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 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

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
ALT	Alanine aminotransferase（アラニン・アミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度時間曲線下面積）
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity（投与後 0 から無限大時間までの AUC）
AUC_{last}	Area under the concentration-time curve from 0 to time of last quantifiable concentration（投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC）
AUC_{tau}	area under the concentration-time curve over a dosing interval（1 投与間隔の AUC）
BAL8728	Inactive cleavage product of isavuconazonium sulfate（イサブコナゾニウム硫酸塩の不活性分解生成物）
BCRP	Breast cancer resistance protein（乳癌耐性蛋白質）
BCS	Biopharmaceutics classification system（生物薬剤学分類システム）
BE	Biological equivalence（生物学的同等性）
BMI	Body mass index（ボディマス指数）
BMT	Bone marrow transplant（骨髄移植）
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use（欧州医薬品委員会）
CL	Clearance（クリアランス）
CL_{cr}	Creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
CL_R	Renal clearance（腎クリアランス）
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute（米国臨床検査標準委員会）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CNS	Central nervous system（中枢神経系）
CPPA	Chronic progressive pulmonary aspergillosis（慢性進行性肺アスペルギルス症）
CT	Computed tomography（コンピュータ断層撮影）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DRC	Data review committee（データレビュー委員会）
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia（欧州白血病感染症会議）
ECMM	European Confederation of Medical Mycology（欧州医真菌会議）
eGFR	Estimated glemerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
EORTC/MSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group
EOT	End of treatment（治験薬投与終了時）
ERS	European Respiratory Society（欧州呼吸器学会）
ESCMID	European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases（欧州臨床微生物学会）

略号	省略していない表現
ESRD	End stage renal disease（末期腎不全）
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（欧州抗微生物薬感受性試験委員会）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
GM 抗原	Galactomannan（ガラクトマンナン）抗原
GXM 抗原	Glucronoxylomannan（グルクロノキシロマンナン）抗原
GVHD	Graft-versus-host disease（移植片対宿主病）
HIV	Human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
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）
IDSA	Infectious Diseases Society of America（米国感染症学会）
IDSMB	Independent data and safety monitoring board（独立データ安全性モニタリング委員会）
IRR	Infusion-related reactions（注入に伴う反応）
ISA	Isavuconazole（イサブコナゾール）
ITT	Intention to treat
JANIS	Japan nosocomial infections surveillance（厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業）
LC-MS/MS	Liquid chromatography tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィーータンデムマススペクトロメトリー）
LLOQ	Lower limit of quantification（定量下限値）
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities（ICH 国際医薬用語集）
MIC	Minimal inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）
mITT	Modified ITT
MMF	Mycophenolate mofetil（ミコフェノール酸モフェチル）
MPA	Mycophenolic acid（ミコフェノール酸）
MPAG	Glucuronide metabolite 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）
MRI	Magnetic Resonance Imaging（磁気共鳴画像）
myITT	Mycological ITT
OCT2	Organic cation transporters 2（有機カチオントランスポーター2）
PD	Pharmacodynamics（薬力学）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PM	Poor metabolizer
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）
PSUR	Periodic Safety update report（定期的安全性最新報告）
PT	Preferred term（基本語）

略号	省略していない表現
PTA	Probability of target attainment（目標達成確率）
$P450_{14DM}$	Cytochrome P450 dependent lanosterol-14 alpha-demethylase（チトクローム P450 依存性ラノステロール-14α-脱メチル化酵素）
QD	quaque die（Once daily、1 日 1 回）
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia formula（Fridericia の補正式を用いて補正した QT 間隔）
RMP	Risk management plan（医薬品リスク管理計画）
QIDP	Qualified infectious disease product（認定感染症医薬品）
SJS	Stevens-Johnson syndrome（スティーブンス・ジョンソン症候群）
SOC	System organ class（器官別大分類）
SPA	Simple pulmonary aspergilloma（単純性肺アスペルギローマ）
TEAE	Treatment-emergent adverse event（治験薬投与後に発現した有害事象）
TEN	Toxic epidermal necrolysis（中毒性表皮壊死融解症）
TID	Ter in die（three times daily、1 日 3 回）
TDM	Therapeutic drug monitoring（薬物治療モニタリング）
t_{max}	Time to reach maximum concentration（最高濃度到達時間）
TQT	Thorough QT（綿密な QT）
UDP	Uridine diphosphate（ウリジン二リン酸）
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferases（ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素）
VRC	Voriconazole（ボリコナゾール）
V_{ss}	Volume of distribution at steady state（定常状態での分布容積）
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. 製品開発の根拠 8
1.1 イサブコナゾニウム硫酸塩 8
1.2 臨床的背景 8
1.2.1 深在性真菌症の疾患と疫学 8
1.2.2 深在性真菌症の診断 11
1.2.3 深在性真菌症の薬物治療の現状と課題 13
1.3 臨床開発の経緯 15
1.3.1 海外の開発 15
1.3.2 国内の開発 18
1.4 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守 23
2. 生物薬剤学に関する概括評価 24
2.1 製剤開発 24
2.2 薬物濃度測定法 24
2.3 *In vitro* 溶出性試験 25
2.4 バイオアベイラビリティ 25
2.5 食事の影響 25
2.6 生物学的同等性 25
2.7 生物薬剤学に関する結論 26
3. 臨床薬理に関する概括評価 27
3.1 薬物動態プロファイル 28
3.1.1 エナンチオマー相互変換 28
3.1.2 吸収および曝露 28
3.1.3 分布 29
3.1.4 代謝 29
3.1.5 消失 30
3.1.6 排泄 30
3.1.7 用量比例性 30
3.1.8 蓄積と時間依存性 31
3.1.9 個体間変動 32
3.1.10 特別集団 32
3.1.11 薬物相互作用 35
3.2 薬力学試験：Thorough QT 評価 40
3.3 曝露-反応評価 40
3.4 微生物学 41
3.4.1 作用メカニズム 41
3.4.2 動物での作用 42
3.4.3 薬剤耐性 42
4. 有効性の概括評価 43
4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概括 43
4.2 試験方法の概略 44
4.2.1 対象 45
4.2.2 試験デザイン 46
4.2.3 治療法 48
4.2.4 有効性の評価方法 49
4.3 試験対象の特性 50

4.3.1 試験対象とした患者集団の特性....50
4.3.2 対象集団と市販後に本剤の使用が想定される患者集団との比較....51
4.4 有効性の概要....52
4.4.1 アスペルギルス症....52
4.4.2 ムーコル症....55
4.4.3 クリプトコックス症....56
4.4.4 各菌種に対する MIC 結果....56
4.5 推奨用法・用量に対する考察....59
4.6 効果の持続性および耐薬性....61
4.7 有効性のまとめ....61
5. 安全性の概括評価....64
5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概括....64
5.2 安全性の評価項目および解析方法....66
5.3 曝露状況....66
5.4 被験者特性....67
5.5 有害事象の概要....68
5.6 比較的よくみられる有害事象....70
5.7 比較的よくみられる副作用....72
5.8 死亡に至った有害事象....73
5.9 重篤な有害事象....75
5.10 投与中止に至った有害事象....76
5.11 臨床検査....77
5.11.1 肝機能検査値に及ぼす影響....77
5.11.2 腎機能検査値に及ぼす影響....78
5.12 心電図....79
5.13 注目すべき有害事象....79
5.13.1 肝機能異常・肝炎....79
5.13.2 アナフィラキシー....81
5.13.3 重度皮膚障害....81
5.13.4 注入部位／注射部位反応....82
5.13.5 Infusion-related reactions (IRR)....82
5.13.6 心電図 QT 短縮....83
5.13.7 トルサード ド ポアント....84
5.13.8 急性膵炎....85
5.13.9 精神神経症状....85
5.13.10 視覚障害....86
5.13.11 悪性腫瘍（特に皮膚または子宮の悪性腫瘍）....87
5.14 特殊な患者集団および状況下における安全性....88
5.14.1 人口統計学的特性による影響....88
5.14.2 疾患や治療歴による影響....89
5.15 長期投与時の安全性....91
5.16 妊娠および授乳時の投与....91
5.17 過量投与に対する反応....92
5.18 離脱症状、反跳現象、薬物乱用を誘発する可能性....92
5.19 製造販売後の使用経験....92
5.20 結論....92
6. ベネフィットとリスクに関する結論....93
6.1 治療の背景（疾患および薬物治療）....93

6.2 ベネフィット.....93
6.3 リスク.....100
6.4 ベネフィット・リスク評価.....102
7. 参考文献.....104

1. 製品開発の根拠

1.1 イサブコナゾニウム硫酸塩

イサブコナゾニウム硫酸塩（以下、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-14α-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®、以下、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。本薬は、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* 属および *Candida* 属等）に対し、幅広い *in vitro* 抗真菌作用を示した。また、*in vivo* 試験では、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で臓器内生菌数を減少させ、生存率を改善した［2.6.2.2.3］［2.6.2.2.4］。

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 ヵ国以上で承認され、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 臨床的背景

1.2.1 深在性真菌症の疾患と疫学

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）。表在性真菌症は、病巣が皮膚の表層、爪、毛髪または皮膚に隣接する扁平上皮粘膜の表層にとどまるのに対し、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な感染症である。また、深在性真菌症には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）。

深在性真菌症の多くは日和見感染症として発症する。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に *Aspergillus* 等の原因真菌が引き起こす感染症であり、発症要因は国内外で共通している。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）。深在性真菌症は、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深在性真菌症の罹患率および死亡率は依然高い。また、慢性肺アスペルギルス症で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、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）慢性肺アスペルギルス症の患者が多く、治療の重要性は高い。

全世界的な深在性真菌症の罹患者数は、侵襲性アスペルギルス症 20 万人以上、ムーコル症 1 万人以上、クリプトコックス症 100 万人以上との推計報告がある（Brown GD et al, 2012）。一方、本邦における深在性真菌症の疫学データは多くはないものの、日本病理学会が編纂する剖検韻報より発生動向を調査することは可能である。剖検例のみが対象となるため臨床例を包括するものではないが、本邦における疫学資料として高い評価を得ている。その日本病理剖検韻報に基づく 2011 年の報告では、病理剖検 12,339 例のうち、608 例（4.9%）が深在性真菌症に罹患し、男性と女性の割合は約 2:1、年齢中央値は 67 歳、罹患例の半数以上（58.1%）は重篤例であった。原因真菌の最多は *Aspergillus* 属であり、*Candida* 属、*Cryptococcus* 属、ムーコル目と続く（Suzuki Y et al, 2015）。栂野らの病理剖検韻報に基づく白血病死に占める深在性真菌症罹患者数の推計では、2005 年の白血病死 9,805 例のうち、2,290 例（23.4%）が深在性真菌症に罹患し、このうち 1,464 例（63.9%）は深在性真菌症が直接死因となる重篤例、もしくは死因に深在性真菌症が大きく関与していた重篤例であることが推察された。また、原因真菌別の重篤例の割合は、ムーコル目 81.8%、次いで *Aspergillus* 属 65.6%であった（Togano T et al, 2012）。1989 年から 2009 年までの 20 年間の日本病理剖検韻報に基づく報告（Suzuki Y et al, 2013）では、アスペルギルス症の罹患率は 30.2%から 47.2%と増加傾向を認め、クリプトコックス症およびムーコル症は、それぞれ 3.8%から 5.5%、3.4%から 4.5%で推移し、大きな変化はみられていない。しかし、近年、ムーコル症の増加が指摘されており、接合菌症（ムーコル症）の実態把握を目的とした血液内科領域 60 施設におけるアンケート調査では、1993 年から 2010 年までに発症した接合菌症（ムーコル症）28 例のうち、70%は 2006 年以降の発症であり、過去 5 年間の増加が際立っていたとの報告（亀井克彦 他, 2011）がある。これらの報告より、深在性真菌症のうち、患者数、重篤例ともに多いアスペルギルス症、および患者数は少ないが重篤例が極めて多いムーコル症の両疾患への対策の重要性が示唆された。

また、本邦における非 HIV（ヒト免疫不全ウイルス）感染患者における肺クリプトコックス症 151 例の後方視的解析では、44%は健常人である一方、髄液検査が実施された患者の 9.3%は脳髄膜炎を合併していた（Kohno S et al, 2015）。脳髄膜炎を含む播種性クリプトコックス症は、感染症法の全数把握疾患に規定される公衆衛生学的にも重要な疾患であり、2014 年から 2015 年までに届出のあった 123 例では年齢中央値 74 歳、死亡率 16%と高齢者で罹患率、致死率ともに高い（国立感染症研究所, 2015）。クリプトコックス症の多くは肺に病変を一次形成した後、菌が血中に移行して播種性クリプトコックス症を発症するため（泉川公一 他, 2019）、肺からの菌の進展を抗真菌薬の治療により回避することが重要である。

以下に各真菌症の疾患および症状等を示す。

[1] アスペルギルス症

- 侵襲性アスペルギルス症

侵襲性アスペルギルス症は、生命を脅かす重篤かつ致死性の高い疾患である。血液悪性腫瘍を有する患者などで遷延する高度の好中球減少症、HSCT、化学療法、免疫抑制剤やス

テロイド投与等のリスク因子を有する易感染患者に日和見感染として発症する。侵襲性アスペルギルス症は、肺を好発部位とする急性型であり、副鼻腔や中枢神経系、肝臓、脾臓、血管、心臓などの部位に播種することもある（河野茂 他, 2014）、（二木芳人 他, 2015）。発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に加えて、胸部 CT 画像で halo sign 等を認める。原因菌種は *Aspergillus fumigatus* が最も多く、*Aspergillus flavus*、*Aspergillus niger*、*Aspergillus terreus* がこれに次ぎ（Tashiro T et al, 2011）、（Kontoyiannis DP et al, 2010）、（Pappas PG et al, 2010）、（Montagna MT et al, 2014）、国内外で大きな違いはない。侵襲性アスペルギルス症などの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と死亡率を伴い、今なお死亡の主要な原因であり（Lewis RE et al, 2013）、（Gavalda J et al, 2005）、治療は重要な課題である。

- 慢性肺アスペルギルス症

慢性肺アスペルギルス症は、緩徐に進行する予後不良の肺疾患であり、慢性進行性肺アスペルギルス症（CPPA）と単純性肺アスペルギローマ（SPA）に大別される。CPPA は増悪・寛解を繰り返し、陳旧性肺結核や間質性肺炎等のリスクファクターを有する患者で 1 ヵ月以上続く臨床症状（咳嗽、喀痰・喀血、呼吸困難、発熱等）、画像所見の増悪（空洞性陰影や空洞壁の肥厚等）、抗菌薬や抗酸菌薬投与に不応、炎症マーカーの上昇がある場合に本症を疑い、症状や所見の程度に応じて適切な治療を選択する。一方、SPA は陳旧性肺結核や胸部手術後等の肺構造の器質的破壊部位に発生し、単一空洞内に菌球を認め、通常、非活動性であるため臨床症状が乏しいが、稀に喀血をみとめる。根治のためには肺切除を行うが、基礎疾患や高齢による低肺機能のため手術適応のない患者で症状を有する場合に抗真菌薬による治療を行う（河野茂 他, 2014）、（二木芳人 他, 2015）。慢性肺アスペルギルス症の原因菌種は *Aspergillus fumigatus* が多く（Tashiro T et al, 2011）、（Perfect JR et al, 2001）、侵襲性と同様である。英国のアスペルギルスセンターの報告では、慢性肺アスペルギルス症の 1 年、5 年、10 年生存率はそれぞれ 86%、62%、47%であり（Lowes D et al, 2017）、長期予後は良好ではない。欧米に比べて結核罹患率が他の先進国より数倍高い本邦では（厚生労働省, 2018）、慢性肺アスペルギルス症患者が多いと推定され、治療は重要な課題である。

[2] ムーコル症

ムーコル症は、血管侵襲性が強く、急激に進行し致死的な転帰を辿る極めて重篤な疾患である。基礎疾患、感染部位、病原菌種によって異なるものの、死亡率は 40～80%に及び（Cornely OA et al, 2019）、治療の遅れが死亡率の増加に繋がる（Chamilos G et al, 2008）ため、ムーコル症が疑われる場合は速やかな治療開始が必要である。ムーコル症は、侵襲性アスペルギルス症と同様の血液悪性腫瘍などを有する易感染患者に加えて、外傷、透析患者、コントロール不良の糖尿病患者などに発症する。ムーコル症の原因菌種は、国内外ともに *Rhizopus* が最も多く、次いで、国内では *Cunninghamella* や *Mucor*、欧米では *Mucor* や *Lichteimia* が多いと報告されており（Mori T et al, 2011）、（Park BJ et al, 2011）、（Skiada A et al, 2011）、原因菌種の分布は国内外で若干異なる可能性がある。

ムーコル症の臨床症状や画像所見はアスペルギルス症に類似しているが、推奨される治療は異なるため、アスペルギルス症との鑑別が重要である。しかし、ムーコル症には特異

的な血清抗原や抗体による検査法がなく、培養陽性率も低いため、直接鏡検および病理組織学的検査が不可欠であるが、侵襲性の高い検査の実施はムーコル症患者には困難な場合も多い。このようなムーコル症の診断の困難さは緊急性を持った課題とされ（河野茂 他, 2014）、（Cornely OA et al, 2014）、早期にアスペルギルス症と鑑別することは難しい。一方、ムーコル症はボリコナゾール、カスポファンギン、ミカファンギン投与時のブレイクスルー感染症としても注意が必要とされている（河野茂 他, 2014）。このように、ムーコル症に対する適切な薬剤選択は難しく、ムーコル症とアスペルギルス症の両疾患に対して治療効果を有する薬剤が望まれている。

[3] クリプトコックス症

クリプトコックス症は、健常人にも発症する深在性真菌症である。膠原病、ステロイド投与、悪性腫瘍、腎疾患、糖尿病などをリスク因子とするが、HIV 感染を代表とする免疫不全の患者ではクリプトコックス脳髄膜炎を発症しやすい（河野茂 他, 2014）。健常人の肺クリプトコックス症では無症状のことが多く、画像所見で結節影を認める。自然治癒する症例がいる一方で、治癒までに時間を有することや脳髄膜炎の合併も危惧されるため、無症状の肺クリプトコックス症に対しても抗真菌薬による治療が推奨される（泉川公一 他, 2019）。免疫不全の患者で、経気道的に吸入した菌が全身に播種し播種性クリプトコックス症を発症した場合は、生命を脅かす可能性がある。播種病変としては脳髄膜炎が多く、頭痛、嘔気、嘔吐、意識障害などの神経症状を認める。クリプトコックス症の主な原因菌種は、*Cryptococcus neoformans* および *Cryptococcus gattii* である（Cogliati M, 2013）。世界的には *Cryptococcus neoformans* が広く分布し、本邦でも 90%以上を占めるが、北米やオセアニアでは *Cryptococcus gattii* が多く、原因菌種の分布は地域によって異なる（金城雄樹 他, 2015）。厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）の報告では、髄液からの *Cryptococcus neoformans* の分離率は 2～4%であるが、脳髄膜炎の病原体別頻度では *Cryptococcus* 属は肺炎球菌と並び 5～6 番目に多く、HIV 患者が少ない本邦においてもクリプトコックス症の治療は重要な課題とされている（泉川公一 他, 2019）。

1.2.2 深在性真菌症の診断

深在性真菌症の診断は、国内では深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（以下、国内ガイドライン）および海外では European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group（EORTC/MSG）や米国感染症学会（IDSA）によるガイドラインに基づき行われる（河野茂 他, 2014）、（Donnelly JP et al, 2020）、（Patterson TF et al, 2016）。国内外の主要なガイドラインでは確定診断法（培養、鏡検および病理組織学的検査）による真菌の同定を基本とするが、臨床的な制約により確定診断が困難な場合や明確な結果が得られない場合もある。そこで、臨床症状、画像所見、真菌学的検査、血清学的検査、遺伝子検査、薬剤感受性試験等から総合的な診断を行うよう規定されており、国内外でその診断方法は大きく異ならない。

以下に各真菌症の診断方法を示す。

[1] アスペルギルス症

- 侵襲性アスペルギルス症

国内ガイドラインでは、宿主因子[*1]、真菌症による臨床症状や画像所見に加えて、確定診断では組織検体からの病理学的診断または培養検査、臨床診断では血清診断｛アスペルギルスガラクトマンナン（GM）抗原、β-D グルカン｝を用いることが示されている（河野茂 他, 2014）。

EORTC/MSG のガイドラインでは、確定診断は組織より得られた検体の病理組織学的検査、細胞病理学的検査または直接鏡検、あるいは本来無菌的な部位から無菌的手技によって得られた検体での培養検査を用いることが示されている。しかしながら、侵襲性の高い検査の実施は困難な場合が多く、宿主因子[*2]、臨床的基準（画像所見など）、真菌学的基準（直接法：細胞診、直接鏡検、培養、間接法：アスペルギルス GM 抗原）を用いて、それぞれ一つ以上満たす場合を臨床診断例としている。IDSA のガイドラインでもアスペルギルス GM 抗原および CT 画像を用いる診断を強く推奨している（Donnelly JP et al, 2020）、（Patterson TF et al , 2016）。

*1 好中球減少、ステロイド大量長期投与、低栄養、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、臓器移植、肝不全、生物学的製剤、免疫抑制療法、一般抗菌薬の長期投与、日常生活動作低下、糖尿病

*2 遷延性の好中球減少、同種造血幹細胞移植のレシピエント、副腎皮質ステロイドの 3 週間以上の使用、過去 90 日以内の細胞性免疫抑制薬の使用、先天性重症免疫不全

➢ 慢性肺アスペルギルス症

国内ガイドラインでは、宿主因子[*3]、真菌症による臨床症状や画像所見に加えて、確定診断では病理組織学的診断あるいは培養検査、臨床診断では血清診断（抗アスペルギルス沈降抗体、アスペルギルス GM 抗原、β-D グルカン）を用いることが示されている（河野茂 他, 2014）。

*3 陳旧性肺結核、空洞性病変、胸部外科手術後、気管支拡張症、間質性肺炎、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、アスペルギルス症の病歴あり、肺炎の既往あり

[2] ムーコル症

ムーコル症は、国内外ともに特異的な血清抗原や抗体検査法がないため、真菌学的検査による診断を行うが、診断の困難さが課題である。国内ガイドラインでは直接鏡検、培養検査および病理組織学的検査を用いて診断することが示されている。CT 画像による早期診断も有用とされている（河野茂 他, 2014）。欧州医真菌学会および真菌症研究グループ（ECMM-MSG-ERS）のガイドラインでは、CT または MRI による画像診断の後、内視鏡や CT ガイド下での生検を行い、直接鏡検、病理組織学的検査、培養検査、薬剤感受性検査を用いた総合的な診断を推奨している（Cornely OA et al, 2019）。

[3] クリプトコックス症

本邦のクリプトコックス症の診断・治療のガイドラインでは、肺クリプトコックス症の診断は臨床症状、画像所見（結節影）に加えて、確定診断では直接鏡検あるいは培養検査を用いるが、感度の高い血清グルクロノキシロマンナン（GXM）抗原検査を推奨している。血清 GXM 抗原が陽性の場合は、症状の有無に関わらず、髄液検査（墨汁法による菌体確認、髄液培養検査、髄液 GXM 抗原検査）が推奨され、陽性の場合にクリプトコックス脳髄膜炎と診断される。血液培養、あるいは血清 GXM 抗原が陽性で他の感染病巣が確認できない場合に播種性クリプトコックス症と診断される（泉川公一 他, 2019）。

EORTC/MSG のガイドラインでは、確定診断は組織より得られた検体の病理組織学的検査、細胞病理学的検査または直接鏡検、あるいは本来無菌的な部位から無菌的手技によって得られた検体での培養検査、またクリプトコックス抗原検査を用いることが示されている（Donnelly JP et al, 2020）。

1.2.3 深在性真菌症の薬物治療の現状と課題

深在性真菌症の薬物治療は、国内外のガイドラインで各真菌症に対する薬剤の推奨度とそれを支持するエビデンスレベルが示されている。ガイドラインにより推奨度が異なる薬剤もあるが、推奨される薬剤は国内外で概ね同様である。本邦では深在性真菌症に対して、ポリエン系、アゾール系、キャンディン系およびフルオロピリミジン系の 4 クラス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、治療の選択肢は限られている。

以下に、各真菌症に対してガイドラインで推奨する薬物治療とその課題を示す。

[1] アスペルギルス症

- 侵襲性アスペルギルス症

侵襲性アスペルギルス症に対する治療の第一選択薬は、欧州白血病感染症会議（ECIL）および ESCMID-ECMM-ERS のガイドラインでは、ボリコナゾールおよび本剤が推奨されている（Tissot F et al, 2017）、（Ullmann AJ et al, 2018）。また、国内ガイドラインではボリコナゾールおよびアムホテリシン B のリポソーム製剤が第一選択薬として推奨されている（河野茂 他, 2014）。

ボリコナゾールは、国内外のアスペルギルス症治療の第一選択薬であるが、重篤な肝障害や眼障害（ブイフェンド®, 2021）などの副作用に加えて、目標とする治療域が狭いにもかかわらず、非線形の薬物動態、遺伝子多型が薬物動態に影響する分子として知られている CYP2C19 やグルクロン酸抱合酵素の関与、また薬物相互作用などの要因（Purkins L et al, 2002）、（Lee S et al, 2012）、（ブイフェンド®, 2021）により、血漿中濃度が大きく変動する。特に、CYP2C19 の Poor metabolizer（PM）ではボリコナゾールの代謝が遅延し、Extensive metabolizer と比較して AUC が 3～6 倍程度増加することが知られている（Kimura M et al, 2010）。日本人では白人や黒人に比べて PM の割合が高いため（VFEND®, 2015）、（Kimura M et al, 1998）、CYP2C19 の遺伝子多型により薬物曝露が増大する割合が高いことが示唆されており、注意が必要である。また、ボリコナゾールは薬物動態の個人差が大きいため、臨床現場での血漿中濃度の予測は困難であることが示唆されており（Kimura M et al, 2010）、ガイドラインでは薬物治療モニタリング（TDM）による投与設計を推奨している（竹末芳生 他, 2016）。さらに、CYP3A に対する阻害作用が強いため、併用禁忌や併用注意となる薬剤が多く、添付文書で併用禁忌や併用注意とされていなくても、CYP3A により薬物動態学的相互作用を受けやすい薬剤については、必要に応じて併用薬の減量を考慮するなど（ブイフェンド®, 2021）の留意点が多い。

また、ボリコナゾールに代表され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ている β-シクロデキストリンを含有するため、腎機能障害を有する患者への投与制限がある（ブイフェンド®, 2021）。アムホテリシン B のリポソーム製剤については、低カリウム血症、腎機能障害および注射部位関連反応等の副作用が認められ、また経口製剤を有していない。このように、アスペルギルス症の治療の選択肢は十分ではない。

➢ 慢性肺アスペルギルス症

本邦における慢性肺アスペルギルス症に対する初期治療の第一選択薬は、ボリコナゾールまたはミカファンギンによる点滴治療、続く維持治療はボリコナゾールやイトラコナゾールの経口投与である（河野茂 他, 2014）。

前述のとおり、ボリコナゾールは副作用や薬物動態などに懸念がある。また、慢性肺アスペルギルス症は抗真菌薬による初期治療の後、維持治療を行うため、外来診療でも使用可能な経口製剤が求められている（Tashiro M et al, 2016）。しかしながら、アスペルギルス症を適応症とする薬剤のうち、経口製剤を有するものはボリコナゾールとイトラコナゾールの 2 剤のみであり、イトラコナゾールもまた、薬物相互作用や吸収性の問題を有する（イトリゾール®, 2018）ため、慢性肺アスペルギルス症の新たな治療の選択肢が求められている。

[2] ムーコル症

欧州の ECMM-MSG-ERS のガイドラインではムーコル症に対する治療は、病巣切除やデブリドマン、基礎疾患の管理および抗真菌薬投与が推奨されている。抗真菌薬はアムホテリシン B とそのリポソーム製剤が強い推奨、本剤およびポサコナゾールは中等度の推奨とされている。国内ガイドラインでは第一選択薬としてアムホテリシン B とそのリポソーム製剤が推奨されている（Cornely OA et al, 2019）、（河野茂 他, 2014）。

ムーコル症は治療の遅れが死亡率の増加に繋がる（Chamilos G et al, 2008）ため、速やかな治療開始が必要であるが、1.2.1 項 [2] に記載のとおり、早期にムーコル症をアスペルギルス症と鑑別することは困難である。そのため、ムーコル症の診断が得られるまでは、治療の選択、すなわちアスペルギルス症治療の第一選択薬であるボリコナゾール、あるいはムーコル症治療の第一選択薬であるアムホテリシン B のリポソーム製剤のどちらを選択すべきかの判断が非常に難しい。本邦で 2010～2019 年にムーコル症と診断され入院した患者を対象とする後方視的研究調査では、ムーコル症の一次治療としてアムホテリシン B のリポソーム製剤が投与された患者は 31%（Ueno R et al, 2021）であり、適切な診断に基づくムーコル症治療の開始が難しい可能性も示唆される。また国内ガイドラインにおいても、ムーコル症は、ボリコナゾール、カスポファンギン、ミカファンギン投与時のブレイクスルー感染症として注意が必要であるとされている（河野茂 他, 2014）。さらに、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アムホテリシン B とそのリポソーム製剤しかない。しかし、アムホテリシン B は、悪寒、戦慄、発熱、嘔気・嘔吐、腎機能障害、低カリウム血症、血栓性静脈炎等の副作用が高頻度にみられ（泉川公一 他, 2012）、安全性に懸念がある。そのリポソーム製剤ではこれらの副作用発現は軽減されたものの、低カリウム血症や腎機能障害により治療継続が困難となる患者が存在する（泉川公一 他, 2012）、（Yoshida M et al, 2021）。また、経口製剤を有していないため、患者の状態や治療経過に合わせた製剤選択はできない。一方、ポサコナゾールは静注と経口の両製剤を有するが、静注製剤は腎毒性が懸念される β-シクロデキストリンを含有しており、また中心静脈からの投与に限られ、現状のムーコル症治療は各々制限があるのが実態であり、治療の選択肢は十分ではない。

[3] クリプトコックス症

米国の IDSA および本邦の医真菌学会のガイドラインでは（Perfect JR et al, 2010）、（泉川公一 他, 2019）、軽症から中等症の肺クリプトコックス症の治療はフルコナゾールが推奨されている。また、重度の肺クリプトコックス症および脳髄膜炎を含む播種性クリプトコックス症では、導入治療、地固め治療、維持治療による 3 段階の治療を行い、導入治療では速やかな菌の陰性化を目指したアムホテリシン B のリポソーム製剤とフルシトシンの併用投与、続く地固め治療および維持治療では再発予防を目的にフルコナゾールの投与を行う。また、フルコナゾールの代替治療はボリコナゾールまたはイトラコナゾール、アムホテリシン B リポソーム製剤の代替治療はフルコナゾールが推奨されている。基礎疾患により治療期間は異なるが、国内外で治療方法に大きな違いはない。

しかしながら、アムホテリシン B リポソーム製剤は副作用の問題、フルコナゾールの静注製剤は腎機能障害患者への投与制限がある。また、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は前述（1.2.3 項）のとおり、吸収性や薬物相互作用、また副作用等の課題を有しており、クリプトコックス症治療の選択肢もまた十分とはいえない。

このように、深在性真菌症の治療ニーズは未だ十分に満たされていない。これまでに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着手した。

1.3 臨床開発の経緯

国内外におけるイサブコナゾールの臨床開発の経緯を以下に示す。本製造販売承認申請に利用した臨床試験の一覧を［5.2］に、このうち評価資料については表 1-1 に示す。

1.3.1 海外の開発

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。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。

1.3.1.1 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では、第 I 相試験を 40 試験、第 II 相試験を 2 試験実施した。

第 I 相試験では単回および反復投与時の安全性、忍容性および薬物動態の評価に加えて、薬物代謝酵素誘導剤や阻害剤、CYP3A の基質となる薬剤を含む本剤と併用される可能性のある種々の薬剤との薬物相互作用、また肝機能障害患者、腎機能障害患者および高齢者などの特殊

集団での薬物動態、食事の影響などを評価した。以降、本剤の投与量はイサブコナゾール相当量で表示する。

健康被験者を対象とした単回投与試験（9766-CL-0001 試験および 9766-CL-0002 試験）では、イサブコナゾール 100 mg～400 mg を経口投与および 40 mg～160 mg を静脈内投与した。その結果、C_{max} および AUC_{inf} は概ね用量に依存した増加が認められた［2.7.2.2.2.2］［2.7.2.2.2.3］。また、忍容性が確認された［2.7.6.6］［2.7.6.7］。続く反復投与試験（9766-CL-0003 試験）では、2 用量を経口投与（21 日間）または静脈内投与（14 日間）した。経口投与では維持用量 50 mg/日～100 mg/日、静脈内投与では維持用量 40 mg/日～80 mg/日を投与した。その結果、イサブコナゾールの血漿中濃度は経口投与および静脈内投与の約 14 日後にほぼ定常状態に達し、反復投与時の AUC は単回投与時と比較して約 4～5 倍高かった［2.7.2.2.2.4］。また、忍容性も確認された［2.7.6.8］。さらに、9766-CL-0017 試験（Thorough QT 試験）では、維持用量として最高用量である 600 mg/日を反復経口投与した。600 mg/日群では 200 mg/日群に比べ有害事象の発現割合および投与中止に至った被験者の割合が高かったものの、認められた有害事象の程度はいずれも軽度または中等度であり、忍容性は得られた［2.7.6.44.2］。

海外第 II 相試験では、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）および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。9766-CL-0101 試験では、本剤の維持用量 50 mg/日、100 mg/日、400 mg/週、またはフルコナゾールの維持用量 100 mg/日を投与した際の有効性｛治験薬投与終了時（EOT）における臨床的治療成功率｝および安全性を評価した。その結果、有効性はイサブコナゾール群とフルコナゾール群で同程度であり、忍容性は概ね良好であった［2.7.6.12.2］。9766-CL-0102 試験では、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）を投与した際の安全性および侵襲性真菌症に対する予防効果を評価した。その結果、忍容性は概ね良好であり、真菌学的治療成功例における真菌感染症の発現率に用量群間で有意差は認められなかった［2.7.6.13.2］。なお、第 II 相試験の対象疾患は本剤の海外適応症および予定する国内申請適応症と異なる。

1.3.1.2 海外第 III 相試験

[1] 海外第 III 試験の用法・用量の設定

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、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 日目と 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。

[2] 海外第 III 相試験

海外では第 III 相試験として、侵襲性アスペルギルス症の適応取得の根拠となった 9766-CL-0104 試験、およびムーコル症の適応取得の根拠となった 9766-CL-0103 試験の 2 試験を実施した。海外第 III 相試験では有効性の評価バイアスを最小化するため、独立した感染症の専門家から構成されるデータレビュー委員会（DRC）を設置し、DRC は盲検下で登録時の診断分類、有効性および死因を評価した。また試験は各規制当局と合意した治験実施計画に基づく試験デザイン（評価項目、非劣性マージンの設定、症例数、DRC の設置など）で実施した。

- 9766-CL-0104 試験

9766-CL-0104 試験は、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に国際共同、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。その結果、アスペルギルス種またはその他の糸状菌を起因菌とする侵襲性真菌症に対するイサブコナゾールの有効性および安全性が確認された。主要評価項目である 42 日目までの全死因死亡率では、ボリコナゾール群に対するイサブコナゾール群の非劣性が検証された。また、副次評価項目である DRC 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）における、DRC 判定による EOT の総合効果の有効率は、イサブコナゾール群とボリコナゾール群で同程度であった（4.4.1.2 項）。

安全性については、有害事象の発現割合は両投与群で同程度であった。副作用および治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群でボリコナゾール群より有意に低かった（$p<0.05$）。投与中止に至った副作用もイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かったが統計学的な差は認められなかった。これら以外の有害事象の発現割合は両投与群で類似していた。また、器官別大分類（SOC）の「臨床検査」、「眼障害」、「精神障害」、「肝胆道系障害」では、ボリコナゾール群に比べてイサブコナゾール群で副作用の発現割合が有意に低かった（$p<0.05$）、（5.5 項および 5.7 項）。

- 9766-CL-0103 試験

9766-CL-0103 試験は、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に対するイサブコナゾールの有効性および 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［2.7.6.47.2］。

9766-CL-0103 試験のうち、DRC 判定によりムーコルを起因菌とする感染症とされた被験者集団（mITT-*Mucorales* 集団）37 名における、42 日目および 84 日目までの全死因死亡率は 37.8%および 43.2%であった（4.4.2 項）。また、EOT の総合効果の有効率は 31.4%であった。示された全死因死亡率は標準治療の成績と類似していた。また、本剤のムーコル症に対する有効性を評価するため、9766-CL-0103 試験で本剤の一次治療を受けた患者と国際的な Fungiscope Registry Database に登録されたムーコル症でアムホテリシン B の一次治療を受けた患者をマッチさせ、42 日目までの全死因死亡率を比較した。その結果、ムーコル症の治療において本剤と標準治療であるアムホテリシン B は大きく異ならない有効性が示された。なお、9766-CL-0103 試験にはクリプトコックス症 9 名が組み入れられ、疾患別の EOT の総合効果の有効率は肺クリプトコックス症 83.3%（5/6 名）およびクリプトコックス脳髄

膜炎 80.0%（4/5 名）であった（うち 3 名は肺と脳髄膜の両者に病変があった）（4.4.3 項）。また、非中枢神経系（CNS）の播種性患者 1 名は死亡したものの、全死因死亡率は 11.1%（1/9 名）であり、クリプトコックス症に対する良好な有効性が示された。

以上の臨床試験成績から、イサブコナゾールは、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、2015 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。

1.3.2 国内の開発

1.3.2.1 臨床データパッケージの検討

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ことが知られており（河野茂 他, 2014）、他の先進国に比べて結核罹患率の高い本邦では（厚生労働省, 2018）、慢性肺アスペルギルス症患者が多いと推定された。緩徐に進行する慢性肺アスペルギルス症の長期予後は必ずしも良好ではない（Lowes D et al, 2017）ため、本邦においては慢性肺アスペルギルス症に対する治療は重要な課題である。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最小発育阻止濃度（MIC）は海外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、国内外での主要な原因菌種は海外試験（9766-CL-0103 試験）に組み込まれていたこと、本邦での主な原因菌種である *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傾向にあることから、有効性が期待できると考えた。さらに、前述（1.2.3 [1] および[3]項）のとおり、慢性肺アスペルギルス症およびクリプトコックス症ともに、治療の選択肢は十分ではないことから、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、以下に示した理由より、本剤の深在性真菌症に対する治療は、民族的影響を受けにくいと考えられた。

- 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、海外試験（9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験）に組み込まれていること［1.13.2］。
- 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じであること［2.6.2.6.1］。
- アジア人では全身曝露量が高い傾向にあるものの、有効性および安全性の観点より臨床的に意味のある差異ではないこと［2.7.2.3.10.2.2］。
- 国内外で真菌症治療に関する医療環境（診断および治療方法等）に大きな違いがないこと（1.2 項）。

そこで、以下に示す[1] [2]の考えに基づき、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、本剤の日本人深在性真菌症患者を対象とした安全

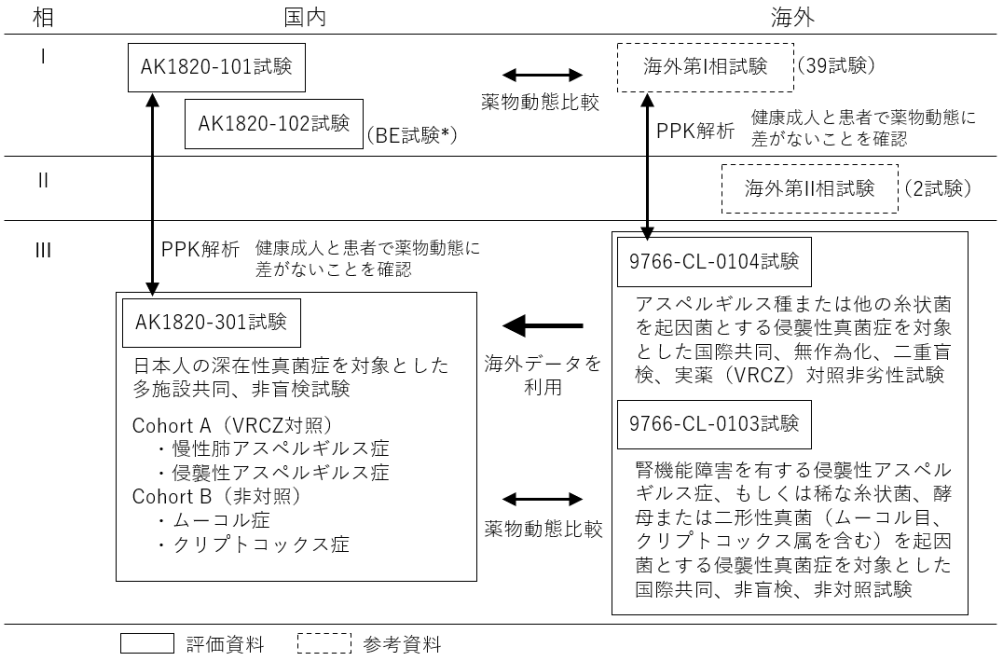
性、有効性および薬物動態を確認することを計画した。その結果、薬物動態が人種間で大きく異ならないことが確認され、また、本剤の安全性および有効性がボリコナゾール群と比べて大きく劣る傾向や、海外試験成績と比べて著しく異なる傾向等が認められなければ、図 1-1 に示す海外試験成績を利用した臨床データパッケージで本邦における製造販売承認申請は可能と判断した。

[1] 国内第 I 相試験（AK1820-101 試験）

AK1820-101 試験では、日本人健康成人男性を対象にイサブコナゾール 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検討することとした。また、日本人健康成人と外国人健康成人における薬物動態の類似性を確認することとした。試験製剤は海外と同じ 0el 号経口製剤と静注製剤を用いることとした。国内第 I 相試験の試験計画については[redacted]相談で得た医薬品医療機器総合機構（PMDA）の助言を反映した［1.13.2］。

[2] 国内第 III 相試験（AK1820-301 試験）

AK1820-101 試験の結果から、健康成人における本剤の薬物動態が人種間で大きく異ならないことを確認した後、AK1820-301 試験を実施することとした。AK1820-301 試験のデザインは海外第 III 相試験（9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験）と類似させ、日本人深在性真菌症患者を対象にイサブコナゾール 200mg の安全性および有効性を確認するとともに、薬物動態を評価し、日本人健康成人と日本人患者間および日本人患者と外国人患者間の薬物動態の類似性を確認することとした。試験製剤は、海外と同じ 0el 号経口製剤と静注製剤を用いることとした。



BE:生物学的同等性、VRCZ:ボリコナゾール
*AK1820-102 試験（BE 試験）治験相談後に計画した試験

図 1-1 臨床データパッケージ

また、AK1820-301 試験の例数設計に先立ち、実施可能性の観点から専門医師へのヒアリングおよび本邦で実施された類薬の臨床試験における症例集積調査を実施した。その結果、侵襲性アスペルギルス症は、本剤の安全性および有効性を確認できる程度の十分な症例数を組み入れられない可能性、ムーコル症はその重篤性より早期の治療開始を優先するため、適格性確認などに時間を要する臨床試験に症例自体が組み入れ困難である可能性、さらにクリプトコックス症についても国内の臨床試験の規模で組み込まれる可能性は低いことが想定された。そこで、試験デザインの妥当性および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について、医薬品[redacted]相談を実施することとした。

1.3.2.2 規制当局によるガイダンスおよび助言

1.3.2.2.1 [redacted]相談

医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施し、PMDA より、以下助言を得た［1.13.2］。

[redacted]

[redacted]

上記、PMDA との相談で得られた助言を踏まえて試験計画を策定し、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）90 例、ムーコル症 3 例、およびクリプトコックス症 10 例を目標例数とする国内第 III 相試験を実施することとした。また、申請電子データとして提出が必要となる臨床試験と解析の範囲を PMDA と合意した。

1.3.2.3 承認申請における海外臨床データの利用および臨床データパッケージ

PMDA との相談で得られた助言を踏まえて構築した本製造販売承認申請の臨床データパッケージ（評価資料）を表 1-1 に示す。臨床データパッケージには、評価資料として国内第 I 相試験（AK1820-101 試験および AK1820-102 試験）2 試験、海外第 I 相試験（9766-CL-0017 試験）1 試験のほか、日本人深在性真菌症患者を対象とした国内第 III 相試験（AK1820-301 試験）1 試験および海外での承認の根拠となった第 III 相試験（9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験）2 試験を含めた。また、参考資料として海外第 I 相試験 39 試験および海外第 II 相試験 2 試験を含めた［5.2］。

表 1-1 製造販売承認申請の臨床データパッケージ（評価資料）(1)

試験の種類/添付資料番号	試験名 国内/海外	試験の概要	治験薬/用量用法/投与期間	治験薬投与被験者数
第 I 相 5.3.3.1-1	AK1820-101 国内	健康な日本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）	Part1 : ISA またはプラセボ 100、200 または 400 mg、経口または静脈内投与、空腹時、単回投与 Part2 : Day 1-2 に ISA 200 mg またはプラセボを 1 日 3 回、Day 3-16 に ISA 200 mg またはプラセボを 1 日 1 回、経口または静脈内投与、空腹時、反復投与	Part1：60 名 Part2：16 名
第 I 相 5.3.1.2-1	AK1820-102 国内	AK1820 の含量が異なるカプセル剤の生物学的同等性試験（AK1820 の 0el 号製剤 2 カプセルと 3 号製剤 5 カプセルの生物学的同等性の評価）	ISA 0el 号製剤または 3 号製剤を 200 mg、経口投与、空腹時、単回投与	0el 号製剤：68 名 3 号製剤：69 名
第 I 相 5.3.4.1-2	9766-CL-0017 海外	Thorough QT 試験（外国人健康被験者を対象に ISA の反復投与が QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価）	ISA：Day 1-2 に 200 mg を 1 日 3 回、Day 3-13 に 200 mg または 600 mg を 1 日 1 回経口投与 モキシフロキサシン：Day 1-2 にプラセボを 1 日 3 回、Day 3-12 にプラセボを 1 日 1 回、Day 13 にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与 プラセボ：Day 1-2 にプラセボを 1 日 3 回、Day3-13 にプラセボを 1 日 1 回経口投与	ISA 200 mg：41 名 ISA600 mg：39 名 モキシフロキサシン：40 名 プラセボ：40 名

ISA:イサブコナゾール、VRC:ボリコナゾール

表 1-1 製造販売承認申請の臨床データパッケージ（評価資料） (2)

試験の種類/添付資料番号	試験名 国内/海外	試験の概要	治験薬/用量用法/投与期間	治験薬投与被験者数
第 III 相 5.3.5.1-1	AK1820-301 国内	日本人深在性真菌症に対する第 III 相臨床試験 ・Cohort A（侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症；多施設、無作為化、非盲検実薬対照、並行群間試験） ・Cohort B（ムーコル症、クリプトコックス症；多施設、非盲検非対照試験）	ISA 負荷投与：Day 1-2 に 200 mg を 1 日 3 回静脈内または経口投与 維持投与：Day 3 以降 200 mg を 1 日 1 回静脈内または経口投与 VRC 負荷投与：Day 1 に 6 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与または 300 mg を 1 日 2 回経口投与 維持投与：Day 2 以降 4 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与または 200 mg を 1 日 2 回経口投与 最大 84 日間	Cohort A ISA：60 名 VRC：30 名 Cohort B ISA：13 名
第 III 相 5.3.5.1-2	9766-CL-0104 海外	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海外第 III 相試験 （国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、非劣性試験）	ISA 負荷投与：Day 1-2 に 200 mg を 1 日 3 回静脈内投与 維持投与：Day 3 以降に 200 mg を 1 日 1 回静脈内または経口投与 VRC 負荷投与：Day 1 に 6 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与 維持投与：Day 2 以降に 4 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与または 200 mg を 1 日 2 回経口投与 最大 84 日間	ISA：257 名 VRC：259 名
第 III 相 5.3.5.2-1	9766-CL-0103 海外	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海外第 III 相試験 （国際共同、非盲検、非対照試験）	ISA 負荷投与：Day 1-2 に 200 mg を 1 日 3 回静脈内または経口投与 維持投与：Day 3 以降に 200 mg を 1 日 1 回静脈内または経口投与 最大 180 日	ISA：146 名

ISA:イサブコナゾール、VRC:ボリコナゾール

1.3.2.4 国内臨床試験

新たに実施した国内試験（AK1820-101 試験および AK1820-301 試験）より、以下のとおり計画時と想定通りの結果が得られた。すなわち、本剤の安全性および有効性は海外試験成績と大きく異なる傾向は認められなかった。また、健康成人を対象とした第 I 相試験の結果を国内外で比較した結果、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。国内第 III 相試験の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非日本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。加えて、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相違は認められなかった。以上のことから、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］。

これらの国内外の臨床試験成績に基づき、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した、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。

なお、将来的な上市を視野に入れて開発中の小型の 3 号製剤と 0el 号製剤の生物学的同等性試験（AK1820-102 試験）を実施した［2.7.1.2.4］。

1.4 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本剤の製造販売承認申請に関わるすべての臨床試験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」および適用される法律および規制要件を遵守して実施した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

イサブコナゾールの開発プログラムにおいて実施した4つの生物薬剤学試験の主要なデザイン上の特徴および結果の要約を［2.7.1］に示す。

イサブコナゾニウム硫酸塩は、生物薬剤学分類システム (BCS) におけるクラスI（高溶解性かつ高膜透過性）化合物と考えられる｛USFDA, 2010, FDA guidance for industry: waiver of *in vivo* bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System, 2000, EMA 2010, EMA guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 および薬生薬審発 1225 第 13 号 令和 2 年 12 月 25 日、Biopharmaceutics Classification System（BCS）に基づくバイオウェーバーガイドラインについて｝。イサブコナゾニウム硫酸塩は溶解性が高く、試験を実施したいずれの pH 条件（pH1、3、5 および 7）においても溶解度は 1.0 g/mL を超える。イサブコナゾール（有効成分）は高い膜透過性を有し、イサブコナゾニウム硫酸塩カプセル剤（イサブコナゾール相当量 400 mg）を単回経口投与した際のイサブコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は約 98%であり、完全に吸収された［2.7.1.2.1］。また食事の影響または胃内 pH の影響は認められなかった［2.7.1.2.2］［2.7.2.2.4.25］。

2.1 製剤開発

イサブコナゾニウム硫酸塩の製剤には経口製剤および静注用製剤がある。本申請での申請製剤および市販予定製剤は、イサブコナゾニウム硫酸塩の 0el 号カプセル剤および静注用の凍結乾燥製剤である。臨床開発の過程でイサブコナゾールの様々な剤形および製剤を使用したが、海外での臨床開発では多くの試験で 0el 号カプセル剤および静注用製剤を使用した［2.7.1.1.2：表 1-2］。

イサブコナゾニウム硫酸塩の 0el 号カプセル剤は、海外の市販製剤と国内試験（第 I 相／第 III 相試験）で使用された製剤で同一である。また、将来的な上市を視野に入れて開発中の小型の 3 号カプセル剤を生物学的同等性試験に用いた。0el 号カプセル剤と 3 号カプセル剤の生物学的同等性は、日本人健康被験者を対象として検討され、生物学的に同等であることが示されている［2.7.1.2.4］［2.7.1.3.2］。第 2 項では、国内外の主要な第 III 相試験で使用したイサブコナゾニウム硫酸塩の 0el 号カプセル剤および静注用製剤について述べる。

静注用の凍結乾燥製剤についても、海外の市販製剤と国内試験（第 I 相／第 III 相試験）で使用された製剤は同一である。

2.2 薬物濃度測定法

ヒト血漿または尿中のイサブコナゾール、イサブコナゾニウムおよび不活性分解生成物 (BAL8728) の同時定量は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を使用した。FDA ガイドラインに従い、すべての血漿および尿中濃度測定法のバリデーションを実施した。測定法に関する詳細は、［2.7.1.1.5.2］に記載する。

測定法バリデーションパラメータの概要は、［2.7.1：付録 5.4］に記載する。臨床開発プログラムで使用した分析法の概要を［2.7.1：付録 5.5］に示す。

2.3 *In vitro* 溶出性試験

海外の第 III 相試験および生物薬剤学試験を含む多くの第 I 相試験に使用したイサブコナゾニウム硫酸塩の 0el 号カプセル剤の出荷試験および安定性試験には、溶出試験装置 3（往復運動シリンダ）を使用した。*In vitro* 溶出試験では、すべてのロットは 60 分後に許容可能な溶出性を示した。しかし、装置 3 は市販製剤の出荷、安定性試験には一般的には使用されないことから、装置 2 を用いた溶出試験条件の検討を行い、市販製剤の溶出試験は装置 2 を用いた試験法を設定した［2.7.1.1.3］。また海外の臨床試験用ロットでは崩壊試験を実施し、すべての臨床試験用ロットの崩壊時間は 10 分以内であった。

2.4 バイオアベイラビリティ

非日本人健康被験者を対象にイサブコナゾニウム硫酸塩 745.2 mg（イサブコナゾール相当量 400 mg）を経口投与した際、イサブコナゾールの経口バイオアベイラビリティは高く 98%であった［2.7.1.2.1］。イサブコナゾールの AUC_{inf} について、幾何平均値比（経口投与／静脈内投与）の 90%信頼区間は、同等性の範囲（80～125%）内であった。経口投与後のイサブコナゾールの C_{max} は、静脈内投与と比較して 22%低かった。イサブコナゾニウムを経口投与および静脈内投与した際のイサブコナゾールの C_{max} の違いは、投与経路が異なること、注入速度／注入時間に依存することが考えられる［2.7.1.3.1］。

イサブコナゾニウム硫酸塩の静注製剤と経口製剤において、本剤の有効性の指標となる AUC は生物学的同等性が示されていることから、静注製剤と経口製剤は相互に切り替え可能である。

2.5 食事の影響

非日本人健康被験者を対象にイサブコナゾニウム硫酸塩カプセル剤を高脂肪の朝食と共に投与した際、イサブコナゾールの薬物動態に臨床的に重要な影響は認められなかった。イサブコナゾニウム硫酸塩 745.2 mg（イサブコナゾール相当量 400 mg）を高脂肪の朝食と共に単回経口投与した際、食事の有無においてイサブコナゾールの C_{max} および AUC_{inf} の幾何平均値比は、それぞれ 91.9%および 109.6%であり、90%信頼区間は 80～125%の基準内に完全に含まれていた（9766-CL-0015 試験）。一方、食事摂取によるイサブコナゾールの t_{max} の 2 時間の遅延は、臨床的に重要であるとは考えられなかった。これらのことから、主要な臨床的有効性および安全性の試験は食事条件を設定せずに実施した。イサブコナゾールの臨床推奨用量を経口で投与する際、空腹時または食事後のいずれでも投与可能である［2.7.2.3.11］。

2.6 生物学的同等性

将来的な上市を視野に入れて開発中の小型の 3 号カプセル剤と国内外の第 III 相臨床試験で使用された 0el 号カプセル剤との比較を行うため、日本人健康被験者を対象として、3 号カプセル剤（イサブコナゾール相当量 40 mg、5 カプセル）と 0el 号カプセル剤（イサブコナゾール相当量 100 mg、2 カプセル）を単回投与したときの生物学的同等性を検討した［2.7.1.3.2］。C_{max} および AUC_{last} の幾何平均値比（3 号カプセル剤／0el 号カプセル剤）の 90%信頼区間は後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（令和 2 年 3 月 19 日、薬生薬審査発 0319 第 1 号）の生物学的同等性の基準を満たし、3 号カプセル剤は 0el 号カプセル剤と生物学的に同等であることを確認した［2.7.1.2.4］。

2.7 生物薬剤学に関する結論

経口製剤は、AUC に関して高いバイオアベイラビリティを有している。非臨床モデルにおいて、AUC/MIC は有効性と相関する因子であることから［2.6.2.2.4.3、2.6.2.2.4.5］、静注製剤と経口製剤は相互に使用可能である。イサブコナゾールは空腹時または食事後のいずれでも投与可能である。3 号カプセル剤は、0el 号カプセル剤と生物学的に同等であると判断した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

イサブコナゾールの薬物動態学的および薬力学的な検討を目的として実施した臨床薬理試験の概要を［2.7.2］に示す。臨床薬理試験は 41 試験あり、これらのうち 1 試験は日本人健康被験者、残りの 40 試験は非日本人被験者を対象とした試験である。本項で要約したイサブコナゾールの臨床薬理試験には、ヒト生体試料を用いて実施した 21 試験の *in vitro* 試験および *ex vivo* 試験の結果を含めた［2.7.2.1.2］。初期の薬物相互作用試験では、用いたイサブコナゾール用量が臨床推奨用量の半量であったため、一部の試験は臨床推奨用量にて再度実施した。以下に 41 試験の内訳を示す。

- 日本人健康被験者を対象にイサブコナゾニウム硫酸塩を単回および反復投与時の薬物動態を評価した試験：1 試験
- イサブコナゾールのバイオアベイラビリティおよびイサブコナゾニウム硫酸塩として投与した際の食事の影響を評価した試験：2 試験
- カプセル剤および液体リポソーム濃縮製剤として投与した際のイサブコナゾールの相対的バイオアベイラビリティおよび食事の影響を評価した試験：1 試験
- 健康被験者（中国人被験者を含む非日本人被験者）および特別集団（肝機能障害および腎機能障害、年齢および性別）を対象に、イサブコナゾニウム硫酸塩（または塩化物塩酸塩）および不活性分解生成物 (BAL8728) を単回および反復投与した際の薬物動態を評価した試験：8 試験
- イサブコナゾールおよび不活性分解生成物 (BAL8728) の体内動態を評価したマスバランス試験：2 試験
- 心血管系パラメータに対するイサブコナゾールの効果を評価した薬力学的試験（thorough QTc 試験）：2 試験
- イサブコナゾールの薬物相互作用を評価した試験：25 試験

イサブコナゾールの母集団薬物動態解析は、日本人を対象とした解析と非日本人を対象とした解析を行った。日本人を対象とした母集団薬物動態解析は、第 I 相試験で得られた健康被験者および第 III 相試験で得られた患者のデータを用いて実施した［2.7.2.2.6.1］。

非日本人を対象とした 5 つの母集団薬物動態モデルを海外での 0el 号カプセル剤の申請前に構築し、イサブコナゾールの薬物動態に対する内因性の影響を検討した。母集団薬物動態／薬力学的解析では、モデルのパラメータに対する様々な連続変数の共変量｛年齢、体重、身長、ボディマス指数 (BMI)、クレアチニンクリアランスおよび肝機能検査値｝およびカテゴリ変数の共変量（人種、性別、患者と健康被験者との差）の影響を評価し、その後の曝露-反応解析のための個々の曝露量パラメータを得た［2.7.2.1.4］。また、アジア人被験者と欧米人被験者の薬物動態を評価した。

曝露−反応解析は、9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール投与患者 232 例から得られた薬物動態データを用いて実施し、曝露量パラメータと反応の間に関連性があるかどうか評価し、治療効果予測の基準であるブレイクポイントを支持するために実施した。

非臨床モデルにおいて、有効性と最もよく相関する因子は AUC/MIC であることが確認された［2.6.2］。PK/PD のターゲットとなる AUC/MIC は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) および European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) により決定した MIC 値を用いて算出した。海外での 0el 号カプセル剤の申請時に 9766-CL-0104 試験の薬

物動態データを用い、AUC/MIC の目標値に対して MIC 分布を用いたモンテカルロシミュレーションを実施し、目標達成確率 (PTA) を決定した。さらに日本人を対象とした第 III 相試験の患者データを用いて､同様に AUC/MIC の目標値に対する MIC 分布を用いた PTA を決定した。イサブコナゾールの国内臨床分離糸状菌に対する抗真菌活性は、海外試験結果と同程度であった。そのため AUC/MIC の目標値は国内外で同じと想定した。このことから曝露−反応解析において、有効性に関連する薬力学的指標を AUC/MIC とした。なお AUC が得られていない場合には、トラフ濃度が MIC を超えていることを有効性の指標とした。

薬物動態試験および重要な結果については、詳細な情報を［2.7.2.6］に示す。

3.1 薬物動態プロファイル

静脈内投与後、イサブコナゾニウムは酵素的加水分解により有効成分イサブコナゾールおよび不活性分解生成物 (BAL8728) に速やかかつ完全に変換される。経口投与後、イサブコナゾニウムは主に消化管内腔で化学的加水分解を受け、血漿中には検出されない。イサブコナゾールの経口バイオアベイラビリティは 98%であり、イサブコナゾールの経口製剤は、食事の摂取に関係なく静注製剤の代わりに使用できる。

イサブコナゾールは蛋白結合率が高く (≥ 99%)、主にアルブミンに結合し、日本人において約 180 L の分布容積で広く全身に分布する。日本人でのイサブコナゾールのクリアランスは低く（1.6～2.3 L/hr）、平均消失半減期は約 60 時間であった。

3.1.1 エナンチオマー相互変換

イサブコナゾニウムは不斉中心 3 個を有している。イサブコナゾニウムは固体ではジアステレオマー（F1 および F2）のラセミ体 (1:1) として存在する。いずれのジアステレオマーも同じ有効成分イサブコナゾールに変換される。*In vitro* では、ヒト血漿中でジアステレオマー間の加水分解速度にわずかな差が認められたが（F1 および F2 の平均 $t_{1/2}$ は、それぞれ 1.3 min、0.65 min）、これらの差が活性本体であるイサブコナゾールの薬物動態に大きく影響する可能性は低いと考えられる。加水分解過程ではイサブコナゾールの不斉中心 2 個の立体化学は維持される。イサブコナゾールは 7*R*、8*R* 配置となる単一のエナンチオマーである［2.7.2.3.1］。

3.1.2 吸収および曝露

3.1.2.1 静脈内投与および経口投与後のイサブコナゾール

日本人健康被験者にイサブコナゾニウム硫酸塩（イサブコナゾール相当量 100 mg、200 mg および 400 mg）を静脈内投与した際、有効成分イサブコナゾールは、単回および反復投与 0.8～2.5 時間後に C_{max} に達し、曝露量は概ね用量に比例して増加した。イサブコナゾニウム硫酸塩（イサブコナゾール相当量 100 mg、200 mg および 400 mg）を経口投与した際、イサブコナゾールは概ね単回および反復投与 1～4 時間後に C_{max} に達した。いずれの投与経路においても、イサブコナゾールの血漿中濃度は概ね投与後 480 時間以上測定可能であった。イサブコナゾニウム硫酸塩（イサブコナゾール相当量 100 mg、200 mg、400 mg）を単回経口投与したとき、イサブコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティは 82.0～106.5%であり、イサブコナゾールは完全に吸収されることが確認された［2.7.2.3.2.2］。

非日本人健康被験者にイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（イサブコナゾール相当量 40 mg、80 mg および 160 mg）を静脈内投与した際、有効成分イサブコナゾールは、単回および反復投与 1 時間後に C_{max} に達し、曝露量は概ね用量に比例して増加した。イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（イサブコナゾール相当量 100 mg、200 mg および 400 mg）を経口投与した際、イサブコナゾールは概ね単回および反復投与 2～3 時間後に C_{max} に達した。いずれの投与経路においても、イサブコナゾールの血漿中濃度は概ね投与後 480 時間以上測定可能であった。イサブコナゾニウム硫酸塩（イサブコナゾール相当量 400 mg）を単回経口投与した際のイサブコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 98%であり、完全に吸収された［2.7.2.3.1］［2.7.2.3.2］。

3.1.2.2 静脈内投与後のイサブコナゾニウムおよび BAL8728

非日本人健康被験者にイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（イサブコナゾール相当量 40 mg、80 mg および 160 mg）を静脈内投与した際、不活性分解生成物 (BAL8728) およびイサブコナゾニウムの最高血漿中濃度は持続注入中に検出可能であり、投与終了後に急速に低下した。イサブコナゾニウム濃度は、1 時間の点滴静注開始後 1.25 時間以内に定量下限未満となった［2.7.2.3.4.2］。

一部の被験者では点滴静注開始 8 時間後まで BAL8728 濃度は定量可能であり、点滴静注終了時にかけて t_{max} に達した。BAL8728 の総曝露量 (AUC_{last}) は、静脈内投与後のイサブコナゾールの総曝露量の約 1.3%であった［2.7.2.3.4.2］。

3.1.2.3 経口投与後のイサブコナゾニウムおよび BAL8728

非日本人健康被験者にイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩（イサブコナゾール相当量 100 mg、200 mg および 400 mg）を経口投与した際、不活性分解生成物 (BAL8728) は、血漿中には検出されない、もしくは LLOQ 付近の濃度であった。経口投与後の血漿中には、イサブコナゾニウムは検出されなかった［2.7.2.3.4.2］。

3.1.3 分布

イサブコナゾールは蛋白結合率が高く (>99%)、主にアルブミンと結合する［2.7.2.3.3］。日本人健康被験者の分布容積 (V_{ss}) の平均は約 180 L であり［2.7.2.3.3］、イサブコナゾールは比較的広範囲に分布し組織移行性は良好であると考えられた。

3.1.4 代謝

In vitro 試験では、イサブコナゾニウムは主にブチリルコリンエステラーゼにより、血液中で速やかにイサブコナゾールに加水分解されることが示された。イサブコナゾールは感受性の高い CYP3A 基質である［2.7.2.3.4.1］。

（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩および（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩をヒトに単回投与した際、有効成分であるイサブコナゾールおよび不活性分解生成物 (BAL8728) に加えて、いくつかの少量代謝物が同定された。イサブコナゾールおよび M4 を除き、血漿中濃度総薬物関連物質の 10%を超える代謝物は認められなかった。

In vivo 試験では、イサブコナゾールの代謝に CYP3A4、CYP3A5 およびそれに続く UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) が関与していることが示されている［2.7.2.3.12.1.2］。

3.1.5 消失

イサブコナゾニウムは化学的な加水分解および／または血漿中のエステラーゼによりイサブコナゾールおよび BAL8728 に変換される。イサブコナゾニウムの血漿中濃度は、経口投与後は検出不能であり、静脈内持続投与では概して持続投与中のみ定量可能であったことからイサブコナゾニウムの消失半減期を推定できなかった。静脈内投与時の BAL8728 の消失半減期は約 1 時間であった［2.7.2.3.5］。

日本人にイサブコナゾニウム硫酸塩を投与した際の血漿中濃度は、経口投与および静脈内投与のいずれも二相性で低下した。イサブコナゾールの半減期は約 60 時間であり、イサブコナゾールの消失過程は投与量または投与経路に依存しないことが示唆された。イサブコナゾールの全身クリアランス (CL) は約 1.6～2.3 L/h と低い（肝血漿流量の 10%未満に相当）ことから、イサブコナゾールの経口バイオアベイラビリティが高いことと一致していた［2.7.2.3.5］。

3.1.6 排泄

（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩（イサブコナゾール相当量 200 mg）を単回経口投与した際、採取期間全体で糞中に投与放射能の 46.1%が回収され、尿中に 45.5%が回収された（9766-CL-0016 試験）。投与放射能の大部分は投与後 312 時間で回収された (81.6%)。尿および糞サンプルからの平均放射能回収率は 600 時間で 91.6%であり、個々の被験者における回収率は 86.3～96.7%であった［2.7.2.3.6］。

糞中放射能の大部分はイサブコナゾールであった（投与 144 時間後までの放射能は 33%）。尿中に回収された（シアノ-^{14}C）-放射能の大部分は、イサブコナゾールの代謝物として排泄された［2.7.2.3.6］。イサブコナゾールとしての腎排泄量は投与量の 1%未満であった（9766-CL-0002 試験および 9766-CL-0018 試験）。イサブコナゾールの腎クリアランス (CL_R) は低く、平均推定値は健康被験者で 7.42～13.99 mL/h であった。非結合型 CL_R の平均推定値 (95.6～115 mL/min) は糸球体ろ過量（約 110 mL/min）と同様であり（9766-CL-0018 試験）、イサブコナゾールの腎 CL に尿細管分泌は寄与しないことが示唆された。

BAL8728 は、主に代謝および腎排泄により排泄される。（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内投与した際、総放射能の 95%が尿中に排泄され、尿中放射能の主要成分は、カルバメートの酸化的開裂代謝物 M4（総投与量の 56%）であった［2.7.2.3.6］。BAL8728 の腎排泄は投与量の 1%未満であった（9766-CL-0018 試験）。

3.1.7 用量比例性

イサブコナゾールを経口投与および静脈内投与した際の用量比例性は、健康被験者および患者を対象とした複数試験で評価した。いずれの投与経路においてもイサブコナゾールの血漿中曝露量に用量比例性からの大きな逸脱がないことが示されている［2.7.2.3.7］。

日本人健康被験者にイサブコナゾニウム硫酸塩（イサブコナゾール相当量 100 mg、200 mg および 400 mg）を単回静脈内投与（3 用量合計 n=22）および単回経口投与（3 用量合計 n=24）した際、いずれの投与経路においてもイサブコナゾールの薬物動態に概ね用量比例性が認めら

れた（AK1820-101 試験）。静脈内投与時および経口投与時の AUC_{last} の用量比例性をパワーモデルによって評価した結果、傾きの点推定値（95%信頼区間）は、それぞれ 1.217（1.014～1.419）、1.106（0.866～1.346）であり、傾きの点推定値は 1 よりわずかに大きかった［2.7.2.3.7］。

非日本人健康被験者を対象とした QTc 評価試験では、1 日 1 回 600 mg で投与した際の AUC_{tau} は、1 日 1 回 200 mg で投与した時より 2.9 倍高かった。1 日 1 回 600 mg で投与した際の C_{max} は、1 日 1 回 200 mg で投与した時より 2.7 倍高く、用量依存的な増加が確認された（9766-CL-0017 試験）。

合併症を伴わない食道カンジダ症患者において、高用量レジメン*4 または低用量レジメン*5 のイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を経口投与した際、用量比例性からの大きな逸脱は認められなかった（9766-CL-0101 試験）。投与量で標準化した際の低用量レジメンに対する高用量レジメンの AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値比は、1 日目でそれぞれ 90%および 85%、14 日目でそれぞれ 116%および 124%であった。

*4 1 日目にイサブコナゾール相当量 400 mg を投与後、2 日目から 21 日目まで 1 日 1 回イサブコナゾール相当量 100 mg を投与；n = 13

*5 1 日目にイサブコナゾール相当量 200 mg を投与後、2 日目から 21 日目まで 1 日 1 回イサブコナゾール相当量 50 mg を投与；n = 12

急性骨髄性白血病の化学療法を受けている患者において、高用量レジメン*6 または低用量レジメン*7 のイサブコナゾニウム硫酸塩を静脈内投与した際にも、イサブコナゾールの薬物動態に概ね用量比例性が認められた（9766- CL-0102 試験）。投与量で標準化した際の低用量レジメンに対する高用量レジメンの 7 日目の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均値比は、それぞれ 98%（90%信頼区間 78%～122%）および 107%（90%信頼区間 82%～139%）であった。

*6 1 日目は 6 時間ごとにイサブコナゾール相当量 800 mg、400 mg、400 mg を投与、2 日目は 10 時間ごとにイサブコナゾール相当量 400 mg、400 mg を投与、3 日目から 28 日目まで 1 日 1 回イサブコナゾール相当量 400 mg を投与；n = 12

*7 1 日目は 6 時間ごとにイサブコナゾール相当量 400 mg、200 mg、200 mg を投与、2 日目は 10 時間ごとにイサブコナゾール相当量 200 mg、200 mg を投与、3 日目から 28 日目まで 1 日 1 回イサブコナゾール相当量 200 mg を投与；n = 11

3.1.8 蓄積と時間依存性

日本人健康被験者への反復投与では、イサブコナゾール相当量 200 mg で静脈内投与および経口投与した際、血漿中イサブコナゾールのトラフ濃度は、TID｛1 日 3 回投与（8 時間ごと）｝の 1 日目から 2 日目までは徐々に上昇し、QD（1 日 1 回投与）の 3 日目以降は一定のトラフ濃度を維持した［2.7.2.3.8］。

非日本人を対象とした反復投与試験では、イサブコナゾールの投与前トラフ濃度は、1 日 1 回経口投与および静脈内投与の 14 日以内にほぼ定常状態に達することが示された（9766-CL-0003 試験）。イサブコナゾール 50 mg および 100 mg を 1 日 1 回投与後のイサブコナゾールの平均 AUC は、単回投与と比較して約 4～5 倍に増加した。反復投与による AUC の増加は、静脈内投与では 1 日目の AUC_{24} または 14 日目の AUC_{tau} をそれぞれ投与量で標準化して推定した。同様に経口投与では 1 日目の AUC_{24} または 21 日目の AUC_{tau} をそれぞれ投与量で標準化して推定した。イサブコナゾールの C_{max} は、定常状態では単回投与と比較して約 2～3 倍高かった。イサブコナゾニウムを 1 日 1 回静脈内投与後、不活性分解生成物 (BAL8728) の蓄積は認められなかった［2.7.2.3.8］。

イサブコナゾールの薬物動態パラメータ（単回投与時の AUC_{inf} に対する定常状態での AUC_{tau} の比）の時間依存性は、正式に評価していない。イサブコナゾールの単回投与時の AUC_{inf} と反復投与時の AUC_{tau} を試験間で比較した際、イサブコナゾニウムの 1 日 1 回経口投与または静脈内投与によって CL に大きな変化は認められなかった。イサブコナゾール相当量 100 mg を単回投与時の AUC_{inf} および反復投与時の AUC_{tau} は、いずれの投与経路においても同等であった［2.7.2.3.8］。

イサブコナゾール濃度を迅速に定常状態に到達させ、感染症を治療するための適切な曝露を確保するため、負荷投与を実施する投与方法を検討した。すなわちイサブコナゾール相当量 200 mg を負荷投与として 1 日 3 回で 2 日間投与、その後、維持投与としてイサブコナゾール相当量 200 mg を 1 日 1 回で投与する投与レジメンを第 III 相試験の用法・用量として設定した。非日本人において本投与レジメンによるイサブコナゾールの平均トラフ濃度は、3 日目において約 3 μg/mL に到達し、目標となる臨床での MIC 値 1～2 μg/mL を超えた。13 日目においても同程度のトラフ濃度を維持した［2.7.2：図 3-4］。

3.1.9 個体間変動

日本人健康被験者にイサブコナゾニウム硫酸塩（イサブコナゾール相当量 100 mg、200 mg および 400 mg）を単回経口投与および単回静脈内投与した際、イサブコナゾールの C_{max} の個体間変動は、経口投与（16.9～26.2%CV）、静脈内投与（5.6～14.3%CV）共に小さかった（AK1820-101 試験）。イサブコナゾールの AUC_{inf} の個体間変動は中程度 (16.9～40.7%CV) であり、両投与経路で概ね同様であった［2.7.2.3.9］。

日本人を対象とした母集団薬物動態解析に基づくと、日本人患者における AUC の個体間変動（23.9%）は、中程度であった［2.7.2.3.9］。

非日本人健康被験者にイサブコナゾールとして 400 mg 相当のイサブコナゾニウム硫酸塩を単回経口投与または単回静脈内投与した際、イサブコナゾールの C_{max} の個体間変動は、経口投与 (21%CV)、静脈内投与 (13%CV) 共に小さかった（9766-CL-0010 試験）。イサブコナゾールの AUC_{inf} の個体間変動は中程度 (37%CV) であり、両投与経路で同様であった。薬物が吸収された後の分布、代謝、排泄の個体間差の総和として中程度の個体間変動が認められた［2.7.2.3.9］。

母集団薬物動態解析に基づくと、非日本人患者における AUC の個体間変動 (58%CV) は中程度であった［2.7.2.3.9］。

3.1.10 特別集団

3.1.10.1 患者

患者および健康被験者の CL について、日本人集団または非日本人集団において大きな差異は認められなかった［2.7.2.2.6.1］［2.7.2.2.6.2］［2.7.2.3.13］。

3.1.10.2 年齢と性別

イサブコナゾールを単回経口投与（200 mg 相当量）した際の C_{max} および AUC は、高齢被験者（65 歳以上）と非高齢被験者（18～45 歳）および女性被験者と男性被験者でそれぞれ同程度であった。年齢や性別に基づく用量調整は不要であると考えられた［2.7.2.2.6.4］［2.7.2.3.10.1］。

母集団薬物動態解析では、クリアランスの低下により高齢女性被験者のみが非高齢被験者と比較して曝露量が高くなることが示された［2.7.2.3.10.1］。しかしながら、その増加はヒトで忍容性が確認されている 600 mg 投与時の暴露量よりも低かったことから、安全性上問題となる増加でないと考えられた。海外第 III 相試験（9766-CL-0104 試験）には高齢者（>65 歳）および女性が含まれ、本試験を含む母集団薬物動態モデルでは年齢および性別は共変量とはならなかった。また非日本人を対象とした曝露−反応解析では曝露量と安全性の間に明確な傾向がなかったことからも、高齢女性でみられた AUC の上昇は安全性上問題ではないと考えられた。

小児患者におけるイサブコナゾールの薬物動態は海外において評価中である。

3.1.10.3 人種差

日本人被験者を対象に実施した母集団薬物動態解析から推定された日本人健康被験者での AUC は、欧米人被験者と比較して 43%高いことが示された。中国人健康被験者および主に白人である欧米人健康被験者を対象に実施した母集団薬物動態解析では、欧米人被験者と比較して中国人被験者では CL が低下し、AUC が 50%高いことが示された。

上記、中国人健康被験者および主に白人である欧米人健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析時の共変量解析において、CL に対して人種差が有意な因子であった。薬物動態の人種差は、一般的には代謝酵素の遺伝多型の差異、体重や BMI のような体格差によって引き起こされると考えられる。以下、想定される可能性について考察した。

まず代謝酵素の遺伝多型について、イサブコナゾニウムの代謝には、主にブチリルコリンエステラーゼ、CYP3A4 および CYP3A5 が関与する一方で、アジア人と白人との薬物動態の違いに寄与すると考えられている CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 あるいはグルクロン酸抱合酵素などは関与していない (EMA, 2012, Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products, FDA, 2013, Guidance for Industry; Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling)。このことから薬物動態の人種差が代謝酵素の遺伝多型の差異によって引き起こされている可能性は低いと考えられた。

一方、体重や BMI のような体格差については、共変量解析では CL に対して有意な因子として検出されなかったが、アジア人では白人に比べ体重あたりの投与量が相対的に高くなっていることから AUC の増加に関与している可能性が考えられた［2.7.2.3.10.2］。日本人被験者を対象に実施した母集団薬物動態解析で、CL の共変量として除脂肪体重が選択されたことは、その可能性を支持している。

次に薬物動態の人種差が有効性並びに安全性に及ぼす可能性について考察した。本 CTD の曝露−反応評価［2.7.2.3.16.1］、［2.7.2.3.16.3］に記載したとおり、日本人被験者においてイサブコナゾールの全身曝露量は高い傾向であるものの、有効性または安全性に関する曝露−反応解析において、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臨床的に意味のある関係は認められなかったこと（3.3 項）、また仮に用量を下げた場合に想定される抗真菌活性に対する曝露量不足のリスクを考慮すると、日本人患者に対する固有の用法・用量の設定は不要であると考えられた［2.7.2.3.10.2］。

3.1.10.4 肝機能障害患者

肝機能障害患者における薬物動態を評価するために、軽度、中等度の肝機能障害者と肝機能が正常な被験者で比較を行った。肝機能障害の程度は Child-Pugh 分類を使用した。

軽度 (Child-Pugh A) の肝機能障害者 32 名および中等度 (Child-Pugh B) の肝機能障害者 32 名にイサブコナゾール 100 mg を単回投与（Child-Pugh 分類当たり静脈内投与 16 名および経口投与 16 名）した。肝機能が正常な被験者は、肝機能障害者と性別（絶対一致）、年齢（± 7 歳）、体重 (± 8 kg) および BMI (± 4 kg/m^2) を一致させた。肝機能が正常な被験者 32 名と比較して、AUC の幾何最小二乗平均値は、Child-Pugh 分類 A 群では 64%高く、Child-Pugh 分類 B 群では 84%高かった。C_{max} の幾何最小二乗平均値は、Child-Pugh 分類 A 群では 2%低く、Child-Pugh 分類 B 群では 30%低かった。健康被験者および軽度および中等度肝機能障害者を対象としたイサブコナゾールの母集団薬物動態解析では、軽度および中等度肝機能障害集団における CL は、健康被験者の 2.54 L/hr と比較してそれぞれ 40%および 48%低かった［2.7.2.3.10.4］。

肝機能障害患者での CL の低下が本剤の用量調整を必要とするものかどうかを確認するため、肝機能障害者を対象とした臨床薬理試験におけるクリアランスの個体差を考慮した曝露量および母集団薬物動態解析により推定された C_{max} およびトラフ濃度を、海外第 III 相試験（9766-CL-0104 試験）および最高用量 (600 mg) を反復投与した 9766-CL-0017 試験と比較した。その結果、イサブコナゾールの投与量を半量に調整した場合に、肝機能障害患者の約半数で治療に必要な曝露量が得られないリスクが想定された。また、軽度および中等度肝機能障害を有する被験者における曝露量は、ヒトで忍容性が許容される曝露量を超えないことが想定された。これらのことから、軽度および中等度肝機能障害を有する被験者において、用量調整は不要であると考えられた。なお重度の肝機能障害者 (Child-Pugh C) を対象とした試験は実施していない［2.7.2.2.6.5］［2.7.2.3.10.4］。

3.1.10.5 腎機能障害患者

腎機能正常者、軽度、中等度および重度の腎機能障害患者ならびに末期腎不全 (ESRD) 患者を対象にイサブコナゾールの薬物動態を評価するために実施した母集団薬物動態解析では、これらの集団の薬物動態プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった［2.7.2.2.3.4］［2.7.2.3.10.3］。

ノンコンパートメント解析より算出した軽度、中等度および重度の腎機能障害患者におけるイサブコナゾールの AUC の幾何最小二乗平均値は、腎機能正常者と比較して同程度であり、軽度、中等度および重度の腎機能障害患者における腎 CL の低下は、イサブコナゾールの CL に有意な影響を及ぼさないことが示された。ESRD 患者においてイサブコナゾールの薬物動態パラメータ (AUC) は、透析前と透析後投与で若干の違い（30%程度）がみられたが、この違いは主に体液移行（透析後の血液希釈および透析中の血液濃縮）によるもので腎機能自体がイサブコナゾールの薬物動態に影響を与えたものではないと考えられる。透析液中に回収されたイサブコナゾールは、投与されたイサブコナゾニウム用量の 1%未満であり、イサブコナゾールは蛋白結合率が高い (>99%) ため血液透析されないと考えられた（9766-CL-0018 試験）。

以上のことから、軽度、中等度または重度の腎機能障害患者または ESRD 患者では、用量調整は必要ないと考えられた。なおイサブコナゾールは透析により除去されないことが示され、過量投与の治療に体外療法は推奨されない。

3.1.10.6 胃内 pH

定常状態のエソメプラゾール（1 日 40 mg、10 日間）と定常状態のイサブコナゾールの同時投与では、イサブコナゾール単独投与と比較してイサブコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} は、いずれも大きな変化は認められなかった（それぞれ 7.6%および 4.8%増加）。消化管での pH を変化させる薬剤（プロトンポンプ阻害薬、H2 受容体拮抗薬および制酸薬）は、イサブコナゾールの薬物動態に有意な影響を及ぼさないことが示された［2.7.2.3.12.1.2］。

3.1.11 薬物相互作用

イサブコナゾニウム硫酸塩は血漿中のエステラーゼにより、迅速かつ定量的に有効成分イサブコナゾールに変換される。エステラーゼ阻害薬はイサブコナゾニウムから有効成分への変換を遅らせる可能性があるが、イサブコナゾニウムからイサブコナゾールへの変換は非常に速いためエステラーゼ阻害薬が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［2.7.2.1.2.3］［2.7.2.2.1.6.1］［2.7.2.3.12.1］。

イサブコナゾールに対する併用薬の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臨床薬物相互作用試験を実施した。臨床試験で得られた薬物相互作用について、図 3-1、図 3-2、図 3-3 および図 3-4 にまとめた。

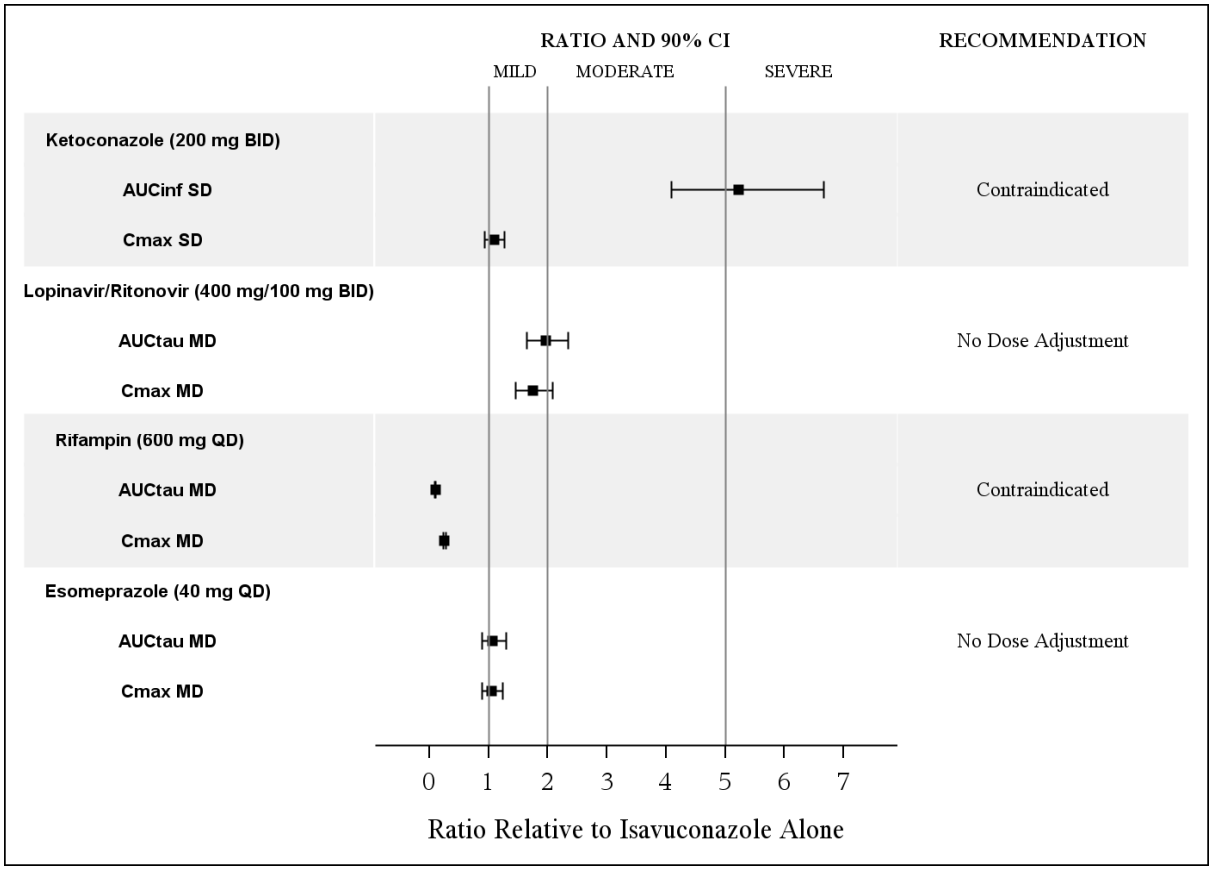


図 3-1 Effect of Other Drugs on Pharmacokinetic Parameters of Isavuconazole

Source:［Module 2.7.2 図 3-9］

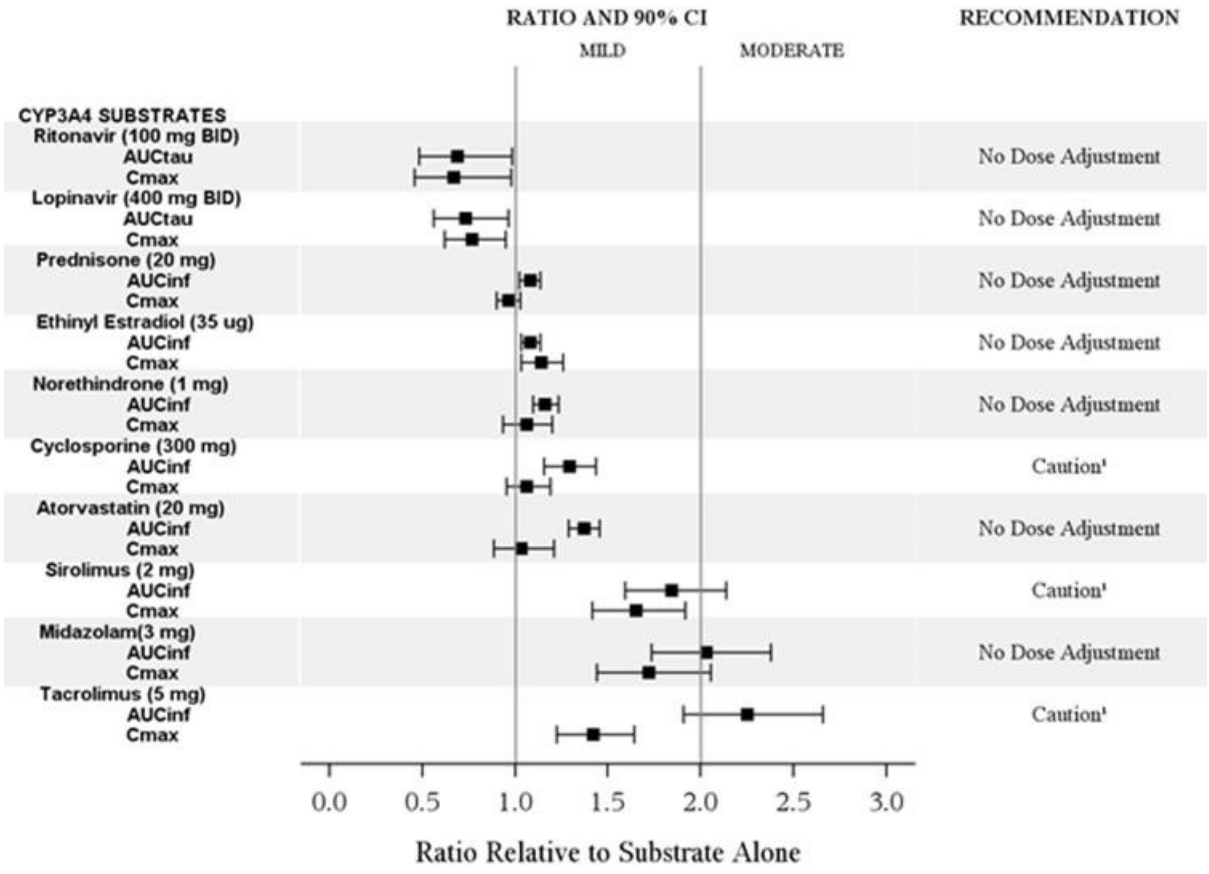


図 3-2 Effect of Isavuconazole on Pharmacokinetics of CYP3A Substrates

Caution[1]: Appropriate therapeutic drug monitoring and dose adjustment of tacrolimus, sirolimus and ciclosporin may be necessary when co-administered with isavuconazole.
Source:［Module 2.7.2 図 3-10］

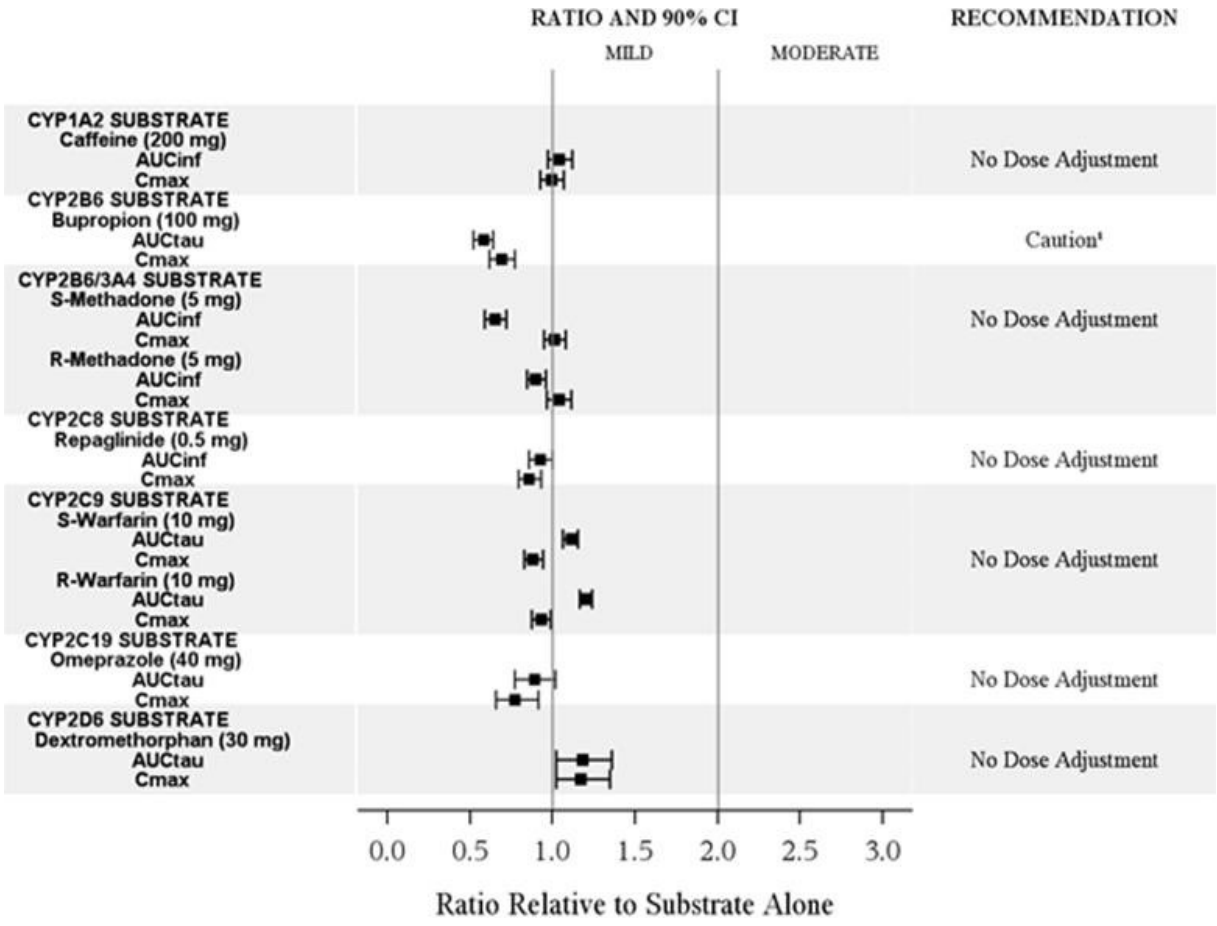


図 3-3 Effect of Isavuconazole on Pharmacokinetics of Other CYP Substrates

Caution[1]: Isavuconazole decreased the systemic exposure of bupropion. Caution is advised if isavuconazonium is co-administrated with CYP2B6 substrates, especially narrow therapeutic index drugs such as efavirenz and cyclophosphamide.
Source:［Module 2.7.2 図 3-11］

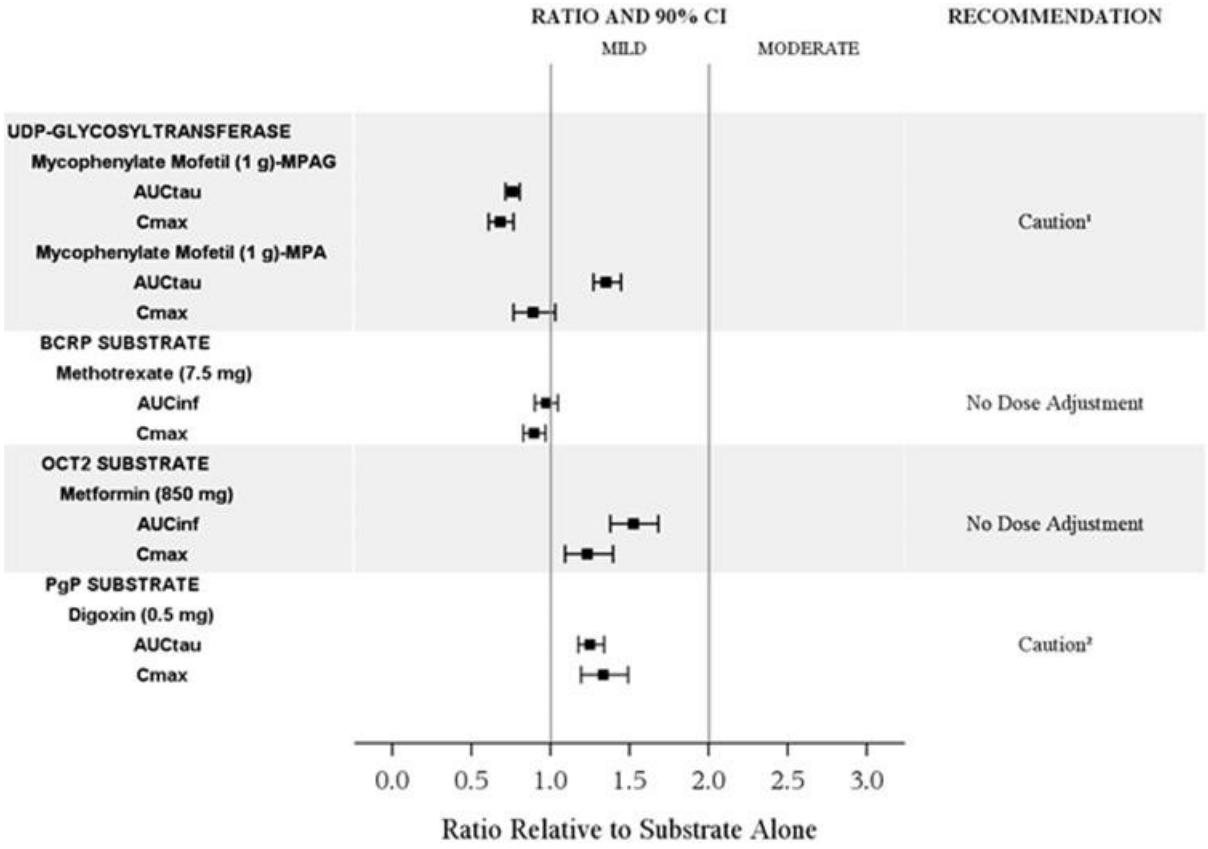


図 3-4 Effect of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of UGTs and Transporters

Caution[1] Due to the unclear association between MPA pharmacokinetics and MPA-related toxicity, no specific dose recommendation can be made. Patients receiving isavuconazole concurrently with MMF should be monitored for MPA-related toxicities.
Caution [2] Serum digoxin concentrations should be monitored and used for titration of the digoxin dose to obtain the desired clinical effect.
BCRP: breast cancer resistance protein; MMF: mycophenolate mofetil; MPA: mycophenolic acid; OCT2: organic cation transporter 2; P-gp: P-glycoprotein; UDP: uridine diphosphate.
Source:［Module 2.7.2 図 3-12］

3.1.11.1 イサブコナゾールに対する他剤の影響

イサブコナゾールは CYP3A の感受性基質であることから、CYP3A 阻害薬または誘導薬を用いてイサブコナゾールの血漿中濃度への影響を検討した。

- 強力な CYP3A 阻害薬

ケトコナゾールとの薬物相互作用を検討した結果、イサブコナゾールの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ 422%および 9%高値を示した［2.7.2.2.4.18］。

ロピナビル/リトナビルとの薬物相互作用を検討した結果、イサブコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} はそれぞれ 96%および 74%増加した。ロピナビルの AUC_{tau} および C_{max} は、それぞれ 27%および 23%減少し、リトナビルはそれぞれ 31%および 33%減少した［2.7.2.2.4.17］。ロピナビル/リトナビルは、中程度の CYP3A4 阻害薬としてイサブコナゾールの消失を阻害することが

示唆された。またイサブコナゾニウムはロピナビルおよびリトナビルのいずれの消失に対して弱い阻害を示すことが示唆された。

以上の結果から、イサブコナゾニウムと強力な CYP3A 阻害薬（ケトコナゾール、高用量リトナビル）との併用は避けるべきである。一方、低用量のリトナビルを配合するロピナビル/リトナビル配合剤とイサブコナゾールの併用時は、イサブコナゾニウムの用量調整は必要ないと考えられる。イサブコナゾニウムの反復投与は、ロピナビルおよびリトナビルのいずれに対しても弱い阻害薬である。イサブコナゾニウムと併用時はロピナビル／リトナビル療法を確実にするために、臨床兆候および症状を注意深くモニタリングすべきである［2.7.2.3.12.1.2］。

➢ 強力な CYP3A 誘導薬

リファンピシンとの薬物相互作用を検討した結果、イサブコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} はそれぞれ 90%および 75%低下した［2.7.2.2.4.1］［2.7.2.3.12.1.2］。

このことから、イサブコナゾールと強力な CYP3A 誘導薬（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およびセントジョンズワート等）との併用は避けるべきである。

3.1.11.2 他剤に対するイサブコナゾールの影響

In vitro において、イサブコナゾールは CYP3A4、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、P-gp、BCRP および OCT2 の阻害薬であることが示された［2.7.2.3.12.2］。また *in vitro* において、イサブコナゾールは CYP1A2、CYP3A4/5、CYP2B6、CYP2C8 および CYP2C9 の誘導薬であることが示された［2.7.2.2.1.5.2］。

➢ CYP3A 基質

イサブコナゾールとの薬物相互作用を検討した結果、ミダゾラムの AUC および C_{max} はそれぞれ 103%および 72%、シロリムスはそれぞれ 84%および 65%、タクロリムスはそれぞれ 125%および 42%増加した［2.7.2.2.4.10］［2.7.2.2.4.7］［2.7.2.2.4.8］。

イサブコナゾールは CYP3A 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 倍増加させたことから、CYP3A の中程度の阻害薬と考えられる。

治療域の狭い CYP3A 基質（シクロスポリン、シロリムス、タクロリムスおよびベネトクラクス）とイサブコナゾールを併用する際には注意が必要である。

➢ その他の CYP 基質

In vitro において、イサブコナゾールは CYP2B6 の弱い誘導を引き起こすことが示唆されていることから、CYP2B6 の基質であるブプロピオンとの薬物相互作用を検討した。その結果、ブプロピオンの AUC_{inf} および C_{max} は、それぞれ 42%および 31%低下することが確認された。

この結果から、イサブコナゾールを CYP2B6 基質、特にエファビレンツやシクロホスファミドなどの治療域の狭い薬物と併用する際には注意が必要である［2.7.2.2.4.21］［2.7.2.3.12.2.2］。

➢ UGT 基質

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) との薬物相互作用を検討した結果、活性体であるミコフェノール酸 (MPA) の AUC_{inf} は 35%増加し、C_{max} は 11%減少した（9766-CL-0030 試験）。

MPA のグルクロン酸抱合体である MPAG の AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ 24%および 32%減少した。MPA の薬物動態と MPA に関連した毒性の関係性は不明であるため、イサブコナゾールとの併用による MPA の用量変更に関して具体的に示すことは困難であると考えられた［2.7.2.3.12.2.2］。したがって、MMF が併用されるイサブコナゾール投与患者においては、MPA に関連した副作用発現についてモニタリングすべきである。

➢ トランスポーター基質

P-gp の基質であるジゴキシンとの薬物相互作用を検討した結果、ジゴキシンの AUC_{inf} および C_{max} はそれぞれ 25%および 33%増加した（9766-CL-0025 試験）。このことから、ジゴキシンを併用しているイサブコナゾニウム投与患者では、血清ジゴキシン濃度をモニタリングし、望ましい臨床効果を得るためにジゴキシン用量は調整すべきである。また P-gp 基質となる治療域の狭い他の薬物（コルヒチン、ダビガトランエテキシラート、ビンクリスチンおよびビンブラスチン）では、イサブコナゾールと併用する際に必要に応じて用量調整など注意が必要である［2.7.2.3.12.2.2］。

3.2 薬力学試験：Thorough QT 評価

イサブコナゾニウム硫酸塩（イサブコナゾール相当量 200 mg および 600 mg）を反復投与した thorough QT 試験において、いずれの補正式（個体別補正方法、Bazett 方法、Fridericia 方法）でも QTc 延長は認められなかった。

イサブコナゾールのいずれの用量（イサブコナゾール相当量 200 mg および 600 mg）において、すべての時点で QTcF 間隔の短縮が観察された。両用量で最も短縮が生じたのは 2 時間であり、QTcF 間隔はイサブコナゾール相当量 200 mg で−13.10 msec（90%信頼区間：-17.07、-9.13）、イサブコナゾール相当量 600 mg で-24.56 msec（90%信頼区間：-28.71、-20.41）であった（9766-CL-0017 試験）。

イサブコナゾールは L 型カルシウムチャネル (hCav1.2) を阻害し、IC_{50} 値は 6.57 µmol/L（臨床維持用量 200 mg/日における C_{max} の非結合型濃度の 38 倍）であった［2.7.2.3.15.1］。

QTc 延長は認められなかったが、いずれの用量（イサブコナゾール相当量 200 mg および 600 mg）においても QTcF 間隔の短縮が観察されたこと、またメカニズムを考慮してもその作用が想定されることなどから、先天性 QT 短縮症候群の患者では本剤の投与は避けるべきである。

3.3 曝露-反応評価

非日本人患者を対象にイサブコナゾールの曝露量と有効性の関連性をロジスティック回帰分析により評価した。解析の結果、有効性に関して曝露量との間に臨床的に意味のある関係は認められなかった［2.7.2.3.16.1］。臨床推奨用量を投与したときの曝露量の範囲において、有効性に関して曝露反応関係は概して一定で、有効性が最大に到達していることが示唆された。

非日本人患者を対象に CLSI 法および EUCAST 法により決定した MIC 値を用いて算出された AUC/MIC の目標値に対して、MIC 値の範囲で目標達成確率 (PTA) を算出した。臨床推奨用量である 200 mg を 1 日目から 2 日目まで 1 日 3 回投与した後、200 mg を 1 日 1 回投与することで、分離株の MIC が CLSI 法で 1 µg/mL、EUCAST 法で 2 µg/mL までであれば、適切に治療できることが示唆された［2.7.2.3.16.2］。

日本人患者を対象に同様に目標達成確率 (PTA) を算出した。その結果、日本人患者においても同様に臨床推奨用量を投与することで、分離株の MIC が CLSI 法で 1 μg/mL、EUCAST 法で 2 μg/mL までであれば、適切に治療できることが示唆された［2.7.2.3.16.2］。

日本人を対象にイサブコナゾールの曝露量と臨床的安全性の関係を評価した。解析の結果、AK1820-301 試験での各被験者の最も高い薬物濃度を四分位群に分けたとき、有害事象（悪心、頭痛）の発現割合および ALT が基準値上限の 3 倍以上に達した被験者の割合と最も高い薬物濃度の変化との間には一定の相関性はみられなかった［2.7.2.3.16.3］。

非日本人健康被験者を対象とした 976-CL-0017 試験において、イサブコナゾニウム硫酸塩（イサブコナゾール相当量 600 mg）の反復経口投与は概して安全であり、忍容性が確認された。この試験の結果から、イサブコナゾールとして 200 mg を 1 日 3 回で 2 日間、次に 200 mg を 1 日 1 回で経口投与したときに曝露量依存的な安全性の問題が引き起こされる可能性は低いと考えられた。

3.4 微生物学

非臨床において、*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、他のアゾール系抗真菌薬と同様に真菌のエルゴステロール生成を強く阻害することが示されている。また、国内外で分離された臨床分離株における感受性を比較し、真菌に対するイサブコナゾールの抗真菌作用は、国内と海外で明らかな差はないと考えられた［2.6.2］。

本項では、海外および国内の第 III 相試験における臨床分離株に関連するデータを提示し、アスペルギルス種に対するイサブコナゾールの抗真菌作用について述べる。

3.4.1 作用メカニズム

イサブコナゾールは、真菌細胞膜においてラノステロールからエルゴステロールへの変換を担う $P450_{14DM}$ を阻害することにより、真菌細胞膜のエルゴステロール生合成を阻害する。その結果、メチル化されたステロール前駆体が蓄積し、細胞膜内のエルゴステロールが枯渇することにより、真菌細胞膜の構造と機能が弱まる［5.3.5.4-8：Microbiology Summary Report 2.1］。

3.4.1.1 *In vitro* 活性

イサブコナゾールは *in vitro* および臨床において、以下のほとんどの菌株に対して *in vitro* 活性を有する。菌株の内訳は、*Aspergillus fumigatus*、*Aspergillus flavus*、*Aspergillus niger*、*Aspergillus sydowi*、*Rhizopus oryzae*、*Absidia corymbifera*、*Fusarium solani*、*Coccidioides immitis*、*Cryptococcus neoformans*、*Cryptococcus gattii* および *Paracoccidioides brasiliensis* である（9766-CL-0104 試験 Appendix 13.2.6.2.1）（9766-CL-0103 試験 Appendices 13.2.6.1.1）（9766-CL-0103 試験 Appendix 13.2.6.4.3）（AK1820-301 試験 表 14.2-95、表 14.2-96）。

イサブコナゾールは、*Aspergillus nidulans* および *Aspergillus terreus* を含むほとんどのアスペルギルス属に対して *in vitro* 抗真菌作用を示し、CLSI 法では大部分（90%以上）のアスペルギルス属に対して MIC 値は 1 μg/mL 以下である。*In vitro* データでは、イサブコナゾールがこれらの菌種において同様の有効性を有することが示唆される。

3.4.2 動物での作用

イサブコナゾールは *Aspergillus fumigatus*（既知のアゾール耐性機序を有する分離株を含む）による全身および／または肺感染を有する免疫不全マウスおよび免疫不全ウサギ、*Aspergillus flavus* による全身感染を有する免疫不全マウス、および *Rhizopus oryzae* に感染した好中球減少症および糖尿病性ケトアシドーシスマウスにおいて抗真菌作用を示した。これらの試験におけるエンドポイントは、イサブコナゾール使用による感染動物の生存率の改善および／または腎臓、脳、肺などの標的臓器中生菌数の減少であった（5.3.5.4-8：Microbiology Summary Report 4.1.6）（5.3.5.4-8：Microbiology Summary Report 4.2.4）。

3.4.3 薬剤耐性

フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、またはポサコナゾールに対する感受性の低下を示す真菌分離株は、イサブコナゾールにおいても感受性の低下を示す可能性があり、これらのアゾール間で交叉耐性が生じる可能性が示唆される［2.6.2］。アゾール系抗真菌薬の交叉耐性と臨床アウトカムとの関連性は完全には明らかにされていない。

CYP51A 変異を有するアゾール耐性アスペルギルスを用いた *in vitro* 試験では、野生株と比較してイサブコナゾールの MIC は上昇する傾向が認められたものの、イサブコナゾールの抗真菌作用はある種の変異（G54 および M220）の影響を受けにくいことが示唆されている［2.6.2］（5.3.5.4-8：Microbiology Summary Report 4.1）。*In vivo* 試験では、変異株に対してイサブコナゾールは用量依存的に抗真菌作用を示した［2.6.2］。

アゾール交叉耐性が示された臨床例では、代替の抗真菌療法が必要となることがある。ある濃度範囲のイサブコナゾールに連続曝露した際、*in vitro* の MIC 検査ではイサブコナゾールに対する感受性の低下が認められた。しかしながら、耐性変異株の発現は稀であり、検査した他のアゾール類よりも頻度は低かった。イサブコナゾールに対する MIC 値が上昇した分離株について、耐性機序を特徴づけることはできなかった［2.6.2］（5.3.5.4-4：Isavuconazole Microbiology Clinical Summary Report 3.3）。また、これらの分離株は海外第 III 相試験において他のアゾール類に対する MIC 値も上昇した。*In vivo* において、これらの分離株は対応する野生株と同様の病原性を示したことから（5.3.5.4-4：Isavuconazole Microbiology Clinical Summary Report 3.3）、野生株と比較して病原性が高まる可能性は低いと考えられる。

4. 有効性の概括評価

4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概括

日本人深在性真菌症に対する有効性は、国内で実施した第 III 相試験（AK1820-301 試験）および海外の主要な 2 試験（9766-CL-0104 試験、9766-CL-0103 試験）の成績を中心に評価した。なお、これら 3 試験と国内で実施した第 I 相試験（2 試験）および海外第 I 相試験（9766-CL-0017 試験）の計 6 試験を評価資料とし、海外第 I 相試験（39 試験）および第 II 相試験（2 試験）の成績は参考資料とした。

本項では、国内で実施した AK1820-301 試験、海外で侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症の適応取得の根拠となった 9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験の成績を中心に記載した。その他の試験の概要および成績は 2.7.6 項に示した。

深在性真菌症は、細菌性の感染症と比べその発症頻度が低いこと、また、確定診断が難しいことから（1.2 項）、治験の対象となる症例が極めて限られることが想定された。そこで、国内第 III 相試験の実施に先立ち、試験デザインおよび国内承認申請時の臨床データパッケージについて、医薬品[redacted]相談（[redacted]）を行い、医薬品医療機器総合機構より助言を得た（1.3.2 項）。そこで構成した臨床データパッケージの概要を図 4-1 に示す。

AK1820-301 試験で対象とした疾患のうち、侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症は、既に海外で本剤が適応を有する疾患である。一方、慢性肺アスペルギルス症は海外で未評価であるが、肺結核の後遺症である空洞性病変（陳旧性肺結核症）を有することが罹患のハイリスクとなり得ることが知られており、結核罹患率が他の先進国より数倍高い本邦では（厚生労働省, 2018）、欧米と比較し慢性肺アスペルギルス症の罹患率が高いと推測されたことから、本邦では対象に加えた。また、本剤は海外でクリプトコックス症に対する適応を有していないが、海外試験に組み入れられたクリプトコックス症に対して本剤の有効性が示されたこと、クリプトコックス症に対する抗真菌薬の選択肢は限られていることから、本剤の適応取得により薬剤選択肢を広げることに意義があると考え、試験の対象とした。

海外データの利用にあたっては、以下の条件を満たせば、内因性／外因性民族的要因の影響を受けにくいと判断し、本剤の承認申請に海外での臨床試験成績を利用することは十分可能と考えた（1.3.2 項）。

- 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が海外試験（9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験）に組み込まれていること
- 主要な原因菌種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ること
- 薬物動態が人種間で大きく異ならないこと
- 国内外で真菌症治療に関する医療環境（診断および治療方法等）に大きな違いがないこと
- 日本人深在性真菌症患者を対象とした国内第 III 相試験で本剤の安全性および有効性が海外試験成績と顕著に異なる傾向がないこと

以上を踏まえ、本項では、国内外の第 III 相試験成績を中心に述べ、海外データを利用することの妥当性については［2.7.3.3.2.3］に要約した。

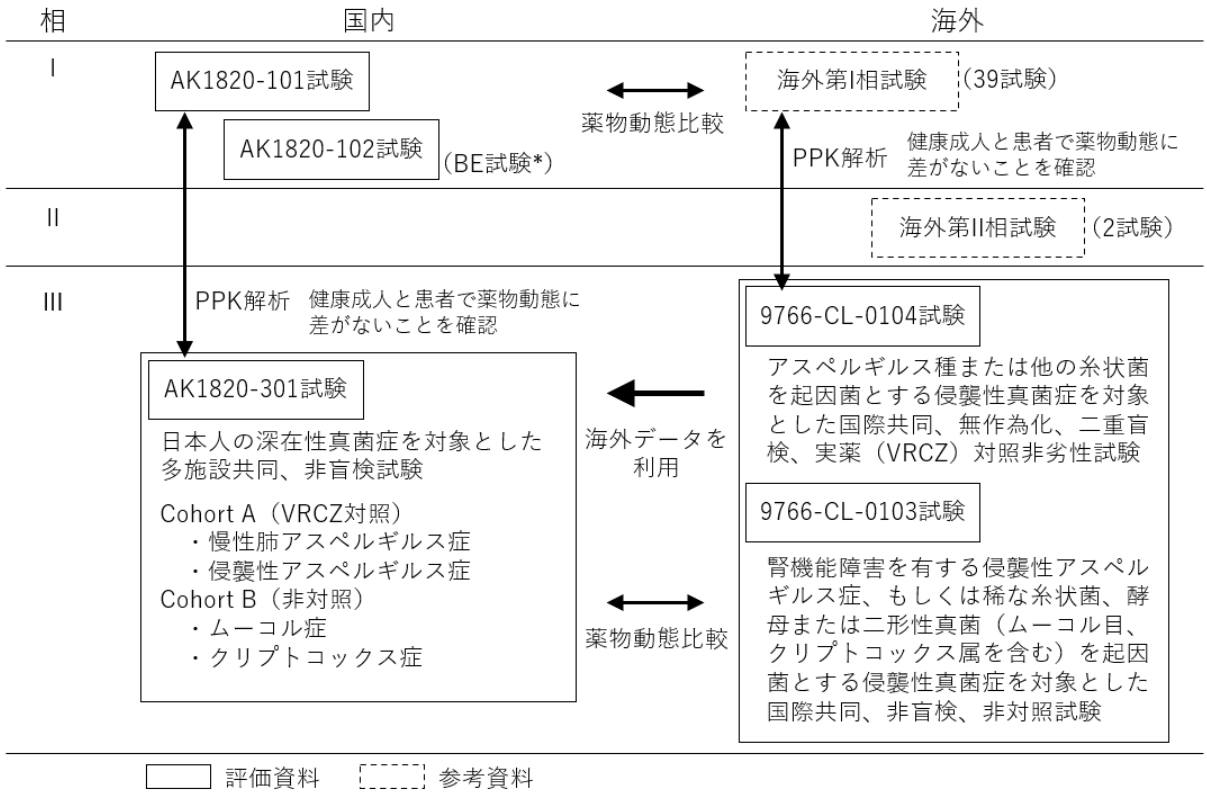


図 4-1 臨床データパッケージ

BE: 生物学的同等性、VRCZ: ボリコナゾール
*AK1820-102 試験（BE 試験）は治験相談後に計画した試験

4.2 試験方法の概略

有効性評価に用いた国内外の主要な 3 試験について、試験方法の概略を表 4-1 に示す。

表 4-1 試験方法の概略

試験名	AK1820-301 試験	
場所／施設数	日本／39 施設	
	Cohort A	Cohort B
対象	侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症 [a)]	ムーコル症、クリプトコックス症 [b)]
試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照	多施設共同、非盲検、非対照
目標被験者数	90 名（2：1 に無作為化 [c)]）	13 名（ムーコル症:3 名、クリプトコックス症 10 名）
投与期間	最大 84 日間	
投与方法	静脈内投与または経口投与	
主な評価項目	安全性（治験薬投与開始後に有害事象を発現した被験者の割合）、総合効果、臨床症状効果、画像診断効果の有効率、真菌学的効果の消失率	
主な組み入れ基準	20 歳以上の日本人成人男女	

試験名	9766-CL-0104 試験	9766-CL-0103 試験
場所／施設数	海外 26 ヵ国／102 施設	海外 11 ヵ国／34 施設
相	III 相	III 相
対象	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	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
試験デザイン	国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、非劣性試験	国際共同、非盲検、非対照試験
目標被験者数	510 名（1：1 に無作為化 [d)]）	150 名
投与期間	最大 84 日間	最大 180 日間 [e)]
投与方法	静脈内投与または経口投与 [f)]	静脈内投与または経口投与
主要評価項目	42 日目までの全死因死亡率	42 日目の総合効果の有効率
主な組み入れ基準	18 歳以上の成人男女	18 歳以上の成人男女

a) 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
b) 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
c) 疾患名（侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症）、体重（40 kg 以下、40 kg 超）を層別因子とし、イサブコナゾール群とボリコナゾール群が 2：1 となるように無作為化
d) 地理的地域（北アメリカ、西ヨーロッパ・オーストラリア・ニュージーランド、その他の地域）、同種骨髄移植の施行状況、コントロール不良の悪性腫瘍の有無を層別因子とし、イサブコナゾール群とボリコナゾール群が 1：1 となるように無作為化
e) 本剤を投与中に臨床的改善が認められ、かつ本剤が他の利用可能な抗真菌薬を上回る最善の治療であると判断された場合には、治験責任医師の要請および治験依頼者の承認に基づき、改訂版治験実施計画書のもと 180 日を超えて延長することが認められた（一部地域のみ）（4.2.3.3 項）
f) 9766-CL-0104 試験の負荷投与は静脈内投与に限られた（4.2.3.1 項）

4.2.1 対象

AK1820-301 試験では、侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症（慢性進行性肺アスペルギルス症および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およびクリプトコックス脳髄膜炎）を対象とした。このうち、侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症は、海外第 III 相試験で対象とした疾患であり、それぞれ 9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験で評価された。

慢性肺アスペルギルス症は、海外では未評価ながらも本邦では欧米と比べて罹患率が高いと推測されたこと、また、原因菌種は侵襲性と同様に *Aspergillus* 属であることから対象とした（1.3.2 項）。クリプトコックス症は海外で適応を有しないが、9766-CL-0103 試験に稀な真菌として組み入れられ有効性が示されたことから、薬剤選択肢を広げることに意義があると考え対象とした（1.3.2 項）。

AK1820-301 試験では、対象患者を適切に選択できるよう、国内外で広く用いられている European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group（EORTC/MSG）が定める基準（Donnelly JP et al, 2020）を参考に、慢性肺アスペルギルス症は主に「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」（河野茂 他, 2014）を参考に組み入れ基準を設定した。また、海外で実施した 9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験はともに、EORTC/MSG が定める基準に従い設定したことから、各疾患の組み入れ基準は国内外で類似していた。

9766-CL-0104 試験では、対照薬に設定したボリコナゾールの注射剤に、賦形剤として β-シクロデキストリンが含まれており、添付文書（VFEND®, 2021）の記載に基づき腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満）は除外とした。同様に、ボリコナゾールを対照薬に設定した AK1820-301 試験の Cohort A においても静脈内投与で開始予定の患者については腎機能障害患者を除外した。一方、非盲検、非対照試験とした 9766-CL-0103 試験では、腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症を対象とし、ベースライン時に腎機能障害を有する患者での有効性および安全性を確認した。

以上、試験により対象とした真菌症に一部相違がみられるものの、対象患者は当該領域で最も参照される診断・治療ガイドラインの基準に従い組み入れられ、各疾患の診断基準は国内外で類似していた。また、腎機能障害患者を対象とした試験を実施し、腎機能障害患者に対する本剤の使用制限の有無を確認した。

4.2.2 試験デザイン

有効性評価に用いた AK1820-301 試験、9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験の試験デザインを以下に示す。なお、各試験における治療法、有効性評価方法、対象集団の詳細は、それぞれ 4.2.3 項、4.2.4 項、4.3.1 項に記載した。

4.2.2.1 AK1820-301 試験

AK1820-301 試験は、日本人深在性真菌症患者を対象とした多施設共同、非盲検試験である。本試験では、イサブコナゾニウム硫酸塩 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg、以下、イサブコナゾール相当量で表示する）を最大 84 日間、静脈内投与または経口投与したときの安全性および有効性を検討した。主要評価項目は、安全性（治験薬投与開始後に有害事象を発現した被験者の割合）とした。有効性は主に、臨床症状、画像所見、真菌学的検査等を指標とし、総合的に評価した。目標被験者数は、アスペルギルス症 90 名、ムーコル症 3 名、クリプトコックス症 10 名とした。

本試験では、対象疾患別にコホートを設定した。Cohort A ではアスペルギルス症を対象とし、疾患名（侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症）、体重（40 kg 以下、40 kg 超）を層別因子として、イサブコナゾール群とボリコナゾール群が 2：1 となるよう無作為に割り付けた。ボリコナゾールは、国内外でアスペルギルス症に対する第一選択薬として用いられていることから対照薬とした（Ullmann AJ et all, 2018）、（Patterson TF et al, 2016）、（河野茂 他, 2014）。Cohort B はムーコル症およびクリプトコックス症を対象とし、イサブコナゾール群のみに割り付けた。治験薬を投与されたすべての被験者に対し、規定の調査・観察を行った。また、安全性を確認するため、治験薬投与終了後 28 日間を追跡調査期とした。

なお、本剤と対照薬のボリコナゾールでは用法が異なること、また、ボリコナゾールは被験者の体重や肝機能の変動により用量を変更する可能性があることから、実施可能性の観点より、非盲検とした。ただし、治験依頼者および治験責任医師とは独立した感染症の専門家からなるデータレビュー委員会（DRC）が登録時の診断分類、有効性および死因を評価した。また、対照薬を設定した Cohort A では、DRC は盲検下でこれらを評価した。

4.2.2.2 9766-CL-0104 試験

9766-CL-0104 試験は、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国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照非劣性試験である。本試験では、イサブコナゾール 200 mg を最大 84 日間、静脈内投与または経口投与したときの有効性および安全性を検討した。治験薬による一次治療（真菌症に対する初回治療）開始後 42 日目までの全死因死亡率を主要評価項目とし、本剤のボリコナゾールに対する非劣性を検証した。目標被験者数は 510 例とした。

被験者は、地理的地域、同種骨髄移植の施行状況またはコントロール不良の悪性腫瘍の有無に基づき層化され、イサブコナゾール群またはボリコナゾール群に 1：1 に割り付けられた。ボリコナゾールは、侵襲性アスペルギルス症に対する第一選択薬であることから（Ullmann AJ et all, 2018）、（Patterson TF et al, 2016）、対照薬とした。治験薬を投与されたすべての被験者に対し、規定の調査・観察を行った。また、安全性確認のため、治験薬投与終了後 28 日間を追跡調査期とした。

なお、本試験では、被験者の安全性確保の観点から、独立データ安全性モニタリング委員会（IDSMB）を設置し、本試験のデータを継続的にモニタリングした。また、治験依頼者および治験責任医師とは独立した感染症の専門家からなる DRC が登録時の診断分類、有効性および死因を盲検下で評価した。

4.2.2.3 9766-CL-0103 試験

9766-CL-0103 試験は、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（ムーコル目やクリプトコックス属を含む）を起因菌とする侵襲性真菌症患者を対象とした国際共同、非盲検、非対照試験である。本試験では、イサブコナゾール 200 mg を最大 180 日間（一部地域では 180 日超）、静脈内投与または経口投与したときの有効性および安全性を検討した。

本試験では、腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症患者に加えて、稀な糸状菌、酵母または二形性真菌を有する患者（本剤の治療が一次治療、または、他剤無効、他剤不耐容のため救済治療とした患者）を対象に、治療の総合効果を主要な評価項目として評価した。当初の計画では、目標被験者数は 100 名としていたが、腎機能障害患者を 30 名以上、また、十分なムーコル症患者数を確保するため、最終的な目標被験者数は 150 名とした。

治験薬を投与されたすべての被験者に対し、規定の調査・観察を行った。また、安全性確認のため、治験薬投与終了後 28 日間を追跡調査期とした。

本剤を投与中に臨床的改善が認められ、かつ本剤が他の利用可能な抗真菌薬を上回る最善の治療であると判断された場合には、治験責任医師の要請および治験依頼者の承認に基づき、180 日を超えて投与を延長することが認められた（4.2.3.3 項）。

なお、本試験では、被験者の安全性確保の観点から、IDSMB を設置し、本試験のデータを継続的にモニタリングした。また、治験依頼者および治験責任医師とは独立した感染症の専門家からなる DRC が登録時の診断分類、有効性および死因を盲検下で評価するとともに、本剤による治療が一次治療であったか、以前の抗真菌薬治療が無効または不耐容で治療を開始したか否かを評価した。

4.2.3 治療法

4.2.3.1 用法・用量

本剤による治療法は、AK1820-301 試験、9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験のいずれもイサブコナゾニウム硫酸塩 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を約 8 時間おきに 6 回（48 時間）負荷投与、負荷投与終了 12～24 時間後より 1 日 1 回維持投与とした。

投与開始時の投与経路について、9766-CL-0104 試験では二重盲検比較の対照薬に設定したボリコナゾールの負荷投与が静脈内投与に限られているため（VFEND®, 2021）、両群ともに静脈内投与での開始に限定した。AK1820-301 試験および 9766-CL-0103 試験は非盲検試験であるため、いずれの経路からも投与開始可能とした。

投与経路の切り替えについて、9766-CL-0104 試験では静脈内投与による負荷投与終了後は、被験者の状態に応じて随時切り替え可とした。AK1820-301 試験では、静脈内投与から経口投与への切り替えは可能であるが、その逆は不可とした。理由は、経口投与から静脈内投与への切り替えは、症状増悪によるものである可能性が考えられること、様々な切り替えパターンがあると結果の解釈が複雑になるケースが想定されたことから不可とした。9766-CL-0103 試験は、対象とした患者の全身状態や治療経過（入院・外来など）が多種多様であることを想定し、投与期間中いずれの方向への切り替えも随時可能とした。

なお、AK1820-301 試験の Cohort A では、対照薬に設定したボリコナゾールを投与する際は、添付文書（ブイフェンド®, 2021）の記載事項を参考に、体重、肝機能等により投与量の調整を行うこと、また、必要に応じて投与期間中は血漿中濃度モニタリングを行うこととした。

4.2.3.2 併用禁止薬

本剤の深在性真菌症に対する有効性評価（主として、臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果およびこれら指標から評価する総合効果）に影響を及ぼす可能性があるため、AK1820-301 試験、9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験のいずれにおいても治験薬以外の全身性抗真菌薬はすべて併用禁止とした。

AK1820-301 試験では、本剤の米国および欧州における添付文書記載事項（CRESEMBA®, 2021）、ならびにボリコナゾールの本邦における添付文書記載事項（ブイフェンド®, 2021）を参考に、併用禁止薬を設定した。ただし、ムーコル症およびクリプトコックス症と診断された被験者は、イサブコナゾール群にのみに割り付けたため、ボリコナゾールの併用禁忌となる薬剤は併用禁止としなかった。

4.2.3.3 試験期間（投与期間）

深在性真菌症に対する抗真菌薬の治療期間は、特に規定はないものの、通常は最低 6～12 週間、免疫抑制状態が続く場合や臨床効果に基づき必要と判断される場合は、それ以上の治療が必要となる（河野茂 他, 2014）、（Patterson TF et al, 2016）。国内外の第 III 相試験の投与期間は、当該試験の目的に応じて適切な期間を設定した。

AK1820-301 試験および 9766-CL-0104 試験の投与期間は最大 84 日間、9766-CL-0103 試験は最大 180 日間とした。9766-CL-0103 試験は、試験開始当初、84 日間と設定していたが、ムーコル症やクリプトコックス症など長期治療を必要とする真菌感染症患者が組み入れられる可能性を考慮し、180 日間に変更した（5.3.5.2-1：9766-CL-0103 試験 CSR 13.1.1 治験実施計画書

第 3 版）。さらに、本剤投与中に臨床的改善が認められ、かつ本剤が他の利用可能な抗真菌薬を上回る最善の治療であると判断された場合には、治験責任医師の要請および治験依頼者の承認に基づき、改訂版治験実施計画書（5.3.5.2-1：9766-CL-0103 試験 CSR 13.1.1 治験実施計画書第 4 版）のもと、180 日を超えて投与を延長することが認められた。

4.2.4 有効性の評価方法

4.2.4.1 評価項目および評価方法

有効性の評価項目とその評価方法は国内外で類似していた。深在性真菌症は、臨床症状、画像所見、真菌学的検査および血清学的検査等の補助診断法より総合的に診断される（河野茂 他, 2014）、（Donnelly JP et al, 2020）、（Patterson TF et al, 2016）。したがって、本剤の有効性はこれらを指標として総合的に評価した。具体的には、「臨床症状効果」、「画像診断効果」、「真菌学的効果」を評価項目として設定し［2.7.3.1.5］、それぞれに効果判定基準（改善、不変、悪化等）を設けた。各判定結果から総合的に有効、無効を判定し、これを「総合効果」とした［2.7.3.1.6］。各効果判定基準は、EORTC/MSG が定める基準（Segal BH et al, 2008）を参考に、国内試験ではこれらに加えて国内ガイドライン（河野茂 他, 2014）を参考に設定した。また、各疾患の診断分類および有効性評価は、治験依頼者および治験責任医師とは独立した感染症の専門家からなる DRC が行い、評価者によるバイアスを最小化した。以上の評価方法は、欧州医薬品委員会（CHMP）が定める侵襲性真菌症に対する抗真菌薬治療の臨床評価に関するガイドライン（EMA, 2010）とも一致していた。

深在性真菌症の中でも侵襲性真菌症は、一度発症すると急速に進行し、死に直結する重篤な疾患である（1.2.1 項）。したがって、侵襲性真菌症患者を対象とした 9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験では、全死因死亡率を薬効評価の重要な指標として評価した。また、侵襲性アスペルギルス症に抗真菌薬を投与したときの死亡率は、12 週目（84 日目）よりも 6 週目（42 日目）のほうがより適切なエンドポイントである可能性が示唆されたこと（Wingard JR, 2008）、加えて、過去の文献（約 200 文献）の詳細なレビューの結果より、9766-CL-0104 試験の主要評価項目は、42 日目までの全死因死亡率とした［2.7.3.1.5］。

以上、AK1820-301 試験、9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験の深在性真菌症に対する診断や評価方法は、国内外のガイドラインに沿うものであり、各試験で類似していた。

4.2.4.2 統計解析（分析感度）

AK1820-301 試験および 9766-CL-0103 試験は、いずれも統計学的に十分な検出力を有する無作為化比較試験の実施は困難であったため、有効性の評価は記述統計によるものとなった。一方、9766-CL-0104 試験は、無作為化二重盲検比較試験とし、ボリコナゾールに対する非劣性を検証した。本項では、9766-CL-0104 試験が適切な分析感度を有しており、また、非劣性限界値は妥当であると判断した理由を示す。

9766-CL-0104 試験で本剤の比較対照群に設定したボリコナゾールは、過去に侵襲性アスペルギルス症に対する無作為化比較試験において効果が示されており（Herbrecht R et al, 2002）、国内外のガイドラインでは、侵襲性アスペルギルス症に対する第一選択薬となっている（Ullmann AJ et all, 2018）、（Patterson TF et al, 2016）、（河野茂 他, 2014）。また、ボリコナゾールの過去の試験と同様の評価項目や評価方法を用いたこと、診断分類や組み入れ基準は、

EORTC/MSG ガイドラインに従い、有効性評価に影響を及ぼす併用薬の使用は制限したことなどから、試験デザインは適切であったと考える。

主要評価項目である 42 日目までの全死因死亡率に対し、群間差の非劣性マージンは 10%と設定した。当該領域におけるプラセボ対照試験が過去に存在しないことから、公表文献のメタアナリシス［5.3.5.4-6］より、未治療患者の 42 日目までの全死因死亡率を 84.8%（95%信頼区間 75.1～94.5%）と推定した。また、ボリコナゾールの 42 日目までの全死因死亡率は、アムホテリシン B を対照とした無作為化比較試験（Herbrecht R et al, 2002）の結果より、18.8%（95%信頼区間 12.4～25.1%）を用いた。未治療患者（プラセボ群とみなす）とボリコナゾール投与患者の効果の差（推定治療効果）を保守的に推定した場合、50.0%｛（プラセボ群の 95%信頼区間下限値 75.1%）－（ボリコナゾール群の 95%信頼区間上限値 25.1%）｝と算出された。したがって、非劣性マージン 10%は、イサブコナゾールがプラセボより優れており、かつボリコナゾールの推定治療効果の少なくとも 80%を担保するものである。以上より、本試験の非劣性マージンは、以上のエビデンスから、ロバストに 10%と設定した。本設定の詳細は［5.3.5.4-6］に示した。

9766-CL-0104 試験で実際に組み入れられた被験者は、白血病や同種骨髄移植など血液疾患を有する被験者が主であり、過去のボリコナゾールの臨床試験（Herbrecht R et al, 2002）の被験者背景と類似していた。また、有資格者により適切に治験薬が投与され、不適切な投与を受けた被験者は少数であり、有効性評価に影響を及ぼすものではなかった。本試験ではボリコナゾール群の 42 日目までの全死因死亡率を約 20%と仮定しデザインしたが、試験の結果、実際に 20.2%であり、想定した結果が得られたことから、当該試験計画は妥当であったと考える。主要評価項目に客観的な指標である全死因死亡率を用い、副次評価項目の総合効果は独立した DRC が盲検下で判定し、評価の偏りを最小化した。

以上より、9766-CL-0104 試験は適切に実施され、十分な分析感度を有していると考える。

4.3 試験対象の特性

4.3.1 試験対象とした患者集団の特性

国内で実施した AK1820-301 試験は、慢性型の深在性真菌症が大部分を占めたため、呼吸器内科領域の患者が多かった。一方、9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験はいずれも侵襲性の深在性真菌症を対象としたため、血液疾患領域の患者が主であった。したがって、患者集団の特性に一部相違がみられた。

以下、各試験の人口統計学的およびその他の基準値の特性は、有効性の主な解析対象集団、すなわち、AK1820-301 試験は mITT 集団（疾患別）、9766-CL-0104 試験は ITT 集団、9766-CL-0103 試験は mITT-*Mucorales* 集団および mITT-*Aspergillus* 集団で記載した。

AK1820-301 試験の Cohort A のうち、慢性肺アスペルギルス症において、被験者特性はイサブコナゾール群およびボリコナゾール群で概ね均衡していた。両群で男性が 8 割以上を占め、年齢の中央値は、イサブコナゾール群 68.0 歳、ボリコナゾール群 69.0 歳で、両群ともに 65 歳を超える高齢者が 6 割を占めた。体重および BMI の中央値は、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、体重は 52.9 kg、50.3 kg、BMI は 19.34 kg/m^2、17.99 kg/m^2 であり、約半数で低体重（18.5 未満）であった。腎機能低下（eGFR < 60 mL/min/1.73m^2 未満）を有する被験者の割合は、イサブコナゾール群で 11.5%、ボリコナゾール群で 25.9%とイサブコナゾール群で低かったが、有効性評価に影響を及ぼす違いではないと考えられた。基礎疾患は両群と

もに、慢性閉塞性肺疾患や肺結核などの肺疾患や肺空洞形成をベースに有する被験者が多かった。Cohort A のうち、侵襲性アスペルギルス症は、イサブコナゾール群では 3 名中 2 名が男性で、年齢は 54～65 歳、BMI は 23.1～24.0 kg/m^2 であった。イサブコナゾール群の 3 名はそれぞれ基礎疾患に、急性骨髄性白血病、成人 T 細胞性リンパ腫、骨髄異形成症候群を有していた。また、ボリコナゾール群の 1 名は男性 61 歳、BMI 25.33 kg/m^2 であり、骨髄異形成症候群を有していた。Cohort B のムーコル症 3 名はすべて男性で、年齢は 67～82 歳、BMI は 15.6～21.7 kg/m^2 であり、関節リウマチや免疫抑制剤療法、胸部外科手術歴などを有していた。また、クリプトコックス症 10 名では、女性が 6 割を占め、年齢および BMI の中央値は、68.5 歳、22.97 kg/m^2 であり、関節リウマチやステロイド療法歴、慢性閉塞性肺疾患、血液悪性腫瘍などを有していた［2.7.3.3.1.2.1］。

9766-CL-0104 試験の ITT 集団において、両群で特記すべき背景の違いはなかった。両群ともに被験者の約 8 割が白人、約 6 割が男性であった。年齢の中央値は、イサブコナゾール群 54.0 歳、ボリコナゾール群 53.5 歳であり、65 歳を超える高齢者は両群ともに 20%程度であった。体重および BMI の中央値は、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、体重は 66.10 kg、66.30 kg、BMI は 23.44 kg/m^2、23.41 kg/m^2 と同程度であった。本試験は、侵襲性真菌症患者を対象としたことから、被験者の約 8 割以上が血液悪性腫瘍を有していた。両群ともに 60%を超える被験者が好中球減少状態であり、約 70%の被験者がコントロール不良な悪性腫瘍を有していた。また、T 細胞の活性を抑制する免疫抑制剤を使用している被験者はいずれの群も 40%を超えていた。基礎疾患は両群ともに急性骨髄性白血病が最も多く、次いで、急性リンパ性白血病が多かった［2.7.3.3.1.2.2］。

9766-CL-0103 試験の mITT-*Mucorales* 集団は、被験者の約 7 割が白人、約 8 割を男性が占めた。年齢および BMI の中央値は 50 歳、24.77 kg/m^2 であり、主に急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、糖尿病を有していた。また、mITT-*Aspergillus* 集団では、被験者の約 9 割が白人、約 6 割が男性、年齢および BMI の中央値は 60.5 歳、23.35 kg/m^2 であり、主に急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病を有していた［2.7.3.3.1.2.3］。

各試験を比較した場合、AK1820-301 試験の被験者は、9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験の被験者に比べて体重、BMI がいずれも低い傾向であった。これは、人種による体格の違いを反映したものと考えられる。また、AK1820-301 試験では高齢者に多いとされる慢性肺アスペルギルス症を対象としたため、年齢が高く、慢性閉塞性肺疾患や肺結核、肺空洞形成をベースに有する被験者が多かった。侵襲性真菌症の患者数は限られたが、いずれも抗がん剤治療等の易感染状態から日和見感染として発症しており、これら患者背景は侵襲性真菌症を対象とした海外試験と一致していた。9766-CL-0104 試験や 9766-CL-0103 試験では、比較的年齢が低く、血液悪性腫瘍や骨髄移植歴を有し、好中球減少状態である被験者が多かった。患者背景の違いは、各試験で対象とした真菌症の相違を反映したものと考えられる。

4.3.2 対象集団と市販後に本剤の使用が想定される患者集団との比較

国内第 III 相試験（AK1820-301 試験）および海外第 III 相試験（9766-CL-0104 試験、9766-CL-0103 試験）で組み入れた患者集団は、本邦で市販後に本剤の使用が想定される患者集団を代表する集団であった。

本邦では欧米に比べて慢性肺アスペルギルス症が多いことが想定されたため（1.2.1 項）、AK1820-301 試験では、侵襲性に加えて慢性肺アスペルギルス症を対象とした。実際に、本試

験に組み入れられた患者は慢性肺アスペルギルス症が大部分を占め、慢性閉塞性肺疾患や肺結核などの肺疾患や肺空洞形成をベースに有する高齢者が多かった。これらは本疾患のリスク因子であり（河野茂 他, 2014）、実臨床でみられる患者の特徴と一致していた。AK1820-301 試験で組み入れられた侵襲性アスペルギルス症は、患者数は限られたが、いずれも抗がん剤治療等による免疫抑制状態から真菌症を発症しており、侵襲性アスペルギルス症を発症する患者背景と一致していた（河野茂 他, 2014）。これは、侵襲性真菌症を対象とした海外試験の被験者背景とも同様であった［2.7.3.3.1.2］。以上より、国内外で組み入れられたアスペルギルス症の患者集団は、市販後に本剤の使用が想定されるアスペルギルス症患者を代表するものと考える。

AK1820-301 試験に組み入れられたムーコル症は、いずれも呼吸器内科や耳鼻科領域の呼吸器疾患患者であった。海外試験で対象とした血液疾患をベースに有する侵襲性ムーコル症患者と背景は若干異なるが、ムーコル症は血液内科領域に限らず呼吸器内科や耳鼻科領域にもみられる疾患であり（河野茂 他, 2014）、実臨床の患者集団と矛盾しない。したがって、国内外試験における患者集団は、市販後の使用が想定されるムーコル症の患者像と類似していた。

AK1820-301 試験に組み入れられたクリプトコックス症は、いずれも当疾患で代表的な肺クリプトコックス症であった（河野茂 他, 2014）。肺クリプトコックス症は、基礎疾患の有無にかかわらず発症するが、種々の要因により血中に移行した場合は播種性クリプトコックス症を発症する（河野茂 他, 2014）、（泉川公一 他, 2019）。播種性クリプトコックス症の中でも特にクリプトコックス脳髄膜炎は、本菌の中枢神経系親和性が臨床病理学的に特筆すべき病態とされ、一病型として独立して扱われることが多い（泉川公一 他, 2019）。本疾患は極めて稀な疾患であるため、AK1820-301 試験での組み入れはなかったが、海外で実施した 9766-CL-0103 試験では組み入れられた［2.7.3.3.2.1.3.2］。すなわち、治験での患者集団は、市販後に使用が想定されるクリプトコックス症全般を代表する集団と考えられる。

以上より、国内および海外の第 III 相試験に組み入れた患者集団は、本邦における製造販売承認後に本剤の使用が想定される患者集団を反映していると考えられた。

4.4 有効性の概要

国内外の第 III 相試験より、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に対する本剤の有効性が示された。疾患ごとに各試験から得られた主な有効性データを以下に示す。

4.4.1 アスペルギルス症

4.4.1.1 慢性肺アスペルギルス症

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。有効性の主な評価項目である 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）、EOT は 82.7%（43/52 名）、77.8%（21/27 名）であり［2.7.3：表 3-13］、［2.7.3：図 7-2］、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［2.7.3：表 7-26］。

慢性肺アスペルギルス症の DRC 判定による臨床症状効果の有効率は、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 69.2%（36/52 名）、55.6%（15/27 名）、84 日目は 73.1%（38/52 名）、63.0%（17/27 名）、EOT は 71.2%（37/52 名）、66.7%（18/27 名）であった［2.7.3：表 7-34］。また、画像診断効果の有効率は、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 80.8%（42/52 名）、63.0%（17/27 名）、84 日目は 80.8%（42/52 名）、70.4%（19/27 名）、EOT は 78.8%（41/52 名）、74.1%（20/27 名）であった［2.7.3：表 7-35］。真菌学的効果の消失率は、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 17.3%（9/52 名）、30.8%（8/26 名）、84 日目は 26.9%（14/52 名）、30.8%（8/26 名）、EOT は 26.9%（14/52 名）、34.6%（9/26 名）であった［2.7.3：表 7-36］。臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果のいずれの評価でも、イサブコナゾール群はボリコナゾール群と同程度またはそれ以上の有効率を示した。

4.4.1.2 侵襲性アスペルギルス症

国内で実施した AK1820-301 試験では、侵襲性アスペルギルス症 3 名のうち 1 名で本剤の有効性が示された。DRC 判定による総合効果の有効率は、42 日目および EOT でいずれも 33.3%（1/3 名）、ボリコナゾール群 1 名は 42 日目および EOT で 100.0%（1/1 名）であった［2.7.3：表 7-25］。イサブコナゾール群で有効と判定された 1 名は、骨髄異形成症候群に対する抗がん剤治療により遷延する好中球減少状態の中で発症した侵襲性アスペルギルス症（臨床診断例）であった。本被験者は、肝機能検査値異常のため 62 日目に治験薬投与を中止した。奏功中止のため 84 日目も評価されたが、予防目的で他の全身性抗真菌薬が投与中であったため、当該時点は判定不能とされた。各時点の臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果の DRC 判定はそれぞれ 42 日目では、改善、有効、不変、EOT では、解消、有効、推定不変であり、いずれの時点も総合効果は有効（部分改善）とされた。イサブコナゾール群で無効扱いとなった 2 名は、ともに重篤な経過を辿り、それぞれ 12 日目および 33 日目に死亡した［2.7.3.3.2.1.1.2.1］。ボリコナゾール群で有効とされた 1 名は、主治医による規定外用量への増量の申し出より、37 日目に投与中止した。DRC では、4 日目に施行した同種造血幹細胞移植の影響でアスペルギルス症に対する治療効果判定は難しいものの、EOT の臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果はそれぞれ、解消、有効、判定不能とし、総合効果は有効（完全解消）と判定された［2.7.3.3.2.1.1.2.1］。

9766-CL-0104 試験は、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二重盲検実薬対照非劣性試験であった。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%、ボリコナゾール群で 20.2%と同程度であった（表 4-2）。層別因子の影響を調整後の群間差（イサブコナゾール群−ボリコナゾール群：−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、ボリコナゾールに対するイサブコナゾールの非劣性が示された。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）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）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を明確に示した（表 4-2）。

表 4-2 42 日目までの全死因死亡率（ITT および myITT 集団）－9766-CL-0104 試験

	ISA		VRC		Adjusted Treatment Difference (%)
	N	n (%)	N	n (%)	95%CI (%)
ITT	258	48 (18.6)	258	52 (20.2)	−1.0 (−7.759, 5.683)
mITT	143	28 (19.6)	129	30 (23.3)	−2.6 (−12.184, 6.916)
myITT	123	23 (18.7)	108	24 (22.2)	−2.7 (−12.893, 7.542)

ISA: Isavuconazole; VRC: Voriconazole; CI: confidence interval.
ITT: All randomized patients who received at least one administration of study drug.
mITT: ITT patients who had proven or probable invasive fungal disease (IFD) as determined by the DRC.
myITT: mITT patients with proven or probable invasive aspergillosis (IA) based on cytology, histology, culture or GMc.
Source: 9766-CL-0104 試験 CSR Tables 12.3.1.1 and 12.3.1.4（5.3.5.1-2）

84 日目までの全死因死亡率（ITT 集団）は、イサブコナゾール群 29.1%、ボリコナゾール群 31.0%で同程度であり、調整後の投与群間差（−1.4%）は、42 日目までの全死因死亡率と変わらなかった［2.7.3：表 7-41］。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 84 日目までの全死因死亡率は、イサブコナゾール群 28.5%、ボリコナゾール群 36.1%とイサブコナゾール群のほうが低く、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、−5.7%（95%信頼区間 −17.062～5.577%）であった。その他の様々な解析対象集団でも同様の結果を示した［2.7.3：表 7-41］。

このように、本剤投与は、侵襲性アスペルギルス症に対して約 3 ヵ月にわたり生命予後を改善する効果が確認された。

主な副次評価項目の DRC 判定による EOT の総合効果（mITT 集団）の有効率は、イサブコナゾール群 35.0%、ボリコナゾール群 36.4%と同程度であった［2.7.3：表 3-17］。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 EOT の総合効果は、イサブコナゾール群 35.0%、ボリコナゾール群 38.9%と同程度であった［2.7.3：表 3-18］。

9766-CL-0103 試験に組み入れられた被験者のうち、DRC 判定によりアスペルギルスのみを起因菌とする感染症と分類された被験者集団（mITT-*Aspergillus* 集団）の 42 日目までの全死因死亡率は 12.5%（3/24 名）、84 日目までの全死因死亡率は 25.0%（6/24 名）であった［2.7.3：表 3-20］。DRC 判定による EOT の総合効果の有効率は 34.8%（8/23 名）であり［2.7.3：表 3-21］、この結果は、9766-CL-0104 試験の mITT 集団および myITT 集団の有効率（ともに 35.0%）と類似していた。なお、前述したとおり（4.2.1 項）、ボリコナゾールの静注用剤には使用上の制限があるため、9766-CL-0104 試験では、腎機能障害者（クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 未満）は除外したが、9766-CL-0103 試験では組み入れた。そこで、9766-CL-0104 試験と 9766-CL-0103 試験を併合した腎機能障害（eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満）の有無別解析を行った［2.7.3.3.2.1.1.2.4］。その結果、腎機能障害者（31 名）および非腎機能障害者（112 名）の 42 日目までの全死因死亡率は、それぞれ 12.9%および 18.8%であり［2.7.3：表 3-25］、腎機能障害者の被験者数が少ないことを考慮すると明確な違いはなかった。また、84 日目までの全死因死亡率は、それぞれ 25.8%および 28.6%と同程度であった［2.7.3：表 3-25］。DRC 判定による EOT の総合効果の有効率も腎機能障害者および非腎機能障害者でそれぞれ 32.3%、36.0%と

同程度であった［2.7.3：表 3-27］。これら併合解析の結果より、侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の有効性は、腎機能障害の有無にかかわらず、一貫して示された。

以上、国内外の臨床試験成績より、侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の有効性が示された。

4.4.2 ムーコル症

国内で実施した AK1820-301 試験では、ムーコル症 3 名のうち 1 名で本剤の有効性が示された。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 33.3%（1/3 名）であった［2.7.3：表 7-25］。有効と判定された 1 名は、当初、慢性肺アスペルギルス症の臨床診断例として本試験に登録され、Cohort A のイサブコナゾール群に割り付けられたが、投与開始 7 日目の喀痰より *Cunninghamella bertholletiae* が分離、同定されたことから、試験計画書の規定に従い、Cohort B（イサブコナゾール群のみ）へ移行した。DRC においても真菌学的検査、画像所見、臨床的経過などからムーコル症の確定例と判定された。各時点の臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果はそれぞれ 42 日目では解消、不変、消失、EOT では、改善、有効、消失であり、いずれの時点も総合効果は有効（部分改善）とされた。無効扱い（判定不能）となった 2 名は、極めて難治かつ全身状態不良の症例であり、いずれも投与開始後早期（それぞれ 12 日目、19 日目）に死亡した［2.7.3.3.2.1.2.1］。

9766-CL-0103 試験に組み入れられた被験者のうち、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（mITT-*Mucorales* 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）であった［2.7.3：表 3-29］。また、治療状況別における 42 日目および 84 日目までの全死因死亡率はそれぞれ、一次治療では 33.3%（7/21 名）、42.9%（9/21 名）、他剤無効では共に 45.5%（5/11 名）、他剤不耐容では共に 40.0%（2/5 名）であった。DRC 判定による EOT の総合効果の有効率は 31.4%（11/35 名）であった［2.7.3：表 3-31］。また、治療状況別では、一次治療、他剤無効、他剤不耐容でそれぞれ、31.6%（6/19 名）、36.4%（4/11 名）、20.0%（1/5 名）であった。以上、全死因死亡率および総合効果の有効率は本剤の一次治療、他剤無効、不耐容の患者においても大きく異なるものではなく、本剤のムーコル症に対する一貫した有効性が示された。

なお、上記はいずれも本剤の単群試験であったが、示された全死因死亡率は、現在、国内外のガイドライン（Cornely OA et al, 2019）、（河野茂 他, 2014）で一次治療として推奨されているアムホテリシン B やサルベージ療法（救済治療）として推奨されているポサコナゾールの臨床評価に関する文献報告の結果と類似していた［2.7.3.3.2.1.2.3］。なお、DRC 判定による総合効果の有効率は、疾患は異なるものの、同じ侵襲性真菌症である侵襲性アスペルギルス症の有効率と同程度であった。

加えて、9766-CL-0103 試験から得られたムーコル症に対する本剤の有効性と臨床現場で用いられている標準治療の有効性を比較するため、国際的な Web データベースを用いた Matched-Case Control 研究を行った［2.7.3.3.2.1.2.4］。本研究では、9766-CL-0103 試験でムーコル症として本剤の一次治療を受けた患者と Fungiscope Registry Database に登録されたムーコル症でアムホテリシン B の一次治療を受けた患者をマッチさせた。その結果、42 日目までの全死因死亡率は、9766-CL-0103 試験のムーコル症患者で 33.3%、Fungiscope Registry の登録ムーコル症患者で 39.4%と同程度であった［2.7.3：表 3-41］。また、Kaplan-Meier 法による 84 日目までの生存曲線もほぼ一致していた［2.7.3：図 3-4］。臨床試験とヒストリカルコントロー

ルの比較にはいくつかの限界があるものの、本剤がムーコル症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（Marty FM et al, 2016）。

以上、国内外の臨床試験成績および Matched-Case Control 研究結果より、ムーコル症に対する本剤の有効性が示された。

4.4.3 クリプトコックス症

AK1820-301 試験では、クリプトコックス症 10 名が組み入れられ、すべて肺クリプトコックス症であり、播種性クリプトコックス症やクリプトコックス脳髄膜炎の組み入れはなかった。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）と高かった［2.7.3：表 3-42］。なお、死亡例はなかった。DRC 判定による臨床症状効果の有効率は、Day 42 は 0.0%（0/10 名）、Day 84 および EOT ではともに 10.0%（1/10 名）であった［2.7.3：表 7-34］。これは、投与開始時と評価時点のいずれも臨床症状を認めず無症状であり、不変と判定された被験者が多かったためである［2.7.3.3.2.1.3.1］。画像診断効果の有効率は、42 日目、84 日目、EOT の各時点でいずれも 90.0%（9/10 名）であった［2.7.3：表 7-35］。真菌学的効果の消失率は、42 日目は 0.0%（0/9 名）、Day 84 および EOT ではともに 11.1%（1/9 名）であった［2.7.3：表 7-36］。これは、投与開始時と評価時点のいずれも真菌学的検査で原因真菌が検出されず不変と判定された被験者、または検体（喀痰等）が採取されなかった、あるいは投与開始時と評価時点で採取検体や検査の種類が異なっていたため判定不能とされた被験者のためであった［2.7.3.3.2.1.3.1］。

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、治験薬投与期間は、中央値で 180 日（範囲 6～182 日）であった。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［2.7.3.3.2.1.3.2］。また、真菌学的効果の消失率（消失または推定消失）は、77.8%（7/9 名）であった［2.7.3：表 7-39］。治療状況別の有効率は、一次治療者 66.6%（4/6 名）、救済治療者 66.7%（2/3 名）であった［2.7.3：表 7-30］。疾患別の有効率は、肺クリプトコックス症 83.3%（5/6 名）、クリプトコックス脳髄膜炎 80.0%（4/5 名）であった（3 名は肺と脳髄膜炎の両者に病変があった）［2.7.3：表 7-31］。肺以外で非中枢神経系の播種性患者 1 名は、播種性ノカルジア症を有しており、治験薬投与開始前のアムホテリシン B およびフルコナゾール（17 日間併用）から本剤投与に切り替え後、わずか 7 日目に死亡した。全死因死亡率は 11.1%（1/9 名）であり［2.7.3：表 7-45］、9 名中 8 名が EOT まで生存した。

上記、AK1820-301 試験および 9766-CL-0103 試験はいずれも非対照試験であったが、示された有効性の結果は、クリプトコックス症に対して推奨されている抗真菌薬、すなわち、肺クリプトコックス症にはフルコナゾール、クリプトコックス脳髄膜炎にはアムホテリシン B（河野茂 他, 2014）、（泉川公一 他, 2019）の臨床試験成績（Ikemoto H et al, 1989）、（Hamill RJ et al, 2010）と類似しており、本剤は同程度の有効性を発揮できると考える。

以上、国内外の臨床試験成績より、クリプトコックス症に対する本剤の有効性が示された。

4.4.4 各菌種に対する MIC 結果

AK1820-301 試験、9766-CL-0104 試験、9766-CL-0103 試験の臨床検体から分離された糸状菌（アスペルギルス属、ムーコル目）および酵母様真菌（クリプトコックス属）について、イサブコナゾールおよび他の抗真菌薬の抗菌活性を評価した［2.7.3.3.2.2］。また、第 III 相試験か

ら得られた分離株数は限られるため、他の臨床材料（保存株）を利用して各種真菌に対する抗真菌作用を評価した［2.7.3.3.2.2.3］、［2.6.2：薬理試験の概要文］。

いずれも分離同定された菌種は国内外で類似していた。また、イサブコナゾールの国内臨床分離株に対する MIC 値は、海外臨床分離株と類似しており、各種真菌に対するイサブコナゾールの抗真菌作用は、国内外で明らかな差はないことが示された。なお、第 III 相試験および他の臨床材料（保存株）から得た臨床分離株のうち、国内外で比較可能な各種真菌に対する感受性試験結果を表 4-3 に示した（10 株未満の場合、MIC 範囲は算出せず）。

以下に各評価結果を要約する。

[1] 第 III 相試験の臨床分離株における評価

AK1820-301 試験の臨床検体から分離されたアスペルギルス属、ムーコル目、クリプトコックス属の各菌種は、9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験で分離された菌種と類似していた。また、これら臨床分離株に対するイサブコナゾールの抗真菌活性［2.7.3：表 3-44］は国内外で大きな違いはなく、他のアゾール系抗真菌薬と比較して［2.7.3：表 7-48］、同様の抗真菌作用を発揮することが期待された。以下、菌種ごとに結果を示す。

- アスペルギルス属

AK1820-301 試験で分離された *Aspergillus* 属の菌株（70 株）に対する MIC 範囲は 0.12～2 μg/mL、MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ 0.5 μg/mL、1 μg/mL であった。株数が最も多い *Aspergillus fumigatus*（42 株）の MIC 範囲は 0.25～1 μg/mL、MIC_{50} および MIC_{90} は共に 0.5 μg/mL であった。これらの結果は、アスペルギルス症に対する主要な抗真菌薬であるボリコナゾールと類似していた。

9766-CL-0104 試験で分離された *Aspergillus* 属の菌株（99 株）に対する MIC 範囲は 0.12～32 μg/mL、MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ 1 μg/mL、4 μg/mL であった。株数が最も多い *Aspergillus fumigatus*（62 株）の MIC 範囲は 0.12～32 μg/mL、MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ 1 μg/mL、2 μg/mL であった。これらの結果は、ボリコナゾールやアムホテリシン B と類似していた。

9766-CL-0103 試験（mITT-*Aspergillus* 集団）で分離された *Aspergillus* 属の菌株（26 株）に対する MIC 範囲は 0.25～8 μg/mL、MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ 1 μg/mL、8 μg/mL であった。株数が最も多い *Aspergillus fumigatus*（13 株）の MIC 範囲は 0.25～2 μg/mL、MIC_{50} および MIC_{90} は共に 1 μg/mL であった。これらの結果は、ボリコナゾール、ポサコナゾール、アムホテリシン B と類似していた。

- ムーコル目

AK1820-301 試験で分離されたムーコル目の菌株（5 株）に対する MIC 範囲は 2～32 μg/mL であった。ムーコル症に適応を持つ主要な抗真菌薬であるアムホテリシン B の MIC 範囲は 0.12～4 μg/mL、ポサコナゾールの MIC 範囲は 0.5～2 μg/mL であった。なお、DRC による効果判定で有効とされた 1 名の分離株は *Cunninghamella bertholletiae* であり、MIC 範囲は 16～32 μg/mL であった。

9766-CL-0103 試験（mITT-Mucorales 集団）で分離されたムーコル目のうち、株数が最も多い *Rhizopus oryzae*（10 株）に対する MIC 範囲は 0.5～32 μg/mL、MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ 2 μg/mL、32 μg/mL であり、ポサコナゾールと類似していた。なお、MIC 値と DRC 効果判定との関連では、最大 8 μg/mL で有効例が認められた。

➢ クリプトコックス属

AK1820-301 試験で分離された *Cryptococcus* 属の菌株（5 株）は、すべて *Cryptococcus neoformans* であり、MIC 範囲は 0.03～0.06 μg/mL であった。これら MIC 値は、他の抗真菌薬と同程度または低い傾向がみられた。

9766-CL-0103 試験で分離された *Cryptococcus* 属の菌株（13 株）に対する MIC 範囲は 0.008～0.12 μg/mL、MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ 0.03 μg/mL、0.12 μg/mL であった。株数が最も多い *Cryptococcus gattii*（7 株）の MIC 範囲は 0.008～0.12 μg/mL であった。これら MIC 値は、他の抗真菌薬と同程度または低い傾向がみられた。

[2] 各種臨床材料（保存株）における評価

国内において 2012 年から 2019 年に臨床検体から分離された糸状菌および酵母様真菌、海外において 1986 年から 2007 年、2017 年から 2018 年に臨床検体から分離された糸状菌および 2013 年に臨床検体から分離された酵母様真菌に対するイサブコナゾールと他の抗真菌薬の抗真菌作用を評価した［2.6.2.2.3.1］、［2.6.2.2.3.2］。分離された菌種は、国内外で類似していた。また、国内外第 III 相試験で臨床検体から分離された菌種とも類似していた。

上記評価の結果、イサブコナゾールは、国内外の幅広い臨床分離株に対して抗真菌作用を示し［2.6.2.2.3.1］、［2.6.2.2.3.2］、他のアゾール系抗真菌薬と同等の抗真菌作用を示した［2.6.2.6.2］。また、イサブコナゾールの国内臨床分離株に対する MIC 値は、海外臨床分離株の試験成績と比較して同程度または低値であった［2.6.2.6.1］。

以上、国内および海外の第 III 相試験および各種臨床材料（保存株）から得られたアスペルギルス属、ムーコル目、クリプトコックス属の臨床分離株に対するイサブコナゾールの抗真菌活性は国内外で大きな違いはなく、他のアゾール系抗真菌薬との比較においても同様の抗真菌作用を有すると考えられた。

表 4-3 国内外で比較可能な臨床分離株に対するイサブコナゾールの MIC 比較

菌種	臨床分離株の由来	株数	MIC 範囲（MIC_{50} / MIC_{90}） 単位：μg/mL
アスペルギルス属			
Aspergillus fumigatus	AK1820-301 試験	42	0.25 － 1（0.5 / 0.5）
	9766-CL-0104 試験	62	0.12 － 32（1 / 2）
	9766-CL-0103 試験	13	0.25 － 2（1 / 1）
	国内保存株	50	0.25 － 0.5（0.5 / 0.5）
	海外保存株	302	0.12 － > 8（0.5 / 2）
Aspergillus niger	AK1820-301 試験	17	0.5 － 2（1 / 2）
	9766-CL-0104 試験	7	2 － 4（－ / －）
	9766-CL-0103 試験	5	0.25 － 8（－ / －）
	国内保存株	20	0.5 － 2（1 / 2）
	海外保存株	46	0.12 － 8（2 / 4）

Aspergillus terreus	AK1820-301 試験	7	0.25 － 0.5（－ / －）
	9766-CL-0104 試験	7	0.25 － 4（－ / －）
	国内保存株	10	0.25 － 0.5（0.25 / 0.5）
	海外保存株	20	0.06 － 1（0.5 / 0.5）
Aspergillus flavus	AK1820-301 試験	2	0.5 － 1（－ / －）
	9766-CL-0104 試験	22	0.25 － 4（1 / 4）
	9766-CL-0103 試験	8	0.5 － 2（－ / －）
	国内保存株	20	0.5 － 1（0.5 / 1）
	海外保存株	48	0.12 － 2（0.5 / 1）
ムーコル目			
Cunninghamella spp.	AK1820-301 試験	2	16 － 32（－ / －）
	国内保存株	20	4 － >16（8 / 16）
	海外保存株	18	0.12 － 16（2 / 16）
Rhizopus spp.	AK1820-301 試験	2	2 － 4（－ / －）
	9766-CL-0103 試験	10	0.5 － 32（2 / 32）
	国内保存株	7	1 － 4（－ / －）
	海外保存株	139	0.12 － 32（1 / 4）
Mucor spp.	国内保存株	10	4 － 16（16 / 16）
	海外保存株	77	≤0.015 － 128<（4 / 16）
クリプトコックス属			
Cryptococcus neoformans	AK1820-301 試験	5	0.03 － 0.06（－ / －）
	9766-CL-0103 試験	6	0.008 － 0.12（－ / －）
	国内保存株	15	≤0.03 － 0.06（≤0.03 / ≤0.03）
	海外保存株	69	≤0.008 － 0.5（0.06 / 0.12）

MIC_{50} and MIC_{90} values are not calculated when the number of isolates is < 10. NOS: not otherwise specify.
Source: AK1820-301 試験 CSR 表 14.2-93（5.3.5.1-1）、9766-CL-0104 試験 CSR Table 12.3.6.1.1（5.3.5.1-2）、9766-CL-0103 試験 CSR Table 12.3.13.1.1（5.3.5.2-1）、薬理試験報告書（4.2.1.1-3～8）

4.5 推奨用法・用量に対する考察

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示す。なお、本用法・用量の設定根拠は［2.7.3.4］で詳述した。

[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（すなわち、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 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」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 ヵ国以上で、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］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］。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］、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］。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（9766-CL-0017 試験）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］。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］、［2.7.2.3.16.3］。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］。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（4.4.4 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（4.4.4 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］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（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［2.7.3.3.2.3］。

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。

4.6 効果の持続性および耐薬性

本剤における効果の持続性および耐薬性については、具体的な解析結果を含め［2.7.3.5］で詳述した。本項では検討結果の要約を以下に示す。

国内で実施した AK1820-301 試験および海外で実施した 9766-CL-0104 試験では、本剤の投与期間を 84 日間とし、9766-CL-0103 試験では長期治療を要する真菌症を考慮して 180 日間（一部地域では 180 日を超える投与も可）とした。

本剤の効果の持続性については、主に 9766-CL-0104 試験で治験薬投与終了後 4 週間の追跡期間中に生存率の傾向が変化しないこと、ならびに深在性真菌症の再燃有無や抗真菌薬の使用実態（予防目的以外）を確認することで評価した。

9766-CL-0104 試験の Kaplan-Meier 法に基づく生存率は、84 日目以降、経過とともに低下がみられるものの、84 日目までの生存率と大きな変化はなく、投与群間で同程度であった［2.7.3：表 7-49］。また、DRC 判定による治験薬投与終了時（EOT）の総合効果が完全解消、部分改善または不変と評価された被験者集団においても同様の結果が認められた［2.7.3：表 7-50］。同集団で治験薬の投与終了以降、追跡調査期間中に深在性真菌症と関連する有害事象を発現した患者の割合は低く、治療目的で抗真菌薬を使用した被験者の割合および使用するまでの平均期間も投与群間で類似していた。9766-CL-0103 試験および AK1820-301 試験でも一部同様に検討した結果、効果の持続性や減弱に関し特記すべき事項は認められなかった［2.7.3.5］。また、9766-CL-0103 試験では 180 日を超える長期投与を受けた被験者で、全投与期間終了時の総合効果が有効と判定された被験者が認められ、長期間治療でも本剤の有効性が維持されたことが示された［2.7.3.5］。

一般的に、抗菌薬の長期使用は耐性菌の発現を誘発するとされ、効果の持続に悪影響を及ぼすとされるが、イサブコナゾールは過去数年間の報告と比較して、耐性株の発現頻度に変化はみられていない（Messer SA et al, 2020）。

4.7 有効性のまとめ

国内外で実施した第 III 相試験より、深在性真菌症患者を対象にイサブコナゾニウム硫酸塩 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を約 8 時間おきに 6 回（48 時間）負荷投与、負荷投与終了 12～24 時間後より 1 日 1 回維持投与した際の有効性が示された。

なお、本邦における本剤の製造販売承認申請に、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（1.2.1 項）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］、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概ね同じであったこと［2.7.3.3.2.2］、［2.6.2.6.1］、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］、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(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］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。

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 試験の成績より支持され、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）、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。侵襲性アスペルギルス症は 3 名組み入れられ 1 名で有効（33.3%）であった。被験者数は少ないものの、本結果は、9766-CL-0104 試験と矛盾しなかった。侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の効果は、9766-CL-0104 試験の二重盲検比較試験成績で検証された。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%、ボリコナゾール群で 20.2%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%、ボリコナゾール群 36.4%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%、ボリコナゾール群 38.9%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。

ムーコル症に対する本剤の有効性は、主に 9766-CL-0103 試験の mITT-*Mucorales* 集団より支持された。AK1820-301 試験では 3 名組み入れられ 1 名で有効（33.3%）であった。被験者数は少ないものの、本結果は、9766-CL-0103 試験と矛盾しなかった。9766-CL-0103 試験の mITT-*Mucorales* 集団 37 名の 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%、43.2%であり、本剤による一次治療患者の 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%、42.9%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%、このうち、一次治療者の有効率は 31.6%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。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。

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。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%であった。疾患別では、肺クリプトコックス症で 83.3%、クリプトコックス脳髄膜炎で 80.0%であった。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。

なお、9766-CL-0104 試験と 9766-CL-0103 試験の侵襲性アスペルギルス症集団を併合し、腎機能障害の有無別解析を行った結果、本剤の有効性は腎機能障害の有無にかかわらず、一貫して示された。

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。また、主要真菌に対する本剤の抗菌作用は国内外の臨床分離株で概ね同じであったことからも、本剤は日本人深在性真菌症患者に対して海外と同様の有効性を発揮すると考える。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価に用いた臨床試験の概括

深在性真菌症に対する本剤の安全性を国内第 I 相試験（2 試験）、国内第 III 相試験（1 試験）、海外第 I 相試験（40 試験）、海外第 II 相試験（2 試験）、海外第 III 相試験（2 試験）の計 47 試験の成績に基づき評価した。これらのうち、国内第 I 相試験、国内第 III 相試験、海外第 I 相試験（9766-CL-0017 試験）および海外第 III 相試験の成績を評価資料とし、残りの試験成績を参考資料とした［2.7.4：表 1-1］［2.7.4：表 1-2］。

安全性の概括評価（本 2.5.5 項）では、表 5-1 に示す国内第 III 相試験（AK1820-301 試験）、海外で侵襲性アスペルギルス症の適応取得の主な根拠となった第 III 相試験（9766-CL-0104 試験）および海外でムーコル症の適応取得の主な根拠となった第 III 相試験（9766-CL-0103 試験）の成績を中心に評価した。

AK1820-301 試験は A と B の 2 つの Cohort から構成された試験であった。Cohort A では慢性肺アスペルギルス症および侵襲性アスペルギルス症を対象に本剤またはボリコナゾールを投与し、Cohort B ではムーコル症およびクリプトコックス症を対象に本剤のみ投与した。そこで 2.5.5 項では、Cohort A で本剤とボリコナゾールを比較した結果、ならびに Cohort A または Cohort B で本剤が 1 回以上投与された集団（Cohort A/B 併合）の結果を提示した。

海外試験に関しては、9766-CL-0104 試験で本剤とボリコナゾールを比較した結果、ならびに、9766-CL-0104 試験または 9766-CL-0103 試験で本剤が 1 回以上投与された集団（海外第 III 相試験併合）の結果を提示した。9766-CL-0103 試験の目的は 9766-CL-0104 試験と同じではなかったが、対象患者は 9766-CL-0104 試験と同様に侵襲性真菌症であった。また、投与期間も 9766-CL-0104 試験と同一ではなかったが、用法・用量自体は 9766-CL-0104 試験と大きく異なるものではなかった。そのため、9766-CL-0104 試験との併合に特段の支障はないと考えられた。さらに、9766-CL-0103 試験および 9766-CL-0104 試験の併合による安全性情報は海外の添付文書でも提示されており、当該 2 試験の併合結果は安全性を評価する上で有益と考えられた。これらのことから、9766-CL-0103 試験に関しては試験単独ではなく、9766-CL-0104 試験との併合結果を提示した。

なお、国内試験の結果と海外試験の結果の比較については、1) AK1820-301 試験 Cohort A と 9766-CL-0104 試験の比較、2) AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合の比較を中心に行った。1) は安全性の結果に関して本剤とボリコナゾールの相対的関係（群間のバランス）を国内外で比較することを目的に、また、2) は国内の申請適応症を含む集団と海外の承認適応症を含む集団の安全性を比較する目的で行った。

表 5-1 安全性の結果を主に記載する 3 試験の概略

実施地域	試験名（相）添付資料番号	対象	試験デザイン	用法・用量	投与被験者数	投与期間
国内	AK1820-301 試験（第 III 相）5.3.5.1-1	Cohort A 侵襲性アスペルギルス症および慢性肺アスペルギルス症 Cohort B ムーコル症およびクリプトコックス症	Cohort A 多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照 Cohort B 多施設共同、非盲検、非対照	Cohort A ISA 負荷投与 Day 1-2： 200 mg*を 1 日 3 回静脈内または経口投与 維持投与 Day 3 以降： 200 mg*を 1 日 1 回静脈内または経口投与 VRC** 負荷投与 Day 1： 6 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与または 300 mg を 1 日 2 回経口投与 維持投与 Day 2 以降： 4 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与または 200 mg を 1 日 2 回経口投与 Cohort B ISA 用法・用量は Cohort A の ISA と同一	Cohort A ISA 60 名 VRC 30 名 Cohort B ISA 13 名	最大 84 日
海外	9766-CL-0104 試験（第 III 相）5.3.5.1-2	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	国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照非劣性	ISA 負荷投与 Day 1-2： 200 mg*を 1 日 3 回静脈内投与 維持投与 Day 3 以降： 200 mg*を 1 日 1 回静脈内または経口投与 VRC 負荷投与 Day 1： 6 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与 維持投与 Day 2 以降： 4 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与または 200 mg を 1 日 2 回経口投与	ISA 257 名 VRC 259 名	最大 84 日
海外	9766-CL-0103 試験（第 III 相）5.3.5.2-1	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	国際共同、非盲検、非対照	ISA 負荷投与 Day 1-2： 200 mg*を 1 日 3 回静脈内または経口投与 維持投与 Day 3 以降： 200 mg*を 1 日 1 回静脈内または経口投与	ISA 146 名	最大 180 日（一部の国では 180 日超の投与が可能）

ISA: Isavuconazole, VRC: Voriconazole
*イサブコナゾールとして 200 mg
**AK1820-301 試験 Cohort A のボリコナゾール群では体重、肝機能等により投与量の調整を行うこと、必要に応じて投与期間中は血漿中濃度モニタリングを行うこととした
注入部位反応等の発現リスクを最小限に抑えるため、本剤の静脈内投与は 1 時間以上（9766-CL-0104 試験では対照薬の静脈内投与時間に合わせ 1.5～2 時間）かけて行うことを推奨した

5.2 安全性の評価項目および解析方法

AK1820-301 試験、9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験の安全性は、主に有害事象、臨床検査、バイタルサインおよび心電図より評価した。いずれの試験も安全性解析対象は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

AK1820-301 試験では投与開始から投与終了後 35 日目までに発現した有害事象を、また、9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験では投与開始から投与終了後 28 日目までに発現した有害事象を Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) とし、これに基づき有害事象を評価した。AK1820-301 試験では、有害事象と治験薬との因果関係を治験担当医師が「関連あり」、「関連なし」の 2 段階で評価し、9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験では、治験担当医師が「おそらく関連あり Probably」、「関連あるかもしれない Possibly」、「関連ないかもしれない Remotely」、「関連なし Not Related/Unrelated」の 4 段階で評価した。いずれの試験も「関連なし」以外の有害事象を副作用とした。

有害事象名の読み替えに、AK1820-301 試験では ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) のバージョン 23.1 を、9766-CL-0104 試験および 9766-CL-0103 試験では MedDRA のバージョン 12.1 を用いた。また有害事象の集計には、MedDRA の器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) を主に用いた。有害事象は特に断りがない限り PT を意味するものとした。

5.3 曝露状況

AK1820-301 試験 Cohort A の投与期間中央値は、イサブコナゾール群（60 名）およびボリコナゾール群（30 名）でそれぞれ 84.0 日および 84.5 日であり、両群で概ね同じであった。投与期間の分布も群間で類似しており、28 日以上、42 日以上および 84 日以上の投与を受けた被験者の割合は、イサブコナゾール群でそれぞれ 88.3%、85.0%および 63.3%、ボリコナゾール群でそれぞれ 83.3%、80.0%および 63.3%であった［2.7.4.1.2.1.1］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合（73 名）の投与期間中央値は 84.0 日で Cohort A と同様であった。本剤の投与期間の分布も、Cohort A と概ね同じであった［2.7.4.1.2.1.1］。

9766-CL-0104 試験の投与期間中央値は、イサブコナゾール群（257 名）で 45.0 日、ボリコナゾール群（259 名）で 47.0 日であり、両群で概ね同じであった。投与期間の分布にも群間で異なる傾向は認められず、28 日以上、42 日以上および 84 日以上の投与を受けた被験者の割合は、イサブコナゾール群でそれぞれ 61.9%、53.7%および 23.3%、ボリコナゾール群でそれぞれ 61.0%、54.1%および 24.7%であった［2.7.4.1.2.1.2］。

海外第 III 相試験併合（403 名）の投与期間中央値は 57.0 日で、9766-CL-0104 試験と比べて長かったがその差は顕著でなかった。28 日以上、42 日以上および 84 日以上の投与を受けた被験者の割合はそれぞれ 66.7%、59.8%および 35.7%であり、126 日以上の投与は被験者の 16.6%に、180 日以上の投与は被験者の 12.9%に認められた。このように 84 日以上の投与を受けた被験者の割合は 9766-CL-0104 試験より海外第 III 相試験併合で高く、また 126 日以上の投与例も海外第 III 相試験併合にのみ認められ、投与期間は 9766-CL-0104 試験と比べて海外第 III 相試験併合で長かった。これは海外第 III 相試験併合に含まれる試験のうち、9766-CL-0104 試験では投与期間を最大 84 日間と設定したのに対して、9766-CL-0103 試験では投与期間を最大 180 日間（一部の国では 180 日超も可能）と長く設定したことによる影響と考えられた［2.7.4.1.2.1.2］。

以上の国内の AK1820-301 試験 Cohort A と 9766-CL-0104 試験を比較すると、両試験とも投与期間の設定は 84 日間と同一であったが、AK1820-301 試験 Cohort A のほうが投与期間中央値

は長かった。この原因として、病態の違いにより治験薬投与未完了の被験者割合が試験間で異なったことが考えられた。すなわち、侵襲性真菌症を対象とした 9766-CL-0104 試験では過半数が「治療効果不十分」、「有害事象/併発疾患」、「死亡」等の理由により治験薬投与を完了できなかったのに対して、対象のほとんどが慢性肺アスペルギルス症で占められた AK1820-301 試験 Cohort A では、治験薬の投与未完了の割合は 20%程度であり、被験者の多くで治験薬投与が完了し投与期間が長くなったと考えられた［2.7.4：表 1-7］［2.7.4：表 1-8］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合の比較においても、投与期間中央値は AK1820-301 試験 Cohort A/B のほうが長かった。しかし、海外第 III 相試験併合に含まれる 9766-CL-0103 試験では投与期間を最大 180 日間（一部の地域では 180 日超も可能）と AK1820-301 試験より長く設定したため、投与期間の最大値は海外第 III 相試験併合では 882 日と AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合の 91 日より長かった［2.7.4：表 1-5］［2.7.4：表 1-6］。また AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合における投与期間の最大値を超える 126 日以上の投与も海外第 III 相試験併合の約 15%に認められた。

5.4 被験者特性

AK1820-301 試験 Cohort A の被験者特性はイサブコナゾール群（60 名）とボリコナゾール群（30 名）で概ね均衡していた。年齢の中央値は、イサブコナゾール群 68.0 歳、ボリコナゾール群 69.0 歳で、両群ともに 60.0%が 65 歳を超えており、75 歳を超える被験者も 20%～30%存在した。また、いずれの群も男性が 80%以上を占め、体重の平均値はイサブコナゾール群 52.82 kg、ボリコナゾール群 51.68 kg であった。Cohort A では、対照薬の静注製剤使用時の留意事項を踏まえ、静脈内投与で治験薬投与を開始する場合、腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス ＜50 mL/min）を除外する計画とした（ブイフェンド®, 2021）。被験者のほとんどは腎機能の程度を考慮する必要のない経口投与での開始例であったが、AK1820-301 試験に登録された腎機能障害患者は多くなかった。腎機能障害（eGFR＜60 mL/min/1.73 m^2）を有した被験者の割合には群間で若干不均衡が認められ、イサブコナゾール群 10.0%、ボリコナゾール群 26.7%であった。しかし、安全性の群間比較に影響を及ぼす程の差ではないと考えられた。また、シクロスポリンやタクロリムス等の T 細胞の活性を抑制する免疫抑制剤を治験薬投与開始前に使用していた被験者は、イサブコナゾール群にのみ存在した。しかし、その例数は 7 名（11.7%）と限られており、この群間の不均衡が安全性の群間比較に影響する可能性も低いと考えられた。合併の多かった基礎疾患は両群ともに肺空洞形成、慢性閉塞性肺疾患、肺結核であった［2.7.4.1.3.1］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合（73 名）においても、Cohort A と同様に男性および高齢の被験者が多く、その他特性も含め被験者特性は Cohort A と類似していた［2.7.4.1.3.1］。

9766-CL-0104 試験の被験者特性はイサブコナゾール群（257 名）とボリコナゾール群（259 名）で概ね均衡していた。年齢の中央値は、イサブコナゾール群 54.0 歳、ボリコナゾール群 53.0 歳で、65 歳を超える割合は両群ともに 20%程度であった。75 歳を超える割合はいずれの群も 5%未満と少なかった。両群とも過半数が男性で、また被験者の約 80%が白人であった。体重の平均値は、イサブコナゾール群 69.23 kg、ボリコナゾール群 68.06 kg であった。いずれの群も血液悪性腫瘍の合併は 80%を超え、コントロール不良な悪性腫瘍の合併は約 70%、好中球減少状態（絶対好中球数 ＜500/mm^3）にある被験者は 60%を超え、T 細胞の活性を抑制する免疫抑制剤の使用例も 40%を超えていた。9766-CL-0104 試験では、対照薬の米国添付文書

(VFEND®, 2021) に従い負荷投与を静脈内投与に限定したため、対照薬の静脈内投与時の留意事項に基づき、腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス ＜50 mL/min）を除外する計画とした。その結果、腎機能障害 (eGFR＜60 mL/min/1.73 m^2) を有する被験者の割合は両群ともに10%程度と多くなかった。合併割合の高い基礎疾患は、いずれの群も急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病等であった［2.7.4.1.3.2］。

海外第 III 相試験併合（403 名）での血液悪性腫瘍合併は 68.0%、コントロール不良な悪性腫瘍合併は 54.3%であり、9766-CL-0104 試験と比べると低かった。一方、腎機能障害 (eGFR＜60 mL/min/1.73 m^2) を有する被験者の割合は 20.0%で、9766-CL-0104 試験（約 10%）と比べると高かった。これは海外第 III 相試験併合に含まれる 9766-CL-0103 試験の対象患者の一部が腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症であり、9766-CL-0104 試験では除外されたクレアチニンクリアランス 50 mL/min 未満の被験者も対象とされたためと考えられた。これら以外の特性は 9766-CL-0104 試験と概ね同じであった［2.7.4.1.3.2］。

以上の国内の AK1820-301 試験 Cohort A と海外の 9766-CL-0104 試験を比較すると、AK1820-301 試験 Cohort A では 9766-CL-0104 試験より 65 歳を超える割合や男性の割合が高く、また、体重の軽い被験者が多い傾向であった。さらに AK1820-301 試験 Cohort A では、慢性肺疾患を合併している被験者が多かったのに対して、9766-CL-0104 試験では血液悪性腫瘍を合併している被験者や好中球減少状態にある被験者が多く、免疫抑制剤を使用している被験者も比較的多いという特徴を有していた。これは対象患者の違い、すなわち、AK1820-301 試験 Cohort A では対象患者の多くが慢性肺アスペルギルス症であったのに対して、9766-CL-0104 試験では対象患者が侵襲性アスペルギルス症をはじめとした侵襲性真菌症であったことを反映した結果と考えられた。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合の比較においても、AK1820-301 試験 Cohort A と 9766-CL-0104 試験の比較で示された被験者特性の違いが同様にみられた。

5.5 有害事象の概要

AK1820-301 試験、9766-CL-0104 試験および海外第 III 相試験併合の有害事象の概要を表 5-2 に示す。

AK1820-301 試験 Cohort A の有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 91.7%（55/60 名）、ボリコナゾール群 93.3%（28/30 名）であり、両群で同程度であった。副作用の発現割合はイサブコナゾール群 60.0%（36/60 名）でボリコナゾール群 80.0%（24/30 名）より低かった。死亡に至った有害事象はイサブコナゾール群のみに認められ、その発現割合は 6.7%（4/60 名）であった。また重篤な有害事象の発現割合はイサブコナゾール群 21.7%（13/60 名）でボリコナゾール群 10.0%（3/30 名）より高かった。これら以外の発現割合は両群で類似していた。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合における有害事象の概要は、Cohort A のイサブコナゾール群と概ね同じであった。

9766-CL-0104 試験の有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 96.1%（247/257 名）、ボリコナゾール群 98.5%（255/259 名）であり、両群で同程度であった。一方、副作用の発現割合（イサブコナゾール群 42.4%、ボリコナゾール群 59.8%、以下同順）および投与中止に至った有害事象の発現割合（14.4%、22.8%）は、イサブコナゾール群でボリコナゾール群に比べて統計学的に有意に低かった ($p<0.05$)。投与中止に至った副作用の発現割合もイサブコナゾール

群でボリコナゾール群に比べて低かったが（8.2%、13.5%）、統計学的に有意な差は認められなかった。これら以外の発現割合は両群で類似していた。

海外第 III 相試験併合における有害事象の概要は、9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と概ね同じであった。

以上の国内の AK1820-301 試験 Cohort A と海外の 9766-CL-0104 試験を比較すると、有害事象の発現割合がイサブコナゾール群およびボリコナゾール群ともに 90%以上と高く、また副作用の発現割合はイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低く、これら傾向は国内外の試験間で共通していた。一方、死亡に至った有害事象および重篤な有害事象の発現割合については、AK1820-301 試験 Cohort A ではイサブコナゾール群でボリコナゾール群より高かったのに対し、9766-CL-0104 試験では両群同程度であり、傾向は国内外の試験間で異なった。また 9766-CL-0104 試験では、投与中止に至った有害事象および投与中止に至った副作用の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かったが、AK1820-301 試験 Cohort A ではそのような傾向はみられなかった。このように表 5-2 に示す有害事象の概要に関する本剤とボリコナゾールの相対的関係は国内外の試験間で必ずしも一致していなかった。AK1820-301 試験 Cohort A で死亡に至った有害事象および重篤な有害事象の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より高かったが、5.8 項および 5.9 項に後述するとおり、本剤の投与でそれらの発現割合が高まった可能性は低いと考えられ、日本人で本剤の安全性がボリコナゾールより低いことを示唆する結果ではないと考えられた。

次に、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合を比較すると、有害事象の発現割合は両併合集団で同程度であったが、副作用の発現割合は AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で海外第 III 相試験併合より高かった。一方、死亡に至った有害事象および重篤な有害事象の発現割合は AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で海外第 III 相試験併合より低かった。死亡に至った有害事象および重篤な有害事象の発現割合が AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で低かった理由は、対象疾患の重篤性の違いにあると考えられた。すなわち、海外第 III 相試験併合の対象は進行が早く予後も不良な侵襲性真菌症であったのに対して、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合の対象の多くは比較的進行が緩徐で予後も侵襲性真菌症に比べると不良でない慢性肺アスペルギルス症であったことに起因していると考えられた。副作用の発現割合が併合集団間で不均衡であったが、重篤な副作用や投与中止に至った副作用の発現割合は両併合集団で類似していることから臨床上問題となる差異ではないと考えられた。なお、ボリコナゾールにおいても副作用の発現割合は AK1820-301 試験 Cohort A で 80.0%、9766-CL-0104 試験で 59.8%と国内試験のほうが海外試験より高かった。この点からも AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合の副作用発現割合の不均衡は、日本人での本剤の安全性が外国人より劣ることを示唆するものではないと考えられた。

表 5-2 有害事象の概要

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

ISA: Isavuconazole, VRC: Voriconazole
*Statistical significance at < 0.05 (Fisher's exact test), (Comparison of ISA and VRC in Study 9766-CL-0104)

5.6 比較的よくみられる有害事象

AK1820-301 試験 Cohort A で発現割合の高い SOC（上位 5 位）は、イサブコナゾール群（60 名）では、「感染症および寄生虫症」 (36.7%)、「胃腸障害」 (28.3%)、「臨床検査」 (26.7%)、「肝胆道系障害」 (18.3%) および「神経系障害」 (16.7%) であり、一方、ボリコナゾール群（30 名）では、「眼障害」 (43.3%)、「胃腸障害」 (40.0%)、「感染症および寄生虫症」および「肝胆道系障害」（各 33.3%）、「臨床検査」および「精神障害」（各 23.3%）であった。群間に 10%を超える差が認められた SOC は、「胃腸障害」（イサブコナゾール群 28.3%、ボリコナゾール群 40.0%、以下同順）、「肝胆道系障害」（18.3%、33.3%）、「眼障害」（13.3%、43.3%）および「精神障害」（5.0%、23.3%）であり、いずれも発現割合はイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かった。この群間差は、SOC「胃腸障害」では、便秘および下痢の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低いことに起因していると考えられた。同様に「肝胆道系障害」では、肝機能異常の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低いことに影響していると考えられた。SOC「眼障害」では、羞明および視力障害の発現割合が、また SOC「精神障害」では不眠症、幻視、幻覚および幻聴の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低いことに起因していると考えられた。AK1820-301 試験 Cohort A で発現割合の高い有害事象（上位 5 位）は、イサブコナゾール群では、肝機能異常および肝機能検査値上昇（各 13.3%）、便秘および上咽頭炎（各 8.3%）、悪心およびほてり（各 6.7%）であった。一方、ボリコナゾール群では肝機能異常、便秘および羞明（各 23.3%）、視力障害 (13.3%)、肝機能検査値上昇、下痢、不眠症、浮動性めまいおよび色覚異常（各 10.0%）であった。発現割合に 10%を超える群間差が認められた有害事象は、便秘（8.3%、23.3%）および羞明（5.0%、23.3%）で、いずれも発現割合はイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かった［2.7.4.2.1.1.1.1］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合（73 名）で発現割合の高い SOC や有害事象は Cohort A のイサブコナゾール群と類似しており、Cohort A/B 併合に特有な発現傾向は認められなかった［2.7.4.2.1.1.1.1］。

9766-CL-0104 試験で発現割合の高い SOC（上位 5 位）は、イサブコナゾール群（257 名）およびボリコナゾール群（259 名）ともに、「胃腸障害」（67.7%、69.5%）、「感染症および寄生虫症」（59.1%、61.0%）、「全身障害および投与局所様態」（57.6%、55.6%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（55.6%、56.8%）および「代謝および栄養障害」（42.0%、46.7%）であった。SOC の「皮膚および皮下組織障害」（33.5%、42.5%）、「眼障害」（15.2%、26.6%）および「肝胆道系障害」（8.9%、16.2%）の発現割合には群間で違いがみられ、いずれもイサブコナゾール群がボリコナゾール群より有意に低かった ($p<0.05$)。この有意な群間差が生じた主な原因は、SOC「皮膚および皮下組織障害」では発疹、紅斑、皮膚病変および薬疹の発現割合が、SOC「眼障害」では視力障害、羞明、視力低下および網膜出血の発現割合が、SOC「肝胆道系障害」では高ビリルビン血症、胆汁うっ滞、黄疸および肝機能異常の発現割合が、イサブコナゾール群でボリコナゾール群より低いことにあると考えられた。また有意差は認められなかったが、SOC の「精神障害」（27.2%、33.2%）および「心臓障害」（16.7%、22.0%）も発現割合がボリコナゾール群よりイサブコナゾール群で低く、これはそれぞれ幻覚、幻視および激越の発現割合が、ならびに頻脈および心停止の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かったことに起因していると考えられた。9766-CL-0104 試験で発現割合の高い有害事象（上位 5 位）は、両群ともに、悪心（27.6%、30.1%）、嘔吐（24.9%、28.2%）、下痢（23.7%、23.2%）、発熱（22.2%、30.1%）および低カリウム血症（17.5%、21.6%）であった。個々の有害事象の発現傾向は総じて両群で類似し、顕著な不均衡は群間で認められなかった［2.7.4.2.1.1.2.1］。

海外第 III 相試験併合（403 名）で発現割合の高い SOC や有害事象は 9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と概ね同じであり、海外第 III 相試験併合に特有な有害事象の発現傾向は認められなかった［2.7.4.2.1.1.2.1］。

以上の国内の AK1820-301 試験 Cohort A と海外の 9766-CL-0104 試験の結果を比較すると、両試験とも SOC の「肝胆道系障害」、「眼障害」および「精神障害」での有害事象の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低い傾向であった。また、AK1820-301 試験 Cohort A において 10%を超える差で発現割合がボリコナゾール群よりイサブコナゾール群で低かった便秘および羞明についても、群間差は小さいものの 9766-CL-0104 試験でも発現割合はイサブコナゾール群で低かった［2.7.4 : 表 8-8］。これらのことを勘案すれば、SOC や個々の有害事象の発現に関する本剤とボリコナゾールの相対的関係は国内外の試験間で大きく異ならないと考えられた。

次に、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合の結果を比較すると、両併合集団とも SOC の「感染症および寄生虫症」および「胃腸障害」の発現割合が上位であることが共通していた。個々の SOC を両併合集団で比較すると、「肝胆道系障害」を除き、発現割合は概ね AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で海外第 III 相試験併合より低い傾向または同程度であった［2.7.4 : 表 2-3］［2.7.4 : 表 2-10］。SOC「肝胆道系障害」の発現割合は、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で海外第 III 相試験併合より高かったが、その差は顕著でなかった（Cohort A/B 併合 16.4%、海外第 III 相試験併合 9.7%）。比較的よくみられる個々の有害事象は併合集団間で必ずしも一致していないため比較は難しいが、20%以上の発現割合の有害事象が上位を

占める海外第 III 相試験併合と比べて、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合では 15%以上の発現割合の有害事象がなく、個々の有害事象の発現は全般に AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合のほうが少ない傾向であると考えられた［2.7.4：表 2-4］［2.7.4：表 2-11］。肝機能異常の発現割合は、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で海外第 III 相試験併合より高かったが（Cohort A/B 併合 12.3%、海外第 III 相試験併合 1.0%）、Cohort A/B 併合の肝機能異常はいずれも非重篤であり、深刻な傾向を示唆する結果ではないと考えられた。このように個々の SOC や比較的よくみられた有害事象のほとんどでその発現割合は海外第 III 相試験併合より AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で低く、また肝機能異常についても臨床上問題となる併合集団間の差異ではないと考えられることから、本剤の安全性に関して日本人での懸念は特段生じていないと考える。なお、ボリコナゾールにおいても肝機能異常の発現割合は国内試験で海外試験より高い傾向が認められており（AK1820-301 試験 Cohort A 23.3%、9766-CL-0104 試験 3.5%）、その点からも日本人で本剤投与による肝機能異常の発現に関して特別な懸念は生じていないと考える。

5.7 比較的よくみられる副作用

AK1820-301 試験 Cohort A の副作用の発現割合は、イサブコナゾール群 60.0%（36/60 名）で、ボリコナゾール群 80.0%（24/30 名）と比べて低く、その群間差も比較的大きかった。特に SOC の「肝胆道系障害」（イサブコナゾール群 10.0%、ボリコナゾール群 33.3%、以下同順）および「眼障害」（0、43.3%）での群間差が顕著であった。SOC「肝胆道系障害」での群間差は、肝機能異常の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低いことに起因していると考えられた。また SOC「眼障害」での群間差は、羞明および視力障害の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低いことに起因していると考えられた。発現割合の高い副作用（上位 3 位）は、イサブコナゾール群では、肝機能検査値上昇 (8.3%)、肝機能異常およびほてり（各 6.7%）、一方、ボリコナゾール群では肝機能異常および羞明（各 23.3%）、視力障害 (13.3%) であった。上述のとおり、肝機能異常（6.7%、23.3%）、羞明（0、23.3%）および視力障害（0、13.3%）には群間で不均衡が認められ、いずれも発現割合はイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かった［2.7.4.2.1.1.1.2］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合（73 名）で副作用の発現割合が最も高い SOC は、「臨床検査」 (19.2%) で、次いで「胃腸障害」 (11.0%) であった。また発現割合の最も高い副作用は肝機能検査値上昇 (8.2%) 、次いで肝機能異常および悪心（各 6.8%）であった。副作用全般の発現傾向は Cohort A のイサブコナゾール群と類似しており、Cohort A/B 併合に特有な発現傾向は認められなかった［2.7.4.2.1.1.1.2］。

9766-CL-0104 試験の副作用の発現割合は、イサブコナゾール群 42.4%（109/257 名）でボリコナゾール群 59.8%（155/259 名）と比べて有意に低かった ($p<0.05$)。特に SOC の「臨床検査」（9.7%、18.1%）、「眼障害」（3.1%、10.8%）、「精神障害」（2.3%、11.2%）および「肝胆道系障害」（1.9%、10.0%）で副作用の発現割合がボリコナゾール群と比べてイサブコナゾール群で有意に低かった（いずれも $p<0.05$）。一方、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（6.2%、1.9%）では副作用の発現割合がボリコナゾール群と比べてイサブコナゾール群で有意に高かった ($p<0.05$)。これら 5 つの SOC の発現割合に有意な群間差が生じた主な原因は、SOC「臨床検査」では、γ-グルタミル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、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼおよび心電図 QT 延長の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かったことにあると考

えられた。同様に、SOC「眼障害」では視力障害および視力低下の発現割合が、また SOC「精神障害」では幻覚および幻視の発現割合が、さらに SOC「肝胆道系障害」では肝機能異常、高ビリルビン血症、胆汁うっ滞および肝不全の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かったことに影響していると考えられた。SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」ではイサブコナゾール群の副作用発現割合がボリコナゾール群より高かったが、これは呼吸困難の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より高かったことに起因していると考えられた。イサブコナゾール群で認められた SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」での副作用の多くは、治験担当医師に「関連ないかもしれない Remotely」と判定されており、治験薬との関連性は必ずしも高くなかった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用は、悪心（7.4%、8.1%）、嘔吐（5.1%、8.5%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2.3%、5.4%）および視力障害（0.4%、5.8%）であった［2.7.4.2.1.1.2.2］。

海外第 III 相試験併合（403 名）で副作用の発現割合が最も高い SOC は「胃腸障害」 (15.4%) で、次いで「臨床検査」 (9.4%) であった。また発現割合の最も高い副作用は悪心 (7.4%) 、次いで嘔吐 (5.5%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (3.2%) であった。副作用全般の発現傾向は、9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と類似しており、海外第 III 相試験併合に特有な発現傾向は認められなかった［2.7.4.2.1.1.2.2］。

以上の国内の AK1820-301 試験 Cohort A と海外の 9766-CL-0104 試験を比較すると、SOC の「肝胆道系障害」および「眼障害」での副作用の発現がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より少ないという傾向が両試験で一貫して認められた。また、肝機能異常や視力障害等の副作用の発現がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より少ないという傾向も両試験で共通していた。これらのことから、副作用発現に関する本剤とボリコナゾールの相対的関係は国内外の試験間で類似していると考えられた。

次に、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合を比較すると、いずれの併合集団も肝の検査値上昇や悪心等の副作用が多く、SOC の「臨床検査」や「胃腸障害」で副作用が比較的多いという傾向は両併合集団で共通していた。一方、副作用全体の発現割合は表 5-2 に示したとおり、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合 (60.3%) で海外第 III 相試験併合 (41.9%) より高く、国内外の併合集団間で異なっていた。その一因は、SOC の「臨床検査」（Cohort A/B 併合 19.2%、海外併合 9.4%、以下同順）および「肝胆道系障害」（9.6%、2.2%）での副作用発現割合が、AK1820-301 試験 Cohort A/B で海外第 III 相試験併合に比べると高いことにあると考えられた［2.7.4：表 2-5］［2.7.4：表 2-12］。5.5 項に記載したとおり、併合集団間での副作用全体の発現割合の不均衡は臨床上問題となる差異ではないと考えられ、また日本人だけでみられかつ発現割合の著しく高い日本人特有の副作用も認められていないことから、本剤の安全性に関して日本人で特別な懸念は生じていないと考える。

5.8 死亡に至った有害事象

AK1820-301 試験 Cohort A で死亡に至った有害事象は、イサブコナゾール群の 6.7%（4/60 名）に認められたが、ボリコナゾール群では認められなかった。当該 4 名の死亡に至った有害事象はすべて治験薬との因果関係は否定された。死亡に至った有害事象の内訳は、肺炎球菌感染、特発性肺炎症候群、肺臓炎および副鼻腔炎・大脳基底核梗塞（各 1 名）であり、感染症の合併・進行あるいは肺炎の併発等が多かった［2.7.4.2.1.2.1.1］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で死亡に至った有害事象の発現割合は 8.2%（6/73 名）であった。死亡に至った有害事象は、上記 Cohort A のイサブコナゾール群で認められた事象に加え、誤嚥性肺炎・急性心筋梗塞および死亡（各 1 名）であった。このうち有害事象の「死亡」は突然死であり、剖検未実施で合理的に説明し得る死因の特定が困難であったことから治験薬との因果関係が否定されなかったが、当該事象を除きいずれの死亡に至った有害事象も治験薬との因果関係は否定された［2.7.4.2.1.2.1.1］［2.7.4.2.1.2.1.2］。Cohort A/B 併合で死亡に至った有害事象は、慢性肺アスペルギルス症の被験者では 1.9%（1/52 名）、侵襲性アスペルギルス症の被験者では 66.7%（2/3 名）、ムーコル症の被験者では 66.7%（2/3 名）、その他疾患（DRC 判定に基づく対象外疾患）の被験者では 20.0%（1/5 名）に認められた。クリプトコックス症（全例肺クリプトコックス症）の被験者では認められなかった。このように死亡に至った有害事象の発現割合は、対象疾患の重篤性に応じ侵襲性アスペルギルス症やムーコル症で高く、慢性肺アスペルギルス症やクリプトコックス症では低かった［2.7.4：表 5-17］。

9766-CL-0104 試験で死亡に至った有害事象は、イサブコナゾール群の 24.1%（62/257 名）、ボリコナゾール群の 27.8%（72/259 名）に認められ、発現割合は両群で類似していた。いずれかの群で 2%以上に認められた死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック（イサブコナゾール群 3.1%、ボリコナゾール群 1.5%、以下同順）、敗血症（2.7%、1.9%）、呼吸不全（2.3%、2.3%）、急性骨髄性白血病（1.2%、2.7%）および多臓器不全（0.4%、2.3%）であった。両群ともに SOC の「感染症および寄生虫症」（10.9%、6.9%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（5.4%、4.6%）および「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（3.9%、8.1%）での発現が比較的多かった。死亡に至った副作用は、イサブコナゾール群 2.7%（7/257 名）、ボリコナゾール群 2.3%（6/259 名）に認められ、2 名以上に認められた死亡に至った副作用は、真菌感染（2 名、0）および心停止（0、2 名）であった［2.7.4.2.1.2.2.1］［2.7.4.2.1.2.2.2］。

海外第 III 相試験併合で死亡に至った有害事象の発現割合は 26.3%（106/403 名）で 9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と同様であった。SOC の「感染症および寄生虫症」(12.2%) での発現が最も多く、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」(4.5%)、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」 (4.2%) で多く、当該発現傾向も 9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と同様であった。1%以上に認められた死亡に至った有害事象は、敗血症性ショック (3.0%)、敗血症 (2.0%)、呼吸不全 (1.7%)、アスペルギルス症、急性呼吸不全、急性骨髄性白血病および死亡（各 1.0%）であった。死亡に至った副作用は 2.0%（8/403 名）に認められた［2.7.4.2.1.2.2.1］［2.7.4.2.1.2.2.2］。

以上、国内の AK1820-301 試験 Cohort A で死亡に至った有害事象の発現割合は、ボリコナゾール群と比べてイサブコナゾール群で高かった。一方、海外の 9766-CL-0104 試験ではそのような群間の違いはみられなかった。AK1820-301 試験 Cohort A の患者背景は群間で概ね均衡していることから［2.7.4.1.3.1］、死亡に至った有害事象の発現割合がボリコナゾール群と比べてイサブコナゾール群で高くなった原因は不明であるが、AK1820-301 試験の評価例数や発現例数が少ないことを考慮すれば、偶発的な群間の不均衡である可能性が考えられた。

また、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合および海外第 III 相試験併合の比較では、いずれの併合集団も死亡に至った有害事象として、感染症や呼吸器疾患に関連するものが多く、それに加えて、海外第 III 相試験併合では基礎疾患である急性骨髄性白血病等の血液悪性腫瘍に関連するものが多かった。両併合集団とも複数の疾患に罹患した患者集団であり、免疫も低下し全身状態不良な患者が多いため、感染症や基礎疾患等に関連する死亡に至った有害事象が多く発現

することは予測し得る結果であった。特定の死亡に至った有害事象が日本人に偏って多く発現している傾向も認められていないことから、日本人に特有な懸念は生じていないと考える。

5.9 重篤な有害事象

AK1820-301 試験 Cohort A で、重篤な有害事象はイサブコナゾール群 21.7%（13/60 名）、ボリコナゾール群 10.0%（3/30 名）に認められ、発現割合はイサブコナゾール群でボリコナゾール群より高かった。いずれかの群で重篤な有害事象の発現割合が 5%以上の SOC は、「感染症および寄生虫症」（イサブコナゾール群 10.0%、ボリコナゾール群 6.7%、以下同順）および「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（6.7%、0）であった。個々の重篤な有害事象はほとんどが 1 名での発現であり、2 名以上に認められた重篤な有害事象は、イサブコナゾール群の肺炎および感染性胸水（各 2 名）のみであった。このように特定の重篤な有害事象がイサブコナゾール群に偏って発現している傾向はみられなかった。また、イサブコナゾール群で認められた重篤な有害事象の多くで、本剤投与開始前から有する疾患・症状に関連することを理由に本剤との因果関係は否定されていた。これらを総合すると、少なくとも本剤投与によって重篤な有害事象の発現割合が高まった可能性は低く、ボリコナゾールに比べて本剤の安全性が劣ることを示唆する結果ではないと考えられた［2.7.4.2.1.3.1.1］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合における重篤な有害事象の発現割合は 23.3%（17/73 名）であり、Cohort A のイサブコナゾール群と概ね同じであった。発現割合の最も高い SOC も「感染症および寄生虫症」 (11.0%)、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」 (6.8%) であり、Cohort A のイサブコナゾール群と同じであった。個々の重篤な有害事象は 1 名のみでの発現が多く、2 名以上に発現した重篤な有害事象は、Cohort A のイサブコナゾール群での肺炎および感染性胸水（各 2 名）であった［2.7.4.2.1.3.1.1］。

9766-CL-0104 試験で重篤な有害事象は、イサブコナゾール群 52.1%（134/257 名）、ボリコナゾール群 57.5%（149/259 名）に認められ、両群ともに被験者の過半数に重篤な有害事象が発現した。いずれかの群で重篤な有害事象の発現割合が 10%以上の SOC は、「感染症および寄生虫症」（19.8%、23.6%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（16.0%、16.6%）、「血液およびリンパ系障害」（10.9%、6.6%）および「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（7.0%、11.2%）であった。個々の重篤な有害事象の発現傾向は両群で概ね似ており、顕著な違いは群間で認められなかった。いずれかの群で 3%以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸不全（5.4%、4.6%）、敗血症性ショック（5.4%、3.9%）、発熱性好中球減少症（5.4%、1.9%）、発熱（3.1%、3.9%）、敗血症（2.7%、3.1%）、急性腎不全（2.3%、3.1%）、肺炎（1.9%、3.9%）および急性骨髄性白血病（1.2%、3.1%）であった［2.7.4.2.1.3.2.1］。重篤な副作用の発現割合はイサブコナゾール群 10.9%（28/257 名）、ボリコナゾール群 11.2%（29/259 名）であり、群間で類似していたが、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」での重篤な副作用の発現割合には群間で異なる傾向が若干みられ、イサブコナゾール群 3.5%（9/257 名）、ボリコナゾール群 0.8%（2/259 名）であった。SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」での発現事象は、呼吸不全（4 名、2 名）、呼吸困難（3 名、0）、急性呼吸不全（2 名、0）、呼吸窮迫（1 名、0）および頻呼吸（1 名、0）であり、いずれの事象もボリコナゾール群よりイサブコナゾール群で多かった。これらには基礎疾患の進行に起因して発現したと考えられるものが多く、治験薬との因果関係も治験担当医師に「関連ないかもしれない Remotely」と判断されており、治験薬との関連性は必ずしも高くはないと考えられた［2.7.4.2.1.3.2.2］。

海外第 III 相試験併合における重篤な有害事象の発現割合は 55.3%（223/403 名）で、9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と同様であった。発現割合の最も高い SOC も「感染症および寄生虫症」 (26.3%)、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」 (15.1%) であり、その発現傾向は 9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と概ね同じであった［2.7.4.2.1.3.2.1］。

以上、AK1820-301 試験 Cohort A では重篤な有害事象の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より高かったが、上述のとおり、AK1820-301 試験 Cohort A で重篤な有害事象の発現が本剤投与によって高まった可能性は低いと考える。また、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合の比較において、日本人に発現の多い重篤な有害事象は認められておらず、日本人に特有な懸念は生じていないと考える。

5.10 投与中止に至った有害事象

AK1820-301 試験 Cohort A での投与中止に至った有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 16.7%（10/60 名）、ボリコナゾール群 13.3%（4/30 名）であり、両群で同程度であった。投与中止に至った副作用の発現割合も、イサブコナゾール群 13.3%（8/60 名）で、ボリコナゾール群 13.3%（4/30 名）と同じであった。個々の投与中止に至った有害事象は、イサブコナゾール群の 2 名で認められた肝機能異常を除きいずれも 1 名のみでの発現であり、特定の SOC に偏って発現する傾向は両群ともに認められなかった［2.7.4.2.1.4.1.1］［2.7.4.2.1.4.1.2］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合での投与中止に至った有害事象の発現割合は 15.1%（11/73 名）、投与中止に至った副作用の発現割合は 12.3%（9/73 名）で、Cohort A のイサブコナゾール群と同程度であった。投与中止に至った有害事象は肝機能異常（2 名）を除きいずれも 1 名のみでの発現であった［2.7.4.2.1.4.1.1］［2.7.4.2.1.4.1.2］。

9766-CL-0104 試験で投与中止に至った有害事象は、イサブコナゾール群 14.4%（37/257 名）、ボリコナゾール群 22.8%（59/259 名）に認められ、発現割合はイサブコナゾール群がボリコナゾール群に比べて有意に低かった ($p<0.05$)。特に SOC の「精神障害」（イサブコナゾール群 0.8%、ボリコナゾール群 2.3%、以下同順）、「肝胆道系障害」（0.4%、2.3%）および「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（0、2.7%）で投与中止に至った有害事象の発現割合がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低い傾向であった。いずれかの群で 1%以上に認められた投与中止に至った有害事象は、呼吸不全（0.8%、1.5%）、敗血症（0.4%、1.2%）、発疹（0、1.5%）、急性骨髄性白血病（0、1.5%）、細菌性敗血症（0、1.2%）および幻視（0、1.2%）であり、いずれの事象もイサブコナゾール群でボリコナゾール群より発現割合が低かった。投与中止に至った副作用の発現割合も、イサブコナゾール群でボリコナゾール群より低く（8.2%、13.5%）、発現割合が 1%以上であった投与中止に至った副作用はボリコナゾール群でのみ認められ、発現事象は発疹（0、1.2%）および幻視（0、1.2%）であった［2.7.4.2.1.4.2.1］［2.7.4.2.1.4.2.2］。

海外第 III 相試験併合における投与中止に至った有害事象の発現割合は 13.9%（56/403 名）、また投与中止に至った副作用の発現割合は 6.9%（28/403 名）であり、9766-CL-0104 試験の結果と概ね同じであった［2.7.4.2.1.4.2.1］［2.7.4.2.1.4.2.2］。

以上、海外の 9766-CL-0104 試験では投与中止に至った有害事象の発現割合はイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かったが、国内の AK1820-301 試験 Cohort A ではそうした傾向はみられなかった。このように投与中止に至った有害事象の発現に関して本剤とボリコナゾールの相対的関係は国内外の試験間で必ずしも一致しなかったが、顕著な違いではなかった。ま

た、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合の比較において、投与中止に至った有害事象の発現割合は両併合集団で同程度であった。これらのことから、日本人に特有な懸念は生じていないと考える。

5.11 臨床検査

5.11.1 肝機能検査値に及ぼす影響

AK1820-301 試験 Cohort A で ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超えかつ同時期（3 日以内）に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者の割合は、投与終了時の測定値を用いた解析（EOT 解析）および投与終了 10 日後までの投与後データを用いた解析（Postbaseline 解析）いずれにおいてもイサブコナゾール群で 1.7%（1/60 名）であった。ボリコナゾール群では該当例はいなかった。AST または ALT が基準値上限の 10 倍を超えた被験者の割合は、EOT 解析でイサブコナゾール群 1.7%（1/60 名）、ボリコナゾール群 3.3%（1/30 名）、Postbaseline 解析でイサブコナゾール群 3.3%（2/60 名）、ボリコナゾール群 3.3%（1/30 名）であった。ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合は、EOT 解析でイサブコナゾール群 11.7%（7/60 名）、ボリコナゾール群 13.3%（4/30 名）、Postbaseline 解析でイサブコナゾール群 13.3%（8/60 名）、ボリコナゾール群 16.7%（5/30 名）であった。このように、いずれの解析結果も群間で類似しており、明らかな違いは認められなかった［2.7.4.3.1.3］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で、ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超えかつ同時期（3 日以内）に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者の割合は、EOT 解析および Postbaseline 解析ともに 1.4%（1/73 名）であった。AST または ALT が基準値上限の 10 倍を超えた被験者の割合は、EOT 解析で 1.4%（1/73 名）、Postbaseline 解析で 2.7%（2/73 名）であり、ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合は、EOT 解析で 9.6%（7/73 名）、Postbaseline 解析で 12.3%（9/73 名）であった。当該結果は Cohort A のイサブコナゾール群と同程度であった［2.7.4.3.1.3］。

9766-CL-0104 試験で、ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超えかつ同時期（3 日以内）に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者の割合は、EOT 解析でイサブコナゾール群 0.4%（1/251 名）、ボリコナゾール群 2.7%（7/255 名）、Postbaseline 解析でイサブコナゾール群 3.2%（8/251 名）、ボリコナゾール群 3.9%（10/255 名）であった。AST または ALT が基準値上限の 10 倍を超えた被験者の割合は、EOT 解析でイサブコナゾール群 1.2%（3/250 名）、ボリコナゾール群 2.4%（6/255 名）、Postbaseline 解析でイサブコナゾール群 2.4%（6/250 名）、ボリコナゾール群 5.5%（14/255 名）であった。また、AST または ALT が基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合は、EOT 解析でイサブコナゾール群 4.4%（11/250 名）、ボリコナゾール群 10.6%（27/255 名）、Postbaseline 解析でイサブコナゾール群 15.6%（39/250 名）、ボリコナゾール群 18.8%（48/255 名）であった。このようにトランスアミナーゼ（AST または ALT）が上昇した被験者の割合は総じてイサブコナゾール群でボリコナゾール群より数値上は低かった［2.7.4.3.2.3］。

海外第 III 相試験併合において、ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超えかつ同時期（3 日以内）に総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超えた被験者の割合は、EOT 解析で 0.5%（2/393 名）、Postbaseline 解析で 2.8%（11/393 名）であった。また、ALT または AST が基準値上限の 10 倍を超えた被験者の割合は、EOT 解析で 1.3%（5/389 名）、Postbaseline 解析で 2.1%（8/389 名）であった。ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合は、EOT 解析で 3.6%

（14/389 名）、Postbaseline 解析で 14.4%（56/389 名）であった。当該結果は 9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群の結果と同様であった［2.7.4.3.2.3］。

以上、肝機能検査値の上昇を認めた被験者の割合は、国内の AK1820-301 試験 Cohort A では両群で同程度であったのに対して、海外の 9766-CL-0104 試験では群間差は顕著ではないものの、イサブコナゾール群でボリコナゾール群より総じて低い傾向であった。このように肝機能検査値の上昇に関する本剤とボリコナゾールの相対的関係は AK1820-301 試験 Cohort A と 9766-CL-0104 試験で必ずしも一致していなかったが、この試験間の違いは顕著ではなかった。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合の比較では、ALT または AST と総ビリルビンの同時期（3 日以内）の上昇は、いずれの併合集団も少なかった。また ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合は、EOT 解析では AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合が海外第 III 相試験併合より高かったが、Postbaseline 解析では両併合集団で類似していた。このように肝機能検査値が上昇する被験者の割合は、両併合集団で類似していた。このことから、本剤の肝機能検査値に対する影響は日本人と外国人で大きく異なることはないと考える。

5.11.2 腎機能検査値に及ぼす影響

AK1820-301 試験 Cohort A で血清クレアチニンがベースラインに対して 100%以上上昇した被験者の割合は、投与終了時の解析（EOT 解析）でイサブコナゾール群 3.3%（2/60 名）、投与終了 10 日後までの投与後データを用いた解析（Postbaseline 解析）でイサブコナゾール群 3.3%（2/60 名）であった。ボリコナゾール群では該当する被験者はいなかった［2.7.4.3.1.4］。このように血清クレアチニンのベースラインに対する 100%以上の上昇はイサブコナゾール群のみで認められたが、該当する被験者が少なく群間での明確な差異ではないと考えられた。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で血清クレアチニンがベースラインに対して 100%上昇した被験者の割合は、EOT 解析および Postbaseline 解析で各 2.7%（2/73 名）であった。この結果は Cohort A のイサブコナゾール群と同様であった［2.7.4.3.1.4］。

9766-CL-0104 試験で血清クレアチニンが 100%以上上昇した被験者の割合は、EOT 解析ではイサブコナゾール群 3.3%（8/242 名）、ボリコナゾール群 6.9%（17/247 名）で数値上はイサブコナゾール群のほうが低かったが、Postbaseline 解析ではイサブコナゾール群 9.5%（23/242 名）、ボリコナゾール群 10.5%（26/247 名）であり、両群で同程度であった［2.7.4.3.2.4］。

海外第 III 相試験併合の血清クレアチニンがベースラインに対して 100%以上上昇した被験者の割合は、EOT 解析で 3.9%（15/382 名）、Postbaseline 解析で 9.4%（36/382 名）であり、9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と同様であった［2.7.4.3.2.4］。

以上、国内の AK1820-301 試験 Cohort A および海外の 9766-CL-0104 試験のいずれにおいても、血清クレアチニンがベースラインに対して 100%以上上昇する被験者の割合には群間で明らかな違いは認められず、腎機能検査値の変動に関するイサブコナゾール群とボリコナゾール群の相対的関係は国内外で類似していると考えられた。また、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合の比較において、血清クレアチニンがベースラインに対して 100%以上上昇する被験者の割合は、併合集団間で大きく異ならなかった。これらのことから、日本人において本剤投与に伴う腎機能検査値に対する懸念は生じていないと考える。

5.12 心電図

AK1820-301 試験では QT 間隔を測定する計画ではなかったため、本項では 9766-CL-0104 試験および海外第 III 相試験併合での QT 間隔の測定結果に基づき QT 間隔へ及ぼす本剤の影響を評価した。

9766-CL-0104 試験の投与終了時データを用いた EOT 解析において、Fridericia 法の補正式に基づき算出した QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量（平均値）は、イサブコナゾール群−6.7 msec、ボリコナゾール群 2.4 msec であった。また投与終了 10 日後までの投与後データを用いた Postbaseline 解析で、QTcF が 450 msec を超えた被験者の割合は、イサブコナゾール群でボリコナゾール群より低く（イサブコナゾール群 10.0%、ボリコナゾール群 18.3%、以下同順）、一方、QTcF が 360 msec を下回った被験者の割合はイサブコナゾール群でボリコナゾール群より高かった（20.4%、16.3%）。Postbaseline 解析で、QTcF が 500 msec を超えた被験者はいずれの群も少なく（0.4%、1.2%）、また 300 msec を下回った被験者も両群わずかであった（0.4%、0）。さらに、9766-CL-0104 試験の EOT 解析および Postbaseline 解析で、QTcF がベースラインに対して 30 msec または 60 msec を超えて延長した被験者の割合は、イサブコナゾール群でボリコナゾール群より低く、一方、QTcF がベースラインに対して 30 msec または 60 msec を超えて短縮した被験者の割合は、イサブコナゾール群でボリコナゾール群より高かった［2.7.4.4.2.3］。同試験では中央読影機関が異常所見も判定し、その結果、心電図異常が認められた被験者の割合は両群で同程度であった。当該読影評価で心室細動や心室性頻脈は両群ともに観察されなかった［2.7.4：表 8-106］。

海外第 III 相試験併合の EOT 解析で、QTcF のベースラインからの変化量（平均値）は−7.0 msec で 9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群の結果と同程度であった。その他の心電図の解析結果も海外第 III 相試験併合と 9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群で概ね一致していた［2.7.4.4.2.3］。

以上、9766-CL-0104 試験および海外第 III 相試験併合の結果を踏まえると本剤には他のアゾール系抗真菌薬のような QTcF を延長させる作用はないと考えられ、逆に QTcF を短縮する作用が示唆された。この結果は健康被験者を対象に実施した TQT 試験（9766-CL-0017 試験）の結果と一致した［2.7.6.44］。

5.13 注目すべき有害事象

既存のアゾール系抗真菌薬ならびに本剤の非臨床および臨床の知見に基づき、以下の特定の事象を注目すべき有害事象として評価した。このうち、注入部位／注射部位反応および Infusion-related reactions (IRR) については静脈内投与を 1 回以上受けた被験者で評価し、IRR についてはさらに静脈内投与 2 日後以内に発現した事象を対象に評価した。注目すべき有害事象としてグループ化される事象については［2.7.4.1.1.2.2.6］に記載した。

- 肝機能異常・肝炎、アナフィラキシー、重度皮膚障害、注入部位／注射部位反応、Infusion-related reactions (IRR)、心電図 QT 短縮、トルサード ド ポアント、急性膵炎、精神神経症状、視覚障害、悪性腫瘍（特に皮膚または子宮の悪性腫瘍）

5.13.1 肝機能異常・肝炎

AK1820-301 試験 Cohort A で肝機能異常・肝炎に関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 36.7%（22/60 名）、ボリコナゾール群 46.7%（14/30 名）で、イサブコナゾール群

がボリコナゾール群に比べ低かった［2.7.4.2.1.5.1.1］。肝機能異常の発現割合はイサブコナゾール群 13.3%、ボリコナゾール群 23.3%とイサブコナゾール群で低く、このことが肝機能異常・肝炎に関連する有害事象の発現割合の群間差に影響したと考えられた。重篤な有害事象はイサブコナゾール群では認められなかったが、ボリコナゾール群では 3.3%（1/30 名）に認められ、また、投与中止に至った有害事象はイサブコナゾール群 5.0%（3/60 名）、ボリコナゾール群 6.7%（2/30 名）に認められた。このように重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現に群間で明らかな違いは認められなかった。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で肝機能異常･肝炎に関連する有害事象の発現割合は 32.9%（24/73 名）であり、AK1820-301 試験 Cohort A のイサブコナゾール群と概ね同じであった。重篤な有害事象は認められなかったが、投与中止に至った有害事象は 4.1%（3/73 名）に認められ、発現事象は肝機能異常（2 名）および肝機能検査値上昇（1 名）で、いずれも Cohort A での発現であった［2.7.4.2.1.5.1.1］。

9766-CL-0104 試験での肝機能異常・肝炎に関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 20.6%（53/257 名）、ボリコナゾール群 31.7%（82/259 名）で、イサブコナゾール群がボリコナゾール群より低かった［2.7.4.2.1.5.1.2］。肝機能異常・肝炎に関連する有害事象として様々な事象が認められているが、その多くの事象で発現割合はイサブコナゾール群でボリコナゾール群より数値上低く、これが肝機能異常・肝炎に関連する有害事象の発現割合の群間差に影響していると考えられた。臨床検査においても、トランスアミナーゼ（ALT または AST）の上昇を認める被験者の割合およびトランスアミナーゼと総ビリルビンの同時期（3 日以内）の上昇を認める被験者の割合は、イサブコナゾール群でボリコナゾール群に比べ低い傾向であった（5.11.1 項）。重篤な有害事象（イサブコナゾール群 1.2%、ボリコナゾール群 3.5%、以下同順）および投与中止に至った有害事象（1.6%、3.9%）の発現割合もイサブコナゾール群でボリコナゾール群より数値上は低かった。

海外第 III 相試験併合での肝機能異常・肝炎に関連する有害事象の発現割合は 20.3%（82/403 名）、重篤な有害事象の発現割合は 1.2%（5/403 名）、投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.7%（7/403 名）で、いずれも 9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と概ね同じであった。重篤な有害事象は、肝機能検査異常、肝炎、急性肝炎、急性肝不全および肝障害（各 1 名）、投与中止に至った有害事象は、血中ビリルビン増加（2 名）、急性肝炎、トランスアミナーゼ上昇、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、急性肝不全および γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各 1 名）であった［2.7.4.2.1.5.1.2］。

以上、国内の AK1820-301 試験 Cohort A および海外の 9766-CL-0104 試験ともに肝機能異常・肝炎に関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群でボリコナゾール群より低く、肝機能異常・肝炎の発現における本剤とボリコナゾールの相対的関係は国内外の試験間で類似していると考えられた。AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合を比較すると、肝機能異常･肝炎に関連する有害事象の発現割合は、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で 32.9%（24/73 名）、海外第 III 相試験併合で 20.3%（82/403 名）であり、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合のほうが高かった。しかし、肝機能異常･肝炎に関連する重篤な有害事象や投与中止に至った有害事象の発現は両併合集団で少なく、その発現割合に明らかな不均衡は認められていないことから［2.7.4：表 2-30］［2.7.4：表 2-32］、この併合集団間の違いは臨床上問題となる差異ではないと考えられた。ボリコナゾールにおいても、肝機能異常・肝炎に関連する有害事象の発現割合は国内試験で海外試験より高い傾向が認められており（AK1820-301 試験 Cohort A

46.7%、9766-CL-0104 試験 31.7%）、この点からも外国人と比べて日本人での本剤の安全性が特別懸念されるものではないと考えられた。

本剤投与に起因して重篤または投与中止に至る肝機能異常・肝炎が発現することは国内外ともに多くはなかったが、肝障害はアゾール系抗真菌薬でよく知られた副作用であり、本剤投与によって肝機能障害があらわれることがあるため、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が必要と考える。

5.13.2 アナフィラキシー

AK1820-301 試験ではアナフィラキシーに関連する有害事象は認められなかった。

9766-CL-0104 試験でのアナフィラキシーに関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 0.8%（2/257 名）、ボリコナゾール群 1.2%（3/259 名）であり、両群ともに低かった。重篤な有害事象の発現割合はイサブコナゾール群 0.4%（1/257 名）、ボリコナゾール群 1.2%（3/259 名）であり、いずれの重篤な有害事象も治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は両群ともに認められなかった［2.7.4.2.1.5.2.2］。

海外第 III 相試験併合でのアナフィラキシーに関連する有害事象の発現割合は 0.5%（2/403 名）と低かった。発現事象はアナフィラキシーショック（1 名）、循環虚脱（1 名）で、これらはすべて 9766-CL-0104 試験での発現であった［2.7.4.2.1.5.2.2］。

以上、国内外いずれの試験でもアナフィラキシーに関連する有害事象は少ないあるいは認められず、その発現傾向はイサブコナゾール群とボリコナゾール群で類似していた。これらのことからアナフィラキシーの発現に関して日本人と外国人で顕著な違いはないと考える。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い、他のアゾール系抗真菌薬に対して過敏症の既往を有する患者への投与は慎重に行う必要があると考える。

5.13.3 重度皮膚障害

AK1820-301 試験では重度皮膚障害に関連する有害事象は認められなかった。

9766-CL-0104 試験での重度皮膚障害に関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 1.2%（3/257 名）、ボリコナゾール群 0.8%（2/259 名）と両群ともに低かった。重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.5.3.2］。

海外第 III 相試験併合での重度皮膚障害に関連する有害事象は 0.7%（3/403 名）に認められた。発現事象は多形紅斑（2 名）、剥脱性皮膚炎（1 名）で、これらはすべて 9766-CL-0104 試験での発現であった［2.7.4.2.1.5.3.2］。

以上、国内外のいずれの試験でも重度皮膚障害に関連する有害事象は少ないあるいは認められず、その発現傾向はイサブコナゾール群とボリコナゾール群で類似していた。これらのことから重度皮膚障害の発現に関して日本人と外国人で顕著な違いはないと考える。本剤投与に起因して重度皮膚障害が発現する明確な根拠は現在のところないが、他のアゾール系抗真菌薬でスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) や中毒性表皮壊死融解症 (TEN) などの皮膚の重篤な副作用が報告されている。したがって、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い、他のアゾール系抗真菌薬に対して過敏症の既往を有する患者への投与は慎重に行うこと、また、本剤投与後に重度皮膚障害が認められた場合には本剤の投与を中止することが必要と考える。

5.13.4 注入部位／注射部位反応

AK1820-301 試験 Cohort A で注入部位／注射部位反応に関連する有害事象はイサブコナゾール群の 37.5%（3/8 名）に認められ、ボリコナゾール群では認められなかった。発現事象は注入部位静脈炎、注射部位反応および注射部位蕁麻疹（各 1 名）でいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な有害事象は認められなかったが、投与中止に至った有害事象はイサブコナゾール群の 1 名 (12.5%) に認められ、発現事象は注射部位蕁麻疹であった［2.7.4.2.1.5.4.1］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で注入部位／注射部位反応に関連する有害事象は 33.3%（3/9 名）に認められ、発現割合は AK1820-301 試験 Cohort A のイサブコナゾール群と概ね同じであった。いずれの事象も Cohort A での発現であった［2.7.4.2.1.5.4.1］。

9766-CL-0104 試験での注入部位／注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 4.3%（11/257 名）でボリコナゾール群 1.5%（4/259 名）に比べると数値上は高かったが、発現割合は 5%未満と低かった。重篤な有害事象は、イサブコナゾール群の 1 名に認められ、発現事象は注入部位感染で治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.5.4.2］。

海外第 III 相試験併合での注入部位／注射部位反応に関連する有害事象の発現割合は 4.5%（16/357 名）で、9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と概ね同じであった。2 名以上に認められた有害事象は、注入に伴う反応および注入部位疼痛（各 3 名）、注入部位静脈炎（2 名）であった。重篤な有害事象は 1 名に認められ、当該事象（注射部位感染）は 9766-CL-0104 試験での発現であった。投与中止に至った有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.5.4.2］。

以上、国内の AK1820-301 試験 Cohort A および海外の 9766-CL-0104 試験いずれも注入部位／注射部位反応に関連する有害事象の発現割合はイサブコナゾール群でボリコナゾール群より高く、本剤とボリコナゾールの相対的関係は国内外の試験間で矛盾しなかった。発現割合の群間差は海外試験と比べて国内試験で大きかったが、国内試験では静脈内投与を受けた被験者数（すなわち評価例数）がイサブコナゾール群 8 名、ボリコナゾール群 2 名と少ないため、明確な国内外の差異とは断定し得なかった。また、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合の比較において、発現割合は AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合のほうが高かったが、いずれの事象も非重篤であり、臨床上問題となる差異でないと考えられた。したがって、注入部位／注射部位反応に関して、外国人と比べて日本人で特別な懸念は生じていないと考える。

5.13.5 Infusion-related reactions (IRR)

AK1820-301 試験 Cohort A で IRR に関連する有害事象は、イサブコナゾール群では認められなかったが（0/8 名）、ボリコナゾール群では 50.0%（1/2 名）に認められた。重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.5.5.1］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で IRR に関連する有害事象は 11.1%（1/9 名）に認められた。発現事象は痙攣発作および急性心筋梗塞であった。この同一被験者で認められた 2 事象のうち、痙攣発作は非重篤であったが治験薬との因果関係は否定されず、一方、急性心筋梗塞は重篤な有害事象であったが治験薬との因果関係は否定された。急性心筋梗塞は、肺炎による呼吸不全に循環動態不全などが複合的に関与し発症したと判断され、治験薬との因果関係は否定された［2.7.4.2.1.5.5.1］。

9766-CL-0104 試験での IRR に関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 27.2%（70/257 名）、ボリコナゾール群 29.3%（76/259 名）であり、両群で同程度であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は、発熱（イサブコナゾール群 7.0%、ボリコナゾール群 14.7%、以下同順）、呼吸困難（7.0%、5.4%）、悪寒（5.4%、6.2%）および低血圧（4.3%、6.2%）であった。重篤な有害事象の発現割合はイサブコナゾール群 10.1%（26/257 名）、ボリコナゾール群 6.9%（18/259 名）、投与中止に至った有害事象の発現割合はイサブコナゾール群 3.1%（8/257 名）、ボリコナゾール群 2.3%（6/259 名）であった［2.7.4.2.1.5.5.2］。

海外第 III 相試験併合の IRR に関連する有害事象の発現割合は 28.6%（102/357 名）で 9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と概ね同じであった。重篤な有害事象の発現割合は 9.5%（34/357 名）で、2 名以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸不全（14 名）、急性呼吸不全（7 名）、呼吸窮迫、呼吸困難および痙攣（各 3 名）であった。投与中止に至った有害事の発現割合は 2.2%（8/357 名）で、発現事象は、呼吸不全、痙攣および呼吸困難（各 2 名）、悪寒、急性呼吸不全、てんかんおよび低血圧（各 1 名）であった［2.7.4.2.1.5.5.2］。

以上、国内試験では静脈内投与を受けた被験者が限られており、結果の解釈には注意を要するが、少なくともイサブコナゾール群でボリコナゾール群より IRR の発現リスクが明らかに高い傾向や、日本人で外国人より IRR の発現リスクが高まる傾向は認められなかった。

IRR は静脈内投与後に生じる全身性の症状であり、重篤な IRR も本剤投与後に認められているため、本剤の静脈内投与中に血圧低下、呼吸困難、悪寒等の IRR を疑う症状が発現した場合には本剤投与を中止するなど適切な処置を行うことが必要と考える。また海外の添付文書に「IRR のリスクを低減するため、1 時間以上かけて静脈内投与すること」とあるように、本邦においても、IRR の発現リスクを抑えるために静脈内投与は 1 時間以上かけて行うことが必要と考える。なお、この静脈内投与の時間（最低 1 時間）は、非臨床試験（9766-PT-0002 試験）でサルにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 22.5 mg/kg を 30 分間静脈内投与した際に、一過性の血圧低下と心拍数増加が認められたこと［2.6.2.4.3.3］に伴い、本剤開発において静脈内投与を設定した臨床試験のほとんどで IRR 等の発現の低減を目的に設定された時間である。

5.13.6 心電図 QT 短縮

AK1820-301 試験では心電図 QT 短縮の有害事象は認められなかった。

9766-CL-0104 試験で心電図 QT 短縮の有害事象は、イサブコナゾール群の 0.4%（1/257 名）で認められた。程度は軽度で短期間で回復した［2.7.4.2.1.5.6.2］。投与終了 10 日後までの投与後データを用いた解析（Postbaseline 解析）の結果、Fridericia 法の補正式に基づき算出した QT 間隔 (QTcF) で 330 msec を下回る短縮が認められた被験者の割合は、イサブコナゾール群 2.0%（5/250 名）、ボリコナゾール群 2.0%（5/252 名）と両群で同じであった。また QTcF で 300 msec を下回る短縮はイサブコナゾール群の 0.4%（1/250 名）のみに認められた［2.7.4：表 4-3］。

海外第 III 相試験併合で心電図 QT 短縮の有害事象は、0.2%（1/403 名）で認められた。当該事象は 9766-CL-0104 試験での発現であった［2.7.4.2.1.5.6.2］。Postbaseline 解析の QTcF で 330 msec を下回る短縮は 2.8%（11/390 名）に、また 300 msec を下回る短縮は 0.3%（1/390 名）に認められ、この結果は 9766-CL-0104 試験と同様であった［2.7.4.：表 4-3］。

以上、心電図 QT 短縮の有害事象は、国内の AK1820-301 試験では認められず、海外の 9766-CL-0104 試験ではイサブコナゾール群の 1 名のみに認められ、その発現は国内試験および

海外試験いずれも極めて少なかった。9766-CL-0104 試験の 1 名で認められた心電図 QT 短縮は、非重篤でかつ治験薬の投与中止を要さなかった。

QT 短縮症候群は重篤性の高い稀な遺伝性の症候群であり、心房細動や心室性頻脈などの不整脈が出現し、失神や突然死を来す可能性もある (Campuzano O et al, 2018)。この先天性の QT 短縮とは異なり、薬物誘発性の QT 短縮については不整脈を誘発するか否か様々な意見があり、統一的見解は得られていない。現在のところ QT を短縮する薬剤が心室細動を誘発するという証拠はほとんどない (Malik M, 2016)。しかし、先天性の QT 短縮症候群では QT が 300 msec を下回った場合に心室細動等の重大な心イベントのリスクが上昇するという報告もあるため (Shah RR, 2010)、QT 間隔を短縮する傾向のある本剤を先天性 QT 短縮症候群の患者に投与すべきでないと考える。また、QT 短縮作用を有する他の薬剤を使用している患者に対する本剤投与にも注意が必要と考える。なお、本剤の QT 短縮の発生には、非臨床試験の結果よりヒト Cav1.2 カルシウムチャネルの阻害が関係している可能性があると考えられる［2.6.2.4.2］。

5.13.7 トルサード ド ポアント

AK1820-301 試験 Cohort A でトルサード ド ポアントに関連する有害事象はイサブコナゾール群の 1.7%（1/60 名）に認められたが、ボリコナゾール群では認められなかった。発現事象は心電図 QT 延長（1 名）で、程度は軽度であり、また治験薬との因果関係も否定された。当該被験者は 83 日間で治験薬投与を完了し、その 29 日後に心電図 QT 延長を発現した［2.7.4.2.1.5.7.1］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合でトルサード ド ポアントに関連する有害事象は 2.7%（2/73 名）に認められ、発現事象は Cohort A での心電図 QT 延長に加えて、意識消失（1 名）であった。この意識消失も程度は軽度で非重篤かつ治験薬の投与中止を要さず、治験薬との因果関係も否定された。当該被験者は治験薬投与開始 56 日目に意識消失を発現したが、発現当日に回復し、治験薬投与を 85 日間で完了した［2.7.4.2.1.5.7.1］。

9766-CL-0104 試験でトルサード ド ポアントに関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 5.8%（15/257 名）で、ボリコナゾール群 7.3%（19/259 名）と比べると数値上は低かった。トルサード ド ポアントに関連する個々の有害事象のうち、失神（イサブコナゾール群 7 名、ボリコナゾール群 2 名、以下同順）および意識消失（3 名、0）の発現はイサブコナゾール群でボリコナゾール群に比べると多く、一方、心電図 QT 延長（2 名、8 名）および心停止（1 名、6 名）の発現はイサブコナゾール群に比べるとボリコナゾール群で多い傾向であった。失神および意識消失はいずれも非重篤で、また治験薬投与継続中に回復したものあるいは治験薬投与終了後の発現であるものが多く、治験薬との因果関係もほとんどで否定されていた。重篤な有害事象はイサブコナゾール群 1.2%（3/257 名）、ボリコナゾール群 4.2%（11/259 名）に認められ、発現事象は、イサブコナゾール群では心肺停止（2 名）、心停止（1 名）、ボリコナゾール群では心停止（5 名）、心肺停止および心室性頻脈（各 2 名）、心電図 QT 延長および心突然死（各 1 名）であった。投与中止に至った有害事象はイサブコナゾール群 0.8%（2/257 名）、ボリコナゾール群 1.5%（4/259 名）に認められた［2.7.4.2.1.5.7.2］。

海外第 III 相試験併合でトルサード ド ポアントに関連する有害事象の発現割合は、4.5%（18/403 名）で、9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と同程度であった。重篤な有害事象の発現割合も 1.2%（5/403 名）で 9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と同一であった。投

与中止に至った有害事象は 0.5%（2/403 名）に認められ、いずれの事象も 9766-CL-0104 試験での発現であった［2.7.4.2.1.5.7.2］。

以上、国内の AK1820-301 試験 Cohort A でトルサード ド ポアントに関連する有害事象の発現は少なく、イサブコナゾール群でのみ認められた。一方、海外の 9766-CL-0104 試験でトルサード ド ポアントに関連する有害事象は、イサブコナゾール群のほうがボリコナゾール群より少なかった。このようにトルサード ド ポアントの発現に関する本剤とボリコナゾールとの相対的関係は必ずしも国内外の試験間で一致しなかったが、国内試験の評価例数および発現例数が少ないことに起因する不一致である可能性が高いと考えられた。また AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合の比較において、トルサード ド ポアントに関連する有害事象の発現割合は、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合のほうが低く、当該有害事象の発現が日本人で外国人より高まる傾向はみられなかった。国内試験の評価例数および発現例数が少ないため結果の解釈には注意を要するが、トルサード ド ポアントの発現に関して日本人と外国人で顕著な違いは示されていないと考える。本剤は他のアゾール系抗真菌薬と異なり、QT 測定値からも QT 間隔を延長する傾向も示されていない［2.7.4.4.2.3］［2.7.6.44］。

5.13.8 急性膵炎

AK1820-301 試験で急性膵炎に関連する有害事象は認められなかった。

9766-CL-0104 試験でも急性膵炎に関連する有害事象は認められなかった。

海外第 III 相試験併合で、急性膵炎に関連する有害事象が 1 名 (0.2%) にのみ認められた。発現事象は膵炎および再発性膵炎で、両事象とも重篤であったが治験薬との因果関係は否定された［2.7.4.2.1.5.8.2］。

以上、国内外いずれの試験でも急性膵炎に関連する有害事象は少ないあるいは認められず、急性膵炎の発現に関して日本人と外国人で顕著な違いはないと考える。

5.13.9 精神神経症状

AK1820-301 試験 Cohort A での精神神経症状に関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 5.0%（3/60 名）、ボリコナゾール群 23.3%（7/30 名）で、イサブコナゾール群がボリコナゾール群より低かった。重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象は両群で認められなかった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象は、不眠症（イサブコナゾール群 1.7%、ボリコナゾール群 10.0%、以下同順）および幻視（0、6.7%）であった。イサブコナゾール群の 1 名で認められた傾眠を除き個々の有害事象の発現割合はいずれもイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低く、幻視、幻覚および幻聴がボリコナゾール群ではそれぞれ 2 名、1 名および 1 名に認められたが、イサブコナゾール群では認められなかった［2.7.4.2.1.5.9.1］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合での精神神経症状に関連する有害事象の発現割合は、6.8%（5/73 名）で、AK1820-301 試験 Cohort A のイサブコナゾール群と同程度であった。精神神経症状に関連する有害事象の種類も AK1820-301 試験 Cohort A のイサブコナゾール群と同一であった［2.7.4.2.1.5.9.1］。重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象は認められなかった。

9766-CL-0104 試験で精神神経症状に関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 28.4%（73/257 名）、ボリコナゾール群 30.5%（79/259 名）であり、両群で類似していた。重篤な有害事象の発現割合はイサブコナゾール群 0.4%（1/257 名）、ボリコナゾール群 1.2%（3/259

名）、投与中止に至った有害事象の発現割合はイサブコナゾール群 0.8%（2/257 名）、ボリコナゾール群 1.9%（5/259 名）であった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象は、不眠症（8.9%、9.3%）、不安（7.8%、6.6%）および錯乱状態（6.2%、7.7%）であった。個々の有害事象の発現割合は群間で総じて似ていたが、幻覚（2.3%、4.2%）、幻視（1.2%、4.2%）、および激越（0.8%、2.7%）の発現には群間で多少の違いが認められ、いずれもイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かった。投与中止に至った幻視はボリコナゾール群で 3 名に認められたが、イサブコナゾール群では認められなかった［2.7.4.2.1.5.9.2］。

海外第 III 相試験併合で精神神経症状に関連する有害事象の発現割合は 27.3%（110/403 名）であり、9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と同程度であった。重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合も 9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と概ね同じであった。また、精神神経症状に関連する個々の有害事象にも 9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と異なる特記すべき傾向はみられなかった［2.7.4.2.1.5.9.2］。

以上、国内の AK1820-301 試験 Cohort A では、精神神経症状に関連する有害事象の発現割合はイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かったが、海外の 9766-CL-0104 試験では両群で同程度であった。このように精神神経症状の発現に関する本剤とボリコナゾールの相対的関係は国内試験と海外試験で必ずしも一致しなかったが、幻視や幻覚の発現がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より少ない傾向は AK1820-301 試験 Cohort A と 9766-CL-0104 試験で共通していた。また AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合および海外第 III 相試験併合の比較において、精神神経症状に関連する有害事象の発現割合は、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合のほうが低く、当該有害事象の発現が日本人で外国人より高まる傾向はみられなかった。したがって、日本人において本剤投与による精神神経症状の発現に関する特別な懸念はないと考える。

5.13.10 視覚障害

AK1820-301 試験 Cohort A での視覚障害に関連する有害事象の発現割合はイサブコナゾール群 11.7%（7/60 名）でボリコナゾール群 50.0%（15/30 名）より低かった。いずれかの群で発現割合が 5%以上の有害事象は、羞明（イサブコナゾール群 5.0%、ボリコナゾール群 23.3%、以下同順）、視力障害（5.0%、13.3%）、色覚異常（0、10.0%）および霧視（0、6.7%）であり、いずれも発現割合はイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かった。重篤な有害事象は両群で認められなかったが、投与中止に至った有害事象は、ボリコナゾール群で 1 名に認められた。［2.7.4.2.1.5.10.1］。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で視覚障害に関連する有害事象の発現割合は 11.0%（8/73 名）で、AK1820-301 試験 Cohort A のイサブコナゾール群と同程度であった。視覚障害に関連する有害事象の種類も AK1820-301 試験 Cohort A のイサブコナゾール群と概ね同じであった。重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象は認められなかった［2.7.4.2.1.5.10.1］。

9766-CL-0104 試験で視覚障害に関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 8.9%（23/257 名）で、ボリコナゾール群 18.1%（47/259 名）に比べて低かった。いずれかの群で発現割合が 1%以上の有害事象は、視力障害（1.6%、7.3%）、霧視（1.6%、2.3%）、羞明（0.8%、2.3%）、視力低下（0.4%、2.3%）、眼痛（0.4%、1.5%）および白内障（0.4%、1.2%）であった。いずれの事象もイサブコナゾール群でボリコナゾール群に比べて発現が少なかった。重篤な有害事象はイサブコナゾール群の 0.8%（2/257 名）で認められ、投与中止に至った有害事象

もイサブコナゾール群のみに 0.4%（1/257 名）認められた。重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された［2.7.4.2.1.5.10.2］。

海外第 III 相試験併合での視覚障害に関連する有害事象の発現割合は 7.7%（31/403 名）で、9766-CL-0104 試験のイサブコナゾール群と同程度であった。重篤な有害事象は 0.5%（2/403 名）に、投与中止に至った有害事象は 0.2%（1/403 名）に認められ、いずれも 9766-CL-0104 試験での発現であった。［2.7.4.2.1.5.10.2］。

以上、国内の AK1820-301 試験 Cohort A および海外の 9766-CL-0104 試験ともに、視覚障害に関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群でボリコナゾール群より低いことが示された。また AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合と海外第 III 相試験併合の比較において、視覚障害に関連する有害事象の発現割合は両併合集団で同程度であった。これらのことから、本剤投与による視覚障害の発現に関して日本人で特別な懸念はないと考える。

なお、AK1820-301 試験 Cohort A のイサブコナゾール群および Cohort A/B 併合で認められた視覚障害に関連する有害事象はいずれも治験薬投与終了後の発現であり、また当該事象を発現した全被験者が治験薬投与終了後にボリコナゾールによる治療に切り替えられていた［2.7.4：表 2-59］［2.7.4：表 8-75］［2.7.4：表 8-76］。ボリコナゾール使用による視覚障害の発現はこれまでにも知られていること（ブイフェンド®, 2021）、また AK1820-301 試験のボリコナゾール群での SOC「眼障害」のほとんどが投与開始後早期（投与開始 7 日目以内）に発現していること［2.7.4：表 2-8］等を勘案すると、イサブコナゾール群での視覚障害に関連する有害事象の発現は、切り替え後のボリコナゾールによる影響とも考えられ、イサブコナゾール群での視覚障害の評価は過大になっている可能性がある。

5.13.11 悪性腫瘍（特に皮膚または子宮の悪性腫瘍）

2 年間のラットがん原性試験で、必ずしもラットに特異的な知見とは断定できない腫瘍の発生頻度の増加が皮膚および子宮で認められた［2.6.6.5.6］［2.6.6.10.3］。そのため、ヒトでの悪性腫瘍（特に皮膚または子宮の悪性腫瘍）に関連する有害事象の発現状況を確認した。

AK1820-301 試験では SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現はなく、皮膚または子宮の悪性腫瘍に関連する有害事象は認められなかった。

9766-CL-0104 試験での SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 7.4%（19/257 名）、ボリコナゾール群 12.0%（31/259 名）で、ボリコナゾール群と比べてイサブコナゾール群で低かった。両群ともに発現事象の多くは基礎疾患の大半を占めた血液悪性腫瘍に分類されるものであり、いずれの発現事象も治験薬との因果関係は否定された。皮膚または子宮の悪性腫瘍に関連する有害事象はイサブコナゾール群の 1 名にのみ認められ、発現事象は子宮内膜癌であった。当該事象を発現した被験者は投与開始 5 日目に重篤な呼吸困難のため投与が中止され、子宮内膜癌はその投与中止の 22 日後に認められた［2.7.4.2.1.5.11.2］。

海外第 III 相試験併合において、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の有害事象発現割合は 7.2%（29/403 名）であった。発現事象の多くは 9766-CL-0104 試験と同様、基礎疾患の大半を占めた血液悪性腫瘍に分類されるもので、いずれの発現事象も治験薬との因果関係は否定された。皮膚または子宮の悪性腫瘍に関連する有害事象は 1 名に認められ、9766-CL-0104 試験での発現（子宮内膜癌）であった［2.7.4.2.1.5.11.2］。

なお、上記以外の臨床試験*で本剤が投与された 364 名において、皮膚または子宮の悪性腫瘍に関連する有害事象は発現していなかった。また海外の市販後に本剤が投与された 9 万名以上の患者においても、本剤との因果関係が明確な皮膚または子宮の悪性腫瘍に関連する有害事象は発現していなかった［2.7.4.6.2］。

以上、AK1820-301 試験、9766-CL-0104 試験および海外第 III 相試験併合において、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」で本剤と因果関係があると判断された有害事象の発現はなく、本剤投与による発がん性は示唆されなかった。皮膚または子宮の悪性腫瘍に関連する有害事象についても、子宮内膜癌が 1 名で認められたのみであった。海外の市販後で本剤を投与された 9 万名以上においても、本剤との因果関係が明確な皮膚または子宮の悪性腫瘍に関連する有害事象の発現はなく、本剤投与に起因する皮膚または子宮の悪性腫瘍は認められなかった。ラットで発生頻度の増加が認められた皮膚または子宮の腫瘍がヒトで発現するリスクを完全に否定することは難しいが、そのリスクを示唆する傾向はこれまで臨床試験や市販後での臨床使用経験からは認められていない。

*臨床データパッケージに含まれる第 II 相試験（9766-CL-0101 試験および 9766-CL-0102 試験）ならびに臨床データパッケージに含まれない第 III 相試験（9766-CL-0105 試験）。9766-CL-0105 試験は申請適応症と異なる疾患を対象とした試験であり、その試験成績は海外の承認申請時の臨床データパッケージにも含まれていない

5.14 特殊な患者集団および状況下における安全性

5.14.1 人口統計学的特性による影響

本剤の安全性に対する年齢、性別、体重、BMI および人種による影響を部分集団解析により評価した［2.7.4.5.1］。その結果、本剤の用量調整が必要となるような患者集団は特定されなかった。本項ではこのうち年齢および体重についての解析結果を要約した。また本項では、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合および海外第 III 相試験併合のデータを用いた部分集団解析の結果を記載し、AK1820-301 試験 Cohort A および 9766-CL-0104 試験のデータを用いた部分集団解析の結果については［2.7.4.5.1］に提示した。

5.14.1.1 年齢

年齢別の部分集団解析において、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合では年齢によって本剤の安全性が異なる傾向は認められなかったが、海外第 III 相試験併合では死亡に至った有害事象および重篤な有害事象の発現割合が高齢者（65 歳超）で非高齢者（65 歳以下）より高い傾向が認められた。死亡に至った有害事象の認められた SOC のほとんどでその発現割合は非高齢者より高齢者で数値上高かったが、死亡に至った有害事象が比較的多く認められた SOC は部分集団間で類似しており、死亡原因そのものは非高齢者と高齢者で大きく異ならないと考えられた。重篤な有害事象も同様であり、比較的多く認められた SOC は部分集団間で類似しており、発現割合は異なったものの、重篤な有害事象の発現傾向は非高齢者と高齢者で大きく異ならないと考えられた。［2.7.4.5.1.1］。

一般に高齢者では生理機能が低下しており、また複数疾患を合併している患者も多い。そのため、海外第 III 相試験併合の非高齢者と高齢者で死亡に至った有害事象や重篤な有害事象の発現が不均衡になることは予測し得る結果であり、高齢者で本剤の安全性に特別な懸念があることを示唆する結果ではないと考えられた。臨床薬理試験（9766-CL-0041 試験）において、イ

サブコナゾールの曝露量は高齢女性で高い傾向であったが、その増加は顕著でなく臨床的に重要な差異ではないと考えられた［2.7.2.3.10.1］。すなわち、イサブコナゾールの曝露量は年齢によって影響を受けないと考えられ、高齢者での本剤の用量調整は不要と考える。

5.14.1.2 体重

体重別の部分集団解析において、海外第 III 相試験併合では体重によって本剤の安全性が異なる傾向は認められなかったが、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合では死亡に至った有害事象および重篤な有害事象の発現割合が、体重の最も軽い集団（40 kg 未満）で体重の最も重い集団（50 kg 以上）に比べ高い傾向が認められた。しかし、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合の各部分集団で認められた個々の死亡に至った有害事象および個々の重篤な有害事象はいずれも 1 名のみでの発現であり、体重が最も軽い集団で高頻度に認められている死亡に至った有害事象および重篤な有害事象はなかった。

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合における体重別の各部分集団の評価例数は、海外第 III 相試験併合における体重別の各部分集団の評価例数と比べると少なく、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合で認められた傾向は、偶発的な結果である可能性が考えられた。また上述のとおり、体重が最も軽い集団で高頻度に発現している死亡に至った有害事象および重篤な有害事象はなく、低体重の集団に特有な発現傾向はみられなかった。さらに、体重の最も軽い集団で重篤な有害事象を認めた被験者の過半数を占めた慢性肺アスペルギルス症において、低 BMI が予後に影響を及ぼす因子の一つであったという報告（Ohba H et al, 2012）や、肺機能の低下している患者に BMI の低い患者が多かったという報告（Lee MK et al, 2021）があり、痩せと感染症の予後・重症化との関連を示唆するそれら報告と AK1820-301 試験 Cohort A/B の体重別の部分集団解析の結果は矛盾するものではなかった。

以上の AK1820-301 試験での評価例数、死亡や重篤に至った有害事象の発現状況、および論文報告等を勘案すると、体重の軽い被験者で本剤投与によって死亡または重篤に至った有害事象の発現が高まった可能性は低いと考えられる。したがって、低体重の集団で本剤の安全性に特別な懸念は必ずしも生じていないと考える。一般に体重は薬剤の曝露量に影響を与える因子であり、体重による曝露量変化の可能性は否定できないが、臨床推奨用法・用量において本剤の曝露量と安全性の間に明確な関連性は認められていないこと［2.7.2.3.16.3］、また PK/PD に基づき患者における曝露量不足に起因する有効性欠如のリスクを考慮すると、低体重の患者で本剤の用量調整の設定は不要と考える。

5.14.2 疾患や治療歴による影響

本剤の安全性に対する同種骨髄／造血幹細胞移植歴（BMT/HSCT 歴）、コントロール不良な悪性腫瘍、血液悪性腫瘍、好中球減少、深在性真菌症の疾患および腎機能障害による影響を、部分集団解析により評価した［2.7.4.5.1］。また、本剤の安全性に対する肝機能障害の影響を、海外の肝機能障害者を対象とした第 I 相試験（9766-CL-0008 試験および 9766-CL-0014 試験）の成績に基づき評価した［2.7.4.5.1.11］。その結果、本剤の用量調整が必要となるような患者集団は特定されなかった。本項では上記検討因子のうち、腎機能障害および肝機能障害による影響の評価結果について記載した。また本項では、AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合および海外第 III 相試験併合のデータを用いた腎機能障害有無別の部分集団解析結果を記載し、

AK1820-301 試験 Cohort A および 9766-CL-0104 試験のデータを用いた腎機能障害有無別の部分集団解析結果については［2.7.4.5.1］に提示した。

5.14.2.1 腎機能障害

海外第 III 相試験併合における腎機能障害 (eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2) 有無別の部分集団解析で、腎機能障害を有する被験者では腎機能障害を有さない被験者と比べて重篤な有害事象の発現割合が高かった（障害あり 65.8%、障害なし 52.8%、以下同順）。死亡に至った有害事象の発現割合も腎機能障害を有する被験者で腎機能障害を有さない被験者に比べて高い傾向であったが、その差は顕著でなかった（31.6%、25.3%）。重篤な有害事象の認められた SOC のほとんどでその発現割合は、腎機能障害のない被験者より腎機能障害のある被験者で数値上高かったが、重篤な有害事象が比較的多く認められた SOC は部分集団間で類似しており、重篤な有害事象の発現傾向は腎機能障害の有無で著しく異ならないと考えられた［2.7.4.5.1.10］。

一般に腎疾患や心疾患等、何らかの疾患を有する患者ではそれらを有さない患者に比べ感染症が重症化しやすく容態も悪化しやすいことが知られている。そのため、腎機能障害患者の登録を可能とした 9766-CL-0103 試験が含まれ、重度腎機能障害に相当する eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2 の被験者も一定数存在した海外第 III 相試験併合において、重篤な有害事象の発現割合が腎機能障害を有する被験者で腎機能障害を有さない被験者より高くなることは予測し得る結果であった。すなわち、当該結果は腎機能障害患者における本剤の安全性に特別な懸念があることを示唆する結果ではないと考えられた。また、いずれの経路による投与（静脈内投与のみ、経口投与のみ、または静脈内投与および経口投与）においても、腎機能障害を有する被験者の SOC「腎および尿路障害」での重篤な有害事象発現割合は同程度であり、投与経路の違いに起因して本剤が腎機能障害患者の腎へ悪影響を及ぼす可能性も低いと考えられた［2.7.4：表 8-189］。海外の 9766-CL-0018 試験で、軽度から透析が必要な末期腎不全までの様々な程度の腎機能障害を有する被験者に本剤を静脈内投与した際のイサブコナゾールの薬物動態が腎機能正常な被験者と顕著に異ならなかったことからも［2.7.2.3.10.3］、腎機能障害患者において本剤の用量調整は不要と考える。

5.14.2.2 肝機能障害

肝機能障害者における本剤の安全性は、肝機能障害者を対象に薬物動態および安全性を検討した海外の 9766-CL-0008 試験［5.3.3.3-2］および 9766-CL-0014 試験［5.3.3.3-3］のデータに基づき評価した。両試験とも軽度（Child-Pugh 分類クラス A）または中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害者および健康被験者を対象に、イサブコナゾールとして 100 mg を単回経口投与または単回静脈内投与した。

いずれの試験でも投与経路にかかわらず、健康被験者と比較して軽度または中等度の肝機能障害者で総イサブコナゾール（蛋白結合型および蛋白非結合型の総濃度）の AUC_{inf} が増加した。しかし、これら肝機能障害者での曝露量はヒトで忍容性が許容される曝露量（9766-CL-0017 試験でイサブコナゾールとして 600 mg を投与した時の曝露量）を超えていなかった［2.7.2.3.10.4.1］。安全性に関しては、9766-CL-0008 試験の静脈内投与では健康被験者および肝機能障害者いずれも有害事象は認められなかったが、経口投与では軽度肝機能障害者の 12.5%（1/8 名）、中等度肝機能障害者の 25.0%（2/8 名）に有害事象が認められた。また、9766-CL-0014 試験では、静脈内投与において健康被験者の 50.0%（4/8 名）、軽度肝機能障害

者の 75.0%（6/8 名）、中等度肝機能障害者の 100.0%（8/8 名）、経口投与において健康被験者の 50.0%（4/8 名）、軽度肝機能障害者の 62.5%（5/8 名）、中等度肝機能障害者の 75.0%（6/8 名）に有害事象が認められた。いずれの肝機能障害者においても重篤、高度または試験中止に至る有害事象は認められなかった［2.7.4.5.1.11］。

以上、軽度または中等度の肝機能障害は、イサブコナゾールの薬物動態に影響を及ぼしたが、それら肝機能障害者での曝露量は、ヒトで忍容性が許容される曝露量を超えていなかった。また、有害事象の発現割合は健康被験者に比べて肝機能障害者で高い傾向であったが、肝機能障害者で重篤、高度または試験中止に至る有害事象は認められず、本剤の安全性は概ね良好であると考えられた。さらに、クリアランス値の個体差を考慮すると、本剤の投与量を半量に調整した場合、約 50%の肝機能障害者において投与量不足のリスクがあると想定された［2.7.2.3.10.4.1］。これらを総合すると、軽度および中等度の肝機能障害患者での用量調整は不要と考える。しかし、重度肝機能障害者に対する本剤投与による影響については検討していないため、重度の肝機能障害を有する患者に対しては治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ本剤を使用する必要があると考える。

5.15 長期投与時の安全性

AK1820-301 試験 Cohort A/B 併合の投与期間別（42 日以下、42 日超 84 日以下、84 日以上）の部分集団解析において、投与期間の長期化に伴って本剤の安全性が低下する傾向は認められなかった［2.7.4.5.2.1.1］。同様に海外第 III 相試験併合の投与期間別（42 日以下、42 日超 84 日以下、84 日以上）の部分集団解析においても、投与期間の長期化に伴って安全性が低下する傾向は認められなかった［2.7.4.5.2.1.2］。

以上、国内外いずれの試験においても投与期間が長くなるにつれて本剤の安全性が低下する傾向は認められておらず、本剤の長期投与は可能と考えるが、投与期間は基礎疾患の状態および臨床効果に基づき設定する必要があると考える。

5.16 妊娠および授乳時の投与

イサブコナゾールは、ラットの胎盤関門を通過することが示されている。妊娠中のラットおよびウサギに、それぞれ 6 mg/kg および 45 mg/kg（非結合型 AUC の比較に基づく臨床維持曝露量の 0.1 倍および 0.2 倍）の用量でイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を投与した結果、骨格異常が認められた［2.6.6.6.2.3］［2.6.6.6.3.3］［2.6.6.10.4］。したがって、妊娠中は治療上の有益性が危険性を上回る場合に限り本剤を投与する必要がある。

また、イサブコナゾールはラットの乳汁中に排泄されることが示されている。妊娠中から離乳までの期間にかけて、母動物（ラット）に 90 mg/kg/日（非結合型 AUC の比較に基づく臨床維持曝露量の 1.7 倍）の用量でイサブコナゾニウム硫酸塩を投与した結果、児動物の周産期死亡が増加（生後 4 日生存率が低下）した［2.6.6.6.4.1］［2.6.6.10.4］。したがって、本剤による治療上の有益性および母乳影響の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討する必要がある。

5.17 過量投与に対する反応

TQT 試験（9766-CL-0017 試験）では、イサブコナゾールとして臨床推奨用量である 200 mg/日維持用量または 600 mg/日維持用量を反復投与した。200 mg/日投与に比べて 600 mg/日投与では、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、関節痛の発現が多かった。また、600 mg/日投与では被験者の 17.9%（7/39 名）が有害事象で投与中止に至った。

イサブコナゾールは血液透析によって除去されず、また特定の解毒剤もない。したがって、過量投与した場合には、有害事象の発現状況に応じて適宜、適切な処置を行うことが推奨される。

5.18 離脱症状、反跳現象、薬物乱用を誘発する可能性

本剤は離脱症状および反跳現象の誘発の可能性ならびに乱用の可能性のある薬物に該当しない。

5.19 製造販売後の使用経験

本剤は 2015 年 3 月に米国で侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症を適応症として承認されて以来、2021 年 9 月までに 50 ヵ国以上で承認されている。

累積販売量または累積出荷数に基づく本剤の使用患者数は、発売から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに [redacted] 名と推定された。最新の PSUR（調査期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）に基づき評価した結果、本剤の適応症におけるリスクベネフィットのバランスが不良となるデータや所見は認められなかった［2.7.4.6.2.1］。

5.20 結論

日本人深在性真菌症患者（慢性肺アスペルギルス症患者および侵襲性アスペルギルス症患者）にボリコナゾールを対照として本剤を投与したとき、本剤の安全性がボリコナゾールより劣るような傾向は認められなかった。外国人深在性真菌症患者（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）にボリコナゾールを対照として本剤を投与したときも同様に、本剤の安全性はボリコナゾールと比べて遜色ない結果であった。これら深在性真菌症患者（アスペルギルス症患者）にムーコル症患者およびクリプトコックス症患者等を加えた併合解析においても、本剤の安全性および忍容性は概ね良好なことが日本人および外国人のいずれにおいても示された。日本人に特有な安全性上の問題は示されず、日本人深在性真菌症患者での本剤の安全性に大きな懸念はないと考えられた。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景（疾患および薬物治療）

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に*Aspergillus*等の原因真菌が引き起こす致死性の高い感染症である。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）や化学療法など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）。また、長期予後が良好でない慢性肺アスペルギルス症では陳旧性肺結核を有することがハイリスクとなり得るが、本邦では結核の罹患率が先進国に比べて高く、慢性肺アスペルギルス症の患者が多いと推定される。このような背景から深在性真菌症の治療の重要性が高まっている。

深在性真菌症の薬物治療は、国内外のガイドラインで各真菌症に対する薬剤の推奨度とそれを支持するエビデンスレベルが示されている。国内外のガイドラインにより推奨度が異なる薬剤もあるが、推奨される薬剤は概ね同様である。しかしながら、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。

各深在性真菌症の疾患および薬物治療とその課題は、6.2 項のそれぞれのベネフィットで記載した。また、詳細は 1.2.1 項および 1.2.3 項に示した。

6.2 ベネフィット

本剤は既存の薬物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実施した。今般、日本人深在性真菌症を対象とした第 III 相試験の成績が得られたことから、海外試験成績に加えて当該成績を踏まえた本剤のベネフィットを以下に示した。

[1] イサブコナゾールは、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

侵襲性アスペルギルス症は、生命を脅かす重篤かつ致死的な疾患であり、血液悪性腫瘍を有する患者、高度の好中球減少症、HSCT、また化学療法等のリスク因子を有する患者で最も発症頻度の高い真菌症である。治療の遅れが予後に重大な影響を及ぼすことから、抗真菌薬による予防投与や速やかな治療開始が推奨されているが、罹患率および死亡率は依然として高く、今なお死亡の主要な原因である（Lewis RE et al, 2013）、（Gavalda J et al, 2005）。肺の器質的構造変化を有する患者で再発と寛解を繰り返し緩徐に進行する慢性肺アスペルギルス症もまた、その長期予後は必ずしも良好ではなく（Lowes D et al, 2017）、アスペルギルス症の治療は重要な課題である。

アスペルギルス症治療の第一選択薬であるボリコナゾールは、重篤な肝障害や眼障害などの副作用や（ブイフェンド®, 2021）、薬物動態に関する懸念点が多く、TDM に基づく投与がガイドラインで推奨されている（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ている β-シクロデキストリンを含有するため、腎機能障害を有する患者への投与が制限されており（ブイフェンド®, 2021）、アスペルギルス症治療の新たな選択肢が求められている。

➢ 慢性肺アスペルギルス症

慢性肺アスペルギルス症に対する本剤の有効性は、AK1820-301 試験より確認された。慢性肺アスペルギルス症に対する 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）および 63.0%（17/27 名）、84 日目は 84.6%（44/52 名）および 74.1%（20/27 名）、EOT は 82.7%（43/52 名）および 77.8%（21/27 名）であった。両投与群でいずれの時点においても高い有効率を示した。また、本剤の慢性肺アスペルギルス症に対する一貫した有効性が確認された（4.4.1.1 項）。

➢ 侵襲性アスペルギルス症

本剤の日本人侵襲性アスペルギルス症患者に対する有効性は、AK1820-301 試験より確認された。日本人侵襲性アスペルギルス症に対する DRC 判定による総合効果の有効率はイサブコナゾール群で 42 日目および EOT に 33.3%（1/3 名）、ボリコナゾール群で 42 日目および EOT に 100%（1/1 名）であった（4.4.1.2 項）。また、死亡例がイサブコナゾール群で 2 名、ボリコナゾール群では認められなかったが［2.7.6.45］、以下に示す 9766-CL-0104 試験の結果と矛盾するものではなかった。

海外では侵襲性アスペルギルス症治療において、本剤はボリコナゾールと同程度の有効性、および良好な安全性を示すことが 9766-CL-0104 試験より確認された。主要評価項目である ITT における 42 日目までの全死因死亡率は、イサブコナゾール群 18.6%（48/258 名）、ボリコナゾール群 20.2%（52/258 名）であり、ボリコナゾールに対する本剤の非劣性が検証された（4.4.1.2 項）。また、mITT[*1] および myITT[*2] においても、42 日目までの全死因死亡率は ITT と同様の結果であった。さらに、ITT における 84 日目までの全死因死亡率はイサブコナゾール群 29.1%（75/258 名）、ボリコナゾール群 31.0%（80/258 名）と同程度であった。また、myITT[*2] ではイサブコナゾール群 28.5%（35/123 名）、ボリコナゾール群 36.1%（39/108 名）とイサブコナゾール群の方が低く［2.7.3：表 7-41］、本剤の効果は 84 日目まで継続的に認められた。このように、主要評価項目の結果の頑健性が確認されるとともに、本剤投与により患者の生命予後の改善を示す結果が得られた。

副次評価項目である DRC 判定による EOT の総合効果の有効率は、mITT[*1] において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）であり、両投与群で同程度であった［2.7.3：表 3-17］。また、myITT[*2] においても mITT と同様の結果であった。DRC が判定を行う臨床症状効果、画像診断効果および真菌学的効果からなる総合効果の有効率においても、イサブコナゾール群はボリコナゾール群と同様の結果であった。このように副次評価項目でも、本剤は侵襲性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が確認された。

*1 ITT のうち、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
*2 ITT のうち、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

また、*Aspergillus* 属の臨床分離株に対する本剤の感受性は国内外で大きな違いはなく、他のアゾール系抗真菌薬との比較においても同様の抗真菌作用を有すると考えられた（4.4.4 項）。

なお、ボリコナゾールでみられる肝障害、眼障害に関して、SOC「肝胆道系障害」および「眼障害」での副作用の発現がイサブコナゾール群でボリコナゾール群より少ないとい

う傾向が、AK1820-301 試験および 9766-CL-0104 試験の両試験で一貫してみられた（5.7 項）。また、腎機能障害を有する患者への投与や薬物相互作用、薬物動態に関して、本剤のベネフィット[5]、[6]、[7]に記載する。

以上、イサブコナゾールは日本人アスペルギルス症患者に対して、治療の第一選択薬であるボリコナゾールと同程度の有効性を示すと考えられる。

[2] イサブコナゾールは、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、アムホテリシン B と同程度の有効性が期待できる

急速に悪化し致死的な状態となるムーコル症は、他の真菌症より重篤例の割合が高く死亡率は 40～80%に及ぶ（Cornely OA et al, 2019）。治療の遅れが死亡率の増加に繋がる（Chamilos G et al, 2008）ため、速やかな治療開始が必要であるが、ムーコル症の診断には特異的な検査法がないため、診断の困難さは治療上の大きな課題である。また、ムーコル症はアスペルギルス症と臨床所見が類似しており、両疾患を早期に鑑別することは難しい。実際、AK1820-301 試験のムーコル症の 1 名は、当初アスペルギルス症の臨床診断例として登録されイサブコナゾールの投与が開始されたが、その後 *Cunninghamella bertholletiae* が分離、同定され、ムーコル症と診断された症例である。このように、ムーコル症は適切な診断に基づく早期の治療開始が極めて難しい。また、ムーコル症は、ボリコナゾール、カスポファンギン、ミカファンギン投与時のブレイクスルー感染症として注意が必要であるとされている（河野茂 他, 2014）。

ムーコル症の適応を有する薬剤はアムホテリシン B とそのリポソーム製剤およびポサコナゾールのみである。アムホテリシン B およびそのリポソーム製剤は、低カリウム血症や腎機能障害等の副作用により、治療継続が困難となる患者が存在し（泉川公一 他, 2012）、（Yoshida M et al, 2021）、また静注製剤しか有していない。ポサコナゾールは、静注と経口の両製剤を有するが、静注製剤は中心静脈からの投与に限られ、さらに β-シクロデキストリンを含有するため腎毒性が懸念される。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、それぞれ使用に際して制限がある。また、鑑別の難しい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アムホテリシン B とそのリポソーム製剤しかない。

本剤の日本人ムーコル症患者に対する有効性は、AK1820-301 試験より確認された。日本人ムーコル症に対する DRC 判定による総合効果の有効率は 42 日目、84 日目（EOT）で 33.3%（1/3 名）であり、無効扱い（判定不能）の 2 名は死亡したが（4.4.2 項）、本試験で得られた有効性は、以下に示す 9766-CL-0103 試験の結果と矛盾するものではなかった。

海外では、イサブコナゾールのムーコル症に対する有効性が 9766-CL-0103 試験より確認された。9766-CL-0103 試験に組み入れられた被験者のうち、DRC 判定によりムーコルを起因菌とする感染症と診断された被験者集団（mITT-*Mucorales* 集団）の 42 日目および 84 日目までの全死因死亡率は、37.8%（14/37 名）および 43.2%（16/37 名）であった。また、EOT の DRC 判定による総合効果の有効率は 31.4%（11/35 名）であった。全死因死亡率および総合効果の有効率は本剤の一次治療の患者、他剤無効、不耐容の患者においても大きく異なるものではなく、本剤のムーコル症に対する一貫した有効性が示された［2.7.3.3.2.1.2.2］。

9766-CL-0103 試験で得られた本剤の全死因死亡率の結果は、アムホテリシン B またはポサコナゾールの臨床評価に関する文献報告の結果と類似していた［2.7.3.3.2.1.2.3］。さらに本剤のムーコル症に対する有効性を評価するため、9766-CL-0103 試験で本剤の一次治療を受けた患者と国際的な Fungiscope Registry Database に登録されたムーコル症でアムホテリシン B の一次治療を受けた患者をマッチさせ、42 日目までの全死因死亡率を比較した。その結果、42 日目までの全死因死亡率は、イサブコナゾール 33.3%、アムホテリシン B 39.4%であった［2.7.3.3.2.1.2.4］。Kaplan-Meier 法による 84 日目までの生存曲線も両群ほぼ一致しており、本剤はムーコル症治療において標準治療であるアムホテリシン B と同程度の有効性を示すことが期待された（Marty FM et al, 2016）。

また、ムーコル目の臨床分離株に対する本剤の感受性に国内外で大きな違いはなく、他の抗真菌薬との比較においても同様の抗真菌作用を有すると考えられた（4.4.4 項）。

なお、本剤が末梢から投与可能な静注製剤と経口製剤の両製剤を有する点については、ベネフィット[4]に記載する。

以上、イサブコナゾールは日本人ムーコル症患者に対しても海外試験で認められた有効性が同様に発揮され、ムーコル症の標準治療であるアムホテリシン B とそのリポソーム製剤と同程度の有効性を示すことが期待される。

[3] イサブコナゾールは、クリプトコックス症に対して有効性を示す

健常人にも発症する肺クリプトコックス症は無症状のことが多く、自然治癒する症例がいる一方、治癒までに時間を有し、脳髄膜炎の合併が危惧される。そのため抗真菌薬による治療が推奨されている。また、免疫不全の患者で経気道的に吸入した菌が全身に播種し播種性クリプトコックス症を発症した場合には、生命を脅かす可能性があり、治療は重要な課題である（泉川公一 他, 2019）。

クリプトコックス症では主にアムホテリシン B のリポソーム製剤やフルコナゾールによる治療が行われるが、アムホテリシン B のリポソーム製剤は低カリウム血症等の副作用の問題、フルコナゾールの静注製剤は腎機能障害患者への投与制限がある。また、これらの代替治療であるイトラコナゾールやボリコナゾールについても、それぞれ薬物相互作用や吸収性、副作用等の課題があり、クリプトコックス症の治療の選択肢は十分とはいえない。

イサブコナゾールのクリプトコックス症に対する有効性は、国内外の臨床試験より確認された。AK1820-301 試験では、肺クリプトコックス症 10 名の DRC 判定による総合効果の有効率は、42 日目、84 日目および EOT で 90.0%（9/10 名）であった（4.4.3 項）。いずれの時点でも高い有効率であり、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 9 名の EOT における DRC 判定による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 83.3%（5/6 名）、クリプトコックス脳髄膜炎 80.0%（4/5 名）であり、このうち 3 名は肺と脳髄膜の両者に病変があり、いずれも有効例であった［2.7.3.3.2.1.3.2］。また、非 CNS の播種性患者 1 名は死亡したが、クリプトコックス症の EOT における全死因死亡率は 11.1%（1/9 名）であった。このように、本剤は肺クリプトコックス症のみならず、クリプトコックス脳髄膜炎や肺と脳髄膜の両者に病変を有する播種性についても良好な結果が示された。

これら国内外の試験で得られた有効性の結果は、肺クリプトコックス症に対するフルコナゾール、クリプトコックス脳髄膜炎に対するアムホテリシン B の成績と類似していた。また、*Cryptococcus* 属の臨床分離株に対する本剤の感受性に国内外で大きな違いはなく、他の抗真菌薬との比較においても同様の抗真菌作用を有すると考えられた（4.4.4 項）。

以上、イサブコナゾールはクリプトコックス症に対して他の標準薬と同様の有効性を発揮することが期待される。

[4] イサブコナゾールは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

本剤の治療対象となる患者では化学療法や移植前処置に伴う嘔吐、下痢などの副作用や、移植後の移植片対宿主病（GVHD）に伴う粘膜障害により腸管吸収が困難な場合が多い。また、全身状態不良のため経口剤の服薬が困難な場合もある。そのような患者では静注製剤が選択される一方、外来管理へ移行した場合や維持治療を行う患者では経口製剤が選択される。既存の抗真菌薬の中で静注と経口の両製剤を有する薬剤は、ボリコナゾール、イトラコナゾールおよびポサコナゾール（静注は中心静脈内投与）に限られており、静注製剤と経口製剤の切り替えが可能な薬剤は少ない。

本剤は、末梢静脈から投与可能な静注製剤と経口製剤の 2 製剤を有する。また、日本人での経口バイオアベイラビリティは 82.0～106.5%と高く［2.7.2.3.2.2］、静脈内投与と経口投与で同等の薬物動態が得られる（2.4 項）ため、静注製剤と経口製剤の切り替えが可能である。海外第 III 相試験では静脈内投与と経口投与の双方向の切り替えを可能としたが、投与経路を切り替えた被験者で有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められず、投与経路の切り替えによる問題は生じていない［2.7.4.5.2.2］。また、AK1820-301 試験では静脈内投与から経口投与への切り替えのみ可能としたが、同様に、投与経路を切り替えた被験者で有害事象の発現割合が明らかに高い傾向は認められず、有効性（DRC 判定による総合効果の有効率）が劣るなどの問題も生じていない［2.7.3：表 7-32］。

以上、イサブコナゾールは患者の状態や治療経過に応じた製剤選択や静注製剤と経口製剤の切り替えが可能であり、深在性真菌症の臨床現場に即した治療の選択肢を広げる有用な薬剤となることが期待できる。

[5] イサブコナゾールは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

本剤の治療対象となる患者は、腎臓の副作用を生じやすい免疫抑制剤、化学療法、抗菌薬など多種多様な薬剤を併用する可能性が高く、また腎機能障害を有する高齢者も多い。既存のアゾール系抗真菌薬のうち、イトラコナゾールおよびボリコナゾールの静注製剤は腎毒性のリスクが報告されている β-シクロデキストリンを含有するため、クレアチニンクリアランス 30 mL/min 未満の患者で、それぞれ投与禁忌および原則禁忌である（イトリゾール®, 2018）、（ブイフェンド®, 2021）。またフルコナゾールは β-シクロデキストリンを含有しないものの、クレアチニンクリアランス 50 mL/min 以下の患者で半量投与が推奨され

ている（ジフルカン®, 2020）。一方、イサブコナゾールの静注製剤はβ-シクロデキストリンを含有せず、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に対する用量調整は必要ない。

海外第 I 相試験（9766-CL-0018 試験）では、軽度（CL_{cr}:50～80 mL/min/1.73 m^2）から重度（CL_{cr}:30 mL/min/1.73 m^2 未満）の腎機能障害患者ならびに ESRD（CL_{cr}:15 mL/min/1.73 m^2 未満かつ血液透析を必要とする）患者に本剤を静脈内投与した結果、薬物動態は大きく異ならず、ESRD 患者では本剤は血液透析により除去されなかった［2.7.2.2.3.4］。また、腎機能が正常な被験者、軽度から重度の腎機能障害患者ならびに ESRD 患者を対象とした母集団薬物動態解析では、これら集団における薬物動態に差は認められなかった［2.7.2.2.6.6］。

また、海外第 III 相試験（9766-CL-0103 試験および 9766-CL-0104 試験）を併合し、腎機能障害（eGFR:60 mL/min/1.73 m^2 未満）を有する被験者における本剤の安全性と有効性を比較した。その結果、腎機能障害を有する被験者で腎機能障害を有さない被験者と比べて、重篤な有害事象の発現割合が高かったが、その発現傾向は大きく異ならず、腎機能障害患者で本剤の安全性に懸念は示唆されなかった［2.7.4.5.1.10.3］。また、海外第 III 相試験 2 試験の侵襲性アスペルギルス症を併合した集団において、腎機能障害を有する被験者と腎機能障害を有さない被験者で、42 日目および 84 日目までの全死因死亡率ならびに DRC 判定による EOT の総合効果の有効率は同様であり、本剤の有効性は腎機能障害の有無にかかわらず一貫して示された［2.7.3.3.2.1.1.2.4］。

以上、イサブコナゾールは軽度から重度の腎機能障害患者や 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] イサブコナゾールは TDM を実施せずに投与可能である

本邦の抗菌薬 TDM ガイドライン（竹末芳生 他, 2016）では、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）が認められることから、血漿中トラフ濃度を目標とした TDM を実施することを推奨している。ボリコナゾールは目標とする治療域が狭いにも関わらず、非線形の薬物動態、遺伝子多型が薬物動態に影響する分子として知られている CYP2C19 やグルクロン酸抱合酵素の関与、薬物相互作用などの要因（Purkins L et al, 2002）、（Lee S et al, 2012）、（ブイフェンド®, 2021）により、血漿中濃度が大きく変動する。特に CYP2C19 の Poor metabolizer（PM）では、ボリコナゾールの代謝が遅延し AUC が増加することが知られており（Kimura M et al, 2010）、PM の割合が高い日本人では（VFEND®, 2015）、（Kimura M et al, 1998）注意が必要である。また、薬物動態の個人差が大きいため、臨床現場での血漿中濃度の予測は困難であることが示唆されている（Kimura M et al, 2010）。

一方、イサブコナゾールは経口バイオアベイラビリティが高く（2.4 項）、経口および静脈内投与ともにほぼ線形な薬物動態を示す（3.1.7 項）。また、食事の影響を受けない（2.5 項）。さらに、本剤の代謝は主にブチリルコリンエステラーゼ、CYP3A4 および CYP3A5 が関与しており［2.7.2.3.4.1］、遺伝子多型が薬物動態に影響する分子として知られている CYP2C19 あるいはグルクロン酸抱合酵素など（EMA, 2012）、（FDA, 2013）は関与しないため、薬物動態上の問題点は少ないと考えられる。

国内第 I 相試験（AK1820-101 試験）では、健康成人における本剤の C_{max} および AUC_{inf} の個体間変動は比較的小さかった［2.7.2.3.9］。国内第 III 相試験（AK1820-301 試験）では本剤の TDM を実施することなく海外と同一の承認用法・用量で投与した結果、高い有効性（DRC 判定による総合効果の有効率）および海外試験と同様の安全性が示された。また、薬効ターゲット（AUC/MIC）に対する目標達成率を算出した結果、日本人患者の大部分で薬効を発揮するために必要な曝露量は十分に得られており、曝露量と有効性および安全性の間に臨床的に意味のある関係は認められなかった［2.7.2.3.14］。海外第 III 相試験（9766-CL-0104 試験）においても、承認用法・用量で十分な曝露量が得られており、曝露量と有効性および安全性の間に臨床的に意味のある関係は認められなかった［2.7.2.3.16.1］［2.7.2.3.16.3］。海外ではこのような情報に基づき、TDM を実施せずに本剤の治療が行われている。

以上、イサブコナゾールは TDM を実施する必要性はないと考える。

[7] イサブコナゾールは薬物相互作用が臨床上、重大な問題となる可能性は低い

深在性真菌症の患者は重症度の高い基礎疾患を有することが多く、多種多様な薬剤が投与される。そのため、薬物相互作用に関する重大な問題のない薬剤が望まれる。

イサブコナゾールと他の薬物との薬物相互作用を臨床薬理試験で評価した結果［2.7.2.3.12］、強力に CYP3A を阻害する薬物は本剤の血漿中曝露（AUC_{inf}）を 5 倍程度増加させ、本剤との併用により有害事象の発現リスクが高まる可能性が示唆された。また強力に CYP3A を誘導する薬物は本剤の血漿中曝露量（AUC_{inf}）を 90%程度減少させ、併用により本剤の効果が減弱する可能性が示唆された。そのため、他のアゾール系抗真菌薬（ボリコナゾール）と同様に、本剤と強力な CYP3A 阻害薬および強力な CYP3A 誘導薬との併用は禁忌とした。

イサブコナゾールによる CYP3A への阻害の程度は中程度であった［2.7.2.3.12.2.2］。本剤は CYP3A の典型的な基質であるミダゾラムとの併用により、ミダゾラムの薬物動態を約 2 倍増加させる。したがって、CYP3A の基質でかつ治療域の狭い薬剤（シクロスポリン、シロリムスおよびタクロリムス等）との併用は併用注意としたが、これらの薬剤の適切な血中濃度モニタリングに基づく用量調整により対応可能と考えられた。一方、他のアゾール系抗真菌薬（ボリコナゾール、イトラコナゾール等）は CYP3A への阻害は強力であるため、CYP3A で代謝される複数の薬剤との併用は禁忌とされている（ブイフェンド®, 2021）、（イトリゾール®, 2018）。また、CYP3A で代謝される薬剤は広汎であり、添付文書に記載されていない薬剤でも相互作用の注意が必要となる可能性があるため、阻害の程度は小さいことが望ましい。

以上、イサブコナゾールは強力な CYP3A 阻害薬および強力な CYP3A 誘導薬との併用は禁忌である。CYP3A への阻害の程度が中程度である本剤は、CYP3A で代謝される一部の治療域の狭い薬剤との併用では注意を有するものの、他のアゾール系抗真菌薬に比べて薬物相互作用の懸念が少なく、臨床上重大な問題となる可能性が低い。多種多様な薬剤が併用投与されることが想定される深在性真菌症患者では薬物相互作用の懸念が小さいことは

薬剤選択の重要な要素であり、本剤は他のアゾール系抗真菌薬と比べて、深在性真菌症患者の基礎疾患および合併症に対する治療制限が少なく、利便性の高い薬剤である。

6.3 リスク

本剤で懸念される臨床上のリスクを以下に示す。

[1] 肝機能異常または肝炎があらわれることがある

アゾール系抗真菌薬では肝機能障害との関連が知られている。肝機能異常・肝炎に関連する有害事象の発現割合は、AK1820-301 試験の Cohort A ではイサブコナゾール群 36.7%（22/60 名）、ボリコナゾール群 46.7%（14/30 名）、9766-CL-0104 試験ではイサブコナゾール群 20.6%（53/257 名）、ボリコナゾール群 31.7%（82/259 名）であった（5.13.1 項）。イサブコナゾール群における肝機能異常・肝炎に関連する有害事象の発現割合は、国内試験で海外試験より高い傾向であったが、国内外ともに対照薬のボリコナゾール群より低く、日本人での懸念を示唆する結果ではないと考えられた。

また、本剤投与後に肝機能異常・肝炎に関連する重篤な有害事象は、AK1820-301 試験では認められず、また 9766-CL-0104 試験でもその発現割合は約 1%と低かった。肝機能異常・肝炎に関連する投与中止に至った有害事象の発現割合も AK1820-301 試験、9766-CL-0104 試験ともに 5%以下であった。

以上、本剤投与により重篤または投与中止に至る肝機能異常・肝炎に関連する有害事象が発現する割合は高くはないものの、国内外の臨床試験で本剤投与により肝機能異常等の発現が報告されているため、本剤の添付文書でこれら事象の発現リスクについて情報提供することとした。また、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とともに、本剤投与後に異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うことを注意喚起することとした。

[2] イサブコナゾールの静脈内投与により、注入に伴う反応があらわれることがある

静脈内投与された薬剤では、「注入に伴う反応」（infusion-related reactions；IRR）との関連が知られている。AK1820-301 試験の Cohort A/B 併合において IRR に関連する有害事象はイサブコナゾール群で 9 名中 1 名に認められた（5.13.5 項）。痙攣発作（非重篤）および急性心筋梗塞（重篤）が認められ、痙攣発作は治験薬との因果関係は否定されなかった。一方、ボリコナゾール群で 2 名中 1 名に低酸素症および発熱（いずれも非重篤）が認められた。また、9766-CL-0104 試験では IRR に関連する有害事象の発現割合は、イサブコナゾール群 27.2%（70/257 名）、ボリコナゾール群 29.3%（76/259 名）であり、両投与群で同程度であった。重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象の発現割合もまた、両投与群で大きく異ならなかった。このように、国内試験では IRR の発現リスクがイサブコナゾール群でボリコナゾール群より明らかに高い傾向や、IRR 発現リスクが日本人で外国人より高まる傾向は認められていない。

以上、国内外の臨床試験では本剤投与により重篤な IRR が認められているため、本剤の添付文書でこれら事象の発現リスクについて情報提供することとした。また、患者の状態

を十分に観察するとともに、本剤の静脈内投与中に異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うことを注意喚起することとした。

[3] 重度の皮膚障害があらわれることがある

アゾール系抗真菌薬では、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）や中毒性表皮壊死融解症（TEN）など、皮膚の重篤な副作用が報告されている。AK1820-301 試験では重度皮膚障害に関連する有害事象は認められなかった（5.13.3 項）。9766-CL-0104 試験では重度皮膚障害に関連する有害事象の発現割合はイサブコナゾール群 1.2%（3/257 名）、ボリコナゾール群 0.8%（2/259 名）と両投与群ともに低く、重篤な有害事象および投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上、国内外の臨床試験において、重度皮膚障害に関連する有害事象は少なく、本剤投与に起因して重度皮膚障害が発現する明確な根拠はないものの、他のアゾール系抗真菌薬で皮膚の重篤な副作用が報告されているため、本剤の添付文書でこれら事象の発現リスクについて情報提供することとした。患者の状態を十分に観察するとともに、本剤投与後に異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うことを注意喚起することとした。

[4] 非臨床試験から想定される潜在リスク

- 催奇形性

イサブコナゾールは、ラットの胎盤関門を通過することが示されている。ラットおよびウサギの胚・胎児発生試験において、臨床曝露量（AUC）の 0.1 倍および 0.2 倍で、胎児に骨格異常（催奇形性）が認められた［2.4.4.5.2］。

以上、非臨床所見で催奇形性が報告されているため、本剤の添付文書で情報提供するとともに、妊娠また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場合に限り本剤を投与することを注意喚起することとした。

- 悪性腫瘍

2 年間のラットがん原性試験において、ラットに特異的な知見とは断定できない腫瘍の発生頻度の増加が皮膚および子宮で認められた［2.4.4.4］。一方、本薬は遺伝毒性物質ではない。また、AK1820-301 試験、9766-CL-0104 試験および海外第 III 相試験併合において、SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」で本剤と因果関係が否定されない有害事象の発現は認められず、本剤投与による発がん性は示唆されなかった［2.7.4.2.1.5.11］。海外で市販後に本剤が投与された約 9 万人の患者においても、本剤との因果関係が明確な悪性腫瘍に関連する有害事象の発現はなかった［2.7.4.6.2］。

以上、本剤投与によるヒトでの発がんリスクは高くないと考えられるものの、ヒトへの外挿が否定できないがん原性（皮膚または子宮）が非臨床試験で報告されていることから、本剤の添付文書で情報提供することが妥当と考えた。

なお、上記リスクを本邦における本剤の医薬品リスク管理計画（RMP）［1.11］の安全性検討事項に設定した。

6.4 ベネフィット・リスク評価

慢性肺アスペルギルス症に対するイサブコナゾールの有効性は AK1820-301 試験より確認された。イサブコナゾールはボリコナゾールと同様に、DRC 判定による総合効果の有効率はいずれの時点においても高い有効率を示した。また、海外で既に有効性が確立している侵襲性アスペルギルス症についても有効性が示され、本結果は 9766-CL-0104 試験と矛盾しなかった。9766-CL-0104 試験では、主要評価項目である 42 日目までの全死因死亡率でイサブコナゾールのボリコナゾールに対する非劣性が検証された。2.7.3.3.2.3 項に記載のとおり、本製造販売承認申請において海外データの利用は可能であり、イサブコナゾールは日本人アスペルギルス症（慢性肺アスペルギルス症および侵襲性アスペルギルス症）に対して治療の第一選択薬であるボリコナゾールと同程度の有効性が発揮されると考える。

また、治療の選択肢が限定的なムーコル症に対するイサブコナゾールの有効性は AK1820-301 試験より示された。本結果はムーコル症に対する本剤の有効性が支持された 9766-CL-0103 試験と矛盾しなかった。9766-CL-0103 試験の mITT-*Mucorales* 集団の 42 日目および 84 日目までの全死因死亡率は、一次治療、他剤無効、不耐容の患者においても大きく異ならなかった。また、全死因死亡率は標準治療の成績と類似していた。さらに、国際的な Web データベースを用いた研究より、本剤がアムホテリシン B と同程度の有効性を示すことが期待された。侵襲性アスペルギルス症と同様にムーコル症についても本製造販売承認申請において海外データの利用は可能であり、イサブコナゾールは日本人ムーコル症に対して標準治療薬であるアムホテリシン B と同程度の有効性を発揮することが期待される。

治療の選択肢が十分ではないクリプトコックス症に対するイサブコナゾールの有効性は国内外で実施した AK1820-301 試験および 9766-CL-0103 試験を通じて示された。肺クリプトコックス症のみならず、クリプトコックス脳髄膜炎、また肺と脳髄膜の両者に病変を有する播種性についても有効性が示された。本剤の有効性の結果は他の標準治療薬の成績と類似しており、イサブコナゾールはクリプトコックス症に対しても有効性が期待される。

加えて、主要な原因真菌に対するイサブコナゾールの感受性は国内外の臨床分離株で概ね同様であったことからも、本剤は日本人深在性真菌症患者に対して海外と同様の有効性を発揮すると考える。

イサブコナゾールは、その良好な薬物動態プロファイルより TDM を必要とせず、これまで静注製剤では投与制限のあった腎機能障害患者に対しても用量調整不要であることから、ボリコナゾールをはじめとするアゾール系抗真菌薬で抱えてきた治療上の課題を解決できる薬剤である。静注製剤に加えて経口製剤を有するため、患者の状態や治療経過に応じて静脈内投与と経口投与の切り替えがいつでも可能である。また、多種多様な薬剤との併用が想定される深在性真菌症患者において薬物相互作用が臨床上重大な問題となる可能性も低く、深在性真菌症の治療ニーズを満たせる薬剤である。

このように、イサブコナゾールは重篤かつ予後不良であるアスペルギルス症およびアスペルギルス症との鑑別が難しく急速に悪化して致死的な転帰を辿るムーコル症の両疾患に対する第一選択薬として、またクリプトコックス症の治療薬として深在性真菌症治療を成功へ導き、患者の生命予後の改善にも貢献できる薬剤である。

さらに、近年増加傾向が指摘される、重篤かつ致死的な疾患でありながら使用可能な薬剤が限られるムーコル症では、治療に難渋する患者も存在する。本剤は、ムーコル症の一次治療のみならず、標準治療薬に無効、不耐容の患者にも有効性を発揮することが期待できる薬剤であ

る。このようなイサブコナゾールを臨床現場に届けることは本邦の深在性真菌症治療に大きく貢献できるものと考える。

一方、安全性については、アゾール系抗真菌薬に共通してみられる肝機能異常・肝炎の発現割合は、国内外の臨床試験でともにイサブコナゾール群でボリコナゾール群より低かった。また、肝機能異常・肝炎の発現割合は海外試験に比べて国内試験で高かったが、重篤な有害事象や投与中止に至る有害事象の発現割合は低く、日本人での安全性が懸念されるものではないと考えられた。注入に伴う反応（IRR）は、その発現リスクがボリコナゾール群より高い傾向や外国人より日本人で高まる傾向は認められなかった。重度の皮膚障害は、本剤投与に起因して発現する明確な根拠はなく、また国内外の臨床試験での有害事象は少なかった。非臨床所見では、ラットおよびウサギにおいて、臨床曝露量（AUC）を下回る曝露量で胎児に骨格異常（催奇形性）が認められており、妊娠中は治療上の有益性が危険性を上回る場合に限り本剤を投与する必要がある。また、ラットがん原性試験でみられた皮膚または子宮の腫瘍について、ヒトで発現するリスクを完全に否定することは難しいものの、国内外のこれまでの臨床試験や市販後での臨床使用経験から、そのリスクを示唆する明らかな傾向は現在までに認められていない。今般、国内臨床試験で得られた安全性情報は、これまで海外で得られている安全性プロファイルと大きく異なるものではない。日本人で特有な安全性上の問題は示されず、日本人深在性真菌症患者において本剤の安全性に大きな懸念はない。このような本剤の安全性プロファイルを踏まえると、本剤の医薬品リスク管理計画（RMP）に基づく医薬品安全性監視活動を行うとともに、添付文書での注意喚起等を通してリスク管理は十分可能と考えられた。

したがって、イサブコナゾールは日本人深在性真菌症（アスペルギルス症、ムーコル症、クリプトコックス症）患者においてベネフィットがリスクを上回ると判断した。

以上、イサブコナゾールはアスペルギルス症およびムーコル症の両疾患に対して第一選択薬として使用可能であり、日本人患者に新たな治療の選択肢をもたらす有用な薬剤である。また、クリプトコックス症の治療に対して選択肢を広げる薬剤である。

7. 参考文献

Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. Sci Transl Med. 2012 Dec 19;4(165):165rv13.

Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Recent Advances in Short QT Syndrome. Front Cardiovasc Med. 2018;5:149.

Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. Clin Infect Dis. 2008 Aug 15;47(4):503-9.

Cogliati M. Global Molecular Epidemiology of Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii: An Atlas of the Molecular Types. Scientifica (Cairo). 2013;2013:675213.

Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. Clin Microbiol Infect. 2014 Apr;20 Suppl 3:5-26.

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.

CRESEMBA® (isavuconazonium sulfate) capsules, for oral use / CRESEMBA® (isavuconazonium sulfate) for injection, for intravenous use. Astellas Pharma Inc. Revised: 6/2021 (USPI).

Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. 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. Clin Infect Dis. 2020 Sep 12;71(6):1367-76.

EMA. Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease (CHMP/EWP/1343/01 Rev. 1). 2010 Apr 22.

EMA. Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products.2012

FDA. Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling.2013

Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumbreras C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. Clin Infect Dis. 2005 Jul 1;41(1):52-9.

Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, Johnson PC, Graybill JR, Javaly K, et al. 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. Clin Infect Dis. 2010 Jul 15;51(2):225-32.

Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002 Aug 8;347(6):408-15.

Ikemoto H, Watanabe K, Mori T, Taniuchi A, Akahonai Y, Mikuni C, et al. Clinical study of fluconazole on deep-seated fungal infections. Jpn J Antibiot. 1989 Jan;42(1):63-116.

Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S. Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. Ther Drug Monit. 1998 Jun;20(3):243-7.

Kimura M, Yamagishi Y, Kawasumi N, Hagihara M, Hasegawa T, Mikamo H. [Clinical implication of therapeutic drug monitoring on voriconazole from the aspect of the analysis for CYP2C19 gene]. Jpn J Antibiot. 2010 Jun;63(3):255-64.

Kohno S, Kakeya H, Izumikawa K, Miyazaki T, Yamamoto Y, Yanagihara K, et al. Clinical features of pulmonary cryptococcosis in non-HIV patients in Japan. J Infect Chemother. 2015 Jan;21(1):23-30.

Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8):1091-100.

Lee MK, Kim SB, Lee JH, Lee SJ, Kim SH, Lee WY, et al. Association between airflow limitation and prognosis in patients with chronic pulmonary aspergillosis. J Thorac Dis. 2021;13(2):681-688.

Lee S, Kim BH, Nam WS, Yoon SH, Cho JY, Shin SG, et al. Effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics of voriconazole after single and multiple doses in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2012 Feb;52(2):195-203.

Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, Chamilos G, Ben-Ami R, Tamboli P, et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study. Mycoses. 2013 Nov;56(6):638-45.

Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ, Morris J, Harris C, Rautemaa-Richardson R, et al. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. Eur Respir J. 2017 Feb 8;49(2):1601062.

Malik M. Drug-Induced QT/QTc Interval Shortening: Lessons from Drug-Induced QT/QTc Prolongation. Drug Saf. 2016;39(7):647-59.

Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR 3rd, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):828-37.

Messer SA, Carvalhaes CG, Castanheira M, Pfaller MA. In vitro activity of isavuconazole versus opportunistic filamentous fungal pathogens from the SENTRY Antifungal Surveillance Program, 2017-2018. Diagn Microbiol Infect Dis. 2020 May;97(1):115007.

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

Montagna MT, Lovero G, Coretti C, Martinelli D, Delia M, De Giglio O, et al. Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. Infection. 2014 Feb;42(1):141-51.

Mori T, Yahata Y, Tsukune Y. [Zygomycosis]. Med Mycol J. 2011;52(4):283-9.

Ohba H, Miwa S, Shirai M, Kanai M, Eifuku T, Suda T, et al. Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis. Respir Med. 2012;106(5):724-9.

Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Clin Infect Dis. 2010 Apr 15;50(8):1101-11.

Park BJ, Pappas PG, Wannemuehler KA, Alexander BD, Anaissie EJ, Andes DR, et al. Invasive non-Aspergillus mold infections in transplant recipients, United States, 2001-2006. Emerg Infect Dis. 2011 Oct;17(10):1855-64.

Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.

Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, et al. The impact of culture isolation of Aspergillus species: a hospital-based survey of aspergillosis. Clin Infect Dis. 2001 Dec 1;33(11):1824-33.

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.

Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen MJ, Kleinermans D. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Aug;46(8):2546-53.

Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, et al. 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. Clin Infect Dis. 2008 Sep 1;47(5):674-83.

Shah RR. Drug-induced QT interval shortening: potential harbinger of proarrhythmia and regulatory perspectives. Br J Pharmacol. 2010;159(1):58-69.

Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. 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. Clin Microbiol Infect. 2011 Dec;17(12):1859-67.

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

Suzuki Y, Ohto H, Togano T, Kume H. [Epidemiology of Visceral Mycoses in Autopsy Cases in 2011]. Med Mycol J. 2015;56(3):J99-J103.

Suzuki Y, Kume H, Togano T, Kanoh Y, Ohto H. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. Med Mycol. 2013 Jul;51(5):522-6.

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

Tashiro T, Izumikawa K, Tashiro M, Takazono T, Morinaga Y, Yamamoto K, et al. Diagnostic significance of Aspergillus species isolated from respiratory samples in an adult pneumology ward. Med Mycol. 2011 Aug;49(6):581-7.

Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos 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.

Togano T, Shibuya K, Kume H. [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]. Med Mycol J. 2012;53(1):53-8.

Ueno R, Nishimura S, Fujimoto G, Ainiwaer D. The disease burden of mucormycosis in Japan: results from a systematic literature review and retrospective database study. Curr Med Res Opin. 2021 Feb;37(2):253-260.

Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli 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.

VFEND® (voriconazole) tablets, for oral use / VFEND® (voriconazole) for oral suspension / VFEND® (voriconazole) for injection, for intravenous use. Pfizer Revised: 2/2015 (USPI).

VFEND® (voriconazole) tablets, for oral use / VFEND® (voriconazole) for oral suspension / VFEND® (voriconazole) for injection, for intravenous use. Pfizer Revised: 4/2021 (USPI).

Wingard JR, Ribaud P, Schlamm HT, Herbrecht R. Changes in Causes of Death Over Time After Treatment for Invasive Aspergillosis. Cancer. 2008 May 15;112(10):2309-12.

Yoshida M, Tamura K, Masaoka T, Nakajo E. A real-world prospective observational study on the efficacy and safety of liposomal amphotericin B in 426 patients with persistent neutropenia and fever. J Infect Chemother. 2021 Feb;27(2):277-83.

泉川公一, 河野茂. 深在性真菌症に対する DDS, Drug Delivery System, 2012, 27 巻, 2 号, p. 93-105.

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.

金城雄樹, 梅山隆, 宮崎義継, 他. 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）. 病原微生物検出情報. Vol.36, No.10(2015.10), p.4-5.

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.

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. アスペルギルス症の診断・治療ガイドライン 2015. 日本医真菌学会. 2015.

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.