39-week repeated-dose toxicology studies in monkeys did not show QTcF prolongation at doses up to 40 mg/kg/day (approximately 1.0-fold the systemic exposure at the human clinical maintenance dose of 200 mg isavuconazole).

Environmental risk assessment has shown that CRESEMBA may pose a risk for the aquatic environment.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol (E421)
Sulfuric acid (for pH-adjustment)

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

6.3 Shelf life

4 years

Chemical and physical in-use stability after reconstitution and dilution has been demonstrated for 24 hours at 2 °C to 8 °C, or 6 hours at room temperature.

From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 °C to 8 °C, unless reconstitution and dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C to 8 °C).
For storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

One 10 mL Type I glass vial with rubber stopper and an aluminum cap with plastic seal.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reconstitution

One vial of the powder for concentrate for solution for infusion should be reconstituted by addition of 5 mL water for injections to the vial. The vial should be shaken to dissolve the powder completely. The reconstituted solution should be inspected visually for particulate matter and discoloration. Reconstituted concentrate should be clear and free of visible particulate. It must be further diluted prior to administration.

Dilution and administration

After reconstitution, the entire content of the reconstituted concentrate should be removed from the vial and added to an infusion bag containing at least 250 mL of either sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 50 mg/mL (5%) dextrose solution. The infusion solution contains approximately 0.8 mg isavuconazole per mL. After the reconstituted concentrate is further diluted, the diluted solution may show fine white-to-translucent particulates of isavuconazole, that do not sediment (but will be removed by in-line filtration). The diluted solution should be mixed gently, or the bag should be rolled to minimise the formation of particulates. Unnecessary vibration or vigorous shaking of the solution should be avoided. The solution for infusion must be administered via an infusion set with an in-line filter (pore size 0.2 µm to 1.2 µm) made of polyether sulfone (PES).

Isavuconazole should not be infused into the same line or cannula concomitantly with other intravenous products.

Storage conditions after reconstitution and dilution are provided in section 6.3.

If possible, the intravenous administration of isavuconazole should be completed within 6 hours after reconstitution and dilution at room temperature. If this is not possible, the infusion solution should be immediately refrigerated after dilution, and infusion should be completed within 24 hours. Further information regarding the storage conditions after reconstitution and dilution of the medicinal product is provided in section 6.3.

An existing intravenous line should be flushed with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or 50 mg/mL (5%) dextrose solution.

This medicinal product is for single use only. Discard partially-used vials.

This medicinal product may pose a risk to the environment (see section 5.3).

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1036/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 October 2015.

Date of latest renewal: 13 August 2020.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

2.2.2 和訳（注射剤）

EU 添付文書（注射剤）の和訳を以下に示す。

【EU 添付文書の和訳】

1. 販売名

CRESEMBA 200 mg 点滴静注用凍結乾燥製剤

2. 組成

1 バイアル中にイサブコナゾール 200 mg（イサブコナゾニウム硫酸塩として 372.6 mg）を含有する。

添加剤リストは 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

点滴静注用凍結乾燥製剤
白色から黄色の粉末

4. 臨床に関する詳細

4.1 効能・効果

CRESEMBA は、成人における以下の治療を適応とする：

- ・侵襲性アスペルギルス症
- ・アムホテリシン B による治療が適さない患者におけるムーコル症（4.4 項および 5.1 項を参照）。

抗真菌薬の適正使用に関する公式のガイダンスを考慮すること。

4.2 用法・用量

用量

特異的な臨床検査で疾患が特定されるまでに、早期の標的治療（先制攻撃的治療または diagnostic-driven therapy）を開始してもよい。ただし、検査結果の判明後、結果に応じて抗真菌治療を再検討すること。

負荷用量

負荷用量として、最初の 48 時間に 1 回 1 バイアル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を溶解・希釈して 8 時間ごとに（計 6 回）投与することを推奨する。

維持用量

維持用量として、負荷用量の最終投与 12～24 時間後から、1 回 1 バイアル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を溶解・希釈して 1 日 1 回投与することを推奨する。

投与期間は臨床効果に応じて決定する（5.1 項参照）。

6 ヶ月を超える長期投与については、治療上の有益性と危険性を慎重に評価すること（5.1 項および 5.3 項を参照）。

イサブコナゾール経口製剤への切り替え

CRESEMBA には、他にイサブコナゾール相当量 100 mg を含有する硬カプセル剤がある。

経口投与時の生物学的利用率が高いため（98%、5.2 項参照）、临床上必要とされるときに、静脈内投与と経口投与を適宜切り替えることができる。

高齢者

高齢者に対し用量調整の必要はないが、高齢者での臨床経験は少ない。

腎機能障害患者

末期腎不全を含む腎機能障害を有する患者に対し、用量調整の必要はない（5.2 項参照）。

肝機能障害患者

軽度または中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A および B）を有する患者に対し、用量調整の必要はない（4.4 項および 5.2 項参照）。

重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 C）を対象としたイサブコナゾールの試験は実施されていない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の使用は推奨されない（4.4 項、4.8 項および 5.2 項参照）。

小児集団

18 歳未満の小児では CRESEMBA の安全性および有効性は確立していない。小児における CRESEMBA のデータは得られていない。

用法

静脈内投与

本剤の取扱いまたは投与に際しての注意

CRESEMBA を溶解した後、濃度がイサブコナゾール相当量で約 0.8 mg/mL となるよう希釈し、注入に伴う反応のリスクを低減するため、1 時間以上かけて点滴静注しなければならない。ポリエーテルスルホン（PES）製の微多孔膜（孔径 0.2～1.2 μm ）を用いたインラインフィルター付きの輸液

セットを使用して投与しなければならない。CRESEMBA の投与は必ず点滴静注で行わなければならない。

投与前の CRESEMBA の溶解および希釈についての注意事項の詳細は、6.6 項を参照すること。

4.3 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加物に対する過敏症。

ケトコナゾールとの併用投与（4.5 項参照）。

高用量リトナビル（200 mg 超の 12 時間ごと）との併用投与（4.5 項参照）。

強力な CYP3A4/5 誘導剤 {リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体（例：フェノバルビタール）、フェニトイン、セント・ジョーンズ・ワートなど} または中程度の CYP3A4/5 誘導剤（エファビレンツ、nafcillin、エトラビリンなど）との併用投与（4.5 項参照）。

家族性 QT 短縮症候群の患者（4.4 項参照）。

4.4 警告および使用上の注意

過敏症

イサブコナゾールに対する過敏症は、アナフィラキシー反応、低血圧、呼吸不全、呼吸困難、薬疹、そう痒症、発疹などの副作用を引き起こす可能性がある（4.8 項参照）。アナフィラキシー反応が現れた場合、イサブコナゾールの投与を直ちに中止し、適切な治療を行うこと。

他のアゾール系抗真菌薬に対して過敏症の既往がある患者にイサブコナゾールを処方する際には慎重を期すこと。

注入に伴う反応

イサブコナゾールの静脈内投与中に注入に伴う反応（低血圧、呼吸困難、浮動性めまい、錯感覚、悪心、頭痛など）が報告されている（4.8 項参照）。これらの反応が現れた場合、投与を中止すること。

重症皮膚副作用

アゾール系抗真菌薬の投与中に Stevens-Johnson 症候群などの重症皮膚副作用が報告されている。重症皮膚副作用が現れた場合、CRESEMBA の投与を中止すること。

心血管系

QT 短縮

イサブコナゾールは、家族性 QT 短縮症候群の患者には禁忌である（4.3 項参照）。健康被験者を対象とした QT 評価試験において、イサブコナゾールは QTc 間隔を用量依存的に短縮した。投与 2 時間後の QTc 間隔の最小二乗平均 (LSM) に関する 200 mg 投与時とプラセボ投与時との間の差は、13.1 ms (90% CI : 17.1~9.1 ms) であった。600 mg への増量により、投与 2 時間後の QTc 間隔の LSM に関するプラセボ投与時との差は 24.6 ms (90% CI : 28.7~20.4 ms) となった。

QT 短縮作用が知られている他剤（例：ルフィナミド）を使用している患者にイサブコナゾールを処方する際には注意が必要である。

肝トランスアミナーゼ上昇または肝炎

臨床試験において、肝トランスアミナーゼ上昇が報告されている（4.8 項参照）。肝トランスアミナーゼ上昇によりイサブコナゾールの投与中止が必要となることはまれであった。臨床的に必要と判断される場合、肝酵素値のモニタリングを検討すること。イサブコナゾールを含むアゾール系抗真菌薬の使用時に肝炎が報告されている。

重度の肝機能障害

重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 C）を対象としたイサブコナゾールの試験は実施されていない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の使用は推奨されない。重度の肝機能障害を有する患者は、潜在的な薬物毒性について慎重にモニタリングすること（4.2 項、4.8 項および 5.2 項参照）。

他剤との併用

CYP3A4/5 阻害剤

ケトコナゾールとの併用は禁忌である（4.3 項参照）。強力な CYP3A4 阻害剤であるロピナビル／リトナビルとの併用により、イサブコナゾールの曝露量の 2 倍増加が認められた。その他の強力な CYP3A4/5 阻害剤との併用時にも、ロピナビル／リトナビルの併用時ほど顕著でないものの影響が認められると予想される。強力な CYP3A4/5 阻害剤と併用する場合、イサブコナゾールの用量調整は不要であるが、副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起することを推奨する（4.5 項参照）。

CYP3A4/5 誘導剤

弱い CYP3A4/5 誘導剤（アプレピタント、prednisone、ピオグリタゾンなど）の併用により、イサブコナゾールの血漿中濃度が軽度から中程度に低下するおそれがある。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、弱い CYP3A4/5 誘導剤との併用は避けること（4.5 項参照）。

免疫抑制薬を含むCYP3A4/5の基質

イサブコナゾールは中程度のCYP3A4/5阻害剤と考えられ、CYP3A4により代謝される薬剤をイサブコナゾールと併用すると、これらの薬剤の全身曝露量が増加する可能性がある。免疫抑制薬であるタクロリムス、シロリムス、シクロスポリンなどのCYP3A4基質をイサブコナゾールと併用すると、これらの薬剤の全身曝露量が増加する可能性がある。これらの薬剤の併用中は、治療薬の適切なモニタリングおよび用量調整が必要となる場合がある（4.5項参照）。

CYP2B6の基質

イサブコナゾールはCYP2B6誘導剤である。CYP2B6により代謝される薬剤をイサブコナゾールと併用すると、これらの薬剤の全身曝露量が減少する可能性がある。したがって、CYP2B6の基質、特に治療係数が小さい薬剤（シクロホスファミドなど）をイサブコナゾールと併用する場合は、注意喚起することを推奨する。CYP2B6の基質であるエファビレンツは中程度のCYP3A4/5誘導剤であるため、エファビレンツとイサブコナゾールの併用は禁忌である（4.3項参照）。

P-gpの基質

イサブコナゾールは、P-gpの基質である薬剤の曝露量を増加させる可能性がある。P-gpの基質である薬剤、特に治療係数が小さい薬剤（ジゴキシン、コルヒチン、ダビガトランエテキシラートなど）をイサブコナゾールと併用する際は、併用薬の用量調整が必要となる場合がある（4.5項参照）。

臨床データの限界

ムーコル症の治療におけるイサブコナゾールの臨床データは、ムーコル症の確定例または臨床診断例である患者37例を対象とした前向き非対照試験1試験で得られているにすぎない。この試験では、イサブコナゾールは、一次治療として投与されたか、他の抗真菌薬（主にアムホテリシンB）の投与が不適切であったために投与された。

ムーコル目 (*Mucorales*) の個々の菌種に対する臨床有効性データはごく限られており、データの例数が1~2例である場合も少なくない（5.1項参照）。感受性データは一部の症例で得られているにすぎない。これまでに得られているデータから、ムーコル目の *in vitro* 阻害に必要なイサブコナゾール濃度は、菌属/菌種間で大きく異なり、また、アスペルギルス属 (*Aspergillus*) の菌種の阻害に必要な濃度よりも概ね高いことが示されている。ムーコル症患者を対象とした用量設定試験は実施されておらず、上記の患者に対し、侵襲性アスペルギルス症の治療用量と同量のイサブコナゾールが投与されたことに留意すること。

4.5 相互作用

イサブコナゾールの薬物動態に影響を及ぼす可能性がある薬剤

イサブコナゾールはCYP3A4およびCYP3A5の基質である（5.2項参照）。CYP3A4および/またはCYP3A5の阻害剤である薬剤を併用すると、イサブコナゾールの血漿中濃度が上昇する可能

性がある。CYP3A4 および／または CYP3A5 の誘導剤である薬剤を併用すると、イサブコナゾールの血漿中濃度が低下する可能性がある。

CYP3A4/5 を阻害する薬剤

強力な CYP3A4/5 阻害剤であるケトコナゾールをイサブコナゾールと併用すると、イサブコナゾールの血漿中濃度が著しく上昇する可能性があるため、イサブコナゾールとケトコナゾールの併用は禁忌である（4.3 項および 4.5 項参照）。

強力な CYP3A4 阻害剤であるロピナビル／リトナビルとの併用により、イサブコナゾールの曝露量の 2 倍増加が認められた。その他の強力な CYP3A4 阻害剤（クラリスロマイシン、インジナビル、サキナビルなど）については、CYP3A4 阻害作用の相対的な強さに基づき、ロピナビル／リトナビルの併用時ほど顕著でないものの影響が認められると予想される。強力な CYP3A4/5 阻害剤と併用する場合、イサブコナゾールの用量調整は不要であるが、副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起することを推奨する（4.4 項参照）。

中程度から弱い CYP3A4/5 阻害剤と併用する場合、用量調整は不要である。

CYP3A4/5 を誘導する薬剤

強力な CYP3A4/5 誘導剤 {リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体（例：フェノバルビタール）、フェニトイン、セント・ジョーンズ・ワートなど} または中程度の CYP3A4/5 誘導剤（エファビレンツ、nafcillin、エトラビルンなど）は、イサブコナゾールの血漿中濃度を著しく低下させる可能性があるため、これらの薬剤とイサブコナゾールの併用投与は禁忌である（4.3 項参照）。

弱い CYP3A4/5 誘導剤（アプレピタント、prednisone、ピオグリタゾンなど）の併用により、イサブコナゾールの血漿中濃度が軽度から中程度に低下するおそれがある。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、弱い CYP3A4/5 誘導剤との併用は避けること（4.4 項参照）。

高用量リトナビルは CYP3A4/5 を誘導し、イサブコナゾールの血漿中濃度を低下させる可能性があるため、高用量リトナビル（200 mg 超 1 日 2 回）との併用は禁忌である（4.3 項参照）。

イサブコナゾールが他剤の曝露量に影響を及ぼす可能性

CYP3A4/5 により代謝される薬剤

イサブコナゾールは中程度の CYP3A4/5 阻害剤である。CYP3A4/5 の基質である薬剤をイサブコナゾールと併用すると、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

CYP2B6 により代謝される薬剤

イサブコナゾールは弱い CYP2B6 誘導剤である。CYP2B6 の基質である薬剤をイサブコナゾールと併用すると、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

腸管の P-gp により輸送される薬剤

イサブコナゾールは P-糖蛋白 (P-gp) の弱い阻害剤である。P-gp の基質である薬剤をイサブコナゾールと併用すると、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

BCRP により輸送される薬剤

イサブコナゾールは *in vitro* で BCRP 阻害作用を示すため、BCRP の基質である薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。イサブコナゾールを BCRP の基質である薬剤と併用する場合、注意喚起することを推奨する。

輸送蛋白を介して腎排泄される薬剤

イサブコナゾールは、有機カチオントランスポーター2 (OCT2) の弱い阻害剤である。イサブコナゾールを OCT2 の基質である薬剤と併用すると、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) の基質

イサブコナゾールは UGT の弱い阻害剤である。イサブコナゾールを UGT の基質である薬剤と併用すると、これらの薬剤の血漿中濃度が軽度の上昇する可能性がある。

相互作用の表

イサブコナゾールと併用薬との相互作用を、表 1 に薬効分類順に示す（増加／上昇は「↑」、減少／低下は「↓」で表記）。別に明記しない限り、表 1 に示す試験は推奨用量のイサブコナゾールを用いて実施している。

表 1 相互作用

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C _{max} の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
<u>抗けいれん剤</u>		
カルバマゼピン、フェノバルビタールおよびフェニトイン（強力な CYP3A4/5 誘導剤）	イサブコナゾール濃度が低下する可能性がある {カルバマゼピン、フェニトインおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体（例：フェノバルビタール）による CYP3A の誘導}。	イサブコナゾールとカルバマゼピン、フェニトインおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体（例：フェノバルビタール）の併用投与は禁忌である。
<u>抗菌剤</u>		

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 $C_{\max}$ の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
リファンピシン (強力な CYP3A4/5 誘導剤)	イサブコナゾール： AUC _{tau} ：↓ 90% C _{max} ：↓ 75% (CYP3A4/5 の誘導)	イサブコナゾールとリファンピシンの併用投与は禁忌である。
リファブチン (強力な CYP3A4/5 誘導剤)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が著しく低下する可能性がある。 (CYP3A4/5 の誘導)	イサブコナゾールとリファブチンの併用投与は禁忌である。
Nafcillin (中程度の CYP3A4/5 誘導剤)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が著しく低下する可能性がある。 (CYP3A4/5 の誘導)	イサブコナゾールと nafcillin の併用投与は禁忌である。
クラリスロマイシン (強力な CYP3A4/5 阻害剤)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が上昇する可能性がある。 (CYP3A4/5 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要であるが、副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起することを推奨する。
抗真菌剤		
ケトコナゾール (強力な CYP3A4/5 阻害剤)	イサブコナゾール： AUC _{tau} ：↑ 422% C _{max} ：↑ 9% (CYP3A4/5 の阻害)	イサブコナゾールとケトコナゾールの併用投与は禁忌である。
ハーブ		
セント・ジョーンズ・ワート (強力な CYP3A4/5 誘導剤)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が著しく低下する可能性がある。 (CYP3A4 の誘導)	イサブコナゾールとセント・ジョーンズ・ワートの併用投与は禁忌である。
免疫抑制剤		
シクロスポリン、シロリムス、タクロリムス (CYP3A4/5 の基質)	シクロスポリン： AUC _{inf} ：↑ 29% C _{max} ：↑ 6% シロリムス： AUC _{inf} ：↑ 84% C _{max} ：↑ 65% タクロリムス： AUC _{inf} ：↑ 125% C _{max} ：↑ 42% (CYP3A4 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 シクロスポリン、シロリムス、タクロリムス：血漿中濃度をモニタリングし、必要に応じて適切に用量を調整する。
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸 (MPA、活性	イサブコナゾールの用量調整は

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C_{max} の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
(MMF) (UGT の基質)	代謝物) : AUC_{inf} : $\uparrow 35\%$ C_{max} : $\downarrow 11\%$ (UGT の阻害)	不要である。 MMF : MPA に関連する毒性のモニタリングを推奨する。
Prednisone (CYP3A4 の基質)	プレドニゾロン (活性代謝物) : AUC_{inf} : $\uparrow 8\%$ C_{max} : $\downarrow 4\%$ (CYP3A4 の阻害) イサブコナゾール濃度が低下する可能性がある。 (CYP3A4/5 の誘導)	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、併用投与は避けること。
オピオイド		
短時間作用型オピオイド (alfentanyl、フェンタニル) (CYP3A4/5 の基質)	試験は実施されていない。 短時間作用型オピオイドの濃度が上昇する可能性がある。 (CYP3A4/5 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 短時間作用型オピオイド (alfentanyl、フェンタニル) : 薬物毒性の発現について慎重にモニタリングし、必要に応じて減量する。
メサドン (CYP3A4/5、2B6 および 2C9 の基質)	S-メサドン (オピオイドの非活性異性体) AUC_{inf} : $\downarrow 35\%$ C_{max} : $\uparrow 1\%$ 終末相半減期の 40%短縮 R-メサドン (オピオイドの活性異性体) AUC_{inf} : $\downarrow 10\%$ C_{max} : $\uparrow 4\%$ (CYP2B6 の誘導)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 メサドン : 用量調整は不要である。
抗悪性腫瘍剤		
ビンカアルカロイド (ビンクリスチン、ビンブラスチン) (P-gp の基質)	試験は実施されていない。 ビンカアルカロイド濃度が上昇する可能性がある。 (P-gp の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 ビンカアルカロイド : 薬物毒性の発現について慎重にモニタリングし、必要に応じて減量する。
シクロホスファミド (CYP2B6 の基質)	試験は実施されていない。 シクロホスファミド濃度が低下する可能性がある。 (CYP2B6 の誘導)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 シクロホスファミド : 効果不十分について慎重にモニタリングし、必要に応じて増量する。

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C_{max} の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
メトトレキサート (BCRP、OAT1、OAT3 の基質)	メトトレキサート： AUC _{inf} ：↓3% C _{max} ：↓11% 7-ヒドロキシ代謝物： AUC _{inf} ：↑29% C _{max} ：↑15% (相互作用の機序は不明)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 メトトレキサート：用量調整は不要
その他の抗悪性腫瘍剤（ダウノルビシン、ドキソルビシン、イマチニブ、イリノテカン、ラパチニブ、ミトキサントロン、トポテカン） (BCRP の基質)	試験は実施されていない。 ダウノルビシン、ドキソルビシン、イマチニブ、イリノテカン、ラパチニブ、ミトキサントロン、トポテカンの濃度が上昇する可能性がある。 (BCRP の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 ダウノルビシン、ドキソルビシン、イマチニブ、イリノテカン、ラパチニブ、ミトキサントロンまたはトポテカン：薬物毒性の発現について慎重にモニタリングし、必要に応じて減量する。
制吐剤		
アプレピタント (弱い CYP3A4/5 誘導剤)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が低下する可能性がある。 (CYP3A4/5 の誘導)	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、併用投与は避けること。
糖尿病用剤		
メトホルミン (OCT1、OCT2 および MATE1 の基質)	メトホルミン： AUC _{inf} ：↑52% C _{max} ：↑23% (OCT2 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 メトホルミン：減量が必要となることがある。
レパグリニド (CYP2C8 および OATP1B1 の基質)	レパグリニド： AUC _{inf} ：↓8% C _{max} ：↓14%	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 レパグリニド：用量調整は不要である。
血液凝固阻止剤		
ダビガトランエテキシラート (P-gp の基質)	試験は実施されていない。 ダビガトランエテキシラート濃度が上昇する可能性がある。 (P-gp の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 ダビガトランエテキシラートは治療係数が小さいため、モニタリングし、必要に応じて減量すること。
ワルファリン (CYP2C9 の基質)	S-ワルファリン AUC _{inf} ：↑11% C _{max} ：↓12% R-ワルファリン AUC _{inf} ：↑20% C _{max} ：↓7%	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 ワルファリン：用量調整は不要である。

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C_{max} の変化量の幾何平均値（%） （相互作用の機序）	併用投与に関する推奨事項
抗レトロウイルス剤		
ロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg （CYP3A4/5 の強力な阻害剤かつ基質）	ロピナビル： AUC_{tau}：↓27% C_{max}：↓23% C_{min, ss}：↓16%a) リトナビル： AUC_{tau}：↓31% C_{max}：↓33% （相互作用の機序は不明） イサブコナゾール： AUC_{tau}：↑96% C_{max}：↑74% （CYP3A4/5 の阻害）	イサブコナゾールの用量調整は不要であるが、副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起することを推奨する。 ロピナビル／リトナビル：12 時間ごとのロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg 投与の用量調整は不要であるが、抗ウイルス効果不十分についての慎重なモニタリングが必要である。
リトナビル（200 mg 超の 12 時間ごと） （強力な CYP3A4/5 誘導剤）	試験は実施されていない。 高用量リトナビルは、イサブコナゾール濃度を著しく低下させる可能性がある。 （CYP3A4/5 の誘導）	イサブコナゾールと高用量リトナビル（200 mg 超の 12 時間ごと）の併用投与は禁忌である。
エファビレンツ （中程度の CYP3A4/5 誘導剤かつ CYP2B6 の基質）	試験は実施されていない。 エファビレンツ濃度が低下する可能性がある。 （CYP2B6 の誘導） イサブコナゾール濃度が著しく低下する可能性がある。 （CYP3A4/5 の誘導）	イサブコナゾールとエファビレンツの併用投与は禁忌である。
エトラビリン （中程度の CYP3A4/5 誘導剤）	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が著しく低下する可能性がある。 （CYP3A4/5 の誘導）	イサブコナゾールとエトラビリンの併用投与は禁忌である。
インジナビル （CYP3A4/5 の強力な阻害剤かつ基質）	インジナビル：b) AUC_{inf}：↓36% C_{max}：↓52% （相互作用の機序は不明） イサブコナゾール濃度が上昇する可能性がある。	イサブコナゾールの用量調整は不要であるが、副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起することを推奨する。 インジナビル：抗ウイルス効果不十分について慎重にモニタリングし、必要に応じて増量する。

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C_{max} の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
	(CYP3A4/5 の阻害)	
サキナビル (強力な CYP3A4 阻害剤)	試験は実施されていない。 サキナビル濃度は、低下する可能性（ロピナビル／リトナビル併用時と同様）も、上昇する可能性もある。 (CYP3A4 の阻害) イサブコナゾール濃度が上昇する可能性がある。 (CYP3A4/5 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要であるが、副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起することを推奨する。 サキナビル：薬物毒性の発現および／または抗ウイルス効果不十分について慎重にモニタリングし、必要に応じて用量を調整する。
他のプロテアーゼ阻害剤 (例：ホスアンプレナビル) (CYP3A4/5 の強力なあるいは中程度の阻害剤かつ基質)	試験は実施されていない。 プロテアーゼ阻害剤の濃度は、低下する可能性（ロピナビル／リトナビル併用時と同様）も、上昇する可能性もある。 (CYP3A4 の阻害) イサブコナゾール濃度が上昇する可能性がある。 (CYP3A4/5 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 プロテアーゼ阻害剤：薬物毒性の発現および／または抗ウイルス効果不十分について慎重にモニタリングし、必要に応じて用量を調整する。
その他の NNRTI (例：ネビラピン) (CYP3A4/5 および 2B6 の誘導剤かつ基質)	試験は実施されていない。 NNRTI 濃度が低下する可能性（イサブコナゾールによる CYP2B6 の誘導）も上昇する可能性（CYP3A4/5 の阻害）もある。	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 NNRTI：薬物毒性の発現および／または抗ウイルス効果不十分について慎重にモニタリングし、必要に応じて用量を調整する。
制酸剤		
エソメプラゾール (CYP2C19 の基質および胃の pH ↑)	イサブコナゾール： AUC _{tau} ：↑8% C _{max} ：↑5%	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 エソメプラゾール：用量調整は不要である。
オメプラゾール (CYP2C19 の基質および胃の pH ↑)	オメプラゾール： AUC _{inf} ：↓11% C _{max} ：↓23%	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 オメプラゾール：用量調整は不要である。
脂質低下剤		
アトルバスタチンおよびその他のスタチン (CYP3A4 の基質、例：シンバスタチン、ロバスタチン、ロスバスタチン)	アトルバスタチン： AUC _{inf} ：↑37% C _{max} ：↑3% その他のスタチンの試験は実施されていない。	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 アトルバスタチンの結果に基づき、スタチンの用量調整は不要である。

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C_{max} の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
ン) (CYP3A4/5 および／または BCRP の基質)	スタチン濃度が上昇する 可能性がある。 (CYP3A4/5 または BCRP の阻 害)	である。スタチンの典型的な副 作用のモニタリングを推奨す る。
ピオグリタゾン (弱い CYP3A4/5 誘導剤)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が低下する 可能性がある。 (CYP3A4/5 の誘導)	治療上の有益性が危険性を上回 ると判断される場合を除き、併 用投与は避けること。
不整脈用剤		
ジゴキシン (P-gp の基質)	ジゴキシン： AUC _{inf} ：↑ 25% C _{max} ：↑ 33% (P-gp の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は 不要である。 ジゴキシン：ジゴキシンの血清 中濃度をモニタリングし、ジゴ キシン用量の調節に使用すること。
経口避妊剤		
エチニルエストラジオールお よびノルエチンドロン (CYP3A4/5 の基質)	エチニルエストラジオール AUC _{inf} ：↑ 8% C _{max} ：↑ 14% ノルエチンドロン AUC _{inf} ：↑ 16% C _{max} ：↑ 6%	イサブコナゾールの用量調整は 不要である。 エチニルエストラジオールおよ びノルエチンドロン：用量調整 は不要である。
鎮咳剤		
デキストロメトルファン (CYP2D6 の基質)	デキストロメトルファン： AUC _{inf} ：↑ 18% C _{max} ：↑ 17% デキストロファン（活性代謝 物）： AUC _{inf} ：↑ 4% C _{max} ：↓ 2%	イサブコナゾールの用量調整は 不要である。 デキストロメトルファン：用量 調整は不要である。
ベンゾジアゼピン類		
ミダゾラム (CYP3A4/5 の基 質)	経口ミダゾラム： AUC _{inf} ：↑ 103% C _{max} ：↑ 72% (CYP3A4 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は 不要である。 ミダゾラム：臨床徴候および症 状を慎重にモニタリングするこ とを推奨する。必要に応じて減 量すること。
痛風治療剤		
コルヒチン (P-gp の基質)	試験は実施されていない。 コルヒチン濃度が上昇する可能性 がある。 (P-gp の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は 不要である。 コルヒチンは治療係数が小さい ため、コルヒチン濃度をモニタ リングし、必要に応じて減量す

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C_{max} の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
		ること。
天然物質		
カフェイン (CYP1A2 の基質)	カフェイン： AUC_{inf} ：↑4% C_{max} ：↓1%	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 カフェイン：用量調整は不要である。
禁煙補助剤		
Bupropion (CYP2B6 の基質)	Bupropion： AUC_{inf} ：↓42% C_{max} ：↓31% (CYP2B6 の誘導)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 Bupropion：必要に応じて増量する。

NNRTI：非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬、P-gp：P-糖蛋白

a) 平均トラフ濃度の低下率 (%)

b) インジナビルへの影響が評価されたのは、イサブコナゾール相当量 400 mg の単回投与後のみであった。

AUC_{inf} = 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{tau} = 定常状態における 24 時間間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積、 C_{max} = 最高血漿中濃度、 $C_{min,ss}$ = 定常状態におけるトラフ濃度

4.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦

妊婦への CRESEMBA 投与に関する情報は得られていない。

動物実験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトに対する潜在的なリスクは明らかになっていない。

重度または生命を脅かす可能性のある真菌感染症患者において、イサブコナゾール投与により期待されるベネフィットが胎児への潜在的リスクを上回る場合を除き、妊娠中に本剤を使用してはならない。

妊娠する可能性のある女性

避妊をしていない妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤の投与は推奨されない。

授乳婦

動物実験で得られた薬力学／毒性データからは、イサブコナゾール／代謝物が乳汁中に移行することが示されている（5.3 項参照）。

新生児／乳児へのリスクの可能性は除外できない。

本剤による治療期間中は授乳を中止すること。

受胎能

イサブコナゾールがヒトの受胎能に及ぼす影響に関する情報は得られていない。動物実験では、雌雄ラットに受胎能障害は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7 自動車の運転および機械操作に対する影響

イサブコナゾールは自動車の運転および機械操作の能力に中等度の影響を及ぼす可能性がある。錯乱状態、傾眠、失神および／または浮動性めまいの症状が現れた場合、患者は自動車の運転や機械操作を避けること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

本剤の主な副作用は、肝機能検査値上昇 (7.9%)、悪心 (7.4%)、嘔吐 (5.5%)、呼吸困難 (3.2%)、腹痛 (2.7%)、下痢 (2.7%)、注射部位反応 (2.2%)、頭痛 (2.0%)、低カリウム血症 (1.7%) および発疹 (1.7%) であった。

イサブコナゾールの投与中止に至った主な副作用は、錯乱状態 (0.7%)、急性腎不全 (0.7%)、血中ビリルビン増加 (0.5%)、痙攣 (0.5%)、呼吸困難 (0.5%)、てんかん (0.5%)、呼吸不全 (0.5%) および嘔吐 (0.5%) であった。

副作用の一覧表

侵襲性真菌症の治療で発現したイサブコナゾールの副作用を、器官別大分類および発現割合別に表 2 に示す。

発現割合は、very common（非常によくみられる：10%以上）、common（よくみられる：1%以上 10%未満）、uncommon（あまりみられない：0.1%以上 1%未満）、not known（利用可能なデータから頻度を推定できない）と定義する。

発現割合の各分類内では、重篤性の高い順に副作用を記載する。

表 2 副作用の要約：MedDRA 器官別大分類および発現割合別

器官別大分類	副作用
血液およびリンパ系障害	
Uncommon	好中球減少症、血小板減少症 [△] 、汎血球減少症、白血球減少症 [△] 、貧血 [△]
免疫系障害	

器官別大分類	副作用
Uncommon	過敏症 [△]
Not known	アナフィラキシー反応*
代謝および栄養障害	
Common	低カリウム血症、食欲減退
Uncommon	低マグネシウム血症、低血糖症、低アルブミン血症、栄養障害 [△]
精神障害	
Common	譫妄 ^{△#}
Uncommon	うつ病、不眠症 [△]
神経系障害	
Common	頭痛、傾眠
Uncommon	痙攣 [△] 、失神、浮動性めまい、錯感覚 [△] 、脳症、失神寸前の状態、末梢性ニューロパチー、味覚不全
耳および迷路障害	
Uncommon	回転性めまい
心臓障害	
Uncommon	心房細動、頻脈、徐脈 [△] 、動悸 心房粗動、心電図 QT 短縮、上室性頻脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮
血管障害	
Common	血栓性静脈炎 [△]
Uncommon	循環虚脱、低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Common	呼吸困難 [△] 、急性呼吸不全 [△]
Uncommon	気管支痙攣、頻呼吸、喀血、鼻出血
胃腸障害	
Common	嘔吐、下痢、悪心、腹痛 [△]
Uncommon	消化不良、便秘、腹部膨満
肝胆道系障害	
Common	肝機能検査値上昇 ^{△#}
Uncommon	肝腫大、肝炎
皮膚および皮下組織障害	
Common	発疹 [△] 、そう痒症
Uncommon	点状出血、脱毛症、薬疹、皮膚炎 [△]
筋骨格系および結合組織障害	
Uncommon	背部痛
腎および尿路障害	
Common	腎不全
一般・全身障害および投与部位の状態	
Common	胸痛 [△] 、疲労、注射部位反応 [△]
Uncommon	末梢性浮腫 [△] 、倦怠感、無力症

△ は、該当する基本語を単一の医学的概念にグループ化したことを示す。

*は、市販後に確認された副作用を示す。

以下の「副作用の説明」を参照。

副作用の説明

譫妄には、錯乱状態の複数の反応が含まれる。

肝機能検査値上昇には、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能異常、高ビリルビン血症、肝機能検査異常およびトランスアミナーゼ上昇の事象が含まれる。

臨床検査値に及ぼす影響

アスペルギルス属の菌種またはその他の糸状菌を病原性真菌とする侵襲性真菌症患者 516 例を対象とした二重盲検、無作為化、実薬対照試験では、基準範囲上限値 (ULN) の 3 倍を超える肝トランスアミナーゼ（アラニン・アミノトランスフェラーゼまたはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）上昇が、治験薬投与終了時にイサブコナゾール投与群の 4.4% で報告された。ULN の 10 倍を超える肝トランスアミナーゼの著明な上昇が、イサブコナゾール投与群の 1.2% に発現した。

副作用の疑いの報告

医薬品の製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は、Appendix V に掲載する各国の報告制度を通じて、副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

症状

QT 評価試験で治療用量を上回る用量のイサブコナゾール（イサブコナゾール相当量 600 mg/日）が評価されたとき、治療用量（イサブコナゾール相当量 200 mg/日）群と比較して、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、傾眠、注意力障害、味覚異常、口内乾燥、下痢、口の感覚鈍麻、嘔吐、ほてり、不安、落ち着きのなさ、動悸、頻脈、羞明、関節痛などの症状の発現割合が高かった。

過量投与の管理

イサブコナゾールは血液透析で除去されない。イサブコナゾールに特異的な解毒剤はない。過量投与となった場合は、支持療法を開始すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：全身用抗真菌薬、トリアゾール誘導体、ATC コード：J02AC05

作用機序

イサブコナゾールは、イサブコナゾニウム硫酸塩の経口投与後または静脈内投与後に生成する有効成分である（5.2 項参照）。

イサブコナゾールは、ラノステロールのエルゴステロールへの変換を担うチトクローム P450 依存性酵素（ラノステロール 14 α -デメチラーゼ）の阻害を介して、真菌細胞膜の重要な成分であるエルゴステロールの合成を阻害することにより殺真菌作用を示す。この結果として、細胞膜内にエルゴステロールの前駆体であるメチルステロールが蓄積し、エルゴステロールが欠如することにより、真菌細胞膜の構造および機能が障害される。

真菌学的特性

播種性アスペルギルス症および肺アスペルギルス症の動物モデルでは、有効性の重要な薬力学的 (PD) 指標は、曝露量を最小発育阻止濃度 (MIC) で除した値 (AUC/MIC) である。アスペルギルス属およびムーコル目の菌種では、*in vitro* MIC 値と臨床効果との間に明らかな相関は確認できなかった。

アスペルギルス属の菌種およびムーコル目の菌属/種の *in vitro* 阻害に必要なイサブコナゾール濃度には、菌種による大きな差異がある。一般に、ムーコル目の真菌の阻害に必要なイサブコナゾール濃度は、主なアスペルギルス属の菌種の阻害に必要な濃度よりも高い。

アスペルギルス属の菌種 (*Aspergillus fumigatus*、*A. flavus*、*A. niger*、*A. terreus*) に対する臨床効果が認められている（詳細は下記を参照）。

耐性発現機序

トリアゾール系抗真菌薬に対する感受性低下は、トリアゾール系抗真菌薬の標的蛋白質（エルゴステロールの生合成に関与するラノステロール 14 α -デメチラーゼ）をコードする真菌の *cyp51A* および *cyp51B* 遺伝子の変異と関連することが示されている。イサブコナゾールに対する *in vitro* 感受性が低い真菌株が報告されており、ポリコナゾールおよびその他のトリアゾール系抗真菌薬との交差耐性の可能性を排除できない。

EUCAST が定めるブレイクポイント

アスペルギルス属	最小発育阻止濃度 (MIC) ブレイクポイント(mg/L)	
	≤S (感受性)	>R (耐性)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0.25	0.25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

アスペルギルス属のその他の菌種については、臨床ブレイクポイントを確立できる十分なデータが現時点で得られていない。

臨床における有効性および安全性

侵襲性アスペルギルス症の治療

侵襲性アスペルギルス症患者の治療におけるイサブコナゾールの安全性および有効性は、アスペルギルス属の菌種または他の糸状菌による侵襲性真菌症患者 516 例を対象とした二重盲検、実薬対照試験で評価された。意図した治療に基づく解析集団（ITT 集団）では、イサブコナゾールおよびボリコナゾールが各 258 例に投与された。イサブコナゾールは、最初の 48 時間に（イサブコナゾール相当量 200 mg を）8 時間ごとに静脈内投与後、（イサブコナゾール相当量 200 mg を）1 日 1 回静脈内投与または経口投与された。治験実施計画書で規定された最長投与期間は 84 日であった。投与期間の中央値は 45 日であった。

myITT 集団（細胞診、組織学的検査、培養検査またはガラクトマンナン検査に基づく侵襲性アスペルギルス症の確定例または臨床診断例）の治験薬投与終了時（EOT）における総合効果は、独立した盲検下のデータレビュー委員会（DRC）により判定された。myITT 集団は、イサブコナゾール群 123 例およびボリコナゾール群 108 例で構成された。myITT 集団における総合効果の有効率は、イサブコナゾール群で 43 例（35%）、ボリコナゾール群で 42 例（38.9%）であった。調整後の投与群間差（ボリコナゾール群-イサブコナゾール群）は 4.0%（95%信頼区間：-7.9%～15.9%）であった。

myITT 集団の投与 42 日目までの全死因死亡率は、イサブコナゾール群で 18.7%、ボリコナゾール群で 22.2%であった。調整後の投与群間差（イサブコナゾール群-ボリコナゾール群）は-2.7%（95%信頼区間：-12.9%～7.5%）であった。

ムーコル症の治療

非盲検非対照試験において、ムーコル症の確定例または臨床診断例と判定された患者 37 例に対し、侵襲性アスペルギルス症の治療に使用されるのと同じ用法・用量でイサブコナゾールが投与された。投与期間の中央値は、ムーコル症患者集団全体で 84 日であり、ムーコル症治療歴のない患者 21 例で 102 日であった。独立したデータレビュー委員会（DRC）によりムーコル症の臨床診断例または確定例と判定された患者では、投与 84 日目までの全死因死亡率は、患者集団全体で 43.2%（37 例中 16 例）であり、イサブコナゾールを一次治療として投与された患者で 42.9%（21 例中 9 例）、過去の抗真菌治療（主にアムホテリシン B ベースの治療）が無効または不耐容でありイサブコナゾールを投与された患者で 43.8%（16 例中 7 例）であった。DRC により判定された EOT における総合効果の有効率は 35 例中 11 例（31.4%）であり、そのうち 5 例は完全治癒、6 例は部分治癒と判定された。不変と判定されたのは 35 例中 10 例（28.6%）であった。*Rhizopus* 種を病原性真菌とするムーコル症患者 9 例のうち、4 例でイサブコナゾールが有効であった。*Rhizomucor* 種を病原性真菌とするムーコル症患者 5 例のうち、イサブコナゾールが有効であった患者はなかった。その他の真菌種での臨床経験は極めて限られている（*Lichtheimia* 種 2 例、*Cunninghamella* 種 1 例、*Actinomucor elegans* 1 例）。

小児集団

欧州医薬品庁 (EMA) は、侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症の治療における本剤の試験結果のうち、1 つ以上の小児患者サブセットでの結果の提出義務を保留している（小児における使用に関する情報は 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

イサブコナゾニウム硫酸塩は、静脈内投与または硬カプセル剤としての経口投与が可能な水溶性プロドラッグである。イサブコナゾニウム硫酸塩は投与後、血漿中のエステラーゼにより、有効成分イサブコナゾールへと急速に加水分解される。プロドラッグの血漿中濃度は極めて低く、静脈内投与後に短時間検出されるにすぎない。

吸収

健康被験者に CRESEMBA を経口投与したとき、有効成分イサブコナゾールが吸収され、単回投与および反復投与の約 2～3 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達する（表 3 参照）。

表 3 CRESEMBA 経口投与後の定常状態におけるイサブコナゾールの薬物動態パラメータ

パラメータ 統計量	イサブコナゾール 200 mg (n = 37)	イサブコナゾール 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
平均	7499	20028
SD	1893.3	3584.3
CV %	25.2	17.9
t_{max} (h)		
中央値	3.0	4.0
範囲	2.0 – 4.0	2.0 – 4.0
AUC (h•ng/mL)		
平均	121402	352805
SD	35768.8	72018.5
CV %	29.5	20.4

以下の表 4 に示すように、CRESEMBA を単回経口投与したときのイサブコナゾールの絶対的経口バイオアベイラビリティは 98% である。これらの結果に基づき、静脈内投与と経口投与は互換的に使用できる。

表 4 経口投与と静脈内投与との間の薬物動態（平均）の比較

	イサブコナゾール 400 mg 経口投与	イサブコナゾール 400 mg 静脈内投与
AUC (h•ng/mL)	189462.8	193906.8
CV %	36.5	37.2
半減期（時間）	110	115

吸収に対する食事の影響

イサブコナゾール相当量 400 mg の CRESEMBA を経口投与したときのイサブコナゾールの $C_{\max}$ および AUC は、高脂肪食摂取により、それぞれ 9%低下および 9%増加を示した。CRESEMBA は食事とは関係なく投与可能である。

分布

イサブコナゾールは広く分布し、定常状態における平均分布容積 (V_{ss}) は約 450 L である。イサブコナゾールはヒト血漿蛋白との結合率が高く (99%超)、大部分はアルブミンに結合する。

代謝

In vitro 試験および *in vivo* 試験では、イサブコナゾールの代謝に CYP3A4、CYP3A5、また、その後、ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) が関与することが示されている。

シアノ基を ^{14}C 標識したイサブコナゾニウム硫酸塩およびピリジニルメチル基を ^{14}C 標識したイサブコナゾニウム硫酸塩を健康被験者に単回投与したとき、有効成分（イサブコナゾール）および不活性の分解生成物と共に、いくつかの微量代謝物が同定された。有効成分イサブコナゾールを除き、放射標識物質の総 AUC の 10%を超える代謝物は検出されなかった。

排泄

健康被験者に放射能標識したイサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与したとき、投与放射能の平均 46.1%が糞中から回収され、平均 45.5%が尿中から回収された。

イサブコナゾールのまま腎排泄される割合は、投与量の 1%未満であった。

不活性の分解生成物は主として代謝により消失し、その後、代謝物は腎排泄を受ける。

線形性／非線形性

健康被験者を対象とした試験では、イサブコナゾールの薬物動態が 600 mg/日まで用量比例性を示した。

特定の背景を有する集団における薬物動態

小児患者

小児患者（18 歳未満）における薬物動態は評価されていない。小児患者におけるデータは得られていない。

腎機能障害

軽度、中等度または重度の腎機能障害を有する被験者では、腎機能正常被験者と比較してイサブコナゾールの総 C_{max} および AUC が、臨床的に重要な変化を示さなかった。第 III 相試験でイサブコナゾールを投与された患者 403 例のうち、推算糸球体濾過量 (GFR) が 60 mL/min/1.73 m² 未満であった患者は 79 例 (20%) であった。末期腎不全患者を含む腎機能障害を有する患者に対する用量調整の必要はない。

イサブコナゾールは透析により除去されにくい (4.2 項参照)。

肝機能障害

軽度の肝機能不全 (Child-Pugh 分類 A) を有する患者 32 例および中等度の肝機能不全 (Child-Pugh 分類 B) を有する患者 32 例にイサブコナゾール 100 mg を単回投与したとき (各 Child-Pugh 分類群 32 例のうち、各 16 例にそれぞれ静脈内投与および経口投与)、全身曝露量 (AUC) の最小二乗平均は、年齢および体重を一致させた肝機能正常の健康被験者 32 例と比較して、Child-Pugh 分類 A 群および Child-Pugh 分類 B 群でそれぞれ 64% 高値および 84% 高値であった。平均最高血漿中濃度 (C_{max}) は、Child-Pugh 分類 A 群および Child-Pugh 分類 B 群でそれぞれ 2% 低値および 30% 低値であった。健康被験者および軽度または中等度の肝機能不全を有する患者を対象としてイサブコナゾールの母集団薬物動態を評価したところ、健康者集団と比較して、軽度および中等度の肝機能障害者集団では、イサブコナゾールのクリアランス (CL) 値がそれぞれ 40% 低値および 48% 低値であることが示された。

軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調整の必要はない。

重度の肝機能障害を有する患者 (Child-Pugh 分類 C) を対象としたイサブコナゾールの試験は実施されていない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の使用は推奨されない (4.2 項および 4.4 項参照)。

5.3 非臨床安全性データ

ラットおよびウサギでは、イサブコナゾールは治療域を下回る全身曝露量で、胎児の骨格異常 (痕跡過剰肋骨) の発生率を用量依存的に上昇させた。ラットでは、胎児の頬骨弓癒合の発生率にも用量依存的な上昇が認められた (4.6 項参照)。

妊娠期間から離乳期にかけて、ラット (母動物) に 90 mg/kg/日 (臨床維持用量であるイサブコナゾール 200 mg を投与したヒトにおける全身曝露量の約 1.0 倍) のイサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与したとき、出生児の周産期死亡率が上昇した。子宮内への有効成分イサブコナゾールの曝露は、出生児の受胎能に影響を及ぼさなかった。

¹⁴C 標識したイサブコナゾニウム硫酸塩を授乳中のラットに静脈内投与したところ、乳汁中から放射能が回収された。

雌雄ラットに 90 mg/kg/日（臨床維持用量であるイサブコナゾール 200 mg を投与したヒトにおける全身曝露量の約 1.0 倍）までの用量を経口投与したとき、イサブコナゾールは受胎能に影響を及ぼさなかった。

イサブコナゾールの明らかな変異原性および遺伝毒性は認められていない。イサブコナゾールは、細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さず、マウスリンパ腫細胞 L5178Y tk⁺株を用いた染色体異常試験において細胞毒性を示す濃度で弱い染色体異常誘発作用を示した。また、ラットを用いた小核試験において、小核出現頻度の生物学的に重要な上昇および統計学的に有意な上昇は認められなかった。

イサブコナゾールは、げっ歯類を用いた 2 年間がん原性試験において発がん性を示した。肝臓および甲状腺の腫瘍は、ヒトへの外挿性のないげっ歯類特有の機序により生じたと考えられる。皮膚線維腫および線維肉腫が雄ラットに認められたが、その機序は不明である。子宮内膜腺腫および腺癌が雌ラットに認められたが、これはホルモンの異常に起因すると考えられる。これらの影響に対する安全域はない。皮膚および子宮の腫瘍のヒトへの外挿性は排除できない。

イサブコナゾールは、hERG チャネルおよび L 型カルシウムチャネルを阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 5.82 μM および 6.57 μM であった {最大推奨臨床用量 (MRHD) を投与したヒトにおける血漿中蛋白非結合型イサブコナゾールの C_{max} のそれぞれ 34 倍および 38 倍}。サル 39 週間反復経口投与毒性試験では、40 mg/kg/日（臨床維持用量であるイサブコナゾール 200 mg を投与したヒトにおける全身曝露量の約 1.0 倍）までの用量で QTcF 延長は認められなかった。

環境リスクアセスメントでは、CRESEMBA は水生環境に影響を及ぼす可能性があることが示されている。

6. 薬剤に関する詳細

6.1 添加剤リスト

D-マンニトール (E421)
硫酸 (pH 調整用)

6.2 配合変化

配合変化試験が実施されていないため、本剤は、6.6 項に記載されているものを除き、他の医薬品と混合してはならない。

6.3 有効期間

4 年

溶解・希釈後の化学的および物理的な使用時安定性は、2℃～8℃ で 24 時間または室温で 6 時間まで確認されている。

微生物学的観点から、本剤は（溶解・希釈後）直ちに使用すること。直ちに使用しない場合は、使用までの溶解・希釈後の保存時間および保存条件は使用者が責任を負い、管理・バリデートされた無菌条件下で溶解・希釈した場合を除き、通常は 2℃～8℃ で保存し、24 時間以内に使用すること。

6.4 保存時の特別な注意

冷蔵庫（2℃～8℃）で保存すること。

本剤の溶解および希釈後の保存条件については 6.3 項を参照すること。

6.5 容器の性状と内容

10 mL の Type I ガラスバイアル、ゴム栓、アルミニウムキャップおよびプラスチックシール。1 本。

6.6 廃棄時およびその他の取扱い上の特別な注意

溶解

点滴静注用凍結乾燥製剤のバイアル 1 本に注射用水 5 mL を加えて溶解させる。バイアルを振り混ぜ、粉末を完全に溶解させる。溶解後の溶液に、微粒子および変色がないことを目視により確認すること。溶解後の溶液は、澄明であり、目視で確認できる微粒子が含まれないこと。本剤は投与前にさらに希釈しなければならない。

希釈および投与

溶解した溶液の全量をバイアルから抜き取り、250 mL 以上の 9 mg/mL (0.9%) 塩化ナトリウム注射液または 50 mg/mL (5%) ブドウ糖注射液が入った点滴バッグに添加する。点滴静注溶液の濃度は、イサブコナゾールとして約 0.8 mg/mL である。溶解した溶液の希釈後、希釈液中にイサブコナゾールの白色から半透明の微粒子が確認されることがある。この微粒子は沈殿しないが、インラインフィルターで除去される。微粒子の形成を低減するため、希釈液は静かに混ぜ合わせるか点滴バッグを転倒混和すること。溶液に不必要な振動を加えたり激しく振り混ぜたりすることは避けること。点滴静注溶液は、ポリエーテルスルホン (PES) 製のインラインフィルター（孔径 0.2～1.2 μm）が組み込まれた輸液セットを使用して投与しなければならない。

イサブコナゾールは、他の静注用製剤と同じラインまたはカニューレで同時に点滴静注してはならない。

本剤の溶解・希釈後の保存条件については 6.3 項に示す。

可能であれば、室温で溶解および希釈後、イサブコナゾールの静脈内投与を 6 時間以内に完了させること。6 時間以内に投与を完了できない場合は、希釈後直ちに点滴静注溶液を冷蔵保存し、24 時間以内に投与を完了させること。本剤の溶解および希釈後の保存条件についての詳細は 6.3 項に示す。

既存の静注ラインを使用する場合は、9 mg/mL (0.9%) 塩化ナトリウム注射液または 50 mg/mL (5%) ブドウ糖液でフラッシュすること。

本剤は 1 回使い切りである。一部を使用したバイアルは廃棄すること。

本剤は環境にリスクをもたらす可能性がある（5.3 項参照）。

未使用の薬剤や廃棄物は地域の要件に従って処分すること。

7. 医薬品市販承認取得者

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germany

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/15/1036/001

9. 初回承認・更新年月日

初回承認日：2015 年 10 月 15 日

最近の承認更新日：2020 年 8 月 13 日

10. 本文改訂年月日

本製品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で入手することができる。

2.2.3 原文（カプセル剤）

2022 年 7 月版の EU 添付文書を添付する。

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

CRESEMBA 100 mg hard capsules

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each capsule contains 100 mg isavuconazole (as 186.3 mg isavuconazonium sulfate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Hard capsule

Swedish Orange (reddish-brown) capsule body marked with "100" in black ink and a white cap marked with "C" in black ink. Capsules length: 24.2 mm.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

CRESEMBA is indicated in adults for the treatment of

- invasive aspergillosis
- mucormycosis in patients for whom amphotericin B is inappropriate (see sections 4.4 and 5.1)

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antifungal agents.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Early targeted therapy (pre-emptive or diagnostic-driven therapy) may be instituted pending confirmation of the disease from specific diagnostic tests. However, once these results become available, antifungal therapy should be adjusted accordingly.

Loading dose

The recommended loading dose is two capsules (equivalent to 200 mg of isavuconazole) every 8 hours for the first 48 hours (6 administrations in total).

Maintenance dose

The recommended maintenance dose is two capsules (equivalent to 200 mg of isavuconazole) once daily, starting 12 to 24 hours after the last loading dose.

Duration of therapy should be determined by the clinical response (see section 5.1).

For long-term treatment beyond 6 months, the benefit-risk balance should be carefully considered (see sections 5.1 and 5.3).

Switch to intravenous infusion

CRESEMBA is also available as powder for concentrate for solution for infusion containing 200 mg isavuconazole.

On the basis of the high oral bioavailability (98%, see section 5.2), switching between intravenous and oral administration is appropriate when clinically indicated.

Elderly

No dose adjustment is necessary for elderly patients; however the clinical experience in elderly patients is limited.

Renal impairment

No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment, including patients with end-stage renal disease (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh Classes A and B) (see sections 4.4 and 5.2).

Isavuconazole has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Use in these patients is not recommended unless the potential benefit is considered to outweigh the risks (see sections 4.4, 4.8 and 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of CRESEMBA in children aged below 18 years has not yet been established. No data are available.

Method of administration

CRESEMBA capsules can be taken with or without food.

CRESEMBA capsules should be swallowed whole. Do not chew, crush, dissolve or open the capsules.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Co-administration with ketoconazole (see section 4.5).

Co-administration with high-dose ritonavir (>200 mg every 12 hours) (see section 4.5).

Co-administration with strong CYP3A4/5 inducers such as rifampicin, rifabutin, carbamazepine, long-acting barbiturates (e.g. phenobarbital), phenytoin and St. John's wort or with moderate CYP3A4/5 inducers such as efavirenz, nafcillin and etravirine (see section 4.5).

Patients with familial short QT syndrome (see section 4.4).

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity

Hypersensitivity to isavuconazole may result in adverse reactions that include: anaphylactic reaction, hypotension, respiratory failure, dyspnoea, drug eruption, pruritus, and rash (see section 4.8). In case of anaphylactic reaction, isavuconazole should be discontinued immediately and appropriate medical treatment should be initiated.

Caution should be used in prescribing isavuconazole to patients with hypersensitivity to other azole antifungal agents.

Severe cutaneous adverse reactions

Severe cutaneous adverse reactions, such as Stevens-Johnson syndrome, have been reported during treatment with azole antifungal agents. If a patient develops a severe cutaneous adverse reaction, CRESEMBA should be discontinued.

Cardiovascular

QT shortening

Isavuconazole is contraindicated in patients with familial short QT syndrome (see section 4.3). In a QT study in healthy human subjects, isavuconazole shortened the QTc interval in a concentration-related manner. For the 200 mg dosing regimen, the least squares mean (LSM) difference from placebo was 13.1 ms at 2 hours post dose [90% CI: 17.1, 9.1 ms]. Increasing the dose to 600 mg resulted in an LSM difference from placebo of 24.6 ms at 2 hours post dose [90% CI: 28.7, 20.4 ms].

Caution is warranted when prescribing isavuconazole to patients taking other medicinal products known to decrease the QT interval, such as rufinamide.

Elevated liver transaminases or hepatitis

Elevated liver transaminases have been reported in clinical studies (see section 4.8). The elevations in liver transaminases rarely required discontinuation of isavuconazole. Monitoring of hepatic enzymes should be considered, as clinically indicated. Hepatitis has been reported with azole antifungal agents including isavuconazole.

Severe hepatic impairment

Isavuconazole has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Use in these patients is not recommended unless the potential benefit is considered to outweigh the risks. These patients should be carefully monitored for potential drug toxicity (see sections 4.2, 4.8 and 5.2).

Concomitant use with other medicinal products

CYP3A4/5 inhibitors

Ketoconazole is contraindicated (see section 4.3). For the strong CYP3A4 inhibitor lopinavir/ritonavir, a two-fold increase in isavuconazole exposure was observed. For other strong CYP3A4/5 inhibitors, a less pronounced effect can be expected. No dose adjustment of isavuconazole is necessary when co-administered with strong CYP3A4/5 inhibitors, however caution is advised as adverse drug reactions may increase (see section 4.5).

CYP3A4/5 inducers

Co-administration with mild CYP3A4/5 inducers such as aprepitant, prednisone, and pioglitazone, may result in mild to moderate decreases of isavuconazole plasma levels; co-administration with mild CYP3A4/5 inducers should be avoided unless the potential benefit is considered to outweigh the risk (see section 4.5).

CYP3A4/5 substrates including immunosuppressants

Isavuconazole can be considered a moderate inhibitor of CYP3A4/5, and systemic exposure to medicinal products metabolised by CYP3A4 may be increased when co-administered with isavuconazole. Concomitant use of isavuconazole with CYP3A4 substrates such as the immunosuppressants tacrolimus, sirolimus or ciclosporin may increase the systemic exposure to these medicinal products. Appropriate therapeutic drug monitoring and dose adjustment may be necessary during co-administration (see section 4.5).

CYP2B6 substrates

Isavuconazole is an inducer of CYP2B6. Systemic exposure to medicinal products metabolised by CYP2B6 may be decreased when co-administered with isavuconazole. Therefore, caution is advised when CYP2B6 substrates, especially medicinal products with a narrow therapeutic index such as cyclophosphamide, are co-administered with isavuconazole. The use of the CYP2B6 substrate efavirenz with isavuconazole is contraindicated because efavirenz is a moderate inducer of CYP3A4/5 (see section 4.3).

P-gp substrates

Isavuconazole may increase the exposure of medicinal products that are P-gp substrates. Dose adjustment of medicinal products that are P-gp substrates, especially medicinal products with a narrow therapeutic index such as digoxin, colchicine and dabigatran etexilate, may be needed when concomitantly administered with isavuconazole (see section 4.5).

Limitations of the clinical data

The clinical data for isavuconazole in the treatment of mucormycosis are limited to one prospective non-controlled clinical study in 37 patients with proven or probable mucormycosis who received isavuconazole for primary treatment, or because other antifungal treatments (predominantly amphotericin B) were inappropriate.

For individual *Mucorales* species, the clinical efficacy data are very limited, often to one or two patients (see section 5.1). Susceptibility data were available in only a small subset of cases. These data indicate that concentrations of isavuconazole required for inhibition *in vitro* are very variable between genera/species within the order of *Mucorales*, and generally higher than concentrations required to inhibit *Aspergillus* species. It should be noted that there was no dose-finding study in mucormycosis, and patients were administered the same dose of isavuconazole as was used for the treatment of invasive aspergillosis.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Potential of medicinal products to affect the pharmacokinetics of isavuconazole

Isavuconazole is a substrate of CYP3A4 and CYP3A5 (see section 5.2). Co-administration of medicinal products which are inhibitors of CYP3A4 and/or CYP3A5 may increase the plasma concentrations of isavuconazole. Co-administration of medicinal products which are inducers of CYP3A4 and/or CYP3A5 may decrease the plasma concentrations of isavuconazole.

Medicinal products that inhibit CYP3A4/5

Co-administration of isavuconazole with the strong CYP3A4/5 inhibitor ketoconazole is contraindicated, since this medicinal product can significantly increase plasma concentrations of isavuconazole (see sections 4.3 and 4.5).

For the strong CYP3A4 inhibitor lopinavir/ritonavir, a two-fold increase in isavuconazole exposure was observed. For other strong CYP3A4 inhibitors, such as clarithromycin, indinavir and saquinavir, a less pronounced effect can be expected, based on their relative potency. No dose adjustment of isavuconazole is necessary when co-administered with strong CYP3A4/5 inhibitors, however caution is advised as adverse drug reactions may increase (see section 4.4).

No dose adjustment is warranted for moderate to mild CYP3A4/5 inhibitors.

Medicinal products that induce CYP3A4/5

Co-administration of isavuconazole with potent CYP3A4/5 inducers such as rifampicin, rifabutin, carbamazepine, long-acting barbiturates (e.g., phenobarbital), phenytoin and St. John's wort, or with moderate CYP3A4/5 inducers such as efavirenz, nafcillin and etravirine, is contraindicated, since

these medicinal products can significantly decrease plasma concentrations of isavuconazole (see section 4.3).

Co-administration with mild CYP3A4/5 inducers such as aprepitant, prednisone and pioglitazone, may result in mild to moderate decreases of isavuconazole plasma levels; co-administration with mild CYP3A4/5 inducers should be avoided unless the potential benefit is considered to outweigh the risk (see section 4.4).

Co-administration with high-dose ritonavir (>200 mg twice daily) is contraindicated, as at high doses ritonavir may induce CYP3A4/5 and decrease isavuconazole plasma concentrations (see section 4.3).

Potential for isavuconazole to affect exposures of other medicines

Medicinal products metabolised by CYP3A4/5

Isavuconazole is a moderate inhibitor of CYP3A4/5; co-administration of isavuconazole with medicinal products which are substrates of CYP3A4/5 may result in increased plasma concentrations of these medicinal products.

Medicinal products metabolised by CYP2B6

Isavuconazole is a mild CYP2B6 inducer; co-administration of isavuconazole may result in decreased plasma concentrations of CYP2B6 substrates.

Medicinal products transported by P-gp in the intestine

Isavuconazole is a mild inhibitor of P-glycoprotein (P-gp); co-administration with isavuconazole may result in increased plasma concentrations of P-gp substrates.

Medicinal products transported by BCRP

Isavuconazole is an inhibitor *in vitro* of BCRP, and plasma concentrations of substrates of BCRP may therefore be increased. Caution is advised when isavuconazole is given concomitantly with substrates of BCRP.

Medicinal products renally excreted via transport proteins

Isavuconazole is a mild inhibitor of the organic cation transporter 2 (OCT2). Co-administration of isavuconazole with medicinal products which are substrates of OCT2 may result in increased plasma concentrations of these medicinal products.

Uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (UGT) substrates

Isavuconazole is a mild inhibitor of UGT. Co-administration of isavuconazole with medicinal products which are substrates of UGT may result in mildly increased plasma concentrations of these medicinal products.

Interaction table

Interactions between isavuconazole and co-administered medicinal products are listed in Table 1 (increase is indicated as “↑”, decrease as “↓”), ordered by therapeutic class. Unless otherwise stated, studies detailed in Table 1 have been performed with the recommended dose of isavuconazole.

Table 1 Interactions

Co-administered medicinal product by therapeutic area	Effects on drug concentrations / Geometric Mean Change (%) in AUC, C _{max} (Mode of action)	Recommendation concerning co-administration
<i>Anticonvulsants</i>		
Carbamazepine, phenobarbital and phenytoin (strong CYP3A4/5 inducers)	Isavuconazole concentrations may decrease (CYP3A induction by carbamazepine, phenytoin and long-acting barbiturates such as phenobarbital).	The concomitant administration of isavuconazole and carbamazepine, phenytoin and long-acting barbiturates such as phenobarbital is contraindicated.
<i>Antibacterials</i>		
Rifampicin (strong CYP3A4/5 inducer)	Isavuconazole: AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (CYP3A4/5 induction)	The concomitant administration of isavuconazole and rifampicin is contraindicated.
Rifabutin (strong CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Isavuconazole concentrations may significantly decrease. (CYP3A4/5 induction)	The concomitant administration of isavuconazole and rifabutin is contraindicated.
Nafcillin (moderate CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Isavuconazole concentrations may significantly decrease. (CYP3A4/5 induction)	The concomitant administration of isavuconazole and nafcillin is contraindicated.
Clarithromycin (strong CYP3A4/5 inhibitor)	Not studied. Isavuconazole concentrations may increase. (CYP3A4/5 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary; caution is advised as adverse drug reactions may increase.
<i>Antifungals</i>		
Ketoconazole (strong CYP3A4/5 inhibitor)	Isavuconazole: AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (CYP3A4/5 inhibition)	The concomitant administration of isavuconazole and ketoconazole is contraindicated.
<i>Herbal medicines</i>		
St John's wort (strong CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Isavuconazole concentrations may significantly decrease. (CYP3A4 induction).	The concomitant administration of isavuconazole and St John's wort is contraindicated.
<i>Immunosuppressants</i>		
Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus (CYP3A4/5 substrates)	Ciclosporin: AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% Sirolimus: AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% Tacrolimus:	No isavuconazole dose adjustment necessary. Ciclosporin, sirolimus, tacrolimus: monitoring of plasma levels and appropriate dose adjustment if required.

	AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (CYP3A4 inhibition)	
Mycophenolate mofetil (MMF) (UGT substrate)	Mycophenolic acid (MPA, active metabolite): AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (UGT inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. MMF: monitoring for MPA-related toxicities is advised.
Prednisone (CYP3A4 substrate)	Prednisolone (active metabolite): AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (CYP3A4 inhibition) Isavuconazole concentrations may decrease. (CYP3A4/5 induction)	Co-administration should be avoided unless the potential benefit is considered to outweigh the risk.
<i>Opioids</i>		
Short-acting opiates (alfentanyl, fentanyl) (CYP3A4/5 substrate)	Not studied. Short-acting opiate concentrations may increase. (CYP3A4/5 inhibition).	No isavuconazole dose adjustment necessary. Short-acting opiates (alfentanyl, fentanyl): careful monitoring for any occurrence of drug toxicity, and dose reduction if required.
Methadone (CYP3A4/5, 2B6 and 2C9 substrate)	S-methadone (inactive opiate isomer) AUC _{inf} : ↓ 35% C _{max} : ↑ 1% 40% reduction in terminal half-life R-methadone (active opiate isomer). AUC _{inf} : ↓ 10% C _{max} : ↑ 4% (CYP2B6 induction)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Methadone: no dose adjustment required.
<i>Anti-cancer</i>		
Vinca alkaloids (vincristine, vinblastine) (P-gp substrates)	Not studied. Vinca alkaloid concentrations may increase. (P-gp inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Vinca alkaloids: careful monitoring for any occurrence of drug toxicity, and dose reduction if required.
Cyclophosphamide (CYP2B6 substrate)	Not studied. Cyclophosphamide concentrations may decrease. (CYP2B6 induction)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Cyclophosphamide: careful monitoring for any occurrence of lack of efficacy, and dose increase if required..
Methotrexate (BCRP, OAT1, OAT3 substrate)	Methotrexate: AUC _{inf} : ↓ 3% C _{max} : ↓ 11% 7-hydroxymetabolite: AUC _{inf} : ↑ 29%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Methotrexate: no dose adjustment required.

	C _{max} : ↑ 15% (Mechanism unknown)	
Other anticancer agents (daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan) (BCRP substrates)	Not studied. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone, topotecan concentrations may increase. (BCRP inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Daunorubicin, doxorubicin, imatinib, irinotecan, lapatinib, mitoxantrone or topotecan: careful monitoring for any occurrence of drug toxicity, and dose reduction if required.
Antiemetics		
Aprepitant (mild CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Isavuconazole concentrations may decrease. (CYP3A4/5 induction)	Co-administration should be avoided unless the potential benefit is considered to outweigh the risk.
Antidiabetics		
Metformin (OCT1, OCT2 and MATE1 substrate)	Metformin: AUC _{inf} : ↑ 52% C _{max} : ↑ 23% (OCT2 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Metformin: dose reduction may be required.
Repaglinide (CYP2C8 and OATP1B1 substrate)	Repaglinide: AUC _{inf} : ↓ 8% C _{max} : ↓ 14%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Repaglinide: no dose adjustment required.
Anticoagulants		
Dabigatran etexilate (P-gp substrate)	Not studied. Dabigatran etexilate concentrations may increase. (P-gp inhibition).	No isavuconazole dose adjustment necessary. Dabigatran etexilate has a narrow therapeutic index and should be monitored, and dose reduction if required.
Warfarin (CYP2C9 substrate)	S-warfarin AUC _{inf} : ↑ 11% C _{max} : ↓ 12% R-warfarin AUC _{inf} : ↑ 20% C _{max} : ↓ 7%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Warfarin: no dose adjustment required.
Antiretroviral agents		
Lopinavir 400 mg / Ritonavir 100 mg (CYP3A4/5 strong inhibitors and substrates)	Lopinavir: AUC _{tau} : ↓ 27% C _{max} : ↓ 23% C _{min} , SS: ↓ 16%a) Ritonavir: AUC _{tau} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 33% (Mechanism unknown) Isavuconazole: AUC _{tau} : ↑ 96% C _{max} : ↑ 74% (CYP3A4/5 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary; caution is advised as adverse drug reactions may increase. Lopinavir/ritonavir: no dose adjustment for lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg every 12 hours required, but careful monitoring for any occurrence of lack of anti-viral efficacy.

Ritonavir (at doses >200 mg every 12 hours) (strong CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Ritonavir at high doses may significantly decrease isavuconazole concentrations. (CYP3A4/5 induction)	The concomitant administration of isavuconazole and high doses of ritonavir (>200 mg every 12 hours) is contraindicated.
Efavirenz (CYP3A4/5 moderate inducer and CYP2B6 substrate)	Not studied. Efavirenz concentrations may decrease. (CYP2B6 induction) Isavuconazole drug concentrations may significantly decrease. (CYP3A4/5 induction)	The concomitant administration of isavuconazole and efavirenz is contraindicated.
Etravirine (moderate CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Isavuconazole concentrations may significantly decrease. (CYP3A4/5 induction)	The concomitant administration of isavuconazole and etravirine is contraindicated.
Indinavir (CYP3A4/5 strong inhibitor and substrate)	Indinavir:b) AUC _{inf} : ↓ 36% C _{max} : ↓ 52% (Mechanism unknown) Isavuconazole concentrations may increase. (CYP3A4/5 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary; caution is advised as adverse drug reactions may increase. Indinavir: careful monitoring for any occurrence of lack of anti-viral efficacy, and dose increase if required.
Saquinavir (strong CYP3A4 inhibitor)	Not studied. Saquinavir concentrations may decrease (as observed with lopinavir/ritonavir) or increase. (CYP3A4 inhibition) Isavuconazole concentrations may increase. (CYP3A4/5 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary; caution is advised as adverse drug reactions may increase. Saquinavir: careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and /or lack of anti-viral efficacy, and dose adjustment if required
Other protease inhibitors (e.g. fosamprenavir) (CYP3A4/5 strong or moderate inhibitors and substrates)	Not studied. Protease inhibitor concentrations may decrease (as observed with lopinavir/ritonavir) or increase. (CYP3A4 inhibition) Isavuconazole concentrations may increase. (CYP3A4/5 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Protease inhibitors: careful monitoring for any occurrence of drug toxicity and /or lack of anti-viral efficacy, and dose adjustment if required.
Other NNRTI (e.g. nevirapine) (CYP3A4/5 and 2B6 inducers and substrates)	Not studied. NNRTI concentrations may decrease (CYP2B6 induction by isavuconazole) or increase.	No isavuconazole dose adjustment necessary. NNRTIs: careful monitoring for any occurrence of drug toxicity

	(CYP3A4/5 inhibition)	and/or lack of anti-viral efficacy, and dose adjustment if required.
Antiacids		
Esomeprazole (CYP2C19 substrate and gastric pH ↑)	Isavuconazole: AUC _{tau} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 5%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Esomeprazole: no dose adjustment required.
Omeprazole (CYP2C19 substrate and gastric pH ↑)	Omeprazole: AUC _{inf} : ↓ 11% C _{max} : ↓ 23%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Omeprazole: no dose adjustment required.
Lipid-lowering agents		
Atorvastatin and other statins (CYP3A4 substrates e.g., simvastatin, lovastatin, rosuvastatin) (CYP3A4/5 and/or BCRP substrates))	Atorvastatin : AUC _{inf} : ↑ 37% C _{max} : ↑ 3% Other statins were not studied. Statins concentrations may increase. (CYP3A4/5 or BCRP inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Based on results with atorvastatin, no statin dose adjustment required. Monitoring of adverse reactions typical of statins is advised.
Pioglitazone (mild CYP3A4/5 inducer)	Not studied. Isavuconazole concentrations may decrease. (CYP3A4/5 induction)	Co-administration should be avoided unless the potential benefit is considered to outweigh the risk.
Antiarrhythmics		
Digoxin (P-gp substrate)	Digoxin: AUC _{inf} : ↑ 25% C _{max} : ↑ 33% (P-gp inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Digoxin: serum digoxin concentrations should be monitored and used for titration of the digoxin dose.
Oral contraceptives		
Ethinyl oestradiol and norethindrone (CYP3A4/5 substrates)	Ethinyl oestradiol AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↑ 14% Norethindrone AUC _{inf} : ↑ 16% C _{max} : ↑ 6%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Ethinyl oestradiol and norethindrone: no dose adjustment required.
Antitussives		
Dextromethorphan (CYP2D6 substrate)	Dextromethorphan: AUC _{inf} : ↑ 18% C _{max} : ↑ 17% Dextrophan (active metabolite): AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 2%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Dextromethorphan: no dose adjustment required.
Benzodiazepines		
Midazolam (CYP3A4/5 substrate)	Oral midazolam: AUC _{inf} : ↑ 103% C _{max} : ↑ 72% (CYP3A4 inhibition)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Midazolam: careful monitoring of clinical signs and symptoms recommended, and dose reduction if required.
Antigout agent		
Colchicine (P-gp substrate)	Not studied. Colchicine concentrations may	No isavuconazole dose adjustment necessary.

	increase. (P-gp inhibition)	Colchicine has a narrow therapeutic index and should be monitored, dose reduction if required.
<i>Natural products</i>		
Caffeine (CYP1A2 substrate)	Caffeine: AUC _{inf} : ↑ 4% C _{max} : ↓ 1%	No isavuconazole dose adjustment necessary. Caffeine: no dose adjustment required.
<i>Smoking cessation aids</i>		
Bupropion (CYP2B6 substrate)	Bupropion: AUC _{inf} : ↓ 42% C _{max} : ↓ 31% (CYP2B6 induction)	No isavuconazole dose adjustment necessary. Bupropion: dose increase if required.

NNRTI, non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor; P-gp, P-glycoprotein.

a) % decrease of the mean trough level values

b) Indinavir was only studied after a single dose of 400 mg isavuconazole.

AUC_{inf} = area under the plasma concentration-time profiles extrapolated to infinity; AUC_{tau} = area under the plasma concentration-time profiles during the 24 h interval at steady state; C_{max} = peak plasma concentration; C_{min,ss} = trough levels at steady state.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no data from the use of CRESEMBA in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown.

CRESEMBA must not be used during pregnancy except in patients with severe or potentially life-threatening fungal infections, in whom isavuconazole may be used if the anticipated benefits outweigh the possible risks to the foetus.

Women of child-bearing potential

CRESEMBA is not recommended for women of childbearing potential who are not using contraception.

Breast-feeding

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of isavuconazole/metabolites in milk (see section 5.3).

A risk to newborns and infants cannot be excluded.

Breast-feeding should be discontinued during treatment with CRESEMBA.

Fertility

There are no data on the effect of isavuconazole on human fertility. Studies in animals did not show impairment of fertility in male or female rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Isavuconazole has a moderate potential to influence the ability to drive and use machines. Patients should avoid driving or operating machinery if symptoms of confusional state, somnolence, syncope, and/or dizziness are experienced.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most common treatment-related adverse reactions were elevated liver chemistry tests (7.9%), nausea (7.4%), vomiting (5.5%), dyspnoea (3.2%), abdominal pain (2.7%), diarrhoea (2.7%), injection site reaction (2.2%), headache (2.0%), hypokalaemia (1.7%) and rash (1.7%).

The adverse reactions which most often led to permanent discontinuation of isavuconazole treatment were confusional state (0.7%), acute renal failure (0.7%), increased blood bilirubin (0.5%), convulsion (0.5%), dyspnoea (0.5%), epilepsy (0.5%), respiratory failure (0.5%) and vomiting (0.5%).

Tabulated list of adverse reactions

Table 2 presents adverse reactions with isavuconazole in the treatment of invasive fungal infections, by System Organ Class and frequency.

The frequency of adverse reactions is defined as follows: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); and uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); not known (frequency cannot be estimated from available data).

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 2 Summary of adverse reactions by MedDRA System Organ Class and frequency

System Organ Class	Adverse Drug Reactions
Blood and lymphatic system disorders	
Uncommon	Neutropenia; Thrombocytopenia [^] ; Pancytopenia; Leukopenia [^] ; Anaemia [^]
Immune system disorders	
Uncommon	Hypersensitivity [^]
Not known	Anaphylactic reaction*
Metabolism and nutrition disorders	
Common	Hypokalaemia; Decreased appetite
Uncommon	Hypomagnesaemia; Hypoglycaemia; Hypoalbuminaemia; Malnutrition [^]
Psychiatric disorders	
Common	Delirium ^{^#}
Uncommon	Depression; Insomnia [^]
Nervous system disorders	
Common	Headache; Somnolence
Uncommon	Convulsion [^] ; Syncope; Dizziness; Paraesthesia [^] ; Encephalopathy; Presyncope; Neuropathy peripheral; Dysgeusia;
Ear and labyrinth disorders	
Uncommon	Vertigo
Cardiac disorders	
Uncommon	Atrial fibrillation; Tachycardia; Bradycardia [^] ; Palpitations; Atrial flutter; Electrocardiogram QT shortened; Supraventricular tachycardia; Ventricular extrasystoles; Supraventricular extrasystoles

Vascular disorders	
Common	Thrombophlebitis [^]
Uncommon	Circulatory collapse; Hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Common	Dyspnoea [^] ; Acute respiratory failure [^]
Uncommon	Bronchospasm; Tachypnoea; Haemoptysis; Epistaxis
Gastrointestinal disorders	
Common	Vomiting; Diarrhoea; Nausea; Abdominal pain [^]
Uncommon	Dyspepsia; Constipation; Abdominal distension
Hepatobiliary disorders	
Common	Elevated liver chemistry tests ^{^#}
Uncommon	Hepatomegaly; Hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Common	Rash [^] ; Pruritus
Uncommon	Petechiae; Alopecia; Drug eruption; Dermatitis [^]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Uncommon	Back pain
Renal and urinary disorders	
Common	Renal failure
General disorders and administration site conditions	
Common	Chest pain [^] ; Fatigue
Uncommon	Oedema peripheral [^] ; Malaise; Asthenia

[^] Indicates that grouping of appropriate preferred terms into a single medical concept occurred.

* ADR identified post-marketing.

See section Description of selected adverse reactions below.

Description of selected adverse reactions

Delirium includes reactions of confusional state.

Elevated liver chemistry tests includes events of alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood bilirubin increased, blood lactate dehydrogenase increased, gamma-glutamyltransferase increased, hepatic enzyme increased, hepatic function abnormal, hyperbilirubinemia, liver function test abnormal, and transaminases increased.

Laboratory effects

In a double-blind, randomized, active-controlled clinical study of 516 patients with invasive fungal disease caused by *Aspergillus* species or other filamentous fungi, elevated liver transaminases (alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase) > 3 × Upper Limit of Normal (ULN) were reported at the end of study treatment in 4.4% of patients who received isavuconazole. Marked elevations of liver transaminases > 10 × ULN developed in 1.2% of patients on isavuconazole.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Symptoms

Symptoms reported more frequently at supratherapeutic doses of isavuconazole (equivalent to isavuconazole 600 mg/day) evaluated in a QT study than in the therapeutic dose group (equivalent to isavuconazole 200 mg/day dose) included: headache, dizziness, paraesthesia, somnolence, disturbance in attention, dysgeusia, dry mouth, diarrhoea, oral hypoaesthesia, vomiting, hot flush, anxiety, restlessness, palpitations, tachycardia, photophobia and arthralgia.

Management of overdose

Isavuconazole is not removed by haemodialysis. There is no specific antidote for isavuconazole. In the event of an overdose, supportive treatment should be instituted.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antimycotics for systemic use, triazole derivatives, ATC code: J02AC05

Mechanism of action

Isavuconazole is the active moiety formed after oral or intravenous administration of isavuconazonium sulfate (see section 5.2).

Isavuconazole demonstrates a fungicidal effect by blocking the synthesis of ergosterol, a key component of the fungal cell membrane, through the inhibition of cytochrome P-450-dependent enzyme lanosterol 14- α -demethylase, responsible for the conversion of lanosterol to ergosterol. This results in an accumulation of methylated sterol precursors and a depletion of ergosterol within the cell membrane, thus weakening the structure and function of the fungal cell membrane.

Microbiology

In animal models of disseminated and pulmonary aspergillosis, the pharmacodynamic (PD) index important in efficacy is exposure divided by minimum inhibitory concentration (MIC) (AUC/MIC). No clear correlation between *in vitro* MIC and clinical response for the different species (*Aspergillus* and *Mucorales*) could be established.

Concentrations of isavuconazole required to inhibit *Aspergillus* species and genera/species of the order *Mucorales in vitro* have been very variable. Generally, concentrations of isavuconazole required to inhibit *Mucorales* are higher than those required to inhibit the majority of *Aspergillus* species.

Clinical efficacy has been demonstrated for the following *Aspergillus* species: *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, and *A. terreus* (see further below).

Mechanism(s) of resistance

Reduced susceptibility to triazole antifungal agents has been associated with mutations in the fungal *cyp51A* and *cyp51B* genes coding for the target protein lanosterol 14- α -demethylase involved in ergosterol biosynthesis. Fungal strains with reduced *in vitro* susceptibility to isavuconazole have been reported, and cross-resistance with voriconazole and other triazole antifungal agents cannot be excluded.

EUCAST Breakpoints

Aspergillus species	Minimal Inhibitory Concentration (MIC) breakpoint (mg/L)	
	≤S (Susceptible)	>R (Resistant)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0.25	0.25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

There are currently insufficient data to set clinical breakpoints for other *Aspergillus* species.

Clinical efficacy and safety

Treatment of invasive aspergillosis

The safety and efficacy of isavuconazole for the treatment of patients with invasive aspergillosis was evaluated in a double-blind, active-controlled clinical study in 516 patients with invasive fungal disease caused by *Aspergillus* species or other filamentous fungi. In the intent-to-treat (ITT) population, 258 patients received isavuconazole and 258 patients received voriconazole. Isavuconazole was administered intravenously (equivalent to 200 mg isavuconazole) every 8 hours for the first 48 hours, followed by once-daily intravenous or oral treatment (equivalent to 200 mg isavuconazole). The protocol-defined maximum treatment duration was 84 days. Median treatment duration was 45 days.

The overall response at end-of-treatment (EOT) in the myITT population (patients with proven and probable invasive aspergillosis based on cytology, histology, culture or galactomannan testing) was assessed by an independent blinded Data Review Committee. The myITT population comprised 123 patients receiving isavuconazole and 108 patients receiving voriconazole. The overall response in this population was n = 43 (35%) for isavuconazole and n = 42 (38.9%) for voriconazole. The adjusted treatment difference (voriconazole–isavuconazole) was 4.0% (95% confidence interval: –7.9; 15.9).

The all-cause mortality at Day 42 in this population was 18.7% for isavuconazole and 22.2% for voriconazole. The adjusted treatment difference (isavuconazole–voriconazole) was –2.7% (95 % confidence interval: –12.9; 7.5).

Treatment of mucormycosis

In an open-label non-controlled study, 37 patients with proven or probable mucormycosis received isavuconazole at the same dose regimen as that used to treat invasive aspergillosis. Median treatment duration was 84 days for the overall mucormycosis patient population, and 102 days for the 21 patients not previously treated for mucormycosis. For patients with probable or proven mucormycosis as defined by the independent Data Review Committee (DRC), all-cause mortality at Day 84 was 43.2% (16/37) for the overall patient population, 42.9% (9/21) for mucormycosis patients receiving isavuconazole as primary treatment, and 43.8% (7/16) for mucormycosis patients receiving isavuconazole who were refractory to, or intolerant of, prior antifungal therapy (mainly amphotericin B-based treatments). The DRC-assessed overall success rate at EOT was 11/35 (31.4%), with 5 patients considered completely cured and 6 patients partially cured. A stable response was observed in an additional 10/35 patients (28.6%). In 9 patients with mucormycosis due to *Rhizopus* spp., 4 patients showed a favourable response to isavuconazole. In 5 patients with mucormycosis due to *Rhizomucor* spp., no favourable responses were observed. The clinical experience in other species is very limited (*Lichtheimia* spp. n=2, *Cunninghamella* spp. n=1, *Actinomucor elegans* n=1).

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with CRESEMBA in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of invasive aspergillosis and the treatment of mucormycosis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Isavuconazonium sulfate is a water-soluble prodrug that can be administered as an intravenous infusion or orally as hard capsules. Following administration, isavuconazonium sulfate is rapidly hydrolysed by plasma esterases to the active moiety isavuconazole; plasma concentrations of the prodrug are very low, and detectable only for a short time after intravenous dosing.

Absorption

Following oral administration of CRESEMBA in healthy subjects, the active moiety isavuconazole is absorbed and reaches maximum plasma concentrations (C_{max}) approximately 2–3 hours after single and multiple dosing (see Table 3).

Table 3 Steady state pharmacokinetic parameters of isavuconazole following oral administration of CRESEMBA

Parameter Statistic	Isavuconazole 200 mg (n = 37)	Isavuconazole 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
Mean	7499	20028
SD	1893.3	3584.3
CV %	25.2	17.9
t_{max} (h)		
Median	3.0	4.0
Range	2.0 – 4.0	2.0 – 4.0
AUC (h•ng/mL)		
Mean	121402	352805
SD	35768.8	72018.5
CV %	29.5	20.4

As shown in table 4 below, the absolute bioavailability of isavuconazole following oral administration of a single dose of CRESEMBA is 98%. Based on these findings, intravenous and oral dosing can be used interchangeably.

Table 4 Pharmacokinetic comparison for oral and intravenous dose (Mean)

	ISA 400 mg oral	ISA 400 mg i.v.
AUC (h•ng/mL)	189462.8	193906.8
CV %	36.5	37.2
Half-life (h)	110	115

Effect of food on absorption

Oral administration of CRESEMBA equivalent to 400 mg isavuconazole with a high-fat meal reduced isavuconazole C_{max} by 9% and increased AUC by 9%. CRESEMBA can be taken with or without food.

Distribution

Isavuconazole is extensively distributed, with a mean steady state volume of distribution (V_{ss}) of approximately 450 L. Isavuconazole is highly bound (> 99%) to human plasma proteins, predominantly to albumin.

Biotransformation

In vitro / *in vivo* studies indicate that CYP3A4, CYP3A5, and subsequently uridine diphosphate-glucuronosyltransferases (UGT), are involved in the metabolism of isavuconazole.

Following single doses of [cyano-¹⁴C] isavuconazonium and [pyridinylmethyl-¹⁴C] isavuconazonium sulfate in humans, in addition to the active moiety (isavuconazole) and the inactive cleavage product, a number of minor metabolites were identified. Except for the active moiety isavuconazole, no individual metabolite was observed with an AUC > 10% of total radio-labelled material.

Elimination

Following oral administration of radio-labelled isavuconazonium sulfate to healthy subjects, a mean of 46.1% of the radioactive dose was recovered in faeces, and 45.5% was recovered in urine.

Renal excretion of intact isavuconazole was less than 1% of the dose administered.

The inactive cleavage product is primarily eliminated by metabolism and subsequent renal excretion of the metabolites.

Linearity/non-linearity

Studies in healthy subjects have demonstrated that the pharmacokinetics of isavuconazole are proportional up to 600 mg per day.

Pharmacokinetics in special populations

Paediatric patients

The pharmacokinetics in paediatric patients (< 18 years) have not yet been evaluated. No data are available.

Renal impairment

No clinically relevant changes were observed in the total C_{max} and AUC of isavuconazole in subjects with mild, moderate or severe renal impairment compared to subjects with normal renal function. Of the 403 patients who received isavuconazole in the Phase 3 studies, 79 (20%) of patients had an estimated glomerular filtration rate (GFR) less than 60 mL/min/1.73 m². No dose adjustment is required in patients with renal impairment, including those patients with end-stage renal disease. Isavuconazole is not readily dialysable (see section 4.2).

Hepatic impairment

After a single 100 mg dose of isavuconazole was administered to 32 patients with mild (Child-Pugh Class A) hepatic insufficiency and 32 patients with moderate (Child-Pugh Class B) hepatic insufficiency (16 intravenous and 16 oral patients per Child-Pugh class), the least square mean systemic exposure (AUC) increased 64% in the Child-Pugh Class A group, and 84% in the Child-Pugh Class B group, relative to 32 age- and weight-matched healthy subjects with normal hepatic function. Mean plasma concentrations (C_{max}) were 2% lower in the Child-Pugh Class A group and 30% lower in the Child-Pugh Class B group. The population pharmacokinetic evaluation of isavuconazole in healthy subjects and patients with mild or moderate hepatic dysfunction demonstrated that the mild and moderate hepatic impairment populations had 40% and 48% lower isavuconazole clearance (CL) values, respectively, than the healthy population.

No dose adjustment is required in patients with mild to moderate hepatic impairment.

Isavuconazole has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). Use in these patients is not recommended unless the potential benefit is considered to outweigh the risks (see sections 4.2 and 4.4).

5.3 Preclinical safety data

In rats and rabbits, isavuconazole at systemic exposures below the therapeutic level were associated with dose-related increases in the incidence of skeletal anomalies (rudimentary supernumerary ribs) in offspring. In rats, a dose-related increase in the incidence of zygomatic arch fusion was also noted in offspring (see section 4.6).

Administration of isavuconazonium sulfate to rats at a dose of 90 mg/kg/day (approximately 1.0-fold the systemic exposure at the human clinical maintenance dose of 200 mg isavuconazole) during pregnancy through the weaning period showed an increased perinatal mortality of the pups. *In utero* exposure to the active moiety isavuconazole had no effect on the fertility of the surviving pups.

Intravenous administration of ¹⁴C-labelled isavuconazonium sulfate to lactating rats resulted in the recovery of radiolabel in the milk.

Isavuconazole did not affect the fertility of male or female rats treated with oral doses up to 90 mg/kg/day (approximately 1.0-fold the systemic exposure at the human clinical maintenance dose of 200 mg isavuconazole).

Isavuconazole has no discernible mutagenic or genotoxic potential. Isavuconazole was negative in a bacterial reverse mutation assay, was weakly clastogenic at cytotoxic concentrations in the L5178Y tk⁺/ mouse lymphoma chromosome aberration assay, and showed no biologically relevant or statistically significant increase in the frequency of micronuclei in an *in vivo* rat micronucleus test.

Isavuconazole has demonstrated carcinogenic potential in 2-year rodent carcinogenicity studies. Liver and thyroid tumours are likely caused by a rodent-specific mechanism that is not relevant for humans. Skin fibromas and fibrosarcomas were seen in male rats. The mechanism underlying this effect is unknown. Endometrial adenomas and carcinomas of the uterus were seen in female rats, which is likely due to a hormonal disturbance. There is no safety margin for these effects. The relevance for humans of the skin and uterine tumours cannot be excluded.

Isavuconazole inhibited the hERG potassium channel and the L-type calcium channel with an IC₅₀ of 5.82 µM and 6.57 µM respectively (34- and 38-fold the human non-protein bound C_{max} at maximum recommended human dose [MRHD], respectively). The *in vivo* 39-week repeated-dose toxicology studies in monkeys did not show QTcF prolongation at doses up to 40 mg/kg/day (approximately 1.0-fold the systemic exposure at the human clinical maintenance dose of 200 mg isavuconazole).

Environmental risk assessment has shown that CRESEMBA may pose a risk for the aquatic environment.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule contents

magnesium citrate (anhydrous)
microcrystalline cellulose
talc
silica, colloidal anhydrous
stearic acid

Capsule shell

hypromellose
purified water
red iron oxide (E172) (capsule body only)
titanium dioxide (E171)
gellan gum
potassium acetate
disodium edetate
sodium laurilsulfate

Printing ink

shellac
propylene glycol
potassium hydroxide
black iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

30 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

Store in the original packaging in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

14 hard capsules (in two aluminum blisters), with each capsule pocket connected to a pocket with desiccant.

6.6 Special precautions for disposal

This medicinal product may pose a risk to the environment (see section 5.3).

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1036/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 October 2015.

Date of latest renewal: 13 August 2020.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

2.2.4 和訳（カプセル剤）

EU 添付文書（カプセル剤）の和訳を以下に示す。

【EU 添付文書の和訳】

1. 販売名

CRESEMBA 100 mg 硬カプセル剤

2. 組成

1 カプセル中にイサブコナゾール 100 mg（イサブコナゾニウム硫酸塩として 186.3 mg）含有。

添加剤リストは 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

硬カプセル剤

濃い黄赤色（帯赤褐色）のボディ部（黒色インクで「100」と印字）および白色のキャップ部（黒色インクで「C」と印字）からなる。カプセルの長さは 24.2 mm。

4. 臨床に関する詳細

4.1 効能・効果

CRESEMBA は、成人における以下の治療を適応とする：

- ・侵襲性アスペルギルス症
- ・アムホテリシン B による治療が適さない患者におけるムーコル症（4.4 項および 5.1 項を参照）。

抗真菌薬の適正使用に関する公式のガイダンスを考慮すること。

4.2 用法・用量

用量

特異的な臨床検査で疾患が特定されるまでに、早期の標的治療（先制攻撃的治療または diagnostic-driven therapy）を開始してもよい。ただし、検査結果の判明後、結果に応じて抗真菌治療を再検討すること。

負荷用量

負荷用量として、最初の 48 時間に 1 回 2 カプセル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を 8 時間ごとに（計 6 回）投与することを推奨する。

維持用量

維持用量として、負荷用量の最終投与 12～24 時間後から、1 回 2 カプセル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を 1 日 1 回投与することを推奨する。

投与期間は臨床効果に応じて決定する（5.1 項参照）。

6 ヶ月を超える長期投与については、治療上の有益性と危険性を慎重に評価すること（5.1 項および 5.3 項を参照）。

静注用製剤への切り替え

CRESEMBA には、他にイサブコナゾール相当量 200 mg を含有する点滴静注用凍結乾燥製剤がある。

経口投与時の生物学的利用率が高いため（98%、5.2 項参照）、临床上必要とされるときに、静脈内投与と経口投与を適宜切り替えることができる。

高齢者

高齢者に対し用量調整の必要はないが、高齢者での臨床経験は少ない。

腎機能障害患者

末期腎不全を含む腎機能障害を有する患者に対し、用量調整の必要はない（5.2 項参照）。

肝機能障害患者

軽度または中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A および B）を有する患者に対し、用量調整の必要はない（4.4 項および 5.2 項参照）。

重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 C）を対象としたイサブコナゾールの試験は実施されていない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の使用は推奨されない（4.4 項、4.8 項および 5.2 項参照）。

小児集団

18 歳未満の小児では CRESEMBA の安全性および有効性は確立していない。小児における CRESEMBA のデータは得られていない。

用法

CRESEMBA カプセルは食事とは関係なく投与可能である。

CRESEMBA カプセルはそのまま飲み込むこと。カプセルを噛んだり、砕いたり、溶かしたり、開けたりしないこと。

4.3 禁忌

本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加物に対する過敏症。

ケトコナゾールとの併用投与（4.5 項参照）。

高用量リトナビル（200 mg 超の 12 時間ごと）との併用投与（4.5 項参照）。

強力な CYP3A4/5 誘導剤 {リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体（例：フェノバルビタール）、フェニトイン、セント・ジョーンズ・ワートなど} または中程度の CYP3A4/5 誘導剤（エファビレンツ、nafcillin、エトラビリンなど）との併用投与（4.5 項参照）。

家族性 QT 短縮症候群の患者（4.4 項参照）。

4.4 警告および使用上の注意

過敏症

イサブコナゾールに対する過敏症は、アナフィラキシー反応、低血圧、呼吸不全、呼吸困難、薬疹、そう痒症、発疹などの副作用を引き起こす可能性がある（4.8 項参照）。アナフィラキシー反応が現れた場合、イサブコナゾールの投与直ちに中止し、適切な治療を行うこと。

他のアゾール系抗真菌薬に対して過敏症の既往がある患者にイサブコナゾールを処方する際には慎重を期すこと。

重症皮膚副作用

アゾール系抗真菌薬の投与中に Stevens-Johnson 症候群などの重症皮膚副作用が報告されている。重症皮膚副作用が現れた場合、CRESEMBA の投与を中止すること。

心血管系

QT 短縮

イサブコナゾールは、家族性 QT 短縮症候群の患者には禁忌である（4.3 項参照）。健康被験者を対象とした QT 評価試験において、イサブコナゾールは QTc 間隔を用量依存的に短縮した。投与 2 時間後の QTc 間隔の最小二乗平均 (LSM) に関する 200 mg 投与時とプラセボ投与時との間の差は、13.1 ms（90% CI：17.1～9.1 ms）であった。600 mg への増量により、投与 2 時間後の QTc 間隔の LSM に関するプラセボ投与時との差は 24.6 ms（90% CI：28.7～20.4 ms）となった。

QT 短縮作用が知られている他剤（例：ルフィナミド）を使用している患者にイサブコナゾールを処方する際には注意が必要である。

肝トランスアミナーゼ上昇または肝炎

臨床試験において、肝トランスアミナーゼ上昇が報告されている（4.8 項参照）。肝トランスアミナーゼ上昇によりイサブコナゾールの投与中止が必要となることはまれであった。臨床的に必要と判断される場合、肝酵素値のモニタリングを検討すること。イサブコナゾールを含むアゾール系抗真菌薬の使用時に肝炎が報告されている。

重度の肝機能障害

重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 C）を対象としたイサブコナゾールの試験は実施されていない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の使用は推奨されない。重度の肝機能障害を有する患者は、潜在的な薬物毒性について慎重にモニタリングすること（4.2 項、4.8 項および 5.2 項参照）。

他剤との併用

CYP3A4/5 阻害剤

ケトコナゾールとの併用は禁忌である（4.3 項参照）。強力な CYP3A4 阻害剤であるロピナビル／リトナビルとの併用により、イサブコナゾールの曝露量の 2 倍増加が認められた。その他の強力な CYP3A4/5 阻害剤との併用時にも、ロピナビル／リトナビルの併用時ほど顕著でないものの影響が認められると予想される。強力な CYP3A4/5 阻害剤と併用する場合、イサブコナゾールの用量調整は不要であるが、副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起することを推奨する（4.5 項参照）。

CYP3A4/5 誘導剤

弱い CYP3A4/5 誘導剤（アプレピタント、prednisone、ピオグリタゾンなど）の併用により、イサブコナゾールの血漿中濃度が軽度から中程度に低下するおそれがある。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、弱い CYP3A4/5 誘導剤との併用は避けること（4.5 項参照）。

免疫抑制薬を含む CYP3A4/5 の基質

イサブコナゾールは中程度の CYP3A4/5 阻害剤と考えられ、CYP3A4 により代謝される薬剤をイサブコナゾールと併用すると、これらの薬剤の全身曝露量が増加する可能性がある。免疫抑制薬であるタクロリムス、シロリムス、シクロスポリンなどの CYP3A4 基質をイサブコナゾールと併用すると、これらの薬剤の全身曝露量が増加する可能性がある。これらの薬剤の併用中は、治療薬の適切なモニタリングおよび用量調整が必要となる場合がある（4.5 項参照）。

CYP2B6 の基質

イサブコナゾールは CYP2B6 誘導剤である。CYP2B6 により代謝される薬剤をイサブコナゾールと併用すると、これらの薬剤の全身曝露量が減少する可能性がある。したがって、CYP2B6 の基質、特に治療係数が小さい薬剤（シクロホスファミドなど）をイサブコナゾールと併用する場合

は、注意喚起することを推奨する。CYP2B6 の基質であるエファビレンツは中程度の CYP3A4/5 誘導剤であるため、エファビレンツとイサブコナゾールの併用は禁忌である（4.3 項参照）。

P-gp の基質

イサブコナゾールは、**P-gp** の基質である薬剤の曝露量を増加させる可能性がある。**P-gp** の基質である薬剤、特に治療係数が小さい薬剤（ジゴキシン、コルヒチン、ダビガトランエテキシラートなど）をイサブコナゾールと併用する際は、併用薬の用量調整が必要となる場合がある（4.5 項参照）。

臨床データの限界

ムーコル症の治療におけるイサブコナゾールの臨床データは、ムーコル症の確定例または臨床診断例である患者 37 例を対象とした前向き非対照試験 1 試験で得られているにすぎない。この試験では、イサブコナゾールは、一次治療として投与されたか、他の抗真菌薬（主にアムホテリシン B）の投与が不適切であったために投与された。

ムーコル目 (*Mucorales*) の個々の菌種に対する臨床有効性データはごく限られており、データの例数が 1~2 例である場合も少なくない（5.1 項参照）。感受性データは一部の症例で得られているにすぎない。これまでに得られているデータから、ムーコル目の *in vitro* 阻害に必要なイサブコナゾール濃度は、菌属／菌種間で大きく異なり、また、アスペルギルス属 (*Aspergillus*) の菌種の阻害に必要な濃度よりも概ね高いことが示されている。ムーコル症患者を対象とした用量設定試験は実施されておらず、上記の患者に対し、侵襲性アスペルギルス症の治療用量と同量のイサブコナゾールが投与されたことに留意すること。

4.5 相互作用

イサブコナゾールの薬物動態に影響を及ぼす可能性がある薬剤

イサブコナゾールは CYP3A4 および CYP3A5 の基質である（5.2 項参照）。CYP3A4 および／または CYP3A5 の阻害剤である薬剤を併用すると、イサブコナゾールの血漿中濃度が上昇する可能性がある。CYP3A4 および／または CYP3A5 の誘導剤である薬剤を併用すると、イサブコナゾールの血漿中濃度が低下する可能性がある。

CYP3A4/5 を阻害する薬剤

強力な CYP3A4/5 阻害剤であるケトコナゾールをイサブコナゾールと併用すると、イサブコナゾールの血漿中濃度が著しく上昇する可能性があるため、イサブコナゾールとケトコナゾールの併用は禁忌である（4.3 項および 4.5 項参照）。

強力な CYP3A4 阻害剤であるロピナビル／リトナビルとの併用により、イサブコナゾールの曝露量の 2 倍増加が認められた。その他の強力な CYP3A4 阻害剤（クラリスロマイシン、インジナビル、サキナビルなど）については、CYP3A4 阻害作用の相対的な強さに基づき、ロピナビル／リ

トナビルの併用時ほど顕著でないものの影響が認められると予想される。強力な CYP3A4/5 阻害剤と併用する場合、イサブコナゾールの用量調整は不要であるが、副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起することを推奨する（4.4 項参照）。

中程度から弱い CYP3A4/5 阻害剤と併用する場合、用量調整は不要である。

CYP3A4/5 を誘導する薬剤

強力な CYP3A4/5 誘導剤 {リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体（例：フェノバルビタール）、フェニトイン、セント・ジョーンズ・ワートなど} または中程度の CYP3A4/5 誘導剤（エファビレンツ、nafcillin、エトラビリンなど）は、イサブコナゾールの血漿中濃度を著しく低下させる可能性があるため、これらの薬剤とイサブコナゾールの併用投与は禁忌である（4.3 項参照）。

弱い CYP3A4/5 誘導剤（アプレピタント、prednisone、ピオグリタゾンなど）の併用により、イサブコナゾールの血漿中濃度が軽度から中程度に低下するおそれがある。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、弱い CYP3A4/5 誘導剤との併用は避けること（4.4 項参照）。

高用量リトナビルは CYP3A4/5 を誘導し、イサブコナゾールの血漿中濃度を低下させる可能性があるため、高用量リトナビル（200 mg 超 1 日 2 回）との併用は禁忌である（4.3 項参照）。

イサブコナゾールが他剤の曝露量に影響を及ぼす可能性

CYP3A4/5 により代謝される薬剤

イサブコナゾールは中程度の CYP3A4/5 阻害剤である。CYP3A4/5 の基質である薬剤をイサブコナゾールと併用すると、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

CYP2B6 により代謝される薬剤

イサブコナゾールは弱い CYP2B6 誘導剤である。CYP2B6 の基質である薬剤をイサブコナゾールと併用すると、これらの薬剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。

腸管の P-gp により輸送される薬剤

イサブコナゾールは P-糖蛋白 (P-gp) の弱い阻害剤である。P-gp の基質である薬剤をイサブコナゾールと併用すると、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

BCRP により輸送される薬剤

イサブコナゾールは *in vitro* で BCRP 阻害作用を示すため、BCRP の基質である薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。イサブコナゾールを BCRP の基質である薬剤と併用する場合、注意喚起することを推奨する。

輸送蛋白を介して腎排泄される薬剤

イサブコナゾールは、有機カチオントランスポーター2 (OCT2) の弱い阻害剤である。イサブコナゾールを OCT2 の基質である薬剤と併用すると、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。

ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) の基質

イサブコナゾールは UGT の弱い阻害剤である。イサブコナゾールを UGT の基質である薬剤と併用すると、これらの薬剤の血漿中濃度が軽度上昇する可能性がある。

相互作用の表

イサブコナゾールと併用薬との相互作用を、表 1 に薬効分類順に示す（増加／上昇は「↑」、減少／低下は「↓」で表記）。別に明記しない限り、表 1 に示す試験は推奨用量のイサブコナゾールを用いて実施している。

表 1 相互作用

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C _{max} の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
<i>抗けいれん剤</i>		
カルバマゼピン、フェノバルビタールおよびフェニトイン (強力な CYP3A4/5 誘導剤)	イサブコナゾール濃度が低下する可能性がある {カルバマゼピン、フェニトインおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体 (例：フェノバルビタール) による CYP3A の誘導}。	イサブコナゾールとカルバマゼピン、フェニトインおよび長時間作用型バルビツール酸誘導体 (例：フェノバルビタール) の併用投与は禁忌である。
<i>抗菌剤</i>		
リファンピシン (強力な CYP3A4/5 誘導剤)	イサブコナゾール： AUC _{tau} : ↓ 90% C _{max} : ↓ 75% (CYP3A4/5 の誘導)	イサブコナゾールとリファンピシンの併用投与は禁忌である。
リファブチン (強力な CYP3A4/5 誘導剤)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が著しく低下する可能性がある。 (CYP3A4/5 の誘導)	イサブコナゾールとリファブチンの併用投与は禁忌である。
Nafcillin (中程度の CYP3A4/5 誘導)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が著しく低	イサブコナゾールと nafcillin の併用投与は禁忌である。

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C_{max} の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
剤)	下する可能性がある。 (CYP3A4/5 の誘導)	
クラリスロマイシン (強力な CYP3A4/5 阻害剤)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が上昇する可能性がある。 (CYP3A4/5 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要であるが、副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起することを推奨する。
抗真菌剤		
ケトコナゾール (強力な CYP3A4/5 阻害剤)	イサブコナゾール： AUC _{tau} : ↑ 422% C _{max} : ↑ 9% (CYP3A4/5 の阻害)	イサブコナゾールとケトコナゾールの併用投与は禁忌である。
ハーブ		
セント・ジョーンズ・ワート (強力な CYP3A4/5 誘導剤)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が著しく低下する可能性がある。 (CYP3A4 の誘導)	イサブコナゾールとセント・ジョーンズ・ワートの併用投与は禁忌である。
免疫抑制剤		
シクロスポリン、シロリムス、タクロリムス (CYP3A4/5 の基質)	シクロスポリン： AUC _{inf} : ↑ 29% C _{max} : ↑ 6% シロリムス： AUC _{inf} : ↑ 84% C _{max} : ↑ 65% タクロリムス： AUC _{inf} : ↑ 125% C _{max} : ↑ 42% (CYP3A4 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 シクロスポリン、シロリムス、タクロリムス：血漿中濃度をモニタリングし、必要に応じて適切に用量を調整する。
ミコフェノール酸モフェチル (MMF) (UGT の基質)	ミコフェノール酸 (MPA、活性代謝物)： AUC _{inf} : ↑ 35% C _{max} : ↓ 11% (UGT の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 MMF：MPA に関連する毒性のモニタリングを推奨する。
Prednisone (CYP3A4 の基質)	プレドニゾロン (活性代謝物)： AUC _{inf} : ↑ 8% C _{max} : ↓ 4% (CYP3A4 の阻害) イサブコナゾール濃度が低下する	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、併用投与は避けること。

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C_{max} の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
	可能性がある。 (CYP3A4/5 の誘導)	
オピオイド		
短時間作用型オピオイド (alfentanyl、フェンタニル) (CYP3A4/5 の基質)	試験は実施されていない。 短時間作用型オピオイドの濃度が 上昇する可能性がある。 (CYP3A4/5 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整 は不要である。 短時間作用型オピオイド (alfentanyl、フェンタニル) : 薬物毒性の発現について慎重 にモニタリングし、必要に応じて減量する。
メサドン (CYP3A4/5、2B6 および 2C9 の基質)	S-メサドン (オピオイドの非活性 異性体) AUC_{inf} : ↓ 35% C_{max} : ↑ 1% 終末相半減期の 40%短縮 R-メサドン (オピオイドの活性異 性体) AUC_{inf} : ↓ 10% C_{max} : ↑ 4% (CYP2B6 の誘導)	イサブコナゾールの用量調整は 不要である。 メサドン : 用量調整は不要であ る。
抗悪性腫瘍剤		
ビンカアルカロイド (ビンクリスチン、ビンブラスチン) (P-gp の基質)	試験は実施されていない。 ビンカアルカロイド濃度が上昇す る可能性がある。 (P-gp の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は 不要である。 ビンカアルカロイド : 薬物毒性 の発現について慎重にモニタリ ングし、必要に応じて減量す る。
シクロホスファミド (CYP2B6 の基質)	試験は実施されていない。 シクロホスファミド濃度が低下す る可能性がある。 (CYP2B6 の誘導)	イサブコナゾールの用量調整は 不要である。 シクロホスファミド : 効果不十 分について慎重にモニタリング し、必要に応じて増量する。
メトトレキサート (BCRP、OAT1、OAT3 の基 質)	メトトレキサート : AUC_{inf} : ↓ 3% C_{max} : ↓ 11% 7-ヒドロキシ代謝物 : AUC_{inf} : ↑ 29% C_{max} : ↑ 15% (相互作用の機序は不明)	イサブコナゾールの用量調整は 不要である。 メトトレキサート : 用量調整は 不要
その他の抗悪性腫瘍剤 (ダウ ノルビシン、ドキシソルビシ ン、イマチニブ、イリノテカ ン、ラパチニブ、ミトキサ	試験は実施されていない。 ダウノルビシン、ドキシソルビシ ン、イマチニブ、イリノテカン、 ラパチニブ、ミトキサントロン、	イサブコナゾールの用量調整は 不要である。 ダウノルビシン、ドキシソルビシ ン、イマチニブ、イリノテカ

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 $C_{\max}$ の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
トロン、トポテカン) (BCRP の基質)	トポテカンの濃度が上昇する可能性はある。 (BCRP の阻害)	ン、ラパチニブ、ミトキサントロンまたはトポテカン：薬物毒性の発現について慎重にモニタリングし、必要に応じて減量する。
制吐剤		
アプレピタント (弱い CYP3A4/5 誘導剤)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が低下する可能性はある。 (CYP3A4/5 の誘導)	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、併用投与は避けること。
糖尿病用剤		
メトホルミン (OCT1、OCT2 および MATE1 の基質)	メトホルミン： AUC _{inf} ：↑ 52% C _{max} ：↑ 23% (OCT2 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 メトホルミン：減量が必要となることがある。
レパグリニド (CYP2C8 および OATP1B1 の基質)	レパグリニド： AUC _{inf} ：↓ 8% C _{max} ：↓ 14%	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 レパグリニド：用量調整は不要である。
血液凝固阻止剤		
ダビガトランエテキシラート (P-gp の基質)	試験は実施されていない。 ダビガトランエテキシラート濃度が上昇する可能性はある。 (P-gp の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 ダビガトランエテキシラートは治療係数が小さいため、モニタリングし、必要に応じて減量すること。
ワルファリン (CYP2C9 の基質)	S-ワルファリン AUC _{inf} ：↑ 11% C _{max} ：↓ 12% R-ワルファリン AUC _{inf} ：↑ 20% C _{max} ：↓ 7%	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 ワルファリン：用量調整は不要である。
抗レトロウイルス剤		

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C_{max} の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
ロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg (CYP3A4/5 の強力な阻害剤かつ基質)	ロピナビル： AUC_{tau}：↓27% C_{max}：↓23% $C_{min, ss}$：↓16%a) リトナビル： AUC_{tau}：↓31% C_{max}：↓33% (相互作用の機序は不明) イサブコナゾール： AUC_{tau}：↑96% C_{max}：↑74% (CYP3A4/5 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要であるが、副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起することを推奨する。 ロピナビル／リトナビル：12 時間ごとのロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg 投与の用量調整は不要であるが、抗ウイルス効果不十分についての慎重なモニタリングが必要である。
リトナビル（200 mg 超の 12 時間ごと） (強力な CYP3A4/5 誘導剤)	試験は実施されていない。 高用量リトナビルは、イサブコナゾール濃度を著しく低下させる可能性がある。 (CYP3A4/5 の誘導)	イサブコナゾールと高用量リトナビル（200 mg 超の 12 時間ごと）の併用投与は禁忌である。
エファビレンツ (中程度の CYP3A4/5 誘導剤かつ CYP2B6 の基質)	試験は実施されていない。 エファビレンツ濃度が低下する可能性がある。 (CYP2B6 の誘導) イサブコナゾール濃度が著しく低下する可能性がある。 (CYP3A4/5 の誘導)	イサブコナゾールとエファビレンツの併用投与は禁忌である。
エトラビリン (中程度の CYP3A4/5 誘導剤)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が著しく低下する可能性がある。 (CYP3A4/5 の誘導)	イサブコナゾールとエトラビリンの併用投与は禁忌である。
インジナビル (CYP3A4/5 の強力な阻害剤かつ基質)	インジナビル：b) AUC_{inf}：↓36% C_{max}：↓52% (相互作用の機序は不明) イサブコナゾール濃度が上昇する可能性がある。 (CYP3A4/5 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要であるが、副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起することを推奨する。 インジナビル：抗ウイルス効果不十分について慎重にモニタリングし、必要に応じて増量する。

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C_{max} の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
サキナビル (強力な CYP3A4 阻害剤)	試験は実施されていない。 サキナビル濃度は、低下する可能性（ロピナビル／リトナビル併用時と同様）も、上昇する可能性もある。 (CYP3A4 阻害) イサブコナゾール濃度が上昇する可能性がある。 (CYP3A4/5 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要であるが、副作用が増加するおそれがあるため、注意喚起することを推奨する。 サキナビル：薬物毒性の発現および／または抗ウイルス効果不十分について慎重にモニタリングし、必要に応じて用量を調整する。
他のプロテアーゼ阻害剤 (例：ホスアンプレナビル) (CYP3A4/5 の強力なあるいは中程度の阻害剤かつ基質)	試験は実施されていない。 プロテアーゼ阻害剤の濃度は、低下する可能性（ロピナビル／リトナビル併用時と同様）も、上昇する可能性もある。 (CYP3A4 の阻害) イサブコナゾール濃度が上昇する可能性がある。 (CYP3A4/5 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 プロテアーゼ阻害剤：薬物毒性の発現および／または抗ウイルス効果不十分について慎重にモニタリングし、必要に応じて用量を調整する。
その他の NNRTI (例：ネビラピン) (CYP3A4/5 および 2B6 の誘導剤かつ基質)	試験は実施されていない。 NNRTI 濃度が低下する可能性（イサブコナゾールによる CYP2B6 の誘導）も上昇する可能性（CYP3A4/5 の阻害）もある。	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 NNRTI：薬物毒性の発現および／または抗ウイルス効果不十分について慎重にモニタリングし、必要に応じて用量を調整する。
制酸剤		
エソメプラゾール (CYP2C19 の基質および胃の pH ↑)	イサブコナゾール： AUC _{tau} ：↑ 8% C _{max} ：↑ 5%	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 エソメプラゾール：用量調整は不要である。
オメプラゾール (CYP2C19 の基質および胃の pH ↑)	オメプラゾール： AUC _{inf} ：↓ 11% C _{max} ：↓ 23%	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 オメプラゾール：用量調整は不要である。
脂質低下剤		
アトルバスタチンおよびその他のスタチン (CYP3A4 の基質、例：シンバスタチン、ロバスタチン、ロスバスタチン)	アトルバスタチン： AUC _{inf} ：↑ 37% C _{max} ：↑ 3% その他のスタチンの試験は実施されていない。	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 アトルバスタチンの結果に基づき、スタチンの用量調整は不要である。スタチンの典型的な副

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 C_{max} の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
(CYP3A4/5 および／または BCRP の基質)	スタチン濃度が上昇する可能性がある。 (CYP3A4/5 または BCRP の阻害)	作用のモニタリングを推奨する。
ピオグリタゾン (弱い CYP3A4/5 誘導剤)	試験は実施されていない。 イサブコナゾール濃度が低下する可能性がある。 (CYP3A4/5 の誘導)	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、併用投与は避けること。
不整脈用剤		
ジゴキシン (P-gp の基質)	ジゴキシン： AUC_{inf} : ↑ 25% C_{max} : ↑ 33% (P-gp の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 ジゴキシン：ジゴキシンの血清中濃度をモニタリングし、ジゴキシン用量の調節に使用すること。
経口避妊剤		
エチニルエストラジオールおよびノルエチンドロン (CYP3A4/5 の基質)	エチニルエストラジオール AUC_{inf} : ↑ 8% C_{max} : ↑ 14% ノルエチンドロン AUC_{inf} : ↑ 16% C_{max} : ↑ 6%	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 エチニルエストラジオールおよびノルエチンドロン：用量調整は不要である。
鎮咳剤		
デキストロメトルファン (CYP2D6 の基質)	デキストロメトルファン： AUC_{inf} : ↑ 18% C_{max} : ↑ 17% デキストロファン（活性代謝物）： AUC_{inf} : ↑ 4% C_{max} : ↓ 2%	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 デキストロメトルファン：用量調整は不要である。
ベンゾジアゼピン類		
ミダゾラム (CYP3A4/5 の基質)	経口ミダゾラム： AUC_{inf} : ↑ 103% C_{max} : ↑ 72% (CYP3A4 の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 ミダゾラム：臨床徴候および症状を慎重にモニタリングすることを推奨する。必要に応じて減量すること。
痛風治療剤		
コルヒチン (P-gp の基質)	試験は実施されていない。 コルヒチン濃度が上昇する可能性がある。 (P-gp の阻害)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 コルヒチンは治療係数が小さいため、コルヒチン濃度をモニタリングし、必要に応じて減量す

併用薬（治療領域別）	薬物濃度に及ぼす影響／AUC、 $C_{\max}$ の変化量の幾何平均値 (%) (相互作用の機序)	併用投与に関する推奨事項
		ること。
天然物質		
カフェイン (CYP1A2 の基質)	カフェイン： AUC_{inf} ：↑4% $C_{\max}$ ：↓1%	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 カフェイン：用量調整は不要である。
禁煙補助剤		
Bupropion (CYP2B6 の基質)	Bupropion： AUC_{inf} ：↓42% $C_{\max}$ ：↓31% (CYP2B6 の誘導)	イサブコナゾールの用量調整は不要である。 Bupropion：必要に応じて増量する。

NNRTI：非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬、P-gp：P-糖蛋白

a) 平均トラフ濃度の低下率 (%)

b) インジナビルへの影響が評価されたのは、イサブコナゾール相当量 400 mg の単回投与後のみであった。

AUC_{inf} = 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積、 AUC_{tau} = 定常状態における 24 時間間隔の血漿中濃度-時間曲線下面積、 $C_{\max}$ = 最高血漿中濃度、 $C_{\min, \text{ss}}$ = 定常状態におけるトラフ濃度

4.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦

妊婦への CRESEMBA 投与に関する情報は得られていない。

動物実験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。ヒトに対する潜在的なリスクは明らかになっていない。

重度または生命を脅かす可能性のある真菌感染症患者において、イサブコナゾール投与により期待されるベネフィットが胎児への潜在的リスクを上回る場合を除き、妊娠中に本剤を使用してはならない。

妊娠する可能性のある女性

避妊をしていない妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤の投与は推奨されない。

授乳婦

動物実験で得られた薬力学／毒性データからは、イサブコナゾール／代謝物が乳汁中に移行することが示されている（5.3 項参照）。

新生児／乳児へのリスクの可能性は除外できない。

本剤による治療期間中は授乳を中止すること。

受胎能

イサブコナゾールがヒトの受胎能に及ぼす影響に関する情報は得られていない。動物実験では、雌雄ラットに受胎能障害は認められなかった（5.3 項参照）。

4.7 自動車の運転および機械操作に対する影響

イサブコナゾールは自動車の運転および機械操作の能力に中等度の影響を及ぼす可能性がある。錯乱状態、傾眠、失神および／または浮動性めまいの症状が現れた場合、患者は自動車の運転や機械操作を避けること。

4.8 副作用

安全性プロファイルの要約

本剤の主な副作用は、肝機能検査値上昇 (7.9%)、悪心 (7.4%)、嘔吐 (5.5%)、呼吸困難 (3.2%)、腹痛 (2.7%)、下痢 (2.7%)、注射部位反応 (2.2%)、頭痛 (2.0%)、低カリウム血症 (1.7%) および発疹 (1.7%) であった。

イサブコナゾールの投与中止に至った主な副作用は、錯乱状態 (0.7%)、急性腎不全 (0.7%)、血中ビリルビン増加 (0.5%)、痙攣 (0.5%)、呼吸困難 (0.5%)、てんかん (0.5%)、呼吸不全 (0.5%) および嘔吐 (0.5%) であった。

副作用の一覧表

侵襲性真菌症の治療で発現したイサブコナゾールの副作用を、器官別大分類および発現割合別に表 2 に示す。

発現割合は、very common（非常によくみられる：10%以上）、common（よくみられる：1%以上 10%未満）、uncommon（あまりみられない：0.1%以上 1%未満）、not known（利用可能なデータから頻度を推定できない）と定義する。

発現割合の各分類内では、重篤性の高い順に副作用を記載する。

表 2 副作用の要約：MedDRA 器官別大分類および発現割合別

器官別大分類	副作用
血液およびリンパ系障害	
Uncommon	好中球減少症、血小板減少症 [△] 、汎血球減少症、白血球減少症 [△] 、貧血 [△]
免疫系障害	

器官別大分類	副作用
Uncommon	過敏症 [^]
Not known	アナフィラキシー反応*
代謝および栄養障害	
Common	低カリウム血症、食欲減退
Uncommon	低マグネシウム血症、低血糖症、低アルブミン血症、栄養障害 [^]
精神障害	
Common	譫妄 ^{^#}
Uncommon	うつ病、不眠症 [^]
神経系障害	
Common	頭痛、傾眠
Uncommon	痙攣 [^] 、失神、浮動性めまい、錯感覚 [^] 、脳症、失神寸前の状態、末梢性ニューロパチー、味覚不全
耳および迷路障害	
Uncommon	回転性めまい
心臓障害	
Uncommon	心房細動、頻脈、徐脈 [^] 、動悸 心房粗動、心電図 QT 短縮、上室性頻脈、心室性期外収縮、上室性期外収縮
血管障害	
Common	血栓性静脈炎 [^]
Uncommon	循環虚脱、低血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
Common	呼吸困難 [^] 、急性呼吸不全 [^]
Uncommon	気管支痙攣、頻呼吸、喀血、鼻出血
胃腸障害	
Common	嘔吐、下痢、悪心、腹痛 [^]
Uncommon	消化不良、便秘、腹部膨満
肝胆道系障害	
Common	肝機能検査値上昇 ^{^#}
Uncommon	肝腫大、肝炎
皮膚および皮下組織障害	
Common	発疹 [^] 、そう痒症
Uncommon	点状出血、脱毛症、薬疹、皮膚炎 [^]
筋骨格系および結合組織障害	
Uncommon	背部痛
腎および尿路障害	
Common	腎不全
一般・全身障害および投与部位の状態	
Common	胸痛 [^] 、疲労
Uncommon	末梢性浮腫 [^] 、倦怠感、無力症

[^] は、該当する基本語を単一の医学的概念にグループ化したことを示す。

*は、市販後に確認された副作用を示す。

以下の「副作用の説明」を参照。

副作用の説明

譫妄には、錯乱状態の複数の反応が含まれる。

肝機能検査値上昇には、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能異常、高ビリルビン血症、肝機能検査異常およびトランスアミナーゼ上昇の事象が含まれる。

臨床検査値に及ぼす影響

アスペルギルス属の菌種またはその他の糸状菌を病原性真菌とする侵襲性真菌症患者 516 例を対象とした二重盲検、無作為化、実薬対照試験では、基準範囲上限値 (ULN) の 3 倍を超える肝トランスアミナーゼ（アラニン・アミノトランスフェラーゼまたはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）上昇が、治験薬投与終了時にイサブコナゾール投与群の 4.4% で報告された。ULN の 10 倍を超える肝トランスアミナーゼの著明な上昇が、イサブコナゾール投与群の 1.2% に発現した。

副作用の疑いの報告

医薬品の製造販売承認後に副作用の疑いを報告することは重要である。それにより、医薬品のベネフィットとリスクのバランスを継続的にモニタリングできる。医療従事者は、Appendix V に掲載する各国の報告制度を通じて、副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

症状

QT 評価試験で治療用量を上回る用量のイサブコナゾール（イサブコナゾール相当量 600 mg/日）が評価されたとき、治療用量（イサブコナゾール相当量 200 mg/日）群と比較して、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、傾眠、注意力障害、味覚異常、口内乾燥、下痢、口の感覚鈍麻、嘔吐、ほてり、不安、落ち着きのなさ、動悸、頻脈、羞明、関節痛などの症状の発現割合が高かった。

過量投与の管理

イサブコナゾールは血液透析で除去されない。イサブコナゾールに特異的な解毒剤はない。過量投与となった場合は、支持療法を開始すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：全身用抗真菌薬、トリアゾール誘導体、ATC コード：J02AC05

作用機序

イサブコナゾールは、イサブコナゾニウム硫酸塩の経口投与後または静脈内投与後に生成する有効成分である（5.2 項参照）。

イサブコナゾールは、ラノステロールのエルゴステロールへの変換を担うチトクローム P450 依存性酵素（ラノステロール 14 α -デメチラーゼ）の阻害を介して、真菌細胞膜の重要な成分であるエルゴステロールの合成を阻害することにより殺真菌作用を示す。この結果として、細胞膜内にエルゴステロールの前駆体であるメチルステロールが蓄積し、エルゴステロールが欠如することにより、真菌細胞膜の構造および機能が障害される。

真菌学的特性

播種性アスペルギルス症および肺アスペルギルス症の動物モデルでは、有効性の重要な薬力学的 (PD) 指標は、曝露量を最小発育阻止濃度 (MIC) で除した値 (AUC/MIC) である。アスペルギルス属およびムーコル目の菌種では、*in vitro* MIC 値と臨床効果との間に明らかな相関は確認できなかった。

アスペルギルス属の菌種およびムーコル目の菌属／種の *in vitro* 阻害に必要なイサブコナゾール濃度には、菌種による大きな差異がある。一般に、ムーコル目の真菌の阻害に必要なイサブコナゾール濃度は、主なアスペルギルス属の菌種の阻害に必要な濃度よりも高い。

アスペルギルス属の菌種 (*Aspergillus fumigatus*、*A. flavus*、*A. niger*、*A. terreus*) に対する臨床効果が認められている（詳細は下記を参照）。

耐性発現機序

トリアゾール系抗真菌薬に対する感受性低下は、トリアゾール系抗真菌薬の標的蛋白質（エルゴステロールの生合成に関与するラノステロール 14 α -デメチラーゼ）をコードする真菌の *cyp51A* および *cyp51B* 遺伝子の変異と関連することが示されている。イサブコナゾールに対する *in vitro* 感受性が低い真菌株が報告されており、ポリコナゾールおよびその他のトリアゾール系抗真菌薬との交差耐性の可能性を排除できない。

EUCAST が定めるブレイクポイント

アスペルギルス属	最小発育阻止濃度 (MIC) ブレイクポイント(mg/L)	
	≤S (感受性)	>R (耐性)
<i>Aspergillus flavus</i>	1	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	2
<i>Aspergillus nidulans</i>	0.25	0.25
<i>Aspergillus terreus</i>	1	1

アスペルギルス属のその他の菌種については、臨床ブレイクポイントを確立できる十分なデータが現時点で得られていない。

臨床における有効性および安全性

侵襲性アスペルギルス症の治療

侵襲性アスペルギルス症患者の治療におけるイサブコナゾールの安全性および有効性は、アスペルギルス属の菌種または他の糸状菌による侵襲性真菌症患者 516 例を対象とした二重盲検、実薬対照試験で評価された。意図した治療に基づく解析集団（ITT 集団）では、イサブコナゾールおよびボリコナゾールが各 258 例に投与された。イサブコナゾールは、最初の 48 時間に（イサブコナゾール相当量 200 mg を）8 時間ごとに静脈内投与後、（イサブコナゾール相当量 200 mg を）1 日 1 回静脈内投与または経口投与された。治験実施計画書で規定された最長投与期間は 84 日であった。投与期間の中央値は 45 日であった。

myITT 集団（細胞診、組織学的検査、培養検査またはガラクトマンナン検査に基づく侵襲性アスペルギルス症の確定例または臨床診断例）の治験薬投与終了時（EOT）における総合効果は、独立した盲検下のデータレビュー委員会（DRC）により判定された。myITT 集団は、イサブコナゾール群 123 例およびボリコナゾール群 108 例で構成された。myITT 集団における総合効果の有効率は、イサブコナゾール群で 43 例（35%）、ボリコナゾール群で 42 例（38.9%）であった。調整後の投与群間差（ボリコナゾール群-イサブコナゾール群）は 4.0%（95%信頼区間：-7.9%～15.9%）であった。

myITT 集団の投与 42 日目までの全死因死亡率は、イサブコナゾール群で 18.7%、ボリコナゾール群で 22.2%であった。調整後の投与群間差（イサブコナゾール群-ボリコナゾール群）は-2.7%（95%信頼区間：-12.9%～7.5%）であった。

ムーコル症の治療

非盲検非対照試験において、ムーコル症の確定例または臨床診断例と判定された患者 37 例に対し、侵襲性アスペルギルス症の治療に使用されるのと同じ用法・用量でイサブコナゾールが投与された。投与期間の中央値は、ムーコル症患者集団全体で 84 日であり、ムーコル症治療歴のない患者 21 例で 102 日であった。独立したデータレビュー委員会（DRC）によりムーコル症の臨床診断例または確定例と判定された患者では、投与 84 日目までの全死因死亡率は、患者集団全体で 43.2%（37 例中 16 例）であり、イサブコナゾールを一次治療として投与された患者で 42.9%（21 例中 9 例）、過去の抗真菌治療（主にアムホテリシン B ベースの治療）が無効または不耐容でありイサブコナゾールを投与された患者で 43.8%（16 例中 7 例）であった。DRC により判定された EOT における総合効果の有効率は 35 例中 11 例（31.4%）であり、そのうち 5 例は完全治癒、6 例は部分治癒と判定された。不変と判定されたのは 35 例中 10 例（28.6%）であった。*Rhizopus* 種を病原性真菌とするムーコル症患者 9 例のうち、4 例でイサブコナゾールが有効であった。*Rhizomucor* 種を病原性真菌とするムーコル症患者 5 例のうち、イサブコナゾールが有効であった患者はなかった。その他の真菌種での臨床経験は極めて限られている（*Lichtheimia* 種 2 例、*Cunninghamella* 種 1 例、*Actinomucor elegans* 1 例）。

小児集団

欧州医薬品庁 (EMA) は、侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症の治療における本剤の試験結果のうち、1 つ以上の小児患者サブセットでの結果の提出義務を保留している（小児における使用に関する情報は 4.2 項参照）。

5.2 薬物動態学的特性

イサブコナゾニウム硫酸塩は、静脈内投与または硬カプセル剤としての経口投与が可能な水溶性プロドラッグである。イサブコナゾニウム硫酸塩は投与後、血漿中のエステラーゼにより、有効成分イサブコナゾールへと急速に加水分解される。プロドラッグの血漿中濃度は極めて低く、静脈内投与後に短時間検出されるにすぎない。

吸収

健康被験者に CRESEMBA を経口投与したとき、有効成分イサブコナゾールが吸収され、単回投与および反復投与の約 2～3 時間後に最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達する（表 3 参照）。

表 3 CRESEMBA 経口投与後の定常状態におけるイサブコナゾールの薬物動態パラメータ

パラメータ 統計量	イサブコナゾール 200 mg (n = 37)	イサブコナゾール 600 mg (n = 32)
C_{max} (ng/mL)		
平均	7499	20028
SD	1893.3	3584.3
CV %	25.2	17.9
t_{max} (h)		
中央値	3.0	4.0
範囲	2.0 – 4.0	2.0 – 4.0
AUC (h•ng/mL)		
平均	121402	352805
SD	35768.8	72018.5
CV %	29.5	20.4

以下の表 4 に示すように、CRESEMBA を単回経口投与したときのイサブコナゾールの絶対的経口バイオアベイラビリティは 98% である。これらの結果に基づき、静脈内投与と経口投与は互換的に使用できる。

表 4 経口投与と静脈内投与との間の薬物動態（平均）の比較

	イサブコナゾール 400 mg 経口投与	イサブコナゾール 400 mg 静脈内投与
AUC (h•ng/mL)	189462.8	193906.8
CV %	36.5	37.2
半減期（時間）	110	115

吸収に対する食事の影響

イサブコナゾール相当量 400 mg の CRESEMBA を経口投与したときのイサブコナゾールの $C_{\max}$ および AUC は、高脂肪食摂取により、それぞれ 9%低下および 9%増加を示した。CRESEMBA は食事とは関係なく投与可能である。

分布

イサブコナゾールは広く分布し、定常状態における平均分布容積 (V_{ss}) は約 450 L である。イサブコナゾールはヒト血漿蛋白との結合率が高く (99%超)、大部分はアルブミンに結合する。

代謝

In vitro 試験および *in vivo* 試験では、イサブコナゾールの代謝に CYP3A4、CYP3A5、また、その後、ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) が関与することが示されている。

シアノ基を ^{14}C 標識したイサブコナゾニウム硫酸塩およびピリジニルメチル基を ^{14}C 標識したイサブコナゾニウム硫酸塩を健康被験者に単回投与したとき、有効成分（イサブコナゾール）および不活性の分解生成物と共に、いくつかの微量代謝物が同定された。有効成分イサブコナゾールを除き、放射標識物質の総 AUC の 10%を超える代謝物は検出されなかった。

排泄

健康被験者に放射能標識したイサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与したとき、投与放射能の平均 46.1%が糞中から回収され、平均 45.5%が尿中から回収された。

イサブコナゾールのまま腎排泄される割合は、投与量の 1%未満であった。

不活性の分解生成物は主として代謝により消失し、その後、代謝物は腎排泄を受ける。

線形性／非線形性

健康被験者を対象とした試験では、イサブコナゾールの薬物動態が 600 mg/日まで用量比例性を示した。

特定の背景を有する集団における薬物動態

小児患者

小児患者（18 歳未満）における薬物動態は評価されていない。小児患者におけるデータは得られていない。

腎機能障害

軽度、中等度または重度の腎機能障害を有する被験者では、腎機能正常被験者と比較してイサブコナゾールの総 C_{max} および AUC が、臨床的に重要な変化を示さなかった。第 III 相試験でイサブコナゾールを投与された患者 403 例のうち、推算糸球体濾過量 (GFR) が 60 mL/min/1.73 m² 未満であった患者は 79 例 (20%) であった。末期腎不全患者を含む腎機能障害を有する患者に対する用量調整の必要はない。

イサブコナゾールは透析により除去されにくい (4.2 項参照)。

肝機能障害

軽度の肝機能不全 (Child-Pugh 分類 A) を有する患者 32 例および中等度の肝機能不全 (Child-Pugh 分類 B) を有する患者 32 例にイサブコナゾール 100 mg を単回投与したとき (各 Child-Pugh 分類群 32 例のうち、各 16 例にそれぞれ静脈内投与および経口投与)、全身曝露量 (AUC) の最小二乗平均は、年齢および体重を一致させた肝機能正常の健康被験者 32 例と比較して、Child-Pugh 分類 A 群および Child-Pugh 分類 B 群でそれぞれ 64% 高値および 84% 高値であった。平均最高血漿中濃度 (C_{max}) は、Child-Pugh 分類 A 群および Child-Pugh 分類 B 群でそれぞれ 2% 低値および 30% 低値であった。健康被験者および軽度または中等度の肝機能不全を有する患者を対象としてイサブコナゾールの母集団薬物動態を評価したところ、健康者集団と比較して、軽度および中等度の肝機能障害者集団では、イサブコナゾールのクリアランス (CL) 値がそれぞれ 40% 低値および 48% 低値であることが示された。

軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調整の必要はない。

重度の肝機能障害を有する患者 (Child-Pugh 分類 C) を対象としたイサブコナゾールの試験は実施されていない。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き、重度の肝機能障害を有する患者に対する本剤の使用は推奨されない (4.2 項および 4.4 項参照)。

5.3 非臨床安全性データ

ラットおよびウサギでは、イサブコナゾールは治療域を下回る全身曝露量で、胎児の骨格異常 (痕跡過剰肋骨) の発生率を用量依存的に上昇させた。ラットでは、胎児の頬骨弓癒合の発生率にも用量依存的な上昇が認められた (4.6 項参照)。

妊娠期間から離乳期にかけて、ラット (母動物) に 90 mg/kg/日 (臨床維持用量であるイサブコナゾール 200 mg を投与したヒトにおける全身曝露量の約 1.0 倍) のイサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与したとき、出生児の周産期死亡率が上昇した。子宮内への有効成分イサブコナゾールの曝露は、出生児の受胎能に影響を及ぼさなかった。

¹⁴C 標識したイサブコナゾニウム硫酸塩を授乳中のラットに静脈内投与したところ、乳汁中から放射能が回収された。

雌雄ラットに 90 mg/kg/日（臨床維持用量であるイサブコナゾール 200 mg を投与したヒトにおける全身曝露量の約 1.0 倍）までの用量を経口投与したとき、イサブコナゾールは受胎能に影響を及ぼさなかった。

イサブコナゾールの明らかな変異原性および遺伝毒性は認められていない。イサブコナゾールは、細菌を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さず、マウスリンパ腫細胞 L5178Y tk⁺株を用いた染色体異常試験において細胞毒性を示す濃度で弱い染色体異常誘発作用を示した。また、ラットを用いた小核試験において、小核出現頻度の生物学的に重要な上昇および統計学的に有意な上昇は認められなかった。

イサブコナゾールは、げっ歯類を用いた 2 年間がん原性試験において発がん性を示した。肝臓および甲状腺の腫瘍は、ヒトへの外挿性のないげっ歯類特有の機序により生じたと考えられる。皮膚線維腫および線維肉腫が雄ラットに認められたが、その機序は不明である。子宮内膜腺腫および腺癌が雌ラットに認められたが、これはホルモンの異常に起因すると考えられる。これらの影響に対する安全域はない。皮膚および子宮の腫瘍のヒトへの外挿性は排除できない。

イサブコナゾールは、hERG チャネルおよび L 型カルシウムチャネルを阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 5.82 μM および 6.57 μM であった {最大推奨臨床用量 (MRHD) を投与したヒトにおける血漿中蛋白非結合型イサブコナゾールの C_{max} のそれぞれ 34 倍および 38 倍}。サル 39 週間反復経口投与毒性試験では、40 mg/kg/日（臨床維持用量であるイサブコナゾール 200 mg を投与したヒトにおける全身曝露量の約 1.0 倍）までの用量で QTcF 延長は認められなかった。

環境リスクアセスメントでは、CRESEMBA は水生環境に影響を及ぼす可能性があることが示されている。

6. 薬剤に関する詳細

6.1 添加剤リスト

カプセル内容物

クエン酸マグネシウム（無水）

結晶セルロース

タルク

軽質無水ケイ酸

ステアリン酸

カプセル本体

ヒプロメロース

精製水

赤色酸化鉄 (E172)（カプセルボディ部のみ）

二酸化チタン (E171)

ジェランガム
酢酸カリウム
エデト酸ナトリウム
ラウリル硫酸ナトリウム

印字インク

セラック
プロピレングリコール
水酸化カリウム
黒色酸化鉄 (E172)

6.2 配合変化

該当なし

6.3 有効期間

30 箇月

6.4 保存時の特別な注意

30°C 以下の温度で保存すること。

湿気を避けるため、元の包装のまま保管すること。

6.5 容器の性状と内容

硬カプセル剤 14 個（アルミブリスター2 シート）。カプセルの入った各ポケットは乾燥剤入りのポケット 1 個と連結されている。

6.6 廃棄時の特別な注意

本剤は環境にリスクをもたらす可能性がある（5.3 項参照）。

未使用の薬剤や廃棄物は地域の要件に従って処分すること。

7. 医薬品市販承認取得者

Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH
Marie-Curie-Strasse 8
79539 Lörrach

Germany

8. 医薬品市販承認番号

EU/1/15/1036/002

9. 初回承認・更新年月日

初回承認日：2015 年 10 月 15 日

最近の承認更新日：2020 年 8 月 13 日

10. 本文改訂年月日

本製品に関する詳細な情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト <http://www.ema.europa.eu> で入手することができる。

2.3 CCDS

2022 年 7 月版の CCDS を添付する。

クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.7 同種同効品一覧表

旭化成ファーマ株式会社

同種同効品一覧

申請薬剤であるイサブコナゾニウム硫酸塩と、国内で使用されている同種同効品であるボリコナゾール、ポサコナゾールの添付文書の概要を以下の表に示し、各製品の添付文書も添付する。

	申請品目	同種同効品 1	同種同効品 2
販売名	クレセンバカプセル 100mg クレセンバ点滴静注用 200mg	ブイフェンド®錠 50mg/200mg ブイフェンド®200mg 静 注用 ブイフェンド®ドライシ ロップ 2800mg	ノクサフィル®錠 100mg ノクサフィル®点滴静注 300mg
一般名	イサブコナゾニウム硫酸塩	ボリコナゾール	ポサコナゾール
会社名	旭化成ファーマ株式会社	ファイザー株式会社	MSD 株式会社
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）	○下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、 <u>食道カンジダ症</u> 、 <u>カンジダ腹膜炎</u> 、 <u>気管支・肺カンジダ症</u> ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・フサリウム症 ・スケドスポリウム症 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 下線は錠剤・ドライシロップのみ	○造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防 ○下記の真菌症の治療 フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫
添付文書改訂日	—	2021 年 3 月	2021 年 6 月

日本薬局方 ポリコナゾール錠

ブイフェンド[®]錠50mg
ブイフェンド[®]錠200mg
VFEND[®] Tablets

	50mg	200mg
承認番号	21700AMY00171	21700AMY00172
薬価収載	2005年6月	
販売開始	2005年6月	
効能追加	2015年8月	
※※再審査結果	2021年3月	
国際誕生	2002年3月	

貯法：室温保存、気密容器
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【警告】

- (1)本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を有する医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。
- (2)重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔副作用〕の項参照
- (3)羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。〔重要な基本的注意〕、〔副作用〕の項参照

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- ※ (1)次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、イバブラジン塩酸塩、麦角アルカロイド（エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩）、トリアゾラム、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピドメシル酸塩、プロナンセリン、スプレキサント、リバーロキサパン、リオシグアト、アゼルニジピン、オルメサルタン、メドキシミル・アゼルニジピン、ベネトクラクス（用量漸増期）〔相互作用〕の項参照
- (2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3)妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

販売名	ブイフェンド錠50mg	ブイフェンド錠200mg
成分	日局 ポリコナゾール 50.000mg	日局 ポリコナゾール 200.000mg
添加物	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン	乳糖水和物、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン

2. 性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
ブイフェンド錠50mg	7.0  3.6 	Pfizer VOR50	白色 フィルム コート錠

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
ブイフェンド錠200mg	15.5  7.7  6.5 	Pfizer VOR200	白色 フィルム コート錠

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・フサリウム症
- ・スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1)カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。
- (2)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が500/mm³未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・用量】

成人（体重40kg以上）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回400mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg 1日2回までとする。
成人（体重40kg未満）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回150mg 1日2回まで増量できる。
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。ただし、1回350mg 1日2回を上限とする。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1回300mg 1日2回まで増量できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)注射剤からポリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。
- (2)小児においては、注射剤からポリコナゾールの投与を開始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。〔「薬物動態」の項参照〕なお、ポリコナゾール注射剤では食道カンジダ症の適応はないため、小児の食道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されない。
- (3)腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
- (4)軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。〔「薬物動態」の項参照〕
- (5)投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。〔「その他の注意」の項参照〕
- (6)小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。
- (7)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。〔臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)薬物過敏症の既往歴のある患者
- (2)重度の肝機能低下のある患者〔重度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。〕
- (3)不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者〔「重要な基本的注意」、〔副作用〕の項参照〕
- (4)ワルファリンを投与中の患者〔「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。
- (2)本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
- (3)本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- (4)視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。
- (5)光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応があらわれた場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、日光角化症などの前癌病変の早期発見に留意すること。〔「その他の注意」の項参照〕

(6)本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。〔「相互作用」の項参照〕

(7)本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。〔「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。

CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン （リマクタン、アブ デシン、リファジン）	リファンピシンとの併用により、本剤のC _{max} は93%、AUCは、96%減少した ¹⁾ 。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン （ミコブチン）	リファブチンとの併用により、本剤のC _{max} は69%、AUCは78%減少した ¹⁾ 。 本剤との併用によりリファブチンのC _{max} は3.0倍、AUCは4.3倍増加した ²⁾ 。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ （ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤のC _{max} は61%、AUCは77%減少した ³⁾ 。 本剤との併用によりエファビレンツのC _{max} は1.4倍、AUCは1.4倍増加した ³⁾ 。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル （ノービア） リトナビル含有製剤 （カレトラ）	リトナビルとの併用により、本剤のC _{max} は66%、AUCは82%減少した ⁴⁾ 。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン （テグレトール） 長時間作用型バルビツ ール酸誘導体 バルビタール、フェ ノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ピモジド （オーラップ） キニジン硫酸塩水和物 （硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
※ イバプラジン塩酸塩 （コララン）	本剤との併用により、イバプラジンの血中濃度が増加し、過度の徐脈があらわれるおそれがある。	本剤はイバプラジンの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
※ 麦角アルカロイド エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 （バルタンM）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム （ハルシオン）	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
※ チカグレロル （ブリリント）	本剤との併用により、チカグレロルの血中濃度が上昇し、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	本剤はチカグレロルの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※ アスナブレビル (スンベブラ)	本剤との併用により、アスナブレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現、または重症化するおそれがある。	本剤はアスナブレビルの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。
※ ロミタビドメシル酸塩 (ジャクスタビッド)	本剤との併用により、ロミタビドの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はロミタビドの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。
※ プロナセリン (ロナセン)	本剤との併用により、プロナセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はプロナセリンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
※ スボレキサント (バルソムラ)	本剤との併用により、スボレキサントの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はスボレキサントの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。
※ リバーロキサパン (イグザレト)	本剤との併用により、リバーロキサパンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤はリバーロキサパンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
※ リオシグアト (アデムバス)	本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はリオシグアトの代謝酵素である複数のCYP分子種 (CYP1A1、CYP3A等) を阻害する。
※ アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン (レザルタス)	本剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
※ ベネトクラクス (用量漸増期) (ベネクレクタ)	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤はベネトクラクスの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※ ベネトクラクス (維持投与期)	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加するおそれがある。 ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤はベネトクラクスの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC _{max} は49%、AUCは69%減少した ⁵⁾ 。 本剤との併用により、フェニトインのC _{max} は1.7倍、AUCは1.8倍増加した ⁹⁾ 。	フェニトインは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
※ レテルモビル	レテルモビルとの併用により、本剤のC _{max} は39%、AUC ₀₋₁₂ は44%減少した。 レテルモビルとの併用により、作用が減弱するおそれがある。	レテルモビルは本剤の代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP2C9) を誘導すると考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害薬 (インジナビルを除く) サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁶⁾ 。 <i>In vitro</i> 試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁶⁾ 。
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁷⁾ 。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導するおそれがある。 <i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁷⁾ 。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンのC _{max} は1.1倍、AUCは1.7倍増加した ⁸⁾ 。 本剤との併用により、タクロリムスのC _{max} は2.2倍、AUCは3.2倍増加した ⁹⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した ¹⁰⁾ 。 また、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。[「重要な基本的注意」の項参照]	本剤はワルファリンの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC _{max} は2.2倍、AUCは3.8倍増加した ¹¹⁾ 。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP3A4) を阻害する。
ミダゾラム	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁷⁾ 、 ¹²⁾ 。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した ¹³⁾ 。	本剤はジアゼパムの代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C19) を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC _{max} は1.2倍、AUCは1.5倍増加した ¹⁴⁾ 。	本剤はゾルピデムの代謝酵素 (CYP3A4及びCYP2C9) を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ピンクリスチン硫酸塩 ビンブラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンのC _{max} が30.7%、AUCが47.2%増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC _{max} とAUCが増加した ¹⁵⁾ 。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁶⁾ 。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した ¹⁷⁾ 、 ¹⁸⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は14%、AUCは46%増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC _{max} は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加した ¹⁹⁾ 。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した ²⁰⁾ 。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。

4. 副作用^{21)~24)}

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時 (錠及び静注用) における国内臨床試験での副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は、総症例100例中80例 (80.0%) であった。主な副作用は、羞明 (25.0%)、視覚障害 (24.0%)、 γ -GTP増加 (11.0%)、悪心 (8.0%)、嘔吐 (8.0%)、肝機能異常 (8.0%)、頭痛 (8.0%)、AST (GOT) 増加 (7.0%)、ALP増加 (7.0%)、ALT (GPT) 増加 (6.0%)、霧視 (5.0%)、肝障害 (5.0%)、食欲不振 (5.0%)、不眠症 (5.0%) 等であった。(承認時) 製造販売後の使用成績調査における副作用発現率は、23.2% (219例/945例) であった。主な副作用は、肝機能異常 (6.5%)、肝障害 (3.4%)、羞明 (1.6%)、 γ -GTP増加 (1.6%)、ALP増加 (1.2%)、幻覚 (1.2%)、腎障害 (1.1%)、発疹 (1.0%)、視覚障害 (1.0%)、AST (GOT) 増加 (0.7%)、ALT (GPT) 増加 (0.6%)、霧視 (0.6%)、色覚異常 (0.6%) 等であった。(再審査終了時)

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は、53.6% (149例/278例) であった。主な副作用は、肝毒性 (7.6%)、悪心 (6.5%)、視力障害 (5.8%)、肝機能検査異常 (5.0%)、頭痛 (5.0%) 等であった。

(1)重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明^{注1)}）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明^{注1)}）、多形紅斑（頻度不明^{注1)}）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝障害（5.0%）：重篤な肝障害（肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等）があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 心電図QT延長（頻度不明^{注1)}）、心室頻拍（1.0%）、心室細動（頻度不明^{注1)}）、不整脈（頻度不明^{注1)}）、完全房室ブロック（頻度不明^{注1)}）：心電図QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 心不全（3.0%）：心不全があらわれることがあるので、心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害（1.0%）：重篤な腎障害（急性腎障害、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 呼吸窮迫症候群（頻度不明^{注1)}）：呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) ギラン・バレー症候群（頻度不明^{注1)}）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 血液障害（2.0%）：骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 偽膜性大腸炎（頻度不明^{注1)}）：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 痙攣（頻度不明^{注1)}）：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 12) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) 間質性肺炎（0.2%^{注2)}）：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 14) 低血糖（頻度不明^{注1)}）：重篤な低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 15) 意識障害（0.1%^{注2)}）：意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症		貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留		肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈		
内分泌障害		ADH不適合分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症		眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎		腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、肺炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所様態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渴		悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害				胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症				副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	低ナトリウム血症	高コレステロール血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎	骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	末梢性ニューロパシー	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	不安	うつ病、激越
腎及び尿路障害				血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		咯血		
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	蕁麻疹	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症

	5%以上	1～5%未満	1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
血管障害		潮紅		低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎
臨床検査	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ALP 増加、 γ -GTP増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN増加	

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

注1：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

注2：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{25,26)}

(1)動物実験で催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ラット10mg/kg以上投与において催奇形性（口蓋裂、水腎症／尿管水腫）、ウサギ100mg/kg投与において胎児毒性（胎児死亡率増加、骨格変異等）が認められた。]

(2)授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。

7. 小児等への投与

(1)低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。

(2)小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

(3)小児を対象とした海外臨床試験では、成人と比べ肝酵素上昇の発現頻度が高いことが報告されているので、投与に際しては観察を十分に行うこと。

8. 過量投与^{27,28)}

外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。

本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

10. その他の注意

(1)外国人患者において、ポリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5 μ g/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与

量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5 μ g/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。

- (2)肺移植あるいは心肺移植患者を対象とした海外の観察研究において、本剤曝露患者では皮膚扁平上皮癌の発生リスクがアゾール系抗真菌薬非曝露患者と比較して有意に高く（ハザード比：2.39、95%信頼区間 1.31-4.37）、この発生リスクは180日を超える長期曝露の患者で高い（ハザード比：3.52、95%信頼区間 1.59-7.79）との報告がある²⁹⁾。
- (3)本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)健康成人における単回投与時の血漿中濃度³⁰⁾

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ポリコナゾール100、200、300及び400mgを空腹時に単回経口投与したとき、消失半減期は用量に依存して延長し、AUC及びC_{max}は用量に対して非線形の増加を示した。

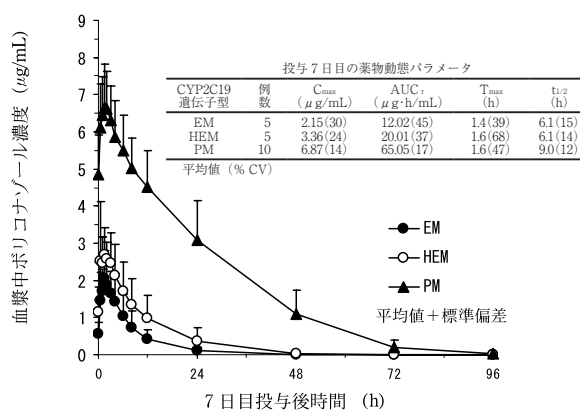
投与量 (mg)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	AUC (μ g·h/mL)	t _{1/2} (h)
100	0.39 (54)	1.2 (33)	1.82 (101)	4.8 (42)
200	0.91 (41)	1.6 (44)	5.12 (70)	6.1 (41)
300	1.80 (8)	1.3 (23)	11.58 (41)	6.8 (31)
400	2.88 (26)	2.0 (0)	31.01 (62)	11.9 (51)

各用量6例、平均値（%CV）

(2)健康成人における反復投与時の血漿中濃度³¹⁾

ポリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM：Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM：Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、本剤1回200mg 1日2回反復投与（負荷投与：初日に1回400mg 1日2回）したところ、EM及びHEMで2日目、PMで3日目にはほぼ定常状態に達した。



(3)小児患者における反復投与時の血漿中濃度³²⁾

日本人小児患者（3～14歳、18例）にポリコナゾール1回8mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回9mg/kg 1日2回）を7日間静脈内投与した後、ドライシロップとして1回9mg/kg 1日2回を7日間反復経口投与したときの最終投与後のC_{max}及びAUC₀₋₂₄の幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.22（2.03～18.3） μ g/mL及び45.8（10.0～156） μ g·h/mLであった。

CYP2C19 遺伝子型	例数	C _{max} (μ g/mL) ^{注1)}	AUC ₀₋₂₄ (μ g·h/mL) ^{注1)}	T _{max} (h) ^{注2)}
EM	6	5.49 (2.03-11.0)	31.2 (10.0-80.8)	1.5 (0.95-3.8)
HEM	10	7.66 (4.45-18.3)	49.3 (14.5-156)	1.1 (0.92-2.2)
PM	2	12.3 (11.6, 13.0)	99.1 (84.0, 117)	1.0 (0.95, 1.1)
全例	18	7.22 (2.03-18.3)	45.8 (10.0-156)	1.0 (0.92-3.8)

注1：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した。

注2：中央値（範囲）又は中央値（個々の値）で示した。

12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児1例には、成人と同様にポリコザール1回4mg/kg1日2回（負荷投与：初日に1回6mg/kg1日2回）を7日間静脈内投与した後、1回200mg1日2回を7日間反復経口投与した。
CYP2C19遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。
EM：CYP2C19*1/*1又はCYP2C19*1/*17
HEM：CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3
PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

2. 生物学的利用率^{33,34)}

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のポリコザールの生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

3. 食事の影響（外国データ）³⁵⁾

外国人健康成人男性（37例）において、高脂肪食（約1000kcal）を取った直後にポリコザールを200mg1日2回7日間反復経口投与したとき、定常状態におけるC_{max}及びAUC_τは空腹時投与と比較し、それぞれ34%及び24%低下した。T_{max}は食事により1.4時間遅延した。

4. 分布³³⁾

日本人及び外国人健康成人のポリコザールの定常状態における分布容積は4.6L/kgと推定された。

(1) 組織内移行（外国データ）³⁶⁾

ポリコザール投与後1～10時間の血漿中ポリコザール濃度に対する髄液中ポリコザール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2) 蛋白結合率³⁷⁾

ポリコザールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

5. 代謝^{37,38)}

*In vitro*試験において、ポリコザールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

6. 排泄³⁷⁾

ポリコザールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の2%未満が排泄される。

7. 特別な集団における薬物動態

(1) 肝機能の低下した被験者（外国データ）³⁹⁾

健康成人にポリコザール1回200mg1日2回（負荷投与1回400mg1日2回）及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh分類クラスB）にポリコザール1回100mg1日2回（負荷投与1回200mg1日2回）を反復経口投与したときの最終投与後のAUC_τは両群で同じであった。このとき血漿中ポリコザール濃度は、健康成人では投与2日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では6日目まで定常状態に達しなかった。

(2) 腎機能の低下した被験者（外国データ）⁴⁰⁾

中等度の腎機能低下患者（クレアチンクリアランス30～50mL/min）にポリコザールを反復静脈内投与（1回6mg/kg1日2回の負荷投与後、3mg/kg5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3) 血液透析⁴¹⁾

4時間の血液透析により血漿中ポリコザールの8%が除去された。

【臨床成績】

1. 臨床効果^{21), 42～44)}

(1) 重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時における国内60例及び外国541例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果					
菌 種	疾 患 名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相 (1501001)	外国第Ⅲ相 (150-307/602)	外国第Ⅲ相 (150-309/604)	外国第Ⅲ相 (150-608)
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	—	11/21	162/248
	食道カンジダ症	5/5	—	23/38	—
	カンジダ腹膜炎	4/4	—	—	—
	気管支・肺カンジダ症	1/1	—	1/2	—
	小 計	11/12 (91.7%)	—	35/61 (57.4%)	162/248 (65.3%)

菌 種	疾 患 名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相 (1501001)	外国第Ⅲ相 (150-307/602)	外国第Ⅲ相 (150-309/604)	外国第Ⅲ相 (150-608)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	—
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	—	—	—
	肺アスペルギローマ	14/18	—	—	—
	小 計	27/39 (69.2%)	67/119 (56.3%)	40/86 (46.5%)	—
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	—	1/4	—
	肺クリプトコックス症	7/7	—	—	—
	クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	—	—	1/2	—
	小 計	8/8 (100%)	—	2/6 (33.3%)	—
フサリウム属	フサリウム血症	—	—	1/2	—
	フサリウム副鼻腔炎	—	—	1/1	—
	フサリウム眼内炎	—	—	2/4	—
フサリウム属	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	—	—	0/1	—
	その他のフサリウム症	0/1	—	1/3	—
	小 計	0/1	—	5/11 (45.5%)	—
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症	—	—	0/3	—
	肺スケドスポリウム症	—	—	1/2	—
	スケドスポリウム皮下感染症	—	—	2/2	—
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発	—	—	0/1	—
	スケドスポリウム血症	—	—	0/1	—
	その他のスケドスポリウム症	—	—	0/1	—
	小 計	—	—	3/10 (30.0%)	—
合 計		46/60 (76.7%)	67/119 (56.3%)	85/174 (48.9%)	162/248 (65.3%)

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は、以下のとおりであった。

予防成功率 ¹⁾		群間差 [95% 信頼区間] ²⁾
ポリコザール群	イトラコザール群	
48.9% (109/223)	33.5% (80/239)	16.3 [7.6, 25.0] %

- 1) 移植後180日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合
- ・生存していること。
 - ・侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
 - ・移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。
- 2) 移植前処置（骨髄破壊の処置又は骨髄非破壊の処置）並びに、ドナー適合性及び血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）を層としたFleiss法

また、侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において、投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%（3/28例）であった。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{45～55)}

- (1) ポリコザールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し*in vitro*で抗真菌活性を示した。
- (2) ポリコザールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。

(3)免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2.作用機序⁵⁶⁾

ボリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ボリコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボリコナゾール (voriconazole)

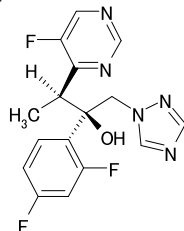
略 号：VRCZ

化学名：(2*R*,3*S*)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₅O

分子量：349.31

構造式：



性 状：白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリルに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1 mol/L塩酸試液に溶ける。

旋光度〔α〕_D²⁵：-374～-404° (脱水物に換算したもの50mg、メタノール、25mL、100mm)。

分配係数 (logD)：1.69 (pH7.4、1-オクタノール/水系)

【包 装】

ブイフェンド錠 50mg：50錠 (PTP)

ブイフェンド錠200mg：50錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]
- 2) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響(海外薬物動態試験) [L20050310038]
- 3) 社内資料：薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響(海外薬物動態試験) [L20050310039]
- 4) 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響(海外薬物動態試験) [L20050310040]
- 5) Purkins, L. et al. : Br J Clin Pharmacol 56(Suppl. 1) : 37, 2003 [L20040707053]
- 6) 社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用(海外*in vitro*試験) [L20050310041]
- 7) 社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用(海外*in vitro*試験) [L20050310042]
- 8) Romero, A. J. et al. : Clin Pharmacol Ther 71(4) : 226, 2002 [L20040707176]
- 9) 社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響(海外薬物動態試験) [L20050310043]
- 10) Purkins, L. et al. : Br J Clin Pharmacol 56(Suppl. 1) : 24, 2003 [L20040707054]
- 11) 社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響(海外薬物動態試験) [L20050310044]
- 12) 社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用(海外*in vitro*試験) [L20050310045]
- 13) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 63(10) : 941, 2007 [L20071002034]
- 14) Saari, T. I. et al. : Br J Clin Pharmacol 63(1) : 116, 2007 [L20070313251]

- 15) Hagelberg, N. M. et al. : Eur J Clin Pharmacol 65(3) : 263, 2009 [L20090225001]
- 16) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 64(1) : 25, 2008 [L20080117022]
- 17) Hynninen, V. V. et al. : Antimicrob Agents Chemother 50(6) : 1967, 2006 [L20060606012]
- 18) Hynninen, V. V. et al. : Fundam Clin Pharmacol 21(6) : 651, 2007 [L20071203097]
- 19) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
- 20) Rengelshausen, J. et al. : Clin Pharmacol Ther 78(1) : 25, 2005 [L20050812016]
- 21) 社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性(国内第Ⅲ相試験) [L20041124004]
- 22) 社内資料：同種造血幹細胞移植(HSCT)患者における侵襲性真菌感染症 (IFI) の一次予防試験(海外第Ⅲ相試験) [L20150615074]
- 23) 社内資料：同種幹細胞移植(SCT)患者における侵襲性真菌感染症 (IFI) の二次予防試験(海外第Ⅲ相試験) [L20150615075]
- 24) 社内資料：造血幹細胞移植患者を対象とした予防試験で発現した副作用(海外第Ⅲ相試験) [L20150615076]
- 25) 社内資料：生殖発生毒性試験 ラット胎児の器官形成期投与試験 (海外*in vivo*試験) [L20050310046]
- 26) 社内資料：生殖発生毒性試験 ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (国内*in vivo*試験) [L20050310047]
- 27) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性(海外薬物動態試験) [L20050310048]
- 28) 社内資料：健康成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響 (海外試験) [L20050310049]
- 29) Hamandi, B. et al. : Am J Transplant : Voriconazole and squamous cell carcinoma after lung transplantation : A multicenter study [L20171116001]
- 30) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、食事の影響及び安全性(国内第Ⅰ相試験) [L20050317019]
- 31) 社内資料：健康成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時の薬物動態(国内第Ⅰ相試験) [L20050317020]
- 32) 社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
- 33) 社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310052]
- 34) 社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310053]
- 35) 社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響 [L20050310054]
- 36) Lutsar, I. et al. : Clin Infect Dis 37(5) : 728, 2003 [L20040707110]
- 37) Roffey, S. J. et al. : Drug Metab Dispos 31(6) : 731, 2003 [L20040707072]
- 38) Hyland, R. et al. : Drug Metab Dispos 31(5) : 540, 2003 [L20040707074]
- 39) 社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性(海外薬物動態試験) [L20050310055]
- 40) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性(海外薬物動態試験) [L20050310056]
- 41) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響(海外薬物動態試験) [L20050310057]
- 42) Herbrecht, R. et al. : N Engl J Med 347(6) : 408, 2002 [L20020909325]
- 43) Perfect, J. R. et al. : Clin Infect Dis 36(9) : 1122, 2003 [L20040707126]
- 44) 社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験(海外第Ⅲ相試験) [L20050310058]
- 45) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性(海外*in vitro*試験) [L20041124005]
- 46) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310059]
- 47) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310060]

48)社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310061]
49)社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310062]
50)社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310063]
51)社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310064]
52)社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310065]
53)社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310066]
54)社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310067]

55)社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310068]
56)社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響(海外*in vitro*試験) [L20050310069]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

日本薬局方 注射用ポリコナゾール
ブイフェンド® 200mg 静注用
VFEND® for Intravenous Use貯 法：室温保存、密封容器
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	21700AMY00173
薬価収載	2005年6月
販売開始	2005年6月
効能追加	2015年8月
※※再審査結果	2021年3月
国際誕生	2002年3月

【警告】

- (1) 本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。
- (2) 重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「副作用」の項参照〕
- (3) 羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。〔「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照〕

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- ※ (1) 次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、イバブラジン塩酸塩、麦角アルカロイド（エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩）、トリアゾラム、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピドメシル酸塩、プロナンセリン、スボレキサント、リバーロキサバン、リオシグアト、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、ベネトクラクス（用量漸増期）〔「相互作用」の項参照〕
- (2) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス<30mL/min）
〔重度の腎機能障害者への使用経験は少ない。腎排泄である注射剤の添加物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（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがあるので、経口剤の投与を考慮すること。〕

【組成・性状】

1. 組成

1 パリアル中：

販売名	ブイフェンド200mg静注用
成分	
有効成分	日局 ポリコナゾール200mg
添加物	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3200mg

2. 性状

本剤は白色の固形物で、白色の粉末を含むことがある（凍結乾燥品）。

pH	5.5～7.0（19mL注射用水にて溶解した濃度10mg/mLの溶液）
浸透圧比 （生理食塩液 に対する比）	約2（19mL注射用水にて溶解した濃度10mg/mLの溶液）

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1) カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。
- (2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が500/mm³未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・用量】

成人	通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3mg/kg又は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回9mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8mg/kgを1日2回点滴静注する。 なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 注射剤からポリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。
- (2) 小児においては、注射剤からポリコナゾールの投与を開始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。〔「薬物動態」の項参照〕
- (3) 腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
- (4) 軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の初日投与量とし、2日目以降は通常の2日目以降投与量の半量とすること。〔「薬物動態」の項参照〕

- (5)投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。[「その他の注意」の項参照]
- (6)小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。
- (7)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。[臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。]

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 重度の肝機能低下のある患者 [重度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。]
- 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者 [「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照]
- 中等度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス $30\text{mL}/\text{min} \sim 50\text{mL}/\text{min}$ ） [腎排泄である注射剤の添加物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（SBECD）の蓄積により腎機能障害が悪化するおそれがある。中等度の腎障害のある患者への注射剤投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとし、血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には錠剤又はドライシロップへの切り替えを考慮すること。[「原則禁忌」の項及び「薬物動態」の項参照]
- ワルファリンを投与中の患者 [「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。
- 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。
- 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応があらわれた場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、日光角化症などの前癌病変の早期発見に留意すること。[「その他の注意」の項参照]
- 本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。[「相互作用」の項参照]
- 本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。[「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照]

- (8)本剤の投与にあたっては、添加物SBECDの血漿中濃度の急激な上昇に伴い、ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、投与速度は1時間あたり $3\text{mg}/\text{kg}$ を超えない速度で投与すること。[「重大な副作用」の項参照]

3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。

CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンビシン （リマクタン、アプ テシン、リファジン）	リファンビシンとの併用により、本剤の C_{max} は93%、AUCは、96%減少した ¹⁾ 。	リファンビシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン （ミコブチン）	リファブチンとの併用により、本剤の C_{max} は69%、AUCは78%減少した ¹⁾ 。 本剤との併用によりリファブチンの C_{max} は3.0倍、AUCは4.3倍増加した ²⁾ 。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ （ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤の C_{max} は61%、AUCは77%減少した ³⁾ 。 本剤との併用によりエファビレンツの C_{max} は1.4倍、AUCは1.4倍増加した ³⁾ 。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル （ノービア） リトナビル含有製剤 （カレトラ）	リトナビルとの併用により、本剤の C_{max} は66%、AUCは82%減少した ⁴⁾ 。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン （テグレトール） 長時間作用型バルビ ツール酸誘導体 バルビタール、フェ ノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ピモジド （オーラップ） キニジン硫酸塩水和物 （硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
※ イバプラジン塩酸塩 （コララン）	本剤との併用により、イバプラジンの血中濃度が増加し、過度の徐脈があらわれるおそれがある。	本剤はイバプラジンの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
※ 麦角アルカロイド エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 （バルタンM）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム （ハルシオン）	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
※ チカグレロル （ブリリント）	本剤との併用により、チカグレロルの血中濃度が上昇し、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	本剤はチカグレロルの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
※ アスナブレビル （スンベブラ）	本剤との併用により、アスナブレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現、または重症化するおそれがある。	本剤はアスナブレビルの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
※ ロミタビドメシル酸塩 （ジャクスタビッド）	本剤との併用により、ロミタビドの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はロミタビドの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
※ プロナセリン （ロナセン）	本剤との併用により、プロナセリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はプロナセリンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
※ スボレキサント （バルソムラ）	本剤との併用により、スボレキサントの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はスボレキサントの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※ リバーロキサバン (イグザレト)	本剤との併用により、リバーロキサバンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することにより、出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤はリバーロキサバンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
※ リオシグアト (アデムバス)	本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はリオシグアトの代謝酵素である複数のCYP分子種 (CYP1A1、CYP3A等) を阻害する。
※ アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン (レザルタス)	本剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
※ ベネトクラクス (用量漸増期) (ベネクレクタ)	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤はベネトクラクスの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※ ベネトクラクス (維持投与期)	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加するおそれがある。ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤はベネトクラクスの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC _{max} は49%、AUCは69%減少した ⁵⁾ 。 本剤との併用により、フェニトインのC _{max} は1.7倍、AUCは1.8倍増加した ⁵⁾ 。	フェニトインは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
※ レテルモビル	レテルモビルとの併用により、本剤のC _{max} は39%、AUC ₀₋₁₂ は44%減少した。 レテルモビルとの併用により、作用が減弱するおそれがある。	レテルモビルは本剤の代謝酵素 (CYP2C19及びCYP2C9) を誘導すると考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害薬 (インジナビルを除く) サキナビルメシル酸塩、アンプレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁶⁾ 。 <i>In vitro</i> 試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁶⁾ 。
非スクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁷⁾ 。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導するおそれがある。 <i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁷⁾ 。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンのC _{max} は1.1倍、AUCは1.7倍増加した ⁸⁾ 。 本剤との併用により、タクロリムスのC _{max} は2.2倍、AUCは3.2倍増加した ⁹⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
クマリン系抗凝血症薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した ¹⁰⁾ 。また、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。[「重要な基本的注意」の項参照]	本剤はワルファリンの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC _{max} は2.2倍、AUCは3.8倍増加した ¹¹⁾ 。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素 (CYP2C19及びCYP3A4) を阻害する。
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ^{7)、12)} 。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した ¹³⁾ 。	本剤はジアゼパムの代謝酵素 (CYP3A4及びCYP2C19) を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC _{max} は1.2倍、AUCは1.5倍増加した ¹⁴⁾ 。	本剤はゾルピデムの代謝酵素 (CYP3A4及びCYP2C9) を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンプラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンのC _{max} が30.7%、AUCが47.2%増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC _{max} とAUCが増加した ¹⁵⁾ 。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁶⁾ 。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した ^{17)、18)} 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、エチニルエストラジオール	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は14%、AUCは46%増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC _{max} は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加した ¹⁹⁾ 。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した ²⁰⁾ 。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。

4. 副作用^{21)~24)}

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時 (錠及び静注用) における国内臨床試験での副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は、総症例100例中80例 (80.0%) であった。主な副作用は、羞明 (25.0%)、視覚障害 (24.0%)、 γ -GTP増加 (11.0%)、悪心 (8.0%)、嘔吐 (8.0%)、肝機能異常 (8.0%)、頭痛 (8.0%)、AST (GOT) 増加 (7.0%)、ALP増加 (7.0%)、ALT (GPT) 増加 (6.0%)、霧視 (5.0%)、肝障害 (5.0%)、食欲不振 (5.0%)、不眠症 (5.0%) 等であった。(承認時) 製造販売後の使用成績調査における副作用発現率は、23.2% (219例/945例) であった。主な副作用は、肝機能異常 (6.5%)、肝障害 (3.4%)、羞明 (1.6%)、 γ -GTP増加 (1.6%)、ALP増加 (1.2%)、幻覚 (1.2%)、腎障害 (1.1%)、発疹 (1.0%)、視覚障害 (1.0%)、AST (GOT) 増加 (0.7%)、ALT (GPT) 増加 (0.6%)、霧視 (0.6%)、色覚異常 (0.6%) 等であった。(再審査終了時)

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は、53.6% (149例/278例) であった。主な副作用は、肝毒性 (7.6%)、悪心 (6.5%)、視力障害 (5.8%)、肝機能検査異常 (5.0%)、頭痛 (5.0%) 等であった。

(1)重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー (頻度不明^{[注1])}: ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、点滴静注時の投与速度に注意すること。観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明^{[注1])}、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明^{[注1])}、多形紅斑 (頻度不明^{[注1])}: 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあ

るので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 3) **肝障害 (5.0%)**：重篤な肝障害（肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等）があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的（月に1～2回）に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **心電図QT延長（頻度不明^{注1)}）、心室頻拍（1.0%）、心室細動（頻度不明^{注1)}、不整脈（頻度不明^{注1)}、完全房室ブロック（頻度不明^{注1)}）**：心電図QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **心不全 (3.0%)**：心不全があらわれることがあるので、心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **腎障害 (1.0%)**：重篤な腎障害（急性腎障害、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **呼吸窮迫症候群（頻度不明^{注1)}）**：呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **ギラン・バレー症候群（頻度不明^{注1)}）**：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **血液障害 (2.0%)**：骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) **偽膜性大腸炎（頻度不明^{注1)}）**：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **痙攣（頻度不明^{注1)}）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 12) **横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **間質性肺炎 (0.2%^{注2)}）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 14) **低血糖（頻度不明^{注1)}）**：重篤な低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) **意識障害 (0.1%^{注2)}）**：意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5 %以上	1 ～ 5 %未満	1 %未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症		貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留		肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈		
内分泌障害		ADH不適分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症		眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎		腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、肺炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所状態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渇		悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害				胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症				副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	低ナトリウム血症	高コレステロール血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎	骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	末梢性ニューロパシー	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	不安	うつ病、激越
腎及び尿路障害				血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		咯血		
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	蕁麻疹	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症
血管障害		潮紅		低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎

	5 %以上	1 ～ 5 %未満	1 %未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
臨床検査	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ALP 増加、 γ -GTP増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN増加	

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

注1：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

注2：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{25,26)}

(1)動物実験で催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
[ラット10mg/kg以上投与において催奇形性（口蓋裂、水腎症／尿管水腫）、ウサギ100mg/kg投与において胎児毒性（胎児死亡率増加、骨格変異等）が認められた。]

(2)授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。

7. 小児等への投与

(1)低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。

(2)小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

(3)小児を対象とした海外臨床試験では、成人と比べ肝酵素上昇の発現頻度が高いことが報告されているので、投与に際しては観察を十分に行うこと。

8. 過量投与^{27,28)}

外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。

本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。

9. 適用上の注意

(1)調製時：本剤を注射用水19mLに溶解した液（濃度10mg/mL）は、通常「日局」生理食塩水を用いて希釈して、点滴静脈内投与する（希釈後の点滴静脈内注射溶液濃度0.5～5mg/mL）。

この他に現在まで配合変化がないことが確認されている輸液は、以下のとおりである。

5 %ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、ソリター-T1号、ソリター-T3号、ソリター-T3号G、ソリター-T4号、ヴィーンF注、ヴィーンD注、ソルデム3、フィジオゾール・3号、アクチット注、ラクテックG注、ポタコールR

上記以外の輸液及び薬剤を溶解させた輸液との混合は避けること。

本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認し、溶解後は速やかに使用すること。

(2)本瓶は内容が減圧になっているので、容易に注射用水19mLを注入することができる。万一、通常の操作で溶解液が入らない場合は、外気が入っている可能性があるの

で使用しないこと。

10. その他の注意

- (1)外国人患者において、ポリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5 μ g/mL以上であった。また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5 μ g/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。
- (2)肺移植あるいは心肺移植患者を対象とした海外の観察研究において、本剤曝露患者では皮膚扁平上皮癌の発生リスクがアゾール系抗真菌薬非曝露患者と比較して有意に高く（ハザード比：2.39、95%信頼区間 1.31-4.37）、この発生リスクは180日を超える長期曝露の患者で高い（ハザード比：3.52、95%信頼区間 1.59-7.79）との報告がある²⁹⁾。
- (3)本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

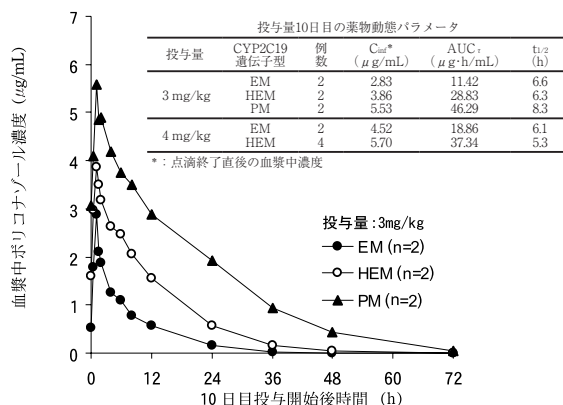
(1)健康成人における単回投与時の血漿中濃度³⁰⁾

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ポリコナゾールを1.5、3及び6mg/kg単回静脈内点滴投与したとき、点滴終了直後のポリコナゾールの血漿中濃度の平均値はそれぞれ0.89、2.11及び4.53 μ g/mL、消失半減期の平均値はそれぞれ3.2、4.4及び6.4時間であった。AUCの平均値は2.39、6.41及び18.14 μ g $\cdot$ h/mLであり、用量に対して非線形の増加を示した。

(2)健康成人における反復投与時の血漿中濃度³¹⁾

ポリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM：Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM：Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、反復投与初日に負荷用量としてポリコナゾールを6mg/kg 1日2回静脈内点滴投与した後、3又は4mg/kg 1日2回を10日間反復静脈内点滴投与したとき、ポリコナゾールの血漿中濃度は反復投与の開始後速やかに定常状態に達した。



(3)小児患者における反復投与時の血漿中濃度³²⁾

日本人小児患者（3～14歳、20例）に、反復投与初日に負荷用量としてポリコナゾール9mg/kgを1日2回静脈内点滴投与した後、8mg/kgを1日2回6日間静脈内点滴投与したとき、最終投与後のC_{max}及びAUC₀₋₇₂の幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.32（2.32～19.6） μ g/mL及び51.1（14.2～177） μ g $\cdot$ h/mLであった。

CYP2C19遺伝子型	例数	C _{max} (μg/mL) ^{注1)}	AUC _τ (μg・h/mL) ^{注1)}
EM	8	5.32 (2.32–8.31)	36.0 (14.2–70.0)
HEM	10	8.12 (4.62–12.5)	56.4 (23.0–103)
PM	2	15.7 (12.6, 19.6)	127.5 (91.8, 177)
全例	20	7.32 (2.32–19.6)	51.1 (14.2–177)

注1：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した

12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児2例には、成人と同様に反復投与初日に負荷用量としてボリコナゾール6mg/kgを1日2回静脈内点滴投与した後、4mg/kgを1日2回6日間静脈内点滴投与した。

CYP2C19遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。

EM：CYP2C19*1/*1又はCYP2C19*1/*17

HEM：CYP2C19*1/*2又はCYP2C19*1/*3

PM：CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3又はCYP2C19*3/*3

2. 生物学的利用率^{33,34)}

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のボリコナゾールの生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

3. 分布³³⁾

日本人及び外国人健康成人のボリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6L/kgと推定された。

(1) 組織内移行（外国データ）³⁵⁾

ボリコナゾール投与後1～10時間の血漿中ボリコナゾール濃度に対する髄液中ボリコナゾール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2) 蛋白結合率³⁶⁾

ボリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

4. 代謝^{36,37)}

*In vitro*試験において、ボリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

5. 排泄³⁶⁾

ボリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の2%未満が排泄される。

6. 特別な集団における薬物動態

(1) 肝機能の低下した被験者（外国データ）³⁸⁾

健康成人にボリコナゾール1回200mg1日2回（負荷投与1回400mg1日2回）及び中等度の肝機能低下者（Child Pugh分類クラスB）にボリコナゾール1回100mg1日2回（負荷投与1回200mg1日2回）を反復経口投与したときの最終投与後のAUC_τは両群で同じであった。このとき血漿中ボリコナゾール濃度は、健康成人では投与2日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では6日目まで定常状態に達しなかった。

(2) 腎機能の低下した被験者（外国データ）³⁹⁾

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）にボリコナゾールを反復静脈内投与（1回6mg/kg1日2回の負荷投与後、3mg/kg 5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3) SBECD〔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（添加物）〕³⁹⁾

SBECDは、未変化体として尿中に排泄され、全身クリアランスは糸球体ろ過速度と一致した。反復投与により、腎機能が正常な被験者においてSBECDの蓄積はみられなかったが、中等度（クレアチニンクリアランス：30～50mL/min）の腎機能低下者では、蓄積がみられ、AUC_τ及びC_{max}は腎機能が正常な被験者と比較してそれぞれ約5及び1.5倍上昇した。

(4) 血液透析⁴⁰⁾

4時間の血液透析により血漿中ボリコナゾール及びSBECD量のそれぞれ8%及び46%が除去された。

【臨床成績】

1. 臨床効果^{21), 41)～43)}

(1) 重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時における国内55例及び外国503例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果

菌 種	疾 患 名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相 (1501001)	外国第Ⅲ相 (150–307/602)	外国第Ⅲ相 (150–309/604)	外国第Ⅲ相 (150–608)
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	–	11/21	162/248
	カンジダ腹膜炎 気管支・肺カンジダ症	4/4 1/1	– –	– 1/2	– –
小 計		6/7 (85.7%)	–	12/23 (52.2%)	162/248 (65.3%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	–
	慢性壊死性肺アスペルギルス症 肺アスペルギローマ	3/5 14/18	– –	– –	– –
小 計		27/39 (69.2%)	67/119 (56.3%)	40/86 (46.5%)	–
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎 肺クリプトコックス症	1/1 7/7	– –	1/4 –	– –
	クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	–	–	1/2	–
小 計		8/8 (100%)	–	2/6 (33.3%)	–
フサリウム属	フサリウム血症 フサリウム副鼻腔炎 フサリウム眼内炎	– – –	– – –	1/2 1/1 2/4	– – –
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発 その他のフサリウム症	– 0/1	– –	0/1 1/3	– –
小 計		0/1	–	5/11 (45.5%)	–
スケドスポリウム属	スケドスポリウム脳感染症 肺スケドスポリウム症	– –	– –	0/3 1/2	– –
	スケドスポリウム皮下感染症 スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染症の併発	– –	– –	2/2 0/1	– –
小 計		–	–	0/1	–
小 計		–	–	0/1	–
小 計		–	–	3/10 (30.0%)	–
合 計		41/55 (74.5%)	67/119 (56.3%)	62/136 (45.6%)	162/248 (65.3%)

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は、以下のとおりであった。

予防成功率 ¹⁾		群間差[95% 信頼区間] ²⁾
ボリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9% (109/223)	33.5% (80/239)	16.3 [7.6, 25.0]%

1) 移植後180日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合

- ・生存していること。
- ・侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
- ・移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。

2) 移植前処置（骨髄破壊的処置又は骨髄非破壊的処置）並びに、ドナー適合性及び血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）を層としたFleiss法

また、侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において、投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%（3/28例）であった。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{44～54)}

- (1)ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し*in vitro*で抗真菌活性を示した。
- (2)ボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。
- (3)免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2. 作用機序⁵⁵⁾

ボリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ボリコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボリコナゾール (voriconazole)

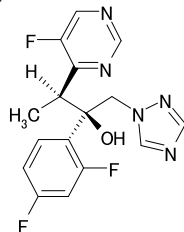
略 号：VRCZ

化学名：(2*R*,3*S*)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₅O

分子量：349.31

構造式：



性 状：白色の結晶性の粉末である。メタノール、アセトニトリルに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1 mol/L塩酸試液に溶ける。

旋光度〔α〕_D²⁵：-374～-404°（脱水物に換算したもの50mg、メタノール、25mL、100mm）。

分配係数（logD）：1.69（pH7.4、1-オクタノール/水系）

【包 装】

ブイフェンド200mg静注用：10バイアル

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]
- 2) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響（海外薬物動態試験） [L20050310038]
- 3) 社内資料：薬物動態に及ぼすエファピレンツの影響（海外薬物動態試験） [L20050310039]
- 4) 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響（海外薬物動態試験） [L20050310040]
- 5) Purkins, L. et al. : Br J Clin Pharmacol 56(Suppl. 1) : 37, 2003 [L20040707053]
- 6) 社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310041]
- 7) 社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310042]
- 8) Romero, A. J. et al. : Clin Pharmacol Ther 71(4) : 226, 2002 [L20040707176]
- 9) 社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験） [L20050310043]
- 10) Purkins, L. et al. : Br J Clin Pharmacol 56(Suppl. 1) : 24, 2003 [L20040707054]
- 11) 社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響（海外薬物動態試験） [L20050310044]
- 12) 社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチトクロームP450に関連した薬物相互作用（海外*in vitro*試験） [L20050310045]

- 13) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 63(10) : 941, 2007 [L20071002034]
- 14) Saari, T. I. et al. : Br J Clin Pharmacol 63(1) : 116, 2007 [L20070313251]
- 15) Hagelberg, N. M. et al. : Eur J Clin Pharmacol 65(3) : 263, 2009 [L20090225001]
- 16) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 64(1) : 25, 2008 [L20080117022]
- 17) Hynninen, V. V. et al. : Antimicrob Agents Chemother 50(6) : 1967, 2006 [L20060606012]
- 18) Hynninen, V. V. et al. : Fundam Clin Pharmacol 21(6) : 651, 2007 [L20071203097]
- 19) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
- 20) Rengelshausen, J. et al. : Clin Pharmacol Ther 78(1) : 25, 2005 [L20050812016]
- 21) 社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性（国内第Ⅲ相試験） [L20041124004]
- 22) 社内資料：同種造血幹細胞移植（HSCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の一次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615074]
- 23) 社内資料：同種幹細胞移植（SCT）患者における侵襲性真菌感染症（IFI）の二次予防試験（海外第Ⅲ相試験） [L20150615075]
- 24) 社内資料：造血幹細胞移植患者を対象とした予防試験で発現した副作用（海外第Ⅲ相試験） [L20150615076]
- 25) 社内資料：生殖発生毒性試験 ラット胎児の器官形成期投与試験（海外*in vivo*試験） [L20050310046]
- 26) 社内資料：生殖発生毒性試験 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（国内*in vivo*試験） [L20050310047]
- 27) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310048]
- 28) 社内資料：健康成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響（海外試験） [L20050310049]
- 29) Hamandi, B. et al. : Am J Transplant : Voriconazole and squamous cell carcinoma after lung transplantation : A multicenter study [L20171116001]
- 30) 社内資料：健康成人における単回静脈内投与時の薬物動態及び安全性（国内第Ⅰ相試験） [L20050310050]
- 31) 社内資料：健康成人における反復静脈内投与時の薬物動態及び安全性（国内第Ⅰ相試験） [L20050310051]
- 32) 社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
- 33) 社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310052]
- 34) 社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310053]
- 35) Lutsar, I. et al. : Clin Infect Dis 37(5) : 728, 2003 [L20040707110]
- 36) Roffey, S. J. et al. : Drug Metab Dispos 31(6) : 731, 2003 [L20040707072]
- 37) Hyland, R. et al. : Drug Metab Dispos 31(5) : 540, 2003 [L20040707074]
- 38) 社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310055]
- 39) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性（海外薬物動態試験） [L20050310056]
- 40) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響（海外薬物動態試験） [L20050310057]
- 41) Herbrecht, R. et al. : N Engl J Med 347(6) : 408, 2002 [L20020909325]
- 42) Perfect, J. R. et al. : Clin Infect Dis 36(9) : 1122, 2003 [L20040707126]
- 43) 社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験（海外第Ⅲ相試験） [L20050310058]
- 44) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性（海外*in vitro*試験） [L20041124005]
- 45) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310059]
- 46) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果（海外*in vivo*試験） [L20050310060]

47) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310061]
48) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310062]
49) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310063]
50) 社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-albicans全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310064]
51) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310065]
52) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310066]
53) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310067]

54) 社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310068]
55) 社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響(海外*in vitro*試験) [L20050310069]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

深在性真菌症治療剤

劇薬、処方箋医薬品^注

日本標準商品分類番号
876179

ブイフェンド[®]ドライシロップ 2800mgVFEND[®] Dry Syrup 2800mg

ポリコナゾールドライシロップ

貯 法：2～8℃で保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22600AMX01311
薬価収載	2014年11月
販売開始	2014年12月
効能追加	2015年8月
※※再審査結果	2021年3月
国際誕生	2002年3月

【警 告】

- (1)本剤による治療にあたっては、感染症の治療に十分な知識と経験を有する医師又はその指導のもとで、重症又は難治性の真菌感染症患者を対象に行うこと。
- (2)重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔副作用〕の項参照]
- (3)羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれ、本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中及び投与中止後もこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。〔重要な基本的注意〕、〔副作用〕の項参照]

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

- ※ (1)次の薬剤を投与中の患者：リファンピシン、リファブチン、エファビレンツ、リトナビル、カルバマゼピン、長時間作用型バルビツール酸誘導体、ピモジド、キニジン硫酸塩水和物、イバブラジン塩酸塩、麦角アルカロイド（エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩）、トリアゾラム、チカグレロル、アスナプレビル、ロミタピドメシル酸塩、プロナンセリン、スボレキシアント、リバーロキサパン、リオシグアト、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキシミル・アゼルニジピン、ベネトクラクス（用量漸増期）〔相互作用〕の項参照]
- (2)本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- (3)妊婦又は妊娠している可能性のある患者〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照]

【組成・性状】

1.組成

1 瓶中：

成分	販売名
有効成分	ブイフェンドドライシロップ2800mg
添加物	日局 ポリコナゾール 2800mg 精製白糖、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム水和物、無水クエン酸、安息香酸ナトリウム、香料

2.性状

白色の粉末又は塊（懸濁して用いるシロップ剤）

【効能・効果】

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

【効能・効果に関連する使用上の注意】

- (1)カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。
- (2)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が500/mm³未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。

【用法・用量】

成人（体重40kg以上）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回400mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg 1日2回までとする。
成人（体重40kg未満）	通常、ポリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回150mg 1日2回まで増量できる。
小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）	ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回9 mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1 mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1 mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。ただし、1回350mg 1日2回を上限とする。
小児（12歳以上で体重50kg以上）	ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1回300mg 1日2回まで増量できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1)注射剤からポリコナゾールの投与を開始した成人患者において、経口投与可能であると医師が判断した場合は、錠剤又はドライシロップに切り替えることができる。
- (2)小児においては、注射剤からポリコナゾールの投与を開始すること。患者の状態に応じて、経口投与可能であると医師が判断した場合に、錠剤又はドライシロップに切り替えることができるが、投与開始から1週間未満で注射剤から経口剤に変更した際の有効性及び安全性は検討されていないため慎重に判断すること。〔薬物動態〕の項参照] なお、ポリコナゾール注射剤では食道カンジダ症の適応はないため、小児の食道カンジダ症に対する本剤の使用は推奨されない。
- (3)腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない成人患者に対しては、錠剤又はドライシロップを使用すること。
- (4)軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスA、Bの肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常の前日投与量とし、2日目以降は通常の前日投与量の半量とすること。〔薬物動態〕の項参照]
- (5)投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。〔その他の注意〕の項参照]

- (6)小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、必要最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。
- (7)懸濁液調製法：本剤は1瓶について46mLの水を加えて懸濁すると濃度は40mg/mLとなる。〔「適用上の注意」の項参照〕
- (8)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が500/mm³以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。〔臨床試験において、180日を超えた投与の有効性及び安全性は検討されていない。〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 重度の肝機能低下のある患者〔重度の肝機能低下（Child Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。〕
- 不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者〔「重要な基本的注意」、〔副作用〕の項参照〕
- ワルファリンを投与中の患者〔「重要な基本的注意」及び「相互作用」の項参照〕
- 遺伝性フルクトース不耐症、グルコース・ガラクトース吸収不全症又はスクラーゼ・イソマルターゼ欠損症の患者

2. 重要な基本的注意

- 電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと。
- 本剤の投与に際しては必要に応じて血液検査、腎機能検査を行い、異常が認められた場合は、減量あるいは投与中止を考慮すること。
- 本剤の投与に際しては、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- 視神経炎、視神経乳頭浮腫等の眼障害があらわれ、本剤投与中止後も羞明、霧視、視覚障害等の症状が持続することがあるので、本剤を投与する患者にはあらかじめ説明し、必要に応じて眼科専門医を受診するよう指導すること。
- 光線過敏性反応があらわれることがあるので、本剤投与中は長袖の衣服、帽子等の着用により日光の照射を避け、日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により紫外線の照射を避けること。本剤投与中に光線過敏性反応があらわれた場合は、本剤の投与を中止すること。やむを得ず投与を継続する場合は、皮膚科医を定期的に受診するよう指導し、日光角化症などの前癌病変の早期発見に留意すること。〔「その他の注意」の項参照〕
- 本剤とワルファリンとの併用において、ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。〔「相互作用」の項参照〕
- 本剤はCYP3Aに対する強い阻害作用を有するため、患者の併用薬剤に注意し、併用薬にCYP3Aにより薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤（「併用注意」の項に記載されていない薬剤も含む。）が含まれている場合は、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど慎重に投与すること。〔「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照〕

3. 相互作用

本剤は、肝代謝酵素CYP2C19、2C9及び3A4で代謝され、CYP2C19、2C9及び3A4の阻害作用を有する（*in vitro*）。CYP3Aに対する阻害作用は強い。

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン （リマクタン、アブテシン、リファジン）	リファンピシンとの併用により、本剤のC _{max} は93%、AUCは、96%減少した ¹⁾ 。	リファンピシンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
リファブチン （ミコブチン）	リファブチンとの併用により、本剤のC _{max} は69%、AUCは78%減少した ¹⁾ 。 本剤との併用によりリファブチンのC _{max} は3.0倍、AUCは4.3倍増加した ²⁾ 。	リファブチンは、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。 本剤はリファブチンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
エファビレンツ （ストックリン）	エファビレンツとの併用により、本剤のC _{max} は61%、AUCは77%減少した ³⁾ 。 本剤との併用によりエファビレンツのC _{max} は1.4倍、AUCは1.4倍増加した ³⁾ 。	エファビレンツは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。 本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
リトナビル （ノービア） リトナビル含有製剤 （カレトラ）	リトナビルとの併用により、本剤のC _{max} は66%、AUCは82%減少した ⁴⁾ 。	リトナビルは、本剤の代謝酵素（CYP2C19及びCYP2C9）を誘導する。
カルバマゼピン （テグレート） 長時間作用型バルビツール酸誘導体 バルビタール、フェノバルビタール	これらの薬剤との併用により、本剤の代謝が促進され血中濃度が減少するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の代謝酵素（CYP3A4）を誘導する。
ピモジド （オーラップ） キニジン硫酸塩水和物 （硫酸キニジン）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、QT延長、心室性不整脈（torsades de pointesを含む）などの心血管系の副作用を引き起こすおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
※ イバプラジン塩酸塩 （コララン）	本剤との併用により、イバプラジンの血中濃度が増加し、過度の徐脈があらわれるおそれがある。	本剤はイバプラジンの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
※ 麦角アルカロイド エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン （クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 エルゴメトリンマレイン酸塩 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 （バルタンM）	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加し、麦角中毒を引き起こすおそれがある。	本剤はこれら薬剤の代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
トリアゾラム （ハルシオン）	本剤との併用により、トリアゾラムの血中濃度が増加し、作用の増強や作用時間延長を引き起こすおそれがある。	本剤はトリアゾラムの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
※ チカグレロル （ブリリタ）	本剤との併用により、チカグレロルの血中濃度が上昇し、血小板凝集抑制作用が増強するおそれがある。	本剤はチカグレロルの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
※ アスナブレビル （スナビブラ）	本剤との併用により、アスナブレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現、または重症化するおそれがある。	本剤はアスナブレビルの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
※ ロミタビドメシル酸塩 （ジャクスタビッド）	本剤との併用により、ロミタビドの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はロミタビドの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
※ プロナセンリン （ロナセン）	本剤との併用により、プロナセンリンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はプロナセンリンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
※ スボレキサント （ベルソムラ）	本剤との併用により、スボレキサントの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤はスボレキサントの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
※ リバーロキサパン （イグザレルト）	本剤との併用により、リバーロキサパンの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強することにより、出血の危険性が增大するおそれがある。	本剤はリバーロキサパンの代謝酵素（CYP3A4）を阻害する。
※ リオシグアト （アデムバス）	本剤との併用により、リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はリオシグアトの代謝酵素である複数のCYP分子種（CYP1A1、CYP3A等）を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※ アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタン メド キシミル・アゼルニジ ピン (レザルタス)	本剤との併用により、アゼルニジピンの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤はアゼルニジピンの代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
※ ベネトクラクス (用量漸増期) (ベネクレクタ)	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加し、腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤はベネトクラクスの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※ ベネトクラクス (維持投与期)	本剤との併用により、ベネトクラクスの血中濃度が増加するおそれがある。 ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤はベネトクラクスの代謝酵素 (CYP3A) を阻害する。
抗てんかん薬 フェニトイン	フェニトインとの併用により、本剤のC _{max} は49%、AUCは69%減少した ⁵⁾ 。 本剤との併用により、フェニトインのC _{max} は1.7倍、AUCは1.8倍増加した ⁵⁾ 。	フェニトインは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。 本剤はフェニトインの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
※ レテルモビル	レテルモビルとの併用により、本剤のC _{max} は39%、AUC ₀₋₁₂ は44%減少した。 レテルモビルとの併用により、作用が減弱するおそれがある。	レテルモビルは本剤の代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP2C9) を誘導すると考えられる。
HIVプロテアーゼ阻害薬 (インジナビルを除く) サキナビルメシル酸塩、アンブレナビル、ネルフィナビルメシル酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁶⁾ 。 <i>In vitro</i> 試験において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁶⁾ 。
非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬 (NNRTI) デラビルジンメシル酸塩	これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が増加するおそれがある。 これらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が減少するおそれがある。 本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験結果において、これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁷⁾ 。 これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導するおそれがある。 <i>In vitro</i> 試験結果において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ⁷⁾ 。
免疫抑制剤 シクロスポリン、タクロリムス水和物	本剤との併用により、シクロスポリンのC _{max} は1.1倍、AUCは1.7倍増加した ⁸⁾ 。 本剤との併用により、タクロリムスのC _{max} は2.2倍、AUCは3.2倍増加した ⁹⁾ 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
クマリン系抗凝血症薬 ワルファリンカリウム	本剤との併用により、プロトロンビン時間が1.9倍延長した ¹⁰⁾ 。 また、著しいINR上昇を来した症例が報告されている。[「重要な基本的注意」の項参照]	本剤はワルファリンの代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
プロトンポンプ阻害薬 オメプラゾール	本剤との併用により、オメプラゾールのC _{max} は2.2倍、AUCは3.8倍増加した ¹¹⁾ 。	本剤はオメプラゾールの代謝酵素 (CYP2C19 及び CYP3A4) を阻害する。
ミダゾラム HMG-CoA還元酵素阻害薬	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害した ^{7,12)} 。
ジアゼパム	本剤との併用により、ジアゼパムのAUCは増加し、血中濃度半減期は延長した ¹³⁾ 。	本剤はジアゼパムの代謝酵素 (CYP3A4 及び CYP2C19) を阻害する。
ゾルピデム	本剤との併用により、ゾルピデムのC _{max} は1.2倍、AUCは1.5倍増加した ¹⁴⁾ 。	本剤はゾルピデムの代謝酵素 (CYP3A4及びCYP2C9) を阻害する。
スルホニル尿素系血糖降下薬 トルブタミド	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビンカルカロイド系 抗悪性腫瘍薬 ビンクリスチン硫酸塩 ビンプラスチン硫酸塩	本剤との併用により、これらの薬剤の血中濃度が増加するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
メサドン塩酸塩	本剤との併用により、メサドンのC _{max} が30.7%、AUCが47.2%増加した。	
オキシコドン	本剤との併用により、オキシコドンのC _{max} とAUCが増加した ¹⁵⁾ 。	
フェンタニル	本剤との併用により、フェンタニルのAUCが増加した ¹⁶⁾ 。	
イブプロフェン、ジクロフェナク	本剤との併用により、これらの薬剤のC _{max} とAUCが増加した ^{17,18)} 。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP2C9) を阻害する。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は14%、AUCは46%増加した ¹⁹⁾ 。	ノルエチステロン・エチニルエストラジオールとの併用により、本剤のC _{max} は14%、AUCは46%増加した ¹⁹⁾ 。 本剤との併用により、エチニルエストラジオールのC _{max} は36%、AUCは61%増加し、ノルエチステロンのC _{max} は15%、AUCは53%増加した ¹⁹⁾ 。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素 (CYP2C19) を阻害する。 本剤はこれらの薬剤の代謝酵素 (CYP3A4) を阻害する。
セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	セイヨウオトギリソウとの併用により、本剤のAUCは59%減少した ²⁰⁾ 。本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウは、本剤の代謝酵素 (CYP3A4) を誘導する。

4. 副作用^{21~24)}

重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時 (錠及び静注用) における国内臨床試験での副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は、総症例100例中80例 (80.0%) であった。主な副作用は、羞明 (25.0%)、視覚障害 (24.0%)、 γ -GTP増加 (11.0%)、悪心 (8.0%)、嘔吐 (8.0%)、肝機能異常 (8.0%)、頭痛 (8.0%)、AST (GOT) 増加 (7.0%)、ALP増加 (7.0%)、ALT (GPT) 増加 (6.0%)、霧視 (5.0%)、肝障害 (5.0%)、食欲不振 (5.0%)、不眠症 (5.0%) 等であった。(承認時) 製造販売後の使用成績調査における副作用発現率は、23.2% (219例/945例) であった。主な副作用は、肝機能異常 (6.5%)、肝障害 (3.4%)、羞明 (1.6%)、 γ -GTP増加 (1.6%)、ALP増加 (1.2%)、幻覚 (1.2%)、腎障害 (1.1%)、発疹 (1.0%)、視覚障害 (1.0%)、AST (GOT) 増加 (0.7%)、ALT (GPT) 増加 (0.6%)、霧視 (0.6%)、色覚異常 (0.6%) 等であった。(再審査終了時)

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

承認時の造血幹細胞移植患者を対象とした2つの海外臨床試験における副作用発現率 (臨床検査値異常を含む) は、53.6% (149例/278例) であった。主な副作用は、肝毒性 (7.6%)、悪心 (6.5%)、視力障害 (5.8%)、肝機能検査異常 (5.0%)、頭痛 (5.0%) 等であった。

(1)重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー (頻度不明^[注1]) : ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (頻度不明^[注1])、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明^[注1])、多形紅斑 (頻度不明^[注1]) : 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等があらわれることがあるので、皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 肝障害 (5.0%) : 重篤な肝障害 (肝炎、黄疸、肝不全、肝性昏睡等) があらわれることがあり、死亡例も報告されているので、投与にあたっては、観察を十分に行い、必要に応じて肝機能検査を定期的 (月に1~2回) に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 4) **心電図QT延長（頻度不明^{注1)}）、心室頻拍（1.0%）、心室細動（頻度不明^{注1)}、不整脈（頻度不明^{注1)}）、完全房室ブロック（頻度不明^{注1)}）**：心電図QT延長、心室頻拍（torsades de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **心不全（3.0%）**：心不全があらわれることがあるので、心機能に関する異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **腎障害（1.0%）**：重篤な腎障害（急性腎障害、腎炎、腎尿細管壊死等）があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **呼吸窮迫症候群（頻度不明^{注1)}）**：呼吸窮迫症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **ギラン・バレー症候群（頻度不明^{注1)}）**：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) **血液障害（2.0%）**：骨髄抑制、汎血球減少、再生不良性貧血、無顆粒球症、播種性血管内凝固等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) **偽膜性大腸炎（頻度不明^{注1)}）**：偽膜性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、下痢があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) **痙攣（頻度不明^{注1)}）**：痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 12) **横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）**：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 13) **間質性肺炎（0.2%^{注2)}）**：間質性肺炎があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施し、本剤の投与を中止するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 14) **低血糖（頻度不明^{注1)}）**：重篤な低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 15) **意識障害（0.1%^{注2)}）**：意識消失、意識レベルの低下等の意識障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合は、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	5 %以上	1 ～ 5 %未満	1 %未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
血液及びリンパ系障害		白血球減少症、血小板減少症		貧血、リンパ節症
心臓障害		動悸、心嚢液貯留		肺水腫、脚ブロック
耳・迷路障害		聴覚過敏、耳鳴、回転性眩暈		

	5 %以上	1 ～ 5 %未満	1 %未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
内分泌障害		ADH不適合分泌		副腎皮質機能不全、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症
眼障害	羞明、霧視、視覚障害	眼の異常感、調節障害、色覚異常、複視、眼瞼浮腫、流涙増加、縮瞳、視神経乳頭浮腫、光視症、網膜滲出物、網膜出血、網膜毛細血管瘤、網膜裂孔、網膜血管炎、黄視症		眼瞼炎、視神経炎、強膜炎、角膜混濁、視神経萎縮
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹部膨満、口唇のひび割れ、便秘、下痢、消化不良、胃潰瘍、痔核、イレウス、口唇乾燥、口唇粘膜脱落、口唇炎、逆流性食道炎、口内炎		腹痛、胃腸炎、十二指腸炎、歯肉炎、舌炎、肺炎、舌浮腫、腹膜炎
全身障害及び投与局所様態		無力症、胸痛、胸部圧迫感、異常感、倦怠感、末梢性浮腫、発熱、口渴		悪寒、注射部位反応/炎症、インフルエンザ症候群
肝胆道系障害				胆嚢炎、胆石症、肝腫大
感染症及び寄生虫症				副鼻腔炎
代謝及び栄養障害	食欲不振	高血糖、高カリウム血症、低カリウム血症	低ナトリウム血症	高コレステロール血症
筋骨格及び結合組織障害		背部痛、四肢痛	関節炎	骨膜炎
神経系障害	頭痛	認知不能症、健忘、浮動性めまい、味覚異常、感覚減退、傾眠、会話障害、振戦、視野欠損	末梢性ニューロパチー	錯感覚、失調、脳浮腫、筋緊張亢進、眼振、失神、注視痙攣、錐体外路症候群
精神障害	不眠症	錯乱状態、幻覚、幻聴、幻視	不安	うつ病、激越
腎及び尿路障害				血尿、アルブミン尿
呼吸器、気管支及び縦隔障害		咯血		
皮膚及び皮下組織障害		皮膚乾燥、湿疹、紅斑、結節性紅斑、発疹、毛髪変色、光線過敏性反応、多汗、そう痒症、丘疹、皮膚落屑	蕁麻疹	顔面浮腫、斑状丘疹状皮疹、脱毛症、剥脱性皮膚炎、紫斑、固定薬疹、乾癬、血管浮腫、皮膚エリテマトーデス、偽性ポルフィリン症
血管障害		潮紅		低血圧、血栓性静脈炎、静脈炎、リンパ管炎

	5%以上	1～5%未満	1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
臨床検査	ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加、ALP 増加、 γ -GTP増加	血中ビリルビン増加、血中カルシウム増加、血中クレアチニン増加、LDH増加、血中カリウム減少、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加、血清FDP増加、アミラーゼ増加、好酸球増加、血小板数減少	BUN増加	

発現頻度は重症又は難治性真菌感染症の承認時の国内臨床試験の結果に基づいている。

注1：自発報告又は外国で認められている副作用のため頻度不明。

注2：発現頻度は使用成績調査の結果に基づいている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、用量に留意するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与^{25,26)}

(1)動物実験で催奇形性作用が報告されているので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔ラット10mg/kg以上投与において催奇形性（口蓋裂、水腎症／尿管水腫）、ウサギ100mg/kg投与において胎児毒性（胎児死亡率増加、骨格変異等）が認められた。〕

(2)授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されていないので、授乳中の婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること（母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること）。

7. 小児等への投与

(1)低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（本剤の使用経験はない）。

(2)小児で光線過敏性反応及び皮膚扁平上皮癌が発現した報告もあるので、日光の照射を避けること。小児で皮膚弾力性の低下、色素の沈着や脱失等の光老化が認められた場合は、日光の照射を避け、投与中止後も観察を行うことが望ましい。

(3)小児を対象とした海外臨床試験では、成人と比べ肝酵素上昇の発現頻度が高いことが報告されているので、投与に際しては観察を十分に行うこと。

8. 過量投与^{27,28)}

外国で健康成人に本剤（錠剤）を1600mg単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

9. 適用上の注意

(1)調製方法

固まりがないように、粒子がばらばらになるまで瓶を軽くたたき、46mLの水を瓶に加えよく振り混ぜること。濃度は40mg/mLとなる。

(2)投与時

十分に振り混ぜてから、正確に1回量を測り取ること。

(3)保存時

懸濁液に調製後は、凍結を避け、30℃以下で保存し、2週間以内に使用すること。処方された服用期間後の残液は、廃棄すること。

10. その他の注意

(1)外国人患者において、ポリコナゾールの血漿中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血漿中濃度が測定されていた症例の血漿中濃度トラフ値はいずれも4.5 μ g/mL以上であった。

また、国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え、目安としてトラフ血漿中濃度が4.5 μ g/mL以上の場合、必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血漿中濃度の閾値は認められていない。

- (2)肺移植あるいは心肺移植患者を対象とした海外の観察研究において、本剤曝露患者では皮膚扁平上皮癌の発生リスクがアゾール系抗真菌薬非曝露患者と比較して有意に高く（ハザード比：2.39、95%信頼区間 1.31-4.37）、この発生リスクは180日を超える長期曝露の患者で高い（ハザード比：3.52、95%信頼区間 1.59-7.79）との報告がある²⁹⁾。
- (3)本剤投与後に、皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。また、本剤長期投与中に、光線過敏性反応を発現している患者で皮膚扁平上皮癌及び悪性黒色腫が発生したとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)健康成人における単回投与時の血漿中濃度³⁰⁾

日本人健康成人男性（各用量6例）に、ポリコナゾール100、200、300及び400mgを空腹時に単回経口投与したとき、消失半減期は用量に依存して延長し、AUC及びC_{max}は用量に対して非線形の増加を示した。

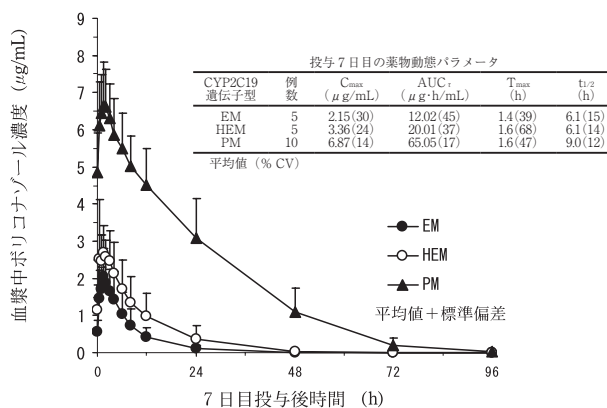
投与量 (mg)	C _{max} (μ g/mL)	T _{max} (h)	AUC (μ g·h/mL)	t _{1/2} (h)
100	0.39 (54)	1.2 (33)	1.82 (101)	4.8 (42)
200	0.91 (41)	1.6 (44)	5.12 (70)	6.1 (41)
300	1.80 (8)	1.3 (23)	11.58 (41)	6.8 (31)
400	2.88 (26)	2.0 (0)	31.01 (62)	11.9 (51)

各用量6例、平均値（% CV）

(2)健康成人における反復投与時の血漿中濃度³¹⁾

ポリコナゾールは、主にCYP2C19により代謝される。CYP2C19には遺伝子多型が存在するため、遺伝子のタイプにより標準的（EM：Extensive Metabolizer）、やや低い（HEM：Heterozygous Extensive Metabolizer）及び低い（PM：Poor Metabolizer）酵素活性を有する被験者に分けて解析した。

日本人健康成人男性に、ポリコナゾール1回200mg 1日2回反復投与（負荷投与：初日に1回400mg 1日2回）したところ、EM及びHEMで2日目、PMで3日目にはほぼ定常状態に達した。



(3)小児患者における反復投与時の血漿中濃度³²⁾

日本人小児患者（3～14歳、18例）にポリコナゾール1回8mg/kg 1日2回（負荷投与：初日に1回9mg/kg 1日2回）を7日間静脈内投与した後、ドライシロップとして1回9mg/kg 1日2回を7日間反復経口投与したときの最終投与後のC_{max}及びAUC_tの幾何平均値（範囲）はそれぞれ7.22（2.03～18.3） μ g/mL及び45.8（10.0～156） μ g·h/mLであった。

CYP2C19 遺伝子型	例数	C _{max} (μ g/mL) ^{注1)}	AUC _t (μ g·h/mL) ^{注1)}	T _{max} (h) ^{注2)}
EM	6	5.49 (2.03～11.0)	31.2 (10.0～80.8)	1.5 (0.95～3.8)
HEM	10	7.66 (4.45～18.3)	49.3 (14.5～156)	1.1 (0.92～2.2)
PM	2	12.3 (11.6, 13.0)	99.1 (84.0, 117)	1.0 (0.95, 1.1)
全例	18	7.22 (2.03～18.3)	45.8 (10.0～156)	1.0 (0.92～3.8)

注1：幾何平均値（範囲）又は幾何平均値（個々の値）で示した。

注2：中央値（範囲）又は中央値（個々の値）で示した。

12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児1例には、成人と同様にポリコナゾール1回4mg/kg1日2回（負荷投与：初日に1回6mg/kg1日2回）を7日間静脈内投与した後、1回200mg1日2回を7日間反復経口投与した。
CYP2C19遺伝子型は、以下の遺伝子型より予測される表現型である。
EM：CYP2C19 *1/*1又はCYP2C19 *1/*17
HEM：CYP2C19 *1/*2又はCYP2C19 *1/*3
PM：CYP2C19 *2/*2、CYP2C19 *2/*3又はCYP2C19 *3/*3

2. 生物学的利用率^(33～35)

ポピュレーションファーマコキネティクス解析から、日本人及び外国人における健康成人男性のポリコナゾールの生物学的利用率は96%と推定された。国内臨床第Ⅲ相試験における患者の生物学的利用率は、ほぼ100%であった。

外国人健康成人に、ポリコナゾール200mg錠又はドライシロップを40mg/mLの経口懸濁液としてポリコナゾール1回200mg1日2回（負荷投与：初日に1回400mg1日2回）を7日間反復投与したときの薬物動態成績から、200mg錠とドライシロップが生物学的に同等であることが示された。

3. 食事の影響（外国データ）⁽³⁶⁾

外国人健康成人に、高脂肪食（約1000kcal）を取った直後にポリコナゾールを錠剤又はドライシロップとして200mg1日2回7日間反復経口投与した。定常状態におけるC_{max}及びAUC_τは空腹時投与と比較し、錠剤ではそれぞれ34%及び24%低下し、ドライシロップではそれぞれ58%及び37%低下した。T_{max}は食事により錠剤では1.4時間遅延し、ドライシロップでは1.5時間遅延した。

4. 分布⁽³³⁾

日本人及び外国人健康成人のポリコナゾールの定常状態における分布容積は4.6L/kgと推定された。

(1) 組織内移行（外国データ）⁽³⁷⁾

ポリコナゾール投与後1～10時間の血漿中ポリコナゾール濃度に対する髄液中ポリコナゾール濃度の比は0.22～1.0（中央値0.46）であった。

(2) 蛋白結合率⁽³⁸⁾

ポリコナゾールのヒト血漿蛋白に対する結合率は、58%であった。

5. 代謝^(38,39)

*In vitro*試験において、ポリコナゾールはCYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4によって代謝される。本剤の主要代謝物はN-オキシドである。

6. 排泄⁽³⁸⁾

ポリコナゾールは、肝代謝により消失し、単回投与後96時間までに尿中に未変化体として投与量の2%未満が排泄される。

7. 特別な集団における薬物動態

(1) 肝機能の低下した被験者（外国データ）⁽⁴⁰⁾

健康成人にポリコナゾール1回200mg1日2回（負荷投与1回400mg1日2回）及び中等度の肝機能低下者（Child-Pugh分類クラスB）にポリコナゾール1回100mg1日2回（負荷投与1回200mg1日2回）を反復経口投与したときの最終投与後のAUC_τは両群で同じであった。このとき血漿中ポリコナゾール濃度は、健康成人では投与2日目にはほぼ定常状態に達したが、中等度肝機能低下者では6日目まで定常状態に達しなかった。

(2) 腎機能の低下した被験者（外国データ）⁽⁴¹⁾

中等度の腎機能低下患者（クレアチニンクリアランス30～50mL/min）にポリコナゾールを反復静脈内投与（1回6mg/kg1日2回の負荷投与後、3mg/kg5.5日間投与）したとき、腎機能が正常な被験者と比べAUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

(3) 血液透析⁽⁴²⁾

4時間の血液透析により血漿中ポリコナゾールの8%が除去された。

【臨床成績】

1. 臨床効果^(21,43～45)

(1) 重症又は難治性真菌感染症

成人の承認時における国内60例及び外国541例の臨床試験成績は以下のとおりであった。

疾患別臨床効果					
菌 種	疾 患 名	開発相（治験No.）有効例/症例			
		国内第Ⅲ相 (1501001)	外国第Ⅲ相 (150-307/602)	外国第Ⅲ相 (150-309/604)	外国第Ⅲ相 (150-608)
カンジダ属	カンジダ血症	1/2	—	11/21	162/248
	食道カンジダ症	5/5	—	23/38	—
	カンジダ腹膜炎	4/4	—	—	—
	気管支・肺カンジダ症	1/1	—	1/2	—
小 計		11/12 (91.7%)	—	35/61 (57.4%)	162/248 (65.3%)
アスペルギルス属	侵襲性肺アスペルギルス症	10/16	67/119	40/86	—
	慢性壊死性肺アスペルギルス症	3/5	—	—	—
	肺アスペルギローマ	14/18	—	—	—
	小 計	27/39 (69.2%)	67/119 (56.3%)	40/86 (46.5%)	—
クリプトコックス属	クリプトコックス髄膜炎	1/1	—	1/4	—
	肺クリプトコックス症	7/7	—	—	—
	クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発	—	—	1/2	—
	小 計	8/8 (100%)	—	2/6 (33.3%)	—
フサリウム属	フサリウム血症	—	—	1/2	—
	フサリウム副鼻腔炎	—	—	1/1	—
	フサリウム眼内炎	—	—	2/4	—
	肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発	—	—	0/1	—
	その他のフサリウム症	0/1	—	1/3	—
	小 計	0/1	—	5/11 (45.5%)	—
スケドスボリウム属	スケドスボリウム脳感染症	—	—	0/3	—
	肺スケドスボリウム症	—	—	1/2	—
	スケドスボリウム皮下感染症	—	—	2/2	—
	スケドスボリウム脳感染症とスケドスボリウム皮下感染症の併発	—	—	0/1	—
	スケドスボリウム血症	—	—	0/1	—
	その他のスケドスボリウム症	—	—	0/1	—
小 計		—	—	3/10 (30.0%)	—
合 計		46/60 (76.7%)	67/119 (56.3%)	85/174 (48.9%)	162/248 (65.3%)

(2) 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

侵襲性真菌感染症の既往のない造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（無作為化非盲検並行群間比較試験）の成績は、以下のとおりであった。

予防成功率 ¹⁾		群間差 [95% 信頼区間] ²⁾
ポリコナゾール群	イトラコナゾール群	
48.9% (109/223)	33.5% (80/239)	16.3 [7.6, 25.0] %

- 1) 移植後180日間において、以下の項目をすべて満たした被験者の割合
- ・生存していること。
 - ・侵襲性真菌感染症の確定診断又は臨床診断がないこと。
 - ・移植後100日目までに治験薬が86日以上投与されていること。
- 2) 移植前処置（骨髄破壊的処置又は骨髄非破壊的処置）並びに、ドナー適合性及び血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）を層としたFleiss法

また、侵襲性真菌感染症の既往のある造血幹細胞移植患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験（非盲検非対照試験）において、投与開始12ヵ月後までに侵襲性真菌感染症を発症した被験者の割合は10.7%（3/28例）であった。

【薬効薬理】

1. 抗真菌作用^{46～56)}

- (1)ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属に対し*in vitro*で抗真菌活性を示した。
- (2)ボリコナゾールは、アスペルギルス属に対して殺菌作用を示した。
- (3)免疫正常及び免疫抑制モルモットの実験的カンジダ症、クリプトコックス症、アスペルギルス症及びスケドスポリウム症に対して高い感染防御効果を示した。

2. 作用機序⁵⁷⁾

ボリコナゾールは真菌細胞において、膜成分のエルゴステロール生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。また、ボリコナゾールのエルゴステロール生合成阻害作用は真菌に選択的で、ラット肝細胞でのステロール生合成に対する影響は少ない。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ボリコナゾール (voriconazole)

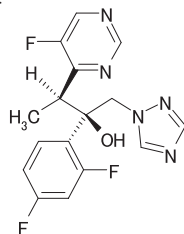
略 号：VRCZ

化学名：(2*R*,3*S*)-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl) butan-2-ol

分子式：C₁₆H₁₄F₃N₅O

分子量：349.31

構造式：



性 状：白色の結晶性の粉末である。

メタノール、アセトニトリルに溶けやすく、エタノール(99.5) にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。

1 mol/L塩酸試液に溶ける。

旋光度〔α〕_D²⁰：-374～-404°（脱水物に換算したもの50mg、メタノール、25mL、100mm）。

分配係数 (logD)：1.69 (pH7.4、1-オクタノール/水系)

【包 装】

ブイフェンドドライシロップ2800mg：1 瓶

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態に及ぼすリファンピシン及びrifabutinの影響 [L20050310037]
- 2) 社内資料：薬物動態に及ぼすrifabutinの影響(海外薬物動態試験) [L20050310038]
- 3) 社内資料：薬物動態に及ぼすエファビレンツの影響(海外薬物動態試験) [L20050310039]
- 4) 社内資料：薬物動態に及ぼすリトナビルの影響(海外薬物動態試験) [L20050310040]
- 5) Purkins, L. et al. : Br J Clin Pharmacol 56(Suppl. 1) : 37, 2003 [L20040707053]
- 6) 社内資料：HIVプロテアーゼ阻害薬におけるチクロロムP450に関連した薬物相互作用(海外*in vitro*試験) [L20050310041]
- 7) 社内資料：CYP3A4モジュレーターにおけるチクロロムP450に関連した薬物相互作用(海外*in vitro*試験) [L20050310042]
- 8) Romero, A. J. et al. : Clin Pharmacol Ther 71(4) : 226, 2002 [L20040707176]
- 9) 社内資料：タクロリムスの薬物動態に及ぼす影響(海外薬物動態試験) [L20050310043]
- 10) Purkins, L. et al. : Br J Clin Pharmacol 56(Suppl. 1) : 24, 2003 [L20040707054]
- 11) 社内資料：オメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響(海外薬物動態試験) [L20050310044]
- 12) 社内資料：テストステロン、ミダゾラムにおけるチクロロムP450に関連した薬物相互作用(海外*in vitro*試験) [L20050310045]

- 13) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 63(10) : 941, 2007 [L20071002034]
- 14) Saari, T. I. et al. : Br J Clin Pharmacol 63(1) : 116, 2007 [L20070313251]
- 15) Hagelberg, N. M. et al. : Eur J Clin Pharmacol 65(3) : 263, 2009 [L20090225001]
- 16) Saari, T. I. et al. : Eur J Clin Pharmacol 64(1) : 25, 2008 [L20080117022]
- 17) Hynninen, V. V. et al. : Antimicrob Agents Chemother 50(6) : 1967, 2006 [L20060606012]
- 18) Hynninen, V. V. et al. : Fundam Clin Pharmacol 21(6) : 651, 2007 [L20071203097]
- 19) 社内資料：健康成人女性における経口避妊薬併用時の体内動態 [L20070115007]
- 20) Rengelshausen, J. et al. : Clin Pharmacol Ther 78(1) : 25, 2005 [L20050812016]
- 21) 社内資料：深在性真菌症に対する有効性及び安全性(国内第Ⅲ相試験) [L20041124004]
- 22) 社内資料：同種造血幹細胞移植(HSCT)患者における侵襲性真菌感染症(IFI)の一次予防試験(海外第Ⅲ相試験) [L20150615074]
- 23) 社内資料：同種幹細胞移植(SCT)患者における侵襲性真菌感染症(IFI)の二次予防試験(海外第Ⅲ相試験) [L20150615075]
- 24) 社内資料：造血幹細胞移植患者を対象とした予防試験で発現した副作用(海外第Ⅲ相試験) [L20150615076]
- 25) 社内資料：生殖発生毒性試験 ラット胎児の器官形成期投与試験(海外*in vivo*試験) [L20050310046]
- 26) 社内資料：生殖発生毒性試験 ウサギ胚・胎児発生に関する試験(国内*in vivo*試験) [L20050310047]
- 27) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性(海外薬物動態試験) [L20050310048]
- 28) 社内資料：健康成人に単回投与したときのQTc間隔に及ぼす影響(海外試験) [L20050310049]
- 29) Hamandi, B. et al. : Am J Transplant : Voriconazole and squamous cell carcinoma after lung transplantation : A multicenter study [L20171116001]
- 30) 社内資料：健康成人における単回経口投与時の薬物動態、食事の影響及び安全性(国内第Ⅰ相試験) [L20050317019]
- 31) 社内資料：健康成人における単回及び負荷投与を伴う反復経口投与時の薬物動態(国内第Ⅰ相試験) [L20050317020]
- 32) 社内資料：小児患者における薬物動態 [L20140815038]
- 33) 社内資料：健康成人におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310052]
- 34) 社内資料：国内第Ⅲ相試験におけるポピュレーションファーマコキネティクス [L20050310053]
- 35) 社内資料：ドライシロップと錠剤の生物学的同等性 [L20140815039]
- 36) 社内資料：薬物動態におよぼす食事の影響 [L20050310054]
- 37) Lutsar, I. et al. : Clin Infect Dis 37(5) : 728, 2003 [L20040707110]
- 38) Roffey, S. J. et al. : Drug Metab Dispos 31(6) : 731, 2003 [L20040707072]
- 39) Hyland, R. et al. : Drug Metab Dispos 31(5) : 540, 2003 [L20040707074]
- 40) 社内資料：中等度の肝機能障害を有する被験者における反復経口投与時の薬物動態、安全性及び忍容性(海外薬物動態試験) [L20050310055]
- 41) 社内資料：腎機能障害者における薬物動態、安全性及び忍容性(海外薬物動態試験) [L20050310056]
- 42) 社内資料：薬物動態と安全性に及ぼす血液透析の影響(海外薬物動態試験) [L20050310057]
- 43) Herbrecht, R. et al. : N Engl J Med 347(6) : 408, 2002 [L20020909325]
- 44) Perfect, J. R. et al. : Clin Infect Dis 36(9) : 1122, 2003 [L20040707126]
- 45) 社内資料：非好中球減少患者のカンジダ血症の治療における比較試験(海外第Ⅲ相試験) [L20050310058]
- 46) 社内資料：*in vitro*における抗真菌活性(海外*in vitro*試験) [L20041124005]
- 47) 社内資料：免疫正常モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310059]

48)社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス全身感染に対する
感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310060]
49)社内資料：免疫抑制モルモットにおけるアスペルギルス肺感染に対する感
染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310061]
50)社内資料：免疫正常モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防
御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310062]
51)社内資料：免疫抑制モルモットにおけるCandida全身感染に対する感染防
御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310063]
52)社内資料：免疫正常及び免疫抑制モルモットにおけるCandida non-
albicans全身感染に対する感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310064]
53)社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus肺感染に対する感染
防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310065]
54)社内資料：免疫正常モルモットにおけるCryptococcus頭蓋内感染に対する
感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310066]

55)社内資料：免疫正常モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対す
る感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310067]
56)社内資料：免疫抑制モルモットにおけるスケドスポリウム全身感染に対す
る感染防御効果(海外*in vivo*試験) [L20050310068]
57)社内資料：真菌及びラット肝細胞のステロール合成に及ぼす影響(海外*in
vitro*試験) [L20050310069]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053



【製造販売（輸入）】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

貯法：室温保存
有効期間：2年

深在性真菌症治療剤

ポサコナゾール錠

ノクサフィル®錠100mg

劇薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

NOXAFIL® Tablets 100mg



2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- **2.1** エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピモジド、キニジン、ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕、ルラシドン塩酸塩を投与中の患者〔10.1 参照〕
- 2.2** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ノクサフィル®錠100mg
有効成分	ポサコナゾール
分量	1錠中に100mg
添加剤	ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール4000、酸化チタン、タルク、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名		ノクサフィル®錠100mg
剤形・色調		長円形・フィルムコーティング錠（腸溶錠）・黄色
外形	表面	100 長径：17.5mm、短径：6.7mm
	裏面	
	側面	 厚さ：6.7mm
識別コード		100

4. 効能又は効果

- 造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防
- 下記の真菌症の治療
フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈真菌症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）の治療〉
- 5.1 他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。
- 5.2 本剤を投与する前に、原因真菌を分離及び同定するための真菌培養、病理組織学的検査等の他の検査のための試料を採取すること。培養等の検査の結果が得られる前に薬物療法を開始する場合でも、検査の結果が明らかになった時点でそれに応じた抗真菌剤による治療を再検討すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 錠剤と静注液は医師の判断で切り替えて使用することができる。
〈造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防〉
- 7.2 投与期間は好中球減少症又は免疫抑制からの回復に基づき設定すること。急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者では、好中球減少症の発症が予測される数日前に本剤による予防を開始し、好中球数が500cells/mm³以上に増加後、7日間程度投与を継続すること。
〈真菌症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）の治療〉
- 7.3 投与期間は基礎疾患の状態、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づき設定すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔9.1.2、11.1.1 参照〕
- 8.2 QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、必要に応じて電解質を補正すること。〔11.1.3 参照〕
- 8.3 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンボテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。〔10.2 参照〕
- 8.4 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 他のアゾール系抗真菌剤に対し薬物過敏症の既往歴のある患者
類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがある。
- 9.1.2 重篤な基礎疾患（血液悪性腫瘍等）のある患者
重度の肝機能障害が発現し、致死的な転帰をたどるおそれがある。〔8.1、11.1.1 参照〕
- 9.1.3 体重120kgを超える患者
本剤の投与中は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。〔16.6.1 参照〕
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重度（eGFR<20mL/min/1.73m²）の腎機能障害のある患者
本剤の投与中は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。本剤の曝露量が大きくばらつくおそれがある。〔16.6.2 参照〕
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔9.5 参照〕
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットにおいて、臨床曝露量（AUC）と同程度の曝露量で、分娩障害、出生児数の減少、生存率低下、催奇形性が認められた。ウサギでは、臨床曝露量（AUC）を上回る曝露量で、吸収胚の増加及び胎児数の減少が認められた。〔9.4 参照〕

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

ポサコナゾールは主にUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A4を介して代謝され、P-糖蛋白 (P-gp) の基質である。また、CYP3A4を強く阻害する。腸管ではP-gpを阻害する可能性がある。[16.4、16.7.1 参照]

** 10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン配合錠) ジヒドロエルゴタミン メチルエルゴメトリン (パルタンM) エルゴメトリン [2.1 参照]	麦角中毒を引き起こすおそれがある。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。
シンバスタチン (リポバス) アトルバスタチン (リピトール) [2.1、16.7.2 参照]	横紋筋融解症を引き起こすおそれがある。	
ピモジド (オーラップ) キニジン (硫酸キニジン) [2.1 参照]	QT延長、心室頻拍 (Torsades de pointesを含む) 等の心血管系の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。	
** ベネトクラクス [再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の用量漸増期] (ベネクレクタ) [2.1 参照]	腫瘍崩壊症候群の発現を増強させるおそれがある。	
* ルラシドン塩酸塩 (ラツダ) [2.1 参照]	ルラシドン塩酸塩の作用を増強させるおそれがある。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、ルラシドンの血中濃度が上昇すると予測される。

** 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン [16.7.2 参照]	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、リファブチンとの併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無、全血球数の推移及びリファブチンの血漿中濃度上昇に伴う副作用 (ぶどう膜炎等) を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。	リファブチンの併用により、ポサコナゾールのクリアランスが亢進し、ポサコナゾールの血漿中濃度が低下する。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対するリファブチンの誘導作用が関与している可能性がある。ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、リファブチンの血漿中濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン [16.7.2 参照]	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、フェニトインとの併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無を注意するなど患者の状態を慎重に観察すること。	フェニトインの併用により、ポサコナゾールのクリアランスが亢進し、ポサコナゾールの血漿中濃度が低下する。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対するフェニトインの誘導作用が関与している可能性がある。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン ビンブラスチン等	神経毒性、痙攣発作、末梢性ニューロパチー、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、麻痺性イレウス等の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の投与を受けている患者は、他の抗真菌剤を使用できない場合を除き、ポサコナゾールを含むアゾール系抗真菌剤の併用を避けること。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。
** ベネトクラクス [再発又は難治性の慢性リンパ性白血病 (小リンパ球性リンパ腫を含む) の維持投与期、急性骨髄性白血病]	併用する場合は、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、ベネトクラクスに関連した副作用発現に十分に注意すること。	
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス シロリムス [16.7.2 参照]	併用する場合は、これらの薬剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分に注意すること。併用中及び中止時には、これらの薬剤の血中濃度をモニタリングし、これらの薬剤の用量を調節すること。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇する。
CYP3A4によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム トリアゾラム アルプラゾラム等 [16.7.2 参照]	鎮静の延長や呼吸抑制のおそれがあるため、CYP3A4によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤 (ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム等) とポサコナゾールとの併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き避けること。併用する場合には、これらの薬剤の用量を調節すること。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。
CYP3A4によって代謝されるカルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム ニフェジピン等	併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意すること。また、必要に応じてこれらの薬剤の用量を調節すること。	
CYP3A4によって代謝される抗HIV剤 アタザナビル等 [16.7.2 参照]	併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗HIV剤 エファビレンツ ホスアンプレナビル [16.7.2 参照]	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤の併用により、ポサコナゾールのクリアランスが亢進し、ポサコナゾールの血漿中濃度が低下する。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対するこれらの薬剤の誘導作用が関与している可能性がある。
ジゴキシン	併用する場合は、併用開始時及び中止時にジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。	ポサコナゾールの併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。ポサコナゾールによるP-gpの阻害作用が関与している可能性がある。
ワルファリン [8.3 参照]	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。	アゾール系抗真菌剤でINR上昇が報告されている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

重度の肝機能異常（0.6%）、肝毒性（0.4%）、胆汁うっ滞（0.6%）、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがある。[8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（いずれも頻度不明）

11.1.3 QT延長（1.9%）、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）（頻度不明） [8.2 参照]

11.1.4 副腎機能不全（頻度不明）

11.1.5 低カリウム血症（5.2%）

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.7 脳血管発作（頻度不明）

11.1.8 急性腎障害（0.4%）、腎不全（頻度不明）

11.1.9 白血球減少症、汎血球減少症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、脾臓梗塞、血小板減少症	好酸球増加症、リンパ節症、凝血異常、出血
心臓障害		心房粗動、徐脈、洞性徐脈、上室性期外収縮、頻脈	心電図異常、動悸
耳及び迷路障害			聴力障害
内分泌障害			血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン減少、偽アルドステロン症
眼障害		複視、羞明、霧視、視力低下	暗点
胃腸障害	悪心、下痢	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、肛門直腸不快感、便秘、口内乾燥、消化不良、小腸炎、心窩部不快感、おくび、軟便、鼓腸、胃炎、胃食道逆流性疾患、口唇乾燥、口腔腫脹、口腔内潰瘍形成、口腔障害、口腔知覚不全、レッチング、口内炎、嘔吐	膵炎、口腔浮腫、胃腸出血、イレウス

	5%以上	5%未満	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態		無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、疲労、びくびく感、倦怠感、粘膜の炎症、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、発熱、口渇	疼痛、舌浮腫、顔面浮腫
肝胆道系障害		肝機能異常、高ビリルビン血症、黄疸眼	肝圧痛、固定姿勢保持困難
免疫系障害		移植片対宿主病	過敏症
感染症及び寄生虫症		アスペルギルス感染、細菌感染、蜂巣炎、毛包炎、歯肉膿瘍、喉頭炎、咽頭炎、肺炎、肺真菌症	
傷害、中毒及び処置合併症		擦過傷	
臨床検査		ALT増加、AST増加、血中Al-P増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、血中LDH増加、血中マグネシウム減少、血中リン減少、血中カリウム減少、CRP増加、胸部X線異常、心電図QT間隔異常、心電図ST部分上昇、心電図異常T波、心電図T波逆転、γ-GTP増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、血小板数減少、QRS軸異常、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、白血球数減少	
代謝及び栄養障害		食欲減退、水分過負荷、低カルシウム血症、低血糖、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、マグネシウム欠乏	電解質失調、食欲不振、高血糖
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、関節炎、四肢腫瘤、筋骨格痛、頸部痛、四肢痛	背部痛
神経系障害		失語症、浮動性めまい、味覚異常、頭痛	錯感覚、傾眠、痙攣、ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、脳症、末梢性ニューロパチー、失神
精神障害		異常な夢、錯乱状態、不眠症、睡眠障害	精神病的障害、うつ病
腎及び尿路障害		慢性腎臓病、緊張性膀胱	腎尿細管性アシドーシス、間質性腎炎
生殖系及び乳房障害			月経障害、乳房痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血、しゃっくり、鼻閉、口腔咽頭痛、胸水、胸膜痛、湿性咳嗽、呼吸不全、頻呼吸	肺高血圧症
皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、点状出血、そう痒症、発疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、そう痒性皮疹、皮膚病変、中毒性皮疹、じん麻疹	口腔内潰瘍形成、脱毛症、小水疱性皮疹
血管障害		高血圧、低血圧、起立性低血圧、血管炎	

13. 過量投与

ポサコナゾールは血液透析で除去されない。[16.6.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 本剤は腸溶錠であり、服用にあたっては、分割したり、砕いたり、嚙んだりせずに、飲みくだすよう患者に指導すること。
- 14.1.2 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 幼若イヌの生後2～8週に静脈内投与した試験において、側脳室拡張の発現頻度の増加がみられたが、5ヵ月の休薬後には本所見の発現頻度の増加は認められなかった。本所見がみられたイヌでは、神経系、行動又は発達に異常は認められなかった。また、幼若イヌの生後4日～9ヵ月に経口投与した試験では、脳に同様の所見は観察されなかった。
- 15.2.2 ラットに臨床曝露量（AUC）の2.4倍以上の曝露量で投与したところ、副腎の皮質腺腫及び癌並びに褐色細胞腫が増加した。ラットの副腎皮質腫瘍は、副腎皮質ステロイドの慢性的な産生抑制に続く内分泌系のかく乱と整合するものである。また、褐色細胞腫の増加は、カルシウムホメオスタシスの変化に続発するラット特有の現象であると考えられている。ボサコナゾールを投与したヒトでは、カルシウムホメオスタシスの変化や副腎腫瘍は報告されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 経口投与後の薬物動態パラメータ

健康成人において、ボサコナゾール錠のT_{max}（中央値）は4～5時間であり、200～600mgの用量範囲で単回投与した際、ボサコナゾールの薬物動態は概して用量比例性を示した。健康成人にボサコナゾール錠200又は400mgを10日間反復経口投与（初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与）した際のボサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表1のとおりであった。

表1 健康成人に1回200又は400mgで10日間反復経口投与（初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与）した際の定常状態におけるボサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

用量 (mg)	例数	AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr)
200	6	31700 (22)	1840 (30)	4.50 (3.00-6.00)	24.5 (23)	6.54 (19)
400	5	52600 (20)	2820 (20)	4.00 (4.00-6.00)	25.0 (30)	7.84 (19)

平均値（変動係数%）

a中央値（範囲）

ボサコナゾールの母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回300mgで初日は1日2回、2日目以降は1日1回でボサコナゾール錠を経口投与した際の定常状態におけるボサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表2のとおりであった。

表2 母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回300mg（初日は1日2回、2日目以降は1日1回）でボサコナゾール錠を経口投与した際の定常状態におけるボサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

食事状況	例数	AUC _{last} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{avg} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
空腹時	6	74137 (40)	4197 (38)	3608 (40)	3067 (44)
食後	44	67418 (98)	3949 (76)	3336 (87)	2666 (110)

幾何平均（幾何変動係数%）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人において、ボサコナゾール錠の絶食下投与での絶対的経口バイオアベイラビリティは約60%であった。

16.2.2 経口吸収に対する食事の影響

健康成人にボサコナゾール錠300mgを単回経口投与した際、高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べ、AUCは1.51倍、C_{max}は1.16倍に増加した。本剤は、食事とは関係なく投与可能である（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人にボサコナゾール錠300mgを経口投与した際の見かけの平均分布容積は339Lであり、血管外への分布が示された。ボサコナゾールはヒト血漿蛋白との結合率が高く（>98%）、大部分はアルブミンに結合する（*in vitro*）（外国人データ）。

16.4 代謝

健康成人に〔¹⁴C〕ボサコナゾールの経口懸濁液^注投与後、血漿中でボサコナゾールは主に未変化体として存在していた。血漿中代謝物の大部分はグルクロン酸抱合体で、チトクロムP450（CYP）により生成される酸化代謝物は、少量しか認められなかった（外国人データ）。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人に〔¹⁴C〕ボサコナゾールを経口懸濁液^注として投与した際、放射能は主として糞中に排泄され（投与放射能の77%）、その主成分は未変化体であった（投与放射能の66%）。消失における腎排泄の寄与は小さく、投与放射能の14%が尿中に排泄された（未変化体は投与放射能の0.2%未満）。尿及び糞中に排泄される代謝物は、投与放射能の約17%であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 体重

ボサコナゾールの母集団薬物動態解析において、体重はボサコナゾールのクリアランスに関連しており、低体重の患者ではボサコナゾールの曝露量は概して増加することが示唆された（日本人及び外国人データ）。体重が120kgを超える患者ではボサコナゾールの曝露量が低くなるおそれがある。[9.1.3 参照]

16.6.2 腎機能障害

ボサコナゾール経口懸濁液^注の単回投与後、軽度及び中等度の腎機能障害（12例、クレアチニンクリアランス≥20 mL/min/1.73m²）がボサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響はみられなかったため、用量調節の必要はない。重度腎機能障害（6例、クレアチニンクリアランス<20 mL/min/1.73m²）を有する被験者では、ボサコナゾールのAUCのばらつき（変動係数：96%）がその他の腎機能障害群（変動係数：≤32%）と比較して大きかった。（表3）。ボサコナゾールは血液透析で除去されない（外国人データ）。[9.2.1、13. 参照]

表3 ボサコナゾール経口懸濁液400mg^注を腎機能正常被験者又は腎機能障害を有する被験者に食後単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

被験者	例数	AUC _{last} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	t _{1/2} (hr)
腎機能正常	6	17554 (40)	555 (40)	5.50 (5.00-8.00)	24.1 (22)
軽度 腎機能障害	6	15425 (28)	631 (47)	5.00 (5.00-6.00)	28.1 (22)
中等度 腎機能障害	6	17316 (32)	486 (37)	8.00 (5.00-12.00)	29.6 (17)
重度 腎機能障害	6	20826 (96)	809 (93)	5.00 (5.00-7.00)	23.4 ^b (23)

平均値（変動係数%）

a中央値（範囲）、b4例

16.6.3 肝機能障害

軽度、中等度及び重度肝機能障害（それぞれChild-PughクラスA、B及びC）を有する被験者並びに肝機能正常被験者にボサコナゾール経口懸濁液400mg^注を単回投与した際の血漿中薬物動態パラメータは表4のとおりであった（外国人データ）。

表4 ボサコナゾール経口懸濁液400mg^注を肝機能正常被験者又は肝機能障害を有する被験者に食後単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

被験者	例数	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	t _{1/2} (hr)
軽度 肝機能障害	6	31700 ^c (39)	694 (41)	6.50 (5.00-12.00)	38.5 ^c (28)
肝機能正常 ^b	6	23400 ^c (20)	689 (30)	5.00 (5.00-6.00)	26.9 ^c (19)
中等度 肝機能障害	6	25700 ^c (24)	724 (15)	5.00 (4.00-6.00)	27.3 ^c (24)
肝機能正常 ^b	6	22300 ^c (59)	517 (80)	5.50 (4.00-8.00)	26.5 ^c (22)
重度 肝機能障害	6	24400 (37)	403 (31)	9.00 (6.00-24.00)	43.1 (43)
肝機能正常 ^b	6	18700 ^c (40)	608 (35)	5.00 (5.00-6.00)	27.6 ^c (20)

平均値（変動係数%）

a中央値（範囲）、b肝機能障害を有する被験者と人種、年齢、身長、体重及び性別でマッチングさせた肝機能正常被験者、c5例

16.6.4 高齢者

ボサコナゾールの母集団薬物動態解析において、加齢はボサコナゾールのクリアランスに関連しており、高齢の患者ではボサコナゾールの曝露量は概して増加することが示唆された（日本人及び外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

ボサコナゾールの主要な代謝経路はUGT1A4を介したUDPグルクロン酸抱合である。また、ボサコナゾールはP-gpの基質である。ボサコナゾールはCYP3A4の強力な阻害剤であるため、ボサコナゾールとの併用によりCYP3A4で代謝される薬物の血中濃度は増加する可能性がある。また、ボサコナゾールは腸管でP-gpを阻害する可能性がある。[10. 参照]

16.7.2 臨床薬物相互作用試験

表5に注意喚起のある併用薬に関して、臨床薬物相互作用試験で認められた薬物動態への影響をまとめた（外国人データ）。[10.1、10.2 参照]

表5 併用による薬物動態への影響

併用薬	例数 ^a	平均比（90%信頼区間） [併用時／非併用時]	
		ボサコナゾールへの影響	併用薬への影響
リファブチン 300mg QD	8/12	AUC：0.51 (0.37, 0.71) C _{max} ：0.57 (0.43, 0.75)	－
フェニトイン 200mg QD	12/12	AUC：0.50 (0.36, 0.71) C _{max} ：0.59 (0.44, 0.79)	－
エファビレンツ 400mg QD	11/13	AUC：0.50 (0.43, 0.60) C _{max} ：0.55 (0.47, 0.66)	－
ホスアンプレナビル 700mg BID	20/20	AUC：0.77 (0.68, 0.87) C _{max} ：0.79 (0.71, 0.89)	－
リファブチン 300mg QD	8/8	－	AUC：1.72 (1.51, 1.95) C _{max} ：1.31 (1.10, 1.57)
シクロスポリン	4/4	－	血中トラフ濃度上昇 (シクロスポリンの用量は最大 で29%減量が必要であった。)
タクロリムス 0.05mg/kg 単回投与	34/34	－	AUC：4.58 (4.03, 5.19) C _{max} ：2.21 (2.01, 2.42)
シロリムス 2mg 単回投与	12/12	－	AUC：8.88 (7.26, 10.9) C _{max} ：6.72 (5.62, 8.03)
ミダゾラム（静注） 0.4mg 単回投与	12/12	－	AUC：6.24 (5.43, 7.16) C _{max} ：1.62 (1.41, 1.86)
ミダゾラム（経口） 2mg 単回投与	12/12	－	AUC：4.97 (4.46, 5.54) C _{max} ：2.38 (2.13, 2.66)
シンバスタチン 40mg 単回投与	12/12	－	AUC：10.60 (8.63, 13.02) C _{max} ：11.41 (7.99, 16.29)
アタザナビル 300mg QD	12/12	－	AUC：3.68 (2.89, 4.70) C _{max} ：2.55 (1.89, 3.45)
アタザナビル／リ トナビル 300mg/100mg QD	12/12	－	〈アタザナビル〉 AUC：2.46 (1.93, 3.13) C _{max} ：1.53 (1.13, 2.07) 〈リトナビル〉 AUC：1.80 (1.39, 2.31) C _{max} ：1.49 (1.04, 2.15)

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与
a例数（併用時／非併用時）

注）本剤と剤形が異なる。本剤の用法・用量は、通常、成人にはボサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（P01899試験）

侵襲性真菌症の発症リスクが高い患者を対象にボサコナゾールの侵襲性真菌症の予防効果を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照試験を実施した。主要有効性評価項目は、外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例）の発症率であった。
P01899試験は、急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群に対する寛解導入化学療法により持続性の好中球減少症を有する又は予測される患者を対象に、ボサコナゾール経口懸濁液群（1回200mg1日3回、食事とともに投与）^①と対照群（フルコナゾール1回400mg1日1回又はイトラコナゾール1回200mg1日2回）を評価した評価者盲検試験であった。投与期間の中央値は、両投与群で類似していた（ボサコナゾール群：25日間、フルコナゾール／イトラコナゾール群：21日間）。無作為割付けから治験薬の最終投与7日後までの期間の侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例）の発症率において、フルコナゾール／イトラコナゾール群に対するボサコナゾール経口懸濁液群の優越性が示された¹⁾。

表1 好中球減少症を有する又は予測される患者における無作為割付けから治験薬の最終投与7日後までの期間の侵襲性真菌症の発症率（％）（P01899試験、全無作為化例）

侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例） [†] の発症率n/N（％）	P値
ボサコナゾール経口懸濁液群	
7/304 (2)	
フルコナゾール／イトラコナゾール群	0.0009
25/298 (8)	

[†]外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。

副作用発現割合は、ボサコナゾール経口懸濁液群で34％（102/304例）であった。主な副作用は、悪心7％（22/304例）、下痢7％（20/304例）、嘔吐5％（14/304例）、QT/QTc延長4％（12/304例）、低カリウム血症3％（9/304例）、発疹3％（9/304例）、腹痛3％（9/304例）、粘膜炎NOS2％（7/304例）、ビリルビン血症2％（7/304例）、肝酵素上昇2％（7/304例）、ALT増加2％（7/304例）、AST増加2％（6/304例）、消化不良2％（5/304例）、γ-GTP増加2％（5/304例）、頭痛2％（5/304例）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（C/198-316試験）

侵襲性真菌症の発症リスクが高い患者を対象にボサコナゾールの侵襲性真菌症の予防効果を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照試験を実施した。主要有効性評価項目は、外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例）の発症率であった。
C/198-316試験は、移植片対宿主病を有する同種造血幹細胞移植患者を対象に、ボサコナゾール経口懸濁液群（1回200mg1日3回、食事とともに投与）^②と対照群（フルコナゾール1回400mg1日1回）を評価した二重盲検試験であった。投与期間の中央値は、両投与群で類似していた（ボサコナゾール群：111日間、フルコナゾール群：108日間）。無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間の侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例）の発症率において、フルコナゾール群に対するボサコナゾール経口懸濁液群の非劣性が示された²⁾。

表2 移植片対宿主病を有する同種造血幹細胞移植患者における無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間の侵襲性真菌症の発症率（％）（C/198-316試験、全無作為化例）

侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例） [†] の発症率n/N（％）	フルコナゾール群	オッズ比	P値	95.01%信頼区間	最大値 [‡]
ボサコナゾール経口懸濁液群					
16/301 (5)	27/299 (9)	0.5614	0.0740	0.2959-1.0651	1.1625

[†]外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。

[‡]無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間における侵襲性真菌症（確定診断又は臨床診断例）の発症率に基づき算出する値で、フルコナゾール群の侵襲性真菌症の発症率との15%の差に相当する。95.01%信頼区間の上限がこの最大値より下回った場合、非劣性と判定した。

副作用発現割合は、ボサコナゾール経口懸濁液群で36％（107/301例）であった。主な副作用は、悪心7％（22/301例）、嘔吐4％（13/301例）、ALT増加3％（9/301例）、γ-GTP増加3％（9/301例）、AST増加3％（8/301例）、下痢3％（8/301例）、ビリルビン血症3％（8/301例）、肝酵素上昇3％（8/301例）、血中クレアチニン増加2％（6/301例）、Al-P増加2％（5/301例）、薬物濃度変化2％（5/301例）であった。

17.1.3 海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の予防又は治療患者並びに血液悪性腫瘍に対する化学療法に伴う好中球減少症を有する又は予測される患者に対して、真菌感染の予防薬としてボサコナゾールの錠剤を投与した際の薬物動態及び安全性を評価する後期第Ⅰ相／第Ⅲ相、非対照試験を実施した。
P05615試験では、210例にボサコナゾール錠剤を初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与した（投与期間の中央値28日間）³⁾。

副作用発現割合は、40％（84/210例）であった。主な副作用は、悪心11％（23/210例）、下痢8％（16/210例）、腹痛4％（9/210例）、嘔吐4％（9/210例）、ALT増加4％（9/210例）、AST増加4％（8/210例）、低カリウム血症3％（6/210例）、上腹部痛2％（5/210例）、消化不良2％（5/210例）、肝機能検査異常2％（5/210例）、低リン酸血症2％（5/210例）、発疹2％（5/210例）、鼓腸2％（4/210例）であった。

17.1.4 海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の予防又は治療患者並びに血液悪性腫瘍に対する化学療法に伴う好中球減少症を有する又は予測される患者に対して、真菌感染の予防薬としてボサコナゾールの静注液を投与した際の薬物動態及び安全性を評価する後期第Ⅰ相／第Ⅲ相、非対照試験を実施した。
P05520試験では、237例にボサコナゾール静注液を初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回中心静脈ラインから点滴静注した（投与期間の中央値9日間）⁴⁾。

副作用発現割合は、静注液投与期で30％（72/237例）であった。主な副作用は、下痢8％（19/237例）、悪心5％（12/237例）、発疹5％（11/237例）、嘔吐4％（9/237例）、低カリウム血症4％（9/237例）、頭痛3％（7/237例）、腹痛3％（6/237例）、ALT増加2％（5/237例）、血中ビリルビン増加2％（5/237例）、味覚異常2％（5/237例）、食欲減退2％（4/237例）、低マグネシウム血症2％（4/237例）、そう痒症2％（4/237例）であった。

〈真菌症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）の治療〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（P101試験）

深在性真菌症患者を対象にボサコナゾールの有効性及び安全性を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、非盲検、実薬対照試験を実施した。慢性肺アスペルギルス症又は侵襲性アスペルギルス症と治験担当医師により診断された患者は2：1の比でボサコナゾール群又はポリコナゾール群に無作為に割り付けられた。また、ムーコル症と治験担当医師により診断された3例は、すべてボサコナゾールを投与した。投与開始時の製剤（経口剤又は注射剤）は、患者の状態に応じて選択し、ボサコナゾール群については初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、錠剤では経口投与、静注液では中心静脈ラインから点滴静注した。ポリコナゾール群については注射剤では初日に1回6mg/kgを1日2回、2日目以

降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注、経口剤では初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は1回200mgを1日2回経口投与した。ムーコル症患者へのボサコナゾール（錠剤又は静注液）の投与期間は3例とも84日間であった。ムーコル症についての外部の判定委員会評価者が判定した治験薬初回投与から84日時点の総合効果[†]は、ボサコナゾールを投与された3例全例で有効であった⁹⁾。

†ムーコル症では、臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果に基づき総合効果を完全奏効、一部奏効、不変、悪化、判定不能の5段階で評価し、このうち、完全奏効及び一部奏効を有効とした。

副作用発現割合は、ボサコナゾール（錠剤又は静注液）群で73%（56/77例）であった（投与期間の中央値78日間）。主な副作用は、発熱22%（17/77例）、高血圧14%（11/77例）、肝機能異常13%（10/77例）、低カリウム血症13%（10/77例）、食欲減退12%（9/77例）、ALT増加9%（7/77例）、AST増加9%（7/77例）、心電図QT延長8%（6/77例）、悪心5%（4/77例）、発疹5%（4/77例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（P00041試験）

標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症患者（確定診断又は臨床診断例）を対象にボサコナゾール経口懸濁液（800mg/日を分割して、食事とともに投与）^{②)}の有効性及び安全性を評価するため、第Ⅲ相、非盲検試験を実施した。侵襲性真菌症診断を含む患者の試験組入れの適格性及び有効性を外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。発症頻度が低い以下の疾患における治療終了時の総合効果についても、外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した⁶⁾。

(1) フサリウム症

ボサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたフサリウム症患者18例のうち、7例で治療終了時の総合効果が有効（完全奏効又は一部奏効）であった。

(2) ムーコル症

ボサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたムーコル症患者11例のうち、6例で治療終了時の総合効果が有効（完全奏効又は一部奏効）であった。

(3) コクシジオイデス症

ボサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたコクシジオイデス症患者16例のうち、11例で治療終了時の総合効果が有効（完全奏効又は一部奏効）であった。

(4) クロモプラストミコーシス及び菌腫

ボサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたクロモプラストミコーシス及び菌腫患者11例のうち、9例で治療終了時の総合効果が有効（完全奏効又は一部奏効）であった。

副作用発現割合は、42%（140/330例）であった（投与期間の中央値102.5日間）。主な副作用は、悪心9%（31/330例）、嘔吐6%（19/330例）、腹痛5%（16/330例）、頭痛5%（15/330例）、下痢3%（11/330例）、ALT増加3%（11/330例）、AST増加3%（9/330例）、発疹3%（9/330例）であった。

注）本剤と剤形が異なる。本剤の用法・用量は、通常、成人にはボサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ボサコナゾールは、真菌細胞の細胞膜を構成するエルゴステロールの生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。

18.2 抗真菌作用

ボサコナゾールは次の真菌に対して*in vitro*で抗真菌作用を示した。*Aspergillus*属（*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. niger*、*A. terreus*等）、*Candida*属（*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. guilliermondii*、*C. dubliniensis*等）、*Cryptococcus neoformans*、*Fusarium*属、ムーコル目 [*Mucor*属、*Rhizopus*属、*Cunninghamella*属、*Rhizomucor*属、*Lichtheimia*属（*Absidia*属）、*Apophysomyces*属、*Saksenaea*属、*Cokeromyces*属]、クロモプラストミコーシス及び菌腫の原因真菌 [*Fonsecaea*属、*Scedosporium*属、*Pseudallescheria*属、*Exophiala*属（*Wangiella*属）、*Phialophora*属、*Cladosporium*属、*Cladophialophora*属、*Alternaria*属、*Bipolaris*属、*Aspergillus nidulans*等]、二形性真菌（*Histoplasma*属、*Blastomyces*属、*Coccidioides*属、*Paracoccidioides*属、*Penicillium marneffei*、*Sporothrix*属）、皮膚糸状菌（*Trichophyton*属、*Microsporum*属等）

ボサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬に低感受性又は耐性を示す次の酵母様真菌及び糸状菌に対して幅広い抗真菌スペクトルを示した。

- ・*Candida*属（ポリコナゾール、イトラコナゾール又はフルコナゾールに対して耐性を示す*C. albicans*の分離株を含む）
- ・フルコナゾールに対して自然耐性を示す*C. glabrata*及び*C. krusei*
- ・アムホテリシンBに対して自然耐性を示す*C. lusitaniae*
- ・*Aspergillus*属（ポリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール又はアムホテリシンBに対して耐性を示す分離株を含む）
- ・以前はアゾール系抗真菌薬が感受性を示さないとされていたムーコル目等の分離株 [*Mucor*属、*Rhizopus*属、*Rhizomucor*属、*Lichtheimia*属（*Absidia*属）等]

ボサコナゾールは一部の真菌に対して*in vitro*で殺菌的に作用した。ボサコナゾールは酵母様真菌及び糸状菌による感染動物（マウス、モルモット及びウサギ）モデルで抗真菌作用を示したが、最小発育阻止濃度と効果に一貫した相関性は認められなかった。

18.3 薬剤耐性

*C. albicans*ではボサコナゾールに対する耐性株は実験的に誘導出来なかったが、*A. fumigatus*ではボサコナゾールに低感受性を示す変異株が実験的に $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-9}$ の頻度で出現した。ボサコナゾールに低感受性を示す*C. albicans*及び*A. fumigatus*の臨床分離株がまれに認められる。このような低感受性を示すまれな例では、低感受性と臨床での有効性に明らかな相関性は認められていない。他のアゾール系抗真菌薬に耐性の真菌による感染症患者で有効性が認められており、このことは他のアゾール系抗真菌薬又はアムホテリシンBに耐性が誘導された*Candida*属及び*Aspergillus*属の株に対して*in vitro*で抗真菌作用を示すことと一致している。ボサコナゾールのブレイクポイントはいずれの菌種に対しても決定されていない。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ボサコナゾール（Posaconazole）

略 号：PSCZ

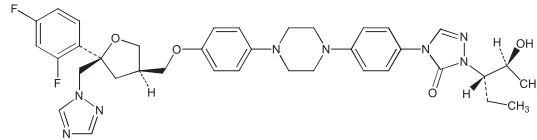
化学名：4-(4-[4-((3*R*,5*R*)-5-(2,4-Difluorophenyl)-5-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]phenyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxypentan-3-yl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

分子式：C₃₇H₄₂F₂N₈O₄

分子量：700.79

性 状：白色の粉末で、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



21. 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。

22. 包装

48錠 [12錠（PTP）×4]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（P01899試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 2) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（C/198-316試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 3) 社内資料：海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 4) 社内資料：海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 5) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（P101試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（P00041試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.4）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7006584705

貯法：2～8℃
有効期間：3年

深在性真菌症治療剤

ポサコナゾール注射液

ノクサフィル® 点滴静注300mg

劇薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

NOXAFIL® for Intravenous Infusion 300mg



2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- ** 2.1 エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、ジヒドロエルゴタミン、メチルエルゴメトリン、エルゴメトリン、シンバスタチン、アトルバスタチン、ピモジド、キニジン、ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕、ルラシドン塩酸塩を投与中の患者〔10.1 参照〕
- 2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ノクサフィル®点滴静注300mg
有効成分	ポサコナゾール
分量／容量 ^(注) (1バイアル中)	300mg/16.7mL
添加剤	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6680mg、エデト酸ナトリウム水和物3mg、pH調整剤

注) 本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、1バイアル中に17.6mLの液が充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ノクサフィル®点滴静注300mg
剤形	注射剤（バイアル）
pH	2.3～2.9
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）
性状	無色～黄色澄明の液

4. 効能又は効果

- 造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防
- 下記の真菌症の治療
フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈真菌症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）の治療〉
- 5.1 他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。
- 5.2 本剤を投与する前に、原因真菌を分離及び同定するための真菌培養、病理組織学的検査等の他の検査のための試料を採取すること。培養等の検査の結果が得られる前に薬物療法を開始する場合でも、検査の結果が明らかになった時点でそれに応じた抗真菌剤による治療を再検討すること。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 錠剤と静注液は医師の判断で切り替えて使用することができる。ただし、臨床試験において静注液の長期投与の経験は限られており、静注液の添加剤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は腎機能障害のある患者で蓄積し、腎機能の悪化等を引き起こすおそれがあることから、静注液の投与は最小限の期間とし、経口投与可能な患者には、錠剤を選択すること。〔9.2.1 参照〕

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

- 7.2 投与期間は好中球減少症又は免疫抑制からの回復に基づき設定すること。急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者では、好中球減少症の発症が予測される数日前に本剤による予防を開始し、好中球数が500cells/mm³以上に増加後、7日間程度投与を継続すること。
- 〈真菌症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）の治療〉
- 7.3 投与期間は基礎疾患の状態、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づき設定すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔9.1.2、11.1.1 参照〕
- 8.2 QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）があらわれることがあるので、本剤の投与前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、必要に応じて電解質を補正すること。〔11.1.3 参照〕
- 8.3 本剤投与開始にあたっては、あらかじめワルファリン服用の有無を確認し、ワルファリンと併用する場合は、プロトロンビン時間測定及びトロンプテストの回数を増やすなど慎重に投与すること。〔10.2 参照〕
- 8.4 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
- 9.1.1 他のアゾール系抗真菌剤に対し薬物過敏症の既往歴のある患者
類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがある。
- 9.1.2 重篤な基礎疾患（血液悪性腫瘍等）のある患者
重度の肝機能障害が発現し、致死的な転帰をたどるおそれがある。〔8.1、11.1.1 参照〕
- 9.1.3 体重120kgを超える患者
本剤の投与中は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。〔16.6.1 参照〕
- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 中等度以上（eGFR<50mL/min/1.73m²）の腎機能障害のある患者
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与する場合には血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には錠剤への切り替えを考慮すること。添加剤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が蓄積し、腎機能障害を悪化させるおそれがある。〔7.1 参照〕
- 9.2.2 重度（eGFR<20mL/min/1.73m²）の腎機能障害のある患者
本剤の投与中は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。本剤の曝露量が大きくばらつくおそれがある。〔16.6.2 参照〕
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔9.5 参照〕

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットにおいて、臨床曝露量（AUC）と同程度の曝露量で、分娩障害、出生児数の減少、生存率低下、催奇形性が認められた。ウサギでは、臨床曝露量（AUC）を上回る曝露量で、吸収胚の増加及び胎児数の減少が認められた。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした国内臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

ポサコナゾールは主にUDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A4を介して代謝され、P-糖蛋白（P-gp）の基質である。また、CYP3A4を強く阻害する。腸管ではP-gpを阻害する可能性がある。[16.4、16.7.1 参照]

** 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン配合錠） ジヒドロエルゴタミン メチルエルゴメトリン（パルタンM） エルゴメトリン [2.1 参照]	麦角中毒を引き起こすおそれがある。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。
シンバスタチン（リポバス） アトルバスタチン（リピートル） [2.1、16.7.2 参照]	横紋筋融解症を引き起こすおそれがある。	
ビモジド（オーラップ） キニジン（硫酸キニジン） [2.1 参照]	QT延長、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）等の心血管系の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。	
** ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の用量漸増期〕（ベネクレクタ） [2.1 参照]	腫瘍崩壊症候群の発現を増強させるおそれがある。	
* ルラシドン塩酸塩（ラツダ） [2.1 参照]	ルラシドン塩酸塩の作用を増強させるおそれがある。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、ルラシドンの血中濃度が上昇すると予測される。

** 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファブチン [16.7.2 参照]	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、リファブチンとの併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無、全血球数の推移及びリファブチンの血漿中濃度上昇に伴う副作用（ぶどう膜炎等）を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。	リファブチンの併用により、ポサコナゾールのクリアランスが亢進し、ポサコナゾールの血漿中濃度が低下する。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対するリファブチンの誘導作用が関与している可能性がある。ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、リファブチンの血漿中濃度が上昇する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニトイン [16.7.2 参照]	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、フェニトインとの併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。	フェニトインの併用により、ポサコナゾールのクリアランスが亢進し、ポサコナゾールの血漿中濃度が低下する。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対するフェニトインの誘導作用が関与している可能性がある。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン ビンブラスチン等	神経毒性、痙攣発作、末梢性ニューロパチー、抗利尿ホルモン不適分泌症候群、麻痺性イレウス等の重篤な副作用を引き起こすおそれがある。ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤の投与を受けている患者は、他の抗真菌剤を使用できない場合を除き、ポサコナゾールを含むアゾール系抗真菌剤の併用を避けること。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。
** ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病〕	併用する場合は、ベネトクラクスを減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、ベネトクラクスに関連した副作用発現に十分に注意すること。	
免疫抑制剤 シクロスポリン タクロリムス シロリムス [16.7.2 参照]	併用する場合は、これらの薬剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分に注意すること。併用中及び中止時には、これらの薬剤の血中濃度をモニタリングし、これらの薬剤の用量を調節すること。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血中濃度が上昇する。
CYP3A4によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤 ミダゾラム トリアゾラム アルプラゾラム等 [16.7.2 参照]	鎮静の延長や呼吸抑制のおそれがあるため、CYP3A4によって代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム等）とポサコナゾールとの併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き避けること。併用する場合には、これらの薬剤の用量を調節すること。	ポサコナゾールの併用により、CYP3A4が阻害され、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇すると予測される。
CYP3A4によって代謝されるカルシウム拮抗剤 ベラパミル ジルチアゼム ニフェジピン等	併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意すること。また、必要に応じてこれらの薬剤の用量を調節すること。	
CYP3A4によって代謝される抗HIV剤 アタザナビル等 [16.7.2 参照]	併用する場合は、これらの薬剤に関連した副作用発現に十分に注意すること。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗HIV剤 エファビレンツ ホスアンプレナビル [16.7.2 参照]	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、これらの薬剤との併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。	これらの薬剤の併用により、ポサコナゾールのクリアランスが亢進し、ポサコナゾールの血漿中濃度が低下する。ポサコナゾールが基質となるUGT1A4及び／又はP-gpに対するこれらの薬剤の誘導作用が関与している可能性がある。
ジゴキシン	併用する場合は、併用開始時及び中止時にジゴキシンの血漿中濃度をモニタリングすること。	ポサコナゾールの併用により、ジゴキシンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。ポサコナゾールによるP-gpの阻害作用が関与している可能性がある。
ワルファリン [8.3 参照]	ワルファリンの作用が増強し、著しいINR上昇があらわれることがある。	アゾール系抗真菌剤でINR上昇が報告されている。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

重度の肝機能異常（0.6%）、肝毒性（0.4%）、胆汁うっ滞（0.6%）、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがある。[8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 溶血性尿毒症症候群（HUS）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）（いずれも頻度不明）

11.1.3 QT延長（1.9%）、心室頻拍（Torsades de pointesを含む）（頻度不明） [8.2 参照]

11.1.4 副腎機能不全（頻度不明）

11.1.5 低カリウム血症（5.2%）

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.7 脳血管発作（頻度不明）

11.1.8 急性腎障害（0.4%）、腎不全（頻度不明）

11.1.9 白血球減少症、汎血球減少症（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、脾臓梗塞、血小板減少症	好酸球増加症、リンパ節症、凝血異常、出血
心臓障害		心房粗動、徐脈、洞性徐脈、上室性期外収縮、頻脈	心電図異常、動悸
耳及び迷路障害			聴力障害
内分泌障害			血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン減少、偽アルドステロン症
眼障害		複視、羞明、霧視、視力低下	暗点
胃腸障害	悪心、下痢	腹部不快感、腹部膨満、腹痛、肛門直腸不快感、便秘、口内乾燥、消化不良、小腸炎、心窩部不快感、おくび、軟便、鼓腸、胃炎、胃食道逆流性疾患、口唇乾燥、口腔腫脹、口腔内潰瘍形成、口腔障害、口腔知覚不全、レッチング、口内炎、嘔吐	膵炎、口腔浮腫、胃腸出血、イレウス

	5%以上	5%未満	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態		無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、疲労、びくびく感、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位血栓、倦怠感、粘膜の炎症、浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、発熱、口渇	疼痛、舌浮腫、顔面浮腫
肝胆道系障害		肝機能異常、高ビリルビン血症、黄疸眼	肝圧痛、固定姿勢保持困難
免疫系障害		移植片対宿主病	過敏症
感染症及び寄生虫症		アスペルギルス感染、細菌感染、蜂巣炎、毛包炎、歯肉膿瘍、喉頭炎、咽頭炎、肺炎、肺真菌症	
傷害、中毒及び処置合併症		擦過傷	
臨床検査		ALT増加、AST増加、血中Al-P増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、血中LDH増加、血中マグネシウム減少、血中リン減少、血中カリウム減少、CRP増加、胸部X線異常、心電図QT間隔異常、心電図ST部分上昇、心電図異常T波、心電図T波逆転、γ-GTP増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、血小板数減少、QRS軸異常、トランスアミナーゼ上昇、体重減少、白血球数減少	
代謝及び栄養障害		食欲減退、水分過負荷、低カルシウム血症、低血糖、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、マグネシウム欠乏	電解質失調、食欲不振、高血糖
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、関節炎、四肢腫痛、筋骨格痛、頸部痛、四肢痛	背部痛
神経系障害		失語症、浮動性めまい、味覚異常、頭痛	錯感覚、傾眠、痙攣、ニューロパチー、感覚鈍麻、振戦、脳症、末梢性ニューロパチー、失神
精神障害		異常な夢、錯乱状態、不眠症、睡眠障害	精神病的障害、うつ病
腎及び尿路障害		慢性腎臓病、緊張性膀胱	腎尿細管性アシドーシス、間質性腎炎
生殖系及び乳房障害			月経障害、乳房痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、鼻出血、しゃっくり、鼻閉、口腔咽頭痛、胸水、胸膜痛、湿性咳嗽、呼吸不全、頻呼吸	肺高血圧症
皮膚及び皮下組織障害		皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、剥脱性皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、点状出血、そう痒症、発疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、麻疹様発疹、そう痒性皮疹、皮膚病変、中毒性皮疹、じん麻疹	口腔内潰瘍形成、脱毛症、小水疱性皮疹
血管障害		高血圧、低血圧、起立性低血圧、血栓性静脈炎、血管炎	

13. 過量投与

ポサコナゾールは血液透析で除去されない。[16.6.2 参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤は静脈内投与の前に希釈すること。
- 14.1.2 バイアルを室温に戻した後、バイアルから16.7mL抜き取り、150～283mLの生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液が入った点滴バッグ又はボトルに添加し、最終濃度を1～2mg/mLとする。
- 14.1.3 以下の希釈液とは配合変化を起こすので使用しないこと。乳酸リンゲル液、5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液、4.2%炭酸水素ナトリウム注射液
- 14.1.4 本剤は保存剤を含まないため、希釈後は速やかに使用すること。速やかに使用しない場合は、冷蔵保存（2～8℃）し、24時間以内に使用すること。1回使い切りであり、残液は廃棄すること。
- 14.1.5 本剤を希釈後、投与する前に目視で異物がないか確認すること。希釈後の溶液は無色～微黄色である。溶液に異物や変色があった場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 本剤の急速静注は行わないこと。
- 14.2.2 治療上やむを得ないと判断される場合を除き、他の薬剤を同一の輸液ラインを通して同時に注入しないこと。やむを得ず他の薬剤を同一の輸液ラインから同時注入する場合には、配合変化を起こさない薬剤を用いること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- ポサコナゾールを末梢静脈内に単回又は反復投与したときの安全性について、以下の臨床試験成績が報告されている。
- 外国人健康成人9例にポサコナゾール静注液200mgを90分間かけて単回末梢静脈内投与したとき、注入部位反応が67%（6/9例）で認められた（P04985試験）。
 - 外国人健康成人にポサコナゾール静注液（50、100、200、250及び300mg用量：各9例）を30分間かけて単回末梢静脈内投与したとき、血栓性静脈炎が4%（2/45例）、注入部位反応が16%（7/45例）で認められた（P06356試験パート1）。
 - 外国人健康成人13例にポサコナゾール静注液300mgを30分間かけて単回末梢静脈内投与したとき、血栓性静脈炎が7%（1/13例）で認められた（P07783試験パート1）。
 - 外国人健康成人5例にポサコナゾール静注液100mgを30分間かけて1日1回（初日のみ1日2回）、10日間反復末梢静脈内投与したとき、血栓性静脈炎が60%（3/5例）、注入部位反応が80%（4/5例）で認められた（P06356試験パート2）。

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 幼若イヌの生後2～8週に静脈内投与した試験において、側脳室拡張の発現頻度の増加がみられたが、5ヵ月の休薬後には本所見の発現頻度の増加は認められなかった。本所見がみられたイヌでは、神経系、行動又は発達に異常は認められなかった。また、幼若イヌの生後4日～9ヵ月に経口投与した試験では、脳に同様の所見は観察されなかった。
- 15.2.2 ラットに臨床曝露量（AUC）の2.4倍以上の曝露量で投与したところ、副腎の皮質腺腫及び癌並びに褐色細胞腫が増加した。ラットの副腎皮質腫瘍は、副腎皮質ステロイドの慢性的な産生抑制に続く内分泌系のかく乱と整合するものである。また、褐色細胞腫の増加は、カルシウムホメオスタシスの変化に続発するラット特有の現象であると考えられている。ポサコナゾールを投与したヒトでは、カルシウムホメオスタシスの変化や副腎腫瘍は報告されていない。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 点滴静注後の薬物動態パラメータ

健康成人にポサコナゾール300mgを30分間かけて単回点滴静注した際のポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの平均値（変動係数）は、AUC_{0-∞}が48400ng・hr/mL（15%）、C_{max}が3300ng/mL（41%）、消失半減期が21.8時間（13%）、クリアランスが6.32L/hr（16%）であった。ポサコナゾールの母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回300mgで初日は1日2回、2日目以降は1日1回で点滴静注した際の定常状態におけるポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表1のとおりであった。

表1 母集団薬物動態モデルに基づき推定された日本人深在性真菌症治療患者に1回300mg（初日は1日2回、2日目以降は1日1回）でポサコナゾール静注液を点滴静注した際の定常状態におけるポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

例数	AUC _{last} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	C _{avg} (ng/mL)	C _{min} (ng/mL)
16	82653 (41)	5453 (46)	3719 (42)	3019 (46)

幾何平均（幾何変動係数%）

16.3 分布

健康成人にポサコナゾール300mgを30分間かけて点滴静注した際の平均分布容積は197Lであり、血管外への分布が示された。ポサコナゾールはヒト血漿蛋白との結合率が高く（>98%）、大部分はアルブミンに結合する（*in vitro*）（外国人データ）。

16.4 代謝

健康成人に [14C] ポサコナゾールの経口懸濁液^注 投与後、血漿中でポサコナゾールは主に未変化体として存在していた。血漿中代謝物の大部分はグルクロン酸抱合体で、チトクロムP450（CYP）により生成される酸化代謝物は、少量しか認められなかった（外国人データ）。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人に [14C] ポサコナゾールを経口懸濁液^注 として投与した際、放射能は主として糞中に排泄され（投与放射能の77%）、その主成分は未変化体であった（投与放射能の66%）。消失における腎排泄の寄与は小さく、投与放射能の14%が尿中に排泄された（未変化体は投与放射能の0.2%未満）。尿及び糞中に排泄される代謝物は、投与放射能の約17%であった（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 体重

ポサコナゾールの母集団薬物動態解析において、体重はポサコナゾールのクリアランスに関連しており、低体重の患者ではポサコナゾールの曝露量は概して増加することが示唆された（日本人及び外国人データ）。体重が120kgを超える患者ではポサコナゾールの曝露量が低くなるおそれがある。[9.1.3 参照]

16.6.2 腎機能障害

ポサコナゾール経口懸濁液^注 の単回投与後、軽度及び中等度の腎機能障害（12例、クレアチニンクリアランス≥20mL/min/1.73m²）がポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響はみられなかったため、用量調節の必要はない。重度腎機能障害（6例、クレアチニンクリアランス<20mL/min/1.73m²）を有する被験者では、ポサコナゾールのAUCのばらつき（変動係数：96%）がその他の腎機能障害群（変動係数：≤32%）と比較して大きかった（表2）。ポサコナゾールは血液透析で除去されない（外国人データ）。[9.2.2、13. 参照]

表2 ポサコナゾール経口懸濁液400mg^注 を腎機能正常被験者又は腎機能障害を有する被験者に食後単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

被験者	例数	AUC _{last} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	t _{1/2} (hr)
腎機能正常	6	17554 (40)	555 (40)	5.50 (5.00-8.00)	24.1 (22)
軽度 腎機能障害	6	15425 (28)	631 (47)	5.00 (5.00-6.00)	28.1 (22)
中等度 腎機能障害	6	17316 (32)	486 (37)	8.00 (5.00-12.00)	29.6 (17)
重度 腎機能障害	6	20826 (96)	809 (93)	5.00 (5.00-7.00)	23.4 ^b (23)

平均値（変動係数%）

a中央値（範囲）、b4例

16.6.3 肝機能障害

軽度、中等度及び重度肝機能障害（それぞれChild-PughクラスA、B及びC）を有する被験者並びに肝機能正常被験者にポサコナゾール経口懸濁液400mg^注 を単回投与した際の血漿中薬物動態パラメータは表3のとおりであった（外国人データ）。

表3 ポサコナゾール経口懸濁液400mg^注 を肝機能正常被験者又は肝機能障害を有する被験者に食後単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ

被験者	例数	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (hr)	t _{1/2} (hr)
軽度 肝機能障害	6	31700 ^c (39)	694 (41)	6.50 (5.00-12.00)	38.5 ^c (28)
肝機能正常 ^b	6	23400 ^c (20)	689 (30)	5.00 (5.00-6.00)	26.9 ^c (19)
中等度 肝機能障害	6	25700 ^c (24)	724 (15)	5.00 (4.00-6.00)	27.3 ^c (24)
肝機能正常 ^b	6	22300 ^c (59)	517 (80)	5.50 (4.00-8.00)	26.5 ^c (22)
重度 肝機能障害	6	24400 (37)	403 (31)	9.00 (6.00-24.00)	43.1 (43)
肝機能正常 ^b	6	18700 ^c (40)	608 (35)	5.00 (5.00-6.00)	27.6 ^c (20)

平均値（変動係数%）

a中央値（範囲）、b肝機能障害を有する被験者と人種、年齢、身長、体重及び性別でマッチングさせた肝機能正常被験者、c5例

- 16.6.4 高齢者
ボサコナゾールの母集団薬物動態解析において、加齢はボサコナゾールのクリアランスに関連しており、高齢の患者ではボサコナゾールの曝露量は概して増加することが示唆された（日本人及び外国人データ）。
- 16.7 薬物相互作用
- 16.7.1 *In vitro*試験
ボサコナゾールの主要な代謝経路はUGT1A4を介したUDPグルクロン酸抱合である。また、ボサコナゾールはP-gpの基質である。ボサコナゾールはCYP3A4の強力な阻害剤であるため、ボサコナゾールとの併用によりCYP3A4で代謝される薬物の血中濃度は増加する可能性がある。また、ボサコナゾールは腸管でP-gpを阻害する可能性がある。[10. 参照]
- 16.7.2 臨床薬物相互作用試験
表4に注意喚起のある併用薬に関して、臨床薬物相互作用試験で認められた薬物動態への影響をまとめた（外国人データ）。[10.1、10.2 参照]

表4 併用による薬物動態への影響

併用薬	例数 ^a	平均比（90%信頼区間） [併用時／非併用時]	
		ボサコナゾールへの影響	併用薬への影響
リファブチン 300mg QD	8/12	AUC：0.51 (0.37, 0.71) C _{max} ：0.57 (0.43, 0.75)	－
フェニトイン 200mg QD	12/12	AUC：0.50 (0.36, 0.71) C _{max} ：0.59 (0.44, 0.79)	－
エファビレンツ 400mg QD	11/13	AUC：0.50 (0.43, 0.60) C _{max} ：0.55 (0.47, 0.66)	－
ホスアンプレナビル 700mg BID	20/20	AUC：0.77 (0.68, 0.87) C _{max} ：0.79 (0.71, 0.89)	－
リファブチン 300mg QD	8/8	－	AUC：1.72 (1.51, 1.95) C _{max} ：1.31 (1.10, 1.57)
シクロスポリン	4/4	－	血中トラフ濃度上昇 (シクロスポリンの用量は最大で29%減量が必要であった。)
タクロリムス 0.05mg/kg 単回投与	34/34	－	AUC：4.58 (4.03, 5.19) C _{max} ：2.21 (2.01, 2.42)
シロリムス 2mg 単回投与	12/12	－	AUC：8.88 (7.26, 10.9) C _{max} ：6.72 (5.62, 8.03)
ミダゾラム（静注） 0.4mg 単回投与	12/12	－	AUC：6.24 (5.43, 7.16) C _{max} ：1.62 (1.41, 1.86)
ミダゾラム（経口） 2mg 単回投与	12/12	－	AUC：4.97 (4.46, 5.54) C _{max} ：2.38 (2.13, 2.66)
シンバスタチン 40mg 単回投与	12/12	－	AUC：10.60 (8.63, 13.02) C _{max} ：11.41 (7.99, 16.29)
アタザナビル 300mg QD	12/12	－	AUC：3.68 (2.89, 4.70) C _{max} ：2.55 (1.89, 3.45)
アタザナビル／リトナビル 300mg/100mg QD	12/12	－	〈アタザナビル〉 AUC：2.46 (1.93, 3.13) C _{max} ：1.53 (1.13, 2.07) 〈リトナビル〉 AUC：1.80 (1.39, 2.31) C _{max} ：1.49 (1.04, 2.15)

QD：1日1回投与、BID：1日2回投与

a例数（併用時／非併用時）

注）本剤と剤形が異なる。本剤の用法・用量は、通常、成人にはボサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注である。

17. 臨床成績

- 17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防〉
- 17.1.1 海外第Ⅲ相試験（P01899試験）
侵襲性真菌症の発症リスクが高い患者を対象にボサコナゾールの侵襲性真菌症の予防効果を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照試験を実施した。主要有効性評価項目は、外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例）の発症率であった。
P01899試験は、急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群に対する寛解導入化学療法により持続性の好中球減少症を有する又は予測される患者を対象に、ボサコナゾール経口懸濁液群（1回200mg1日3回、食事とともに投与）[※]と対照群（フルコナゾール1回400mg1日1回又はイトラコナゾール1回200mg1日2回）を評価した評価者盲検試験であった。投与期間の中央値は、両投与群で類似していた（ボサコナゾール群：25日間、フルコナゾール／イトラコナゾール群：21日間）。無作為割付けから治験薬の最終投与7日後までの期間の侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例）の発症率において、フルコナゾール／イトラコナゾール群に対するボサコナゾール経口懸濁液群の優越性が示された¹⁾。

表1 好中球減少症を有する又は予測される患者における無作為割付けから治験薬の最終投与7日後までの期間の侵襲性真菌症の発症率（％）（P01899試験、全無作為化例）

侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例） [†] の発症率n/N（％）		P値
ボサコナゾール経口懸濁液群	フルコナゾール／イトラコナゾール群	
7/304（2）	25/298（8）	0.0009

†外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。

副作用発現割合は、ボサコナゾール経口懸濁液群で34％（102/304例）であった。主な副作用は、悪心7％（22/304例）、下痢7％（20/304例）、嘔吐5％（14/304例）、QT/QTc延長4％（12/304例）、低カリウム血症3％（9/304例）、発疹3％（9/304例）、腹痛3％（9/304例）、粘膜炎NOS2％（7/304例）、ビリルビン血症2％（7/304例）、肝酵素上昇2％（7/304例）、ALT増加2％（7/304例）、AST増加2％（6/304例）、消化不良2％（5/304例）、γ-GTP増加2％（5/304例）、頭痛2％（5/304例）であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（C/I98-316試験）

侵襲性真菌症の発症リスクが高い患者を対象にボサコナゾールの侵襲性真菌症の予防効果を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、実薬対照試験を実施した。主要有効性評価項目は、外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例）の発症率であった。
C/I98-316試験は、移植片対宿主病を有する同種造血幹細胞移植患者を対象に、ボサコナゾール経口懸濁液群（1回200mg1日3回、食事とともに投与）[※]と対照群（フルコナゾール1回400mg1日1回）を評価した二重盲検試験であった。投与期間の中央値は、両投与群で類似していた（ボサコナゾール群：111日間、フルコナゾール群：108日間）。無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間の侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例）の発症率において、フルコナゾール群に対するボサコナゾール経口懸濁液群の非劣性が示された²⁾。

表2 移植片対宿主病を有する同種造血幹細胞移植患者における無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間の侵襲性真菌症の発症率（％）（C/I98-316試験、全無作為化例）

侵襲性真菌症（確定診断例 又は臨床診断例）↑の発症率 n/N（％）		オッズ比	P値	95.01% 信頼区間	最大値‡
ボサコナゾール 経口懸濁液群	フルコナゾール 群				
16/301（5）	27/299（9）	0.5614	0.0740	0.2959- 1.0651	1.1625

†外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。

‡無作為割付けから治験薬投与112日後までの期間における侵襲性真菌症（確定診断又は臨床診断例）の発症率に基づき算出する値で、フルコナゾール群の侵襲性真菌症の発症率との15%の差に相当する。95.01%信頼区間の上限がこの最大値より下回った場合、非劣性と判定した。

副作用発現割合は、ボサコナゾール経口懸濁液群で36％（107/301例）であった。主な副作用は、悪心7％（22/301例）、嘔吐4％（13/301例）、ALT増加3％（9/301例）、γ-GTP増加3％（9/301例）、AST増加3％（8/301例）、下痢3％（8/301例）、ビリルビン血症3％（8/301例）、肝酵素上昇3％（8/301例）、血中クレアチニン増加2％（6/301例）、Al-P増加2％（5/301例）、薬物濃度変化2％（5/301例）であった。

17.1.3 海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の予防又は治療患者並びに血液悪性腫瘍に対する化学療法に伴う好中球減少症を有する又は予測される患者に対して、真菌感染の予防薬としてボサコナゾールの錠剤を投与した際の薬物動態及び安全性を評価する後期第Ⅰ相／第Ⅲ相、非対照試験を実施した。
P05615試験では、210例にボサコナゾール錠剤を初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回経口投与した（投与期間の中央値28日間）³⁾。

副作用発現割合は、40％（84/210例）であった。主な副作用は、悪心11％（23/210例）、下痢8％（16/210例）、腹痛4％（9/210例）、嘔吐4％（9/210例）、ALT増加4％（9/210例）、AST増加4％（8/210例）、低カリウム血症3％（6/210例）、上腹部痛2％（5/210例）、消化不良2％（5/210例）、肝機能検査異常2％（5/210例）、低リン酸血症2％（5/210例）、発疹2％（5/210例）、鼓腸2％（4/210例）であった。

17.1.4 海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）

造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の予防又は治療患者並びに血液悪性腫瘍に対する化学療法に伴う好中球減少症を有する又は予測される患者に対して、真菌感染の予防薬としてボサコナゾールの静注液を投与した際の薬物動態及び安全性を評価する後期第Ⅰ相／第Ⅲ相、非対照試験を実施した。
P05520試験では、237例にボサコナゾール静注液を初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回中心静脈ラインから点滴静注した（投与期間の中央値9日間）⁴⁾。

副作用発現割合は、静注液投与期で30％（72/237例）であった。主な副作用は、下痢8％（19/237例）、悪心5％（12/237例）、発疹5％（11/237例）、嘔吐4％（9/237例）、低カリウム血症4％（9/237例）、頭痛3％（7/237例）、腹痛3％（6/237例）、ALT増

加2% (5/237例)、血中ビリルビン増加2% (5/237例)、味覚異常2% (5/237例)、食欲減退2% (4/237例)、低マグネシウム血症2% (4/237例)、そう痒症2% (4/237例)であった。

《真菌症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）の治療》

17.1.5 国内第Ⅲ相試験（P101試験）

深在性真菌症患者を対象にポサコナゾールの有効性及び安全性を評価するため、第Ⅲ相、無作為化、非盲検、実薬対照試験を実施した。慢性肺アスペルギルス症又は侵襲性アスペルギルス症と治験担当医師により診断された患者は2：1の比でポサコナゾール群又はポリコナゾール群に無作為に割り付けられた。また、ムーコル症と治験担当医師により診断された3例は、すべてポサコナゾールを投与した。投与開始時の製剤（経口剤又は注射剤）は、患者の状態に応じて選択し、ポサコナゾール群については初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、錠剤では経口投与、静注液では中心静脈ラインから点滴静注した。ポリコナゾール群については注射剤では初日に1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注、経口剤では初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は1回200mgを1日2回経口投与した。ムーコル症患者へのポサコナゾール（錠剤又は静注液）の投与期間は3例とも84日間であった。

ムーコル症についての外部の判定委員会評価者が判定した治験薬初回投与から84日時点の総合効果[†]は、ポサコナゾールを投与された3例全てで有効であった[‡]。

†ムーコル症では、臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果に基づき総合効果を完全奏効、一部奏効、不変、悪化、判定不能の5段階で評価し、このうち、完全奏効及び一部奏効を有効とした。

副作用発現割合は、ポサコナゾール（錠剤又は静注液）群で73% (56/77例)であった（投与期間の中央値78日間）。主な副作用は、発熱22%（17/77例）、高血圧14%（11/77例）、肝機能異常13%（10/77例）、低カリウム血症13%（10/77例）、食欲減退12%（9/77例）、ALT増加9%（7/77例）、AST増加9%（7/77例）、心電図QT延長8%（6/77例）、悪心5%（4/77例）、発疹5%（4/77例）であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験（P00041試験）

標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症患者（確定診断又は臨床診断例）を対象にポサコナゾール経口懸濁液（800mg／日を分割して、食事とともに投与）[‡]の有効性及び安全性を評価するため、第Ⅲ相、非盲検試験を実施した。侵襲性真菌症診断を含む患者の試験組入れの適格性及び有効性を外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した。

発症頻度が低い以下の疾患における治療終了時の総合効果についても、外部の判定委員会評価者が盲検下で判定した⁶⁾。

(1) フサリウム症

ポサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたフサリウム症患者18例のうち、7例で治療終了時の総合効果が有効（完全奏効又は一部奏効）であった。

(2) ムーコル症

ポサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたムーコル症患者11例のうち、6例で治療終了時の総合効果が有効（完全奏効又は一部奏効）であった。

(3) コクシジオイデス症

ポサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたコクシジオイデス症患者16例のうち、11例で治療終了時の総合効果が有効（完全奏効又は一部奏効）であった。

(4) クロモブラストミコーシス及び菌腫

ポサコナゾール経口懸濁液の経口投与を受けたクロモブラストミコーシス及び菌腫患者11例のうち、9例で治療終了時の総合効果が有効（完全奏効又は一部奏効）であった。

副作用発現割合は、42%（140/330例）であった（投与期間の中央値102.5日間）。主な副作用は、悪心9%（31/330例）、嘔吐6%（19/330例）、腹痛5%（16/330例）、頭痛5%（15/330例）、下痢3%（11/330例）、ALT増加3%（11/330例）、AST増加3%（9/330例）、発疹3%（9/330例）であった。

注）本剤と剤形が異なる。本剤の用法・用量は、通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は300mgを1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ポサコナゾールは、真菌細胞の細胞膜を構成するエルゴステロールの生合成を阻害することにより抗真菌作用を示す。

18.2 抗真菌作用

ポサコナゾールは次の真菌に対して*in vitro*で抗真菌作用を示した。*Aspergillus*属（*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. niger*、*A. terreus*等）、*Candida*属（*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. guilliermondii*、*C. dubliniensis*等）、*Cryptococcus neoformans*、*Fusarium*属、ムーコル目 [*Mucor*属、*Rhizopus*属、*Cunninghamella*属、*Rhizomucor*属、*Lichtheimia*属 (*Absidia*属)、*Apophysomyces*属、*Saksenaea*属、*Cokeromyces*属]、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌 [*Fonsecaea*属、*Scedosporium*属、*Pseudallescheria*属、*Exophiala*属 (*Wangiella*属)、

*Phialophora*属、*Cladosporium*属、*Cladophialophora*属、*Alternaria*属、*Bipolaris*属、*Aspergillus nidulans*等]、二形性真菌 (*Histoplasma*属、*Blastomyces*属、*Coccidioides*属、*Paracoccidioides*属、*Penicillium marneffe*i、*Sporothrix*属)、皮膚糸状菌 (*Trichophyton*属、*Microsporum*属等)

ポサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬に低感受性又は耐性を示す次の酵母様真菌及び糸状菌に対して幅広い抗真菌スペクトルを示した。

- *Candida*属（ポリコナゾール、イトラコナゾール又はフルコナゾールに対して耐性を示す*C. albicans*の分離株を含む）
- フルコナゾールに対して自然耐性を示す*C. glabrata*及び*C. krusei*
- アムホテリシンBに対して自然耐性を示す*C. lusitaniae*
- *Aspergillus*属（ポリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール又はアムホテリシンBに対して耐性を示す分離株を含む）
- 以前はアゾール系抗真菌薬が感受性を示さないと考えていたムーコル目等の分離株 [*Mucor*属、*Rhizopus*属、*Rhizomucor*属、*Lichtheimia*属 (*Absidia*属) 等]

ポサコナゾールは一部の真菌に対して*in vitro*で殺菌的に作用した。ポサコナゾールは酵母様真菌及び糸状菌による感染動物（マウス、モルモット及びウサギ）モデルで抗真菌作用を示したが、最小発育阻止濃度と効果に一貫した相関性は認められなかった。

18.3 薬剤耐性

*C. albicans*ではポサコナゾールに対する耐性株は実験的に誘導出来なかったが、*A. fumigatus*ではポサコナゾールに低感受性を示す変異株が実験的に $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-9}$ の頻度で出現した。ポサコナゾールに低感受性を示す*C. albicans*及び*A. fumigatus*の臨床分離株がまれに認められる。このような低感受性を示すまれな例では、低感受性と臨床での有効性に明らかな相関性は認められていない。他のアゾール系抗真菌薬に耐性の真菌による感染症患者で有効性が認められており、このことは他のアゾール系抗真菌薬又はアムホテリシンBに耐性が誘導された*Candida*属及び*Aspergillus*属の株に対して*in vitro*で抗真菌作用を示すことと一致している。ポサコナゾールのブレイクポイントはいずれの菌種に対しても決定されていない。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称：ポサコナゾール（Posaconazole）

略 号：PSCZ

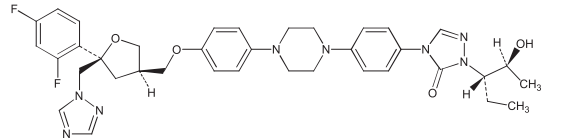
化学名：4-[(4-{4-[4-(((3*R*,5*R*)-5-(2,4-Difluorophenyl)-5-[(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)phenyl]piperazin-1-yl)phenyl]-2-[(2*S*,3*S*)-2-hydroxypentane-3-yl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-one

分子式：C₃₇H₄₂F₂N₈O₄

分子量：700.79

性 状：白色の粉末で、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



21. 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。

22. 包装

1バイアル（16.7mL）×10

23. 主要文献

- 1) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（P01899試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 2) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（C/198-316試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 3) 社内資料：海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 4) 社内資料：海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.2）
- 5) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（P101試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.3）
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（P00041試験）（2020年1月23日承認、CTD2.7.6.4）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7006584804

クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

第 1 部（モジュール 1）：
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

旭化成ファーマ株式会社

略号一覧

略号	省略していない表現
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
AUC	area under the concentration-time curve（血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUCtau	area under the plasma concentration-time curve over the dosing interval（1 投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積）
BCRP	breast cancer resistance protein（乳癌耐性蛋白質）
BID	bis in die（1 日 2 回）
Cmax	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
Ctrough	trough plasma concentration（定常状態における最低血漿中濃度）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DRC	data review committee（データレビュー委員会）
EOT	end of treatment（治験薬投与終了時）
ESRD	end stage renal disease（末期腎不全）
EU	European union（欧州連合）
γ -GTP	gamma-glutamyltransferase（ γ -グルタミルトランスフェラーゼ）
i.v.	intravenous（静脈内）
MATE1	multidrug and toxic compound extrusion 1（多剤・毒性化合物排出蛋白 1）
MIC	minimum inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）
mITT	modified intent to treat（侵襲性真菌症の確定例または臨床診断例とされた被験者集団）
MPA	micophenolic acid（ミコフェノール酸）
MPAG	glucuronide of MPA（ミコフェノール酸のフェノール性水酸基グルクロン酸抱合体代謝物）
myITT	mycological intent to treat（侵襲性アスペルギルス症の確定例または臨床診断例とされた被験者集団）
OCT2	organic cation transporter 2（有機カチオントランスポーター2）
P450 _{14DM}	チトクローム P450 依存性ラノステロール-14 α -脱メチル化酵素
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白）
PK	pharmacokinetics（薬物動態学）
QD	quaque die（1 日 1 回）
QTc	corrected QT interval（補正した QT 間隔）
TEAE	treatment emergent adverse event（治験薬投与後に発現した有害事象）
Tmax	time of Cmax（最高血漿中濃度到達時間）
UDP	uridine diphosphate（ウリジン二リン酸）
UGT	UDP-glucuronosyltransferase（ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素）
Vss	volume of distribution at steady state（定常状態における分布容積）
本剤	イサブコナゾニウム硫酸塩を有効成分として含有する抗真菌薬。凍結乾燥製剤とカプセル剤の 2 つの剤形がある。海外販売名：CRESEMBA®

目次

1. 添付文書（案）	4
2. 効能又は効果（案）及びその設定根拠.....	21
2.1 効能又は効果（案）	21
2.2 効能又は効果（案）の設定根拠.....	21
2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠	23
3. 用法及び用量（案）及びその設定根拠.....	23
3.1 用法及び用量（案）	23
3.2 用法及び用量（案）の設定根拠.....	23
3.3 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠	25
4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	25

1. 添付文書（案）

以下に添付文書（案）を示す。

貯 法：室温保存
有効期間：30ヵ月深在性真菌症治療剤
イサブコナゾニウム硫酸塩カプセル承認番号
販売開始クレセンバ®カプセル100mg
CRESEMBA® Capsules創薬、処方箋医薬品^(注)

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 リトナビル、コピシスタット含有製剤、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、ロミタピドメシル酸塩、ピモジドを投与中の患者 [10.1参照]

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	クレセンバカプセル100mg
有 効 成 分	1カプセル中 イサブコナゾニウム硫酸塩186.3mg (イサブコナゾールとして100mg)
添 加 剤	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 カプセル本体：エデト酸二ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース

3.2 製剤の性状

販 売 名	クレセンバカプセル100mg
剤 形	硬カプセル剤
色 調	キャップ：白色 ボディ：濃い黄赤色
大 き さ	長径：24.2mm 短径：7.7mm
外 形	
号 数	0el号
重 量	約696mg
識別コード	C100

4. 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））

5. 効能・効果に関連する注意

本剤を投与する前に、原因真菌を分離及び同定するための真菌培養、病理組織学的検査等の他の検査のための試料を採取すること。培養等の検査の結果が得られる前に薬物療法を開始する場合でも、検査の結果が明らかになった時点でそれに応じた抗真菌剤による治療を再検討すること。

6. 用法・用量

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。

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 カプセル剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。
- 7.2 投与期間は基礎疾患の状態、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づき設定すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、9.3.2、11.1.2、16.6.2参照]
- 8.2 急性腎障害、腎不全があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3、16.6.1参照]
- 8.3 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- 8.4 ラット及びマウスにおいて発がん性が認められているので、本剤を長期投与する場合は治療上の有益性と危険性を考慮して投与の継続を慎重に判断すること。[15.2.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 他のアゾール系抗真菌剤に対し薬物過敏症の既往歴のある患者
類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがある。
- 9.1.2 先天性QT短縮症候群の患者
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。QT間隔が短縮するおそれがある。[17.3.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.2、16.6.2参照]

- 9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A及びB）
本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、副作用の発現に十分注意すること。[8.1、11.1.2、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギにおいて、それぞれ臨床曝露量（AUC）未満の曝露量で、胎児に骨格異常（催奇形性）が認められた^{1,2)}。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている³⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

イサブコナゾールは、CYP3Aで代謝される。また、CYP3Aを中程度に阻害、CYP2B6を誘導、P糖蛋白（P-gp）、有機カチオントランスポーター（OCT）2、多剤・毒性化合物排出蛋白（MATE）1、UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase, UGT）を阻害する。[16.4、16.7.1、16.7.2参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル (ノービア) コピシスタット含有製剤 (スタリビルド、ゲンボイ ヤ、シムツーザ、プレジコビックス) イトラコナゾール (イトリゾール) ポリコナゾール (ブイフェンド) クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド) [2.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤はCYP3Aを強く阻害する。
リファンピシン (リファジン) リファブチン (ミコブティン) カルバマゼピン (テグレートール) フェノバルビタール (フェノバル) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 フェニトイン (アレビアチン、ヒダントール) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) [2.1、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤等はCYP3Aを強く誘導する。
ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド) [2.1参照]	ロミタピドの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A)を阻害する。
ピモジド (オーラップ) [2.1参照]	ピモジドの血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロピナビル・リトナビル [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は本剤の副作用発現に十分に注意すること。 ロピナビル・リトナビルの血中濃度が低下するおそれがあるため、併用する場合はロピナビル・リトナビルの有効性の減弱について十分に注意すること。	リトナビルはCYP3Aを阻害する。 ロピナビル・リトナビルの血中濃度が低下する機序は不明。
CYP3Aを阻害する薬剤等 ニルマトレルビル・リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は本剤の副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤等はCYP3Aを阻害する。
CYP3Aにより代謝される薬剤 免疫抑制剤 タクロリムス、シロリムス、シクロスポリン ミダゾラム フェンタニル ベネトクラクス [再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病] メチルプレドニゾロン デキサメタゾン シンバスタチン アムロジピン等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意すること。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A)を阻害する。
エファビレンツ	相互に血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてエファビレンツの用量を調節すること。	本剤はエファビレンツの代謝酵素(CYP2B6)を誘導し、エファビレンツは本剤の代謝酵素(CYP3A)を誘導する。
シクロホスファミド	シクロホスファミドの血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてシクロホスファミドの用量を調節すること。	本剤はシクロホスファミドの代謝酵素(CYP2B6)を誘導する。
ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン、ビンブラスチン等 コルヒチン エベロリムス	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤はCYP3A及びP-gpの基質であり、本剤はCYP3A及びP-gpを阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gpの基質となる薬剤 フェキソフェナジン トルバプタン 抗悪性腫瘍剤 ニロチニブ ラパチニブ ジゴキシン ダビガトランエテ キシラートメタン スルホン酸塩等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤はP-gpの基質であり、本剤はP-gpを阻害する。
ミコフェノール酸モフェチル [16.7.2参照]	活性代謝物であるミコフェノール酸の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はミコフェノール酸の副作用発現に十分に注意すること。	本剤はミコフェノール酸の代謝酵素(UGT)を阻害する。
メトホルミン [16.7.2参照]	メトホルミンの血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてメトホルミンの用量を調節すること。	メトホルミンはOCT2及びMATE1の基質であり、本剤はOCT2及びMATE1を阻害する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.2 肝機能障害

肝機能検査異常（13.7%）、肝機能異常（6.8%）、肝損傷（1.4%）、肝炎（頻度不明）があらわれることがある。[8.1、9.3.1、9.3.2、16.6.2参照]

11.1.3 急性腎障害（1.4%）、腎不全（頻度不明） [8.2、16.6.1参照]

11.1.4 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症
心臓障害		動悸、心室性期外収縮	心房細動、心房粗動、徐脈、上室性期外収縮、上室性頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい
内分泌障害		抗利尿ホルモン不適分泌	
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐	腹部膨満、腹痛、便秘、消化不良
一般・全身障害及び投与部位の状態		末梢性浮腫	無力症、胸痛、疲労、倦怠感
肝胆道系障害		胆嚢炎	肝腫大
免疫系障害			過敏症
臨床検査		血圧低下、血小板数減少、血中クレアチニン増加、好中球数減少、心電図異常、体重減少	

	5%以上	5%未満	頻度不明
代謝及び栄養障害		高カリウム血症、食欲減退、低ナトリウム血症	低アルブミン血症、低血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下	背部痛
神経系障害		異常感覚、感覚障害、感覚鈍麻、傾眠、味覚不全、痙攣発作	脳症、頭痛、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失神、痙攣
精神障害			譫妄、うつ病、不眠症
腎及び尿路障害		血尿、腎機能障害	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、口腔咽頭不快感、発声障害	急性呼吸不全、気管支痙攣、頻呼吸
皮膚及び皮下組織障害		そう痒性皮疹、光線過敏性反応、湿疹、皮膚乾燥、薬疹、冷汗	脱毛症、皮膚炎、点状出血、そう痒症、発疹
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧、血栓性静脈炎

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析によって除去されない。[16.6.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 プリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。
シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
- 14.1.2 本剤は吸湿性を有するため、服用直前にプリスターシートから取り出すよう指導すること。
- 14.1.3 カプセルは嚥んだり、粉碎したり、溶解したり、開けたりせず、そのまま服用するよう指導すること。
- 14.1.4 乾燥剤が入ったプリスターシートに穴を開けないように、また、乾燥剤を取り出して飲み込まないように指導すること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 マウスのがん原性試験（2年間投与）において、肝芽細胞腫の増加及び肝臓の血管腫の増加が臨床曝露量（AUC）のそれぞれ0.6倍及び1.0倍以上の曝露量で認められた⁴⁾。ラットのがん原性試験（2年間投与）において、皮膚線維腫の増加及び子宮内膜腺癌の増加が臨床曝露量のそれぞれ2.6倍及び3.8倍の曝露量で認められた⁵⁾。なお、臨床試験においてヒトにおける本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は報告されていない。[8.4参照]
- 15.2.2 本剤のコレステロール合成に関与するCYP51阻害作用⁶⁾に関連して、ラット反復経口投与試験において卵巣の間質細胞空胞化が臨床曝露量（AUC）の2.2倍以上の曝露量、ラット及びカニクイザル反復経口投与試験において副腎の皮質細胞肥大・空胞化が臨床曝露量の1.1倍の曝露量で認められた^{7,8)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤（イサブコナゾールとして100[※]、200、400mg[※]）を単回経口投与した際、速やかに吸収された。イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は、表1及び図1のとおりであった⁹⁾。

表1 日本人健康成人男性に本剤（イサブコナゾールとして100^注）、200、400mg^注）を単回経口投与した際のイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

用量 (mg)	100	200	400
投与経路	経口	経口	経口
例数	8	8	8
Cmax (ng/mL)	1657 (26.2)	2933 (19.7)	5844 (16.9)
AUCinf (ng・hr/mL)	46803 (40.7)	110737 (26.0)	210510 (29.5)
Tmax ^{a)} (hr)	2.50(1.00-4.00)	2.50(2.00-3.00)	2.00(2.00-4.00)
CL/F (mL/hr)	2396 (32.2)	1949 (33.9)	2063 (31.4)
T1/2 (hr)	51.292 (34.3)	83.939 (36.6)	56.656 (37.8)

平均値（変動係数%）

a) 中央値（範囲）

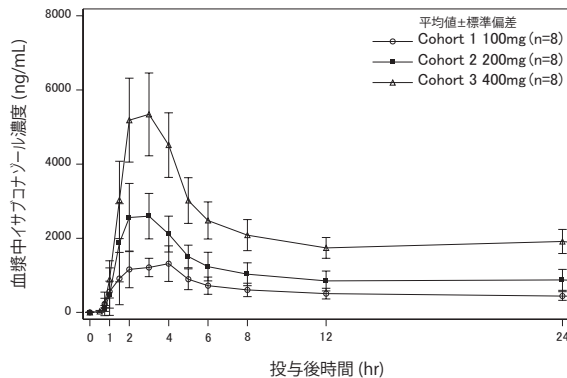


図1 日本人健康成人男性に本剤（イサブコナゾールとして100^注）、200、400mg^注）を単回経口投与した際の血漿中イサブコナゾール濃度推移（投与後24時間）

16.1.2 反復投与

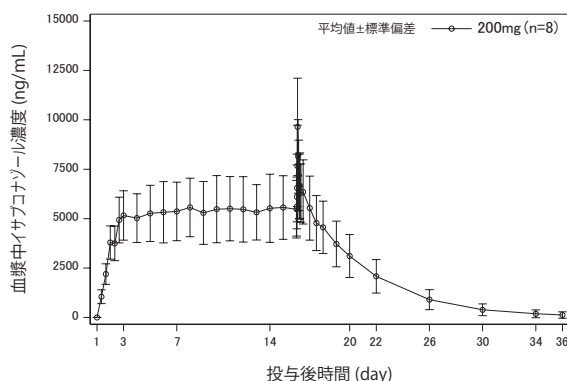
日本人健康成人男性に本剤（イサブコナゾールとして200mg）を16日間反復経口投与（初日及び2日目は1日3回、3日目以降は1日1回投与）した際、平均血漿中イサブコナゾールのトラフ濃度は1日目から2日目までは徐々に上昇し、3日目から16日目までは一定のトラフ濃度を維持した。イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は、表2及び図2のとおりであった⁹⁾。

表2 日本人健康成人男性に1回200mgを16日間反復投与（初日及び2日目は1日3回、3日目以降は1日1回投与）した際の定常状態におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

用量 (mg)	200
投与経路	経口
例数	8
Ctrough (ng/mL)	5479 (26.6)
Cmax (ng/mL)	9720 (24.9)
AUCtau (ng・hr/mL)	153108 (25.0)
Tmax ^{a)} (hr)	2.00 (2.00-3.00)

平均値（変動係数%）

a) 中央値（範囲）



1日目から15日目の血漿中イサブコナゾール濃度は、治験薬投与開始前のみ示す

図2 日本人健康成人男性に1回200mgを16日間反復経口投与（初日及び2日目は1日3回、3日目以降は1日1回投与）した際の定常状態における血漿中イサブコナゾール濃度推移

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人に本剤（イサブコナゾールとして400mg^注）を空腹時単回経口投与したときのイサブコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティは約98%であった^{10,11)}（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人に本剤（イサブコナゾールとして400mg^注）を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、空腹時投与に比べ、Cmaxは8%低下、AUCは10%増加した。本剤は、食事とは関係なく投与可能である^{10,11)}（外国人データ）。

16.3 分布

イサブコナゾールは広く分布し、日本人健康被験者の平均分布容積（Vss）は180Lであった¹⁰⁾。イサブコナゾールは血漿タンパクとの結合率が高かった（>99%）¹²⁾（外国人データ）。

16.4 代謝

イサブコナゾニウム硫酸塩は、血液中でエステラーゼ（主としてブチリルコリンエステラーゼ）により、活性体であるイサブコナゾールに速やかに加水分解され、イサブコナゾールは、主にCYP3A4及びCYP3A5により代謝される（*in vitro*データ）。

健康成人に（シアノ-¹⁴C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回経口投与した際、イサブコナゾールと共にいくつかの微量代謝物が認められた。健康成人に（ピリジニルメチル-¹⁴C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回点滴静脈内投与した際、不活性分解生成物の代謝物と共にいくつかの微量代謝物が認められた。イサブコナゾール及び不活性分解生成物の代謝物を除き、投与薬物に関連する物質のAUCの10%を超える代謝物は認められなかった¹⁰⁾（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に（シアノ-¹⁴C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与した際、投与放射能の46.1%が糞中に、45.5%が尿中に排泄された。尿中に排泄されたイサブコナゾールは、投与放射能の1%未満であった。

不活性分解生成物は主に代謝により消失し、その後、代謝物が腎排泄を受ける。尿中に排泄された不活性分解生成物は投与放射能の1%未満であった。（ピリジニルメチル-¹⁴C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内投与した際、投与放射能の95%が尿中に排泄された¹⁰⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度（クレアチニン・クリアランス50～80mL/min/1.73m²）、中等度（クレアチニン・クリアランス30～50mL/min/1.73m²）及び重度（クレアチニン・クリアランス30mL/min/1.73m²未満）の腎機能障害被験者、並びに腎機能正常被験者に本剤（イサブコナゾールとして200mg）を単回点滴静脈内投与した際、イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表3のとおりであった。非結合型イサブコナゾールのAUCinfの最小二乗幾何平均値は、腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ1.21倍、1.55倍及び1.96倍であった。

末期腎不全（ESRD）被験者及び腎機能正常被験者に本剤（イサブコナゾールとして200mg）を単回点滴静脈内投与した際、イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表3のとおりであった。非結合型イサブコナゾールのAUC₇₂の最小二乗幾何平均値は、腎機能正常被験者と比較して、末期腎不全（ESRD）被験者で1.23倍であ

った。イサブコナゾールは血液透析で除去されない¹⁰⁾ (外国人データ)。[8.2、11.1.3、13.1参照]

表3 腎機能障害の程度が異なる被験者におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

	イサブコナゾール					
	腎機能障害の程度が異なる被験者を対象とした試験				ESRD被験者を対象とした試験	
	正常 (n=8)	軽度 (n=8)	中等度 (n=8)	重度 (n=5)	正常 (n=8)	ESRD ^{b)} (n=8)
AUC ^{a)} (ng・hr/mL)	98776 (51.1)	96240 (48.7)	97161 (27.1)	98776 (54.6)	36912 (25.8)	25053 (40.1)
Cmax (ng/mL)	4443 (16.3)	3945 (28.4)	4059 (33.9)	3427 (25.4)	4583 (24.0)	3741 (34.3)

平均値 (変動係数%)

a) AUCinf: 腎機能障害の程度が異なる被験者を対象とした試験におけるAUC

AUC₇₂: ESRD被験者を対象とした試験におけるAUC

b) 血液透析終了約1時間後に投与

16.6.2 肝機能障害患者

軽度 (Child-Pugh分類A) 及び中等度 (Child-Pugh分類B) 肝機能障害被験者、並びに肝機能正常被験者に本剤 (イサブコナゾールとして100mg^{注1)}) を単回点滴静脈内投与あるいは単回経口投与した際、イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表4のとおりであった。非結合型イサブコナゾールのAUCinfの最小二乗幾何平均値は、肝機能正常被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ1.40~2.38倍、2.18~3.01倍であった。重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) を対象とした試験は実施していない¹²⁾ (外国人データ)。[8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.2参照]

表4 肝機能障害の程度が異なる被験者におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

	肝機能障害の程度	アルコール性肝機能障害被験者を対象とした試験		ウイルス性肝機能障害被験者を対象とした試験	
		静脈内	経口	静脈内	経口
		正常 (n=8)	軽度 (n=8)	中等度 (n=8)	重度 (n=8)
AUCinf (ng・hr/mL)	正常 (n=8)	38993 (30.8)	43386 (23.5)	39155 (35.3)	43891 (28.5)
	軽度 (n=8)	72810 (77.6)	103225 (53.7)	58896 (36.3)	63545 (36.2)
	中等度 (n=8)	96233 ^{a)} (52.6)	64261 (46.2)	81168 (36.7)	91953 (74.6)
Cmax (ng/mL)	正常 (n=8)	1093.60 (17.6)	842.83 (20.3)	1121.08 (31.1)	702.84 (15.4)
	軽度 (n=8)	977.38 (37.9)	792.26 (22.6)	1011.56 (27.6)	1001.53 (35.0)
	中等度 (n=8)	837.76 (16.3)	472.43 (25.9)	803.63 (22.4)	572.73 (29.1)

平均値 (変動係数%)

a) 被験者数: 7例

16.6.3 高齢者

高齢者 (65歳以上) に本剤 (イサブコナゾールとして200mg) を単回経口投与した際のイサブコナゾールのAUCは、若年者 (18~45歳) と同程度であった¹⁰⁾ (外国人データ)。

表5 高齢者及び若年者におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

	若年者 (n=24)	高齢者 (n=24)
AUCinf (ng・hr/mL)	96256 (28.8)	127364 (43.8)
Cmax (ng/mL)	2318 (22.6)	2375 (25.3)
Tmax ^{a)} (hr)	3.000 (2.0-4.0)	2.000 (1.5-4.0)
TI/2 (hr)	111.2 (35.3)	158.6 (34.8)

平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (範囲)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

イサブコナゾールはCYP3A (CYP3A4及びCYP3A5) の基質である。イサブコナゾールは、CYP3A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びUGT1A1の阻害剤である。また、イサブコナゾールは、P-gp、BCRP、OCT2及びMATE1の阻害剤である。イサブコナゾールは、CYP1A2、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8及びCYP2C9の誘導剤である¹³⁾。[10.参照]

16.7.2 薬物相互作用試験

表6に薬物相互作用試験で認められた薬物動態への影響をまとめた¹²⁾ (外国人データ)。[10.、10.1、10.2参照]

表6 併用による薬物動態への影響

併用薬	例数 ^{a)}	平均比 (90%信頼区間) [併用時/非併用時]	
		イサブコナゾールへの影響	併用薬への影響
ケトコナゾール 200mg BID ^{b)}	12/12 12/12	AUC: 5.22 (4.09, 6.66) Cmax: 1.09 (0.93, 1.27)	—
ロピナビル/リトナビル 400mg/100mg BID ^{b)}	16/17 16/17	AUC: 1.96 (1.64, 2.35) Cmax: 1.74 (1.46, 2.08)	—
リファンピシン 600mg QD ^{b)}	24/25 24/25	AUC: 0.10 (0.09, 0.11) Cmax: 0.25 (0.23, 0.27)	—
エソメプラゾール 40mg QD ^{b)}	12/12 12/12	AUC: 1.08 (0.89, 1.30) Cmax: 1.05 (0.89, 1.24)	—
リトナビル 100mg BID ^{b)}	16/18 16/18	—	AUC: 0.69 (0.48, 0.98) Cmax: 0.67 (0.46, 0.98)
ロピナビル 400mg BID ^{b)}	16/18 16/18	—	AUC: 0.73 (0.56, 0.96) Cmax: 0.77 (0.62, 0.95)
プレドニゾン 20mg	20/21 20/21	—	〈プレドニゾン〉 AUC: 1.08 (1.02, 1.14) Cmax: 0.96 (0.90, 1.02)
エチニルエストラジオール 35µg	23/23 23/23	—	AUC: 1.08 (1.03, 1.13) Cmax: 1.14 (1.03, 1.26)
ノルエチンドロン 1mg	23/23 23/24	—	AUC: 1.16 (1.09, 1.23) Cmax: 1.06 (0.93, 1.20)
シクロスポリン 300mg	19/24 19/24	—	AUC: 1.29 (1.15, 1.44) Cmax: 1.06 (0.95, 1.19)
アトルバスタチン 20mg	24/23 24/24	—	AUC: 1.37 (1.29, 1.45) Cmax: 1.03 (0.88, 1.21)
シロリムス 2mg	20/15 21/22	—	AUC: 1.84 (1.59, 2.13) Cmax: 1.65 (1.41, 1.92)

併用薬	例数 ^{a)}	平均比 (90%信頼区間) [併用時／非併用時]	
		イサブコナゾールへの影響	併用薬への影響
ミダゾラム 3mg	22/23 22/23	—	AUC : 2.03 (1.73, 2.38) Cmax : 1.72 (1.44, 2.05)
タクロリムス 5mg	21/24 21/24	—	AUC : 2.25 (1.91, 2.66) Cmax : 1.42 (1.22, 1.64)
カフェイン 200mg	22/24 22/24	—	AUC : 1.04 (0.97, 1.12) Cmax : 0.99 (0.93, 1.07)
ブプロピオン 100mg	24/24 24/24	—	AUC : 0.58 (0.52, 0.64) Cmax : 0.69 (0.62, 0.77)
メサドン 5mg	22/22 22/23 22/22 22/23	—	〈S-メサドン〉 AUC : 0.65 (0.59, 0.72) Cmax : 1.01 (0.95, 1.08) 〈R-メサドン〉 AUC : 0.90 (0.84, 0.96) Cmax : 1.04 (0.97, 1.11)
レパグリニド 0.5mg	22/24 22/24	—	AUC : 0.92 (0.86, 1.00) Cmax : 0.86 (0.79, 0.93)
ワルファリン 10mg	20/20 20/20 20/20 20/20	—	〈S-ワルファリン〉 AUC : 1.11 (1.06, 1.16) Cmax : 0.88 (0.83, 0.94) 〈R-ワルファリン〉 AUC : 1.20 (1.16, 1.24) Cmax : 0.93 (0.87, 0.99)
オメプラゾール 40mg	26/27 26/27	—	AUC : 0.89 (0.59, 1.33) Cmax : 0.77 (0.56, 1.04)
デキストロメトル ファン 30mg	21/22 23/24	—	AUC : 1.18 (1.02, 1.35) Cmax : 1.17 (1.02, 1.35)
ミコフェノール酸 モフェチル 1g	21/24 22/24 21/24 22/24	—	〈MPA ^{c)} 〉 AUC : 1.35 (1.27, 1.45) Cmax : 0.89 (0.76, 1.03) 〈MPAG ^{d)} 〉 AUC : 0.76 (0.72, 0.80) Cmax : 0.68 (0.61, 0.77)
メトトレキサート 7.5mg	23/24 23/24	—	AUC : 0.97 (0.90, 1.05) Cmax : 0.89 (0.83, 0.97)

併用薬	例数 ^{a)}	平均比 (90%信頼区間) [併用時／非併用時]	
		イサブコナゾールへの影響	併用薬への影響
メトホルミン 850mg	20/23 20/23	—	AUC : 1.52 (1.38, 1.68) Cmax : 1.23 (1.09, 1.40)
ジゴキシシン 0.5mg	21/23 21/24	—	AUC : 1.25 (1.17, 1.34) Cmax : 1.33 (1.19, 1.49)

a)例数 (併用時／非併用時)

b)QD : 1日1回投与、BID : 1日2回投与

c)MPA : ミコフェノール酸

d)MPAG : ミコフェノール酸のグルクロン酸抱合体

注) 成人における本剤の承認された用量は、「通常、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。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験 (AK1820-301試験)

日本人深在性真菌症患者を対象に本剤の安全性及び有効性を評価するため、多施設共同、非盲検試験⁽⁴⁾を実施した。治験担当医師によりアスペルギルス症と診断された患者は、本剤群又はポリコナゾール群に2:1に割り付けられ (Cohort A)、ムーコル症又はクリプトコックス症と診断された患者はすべて本剤群のみに割り付けられた (Cohort B)。本剤 (イサブコナゾールとして1回200mg) を約8時間おきに6回点滴静脈投与又は経口投与し、6回目投与の12～24時間経過後より1日1回、点滴静脈内投与又は経口投与した。ポリコナゾールは1回6mg/kg (点滴静注) 又は300mg (経口投与) を約12時間おきに2回点滴静脈内投与又は経口投与し、2回目投与の12～24時間経過後より1回4mg/kg (点滴静注) 又は200mg (経口投与) を1日2回、点滴静脈内投与又は経口投与した。投与期間の中央値はCohort Aでは両群で類似しており、本剤群84.0日、ポリコナゾール群85.0日、Cohort Bでは84.0日であった。本剤の主な有効性は、治験依頼者及び治験担当医とは独立した感染症の専門家からなる外部評価委員会が評価した (Cohort Aは盲検下にて評価)。外部評価委員会による治療終了時の総合効果[†] (有効率) は、本剤群及びポリコナゾール群で、慢性肺アスペルギルス症ではそれぞれ82.7% (43/52例) 及び77.8% (21/27例)、このうち単純性肺アスペルギローマは各群1例でいずれも100% (1/1例) であった。侵襲性アスペルギルス症では本剤群33.3% (1/3例)、ポリコナゾール群100% (1/1例) であった。また、イサブコナゾールが投与されたムーコル症では33.3% (1/3例)、肺クリプトコックス症では90.0% (9/10例) であった。

[†] 総合効果は、臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果に基づき判定した。

副作用発現頻度は本剤群で60.3% (44/73例) であった。主な副作用は、肝機能検査値上昇8.2% (6/73例)、肝機能異常、悪心 各6.8% (5/73例)、ほてり5.5% (4/73例)、高カリウム血症、下痢 各4.1% (3/73例)、 γ -GTP増加、低ナトリウム血症、食欲減退、嘔吐、腎機能障害、筋力低下 各2.7% (2/73例) であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104試験)

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に、無作為化、二重盲検、実薬対照非劣性試験⁽⁵⁾を実施した。本剤 (イサブコナゾールとして1回200mg) を約8時間おきに6回点滴静脈内投与し、6回目投与の12～24時間経過後より1日1回、点滴静脈内投与又は

は経口投与した。ポリコナゾールは1回6mg/kgを約12時間おきに2回点滴静脈内投与し、2回目投与の12～24時間経過後より1回4mg/kg（点滴静注）又は200mg（経口投与）を1日2回、点滴静脈内投与又は経口投与した。投与期間の中央値は両群で類似しており、本剤群45.0日、ポリコナゾール群46.5日であった。主要評価項目である投与開始後42日目までの全死因死亡率は、本剤群で18.6%、ポリコナゾール群で20.2%と同程度であった。層別因子の影響を調整後の群間差（本剤群－ポリコナゾール群：－1.0%）の95%信頼区間の上限值（5.683%）が、事前に規定した非劣性マージンの10%を下回ったことから、ポリコナゾールに対するイサブコナゾールの非劣性が検証された（表1）。また、外部評価委員会により侵襲性アスペルギルス症の確定例または臨床診断例とされた被験者集団の42日目までの全死因死亡率は、本剤群18.7%（23/123例）、ポリコナゾール群22.2%（24/108例）であり、調整後の投与群間差（本剤群－ポリコナゾール群）は、－2.7%（95%信頼区間 －12.893～7.542%）であった。外部評価委員会が盲検下で判定した深在性真菌症（確定例もしくは臨床診断例）に対する治療終了時の総合効果（有効率）は、本剤群35.0%（50/143例）、ポリコナゾール群36.4%（47/129例）、侵襲性アスペルギルス症の確定例または臨床診断例とされた被験者集団では、本剤群35.0%（43/123例）、ポリコナゾール群38.9%（42/108例）と同程度であった。

表1 投与後42日目までの全死因死亡率（9766-CL-0104試験、全投与開始例）

	本剤群 (258例)	ポリコナゾール群 (258例)
全死因死亡率	18.6% (48/258)	20.2% (52/258)
調整後の群間差 (95%信頼区間)	-1.0 (-7.759, 5.683)	

副作用発現頻度は本剤群で42.4%（109/257例）であった。主な副作用は、悪心7.4%（19/257例）、嘔吐5.1%（13/257例）、呼吸困難3.1%（8/257例）、低カリウム血症2.7%（7/257例）、 γ -GTP増加、頭痛 各2.3%（6/257例）であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0103試験）

腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症患者、もしくは稀な糸状菌、酵母または二形性真菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者を対象に、非盲検、非対照試験¹⁶⁾を実施した。本剤（イサブコナゾールとして1回200mg）を約8時間おきに6回点滴静脈内投与又は経口投与し、6回目投与の12～24時間経過後より1日1回、点滴静脈内投与又は経口投与した。投与期間の中央値は94.0日であった。治療薬が投与された146例のうち、外部評価委員会によりムーコルのみが起因菌と分類された感染症に対する治療終了時の総合効果（有効率）は、31.4%（11/35例）であった。また、アスペルギルスのみが起因菌と分類された感染症では、34.8%（8/23例）であった。本試験では、クリプトコックス症が9例組み入れられ、外部評価委員会による治療終了時の総合効果（有効率）は66.7%（6/9例）であった。疾患別（病変部位別）では、肺クリプトコックス症は83.3%（5/6例）、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）は66.7%（4/6例）であった（3例は両病変を有していた）。副作用発現頻度は41.1%（60/146例）であった。主な副作用は、悪心7.5%（11/146例）、嘔吐6.2%（9/146例）、下痢、 γ -GTP増加 各4.8%（7/146例）、血中ALP増加、静脈炎 各2.7%（4/146例）、脱毛症、食欲減退、傾眠 各2.1%（3/146例）であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響（9766-CL-0017試験）

健康な外国人成人男性を対象に、本剤（イサブコナゾールとして200mg及び600mg^{注1)}）を13日間反復投与（初日及び2日目は1日3回、3日目以降は1日1回投与）した際のQTc間隔は、投与2時間後に最小値となり、プラセボとの差は、それぞれ－13.1 msec及び－24.6 msecであった。イサブコナゾールはいずれの用量においてもQTc間隔を短縮した¹⁰⁾。[9.1.2参照]

注) 成人における本剤の承認された用量は、「通常、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。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イサブコナゾニウム硫酸塩の活性代謝物であるイサブコナゾールは、チトクロームP450依存性ラノステロール-14 α -脱メチル化酵素の阻害を介し、真菌細胞膜の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作用を示す¹⁷⁾。

18.2 抗真菌作用

イサブコナゾールは、深在性真菌症の原因となる真菌（*Aspergillus*属、ムーコル目、*Cryptococcus*属、*Candida*属等）に対し、抗真菌作用を示した（*in vitro*）¹⁸⁾。また、播種性及び侵襲性肺アスペルギルス症、並びにムーコル症の動物モデルにおいて、イサブコナゾニウム硫酸塩は臓器内生菌数を減少させ、生存率を改善した（*in vivo*）¹⁹⁾。

18.3 薬剤耐性

標的分子であるCYP51にアミノ酸変異を有する一部の*Aspergillus fumigatus*株で、野生株と比較して、イサブコナゾールに対する感受性の低下が認められた（*in vitro*）¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イサブコナゾニウム硫酸塩

(Isavuconazonium Sulfate) (JAN)

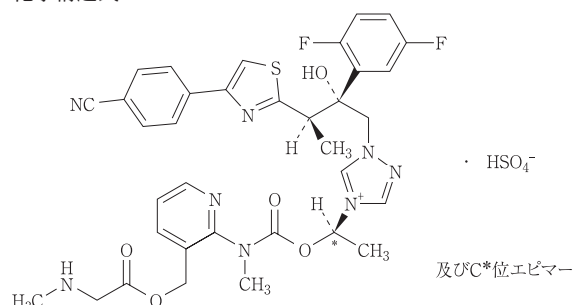
化学名：1-[(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-Cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2,5-difluorophenyl)-2-hydroxybutyl]-4-[(1*R*S)-1-[methyl(3-[(methylamino)acetyloxy]methyl)pyridin-2-yl]carbamoyloxy]ethyl]-1,2,4-triazolium mono(hydrogen sulfate)

分子式：C₃₅H₃₆F₂N₈O₉S₂

分子量：814.84

性状：白色～帯黄白色の粉末である。水、メタノールに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。吸湿性である。

化学構造式：



略号：ISCZ

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿性があるため、プリスターシートのまま保存すること。

22. 包装

28カプセル [7カプセル (シート) ×4、乾燥剤入り (シート内部)]

23. 主要文献

- 1) 社内資料:ラット胚・胎児発生に関する試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.6.6.2.3)
- 2) 社内資料:ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.6.6.3.3)
- 3) 社内資料:薬物動態試験 (乳汁移行性) (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.4.6)
- 4) 社内資料:マウス2年間がん原性試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.6.5.3)
- 5) 社内資料:ラット2年間がん原性試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.6.5.6)
- 6) 社内資料:作用機序 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 7) 社内資料:ラット13週間用量設定試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.6.5.5)
- 8) 社内資料:サル13週間反復経口投与毒性試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.6.3.3.3)
- 9) 社内資料:臨床薬理試験 (第I相/PK) (XXXX年X月X日承認、CTD2.7.6.5)
- 10) 社内資料:臨床薬理試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.7.2.3)
- 11) 社内資料:臨床薬理試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.5.3.1)
- 12) 米国添付文書
- 13) 社内資料:臨床薬理試験 (薬物相互作用試験 (*in vitro*)) (XXXX年X月X日承認、CTD2.7.2.2)
- 14) 社内資料:日本人深在性真菌症を対象とした国内第Ⅲ相試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.7.6.45)
- 15) 社内資料:海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104試験) (XXXX年X月X日承認、CTD2.7.6.46)
- 16) 社内資料:海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0103試験) (XXXX年X月X日承認、CTD2.7.6.47)
- 17) 社内資料:作用機序 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 18) 社内資料:*In vitro*抗真菌作用 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 19) 社内資料:*In vivo*抗真菌作用 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.4)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

旭化成ファーマ株式会社 くすり相談窓口
〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
フリーダイヤル 0120-114-936
(9:00~17:45/土日祝、休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

26.2 提携先

Basilea Pharmaceutica International Ltd, Allschwil

貯 法：2～8℃保存

有効期間：4年

深在性真菌症治療剤
注射用イサブコナゾニウム硫酸塩

承認番号

販売開始

クレセンバ®点滴静注用200mg

CRESEMBA® for i.v. infusion

創薬、処方箋医薬品^(注)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 リトナビル、コピシスタット含有製剤、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、ロミタピドメシル酸塩、ピモジドを投与中の患者 [10.1参照]
- 2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販 売 名	クレセンバ点滴静注用200mg
有 効 成 分	1バイアル中 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212mg ^(注1))
添 加 剤	1バイアル中 D-マンニトール 101.8mg、pH調整剤

注1) 注射用水5mLで溶解後、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液250mLで希釈して投与する場合、その薬液はイサブコナゾールとして200mgを含む。

3.2 製剤の性状

販 売 名	クレセンバ点滴静注用200mg
剤 形	注射剤
pH	1.3～1.9 ^(注2)
浸 透 圧	約289mOsmol/kg ^(注3)
性 状	白色から黄色の固体又は粉末

注2) 注射用水5mLで溶解したとき。

注3) 注射用水5mLで溶解後、生理食塩液250mLで希釈したとき。

4. 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））

5. 効能・効果に関連する注意

本剤を投与する前に、原因真菌を分離及び同定するための真菌培養、病理組織学的検査等の他の検査のための試料を採取すること。培養等の検査の結果が得られる前に薬物療法を開始する場合でも、検査の結果が明らかになった時点でそれに応じた抗真菌剤による治療を再検討すること。

6. 用法・用量

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。

7. 用法・用量に関連する注意

- 7.1 カプセル剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。
- 7.2 投与期間は基礎疾患の状態、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づき設定すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.3.1、9.3.2、11.1.2、16.6.2参照]
- 8.2 急性腎障害、腎不全があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3、16.6.1参照]
- 8.3 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。
- 8.4 ラット及びマウスにおいて発がん性が認められているので、本剤を長期投与する場合は治療上の有益性と危険性を考慮して投与の継続を慎重に判断すること。[15.2.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1.1 他のアゾール系抗真菌剤に対し薬物過敏症の既往歴のある患者

類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがある。

9.1.2 先天性QT短縮症候群の患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。QT間隔が短縮するおそれがある。[17.3.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[8.1、11.1.2、16.6.2参照]

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類A及びB）

本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、副作用の発現に十分注意すること。[8.1、11.1.2、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギにおいて、それぞれ臨床曝露量（AUC）未満の曝露量で、胎児に骨格異常（催奇形性）が認められた^{1,2)}。[9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている³⁾。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

イサブコナゾールは、CYP3Aで代謝される。また、CYP3Aを中程度に阻害、CYP2B6を誘導、P糖蛋白（P-gp）、有機カチオントランスポーター（OCT）2、多剤・毒性化合物排出蛋白（MATE）1、UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase, UGT）を阻害する。[16.4、16.7.1、16.7.2参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル (ノービア) コピシスタット含有製剤 (スタリビルド、ゲンボイ ヤ、シムツーザ、プレジコビックス) イトラコナゾール (イトリゾール) ポリコナゾール (ブイフェンド) クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド) [2.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤はCYP3Aを強く阻害する。
リファンピシン (リファジン) リファブチン (ミコブティン) カルバマゼピン (テグレートール) フェノバルビタール (フェノバル) セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 フェニトイン (アレビアチン、ヒダントール) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) [2.1、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤等はCYP3Aを強く誘導する。
ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド) [2.1参照]	ロミタピドの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A)を阻害する。
ピモジド (オーラップ) [2.1参照]	ピモジドの血中濃度上昇により、QT延長が発現する可能性がある。	

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロピナビル・リトナビル [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は本剤の副作用発現に十分に注意すること。 ロピナビル・リトナビルの血中濃度が低下するおそれがあるため、併用する場合はロピナビル・リトナビルの有効性の減弱について十分に注意すること。	リトナビルはCYP3Aを阻害する。ロピナビル・リトナビルの血中濃度が低下する機序は不明。
CYP3Aを阻害する薬剤等 ニルマトレルビル・リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は本剤の副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤等はCYP3Aを阻害する。
CYP3Aにより代謝される薬剤 免疫抑制剤 タクロリムス、シロリムス、シクロスポリン ミダゾラム フェンタニル ベネトクラクス[再発又は難治性の慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期、急性骨髄性白血病] メチルプレドニゾロン デキサメタゾン シンバスタチン アムロジピン等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意すること。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素(CYP3A)を阻害する。
エファビレンツ	相互に血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてエファビレンツの用量を調節すること。	本剤はエファビレンツの代謝酵素(CYP2B6)を誘導し、エファビレンツは本剤の代謝酵素(CYP3A)を誘導する。
シクロホスファミド	シクロホスファミドの血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてシクロホスファミドの用量を調節すること。	本剤はシクロホスファミドの代謝酵素(CYP2B6)を誘導する。
ピンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン、ビンブラスチン等 コルヒチン エベロリムス	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤はCYP3A及びP-gpの基質であり、本剤はCYP3A及びP-gpを阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gpの基質となる薬剤 フェキソフェナジン トルバプタン 抗悪性腫瘍剤 ニロチニブ ラパチニブ ジゴキシン ダビガトランエテ キシラートメタン スルホン酸塩等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤はP-gpの基質であり、本剤はP-gpを阻害する。
ミコフェノール酸モフェチル [16.7.2参照]	活性代謝物であるミコフェノール酸の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はミコフェノール酸の副作用発現に十分に注意すること。	本剤はミコフェノール酸の代謝酵素(UGT)を阻害する。
メトホルミン [16.7.2参照]	メトホルミンの血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてメトホルミンの用量を調節すること。	メトホルミンはOCT2及びMATE1の基質であり、本剤はOCT2及びMATE1を阻害する。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.2 肝機能障害

肝機能検査異常（13.7%）、肝機能異常（6.8%）、肝損傷（1.4%）、肝炎（頻度不明）があらわれることがある。[8.1、9.3.1、9.3.2、16.6.2参照]

11.1.3 急性腎障害（1.4%）、腎不全（頻度不明）

[8.2、16.6.1参照]

11.1.4 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症
心臓障害		動悸、心室性期外収縮	心房細動、心房粗動、徐脈、上室性期外収縮、上室性頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい
内分泌障害		抗利尿ホルモン不適分泌	
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐	腹部膨満、腹痛、便秘、消化不良
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応、注射部位蕁麻疹、注入部位静脈炎	末梢性浮腫	無力症、胸痛、疲労、倦怠感
肝胆道系障害		胆嚢炎	肝腫大
免疫系障害			過敏症

	5%以上	5%未満	頻度不明
臨床検査		血圧低下、血小板数減少、血中クレアチニン増加、好中球数減少、心電図異常、体重減少	
代謝及び栄養障害		高カリウム血症、食欲減退、低ナトリウム血症	低アルブミン血症、低血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下	背部痛
神経系障害		異常感覚、感覚障害、感覚鈍麻、傾眠、味覚不全、痙攣発作	脳症、頭痛、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失神、痙攣
精神障害			譫妄、うつ病、不眠症
腎及び尿路障害		血尿、腎機能障害	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、口腔咽頭不快感、発声障害	急性呼吸不全、気管支痙攣、頻呼吸
皮膚及び皮下組織障害		そう痒性皮疹、光線過敏性反応、湿疹、皮膚乾燥、薬疹、冷汗	脱毛症、皮膚炎、点状出血、そう痒症、発疹
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧、血栓性静脈炎

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析によって除去されない。[16.6.1参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解方法

- (1) 本剤は、保存剤を含有しないため無菌的に調製すること。
- (2) 1バイアルに5mLの日局注射用水を加え、緩やかに攪拌してバイアル内の粉末を完全に溶解すること。
- (3) 溶液は無色から帯黄色で、微粒子を認めないことを目視で確認する。異常を認めた場合には使用しないこと。
- (4) 溶解後は室温で1時間以内に点滴静注溶液を調製すること。
- (5) 本剤は1回使い切りである。残液は適切に廃棄すること。

14.1.2 希釈方法

- (1) 溶解した溶液5mLをバイアルから抜き取り、250mLの日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液が入った点滴バッグに添加すること。この際、半透明～白色のイサブコナゾールの微粒子が見えることがあるが、これは投与時にインラインフィルターによって除かれる。
- (2) 微粒子の形成を低減するために、静かに転倒混和すること。
- (3) 希釈後は、室温で6時間以内に投与まで完了すること。やむを得ず保存する場合は、希釈後直ちに冷蔵保存し（2～8℃）、24時間以内に投与まで完了すること。希釈した液は凍結しないこと。

14.1.3 配合変化

配合変化の可能性があるため本剤の希釈には、日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を使用すること。他の製剤とは混合しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前後に、ラインを日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液でフラッシュする。本剤は、他の製剤と同一のラインから同時に投与しないこと。

14.2.2 孔径0.2～1.2μmのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.3 注入に伴う反応のリスクを低減するため、全量を最低1時間かけて静脈内投与する。急速静注は行わないこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスのがん原性試験（2年間投与）において、肝芽細胞腫の増加及び肝臓の血管腫の増加が臨床曝露量（AUC）のそれぞれ0.6倍及び1.0倍以上の曝露量で認められた⁴⁾。ラットのがん原性試験（2年間投与）において、皮膚線維腫の増加及び子宮内膜腺癌の増加が臨床曝露量のそれぞれ2.6倍及び3.8倍の曝露量で認められた⁵⁾。なお、臨床試験においてヒトにおける本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は報告されていない。[8.4参照]

15.2.2 本剤のコレステロール合成に関与するCYP51阻害作用⁶⁾に関連して、ラット反復経口投与試験において卵巣の間質細胞空胞化が臨床曝露量（AUC）の2.2倍以上の曝露量、ラット及びカニクイザル反復経口投与試験において副腎の皮質細胞肥大・空胞化が臨床曝露量の1.1倍の曝露量で認められた^{7,8)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人男性に本剤（イサブコナゾールとして100^{注)}、200、400mg^{注)}）を単回点滴静脈内投与した際、血漿中イサブコナゾール濃度は静脈内投与終了時にピークに達した後、緩やかに減少した。

イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は、表1及び図1のとおりであった⁹⁾。

表1 日本人健康成人男性に本剤（イサブコナゾールとして100^{注)}、200、400mg^{注)}）を単回点滴静脈内投与した際のイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

用量 (mg)	100	200	400
投与経路	静脈内	静脈内	静脈内
例数	8	6	8
Cmax (ng/mL)	2466 (5.6)	5382 (14.3)	6690 (8.9)
AUCinf (ng・hr/mL)	43956 (16.9)	135004 (29.6)	236235 (23.8)
Tmax ^{a)} (hr)	1.00 (1.00-1.00)	0.875 (0.75-1.00)	2.00 (1.50-2.50)
CL (mL/hr)	2329 (16.0)	1597 (29.7)	1808 (32.0)
T1/2 (hr)	67.391 (35.4)	76.020 (20.9)	65.983 (30.1)
Vd (mL)	222415 (33.5)	168554 (23.9)	161242 (14.1)

平均値（変動係数%）

a) 中央値（範囲）

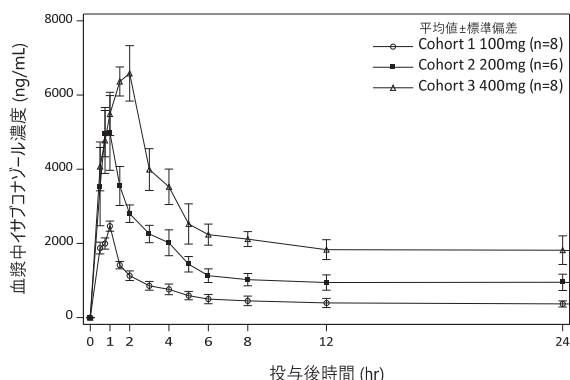


図1 日本人健康成人男性に本剤（イサブコナゾールとして100^{注)}、200、400mg^{注)}）を単回点滴静脈内投与した際の血漿中イサブコナゾール濃度推移（投与後24時間）

16.1.2 反復投与

日本人健康成人男性に本剤（イサブコナゾールとして200mg）を16日間反復点滴静脈内投与（初日及び2日目は1日3回、3日目以降は1日1回投与）した際、平均血漿中イサブコナゾールのトラフ濃度は1日目から2日目までは徐々に上昇し、3日目から16日目までは一定のトラフ濃度を維持した。

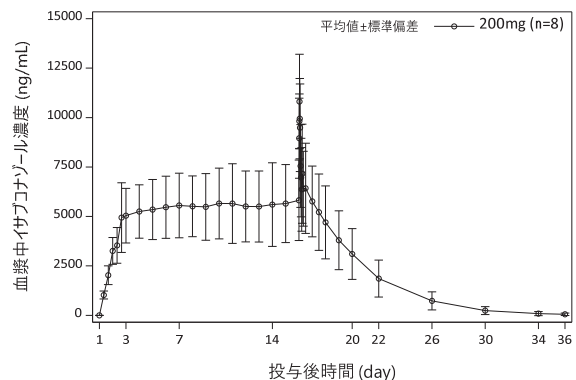
イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は、表2及び図2のとおりであった⁹⁾。

表2 日本人健康成人男性に1回200mgを16日間反復投与（初日及び2日目は1日3回、3日目以降は1日1回投与）した際の定常状態におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

用量 (mg)	200
投与経路	静脈内
例数	8
Ctrough (ng/mL)	5817 (35.0)
Cmax (ng/mL)	10970 (20.6)
AUCtau (ng・hr/mL)	160014 (30.5)
Tmax ^{a)} (hr)	1.02 (0.75-2.00)

平均値（変動係数%）

a) 中央値（範囲）



1日目から15日目の血漿中イサブコナゾール濃度は、治験薬投与開始前のみ示す

図2 日本人健康成人男性に1回200mgを16日間反復点滴静脈内投与（初日及び2日目は1日3回、3日目以降は1日1回投与）した際の定常状態における血漿中イサブコナゾール濃度推移

16.3 分布

イサブコナゾールは広く分布し、日本人健康被験者の平均分布容積（Vss）は180Lであった¹⁰⁾。

イサブコナゾールは血漿タンパクとの結合率が高かった（>99%）¹²⁾（外国人データ）。

16.4 代謝

イサブコナゾニウム硫酸塩は、血液中でエステラーゼ（主としてブチリルコリンエステラーゼ）により、活性体であるイサブコナゾールに速やかに加水分解され、イサブコナゾールは、主にCYP3A4及びCYP3A5により代謝される（*in vitro*データ）。

健康成人に（シアノ-¹⁴C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回経口投与した際、イサブコナゾールと共にいくつかの微量代謝物が認められた。健康成人に（ピリジニルメチル-¹⁴C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回点滴静脈内投与した際、不活性分解生成物の代謝物と共にいくつかの微量代謝物が認められた。イサブコナゾール及び不活性分解生成物の代謝物を除き、投与薬物に関連する物質のAUCの10%を超える代謝物は認められなかった¹⁰⁾（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に（シアノ-¹⁴C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与した際、投与放射能の46.1%が糞中に、45.5%が尿中に排泄された。尿中に排泄されたイサブコナゾールは、投与放射能の1%未満であった。

不活性分解生成物は主に代謝により消失し、その後、代謝物が腎排泄を受ける。尿中に排泄された不活性分解生成物は投与放射能の1%未満であった。(ピリジニルメチル-¹⁴C)-イサブコナゾール硫酸塩を静脈内投与した際、投与放射能の95%が尿中に排泄された¹⁰⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度 (クレアチニン・クリアランス50~80mL/min/1.73m²)、中等度 (クレアチニン・クリアランス30~50mL/min/1.73m²) 及び重度 (クレアチニン・クリアランス30mL/min/1.73m²未満) の腎機能障害被験者、並びに腎機能正常被験者に本剤 (イサブコナゾールとして200mg) を単回点滴静脈内投与した際、イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表3のとおりであった。非結合型イサブコナゾールのAUCinfの最小二乗幾何平均値は、腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ1.21倍、1.55倍及び1.96倍であった。

末期腎不全 (ESRD) 被験者及び腎機能正常被験者に本剤 (イサブコナゾールとして200mg) を単回点滴静脈内投与した際、イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表3のとおりであった。非結合型イサブコナゾールのAUC₇₂の最小二乗幾何平均値は、腎機能正常被験者と比較して、末期腎不全 (ESRD) 被験者で1.23倍であった。イサブコナゾールは血液透析で除去されない¹⁰⁾ (外国人データ)。[8.2、11.1.3、13.1参照]

表3 腎機能障害の程度が異なる被験者におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

	イサブコナゾール					
	腎機能障害の程度が異なる被験者を対象とした試験				ESRD被験者を対象とした試験	
	正常 (n=8)	軽度 (n=8)	中等度 (n=8)	重度 (n=5)	正常 (n=8)	ESRD ^{b)} (n=8)
AUC ^{a)} (ng・hr/mL)	98776 (51.1)	96240 (48.7)	97161 (27.1)	98776 (54.6)	36912 (25.8)	25053 (40.1)
Cmax (ng/mL)	4443 (16.3)	3945 (28.4)	4059 (33.9)	3427 (25.4)	4583 (24.0)	3741 (34.3)

平均値 (変動係数%)

a) AUCinf: 腎機能障害の程度が異なる被験者を対象とした試験におけるAUC

AUC₇₂: ESRD被験者を対象とした試験におけるAUC

b) 血液透析終了約1時間後に投与

16.6.2 肝機能障害患者

軽度 (Child-Pugh分類A) 及び中等度 (Child-Pugh分類B) 肝機能障害被験者、並びに肝機能正常被験者に本剤 (イサブコナゾールとして100mg¹²⁾) を単回点滴静脈内投与あるいは単回経口投与した際、イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは表4のとおりであった。非結合型イサブコナゾールのAUCinfの最小二乗幾何平均値は、肝機能正常被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ1.40~2.38倍、2.18~3.01倍であった。重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) を対象とした試験は実施していない¹²⁾ (外国人データ)。[8.1、9.3.1、9.3.2、11.1.2参照]

表4 肝機能障害の程度が異なる被験者におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

	肝機能障害の程度	アルコール性肝機能障害 被験者を対象とした試験		ウイルス性肝機能障害 被験者を対象とした試験	
		静脈内	経口	静脈内	経口
AUCinf (ng・hr/mL)	正常 (n=8)	38993 (30.8)	43386 (23.5)	39155 (35.3)	43891 (28.5)
	軽度 (n=8)	72810 (77.6)	103225 (53.7)	58896 (36.3)	63545 (36.2)
	中等度 (n=8)	96233 ^{a)} (52.6)	64261 (46.2)	81168 (36.7)	91953 (74.6)
Cmax (ng/mL)	正常 (n=8)	1093.60 (17.6)	842.83 (20.3)	1121.08 (31.1)	702.84 (15.4)
	軽度 (n=8)	977.38 (37.9)	792.26 (22.6)	1011.56 (27.6)	1001.53 (35.0)
	中等度 (n=8)	837.76 (16.3)	472.43 (25.9)	803.63 (22.4)	572.73 (29.1)

平均値 (変動係数%)

a) 被験者数: 7例

16.6.3 高齢者

高齢者 (65歳以上) に本剤 (イサブコナゾールとして200mg) を単回経口投与した際のイサブコナゾールのAUCは、若年者 (18~45歳) と同程度であった¹⁰⁾ (外国人データ)。

表5 高齢者及び若年者におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

	若年者 (n=24)	高齢者 (n=24)
AUCinf (ng・hr/mL)	96256 (28.8)	127364 (43.8)
Cmax (ng/mL)	2318 (22.6)	2375 (25.3)
Tmax ^{a)} (hr)	3.000 (2.0~4.0)	2.000 (1.5~4.0)
TI/2 (hr)	111.2 (35.3)	158.6 (34.8)

平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (範囲)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

イサブコナゾールはCYP3A (CYP3A4及びCYP3A5) の基質である。イサブコナゾールは、CYP3A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びUGT1A1の阻害剤である。また、イサブコナゾールは、P-gp、BCRP、OCT2及びMATE1の阻害剤である。イサブコナゾールは、CYP1A2、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8及びCYP2C9の誘導剤である¹³⁾。[10.参照]

16.7.2 薬物相互作用試験

表6に薬物相互作用試験で認められた薬物動態への影響をまとめた¹²⁾ (外国人データ)。[10.、10.1、10.2参照]

表6 併用による薬物動態への影響

併用薬	例数 ^{a)}	平均比 (90%信頼区間) [併用時/非併用時]	
		イサブコナゾールへの影響	併用薬への影響
ケトコナゾール 200mg BID ^{b)}	12/12 12/12	AUC: 5.22 (4.09, 6.66) Cmax: 1.09 (0.93, 1.27)	—
ロピナビル/リトナビル 400mg/100mg BID ^{b)}	16/17 16/17	AUC: 1.96 (1.64, 2.35) Cmax: 1.74 (1.46, 2.08)	—
リファンピシン 600mg QD ^{b)}	24/25 24/25	AUC: 0.10 (0.09, 0.11) Cmax: 0.25 (0.23, 0.27)	—

併用薬	例数 ^{a)}	平均比（90%信頼区間） 【併用時／非併用時】	
		イサブコナゾールへの影響	併用薬への影響
エソメプラゾール 40mg QD ^{b)}	12/12 12/12	AUC：1.08 (0.89, 1.30) Cmax：1.05 (0.89, 1.24)	—
リトナビル 100mg BID ^{b)}	16/18 16/18	—	AUC：0.69 (0.48, 0.98) Cmax：0.67 (0.46, 0.98)
ロピナビル 400mg BID ^{b)}	16/18 16/18	—	AUC：0.73 (0.56, 0.96) Cmax：0.77 (0.62, 0.95)
プレドニゾン 20mg	20/21 20/21	—	〈プレドニゾン〉 AUC：1.08 (1.02, 1.14) Cmax：0.96 (0.90, 1.02)
エチニルエストラジオール 35μg	23/23 23/23	—	AUC：1.08 (1.03, 1.13) Cmax：1.14 (1.03, 1.26)
ノルエチンドロン 1mg	23/23 23/24	—	AUC：1.16 (1.09, 1.23) Cmax：1.06 (0.93, 1.20)
シクロスポリン 300mg	19/24 19/24	—	AUC：1.29 (1.15, 1.44) Cmax：1.06 (0.95, 1.19)
アトルバスタチン 20mg	24/23 24/24	—	AUC：1.37 (1.29, 1.45) Cmax：1.03 (0.88, 1.21)
シロリムス 2mg	20/15 21/22	—	AUC：1.84 (1.59, 2.13) Cmax：1.65 (1.41, 1.92)
ミダゾラム 3mg	22/23 22/23	—	AUC：2.03 (1.73, 2.38) Cmax：1.72 (1.44, 2.05)
タクロリムス 5mg	21/24 21/24	—	AUC：2.25 (1.91, 2.66) Cmax：1.42 (1.22, 1.64)
カフェイン 200mg	22/24 22/24	—	AUC：1.04 (0.97, 1.12) Cmax：0.99 (0.93, 1.07)
ブプロピオン 100mg	24/24 24/24	—	AUC：0.58 (0.52, 0.64) Cmax：0.69 (0.62, 0.77)
メサドン 5mg	22/22 22/23 22/22 22/23	—	〈S-メサドン〉 AUC：0.65 (0.59, 0.72) Cmax：1.01 (0.95, 1.08) 〈R-メサドン〉 AUC：0.90 (0.84, 0.96) Cmax：1.04 (0.97, 1.11)

併用薬	例数 ^{a)}	平均比（90%信頼区間） 【併用時／非併用時】	
		イサブコナゾールへの影響	併用薬への影響
レパグリニド 0.5mg	22/24 22/24	—	AUC：0.92 (0.86, 1.00) Cmax：0.86 (0.79, 0.93)
ワルファリン 10mg	20/20 20/20 20/20 20/20	—	〈S-ワルファリン〉 AUC：1.11 (1.06, 1.16) Cmax：0.88 (0.83, 0.94) 〈R-ワルファリン〉 AUC：1.20 (1.16, 1.24) Cmax：0.93 (0.87, 0.99)
オメプラゾール 40mg	26/27 26/27	—	AUC：0.89 (0.59, 1.33) Cmax：0.77 (0.56, 1.04)
デキストロメトルファン 30mg	21/22 23/24	—	AUC：1.18 (1.02, 1.35) Cmax：1.17 (1.02, 1.35)
ミコフェノール酸 モフェチル 1g	21/24 22/24 21/24 22/24	—	〈MPA ^{c)} 〉 AUC：1.35 (1.27, 1.45) Cmax：0.89 (0.76, 1.03) 〈MPAG ^{d)} 〉 AUC：0.76 (0.72, 0.80) Cmax：0.68 (0.61, 0.77)
メトトレキサート 7.5mg	23/24 23/24	—	AUC：0.97 (0.90, 1.05) Cmax：0.89 (0.83, 0.97)
メトホルミン 850mg	20/23 20/23	—	AUC：1.52 (1.38, 1.68) Cmax：1.23 (1.09, 1.40)
ジゴキシシン 0.5mg	21/23 21/24	—	AUC：1.25 (1.17, 1.34) Cmax：1.33 (1.19, 1.49)

a)例数（併用時／非併用時）

b)QD：1日1回投与、BID：1日2回投与

c)MPA：ミコフェノール酸

d)MPAG：ミコフェノール酸のグルクロン酸抱合体

注）成人における本剤の承認された用量は、「通常、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。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（AK1820-301試験）

日本人深在性真菌症患者を対象に本剤の安全性及び有効性を評価するため、多施設共同、非盲検試験¹⁴⁾を実施した。治験担当医師によりアスペルギルス症と診断された患者は、本剤群又はボリコナゾール群に2：1に割り付けられ（Cohort A）、ムーコル症又はクリプトコックス症と診断された患者はすべて本剤群のみに割り付けられた（Cohort B）。本剤（イサブコナゾールとして1

回200mg)を約8時間おきに6回点滴静注内投与又は経口投与し、6回目投与の12～24時間経過後より1日1回、点滴静脈内投与又は経口投与した。ポリコナゾールは1回6mg/kg(点滴静注)又は300mg(経口投与)を約12時間おきに2回点滴静脈内投与又は経口投与し、2回目投与の12～24時間経過後より1回4mg/kg(点滴静注)又は200mg(経口投与)を1日2回、点滴静脈内投与又は経口投与した。投与期間の中央値はCohort Aでは両群で類似しており、本剤群84.0日、ポリコナゾール群85.0日、Cohort Bでは84.0日であった。本剤の主な有効性は、治験依頼者及び治験担当医とは独立した感染症の専門家からなる外部評価委員会が評価した(Cohort Aは盲検下にて評価)。

外部評価委員会による治療終了時の総合効果[†](有効率)は、本剤群及びポリコナゾール群で、慢性肺アスペルギルス症ではそれぞれ82.7%(43/52例)及び77.8%(21/27例)、このうち単純性肺アスペルギローマは各群1例でいずれも100%(1/1例)であった。侵襲性アスペルギルス症では本剤群33.3%(1/3例)、ポリコナゾール群100%(1/1例)であった。また、イサブコナゾールが投与されたムーコル症では33.3%(1/3例)、肺クリプトコックス症では90.0%(9/10例)であった。

†総合効果は、臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果に基づき判定した。

副作用発現頻度は本剤群で60.3%(44/73例)であった。主な副作用は、肝機能検査値上昇8.2%(6/73例)、肝機能異常、悪心 各6.8%(5/73例)、ほてり5.5%(4/73例)、高カリウム血症、下痢 各4.1%(3/73例)、 γ -GTP増加、低ナトリウム血症、食欲減退、嘔吐、腎機能障害、筋力低下 各2.7%(2/73例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0104試験)

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に、無作為化、二重盲検、実薬対照非劣性試験¹⁵⁾を実施した。本剤(イサブコナゾールとして1回200mg)を約8時間おきに6回点滴静脈内投与し、6回目投与の12～24時間経過後より1日1回、点滴静脈内投与又は経口投与した。ポリコナゾールは1回6mg/kgを約12時間おきに2回点滴静脈内投与し、2回目投与の12～24時間経過後より1回4mg/kg(点滴静注)又は200mg(経口投与)を1日2回、点滴静脈内投与又は経口投与した。投与期間の中央値は両群で類似しており、本剤群45.0日、ポリコナゾール群46.5日であった。主要評価項目である投与開始後42日目までの全死因死亡率は、本剤群で18.6%、ポリコナゾール群で20.2%と同程度であった。層別因子の影響を調整後の群間差(本剤群-ポリコナゾール群:-1.0%)の95%信頼区間の上限値(5.683%)が、事前に規定した非劣性マージンの10%を下回ったことから、ポリコナゾールに対するイサブコナゾールの非劣性が検証された(表1)。また、外部評価委員会により侵襲性アスペルギルス症の確定例または臨床診断例とされた被験者集団の42日目までの全死因死亡率は、本剤群18.7%(23/123例)、ポリコナゾール群22.2%(24/108例)であり、調整後の投与群間差(本剤群-ポリコナゾール群)は、-2.7%(95%信頼区間 -12.893～7.542%)であった。

外部評価委員会が盲検下で判定した深在性真菌症(確定例もしくは臨床診断例)に対する治療終了時の総合効果(有効率)は、本剤群35.0%(50/143例)、ポリコナゾール群36.4%(47/129例)、侵襲性アスペルギルス症の確定例または臨床診断例とされた被験者集団では、本剤群35.0%(43/123例)、ポリコナゾール群38.9%(42/108例)と同程度であった。

表1 投与後42日目までの全死因死亡率(9766-CL-0104試験、全投与開始例)

	本剤群 (258例)	ポリコナゾール群 (258例)
全死因死亡率	18.6% (48/258)	20.2% (52/258)
調整後の群間差 (95%信頼区間)	-1.0 (-7.759, 5.683)	

副作用発現頻度は本剤群で42.4%(109/257例)であった。主な副作用は、悪心7.4%(19/257例)、嘔吐5.1%(13/257例)、呼吸困難3.1%(8/257例)、低カリウム血症2.7%(7/257例)、 γ -GTP増加、頭痛 各2.3%(6/257例)であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0103試験)

腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症患者、もしくは稀な糸状菌、酵母または二形性真菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者を対象に、非盲検、非対照試験¹⁶⁾を実施した。本剤(イサブコナゾールとして1回200mg)を約8時間おきに6回点滴静脈内投与又は経口投与し、6回目投与の12～24時間経過後より1日1回、点滴静脈内投与又は経口投与した。投与期間の中央値は94.0日であった。治療薬が投与された146例のうち、外部評価委員会によりムーコルのみが起因菌と分類された感染症に対する治療終了時の総合効果(有効率)は、31.4%(11/35例)であった。また、アスペルギルスのみが起因菌と分類された感染症では、34.8%(8/23例)であった。

本試験では、クリプトコックス症が9例組み入れられ、外部評価委員会による治療終了時の総合効果(有効率)は66.7%(6/9例)であった。疾患別(病変部位別)では、肺クリプトコックス症は83.3%(5/6例)、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)は66.7%(4/6例)であった(3例は両病変を有していた)。副作用発現頻度は41.1%(60/146例)であった。主な副作用は、悪心7.5%(11/146例)、嘔吐6.2%(9/146例)、下痢、 γ -GTP増加 各4.8%(7/146例)、血中ALP増加、静脈炎 各2.7%(4/146例)、脱毛症、食欲減退、傾眠 各2.1%(3/146例)であった。

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響(9766-CL-0017試験)

健康な外国人成人男性を対象に、本剤(イサブコナゾールとして200mg及び600mg^{注)})を13日間反復投与(初日及び2日目は1日3回、3日目以降は1日1回投与)した際のQTc間隔は、投与2時間後に最小値となり、プラセボとの差は、それぞれ-13.1 msec及び-24.6 msecであった。イサブコナゾールはいずれの用量においてもQTc間隔を短縮した¹⁰⁾。[9.1.2参照]

注)成人における本剤の承認された用量は、「通常、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。」である。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

イサブコナゾニウム硫酸塩の活性代謝物であるイサブコナゾールは、チトクロームP450依存性ラノステロール-14 α -脱メチル化酵素の阻害を介し、真菌細胞膜の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作用を示す¹⁷⁾。

18.2 抗真菌作用

イサブコナゾールは、深在性真菌症の原因となる真菌(*Aspergillus*属、ムーコル目、*Cryptococcus*属、*Candida*属等)に対し、抗真菌作用を示した(*in vitro*)¹⁸⁾。また、播種性及び侵襲性肺アスペルギルス症、並びにムーコル症の動物モデルにおいて、イサブコナゾニウム硫酸塩は臓器内生菌数を減少させ、生存率を改善した(*in vivo*)¹⁹⁾。

18.3 薬剤耐性

標的分子であるCYP51にアミノ酸変異を有する一部の *Aspergillus fumigatus* 株で、野生株と比較して、イサブコナゾールに対する感受性の低下が認められた (*in vitro*)¹⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：イサブコナゾニウム硫酸塩

(Isavuconazonium Sulfate) (JAN)

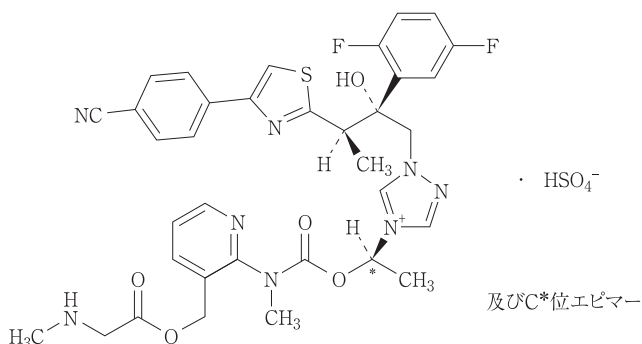
化学名：1-[(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-Cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2,5-difluorophenyl)-2-hydroxybutyl]-4-[(1*R*S)-1-[methyl(3-[[[(methylamino)acetoxy]methyl]pyridin-2-yl)carbamoyloxy]ethyl]-1,2,4-triazolium mono(hydrogen sulfate)]

分子式：C₃₅H₃₆F₂N₈O₉S₂

分子量：814.84

性状：白色～帯黄白色の粉末である。水、メタノールに極めて溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けにくい。吸湿性である。

化学構造式：



略号：ISCZ

22. 包装

10バイアル

23. 主要文献

- 社内資料:ラット胚・胎児発生に関する試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.6.6.2.3)
- 社内資料:ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.6.6.3.3)
- 社内資料:薬物動態試験(乳汁移行性) (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.4.6)
- 社内資料:マウス2年間がん原性試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.6.5.3)
- 社内資料:ラット2年間がん原性試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.6.5.6)
- 社内資料：作用機序 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 社内資料：ラット13週間用量設定試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.6.5.5)
- 社内資料：サル13週間反復経口投与毒性試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.6.3.3.3)
- 社内資料:臨床薬理試験(第I相/PK) (XXXX年X月X日承認、CTD2.7.6.5)
- 社内資料:臨床薬理試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.7.2.3)
- 社内資料:臨床薬理試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.5.3.1)
- 米国添付文書
- 社内資料:臨床薬理試験(薬物相互作用試験(*in vitro*)) (XXXX年X月X日承認、CTD2.7.2.2)
- 社内資料:日本人深在性真菌症を対象とした国内第Ⅲ相試験 (XXXX年X月X日承認、CTD2.7.6.45)
- 社内資料:海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0104試験) (XXXX年X月X日承認、CTD2.7.6.46)

- 社内資料:海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0103試験) (XXXX年X月X日承認、CTD2.7.6.47)
- 社内資料:作用機序 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 社内資料:*In vitro*抗真菌作用 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 社内資料:*In vivo*抗真菌作用 (XXXX年X月X日承認、CTD2.6.2.2.4)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

旭化成ファーマ株式会社 くすり相談窓口
〒100-0006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号
フリーダイヤル 0120-114-936
(9:00~17:45/土日祝、休業日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

東京都千代田区有楽町一丁目1番2号

26.2 提携先

Basilea Pharmaceutica International Ltd, Allschwil

2. 効能又は効果（案）及びその設定根拠

2.1 効能又は効果（案）

➤ 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））

2.2 効能又は効果（案）の設定根拠

イサブコナゾール硫酸塩は、真菌細胞膜の主構成成分であるエルゴステロール生合成に不可欠な P450_{14DM}（チトクローム P450 依存性ラノステロール-14 α -脱メチル化酵素）を阻害するトリアゾール系抗真菌薬イサブコナゾールの水溶性プロドラッグである。海外では、Basilea Pharmaceutica International Ltd.および Astellas Pharma Inc.により先行して開発が進められ、カプセル剤および注射剤（販売名：CRESEMBA[®]、以下、本剤）として、侵襲性アスペルギルス症および侵襲性ムーコル症に対し、いずれも同じ用法・用量で、既に世界 50 カ国以上で承認されている。

日本人深在性真菌症に対する本剤の有効性および安全性は、国内で実施した AK1820-301 試験の成績に加え、海外で実施した 9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験の成績を利用して評価した。

なお、本剤の国内承認申請で、海外データを利用することは、次の理由より十分可能と考えた。アスペルギルス症、ムーコル症およびクリプトコックス症の国内外での主要な原因菌種は海外第 III 相試験（9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験）に組み込まれていたこと（2.7.3.3.2.2 項）、また、これらに対する本剤の最小発育阻止濃度（MIC）が国内外の臨床分離株間で概ね同じであったこと（2.7.3.3.2.2 項）、健康成人および患者の薬物動態評価より、日本人と外国人の薬物動態に大きな差はないことが類推されたこと（2.7.2.3 項）、真菌症治療に関する医療環境（診断および治療方法等）に国内外で大きな違いがないこと（2.5.1.2 項）、さらには、国内で実施した第 III 相試験の有効性および安全性が海外臨床試験と同様であったこと（2.7.3.3.2 項）から、海外データを利用して有効性を評価することは十分可能と考えた。

各疾患に対する本剤の有効性を以下に示す。

[1] アスペルギルス症

アスペルギルス症のうち、慢性肺アスペルギルス症に対する本剤の有効性は、AK1820-301 試験より示された。慢性肺アスペルギルス症の DRC 判定による総合効果の有効率は、イサブコナゾール群およびボリコナゾール群でそれぞれ、42 日目は 78.8%（41/52 名）、63.0%（17/27 名）、84 日目は 84.6%（44/52 名）、74.1%（20/27 名）、治験薬投与終了時（EOT）は 82.7%（43/52 名）、77.8%（21/27 名）であり、両群でいずれの時点も高い有効率を示した。また、慢性肺アスペルギルス症のうち、慢性進行性肺アスペルギルス症の DRC 判定による総合効果の有効率は、イサブコナゾール群およびボリコナゾール群でそれぞれ、42 日目は 78.4%（40/51 名）、61.5%（16/26 名）、84 日目は 84.3%（43/51 名）、73.1%（19/26 名）、EOT は 82.4%（42/51 名）、76.9%（20/26 名）であり両群でい

ずれの時点も高い有効率を示した。単純性肺アスペルギローマは各群 1 名であり、いずれも各時点で有効であった。

アスペルギルス症のうち、侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の有効性は、9766-CL-0104 試験の二重盲検比較試験で検証された。主要評価項目である 42 日目までの全死因死亡率は、イサブコナゾール群で 18.6% (48/258 名)、ボリコナゾール群で 20.2% (52/258 名) と同程度であり、調整後群間差の 95%信頼区間の上限値 (5.683%) が、事前に規定した非劣性マージンの 10%を下回ったことから、ボリコナゾールに対するイサブコナゾールの非劣性が検証された。また、DRC 判定により侵襲性真菌症の確定例または臨床診断例とされた被験者集団 (mITT 集団) に加えて侵襲性アスペルギルス症の確定例または臨床診断例とされた被験者集団 (myITT 集団) においても同様の結果が得られ、侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の効果が確認された。

主な副次評価項目である DRC 判定による EOT の総合効果 (mITT 集団) は、イサブコナゾール群 35.0% (50/143 名)、ボリコナゾール群 36.4% (47/129 名) と同程度であった。また、DRC 判定により侵襲性アスペルギルス症の確定例または臨床診断例とされた被験者集団 (myITT 集団) の有効率は、イサブコナゾール群 35.0% (43/123 名)、ボリコナゾール群 38.9% (42/108 名) であり、全死因死亡率と同様に総合効果においても侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の効果が確認された。

AK1820-301 試験では、侵襲性アスペルギルス症は 3 名のうち 1 名 (33.3%) で有効性が示され、本結果は、上記 9766-CL-0104 試験と矛盾するものではなかった。

[2] ムーコル症

ムーコル症に対する本剤の有効性は、主に 9766-CL-0103 試験より支持された。DRC 判定によりムーコルのみを起因菌とする感染症と分類された被験者集団の 42 日目および 84 日目までの全死因死亡率は、それぞれ 37.8% (14/37 名)、43.2% (16/37 名) であり、本剤による一次治療 (真菌症に対する初回治療) 患者の 42 日目および 84 日目までの全死因死亡率は、それぞれ 33.3% (7/21 名)、42.9% (9/21 名) であった。また、DRC 判定による EOT の総合効果の有効率は 31.4% (11/35 名)、このうち、一次治療者の有効率は 31.6% (6/19 名) であった。ムーコル症に対する臨床試験は本剤の単群試験のみであったが、示された全死因死亡率は、他の標準治療薬の成績と類似していた (2.7.3.3.2.1.2.3 項)。加えて、国際的な Web データベースを用いた Matched-Case Control 研究の結果は、本剤がムーコル症の治療においてアムホテリシン B と同程度の有効性を発揮することが期待される結果であった (2.7.3.3.2.1.2.4 項)。

AK1820-301 試験では、ムーコル症は 3 名のうち 1 名 (33.3%) で有効性が示され、本結果は、上記 9766-CL-0103 試験と矛盾するものではなかった。

[3] クリプトコックス症

クリプトコックス症に対する本剤の有効性は、主に AK1820-301 試験および 9766-CL-0103 試験より支持された。AK1820-301 試験では、肺クリプトコックス症 10 名が組み入れられ、DRC 判定による総合効果の有効率は、42 日目、84 日目、EOT でいずれも 90.0% (9/10 名) と高い有効率を示した。また、死亡例はなかった。9766-CL-0103 試験では、クリプトコックス症が 9 名組み入れられ、DRC 判定による EOT の総合効果の有効率は 66.7% (6/9 名) であった。疾患別では、肺クリプトコックス症で 83.3% (5/6 名)、クリプトコックス脳髄膜炎で 80.0% (4/5 名) であった。全死因死亡率は 11.1% (1/9 名) であ

り、9名中8名がEOTまで生存した。いずれも本剤の単群試験であったが、示された有効性の結果は他の標準治療薬の成績と類似していた（2.7.3.3.2.1.3項）。

以上、国内外の臨床試験結果より、アスペルギルス症、ムーコル症、クリプトコックス症に対する本剤の有効性が示された。

2.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

➤ 効能又は効果に関連する注意（案）

本剤を投与する前に、原因真菌を分離及び同定するための真菌培養、病理組織学的検査等の他の検査のための試料を採取すること。培養等の検査の結果が得られる前に薬物療法を開始する場合でも、検査の結果が明らかになった時点でそれに応じた抗真菌剤による治療を再検討すること。

➤ 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

適切な治療選択に関する一般的な注意事項として設定した。

3. 用法及び用量（案）及びその設定根拠

3.1 用法及び用量（案）

➤ カプセル剤

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。

➤ 注射剤

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。

3.2 用法及び用量（案）の設定根拠

本邦における本剤の用法・用量を海外の承認用法・用量と同一とすることについて、海外での用法・用量の検討経緯を示したのち、国内での検討結果を以下に記載する。推奨用法・用量に関する詳細については、2.7.3.4項を参照のこと。

[1] 海外における用法・用量の検討経緯（海外承認用法・用量の設定根拠）

侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症は、生命を脅かす真菌感染症であり、治療薬を投与後、迅速に有効血中濃度に到達させる必要があった。そのため、海外第Ⅲ相試験の用法・用量は、アスペルギルス属の疫学的カットオフ値（1～2 mg/L）を上回るトラフ濃度を負荷投与により迅速に得られるよう設計され、「イサブコナゾールとして200mgを8時間おきに6回負荷投与、その後200mgを1日1回維持投与」の用法・用量が選択された。また、ムーコル症は、標的曝露量および用量選択の指針となる薬力学モデルは存在しないため、侵襲性アスペルギルス症に対して選択された用法・用量が用いられた。

上記の用法・用量で 9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験を実施した結果、侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症に対する有効性が示され、また、良好な忍容性も認められたことから、本剤の侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症に対する用法・用量は「イサブコナゾールとして 200 mg を 8 時間おきに 6 回負荷投与、その後 200 mg を 1 日 1 回維持投与」として米国および欧州で承認された。現在、世界 50 カ国以上で、同一の用法・用量で承認されている。

[2] 国内における用法・用量の検討

本邦における本剤の用法・用量の設定根拠について、以下、薬物動態および内因性／外因性民族的要因の観点からそれぞれ示す。なお、詳細は 2.7.3.4.2 項に示した。

➤ 人種間の薬物動態の類似性

国内外の第 I 相試験成績を比較した結果、日本人健康成人男性の全身曝露量は、外国人健康成人男性に比べてやや高い傾向が認められたものの、本剤の薬物動態は人種間で大きな違いはなかった（2.7.2.3.10.2.3 項）。また、国内第 I 相試験を海外と同じ用法・用量で実施した際に認められた TEAE（治験薬投与後に発現した有害事象）はすべて既知の事象であり（2.7.6.5 項）、日本人において全身曝露量の上限閾値を考慮すべき有害事象は認められず、用量調整を要するものではなかった。

国内第 III 相試験（AK1820-301 試験）を海外の承認用法・用量で実施した結果、健康成人と同様に日本人患者の全身曝露量は非日本人患者に比べてやや高い傾向がみられた

（2.7.2.3.13 項）。しかしながら、日本人患者の全身曝露量の予測値は、非日本人患者の予測値と分布の大部分が重なっていたこと、また、イサブコナゾールの最高用量

（600 mg）を反復投与した際の平均曝露量より低値であったことから、臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた（2.7.2.3.13 項）。さらに、イサブコナゾールの曝露量と有効性または安全性の間に明確な関連性は認められなかった（2.7.2.3.16.1 項）、

（2.7.2.3.16.3 項）。AUC/MIC の目標達成確率の解析では、日本人患者の大部分で薬効を発揮するのに十分な曝露量が得られた（2.7.2.2.7.1 項）。実際に、日本人深在性真菌症を対象とした AK1820-301 試験で安全性および有効性が示された。

以上より、海外と同一の用法・用量は日本人の全身曝露量に少なからず影響を与えるものの、本剤の有効性および安全性に対する人種差の影響は小さいと考えられた。

➤ 内因性／外因性民族的要因の影響

上記、薬物動態学的観点からの人種間の類似性のほか、各試験で対象とした疾患の原因菌種（アスペルギルス属、ムーコル目、クリプトコックス属）は国内外で類似していたこと（2.7.3.3.2.2 項）、また、これらに対する本剤の MIC が国内外の臨床分離株間で同様であったこと（2.7.3.3.2.2 項）、各試験の部分集団解析結果から本剤の有効性に影響する集団は認められなかったこと（2.7.3.3.4 項）より、内因性民族的要因の影響は受けにくいと考えられた。また、各真菌症の診断および治療は国内外でほぼ共通していることから

（2.5.1.2 項）、深在性真菌症は外因性民族的要因の影響を受けにくい疾患領域であると考えた。

以上、国内外で薬物動態／薬力学が大きく変わらず、民族的要因の影響を受けにくい疾患領域であることから、本邦における本剤の用法・用量は、海外の承認用法・用量と同一とすることは妥当であると考えた。さらに、国内第 III 相試験で海外の承認用法・用量を用いた結

果、日本人の深在性真菌症（アスペルギルス症、ムーコル症、クリプトコックス症）患者に対する安全性および有効性が示され、本申請用法・用量が支持された。したがって、本剤の日本人深在性真菌症に対する至適用法・用量は、「イサブコナゾール 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 回維持投与」が妥当と考えた。

3.3 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

➤ 用法及び用量に関連する注意（案）

- (1) カプセル剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。
- (2) 投与期間は基礎疾患の状態、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づき設定すること。

➤ 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

- (1) 本剤は、経口バイオアベイラビリティが 82.0～106.5%と高く、経口投与および静脈内投与ともにほぼ線形な薬物動態を示すことから、いずれの経路からも投与開始可能であり、患者の全身状態や治療経過（入院・外来など）に応じていつでも切り替え可能な製剤である。また、日本人を対象に本剤を経口および静脈内投与した際の投与経路別の安全性に大きな違いは認めなかったことから（2.7.4.5.2.2 項）、医師の判断で切り替え可能である旨を注意事項として設定した。
- (2) 真菌症治療において適切な投与期間は患者の状態に応じて異なるため、投与期間を決定するための一般的な注意事項として設定した。

4. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<カプセル剤><注射剤> 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 リトナビル、コビシスタット含有製剤、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、ロミタピドメシル酸塩、ピモジドを投与中の患者 [10.1 参照] 2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者	<カプセル剤><注射剤> 本剤の薬物動態学的な相互作用の機序となる薬物代謝酵素およびトランスポーターに関する情報に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
<カプセル剤><注射剤> 8. 重要な基本的注意 8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔9.3.1、9.3.2、11.1.2、16.6.2 参照〕	<カプセル剤><注射剤> 企業中核データシートに基づき設定した。
<カプセル剤><注射剤> 8.2 急性腎障害、腎不全があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。〔11.1.3、16.6.1 参照〕	<カプセル剤><注射剤> 非臨床安全性試験結果、国内外の臨床試験結果、海外市販後の情報に基づき設定した。
<カプセル剤><注射剤> 8.3 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。	<カプセル剤><注射剤> 過敏症を起こすおそれがあるため、一般的な注意事項として設定した。
<カプセル剤><注射剤> 8.4 ラット及びマウスにおいて発がん性が認められているので、本剤を長期投与する場合は治療上の有益性と危険性を考慮して投与の継続を慎重に判断すること。〔15.2.1 参照〕	<カプセル剤><注射剤> CTD2.6.6.5.3 項および 2.6.6.5.6 項に基づき設定した。
<カプセル剤><注射剤> 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 他のアゾール系抗真菌剤に対し薬物過敏症の既往歴のある患者 類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがある。	<カプセル剤><注射剤> 企業中核データシートに基づき設定した。
<カプセル剤><注射剤> 9.1.2 先天性 QT 短縮症候群の患者 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。QT 間隔が短縮するおそれがある。〔17.3.1 参照〕	<カプセル剤><注射剤> QT 間隔への影響を検討した 9766-CL-0017 試験で健康な外国人成人男性に本剤（イサブコナゾールとして 200mg および 600mg）を反復投与した際、QTc 間隔の短縮が認められたことから、先天性 QT 短縮症候群患者において、さらなる QT 間隔の短縮を避けるため設定した。
<カプセル剤><注射剤> 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C） 治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が	<カプセル剤><注射剤> 企業中核データシートに基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。 [8.1、11.1.2、16.6.2 参照]	
＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B） 本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、副作用の発現に十分注意すること。[8.1、11.1.2、16.6.2 参照]	＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 肝機能正常被験者と比較して、軽度および中等度肝機能障害患者ではイサブコナゾールの AUC が高くなる傾向がみられたため、副作用発現に関する注意喚起が必要と考え、設定した。
＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照] 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギにおいて、それぞれ臨床曝露量（AUC）未満の曝露量で、胎児に骨格異常（催奇形性）が認められた。[9.4 参照]	＜カプセル剤＞＜注射剤＞ ラットおよびウサギ胚・胎児発生に関する試験 (Study No. 9766-TX-0052, 9766-TX-0055) において、それぞれ臨床曝露量の 0.1 倍 0.2 倍で胎児に骨格異常（催奇形性）が認められたため設定した。
＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている。	＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 出生前および出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (Study No. 9766-TX-0056) において、妊娠中から離乳までの期間にかけて母動物（ラット）にイサブコナゾニウム硫酸塩の 90mg/kg（イサブコナゾールとして 48mg/kg、臨床曝露量の 1.7 倍）を投与した結果、周産期死亡が増加（生後 4 日生存率が減少）した。また、乳汁中排泄試験 (Study No. 9766-ME-1019) において、ラットに ^{14}C で放射性標識したイサブコナゾニウム硫酸塩を 5 mg/kg で投与した結果、乳汁中への排泄が認められたため設定した。
＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 小児等を対象とした臨床試験を実施していないため、客観的な事実が確認できるよう設定した。

使用上の注意（案）		設定根拠									
<カプセル剤><注射剤> 10. 相互作用 イサブコナゾールは、CYP3A で代謝される。また、CYP3A を中程度に阻害、CYP2B6 を誘導、P 糖蛋白（P-gp）、有機カチオントランスポーター（OCT）2、多剤・毒性化合物排出蛋白（MATE）1、UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase, UGT）を阻害する。〔16.4、16.7.1、16.7.2 参照〕		<カプセル剤><注射剤> 本剤の薬物動態学的な相互作用の機序となる薬物代謝酵素およびトランスポーターに関する情報を要約した。									
<カプセル剤><注射剤> 10.1 併用禁忌（併用しないこと） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リトナビル （ノービア） コビシスタット含有製剤 （スタリビルド、ゲンボイヤ、シムツェザ、プレジコビックス） イトラコナゾール （イトリゾール） ボリコナゾール （ブイフェンド） クラリスロマイシン （クラリス、クラリシッド） 〔2.1 参照〕</td><td>本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがある。</td><td>これらの薬剤は CYP3A を強く阻害する。</td></tr><tr><td>リファンピシン （リファジン） リファブチン （ミコブティン） カルバマゼピン （テグレートール） フェノバルビタール （フェノバル） セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セ</td><td>本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。</td><td>これらの薬剤等は CYP3A を強く誘導する。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リトナビル （ノービア） コビシスタット含有製剤 （スタリビルド、ゲンボイヤ、シムツェザ、プレジコビックス） イトラコナゾール （イトリゾール） ボリコナゾール （ブイフェンド） クラリスロマイシン （クラリス、クラリシッド） 〔2.1 参照〕	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤は CYP3A を強く阻害する。	リファンピシン （リファジン） リファブチン （ミコブティン） カルバマゼピン （テグレートール） フェノバルビタール （フェノバル） セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セ	本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤等は CYP3A を強く誘導する。	<カプセル剤><注射剤> 本剤の薬物動態学的な相互作用の機序となる薬物代謝酵素およびトランスポーターに関する情報に基づき設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
リトナビル （ノービア） コビシスタット含有製剤 （スタリビルド、ゲンボイヤ、シムツェザ、プレジコビックス） イトラコナゾール （イトリゾール） ボリコナゾール （ブイフェンド） クラリスロマイシン （クラリス、クラリシッド） 〔2.1 参照〕	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤は CYP3A を強く阻害する。									
リファンピシン （リファジン） リファブチン （ミコブティン） カルバマゼピン （テグレートール） フェノバルビタール （フェノバル） セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セ	本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤等は CYP3A を強く誘導する。									

使用上の注意（案）			設定根拠
ント・ジョーンズ・ ワート）含有食品 フェニトイン （アレビアチン、ヒ ダントール） ホスフェニトインナ トリウム水和物 （ホストイン） [2.1、16.7.2 参照]			
ロミタピドメシル酸 塩 （ジャクスタピッ ド） [2.1 参照]	ロミタピド の血中濃度 が上昇する 可能性があ る。	本剤はこ れらの薬 剤の代謝 酵素 （CYP3A	
ピモジド （オーラップ） [2.1 参照]	ピモジドの 血中濃度上 昇により、 QT 延長が 発現する可 能性がある。	）を阻害 する。	
<カプセル剤><注射剤> 10.2 併用注意（併用に注意すること）			<カプセル剤><注射剤> 本剤の薬物動態学的な相互作用の機序と なる薬物代謝酵素およびトランスポー ターに関する情報に基づき設定した。
薬剤名等	臨床症状・措 置方法	機序・危険 因子	
ロピナビル・リ トナビル [16.7.2 参照]	本剤の血中濃 度が上昇し作 用が増強する おそれがある ため、併用す る場合は本剤 の副作用発現 に十分に注意 すること。 ロピナビル・ リトナビルの 血中濃度が低 下するおそれ	リトナビル は CYP3A を 阻害する。 ロピナビ ル・リトナ ビルの血中 濃度が低下 する機序は 不明。	

使用上の注意（案）			設定根拠
	があるため、併用する場合はロピナビル・リトナビルの有効性の減弱について十分に注意すること。		
CYP3A を阻害する薬剤等 ニルマトレルビル・リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は本剤の副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤等は CYP3A を阻害する。	
CYP3A により代謝される薬剤 免疫抑制剤 タクロリムス、シロリムス、シクロスポリン ミダゾラム フェンタニル ベネトクラクス〔再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、急性骨髄性白血病〕 メチルプレドニゾロン デキサメタゾン	これらの薬剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意すること。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A）を阻害する。	

使用上の注意（案）			設定根拠
シンバスタチン アムロジピン 等 [16.7.2 参照]			
エファビレンツ	相互に血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてエファビレンツの用量を調節すること。	本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP2B6）を誘導し、エファビレンツは本剤の代謝酵素（CYP3A）を誘導する。	
シクロホスファミド	シクロホスファミドの血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてシクロホスファミドの用量を調節すること。	本剤はシクロホスファミドの代謝酵素（CYP2B6）を誘導する。	
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン、ビンブラスチン等 コルヒチン エベロリムス	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤は CYP3A 及び P-gp の基質であり、本剤は CYP3A 及び P-gp を阻害する。	

使用上の注意（案）			設定根拠
P-gp の基質となる薬剤 フェキソフェナジン トルバプタン 抗悪性腫瘍剤 ニロチニブ ラパチニブ ジゴキシン ダビガトラン エテキシラー トメタンスルホン酸塩等 [16.7.2 参照]	これらの薬剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤は P-gp の基質であり、本剤は P-gp を阻害する。	
ミコフェノール酸モフェチル [16.7.2 参照]	活性代謝物であるミコフェノール酸の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はミコフェノール酸の副作用発現に十分に注意すること。	本剤はミコフェノール酸の代謝酵素（UGT）を阻害する。	
メトホルミン [16.7.2 参照]	メトホルミンの血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてメトホルミンの用量を調節すること。	メトホルミンは OCT2 及び MATE1 の基質であり、本剤は OCT2 及び MATE1 を阻害する。	

使用上の注意（案）		設定根拠	
＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。		＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 本剤の副作用に共通する注意事項として設定した。	
＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 11.1 重大な副作用 11.1.1 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明） 11.1.2 肝機能障害 肝機能検査異常（13.7%）、肝機能異常（6.8%）、肝損傷（1.4%）、肝炎（頻度不明）があらわれることがある。〔8.1、9.3.1、9.3.2、16.6.2 参照〕 11.1.3 急性腎障害（1.4%）、腎不全（頻度不明）〔8.2、16.6.1 参照〕 11.1.4 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）		＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 国内臨床試験成績および企業中核データシートに基づき設定した。	
＜カプセル剤＞ 11.2 その他の副作用		＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 国内臨床試験成績および企業中核データシートに基づき設定した。	
	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症
心臓障害		動悸、心室性期外収縮	心房細動、心房粗動、徐脈、上室性期外収縮、上室性頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい
内分泌障害		抗利尿ホルモン不適合分泌	

使用上の注意（案）				設定根拠
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐	腹部膨満、腹痛、便秘、消化不良	
一般・全身障害及び投与部位の状態		末梢性浮腫	無力症、胸痛、疲労、倦怠感	
肝胆道系障害		胆嚢炎	肝腫大	
免疫系障害			過敏症	
臨床検査		血圧低下、血小板数減少、血中クレアチニン増加、好中球数減少、心電図異常、体重減少		
代謝及び栄養障害		高カリウム血症、食欲減退、低ナトリウム血症	低アルブミン血症、低血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症	
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下	背部痛	
神経系障害		異常感覚、感覚障害、感覚鈍麻、傾眠、味	脳症、頭痛、末梢性ニューロパチー、錯	

使用上の注意（案）				設定根拠
		覚不全、 痙攣発作	感覚、失 神、痙攣	
精神障害			譫妄、う つ病、不 眠症	
腎及び尿 路障害		血尿、腎 機能障害		
呼吸器、 胸郭及び 縦隔障害		呼吸困 難、口腔 咽頭不快 感、発声 障害	急性呼吸 不全、気 管支痙 攣、頻呼 吸	
皮膚及び 皮下組織 障害		そう痒性 皮疹、光 線過敏性 反応、湿 疹、皮膚 乾燥、薬 疹、冷汗	脱毛症、 皮膚炎、 点状出 血、そう 痒症、発 疹	
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧、 血栓性静 脈炎	
＜注射剤＞				
11.2 その他の副作用				
	5%以上	5%未満	頻度不明	
血液及び リンパ系 障害			白血球減 少症、好 中球減少 症、汎血 球減少症	
心臓障害		動悸、心 室性期外 収縮	心房細 動、心房 粗動、徐 脈、上室 性期外収 縮、上室 性頻脈	
耳及び迷 路障害			回転性め まい	

使用上の注意（案）				設定根拠
内分泌障害		抗利尿ホルモン不適合分泌		
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐	腹部膨満、腹痛、便秘、消化不良	
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応、注射部位蕁麻疹、注入部位静脈炎	末梢性浮腫	無力症、胸痛、疲労、倦怠感	
肝胆道系障害		胆嚢炎	肝腫大	
免疫系障害			過敏症	
臨床検査		血圧低下、血小板数減少、血中クレアチニン増加、好中球数減少、心電図異常、体重減少		
代謝及び栄養障害		高カリウム血症、食欲減退、低ナトリウム血症	低アルブミン血症、低血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症	
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下	背部痛	

使用上の注意（案）				設定根拠
神経系障害		異常感覚、感覚障害、感覚鈍麻、傾眠、味覚不全、痙攣発作	脳症、頭痛、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失神、痙攣	
精神障害			譫妄、うつ病、不眠症	
腎及び尿路障害		血尿、腎機能障害		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、口腔咽頭不快感、発声障害	急性呼吸不全、気管支痙攣、頻呼吸	
皮膚及び皮下組織障害		そう痒性皮疹、光線過敏性反応、湿疹、皮膚乾燥、薬疹、冷汗	脱毛症、皮膚炎、点状出血、そう痒症、発疹	
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧、血栓性静脈炎	
＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 13. 過量投与 13.1 処置 本剤は血液透析によって除去されない。〔16.6.1 参照〕				＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 企業中核データシートに基づき設定した。
＜カプセル剤＞ 14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 ブリスターシートから取り出して服用するよう指導すること。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。				＜カプセル剤＞＜注射剤＞ 米国添付文書およびEU 添付文書に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
14.1.2 本剤は吸湿性を有するため、服用直前にブリスターシートから取り出すよう指導すること。 14.1.3 カプセルは嚙んだり、粉碎したり、溶解したり、開けたりせず、そのまま服用するよう指導すること。 14.1.4 乾燥剤が入ったブリスターシートに穴を開けないように、また、乾燥剤を取り出して飲み込まないように指導すること。 <注射剤> 14.1 薬剤調製時の注意 14.1.1 溶解方法 (1) 本剤は、保存剤を含有しないため無菌的に調製すること。 (2) 1 バイアルに 5mL の日局注射用水を加え、緩やかに攪拌してバイアル内の粉末を完全に溶解すること。 (3) 溶液は無色から帯黄色で、微粒子を認めないことを目視で確認する。異常を認めた場合には使用しないこと。 (4) 溶解後は室温で 1 時間以内に点滴静注溶液を調製すること。 (5) 本剤は 1 回使い切りである。残液は適切に廃棄すること。 14.1.2 希釈方法 (1) 溶解した溶液 5mL をバイアルから抜き取り、250mL の日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液が入った点滴バッグに添加すること。この際、半透明～白色のイサブコナゾールの微粒子が見えることがあるが、これは投与時にインラインフィルターによって除かれる。 (2) 微粒子の形成を低減するために、静かに転倒混和すること。 (3) 希釈後は、室温で 6 時間以内に投与まで完了すること。やむを得ず保存する場合は、希釈後直ちに冷蔵保存し（2～8℃）、24 時間以内に投与まで完了すること。希釈した液は凍結しないこと。 14.1.3 配合変化	

使用上の注意（案）	設定根拠
配合変化の可能性があるため本剤の希釈には、日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を使用すること。他の製剤とは混合しないこと。 14.2 薬剤投与時の注意 14.2.1 投与前後に、ラインを日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液でフラッシュする。本剤は、他の製剤と同一のラインから同時に投与しないこと。 14.2.2 孔径 0.2～1.2μm のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。 14.2.3 注入に伴う反応のリスクを低減するため、全量を最低 1 時間かけて静脈内投与する。急速静注は行わないこと。	
<カプセル剤><注射剤> 15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 マウスのがん原性試験（2 年間投与）において、肝芽細胞腫の増加及び肝臓の血管腫の増加が臨床曝露量（AUC）のそれぞれ 0.6 倍及び 1.0 倍以上の曝露量で認められた。ラットのがん原性試験（2 年間投与）において、皮膚線維腫の増加及び子宮内膜腺癌の増加が臨床曝露量のそれぞれ 2.6 倍及び 3.8 倍の曝露量で認められた。なお、臨床試験においてヒトにおける本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は報告されていない。〔8.4 参照〕 15.2.2 本剤のコレステロール合成に関与する CYP51 阻害作用に関連して、ラット反復経口投与試験において卵巣の間質細胞空胞化が臨床曝露量（AUC）の 2.2 倍以上の曝露量、ラット及びカニクイザル反復経口投与試験において副腎の皮質細胞肥大・空胞化が臨床曝露量の 1.1 倍の曝露量で認められた。	<カプセル剤><注射剤> CTD2.6.6.5.3 項、2.6.6.5.6 項、2.6.6.5.5 項および 2.6.6.3.3.3 項ならびに国内外の臨床試験結果に基づき設定した。

クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.9 一般的名称に係る文書

旭化成ファーマ株式会社

1. 医薬品一般名称 (JAN)

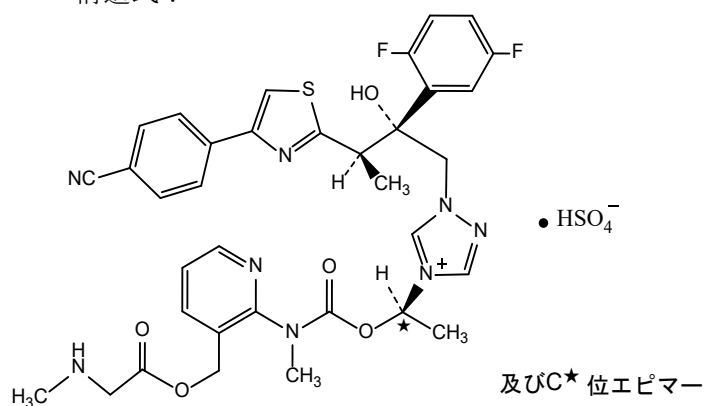
医薬品一般名称は、2021 年 1 月 20 日付薬生薬審発 0120 第 1 号により、以下のとおり通知された。

登録番号：302-3-B9

JAN (日本名)：イサブコナゾニウム硫酸塩

JAN (英名)：Isavuconazonium Sulfate

構造式：



2. International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

本薬は INN 収載品ではないものの、本薬と活性成分が同一で塩のみが異なる Isavuconazonium chloride が INN 収載されている (WHO Drug Information, Vol. 21, No. 3, 2007, Recommended INN: List 58 の 252 頁)。

薬生薬審発 0120 第 1 号
令和 3 年 1 月 20 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）

「日本医薬品一般的名称データベース」<https://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

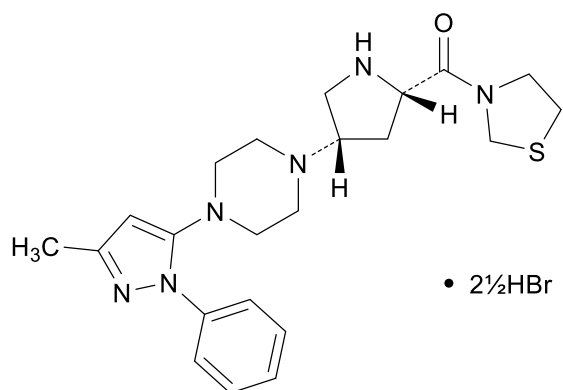
(別表 2) INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 302-3-B5

JAN (日本名) : テネリグリプチン臭化水素酸塩

JAN (英 名) : Teneligliptin Hydrobromide



$C_{22}H_{30}N_6OS \cdot 2\frac{1}{2}HBr$

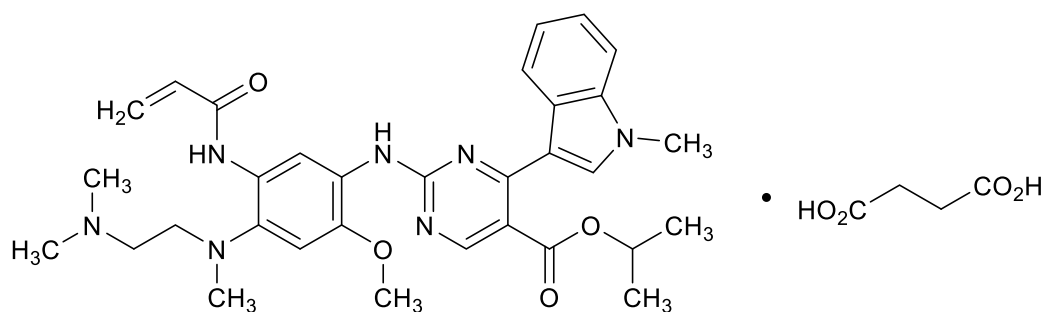
{(2*S*,4*S*)-4-[4-(3-メチル-1-フェニル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピペラジン-1-イル]ピロリジン-2-イル}(1,3-チアゾリジン-3-イル)メタノン ヘミペンタ臭化水素酸塩

{(2*S*,4*S*)-4-[4-(3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl]pyrrolidin-2-yl}(1,3-thiazolidin-3-yl)methanone hemipentahydrobromide

登録番号 302-3-B6

JAN（日本名）：モボセルチニブコハク酸塩

JAN（英 名）：Mobocertinib Succinate



C₃₂H₃₉N₇O₄ • C₄H₆O₄

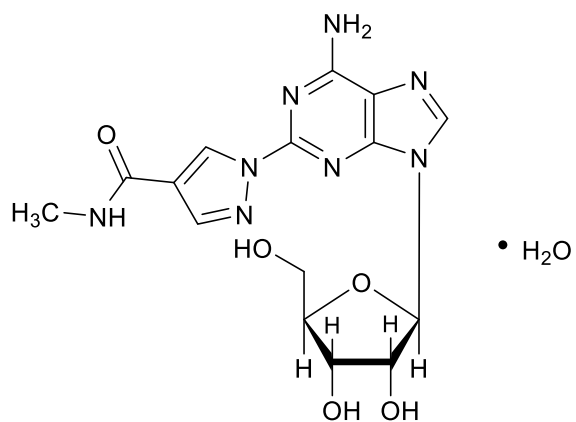
2-[4-{{2-(ジメチルアミノ)エチル}(メチル)アミノ}-2-メトキシ-5-(プロパ-2-エンアミド)アニリノ]-4-(1-メチル-1*H*-インドール-3-イル)ピリミジン-5-カルボン酸プロパン-2-イル ーコハク酸塩

Propan-2-yl 2-[4-{{2-(dimethylamino)ethyl}(methyl)amino}-2-methoxy-5-(prop-2-enamido)anilino]-4-(1-methyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidine-5-carboxylate monosuccinate

登録番号 302-3-B7

JAN（日本名）：レガデノソン水和物

JAN（英 名）：Regadenoson Hydrate



$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$

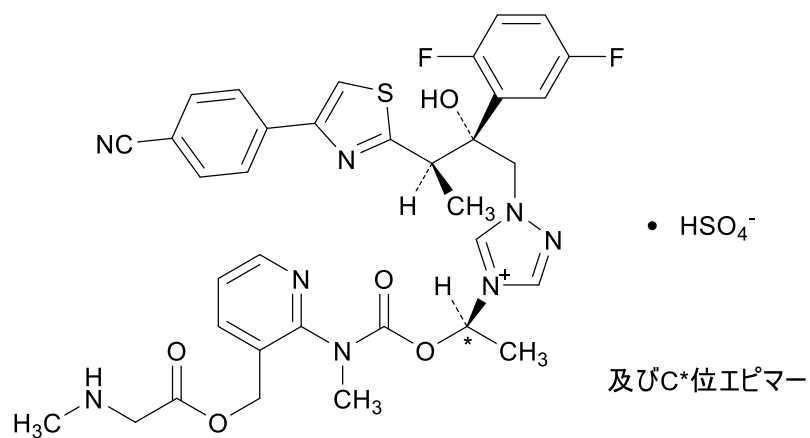
1-(6-アミノ-9-β-D-リボフラノシル-9H-プリン-2-イル)-N-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミド 一水和物

1-(6-Amino-9-β-D-ribofuranosyl-9H-purin-2-yl)-N-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamide monohydrate

登録番号 302-3-B9

JAN（日本名）：イサブコナゾニウム硫酸塩

JAN（英 名）：Isavuconazonium Sulfate



C₃₅H₃₆F₂N₈O₉S₂

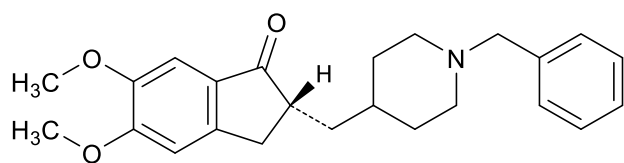
1-{{(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-シアノフェニル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシブチル}-4-{{(1*RS*)-1-[メチル(3-{{(メチルアミノ)アセチルオキシ}メチル}ピリジン-2-イル)カルバモイルオキシ]エチル}-1,2,4-トリアゾリウム 一硫酸水素塩

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

登録番号 302-3-B10

JAN（日本名）：ドネペジル

JAN（英名）：Donepezil



及び鏡像異性体

$C_{24}H_{29}NO_3$

(2*RS*)-2-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]-5,6-ジメトキシ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-1-オン

(2*RS*)-2-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-one

登録番号 302-3-B11

JAN（日本名）：エマパルマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Emapalumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

NFMLTQPHSV SESP GKTVTI SCTRSSGSIA SNYVQWYQQR PGSSPTTVIY
EDNQRP SGVP DRFSGSIDSS SNSASLTISG LKTEDEADYY CQSYDGSNRW
MFGGGTKLTV LGQPKAAPSV TLFPPSSEEL QANKATLVCL ISDFYPGAVT
VAWKADSSPV KAGVETTTPS KQSNNKYAAS SYLSLTPEQW KSHRSYSCQV
THEGSTVEKT VAPTECS

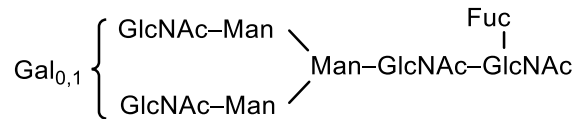
H鎖

EVQLLES GGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYAMSWVRQA PGKGLEWVSA
ISGSGGSTYY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDG
SSGWYVPHWF DPWGQGT LVT VSSASTKGPS VFPLAPSSKS TSGGTAALGC
LVKDYFPEPV TVSWNSGALT SGVHTFPAVL QSSGLYSLSS VVTVPSSSLG
TQTYICNVNH KPSNTKVDKR VEPKSCDKTH TCPPCPAPEL LGGPSVFLFP
PKPKDTLMIS RTPEVTCVVV DVSHEDPEVK FNWYVDGVEV HNAKTKPREE
QYNSTYRVVS VLTVLHQDWL NGKEYKCKVS NKALPAPIEK TISKAKGQPR
EPQVYTLPPS REEMTKNQVS LTCLVKGFYP SDIAVEWESN GPENNYKTT
PPVLDSGSGF FLYSKLTVDK SRWQQGNVFS CSVMHEALHN HYTQKSLSLG
PGK

H鎖N303：糖鎖結合；H鎖K453：部分的プロセッシング

L鎖C216－H鎖C226，H鎖C232－H鎖C232，H鎖C235－H鎖C235：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$\text{C}_{6430}\text{H}_{9898}\text{N}_{1718}\text{O}_{2038}\text{S}_{46}$ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 $\text{C}_{2200}\text{H}_{3388}\text{N}_{584}\text{O}_{676}\text{S}_{16}$

L鎖 $\text{C}_{1015}\text{H}_{1565}\text{N}_{275}\text{O}_{343}\text{S}_7$

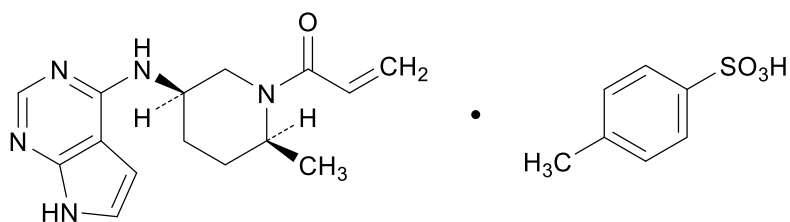
エマパルマブは、ヒトインターフェロン γ に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。エマパルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。エマパルマブは、453 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 ($\gamma 1$ 鎖) 2 本及び 217 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (λ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 148,000) である。

Emapalumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human interferon γ . Emapalumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Emapalumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 148,000) composed of 2 H-chains ($\gamma 1$ -chains) consisting of 453 amino acid residues each and 2 L-chains (λ -chains) consisting of 217 amino acid residues each.

登録番号 302-4-B1

JAN（日本名）：リトレスチニブトシル酸塩

JAN（英名）：Ritlecitinib Tosilate



$C_{15}H_{19}N_5O \cdot C_7H_8O_3S$

1-{(2*S*,5*R*)-2-メチル-5-[(7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-4-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル}プロパ-2-エン-1-オン
一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

1-{(2*S*,5*R*)-2-Methyl-5-[(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}prop-2-en-1-one mono(4-methylbenzenesulfonate)

JAN (日本名) : チラゴルマブ (遺伝子組換え)
JAN (英 名) : Tiragolumab (Genetical Recombination)

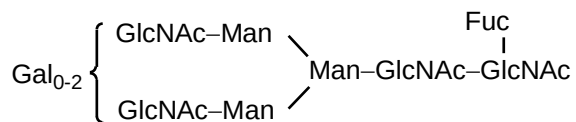
L鎖

H鎖

EVQLQQSGPG LVKPSQTL^{SL} TCAISGDSVS SNSAAWNWIR QSPSRGLEWL
 GKTY^{YR}FKWY SDYAVSVKGR ITINPDTSKN QFSLQLNSVT PEDTAVFYCT
 RESTTYDLLA GPF^{DY}WGQGT LVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA
 LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS
 SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD KHTTCPPCPA PELLGGPSVF
 LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSHEDP EVKFNWYVDG VEVHNAKTKP
 REEQYNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVS^{NK}ALPAP IEKTISKAKG
 QPREPQVYTL PPSREEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY
 K^{TP}PPVLDSD GSFFLYSKLT VDKSRWQQGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL
 SLSPGK

H鎖E1：部分的ピログルタミン酸；H鎖N306：糖鎖結合；H鎖K456：部分的プロセシング
L鎖C220－H鎖C229，H鎖C235－H鎖C235，H鎖C238－H鎖C238：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



C₆₆₂₀H₁₀₂₀₆N₁₇₄₂O₂₀₇₄S₄₀ (タンパク質部分, 4本鎖)

H鎖 C₂₂₃₉H₃₄₅₇N₅₈₉O₆₉₀S₁₄

L鎖 C₁₀₇₁H₁₆₅₀N₂₈₂O₃₄₇S₆

チラゴルマブは、ヒト Ig 領域及び ITIM 領域を有する T 細胞免疫受容体 (TIGIT) に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。チラゴルマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。チラゴルマブは、456 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 220 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量: 約 151,000) である。

Tiragolumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT). Tiragolumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Tiragolumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 151,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 456 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 220 amino acid residues each.

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 58

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–96) and Recommended (1–57) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 12, 2007* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 58

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–96) et recommandées (1–57) dans la *Liste récapitulative No. 12, 2007* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 58

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–96) y Recomendadas (1–57) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 12, 2007* (disponible sólo en CD-ROM).

Recommended INN: List 58

WHO Drug Information, Vol. 21, No. 3, 2007

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada

alogliptinum

alogliptin

2-({6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-yl]-3-methyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}methyl)benzonitrile

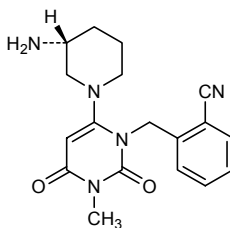
alogliptine

2-({6-[(3*R*)-3-aminopipéridin-1-yl]-3-méthyl-2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2*H*)-yl}méthyl)benzonitrile

alogliptina

2-({6-[(3*R*)-3-aminopiperidin-1-il]-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il}metil)benzonitrilo

C₁₈H₂₁N₅O₂



alvespimycinum

alvespimycin

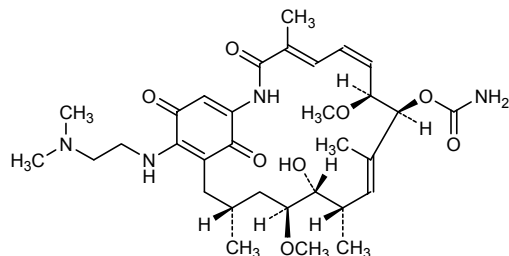
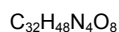
(4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-19-[[2-(dimethylamino)ethyl]amino]-13-hydroxy-8,14-dimethoxy-4,10,12,16-tetramethyl-3,20,22-trioxo-2-azabicyclo[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaen-9-yl carbamate

alvespimycine

carbamate de (4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-19-[[2-(diméthylamino)éthyl]amino]-13-hydroxy-8,14-diméthoxy-4,10,12,16-tetraméthyl-3,20,22-trioxo-2-azabicyclo[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaén-9-yle

alvespimicina

carbamato de (4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-19-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-13-hidroxi-8,14-dimetoxi-4,10,12,16-tetrametil-3,20,22-trioxi-2-azabicio[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaén-9-ilo



amifampridinum

amifampridine

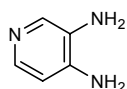
pyridine-3,4-diamine

amifampridine

pyridine-3,4-diamine

amifampridina

piridina-3,4-diamina



balamapimodum

balamapimod

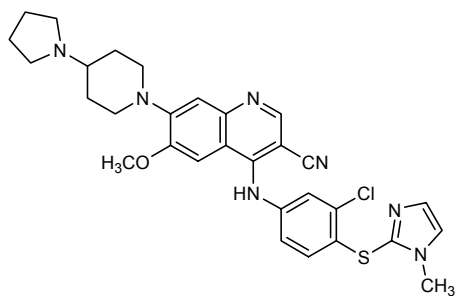
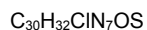
4-({3-chloro-4-[(1-methyl-1*H*-imidazol-2-yl)sulfanyl]phenyl}amino)-6-methoxy-7-[4-(pyrrolidin-1-yl)piperidin-1-yl]quinoline-3-carbonitrile

balamapimod

4-({3-chloro-4-[(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)sulfanyl]phényl}amino)-6-méthoxy-7-[4-(pyrrolidin-1-yl)pipéridin-1-yl]quinoléine-3-carbonitrile

balamapimod

4-({3-cloro-4-[(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)sulfaniil]fenil}amino)-6-metoksi-7-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il]quinolina-3-carbonitrilo



bevirimatum

bevrimat

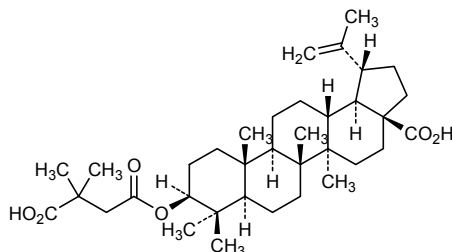
3β-(3-carboxy-3-methylbutanoyloxy)lup-20(29)-en-28-oic acid

bévirimat

acide 3β-(3-carboxy-3-méthylbutanoyloxy)lup-20(29)-én-28-oïque

bevrimat

ácido 3β-(3-carboxi-3-metilbutanoiloxi)lup-20(29)-en-28-oico



carisbamatum

carisbamate

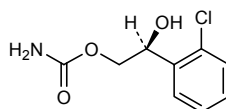
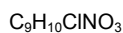
(2S)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxyethyl carbamate

carisbamate

carbamate de (2S)-2-(2-chlorophényl)-2-hydroxyéthyle

carisbamato

carbamato de (2S)-2-(2-clorofenil)-2-idroxietilo



cevipabulinum

cevipabulin

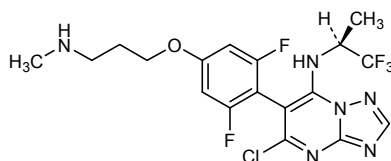
5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(methylamino)propoxy]phenyl}-N-[(1S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine

cévipabuline

5-chloro-6-{2,6-difluoro-4-[3-(méthylamino)propoxy]phényl}-N-[(1S)-1,1,1-trifluoropropan-2-yl][1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-amine

cevipabulina

5-cloro-6-à2,6-difluoro-4-[3-(metilamino)propoxi]fenil)-N-[(1S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina



dalcetrapibum

dalcetrapib

S-[2-[1-(2-ethylbutyl)cyclohexanecarboxamido]=phenyl] 2-methylpropanethioate

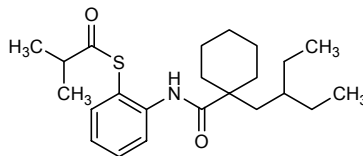
dalcétrapib

2-méthylpropanethioate de S-[2-[[[1-(2-éthylbutyl)=cyclohexanecarboxamido]phényle]

dalcetrapib

2-metilpropanotioato de S-[2-[[[1-(2-etilbutil)=ciclohexanecarboxamido]fenilo]

C₂₃H₃₅NO₂S



firategrastum

firategrast

(2S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-[4'-(ethoxymethyl)-2',6'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl]propanoic acid

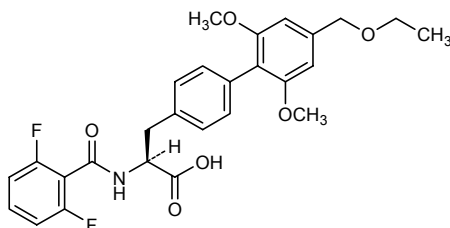
firatégrast

acide (2S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-[4'-(éthoxyméthyl)-2',6'-diméthoxy-[1,1'-biphényl]-4-yl]propanoïque

firategrast

ácido (2S)-2-(2,6-difluorobenzamido)-3-[4'-(etoximetil)-2',6'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]propanoico

C₂₇H₂₇F₂NO₆



giripladibum

giripladib

4-{3-[5-chloro-1-(diphenylmethyl)-2-(2-{[2-(trifluoromethyl)=phenyl]methanesulfonamido}ethyl)-1H-indol-3-yl]propyl}benzoic acid

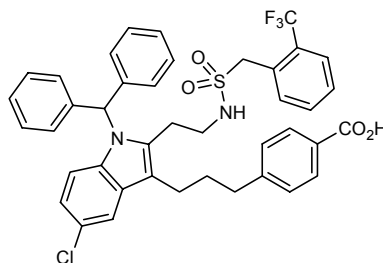
giripladib

acide 4-{3-[5-chloro-1-(diphénylméthyl)-2-(2-{[2-(trifluorométhyl)=phényl]méthanesulfonamido}éthyl)-1H-indol-3-yl]propyl}benzoïque

giripladib

ácido 4-{3-[5-cloro-1-(difenilmetil)-2-(2-{[2-(trifluorometil)fenil]=metanesulfonamido}etil)-1H-indol-3-il]propil}benzoico

C₄₁H₃₆ClF₃N₂O₄S



imepitoinum

imepitoïn

1-(4-chlorophenyl)-4-(morpholin-4-yl)-1,5-dihydro-2*H*-imidazol-2-one

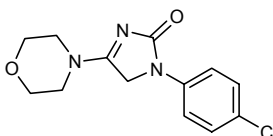
imépitoiné

1-(4-chlorophényl)-4-(morpholin-4-yl)-1,5-dihydro-2*H*-imidazol-2-one

imepitoïna

1-(4-clorofenil)-4-(morfolin-4-il)-1,5-dihidro-2*H*-imidazol-2-ona

C₁₃H₁₄ClN₃O₂



isavuconazolum

isavuconazole

4-{2-[(2*R*,3*R*)-3-(2,5-difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]-1,3-thiazol-4-yl}benzonitrile

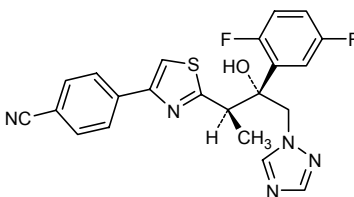
isavuconazole

4-{2-[(2*R*,3*R*)-3-(2,5-difluorophényl)-3-hydroxy-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl]-1,3-thiazol-4-yl}benzonitrile

isavuconazol

4-{2-[(2*R*,3*R*)-3-(2,5-difluorofenil)-3-hidroxi-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-il]-1,3-tiazol-4-il}benzonitrilo

C₂₂H₁₇F₂N₅OS



isavuconazonii chloridum

isavuconazonium chloride

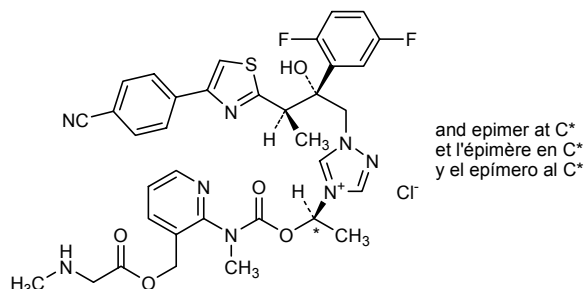
1-[(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cyanophenyl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2,5-difluorophenyl)-2-hydroxybutyl]-4-[(1*RS*)-1-[methyl-(3-[(methylamino)acetyloxy]methyl]pyridin-2-yl)carbamoyloxy]ethyl]-1,2,4-triazolium chloride

chlorure d'isavuconazonium

chlorure de 1-[(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cyanophényl)-1,3-thiazol-2-yl]-2-(2,5-difluorophényl)-2-hydroxybutyl]-4-[(1*RS*)-1-[méthyl-(3-[(méthylamino)acétyloxy]méthyl]pyridin-2-yl)carbamoyloxy]éthyl]-1,2,4-triazolium

cloruro de isavuconazonio

cloruro de 1-[(2*R*,3*R*)-3-[4-(4-cianofenil)-1,3-tiazol-2-il]-2-(2,5-difluorofenil)-2-hidroxiutil]-4-[(1*RS*)-1-[metil-(3-[(metilamino)acetiloxi]metil]piridin-2-il)carbamoiloxi]etil]-1,2,4-triazolium



linacloctidum
linacloctide

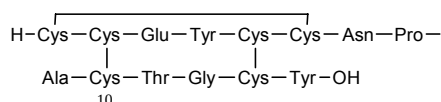
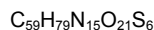
[9-L-tyrosine]heat-stable enterotoxin (*Escherichia coli*)-(6-19)-peptide

linacloctide

[9-L-tyrosine]entérotoxine thermostable (*Escherichia coli*)-(6-19)-peptide

linacloctida

[9-L-tirosina]enterotoxina termoestable (*Escherichia coli*)-(6-19)-péptido



litenimodum
litenimod

P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-deoxy-*P*-thioadenylyl-(3'→5')-thymidine

liténimod

P-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioguanylyl-(3'→5')-*P*-thiothymidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thiocytidylyl-(3'→5')-2'-désoxy-*P*-thioadénylyl-(3'→5')-thymidine

litenimod

P-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioguanilil-(3'→5')-*P*-tiotimidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tiocitidilil-(3'→5')-2'-desoxi-*P*-tioadenilil-(3'→5')-timidina

C₂₅₆H₃₂₂N₉₅O₁₂₉P₂₅S₂₅

(3'-5')d(*P*-thio) (T-A-A-A-C-G-T-T-A-T-A-A-C-
G-T-T-A-T-G-A-C-G-T-C-A-T)

managlinatum dialanetilum

managlinat dialanetil

diethyl *N,N'*-[5-[2-amino-5-(2-methylpropyl)-1,3-thiazol-4-yl]furan-2-ylphosphonyl]di-L-alaninate

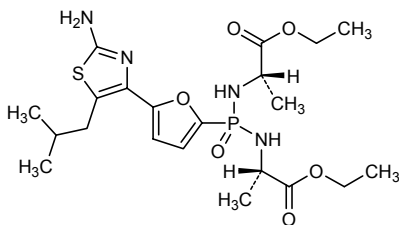
managlinat dialanétíl

N,N'-[5-[2-amino-5-(2-méthylpropyl)-1,3-thiazol-4-yl]furan-2-ylphosphonyl]di-L-alaninate de diéthyle

managlinat dialanetilo

N,N'-[5-[2-amino-5-(2-metilpropil)-1,3-tiazol-4-il]furan-2-ilfosfonoil]=
di-L-alaninato de dietilo

C₂₁H₃₃N₄O₆PS



masitinibum

masitinib

4-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-*N*-(4-methyl-3-[[4-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-2-yl]amino]phenyl)benzamide

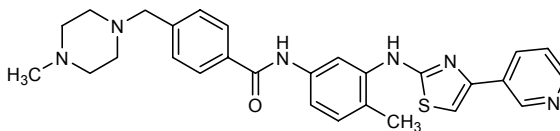
masitinib

4-[(4-méthylpipérazin-1-yl)méthyl]-*N*-(4-méthyl-3-[[4-(pyridin-3-yl)-1,3-thiazol-2-yl]amino]phényl)benzamide

masitinib

4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-*N*-(4-metil-3-[[4-(piridin-3-il)-1,3-tiazol-2-il]amino]fenil)benzamida

C₂₈H₃₀N₆OS



methylnaltrexonii bromidum

methylnaltrexone bromide

(17*S*)-17-(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxy-17-methyl-6-oxo-14 β -morphinanum bromide

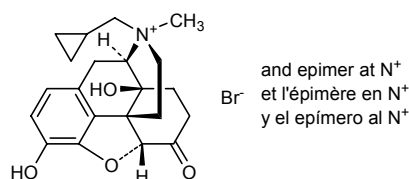
bromure de méthylnaltrexone

bromure de (17*RS*)-17-(cyclopropylméthyl)-4,5 α -époxy-3,14-dihydroxy-17-méthyl-6-oxomorphinanum

bromuro de metilnaltrexona

bromuro de (17*RS*)-17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-17-metil-6-oxomorfinanio

C₂₁H₂₆BrNO₄



naptumomabum estafenatoxum*

naptumomab estafenatox

immunoglobulin fragment, anti-[trophoblast glycoprotein (TPBG, 5T4)] monoclonal 5T4 gamma1 heavy chain fragment fusion protein [*Mus musculus* VH (5T4V14: H41>P, S44>G, I69>T, V113>G)-IGHG1_CH1] - [Glycyl-Glycyl-Prolyl] - superantigen SEA/E-120 (synthetic), non-disulfide linked with monoclonal 5T4 kappa light chain [*Mus musculus* V-KAPPA (5T4V18: F10>S, T45>K, I63>S, F73>L, T77>S, L78>V, L83>A)-IGKC]

naptumomab estafénatox

immunoglobuline fragment, anti-[glycoprotéine du trophoblaste (TPBG, 5T4)] protéine de fusion du fragment de la chaîne lourde gamma1 du monoclonal 5T4 [*Mus musculus* VH (5T4V14: H41>P, S44>G, I69>T, V113>G)-IGHG1_CH1]- [Glycyl-Glycyl-Prolyl] - superantigène SEA/E-120 (synthétique), associée de manière non covalente à la chaîne légère kappa du monoclonal 5T4 [*Mus musculus* V-KAPPA (5T4V18: F10>S, T45>K, I63>S, F73>L, T77>S, L78>V, L83>A)-IGKC]

naptumomab estafenatox

fragmento de inmunoglobulina, anti-[glicoproteína de trofoblasto (TPBG, 5T4)] proteína de fusión del fragmento de la cadena pesada gamma1 del monoclonal 5T4 [*Mus musculus* VH (5T4V14: H41>P, S44>G, I69>T, V113>G)-IGHG1_CH1] - [Glicil-Glicil-Prolil]- superantígeno SEA/E-120 (sintético), asociada no covalentemente a la cadena ligera kappa del monoclonal 5T4 [*Mus musculus* V-KAPPA (5T4V18: F10>S, T45>K, I63>S, F73>L, T77>S, L78>V, L83>A)-IGKC]

Recommended INN: List 58

WHO Drug Information, Vol. 21, No. 3, 2007

$C_{3255}H_{5025}N_{855}O_{1050}S_{18}$

Heavy chain GGP toxin / Chaîne lourde GGP toxine / Cadena pesada GGP toxina
 EVQLQQSGPD LVKPGASVKI SCKASGYSFT GYYMHWVKQS PGKGLEWIGR 50
 INPNNGVTLY NQKFKDKATL TVDKSSTTAY MELRSLTSED SAVYYCARST 100
 MITNYVMDYW GQGTSTVTSS AKTTPPSVYP LAPGSAAQTN SMVTLGCLVK 150
 GYFPEPVTVT WNSGSLSSGV HTFFPAVLQSD LYTLSSSVTV PSSTWPSETV 200
 TCNVAHPASS TKVDKKIVPR DSGGPSEKSE EINEKDLRKK SELQGTALGN 250
 LKQIYYNSK AITSSEKSAD QFLTNTLLFK GFFTGHWPYN DLLVDLGSTA 300
 ATSEYEGSSV DLYGAYYGQ CAGGTPNKTA CMYGGVTLHD NNRLTEKKV 350
 PINLWIDGKQ TTVPIDKVKT SKKEVTVQEL DLQARHYLHG KFGLYNSDSF 400
 GGKVQRGLIV FHSSEGSTVS YDLFDAQGQY PDTLLRIYRD NTTISSTSLS 450
 ISLYLYTT 458

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
 SIVMTQTPTS LLVSAGDRV ITCKASQSVS NDVAWYQKQP GQSPKLLISY 50'
 TSSRYAGVPD RFGSGYGTG FTLTISVQA EDAAVYFCQQ DYNPPTFGG 100'
 GTKLEIKRAD AAPTVISFPP SSEQLTSGGA SVVCFLNNFY PKDINVKWKI 150'
 DGSERQNGVL NSWTDQDSKD STYSMSSTLT LTKDEYERHN SYTCEATHKT 200'
 STSPIVKSFN RNES 214'

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure /
 Posiciones de los puentes disulfuro
 22-96 23'-88' 134'-194' 147-202 321-331

nemonoxacinum

nemonoxacin

7-[(3S,5S)-3-amino-5-methylpiperidin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

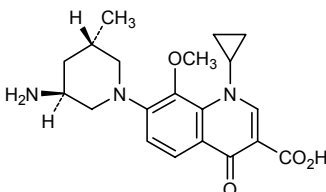
némonoxacine

acide 7-[(3S,5S)-3-amino-5-méthylpipéridin-1-yl]-1-cyclopropyl-8-méthoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

nemonoxacino

ácido 7-[(3S,5S)-3-amino-5-metilpiperidin-1-il]-1-ciclopropil-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

$C_{20}H_{25}N_3O_4$



obinepitidum

obinepitide

[34-L-glutamine]pancreatic hormone (human)

obinépitide

[34-L-glutamine]hormone pancréatique humaine

obinepitida

[34-L-glutamina]hormona pancreática humana

$C_{185}H_{288}N_{54}O_{55}S_2$

H-Ala-Pro-Leu-Glu-Pro-Val-Tyr-Pro-Gly-Asp-Asn-Ala-
 10
 Thr-Pro-Glu-Gln-Met-Ala-Gln-Tyr-Ala-Ala-Asp-Leu-
 20
 Arg-Arg-Tyr-Ile-Asn-Met-Leu-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH₂
 30

ozenoxacinum

ozenoxacin

1-cyclopropyl-8-methyl-7-[5-methyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid

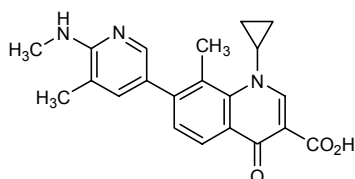
ozénoxacine

acide 1-cyclopropyl-8-méthyl-7-[5-méthyl-6-(méthylamino)pyridin-3-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique

ozenoxacino

ácido 1-ciclopropil-7-[5-metil-6-(metilamino)piridin-3-il]-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

C₂₁H₂₁N₃O₃



padeliporfinum

padeliporfin

dihydrogen (3-((7*S*,8*S*,17*R*,18*R*)-13-acetyl-18-ethyl-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)-2,8,12,17-tetramethyl-3-[(2-sulfonatoethyl)carbamoyl]-7,8,17,18-tetrahydroporphyrin-7-yl)propanoato)palladium

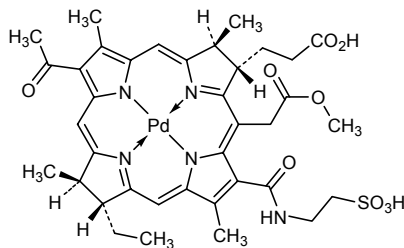
padéliporfine

dihydrogéo(3-((7*S*,8*S*,17*R*,18*R*)-13-acétyl-18-éthyl-5-(2-méthoxy-2-oxoéthyl)-2,8,12,17-tétraméthyl-3-[(2-sulfonatoéthyl)carbamoyl]-7,8,17,18-tétrahydroporphirin-7-yl)propanoato)palladium

padeliporfina

dihidrógeno(3-((7*S*,8*S*,17*R*,18*R*)-13-acetil-18-etil-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-2,8,12,17-tetrametil-3-[(2-sulfonatoetil)carbamoi]-7,8,17,18-tetrahidroporfirin-7-il)propanoato)paladio

C₃₇H₄₃N₅O₉PdS



pamapimodum

pamapimod

6-(2,4-difluorophenoxy)-2-[(1,5-dihydroxypentan-3-yl)amino]-8-methylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

pamapimod

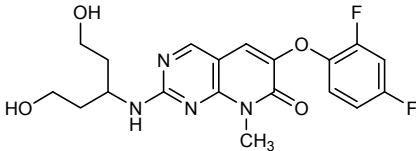
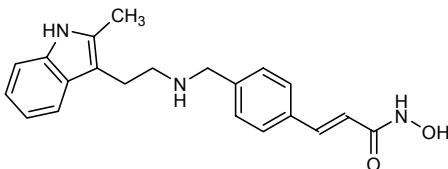
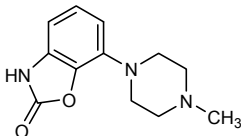
6-(2,4-difluorophénoxy)-2-[(1,5-dihydroxypentan-3-yl)amino]-8-méthylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

pamapimod

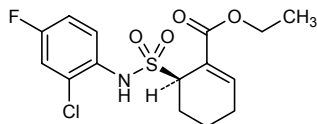
6-(2,4-difluorofenoxi)-2-[(1,5-dihidroxipentan-3-il)amino]-8-metilpirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona

Recommended INN: List 58

WHO Drug Information, Vol. 21, No. 3, 2007

	$C_{19}H_{20}F_2N_4O_4$	
panobinostat		(2 <i>E</i>)- <i>N</i> -hydroxy-3-[4-({[2-(2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethyl]amino}methyl)phenyl]prop-2-enamide
panobinostat		(2 <i>E</i>)- <i>N</i> -hydroxy-3-[4-({[2-(2-méthyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)éthyl]amino}méthyl)phényl]prop-2-énamide
panobinostat		(2 <i>E</i>)- <i>N</i> -hidroxi-3-[4-({[2-(2-metil-1 <i>H</i> -indol-3-il)etil]amino}metil)fenil]prop-2-enamida
	$C_{21}H_{23}N_3O_2$	
pardoprunox		7-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,3-benzoxazol-2(3 <i>H</i>)-one
pardoprunox		7-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1,3-benzoxazol-2(3 <i>H</i>)-one
pardoprunox		7-(4-metilpiperazin-1-il)-1,3-benzoxazol-2(3 <i>H</i>)-ona
	$C_{12}H_{15}N_3O_2$	
resatorvid		ethyl (6 <i>R</i>)-6-[(2-chloro-4-fluorophenyl)sulfamoyl]cyclohex-1-ene-1-carboxylate
resatorvid		(6 <i>R</i>)-6-[(2-chloro-4-fluorophényl)sulfamoyl]cyclohex-1-ène-1-carboxylate d'éthyle
resatorvid		(6 <i>R</i>)-6-[(2-cloro-4-fluorofenil)sulfamoil]ciclohex-1-eno-1-carboxilato de etilo

C₁₅H₁₇ClFNO₄S



rusalatidum

rusalatide

human prothrombin-(508-530)-peptidamide (thrombin heavy chain fragment (TRAP 508))

rusalatide

prothrombine humaine-(508-530)-peptidamide (fragment de la chaîne lourde de la thrombine (TRAP 508))

rusalatida

protrombina humana-(508-530)-peptidamida (fragmento de la cadena pesada de la trombina (TRAP 508))

C₉₇H₁₄₇N₂₉O₃₅S

H-Ala-Gly-Tyr-Lys-Pro-Asp-Glu-Gly-Lys-Arg-Gly-Asp-
10
Ala-Cys-Glu-Gly-Asp-Ser-Gly-Gly-Pro-Phe-Val-NH₂
20

senicapocum

senicapoc

2,2-bis(4-fluorophenyl)-2-phenylacetamide

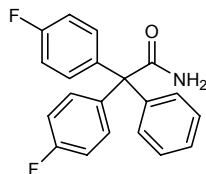
sénicapoc

2,2-bis(4-fluorophényl)-2-phénylacétamide

senicapoc

2-fenil-2,2-bis(4-fluorofenil)acetamida

C₂₀H₁₅F₂NO



tanespimycinum

tanespimycin

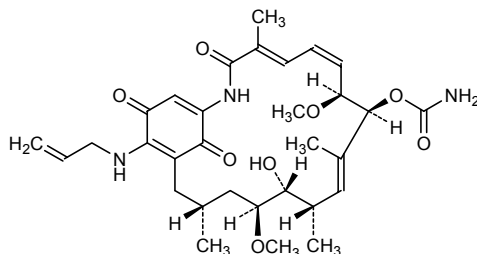
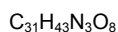
(4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-13-hydroxy-8,14-dimethoxy-4,10,12,16-tetramethyl-3,20,22-trioxo-19-[(prop-2-en-1-yl)amino]-2-azabicyclo[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaen-9-yl carbamate

tanespimicine

carbamate de (4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-13-hydroxy-8,14-diméthoxy-4,10,12,16-tétraméthyl-3,20,22-trioxo-19-[(prop-2-én-1-yl)amino]-2-azabicyclo[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaén-9-yle

tanespimicina

carbamato de (4*E*,6*Z*,8*S*,9*S*,10*E*,12*S*,13*R*,14*S*,16*R*)-13-hidroxi-8,14-dimetoxi-4,10,12,16-tetrametil-3,20,22-trioxo-19-[(prop-2-en-1-il)amino]-2-azabicyclo[16.3.1]docosa-1(21),4,6,10,18-pentaen-9-ilo



telatinibum

telatinib

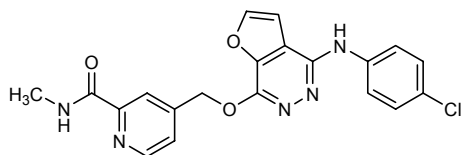
4-[(4-[(4-chlorophenyl)amino]furo[2,3-*d*]pyridazin-7-yl)oxy)methyl]-*N*-methylpyridine-2-carboxamide

télatinib

4-[(4-[(4-chlorophényl)amino]furo[2,3-*d*]pyridazin-7-yl)oxy)méthyl]-*N*-méthylpyridine-2-carboxamide

telatinib

4-[(4-[(4-clorofenil)amino]furo[2,3-*d*]piridazin-7-il)oxi)metil]-*N*-metilpiridina-2-carboxamida



tesamorelinum

tesamorelin

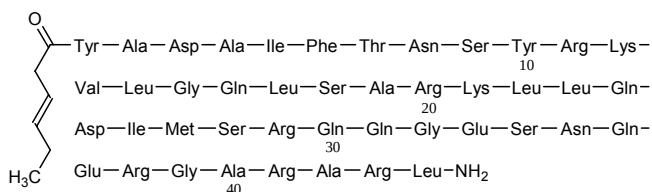
(3*E*)-hex-3-enoylsomatoliberin (human GHRH)

tésamoréline

(3*E*)-hex-3-enoylsomatolibérine humaine

tesamorelina

(3*E*)-hex-3-enoilsomatoliberina humana



ulipristalum

ulipristal

11β-[4-(dimethylamino)phenyl]-17-hydroxy-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

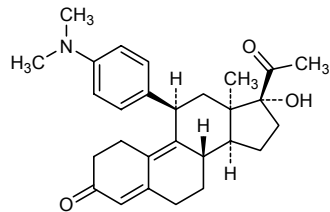
ulipristal

11β-[4-(diméthylamino)phényl]-17-hydroxy-19-norprégna-4,9-diène-3,20-dione

ulipristal

11β-[4-(dimetilamino)fenil]-17-hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona

C₂₈H₃₅NO₃



vernakalantum
vernakalant

(3*R*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethoxy]=cyclohexyl]pyrrolidin-3-ol

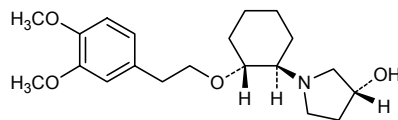
vernakalant

(3*R*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthoxy]=cyclohexyl]pyrrolidin-3-ol

vernakalant

(3*R*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil]pirrolidin-3-ol

C₂₀H₃₁NO₄



votucalisum*
votucalis

methionyl[145-leucine]FS-HBP2 (*Rhipicephalus appendiculatus* (Brown ear tick) Female-Specific Histamine-Binding Protein 2)

votucalis

méthionyl[145-leucine]FS-HBP2 (Protéine 2 se liant à l'histamine spécifique à la tique femelle *Rhipicephalus appendiculatus*)

votucalis

metionil[145-leucina]FS-HBP2 (Proteína 2 que se une a la histamina específica de la garrapata hembra *Rhipicephalus appendiculatus*)

C₈₅₈H₁₂₅₉N₂₂₁O₂₈₉S₁₀

					M
NQPDWADEAA	NGAHQDAWKS	LKADVENVYY	MVKATYKNDP	VWGNDFTCVG	50
VMANDVNEDE	KSIQAEFLFM	NNADTNMQFA	TEKVTAVKMY	GYNRENAFRY	100
ETEDGQVFTD	VIAYSDDNCD	VIYVPGTDGN	EEGYELWTTD	YDNILANCLN	150
KFNEYAVGRE	TRDVFTSACL	E			171

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure /

Posiciones de los puentes disulfuro

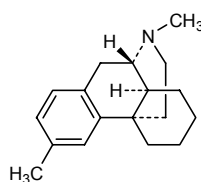
48-169 119-148

AMENDMENTS TO PREVIOUS LISTS
MODIFICATIONS APPORTÉES AUX LISTES ANTÉRIEURES
MODIFICACIONES A LAS LISTAS ANTERIORES

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 14
(WHO Chronicle, Vol. 28, No. 10, 1974)

p. 4 **dimemorfanum**
dimemorfan

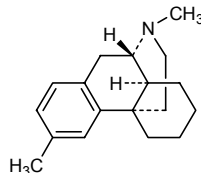
insert the following graphic formula:



Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 14
(Chronique OMS, Vol. 28, No. 10, 1974)

p. 4 **dimemorfanum**
dimémorfane

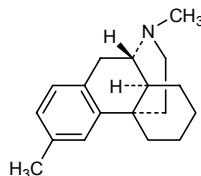
insérer la formule développée suivante:



Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 14
(Crónica de la OMS, Vol. 28, No. 10, 1974)

p. 4 **dimemorfanum**
dimemorfano

insértese la fórmula desarrollada siguiente:



Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 34
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 34
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 34
(WHO Drug Information, Vol. 8, No. 3, 1994)

p. 167	<i>suprimáse</i>	<i>insértese</i>
	afovirseno	afovirsén

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 37
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 37
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 37
(WHO Drug Information, Vol. 11, No. 1, 1997)

p. 41	<i>suprimáse</i>	<i>insértese</i>
	fomivirseno	fomivirsén

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 39
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 39
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 39
(WHO Drug Information, Vol. 12, No. 1, 1998)

p. 57	<i>suprimáse</i>	<i>insértese</i>
	trecovirseno	trecovirsén

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 47
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 47
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 47
(WHO Drug Information, Vol. 16, No. 1, 2002)

p. 84	<i>suprimáse</i>	<i>insértese</i>
	alicaforseno	alicaforsén

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 49
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 49
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 49
(WHO Drug Information, Vol. 17, No. 2, 2003)

p. 129	<i>suprimáse</i>	<i>insértese</i>
	oblimerseno	oblimersén

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 51
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 51
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 51
(WHO Drug Information, Vol. 18, No. 1, 2004)

p. 85	<i>suprimáse</i>	<i>insértese</i>
	aprinocarseno	aprinocarsén

Recommended INN: List 58

WHO Drug Information, Vol. 21, No. 3, 2007

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 57
Dénominations communes internationales recommandées (DCI Rec.): Liste 57
Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas (DCI Rec.): Lista 57
(WHO Drug Information, Vol. 21, No. 1, 2007)

p. 55 **aclidinii bromidum**

bromuro de aclidinio

sustitúyase el nombre químico por el siguiente:

bromuro de (3R)-1-(3-fenoxipropil)-3-[(hidroxibis(tiofen-2-il)acetiloxi)]-1-2-butil-3-[4-[3-(dibutilamino)propil]benzoil]-1λ⁵-azabicyclo[2.2.2]octan-1-ilio

* Electronic structure available on Mednet: <http://mednet.who.int/>

* Structure électronique disponible sur Mednet: <http://mednet.who.int/>

* Estructura electrónica disponible en Mednet: <http://mednet.who.int/>

Procedure and Guiding Principles / Procédure et Directives / Procedimientos y principios generales

The text of the *Procedures for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* and *General Principles for Guidance in Devising International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances* will be reproduced in proposed INN lists only.

Les textes de la *Procédure à suivre en vue du choix de dénominations communes internationales recommandées pour les substances pharmaceutiques* et des *Directives générales pour la formation de dénominations communes internationales applicables aux substances pharmaceutiques* seront publiés seulement dans les listes des DCI proposées.

El texto de los *Procedimientos de selección de denominaciones comunes internacionales recomendadas para las sustancias farmacéuticas* y de los *Principios generales de orientación para formar denominaciones comunes internacionales para sustancias farmacéuticas* aparece solamente en las listas de DCI propuestas.

クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

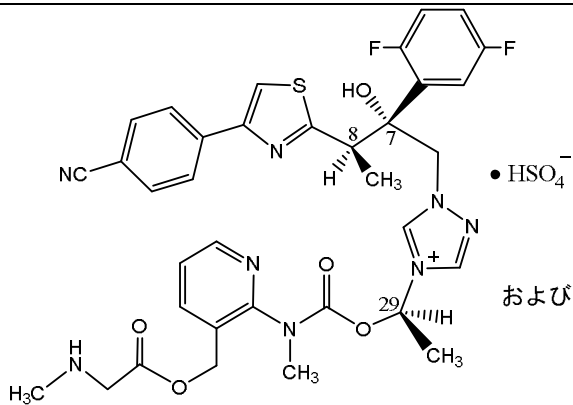
第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

旭化成ファーマ株式会社

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(化学名) 1-{(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-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 <i>RS</i>)-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
構造式	 および、C29におけるエピマー
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））
用法・用量	クレセンバカプセル 100mg：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。 クレセンバ点滴静注用 200mg：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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：イサブコナゾニウム硫酸塩 製剤：クレセンバカプセル 100mg（1 カプセル中イサブコナゾニウム硫酸塩 186.3mg（イサブコナゾールとして 100mg）） クレセンバ点滴静注用 200mg（1 バイアル中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 212mg^{注 1)}）） 注 1) 注射用水 5mL で溶解後、生理食塩液又は 5%ブドウ糖液 250mL で希釈して投与する場合、その薬液はイサブコナゾールとして 200mg を含む。

副作用	副作用発現率*（国内第Ⅲ相臨床試験）60.3%（44/73 例） （臨床検査値異常を含む） <table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>発現率（N=73）</th></tr><tr><td>肝機能検査値上昇</td><td>6</td><td>8.2%</td></tr><tr><td>肝機能異常</td><td>5</td><td>6.8%</td></tr><tr><td>悪心</td><td>5</td><td>6.8%</td></tr><tr><td>ほてり</td><td>4</td><td>5.5%</td></tr><tr><td>下痢</td><td>3</td><td>4.1%</td></tr></table> 等 *1-2 日目に 1 回 200mg を 1 日 3 回、3 日目以降は 200 mg を 1 日 1 回、カプセル剤では経口投与、注射剤では静脈内投与	副作用の種類	例数	発現率（N=73）	肝機能検査値上昇	6	8.2%	肝機能異常	5	6.8%	悪心	5	6.8%	ほてり	4	5.5%	下痢	3	4.1%
副作用の種類	例数	発現率（N=73）																	
肝機能検査値上昇	6	8.2%																	
肝機能異常	5	6.8%																	
悪心	5	6.8%																	
ほてり	4	5.5%																	
下痢	3	4.1%																	
会社	旭化成ファーマ株式会社 製剤：輸入																		

クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

第 1 部（モジュール 1）：

申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.12 添付資料一覧

旭化成ファーマ株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬（イサブコナゾニウム硫酸塩、XXXXXXXXXX）

添付資料番号	タイトル、著者名 (試験実施場所および期間)	掲載誌・その他	報種類	評価／参考 の別
3.2.S.1 一般情報				
3.2.S.1.1	名称			
3.2.S.1.1	Nomenclature (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.S.1.2	構造			
3.2.S.1.2	Structure (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.S.1.3	一般特性			
3.2.S.1.3	General Properties (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.S.2 製造				
3.2.S.2.1	製造業者			
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール			
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.S.2.3	原材料の管理			
3.2.S.2.3	Control of Materials (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理			
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション/プロセス評価			
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯			
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.S.3 特性				
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明			
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.S.3.2	不純物			
3.2.S.3.2	Impurities (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.S.4 原薬の管理				
3.2.S.4.1	規格及び試験方法			
3.2.S.4.1	該当資料なし	-	-	-
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）			
3.2.S.4.2	該当資料なし	-	-	-
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション			
3.2.S.4.3-1	Validation of Analytical Procedures (XXXXXXXXXX)	社内資料	海外	評価
3.2.S.4.3-2	AK1820原薬 追加分析法バリデーション 室内再現 精度 (XXXXXXXXXX 、旭化成ファーマ株式 社、20 XXXX ～20 XXXX)	社内資料	国内	評価
3.2.S.4.3-3	AK1820原薬 純度試験(XXXXXXXXXX)の分析法バリ デーション (XXXXXXXXXX)	社内資料	国内	評価
3.2.S.4.4	ロット分析			
3.2.S.4.4-1	Batch Analyses (XXXXXXXXXX)	社内資料	海外	評価
3.2.S.4.4-2	試験成績書 (XXXXXXXXXX)	社内資料	海外	評価

1.12 添付資料一覧

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性				
3.2.S.4.5	Justification of Specification ([REDACTED], Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質				
3.2.S.5	試験成績書 (Basilea Pharmaceutica International Ltd., [REDACTED])	社内資料	海外	参考
3.2.S.6 容器及び施栓系				
3.2.S.6	CONTAINER CLOSURE SYSTEM ([REDACTED])	社内資料	海外	評価
3.2.S.7 安定性				
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論				
3.2.S.7.1	該当資料なし	-	-	-
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施				
3.2.S.7.2	該当資料なし	-	-	-
3.2.S.7.3 安定性データ				
3.2.S.7.3	安定性データ ([REDACTED], Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	国内	評価

3.2.P 製剤（クレセンバカプセル100mg、カプセル剤）

3.2.P.1 製剤及び処方				
3.2.P.1	製剤及び処方 (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	国内	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯				
3.2.P.2	製剤開発の経緯 (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	国内	評価
3.2.P.3 製造				
3.2.P.3.1 製造者				
3.2.P.3.1	製造者 (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	国内	評価
3.2.P.3.2 製造処方				
3.2.P.3.2	製造処方 (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	国内	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール				
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセスコントロール (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	国内	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理				
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理 (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	国内	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価				
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation ([REDACTED])	社内資料	国内	評価
3.2.P.4 添加剤の管理				
3.2.P.4-1	無水クエン酸マグネシウムの [REDACTED] の分析法バリデーション試験（確認試験 [REDACTED] 定量法） ([REDACTED])	社内資料	国内	評価
3.2.P.4-2	無水クエン酸マグネシウムの [REDACTED] の分析法バリデーション ([REDACTED]) ([REDACTED], 20 [REDACTED] ~ 20 [REDACTED])	社内資料	国内	評価
3.2.P.4-3	無水クエン酸マグネシウムの [REDACTED] の分析法バリデーション試験 ([REDACTED]) ([REDACTED], 20 [REDACTED] ~ 20 [REDACTED])	社内資料	国内	評価

1.12 添付資料一覧

3.2.P.5 製剤の管理				
3.2.P.5.1 規格及び試験方法				
3.2.P.5.1	該当資料なし	-	-	-
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）				
3.2.P.5.2	該当資料なし	-	-	-
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション				
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures (██████████, ██████████)	社内資料	海外	評価
3.2.P.5.3-2	AK1820製剤 追加分析法バリデーション 室内再現精度 (旭化成ファーマ株式会社、20██████～20██████)	社内資料	国内	評価
3.2.P.5.3-3	Report for Method Validation - Intermediate precision - Isavuconazolum sulfate Capsules, 186.3 mg (corresponding to 100 mg Isavuconazole) and Isavuconazonium sulfate LYO, 372.6 mg (corresponding to 200 mg Isavuconazole) Assay/Related substances, ██████████, Dissolution, ██████████ (██████████)	社内資料	海外	評価
3.2.P.5.4 ロット分析				
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses (██████████, ██████████, ██████████ ██████████)	社内資料	海外	評価
3.2.P.5.4-2	試験成績書 (██████████, ██████████, ██████████ ██████████)	社内資料	国内	評価
3.2.P.5.4-3	ロット分析 (██████████, ██████████)	社内資料	国内	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性				
3.2.P.5.5	Risk Assessment: Application of ICH Q3D to BAL8557- 002-P18 (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性				
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s) (Basilea Pharmaceutica International Ltd., ██████████ ██████████, ██████████, ██████████)	社内資料	海外	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質				
3.2.P.6	該当資料なし	-	-	-
3.2.P.7 容器及び施栓系				
3.2.P.7	該当資料なし	-	-	-
3.2.P.8 安定性				
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論				
3.2.P.8.1	該当資料なし	-	-	-
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施				
3.2.P.8.2	該当資料なし	-	-	-
3.2.P.8.3 安定性データ				
3.2.P.8.3	安定性データ (Basilea Pharmaceutica International Ltd., ██████████ ██████████, ██████████)	社内資料	国内	評価

3.2.P 製剤（クレセンバ点滴静注用200mg、注射剤）

3.2.P.1 製剤及び処方				
3.2.P.1	製剤及び処方 (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	国内	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯				
3.2.P.2	Pharmaceutical development (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価

1.12 添付資料一覧

3.2.P.3 製造				
3.2.P.3.1 製造者				
3.2.P.3.1	製造者 (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	国内	評価
3.2.P.3.2 製造処方				
3.2.P.3.2	製造処方 (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	国内	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール				
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセスコントロール (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	国内	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理				
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価				
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation ()	社内資料	海外	評価
3.2.P.4 添加剤の管理				
3.2.P.4-1	硫酸の の分析法バリデーション試験（含 量） (, 20 ~ 20)	社内資料	国内	評価
3.2.P.4-2	硫酸の の分析法バリデーション試験（ ） (, 20 ~ 20)	社内資料	国内	評価
3.2.P.4-3	硫酸の の分析法バリデーション試験（ ） (旭化成ファーマ株式会社、20 ~20)	社内資料	国内	評価
3.2.P.5 製剤の管理				
3.2.P.5.1 規格及び試験方法				
3.2.P.5.1	該当資料なし	-	-	-
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）				
3.2.P.5.2	該当資料なし	-	-	-
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション				
3.2.P.5.3-1	Validation of Analytical Procedures (,)	社内資料	海外	評価
3.2.P.5.3-2	AK1820製剤 追加分析法バリデーション 室内再現 精度 (旭化成ファーマ株式会社、20 ~20)	社内資料	国内	評価
3.2.P.5.3-3	Report for Method Validation - Intermediate precision - Isavuconazolum sulfate Capsules, 186.3 mg (corresponding to 100 mg Isavuconazole) and Isavuconazonium sulfate LYO, 372.6 mg (corresponding to 200 mg Isavuconazole) Assay/Related substances, , Dissolution, ()	社内資料	海外	評価
3.2.P.5.4 ロット分析				
3.2.P.5.4-1	Batch Analyses (,)	社内資料	海外	評価
3.2.P.5.4-2	試験成績書 (,)	社内資料	国内	評価
3.2.P.5.5 不純物の特性				
3.2.P.5.5	Risk Assessment: Application of ICH Q3D to BAL8557- 002-P17 (Basilea Pharmaceutica International Ltd.)	社内資料	海外	評価
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性				
3.2.P.5.6	該当資料なし	-	-	-

1.12 添付資料一覧

3.2.P.6 標準品又は標準物質				
3.2.P.6	該当資料なし	-	-	-
3.2.P.7 容器及び施栓系				
3.2.P.7	CONTAINER CLOSURE SYSTEM ()	社内資料	海外	評価
3.2.P.8 安定性				
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論				
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion (Basilea Pharmaceutica International Ltd.、)	社内資料	海外	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施				
3.2.P.8.2	該当資料なし	-	-	-
3.2.P.8.3 安定性データ				
3.2.P.8.3	安定性データ (Basilea Pharmaceutica International Ltd.、)	社内資料	海外	評価

3.2.A その他

該当資料なし

3.2.R 各極の要求資料

該当資料なし

3.3 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌・ その他
3.3-1	Genotoxic Impurities: Strategies for Identification and Control	Alan Teasdale	©2010, John Wiley & Sons, chapter 9, p 23
3.3-2	Cerebral Ischemia and Infarction From Atheroemboli<100 mm in Size	Joseph H. Rapp, MD; Xian Mang Pan, MD; Bo Yu, MD; Raymond A. Swanson, MD; Randall T. Higashida, MD; Paul Simpson, MD, PhD; David Saloner, PhD	Stroke. 2003;34:1976–1980
3.3-3	Concise International Chemical Assessment Document 74 2-BUTENAL	World Health Organization	CICAD 2008, No.74

第4部 (モジュール4)：非臨床試験報告書

4.2.1 薬理試験

添付資料番号	タイトル、著者名 (試験実施場所および期間)	掲載誌・その他	報種類	評価／参考 の別
4.2.1.1 効力を裏付ける試験				
4.2.1.1-1	An inhibitory activity of RO-09-4815 against P450 lanosterol C-14 demethylase (日本ロシュ、～2011/12)	社内資料	国内	参考
4.2.1.1-2	Assess the spectrum and frequency of drug resistance in <i>Aspergillus fumigatus</i> associated target (<i>CYP51A</i>) following exposure to isavuconazole (日本ロシュ、～2011/12)	社内資料	海外	参考
4.2.1.1-3	Isavuconazole の国内臨床分離糸状菌に対する <i>in vitro</i> 抗真菌活性 (日本ロシュ、2011/12～2012/12)	社内資料	国内	評価
4.2.1.1-4	Isavuconazole の国内臨床分離接合菌および酵母に対する <i>in vitro</i> 抗真菌活性 (日本ロシュ、2011/12～2012/12)	社内資料	国内	評価
4.2.1.1-5	In vitro activity of isavuconazole against 140 reference fungal strains and 165 clinically isolated yeasts from Japan Yamazaki T, Inagaki Y, Fujii T, Ohwada J, Tsukazaki M, Umeda I, Kobayashi K, Shimma N, Page MG, Arisawa M. (中外製薬、～2010/7/31)	Int J Antimicrob Agents. 2010; 36(4): 324-31.	海外	参考
4.2.1.1-6	In vitro activity of isavuconazole versus opportunistic filamentous fungal pathogens from the SENTRY Antifungal Surveillance Program, 2017–2018 Messer SA, Carvalhaes CG, Castanheira M, Pfaller MA. (JMI Laboratories、～2020/1/29)	Diagn Microbiol Infect Dis. 2020; 97(1): 115007.	海外	参考
4.2.1.1-7	<i>In vitro</i> antifungal activity of isavuconazole against 345 mucorales isolates collected at study centers in eight countries Verweij PE, González GM, Wiederhold NP, Lass-Flörl C, Warn P, Heep M, Ghannoum MA, Guinea J. (Radboud University Nijmegen Medical Center、～2009/6)	J Chemother. 2009; 21(3): 272-81.	海外	参考
4.2.1.1-8	Isavuconazole, micafungin, and 8 comparator antifungal agents' susceptibility profiles for common and uncommon opportunistic fungi collected in 2013: temporal analysis of antifungal drug resistance using CLSI species-specific clinical breakpoints and proposed epidemiological cutoff values Pfaller MA, Rhomberg PR, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. (JMI Laboratories、～2015/4/29)	Diagn Microbiol Infect Dis. 2015; 82(4): 303-13.	海外	参考
4.2.1.1-9	Analyses of Isavuconazole MIC Database Lock 5 (日本ロシュ、～2012/12)	社内資料	海外	参考
4.2.1.1-10	Multicenter study of isavuconazole MIC distributions and epidemiological cutoff values for <i>Aspergillus</i> spp. for the CLSI M38-A2 broth microdilution method Espinel-Ingroff A, Chowdhary A, Gonzalez GM, Lass-Flörl C, Martin-Mazuelos E, Meis J, Peláez T, Pfaller MA, Turnidge J. (VCU Medical Center、～2013/5/28)	Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(8): 3823-8.	海外	参考

1.12 添付資料一覧

4.2.1.1-11	Determination of isavuconazole susceptibility of <i>Aspergillus</i> and <i>Candida</i> species by the EUCAST method Howard SJ, Lass-Flörl C, Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Arendrup MC. (University of Liverpool、～2013/8/19)	Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(11): 5426-31.	海外	参考
4.2.1.1-12	<i>In vitro</i> susceptibility of <i>Aspergillus fumigatus</i> to isavuconazole: correlation with itraconazole, voriconazole, and posaconazole Gregson L, Goodwin J, Johnson A, McEntee L, Moore CB, Richardson M, Hope WW, Howard SJ. (University of Liverpool、～2013/9/16)	Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(11): 5778-80.	海外	参考
4.2.1.1-13	<i>In vitro</i> activity of isavuconazole against fluconazole-resistant <i>Candida</i> spp. [REDACTED]、～20[REDACTED]	社内資料	海外	参考
4.2.1.1-14	<i>In vitro</i> antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole, and fluconazole against 1,007 isolates of zygomycete, <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , and <i>Scedosporium</i> species Guinea J, Peláez T, Recio S, Torres-Narbona M, Bouza E. (Universidad Complutense de Madrid、～2008/1/22)	Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52(4): 1396-400.	海外	参考
4.2.1.1-15	<i>In vitro</i> combination therapy of isavuconazole against medically important moulds [REDACTED]、～20[REDACTED]	社内資料	海外	参考
4.2.1.1-16	Comparative <i>in vivo</i> activity of BAL4815, the active component of the prodrug BAL8557, in a neutropenic murine model of disseminated <i>Aspergillus flavus</i> Warn PA, Sharp A, Mosquera J, Spickermann J, Schmitt-Hoffmann A, Heep M, Denning DW. (University of Manchester、～2006/10/27)	J Antimicrob Chemother. 2006; 58(6): 1198-207.	海外	参考
4.2.1.1-17	Pharmacodynamics of isavuconazole in an <i>Aspergillus fumigatus</i> mouse infection model [REDACTED]、～20[REDACTED]	社内資料	海外	参考
4.2.1.1-18	Pharmacokinetics and efficacy of isavuconazole in comparison to voriconazole for treatment of experimental invasive pulmonary aspergillosis [REDACTED]、試験期間不明)	社内資料	海外	参考
4.2.1.1-19	Isavuconazole (BAL4815) pharmacodynamic target determination in an <i>in vivo</i> murine model of invasive pulmonary aspergillosis against wild-type and <i>cyp51</i> mutant isolates of <i>Aspergillus fumigatus</i> Lepak AJ, Marchillo K, VanHecker J, Andes DR. (University of Wisconsin、～2013/10/7)	Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(12): 6284-9.	海外	参考
4.2.1.1-20	Isavuconazonium therapy for treatment of murine mucormycosis [REDACTED]、～20[REDACTED]	社内資料	海外	参考
4.2.1.1-21	Efficacy of isavuconazole, voriconazole and fluconazole in temporarily neutropenic murine models of disseminated <i>Candida tropicalis</i> and <i>Candida krusei</i> Majithiya J, Sharp A, Parmar A, Denning DW, Warn PA. (University of Manchester、～2008/11/13)	J Antimicrob Chemother. 2009; 63(1): 161-6.	海外	参考

1.12 添付資料一覧

4.2.1.1-22	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel triazole, isavuconazole: mathematical modeling, importance of tissue concentrations, and impact of immune status on antifungal effect Warn PA, Sharp A, Parmar A, Majithiya J, Denning DW, Hope WW. (University of Manchester, ~2009/5/18)	Antimicrob Agents Chemother. 2009; 53(8): 3453-61.	海外	参考
4.2.1.1-23	Isavuconazole pharmacodynamic target determination for <i>Candida</i> species in an <i>in vivo</i> murine disseminated candidiasis model Lepak AJ, Marchillo K, VanHecker J, Diekema D, Andes DR. (University of Wisconsin, ~2013/9/3)	Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(11): 5642-8.	海外	参考
4.2.1.2 副次の薬理試験				
4.2.1.2-1	BAL4815 – In vitro Pharmacology Screen	社内試験	海外	参考
4.2.1.3 安全性薬理試験				
4.2.1.3-1	BAL4815: Effect on HERG Tail Currents recorded from Stably Transfected HEK 293 cells, (), 20 ()	社内試験	海外	評価
4.2.1.3-2	FASTPatch® Channel Panel Assay: Effect of Isavuconazole (BAL4815) on Conductance through Human Cardiomyocyte Membrane Ion Channels Expressed in Mammalian Cells, (), 20 ()	社内試験	海外	参考
4.2.1.3-3	General pharmacology of Ro 09-8557, (), 19 ()	社内試験	国内	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験				
	該当資料なし	-	-	-

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法				
4.2.2.1-1	Validation of the assay for the quantitative determination of Ro 09-8557 (prodrug), Ro 09-4815 (active metabolite) and Ro 09-8728 (pro-moiety) in rat and monkey plasma by ion spray LC/MS/MS, (日本ロシュ, ~20 ())	社内試験	国内	参考
4.2.2.1-2	Validation of the assay for the quantitative determination of Ro 09-4815 in rat and monkey plasma by ion spray LC/MS/MS, (日本ロシュ, ~20 ())	社内試験	国内	参考
4.2.2.1-3	Validation of a method for the quantification of BAL8557, BAL4815 and BAL8728 in human plasma, dog plasma and rat plasma by LC-MS/MS under GLP conditions, (), 20 () ~ 20 ()	社内試験	海外	評価
4.2.2.1-4	Validation of a method for the quantification of BAL8557, BAL4815 and BAL8728 in cynomolgus plasma by LC-MS/MS under GLP conditions, (), 20 () ~ 20 ()	社内試験	海外	評価
4.2.2.2 吸収				
4.2.2.2-1	Blood and plasma concentrations and excretion of radioactivity after a single oral or intravenous administration of [14C]ASP9766 sulfate to rats, (), 20 () ~ 20 ()	社内試験	国内	評価
4.2.2.2-2	Blood and plasma concentrations and excretion of radioactivity after a single oral or intravenous administration of [14C]ASP9766 sulfate to monkeys, (), 20 () ~ 20 ()	社内試験	国内	評価
4.2.2.2-3	Ro 09-8557: Pharmacokinetics of Ro 09-8557 (prodrug), Ro 09-4815 (active metabolite) and Ro 09-8728 (pro-moiety) following single intravenous and oral administration of Ro 09-8557/001 to rats, (日本ロシュ, ~20 ())	社内試験	国内	参考

1.12 添付資料一覧

4.2.2.2-4	Ro 09-8557: Pharmacokinetics of Ro 09-8557 (prodrug), Ro 09-4815 (active metabolite) and Ro 09-8728 (pro-moiety) following single intravenous and oral administration of Ro 09-8557/001 to cynomolgus monkeys and food effect in monkeys, (日本ロシュ, ~20)	社内試験	国内	参考
4.2.2.2-5	Two-week infusion toxicity study of Ro 09-8557/001 in rats -Toxicokinetics of Ro 09-8557/001-, (日本ロシュ, 19 ~20)	社内試験	国内	評価
4.2.2.2-6	Four-week oral toxicity study of Ro 09-8557/001 in rats - Toxicokinetics of Ro 09-8557/001-, (日本ロシュ, 19 ~20)	社内試験	国内	評価
4.2.2.2-7	Two-week infusion toxicity study of Ro 09-8557/001 in monkeys (including recovery study) -Toxicokinetics of Ro 09-8557/001-, (日本ロシュ, 19 ~20)	社内試験	国内	評価
4.2.2.2-8	A repeated dose toxicity study of Ro 09-8557 administered orally to cynomolgus monkeys for 4 weeks followed by a 4 week recovery period (study No.:SBL09-53) - Toxicokinetic Study -, (, 19 ~20)	社内試験	国内	評価
4.2.2.3 分布				
4.2.2.3-1	Ro 09-8557/601: Exploratory quantitative whole-body autoradiography following single intravenous administration to the rat (Protocol No. ST_00_20.1), (Roche, ~20)	社内試験	海外	参考
4.2.2.3-2	Tissue Distribution of Radioactivity in Pigmented Rats after a Single Oral or Intravenous Administration of [14C]ASP9766 Sulfate, (, 20 ~20)	社内試験	海外	評価
4.2.2.3-3	Quantitative Whole Body Autoradiography of Rats Following a 21 Day Repeat Oral Administration of [cyano-14C]ASP9766 Sulfate, (, 20 ~20)	社内試験	海外	評価
4.2.2.3-4	Plasma and brain concentration of isavuconazole and voriconazole in rats after single oral administration, (Basilea, ~20)	社内試験	海外	参考
4.2.2.3-5	Placental transfer and excretion into milk after a single intravenous administration of [14C]ASP9766 sulfate to rats, (, 20 ~20)	社内試験	国内	評価
4.2.2.3-6	In vitro plasma protein binding of isavuconazole (BAL4815) in mice, rats, guinea pigs, rabbits, monkeys, and humans, (, 20 ~20)	社内試験	国内	評価
4.2.2.4 代謝				
4.2.2.4-1	In vitro conversion of Ro 09-8557 in rat, monkey, and human plasma, (日本ロシュ, ~20)	社内試験	国内	参考
4.2.2.4-2	In vitro conversion of two diastereomers of Ro 09-8557 in rat, monkey, and human plasma, (日本ロシュ, ~20)	社内試験	国内	参考
4.2.2.4-3	In vitro conversion of BAL8557 in rabbit and dog plasma on heparine, 0.5 µg/mL and 5 µg/mL eq. of BAL4815, (Basilea, ~20)	社内試験	海外	参考
4.2.2.4-4	In vitro metabolism of 14C-Ro09-4815/601 using cryopreserved hepatocytes and liver microsomes of rat, monkey, and human, (日本ロシュ, ~20)	社内試験	国内	参考
4.2.2.4-5	Investigation of the metabolic profile in microsomes (rat, human, mouse, rabbit, dog, cynomolgus) of BAL8557 and BAL4815 by capillaryLC-qTof-MS, (Basilea, ~20)	社内試験	海外	参考
4.2.2.4-6	Investigation of the metabolic profile microsomes/hepatocytes (both rat) of BAL8557 and BAL4815 by capillaryLC-qTof-MS and MS/MS, (Basilea, ~20)	社内試験	海外	参考

1.12 添付資料一覧

4.2.2.4-7	Quantitative Metabolite Profiling in Plasma, Urine, and Bile after a Single Oral or Intravenous Administration of [14C]ASP9766 Sulfate to Rats, ██████████ (██████████, 20██████~20██████)	社内試験	海外	評価
4.2.2.4-8	Quantitative Metabolite Profiling in Plasma, Urine, and Bile after a Single Oral or Intravenous Administration of [14C]ASP9766 Sulfate to Monkeys, ██████████ (██████████, 20██████~20██████)	社内試験	国内	評価
4.2.2.4-9	In Vivo Metabolic Profiling of ASP9766 in Humans, ██████████ (Astellas, 20██████~20██████)	社内試験	国内	評価
4.2.2.4-10	Quantitative Metabolite Profiling in Plasma and Urine after a Single Intravenous Administration of [pyridinylmethyl-14C]ASP9766 Sulfate to Humans, ██████████ (██████████, 20██████~20██████)	社内試験	国内	評価
4.2.2.4-11	Quantitative Metabolite Profiling in Plasma after a Single Intravenous Infusion of [pyridinylmethyl-14C]ASP9766 Sulfate to Rats, ██████████ (██████████, 20██████~20██████)	社内試験	国内	評価
4.2.2.4-12	Quantitative Metabolite Profiling in Plasma, Urine, and Feces after a Single Oral Administration of [cyano-14C]ASP9766 Sulfate to Humans, ██████████ (██████████, 20██████~20██████)	社内試験	国内	評価
4.2.2.4-13	Effects of Ro 09-8557/001 on the hepatic drug metabolizing enzyme system in male and female cynomolgus monkeys after 2-week infusion administration, ██████████ (日本ロシユ, ~20██████)	社内試験	国内	参考
4.2.2.4-14	Effects of Ro 09-8557/001 on the hepatic drug metabolizing enzyme system in male and female rats after 2-week infusion administration, ██████████ (日本ロシユ, ~20██████)	社内試験	国内	参考
4.2.2.5 排泄				
4.2.2.5-1	Excretion of total radioactivity in the rat following single oral and intravenous administration of the water-solubleazole prodrug Ro 09-8557, ██████████ (Roche, ~20██████)	社内試験	海外	参考
4.2.2.5-2	Biliary excretion and metabolic profile in bile and urine after i.v. administration of 14C/3H-Ro 09-8557 (the water solubleazole prodrug) to bile duct cannulated rats, ██████████ (日本ロシユ, ~20██████)	社内試験	国内	参考
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）				
	該当資料なし	-	-	-
4.2.2.7 その他の薬物動態試験				
	該当資料なし	-	-	-

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験				
4.2.3.1-1	Single oral and intravenous administration toxicity study of Ro 09-8557/001 in rats, ██████████ (日本ロシユ, 20██████-20██████)	社内試験	国内	評価
4.2.3.1-2	A single dose toxicity study of Ro 09-8557/001 in monkeys (Oral, i.v. bolus and i.v. infusion), ██████████ (日本ロシユ, 19██████-19██████)	社内試験	国内	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験				
4.2.3.2-1	BAL8557: Preliminary 2-week Dose Range-Finding Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Mice, ██████████ (██████████, 20██████-20██████)	社内試験	海外	参考
4.2.3.2-2	BAL8557: 13-Week Preliminary Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Mice, ██████████ (██████████, 20██████-20██████)	社内試験	海外	参考
4.2.3.2-3	BAL8557: 14-Day Bridging Toxicity Study (Oral, Gavage) in the Rat, ██████████ (██████████, 20██████-20██████)	社内試験	海外	評価
4.2.3.2-4	Four-week oral toxicity study of Ro 09-8557/001 in rats, ██████████ (日本ロシユ, 19██████-20██████)	社内試験	国内	評価

1.12 添付資料一覧

4.2.3.2-5	Four-week oral toxicity study of Ro 09-4815/000 in rats, [REDACTED] (日本ロシユ, 19[REDACTED]-19[REDACTED])	社内試験	国内	評価
4.2.3.2-6	BAL8557: 13-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Rats followed by a 4-Week Treatment-Free Period, [REDACTED] ([REDACTED], 20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.2-7	BAL8557: 26-Week Toxicity Study by the Oral Route (Gavage) in Rats followed by a 4-Week Treatment-Free Period, [REDACTED] ([REDACTED], 20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.2-8	Pilot 2-week oral toxicity study of Ro 09-4815/000 in monkeys, [REDACTED] (日本ロシユ, 19[REDACTED]-19[REDACTED])	社内試験	国内	参考
4.2.3.2-9	A Repeated Dose Toxicity Study of Ro 09-8557 Administered Orally to Cynomolgus Monkeys for 4 Weeks Followed by a 4 Week Recovery Period, [REDACTED] ([REDACTED], 19[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	国内	評価
4.2.3.2-10	BAL8557: 13-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Treatment-Free Period, [REDACTED] ([REDACTED], 20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.2-11	BAL8557: 39-Week Toxicity Study by Oral Route (Gavage) in Cynomolgus Monkeys Followed by a 4-Week Treatment-Free Period, [REDACTED] ([REDACTED], 20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.2-12	Two-week infusion toxicity study of Ro 09-8557/001 in rats, [REDACTED] (日本ロシユ, 19[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	国内	評価
4.2.3.2-13	BAL8557: 14-Day Bridging Toxicity Study (2-hour Infusion) in the Rat, [REDACTED] ([REDACTED], 20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.2-14	BAL8557: 14-Day Intravenous (Continuous Infusion) Toxicity Study in the Rat, [REDACTED] ([REDACTED], 20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.2-15	Two-week intravenous toxicity study of Ro 09-8728/000 (promoiety of Ro 09-8557) in rats, [REDACTED] (日本ロシユ, 19[REDACTED]-19[REDACTED])	社内試験	国内	評価
4.2.3.2-16	BAL8557: 6-Week Intravenous (Infusion) Toxicity Study in the Rat with a 4-Week Recovery, [REDACTED] ([REDACTED], 20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.2-17	Pilot two-week infusion toxicity study of Ro 09-8557/001 in monkeys, [REDACTED] (日本ロシユ, 19[REDACTED]-19[REDACTED])	社内試験	国内	参考
4.2.3.2-18	Two-week infusion toxicity study of Ro 09-8557/001 in monkeys (including recovery study), [REDACTED] (日本ロシユ, 19[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	国内	評価
4.2.3.2-19	BAL8557: 6-Week Toxicity Study by Daily 2-Hour Intravenous Infusion in Cynomolgus Monkeys with a 4-Week Treatment-Free Period, [REDACTED] ([REDACTED], 20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験				
4.2.3.3.1 In vitro試験				
4.2.3.3.1-1	Mutagenicity Evaluation of Ro 09-8557/001 in the Ames Test, [REDACTED] (Roche, 19[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.3.1-2	Results of the Ames microsuspension assay with BAL8557 (Study No. BAP00081 (Batch CV02039001), non-GLP screening test for genotoxic activity), [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.3.1-3	Ames IITM Mutagenicity Assay with Batches 17CH03.NJ00001 and 17CH03NJ.00002 of the Water Soluble Azole (BAL8557), [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.3.1-4	Ames IITM Mutagenicity Assay with BAL8557 (Isavuconazole; Batch 17-CH03SD.HQ00004), [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.3.1-5	Ames IITM Mutagenicity Assay with BAL4815, the Active Moiety of the Water Soluble Azole BAL8557, [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.3.1-6	Ro 09-8557/001: Mouse Lymphoma Cell Mutation Test (ML/TK), [REDACTED] (Roche, 19[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価

1.12 添付資料一覧

4.2.3.3.1-7	Results of the in vitro micronucleus test (MNT) with BAL8557 (Batch CV02039001) using a microscale screening protocol with L5178Y TK+/- mouse lymphoma cells (Study plan No. BAP00085, non-GLP), (Basilea, -20)	社内試験	海外	参考
4.2.3.3.1-8	Micronucleus Test (MNT) in vitro with Batches 17CH03.NJ00001 and 17CH03NJ.00002 of the Water Soluble Azole (BAL8557), (Basilea, -20)	社内試験	海外	参考
4.2.3.3.1-9	Micronucleus test (MNT) in vitro with BAL4815, the Active Moiety of the Water Soluble Azole BAL8557, (Basilea, -20)	社内試験	海外	参考
4.2.3.3.2 In vivo試験				
4.2.3.3.2-1	Micronucleus Assay in Bone Marrow Cells of the Rat with BAL8557 (Water-Soluble Azole), (, 20 -20)	社内試験	海外	評価
4.2.3.4 がん原性試験				
4.2.3.4.1 長期がん原性試験				
4.2.3.4.1-1	A 2-Week Oral Dose-Range-Finding Study of Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Mice in Support of a Murine Carcinogenicity Study, (, 20 -20)	社内試験	国内	参考
4.2.3.4.1-2	A Thirteen-Week Oral Dose-Range-Finding Study of Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Support of a Mouse Carcinogenicity Study, (, 20 -20)	社内試験	国内	評価
4.2.3.4.1-3	A 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study of Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Mice, (, 20 -20)	社内試験	国内	評価
4.2.3.4.1-4	A 2-Week Oral Dose-Range-Finding Study of Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Rats in Support of a Rat Carcinogenicity Study, (, 20 -20)	社内試験	国内	参考
4.2.3.4.1-5	A Thirteen-Week Oral Dose-Range-Finding Study of Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Support of a Rat Carcinogenicity Study, (, 20 -20)	社内試験	国内	評価
4.2.3.4.1-6	A 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study of Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Rats, (, 20 -20)	社内試験	国内	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験				
	該当資料なし	-	-	-
4.2.3.4.3 その他の試験				
	該当資料なし	-	-	-
4.2.3.5 生殖発生毒性試験				
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
4.2.3.5.1-1	BAL8557: Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in the Rat, (, 20 -20)	社内試験	海外	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験				
4.2.3.5.2-1	BAL8557: Dose Range-Finding Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Han Wistar Rat, (, 20 -20)	社内試験	海外	参考
4.2.3.5.2-2	Ro 09-8557/001: Pilot Segment II: Oral Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Rat, (Roche, 20 -20)	社内試験	海外	参考
4.2.3.5.2-3	BAL8557: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Han Wistar Rat, (, 20 -20)	社内試験	海外	評価
4.2.3.5.2-4	BAL8728: Intravenous Bridging Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Han Wistar Rat, (, 20 -20)	社内試験	海外	参考

1.12 添付資料一覧

4.2.3.5.2-5	BAL8557: Dose tolerance Study in the Non-Pregnant Himalayan Rabbit, (), 20 - 20 ()	社内試験	海外	参考
4.2.3.5.2-6	BAL8557: Dose Range-Finding Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Himalayan Rabbit, (), 20 - 20 ()	社内試験	海外	参考
4.2.3.5.2-7	BAL8557: Study for Effects on Embryo-Fetal Development in the Himalayan Rabbit, (), 20 - 20 ()	社内試験	海外	評価
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
4.2.3.5.3-1	BAL8557: Study for Effects on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function in the Han Wistar Rat, (), 20 - 20 ()	社内試験	海外	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験				
4.2.3.5.4-1	A two-week repeated dose oral range-finding toxicity study of ASP9766 sulfate (BAL8557) in juvenile rats, (), 20 - 20 ()	社内試験	国内	参考
4.2.3.5.4-2	A 13-week repeated dose oral toxicity study of BAL8557 in juvenile rats followed by a 4-week recovery period, (), 20 - 20 ()	社内試験	国内	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験				
4.2.3.6-1	Local irritation study of Ro 09-8557/001 in rabbits, () (日本ロシュ, 19 - 19 ())	社内試験	国内	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験				
4.2.3.7.1 抗原性試験				
4.2.3.7.1-1	Antigenicity study of Ro 09-8557/001 in guinea pigs, () (日本ロシュ, 19 - 20 ())	社内試験	国内	評価
4.2.3.7.1-2	Local Lymph Node Assay with Different Batches of BAL8557 vs. Voriconazole, (), 20 - 20 ()	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.2 免疫毒性試験				
	該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験				
	該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.4 依存性試験				
	該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験				
	該当資料なし	-	-	-
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験				
4.2.3.7.6-1	(): Acute Oral Toxicity Study in Female NMRI Mice Using an Adapted "Up-and-Down" Procedure, (Basilea, 20 - 20 ())	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.6-2	Evaluation of the Mutagenic Activity of () in the Salmonella typhimurium Reverse Mutation Assay and the Escherichia coli Reverse Mutation Assay (with Independent Repeat), (), 20 - 20 ()	社内試験	海外	評価
4.2.3.7.6-3	Ames IITM Mutagenicity Assay with () of Isavuconazole, (Basilea, - 20 ())	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.6-4	Ames IITM Mutagenicity Assay with () of Isavuconazole, (Basilea, - 20 ())	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.6-5	Ames IITM Mutagenicity Assay with (), (Basilea, - 20 ())	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.6-6	Micronucleus Test (MNT) in vitro with () of Isavuconazole, (Basilea, - 20 ())	社内試験	海外	参考

1.12 添付資料一覧

4.2.3.7.6-7	Micronucleus Test (MNT) in vitro with [REDACTED], [REDACTED] of the Water Soluble Azole BAL8557, [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.6-8	Ames II™ Mutagenicity Assay with [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED]) of Isavuconazole), [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.6-9	Ames II™ Mutagenicity Assay with [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED]) of Isavuconazole), [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.6-10	Ames II™ Mutagenicity Assay with BAL19715 [REDACTED] of the WSA BAL8557), [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.6-11	Ames II™ Mutagenicity Assay with [REDACTED], [REDACTED] (Basilea, 20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.6-12	Ames II™ Mutagenicity Assay with [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED]) of Isavuconazole), [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.6-13	Reverse Mutation Assay using Bacteria (Salmonella typhimurium) with BAL19715-001, [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.7.6-14	Micronucleus Test (MNT) in vitro with BAL19715 [REDACTED] of the WSA BAL8557), [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.6-15	Micronucleus Test (MNT) in vitro with [REDACTED], [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.6-16	[REDACTED]: Micronucleus Test in the Mouse, [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.7.6-17	[REDACTED]: Micronucleus Test in the Mouse, [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.7.6-18	[REDACTED]: In vivo Liver Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Assay, [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.7.6-19	[REDACTED]: In vivo Liver Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Assay, [REDACTED] (Basilea, -20[REDACTED]-20[REDACTED])	社内試験	海外	評価
4.2.3.7.7 その他の試験				
4.2.3.7.7-1	Ro 09-8557/001 : Phototoxicity Study (in vitro), [REDACTED] (Roche, 19[REDACTED]-19[REDACTED])	社内試験	海外	参考
4.2.3.7.7-2	Hemolysis test of Ro 09-8557/001 on human blood, [REDACTED] (日本ロシュ, 19[REDACTED]-19[REDACTED])	社内試験	国内	評価

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌・その他
4.3.1 薬理試験			
4.3.1-1	Virulence study of isavuconazole-resistant <i>Aspergillus fumigatus</i> in mouse disseminated aspergillosis		社内資料 報告書No. 9766-PH-0123
4.3.1-2	Effects of L-type calcium channel and human ether-a-go-go related gene blockers on the electrical activity of the human heart: a simulation study.	Zemzemi N	Europace. 2015;17(2):326-33.
4.3.2 薬物動態試験			
4.3.2-1	Physiological parameters in laboratory animals and humans.	Davies B, Morris T.	Pharm Res 1993; 10:1093-5.
4.3.3 毒性試験			
4.3.3-1	Genomic profiling reveals unique molecular alterations in hepatoblastomas and adjacent hepatocellular carcinomas in B6C3F1 mice.	Bhusari S, Pandiri AR, Nagai H, Wang Y, Foley J, Hong HL, et al.	Toxicol Pathol. 2015;43:1114-26.
4.3.3-2	PGI / GTI List and form project BA1005.		社内報告書BAR004401 (バジリア社) . 20
4.3.3-3	Liver and Pancreas, Liver, Enzyme inducers.	Greaves P.	Greaves P, editor. Histopathology of
4.3.3-4	Liver hypertrophy: A review of adaptive (adverse and non-adverse) changes - Conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop.	Hall AP, Elcombe CR, Foster JR, Harada T, Kaufmann W, Knippel A, et al.	Toxicol Pathol. 2012;40:971-94.
4.3.3-5	Adrenocortical hypertrophy: Establishing cause and toxicological significance.	Harvey PW, Sutcliffe C.	J Appl Toxicol. 2010;30:617-26.
4.3.3-6	Stability of in human plasma.		社内報告書BAS02761 (バジリア社) . 20
4.3.3-7	Mode of action in relevance of rodent liver tumors to human cancer risk.	Holsapple MP, Pitot HC, Cohen SH, Boobis AR, Klaunig JE, Pastoor Tet al.	Toxicol Sci. 2006;89:51-6.
4.3.3-8	2-BUTENAL.	Kielhorn J, Mangelsdorf I, Ziegler-Skylakakis K.	Sheffer M editor. Concise International Chemical Assessment Document 74. Geneva: WHO Press; 2008.
4.3.3-9	Chemical Carcinogenesis.	Klaunig JE.	Klaassen CD editor. Cassarett and Doull's
4.3.3-10	Cancer incidence among patients using antiepileptic drugs: A long-term follow-up of 28,000 patients.	Lamminpää A, Pukkala E, Teppo L, Neuvonen PJ.	Eur J Clin Pharmacol 2002; 58:137-41.
4.3.3-11	Molecular aspects of azoles-induced teratogenesis.	Marotta F, Tiboni GM.	Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2010;6(4):461-82.
4.3.3-12	ノクサフィル（ポサコナゾール）の医薬品インタビューフォーム.	MSD株式会社.	2020年1月作成（第1版）. 2020.
4.3.3-13	The classic azole antifungal drugs are highly potent endocrine disruptors in vitro inhibiting steroidogenic CYP enzymes at concentrations lower than therapeutic Cmax.	Munkboel CH, Rasmussen TB, Elgaard C, Olesen MK, Kretschmann AC, Styrisshave B.	Toxicology. 2019;425:152247.
4.3.3-14	Conazoles and Cancer: A review.	Nesnow S.	Waters MD, Thomas RS, eds. Toxicogenomics in
4.3.3-15	Discussion of acceptable levels of acetaldehyde in pharmaceutical products based on published literature and their presence in food and the environment.		社内報告書BAP01749 (バジリア社) . 20

1.12 添付資料一覧

4.3.3-16	Expert report: Determination of a specification level for 2-Butenal in isavuconazonium sulfate (BAL8557-002).		社内報告書（バジリア社）. 20
4.3.3-17	Fluconazole-induced hepatic cytochrome P450 gene expression and enzymatic activities in rats and mice.	Sun G, Thai S, Lambert GR, Wolf DC, Tully DB, Goetz AK, et al.	Toxicology Letters. 2006;164:44-53.
4.3.3-18	Effect of imidazole antimycotics on liver microsomal cytochrome P450 isoforms in rats: Comparison of in vitro and ex vivo studies.	Suzuki S, Kurata N, Nishimura Y, Yasuhara H, Satoh T.	Eur J Drug Metab Pharmacokinetic. 2000;25(2):121-6.
4.3.3-19	Comparison of longevity and common tumor profiles between Sprague-Dawley and Han Wistar rats.	Taylor I, Mowat V.	J Toxicol Pathol. 2020;33:189-96.
4.3.3-20	新トリアゾール系抗真菌剤、イトラコナゾールの毒性研究.	Van Cauteren H, Lampo A, Vandenberghe J, Vanparys P, Coussement W, Niemegeers CJE, et al.	基礎と臨床 1991; 25 (2): 381-6.
4.3.3-21	Azole affinity of sterol 14 α -demethylase (CYP51) enzymes from Candida Albicans and Homo Sapiens.	Warrilow AG, Parker JE, Kelly DE, Kelly SL.	Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(3):1352-60.
4.3.3-22	Preclinical development of new drugs that enhance thyroid hormone metabolism and clearance; Inadequacy of using rats as an animal model for predicting human risks in an IND and NDA.	Wu KM, Farrelly JG.	Am J Ther. 2006;13:141-4.
4.3.3-23	Steroid hormone biotransformation and xenobiotic induction of hepatic steroid metabolizing enzymes.	You L.	Chemico-Biological Interactions.
4.3.3-24	Azole fungicides affect mammalian steroidogenesis by inhibiting sterol 14 α -demethylase and aromatase.	Zarn JA, Brüsweiler BJ, Schlatter JR.	Environmental Health Perspectives. 2003;111(3):255-61.
4.3.3-25	ジフルカン（フルコナゾール）の医薬品インタビューフォーム.	ファイザー株式会社.	2020年9月改訂（第21版）. 2020a.
4.3.3-26	ブイフェンド（ボリコナゾール）の医薬品インタビューフォーム.	ファイザー株式会社.	2020年11月改訂（第20版）. 2020b.
4.3.3-27	イトリゾール（イトラコナゾール）の医薬品インタビューフォーム.	ヤンセンファーマ株式会社.	2017年7月改訂（第19版）. 2017.
4.3.3-28	甲状腺.	山口修司.	高橋道人、福島昭治（編）. 伊東毒性病理学. 東京：丸善出版；2013. p. 384-91.

第5部 (モジュール5)：臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

添付資料番号	タイトル、著者名 (試験実施場所および期間)	掲載誌・その他	報種類	評価／参考の別
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書				
5.3.1.1-1	Bioavailability of BAL4815 After Oral and Intravenous Administration of Pro-drug BAL8557 in Healthy Male Subjects (絶対バイオアベイラビリティ試験) (PHAROS GmbH, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.1-2	Assessment of the Pharmacokinetics of Two Formulations of the Azole BAL4815 Administered Alone or Concomitantly with Food in Healthy Male Volunteers (食事の影響試験) (Swiss Pharma Contract Co., 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.1-3	Influence of Food on the Oral Pharmacokinetics of BAL4815 Administered as the Prodrug BAL8557 to Healthy Male Volunteers (食事の影響試験) (AAI Pharma Deutschland GmbH & Co.KG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書				
5.3.1.2-1	AK1820の含量が異なるカプセル剤の生物学的同等性試験 (一般社団法人IRC付属 クリニカルリサーチ東京病院、2011-2012)	社内資料	国内	評価
5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書				
	該当なし	-	-	-
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4-1	Quantification of BAL4815, BAL8557 and BAL8728 in Plasma (INO-02-030) and Urine (INO-02-031) using LC-MS/MS in Samples from Study BAP00032 (Inovalab AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-2	Quantification of BAL4815 and BAL8728 in human Plasma, Samples from clinical Study BAP00220 using LC-MS/MS under GLP conditions (Inovalab AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-3	Quantitation of BAL8557, BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma (MA527/Plasma), and BAL4815 in Human Urine (MA527/Urine) in Samples from Study BAP00106 using LC-MS/MS (AAI Deutschland GmbH & Co.KG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-4	Quantitation of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Study BAP00140 by LC-MS/MS under GLP conditions (Inovalab AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-5	Determination of Moxifloxacin in Human Plasma Samples from Study BAP00400 (2011)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-6	Determination of Moxifloxacin in human plasma samples from study BAP00400 (Basilea Pharmaceutica AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-7	Quantification of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Study BAP00400 using LC-MS/MS under GLP conditions (Inovalab AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-8	Determination of BAL4815 and BAL8728 in human plasma samples from a clinical pharmacology study (AAI Deutschland GmbH & Co.KG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-9	Validation of the determination of Ketoconazole and Rifampicin in human K3EDTA plasma with LC-MS/MS (Basilea Pharmaceutica AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-10	Determination of Ketoconazole in human plasma from study BAP00213 (Basilea Pharmaceutica AG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-11	Determination of Rifampicin in human plasma from study BAP00213 (Basilea Pharmaceutica AG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-12	Determination of R-Warfarin and S-Warfarin in human plasma from study BAP00499 (Basilea Pharmaceutica AG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-13	Quantification of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Study BAP00499 using LC-MS/MS under GLP conditions (Inovalab AG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-14	Validation of the determination of R and S Warfarin in human K3EDTA plasma with LC-MS/MS (Basilea Pharmaceutica AG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-15	DETERMINATION OF BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN PLASMA SAMPLES AND CYCLOSPORIN A AND TACROLIMUS IN WHOLE BLOOD FROM A CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY (AAI Deutschland GmbH & Co.KG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-16	DETERMINATION OF BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN PLASMA SAMPLES AND CYCLOSPORIN A AND TACROLIMUS IN WHOLE BLOOD FROM A CLINICAL PHARMACOLOGY STUDY (AAI Deutschland GmbH & Co.KG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-17	DETERMINATION OF CYCLOSPORIN A IN HUMAN WHOLE BLOOD BY LC-MS/MS (AAI Deutschland GmbH & Co.KG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-18	DETERMINATION OF TACROLIMUS IN HUMAN WHOLE BLOOD BY LC-MS/MS (AAI Deutschland GmbH & Co.KG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-19	Assessment of Plasma Protein Binding of BAL4815 after Intravenous and Oral Administration of the Prodrug BAL8557 to Healthy Volunteers and Patients with Mild or Moderate Hepatic Impairment Caused by Cirrhosis (CLINPHARM SUPPORT GmbH, 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-20	Quantification of BAL8557 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Study BAP00749 (WSA-CP-008) by LC-MS/MS under GLP Conditions (Inovalab AG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-21	Determination of Monoethylglycineylidide in Human Plasma Samples by HPLC using Online Solid Phase Extraction with UV Detection (biochemA GmbH, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-22	Method Validation for the Quantification of Cyclosporin A and Indinavir in Plasma Samples from Study BAP00208 using LC-MS/MS (Basilea Pharmaceutica AG, 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-23	Quantification of Cyclosporin A and Indinavir in Plasma Samples from Study BAP00208 using LC-MS/MS (Basilea Pharmaceutica AG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-24	QUANTIFICATION OF BAL8557, BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM STUDY BAP00208 BY LC-MS/MS UNDER GLP CONDITIONS (Inovalab AG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-25	Determination of BAL4815 and BAL8728 in human plasma samples from a clinical pharmacology study (BAP00746) (AAIPharma Deutschland GmbH & Co.KG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-26	Determination of Omeprazole in human blood samples from study WSA-CP-011 (BAP00747) (A&M,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-27	Validation of the determination of Omeprazole in human K-EDTA blood with LC-MS/MS (A&M,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-28	Determination of BAL4815 and BAL8728 in human plasma samples from study BAP00747 (WSA-CP-011) by LC-MS/MS under GLP conditions (Inovalab AG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-29	Quantification of BAL4815 and BAL8728 in human urine samples from Study BAP00747 (WSA-CP-011) by LC-MS/MS under GLP conditions (Inovalab AG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-30	Determination of Rapamycin (RPM) in human blood by LC-MS/MS (biochemA GmbH,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-31	Quantification of BAL4815 and BAL8728 in human plasma samples from Study BAP00750 (WSA-CP-012) by LC-MS/MS under GLP conditions (Inovalab AG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-32	Pre-Study Validation for the Determination of Rapamycin (RPM) in Human Blood Samples by LC-MS/MS (biochemA GmbH,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-33	Method Validation of the Determination of Rapamycin (RPM) in Human Blood Samples by LC-MS/MS (20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-34	Quantification of BAL4815 in Human Plasma Samples from Study BAP00582 by LC-MS/MS under GLP conditions (Inovalab AG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-35	Investigations of the Binding of BAL4815 to Plasma Proteins of Healthy Subjects and Subjects with Hepatic Impairment <i>Ex Vivo</i> (Clinical Study WSA-CP-018) (Bayer HealthCare AG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-36	Quantification of BAL8557 BAL4815 in human Plasma Samples from study BAP00777 (WSA-CP-18) by LC-MS/MS under GLP conditions (Inovalab AG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-37	Determination of BAL4815 and BAL8728 in human plasma samples from a clinical pharmacology study (BAP00999) (AAIPharma Deutschland GmbH & Co.KG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-38	Radioanalysis Support for Clinical Protocol No. 9766-CL-0016 (Covance Laboratories Inc.,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-39	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0016 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-40	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0016 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-41	Determination of BAL4815 in Human Urine Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0016 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-42	Determination of BAL4815 in Human Urine Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0016 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-43	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0017 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-44	Quantitation of Moxifloxacin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-45	Quantitation of Moxifloxacin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-46	Quantitation of Moxifloxacin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-47	Determination of Moxifloxacin in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Study 9766-CL-0017 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-48	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0018 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-49	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0018 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-50	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Urine Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0018 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-51	Determination of BAL4815 in Human Plasma/Phosphate Buffered Saline Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0018 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-52	Determination of BAL4815 in Human Dialysate Fluid Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0018 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-53	Validation of a Method for the Determination of Rapamycin in Human Whole Blood Using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection (Covance Bioanalytical Services LLC,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-54	Validation of a Method for the Determination of Rapamycin in Human Whole Blood by LC/MS/MS Detection (Covance Bioanalytical Services LLC,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-55	Validation of a Method for the Determination of Rapamycin in Human Whole Blood by LC/MS/MS Detection (Covance Bioanalytical Services LLC,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-56	Validation of a Method for the Determination of Rapamycin in Human Whole Blood by LC/MS/MS Detection (Covance Bioanalytical Services LLC,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-57	Determination of Sirolimus (Rapamycin) in Human Whole Blood Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0020 using LC-MS/MS (Covance Laboratories Inc.,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-58	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0020 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-59	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0020 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-60	Abbreviated validation of a method for the determination of FK506 in human whole blood using high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection (Standard Curve Range of 0.1 to 30.0 ng/mL) (Covance Laboratories Inc., 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-61	Determination of Tacrolimus (FK506) in Human Whole Blood Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0021 using LC-MS/MS (Covance Laboratories Inc., 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-62	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0021 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-63	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0021 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-64	Abbreviated validation of a method for the Determination of Cyclosporin A in Human Whole Blood by HPLC with Tandem MS Detection (Covance Laboratories Inc., 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-65	Determination of Cyclosporin A in Human Whole Blood Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0022 using LC-MS/MS (Covance Laboratories Inc., 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-66	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0022 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-67	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0023 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-68	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0023 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-69	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Urine Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0023 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-70	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0018 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-71	Determination of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0023 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-72	Determination of Cortisol and 6 β -Hydroxycortisol in Human Urine Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0023 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-73	Quantitation of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■-20■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-74	Quantitation of Cortisol and 6 β -Hydroxycortisol in Human Urine via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-75	Quantitation of Prednisone and Prednisolone in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-76	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0024 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-77	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0024 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-78	Determination of Prednisone and Prednisolone in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0024 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■-20■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-79	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0025 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■-20■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-80	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0025 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-81	Quantitation of Digoxin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-82	Quantitation of Digoxin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-83	Determination of Digoxin in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Study 9766-CL-0025 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■-20■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-84	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0027 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■-20■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-85	Determination of Methadone in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Study 9766-CL-0027 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-86	Quantitation of Methadone Enantiomers in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■-20■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-87	INTERFERENCE EVALUATION OF BAL-4815 IN A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF MYCOPHENOLIC ACID IN ACIDIFIED HUMAN EDTA K2 PLASMA (PharmaNet Canada Inc., 20■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-88	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF MYCOPHENOLIC ACID IN ACIDIFIED HUMAN EDTA K2 PLASMA (PharmaNet Canada , 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-89	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MYCOPHENOLIC ACID GLUCURONIDE (MPAG) IN HUMAN EDTA PLASMA (PharmaNet Canada Inc., 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-90	INTERFERENCE EVALUATION OF BAL4815 IN HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION AND AUTOMATED EXTRACTION FOR THE DETERMINATION OF MYCOPHENOLIC ACID GLUCURONIDE (MPAG) IN HUMAN EDTA K2 PLASMA (PharmaNet Canada Inc., 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-91	Determination of Mycophenolic Acid and Mycophenolic Acid Glucuronide in Human EDTA K2 Plasma Samples from Astellas Study 9766-CL-0030 using LC-MS/MS (PharmaNet Canada, Inc., 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-92	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0030 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-93	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0031 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-94	Quantitation of Norethindrone and Ethinyl Estradiol in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-95	Quantitation of Norethindrone and Ethinyl Estradiol in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD Development, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-96	Determination of Ethinyl Estradiol and Norethindrone in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Study 9766-CL-0031 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-97	Genomic DNA isolation and molecular genotyping analysis of CYP2C9*2, *3, and VKORC1 (-1639). (Gentris Corporation, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-98	Quantitation of (R)-Warfarin and (S)-Warfarin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-99	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0033 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-100	Determination of R-Warfarin and S-Warfarin in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0033 using LCMS P1044.02 (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-101	Quantitation of Raltegravir, Darunavir, Ritonavir, and Lopinavir in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-102	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0035 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-103	Determination of Lopinavir and Ritonavir in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0035 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-104	Quantitation of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-105	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0038 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-106	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0038 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-107	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Urine Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0038 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-108	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0040 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-109	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0040 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-110	Determination of Ketoconazole in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Study 9766-CL-0040 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-111	Quantitation of Ketoconazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-112	Quantitation of Ketoconazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-113	Quantitation of Ketoconazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-114	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0041 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-115	Determination of Dextromethorphan, Dextrorphan, 3-Methoxymorphinan, and 3-Hydroxymorphinan in Human Plasma by LC/MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-116	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0042 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-117	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0042 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-118	Determination of Dextromethorphan and Dextrophan in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0042 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-119	Sponsor: Astellas Pharma Global Development, Inc. Final Report: R12512001V1 Sponsor Protocol Number: 9766-CL-0042 (Gentris Corporation, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-120	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0038 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-121	Quantitation of Atorvastatin, Ortho-Hydroxyatorvastatin, and Para-Hydroxyatorvastatin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-122	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0043 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-123	Determination of Atorvastatin in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0043 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-124	Quantitation of Bupropion, Hydroxybupropion, Erythrohydrobupropion, and Threohydrobupropion in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-125	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0044 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-126	Determination of Bupropion and Hydroxybupropion in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0044 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-127	Determination of Bupropion and Hydroxybupropion in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0044 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-128	A Phase I Open-Label Mass Balance Study to Evaluate the Pharmacokinetics of BAL8728 After a Single Intravenous Dose of 14C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects (Covance Laboratories Inc., 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-129	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0050 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-130	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0050 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-131	Determination of BAL8728 in Human Urine Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0050 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-132	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0051 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-133	Quantitation of Metformin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-134	Determination of Metformin in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0051 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-135	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0052 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-136	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0052 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-137	Quantitation of Methotrexate and 7-Hydroxymethotrexate in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-138	Determination of Methotrexate and 7-Hydroxymethotrexate in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0052 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-139	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0053 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-140	Determination of Caffeine and 1,7-Dimethylxanthine in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0053 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-141	Determination of Caffeine and 1,7-Dimethylxanthine in Human Plasma by LC/MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-142	Determination of Repaglinide in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0053 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-143	Determination of Repaglinide in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0053 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-144	Quantitation of Repaglinide in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-145	Determination of BAL4815 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0054 using LC-MS/MS (PPD, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-146	Quantitation of BAL4815 and BAL8728 in human plasma, samples from clinical study BAP00220 using LC-MS/MS under GLP conditions (Inovalab AG, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-147	Quantification of BAL8557,BAL4815 and BAL8727 in human plasma sample from study BAP00642(WSA-CS-002) by LC-MS/MS under GLP conditions (Inovalab AG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-148	Analysis of Aspergillus Galactomannan in Human Serum (9766-CL-0103) (Eurofins Global Central Laboratory,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-149	Analysis of Aspergillus Galactomannan in Human Serum (9766-CL-0103) (Eurofins Global Central Laboratory,20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-150	Analysis of Aspergillus Galactomannan in Human Serum (9766-CL-0103) (Eurofins Global Central Laboratory,20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-151	Analysis of Aspergillus Galactomannan in Human Serum (9766-CL-0103) (Eurofins Global Central Laboratory,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-152	QUANTIFICATION OF BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM STUDY WSA-CS-003 BY LC-MS/MS UNDER GLP CONDITION (9766-CL-0103) (Invalab AG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-153	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0103 using LC-MS/MS – Real-Time Samples (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-154	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0103 using LCMS/MS – Real-Time Samples (PPD,20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-155	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0103 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-156	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0104 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-157	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Astellas Clinical Protocol 9766-CL-0104 using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-158	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma (9766-CL-0104) (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-159	QUANTIFICATION OF BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN PLASMA SAMPLES FROM STUDY WSA-CS-004 BY LC-MS/MS UNDER GLP CONDITION (9766-CL-0104) (Inovalab AG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-160	Simultaneous quantitative determination of BAL8557,BAL4815 and BAL8728 in human plasma samples and BAL4815 in human urine samples by LC-MS/MS from the Basilea Pharmaceutica trial BAP00106 (AAI Deutschland GmbH & Co. KG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-161	Simultaneous quantitative determination of BAL 8557,BAL 4815 and BAL 8728 in human plasma samples and BAL4815 in human urine samples by LC-MS/MS from the Basilea Pharmaceutica trial BAP00106 (AAI Deutschland GmbH & Co. KG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-162	Validation of a method for the quantification of BAL8557 and BAL4815 in human and rat plasma by LC-MS (AAI Deutschland GmbH & Co. KG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-163	VALIDATION OF A METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF BAL8557, BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN URINE BY LC-MS/MS (Inovalab AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-164	VALIDATION OF A METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF BAL8557, BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN URINE BY LC-MS/MS (Inovalab AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-165	QUANTIFICATION OF BAL8557, BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN PLASMA SAMPLES OBTAINED FROM FRESH HUMAN BLOOD STABILITY TESTS BY LC-MS/MS (Inovalab AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-166	CROSS-VALIDATION STUDY REPORT DETERMINATION OF BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS (AAI Deutschland GmbH & Co. KG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-167	PARTIAL VALIDATION OF THE METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF BAL8557, BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN PLASMA USING K2-EDTA AND K3-EDTA AS ANTICOAGULANT BY LCMS/MS (Inovalab AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-168	QUANTIFICATION OF BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN PLASMA STABILITY SAMPLES STORED AT ROOM TEMPERATURE, AT ABOUT 5°C AND AT ABOUT -20°C FOR VARIOUS TIME POINTS BY LC-MS/MS UNDER GLP CONDITIONS (Inovalab AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-169	Partial Validation of a Method for the Quantification of BAL8557, BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma by LC-MS/MS (Inovalab AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-170	Partial Validation of a Method for the Quantification of BAL4815 and BAL8728 in Human Urine by LC-MS/MS under GLP conditions (Inovalab AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-171	VALIDATION OF A METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF BAL4815 AND BAL8728 IN THE ABSENCE OF STABILIZERS AND A METHOD BRIDGING IN HUMAN PLASMA BY HPLC-MS/MS UNDER GLP CONDITIONS (Inovalab AG, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-172	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma using LC-MS/MS (PPD, 2011-2012)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-173	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma using LC-MS/MS (PPD, 2011-2012)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-174	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-175	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Urine using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-176	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Urine using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-177	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Urine using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-178	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 in Human Plasma using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-179	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 in Human Plasma using LC-MS/MS Bioanalytical Validation Report Addendum 1 (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-180	Bioanalytical Validation Report Amendment No. 2 Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 in Human Plasma using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-181	TRANSFER VALIDATION OF A METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN PLASMA UNDER GLP CONDITIONS (Inovalab AG,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-182	Sample Analysis Report Amendment No. 1 Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Inovalab using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-183	Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma Samples from Inovalab using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-184	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 in Human Plasma/Phosphate Buffered Saline (1:1, v/v) using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-185	Bioanalytical Validation Report Amendment No. 1 Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 in Human Plasma/Phosphate Buffered Saline (1:1, v/v) using LC-MS/MS (PPD,20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-186	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 in Human Dialysate Fluid using LC-MS/MS (PPD,20■■■■-■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-187	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 in Human Dialysate Fluid using LC-MS/MS Bioanalytical Validation Report Addendum 1 (PPD,20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.1.4-188	Quantitation of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (AK1820-101) (PPD,20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-189	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma using LC-MS/MS (AK1820-101) (PPD,20██/██/██-20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-190	Quantitation of BAL4815 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (AK1820-101) (PPD,20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-191	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 in Human Plasma using LC-MS/MS (AK1820-101) (PPD,20██/██/██-20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-192	Quantitation of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (AK1820-102) (PPD,20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-193	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma using LC-MS/MS (AK1820-102) (PPD,20██/██/██-20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-194	Quantitation of BAL4815 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (AK1820-102) (PPD,20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-195	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 in Human Plasma using LC-MS/MS (AK1820-102) (PPD,20██/██/██-20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-196	Quantitation of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (AK1820-301) (PPD,20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-197	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 and BAL8728 in Human Plasma using LC-MS/MS (AK1820-301) (PPD,20██/██/██-20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-198	Quantitation of BAL4815 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (AK1820-301) (PPD,20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-199	Validation of an Analytical Method for the Determination of BAL4815 in Human Plasma using LC-MS/MS (AK1820-301) (PPD,20██/██/██-20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-200	VALIDATION OF A METHOD FOR THE QUANTIFICATION OF BAL8557, BAL4815 AND BAL8728 IN HUMAN PLASMA BY LC-MS/MS (Inovalab AG,20██/██/██-20██/██/██)	社内資料	海外	参考
5.3.1.4-201	Quantitation of Isavuconazole (BAL4815) in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection (AK1820-301) (PPD, 20██/██/██)	社内資料	海外	参考

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

添付資料番号	タイトル、著者名 (試験実施場所および期間)	掲載誌・その他	報種類	評価／参考の別
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書				
5.3.2.1-1	Estimation of Binding Protein of 14C-BAL4815 in Humans (Shin Nippon Biomedical Laboratories, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
5.3.2.2-1	Stability of ■■■■■ in human plasma. (Basilia, 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-2	<i>In vitro</i> Evaluation of Isavuconazole (BAL4815) as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Fresh Primary Cultured Human Hepatocytes (XenoTech, LLC, 20■■■■-■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-3	<i>In Vitro</i> Evaluations of Isavuconazole (BAL4815) and BAL8728 as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes (ADME&TOX. Research Institute, Sekisui Medical Co., 20■■■■-■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-4	Inhibitory Effect of Isavuconazole (BAL4815) and BAL8728 on the MDR1-Mediated Transport of Digoxin in Human MDR1 Expressing Cells (ADME&TOX. Research Institute, Sekisui Medical Co., 20■■■■-■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-5	<i>In Vivo</i> Metabolic Profiling of ASP9766 in Humans (Drug Metabolism Research Laboratories, Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-6	Characterization of Human Esterases Involved in the Conversion of BAL8557 to Isavuconazole (Shin Nippon Biomedical Laboratories, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-7	Identification of Human CYP Isozymes Involved in the Metabolism of Isavuconazole (BAL4815) (ADME&TOX. Research Institute, 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-8	Transcellular Transport Study of Isavuconazole (BAL4815) using Human MDR1-expressing Cells (ADME&TOX. Research Institute, Sekisui Medical Co., 20■■■■-20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-9	Quantitative Metabolite Profiling in Plasma, Urine, and Feces after a Single Oral Administration of [cyano-14C]ASP9766 Sulfate to Humans (ADME&TOX. Research Institute, Sekisui Medical Co., 20■■■■-■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-10	Inhibitory Effects of BAL8557, Isavuconazole (BAL4815) and BAL8728 on the Transport Activity of Human Breast Cancer Resistance Protein (hBCRP), and Inhibitory Effects of BAL8557 on the Transport Activity of Human Multidrug Resistance Protein 1 (MDR1) (ADME & Tox. Research Institute, Sekisui Medical Co., 20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-11	Inhibitory Effects of Isavuconazole (BAL4815) on the Transport Activities of OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, and MATE2-K (ADME & Tox. Research Institute, Sekisui Medical Co., 20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-12	Transport of Isavuconazole (BAL4815) Mediated by OATP1B1 and OATP1B3 (ADME & Tox. Research Institute, Sekisui Medical Co., 20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.2.2-13	Transcellular Transport Study of Isavuconazole (BAL4815) using Human BCRP-expressing Cells (ADME & Tox. Research Institute, Sekisui Medical Co., 20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-14	Quantitative Metabolite Profiling in Plasma and Urine after a Single Intravenous Administration of [pyridinylmethyl-14C]ASP9766 Sulfate to Humans (ADME & Tox. Research Institute, Sekisui Medical Co., 20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.2-15	In Vitro Evaluation of Isavuconazole (BAL4815) as an Inhibitor of UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes in Human Liver Microsomes (XenoTech, LLC、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
5.3.2.3-1	In Vitro Permeation Study of BAL8557 and BAL4815 across a Monolayer of Cultured Caco-2 Cells (Pharmaceutical Business Division, Sumika Chemical Analysis Service, Ltd., 20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

添付資料番号	タイトル、著者名 (試験実施場所および期間)	掲載誌・その他	報種類	評価／参考の別
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.1-1	健康な日本人成人男性を対象としたAK1820の第I相試験－単回投与および反復投与試験 (一般社団法人ICR 附属 クリニカルリサーチ東京病院、20■■■■～20■■■■)	社内資料	国内	評価
5.3.3.1-2	Exploratory Assessment of the Pharmacokinetics and Safety of BAL4815 after Single Ascending Oral Administrations of its Prodrug BAL8557 in Healthy Male Subjects (第I相単回経口投与試験) (Clinical Research Center (CRC) Division of Gastroenterology University Hospital、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.1-3	Assessment of the Pharmacokinetics and Safety of BAL4815 after Single Ascending Intravenous Infusions of its Prodrug BAL8557 in Healthy Male Subjects (第I相単回静脈内投与試験) (AAI Deutschland GmbH & Co. KG、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.1-4	Assessment of the Pharmacokinetics and Safety of BAL4815 After Repeated Oral and Intravenous Administration of its Prodrug BAL8557 in Healthy Male Subjects (第I相反復投与試験) (AAI Deutschland GmbH & Co. KG、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.1-5	A Phase 1, Open-label, Single and Multiple Dose Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Chinese Volunteers (健康中国人成人を対象とした第I相単回・反復投与試験) (Hushan Hospital (Clinical Trial Institute)、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.1-6	A Phase 1 Open-label Mass Balance Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Isavuconazole after a Single Oral Dose of 14C-labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects (マスバランス試験) (Covance Clinical Research Unit Inc.、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.1-7	A Phase 1 Open-label Mass Balance Study to Evaluate the Pharmacokinetics of BAL8728 after a Single Intravenous Dose of 14C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects (単回静脈内投与時のマスバランス試験) (Covance Clinical Research Unit Inc.、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.2-1	Phase II, Randomized, Multicenter, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of Three Dosing Regimens of Water Soluble Azole BAL8557 Compared to Fluconazole in the Treatment of Patients With Uncomplicated Esophageal Candidiasis (食道カンジダ症患者における第II相試験) (Mediclinic Hospital、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.2-2	Open-Label, Multi-Center, Sequential Group, Clinical Study to Determine the Safety and Efficacy of Escalating Dosing Regimens of Intravenous or Oral BAL8557 in the Prophylaxis of Patients Undergoing Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia (AML患者における第II相試験) (Klinik 1 für Innere Medizin Klinikum der Universität zu Köln、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書				
5.3.3.3-1	A Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Single-Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Non-Elderly and Elderly Male and Female Subjects (高齢者における単回投与試験) (Glendale Adventist Medical Center、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.3-2	Assessment of the Pharmacokinetics of BAL4815 After Intravenous and Oral Administration of the Prodrug BAL8557 to Healthy Subjects and Subjects with Mild or Moderate Hepatic Impairment Caused by Cirrhosis (肝機能障害患者を対象とした単回投与試験) (DRC Drug Research Centre、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.3-3	Assessment of the Pharmacokinetics of BAL4815 After Intravenous and Oral Administration of the Prodrug BAL8557 to Healthy Subjects and Subjects With Mild to Moderate Hepatic Impairment Due to Liver Cirrhosis Caused By Chronic Hepatitis B and/or C (肝機能障害患者を対象とした単回投与試験) (Pharm PlanNet -Ukraine Clinic Ltd.、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.3-4	A Phase 1 Open-Label, 2 Part, Parallel Group Study to Investigate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Isavuconazole (腎機能障害患者を対象とした単回・反復投与試験) (Da Vita Clinical Research、Clinical Pharmacology of Miami、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書				
5.3.3.4-1	Assessment of Pharmacokinetic Interactions Between BAL4815 and Ketoconazole or Rifampicin After Repeated Oral Administration of Prodrug BAL8557 and Ketoconazole or Rifampicin in Healthy Male Subjects (ケトコナゾールまたはリファンピシンとの薬物相互作用試験) (Xendo Drug Development Services、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-2	Assessment of the Pharmacokinetic Interaction Between BAL4815 and Warfarin after Oral Administration of Prodrug BAL8557 in Healthy Male Subjects (ワルファリンとの薬物相互作用試験) (MDS Pharma Services、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-3	Assessment of Pharmacokinetic Interactions Between BAL4815 and Cyclosporine or Tacrolimus After Repeated Oral Administration of Prodrug BAL8557 and Single Doses of Cyclosporine or Tacrolimus in Healthy Male Subjects (シクロスポリンまたはタクロリムスとの薬物相互作用試験) (AAI Deutschland GmbH & Co. KG、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-4	Assessment of the Potential Pharmacokinetic Interaction Between BAL4815 and Ketoconazole or Indinavir or Cyclosporine A After Oral Administration of Prodrug BAL8557 in Healthy Male Subjects (ケタコナゾール、インジナビルまたはシクロスポリンとの薬物相互作用試験) (Quintiles、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-5	Assessment of Pharmacokinetic Interaction Between BAL4815 and Omeprazole After Oral Administration of Prodrug BAL8557 in Healthy Male Subjects (オメプラールとの薬物相互作用試験) (Mediscis、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.3.4-6	Assessment of the Pharmacokinetic Interaction Between BAL4815 and Sirolimus After Oral Administration of Prodrug BAL8557 in Healthy Male Subjects (シロリムスとの薬物相互作用試験) (Momentum Pharma Services GmbH、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-7	Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Sirolimus: A Phase 1, Open-Label, Sequential Study in Healthy Adult Subjects (シロリムスとの薬物相互作用試験) (Covance Clinical Research Unit Inc.、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-8	Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Tacrolimus: A Phase 1, Open-Label, Sequential Study in Healthy Adult Subjects (タクロリムスとの薬物相互作用試験) (Covance Clinical Research Unit, Inc.、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-9	Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Cyclosporine: A Phase 1, Open-Label, Sequential Study in Healthy Adult Subjects (シクロスポリンとの薬物相互作用試験) (Covance Clinical Research Unit, Inc.、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-10	A Phase 1, Open-Label, Drug Interaction Study of the Pharmacokinetics of Isavuconazole and Midazolam After Separate and Concomitant Administration to Healthy Adult Subjects (ミタゾラムとの薬物相互作用試験) (Covance Clinical Research Unit, Inc.、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-11	Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Prednisone in Healthy Adult Subjects (プレドニゾロンとの薬物相互作用試験) (Glendale Adventist Medical Center、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-12	Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Digoxin: A Phase 1, Open-Label, Sequential Study in Healthy Adult Subjects (ジゴキシンとの薬物相互作用試験) (PAREXEL International、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-13	Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Methadone in Healthy Adult Subjects (メサドンとの薬物相互作用試験) (Glendale Adventist Medical Center、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-14	A Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Mycophenolate Mofetil in Healthy Adult Subjects (ミコフェノール酸との薬物相互作用試験) (Glendale Adventist Medical Center、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-15	Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone (エストラジオールとの薬物相互作用試験) (Clinical Pharmacology of Miami, Inc.、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.3.4-16	Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Warfarin in Healthy Male Subjects (ワルファリンとの薬物相互作用試験) (Spaulding Clinical Research, LLC、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-17	A Phase 1, Open-Label, Parallel Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Multiple Doses of Lopinavir/Ritonavir and the Effect of Lopinavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Multiple Doses of Isavuconazole in Healthy Adult Subjects (ロボナビル／リトナビルとの薬物相互作用試験) (Glendale Adventist Medical Center、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-18	A Phase 1, Randomized, Open-Label, Two-Arm, Parallel Group Study of the Effect of Ketoconazole at Steady State on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Isavuconazole in Healthy Adult Subjects (ケトコナゾールとの薬物相互作用試験) (Spaulding Clinical Research, LLC、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-19	Phase 1, Open-Label, Sequential Study of the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects (デキストロメトルファンとの薬物相互作用試験) (PAREXEL International – Baltimore EPCU Harbor Hospital、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-20	Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Atorvastatin (アトルバスタチンとの薬物相互作用試験) (Clinical Pharmacology of Miami, Inc.、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-21	Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Bupropion (ブプロピオンとの薬物相互作用試験) (Clinical Pharmacology of Miami, Inc.、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-22	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Metformin (メトホルミンとの薬物相互作用試験) (Glendale Adventist Medical Center、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-23	A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Methotrexate (メトトレキサートとの薬物相互作用試験) (Glendale Adventist Medical Center、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.4-24	A Phase 1 Open Label Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Repaglinide and Caffeine (レバグリニドおよびカフェインとの薬物相互作用試験) (PAREXEL International – EPCU Baltimore Harbor Hospital、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.3.4-25	Phase 1 Randomized, Open Label, Parallel Group Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Isavuconazole (エソメプラゾールとの薬物相互作用試験) (PAREXEL International – EPCU Baltimore Harbor Hospital、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Isavuconazole In Healthy Subjects and Subjects with Hepatic Impairment (Astellas Pharma Global Development,20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.5-2	Population Pharmacokinetic Modeling of Isavuconazole In Healthy Subjects and Subjects with Renal Impairment (Astellas Pharma Global Development,20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.5-3	Influence of Age and Gender on the Pharmacokinetics of Isavuconazole using Population Modeling (Astellas Pharma Global Development,20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.3.5-4	Population Pharmacokinetic Modeling of Isavuconazole In Chinese and Western Subjects (Astellas Pharma Global Development,20■■■■)	社内資料	海外	参考

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
5.3.4.1-1	QTc Measurements and Pharmacokinetics of Placebo- and Active-Controlled Multiple Dose Study of Two Different Dosing Regimens of BAL8557 in Healthy Male and Female Volunteers (QT/QTc試験) (Pharma Bio-Research Group BV、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.4.1-2	A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo and Active Controlled, Parallel Study to Evaluate the Effect of Repeat Doses of Isavuconazole on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Subjects (QT/QTc試験) (Glendale Adventist Medical Center、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
5.3.4.2-1	9766-pk-0005-pharmacokinetic-report (Astellas Pharma Global Development, 20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.4.2-2	2020-AK1820-001 (エイトヘルスケア株式会社、20■■■■～20■■■■)	社内資料	国内	評価

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1-1	AK1820-301試験 (旭化成ファーマ株式会社、20■■■■)	社内資料	国内	評価
5.3.5.1-2	A phase III, double-blind, randomized study to evaluate safety and efficacy of BAL8557 versus voriconazole for primary treatment of invasive fungal disease caused by Aspergillus species or other filamentous fungi (SECURE Study) (海外第III相試験) (アジア、アフリカ、ヨーロッパ、北アメリカ、南アメリカを含む28カ国、計292施設、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書				
5.3.5.2-1	Open-Label Study of Isavuconazole in the Treatment of Patients with Aspergillosis and Renal Impairment or of Patients with Invasive Fungal Disease Caused by Rare Moulds, Yeasts or Dimorphic Fungi (海外第III相試験) (アジア、アフリカ、ヨーロッパ、北アメリカ、南アメリカを含む32カ国、計173施設、20■■■■～20■■■■)	社内資料	海外	評価
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書				
	該当なし			
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書				
5.3.5.4-1	Genotyping of Fungal Isolates including Rare Moulds Obtained from Phase 3 Clinical Trials (9766-CL-0103/WSA-CS-003 and 9766-CL-0104/WSA-CS-004) (Center for Medical Mycology University Hospitals of Cleveland/Case Western Reserve University、20■■■■)	社内資料	海外	参考
5.3.5.4-2	Determine the Mechanism of Resistance of Fungal Isolates Obtained from Phase 3 Clinical Trials of Isavuconazole (003 and 004) (Center for Medical Mycology University Hospitals of Cleveland/Case Western Reserve University、20■■■■)	社内資料	海外	参考

1.12 添付資料一覧

5.3.5.4-3	Identification of Fungal Isolates Obtained from Phase 3 Clinical Trial 9766-CL-0103 (WSA-CS-003) Using Morphologic Features and Molecular Sequencing Methods (The Fungus Testing Laboratory Department of Pathology The University of Texas Health Science Center at San Antonio、20███)	社内資料	海外	参考
5.3.5.4-4	Isavuconazole Microbiology Clinical Summary Report (Astellas,20███)	社内資料	海外	参考
5.3.5.4-5	Matched-Case Analysis of Primary Mucormycosis Patients from Isavuconazole Study 9766-CL-0103/WSA-CS-003 to Patients from Fungiscope Registry Database (Astellas,20███)	社内資料	海外	参考
5.3.5.4-6	Summary Document on Justification of the Primary Endpoint and Non-inferiority Margin Study 9766-CL-0104 – Invasive Aspergillosis (Astellas,20███)	社内資料	海外	参考
5.3.5.4-7	Mucormycosis: A Review of its Natural History and Efficacy of Antifungal Agents (Astellas,20███)	社内資料	海外	参考
5.3.5.4-8	Microbiology Summary Report (Astellas,20███)	社内資料	海外	参考
5.3.5.4-9	Basilea Mucormycosis Registry Study within the FungiScope™ Registry WSA-REG-001 (Astellas,20███)	社内資料	海外	参考

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル、著者名 (試験実施場所および期間)	掲載誌・その他	報種類	評価／参考の別
5.3.6-1	Periodic Safety Update Reprt 9 CRESEMBA® Isavuconazonium sulfate(BAL8557)/Isavuconazole (Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH,2017.12.15～2018.12.15)	社内資料	海外	参考

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル、著者名 (試験実施場所および期間)	掲載誌・その他	報種類	評価／参考の別
5.3.7.1 患者データ一覧	該当なし	-	-	-
5.3.7.2 副作用症例一覧				
5.3.7.2-1	副作用症例一覧 (AK1820-102試験)	社内資料	国内	評価
5.3.7.2-2	副作用症例一覧 (AK1820-101試験)	社内資料	国内	評価
5.3.7.2-3	副作用症例一覧 (AK1820-301試験)	社内資料	国内	評価
5.3.7.2-4	副作用症例一覧 (9766-CL-0104試験)	社内資料	海外	評価
5.3.7.2-5	副作用症例一覧 (9766-CL-0103試験)	社内資料	海外	評価
5.3.7.2-6	副作用症例一覧 (9766-CL-0010試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-7	副作用症例一覧 (9766-CL-0013試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-8	副作用症例一覧 (9766-CL-0015試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-9	副作用症例一覧 (9766-CL-0001試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-10	副作用症例一覧 (9766-CL-0002試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-11	副作用症例一覧 (9766-CL-0003試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-12	副作用症例一覧 (9766-CL-0016試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-13	副作用症例一覧 (9766-CL-0050試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-14	副作用症例一覧 (9766-CL-0101試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-15	副作用症例一覧 (9766-CL-0102試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-16	副作用症例一覧 (9766-CL-0041試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-17	副作用症例一覧 (9766-CL-0008試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-18	副作用症例一覧 (9766-CL-0014試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-19	副作用症例一覧 (9766-CL-0018試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-20	副作用症例一覧 (9766-CL-0038試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-21	副作用症例一覧 (9766-CL-0005試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-22	副作用症例一覧 (9766-CL-0006試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-23	副作用症例一覧 (9766-CL-0007試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-24	副作用症例一覧 (9766-CL-0009試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-25	副作用症例一覧 (9766-CL-0011試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-26	副作用症例一覧 (9766-CL-0012試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-27	副作用症例一覧 (9766-CL-0020試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-28	副作用症例一覧 (9766-CL-0021試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-29	副作用症例一覧 (9766-CL-0022試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-30	副作用症例一覧 (9766-CL-0023試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-31	副作用症例一覧 (9766-CL-0024試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-32	副作用症例一覧 (9766-CL-0025試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-33	副作用症例一覧 (9766-CL-0027試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-34	副作用症例一覧 (9766-CL-0030試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-35	副作用症例一覧 (9766-CL-0031試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-36	副作用症例一覧 (9766-CL-0033試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-37	副作用症例一覧 (9766-CL-0035試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-38	副作用症例一覧 (9766-CL-0040試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-39	副作用症例一覧 (9766-CL-0042試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-40	副作用症例一覧 (9766-CL-0043試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-41	副作用症例一覧 (9766-CL-0044試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-42	副作用症例一覧 (9766-CL-0051試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-43	副作用症例一覧 (9766-CL-0052試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-44	副作用症例一覧 (9766-CL-0053試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-45	副作用症例一覧 (9766-CL-0054試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-46	副作用症例一覧 (9766-CL-0004試験)	社内資料	海外	参考
5.3.7.2-47	副作用症例一覧 (9766-CL-0017試験)	社内資料	海外	評価

1.12 添付資料一覽

[illegible]

5.4 参考文献

添付資料 番号	タイトル	著者	掲載誌・その他
5.4-1	CRESEMBA [®] (isavuconazonium sulfate) capsules, for oral use / CRESEMBA [®] (isavuconazonium sulfate) for injection, for intravenous use. Astellas Pharma Inc. Revised: 6/2021 (USPI).	Astellas Pharma Inc. Revise	2021年6月
5.4-2	Hidden killers: human fungal infections	Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC	Sci Transl Med. 2012 Dec 19;4(165): 165rv13.
5.4-3	Recent Advances in Short QT Syndrome	Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, Brugada J, Brugada R	Front Cardiovasc Med. 2018 Oct 29;5: 149.
5.4-4	Center for Drug Evaluation and Research Application number: 207500Orig1s000 / 207501Orig1s000 CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S)	CDER	2014
5.4-5	Invasive zygomycosis in India: experience in a tertiary care hospital	Chakrabarti A, Chatterjee SS, Das A, Panda N, Shivaprakash MR, Kaur A, et al.	Postgrad Med J. 2009 Nov;85(1009): 573-81.
5.4-6	Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis	Chamilos G, Lewis RE, Kontoyannis DP	Clin Infect Dis. 2008 Aug 15;47(4): 503-9.
5.4-7	Global Molecular Epidemiology of Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii: An Atlas of the Molecular Types	Cogliati M	Scientifica (Cairo). 2013;2013: 675213.
5.4-8	Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium	Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et	Lancet Infect Dis. 2019 Dec;19(12): 405-21.
5.4-9	ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013	Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al.	Clin Microbiol Infect. 2014 Apr;20 Suppl 3: 5-26.
5.4-10	Exposure-Response Relationships for Isavuconazole in Patients with Invasive Aspergillosis and Other Filamentous Fungi	Desai AV, Kovanda LL, Hope WW, Andes D, Mouton JW, Kowalski DL, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2017 Nov 22;61(12): e01034-17.
5.4-11	Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium	Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al.	Clin Infect Dis. 2020 Sep 12;71(6): 1367-76.
5.4-12	Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease	EMA	2010
5.4-13	Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products	EMA	2011

1.12 添付資料一覽

5.4-14	Comparison of different algorithms for predicting clinical drug-drug interactions, based on the use of CYP3A4 in vitro data: predictions of compounds as precipitants of interaction	Fahmi OA, Hurst S, Plowchalk D, Cook J, Guo F, Youdim K, et al.	Drug Metab Dispos. 2009 Aug;37(8): 1658-66.
5.4-15	Draft Guidance on Qualification of Biomarker — Galactomannan in studies of treatments of invasive Aspergillosis	FDA	2014
5.4-16	Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling	FDA	2013
5.4-17	Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study	Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumberras C, et al.	Clin Infect Dis. 2005 Jul 1;41(1): 52-9.
5.4-18	Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases?	Gleissner B, Schilling A, Anagnostopoulous I, Siehl I, Thiel E	Leuk Lymphoma. 2004 Jul;45(7): 1351-60.
5.4-19	Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis.	Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al.	Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jan;50(1): 126-33.
5.4-20	Posaconazole as salvage treatment of invasive fungal infections in patients with underlying renal impairment	Hachem RY, Langston AA, Graybill JR, Perfect JR, Pedicone LD, Patino H, et al.	J Antimicrob Chemother. 2008 Dec;62(6): 1386-91.
5.4-21	Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis	Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M	J Infect Chemother. 2012 Aug;18(4): 501-7.
5.4-22	Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety.	Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javalay K, et al.	Clin Infect Dis. 2010 Jul 15;51(2):225-32.
5.4-23	Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis	Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al.	N Engl J Med. 2002 Aug 8;347(6): 408-15.
5.4-24	Treatment of 21 cases of invasive mucormycosis with amphotericin B colloidal dispersion	Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, Kusne S, Anaissie EJ, Graybill JR, et al.	Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001 Jul;20(7): 460-6.
5.4-25	Clinical study of fluconazole on deep-seated fungal infections.	Ikemoto H, Watanabe K, Mori T, Taniuchi A, Akahonai Y, Mikuni C, et al.	Jpn J Antibiot. 1989 Jan;42(1):63-116.
5.4-26	Mucormycosis-associated fungal infections in patients with haematologic malignancies	Kara IO, Tasova Y, Uguz A, Sahin B	Int J Clin Pract. 2009 Jan;63(1): 134-9.
5.4-27	KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease	KDIGO	kidny INTRENATIONAL supplements. 2013 Jan
5.4-28	Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population	Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S	Ther Drug Monit. 1998 Jun;20(3): 243-7.

1.12 添付資料一覧

5.4-29	Clinical implication of therapeutic drug monitoring on voriconazole from the aspect of the analysis for CYP2C19 gene	Kimura M, Yamagishi Y, Kawasumi N, Hagihara M, Hasegawa T, Mikamo H	Jpn J Antibiot. 2010 Jun;63(3): 255-64.
5.4-30	Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan	Kohno S, Kakeya H, Izumikawa K, Miyazaki T, Yamamoto Y, Yanagihara K, et al.	J Infect Chemother. 2015 Jan;21(1): 23-30.
5.4-31	Posaconazole is highly effective as a second-line agent in zygomycosis: summary of 91 cases	Kontoyiannis DP, Hare R, Solomon H, Corrado M, Van Burik JA	In 45th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005 Dis
5.4-32	Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database	Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al.	Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8): 1091-100.
5.4-33	A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007)	Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al.	Clin Infect Dis. 2012 Feb;54 Suppl 1: S35-43.
5.4-34	Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis	Lanternier F, Poiree S, Elie C, Garcia-Hermoso D, Bakouboula P, Sitbon K, et al.	J Antimicrob Chemother. 2015 Nov;70(11): 3116-23.
5.4-35	Association between airflow limitation and prognosis in patients with chronic pulmonary aspergillosis	Lee MK, Kim SB, Lee JH, Lee SJ, Kim SH, Lee WY, et al	J Thorac Dis. 2021 Feb;13(2): 681-88.
5.4-36	Effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multiple doses in healthy volunteers	Lee S, Kim BH, Nam WS, Yoon SH, Cho JY, Shin SG, et al.	J Clin Pharmacol. 2012 Feb;52(2): 195-203.
5.4-37	Isavuconazole (BAL4815) pharmacodynamic target determination in an in vivo murine model of invasive pulmonary aspergillosis against wild-type and cyp51 mutant isolates of <i>Aspergillus fumigatus</i>	Lepak AJ, Marchillo K, Vanhecker J, Andes DR	Antimicrob Agents Chemother. 2013 Dec;57(12): 6284-9.
5.4-38	Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study	Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, Chamilos G, Ben-Ami R, Tamboli P, et al.	Mycoses. 2013 Nov;56(6): 638-45.
5.4-39	Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis	Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ, Morris J, Harris C, Rautemaa-Richardson R, et al.	Eur Respir J. 2017 Feb 8;49(2): 1601062.
5.4-40	Drug-Induced QT/QTc Interval Shortening: Lessons from Drug-Induced QT/QTc Prolongation	Malik M	Drug Saf. 2016 Jul;39(7): 647-59.
5.4-41	Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis	Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR 3rd, et al.	Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7): 828-37.

1.12 添付資料一覧

5.4-42	In vitro activity of isavuconazole versus opportunistic filamentous fungal pathogens from the SENTRY Antifungal Surveillance Program, 2017-2018	Messer SA, Carvalhaes CG, Castanheira M, Pfaller MA	Diagn Microbiol Infect Dis. 2020 May;97(1): 115007.
5.4-43	Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent	Miceli MH, Kauffman CA	Clin Infect Dis. 2015 Nov 15;61(10): 1558-65.
5.4-44	Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients	Montagna MT, Lovero G, Coretti C, Martinelli D, Delia M, De Giglio O, et al.	Infection. 2014 Feb;42(1): 141-51.
5.4-45	Zygomycosis	Mori T, Yahata Y, Tsukune Y	Med Mycol J. 2011;52(4): 283-9.
5.4-46	Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis	Ohba H, Miwa S, Shirai M, Kanai M, Eifuku T, Suda T, et al.	Respir Med. 2012 May;106(5): 724-9.
5.4-47	Mucormycosis in hematologic patients	Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Picardi M, et al.	Haematologica. 2004 Feb;89(2): 207-14.
5.4-48	Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)	Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al.	Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8): 1101-11.
5.4-49	Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001-2006	Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA, Alexander BD, Anaissie EJ, Andes DR, et al.	Emerg Infect Dis. 2011 Oct;17(10): 1855-64.
5.4-50	Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America	Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al.	Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4): e1-e60.
5.4-51	The impact of culture isolation of Aspergillus species: a hospital-based survey of aspergillosis	Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, et al.	Clin Infect Dis. 2001 Dec 1;33(11): 1824-33.
5.4-52	Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america	Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al.	Clin Infect Dis. 2010 Feb 1;50(3): 291-322.
5.4-53	VFEND Package Insert 2015	Pfizer	2015年2月
5.4-54	VFEND Package Insert-2021	Pfizer	2021年4月
5.4-55	Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in mycophenolic acid phase II metabolism	Picard N, Ratanasavanh D, Prémaud A, Le Meur Y, Marquet P	Drug Metab Dispos. 2005 Jan;33(1): 139-46.
5.4-56	Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens	Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen MJ, Kleinermans D	Antimicrob Agents Chemother. 2002 Aug;46(8): 2546-53.

1.12 添付資料一覧

5.4-57	Gastrointestinal dissolution, supersaturation and precipitation of the weak base indinavir in healthy volunteers	Rubbens J, Brouwers J, Tack J, Augustijns P	European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 109
5.4-58	Plasma and brain concentrations of isavuconazole and voriconazole in rats after single oral administration	Schmitt-Hoffmann A	Basilea Report. 2012
5.4-59	Isavuconazole absorption following oral administration in healthy subjects is comparable to intravenous dosing, and is not affected by food, or drugs that alter stomach pH	Schmitt-Hoffmann A, Desai A, Kowalski D, Pearlman H, Yamazaki T, Townsend R	Int J Clin Pharmacol Ther. 2016 Aug;54(8): 572-80.
5.4-60	Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria	Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, et al.	Clin Infect Dis. 2008 Sep 1;47(5): 674-83.
5.4-61	Drug-induced QT interval shortening: potential harbinger of proarrhythmia and regulatory perspectives	Shah RR	Br J Pharmacol. 2010 Jan;159(1): 58-69.
5.4-62	Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases	Shoham S, Magill SS, Merz WG, Gonzalez C, Seibel N, Buchanan WL, et al.	Med Mycol. 2010 May;48(3): 511-7.
5.4-63	Reduced incidence of infusion-related reactions in metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab plus irinotecan with combined corticosteroid and antihistamine premedication	Siena S, Glynn-Jones R, Adenis A, Thaler J, Preusser P, Aguilar EA, et al.	Cancer. 2010 Apr 1;116(7): 1827-37.
5.4-64	Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007	Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al.	Clin Microbiol Infect. 2011 Dec;17(12): 1859-67.
5.4-65	Isavuconazonium Sulfate: a Novel Antifungal Agent	Slain D, Cleary JD	Curr Fungal Infect Rep.
5.4-66	Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan	Suzuki Y, Kume H, Togano T, Kanoh Y, Ohto H	Med Mycol. 2013 Jul;51(5): 522-6.
5.4-67	Epidemiology of Visceral Mycoses in Autopsy Cases in 2011	Suzuki Y, Ohto H, Togano T, Kume H	Med Mycol J. 2015;56(3): J99-J103.
5.4-68	The Current Status of Drug-resistant Aspergillus	Tashiro M, Izumikawa K	Med Mycol J. 2016;57(3): J103-12.
5.4-69	Diagnostic significance of Aspergillus species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward	Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Takazono T, Morinaga Y, Yamamoto K, et al.	Med Mycol. 2011 Aug;49(6): 581-7.
5.4-70	ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients	Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al.	Haematologica. 2017 Mar;102(3): 433-44.
5.4-71	Estimated numbers of visceral mycoses in cases of leukemia and MDS in Japan : analysis of data from the Annual of Pathological Autopsy Cases and the vital statistics published by Ministry of health, labour and welfare in Japan	Togano T, Shibuya K, Kume H	Med Mycol J. 2012;53(1): 53-8.
5.4-72	The disease burden of mucormycosis in Japan: results from a systematic literature review and retrospective database study	Ueno R, Nishimura S, Fujimoto G, Ainiwaer D.	Curr Med Res Opin. 2021 Feb;37(2):253-260.

1.12 添付資料一覧

5.4-73	Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline	Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdogan S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al.	Clin Microbiol Infect. 2018 May;24 Suppl 1: e1-e38.
5.4-74	Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases	van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP	Clin Infect Dis. 2006 Apr 1;42(7): e61-5.
5.4-75	Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis	Wingard JR, Ribaud P, Schlamm HT, Herbrecht R	Cancer. 2008 May 15;112(10): 2309-12.
5.4-76	Misuse of the well-stirred model of hepatic drug clearance	Yang J, Jamei M, Yeo KR, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT	Drug Metab Dispos. 2007 Mar;35(3): 501-2.
5.4-77	Prediction of intestinal first-pass drug metabolism	Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A	Curr Drug Metab. 2007 Oct;8(7): 676-84.
5.4-78	A real-world prospective observational study on the efficacy and safety of liposomal amphotericin B in 426 patients with persistent neutropenia and fever	Yoshida M, Tamura K, Masaoka T, Nakajo E	J Infect Chemother. 2021 Feb;27(2): 277-83.
5.4-79	クリプトコックス症の診断・治療ガイドライン2019	泉川 公一 他	日本医真菌学会
5.4-80	深在性真菌症に対するDDS	泉川 公一, 河野 茂	Drug Delivery System, 2012, 27 巻, 2 号, p. 93-
5.4-81	わが目における接合菌症の現状-アンケート調査から-	亀井 克彦, 渡辺 哲, 掛屋 弘, 宮崎 義継, 渋谷 和俊	感染症学雑誌, 第55巻, 第4号, 2011年
5.4-82	平成30年 結核登録者情報調査年報集計結果について	厚生労働省	平成30年
5.4-83	深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014	河野茂, 他	深在性真菌症のガイドライン作成委員会編集
5.4-84	<特集>播種性クリプトコックス症の発生動向, 2014 年第39週～2015年第37週	国立感染症研究所 厚生労働省健康局 結核感染症課	病原微生物検出情報, Vol.36, No.10 (2015. 10), 1-2
5.4-85	クリプトコックス症の世界的な状況 (C. gattii感染症の状況を中心に) .	金城雄樹, 梅山隆, 宮崎義継, 他	病原微生物検出情報. Vol.36, No.10(2015.10), 4-
5.4-86	抗菌薬TDM ガイドライン2016	竹末芳生, 他. 抗菌薬TDMガイドライン作成委員会編.	抗菌薬TDMガイドライン作成委員会編.
5.4-87	アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン2015	二木芳人, 他	アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン作成委員会編集.
5.4-88	造血細胞移植ガイドライン 真菌感染症の予防と治療. 2017年9月	宮本敏浩, 他	平成28学会年度日本造血細胞移植学会ガイドライ
5.4-89	ジフルカン®50mg静注液/ジフルカン®100mg静注液/ジフルカン®200mg静注液添付文書. ファイザー株式会社. 2020年8月改訂./ジフルカン®カプセル50mg/ジフルカン®カプセル100mg添付文書. ファイザー株式会社. 2020年8月改訂	ファイザー株式会社	2020年8月
5.4-90	ブイフェンド®200mg 静注用添付文書. 2021年3月改訂./ブイフェンド®錠50mg/ブイフェンド®錠200mg添付文書. 2021年3月改訂.	ファイザー株式会社	2021年3月
5.4-91	病原真菌と真菌症 改訂4版	山口英世	南山堂
5.4-92	イトリゾール注®1% 添付文書. 2018年9月改訂./イトリゾール®カプセル50添付文書. 2017年7月改訂.	ヤンセンファーマ株式会社	2018年9月、2017年7月

1.12 添付資料一覧

5.4-93	Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases.	Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al.	Clin Infect Dis. 2005 Sep 1; 41(5):634-53.