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）

2.7 臨床概要

2.7.5 参考文献

旭化成ファーマ株式会社

1. CTD 2.7.1 項の参考文献

該当資料なし

2. CTD 2.7.2 項の参考文献

木村匡男, 山岸由佳, 川澄紀代, 他. CYP2C19 遺伝子解析結果からみたボリコナゾール血中濃度モニタリングの臨床的意義. THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS June 2010; 255-64.

日本化学療法学会、抗菌薬 TDM ガイドライン 2016

Desai AV, Kovanda LL, Hope WW, Andes D, Mouton JW, Kowalski DL, et al. Exposure-Response Relationships for Isavuconazole in Patients with Invasive Aspergillosis and Other Filamentous Fungi. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Nov 22;61(12):e01034-17.

Fahmi OA, Hurst S, Plowchalk D, Cook J, Guo F, Youdim K, et al. Drug Metab. Dispos., 2009; 37: 1658-66.

Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M. Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. J Infect Chemother 2012 Aug;18(4):501-7.

Lee S, Kim BH, Kim BH, Nam WS, Yoon SH, Cho JY, 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.

Lepak AJ, Marchillo K, Vanhecker J, Andes DR, et al. Isavuconazole (BAL4815) Pharmacodynamic Target Determination in an *In Vivo* Murine Model of Invasive Pulmonary Aspergillosis against Wild-Type and *cyp51* Mutant Isolates of *Aspergillus fumigatus*. Antimicrob Agents Chemother. 2013; 57(12): 6284-9.

Picard N, Ratanasavanh D, Prémaud A, Le Meur Y, Marquet P. Identification of the UDP-glucuronosyltransferase isoforms involved in mycophenolic acid phase II metabolism. Drug Metab Dispos. 2005; 33(1):139–46.

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.

Rubbens J, Brouwers J, Tack J, Augustijns P. Gastrointestinal dissolution, supersaturation and precipitation of the weak base indinavir in healthy volunteers. Eur J Pharm Biopharm. 2016 Dec;109:122-129.

Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Curr. Drug Metab., 2007; 8(7): 676-84. (Yang 2007a)

Yang J, Jamei M, Yeo KR, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Drug Metab. Dispos., 2007; 35(3), 501-2. (Yang 2007b)

3. CTD 2.7.3 項の参考文献

Basilea Report. Plasma and brain concentrations of isavuconazole and voriconazole in rats after single oral administration. Non-Clinical Report. 2012

CDER: Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 207500Orig1s000 / 207501Orig1s000. CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S). 2014.

Chakrabarti A, Chatterjee SS, Das A, Panda N, Shivaprakash MR, Kaur A, et al. Invasive zygomycosis in India: experience in a tertiary care hospital. Postgrad Med J. 2009 Nov;85(1009):573-81.

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.

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):1367-1376.

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.

FDA. Draft Guidance on Qualification of Biomarker − Galactomannan in studies of treatments of invasive Aspergillosis. 2014

Gleissner B, Schilling A, Anagnostopolous I, Siehl I, Thiel E. Improved outcome of zygomycosis in patients with hematological diseases? Leuk Lymphoma. 2004 Jul;45(7):1351-60.

Greenberg RN, Mullane K, van Burik J-AH, Raad I, Abzug MJ, Anstead G, et al. Posaconazole as Salvage Therapy for Zygomycosis. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jan;50(1):126-33.

Hachem RY, Langston A, Graybill JR, Perfect JR, Pedicone LD, Patino H, et al. Posaconazole as salvage treatment of invasive fungal infections in patients with underlying renal impairment. J Antimicrob Chemother. 2008 Dec;62(6):1386-91.

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.

Herbrecht R, Letscher-Bru V, Bowden RA, Kusne S, Anaissie EJ, Graybill JR, et al. Treatment of 21 Cases of Invasive Mucormycosis with Amphotericin B Colloidal Dispersion. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001 Jul;20(7):460-6.

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.

Kara IO, Tasova Y, Uguz A, Sahin B. Mucormycosis-associated fungal infections in patients with haematologic malignancies. Int J Clin Pract. 2009 Jan;63(1):134-9.

KDIGO CKD Work Group, KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013

Kontoyiannis DP, Hare R, Solomon H, Corrado M, van Burik JA. Posaconazole is Highly Effective as a Second-Line Agent in Zygomycosis: Summary of 91 Cases. Online Abstract 2005.

Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al. A Global Analysis of Mucormycosis in France: The RetroZygo Study (2005–2007). Clin Infect Dis. 2012 Feb;54 Suppl 1:S35-43.

Lanternier F, Poiree S, Elie C, Garcia-Hermoso D, Bakouboula P, Sitbon K, et al. Pilot Prospective Study of High Dose (10 mg/kg/d) Liposomal Amphotericin B (L-AmB) for the Initial Treatment of Mucormycosis: "AMBIZYGO" Trial. J Antimicrob Chemother. 2015 Nov;70(11):3116-23.

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.

Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):828-837.

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.

Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Picardi M, et al. Mucormycosis in hematologic patients. Haematologica. 2004 Feb;89(2):207-14.

Patterson TF, Thompson GR, 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.

Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis. 2005 Sep 1;41(5):634-53.

Schmitt-Hoffmann A, Desai A, Kowalski D, Pearlman H, Yamazaki T, Townsend R. Isavuconazole absorption following oral administration in healthy subjects is comparable to intravenous dosing, and is not affected by food, or drugs that alter stomach pH. Int J Clin Pharmacol Ther. 2016 Aug;54(8):572-80.

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.

Shoham S, Magill SS, Merz WG, Gonzalez C, Seibel N, Buchanan WL, et al. Primary treatment of zygomycosis with liposomal amphotericin B: analysis of 28 cases. Med Mycol. 2010 May;48(3):511-7.

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.

Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, K Lagrou, 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.

van Burik J-AH, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole Is Effective as Salvage Therapy in Zygomycosis: A Retrospective Summary of 91 Cases. Clin Infect Dis. 2006 Apr 1;42(7):e61-5.

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.

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

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.

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

4. CTD 2.7.4 項の参考文献

Siena S, Glynne-Jones R, Adenis A, Thaler J, Preusser P, Aguilar EA, et al. Reduced incidence of infusion-related reactions in metastatic colorectal cancer during treatment with cetuximab plus irinotecan with combined corticosteroid and antihistamine premedication. Cancer. 2010 1;116(7):1827-37.

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

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

クレセンバカプセル 100mg
クレセンバ点滴静注用 200mg

イサブコナゾニウム硫酸塩

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

旭化成ファーマ株式会社

目次

臨床試験一覧（47 試験）.....4
1. 9766-CL-0010（WSA-CP-010）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....12
2. 9766-CL-0013 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....22
3. 9766-CL-0015（WSA-CP-019）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....33
4. AK1820-102 試験（国内 I 相試験、評価資料）.....43
5. AK1820-101 試験（国内 I 相試験、評価資料）.....53
6. 9766-CL-0001（WSA-CP-001）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....77
7. 9766-CL-0002（WSA-CP-002）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....84
8. 9766-CL-0003（WSA-CP-003）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....92
9. 9766-CL-0038 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....105
10. 9766-CL-0016 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....120
11. 9766-CL-0050 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....127
12. 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験（海外 II 相試験、参考資料）.....135
13. 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験（海外 II 相試験、参考資料）.....154
14. 9766-CL-0041 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....169
15. 9766-CL-0008（WSA-CP-008）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....179
16. 9766-CL-0014（WSA-CP-018）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....196
17. 9766-CL-0018 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....209
18. 9766-CL-0005（WSA-CP-005）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....229
19. 9766-CL-0006（WSA-CP-006）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....240
20. 9766-CL-0007（WSA-CP-007）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....249
21. 9766-CL-0009（WSA-CP-009）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....258
22. 9766-CL-0011（WSA-CP-011）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....266
23. 9766-CL-0012（WSA-CP-012）試験（海外 I 相試験、参考資料）.....276
24. 9766-CL-0020 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....286
25. 9766-CL-0021 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....293
26. 9766-CL-0022 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....301
27. 9766-CL-0023 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....309
28. 9766-CL-0024 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....317
29. 9766-CL-0025 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....325
30. 9766-CL-0027 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....333
31. 9766-CL-0030 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....342
32. 9766-CL-0031 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....351
33. 9766-CL-0033 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....360
34. 9766-CL-0035 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....370
35. 9766-CL-0040 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....383
36. 9766-CL-0042 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....390
37. 9766-CL-0043 試験（海外 I 相試験、参考資料）.....400

38. 9766-CL-0044 試験（海外 I 相試験、参考資料） 407
39. 9766-CL-0051 試験（海外 I 相試験、参考資料） 415
40. 9766-CL-0052 試験（海外 I 相試験、参考資料） 424
41. 9766-CL-0053 試験（海外 I 相試験、参考資料） 434
42. 9766-CL-0054 試験（海外 I 相試験、参考資料） 444
43. 9766-CL-0004（WSA-CP-004）試験（海外 I 相試験、参考資料） 451
44. 9766-CL-0017 試験（海外 I 相試験、評価資料） 468
45. AK1820-301 試験（国内 III 相試験、評価資料） 481
46. 9766-CL-0104（WSA-CS-004）試験（海外 III 相試験、評価資料） 509
47. 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験（海外 III 相試験、評価資料） 531

臨床試験一覧（47 試験）

番号	試験の種類 （資料の分類） [添付資料番号]	試験番号 国内/海外	試験の概要	治験薬/用量・用法/投与期間	被験者数
1	第 I 相/BA （参考資料） ［資料 5.3.1.1-1］	9766-CL-0010 (WSA-CP-010) 海外	健康男性被験者を対象に、イサブコナゾールの経口および静脈内投与後のバイオアベイラビリティを評価する。	ISA: 400 mg、経口/静脈内、空腹時、単回投与	ISA: 14 名
2	第 I 相/BA （参考資料） ［資料 5.3.1.1-2］	9766-CL-0013 海外	健康男性被験者を対象に、イサブコナゾールの 2 種類の製剤を空腹時または食後投与したときの薬物動態を評価する。	ISA: 400 mg、経口、食後および空腹時、単回投与	ISA: 24 名
3	第 I 相/BA （参考資料） ［資料 5.3.1.1-3］	9766-CL-0015 (WSA-CP-019) 海外	健康男性被験者を対象に、イサブコナゾールの経口単回投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する。	ISA: 400 mg、経口、食後－空腹時または空腹時－食後、単回投与	ISA: 26 名
4	第 I 相/PK （評価資料） ［資料 5.3.1.2-1］	AK1820-102 国内	健康男性被験者を対象に、イサブコナゾールの 0 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を評価する。	ISA（0 号製剤または 3 号製剤）: 200 mg、経口、空腹時、単回投与	ISA: 70 名
5	第 I 相/PK （評価資料） ［資料 5.3.3.1-1］	AK1820-101 国内	Part1 健康男性被験者を対象に、イサブコナゾールを単回静脈内持続投与または単回経口投与したときの薬物動態、安全性および忍容性を評価する。 Part2 健康男性被験者を対象に、イサブコナゾールを反復静脈内持続投与または反復経口投与したときの薬物動態、安全性および忍容性を評価する。	Part1 ISA またはプラセボ: 100、200 または 400 mg、経口/静脈内、空腹時、単回投与 Part2 負荷投与（Day 1~2: ISA またはプラセボ 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: ISA またはプラセボ 200 mg を 1 日 1 回静脈内または経口投与）	Part1 ISA: 48 名 プラセボ: 12 名 Part2 ISA: 16 名
6	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.1-2］	9766-CL-0001 (WSA-CP-001) 海外	健康男性被験者にイサブコナゾールを単回漸増経口投与したときの薬物動態、安全性および忍容性を評価する。	ISA またはプラセボ: 100、200 または 400 mg、経口、空腹時、単回投与	ISA: 15 名 プラセボ: 8 名
7	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.1-3］	9766-CL-0002 (WSA-CP-002) 海外	健康男性被験者にイサブコナゾールを単回漸増静脈内投与したときの薬物動態、安全性および忍容性を評価する。	ISA またはプラセボ: 40、80 または 160 mg、静脈内、食後、単回投与	ISA: 18 名 プラセボ: 6 名
8	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.1-4］	9766-CL-0003 (WSA-CP-003) 海外	健康男性被験者にイサブコナゾールを経口および静脈内反復投与したときの薬物動態、安全性および忍容性を評価する。	ISA またはプラセボ: 50 または 100 mg、経口、空腹時、21 日間 ISA またはプラセボ: 40 または 80 mg、静脈内、空腹時、14 日間	ISA（経口）: 12 名 ISA（静脈内）: 12 名 プラセボ（経口）: 4 名 プラセボ（静脈内）: 4 名

番号	試験の種類 （資料の分類） [添付資料番号]	試験番号 国内/海外	試験の概要	治験薬/用量・用法/投与期間	被験者数
9	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.1-5］	9766-CL-0038 海外	健康中国人被験者を対象に、イサブコナゾールを投与したときの薬物動態を評価する。	Part1 ISA: 200 mg、経口/静脈内、Day 1 および 15 Part2 ISA: 200 mg、静脈内、12 日間	Part 1 ISA: 12 名 Part 2 ISA: 24 名
10	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.1-6］	9766-CL-0016 海外	健康男性被験者に ^{14}C-標識したイサブコナゾールを単回経口投与したときの薬物動態、安全性および忍容性を評価する。（マスバランス試験）	^{14}C 標識 ISA: 200 mg、経口、単回投与	ISA: 7 名
11	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.1-7］	9766-CL-0050 海外	健康な男性被験者に ^{14}C-標識したイサブコナゾールを単回静脈内投与したときの薬物動態を評価する（マスバランス試験）。	^{14}C 標識 ISA: 200 mg、静脈内、空腹時、単回投与	ISA: 6 名
12	第 II 相/ E/S （参考資料） ［資料 5.3.3.2-1］	9766-CL-0101 (WSA-CS-001) 海外	合併症と伴わない食道カンジダ症患者を対象に、イサブコナゾールの有効性および安全性をフルコナゾールと比較する、無作為化、多施設共同、二重盲検試験（治療試験）	グループ A ISA: 経口、200 mg (Day 1) および 50 mg (Day 2~EOT) グループ B ISA: 経口、400 mg (Day 1) および 400 mg (Day 7, 14, 21) グループ C ISA: 経口、400 mg (Day 1) 、100 mg (Day 2~EOT) グループ D フルコナゾール: 経口、200 mg (Day 1) 、100 mg (Day 2~EOT) 14 日間あるいは 21 日間	ISA: 121 名 フルコナゾール: 38 名
13	第 II 相/ E/S （参考資料） ［資料 5.3.3.2-2］	9766-CL-0102 (WSA-CS-002) 海外	化学療法施行中の急性骨髄性白血病患者を対象に、イサブコナゾール有効性および安全性を評価する非盲検、多施設共同、逐次群、用量漸増試験（予防投与試験）	低用量群 ISA: 400/200/200 mg (Day 1) 、200/200 mg (Day 2) 、200 mg/day (Day 3~EOT)、静脈内、28 日間 高用量群 ISA: 800/400/400 mg (Day 1) 、400/400 mg (Day 2) 、400 mg/day (Day 3~EOT)、静脈内、28 日間	ISA: 23 名
14	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.3-1］	9766-CL-0041 海外	健康な高齢および非高齢被験者を対象に、イサブコナゾールを単回経口投与したときの薬物動態を評価する。	ISA: 200 mg、経口、空腹時、単回投与	ISA: 48 名
15	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.3-2］	9766-CL-0008 (WSA-CP-008) 海外	健康な被験者および肝硬変による軽度または中等度の肝機能障害を有する被験者を対象に、イサブコナゾールを単回投与したときの薬物動態を評価する。	ISA: 100 mg、経口/静脈内、空腹時、単回投与 リドカイン: 1 mg/kg、静脈内	ISA: 48 名

番号	試験の種類 （資料の分類） [添付資料番号]	試験番号 国内/海外	試験の概要	治験薬/用量・用法/投与期間	被験者数
16	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.3-3］	9766-CL-0014 (WSA-CP-018) 海外	健康被験者ならびに慢性 B 型および／または C 型肝炎による肝硬変を原因とする軽度または中等度肝機能障害患者を対象に、イサブコナゾールを単回投与したときの薬物動態を評価する。	ISA: 100 mg、経口/静脈内、空腹時、単回投与 リドカイン: 1 mg/kg、静脈内、空腹時	ISA: 48 名
17	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.3-4］	9766-CL-0018 海外	Part1 ESRD 被験者を対象に、イサブコナゾールを投与したときの薬物動態の影響を評価する。 Part2 腎機能障害被験者を対象に、イサブコナゾールを投与したときの薬物動態を評価する。	Prat1 健康被験者: ISA 200 mg、静脈内、単回投与 ESRD 被験者: ISA 200 mg、静脈内、Day 1 および 15 Part2 ISA: 200 mg、静脈内、単回投与	Part1 ISA: 20 名 Part2 ISA: 29 名
18	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-1］	9766-CL-0005 (WSA-CP-005) 海外	健康男性被験者を対象に、ケトコナゾールまたはリファンピシンとイサブコナゾールを併用投与したときの薬物動態学的相互作用を評価する。	ISA: 100/400 mg、経口、空腹時、Day 1～14 および Day 36～71 ケトコナゾール: 200 mg、経口、空腹時、Day 44（ISA と併用投与） リファンピシン: 600 mg、経口、空腹時、Day 44（ISA と併用投与）	ISA:52 名 ケトコナゾール: 26 名 リファンピシン: 26 名 ケトコナゾール併用の ISA: 26 名 リファンピシン併用の ISA: 26 名
19	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-2］	9766-CL-0006 (WSA-CP-006) 海外	健康成人被験者を対象に、ワルファリンとイサブコナゾールを併用投与したときの薬物動態学的相互作用を評価する。	ISA: 100 および 400 mg、経口、空腹時、Day 9～36 ワルファリン: 10 mg、経口、空腹時、Day 1	ISA: 12 名 ワルファリン: 12 名 ワルファリン併用の ISA: 12 名
20	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-3］	9766-CL-0007 (WSA-CP-007) 海外	健康男性被験者を対象に、シクロスポリンまたはタクロリムスとイサブコナゾールを併用投与したときの薬物動態学的相互作用を評価する。	ISA: 100 および 400 mg、経口、空腹時、Day 8~27 タクロリムス: 5 mg、経口、空腹時、Day 1 および 22 シクロスポリン: 300 mg、経口、空腹時、Day 1 および 22	ISA:52 名 シクロスポリン: 26 名 タクロリムス: 26 名 シクロスポリン併用の ISA: 26 名 タクロリムス併用の ISA: 26 名
21	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-4］	9766-CL-0009 (WSA-CP-009) 海外	健康男性被験者を対象に、ケトコナゾール、インジナビルまたはシクロスポリン A とイサブコナゾールを併用投与したときの潜在的な薬物動態学的相互作用を評価する。	ISA: 400 mg、経口、空腹時、Day 1 および 36 または Day 1 および 15 ケトコナゾール: 200 mg、経口、空腹時、Day 36（ISA と併用投与） インジナビル: 800 mg、経口、空腹時、Day 15（ISA と併用投与） シクロスポリン A: 300 mg、経口、空腹時、Day 15（ISA と併用投与）	ISA: 36 名 ケトコナゾール: 12 名 インジナビル: 12 名 シクロスポリン A: 12 名

番号	試験の種類 （資料の分類） [添付資料番号]	試験番号 国内/海外	試験の概要	治験薬/用量・用法/投与期間	被験者数
22	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-5］	9766-CL-0011 (WSA-CP-011) 海外	健康男性被験者を対象に、オメプラールとイサブコナゾールを併用投与したときの薬物動態学的相互作用を評価する。	ISA: 200 mg、経口、空腹時、Day 9~23 オメプラゾール: 40 mg、経口、空腹時、Day 1 および 23（ISA と併用投与）	ISA: 27 名 オメプラゾール: 27 名 オメプラゾール併用の ISA: 26 名 ISA 併用のオメプラゾール: 26 名
23	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-6］	9766-CL-0012 (WSA-CP-012) 海外	健康男性被験者を対象に、シロリムスとイサブコナゾールを併用投与したときの薬物動態学的相互作用を評価する。	ISA: 200 mg、経口、食後または空腹時、Day 22~44 シロリムス: 1 mg、経口、空腹時、Day 1 および 35（ISA と併用投与）	ISA: 26 名 シロリムス: 26 名 シロリムス併用の ISA: 26 名
24	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-7］	9766-CL-0020 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がシロリムス単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 22~34 シロリムス: 2 mg、経口、空腹時、Day 1 および 26（ISA と併用投与）	ISA: 21 名 シロリムス: 22 名 シロリムス併用の ISA: 21 名
25	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-8］	9766-CL-0021 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がタクロリムス単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 16~28 タクロリムス: 5 mg、空腹時、Day 1 および 20（ISA と併用投与）	ISA: 22 名 タクロリムス: 24 名 タクロリムス併用の ISA: 21 名 ISA 併用のタクロリムス: 21 名
26	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-9］	9766-CL-0022 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がシクロスポリン単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 11~18 シクロスポリン: 300 mg、空腹時、Day 1 および 15（ISA と併用投与）	ISA: 21 名 シクロスポリン: 24 名 シクロスポリン併用の ISA: 19 名 ISA 併用のシクロスポリン: 19 名
27	第 I 相/PK（参考資料） ［資料 5.3.3.4-10］	9766-CL-0023 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 3~13 ミダゾラム: 3 mg、経口、Day 1 および 12（ISA と併用投与）	ISA: 23 名 ミダゾラム: 23 名 ミダゾラム併用の ISA: 22 名 ISA 併用のミダゾラム: 22 名
28	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-11］	9766-CL-0024 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がプレドニゾン単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 5~10 プレドニゾン: 20 mg、経口、Day 1 および 9（ISA と併用投与）	ISA: 21 名 プレドニゾン: 21 名 プレドニゾン併用の ISA: 20 名

番号	試験の種類 （資料の分類） [添付資料番号]	試験番号 国内/海外	試験の概要	治験薬/用量・用法/投与期間	被験者数
29	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-12］	9766-CL-0025 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がジゴキシン単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 15~26 ジゴキシン: 0.5 mg、経口、空腹時、Day 1 および 19（ISA と併用投与）	ISA: 21 名 ジゴキシン: 24 名 ジゴキシン併用の ISA: 21 名
30	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-13］	9766-CL-0027 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がメサドン単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 16~28 メサドン: 10 mg、経口、空腹時、Day 1 および 20（ISA と併用投与）	ISA: 22 名 メサドン: 23 名 メサドン併用の ISA: 22 名
31	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-14］	9766-CL-0030 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がミコフェノール酸モフェチル単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 9~16 ミコフェノール酸モフェチル: 1 g、経口、空腹時、Day 1 および 13（ISA と併用投与）	ISA: 23 名 ミコフェノール酸モフェチル: 24 名 ミコフェノール酸モフェチル併用の ISA: 22 名
32	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-15］	9766-CL-0031 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がエチニルエストラジオールおよびノルエチンドロンを含有する経口避妊薬の単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 9~16 エチニルエストラジオール、35 µg/ノルエチステロン、1 mg: 経口、空腹時、Day 1 および 13（ISA と併用投与）	ISA: 23 名 エチニルエストラジオール/ノルエチステロン: 24 名 エチニルエストラジオール/ノルエチステロン併用の ISA: 23 名
33	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-16］	9766-CL-0033 海外	健康成人男性被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がワルファリン単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 16~28 ワルファリン: 20 mg、経口、空腹時、Day 1 および 20（ISA と併用投与）	ISA: 20 名 ワルファリン: 20 名 S-ワルファリン併用の ISA: 20 名 R-ワルファリン併用の ISA: 20 名 ISA 併用のワルファリン: 20 名
34	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-17］	9766-CL-0035 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がロピナビル/リトナビル反復投与後の薬物動態に及ぼす影響およびロピナビル/リトナビルの反復投与がイサブコナゾール反復投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	Part1 Arm1　ISA: 100 mg、経口、13 日間 Arm3　ISA: 100 mg + LPV/RTV 400/100 mg、経口、13 日間 Part2 Arm1　ISA: 200 mg、経口、13 日間 Arm2　LPV/RTV: 200/100 mg、経口、13 日間 Arm3　ISA: 200 mg + LPV/RTV 400/100 mg、経口、13 日間	Part1 Arm1　ISA: 6 名 Arm3　ISA + LPV/RTV: 7 名 Part2 Arm1　ISA: 18 名 Arm2　LPV/RTV: 19 名 Arm3　ISA + LPV/RTV: 18 名

番号	試験の種類 （資料の分類） [添付資料番号]	試験番号 国内/海外	試験の概要	治験薬/用量・用法/投与期間	被験者数
35	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-18］	9766-CL-0040 海外	健康成人被験者を対象に、定常状態のケトコナゾールがイサブコナゾール単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	Arm1 ISA: 200 mg、経口、空腹時、単回投与 Arm2 ISA: 200 mg、経口、空腹時、Day 4 ケトコナゾール: 20 mg、経口、空腹時、Day 1～24（Day 4 に ISA と併用投与）	ISA: 12 名 ケトコナゾール: 12 名 ISA 併用のケトコナゾール: 12 名 ケトコナゾール併用の ISA: 12 名
36	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-19］	9766-CL-0042 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がデキストロメトルファン単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 6～12 デキストロメトルファン: 30 mg、経口、空腹時、Day 1 および 10（ISA と併用投与）	ISA: 24 名 デキストロメトルファン: 24 名 ISA + デキストロメトルファン: 23 名
37	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-20］	9766-CL-0043 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がアトルバスタチン単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 8～15 アトロバスタチン: 20 mg、経口、空腹時、Day 1 および 12（ISA と併用投与）	ISA: 24 名 アトロバスタチン: 24 名 ISA + アトロバスタチン: 24 名
38	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-21］	9766-CL-0044 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がブプロピオン単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 8～20 ブプロピオン: 100 mg、経口、空腹時、Day 1 および 15（ISA と併用投与）	ISA: 24 名 ブプロピオン: 24 名 ISA + ブプロピオン: 24 名
39	第 I 相/PK （参考資料） [資料 5.3.3.4-22]	9766-CL-0051 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がメトホルミン単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 4~9 メトホルミン: 850 mg、経口、Day 1 および 8（ISA と併用投与）	ISA: 23 名 メトホルミン: 24 名 ISA + メトホルミン: 21 名
40	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-23］	9766-CL-0052 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がメトトレキサート単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価す。	ISA: 200 mg、経口、Day 4~9（Day 7 は空腹時） メトトレキサート: 7.5 mg、経口、空腹時、Day 1 および 8（ISA と併用投与）	ISA: 24 名 メトトレキサート: 24 名 ISA + メトトレキサート: 23 名
41	第 I 相/PK （参考資料）） ［資料 5.3.3.4-24］	9766-CL-0053 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与がレパグリニドまたはカフェイン単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 5~17 レパグリニド: 0.5 mg、経口、空腹時、Day 1 および 14（ISA と併用投与） カフェイン: 200 mg、経口、空腹時、Day 3 および 16（ISA と併用投与）	ISA: 24 名 レパグリニド: 24 名 カフェイン: 24 名 ISA + レパグリニド: 22 名 ISA + カフェイン: 22 名
42	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.3.4-25］	9766-CL-0054 海外	健康成人被験者を対象に、エソメプラゾールの反復投与がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価する。	Arm1 ISA: 200 mg、経口、Day 1~5 Arm2 ISA: 200 mg、経口、Day 6~10 エソメプラゾール: 40 mg、経口、Day 1~10（Day 6~10 は ISA と併用投与）	Arm 1 ISA: 12 名 Arm 2 エソメプラゾール: 12 名 ISA + エメプラゾール: 12 名

番号	試験の種類 （資料の分類） [添付資料番号]	試験番号 国内/海外	試験の概要	治験薬/用量・用法/投与期間	被験者数
43	第 I 相/PK （参考資料） ［資料 5.3.4.1-1］	9766-CL-0004 (WSA-CP-004) 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの 2 つの異なる投与方法（経口および静脈内投与）が QTc 測定に及ぼす影響を評価する。	ISA またはプラセボ: 100, 150, 200, 250, 300 または 400 mg、経口、空腹時、Day 4~10 および Day 12~18 ISA またはプラセボ: 100 または 150 mg、静脈内、空腹時、Day 11 および 19 モキシフロキサシン: 400 mg、経口、空腹時、Day 1	ISA: 41 名 プラセボ: 41 名 モキシフロキサシン: 82 名
44	第 I 相/PK （評価資料） ［資料 5.3.4.1-2］	9766-CL-0017 海外	健康成人被験者を対象に、イサブコナゾールの反復投与が心室再分極に及ぼす影響を評価する。	ISA: 200 mg、経口、Day 1～2 ISA: 200 または 600 mg、経口、Day 3～13 モキシフロキサシン: 400 mg、経口、Day 13 プラセボ: 経口、Day 1～13	ISA (200 mg) : 41 名 ISA (600 mg) : 39 名 モキシフロキサシン: 40 名 プラセボ: 40 名
45	第 III 相/ E/S （評価資料） ［資料 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；多施設共同、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；多施設共同、無作為化、非盲検非対照試験）	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 VRCZ 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 最長 84 日間	Cohort A ISA: 60 名 VRCZ: 30 名 Cohort B ISA: 13 名
46	第 III 相/ E/S （評価資料） ［資料 5.3.5.1-2］	9766-CL-0104 (WSA-CS-004) 海外	アスペルギルス種または他の糸状菌による侵襲性真菌症の一次治療を目的としたイサブコナゾールの安全性および有効性をボリコナゾールと比較した第 III 相、二重盲検、無作為化試験（SECURE 試験）	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） VRCZ 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） 最長 84 日間	ISA: 257 名 VRCZ: 259 名

番号	試験の種類 （資料の分類） [添付資料番号]	試験番号 国内/海外	試験の概要	治験薬/用量・用法/投与期間	被験者数
47	第 III 相/ E/S （評価資料） ［資料 5.3.5.2-1］	9766-CL-0103 (WSA-CS-003) 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 （多施設、国際共同、非盲検、非対照試験）	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） 最長 180 日	ISA: 146 名

1. 9766-CL-0010（WSA-CP-010）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.1.1-1］

1.1 概要

1.1.1 試験の標題

健康男性被験者にプロドラッグ BAL8557 を経口投与および静脈内投与したときの BAL4815 の生物学的利用率 (WSA-CP-010)

1.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted] (Hauptprüfer) ([redacted])

1.1.3 治験実施医療機関

本試験は、ウルム（ドイツ）の [redacted] で実施した。

1.1.4 公表文献

Schmitt-Hoffmann A, Desai A, Kowalski D, Pearlman H, Yamazaki T, Townsend R. Isavuconazole absorption following oral administration in healthy subjects is comparable to intravenous dosing, and is not affected by food, or drugs that alter stomach pH. Int J Clin Pharmacol Ther. 2016 Aug;54(8):572-80.

1.1.5 試験期間

最長 111 日（スクリーニング期間を含む）
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

1.1.6 開発フェーズ

I 相

1.1.7 試験の目的

1.1.7.1 主要目的

主要目的は、プロドラッグ BAL8557 を単回経口投与および単回静脈内投与したときのイサブコナゾールの絶対的生物学的利用率を評価することであった。

1.1.7.2 副次目的

副次目的は、健康男性被験者にイサブコナゾールを単回経口投与および単回静脈内投与したときの安全性および忍容性を詳細に評価することであった。

1.1.8 試験方法

本試験は、健康男性被験者に単回経口投与および単回静脈内投与したときのイサブコナゾールの生物学的利用率を評価する単施設、非盲検、無作為化、2 投与クロスオーバー試験であった。男性 14 例が本試験に参加し、投与順序に無作為に割り付けられた。

Day 1 に、投与順序の割り付けに従って、イサブコナゾール 400 mg を経口投与または静脈内投与した。Day 4 まで、治験実施医療機関に入院させた。Day 5、7、9、11、13、15、22、29 および 36 に、薬物動態用検体を採取するため再来院させ、Day 15 および 29 に安全性の評価を実施した。投与間に 42 日以上の休薬期間を設けた。

Day 42 に再び入院させ、Day 43 に、投与順序の割り付けに従って、イサブコナゾール 400 mg を投与した。Day 46 まで入院させた。Day 47、49、51、53、55、57、64、71 および 78 に、薬物動態用検体を採取するため来院させ、Day 57 および Day 71 に安全性の評価を実施した。

薬物動態用検体の最終採取時点の 10±2 日後 (Day 88±2) に、フォローアップのため来院させた。

Day 1 および Day 43 の各投与前と、各投与の 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、24、48 および 72 時間後に、イサブコナゾールの薬物動態解析に用いる検体を採取した。Day 5、7、9、11、13、15、22、29、36、47、49、51、53、55、57、64、71 および 78 にも来院させ、薬物動態解析に用いる検体を 1 回ずつ採取した。

臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査および尿検査）、バイタルサイン評価および標準的な 12 誘導心電図 (ECG) も、事前に規定した評価時点で実施した。

1.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数は 14 例であった。健康男性 14 例を試験に登録し、全被験者が 2 つの投与サイクルからなる全試験期間およびすべての評価を完了した。

1.1.10 診断と主な選択基準

18～45 歳の健康男性で、クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が 80 mL/min 以上、肝機能検査値が基準範囲内、ボディマス指数 (BMI) が 18～30 kg/m^2 であり、臨床的に重要な心電図異常が認められない者を本試験の対象とした。

1.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

被験薬（カプセル剤のバッチ番号 2048-7011、静注液用粉末のバッチ番号 906216）は、1 カプセル当たりのプロドラッグ｛イサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) ｝含量 186.3 mg（イサブコナゾール換算量 100 mg）の硬カプセル剤（経口投与用）および 1 バイアル当たりのプロドラッグ｛イサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) ｝含量 372.6 mg（イサブコナゾール換算量 200 mg）の静注液用粉末入りのバイアル（静脈内投与用）として供給された。

各被験者にイサブコナゾール 400 mg｛経口投与（100 mg カプセル 4 個）または静脈内投与｝を 2 回投与した。試験期間中に 2 回の投与日を設け、各投与日に経口投与または静脈内投与を行った。投与間に 42 日間の休薬期間を設けた。被験薬はすべて、一晩 8 時間以上絶食させた後、朝に投与した。カプセル剤は水 150 mL と共に服用させた。静脈内投与用の被験薬は、500 mL になるよう調製し 2 時間かけて静脈内投与した（治験実施計画書に従う）。

1.1.12 投与期間（または試験期間）

Day 1 に、投与順序の割り付けに従って、イサブコナゾール 400 mg を経口投与または静脈内投与した。投与間に 42 日以上の休薬期間を設けた。Day 42 に再び入院させ、Day 43 に、投与順序の割り付けに従って、イサブコナゾール 400 mg を投与した。

1.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

1.1.14 評価基準

本試験では、有効性を評価しなかった。

1.1.14.1 薬物動態

血漿中のイサブコナゾールおよび BAL8728（プロドラッグの分解生成物）濃度を分析した。イサブコナゾールおよび分解生成物 BAL8728（検出可能であった場合）の薬物動態パラメータとして、AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z（静脈内投与後の末端消失相における見かけの分布容積）、V_z/F（血管外投与後の末端消失相における見かけの分布容積）、F（絶対的生物学的利用率）、CL/F（血管外投与後の見かけの全身クリアランス）および CL_{tot}（静脈内投与後の全身クリアランス）を算出した。

1.1.14.2 安全性

安全性評価項目は、試験終了までに評価された有害事象 (AE)（頻度、種類および重症度）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）、バイタルサイン測定（口腔温、血圧および脈拍数）、12 誘導心電図およびクレアチニンクリアランス (CL_{CR}) などとした。

1.1.15 統計手法

本試験で実施した統計手法の詳細は、original の解析計画書 (SAP) 、post-hoc SAP 改訂版および治験実施計画書に示す。post-hoc SAP は、薬物動態の要約および図ならびに肝機能検査値の要約を新たに追加するため、Astellas が作成した。本試験の主要目的は、治験実施計画書でなく、post-hoc SAP 改訂版の記載に従って解析した。本概要に示す統計手法は、post-hoc SAP 改訂版を反映している。

- 薬物動態

  薬物動態解析対象集団 (PKAS) は、イサブコナゾールの主な血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}および C_{max}）を 1 つ以上算出するのに十分な数の血液検体が採取されたと、薬物動態担当者により判断されたすべての被験者で構成した。PKAS は、すべての薬物動態解析の解析対象集団とした。

  予定した各評価時点における分析対象物質｛イサブコナゾールおよび BAL8728（該当する場合）｝の血漿中濃度は、記述統計量｛被験者数、平均、標準偏差 (SD) 、変動係数 (CV) 、

幾何平均、最小値、中央値および最大値〕を用いて、投与条件（経口投与および静脈内投与）別に要約した。記述統計量の算出時および個別被験者の薬物動態パラメータの推定時には、定量下限 (LLOQ) を下回る血漿中濃度は 0 とみなした。群内の個別被験者データの半数以上が 0 であった場合、SD および CV を算出しなかった。1 つ以上の値が LLOQ 以下であった場合、幾何平均を算出しなかった。また、すべての値が LLOQ 以下であった場合、被験者数のみを示した。いずれかの分析対象物質の濃度がすべて LLOQ 以下であった場合、その当該物質のすべての薬物動態パラメータを欠測値とみなした。

分析対象物質の個別被験者ごとの血漿中濃度-時間曲線および平均血漿中濃度-時間曲線を、投与条件（経口投与および静脈内投与）別に（線形スケールおよび片対数スケールを用いて）提示した。分析対象物質の個別被験者ごとの血漿中濃度-時間曲線については、投与条件（経口投与および静脈内投与）別にスパゲッティプロットを提示した。

経口投与後および静脈内投与後に、イサブコナゾールおよび BAL8728（該当する場合）の以下の血漿中薬物動態パラメータを推定した。

経口投与：AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、F、V_z/F および CL/F

静脈内投与：AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z および CL_{tot}

分析対象物質の血漿中薬物動態パラメータの記述的要約を、投与条件（経口投与および静脈内投与）別に示した。

単回経口投与後および単回静脈内投与後のイサブコナゾールの平均生物学的利用率を評価するため、two one-sided t-test (TOST) 法を用いて、血漿中 AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max} の対数変換値について、幾何最小二乗平均値の比（経口投与／静脈内投与）の 90%信頼区間 (CI) を算出した。投与順序（経口投与 - 静脈内投与、静脈内投与 - 経口投与）、投与期（1、2）および投与条件（経口投与、静脈内投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた。

- 安全性

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は、安全性に関連するすべての解析（AE、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図および身体検査所見）に使用した。AE は、被験者別一覧表および頻度表に器官別に記載した。バイタルサインは一覧表に示すと共に、平均および SD を用いて要約し、測定値が規定した基準範囲から逸脱した被験者数を要約した。臨床検査値は被験者別一覧表に示し、基準範囲から逸脱した値にフラグを付けると共に、検査値が規定した基準範囲から逸脱した被験者数を要約した。心電図所見は一覧表および頻度表に示すと共に、ベースラインからのシフトを提示した。

本試験で定義した治験薬投与後に発現した AE のうち、注目すべき AE を以下のように特定した。

- 急性膵炎は、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「急性膵炎（狭域）」により特定
- 潜在的な腎毒性は、血清クレアチニンがベースライン値の 2 倍となったことにより特定

- 精神障害の有害事象は、MedDRA SOC「精神障害」に分類される一部の基本語により特定
- 血小板減少症は、血小板数が 100×10^9/L（SI 単位）未満であることにより特定
- 潜在的な眼毒性は、MedDRA SOC「眼障害」に分類される一部の基本語により特定
- 潜在的な過敏症は、SMQ の「アナフィラキシー（狭域）」および「重症皮膚副作用（狭域）」、MedDRA の「注入部位反応 (HLT) 」および「注射部位反応 (HLT) 」により特定
- 潜在的な肝毒性は、薬物性肝障害 (DILI) の標準的な臨床検査値基準により特定

投与期間中に以下の基準に該当した被験者の例数および割合を、投与条件（経口投与および静脈内投与）別に要約した。

- アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) ：基準範囲上限値 (ULN) の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) ：ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超
- アルカリホスファターゼ：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超

投与条件別の要約には、各投与条件（経口投与および静脈内投与）における最も極端な臨床検査値を使用した。集計に含める被験者は、安全性解析対象集団のうち、ベースライン値（各投与サイクルの投与前の最終測定値と定義）が 3 つの基準（AST および ALT が ULN の 2.5 倍未満、総ビリルビン値が ULN の 1.5 倍未満、アルカリホスファターゼ値が ULN の 1.5 倍未満）を満たし、なおかつベースライン後に 1 つ以上の値が得られた者とした。ベースライン後の臨床検査値が上記のいずれかの基準に該当する被験者で、当該検査項目のベースライン値が欠測値であった場合、ベースライン後の臨床検査値を集計に含めた。

1.2 結果／結論の要約

1.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康男性 14 例が本試験に参加し、14 例全例が 2 つの投与サイクルからなる全試験期間およびすべての評価を完了した（表 1-1）。人口統計学的特性および他の基準値の特性は、両投与順序で同様であった（表 1-2）。

14 例全例がイサブコナゾール 400 mg の投与（経口投与および静脈内投与）を両方とも完了した。

1.2.2 薬物動態

イサブコナゾール 400 mg を経口投与したときの T_{max} の中央値は 3.5 時間であり、平均 C_{max} は 3830.0 ng/mL であった。イサブコナゾール 400 mg を静脈内投与したときの T_{max} の中央値は 2 時間（静脈内投与の終了時）であり、平均 C_{max} は 4849.3 ng/mL であった（表 1-3）。

AUC_{inf}およびAUC_{last}は、静脈内投与後よりも経口投与後の方が低値であったが、AUC_{inf}およびAUC_{last}の経口投与／静脈内投与比の 90% CI は 94%～102%であり、投与経路はこれらの薬物動態パラメータに影響を及ぼさないと判断された（表 1-5）。経口製剤の生物学的利用率は約 98%であった。AUC_{inf}およびAUC_{last}の経口投与／静脈内投与比の 90% CI は 80%～125%の範囲内であり、経口投与後と静脈内投与後のAUC_{inf}およびAUC_{last}は、生物学的に同等であることが示された。C_{max}の経口投与／静脈内投与比は 78.12%であり、T_{max}の中央値は、経口投与後が 3.5 時間に対し静脈内投与後が 2 時間であった。C_{max}は、静脈内投与後よりも経口投与後の方が約 22%低値であり、経口投与／静脈内投与比の 90% CI は 80%～125%の範囲から逸脱した。

イサブコナゾール経口投与後には、血漿中 BAL8728 濃度がほとんどの評価時点で LLOQ を下回った。イサブコナゾール静脈内投与後には、血漿中 BAL8728 濃度が投与 0.25～14 時間後に測定可能であり、平均血漿中濃度は投与 2 時間後に最も高かった。

イサブコナゾール経口投与後に、BAL8728 の薬物動態パラメータを算出する計画であったが、ほとんどの BAL8728 濃度が LLOQ 未満であったため、SAP 改訂版に従って算出しなかった。イサブコナゾール静脈内投与後における BAL8728 の薬物動態パラメータの個別被験者データおよび記述統計量を表 1-4 に示す。

1.2.3 安全性

本試験では、イサブコナゾール 400 mg を単回経口投与および単回静脈内投与したとき、忍容性は良好であった。発現割合が最も高かった AE は頭痛｛14 例中 6 例 (42.9%) ｝ならびに下痢、鼻咽頭炎、咽喉頭疼痛および紅斑｛それぞれ 14 例中 3 例 (21.4%) ｝であった（表 1-6）。AE により治験薬投与を中止した被験者はいなかった。また、SAE および死亡例は報告されなかった。本試験では、DILI を示唆する事象は報告されなかった。大部分の AE は軽度であり、重度の AE は 1 例に報告された 1 件のみであった（静脈内投与後の静脈痛）。

臨床検査値の悪化または臨床検査値の著しい悪化に、投与割り付け（経口投与または静脈内投与）による特定のパターンは認められなかった。

イサブコナゾール投与は、バイタルサインに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。心電図にベースラインからの臨床的に重要なシフトは認められなかった。

1.2.4 結論

経口製剤の生物学的利用率は約 98%であった。AUC_{inf}およびAUC_{last}の経口投与／静脈内投与比の 90% CI は 80%～125%の範囲内であり、経口投与後と静脈内投与後のAUC_{inf}およびAUC_{last}は、生物学的に同等であることが示された。C_{max}は、静脈内投与後よりも経口投与後の方が約 22%低値であり、経口投与／静脈内投与比 (78.12%) の 90% CI は 80%～125%の範囲から逸脱した。静脈内投与時のC_{max}の決定因子は、総投与量および注入時間の長さであり、注入速度が遅いほどC_{max}が低値となる。したがって、静脈内投与時と経口投与時のC_{max}の差は製剤の性質によるものでなく、試験手順の違いによるものであった。

イサブコナゾール (400 mg) 投与後に血漿中 BAL8728 濃度が測定可能であったのは、静脈内投与の 0.25～14 時間後のみであった。静脈内投与後の BAL8728 の総曝露量 (AUC_{inf}) は、イサブコナゾールの総曝露量の 1.27%であった。経口投与後の BAL8728 濃度は極めて低く、信頼できる定量値が得られなかった。

本試験では、イサブコナゾール 400 mg を単回経口投与および単回静脈内投与したとき、忍容性は良好であった。

表 1-1 被験者の内訳

Number of Subjects	Isavuconazole 400 mg Treatment Sequence		Total
	Intravenous-Oral	Oral-Intravenous	
Randomized	7	7	14 (100%)
Safety Population	7	7	14 (100%)
Pharmacokinetic Analysis Set	7	7	14 (100%)
Received isavuconazole 400 mg intravenous	7	7	14 (100%)
Received isavuconazole 400 mg oral	7	7	14 (100%)

All subjects who received at least one administration of study drug (Safety Population); all subjects in the Safety Population whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set)

Isavuconazole and BAL4815 denote the same compound.

Source: 9766-CL-0010（WSA-CP-010）試験 CSR Section 12.1, Table 1 and Table 16（5.3.1.1-1）

表 1-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter Category/Statistic	Isavuconazole 400 mg Treatment Sequence Intravenous-Oral (n = 7)	Isavuconazole 400 mg Treatment Sequence Oral-Intravenous (n = 7)	Total (n = 14)
Age (years)			
Mean (SD)	33.3 (7.54)	38.3 (7.61)	35.8 (7.73)
Median	30.0	40.0	39.0
Minimum-Maximum	26 – 44	24 – 44	24 – 44
Race, n (%)			
White	7 (100%)	7 (100%)	14 (100%)
Sex, n (%)			
Male	7 (100%)	7 (100%)	14 (100%)
Weight (kg)			
Mean (SD)	80.74 (11.804)	84.69 (5.034)	82.71 (8.955)
Median	81.20	81.90	81.55
Minimum-Maximum	60.8 – 95.3	79.8 – 91.3	60.8 – 95.3
Height (cm)			
Mean (SD)	175.1 (3.13)	176.1 (5.73)	175.6 (4.47)
Median	175.0	177.0	175.5
Minimum-Maximum	171 – 180	169 – 186	169 – 186
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.27 (3.390)	27.33 (1.593)	26.80 (2.603)
Median	26.70	27.90	26.70
Minimum-Maximum	20.8 – 30.8	25.1 – 29.1	20.8 – 30.8

All subjects who received at least one administration of study drug (Safety Population)

Isavuconazole and BAL4815 denote the same compound.

BMI: body mass index, weight (kg)/height (m^2)

Source: 9766-CL-0010（WSA-CP-010）試験 CSR Section 12.1, Tables 2.1 and 2.2（5.3.1.1-1）

表 1-3 イサブコナゾールの薬物動態パラメータの要約統計量（薬物動態解析対象集団）

Parameter Statistic	**Isavuconazole 400 mg Oral (n = 14)**	**Isavuconazole 400 mg Intravenous (n = 14)**
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	3830.0 (819.76)	4849.3 (638.07)
Median	3665.0	4935.0
Range	2890 – 5550	3640 – 5880
t_{max} (hr)		
Median	3.517	2.000
Range	2.00 – 5.00	1.50 – 2.00
AUC_{last} (ng･hr/mL)		
Mean (SD)	186439.9 (66751.40)	189189.8 (66282.58)
Median	177065.6	169596.6
Range	106916 – 327212	120529 – 316313
AUC_{inf} (ng･hr/mL)		
Mean (SD)	189462.8 (69237.96)	193906.8 (72050.66)
Median	178533.3	170643.0
Range	109916 – 327932	121321 – 332802
$t_{1/2}$ (hr)		
Mean (SD)	109.721 (34.5349)	114.968 (58.6651)
Median	106.811	91.241
Range	66.82 – 192.79	65.71 – 280.52
CL/F (mL/hr)		**CL_{tot} (mL/hr)**
Mean (SD)	2360.0 (770.03)	2304.5 (724.88)
Median	2240.5	2345.7
Range	1220 – 3639	1202 – 3297
Vz/F (L)		**Vz (L)**
Mean (SD)	353.68 (104.485)	342.28 (84.370)
Median	339.91	345.85
Range	169.0 – 587.0	167.9 – 486.4
F		
Mean (SD)	0.9802 (0.07099)	NA
Median	0.9935	NA
Range	0.868 – 1.075	NA

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary plasma pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (Pharmacokinetic Analysis Set)

Isavuconazole and BAL4815 denote the same compound.

CL/F: apparent body clearance after extravascular dosing; CL_{tot}: total body clearance after intravenous dosing; F: absolute bioavailability; NA: not applicable; V_z: volume of distribution during terminal phase after intravenous dosing; V_z/F: apparent volume of distribution during terminal phase after extravascular dosing

Source: 9766-CL-0010（WSA-CP-010）試験 CSR Section 12.4, Tables 20.1.1 and 20.1.2（5.3.1.1-1）

表 1-4 BAL8728 の薬物動態パラメータの要約統計量（薬物動態解析対象集団）

Parameter Statistic	**Isavuconazole 400 mg Intravenous (n = 14)**
C_{max} (ng/mL)	
Mean (SD)	926.3 (112.85)
Median	907.0
Range	736 – 1200
t_{max} (hr)	
Median	2.000
Range	1.50 – 2.00
AUC_{last} (ng･hr/mL)	
Mean (SD)	2447.5 (352.48)
Median	2469.6
Range	1907 – 2915
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	
Mean (SD)	2466.7 (354.39)
Median	2498.9
Range	1922 – 2943
$t_{1/2}$ (hr)	
Mean (SD)	1.820 (0.3077)
Median	1.811
Range	1.28 – 2.52

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary plasma pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (Pharmacokinetic Analysis Set)

Source: 9766-CL-0010（WSA-CP-010）試験 CSR Section 12.4, Table 20.2（5.3.1.1-1）

表 1-5 イサブコナゾールの薬物動態パラメータを用いて算出した生物学的利用率の統計解析（薬物動態解析対象集団）

Parameter	**Number of Subjects**		**Geometric Least Squares Mean†**	**Ratio (%) Oral/Intravenous‡**	**90% CI of Ratio‡**
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	Oral	14	178819.0	97.78	(94.35, 101.32)
	Intravenous	14	182887.0		
AUC_{last} (ng･hr/mL)	Oral	14	176290.1	98.23	(94.87, 101.71)
	Intravenous	14	179461.2		
C_{max} (ng/mL)	Oral	14	3756.5	78.12	(72.21, 84.51)
	Intravenous	14	4808.6		

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary plasma pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (Pharmacokinetic Analysis Set)

Isavuconazole and BAL4815 denote the same compound.

Mixed effects model with fixed effect for sequence, period and treatment condition and subject as a random effect

† The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data

‡ Ratios and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Source: 9766-CL-0010（WSA-CP-010）試験 CSR Section 12.4, Table 21（5.3.1.1-1）

表 1-6 治験薬投与後に発現したすべての有害事象の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA (v11.0) System Organ Class Preferred Term	**Isavuconazole 400 mg Oral (n = 14)**	**Isavuconazole 400 mg Intravenous (n = 14)**	**Total† (n = 14)**
Total subjects with at least one AE	9 (64.3%)	9 (64.3%)	11 (78.6%)
Total number of AEs	16	19	29
Nervous System Disorders	4 (28.6%)	4 (28.6%)	7 (50.0%)
Total number of AEs	4	4	7
Headache	4 (28.6%)	3 (21.4%)	6 (42.9%)
Hypoaesthesia	0	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Gastrointestinal Disorders	4 (28.6%)	5 (35.7%)	6 (42.9%)
Total number of AEs	4	6	7
Diarrhoea	3 (21.4%)	3 (21.4%)	3 (21.4%)
Abdominal pain	1 (7.1%)	0	1 (7.1%)
Nausea	0	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Retching	0	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Vomiting	0	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Infections and Infestations	2 (14.3%)	2 (14.3%)	4 (28.6%)
Total number of AEs	2	2	4
Nasopharyngitis	1 (7.1%)	2 (14.3%)	3 (21.4%)
Rhinitis	1 (7.1%)	0	1 (7.1%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	3 (21.4%)	1 (7.1%)	3 (21.4%)
Total number of AEs	3	1	3
Pharyngolaryngeal pain	3 (21.4%)	1 (7.1%)	3 (21.4%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	0	3 (21.4%)	3 (21.4%)
Total number of AEs	0	3	3
Erythema	0	3 (21.4%)	3 (21.4%)
Eye Disorders	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)
Total number of AEs	1	1	2
Conjunctivitis	1 (7.1%)	0	1 (7.1%)
Eye irritation	0	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Vascular Disorders	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)
Total number of AEs	1	1	2
Vein pain	1 (7.1%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)
Total number of AEs	1	1	1
Arthralgia	1 (7.1%)	1 (7.1%)	1 (7.1%)

All subjects who received at least one administration of study drug (Safety Population)

Multiple episodes of the same AE in one subject are counted only once. TEAEs were AEs observed after starting administration of study drug through 28 days after study drug administration.

Isavuconazole and BAL4815 denote the same compound.

AE: adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event

† Due to the nature of the crossover study design, each subject could have experienced the same event in both treatments, and therefore the total may be less than the sum of the events for the 2 treatments.

Source: 9766-CL-0010（WSA-CP-010）試験 CSR Section 12, Table 3（5.3.1.1-1）

2. 9766-CL-0013 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.1.1-2］

2.1 概要

2.1.1 試験の標題

健康男性被験者にアゾール系薬 BAL4815 の 2 種類の製剤を空腹時投与または食後投与したときの薬物動態の評価

2.1.2 治験責任医師／治験調整医師

Dr. [redacted], MD（[redacted] 社）

2.1.3 治験実施医療機関

本試験は、[redacted]{アルシュヴィル（スイス）} で実施した。

2.1.4 公表文献

なし

2.1.5 試験期間

最長 52 日（スクリーニング期間を含む）
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.1.6 開発フェーズ

I 相

2.1.7 試験の目的

主要目的は、イサブコナゾール 400 mg を 2 種類の BAL4815 経口製剤として、食後および空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を評価することであった。

2.1.8 試験方法

本試験は、単施設で実施した単回投与、非盲検、並行群間、無作為化試験であった。被験者には、本試験に組み入れた順に被験者番号を逐次的に割り付けた。硬カプセル剤または液剤を空腹時条件または食後条件で投与した。試験後のフォローアップ来院を Day 36±2 に実施した。

被験者 24 例が試験に参加した。製剤 1（イサブコナゾール塩酸塩 400 mg を含有する硬カプセル剤）または製剤 2（イサブコナゾール塩酸塩 400 mg を含有する Labrasol®添加濃縮液剤のオレンジジュースによる希釈液）を投与した。被験者を 4 つの投与群（硬カプセル剤の食後投与群、硬カプセル剤の空腹時投与群、濃縮液剤の食後投与群、濃縮液剤の空腹時投与群）のいずれかに無作為に割り付けた。

投与 A：一晩 10 時間以上絶食させた後、治験薬（製剤 1 または製剤 2）を朝に空腹時投与し、投与 4 時間後まで絶食を継続させた。

投与 B：一晩 10 時間以上絶食させた後、朝に標準高脂肪朝食を 20～30 分以内で摂取させた。朝食終了の 5 分後に治験薬（製剤 1 または製剤 2）を投与した。投与後に 4 時間絶食させた。投与当日は終日、標準食を定期的に摂取させ、水を自由摂取させた。

イサブコナゾールの薬物動態解析に用いる検体を、投与直前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、24、32、48、72、96、120、144、168、192、216、240、264、288、312、336、432、504 および 600 時間後に採取した。フォローアップ来院時にも血液検体を採取した。

臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査および尿検査）、バイタルサイン評価および 12 誘導心電図 (ECG) も、事前に規定した評価時点で実施した。

2.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

被験者数は 24 例とする計画であった。健康男性 24 例を試験に登録した。全被験者が全試験期間およびすべての評価を完了した。

2.1.10 診断と主な選択基準

18～45 歳の健康男性で、クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が 80 mL/min 以上、ボディマス指数 (BMI) が 18～30 kg/m^2 であり、臨床的に重要な臨床検査値異常が認められない者を本試験の対象とした。

2.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

被験薬は、1 カプセル当たりのイサブコナゾール塩酸塩含量 108.3 mg（イサブコナゾールのフリー体換算量 100 mg）の（経口投与用）硬カプセル剤（バッチ番号 5029-5001）およびボトル 1 本当たりのイサブコナゾール塩酸塩含量 433.3 mg（イサブコナゾールのフリー体換算量 400 mg）の（経口投与用）濃縮液剤（バッチ番号 5029-5002）として供給された。

イサブコナゾールを、製剤 1（硬カプセル剤）または製剤 2（Labrasol®添加濃縮液剤）として経口投与した。製剤 1 は水 150 mL と共に服用させ、製剤 2 は供給されたガラスボトル中で濃縮液剤をオレンジジュース 50 mL で希釈した後に服用させた。総投与液量を等しくするため、製剤 2 と共にオレンジジュース 100 mL を摂取させた。2 種類の製剤はそれぞれ、Day 1 の朝に投与 A または投与 B として単回投与した。

2.1.12 投与期間（または試験期間）

Day 1 に、投与割り付けに従って、イサブコナゾール 400 mg を投与した。

2.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

2.1.14 評価基準

本試験では、有効性を評価しなかった。

2.1.14.1 薬物動態

血漿中のイサブコナゾール濃度を分析した。イサブコナゾールの薬物動態パラメータとして、AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F（血管外投与後の末端消失相における見かけの分布容積）および CL/F（血管外投与後の見かけの全身クリアランス）を算出した。

2.1.14.2 安全性

安全性評価項目は、試験終了までの有害事象｛(AE) ：頻度、種類および重症度｝の評価、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）、バイタルサイン測定（脈拍数、血圧および口腔温）、心電図（12 誘導）および CL_{CR} などとした。

2.1.15 統計手法

本試験で実施した統計手法の詳細は、original の解析計画書 (SAP) 、post-hoc SAP 改訂版および治験実施計画書に示す。post-hoc SAP は、薬物動態の要約および図ならびに肝機能検査値の要約を新たに追加するため、Astellas が作成した。本試験の主要目的は、治験実施計画書の記載でなく、post-hoc SAP 改訂版の記載に従って解析した。本概要に示す統計手法は、post-hoc SAP 改訂版を反映している。

- 薬物動態

  薬物動態解析対象集団 (PKAS) は、主な血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}および C_{max}）を 1 つ以上算出するのに十分な数の血液検体が採取されたと、薬物動態担当者により判断されたすべての被験者で構成した。PKAS は、すべての薬物動態解析の解析対象集団とした。

  予定した各評価時点におけるイサブコナゾールの血漿中濃度は、記述統計量｛被験者数、平均、標準偏差 (SD) 、変動係数 (CV) 、幾何平均、最小値、中央値および最大値｝を用いて、各製剤の投与条件（空腹時投与または食後投与）別に要約した。記述統計量の算出時および個別被験者の薬物動態パラメータの推定時には、定量下限 (LLOQ) を下回る血漿中濃度は 0 とみなした。群内の個別被験者データの半数以上が 0 であった場合、SD および CV を算出しなかった。1 つ以上の値が LLOQ 以下であった場合、幾何平均を算出しなかった。また、すべての値が LLOQ 以下であった場合、被験者数のみを示した。イサブコナゾール濃度がすべて LLOQ 以下であった場合、イサブコナゾールのすべての薬物動態パラメータを欠測値とみなした。

  イサブコナゾールの個別被験者での血漿中濃度-時間曲線および平均血漿中濃度-時間曲線を、各製剤の投与条件（空腹時投与または食後投与）別に（線形スケールおよび片対数スケールを用いて）提示した。また、投与条件（空腹時投与または食後投与）別に、各被験者のイサブコナゾールの血漿中濃度の推移をスパゲッティプロットでも提示した。

  各製剤の投与条件（空腹時投与または食後投与）別に、イサブコナゾールの以下の血漿中薬物動態パラメータを推定した。

  AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F、CL/F およびその他の血漿中薬物動態パラメータ（該当する場合）

イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの記述的要約を、各製剤の投与条件（空腹時投与または食後投与）別に示した。

製剤（カプセル剤または液剤）および食事の有無（空腹時または食後）を主効果項とし、製剤と食事の有無との間の交互効果項を含めた分散分析を用いて、2 種類の製剤間の生物学的同等性を投与条件（食後投与および空腹時投与）別に評価すると共に、イサブコナゾール 400 mg の薬物動態に食事が及ぼす影響を製剤別に評価した。製剤別の幾何最小二乗平均値の比（食後投与／空腹時投与）および投与条件（食後投与および空腹時投与）別の幾何最小二乗平均値の比（液剤／カプセル剤）と、それぞれの 90%信頼区間 (CI) も提示した。

- 安全性

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は、安全性に関連するすべての解析（AE、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図および身体検査所見）に使用した。AE は、被験者別一覧表および頻度表に器官別（MedDRA バージョン 8.1）に記載した。バイタルサインは一覧表に示すと共に、平均および SD を用いて要約した。測定値が治験実施計画書に規定した基準範囲 (marked reference range) 外となった被験者の例数も表にした。臨床検査値は被験者別一覧表に示し、治験実施計画書に規定した基準範囲から逸脱した値に目印を付した。各評価時点における各臨床検査項目の記述統計量を表にした。各臨床検査項目について、検査値の悪化が認められた被験者の例数および検査値が治験実施計画書に規定した基準範囲外となった被験者の例数を、VISIT 別の表にした。心電図所見を一覧表および頻度表に示した。心電図パラメータのベースラインからのシフトの要約を、ベースライン後の VISIT 別の表にした。

本試験で定義した治験薬投与後に発現した AE のうち、注目すべき有害事象を以下のように特定した。

- 急性膵炎は、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「急性膵炎（狭域）」により特定
- 潜在的な腎毒性は、血清クレアチニンがベースライン値の 2 倍となったことにより特定
- 精神障害の有害事象は、MedDRA SOC「精神障害」に分類される一部の基本語により特定
- 血小板減少症は、血小板数が 100×10^9/L（SI 単位）未満であることにより特定
- 潜在的な眼毒性は、MedDRA SOC「眼障害」に分類される一部の基本語により特定
- 潜在的な過敏症は、SMQ の「アナフィラキシー（狭域）」および「重症皮膚副作用（狭域）」により特定
- 潜在的な肝毒性は、薬物性肝障害 (DILI) の標準的な臨床検査値基準により特定

投与期間中に以下の基準に該当した被験者の例数および割合を、各製剤の投与条件（空腹時投与または食後投与）別および被験者全体（いずれかの投与条件で基準に該当した被験者を集計）について要約した。

- アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) ：基準範囲上限値 (ULN) の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) ：ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超

- 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超
- アルカリホスファターゼ (ALP) ：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超

各製剤の投与条件（空腹時投与または食後投与）別の要約には、最も極端な臨床検査値を使用した。集計に含める被験者は、安全性解析対象集団のうち、ベースライン値（初回投与前の最終測定値と定義）が 3 つの基準（AST および ALT が ULN の 2.5 倍未満、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍未満、ALP が ULN の 1.5 倍未満）を満たし、なおかつベースライン後に 1 つ以上の値が得られた者とした。ベースライン後の臨床検査値が上記のいずれかの基準に該当する被験者で、当該検査項目のベースライン値が欠測値であった場合、ベースライン後の臨床検査値を集計に含めた。

2.2 結果／結論の要約

2.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康男性 24 例が本試験に参加し、24 例全例が全試験期間およびすべての評価を完了した（表 2-1）。イサブコナゾール 400 mg 濃縮液剤の食後投与群の平均年齢が他の群と比較して若かったことを除き、人口統計学的特性および他の基準値の特性は投与条件（空腹時投与または食後投与）間および製剤間で同様であった（表 2-2）。

24 例全例にイサブコナゾール 400 mg が単回投与された（硬カプセル剤または濃縮液剤として空腹時条件または食後条件で投与）。

2.2.2 薬物動態

本試験で得られたイサブコナゾールの薬物動態パラメータを表 2-3 に要約する。

本試験は十分な検出力を備えていなかったものの、カプセル剤として投与したときのイサブコナゾールの曝露量（C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf}）の幾何平均は、空腹時投与後と比較して食後投与後にそれぞれ 64.06%、69.54%および 71.49%高値であった。Labrasol®添加濃縮液剤をオレンジジュースで希釈して投与したときのイサブコナゾールの曝露量（C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf}）は、食事摂取の影響を受けなかったと判断された。空腹時投与後と比較して食後投与後に C_{max} がわずかに高く（2.92%高値）、AUC_{last} および AUC_{inf} がわずかに低値を示した（それぞれ 5.91%および 6.78%低値）（表 2-4）。

空腹時投与では、イサブコナゾールのカプセル剤に対する濃縮液剤の相対的生物学的利用率（C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf}）は、それぞれ 579.26%、305.46%および 302.93%｛幾何最小二乗平均値の比 (%) ｝であった。食後投与では、空腹時投与よりも製剤間の差が小さかったものの、空腹時投与と同様の結果が得られ、イサブコナゾールのカプセル剤に対する濃縮液剤の相対的生物学的利用率（C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf}）は、それぞれ 363.37%、169.52%および 164.66%｛幾何最小二乗平均値の比 (%) ｝であった（表 2-5）。

2.2.3 安全性

本試験では、イサブコナゾール 400 mg を硬カプセル剤または濃縮液剤として空腹時条件または食後条件で単回経口投与したとき、忍容性は良好であった。発現割合が最も高かった AE

は頭痛｛24 例中 2 例 (8.3%) ；硬カプセル剤の空腹時投与群および濃縮液剤の食後投与群の各 1 例｝であり、その他の AE はいずれも 1 例に 1 件報告された（表 2-6）。AE により投与を中止した被験者はなく、重篤な有害事象 (SAE) および死亡例は報告されなかった。DILI を示唆する事象は報告されなかった。大部分の AE は程度が軽度または中等度であった。

2.2.4 結論

食事はカプセル剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があり、イサブコナゾールの曝露量（C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf}）の幾何平均は、空腹時投与後と比較して食後投与後にそれぞれ 64.06%、69.54%および 71.49%高値であった。Labrasol®添加濃縮液剤をオレンジジュースで希釈して投与したときのイサブコナゾールの曝露量は、食事摂取の影響を受けなかったと判断された。

空腹時投与したときのイサブコナゾールの AUC は、カプセル剤投与時と比較して Labrasol® 添加濃縮液剤の投与時に 3 倍強となった。食後投与したときのイサブコナゾールの AUC は、カプセル剤投与時と比較して Labrasol®添加濃縮液剤の投与時に 1.7 倍弱となった。空腹時投与および食後投与したときのイサブコナゾールの C_{max} は、カプセル剤と比較して濃縮液剤でそれぞれ 5.8 倍および 3.6 倍となった。

本試験で得られた薬物動態の結果は、開発中の化合物 (BAL8557) に関するものではない。

本試験では、イサブコナゾール 400 mg を硬カプセル剤または濃縮液剤として空腹時または食後に単回経口投与したとき、忍容性は良好であった。

表 2-1 被験者の内訳

Number of subjects	Isavuconazole 400 mg				Total
	Hard Capsules Fasted	Hard Capsules Fed	Liquid Concentrate Fasted	Liquid Concentrate Fed	
Number of subjects randomized	6	6	7	5	24
Number of subjects in Safety Population	6 (100%)	6 (100%)	7 (100%)	5 (100%)	24 (100%)
Number of subjects in Pharmacokinetic Analysis Set	6 (100%)	6 (100%)	7 (100%)	5 (100%)	24 (100%)

All subjects who received at least one administration of study drug (Safety Population); all subjects in the Safety Population whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set)

Isavuconazole and BAL4815 denote the same compound.

Source: 9766-CL-0013 試験 CSR Section 12.1, Table 16（5.3.1.1-2）

表 2-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter Category/Statistic	Isavuconazole 400 mg Hard Capsules Fasted (n = 6)	Isavuconazole 400 mg Hard Capsules Fed (n = 6)	Isavuconazole 400 mg Liquid Concentrate Fasted (n = 7)	Isavuconazole 400 mg Liquid Concentrate Fed (n = 5)	Total (n = 24)
Age (years)					
Mean (SD)	38.2 (6.49)	34.0 (9.27)	34.4 (9.14)	27.6 (10.48)	33.8 (9.07)
Median	37.5	35.5	37.0	21.0	34.0
Minimum-Maximum	30 – 47	23 – 44	20 – 44	21 – 45	20 – 47
Race, n (%)					
White	6 (100%)	5 (83.3%)	6 (85.7%)	5 (100%)	22 (91.7%)
Black	0	1 (16.7%)	1 (14.3%)	0	2 (8.3%)
Sex, n (%)					
Male	6 (100%)	6 (100%)	7 (100%)	5 (100%)	24 (100%)
Weight (kg)					
Mean (SD)	82.98 (16.926)	77.57 (12.847)	76.90 (9.922)	73.56 (6.745)	77.89 (11.955)
Median	85.15	79.40	75.60	72.90	75.80
Minimum-Maximum	62.9 – 104.4	60.8 – 95.7	65.7 – 92.1	66.5 – 84.5	60.8 – 104.4
Height (cm)					
Mean (SD)	180.2 (7.63)	172.0 (4.34)	175.4 (5.71)	179.0 (4.69)	176.5 (6.29)
Median	180.5	174.0	174.0	177.0	175.0
Minimum-Maximum	170 – 192	164 – 175	170 – 186	174 – 184	164 – 192
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	25.42 (3.944)	26.22 (4.342)	24.91 (2.065)	23.00 (2.344)	24.97 (3.294)
Median	27.35	26.60	25.00	21.80	25.10
Minimum-Maximum	20.3 – 28.7	21.0 – 31.2	22.5 – 27.8	21.5 – 27.0	20.3 – 31.2

All subjects who received at least one administration of study drug (Safety Population)

Isavuconazole and BAL4815 denote the same compound.

BMI: body mass index, weight (kg)/height (m^2)

Source: 9766-CL-0013 試験 CSR Section 12.1, Tables 2.1 and 2.2（5.3.1.1-2）

表 2-3 イサブコナゾールの薬物動態パラメータの要約統計量（薬物動態解析対象集団）

Parameter Statistic	Isavuconazole 400 mg			
	Hard Capsules Fasted (n = 6)	**Hard Capsules Fed (n = 6)**	**Liquid Concentrate Fasted (n = 7)**	**Liquid Concentrate Fed (n = 5)**
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	844.02 (168.795)	1423.3 (486.018)	5025.6 (1491.18)	5079.6 (1263.37)
Median	873.05	1281.0	5383.0	5934.0
Range	601.4 – 1054	888 – 2258	2518 – 7047	3554 – 6076
t_{max} (hr)				
Median	3.000	3.508	1.500	2.000
Range	3.00 – 4.00	2.00 – 4.00	1.50 – 3.00	1.50 – 4.00
AUC_{last} (ng･hr/mL)				
Mean (SD)	60,828.8 (7949.01)	106,977.9 (37,509.65)	190,157.2 (49,211.38)	175,717.3 (31,413.25)
Median	59,419.9	97,632.1	195,915.8	157,571.4
Range	49,845 – 73,985	74,238 – 177,586	118,516 – 269,197	152,036 – 221,995
AUC_{inf} (ng･hr/mL)				
Mean (SD)	62,659.6 (10,548.74)	110,776.6 (37,542.03)	192,983.6 (47,615.12)	177,130.0 (31,531.00)
Median	60,344.5	101,591.9	197,527.9	159,210.6
Range	50,206 – 81,925	74,698 – 181,047	119,798 – 270,057	152,582 – 222,620
$t_{1/2}$ (hr)				
Mean (SD)	84.65 (57.977)	96.36 (57.629)	84.99 (39.764)	57.55 (14.254)
Median	67.97	80.34	72.95	56.23
Range	31.6 – 185.5	38.1 – 195.2	50.6 – 167.8	40.0 – 79.1
CL/F (mL/hr)				
Mean (SD)	6521.7 (999.26)	3901.6 (1073.02)	2194.5 (599.43)	2311.9 (377.99)
Median	6630.7	3953.2	2025.0	2512.4
Range	4882 – 7967	2209 – 5355	1481 – 3339	1797 – 2622
V_z/F (L)				
Mean (SD)	744.55 (398.664)	525.95 (348.937)	273.92 (160.280)	188.72 (40.294)
Median	650.55	400.21	251.71	188.30
Range	283.8 – 1306.6	249.2 – 1183.7	108.2 – 609.1	145.8 – 230.9

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary plasma pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (Pharmacokinetic Analysis Set)

Isavuconazole and BAL4815 denote the same compound.

CL/F: apparent body clearance after extravascular dosing; V_z/F: apparent volume of distribution during terminal phase after extravascular dosing

Source: 9766-CL-0013 試験 CSR Section 12.4, Table 20（5.3.1.1-2）

表 2-4 イサブコナゾールの薬物動態に食事が及ぼす影響の製剤別の統計解析（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Food Status	Number of Subjects	Geometric Least Squares Mean†	Ratio (%) Fed/Fasted‡	90% CI of Ratio‡
Hard Capsule					
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	Fasted	6	61,972.4	171.49	(135.60, 216.88)
	Fed	6	106,278.8		
AUC_{last} (ng･hr/mL)	Fasted	6	60,403.9	169.54	(133.90, 214.66)
	Fed	6	102,406.5		
C_{max} (ng/mL)	Fasted	6	829.2	164.06	(122.39, 219.93)
	Fed	6	1360.4		
Liquid Concentrate					
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	Fasted	7	187,735.6	93.22	(73.46, 118.28)
	Fed	5	175,003.3		
AUC_{last} (ng･hr/mL)	Fasted	7	184,511.4	94.09	(74.06, 119.52)
	Fed	5	173,599.5		
C_{max} (ng/mL)	Fasted	7	4803.2	102.92	(76.46, 138.54)
	Fed	5	4943.3		

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary plasma pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (Pharmacokinetic Analysis Set)

Isavuconazole and BAL4815 denote the same compound.

Results based on an analysis of variance with formulation and food status as main effects and formulation by food status as an interaction

† The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data

‡ Ratios and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Source: 9766-CL-0013 試験 CSR Section 12.4, Table 21.1（5.3.1.1-2）

表 2-5 イサブコナゾールのカプセル剤と液剤の間の相対的生物学的利用率を空腹時投与条件および食後投与条件で評価した統計解析（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Form-ulation	Number of Subjects	Geometric Least Squares Mean†	Ratio (%) Solution/Capsule‡	90% CI of Ratio‡
Fasted					
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	Capsule	6	61,972.4	302.93	(241.59, 379.85)
	Solution	7	187,735.6		
AUC_{last} (ng･hr/mL)	Capsule	6	60,403.9	305.46	(243.34, 383.45)
	Solution	7	184,511.4		
C_{max} (ng/mL)	Capsule	6	829.2	579.26	(436.75, 768.27)
	Solution	7	4803.2		
Fed					
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	Capsule	6	106,278.8	164.66	(128.72, 210.65)
	Solution	5	175,003.3		
AUC_{last} (ng･hr/mL)	Capsule	6	102,406.5	169.52	(132.36, 217.12)
	Solution	5	173,599.5		
C_{max} (ng/mL)	Capsule	6	1360.4	363.37	(267.22, 494.12)
	Solution	5	4943.3		

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary plasma pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (Pharmacokinetic Analysis Set)

Isavuconazole and BAL4815 denote the same compound.

Results based on an analysis of variance with formulation and food status as main effects and formulation by food status as an interaction

† The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data

‡ Ratios and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Source: 9766-CL-0013 試験 CSR Section 12.4, Table 21.2（5.3.1.1-2）

表 2-6 治験薬投与後に発現したすべての有害事象の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA (v8.1) System Organ Class Preferred Term	Isavuconazole 400 mg				Total (n = 24)
	Hard Capsules Fasted (n = 6)	Hard Capsules Fed (n = 6)	Liquid Concentrate Fasted (n = 7)	Liquid Concentrate Fed (n = 5)	
Total subjects with at least one AE	3 (50.0%)	1 (16.7%)	2 (28.6%)	2 (40.0%)	8 (33.3%)
Total number of AEs	3	1	2	2	8
Nervous System Disorders	1 (16.7%)	0	0	2 (40.0%)	3 (12.5%)
Total number of AEs	1	0	0	2	3
Headache	1 (16.7%)	0	0	1 (20.0%)	2 (8.3%)
Dizziness	0	0	0	1 (20.0%)	1 (4.2%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	2 (8.3%)
Total number of AEs	1	1	0	0	2
Muscle spasms	0	1 (16.7%)	0	0	1 (4.2%)
Pain in extremity	1 (16.7%)	0	0	0	1 (4.2%)
Eye Disorders	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.2%)
Total number of AEs	0	0	1	0	1
Eye swelling	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.2%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	1 (16.7%)	0	0	0	1 (4.2%)
Total number of AEs	1	0	0	0	1
Pharyngolaryngeal pain	1 (16.7%)	0	0	0	1 (4.2%)
Surgical and Medical Procedures	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.2%)
Total number of AEs	0	0	1	0	1
Tooth extraction	0	0	1 (14.3%)	0	1 (4.2%)

All subjects who received at least one administration of study drug (Safety Population)

Multiple episodes of the same AE in one subject are counted only once. TEAEs were AEs observed after starting administration of study drug through 28 days after study drug administration.

Isavuconazole and BAL4815 denote the same compound.

AE: adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event

Source: 9766-CL-0013 試験 CSR Section 12, Table 3（5.3.1.1-2）

3. 9766-CL-0015（WSA-CP-019）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.1.1-3］

3.1 概要

3.1.1 試験の標題

健康男性被験者にプロドラッグ BAL8557 を経口投与したときの BAL4815 の薬物動態に及ぼす食事の影響 (WSA-CP-019)

3.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted]、医師 ([redacted])

3.1.3 治験実施医療機関

本試験は、[redacted]｛ノイウルム（ドイツ）｝で実施した。

3.1.4 公表文献

Schmitt-Hoffmann A, Desai A, Kowalski D, Pearlman H, Yamazaki T, Townsend R. Isavuconazole absorption following oral administration in healthy subjects is comparable to intravenous dosing, and is not affected by food, or drugs that alter stomach pH. Int J Clin Pharmacol Ther. 2016 Aug;54(8):572-80.

3.1.5 試験期間

最長 111 日（スクリーニング期間を含む）
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

3.1.6 開発フェーズ

I 相

3.1.7 試験の目的

3.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、健康男性被験者にイサブコナゾールを単回投与した時の薬物動態に食事（標準高脂肪朝食）が及ぼす影響を評価することであった。

3.1.7.2 副次目的

本試験の副次目的は、健康男性被験者にイサブコナゾールを単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。

3.1.8 試験方法

本試験は、イサブコナゾールの第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、2 群のクロスオーバー試験であった。健康男性被験者 26 例が本クロスオーバー試験に参加し、無作為に割り付けられた。

Day 1 に、投与割り付けに従ってイサブコナゾール 400 mg を投与した。Day 4 まで治験実施医療機関に入院させた。Day 5、7、9、11、13、15、22、29 および 36 に、薬物動態用検体を採取するため再来院させ、Day 15 および Day 29 に、安全性の評価を実施した。各投与間に 42 日の休薬期間を設けた。

Day 42 に再び入院させ、Day 43 にイサブコナゾール 400 mg を投与した。Day 46 まで入院させた。Day 47、49、51、53、55、57、64、71 および 78 に、薬物動態用検体を採取するため再来院させ、Day 57 および Day 71 に安全性の評価を実施した。

薬物動態用検体の最終採取時点の 10±2 日後 (Day 88±2) に、フォローアップのため来院させた。

Day 1 および Day 43 の各投与前と、各投与の 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、14、16、24、48 および 72 時間後に、イサブコナゾールの薬物動態解析に用いる検体を採取した。Day 5、7、9、11、13、15、22、29、36、47、49、51、53、55、57、64、71 および 78 にも来院させ、薬物動態解析に用いる検体を 1 回ずつ採取した。

臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査および尿検査）、バイタルサイン評価および標準的な 12 誘導心電図 (ECG) も、事前に規定した評価時点で実施した。

3.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

被験者数を 26 例と計画し、予定どおり健康男性 26 例を試験に登録した。24 例が 2 つの投与サイクルからなる全試験期間を完遂し、すべての評価を完了した。2 例が第 1 サイクルの終了後に試験を中止した｛各投与サイクル（食後-空腹時、空腹時-食後）で各 1 例｝。

3.1.10 診断と主な選択基準

18～55 歳の健康男性で、クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が 80 mL/min 以上、肝機能検査値が基準範囲内、ボディマス指数 (BMI) が 18.0～30.0 kg/m^2 であり、臨床的に重要な心電図異常が認められない者を本試験の対象とした。

3.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

被験薬（バッチ番号 2048-7011）は、1 カプセル当たりのイサブコナゾニウム硫酸塩含量 186.3 mg（イサブコナゾール換算量 100 mg）の硬カプセル剤として供給された。

各被験者に対してイサブコナゾール 400 mg（100 mg カプセル 4 個）を Day 1、43 に 1 回ずつ投与し、試験期間で計 2 回投与を行った。投与間に 42 日間の休薬期間を設けた。被験薬はすべて朝に投与し、投与条件は標準高脂肪朝食の摂取終了時または一晩絶食後とした。カプセル剤は水 150 mL と共に服用させた。

3.1.12 投与期間（または試験期間）

Day 1 に、投与割り付けに従って、イサブコナゾール 400 mg を投与した。投与間に 42 日以上の休薬期間を設けた。Day 42 に再び入院させ、Day 43 にイサブコナゾール 400 mg を投与した。

3.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

3.1.14 評価基準

本試験では、有効性を評価しなかった。

3.1.14.1 薬物動態

血中のイサブコナゾールおよび BAL8728（BAL8557 の不活性分解生成物）濃度を解析した。イサブコナゾールおよび分解生成物 BAL8728（該当する場合）の薬物動態パラメータとして、AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F および CL/F を算出した。

3.1.14.2 安全性

安全性評価項目は、試験終了までの有害事象｛ (AE) ：頻度、種類および重症度｝の評価、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）、バイタルサイン測定（口腔温、血圧および脈拍数）、標準的な 12 誘導心電図および CL_{CR} とした。

3.1.15 統計手法

本試験で実施した統計手法の詳細は、original の解析計画書 (SAP) 、post-hoc SAP 改訂版および治験実施計画書に示す。post-hoc SAP は、薬物動態の要約、図および肝機能検査値の要約を新たに追加するため、Astellas が作成した。本試験の主要目的は、original の SAP でなく、post-hoc SAP 改訂版の記載に従って解析した。本概要に示す統計手法は、post-hoc SAP 改訂版を反映している。

- 薬物動態

  薬物動態解析対象集団 (PKAS) は、主な血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max}）を 1 つ以上算出するのに十分な数の血液検体が採取されたと、薬物動態担当者により判断されたすべての被験者で構成した。

  予定した各評価時点における分析対象物質（イサブコナゾールおよび BAL8728）の血漿中濃度は、記述統計量｛被験者数、平均、標準偏差 (SD) 、変動係数 (CV) 、幾何最小二乗平均、最小値、中央値および最大値｝を用いて、投与条件（食後投与および空腹時投与）別に要約した。分析対象物質の血漿中薬物動態パラメータの記述的要約も、投与条件（食後投与および空腹時投与）別に示した。記述統計量の算出時および個別被験者の薬物動態パラメータの推定時には、定量下限 (LLOQ) を下回る血漿中濃度は 0 とみなした。群内の個別被験者データの半数以上が 0 であった場合、SD および CV を算出しなかった。1 つ以

上の値が LLOQ 以下であった場合、幾何最小二乗平均を算出しなかった。また、すべての値が LLOQ 以下であった場合、被験者数のみを示した。イサブコナゾールまたは BAL8728 の濃度がすべて LLOQ 以下であった場合、その当該物質のすべての薬物動態パラメータを欠測値とみなした。

分析対象物質の個別被験者での血漿中濃度-時間曲線および平均血漿中濃度-時間曲線を（線形スケールおよび片対数スケールを用いて）提示した。個別被験者での血漿中濃度-時間曲線については、投与条件（食後投与および空腹時投与）別の重ね合わせ（スパゲッティ）プロットも提示した。

食後投与後および空腹時投与後におけるイサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中薬物動態パラメータ AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F および CL/F を推定した。

イサブコナゾールの薬物動態に食事が及ぼす影響を評価するため、two one-sided t-test (TOST) 法を用いて、血漿中 AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max} の対数変換値について、幾何最小二乗平均値の比（食後投与／空腹時投与）の 90%信頼区間 (CI) を算出した。投与順序、投与期および投与条件を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた。

対数変換した AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} データの幾何最小二乗平均値の比の 90% CI が、同等性の範囲（80%～125%）内であった場合、食事の影響は認められなかったと結論付けることとした。

- 安全性

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は、安全性に関連するすべての解析（AE、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図および身体検査）に使用した。AE は、被験者別一覧表および頻度表に器官別に記載した。バイタルサインは一覧表に示すと共に、平均および SD を用いて要約した。臨床検査値は被験者別一覧表に示し、基準範囲から逸脱した値に目印を付した。心電図所見は一覧表および頻度表に示した。

本試験で定義した治験薬投与後に発現した AE のうち、注目すべき AE を以下のように特定した。

- 急性膵炎は、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「急性膵炎（狭域）」により特定
- 潜在的な腎毒性は、血清クレアチニンがベースライン値の 2 倍以上となったことにより特定
- 精神障害の有害事象は、MedDRA SOC「精神障害」に分類される基本語により特定
- 血小板減少症は、血小板数が 100×10^9/L（SI 単位）未満であることにより特定
- 潜在的な眼毒性は、MedDRA SOC「眼障害」に分類される基本語により特定
- 潜在的な過敏症は、SMQ の「アナフィラキシー（狭域）」および「重症皮膚副作用（狭域）」により特定
- 潜在的な肝毒性は、薬物性肝障害 (DILI) における標準的な臨床検査値基準により特定

投与期間中に以下の基準に該当した被験者の例数および割合を、Astellas の基準を用いて、投与条件（食後投与および空腹時投与）別に要約し評価した。

- アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) ：基準範囲上限値 (ULN) の 3 倍以上、ULN の 5 倍以上、ULN の 10 倍以上

- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) :ULN の 3 倍以上、ULN の 5 倍以上、ULN の 10 倍以上
- 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍以上、ULN の 2 倍以上、ULN の 3 倍以上、ULN の 5 倍以上
- アルカリホスファターゼ (ALP) ：ULN の 1.5 倍以上、ULN の 2 倍以上、ULN の 3 倍以上、ULN の 5 倍以上

投与条件別の要約には、各投与条件（食後投与および空腹時投与）における最悪値を使用した。集計に含める被験者は、安全性解析対象集団のうち、ベースライン値（各投与サイクルの投与前の最終測定値と定義）が 3 つの基準（AST および ALT が ULN の 2.5 倍未満、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍未満、ALP が ULN の 1.5 倍未満）を満たし、かつ投与後に 1 つ以上の値が得られた者とした。ベースライン後の臨床検査値が上記のいずれかの基準に該当する被験者で、当該検査項目のベースライン値が欠測であり、かつその臨床検査値の投与後の値が上記の基準の 1 つ以上に該当する被験者は、投与後の臨床検査値を集計に含めた。

3.2 結果／結論の要約

3.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康男性 26 例が本試験に参加し、24 例が 2 つの投与サイクルからなる全試験期間およびすべての評価を完了した（表 3-1）。2 例が第 1 サイクル終了後に試験を中止した。うち 1 例は食後-空腹時の投与順序に無作為に割り付けられた被験者であり、治験実施計画書違反（大麻検査陽性）のため試験を中止した。最終来院日は Day 43 であった。もう 1 例は空腹時-食後の投与順序に無作為に割り付けられ、第 2 サイクルの投与を拒否した。最終来院日は Day 51 であった。人口統計学的特性および他の基準値の特性は、両投与群で同様であった（表 3-2）。

本試験に組み入れられた健康男性被験者 26 例のうち、24 例がイサブコナゾール 400 mg の投与を 2 回とも受けた。早期中止例 2 例は、イサブコナゾール 400 mg の投与を 1 回のみ受けた。早期中止例のうち 1 例は食後投与、1 例は空腹時投与を受けた。

3.2.2 薬物動態

イサブコナゾール400 mgを食後条件または空腹時条件で経口投与したとき、イサブコナゾールの血漿中濃度は経時的に上昇し、平均血漿中濃度が最高値に到達したのは、食後条件で投与約 5 時間後、空腹時条件で投与約 3 時間後であった（表 3-3）。

対数変換した AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} データの幾何最小二乗平均値の比の 90% CI が同等性の範囲（80%～125%）内であった場合、食事の影響は認められなかったと結論付けることとした。空腹時投与と比較して食後投与で AUC は約 10%増加したのに対し、C_{max} は 8%低下した（表 3-4）。いずれの薬物動態パラメータについても、90% CI は 80%～125%の範囲内であった。C_{max} の食後投与／空腹時投与比は 100%未満であった。その原因はおそらく、吸収の遅延により、T_{max} が空腹時投与後の 3 時間から食後投与後の 5 時間にシフトしたためと考えられる。

イサブコナゾールを経口投与したとき、空腹時条件では少数の検体を除くほとんどの検体で、血漿中 BAL8728 濃度が LLOQ を下回った。空腹時条件では血漿中 BAL8728 濃度が測定可能であったのは投与 0.5～5 時間後であり、平均血漿中濃度は投与 1 時間後に最高値に到達した。

プロドラッグの分解生成物 BAL8728 の薬物動態パラメータを算出する計画であったが、大多数の濃度が LLOQ 未満であったため、SAP 改訂版に従って、BAL8728 の薬物動態パラメータを算出しなかった。

3.2.3 安全性

本試験では、イサブコナゾール 400 mg を食後条件および空腹時条件で単回経口投与したとき、忍容性は良好であった。発現割合が最も高かった AE は頭痛 (38.5%) 、鼻咽頭炎 (19.2%) および筋痛 (11.5%) であった（表 3-5）。AE により投与を中止した被験者はなく、重篤な有害事象 (SAE) および死亡例は報告されなかった。本試験では、特に注目すべき事象および DILI を示唆する事象は報告されなかった。大部分の AE は軽度であり、3 件の治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) のみが重度と判断された（鼻咽頭炎、筋痛および頭痛）。すべての AE は試験完了時までに回復し、臨床検査値異常もそのほとんどが試験完了時までに回復した。また、その他安全性の所見も試験完了時までに回復した。イサブコナゾール投与は、バイタルサイン、身体検査所見および心電図パラメータに臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

臨床検査値異常において、投与群（食後投与または空腹時投与）による特定のパターンは認められなかった。

3.2.4 結論

一晩絶食後または標準高脂肪朝食の摂取後にイサブコナゾールを単回経口投与したところ、食事の影響は認められなかった。空腹時投与と比較して食後投与では、AUC は 10%増加し C_{max} は 8%低下したが、AUC および C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は 80%～125%の範囲内であり、これらの薬物動態パラメータに食事は影響を及ぼさないと判断された。

イサブコナゾールの T_{max} は、空腹時投与（3 時間）と比較して食後投与（5 時間）で遅延を示したが、この遅延は臨床的に重要なものでないと判断された。イサブコナゾールの $T_{1/2}$、V_z/F および CL/F 値は、食後投与と空腹時投与で同程度であった。

これらの結果から、食後にイサブコナゾールを投与することで吸収の遅延が認められたが、体内暴露は食事の影響を受けないことが示唆された。

イサブコナゾール (400 mg) の投与後、血漿中 BAL8728 濃度が測定可能であったのは、空腹時投与の 0.5～5 時間後のみであった。

本試験では、イサブコナゾール 400 mg を食後条件および空腹時条件で単回経口投与したときの忍容性は良好であることが示された。

表 3-1 被験者の内訳

Number of Subjects	Isavuconazole 400 mg Treatment Sequence		Total
	Fed-Fasted	Fasted-Fed	
Randomized	13 (100%)	13 (100%)	26 (100%)
Safety Population	13 (100%)	13 (100%)	26 (100%)
Pharmacokinetic Analysis Set	13 (100%)	13 (100%)	26 (100%)
Received isavuconazole 400 mg fed	13 (100%)	12 (92.3%)	25 (96.2%)
Received isavuconazole 400 mg fasted	12 (92.3%)	13 (100%)	25 (96.2%)

All subjects who received at least one administration of study drug (Safety Population); all subjects in the safety analysis set whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).
Source: 9766-CL-0015（WSA-CP-019）試験 CSR Section 12.1, Table 1 and Table 16（5.3.1.1-3）

表 3-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter Category/Statistic	**Isavuconazole 400 mg Treatment Sequence Fed-Fasted (n = 13)**	**Isavuconazole 400 mg Treatment Sequence Fasted-Fed (n = 13)**	**Total (n = 26)**
Age (years)			
Mean (SD)	44.6 (8.80)	43.0 (6.12)	43.8 (7.47)
Median	48.0	43.0	44.5
Minimum-Maximum	26 – 54	33 – 53	26 – 54
Race, n (%)			
White	13 (100%)	13 (100%)	26 (100%)
Sex, n (%)			
Male	13 (100%)	13 (100%)	26 (100%)
Weight (kg)			
Mean (SD)	85.04 (7.367)	78.16 (9.699)	81.60 (9.138)
Median	84.10	74.50	81.35
Minimum-Maximum	77.0 – 101.7	64.0 – 97.9	64.0 – 101.7
Height (cm)			
Mean (SD)	179.6 (8.91)	179.0 (5.16)	179.3 (7.14)
Median	180.0	178.0	178.0
Minimum-Maximum	168 – 198	172 – 187	168 – 198
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	26.49 (2.989)	24.32 (1.936)	25.41 (2.704)
Median	26.50	24.20	25.35
Minimum-Maximum	20.4 – 30.8	20.7 – 28.0	20.4 – 30.8

All subjects who received at least one administration of study drug (Safety Population).
BMI: body mass index, weight (kg)/height (m^2).
Source: 9766-CL-0015（WSA-CP-019）試験 CSR Section 12.1, Tables 2.1 and 2.2（5.3.1.1-3）

表 3-3 各投与群におけるイサブコナゾールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Parameter Statistic	**Isavuconazole 400 mg Fed** **(n = 25)**	**Isavuconazole 400 mg Fasted** **(n = 25)**
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	3464.4 (680.26)	3764.8 (889.27)
Median	3360.0	3690.0
Range	2120 – 4790	2390 – 5370
t_{max} (hr)		
Median	5.00	3.00
Range	4.0 – 12.0	1.5 – 4.0
AUC_{last} (ng･hr/mL)		
Mean (SD)	198,343.4 (57,423.60)	180,505.6 (56,403.48)
Median	182,421.8	174,415.6
Range	117,107 – 322,053	84,607 – 287,847
AUC_{inf} (ng･hr/mL)		
Mean (SD)	201,539.0 (59,283.38)	183,805.2 (59,065.62)
Median	184,329.5	175,649.5
Range	117,568 – 325,058	85,943 – 298,360
$t_{1/2}$ (hr)		
Mean (SD)	111.26 (42.263)	113.35 (46.222)
Median	111.42	112.19
Range	49.9 – 217.6	37.7 – 239.2
CL/F (mL/hr)		
Mean (SD)	2148.3 (603.61)	2430.2 (883.35)
Median	2170.0	2277.3
Range	1231 – 3402	1341 – 4654
V_z/F (L)		
Mean (SD)	321.5 (96.89)	364.4 (121.24)
Median	302.2	368.6
Range	176 - 545	132 – 602

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary plasma pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (Pharmacokinetic Analysis Set)

CL/F: apparent body clearance after extravascular dosing; V_z/F: apparent volume of distribution during terminal phase after extravascular dosing.

Source: 9766-CL-0015（WSA-CP-019）試験 CSR Section 12.4, Tables 18.1.1 and 18.1.2（5.3.1.1-3）

表 3-4 イサブコナゾールの薬物動態パラメータに食事が及ぼす影響（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Food Status	Number of Subjects	Geometric Least Squares Mean†	Ratio (%) Fed/Fasted‡	90% CI of Ratio
AUC_{inf} (ng･hr/mL)	Fed	25	189,299.2	109.60	(101.55, 118.30)
	Fasted	25	172,717.2		
AUC_{last} (ng･hr/mL)	Fed	25	186,618.2	109.76	(101.70, 118.46)
	Fasted	25	170,019.2		
C_{max} (ng/mL)	Fed	25	3383.9	91.85	(86.28, 97.78)
	Fasted	25	3684.0		

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary plasma pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (Pharmacokinetic Analysis Set).
An analysis of variance with fixed effect for sequence, period and treatment condition and subject as a random effect.
† The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.
Source: 9766-CL-0015（WSA-CP-019）試験 CSR Section 12.4, Table 19.1（5.3.1.1-3）

表 3-5 治験薬投与後に発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団） (1)

MedDRA (v11) System Organ Class Preferred Term	Isavuconazole 400 mg Fed (n = 25)	Isavuconazole 400 mg Fasted (n = 25)	Total†‡ (n = 26)
		n (%)	
Total subjects with at least one AE	9 (36.0%)	12 (48.0%)	17 (65.4%)
Total number of AEs	26	23	45
Nervous System Disorders	5 (20.0%)	7 (28.0%)	11 (42.3%)
Total number of AEs	5	8	12
Headache	4 (16.0%)	7 (28.0%)	10 (38.5%)
Hyperaesthesia	1 (4.0%)	0	1 (3.8%)
Sciatica	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)
Gastrointestinal Disorders	3 (12.0%)	4 (16.0%)	5 (19.2%)
Total number of AEs	8	5	11
Flatulence	1 (4.0%)	1 (4.0%)	2 (7.7%)
Nausea	2 (8.0%)	1 (4.0%)	2 (7.7%)
Vomiting	2 (8.0%)	1 (4.0%)	2 (7.7%)
Abdominal pain	1 (4.0%)	0	1 (3.8%)
Abdominal pain upper	1 (4.0%)	0	1 (3.8%)
Constipation	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)
Diarrhoea	1 (4.0%)	0	1 (3.8%)
Glossodynia	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)
Infections and Infestations	4 (16.0%)	2 (8.0%)	5 (19.2%)
Total number of AEs	5	2	6
Nasopharyngitis	4 (16.0%)	2 (8.0%)	5 (19.2%)
Tonsillitis	1 (4.0%)	0	1 (3.8%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	4 (16.0%)	2 (8.0%)	5 (19.2%)
Total number of AEs	4	2	6
Myalgia	2 (8.0%)	1 (4.0%)	3 (11.5%)
Back pain	1 (4.0%)	0	1 (3.8%)
Musculoskeletal pain	1 (4.0%)	0	1 (3.8%)
Myosclerosis	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)

表 3-5 治験薬投与後に発現したすべての有害事象（安全性解析対象集団） (2)

MedDRA (v11) System Organ Class Preferred Term	**Isavuconazole 400 mg Fed (n = 25)**	**Isavuconazole 400 mg Fasted (n = 25)**	**Total†‡ (n = 26)**
	n (%)		
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	2 (8.0%)	3 (12.0%)	5 (19.2%)
Total number of AEs	2	3	5
Cough	1 (4.0%)	1 (4.0%)	2 (7.7%)
Nasal congestion	1 (4.0%)	1 (4.0%)	2 (7.7%)
Pharyngolaryngeal pain	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)
General Disorders and Administrative Site Conditions	1 (4.0%)	1 (4.0%)	2 (7.7%)
Total number of AEs	1	1	2
Fatigue	1 (4.0%)	1 (4.0%)	2 (7.7%)
Ear and Labyrinth Disorders	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)
Total number of AEs	0	1	1
Tinnitus	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)
Surgical and Medical Procedures	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)
Total number of AEs	0	1	1
Dental treatment	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)
Vascular Disorders	1 (4.0%)	0	1 (3.8%)
Total number of AEs	1	0	1
Cardiovascular insufficiency	1 (4.0%)	0	1 (3.8%)

All subjects who received at least one administration of study drug (Safety Population)
Multiple episodes of the same AE in one subject are counted only once. TEAEs were AEs observed after starting administration of study drug through 28 days after study drug administration.
AE: adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.
† Two subjects who withdrew after the first treatment cycle were not analyzed during the second treatment cycle. Therefore, a total of 25 subjects each were analyzed in the fed and fasted groups and a total of 26 subjects were analyzed overall.
‡ Due to the nature of the crossover study design, each subject could have experienced the same event in both treatments, and therefore the total may be less than the sum of the events for the 2 treatments.
Source: 9766-CL-0015（WSA-CP-019）試験 CSR Section 12, Table 3（5.3.1.1-3）

4. AK1820-102 試験（国内 I 相試験、評価資料）

［添付資料番号 5.3.1.2-1］

4.1 概要

4.1.1 試験の標題

AK1820 の含量が異なるカプセル剤の生物学的同等性試験

4.1.2 治験責任医師

[redacted]

4.1.3 治験実施医療機関

[redacted]

4.1.4 公表文献

なし

4.1.5 試験期間

治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の同意取得日）
治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終検査終了日）

4.1.6 開発のフェーズ

I 相

4.1.7 試験の目的

AK1820 の 0 号製剤 2 カプセルと 3 号製剤 5 カプセルが生物学的に同等であることを検証する。

4.1.8 試験方法

健康な日本人成人男性を組み入れ、非盲検下で試験を実施した。70 例の被験者を 1 群 35 例の 2 群に無作為に割り付け、下表に示すとおり 2 群 2 期のクロスオーバー法で、イサブコナゾールとして 200 mg を、AK1820 の標準製剤（0 号製剤）2 カプセルまたは試験製剤（3 号製剤）5 カプセルとして、単回経口投与した。第 1 期の治験薬投与日から第 2 期の治験薬投与日までの休薬期間は 35 日間とした。薬物動態検討用に被験者の血液検体を経時的に採取した後、血漿中イサブコナゾール濃度を測定し、薬物動態パラメータを算出して両製剤間の生物学的同等性を評価した。

投与群	第 1 期	第 2 期	例数
A	標準製剤	試験製剤	35 例
B	試験製剤	標準製剤	35 例

4.1.9 被験者数（計画時および解析時）

計画時

合計 70 例（1 群 35 例、2 群）

解析時

治験薬投与例数：70 例（A 群 35 例、B 群 35 例）

生物学的同等性解析対象例数：66 例（A 群 33 例、B 群 33 例）

薬物動態解析対象例数：第 1 期 70 例（A 群 35 例、B 群 35 例）、第 2 期 67 例（A 群 34 例、B 群 33 例）

安全性解析対象例数：第 1 期 70 例（A 群 35 例、B 群 35 例）、第 2 期 67 例（A 群 34 例、B 群 33 例）

4.1.10 主な組み入れ基準

＜選択基準＞

- 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の者

＜除外基準＞

- 腎臓、肝臓、心臓、脳、精神疾患の既往を有する者
- 入院時から最終投与 30 日後までの間、被験者の女性パートナーが妊娠可能な女性である場合に、医学的に適切な避妊を行う意思のない者

4.1.11 治験薬、用法および用量

4.1.11.1 治験薬

- 標準製剤：0 号製剤
  AK1820 186.3 mg（イサブコナゾールとして 100 mg）を含有する 0 号サイズのカプセル製剤
- 試験製剤：3 号製剤
  AK1820 74.5 mg（イサブコナゾールとして 40 mg）を含有する 3 号サイズのカプセル製剤

4.1.11.2 治験薬の用法および用量

標準製剤*2 カプセル（イサブコナゾールとして 200 mg）または試験製剤**5 カプセル（イサブコナゾールとして 200 mg）を 10 時間以上の絶食下で、200 mL の水を用いて経口投与した。投与後 4 時間は絶食とした。また、投与前後 1 時間は絶飲とした。

*：標準製剤：AK1820 186.3 mg（イサブコナゾールとして 100 mg）

**：試験製剤：AK1820 74.5 mg（イサブコナゾールとして 40 mg）

4.1.12 投与および観察期間

投与期間：単回投与（2 期）

観察期間：最大 99 日間（Day −28～Day 71）

4.1.13 評価項目

4.1.13.1 薬物動態（イサブコナゾール）

血漿中イサブコナゾール濃度、生物学的同等性の判定｛最高血漿中濃度（以下、C_{max}）および投与後 0 から定量可能な時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、AUC_{last}）｝

4.1.13.2 安全性

有害事象、12 誘導心電図、バイタルサイン、臨床検査、体重

4.1.14 統計手法

4.1.14.1 薬物動態に関連する解析

[1] 血漿中イサブコナゾール濃度、薬物動態パラメータについて、記述統計を中心とした解析を実施した。

[2] 血漿中イサブコナゾール濃度から、WinNonlin のノンコンパートメントモデルにより以下の薬物動態パラメータを算出した。

薬物動態パラメータ: C_{max}、AUC_{last}、投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) 、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}) 、血漿中濃度推移の最終相の傾き (λ_z) [*1]、消失半減期 ($t_{1/2}$) 、見かけの全身クリアランス (CL/F) 、末端消失相に基づいた見かけの分布容積 (Vd/F) 、平均滞留時間 (MRT)

*1 λz を算出する際に使用した採血時点数（遡点数）および決定係数を含む

[3] 生物学的同等性の判定

対数変換後の C_{max} および AUC_{last} の平均値の差の 90%信頼区間が log (0.80) ～log (1.25) の範囲にある場合、生物学的に同等と判定した。

4.1.14.2 安全性に関連する解析

製剤ごとに、以下の検討を行った。

[1] TEAE について要約を行った。

[2] 臨床検査値およびバイタルサインについて、記述統計を中心とした解析を実施した。なお、尿検査などの計数値については、度数集計など適切な表により要約した。

4.2 結果の要約

4.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

同意取得例 163 例のうち 70 例が A 群または B 群（各群 35 例）に無作為に割り付けられた。

無作為化後に A 群 3 例、B 群 1 例の合計 4 例が治験薬投与前に治験を中止し、予備被験者と交代した。

治験薬投与例は、A 群の第 1 期および第 2 期でそれぞれ 35 例および 34 例、B 群で 35 例および 33 例であった。

治験薬投与後に A 群 2 例、B 群 2 例が治験を中止し、66 例（A 群 33 例、B 群 33 例）が治験を完了した。B 群の 1 例は、有害事象による中止であった。

4.2.2 薬物動態の結果

4.2.2.1 薬物動態パラメータ

標準製剤および試験製剤を投与後の血漿中イサブコナゾールの薬物動態パラメータの要約統計量を表 4-1 に示した。

表 4-1 Summary of pharmacokinetic parameters (BE Analysis Set)

Population: BE Analysis Set

	Isavuconazole								
Treatment	AUC_{last}	AUC_{inf}	MRT	C_{max}	T_{max}	$T_{1/2}$	λ_z	CL/F	Vd/F
Statistics	(ng-hr/mL)	(ng-hr/mL)	(hr)	(ng/mL)	(hr)	(hr)	(1/hr)	(mL/hr)	(mL)
Standard product									
N	66	66	66	66	66	66	66	66	66
Mean	112229.2	113607.1	92.992	3296.0	-	69.447	0.0116	1887.0	177258.7
SD	30289.0	30727.5	35.463	614.0	-	28.653	0.0044	493.8	55638.4
Max	196515	201199	213.43	4741	4.00	165.79	0.026	2827	378692
Median	112321.5	113760.8	87.351	3294.8	2.500	63.950	0.0108	1758.2	173763.0
Min	70510	70749	38.73	1927	1.00	26.67	0.004	994	92427
CV (%)	27.0	27.0	38.1	18.6	-	41.3	38.3	26.2	31.4
Geometric mean	108362.1	109691.7	86.994	3238.2	-	64.431	0.0108	1823.3	169482.5
Geometric CV (%)	27.1	27.1	37.9	19.4	-	40.1	40.1	27.1	30.6
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing/N (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Test product									
N	66	65	65	66	66	65	65	65	65
Mean	117913.4	120142.9	94.493	3277.1	-	69.465	0.0116	1793.6	168843.8
SD	33141.6	33273.9	36.537	576.1	-	27.762	0.0048	494.0	53676.0
Max	217309	221462	199.87	4669	4.50	150.82	0.028	2883	287396
Median	120277.3	122403	88.15	3289.3	2.500	64.70	0.011	1634	165516
Min	67265	69384	38.89	1737	1.50	24.71	0.005	903	83771
CV (%)	28.1	27.7	38.7	17.6	-	40.0	41.3	27.5	31.8
Geometric mean	113445.0	115740.0	88.040	3224.2	-	64.399	0.0108	1728.0	160545.0
Geometric CV (%)	28.7	28.1	39.5	18.7	-	41.1	41.1	28.1	33.1
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing/N (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Missing: λ_z, $T_{1/2}$, AUC_{inf}, CL/F, Vd/F, and MRT were treated as missing when any of the following three conditions are met:
1. The period of the points used for the estimation of λ_z was less than a time span of 1.5 half-lives.
2. The adjusted R^2 value of the estimated λ_z was less than 0.85 regardless of a period of the points used for the estimation of λ_z.
3. The value of AUC_{last} was less than 80% for the AUC_{inf}.

Program Name: Table11.4-2.sas
Program Run: 2020/03/23
Source: AK1820-102 試験 CSR Section 11.4 Table 11.4-2（5.3.1.2-1）

4.2.2.2 生物学的同等性の判定

生物学的同等性の評価項目（C_{max} および AUC_{last}）およびその他の薬物動態パラメータの製剤間差の推定を表 4-2 に示した。

対数変換後の C_{max} および AUC_{last} について、標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値比および 90%信頼区間は、それぞれ 0.996 (0.953, 1.040) および 1.047 (1.015, 1.080) であった。幾何平均値比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲内に含まれることから、標準製剤および試験製剤は生物学的に同等であることが確認された。

表 4-2 Point estimates (least squares means) and two-sided confidence intervals (CI) for pairwise AK1820 treatment comparisons (expressed as ratios) of the plasma pharmacokinetic parameters (BE Analysis Set)

Population: BE Analysis Set

Reference	Test	Parameter	Ratio (90%CI)
Standard product	Test product	AUC_{last} (log-transformed)	log (1.047) [log (1.015) - log (1.080)]
		AUC_{inf} (log-transformed)	log (1.054) [log (1.024) - log (1.085)]
		C_{max} (log-transformed)	log (0.996) [log (0.953) - log (1.040)]
		T_{max}	0.235 (0.036 - 0.434)
		MRT (log-transformed)	log (1.008) [log (0.989) - log (1.026)]
		λ_z (log-transformed)	log (1.005) [log (0.976) - log (1.035)]

NOTE: Comparison performed on log-transformed parameters (excluding T_{max}) by analysis of variance using SAS Proc MIXED.
NOTE: Proc MIXED model is <parameter> = Arm Formulation Period, random is Subject (Arm) .

Program Name: Table11.4-4.sas
Program Run: 2020/03/23
Source: AK1820-102 試験 CSR Section 11.4 Table 11.4-3（5.3.1.2-1）

4.2.3 安全性の結果

4.2.3.1 有害事象

TEAE の発現状況を表 4-3 および表 4-4 に示した。TEAE は標準製剤で 68 例中 16 例、試験製剤で 69 例中 24 例に認められ、そのうち副作用は標準製剤で 3 例（ALT 増加、頭痛および下痢）、試験製剤で 2 例（頭痛、下痢、悪心および嘔吐）であった。死亡および重篤な TEAE は認められなかった。中等度の TEAE は、標準製剤で失神寸前の状態 1 例と表皮融解 1 例、試験製剤では、悪心 1 例と嘔吐 1 例が同一被験者に認められた。失神寸前の状態は標準製剤投与後 6 時間以内に発現し、発現後約 30 分で併用薬による処置なく回復した。表皮融解は、標準製剤投与から 27 日後に発現し、発現から 13 日後に併用薬による処置なく回復した。これらの TEAE と治験薬との因果関係は否定された。試験製剤で中等度の悪心と嘔吐を認めた被験者 1 例には、軽度の頭痛も認められ、治験を中止したが、処置なく回復した。これらの TEAE と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

表 4-3 Overall Summary of TEAE (Safety Analysis Set)

Population: Safety Analysis Set

	Standard product N=68		Test product N=69	
	Number of subjects (%)	Number of events	Number of subjects (%)	Number of events
TEAE				
All TEAE	16 (23.5)	22	24 (34.8)	30
Treatment-related TEAE	3 (4.4)	3	2 (2.9)	4
Serious TEAE				
All TEAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Treatment-related TEAE	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0
Other significant TEAE				
All TEAE	0 (0.0)	0	1 (1.4)	3
Treatment-related TEAE	0 (0.0)	0	1 (1.4)	3

TEAE: Treatment emergent adverse events.
Other significant TEAE: Adverse events or serious adverse events that meet one of the following criteria.
・Adverse events leading to study drug treatment discontinuation.
・Adverse events leading to study discontinuation.

Program Name: Table12.2-1.sas
Program Run: 2020/03/23
Source: AK1820-102 試験 CSR Section 12.2 Table 12.2-1（5.3.1.2-1）

表 4-4 Summary of TEAE by MedDRA SOC and PT (Safety Analysis Set) (1)

Population: Safety Analysis Set

SOC PT	SOC (Japanese) PT (Japanese)	Standard product N=68 Number of subjects (%)	 Number of events	Test product N=69 Number of subjects (%)	 Number of events
Total		16 (23.5)	22	24 (34.8)	30
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
Rhinitis	鼻炎	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
Nervous system disorders	神経系障害	3 (4.4)	3	6 (8.7)	6
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
Headache	頭痛	1 (1.5)	1	6 (8.7)	6
Presyncope	失神寸前の状態	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (10.3)	7	9 (13.0)	9
Upper respiratory tract inflammation	上気道の炎症	7 (10.3)	7	9 (13.0)	9
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2 (2.9)	2	4 (5.8)	5
Abdominal discomfort	腹部不快感	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
Diarrhoea	下痢	1 (1.5)	1	1 (1.4)	1
Hypoaesthesia oral	口の感覚鈍麻	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1
Nausea	悪心	1 (1.5)	1	1 (1.4)	1
Vomiting	嘔吐	0 (0.0)	0	1 (1.4)	1

表 4-4 Summary of TEAE by MedDRA SOC and PT (Safety Analysis Set) (2)

Population: Safety Analysis Set

SOC PT	SOC (Japanese) PT (Japanese)	Standard product N=68 Number of subjects (%)	 Number of events	Test product N=69 Number of subjects (%)	 Number of events
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
Epidermolysis	表皮融解	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.5)	1	1 (1.4)	1
Fatigue	疲労	1 (1.5)	1	1 (1.4)	1
Investigations	臨床検査	8 (11.8)	8	7 (10.1)	8
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	2	1 (1.4)	1
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.9)	2	1 (1.4)	1
Blood glucose increased	血中ブドウ糖増加	1 (1.5)	1	0 (0.0)	0
Blood triglycerides increased	血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0	2 (2.9)	2
Blood urine present	尿中血陽性	2 (2.9)	2	2 (2.9)	2
Protein urine present	尿中蛋白陽性	1 (1.5)	1	2 (2.9)	2

TEAE: Treatment emergent adverse events.
Term: MedDRA (ver.22.1)

Program Name: Table12.2-2.sas
Program Run: 2020/03/23
Source: AK1820-102 試験 CSR Section 12.2 Table 12.2-2（5.3.1.2-1）

4.2.3.2 臨床検査値

本治験では、臨床的に重要な異常は、標準製剤では ALT 増加 2 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例、尿中血陽性 2 例、血中ブドウ糖増加 1 例および尿中蛋白陽性 1 例が認められた。試験製剤では血中トリグリセリド増加 2 例、尿中血陽性 2 例、尿中蛋白陽性 2 例、ALT 増加 1 例および血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例が認められた。

4.2.3.3 バイタルサイン、体重および 12 誘導心電図

本治験では、臨床上問題となるバイタルサイン、体重および 12 誘導心電図の異常は認められなかった。

4.3 結論

健康な日本人成人男性志願者 70 例を対象に、イサブコナゾールとして 200 mg を、AK1820 の標準製剤（0 号製剤）2 カプセルおよび試験製剤（3 号製剤）5 カプセルとして 2 剤 2 期クロスオーバーにて単回投与し、生物学的同等性を検証することを目的とした第 I 相試験を実施した。

- 生物学的同等性の判定

  対数変換後の C_{max} および AUC_{last} について、標準製剤に対する試験製剤の幾何平均値比および 90%信頼区間は、それぞれ 0.996 (0.953, 1.040) および 1.047 (1.015, 1.080) であった。幾何平均値比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準である 0.80～1.25 の範囲内に含まれることから、標準製剤および試験製剤は生物学的に同等であることが確認された。

- 安全性

  TEAE は標準製剤で 68 例中 16 例、試験製剤で 69 例中 24 例に認められ、そのうち副作用は標準製剤で 3 例（ALT 増加、頭痛および下痢）、試験製剤で 2 例（頭痛、下痢、悪心および嘔吐）であった。死亡および重篤な TEAE は認められなかった。中等度の TEAE は、標準製剤で失神寸前の状態 1 例と表皮融解 1 例、試験製剤では、悪心 1 例と嘔吐 1 例が同一被験者に認められた。試験製剤で中等度の悪心と嘔吐を認めた被験者 1 例には、軽度の頭痛も認められ、治験を中止したが、処置なく回復した。これらの TEAE と治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

  臨床検査において、臨床的に重要な異常は、標準製剤では ALT 増加 2 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例、尿中血陽性 2 例、血中ブドウ糖増加 1 例および尿中蛋白陽性 1 例が認められた。試験製剤では、血中トリグリセリド増加 2 例、尿中血陽性 2 例、尿中蛋白陽性 2 例、ALT 増加 1 例および血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例が認められた。

  臨床上問題となるバイタルサイン、体重および 12 誘導心電図の異常は認められなかった。

以上より、AK1820 の標準製剤（0 号製剤）2 カプセルおよび試験製剤（3 号製剤）5 カプセルの投与は生物学的に同等であり、単回投与時の安全性に製剤間で特筆すべき違いは認められなかった。

5. AK1820-101 試験（国内 I 相試験、評価資料）

［添付資料番号 5.3.3.1-1］

5.1 概要

5.1.1 試験の標題

健康な日本人成人男性を対象とした AK1820 の第 I 相試験~単回投与および反復投与試験~

5.1.2 治験責任医師

[redacted]

5.1.3 治験実施医療機関

[redacted]

5.1.4 公表文献

なし

5.1.5 試験期間

治験開始日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の同意取得日）
治験終了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最終検査終了日）

5.1.6 開発のフェーズ

I 相

5.1.7 試験の目的

＜Part 1＞

健康な日本人成人男性を対象に、AK1820 186.3 mg、372.6 mg または 745.2 mg*を、単回静脈内持続投与または単回経口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。安全性はプラセボを対照に比較検討する。

＜Part 2＞

健康な日本人成人男性を対象に、AK1820 372.6 mg*を 1 日 3 回 2 日間、その後、同用量を 1 日 1 回 2 週間、反復静脈内持続投与または反復経口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。

* : AK1820 186.3 mg、372.6 mg または 745.2 mg は、イサブコナゾールとしてそれぞれ 100 mg、200 mg または 400 mg に相当する。

5.1.8 試験方法

本治験は、2 つの part で実施した。Part 1 は 3 つのコホート、Part 2 は 1 つのコホートから構成され、各コホートで忍容性を確認後、コホートを移行した。用量は AK1820 の有効成分であるイサブコナゾール換算量で記載した。

- Part 1

Part 1 は被験薬の用量別に 3 つのコホートに分け、さらに各コホートは投与経路別に 2 つに分けた。各コホートの投与経路ごとに被験薬 8 例または対照薬（プラセボ）2 例の計 10 例を無作為に割り付け、二重盲検下で試験を行った。用量はコホートの順に 100 mg、200 mg および 400 mg を使用し、投与経路別に静脈内持続投与または経口投与した。静脈内持続投与の点滴時間は 100 mg および 200 mg では 1 時間、400 mg では 2 時間とした。経口投与は投与時刻の前後 1 時間を絶食とした。

コホート 1～3 の投与計画

コホート	群	用量*	投与経路	点滴時間	割り付け	例数
1	1-IV-A	100 mg	IV	1 hr	被験薬	8
	1-IV-P†				対照薬	2
	1-PO-A		PO	-	被験薬	8
	1-PO-P†				対照薬	2
2	2-IV-A	200 mg	IV	1 hr	被験薬	8
	2-IV-P†				対照薬	2
	2-PO-A		PO	-	被験薬	8
	2-PO-P†				対照薬	2
3	3-IV-A	400 mg	IV	2 hr	被験薬	8
	3-IV-P†				対照薬	2
	3-PO-A		PO	-	被験薬	8
	3-PO-P†				対照薬	2

*：イサブコナゾールとして 100 mg、200 mg または 400 mg は AK1820 としてそれぞれ 186.3 mg、372.6 mg または 745.2 mg に相当。
†：各コホートのプラセボ投与被験者は投与経路別に統合して 1 つの群として解析上取り扱った。

- Part 2

Part 2 は被験薬の投与経路別に 2 つに分けた。投与経路ごとに実薬 8 例を登録し、非盲検下で試験を行った。用量は 200 mg を使用し、投与経路別に静脈内持続投与または経口投与した。静脈内持続投与の点滴時間は 1 時間とした。経口投与は投与時刻の前後 1 時間を絶食とした。いずれの投与経路も、Day 1 および Day 2 では 1 日 3 回 8 時間ごとに投与し、Day 3 から Day 16 までは 1 日 1 回投与した。Day 3 の投与は Day 2 の最終投与から 12 時間後に行った。

コホート 4 の投与計画

コホート	群	用量*	投与経路	点滴時間	例数	Day 1、2	Day 3†-16
4	4-IV-A	200 mg	IV	1 hr	8	TID	QD
	4-PO-A		PO	-	8	TID	QD

TID：1 日 3 回投与（8 時間ごと）、QD：1 日 1 回投与
*：イサブコナゾールとして 200 mg は AK1820 として 372.6 mg に相当。
†：Day 3 の初回投与は Day 2 の最終投与から 12 時間後に行った。

5.1.9 被験者数（計画時および解析時）

＜Part 1＞
計画時: 合計 60 例（3 用量、2 投与経路ずつ）
1 用量、1 投与経路当たり被験薬 8 例、対照薬（プラセボ）2 例。
対照薬（プラセボ）は 1 投与経路当り合計 6 例。
解析時: 投与例数　60 例
薬物動態解析対象例数　46 例
安全性解析対象例数　60 例

＜Part 2＞
計画時: 合計 16 例（2 投与経路）
1 投与経路当たり 8 例。
解析時: 投与例数　16 例
薬物動態解析対象例数　16 例
安全性解析対象例数　16 例

5.1.10 主な組み入れ基準

＜選択基準＞
- 同意取得時の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の者

＜除外基準＞
- 腎臓、肝臓、心臓、脳、精神疾患の既往を有する者
- 入院時から最終投与 30 日後までの間、被験者の女性パートナーが妊娠可能な女性である場合に、医学的に適切な避妊を行う意思のない者

5.1.11 治験薬、用法および用量

5.1.11.1 治験薬

- 被験薬 (IV)：AK1820 (vial)
  1 バイアル中に AK1820 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を含有した凍結乾燥製剤
- 被験薬 (PO)：AK1820 (capsule)

1 カプセル中に AK1820 186.3 mg（イサブコナゾールとして 100 mg）を含有したカプセル製剤

- 対照薬 (IV)：AK1820 (vial) プラセボ
  実施医療機関で購入した生理食塩液
- 対照薬 (PO)：AK1820 (capsule) プラセボ
  AK1820 の薬効成分および賦形剤等を含まないカプセル製剤

5.1.11.2 治験薬の用法および用量

- 被験薬 (IV)：AK1820 (vial)
  - 100 mg
    1 バイアル中の治験薬を、注射用水 5.0 mL で溶解した。さらに生理食塩液 245 mL で希釈した。輸液ポンプを用いて、そのうち半量を 1 時間かけて静脈内持続投与した。
  - 200 mg
    1 バイアル中の治験薬を、注射用水 5.0 mL で溶解した。さらに生理食塩液 245 mL で希釈した。輸液ポンプを用いて、全量を 1 時間かけて静脈内持続投与した。
  - 400 mg
    2 バイアル中の治験薬を、それぞれ注射用水 5.0 mL で溶解した。さらにそれらを生理食塩液 490 mL で希釈した。輸液ポンプを用いて、全量を 2 時間かけて静脈内持続投与した。
- 被験薬 (PO)：AK1820 (capsule)
  - 100 mg
    1 カプセルの治験薬を 1 時間以上の絶食下で、150 mL の水を用いて経口投与した。投与後 1 時間は絶食とした。
  - 200 mg
    2 カプセルの治験薬を 1 時間以上の絶食下で、150 mL の水を用いて経口投与した。投与後 1 時間は絶食とした。
  - 400 mg
    4 カプセルの治験薬を 1 時間以上の絶食下で、150 mL の水を用いて経口投与した。投与後 1 時間は絶食とした。
- 対照薬 (IV)：AK1820 (vial) プラセボ
  被験薬 (IV) と同量の生理食塩液を、コホート 1 およびコホート 2 では 1 時間かけて、コホート 3 では 2 時間かけて静脈内持続投与した。
- 対照薬 (PO)：AK1820 (capsule) プラセボ
  被験薬 (PO) と同数のカプセルを、1 時間以上の絶食下で、150 mL の水を用いて経口投与した。投与後 1 時間は絶食とした。

5.1.12 投与および観察期間

- Part 1
  投与期間：単回投与
  観察期間：最大 49 日間（Day −28～Day 21）
- Part 2

投与期間：16 日間
観察期間：最大 64 日間（Day −28～Day 36）

5.1.13 評価項目

5.1.13.1 薬物動態（イサブコナゾール）

血漿中薬物濃度、薬物動態パラメータ

5.1.13.2 安全性

有害事象、臨床検査、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図

5.1.14 統計手法

5.1.14.1 薬物動態の解析

各評価項目において、要約統計量の算出、頻度集計またはグラフ作成を行った。血漿中薬物濃度から、モデルによらない方法により各群別に以下の薬物動態パラメータを算出した。

＜Part 1＞

- 静脈内持続投与：AUC_{last}、AUC_{inf}、MRT_{inf}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z*、CL、Vd
- 経口投与：AUC_{last}、AUC_{inf}、MRT_{inf}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、λ_z*、CL/F、Vd/F、F†

*：λ_z を求めた際の測定点と相関係数を含む
†：同一用量での、静脈内持続投与時の AUC_{inf} の平均値と経口投与時の AUC_{inf} の平均値を用いて算出した

＜Part 2＞

- 静脈内持続投与：C_{trough} および最終投与を起点とした C_{max}、$AUC_{\tau,ss}$、t_{max}
- 経口投与：C_{trough} および最終投与を起点とした C_{max}、$AUC_{\tau,ss}$、t_{max}

5.1.14.2 安全性に関連する解析

以下の [1] ～ [2] の検討を行った。対照薬（プラセボ）は、3 コホート分を集計した上で行った。

[1] TEAE の発現例数を、事象名、器官分類および程度別に、各群別で要約した。副作用についても同様に要約した。

[1] バイタルサインの計測値、臨床検査値、12 誘導心電図 (QTcF) および体重について、個別データの表示、集計表の作成、グラフ表示などの記述統計を中心とした解析を実施した。なお、尿検査などの計数値については、度数集計など適切な表により要約した。

5.2 結果の要約

5.2.1 被験者の内訳および解析対象集団

➢ Part 1

同意を取得した 348 例のうち 60 例が無作為化された。無作為化された全 60 例に、治験薬が投与された。治験薬が投与された被験者のうち、2 例が被験者の申し出により治験を中止した。

薬物動態の評価は被験薬の投与を受けた全 48 例のうち 46 例を対象とした。200 mg 投与の IV 群の 2 例については、静脈内投与において治験薬の一部が血管外に漏出したため、不採用となった。

安全性の評価は治験薬の投与を受けた全 60 例を対象とした。

- Part 2

同意を取得した 111 例のうち 16 例が登録され、治験薬が投与された。治験薬が投与された全 16 例は、治験を完了した。

薬物動態の評価は被験薬の投与を受けた全 16 例を対象とした。

安全性の評価は治験薬の投与を受けた全 16 例を対象とした。

5.2.2 薬物動態の結果

5.2.2.1 血漿中イサブコナゾール濃度の経時推移

- Part 1

血漿中イサブコナゾール濃度の平均値±標準偏差の経時推移を図 5-1、図 5-2、図 5-3 および図 5-4 に示した。

- 静脈内持続投与

平均血漿中イサブコナゾール濃度は 100 mg または 200 mg を投与したときは投与開始 1 時間後に、400 mg を投与したときは投与開始 2 時間後にピークを示した後、緩やかに減少し、投与 240 時間後までにはピーク時の $1/2^5$ 以下となった。

- 経口投与

平均血漿中イサブコナゾール濃度は 100 mg を投与したときは投与 4 時間後に、200 mg または 400 mg を投与したときは投与 3 時間後にピークを示した後、緩やかに減少し、投与 240～360 時間後までにはピーク時の $1/2^5$ 以下となった。

Population: PK Analysis Set

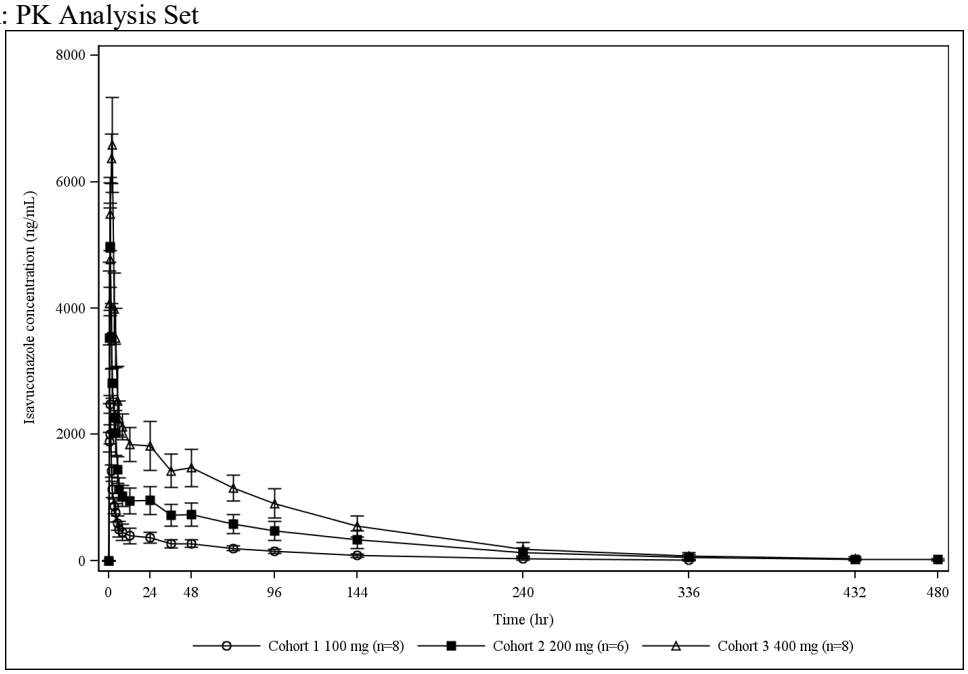


図 5-1 Mean plasma isavuconazole concentration-time profile (Part 1 / IV / linear)

NOTE: The graph indicates Mean +/- SD.
Program Name: f11_04_01_01_01_01.sas
Program Run: 2017/08/25
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 11.4 Figure 11.4-1（5.3.3.1-1）

Population: PK Analysis Set

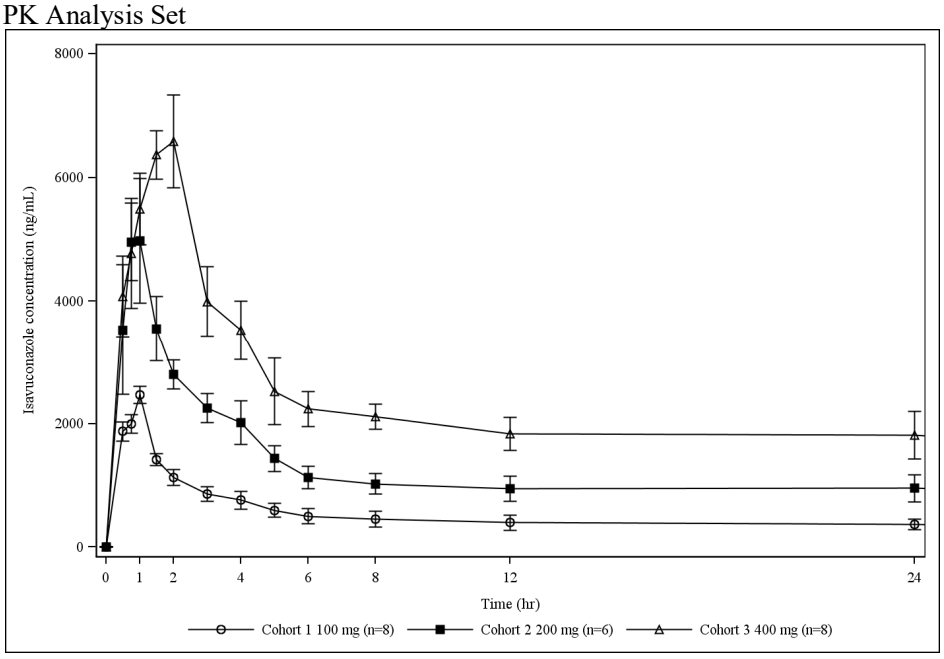


図 5-2 24 hours mean plasma isavuconazole concentration-time profile (Part 1 / IV / linear)

NOTE: The graph indicates Mean +/- SD.
Program Name: f11_04_01_01_01_03.sas
Program Run: 2017/08/25
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 11.4 Figure 11.4-2（5.3.3.1-1）

Population: PK Analysis Set

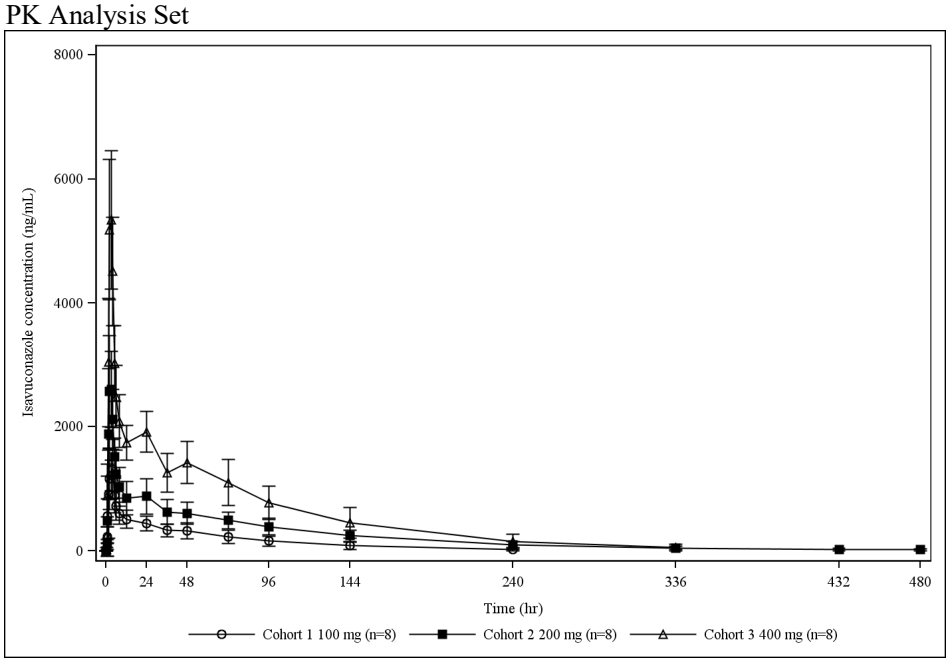


図 5-3 Mean plasma isavuconazole concentration-time profile (Part 1 / PO / linear)

NOTE: The graph indicates Mean +/- SD.
Program Name: f11_04_01_01_02_01.sas
Program Run: 2017/08/25
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 11.4 Figure 11.4-3（5.3.3.1-1）

Population: PK Analysis Set

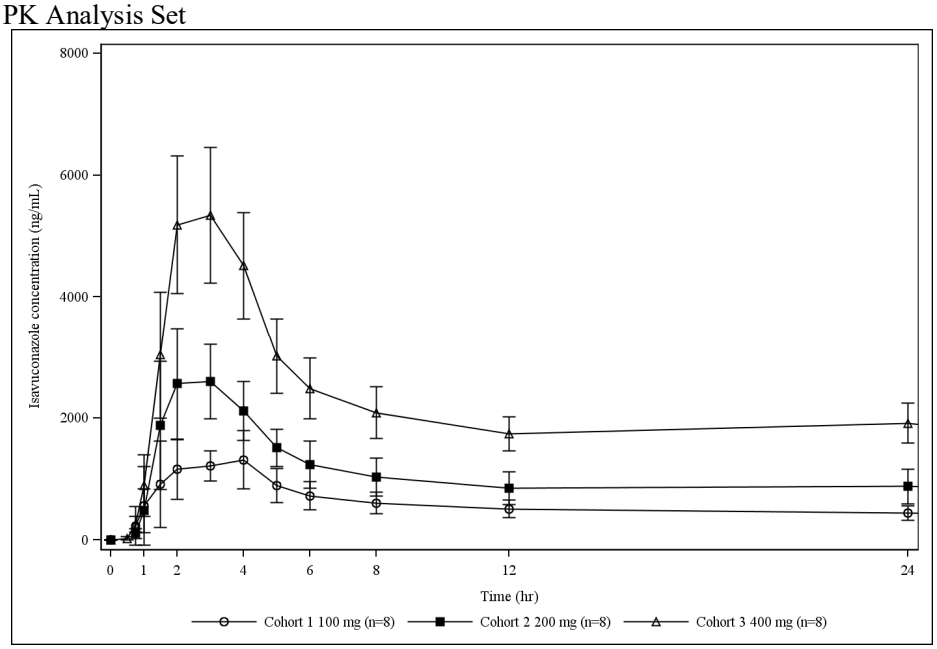


図 5-4 24 hours mean plasma isavuconazole concentration-time profile (Part 1 / PO / linear)

NOTE: The graph indicates Mean +/- SD.
Program Name: f11_04_01_01_02_03.sas
Program Run: 2017/08/25
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 11.4 Figure 11.4-4（5.3.3.1-1）

➢ Part 2

血漿中イサブコナゾール濃度の平均値±標準偏差の経時推移を図 5-5 および図 5-6 に示した。

- 静脈内持続投与

200 mg を反復投与したとき、平均血漿中イサブコナゾールのトラフ濃度は TID の Day 1 から Day 2 までは徐々に上昇し、QD の Day 3 から Day 16 までは一定のトラフ濃度を維持した。Day 16 の最終投与開始 1 時間後にピークを示した後、緩やかに減少し、Day 30 までにはピーク時の $1/2^5$ 以下となった。

- 経口投与

200 mg を反復投与したとき、平均血漿中イサブコナゾールのトラフ濃度は TID の Day 1 から Day 2 までは徐々に上昇し、QD の Day 3 から Day 16 までは一定のトラフ濃度を維持した。Day 16 の最終投与 2 時間後にピークを示した後、緩やかに減少し、Day 34 までにはピーク時の $1/2^5$ 以下となった。

Population: PK Analysis Set

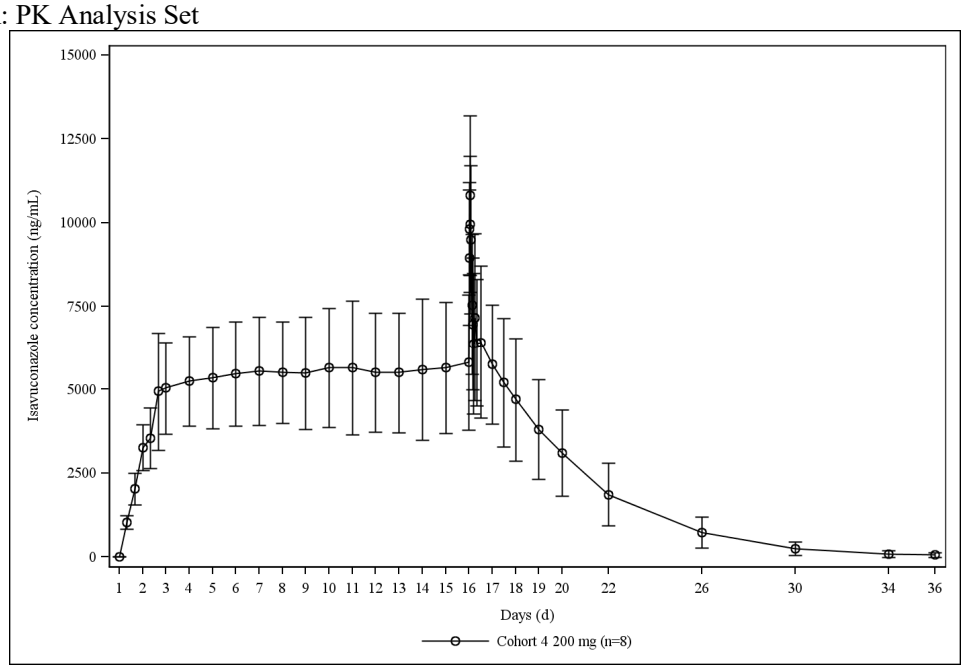


図 5-5 Mean plasma isavuconazole concentration-time profile (Part 2 / IV / linear)

NOTE: The graph indicates Mean +/- SD.
Program Name: f11_04_01_01_03_01.sas
Program Run: 2017/08/25
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 11.4 Figure 11.4-5（5.3.3.1-1）

Population: PK Analysis Set

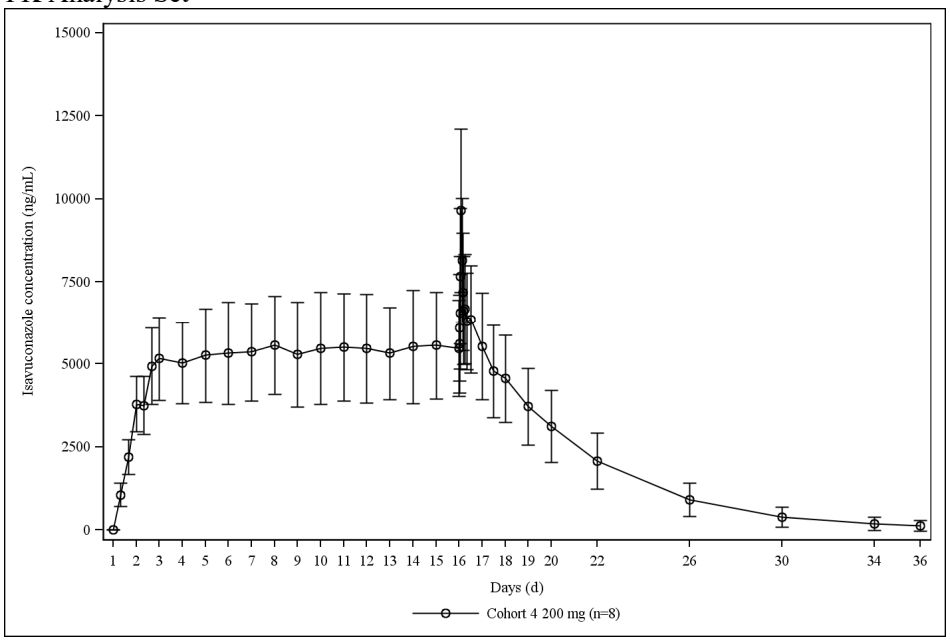


図 5-6 Mean plasma isavuconazole concentration-time profile (Part 2 / PO / linear)

NOTE: The graph indicates Mean +/- SD.
Program Name: f11_04_01_01_04_01.sas
Program Run: 2017/08/25
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 11.4 Figure 11.4-7（5.3.3.1-1）

5.2.2.2 薬物動態パラメータの集計

- Part 1

  単回投与時の薬物動態パラメータの要約統計量を表 5-1 および表 5-2 に示した。

  - 静脈内持続投与

    100 mg、200 mg または 400 mg を単回静脈内持続投与したとき、AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max} は投与量の増加に伴って上昇した。MRT_{inf}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL および Vd は投与量増加に伴う変化傾向はなかった。AUC_{last} の用量比例性の検討については、5.2.2.3 項に示した。

表 5-1 Summary of pharmacokinetic parameters (Part 1 / IV) (1)

Population: PK Analysis Set

Treatment	Isavuconazole								
Statistics	AUC_{last} (ng-hr/mL)	AUC_{inf} (ng-hr/mL)	MRT_{inf} (hr)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	λ_z (1/hr)	CL (mL/hr)	Vd (mL)
Cohort 1 100 mg									
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	42598.7	43956.3	85.227	2465.6	-	67.391	0.0117	2329.1	222415.4
SD	7626.5	7424.0	25.812	137.5	-	23.872	0.0046	372.2	74533.0
Max	57391	57950	119.17	2723	1.00	103.29	0.020	2927	334669
Median	40360.3	43272.5	87.442	2468.8	1.000	66.106	0.0105	2310.9	202130.7
Min	33506	34162	48.59	2285	1.00	34.08	0.007	1726	109154
CV (%)	17.9	16.9	30.3	5.6	-	35.4	39.8	16.0	33.5
Geometric mean	42041.4	43432.9	81.478	2462.3	-	63.474	0.0109	2302.4	210840.0
Geometric CV (%)	17.2	16.5	34.0	5.5	-	39.4	39.4	16.5	37.1
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing/N (%)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Cohort 2 200 mg									
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Mean	132573.4	135004.4	105.848	5381.9	-	76.020	0.0096	1596.5	168554.1
SD	38447.2	39941.1	24.775	768.3	-	15.870	0.0026	474.0	40327.9
Max	184997	189138	125.86	6175	1.00	90.07	0.015	2199	243298
Median	130556.7	132991.7	113.060	5546.3	0.875	80.271	0.0087	1529.7	158825.5
Min	89740	90942	60.23	4381	0.75	47.37	0.008	1057	134300
CV (%)	29.0	29.6	23.4	14.3	-	20.9	27.3	29.7	23.9
Geometric mean	127907.1	130053.9	102.844	5334.6	-	74.380	0.0093	1537.8	165019.6
Geometric CV (%)	30.1	30.8	28.4	14.8	-	24.3	24.3	30.8	22.2
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing/N (%)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)

Missing: λ_z, $t_{1/2}$, AUC_{inf}, CL, Vd, and MRT_{inf} were treated as missing when any of the following three conditions are met:
1.The period of the points used for the estimation of λ_z was less than a time span of 1.5 half-lives.
2.The adjusted R^2 value of the estimated λ_z was less than 0.85 regardless of a period of the points used for the estimation of λ_z.
3.The value of AUC_{last} was less than 80% for the AUC_{inf}.

Program Name: t11_04_01_03_01.sas
Program Run: 2017/07/19
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 11.4 Table 11.4-1（5.3.3.1-1）

表 5-1 Summary of pharmacokinetic parameters (Part 1 / IV) (2)

Population: PK Analysis Set

	Isavuconazole								
Treatment Statistics	AUC_{last} (ng-hr/mL)	AUC_{inf} (ng-hr/mL)	MRT_{inf} (hr)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	λ_z (1/hr)	CL (mL/hr)	Vd (mL)
Cohort 3 400 mg									
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	233514.2	236235.4	90.961	6690.4	-	65.983	0.0113	1807.9	161242.1
SD	53640.3	56142.1	23.204	596.0	-	19.848	0.0032	577.9	22744.6
Max	298578	310242	138.65	7655	2.50	101.65	0.016	3140	192982
Median	233303.8	234852.4	92.012	6771.2	2.000	65.538	0.0106	1704.1	161935.0
Min	126777	127375	60.27	5801	1.50	42.60	0.007	1289	131889
CV (%)	23.0	23.8	25.5	8.9	-	30.1	28.1	32.0	14.1
Geometric mean	227072.4	229367.8	88.558	6667.2	-	63.529	0.0109	1743.9	159836.1
Geometric CV (%)	27.2	27.8	24.9	9.0	-	29.8	29.8	27.8	14.2
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing/N (%)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)

Missing: λ_z, $t_{1/2}$, AUC_{inf}, CL, Vd, and MRT_{inf} were treated as missing when any of the following three conditions are met:
1.The period of the points used for the estimation of λ_z was less than a time span of 1.5 half-lives.
2.The adjusted R^2 value of the estimated λ_z was less than 0.85 regardless of a period of the points used for the estimation of λ_z.
3.The value of AUC_{last} was less than 80% for the AUC_{inf}.

Program Name: t11_04_01_03_01.sas
Program Run: 2017/07/19
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 11.4 Table 11.4-1（5.3.3.1-1）

- 経口投与

  100 mg、200 mg または 400 mg を単回経口投与したとき、AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max} は投与量の増加に伴って上昇した。MRT_{inf}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F および Vd/F は投与量増加に伴う変化傾向はなかった。F もまた投与量増加に伴う変化傾向はなく、82.0～106.5%であった。

表 5-2 Summary of pharmacokinetic parameters (Part 1 / PO) (1)

Population: PK Analysis Set

Treatment	Isavuconazole								
Statistics	AUC_{last} (ng-hr/mL)	AUC_{inf} (ng-hr/mL)	MRT_{inf} (hr)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	λ_z (1/hr)	CL/F (mL/hr)	Vd/F (mL)
Cohort 1 100 mg									
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	46129.8	46803.1	69.765	1656.5	-	51.292	0.0150	2396.2	163423.9
SD	19022.5	19033.4	22.118	433.8	-	17.590	0.0049	771.6	36605.7
Max	86071	86774	99.41	2310	4.00	78.03	0.021	3364	231837
Median	41753.0	42368.3	63.738	1524.1	2.500	48.282	0.0146	2364.5	161971.1
Min	28340	29724	43.52	1067	1.00	33.63	0.009	1152	102379
CV (%)	41.2	40.7	31.7	26.2	-	34.3	32.7	32.2	22.4
Geometric mean	43281.8	43997.4	66.733	1607.1	-	48.725	0.0142	2272.9	159771.7
Geometric CV (%)	38.2	37.5	32.8	26.9	-	35.2	35.2	37.5	23.4
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing/N (%)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
Cohort 2 200 mg									
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	107801.8	110737.2	110.539	2932.6	-	83.939	0.0097	1949.0	221999.0
SD	28229.4	28799.6	36.479	577.8	-	30.735	0.0046	661.1	72396.0
Max	145550	150108	164.09	3864	3.00	122.81	0.018	3435	334405
Median	106800.7	112182.7	116.115	2950.0	2.500	87.166	0.0081	1788.3	219445.0
Min	57489	58227	53.76	2281	2.00	38.15	0.006	1332	109286
CV (%)	26.2	26.0	33.0	19.7	-	36.6	47.3	33.9	32.6
Geometric mean	104133.2	106964.6	104.417	2883.2	-	78.154	0.0089	1869.8	210821.8
Geometric CV (%)	30.0	30.1	39.3	19.9	-	44.6	44.6	30.1	36.7
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing/N (%)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)

Missing: λ_z, $t_{1/2}$, AUC_{inf}, CL, Vd, and MRT_{inf} were treated as missing when any of the following three conditions are met:
1.The period of the points used for the estimation of λ_z was less than a time span of 1.5 half-lives.
2.The adjusted R^2 value of the estimated λ_z was less than 0.85 regardless of a period of the points used for the estimation of λ_z.
3.The value of AUC_{last} was less than 80% for the AUC_{inf}.

Program Name: t11_04_01_03_02.sas
Program Run: 2017/07/19
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 11.4 Table 11.4-2（5.3.3.1-1）

表 5-2 Summary of pharmacokinetic parameters (Part 1 / PO) (2)

Population: PK Analysis Set

Treatment	Isavuconazole								
Statistics	AUC_{last} (ng-hr/mL)	AUC_{inf} (ng-hr/mL)	MRT_{inf} (hr)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	λ_z (1/hr)	CL/F (mL/hr)	Vd/F (mL)
Cohort 3 400 mg									
N	8	8	8	8	8	8	8	8	8
Mean	208614.4	210509.8	83.204	5844.3	-	56.656	0.0140	2062.7	155138.2
SD	61055.0	62149.4	30.222	989.3	-	21.407	0.0056	648.1	37860.1
Max	296409	297909	128.22	7308	4.00	91.81	0.025	3211	230353
Median	202928.1	206273.9	73.522	5579.1	2.000	54.837	0.0128	1965.2	143911.8
Min	124224	124582	41.10	4785	2.00	27.98	0.008	1343	116916
CV (%)	29.3	29.5	36.3	16.9	-	37.8	40.2	31.4	24.4
Geometric mean	200569.7	202213.4	78.357	5774.1	-	53.092	0.0131	1978.1	151513.3
Geometric CV (%)	31.1	31.5	39.0	16.6	-	40.7	40.7	31.5	23.0
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing/N (%)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)

Missing: λ_z, $t_{1/2}$, AUC_{inf}, CL, Vd, and MRT_{inf} were treated as missing when any of the following three conditions are met:
1.The period of the points used for the estimation of λ_z was less than a time span of 1.5 half-lives.
2.The adjusted R^2 value of the estimated λ_z was less than 0.85 regardless of a period of the points used for the estimation of λ_z.
3.The value of AUC_{last} was less than 80% for the AUC_{inf}.

Program Name: t11_04_01_03_02.sas
Program Run: 2017/07/19
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 11.4 Table 11.4-2（5.3.3.1-1）

➢ Part 2

反復投与時の薬物動態パラメータの要約統計量は以下のとおりである。

- 静脈内持続投与

200 mg を反復投与したとき、C_{trough} は 5,524.872 ng/mL (35.3%){幾何平均値（幾何 CV%）、以下同様} であり、最終投与を起点とした C_{max} は 10,790.3 ng/mL (19.0%) 、$AUC_{\tau,ss}$ は 154,154.8 ng·hr/mL (29.3%) 、t_{max} は 1.017 (0.75-2.00) hr｛中央値（範囲）｝であった。

- 経口投与

200 mg を反復投与したとき、C_{trough} は 5,299.762 ng/mL (28.7%){幾何平均値（幾何 CV%）、以下同様} であり、最終投与を起点とした C_{max} は 9,461.1 ng/mL (25.2%) 、$AUC_{\tau,ss}$ は 148,779.2 ng·hr/mL (26.4%) 、t_{max} は 2.000 (2.00-3.00) hr｛中央値（範囲）｝であった。

5.2.2.3 薬物動態パラメータの解析 (Part 1)

AUC_{last} に対して、用量比例性を検討した結果、いずれの投与経路においても AUC_{last} は投与量の増加に伴い、上昇する傾向があった。パワーモデルによる検討結果は以下であった。

➢ 静脈内持続投与

傾きとその 95%信頼区間は、1.217 (1.014, 1.419) であった。

➢ 経口投与

傾きとその 95%信頼区間は、1.106 (0.866, 1.346) であった。

5.2.3 安全性の結果

5.2.3.1 有害事象

➢ Part 1

TEAE 発現の概要を表 5-3 に、TEAE 発現の状況を表 5-4 に示した。

TEAE の発現例数は、プラセボの PO 群で 6 例中 1 例、200 mg 投与の IV 群、PO 群で、8 例中それぞれ 2 例、1 例、400 mg 投与の IV 群、PO 群で 8 例中それぞれ 4 例、1 例であった。100 mg 投与では発現しなかった。重篤な有害事象および死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。また、認められた TEAE はいずれも軽度であった。副作用は、400 mg 投与の IV 群で 8 例中 1 例、尿中血陽性が認められた。

表 5-3 Overall Summary of TEAE (Part 1)

Population: Safety Analysis Set

	Placebo		AK1820					
			Cohort 1 100 mg		Cohort 2 200 mg		Cohort 3 400 mg	
	(IV) N=6	(PO) N=6	(IV) N=8	(PO) N=8	(IV) N=8	(PO) N=8	(IV) N=8	(PO) N=8
TEAE								
All TEAE	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(25.0)	1(12.5)	4(50.0)	1(12.5)
Treatment-related TEAE	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)
Serious TEAE								
All TEAE	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Treatment-related TEAE	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Other significant TEAE								
All TEAE	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Treatment-related TEAE	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

NOTE: The subjects receiving placebo in Cohort 1 to 3 were combined into a single group classified according to the route of administration for analysis.
NOTE: Number (% of subjects with any TEAE)
TEAE: Treatment emergent adverse events
Other significant TEAE: Adverse events or serious adverse events that meet one of the following criteria.
・Adverse events requiring key code break for cohort transition decisions.
・Adverse events leading to study drug treatment discontinuation.
・Adverse events leading to study discontinuation.

Program Name: t12_02_01_01.sas
Program Run: 2017/07/19
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 12.2 Table 12.2-1（5.3.3.1-1）

表 5-4 Summary of TEAE (Part 1)

Population: Safety Analysis Set

SOC PT	SOC (Japanese) PT(Japanese)	Placebo (IV) N=6	Placebo (PO) N=6	AK1820 Cohort 1 100 mg (IV) N=8	AK1820 Cohort 1 100 mg (PO) N=8	AK1820 Cohort 2 200 mg (IV) N=8	AK1820 Cohort 2 200 mg (PO) N=8	AK1820 Cohort 3 400 mg (IV) N=8	AK1820 Cohort 3 400 mg (PO) N=8
Total		0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(25.0)	1(12.5)	4(50.0)	1(12.5)
Nervous system disorders	神経系障害								
Headache	頭痛	0(0.0)	1(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態								
Infusion site extravasation	注入部位血管外漏出	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Investigations	臨床検査								
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	1(12.5)	0(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)
Blood uric acid increased	血中尿酸増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)
Blood urine present	尿中血陽性	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)
Urobilinogen urine increased	尿中ウロビリノーゲン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)

NOTE: The subjects receiving placebo in Cohort 1 to 3 were combined into a single group classified according to the route of administration for analysis.
NOTE: Number (% of subjects with any TEAE)
TEAE: Treatment emergent adverse events
Term: MedDRA (ver. 19.1)

Program Name: t12_02_02_01_01.sas
Program Run: 2017/07/19
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 12.2 Table 12.2-3（5.3.3.1-1）

➢ Part 2

TEAE 発現の概要を表 5-5 に、TEAE 発現の状況を表 5-6 に示した。

TEAE の発現例数は、IV 群、PO 群で 8 例中それぞれ 7 例、2 例であった。死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象は認められなかった。また、認められた TEAE はいずれも軽度であった（AK1820-101 試験 CSR Section 14.3.1 Table 14.3-2）。副作用は、頭痛、注入部位反応であり、頭痛が IV 群、PO 群で 8 例中それぞれ 1 例ずつ、注入部位反応が IV 群で 8 例中 7 例であった。

表 5-5 Overall Summary of TEAE (Part 2)

Population: Safety Analysis Set

	AK1820 Cohort 4 200 mg (IV) N=8	AK1820 Cohort 4 200 mg (PO) N=8
TEAE		
All TEAE	7(87.5)	2(25.0)
Treatment-related TEAE	7(87.5)	1(12.5)
Serious TEAE		
All TEAE	0(0.0)	0(0.0)
Treatment-related TEAE	0(0.0)	0(0.0)
Other significant TEAE		
All TEAE	0(0.0)	0(0.0)
Treatment-related TEAE	0(0.0)	0(0.0)

NOTE: Number (% of subjects with any TEAE)
TEAE: Treatment emergent adverse events

Program Name: t12_02_01_02.sas
Program Run: 2017/07/19
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 12.2 Table 12.2-2（5.3.3.1-1）

表 5-6 Summary of TEAE (Part 2)

Population: Safety Analysis Set

SOC PT	SOC (Japanese) PT(Japanese)	AK1820 Cohort 4 200 mg (IV) N=8	 (PO) N=8
Total		7(87.5)	2(25.0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症		
Nasopharyngitis	鼻咽頭炎	1(12.5)	0(0.0)
Nervous system disorders	神経系障害		
Headache	頭痛	1(12.5)	1(12.5)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態		
Infusion site reaction	注入部位反応	7(87.5)	0(0.0)
Investigations	臨床検査		
Alanine aminotransferase increased	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	1(12.5)

NOTE: Number (% of subjects with any TEAE)
TEAE: Treatment emergent adverse events
Term: MedDRA (ver. 19.1)

Program Name: t12_02_02_01_02.sas
Program Run: 2017/07/19
Source: AK1820-101 試験 CSR Section 12.2 Table 12.2-5（5.3.3.1-1）

5.2.3.2 臨床検査値

肝機能マーカーについて、ALT および AST で基準値の 3 倍を超える被験者はいなかった。また、ALP および Total Bilirubin で基準値の 1.5 倍を超える被験者はいなかった。

- Part 1

  アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は、200 mg 投与 PO 群、400 mg 投与 IV 群および200 mg反復投与PO群で各1例ずつ認められた。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は、400 mg 投与 IV 群で 1 例認められた。血中尿酸増加は、400 mg 投与 IV 群で 1 例認められた。尿中血陽性は、400 mg 投与 IV 群で 1 例認められた。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は、400 mg 投与 PO 群で 1 例認められた。尿中ウロビリノーゲン増加は 400 mg 投与 IV 群で 1 例認められた。

- Part 2

  アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例認められた。

5.2.3.3 バイタルサインおよび体重

バイタルサインおよび体重に、臨床上問題となる変動はなかった。

5.2.3.4 12 誘導心電図

- Part 1

  治験薬投与後に QTcF 値が 360 msec 未満であった被験者は 200 mg 投与時の IV 群において 1 例、また QTcF 値が 30 msec 以上短縮した被験者は 100 mg 投与時の IV 群に 1 例、200 mg 投与時の PO 群に 1 例であった。治験責任医師はいずれも問題ないと判断した。

  治験薬投与後に QTcF 値が 500 msec を超えた被験者は 400 mg 投与時の IV 群において 1 例であった。治験責任医師は心電図計による解析上は QTc 延長であるが、心電図波形では QTc 延長の所見は認めず臨床上問題ないと判断した。医学専門家も本判断を支持し、QTc 延長はなかったと判断した。

- Part 2

  治験薬投与後に QTcF 値が 330 msec 未満であった被験者は IV 群において 1 例、QTcF 値が 30 msec 以上短縮した被験者は IV 群に 3 例、PO 群に 4 例であった。そのうち 60 msec 以上短縮した被験者はIV群に1例であった。治験責任医師はいずれも問題ないと判断した。

  治験薬投与後に QTcF 値が 30 msec 以上延長した被験者は IV 群に 1 例であった。治験責任医師は問題ないと判断した。

以上のことより、12 誘導心電図に臨床上問題となる所見はなかった。

5.3 結論

- Part 1

  本 Part では、健康な日本人成人男性を対象に、AK1820 186.3 mg、372.6 mg または 745.2 mg を、単回静脈内持続投与または単回経口投与したときの薬物動態、安全性および忍容性を検討し、以下の結論を得た。AK1820 186.3 mg、372.6 mg または 745.2 mg は、イサブコナゾールとしてそれぞれ 100 mg、200 mg または 400 mg に相当し、以降はイサブコナゾール投与量で記載した。

＜薬物動態＞

- 静脈内持続投与

平均血漿中イサブコナゾール濃度は 100 mg または 200 mg を投与したときは投与開始 1 時間後に、400 mg を投与したときは投与開始 2 時間後にピークを示した後、緩やかに減少し、投与 240 時間後までにはピーク時の $1/2^5$ 以下となった。

AUC_{last}、AUC_{inf}および C_{max} は投与量の増加に伴って上昇した。MRT_{inf}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL および Vd は投与量増加に伴う変化傾向はなかった。

- 経口投与

平均血漿中イサブコナゾール濃度は 100 mg を投与したときは投与 4 時間後に、200 mg または 400 mg を投与したときは投与 3 時間後にピークを示した後、緩やかに減少し、投与 240～360 時間後までにはピーク時の $1/2^5$ 以下となった。

AUC_{last}、AUC_{inf}および C_{max} は投与量の増加に伴って上昇した。MRT_{inf}、t_{max}、$t_{1/2}$、CL/F および Vd/F は投与量増加に伴う変化傾向はなかった。F もまた投与量増加に伴う変化傾向はなく、82.0～106.5%であった。

＜安全性＞

本 Part では、死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象は認められなかった。また、認められた TEAE はいずれも軽度であった。

副作用の発現例数は、尿中血陽性が 400 mg 投与時に IV 群において 8 例中 1 例であった。その他の群では発現しなかった。

臨床検査において、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加、尿中血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加および尿中ウロビリノーゲン増加が有害事象として認められた。有害事象として報告された事象のうち、治験薬との因果関係が認められたものは尿中血陽性のみであった。

バイタルサイン、体重および 12 誘導心電図に、臨床上問題となる変動はなかった。

以上により、100 mg、200 mg または 400 mg を、単回静脈内持続投与または単回経口投与したときの健康な日本人成人男性における忍容性が確認された。

➢ Part 2

健康な日本人成人男性を対象に、AK1820 372.6 mg を 1 日 3 回 2 日間、その後、同用量を 1 日 1 回 2 週間、反復静脈内持続投与または反復経口投与したときの薬物動態、安全性および忍容性を検討し、以下の結論を得た。AK1820 372.6 mg は、イサブコナゾールとして 200 mg に相当し、以降はイサブコナゾール投与量で記載した。

＜薬物動態＞

- 静脈内持続投与

200 mg を反復投与したとき、平均血漿中イサブコナゾールのトラフ濃度は TID の Day 1 から Day 2 までは徐々に上昇し、QD の Day 3 から Day 16 までは一定のトラフ濃度を維持した。Day 16 の最終投与後、緩やかに減少し、Day 30 までにはピーク時の $1/2^5$ 以下

となった。この時、Day 16 のトラフ濃度は 5,524.872 ng/mL (35.3%)｛幾何平均値（幾何 CV%）｝であった。

- 経口投与

  200 mg を反復投与したとき、平均血漿中イサブコナゾールのトラフ濃度は TID の Day 1 から Day 2 までは徐々に上昇し、QD の Day 3 から Day 16 までは一定のトラフ濃度を維持した。Day 16 の最終投与後、緩やかに減少し、Day 34 までにはピーク時の $1/2^5$ 以下となった。この時、Day 16 のトラフ濃度は 5,299.762 ng/mL (28.7%)｛幾何平均値（幾何 CV%）｝であった。

＜安全性＞

本 Part では、死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象は認められなかった。また、認められた TEAE はいずれも軽度であった。

副作用の発現例数は、頭痛が IV 群、PO 群で 8 例中それぞれ 1 例ずつ、注入部位反応が IV 群で 8 例中 7 例であった。

臨床検査において、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が有害事象として認められた。

バイタルサイン、体重および 12 誘導心電図に、臨床上問題となる変動はなかった。

以上により、200 mg を 1 日 3 回 2 日間、その後、同用量を 1 日 1 回 2 週間、反復静脈内持続投与または反復経口投与したときの健康な日本人成人男性における忍容性が確認された。

6. 9766-CL-0001（WSA-CP-001）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.1-2］

6.1 概要

6.1.1 試験の標題

健康男性被験者にプロドラッグ BAL8557 を用量漸増法で単回経口投与したときの BAL4815 の薬物動態および安全性の探索的評価

6.1.2 治験責任医師

Prof. [redacted], MD

6.1.3 治験実施医療機関

バーゼル（スイス）

6.1.4 公表文献

Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Heep M, Schleimer M, Weidekamm E, Brown T, et al. Single-ascending-dose pharmacokinetics and safety of the novel broad-spectrum antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusions (50, 100, and 200 milligrams) and oral administrations (100, 200, and 400 milligrams) of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jan;50(1):279-85.

6.1.5 試験期間

各被験者のスクリーニング期間は 2～21 日間、投与後のフォローアップ期間は全体で 10 日間であり、試験全体の参加期間は 12～31 日間であった。1 例目から最終例までの総試験期間は約 4 ヵ月間であった。

最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

6.1.6 開発フェーズ

I 相

6.1.7 試験の目的

6.1.7.1 主要目的

- プロドラッグであるイサブコナゾニウム塩酸塩 (BAL8557) を用量漸増法で単回経口投与したときのイサブコナゾール (BAL4815) の薬物動態を評価する。
- BAL8557 を用量漸増法で単回経口投与したときの安全性および忍容性を検討する。

6.1.7.2 副次目的

- プロドラッグ BAL8557 を用量漸増法で単回経口投与したときの BAL8557 の薬物動態を、評価する（濃度が測定可能な場合）。

6.1.8 試験方法

本試験は、健康男性被験者を対象として単施設で実施した BAL8557 経口投与の二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験であった。被験者を BAL8557 群またはプラセボ群に 6：2 の比で無作為に割り付けた。

6.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数は 32 例であり、登録被験者数および解析被験者数は 23 例（プラセボ群 8 例、BAL4815 100 mg 群 6 例、BAL4815 200 mg 群 6 例、BAL4815 400 mg 群 3 例）であった。最初のコホートへの投与が遅れたことに加え、治験薬の半減期が予想よりも長く、フォローアップ期間を延長する必要があったことから、400 mg 群では、3 例への投与後に治験薬が使用期限に達した。このため、400 mg 群の残りの被験者に投与することができず、800 mg 群には投与を行うことができなかった。

6.1.10 診断と主な選択基準

腎機能および血液学的機能が正常で、ボディマス指数 (BMI) が 18～30 kg/m^2 の 18～45 歳の健康男性を、試験対象とした。悪心、胃のむかつきまたは嘔吐の既往がある者、コーヒーまたは茶の摂取量が 1 日 5 杯を超える者、喫煙本数が 1 日 5 本を超えるまたはそれに相当する量の喫煙者、肝酵素の誘導または阻害作用を有することが知られている薬剤を試験開始前 3 ヵ月以内に使用した者のいずれかに該当する者は、組入れ不適格とした。

6.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

1 カプセル当たりの含量が有効成分 (BAL4815) 換算量 100 mg である BAL8557 の経口カプセルが供給された。

ロット番号 2048-2001 を使用した。

6.1.12 投与期間（または試験期間）

単回投与

6.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

プラセボの経口カプセルを使用した。ロット番号 2048-2002 を使用した。

6.1.14 評価基準

6.1.14.1 薬物動態

BAL4815、BAL8557 および BAL8728 濃度を測定するため、血液検体および尿検体を下記の評価時点に採取した。濃度が定量下限を上回る限り採取を継続した。

血液

投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、14、16、24、36、48、60、72、96、120、192、264、336 および 408 時間後。

尿

投与前、投与 0～6 時間後、6～12 時間後、12～24 時間後、24～48 時間後。その後、被験者は帰宅とし、投与 168 時間後まで 24 時間ごとに採尿してもらった。

検体の生体試料分析は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて実施した。この分析法による各分析対象物質の感度下限は 4 ng/mL であった。

6.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、心電図、バイタルサインおよび身体検査所見により評価した。

6.1.15 統計手法

- 薬物動態

  標準的な血漿中および尿中薬物動態パラメータを算出した。血漿中濃度は記述統計量を用いて要約した。用量比例性はパワーモデルを用いて評価した。

- 安全性

  有害事象は MedDRA（バージョン 5.1）を用いて基本語 (PT) および器官別大分類別に要約した。

6.2 結果／結論の要約

6.2.1 症例の内訳および解析対象集団

23 例（プラセボ群 8 例、BAL4815 100 mg 群 6 例、BAL4815 200 mg 群 6 例、BAL4815 400 mg 群 3 例）が試験に参加し、治験薬を投与された。中止例はいなかった。被験者の平均年齢 (SD) は 26.2 (6.40) 歳であった。平均 BMI (SD) は 22.35 (2.22) kg/m^2 であった。大多数 (96%) が白人であった。

表 6-1 人口統計学的特性および他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Characteristic Category/Statistic	Treatment Group:				Total
	BAL4815 100 mg (n = 6)	BAL4815 200 mg (n = 6)	BAL4815 400 mg (n = 3)	Placebo (n = 8)	(n = 23)
Age (years):					
Mean (SD)	27.0 (7.51)	25.7 (2.73)	30.7 (12.50)	24.4 (5.01)	26.2 (6.40)
Median	23.5	25.5	25.0	22.5	24.0
Min – Max	23 – 42	22 – 29	22 – 45	20 – 36	20 – 45
Race:					
Caucasian/white	6 (100%)	5 (83%)	3 (100%)	8 (100%)	22 (96%)
Oriental	0	1 (17%)	0	0	1 (4%)
Currently consume alcohol:					
No	1 (17%)	2 (33%)	0	4 (50%)	7 (30%)
Yes	5 (83%)	4 (67%)	3 (100%)	4 (50%)	16 (70%)
Currently consume caffeine:					
No	2 (33%)	3 (50%)	0	5 (63%)	10 (43%)
Yes	4 (67%)	3 (50%)	3 (100%)	3 (38%)	13 (57%)
Currently smoking:					
No	4 (67%)	5 (83%)	3 (100%)	8 (100%)	20 (87%)
Yes	2 (33%)	1 (17%)	0	0	3 (13%)
BMI (kg/m^2):					
Mean (SD)	22.47 (1.98)	22.95 (2.33)	19.83 (2.36)	22.75 (1.99)	22.35 (2.22)
Median	21.95	23.55	19.00	22.50	22.50
Min – Max	20.4 – 25.7	20.1 – 25.6	18.0 – 22.5	19.1 – 26.0	18.0 – 26.0

All volunteers who received study medication (Safety Population)

BMI: body mass index; Max: maximum; Min: minimum

Source: 9766-CL-0001（WSA-CP-001）試験 CSR Section 12.1.3, Table 2.1 and Table 2.2（5.3.3.1-2）

6.2.2 薬物動態

1つ以上の薬物動態パラメータを算出するのに十分な数の血液検体が採取された被験者は15例であった。BAL8557 および BAL8728 の血漿中濃度はほとんどの評価時点で定量下限未満 (BLQ) であったため、これらの薬物動態パラメータは算出しなかった。BAL4815 の血漿中濃度データおよび薬物動態パラメータは、本試験の総括報告書に要約する。いずれの被験者でも、血漿中 BAL4815 濃度は速やかに上昇し、T_{max} の中央値は 1.9～3 時間以内であった。$T_{1/2}$ は、用量にかかわらず、56.2～73.5 時間であった。見かけの全身クリアランス (CL/F) は、1,957 mL/h（400 mg 投与後）～2,805 mL/h（100 mg 投与後）であった。BAL4815 の血漿中 C_{max} の平均値は、100～400 mg の用量範囲で用量に比例した上昇を示した。AUC_{inf} および AUC_{last} は用量増加に伴って増加したが、増加の程度は用量に比例しなかった。C_{max} については、95%信頼区間に 0 が含まれたため、用量比例性が認められたが、AUC_{inf} および AUC_{last} については用量比例性が認められなかった。

表 6-2 BAL4815 の薬物動態パラメータの平均値 (PKAS)

Dose	Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h)	Vz/F (L)
100 mg	n	6	6	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	1446.7 (176.651)	1.881 (0.1854)	36276.6 (6695.90)	36738.8 (6744.32)	62.301 (20.8087)	2805.2 (548.88)	246.72 (78.336)
	Median	1516.0	1.975	37335.1	37683.0	62.472	2675.6	217.40
	Min, Max	1191, 1629	1.58, 2.03	26694, 43744	27303, 44448	39.23, 96.81	2250, 3663	165.1, 369.6
200 mg	n	6	6	6	6	6	6	6
	Mean (SD)	2587.8 (449.024)	1.925 (0.5506)	77202.5 (10855.03)	77891.7 (10683.72)	73.515 (12.3180)	2609.2 (365.10)	280.87 (82.842)
	Median	2680.0	1.800	78664.1	79105.0	72.478	2531.2	264.60
	Min, Max	1853, 3097	1.50, 2.95	62935, 91588	64207, 92466	54.39, 92.57	2163, 3115	185.0, 416.0
400 mg	n	3	3	3	3	3	3	3
	Mean (SD)	5566.3 (211.342)	2.700 (0.5487)	209377.9 (41559.70)	210586.0 (41631.19)	56.206 (2.4770)	1956.6 (433.73)	159.44 (41.515)
	Median	5507.0	3.000	228027.8	229140.7	56.470	1745.7	135.94
	Min, Max	5391, 5801	2.07, 3.03	161760, 238346	162904, 239714	53.61, 58.54	1669, 2455	135.0, 207.4

All volunteers from the Safety Population for whom sufficient plasma concentration data were available to derive at least 1 pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic Analysis Set)

Max: maximum; Min: minimum

Source: 9766-CL-0001（WSA-CP-001）試験 CSR Section 12.4.2, Table 20（5.3.3.1-2）

表 6-3 BAL4815 の薬物動態パラメータの用量比例性（100～400 mg） (PKAS)

Parameter	Slope	95% CI for Slope
AUC_{inf}/Dose ([h*ng/mL]/mg)	0.236	(0.045, 0.428)
AUC_{last}/Dose ([h*ng/mL]/mg)	0.241	(0.047, 0.435)
C_{max}/Dose ([ng/mL]/mg)	-0.045	(-0.206, 0.116)

All volunteers from the Safety Population for whom sufficient plasma concentration data were available to derive at least 1 pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic Analysis Set)

Source: 9766-CL-0001（WSA-CP-001）試験 CSR Section 12.4.3, Table 21（5.3.3.1-2）

6.2.3 安全性

治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) の発現例数は 8 例 (30%) であった（プラセボ群 1 例、BAL4815 100 mg 群 3 例、BAL4815 200 mg 群 3 例、BAL4815 400 mg 群 1 例）。留意すべき点として、一覧表 18.1 および一覧表 19.1 では、頭痛 1 件が TEAE に分類されない AE として集計されているが、表 6-4 および本文は修正されており、この頭痛を TEAE として集計している。死亡例、重篤な有害事象 (SAE) および AE による試験中止例は認められなかった。PT として結膜炎、上腹部痛、下痢、悪心、インフルエンザ様疾患、浮動性めまい、頭痛および咽

頭炎に分類される AE が報告された。発現例数が 2 例以上の PT はなかった。BAL4815 100 mg 群の 2 例および BAL4815 400 mg 群の 1 例に発現した AE（上腹部痛、下痢、悪心および浮動性めまい）は、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された。注目すべき AE は認められなかった。重度または生命を脅かす AE は認められなかった。

表 6-4 治験薬投与後に発現した有害事象の発現例数の器官別大分類および PT 別の要約（安全性解析対象集団）

Category MedDRA (v5.1) System Organ Class Preferred Term	Treatment Group:				Total
	BAL4815 100 mg (n = 6)	BAL4815 200 mg (n = 6)	BAL4815 400 mg (n = 3)	Placebo (n = 8)	(n = 23)
Total volunteers in Safety Population	6	6	3	8	23
Total number of AEs	3	2	2	1	8
Number volunteers with at least 1 AE	3 (50%)	2 (33%)	1 (33%)	1 (13%)	7 (30%)
Eye Disorders					
Conjunctivitis	1 (17%)	0	0	0	1 (4%)
Gastrointestinal Disorders					
Abdominal pain upper	1 (17%)	0	0	0	1 (4%)
Diarrhoea NOS	1 (17%)	0	0	0	1 (4%)
Nausea	0	0	1 (33%)	0	1 (4%)
General Disorders and Administration Site Conditions					
Influenza-like illness	0	1 (17%)	0	0	1 (4%)
Nervous system disorders					
Dizziness	0	0	1 (33%)	0	1 (4%)
Headache	0	1 (17%)†	0	1 (13%)	2 (9%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders					
Pharyngitis	0	1 (17%)	0	0	1 (4%)

†Note that Lisitngs 18.1 and 19.1 include one incidence of headache (Volunteer [redacted], day 12) as non-TEAE. Table 4 has been corrected to include this as a TEAE event.

All volunteers who received study medication (Safety Population)

AE: adverse event; NOS: not otherwise specified

Source: 9766-CL-0001（WSA-CP-001）試験 CSR Section 12.6.1, Table 3（5.3.3.1-2）

臨床検査値、バイタルサインおよび心電図パラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。

6.2.4 結論

経口投与後、プロドラッグ BAL8557 および分解生成物 BAL8728 の血漿中濃度は、ほとんどの評価時点で BLQ であったため、これらの分析対象物質の薬物動態パラメータは算出できなかった。血漿中 BAL4815 濃度は用量に比例した上昇を示し、T_{max} は約 2～3 時間であった。BAL4815 の血漿中 $T_{1/2}$ の平均値は 100～400 mg の用量範囲で 56～74 時間であった。CL/F は 1,957 mL/h（400 mg 投与後）～2,805 mL/h（100 mg 投与後）であり、V_z/F は 100～400 mg の用量範囲で 159.4～280.9 L であった。

BAL4815 を 100～400 mg の用量範囲で経口投与したとき、BAL4815 の C_{max} は用量に比例した上昇を示した。しかし、AUC_{inf} および AUC_{last} の増加の程度は用量に比例しなかった。被験者数が少なかったため、最終的な結論を得ることはできなかった。

BAL8557 投与は忍容性が良好であった。AE の発現割合は低く、発現例数が 2 例以上の AE はなかった。臨床的に重要な臨床検査値異常、バイタルサイン、または安全性上の懸念が示唆される心電図に、特定のパターンは認められなかった。2 例で一過性の総ビリルビン上昇が認められたが、他の肝機能検査値異常を伴わず、潜在的な DILI の基準に達しなかった。

7. 9766-CL-0002（WSA-CP-002）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.1-3］

7.1 概要

7.1.1 試験の標題

健康男性被験者にプロドラッグ BAL8557 を用量漸増法で単回静脈内投与したときの BAL4815 の薬物動態および安全性の評価

7.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

7.1.3 治験実施医療機関

ノイウルム（ドイツ）

7.1.4 公表文献

Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Maares J, Heep M, Spickerman J, Weidekamm E, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusion and oral administration of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jan;50(1):286-93.

7.1.5 試験期間

各被験者のスクリーニング期間は 2～21 日間、投与後のフォローアップ期間は 10～25 日間であり、試験全体の参加期間は 12～46 日間であった。1 例目のスクリーニングから最終例の試験終了までの総試験期間は約 3 ヵ月間であった。

最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

7.1.6 開発フェーズ

I 相

7.1.7 試験の目的

7.1.7.1 主要目的

- プロドラッグ BAL8557 を用量漸増法で単回静脈内投与したときの BAL4815 の薬物動態を評価する。
- BAL8557 を用量漸増法で単回静脈内投与したときの安全性および忍容性を検討する。

7.1.7.2 副次目的

- プロドラッグ BAL8557 を用量漸増法で単回静脈内投与したときの BAL8557 およびプロドラッグの分解生成物 BAL8728 の薬物動態を（測定可能な濃度に応じて）評価する。

7.1.8 試験方法

本試験は、3 用量を逐次投与した単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増単回投与試験であった。BAL4815 換算量 50 mg、100 mg および 200 mg を投与する計画であった。実際の投与量は、BAL4815 換算量で 40 mg、80 mg および 160 mg であった。

7.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数、登録被験者数および解析被験者数はいずれも 24 例であった。

7.1.10 診断と主な選択基準

腎機能および血液学的機能が正常で、ボディマス指数 (BMI) が 18～30 kg/m^2 の 18～45 歳の健康男性を、試験対象とした。悪心の既往がある者、コーヒーまたは茶の摂取量が 1 日 5 杯を超える者、喫煙本数が 1 日 5 本またはそれに相当する量を超える者、肝酵素の誘導または阻害作用を有することが知られている薬剤を、試験開始前 2 ヵ月以内に使用した者、治験薬投与前 1 週間以内に何らかの薬剤を併用した者のいずれかに該当する者は、組入れ不適格とした。

7.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

1 バイアル当たりの BAL8557 含量 361 mg（BAL4815 換算量 200 mg）の BAL8557 静注液用粉末。60 分かけて静脈内投与した。バッチ番号 02M13501-01A を使用した。

7.1.12 投与期間（または試験期間）

単回投与

7.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

プラセボは 0.9%塩化ナトリウム静注液とした。

7.1.14 評価基準

7.1.14.1 薬物動態

BAL4815、BAL8557（血漿のみ）および BAL8728 濃度を測定するため、血液検体および尿検体を下記の評価時点に採取することとした。

<u>血液</u>

投与前、投与開始 0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.5、2、3、4、6、8、10、12、14、16、24、36、48、60、72、96、120、144、168、192、216、240、264、288、312、360、384 および 408 時間後、または BAL4815 濃度が 2 日連続で定量下限未満 (BLQ) になるまで採血することとした。

尿

投与前、投与開始 0～6 時間後、6～12 時間後、12～24 時間後、24～36 時間後および 36～48 時間後、その後、被験者は帰宅とし、投与 168 時間後まで 24 時間ごとに採尿することとした。

検体の生体試料分析は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて実施した。この分析法による BAL8557、BAL8728 および BAL4815 の定量下限 (LLOQ) は 5 ng/mL であった。

7.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、心電図およびバイタルサインにより評価した。

7.1.15 統計手法

- 薬物動態

  標準的な血漿中および尿中薬物動態パラメータを算出した。血漿中濃度は記述統計量を用いて要約した。用量比例性はパワーモデルを用いて評価した。

- 安全性

  有害事象は MedDRA（バージョン 5.0）用語を用いて、基本語 (PT) および器官別大分類別に要約した。

7.2 結果／結論の要約

治験実施計画書からの重大な逸脱が 1 件認められた。コホート 1、2 および 3 に投与された BAL8557 静注液の液量は 250 mL でなく 200 mL であった。目標とする投与量は 250 mL に溶解されていた。この逸脱の結果として、本試験の健康被験者に対する静脈内投与量が、計画した投与量（BAL4815 換算量 50、100 および 200 mg）より 20%低くなった（BAL4815 換算量 40、80 および 160 mg）。したがって、最高用量の静注用バッグ中の濃度 (200 mg/250 mL) は BAL4815 換算量で 0.8 mg/mL (1.49 mg/mL BAL8557) であった。

7.2.1 症例の内訳および解析対象集団

24 例の健康被験者（プラセボ群 6 例、BAL4815 40 mg 群 6 例、BAL4815 80 mg 群 6 例、BAL4815 160 mg 群 6 例）が本試験に参加し、治験薬を投与された。中止例はいなかった。被験者の平均年齢 (SD) は 35 (7.42) 歳であった。平均 BMI (SD) は 23.98 (2.59) kg/m^2 であった。全例が白人であった。

表 7-1 人口統計学的特性および他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Characteristic Category/Statistic	Treatment Group:				Total (n = 24)
	BAL4815 40 mg (n = 6)	BAL4815 80 mg (n = 6)	BAL4815 160 mg (n = 6)	Placebo (n = 6)	
Age (years):					
Mean (SD)	34.83 (6.97)	37 (8.00)	33.83 (7.25)	34.33 (9.03)	35 (7.42)
Median	34.5	38.5	35.5	38.5	36.5
Min, Max	27, 45	28, 45	23, 43	21, 42	21, 45
Race:					
Caucasian/white	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	24 (100.0%)
Currently consume alcohol:					
No	2 (33.3%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)	10 (41.7%)
Yes	4 (66.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	5 (83.3%)	14 (58.3%)
Currently consume caffeine:					
No	1 (16.7%)	0	0	2 (33.3%)	3 (12.5%)
Yes	5 (83.3%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	4 (66.7%)	21 (87.5%)
Currently smoking:					
No	4 (66.7%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	4 (66.7%)	14 (58.3%)
Yes	2 (33.3%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	10 (41.7%)
BMI (kg/m^2):					
Mean (SD)	24.82 (2.82)	23.98 (2.96)	22.78 (2.23)	24.33 (2.54)	23.98 (2.59)
Median	25.6	25.1	23.3	23.9	24.25
Min, Max	21.4, 28.6	20.1, 27.5	18.9, 25.2	21, 27.9	18.9, 28.6

All healthy volunteers who received study medication (Safety Population)

BMI: body mass index; Min: minimum; Max: maximum

Source: 9766-CL-0002（WSA-CP-002）試験 CSR Section 12.1.3, Table 2.1 and 2.2（5.3.3.1-3）

7.2.2 薬物動態

BAL8557：BAL8557 の平均 C_{max} は用量増加に伴って上昇した。T_{max} の中央値は、40 mg、80 mg および 160 mg 投与後でそれぞれ 0.5 時間、0.375 時間および 0.75 時間であった。平均 AUC_{last} は、投与した用量範囲で 15.564～254.741 h*ng/mL であった。

表 7-2 BAL8557 の薬物動態パラメータの平均値

Dose	Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
40 mg (n = 6)	Mean (SD)	30.58 (6.6952)	0.542 (0.2923)	15.564 (5.4205)
	Median	30.70	0.500	14.108
	Min, Max	23.1, 41	0.25, 1.00	10.77, 25.67
80 mg (n = 6)	Mean (SD)	121.2 (107.05)	0.458 (0.2458)	78.418 (70.4068)
	Median	100.8	0.375	60.340
	Min, Max	33.3, 328	0.25, 0.75	23.71, 215.53
160 mg (n = 6)	Mean (SD)	351.3 (178.76)	0.583 (0.2582)	254.741 (135.4872)
	Median	377.5	0.750	262.005
	Min, Max	124, 604	0.25, 0.75	93.68, 448.54

All healthy volunteers who provided an adequate number of blood samples to calculate at least 1 of the primary plasma pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set)

Min: minimum; Max: maximum.

Source: 9766-CL-0002（WSA-CP-002）試験 CSR Section 12.4.3, Table 20.2（5.3.3.1-3）

BAL4815：BAL4815 の平均 C_{max} は用量増加に伴って上昇した。T_{max} の中央値は、40 mg 投与後で 0.750 時間、80 mg および 160 mg 投与後で 1 時間であり、静脈内投与の終了時に一致した。平均 $T_{1/2}$ は投与した用量範囲で 81.557～92.703 時間であった。全身クリアランス (CL_{tot}) の平均値は、40 mg 投与後の 4,044.6 mL/hr から 160 mg 投与後の 2,283.5 mL/hr まで、用量増加に伴って低下した。分布容積 (V_z) の平均値は、490.21 L（40 mg 投与後）～265.20 L（160 mg 投与後）であった。

表 7-3 BAL4815 の薬物動態パラメータの平均値

Dose	Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{inf} (h*ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL_{tot} (mL/h)	Vz (L)
40 mg (n = 6)	Mean (SD)	445.8 (76.072)	0.750 (0.2236)	10341.8 (3990.89)	11509.5 (4822.51)	81.557 (53.8145)	4044.6 (1695.70)	490.21 (210.452)
	Median	463.5	0.750	10081.1	10848.1	70.984	3714.1	500.68
	Min, Max	345, 527	0.50, 1.00	6008, 15788	6472, 18371	31.85, 165.80	2177, 6180	239.2, 807.5
80 mg (n = 6)	Mean (SD)	1030 (184.12)	0.917 (0.1291)	24700.9 (5975.85)	26194.3 (6359.50)	92.703 (46.0201)	3224.9 (867.82)	405.45 (191.995)
	Median	1029	1.000	24736.4	25683.1	99.233	3137.1	366.96
	Min, Max	782, 1260	0.75, 1.00	16465, 32558	16880, 34789	36.89, 149.85	2300, 4739	181.0, 746.2
160 mg (n = 6)	Mean (SD)	2472 (374.19)	0.958 (0.1021)	71122.2 (12628.54)	72134.3 (12868.15)	83.735 (41.6774)	2283.5 (442.50)	265.20 (106.446)
	Median	2440	1.000	74328.0	75503.3	71.098	2124.9	248.80
	Min, Max	2000, 2900	0.75, 1.00	53988, 83011	54443, 84534	49.82, 158.50	1893, 2939	160.7, 432.8

All healthy volunteers who provided an adequate number of blood samples to calculate at least 1 of the primary plasma pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set)

Min: minimum; Max: maximum.

Source: 9766-CL-0002（WSA-CP-002）試験 CSR Section 12.4.2, Table 20.1（5.3.3.1-3）

BAL8728：BAL8728 の平均 C_{max} は用量増加に伴って上昇した。T_{max} の中央値は、40 mg 投与後で 1.000 時間、80 mg 投与後で 0.875 時間、160 mg 投与後で 1.000 時間であった。平均 AUC_{last} は、投与した用量範囲で 89.485～640.14 h*ng/mL であった。

表 7-4 BAL8728 の薬物動態パラメータの平均値

Dose	Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)
40 mg (n = 6)	Mean (SD)	80.47 (7.9283)	1.000 (0.000)	89.485 (12.8326)
	Median	80.90	1.000	93.306
	Min, Max	68.6, 90	1.00, 1.00	71.50, 105.04
80 mg (n = 6)	Mean (SD)	209.3 (68.020)	0.875 (0.1369)	229.95 (62.512)
	Median	214.0	0.875	221.84
	Min, Max	130, 283	0.75, 1.00	158.1, 310.8
160 mg (n = 6)	Mean (SD)	614.7 (139.98)	0.917 (0.1291)	640.14 (111.471)
	Median	662.0	1.000	636.90
	Min, Max	430, 741	0.75, 1.00	467.8, 769.1

All healthy volunteers who provided an adequate number of blood samples to calculate at least 1 of the primary plasma pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set)

Min: minimum; Max: maximum.

Source: 9766-CL-0002（WSA-CP-002）試験 CSR Section 12.4.4, Table 20.3（5.3.3.1-3）

BAL4815 の AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の用量比例性を、BAL4815 換算量 40～160 mg の範囲で評価した。ad hoc SAP に規定されているように、AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の 95% CI に 0 が含まれなかったため、これらの薬物動態パラメータのいずれについても、用量比例性は認められなかった。

表 7-5 BAL4815 の薬物動態の用量比例性

Parameter	Slope	95% CI for Slope
AUC_{inf}/Dose ([h*ng/mL]/mg)	0.368	(0.102, 0.634)
AUC_{last}/Dose ([h*ng/mL]/mg)	0.428	(0.174, 0.683)
C_{max}/Dose ([ng/mL]/mg)	0.238	(0.091, 0.385)

All healthy volunteers who provided an adequate number of blood samples to calculate at least 1 of the primary plasma pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set)

Source: 9766-CL-0002（WSA-CP-002）試験 CSR Section 12.4.5, Table 21（5.3.3.1-3）

7.2.3 安全性

治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) の発現例数は 5 例 (20.8%) であった（プラセボ群 2 例、BAL4815 40 mg 群 2 例、BAL4815 80 mg 群 0 例、BAL4815 160 mg 群 1 例）。死亡例、重篤な有害事象 (SAE) および AE による試験中止例は認められなかった。留意すべき点として、一覧表 18.1 および一覧表 19.1 では、鼻出血 1 件（被験者番号 [redacted]、Day 10）が TEAE に分類されない AE として集計されているが、表 7-6 および本文は修正されており、この鼻出血を TEAE として集計している。PT の上腹部痛、排便回数増加、軟便、単純ヘルペスおよび頭痛に分類される AE が報告された。発現割合が最も高かった AE は頭痛であり、全体で 2 例に発現した。その他に発現例数が 2 例以上であった PT はなかった。

表 7-6 治験薬投与後に発現したすべての有害事象

MedDRA (5.1) System Organ Class/ Preferred Term	BAL4815 40 mg (n = 6)	BAL4815 80 mg (n = 6)	BAL4815 160 mg (n = 6)	Placebo (n = 6)	Total (n = 24)
Healthy Volunteers with at Least 1 AE	3 (50.0%)	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)	5 (20.8%)
Gastrointestinal Disorders					
Abdominal pain upper	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
Frequent bowel movements	0	0	1 (16.7%)	0	1 (4.2%)
Loose stools	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.2%)
Infections and Infestations					
Herpes simplex	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.2%)
Nervous System Disorders					
Headache NOS	2 (33.3%)	0	1 (16.7%)	0	3 (12.5%)
Respiratory, Thoraic and Mediastinal Disorders					
Epistaxis	1 (16.7%)†				1 (4.2%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders					
Contusion	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.2%)

†Volunteer [redacted], day 10 epistaxis included in this table.

All healthy volunteers who received study medication (Safety Population)

NOS: not otherwise specified; AE: adverse event.

Source: 9766-CL-0002（WSA-CP-002）試験 CSR Section 12.6.1, Table 3（5.3.3.1-3）

治験薬との因果関係がある AE は、PT の上腹部痛、排便回数増加、軟便、単純ヘルペスおよび頭痛に分類される AE であった。治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された AE は、BAL4815 40 mg 群の 2 例（頭痛）、BAL4815 160 mg 群の 3 例（上腹部痛、排便回数増加および頭痛）およびプラセボ群の 2 例（軟便および単純ヘルペス）に発現した。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータおよび身体検査所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。肝毒性の基準に合致した被験者はいなかった。

7.2.4 結論

イサブコナゾール (BAL4815) の血漿中濃度は用量増加に伴って上昇し、投与終了 1 時間後に最高濃度に到達した。BAL4815 の消失半減期は長かった。イサブコナゾニウム塩酸塩 (BAL8557) および不活性分解生成物 (BAL8728) の血漿中濃度は低かったが、投与終了 0.5～1.0 時間後に最高濃度に到達し、投与終了 4 時間後より後の時点では検出不能であった。

BAL4815 の AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} は、40～160 mg の用量範囲で用量比例性を示さなかった。しかし、この結論は被験者数が少なかったことによる可能性がある。

プロドラッグイサブコナゾニウム塩酸塩 (BAL8557) は忍容性が良好であり、AE、臨床的に重要な臨床検査値異常、バイタルサイン、または心電図に、安全性上の懸念が示唆されるような特定のパターンは認められなかった。

8. 9766-CL-0003 (WSA-CP-003) 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.1-4］

8.1 概要

8.1.1 試験の標題

健康男性被験者にプロドラッグ BAL8557 を反復経口投与および反復静脈内投与したときの BAL4815 の薬物動態および安全性の評価 (WSA-CP-003)

8.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], MD

8.1.3 治験実施医療機関

本試験は、[redacted]｛ノイウルム（ドイツ）｝で実施した。

8.1.4 公表文献

Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Maares J, Heep M, Spickerman J, Weidekamm E, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusion and oral administration of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Jan;50(1):286-93.

8.1.5 試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

8.1.6 開発フェーズ

I 相

8.1.7 試験の目的

8.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、反復経口投与後および反復静脈内投与後のイサブコナゾールの薬物動態を評価することと、反復経口投与後および反復静脈内投与後のイサブコナゾールの安全性および忍容性を評価することであった。

8.1.7.2 副次目的

本試験の副次目的は、経口投与後および静脈内投与後のイサブコナゾールおよび不活性分解生成物 BAL8728 の薬物動態を（測定可能な濃度に応じて）評価することであった。

8.1.7.3 三次目的

三次目的は、ベースライン時および投与期間中に 24 時間尿中の 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を評価することであった。

8.1.8 試験方法

本試験は、イサブコナゾールの単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験であり、2 用量の逐次経口投与（コホート 1 および 2）および 2 用量の逐次静脈内投与（コホート 3 および 4）を行った。プロドラッグ BAL8557（イサブコナゾニウム塩酸塩）は投与後、2 つの成分、すなわち活性成分である BAL4815（イサブコナゾール）と、不活性成分である BAL8728（BAL8557 の不活性分解生成物）へと変換される。イサブコナゾールが活性成分であることから、以降、被験薬は「イサブコナゾール」と表記し、用量は有効成分量で表示する。

健康男性被験者 32 例が本試験に参加した。4 つのコホートに 8 例ずつを割り付けた。各コホート内で、8 例をイサブコナゾール投与（6 例）またはプラセボ投与（2 例）に無作為に割り付けた。以下のデザインに従って、各試験日の朝に、イサブコナゾールまたはプラセボを 1 日 1 回経口投与または静脈内投与した。

- コホート 1 では、Day 1 にイサブコナゾールの負荷用量 100 mg を経口投与後、Day 2～Day 21 にイサブコナゾールの維持用量 50 mg/日を 20 日間反復経口投与するか、Day 1～Day 21 にプラセボを反復経口投与した。
- コホート 2 では、Day 1 にイサブコナゾールの負荷用量 200 mg を経口投与後、Day 2～Day 21 にイサブコナゾールの維持用量 100 mg/日を 20 日間反復経口投与するか、Day 1～Day 21 にプラセボを反復経口投与した。
- コホート 3 では、Day 1 にイサブコナゾールの負荷用量 100 mg を一定速度で 1 時間かけて静脈内投与後、Day 2～Day 14 にイサブコナゾールの維持用量 50 mg/日を 13 日間反復静脈内投与するか、Day 1～Day 14 にプラセボを反復静脈内投与することとした。
- コホート 4 では、Day 1 にイサブコナゾールの負荷用量 200 mg を一定速度で 1 時間かけて静脈内投与後、Day 2～Day 14 にイサブコナゾールの維持用量 100 mg/日を 13 日間反復静脈内投与するか、Day 1～Day 14 にプラセボを反復静脈内投与することとした。

本試験の完了後、コホート 3 および 4 への静脈内投与量が目標用量より 20%低かったこと、すなわち、被験薬の 1 回の静脈内投与量が溶液 250 mL に溶解されたが、投与液量が 200 mL のみであったことが確認された。したがって、コホート 3 および 4 では、イサブコナゾールの負荷用量が 100 および 200 mg でなく、80 および 160 mg であり、維持用量が 50 および 100 mg/日でなく、40 および 80 mg/日であった。この逸脱は、治験実施計画書の改訂版に含められなかったが、post-hoc の統計計画書 (SAP) では、薬物動態解析に使用する用量が変更された。

経口投与コホート 1 および 2 では、Day 1、Day 8、Day 14 および Day 21 の投与前、投与 15、30、45、60、75、90 分後、2、3、4、6、8、10、12、14、16、24 時間後に、薬物動態用血液検体を採取した。Day 22 および Day 23 に、最終投与 (Day 21) の 36、48、60、72 時間後の薬物動態用血液検体を採取した。最終投与の 96、120、240、360 および 480 時間後にも薬物動態用検体を採取した。静脈内投与コホート 3 および 4 では、Day 1、Day 8 および Day 14 の投与前、投与開始 15、30、45、60、75、90 分後、2、3、4、6、8、10、12、14、16、24 時間後に薬物動態用血液検体を採取した。Day 15 および Day 16 に、最終投与 (Day 14) 開始 36、48、60、72

時間後の薬物動態用血液検体を採取した。最終投与の 96、120、240、360、480 時間後にも薬物動態用検体を採取した。Day −1、Day 1、Day 8、Day 14 およびフォローアップ時に、尿中の 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を評価した。バイタルサイン測定、体温、12 誘導心電図 (ECG) 、臨床検査、有害事象 (AE) の評価などの安全性評価を、事前に規定した評価時点で実施した。

8.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数は 32 例であった。健康男性 32 例を試験に登録し、安全性解析対象集団とした。治験薬の実薬を投与された 24 例全例を、薬物動態解析対象集団 (PKAS) として評価した。

8.1.10 診断と主な選択基準

18～45 歳の健康男性で、腎機能が正常｛クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が 80 mL/min 以上｝、血液学的検査値および肝機能検査値が基準範囲内で、なおかつボディマス指数 (BMI) が 18～30 kg/m^2 の者を本試験の対象とした。

8.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

経口投与用の被験薬は、1 カプセル当たりの含量がイサブコナゾール相当量で 50 mg または 100 mg の硬ゼラチンカプセル（それぞれロット番号 2048-3003 および 2048-3001）として供給された。静脈内投与用の被験薬は、静注液用の凍結乾燥粉末（ロット番号 02M13501-01A）として供給された。経口投与用のマッチングプラセボも供給された（ロット番号 2048-3002 および 2048-3004）。プラセボの静脈内投与に割り付けられた被験者には、実薬の静注液と pH を一致させた 0.9%塩化ナトリウム静注液を投与した。

コホート 1 および 2 では、Day 1～Day 21 にイサブコナゾールを投与した。Day 1 に、負荷用量 100 mg（コホート 1）または 200 mg（コホート 2）を単回経口投与した。Day 2～Day 21 に、50 mg/日（コホート 1）または 100 mg/日（コホート 2）を反復経口投与した。コホート 3 および 4 では、Day 1～Day 14 にイサブコナゾールを投与した。Day 1 に、負荷用量 80 mg（コホート 3）または 160 mg（コホート 4）を単回静脈内投与した。Day 2～Day 14 に、40 mg/日（コホート 3）または 80 mg/日（コホート 4）を反復静脈内投与した。治験薬はすべて、一晩 10 時間以上絶食後の朝に投与した。カプセルは水 200 mL と共に経口投与した。治験薬の静脈内投与は、一定速度で 1 時間かけて行った。

8.1.12 投与期間（または試験期間）

被験者は Day −1 に治験実施医療機関に来院後、（経口投与コホート 1 および 2 は Day 21、静脈内投与コホート 3 および 4 は Day 14 の）最終投与が終了し、投与 24 時間後の薬物動態用血液検体が採取されるまで入院とした。フォローアップのための来院は、治験薬最終投与の 20 (+3) 日後に行った。

8.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

8.1.14 評価基準

本試験では、有効性を評価しなかった。

8.1.14.1 薬物動態

血漿中のイサブコナゾール、BAL8557 および BAL8728 濃度を分析した（検出可能であった場合）。低用量群および高用量群で算出した薬物動態パラメータは、投与経路（静脈内投与または経口投与）に応じて、AUC、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、C_{trough}、CL または CL/F、V_z または V_z/F であった。

8.1.14.2 薬力学

24 時間尿中の 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール濃度比は、肝臓のチトクロム P450 (CYP) 3A 活性誘導のパラメータとして確立されている。6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を評価するため、ベースライン（投与開始前）である Day −1、Day 1、Day 8、Day 14 およびフォローアップ時に 24 時間尿検体を採取した。

8.1.14.3 安全性

安全性評価項目は、試験終了まで評価された AE、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）、バイタルサイン測定値、体温、12 誘導心電図および CL_{CR} などとした。

8.1.15 統計手法

本試験で実施した統計手法の詳細は、post-hoc SAP および治験実施計画書に示す。Astellas は、薬物動態評価および追加の安全性評価を含めるため、post-hoc SAP を作成した。本試験の主要目的および副次目的は、original の解析でなく、post-hoc SAP の記載に従って解析した。本概要に示す統計手法は、post-hoc SAP を反映している。

- 薬物動態

  PKAS は、安全性解析対象集団のうち、主な薬物動態パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な薬物動態データが得られた全例で構成した。

  各評価時点の血漿中濃度および薬物動態パラメータは、一覧表、表およびグラフに適宜提示した。記述・要約統計量として、被験者数、算術平均、幾何平均、変動係数 (CV) 、標準偏差 (SD) 、最小値、中央値および最大値を適宜求め、用量別および投与経路別に提示した。記述統計量の算出時および個別被験者の薬物動態パラメータの推定時には、定量下限 (LLOQ) を下回る濃度は 0 とみなした。個別被験者データの半数以上が 0 であった場合、SD および CV を算出しなかった。1 つ以上の値が LLOQ 未満であった場合、幾何平均を算出しなかった。ある被験者で、いずれかの分析対象物質の値がすべて LLOQ 未満であった場合、その当該物質のすべての薬物動態パラメータを欠測値とみなした。

  イサブコナゾールの一部の薬物動態パラメータについて、用量補正した当該薬物動態パラメータの自然対数変換後に一元配置分散分析を実施し、得られた信頼区間 (CI) を用いて

用量比例性を評価した。用量比例性の解析を実施した薬物動態パラメータは、経口投与コホートの Day 1、Day 8、Day 14 および静脈内投与コホートの Day 1、Day 8 における AUC_{24}、経口投与コホートの Day 21 および静脈内投与コホートの Day 14 における AUC_{last}、経口投与コホートの Day 1、Day 8、Day 14、Day 21 および静脈内投与コホートの Day 1、Day 8、Day 14 における C_{max} であった。AUC_{24}、AUC_{last} および C_{max} の用量補正は、1 日の総投与量（例 : 低用量経口投与群および高用量経口投与群の Day 1 の負荷用量はそれぞれ 100 mg および 200 mg、それ以外の日の用量はそれぞれ 50 mg および 100 mg）を用いて実施した。幾何最小二乗平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲に完全に含まれた場合、用量比例性が認められると結論付けることとした。幾何最小二乗平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲から完全に逸脱した場合、用量比例性が認められないと結論付けることとした。それ以外の場合、用量比例性について結論付けられないと判断するものとした。各パラメータの用量比例性の有無に関する結論は、評価日ごとに判定した。箱ひげ図の形式でグラフ表示も行った。

- 薬力学

6β-ヒドロキシコルチゾール、コルチゾールおよび 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の検査値を一覧表に示すと共に、平均、SD、中央値、最小値および最大値を用いて要約した。

- 安全性

安全性解析対象集団は、本試験に組み入れられた被験者のうち、治験薬を投与されたすべての被験者で構成した。安全性解析対象集団は、安全性に関連するすべての解析に使用した。AE は、被験者別一覧表および頻度表に器官別に記載した。臨床検査値は被験者別一覧表に示し、治験実施計画書に規定した基準範囲から逸脱した値に目印を付すと共に、検査値が治験実施計画書に規定した基準範囲外となった被験者の例数を要約した。バイタルサインは一覧表に示すと共に、平均および SD を用いて要約した。心電図所見を一覧表に示した。身体検査の異常所見は一覧表および頻度表に示した。

本試験で定義した治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) のうち、注目すべき有害事象を以下のように特定した。急性膵炎は、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「急性膵炎（狭域）」により特定した。潜在的な腎毒性は、血清クレアチニンがベースライン値の 2 倍となったことにより特定した。精神障害の AE は、MedDRA SOC「精神障害」に分類される一部の基本語 (PT) により特定した。血小板減少症は、血小板数が 100×10^9/L（SI 単位）未満であることにより特定した。潜在的な眼毒性は、MedDRA SOC「眼障害」に分類される一部の PT により特定した。潜在的な過敏症は、SMQ の「アナフィラキシー（狭域）」および「重症皮膚副作用（狭域）」と、MedDRA の「注入部位反応 (HLT) 」および「注射部位反応 (HLT) 」により特定した。潜在的な肝毒性は、薬物性肝障害 (DILI) の標準的な臨床検査値基準により特定した。

肝毒性を評価するため、試験期間中（フォローアップ期間を含む）に以下の基準に該当した被験者の例数および割合 (%) を、投与条件（経口投与および静脈内投与、低用量および高用量）別に要約すると共に、被験者全体の集計結果を示した。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ:基準範囲上限値 (ULN) の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超
- アルカリホスファターゼ：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超

試験期間中の最悪値を使用した。臨床検査値が上記の基準のいずれかに該当した全例について、肝機能に関連するすべての臨床検査値の一覧を提示した。

8.2 結果／結論の要約

8.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康男性被験者 32 例が試験に参加し、31 例が試験を完了した。低用量静脈内投与群の 1 例が、AE（鼻咽頭炎、頭痛および下痢）により試験を中止した。32 例全例を安全性解析対象集団とし、イサブコナゾールを投与された全例を PKAS とした（表 8-1）。全例が白人男性であった。ベースライン時の人口統計学的特性は全群で同様であった（表 8-2）。

本試験に組み入れた健康男性被験者 32 例のうち、31 例は、無作為に割り付けられた投与群に応じて、被験薬またはプラセボの経口投与または静脈内投与をすべて受けた。低用量静脈内投与群の 1 例は AE により試験を中止し、治験薬の最終投与日は Day 10 であった。

8.2.2 薬物動態

（注：静脈内投与量は経口投与量より 20%低かった。）Day 21 までの反復経口投与後および Day 14 までの反復静脈内投与後、イサブコナゾール濃度はほぼ定常状態に達した。

ほぼ定常状態に到達していた最終投与日（経口投与は Day 21、静脈内投与は Day 14）におけるイサブコナゾールの $T_{1/2}$ の中央値は、両投与経路および両用量の集計値で 82～106 時間の範囲であった。

平均分布容積は、低用量および高用量経口投与群でそれぞれ 384 L および 279 L、低用量および高用量静脈内投与群でそれぞれ 418 L および 656 L であった。見かけの平均クリアランスは、用量および投与経路（経口投与および静脈内投与）にかかわらず、同程度であった。

イサブコナゾールを Day 21 まで連日経口投与し定常状態に到達した後、AUC_{tau} の幾何最小二乗平均値の比（高用量／低用量）の 90% CI は同等性判定基準 80%～125%の範囲に完全に含まれたのに対し、C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（高用量／低用量）の 90% CI 下限値は 80%をわずかに下回った。イサブコナゾールを Day 14 まで連日静脈内投与し、ほぼ定常状態に到達した後、AUC_{tau} および C_{max} の幾何最小二乗平均値の比（高用量／低用量）の 90% CI は、経口投与後の同値と比較して広く、90% CI 上限値が 125%を大きく上回った。これらの結果から、いずれの投与経路（経口投与および静脈内投与）による反復投与でも、イサブコナゾールの用量比例性が示唆されたものの、被験者数が少なかったため、最終的な結論を得ることはできなかった（表 8-3）（表 8-4）。

経口投与後の血漿中 BAL8557 濃度は検出不能であった。イサブコナゾールの経口投与後、血漿中 BAL8728 濃度は、大部分の被験者のほとんどの評価時点で LLOQ または LLOQ 付近であり、経口投与後に分解生成物がほとんどまたは全く吸収されないことが示された。イサブコナゾールを静脈内投与したとき、BAL8557 および BAL8728 の平均 C_{max} および平均 AUC_{last} は用量依存的な増加を示し、BAL8728 の総曝露量（Day 14 の AUC_{last}）は、静脈内投与後におけるイサブコナゾールの総曝露量の約 0.2%～0.3%に相当した。

8.2.3 薬力学

いずれのコホートにおいても、試験期間中に評価した 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比の平均値は、ベースライン値と同程度であった。用量、投与経路にかかわらず、イサブコナゾールによる CYP3A 活性の阻害または誘導は示唆されなかった。

8.2.4 安全性

本試験では、2 用量のイサブコナゾールを反復経口投与および反復静脈内投与したとき、忍容性は良好であった。全体として、発現割合が最も高かった AE は、頭痛（32 例中 13 例、41%）、鼻咽頭炎（32 例中 12 例、38%）および鼻炎（32 例中 7 例、22%）であった（表 8-5）。AE の発現割合は、プラセボ投与例を含むすべての投与群間で同程度であった。AE の大多数は程度が軽度または中等度であった。1 件の鼻炎は程度が重度と判断された。死亡例および重篤な有害事象 (SAE) は報告されなかった。1 例が AE（鼻咽頭炎、頭痛および下痢）により投与を中止した。特に注目すべき事象は認められなかった。臨床検査値の悪化または臨床検査値の著しい悪化に、用量または投与経路による特定のパターンは認められなかった。イサブコナゾール投与は、バイタルサインおよび身体検査所見に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。心電図にベースラインからの臨床的に重要なシフトは認められなかった。

8.2.5 結論

静脈内投与後、不活性分解生成物 BAL8728 の総曝露量（Day 14 の AUC_{last}）は、イサブコナゾールの総曝露量の約 0.2%～0.3%に相当した。経口投与後の血漿中 BAL8728 濃度は概ね検出不能であった。本試験の結果、イサブコナゾールをいずれの投与経路（経口投与および静脈内投与）で反復投与したときにも、用量比例性が示唆されたものの、被験者数が少なかったため、最終的な結論を得ることはできなかった。イサブコナゾールによる CYP3A 活性の誘導または阻害は示唆されなかった。本試験では、2 用量（低用量および高用量）のイサブコナゾールを反復経口投与および反復静脈内投与したとき、忍容性は良好であった。

表 8-1 解析対象集団

Population	Isavuconazole				Placebo		Total (n = 32)
	Oral		Intravenous		Oral	Intravenous	
	Low (n = 6)	High (n = 6)	Low (n = 6)	High (n = 6)	(n = 4)	(n = 4)	
	n (%)						
Safety population†	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	32 (100%)
Pharmacokinetic analysis set‡	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	0	0	24 (75%)

For oral administration, subjects received a loading dose of 100 or 200 mg isavuconazole on day 1 and 50 or 100 mg once-daily thereafter (days 2 to 21) in the low dose and high dose groups, respectively. For intravenous administration, subjects received a loading dose of 80 or 160 mg isavuconazole on day 1 and 40 or 80 mg once-daily thereafter (days 2 to 14) in the low dose and high dose groups, respectively.

† All enrolled subjects who received study drug.
‡ All subjects from the safety population whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter.

Source: 9766-CL-0003（WSA-CP-003）試験 CSR Section 12.1, Tables 1 and 15（5.3.3.1-4）

表 8-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	Isavuconazole				Placebo (n = 8)	Total (n = 32)
	Oral		Intravenous			
	Low (n = 6)	High (n = 6)	Low (n = 6)	High (n = 6)		
Age, years						
Mean	40.5	37.0	35.7	39.5	35.4	37.5
SD	3.94	9.01	7.47	5.32	6.00	6.46
Median	41.5	40.5	36.0	39.5	35.0	38.5
Min, Max	34, 45	21, 45	26, 44	32, 45	24, 43	21, 45
Race, n (%)						
White	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	8 (100%)	32 (100%)
Weight, kg						
Mean	80.52	79.83	79.52	80.58	79.94	80.07
SD	6.262	11.172	7.254	12.160	9.979	9.025
Median	81.25	80.65	80.25	78.35	79.85	80.35
Min, Max	71.0, 88.2	66.0, 93.7	68.0, 88.0	65.9, 100.2	61.1, 98.0	61.1, 100.2
Height, cm						
Mean	179.3	182.8	176.2	178.7	179.3	179.3
SD	6.02	9.70	6.37	5.72	6.20	6.78
Median	177.0	185.0	176.5	178.0	178.0	178.0
Min, Max	174, 189	170, 196	166, 184	171, 187	168, 186	166, 196
BMI, kg/m^2						
Mean	25.07	23.83	25.57	25.20	24.90	24.91
SD	2.037	2.187	0.535	3.370	2.990	2.381
Median	24.95	24.70	25.65	25.30	25.15	25.10
Min, Max	23.0, 28.8	20.3, 26.1	24.7, 26.1	20.9, 29.9	19.7, 29.1	19.7, 29.9

All enrolled subjects who received study drug (safety population). For oral administration, subjects received a loading dose of 100 or 200 mg isavuconazole on day 1 and 50 or 100 mg once-daily thereafter (days 2 to 21) in the low dose and high dose groups, respectively. For intravenous administration, subjects received a loading dose of 80 or 160 mg isavuconazole on day 1 and 40 or 80 mg once-daily thereafter (days 2 to 14) in the low dose and high dose groups, respectively.

BMI: body mass index, weight (kg)/height (m^2); Max: maximum; Min: minimum.

Source: 9766-CL-0003（WSA-CP-003）試験 CSR Section 12.1, Table 2（5.3.3.1-4）

表 8-3 イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約：投与経路別および評価日別
（薬物動態解析対象集団） (1)

Day Parameter Statistic	Isavuconazole			
	Oral		Intravenous	
	Low (n = 6)	High (n = 6)	Low (n = 6)	High (n = 6)
Day 1				
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	1101.7 (173.45)	1849.5 (326.32)	1276.8 (122.21)	2318.2 (445.13)
%CV	15.7	17.6	9.6	19.2
Median	1052.0	1836.0	1262.5	2264.5
Min, Max	902.4, 1402	1407, 2287	1137, 1458	1718, 3022
Geometric mean	1091.0	1825.1	1272.0	2282.9
t_{max} (h)				
Median	2.000	2.000	0.750	1.000
Min, Max	2.00, 3.00	1.25, 3.07	0.50, 1.00	0.75, 1.00
AUC_{24} (h･ng/mL)				
Mean (SD)	8680.6 (1255.51)	18048.0 (3313.20)	7260.4 (1086.49)	12780.4 (1937.87)
%CV	14.5	18.4	15.0	15.2
Median	8441.4	16774.1	7443.2	13036.4
Min, Max	7264, 10503	14891, 22556	5438, 8545	10133, 15574
Geometric mean	8606.4	17806.6	7187.3	12656.3
Day 8				
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	1202.3 (214.91)	2326.0 (472.11)	986.58 (180.454)	2519.5 (1052.40)
%CV	17.9	20.3	18.3	41.8
Median	1098.5	2300.0	985.6	2008.5
Min, Max	1032, 1485	1641, 2916	702.3, 1196	1922, 4593
Geometric mean	1187.2	2284.5	971.89	2381.8
t_{max} (h)				
Median	2.000	3.000	1.000	0.750
Min, Max	1.50, 3.00	2.00, 12.00	0.50, 1.50	0.50, 1.00
AUC_{24} (h･ng/mL)				
Mean (SD)	18023.8 (4440.76)	33881.4 (5656.67)	12315 (3747.9)	24401.2 (5847.44)
%CV	24.6	16.7	30.4	24.0
Median	15889.9	34848.4	12716	23448.8
Min, Max	14772, 25754	26069, 40158	6486, 18073	18185, 31981
Geometric mean	17618.5	33470.0	11788	23825.1
Day 14				
C_{max} (ng/mL)				
n	6	6	5	6
Mean (SD)	1401.5 (177.77)	2608.2 (365.40)	1172.3 (237.30)	2552.0 (883.20)
%CV	12.7	14.0	20.2	34.6
Median	1353.5	2632.0	1141.0	2334.0
Min, Max	1205, 1674	2033, 3151	813.3, 1436	1817, 4149
Geometric mean	1392.4	2586.2	1151.2	2441.9

表 8-3 イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約：投与経路別および評価日別
（薬物動態解析対象集団） (2)

Day Parameter Statistic	Isavuconazole			
	Oral		Intravenous	
	Low (n = 6)	High (n = 6)	Low (n = 6)	High (n = 6)
t_{max} (h)				
n	6	6	5	6
Median	3.000	2.250	1.000	1.000
Min, Max	1.25, 4.00	1.50, 4.00	0.75, 1.00	0.75, 1.50
AUC_{24} (h･ng/mL)				
n	6	6	NA	NA
Mean (SD)	21996.6 (4911.36)	41434.3 (5982.59)		
%CV	22.3	14.4		
Median	20530.3	40704.9		
Min, Max	16825, 30063	33727, 48842		
Geometric mean	21569.9	41074.4		
Day 21				
C_{max} (ng/mL)				
Mean (SD)	1366.7 (229.56)	2562.0 (434.04)	NA	NA
%CV	16.8	16.9		
Median	1297.5	2354.5		
Min, Max	1105, 1704	2213, 3154		
Geometric mean	1351.1	2532.9		
t_{max} (h)				
Median	2.250	3.500	NA	NA
Min, Max	1.50, 3.00	2.00, 4.00		
Additional Parameters From Last Dosing Day - Day 21 for Oral, Day 14 for Intravenous				
AUC_{last} (h･ng/mL)				
n	6	6	5	6
Mean (SD)	120514 (23335.0)	240879 (76284.4)	82997.3 (46323.94)	255299 (113332.5)
%CV	19.4	31.7	55.8	44.4
Median	122935	263,800	78035.4	213,803
Min, Max	93542, 148114	107829, 325725	21549, 135107	180182, 479182
Geometric mean	118594	227725	69513.0	239670
AUC_{inf} (h･ng/mL)				
n	6	6	5	4
Mean (SD)	126874 (28476.8)	246489 (78642.5)	88409.8 (52620.05)	230600 (31039.7)
%CV	22.4	31.9	59.5	13.5
Median	126,264	268,376	79446.7	226,822
Min, Max	96447, 171191	108748, 332739	22520, 155952	199131, 269622
Geometric mean	124284	232719	73026.8	229059
AUC_{tau}				
n	6	6	5	6
Mean (SD)	21509.9 (4298.23)	40204.9 (4249.12)	14229 (5329.8)	33472.9 (9513.89)
%CV	20.0	10.6	37.5	28.4
Median	19491.2	39946.7	15518	32284.2
Min, Max	18038, 27932	33815, 45583	6725, 21231	23853, 45061
Geometric mean	21174.8	40014.2	13306	32347.8

表 8-3 イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約：投与経路別および評価日別（薬物動態解析対象集団） (3)

Day Parameter Statistic	Isavuconazole			
	Oral		Intravenous	
	Low (n = 6)	High (n = 6)	Low (n = 6)	High (n = 6)
$t_{1/2}$ (h)				
n	6	6	5	4
Mean (SD)	108.938 (45.8383)	76.555 (21.9204)	98.094 (47.0768)	110.353 (17.0608)
%CV	42.1	28.6	48.0	15.5
Median	99.639	82.416	82.947	106.169
Min, Max	69.83, 198.56	34.22, 95.41	55.86, 178.97	95.01, 134.06
Geometric mean	102.684	72.843	90.789	109.415
CL_{SS}/F for Oral or CL_{SS} for Intravenous (mL/h)				
n	6	6	5	6
Mean (SD)	2396.2 (431.93)	2511.3 (274.04)	3257.8 (1586.98)	2558.3 (716.56)
%CV	18.0	10.9	48.7	28.0
Median	2573.0	2503.9	2577.7	2531.5
Min, Max	1790, 2772	2194, 2957	1884, 5948	1775, 3354
Geometric mean	2361.3	2499.1	3006.1	2473.1
V_Z /F for Oral or V_Z for Intravenous (L)				
n	6	6	5	6
Mean (SD)	384.09 (181.370)	278.89 (94.948)	418.33 (164.413)	655.50 (485.811)
%CV	47.2	34.0	39.3	74.1
Median	392.89	276.63	396.95	526.31
Min, Max	180.3, 696.7	125.4, 407.1	246.0, 665.6	254.2, 1597
Geometric mean	349.81	262.63	393.75	545.85
V_{SS} (L)				
n	NA	NA	5	6
Mean (SD)			369.55 (136.121)	504.30 (185.014)
%CV			36.8	36.7
Median			349.95	559.39
Min, Max			239.4, 588.2	224.1, 707.4
Geometric mean			351.56	469.74

All subjects from the safety population whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (pharmacokinetic analysis set)

For oral administration, subjects received a loading dose of 100 or 200 mg isavuconazole on day 1 and 50 or 100 mg once-daily thereafter (days 2 to 21) in the low dose and high dose groups, respectively.

For intravenous administration, subjects received a loading dose of 80 or 160 mg isavuconazole on day 1 and 40 or 80 mg once-daily thereafter (days 2 to 14) in the low dose and high dose groups, respectively.

AUC_{inf}: area under the analyte concentration-time curve from the time of dosing up to infinity with extrapolation of the terminal phase; AUC_{last}: area under the analyte concentration-time curve from the time of dosing to the last measurable concentration; AUC_{tau}: area under the analyte concentration-time curve during the time interval between consecutive dosing; CL_{SS}: total body clearance at steady-state conditions; CL_{SS}/F: total body clearance at steady-state conditions after extravascular dosing; CV: coefficient of variation; NA: not applicable; V_{SS}: volume of distribution at steady-state determined after intravenous dosing; V_Z: volume of distribution during terminal phase after intravenous dosing; V_Z/F: apparent volume of distribution during terminal phase after extravascular dosing

Source: 9766-CL-0003（WSA-CP-003）試験 CSR Section 12.4, Tables 17.1.1, 17.1.2, 17.1.3 and 17.1.4（5.3.3.1-4）

表 8-4 イサブコナゾールの薬物動態パラメータの用量比例性に関する評価（薬物動態解析対象集団）

Route Parameter†	Day	Geometric Least Squares Mean			90% CI§
		High‡	Low‡	Ratio High/Low§	
Oral					
AUC_{24}/dose ([h・ng/mL]/mg)	1	89.033	86.064	103.45	(87.37, 122.48)
	8	334.700	352.369	94.99	(76.87, 117.37)
	14	410.744	431.398	95.21	(78.65, 115.26)
AUC_{tau}/dose ([h・ng/mL]/mg)	21	400.142	423.495	94.49	(80.33, 111.13)
C_{max}/dose ([ng/mL]/mg)	1	9.126	10.910	83.65	(70.31, 99.52)
	8	22.845	23.744	96.21	(78.66, 117.68)
	14	25.862	27.848	92.87	(80.68, 106.90)
	21	25.329	27.022	93.73	(78.95, 111.28)
Intravenous					
AUC_{24}/dose ([h・ng/mL]/mg)	1	79.102	89.841	88.05	(74.74, 103.72)
	8	297.814	294.695	101.06	(74.42, 137.23)
AUC_{tau}/dose ([h・ng/mL]/mg)	14	404.348	332.654	121.55	(81.67, 180.91)
C_{max}/dose ([ng/mL]/mg)	1	14.268	15.900	89.74	(76.59, 105.14)
	8	29.773	24.297	122.53	(91.52, 164.05)
	14	30.524	28.781	106.06	(78.00, 144.20)

All subjects from the safety population whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (pharmacokinetic analysis set)

For oral administration, subjects received a loading dose of 100 or 200 mg isavuconazole on day 1 and 50 or 100 mg once-daily thereafter (days 2 to 21) in the low dose and high dose groups, respectively.

For intravenous administration, subjects received a loading dose of 80 or 160 mg isavuconazole on day 1 and 40 or 80 mg once-daily thereafter (days 2 to 14) in the low dose and high dose groups, respectively.

AUC_{tau}: area under the analyte concentration-time curve during the time interval between consecutive dosing

† Dose normalization was based on the dose administered on that day.

‡ The least square means of natural log-transformed parameters were transformed back to raw units.

§ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and the values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0003（WSA-CP-003）試験 CSR Section 12.4, Table 18（5.3.3.1-4）

表 8-5 有害事象の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA (v6.0) SOC Preferred term, n (%)	Isavuconazole				Placebo† (n = 8)	Total (n = 32)
	Oral		Intravenous			
	Low (n = 6)	High (n = 6)	Low (n = 6)	High (n = 6)		
All body sytems						
Subjects with at least one AE	3 (50%)	5 (83%)	5 (83%)	6 (100%)	8 (100%)	27 (84%)
Total number of AEs	5	11	13	10	14	53
Gastrointestinal disorders						
Abdominal pain NOS	1 (17%)	1 (17%)	0	0	0	2 (6%)
Diarrhoea NOS	0	0	1 (17%)	0	0	1 (3%)
Gingivitis	0	0	0	1 (17%)	0	1 (3%)
General disorders and administration site conditions						
Fatigue	0	0	1 (17%)	1 (17%)	0	2 (6%)
Venipuncture site pain	0	0	0	2 (33%)	0	2 (6%)
Venipuncture site reaction	1 (17%)	0	1 (17%)	0	0	2 (6%)
Vessel puncture site haemorrhage	0	1 (17%)	1 (17%)	0	0	2 (6%)
Soft tissue inflammation	0	0	0	0	1 (13%)	1 (3%)
Infections and infestations						
Nasopharyngitis	1 (17%)	1 (17%)	3 (50%)	2 (33%)	5 (63%)	12 (38%)
Investigations						
Liver function test abnormal	0	1 (17%)	0	0	0	1 (3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Back pain	0	1 (17%)	1 (17%)	0	0	2 (6%)
Pain in extremity	0	0	1 (17%)	0	0	1 (3%)
Nervous system disorders						
Headache	0	3 (50%)	2 (33%)	2 (33%)	6 (75%)	13 (41%)
Dizziness	1 (17%)	0	0	0	0	1 (3%)
Migraine NOS	0	0	0	0	1 (13%)	1 (3%)
Respiratory and thoracic						
Rhinitis	1 (17%)	2 (33%)	1 (17%)	2 (33%)	1 (13%)	7 (22%)
Cough	0	0	1 (17%)	0	0	1 (3%)
Pharyngolarygeal pain	0	1 (17%)	0	0	0	1 (3%)

All enrolled subjects who received study drug (safety population)

For oral administration, subjects received a loading dose of 100 or 200 mg isavuconazole on day 1 and 50 or 100 mg once-daily thereafter (days 2 to 21) in the low dose and high dose groups, respectively.

For intravenous administration, subjects received a loading dose of 80 or 160 mg isavuconazole on day 1 and 40 or 80 mg once-daily thereafter (days 2 to 14) in the low dose and high dose groups, respectively.

Multiple episodes of the same AE in one subject were counted only once.

AE: adverse event; NOS: not otherwise specified

† The placebo group included subjects receiving either oral or intravenous administration of placebo.

Source: 9766-CL-0003（WSA-CP-003）試験 CSR Section 12.6, Table 3（5.3.3.1-4）

9. 9766-CL-0038 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.1-5］

9.1 概要

9.1.1 試験の標題

健康中国人被験者を対象としてイサブコナゾールの安全性および薬物動態を評価した第 I 相、非盲検、単回投与および反復投与試験

9.1.2 治験責任医師／治験調整医師

Dr. [redacted]

9.1.3 治験実施医療機関

[redacted] ([redacted] Shanghai China)

9.1.4 公表文献

現時点ではなし

9.1.5 試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

9.1.6 開発フェーズ

I 相

9.1.7 試験の目的

9.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、中国人健康被験者を対象として、イサブコナゾールの単回投与後および定常状態時（反復投与後）のイサブコナゾールおよび BAL8728 の薬物動態特性を評価することであった。

9.1.7.2 副次目的

副次目的は、中国人健康被験者にイサブコナゾールを単回経口投与、単回静脈内投与、反復経口投与および反復静脈内投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。

9.1.8 試験方法

本試験は、健康被験者を対象としてイサブコナゾールの安全性および薬物動態を評価する単施設、非盲検、単回投与および反復投与試験であった。

36 例がこの 2 パート試験に参加した。試験パート 1 では、健康被験者 12 例（男女各 6 例）にイサブコナゾールを単回経口投与および単回静脈内投与した。試験パート 1 はクロスオーバーデザインとし、被験者をいずれかの投与群（経口投与→静脈内投与群または静脈内投与→経口投与群）に無作為に割り付けた。試験パート 2 では、健康被験者 24 例（男女各 12 例）を反復経口投与群または反復静脈内投与群に割り付けた。被験者候補のスクリーニングを投与日 (Day 1) の 2～14 日前に実施し、Day −1 に治験実施医療機関に入院させた。

試験パート 1 – 単回投与

Period 1 の Day 1 に、組入れ適格と判断された被験者に対し、投与順序の割り付けに従って、イサブコナゾール 200 mg を単回経口投与または単回静脈内投与した。なお、静脈内投与は 2 時間かけて実施した。治験薬の経口製剤は水 200 mL と共に投与し、投与前後 1 時間は絶食とした。Period 1 の Day 15 の朝まで入院させた。

2 週間の休薬期間を設けた後、Period 2 の Day −1 (Day 29) に再来院させ、Period 2 のため入院させた。Period 2 の Day 1 に、各被験者に対し Period 1 と異なる投与方法で、イサブコナゾール 200 mg を単回経口投与または単回静脈内投与した。なお、静脈内投与は 2 時間かけて投与した。Period 2 の Day 15 (Day 44) の朝まで入院させた。

試験パート 2 – 反復投与

Day 1 に、24 例を各群 12 例（男女各 6 例）からなる 2 群に分けた。静脈内投与群では、イサブコナゾール 200 mg を 8 時間間隔で 1 日 3 回 2 日間、2 時間かけて反復静脈内投与した後、1 日 1 回 10 日間、2 時間かけて反復静脈内投与した。経口投与群では、イサブコナゾール 200 mg を 8 時間間隔で 1 日 3 回 2 日間反復経口投与した後、1 日 1 回 10 日間反復経口投与した。治験薬の経口製剤は水 200 mL と共に投与し、治験薬の投与前後 1 時間は絶食とした。

すべての被験者を Day 26 の朝まで入院させた。

9.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

試験パート 1 の計画被験者数、登録被験者数および解析被験者数はいずれも 12 例であった。試験パート 2 の計画被験者数、登録被験者数および解析被験者数はいずれも 24 例であった。

9.1.10 診断と主な選択基準

ボディマス指数 (BMI) が 19～24 kg/m^2 の 18～45 歳男女を試験対象とした。臨床的に重要な不整脈、伝導遅延{Fridericia 補正式を用いて補正した QT 間隔 (QTcF) が男性で 430 msec 以上、女性で 450 msec 以上の場合など} を有する者または心臓異常の既往がある者は、試験対象から除外した。また、臨床的に重要な心電図 (ECG) 異常を有する者、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 値が正常範囲外の者は、試験対象から除外した。肺疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液系疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者は、試験対象から除外した。消化管手術の既往がある者、イサブコナゾール、アゾール系薬または治験薬のいずれかの成分に対して過敏症の既往歴があるか、もしくは過敏症が疑われる患者、週 14 単位を超える飲酒歴がある者、薬物またはアルコール乱用のスクリーニング陽性者、1 日 5 本を超える喫煙者、ヒト免疫不全ウイルス、C 型

肝炎またはB型肝炎の陽性者、お茶またはコーヒーの摂取量が1日1L超でカフェインまたは飲酒を控えることができないと予想される者、入院前30日以内にワクチン接種を受けたか、入院前14日以内に処方薬または一般用医薬品による治療を受けた者(アセトアミノフェンの1日2g以下かつ週4日以下の服用は除く)、治験薬投与前2ヵ月以内に別の臨床試験に参加した者、Day 1前2ヵ月以内に200 mLを超える献血を行ったか輸血または血液製剤の投与を受けた者のいずれかの基準に該当した被験者も、試験対象から除外した。

9.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

イサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) 含量186.3 mg｛有効成分イサブコナゾール (BAL4815) 換算量：100 mg｝のイサブコナゾール硬カプセル｛ロット番号2048-11102（包装番号2048-11102-Bおよび2048-11102-C）、使用期限2015年3月｝を、本試験に使用した。また、イサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) 含量372.6 mg｛有効成分イサブコナゾール (BAL4815) 換算量：200 mg｝のイサブコナゾール静注液用粉末｛ロット番号917323（包装番号917323-Bおよび917323-D）、使用期限2012年10月｝を、本試験に使用した。

9.1.12 投与期間（または試験期間）

試験パート1では、全被験者をDay −1に治験実施医療機関に入院させ、Day 1に治験薬を単回投与し、Day 15まで入院させた (Period 1) 。2週間の休薬期間を設けた後、Period 2のDay −1に再来院させ、入院させた。Period 2のDay 1に治験薬を単回投与し、Period 2のDay 15まで入院させた。

試験パート2では、全被験者をDay −1に治験実施医療機関に入院させ、Day 1からDay 12まで、治験薬を反復投与した。Day 26まで入院させた。

9.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

9.1.14 評価基準

9.1.14.1 薬物動態

以下の薬物動態パラメータを必要に応じて算出した。

<u>試験パート1 – 単回投与</u>

- イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ：
  - 経口投与：C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_{24}、T_{max}、$T_{1/2}$、CL/F、V_z/Fおよび F
  - 静脈内投与：C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、T_{max}、$T_{1/2}$、平均滞留時間 (MRT) 、CL_{tot}およびV_z

BAL8728の該当する薬物動態パラメータを必要に応じて算出した。

<u>試験パート2 – 反復投与</u>

- イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ：
  - 経口投与：

Day 1：C_{max}、T_{max} および AUC_{24}
Day 12 : C_{max}、C_{min}、AUC_{tau}、T_{max}、$T_{1/2}$、CL/F、V_z/F およびピーク／トラフ比 (PTR)
Day 6、9、10 および 11：C_{trough}

- 静脈内投与：
  Day 1：C_{max}、T_{max}、AUC_{24}
  Day 12：C_{max}、C_{min}、AUC_{tau}、T_{max}、$T_{1/2}$、CL_{ss}、MRT、V_{ss} および PTR
  Day 6、9、10 および 11：C_{trough}

BAL8728 の該当する薬物動態パラメータを必要に応じて算出した。

- イサブコナゾールの尿中薬物動態パラメータ：
  Day 12：Ae_{tau}、Ae_{tau}%および CL_R

BAL8728 の該当する薬物動態パラメータを必要に応じて算出した。

9.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE として、急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、眼障害の AE、重症皮膚障害の AE、アナフィラキシーの AE、および肝障害の AE を評価した。潜在的な薬物性肝障害 (DILI) を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。肝毒性は、DILI、注目すべき AE、および ALT、AST、アルカリホスファターゼの検査値で評価した。

9.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  イサブコナゾールおよびその推定代謝物の血漿中濃度および尿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。

  記述統計量の算出時および個別被験者の薬物動態パラメータの推定時には、定量下限 (LLOQ) を下回る血漿中濃度および尿中濃度は 0 とみなした。各群内の個別被験者データの半数以上が 0 であった場合、標準偏差 (SD) および変動係数 (CV) を算出しなかった。1 つ以上の値が LLOQ を下回った場合、幾何平均を算出しなかった。いずれかの分析対象物質の濃度がすべて LLOQ を下回った場合、その分析対象物質のすべての薬物動態パラメータを欠測値とみなした。

  試験パート 2 において、血漿中イサブコナゾール濃度の定常状態への到達状況を検討するため、Day 9～12 の血漿中イサブコナゾール濃度について、経口投与後および静脈内投与

後のそれぞれについて男女別および全体の箱ひげ図を作成した。推測統計は実施しなかった。

- 安全性

有害事象 (AE) は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、重篤な TEAE、治験薬の投与中止に至った TEAE、2 例以上に発現した TEAE（重篤な AE を除く）の発現例数および割合を、器官別大分類 (SOC) 別および基本語 (PT) 別に要約した。TEAE とは、試験パート 1 の治験薬初回投与後から Day 44 までに発現した AE および試験パート 2 の治験薬初回投与後から試験パート 2 の Day 26 までに発現した AE と定義した。いずれの要約も、試験パート別に示した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定された TEAE または、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。各カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

試験パート 1 では、Period 1 の Day 1 の投与後から Period 2 の Day 1 の投与前までに発現した AE は、Period 1 の投与に起因するとみなした。Period 2 の Day 1 の投与後から試験終了までに発現した、あるいは重症度が悪化した AE は、Period 2 の投与に起因するとみなした。

臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて要約した。肝機能検査値は、肝酵素値の臨床検査値基準を用いて特定した DILI、注目すべき AE（予め定義）および予め定義した臨床検査値の 3 つの方法で評価した。

各試験パートにおけるバイタルサイン（口腔温、脈拍数および座位血圧）とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて、男女それぞれについて投与経路別に要約すると共に、被験者全体の集計結果を示した。

各試験パートの投与期間中の各 VISIT に心電図所見が正常、臨床的に重要である異常および臨床的に重要でない異常と判定された被験者の例数および割合 (%) を、男女それぞれについて投与経路別に示すと共に、被験者全体の集計結果を示した。

9.2 結果／結論の要約

9.2.1 症例の内訳および解析対象集団

試験パート 1 – 単回投与

健康被験者 12 例を試験パート 1 に組み入れ、全被験者が試験を完了した。治験薬を投与されたすべての被験者において安全性および薬物動態解析は評価可能であった。計画どおり、被験者は男女半数ずつであり、全例が中国人（アジア人）であった（表 9-1）。各被験者に対し、イサブコナゾール 200 mg の静脈内投与と経口投与を各 1 回ずつ行った。

試験パート 2 – 反復投与

健康被験者 24 例を試験パート 2 に組み入れ、全被験者が試験を完了した。治験薬を投与されたすべての被験者において安全性および薬物動態解析は評価可能であった。計画どおり、被験者は男女半数ずつであり、全例が中国人（アジア人）であった（表 9-2）。24 例全例に対し、

イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回 2 日間（Day 1～2）投与後、200 mg を 1 日 1 回投与（Day 3～12）した。

9.2.2 薬物動態

- 本試験のパート 1（単回投与クロスオーバーパート）では、経口バイオアベイラビリティは平均 88%であった。本試験のパート 2（反復投与並行群間パート）では、Day 12 の経口バイオアベイラビリティは平均 87%であった。
- パート 1 およびパート 2 のいずれにおいても、経口投与後と静脈内投与後の平均 C_{max} は同程度であった。
- パート 2 の男性では、経口投与群、静脈内投与群のいずれにおいても、Day 12 までに定常状態に到達したと判断された。女性では、経口投与群、静脈内投与群のいずれにおいても、Day 12 までにほぼ定常状態となった。
- イサブコナゾール単回静脈内投与後のイサブコナゾールの AUC_{24}、C_{max} および $T_{1/2}$、また単回経口投与、反復静脈内投与および反復経口投与後のイサブコナゾールの AUC_{24}、C_{max} および $T_{1/2}$ は、女性と比較して男性で数値的に高かった（表 9-3、表 9-4 および表 9-5）。
- イサブコナゾール反復静脈内投与および反復経口投与後のイサブコナゾールの血漿中トラフ濃度および C_{min} は、女性と比較して男性で数値的に高かった（表 9-5）。
- イサブコナゾール反復静脈内投与後の BAL8728 の AUC_{24}、C_{max} および T_{max} は、男女いずれにおいても、イサブコナゾールの AUC_{24}、C_{max} および T_{max} と同じ傾向を示した。
- イサブコナゾール反復経口投与および反復静脈内投与後のイサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中トラフ濃度は、女性と比較して男性で数値的に高かった（表 9-5）。

9.2.3 安全性

試験パート 1 – 単回投与

全体として、TEAE を 1 件以上発現した被験者は、静脈内投与時で 12 例中 8 例 (66.7%) であり、経口投与時で 12 例中 3 例 (25.0%) であった（表 9-6）。TEAE を 1 件以上発現した男性は、静脈内投与時で 6 例中 4 例 (66.7%) であり、経口投与時で 6 例中 1 例 (16.7%) であった。TEAE を 1 件以上発現した女性は、静脈内投与時で 6 例中 4 例 (66.7%) であり、経口投与時で 6 例中 2 例 (33.3%) であった。

治験薬との因果関係がある TEAE の発現例数は、静脈内投与時で 12 例中 7 例 (58.3%) であり、経口投与時で 12 例中 3 例 (25.0%) であった。いずれの TEAE も程度は軽度であった。ほとんどの TEAE が、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された。重篤な TEAE および治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。試験期間中に死亡例は認められなかった。

静脈内投与群で TEAE 注入部位反応が 2 例 (16.7%) で認められ、TEAE 注入部位発疹が 3 例 (25.0%) で認められた。投与経路にかかわらず、試験期間中の発現例数が 2 例以上であった TEAE は、これらの事象のみであった（表 9-7）。経口投与時と比較して静脈内投与時に TEAE の発現件数が多かった原因は、静脈内投与時の注入部位反応／注入部位発疹の発現数によるものである。

試験パート 2 – 反復投与

TEAE を 1 件以上発現した被験者は、静脈内投与群で 12 例中 9 例 (75.0%) であり、経口投与群で 12 例中 7 例 (58.3%) であった（表 9-8）。TEAE を 1 件以上発現した男性は、静脈内投与群で 6 例中 5 例 (83.3%) であり、経口投与群で 6 例中 3 例 (50.0%) であった。TEAE を 1 件以上発現した女性は、静脈内投与群で 6 例中 4 例 (66.7%) であり、経口投与群で 6 例中 4 例 (66.7%) であった。

治験薬との因果関係がある TEAE の発現例数は、静脈内投与群で 12 例中 9 例 (75.0%) であり、経口投与群で 12 例中 7 例 (58.3%) であった。いずれの TEAE も程度は軽度であった。すべての TEAE が、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された。重篤な TEAE および治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。試験期間中に死亡例は認められなかった。

投与群にかかわらず、発現割合が最も高かった TEAE は臨床検査であり、臨床検査に分類される TEAE を発現した被験者は、静脈内投与群および経口投与群のいずれでも 12 例中 6 例 (50.0%) であった（表 9-9）。臨床検査に分類される TEAE のうち、経口投与群と比較して静脈内投与群での発現割合が高かったものは、AST 増加（2 例、16.7%）および ALT 増加（2 例、16.7%）であった。さらに、好酸球増加症、注入部位静脈炎、注入部位反応および尿潜血陽性が各 2 例 (16.7%) に認められた（表 9-9）。

静脈内投与群と比較して経口投与群での発現割合の方が高かった TEAE は、血中トリグリセリド増加（2 例、16.7%）、口腔内潰瘍形成（2 例、16.7%）および頭痛（2 例、16.7%）であった（表 9-9）。注入に伴う TEAE（注入部位反応および注入部位静脈炎）を除外すると、TEAE の発現割合は経口投与群と静脈内投与群との間で同程度であった。

9.2.4 結論

経口バイオアベイラビリティの平均値は、本試験のパート 1 とパート 2 との間で同程度であり、それぞれ 88%および 87%であった。パート 1 およびパート 2 のいずれにおいても、経口投与後と静脈内投与後の平均 C_{max} は同程度であった。パート 2 の男性では、経口投与群、静脈内投与群のいずれにおいても、Day 12 までに定常状態に到達したと判断された。女性では、経口投与群、静脈内投与群のいずれにおいても、Day 12 までにほぼ定常状態となった。本試験の結果、薬物動態パラメータに数値的に若干の性別による違いが認められ、イサブコナゾールの単回静脈内投与後の C_{max} および $T_{1/2}$、また単回経口投与、反復静脈内投与および反復経口投与後の AUC_{24}、C_{max} および $T_{1/2}$ は、女性と比較して男性の方が高かった。薬物動態パラメータのこれらの性別による違いは臨床的に重要でないと判断された。イサブコナゾール反復静脈内投与後の BAL8728 の AUC_{24}、C_{max} および T_{max} は、男女いずれにおいても、イサブコナゾールの AUC_{24}、C_{max} および T_{max} と同じ傾向を示した。

イサブコナゾールの反復経口投与後および反復静脈内投与のイサブコナゾールの血漿中トラフ濃度および C_{min} は、女性と比較して男性で数値的に高かったが、これらの性別による違いは臨床的に重要なものでなかった。これらのトラフ濃度は、イサブコナゾールの有効性を評価する際の目標濃度と同程度またはそれ以上であった。

試験パート 1 における TEAE の発現割合は、経口投与時（12 例中 3 例、25.0%）よりも静脈内投与時（12 例中 8 例、66.7%）の方が高かった。静脈内投与時の TEAE 発現件数が相対的に多かった原因は、経口投与時には発現しない注入に伴う TEAE にあった。

試験パート 2 における TEAE の発現割合は、経口投与時（12 例中 7 例、58.3%）よりも静脈内投与時（12 例中 9 例、75.0%）の方が高かった。静脈内投与群の TEAE 発現件数が相対的に多かった原因は、経口投与時には発現しない注入に伴う TEAE にあった。

TEAE の発現割合に性別による違いは認められなかった。

試験パート 1 および試験パート 2 で認められた TEAE はいずれも、程度が軽度であり、ほとんどの TEAE が、治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された。重篤な TEAE および治験薬投与中止に至った TEAE は認められなかった。試験期間中に死亡例は認められなかった。

注目すべき AE の発現例数および発現件数は 9 例に 10 件であり、いずれもイサブコナゾール 200 mg の静脈内投与に関連する注入部位局所の反応であった。

試験パート 1 および試験パート 2 では、治験責任医師により TEAE として記録された臨床検査項目の変化が、一部の被験者で認められた。これらの変化の大半は肝酵素上昇であった。肝酵素上昇は軽度であり、いずれも回復した。

試験期間中、バイタルサインおよび臨床検査値のベースラインからの平均変化量に、臨床的に重要な変化は認められなかった。試験期間中に臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

中国人被験者を対象とした本試験では、イサブコナゾール 200 mg の単回経口投与、単回静脈内投与、反復経口投与および反復静脈内投与は、男女被験者で安全であり忍容性は良好であった。

表 9-1 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約（安全性解析対象集団）: 試験パート 1 – 単回投与

Parameter Category/ Statistics	Intravenous → Oral			Oral → Intravenous			Overall
	Male (n = 3)	Female (n = 3)	Overall (n = 6)	Male (n = 3)	Female (n = 3)	Overall (n = 6)	(n = 12)
Race, n (%)							
Asian	3 (100%)	3 (100%)	6 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	6 (100%)	12 (100%)
Age, years							
Mean (SD)	25.0 (3.00)	22.0 (1.73)	23.5 (2.74)	24.0 (4.58)	28.3 (4.16)	26.2 (4.58)	24.8 (3.86)
Median	25.0	21.0	23.0	23.0	27.0	26.0	24.5
Min - Max	22 - 28	21 - 24	21 - 28	20 - 29	25 - 33	20 - 33	20 - 33
Weight (kg)	60.90	54.53	57.72	61.13	54.00	57.57	57.64
Mean (SD)	(7.108)	(4.539)	(6.373)	(2.183)	(3.559)	(4.716)	(5.346)
Median	58.00	53.50	56.85	60.70	54.30	58.30	57.70
Min - Max	55.7 – 69.0	50.6 – 59.5	50.6 – 69.0	59.2 – 63.5	50.3 – 57.4	50.3 – 63.5	50.3 – 69.0
Height (cm)	167.33	161.00	164.17	166.87	159.33	163.10	163.63
Mean	(4.661)	(6.245)	(6.027)	(4.378)	(1.739)	(5.089)	(5.347)
(SD)	168.20	163.00	164.50	166.30	158.70	162.05	162.90
Median	162.3 –	154.0 –	154.0 –	162.8 –	158.0 –	158.0 –	154.0 –
Min - Max	171.5	166.0	171.5	171.5	161.3	171.5	171.5
BMI (kg/m^2)	21.70	21.00	21.35	22.00	21.27	21.63	21.49
Mean (SD)	(1.587)	(0.794)	(1.186)	(1.646)	(1.041)	(1.296)	(1.194)
Median	21.10	21.30	21.20	22.90	21.60	21.85	21.45
Min - Max	20.5 – 23.5	20.1 – 21.6	20.1 – 23.5	20.1 – 23.0	20.1 – 22.1	20.1 – 23.0	20.1 – 23.5

All enrolled subjects who received the study drug (Safety Analysis Set).

BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); Max: maximum; Min: minimum.

Source: 9766-CL-0038 試験 CSR End-of-Text Table 12.1.2.1（5.3.3.1-5）

表 9-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約（安全性解析対象集団）: 試験パート 2 – 反復投与

Parameter Category/ Statistics	Intravenous			Oral			Overall
	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	(n = 24)
Race, n (%)							
Asian	6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	12 (100%)	24 (100%)
Age, years							
Mean (SD)	25.5 (4.09)	27.0 (6.51)	26.3(5.24)	25.8 (3.19)	25.7 (8.41)	25.8 (6.06)	26.0 (5.55)
Median	24.0	24.0	24.0	25.0	22.0	24.5	24.0
Min - Max	21 - 31	22 - 39	21 - 39	22 - 31	19 - 42	19 - 42	19 - 42
Weight (kg)							
Mean (SD)	61.10 (7.793)	57.52 (5.756)	59.31 (6.794)	64.67 (3.165)	53.48 (3.581)	59.08 (6.670)	59.19 (6.586)
Median	58.10	56.45	57.10	64.10	52.55	59.70	57.95
Min - Max	54.2 – 73.3	51.4 – 68.2	51.4 – 73.3	61.1 – 70.2	50.1 – 58.3	50.1 – 70.2	50.1 – 73.3
Height (cm)							
Mean	168.42	164.77	166.59	170.63	160.08	165.36	165.98
(SD)	(8.366)	(8.640)	(8.329)	(5.336)	(4.062)	(7.127)	(7.607)
Median	166.35	164.50	165.10	170.85	158.70	164.90	165.10
Min - Max	159.0 – 183.7	153.5 – 179.9	153.5 – 183.7	162.8 – 178.0	156.3 – 167.1	156.3 – 178.0	153.5 – 183.7
BMI (kg/m^2)							
Mean (SD)	21.48 (1.488)	21.18 (1.308)	21.33 (1.345)	22.22 (0.821)	20.88 (1.298)	21.55 (1.248)	21.44 (1.273)
Median	21.50	21.20	21.30	22.05	20.65	21.70	21.45
Min - Max	19.5 – 23.4	19.0 – 23.0	19.0 – 23.4	21.2 – 23.6	19.0 – 22.9	19.0 – 23.6	19.0 – 23.6

All enrolled subjects who received the study drug (Safety Analysis Set)

BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); Max: maximum; Min: minimum

Source: 9766-CL-0038 試験 CSR End-of-Text Table 12.1.2.2（5.3.3.1-5）

表 9-3 イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約：試験パート 1 – 単回投与 (1)

Parameter Category/ Statistics	Intravenous			Oral		
	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)
AUC_{inf}(ng・h/mL)						
Mean	148918	103921	126420	132080	100715	116397
SD	35773.3	21016.2	36533.0	39164.7	27849.6	36305.1
%CV	24.0	20.2	28.9	29.7	27.7	31.2
Median	148819	100823	117462	131389	93420	106758
Min – Max	102497 – 202509	83662 – 140787	83662 – 202509	84117 – 184849	75409 – 143825	75409 – 184849
AUC_{last} (ng・h/mL)†						
Mean	129802	95679	112740	116846	92146	104496
SD	24149.5	17284.4	26803.9	27959.9	22355.4	27366.1
%CV	18.6	18.1	23.8	23.9	24.3	26.2
Median	126735	125433	110070	113481	89325	102824
Min - Max	94853 – 165085	76377 – 125433	76377 – 165085	79715 – 156910	68571 – 126409	68571 – 156910
AUC_{24} (ng・h/mL)						
Mean	--	--	--	26501	22382	24441
SD				5119.0	2492.6	4400.3
%CV				19.3	11.1	18.0
Median				26545	22609	24582
Min - Max				18823 – 34145	18519 – 24997	18519 – 34145
C_{max} (ng/mL)						
Mean	3408	2888	3148	3465	3318	3391
SD	329.4	657.2	565.1	638.5	360.7	500.4
%CV	9.7	22.8	17.9	18.4	10.9	14.8
Median	3468	2819	3087	3174	3342	3219
Min - Max	2981 – 3790	2253 – 4024	2253 – 4024	2816 – 4460	2765 – 3733	2765 – 4460
$t_{1/2}$ (h)						
Mean	107.9	92.78	100.3	101.6	90.64	96.13
SD	44.96	18.142	33.63	41.53	21.259	31.973
%CV	41.7	19.6	33.5	40.9	23.5	33.3
Median	98.30	99.54	98.75	88.44	92.35	92.21
Min - Max	65.5 – 181.0	63.1 – 107.9	63.1 – 181.0	63.4 – 170.8	63.5 – 113.3	63.4 – 170.8
t_{max} (h)						
Median	2.000	2.000	2.000	3.000	3.000	3.000
Min - Max	2.00 – 2.00	2.00 – 2.00	2.00 – 2.00	3.00 – 3.00	2.00 – 4.00	2.00 – 4.00
MRT (h)						
Mean	147.5	124.2	135.8			
SD	66.16	27.63	49.85			
%CV	44.9	22.3	36.7	--	--	--
Median	130.0	129.2	130.0			
Min - Max	85.8 – 258.1	77.8 – 150.4	77.8 – 258.1			
CL_{tot} (L/h)						
Mean	1.411	1.985	1.698			
SD	0.3466	0.3619	0.4516			
%CV	24.6	18.2	26.6	--	--	--
Median	1.354	1.985	1.706			
Min - Max	0.988 – 1.951	1.421 – 2.391	0.988 – 2.391			
V_z (L)						
Mean	207.9	261.3	234.6			
SD	65.42	54.14	63.68			
%CV	31.5	20.7	27.1	--	--	--
Median	191.9	247.9	222.5			
Min – Max	140 - 311	218 - 358	140 – 358			

表 9-3 イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約：試験パート 1 – 単回投与 (2)

Parameter Category/ Statistics	Intravenous			Oral		
	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)
F‡						
Mean	--	--	--	0.8373	0.9135	0.8754
SD				0.10041	0.08278	0.09226
%CV				12.0	9.1	10.5
Median				0.8207	0.8907	0.8676
Min - Max				0.746 – 0.945	0.844 – 1.005	0.746 – 1.005
CL/F (L/h)						
Mean	--	--	--	1.635	2.107	1.871
SD				0.5005	0.5332	0.5511
%CV				30.6	25.3	29.5
Median				1.563	2.166	1.875
Min - Max				1.08 – 2.38	1.39 – 2.65	1.08 – 2.65
V_z/F (L)						
Mean	--	--	--	221.3	267.2	244.2
SD				54.24	63.56	61.22
%CV				24.5	23.8	25.1
Median				194.4	254.4	235.2
Min – Max				180 – 309	195 – 376	180 - 376

All randomized subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set, SAF), whose pharmacokinetic data were adequate for calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters such as AUC_{last} or C_{max} (Pharmacokinetic Analysis Set, PKAS).

--: not applicable; MRT: mean residence time

† 50 hours for intravenous administration and 48 hours for oral administration

‡ Oral administration: male, n = 3; female, n = 3 and overall, n = 6

Source: 9766-CL-0038 試験 CSR End-of-text Table 12.4.2.1.1（5.3.3.1-5）

表 9-4 Day 1 におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約：試験パート 2 – 反復投与

Parameter Category/ Statistics	Intravenous			Oral		
	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)
AUC_{24} (ng・h/mL)						
Mean	69038	40172	54605	52107	37153	44630
SD	20295.3	6665.8	20848.7	8191.6	4850.2	10108.6
%CV	29.4	16.6	38.2	15.7	13.1	22.6
Median	66511	43370	47219	51442	37318	42580
Min - Max	49341 – 92336	27691 – 45097	27691 – 92336	40764 – 60896	30337 – 44396	30337 – 60896
C_{max} (ng/mL)						
Mean	5416	3555	4486	3431	2657	3044
SD	1318.7	697.7	1398.6	561.4	754.0	751.6
%CV	24.3	19.6	31.2	16.4	28.4	24.7
Median	5646	3531	4121	3348	2527	3046
Min - Max	3510 – 6882	2618 – 4580	2618 – 6882	2764 – 4172	1905 – 3890	1905 – 4172

All randomized subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set, SAF), whose pharmacokinetic data were adequate for calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters such as AUC_{last} or C_{max} (Pharmacokinetic Analysis Set, PKAS).

AUC_{24} values were not calculated due to the inability to extrapolate to the full dosing interval, hence AUC_{24} values were replaced with AUC_{last} values since the time error to tau = 24 hours is within 10 minutes.

Source: 9766-CL-0038 試験 CSR End-of-text Tables 12.4.2.2.1 and 12.4.1.2.1（5.3.3.1-5）

表 9-5 Day 12 におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約 : 試験パート 2 – 反復投与 (1)

Parameter	Intravenous			Oral		
Category/ Statistics	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)
AUC_{tau}(ng・h/mL)						
Mean	192840	130188	161514	151641	129183	140412
SD	67531.7	23831.1	58323.7	40948.9	19855.8	32847.3
%CV	35.0	18.3	36.1	27.0	15.4	23.4
Median	166000	128897	143682	135340	130908	134893
Min – Max	136181 – 281118	107084 – 157388	107084 – 281118	116711 – 222998	106851 – 150976	106851 – 222998
C_{max} (ng/mL)						
Mean	10465	7242	8854	9697	8085	8891
SD	4216.0	1514.9	3457.8	1993.8	677.5	1650.7
%CV	40.3	20.9	39.1	20.6	8.4	18.6
Median	8738	7038	7578	9274	8218	8463
Min - Max	6784 – 15831	5714 – 8910	5714 – 15831	7276 – 12689	6841 – 8742	6841 – 12689
C_{min} (ng/mL)						
Mean	6865	4499	5682	5154	4368	4761
SD	2247.3	960.9	2059.8	1509.8	756.2	1210.2
%CV	32.7	21.4	36.3	29.3	17.3	25.4
Median	6382	4566	5077	4509	4579	4509
Min - Max	4648 – 9790	3389 – 5789	3389 – 9790	4001 – 7874	3307 – 5076	3307 – 7874
MRT (h)						
Mean	124.9	172.5	148.7			
SD	32.11	33.86	40.12	--	--	--
%CV	25.7	19.6	27.0			
Median	137.3	177.9	141.3			
Min - Max	79.7 – 161.4	129.3 – 211.8	79.7 – 211.8			
PTR						
Mean	1.498	1.614	1.556	1.920	1.882	1.901
SD	0.1350	0.1064	0.1308	0.2320	0.2394	0.2256
%CV	9.0	6.6	8.4	12.1	12.7	11.9
Median	1.479	1.596	1.541	1.973	1.824	1.899
Min - Max	1.32 – 1.69	1.50 – 1.77	1.32 – 1.77	1.61 – 2.23	1.60 – 2.25	1.60 – 2.25
$t_{1/2}$ (h)						
Mean	75.17	107.1	91.16	89.23	123.6	106.4
SD	17.789	25.92	26.980	34.015	67.76	54.17
%CV	23.7	24.2	29.6	38.1	54.8	50.9
Median	83.22	108.0	88.33	79.81	101.7	90.58
Min - Max	50.2 – 90.2	72.5 – 146.3	50.2 – 146.3	54.2 – 140.7	72.0 – 253.9	54.2 – 253.9
t_{max} (h)						
Median	2.000	2.000	2.000	3.000	3.000	3.000
Min - Max	0.50 – 4.00	1.50 – 4.00	0.50 – 4.00	1.50 – 3.00	1.50 – 3.00	1.50 – 3.00
CL_{ss} (L/h)						
Mean	1.141	1.580	1.360			
SD	0.3593	0.2877	0.3859	--	--	--
%CV	31.5	18.2	28.4			
Median	1.238	1.588	1.393			
Min - Max	0.711 – 1.469	1.271 – 1.868	0.711 – 1.868			
CL_{ss}/F (L/h)						
Mean				1.389	1.580	1.484
SD	--	--	--	0.3174	0.2455	0.2882
%CV				22.8	15.5	19.4
Median				1.486	1.544	1.490
Min - Max				0.897 – 1.714	1.325 – 1.872	0.897 – 1.872

表 9-5 Day 12 におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約：試験パート 2 – 反復投与 (2)

Parameter Category/ Statistics	Intravenous			Oral		
	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)
V_{ss} (L)						
Mean	141.9	267.4	204.6	--	--	--
SD	55.45	46.32	81.67			
%CV	39.1	17.3	39.9			
Median	142.1	264.1	212.1			
Min - Max	67.5 – 206.2	218.0 – 352.6	67.5 – 352.6			
V_{ss}/F (L)						
Mean	--	--	--	175.9	268.6	222.2
SD				72.52	119.48	105.94
%CV				41.2	44.5	47.7
Median				154.5	219.7	207.9
Min – Max				108 – 293	194 – 507	108 – 507

All randomized subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set, SAF), whose pharmacokinetic data were adequate for calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters such as AUC_{last} or C_{max} (Pharmacokinetic Analysis Set, PKAS).

--: not applicable; MRT: mean residence time; PTR: peak trough ratio

AUC_{tau} : The area under the curve for the time interval between doses.

Source: 9766-CL-0038 試験 CSR End-of-text Table 12.4.2.3.1（5.3.3.1-5）

表 9-6 有害事象の概要：試験パート 1 – 単回投与

Parameter Category/ Statistics	Intravenous			Oral		
	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)
Any TEAE	4 (66.7%)	4 (66.7%)	8 (66.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (25.0%)
Drug-related† TEAEs	4 (66.7%)	3 (50.0%)	7 (58.3%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (25.0%)

All randomized subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set, SAF).

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.

TEAE: treatment-emergent adverse event

Source: 9766-CL-0038 試験 CSR End-of-Text Table 12.6.1.1.1（5.3.3.1-5）

表 9-7 治験薬投与後に発現した有害事象の発現割合：試験パート 1 – 単回投与

MedDRA v12.1 System Organ Class Preferred Term	Intravenous			Oral		
	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)
Overall						
Any AE	4 (66.7%)	4 (66.7%)	8 (66.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (25.0%)
General Disorders and Administration Site Conditions	**2 (33.3%)**	**3 (50.0%)**	**5 (41.7%)**	**0**	**0**	**0**
Infusion site rash	0	3 (50.0%)	3 (25.0%)	0	0	0
Infusion site reaction	2 (33.3%)	0	2 (16.7%)	0	0	0
Investigations	**2 (33.3%)**	**0**	**2 (16.7%)**	**1 (16.7%)**	**1 (16.7%)**	**2 (16.7%)**
ALT increased	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)
AST increased	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)
Bilirubin conjugated increased	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0
Blood bilirubin increased	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0
WBC increased	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)
Metabolism and Nutrition Disorders	**0**	**1 (16.7%)**	**1 (8.3%)**	**0**	**0**	**0**
Decreased appetite	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	0	0	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**0**	**1 (16.7%)**	**1 (8.3%)**	**0**	**0**	**0**
Arthralgia	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	0	0	0
Nervous System Disorders	**0**	**1 (16.7%)**	**1 (8.3%)**	**0**	**1 (16.7%)**	**1 (8.3%)**
Headache	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**0**	**1 (16.7%)**	**1 (8.3%)**	**0**	**0**	**0**
Pruritus	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	0	0	0

All randomized subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set, SAF).

Within a SOC, a subject may have reported more than 1 type of AE.

AE: adverse event; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; WBC: white blood cells

Source: 9766-CL-0038 試験 CSR End-of-Text Table 12.6.1.2.1（5.3.3.1-5）

表 9-8 有害事象の概要：試験パート 2 – 反復投与

Parameter Category/ Statistics	Intravenous			Oral			Overall (n = 24)
	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	
Any TEAE	5 (83.3%)	4 (66.7%)	9 (75.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	7 (58.3%)	16 (66.7%)
Drug-related† TEAEs	5 (83.3%)	4 (66.7%)	9 (75.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	7 (58.3%)	16 (66.7%)

All randomized subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set, SAF).

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.

TEAE: treatment-emergent adverse event

Source: 9766-CL-0038 試験 CSR End-of-Text Table 12.6.1.1.2（5.3.3.1-5）

表 9-9 治験薬投与後に発現した有害事象の発現割合：試験パート 2 – 反復投与

MedDRA v12.1 System Organ Class Preferred Term	Intravenous			Oral			Overall (n = 24)
	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	Male (n = 6)	Female (n = 6)	Overall (n = 12)	
Overall							
Any TEAE	5 (83.3%)	4 (66.7%)	9 (75.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	7 (58.3%)	16 (66.7%)
Investigations	**3 (50.0%)**	**3 (50.0%)**	**6 (50.0%)**	**3 (50.0%)**	**3 (50.0%)**	**6 (50.0%)**	**12 (50.0%)**
ALT increased	2 (33.3%)	0	2 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	3 (12.5%)
AST increased	2 (33.3%)	0	2 (16.7%)	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	3 (12.5%)
Blood triglycerides increased	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (16.7%)	2 (8.3%)
RBC urine positive	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (16.7%)	0	0	0	2 (8.3%)
Blood creatine Phosphokinase increased	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	1 (4.2%)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (4.2%)
GGT increased	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (4.2%)
Haematocrit decreased	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	0	0	0	1 (4.2%)
Haemoglobin decreased	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	0	0	0	1 (4.2%)
Lipase increased	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	0	0	0	1 (4.2%)
WBC count decreased	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (4.2%)
WBC urine positive	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	0	0	0	1 (4.2%)
Gastrointestinal Disorders	**1 (16.7%)**	**1 (16.7%)**	**2 (16.7%)**	**2 (33.3%)**	**2 (33.3%)**	**4 (33.3%)**	**6 (25.0%)**
Abdominal pain upper	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	2 (8.3%)
Mouth ulceration	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (16.7%)	2 (8.3%)
Nausea	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	2 (8.3%)
Abdominal pain	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (4.2%)
Diarrhoea	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (4.2%)
Vomiting	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (4.2%)
General Disorders and Administration Site Conditions	**1 (16.7%)**	**3 (50.0%)**	**4 (33.3%)**	**0**	**0**	**0**	**4 (16.7%)**
Infusion site phlebitis	0	2 (33.3%)	2 (16.7%)	0	0	0	2 (8.3%)
Infusion site reaction	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (16.7%)	0	0	0	2 (8.3%)
Infusion site rash	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (4.2%)
Nervous System Disorders	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7%)**	**2 (33.3%)**	**3 (25.0%)**	**3 (12.5%)**
Headache	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (16.7%)	2 (8.3%)
Dizziness	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (4.2%)
Blood and Lymphatic System Disorders	**2 (33.3%)**	**0**	**2 (16.7%)**	**0**	**0**	**0**	**2 (8.3%)**
Eosinophilia	2 (33.3%)	0	2 (16.7%)	0	0	0	2 (8.3%)
Ear and Labyrinth Disorder	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7%)**	**1 (8.3%)**	**1 (4.2%)**
Vertigo	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (4.2%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**1 (16.7%)**	**0**	**1 (8.3%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (4.2%)**
Foot fracture	1 (16.7%)	0	1 (8.3%)	0	0	0	1 (4.2%)
Metabolism and Nutrition Disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (16.7%)**	**1 (8.3%)**	**1 (4.2%)**
Decreased appetite	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	1 (4.2%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**0**	**1 (16.7%)**	**1 (8.3%)**	**0**	**0**	**0**	**1 (4.2%)**
Cough	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	0	0	0	1 (4.2%)
Oropharyngeal pain	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	0	0	0	1 (4.2%)

All randomized subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set, SAF).

Within a SOC, a subject may have reported more than 1 type of AE.

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma glutamyl transpeptidase; RBC: red blood cells; TEAE: treatment-emergent adverse events; WBC: white blood cells

Source: 9766-CL-0038 試験 CSR End-of-Text Table 12.6.1.2.2（5.3.3.1-5）

10. 9766-CL-0016 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番 5.3.3.1-6］

10.1 概要

10.1.1 試験の標題

健康男性被験者に ^{14}C 標識したイサブコナゾニウム硫酸塩を単回経口投与したときのイサブコナゾールの薬物動態を評価する第 I 相、非盲検、マスバランス試験

10.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], MD

10.1.3 治験実施医療機関

[redacted] ([redacted] Madison, WI 53704)

10.1.4 公表文献

Townsend R, Kato K, Hale C, Kowalski D, Lademacher C, Yamazaki T, et al. Two Phase 1, Open-Label, Mass Balance Studies to Determine the Pharmacokinetics of (14) C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018 Feb;7(2):207-16.

10.1.5 試験期間

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

10.1.6 開発フェーズ

I 相

10.1.7 試験の目的

本試験の目的は、イサブコナゾニウム硫酸塩のシアノ基 ^{14}C 標識体を単回経口投与したときのヒト血漿中、尿中および／または糞中のイサブコナゾールの代謝物プロファイルを検討することと、イサブコナゾニウム硫酸塩のシアノ基 ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。

10.1.8 試験方法

本試験は、第 I 相、非盲検、単施設、マスバランス試験であり、健康男性被験者 7 例に対し、イサブコナゾニウム硫酸塩のシアノ基 ^{14}C 標識体を単回経口投与した。

10.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数は 8 例、登録被験者数および解析被験者数はいずれも 7 例であった。

10.1.10 診断と主な選択基準

ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 の 18～55 歳男性を試験対象とした。臨床的に重要な不整脈、伝導遅延｛心電図 (ECG) 上の QTcF が 430 msec 超の場合など｝または心臓異常の既往がある者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図異常があるか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 値が正常範囲外の者は、試験対象から除外した。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液系疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者は、試験対象から除外した。腸閉塞、嚥下障害、重度の胃腸疾患、消化管の大手術、出血の激しい痔核または胃／十二指腸潰瘍の既往があるか、排便習慣が不規則である者も、試験対象から除外した。

10.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

各被験者に対し、約 372.6 mg（約 100 μCi）のイサブコナゾニウム硫酸塩のシアノ基 ^{14}C 標識体（イサブコナゾール換算量約 200 mg、放射能量約 100 μCi/3.7 MBq）を単回経口投与した。

放射標識イサブコナゾール（イサブコナゾニウム硫酸塩のシアノ基 ^{14}C 標識体）は水溶液として供給された。イサブコナゾニウム硫酸塩の放射標識体（ロット番号 CP-3951-G）および非放射標識体（ロット番号 17CH03SD.HQ00022）の両方が治験実施医療機関に提供された。治験実施医療機関が、放射標識体と非放射標識体を適量ずつ混合した。

10.1.12 投与期間（または試験期間）

全被験者を Day −1 に治験実施医療機関に入院させた。Day 1 に治験薬を単回投与し、少なくとも Day 22 まで入院させた。

10.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

10.1.14 評価基準

10.1.14.1 薬物動態

以下に示す薬物動態パラメータを算出した：

- イサブコナゾールの（血漿中）薬物動態パラメータ：
  - AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、CL/F、V_z/F および $T_{1/2}$
- イサブコナゾールの（尿中）薬物動態パラメータ：
  - 排泄量 (Ae) 、%Ae および CL_R

その他の薬物動態パラメータも必要に応じて算出する場合があった。

放射能の薬物動態パラメータを算出した：

- 全血中放射能
  - AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max} および $T_{1/2}$
- 血漿中放射能
  - AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max} および $T_{1/2}$
- 嘔吐物中放射能（該当する場合）
- 放射能の全血／血漿中濃度比
- 放射能の尿中排泄率および累積尿中排泄率
- 放射能の糞中排泄率および累積糞中排泄率

血漿中、全血中、尿中および糞中の代謝物プロファイルを検討し、本試験のマスバランス試験部分とは別に報告する。

10.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査所見、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE を評価した（急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、眼障害の AE、重症皮膚障害の AE、アナフィラキシーの AE、および肝障害の AE）。

潜在的な薬物性肝障害 (DILI) を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。肝毒性は、DILI、注目すべき AE と、ALT、AST およびアルカリホスファターゼの検査値の 3 つの方法で評価した。

10.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  イサブコナゾールとその推定代謝物の血漿中濃度および尿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。放射能の全血中、血漿中および尿中濃度は記述統計量を用いて要約し、別報で解析した。

  放射能の尿中排泄量に対するイサブコナゾールの尿中排泄量の比を、一覧表に示すと共に要約した。この比は、Ae（イサブコナゾール）／Ae（放射能）として算出した。本試験では、正式な仮説検定は実施しなかった。

- 安全性

  AE は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、重篤な TEAE、2 例以上に発現した TEAE（重篤な AE を除く）の発現例数および発現割合を、器官別大分類 (SOC) 別および基本語 (PT) 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴ

リーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて要約した。

10.2 結果／結論の要約

10.2.1 症例の内訳および解析対象集団

男性被験者 7 例を本試験に組み入れ、全被験者が試験を完了した。すべての被験者において安全性および薬物動態解析は評価可能であった（表 10-1）。7 例全例が非ヒスパニック／ラテン系の男性 (100%) であり、大半が白人（7 例中 4 例、57.1%）であった（表 10-2）。

投与溶液中の放射能量が約 100 μCi/3.7 MBq となるよう、BAL8557 の ^{14}C 放射標識体と非放射標識体を混合し、約 372.6 mg の BAL8557 を含有する溶液を全被験者に単回経口投与した。各被験者に同じ用量の治験薬を投与した。

10.2.2 薬物動態

最終採取時点までの糞中回収率および尿中回収率は、投与量のそれぞれ平均 46.1%および平均 45.5%であった（図 10-1）。投与後 600 時間にわたる放射能の尿中回収率と糞中回収率を合計した総回収率は平均 91.6%であり、個別被験者における総回収率は 86.3%～96.7%の範囲であった。

10.2.3 安全性

試験期間中の TEAE の発現例数および発現件数は、2 例に計 11 件であり、いずれの TEAE も程度は軽度であった（表 10-3）。治験責任医師は、TEAE のうち下痢、頭痛、顔面浮腫、紅斑（顔面、頚部および体幹）および顔面そう痒症について、治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判断した。死亡例、SAE および治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

試験期間中に評価した臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）には、ベースラインからの意味のある変化は認められなかった。個別被験者で重要な変化は認められず、AE として報告された臨床検査値異常はなかった。臨床検査値異常により試験を中止した被験者はいなかった。バイタルサイン測定値には、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。バイタルサイン測定値の変化のうち、AE として報告されたものはなかった。臨床的に重要な心電図所見は認められなかった。

10.2.4 結論

イサブコナゾールの血漿中濃度は、投与約 2 時間後に C_{max} に到達した。イサブコナゾールの血漿中 C_{max} および AUC_{inf} の平均値は、それぞれ 2,479 ng/mL および 96,170 ng·h/mL であった。平均 $T_{1/2}$ は 99.88 時間であった。

最終採取時点までの糞中回収率および尿中回収率は、投与量のそれぞれ平均 46.1%および平均 45.5%であった。

投与後 600 時間にわたる放射能の尿中回収率と糞中回収率を合計した総回収率は平均 91.6%であり、個別被験者における総回収率は 86.3%～96.7%の範囲であった。

試験期間中の TEAE の発現例数および発現件数は、2 例に計 11 件であり、いずれの TEAE も程度は軽度であった。死亡例、SAE および治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

試験期間中に評価した臨床検査項目（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）には、ベースラインからの意味のある変化は認められなかった。個別被験者で重要な変化は認められず、AE として報告された臨床検査値異常はなかった。臨床検査値異常により試験を中止した被験者はいなかった。バイタルサイン測定値には、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。バイタルサイン測定値の変化のうち、AE として報告されたものはなかった。臨床的に重要な心電図所見は認められなかった。

表 10-1 被験者の内訳

Enrolled	**7**
Completed Treatment?	
Yes	7 (100%)
No	0
Study Discontinuation	
Yes	0
No	7 (100%)

Source: 9766-CL-0016 試験 CSR End-of-text Tables 12.1.1.1 and 12.1.1.2（5.3.3.1-6）

表 10-2 人口統計学的特性

Characteristic	**Overall**
Sex	
Male	7 (100%)
Race	
White	4 (57.1%)
Black or African American	2 (28.6%)
African American/American Indian	1 (14.3%)
Ethnicity	
Non-Hispanic or Latino	7 (100%)
Age (years)	
Mean ± Standard Deviation	36.1 ± 11.60
Median	32.0
Minimum-Maximum	22 – 54
Height (cm)	
Mean ± Standard Deviation	180.4 ± 5.77
Median	180.7
Minimum-Maximum	170.0 – 189.6
Weight (kg)	
Mean ± Standard Deviation	83.89 ± 11.492
Median	82.70
Minimum-Maximum	69.0 – 99.3
BMI (kg/m^2)	
Mean ± Standard Deviation	25.71 ± 3.528
Median	26.10
Minimum-Maximum	193 – 29.6

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set, SAF).

BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2])

Source: 9766-CL-0016 試験 CSR End-of-text Table 12.1.2（5.3.3.1-6）

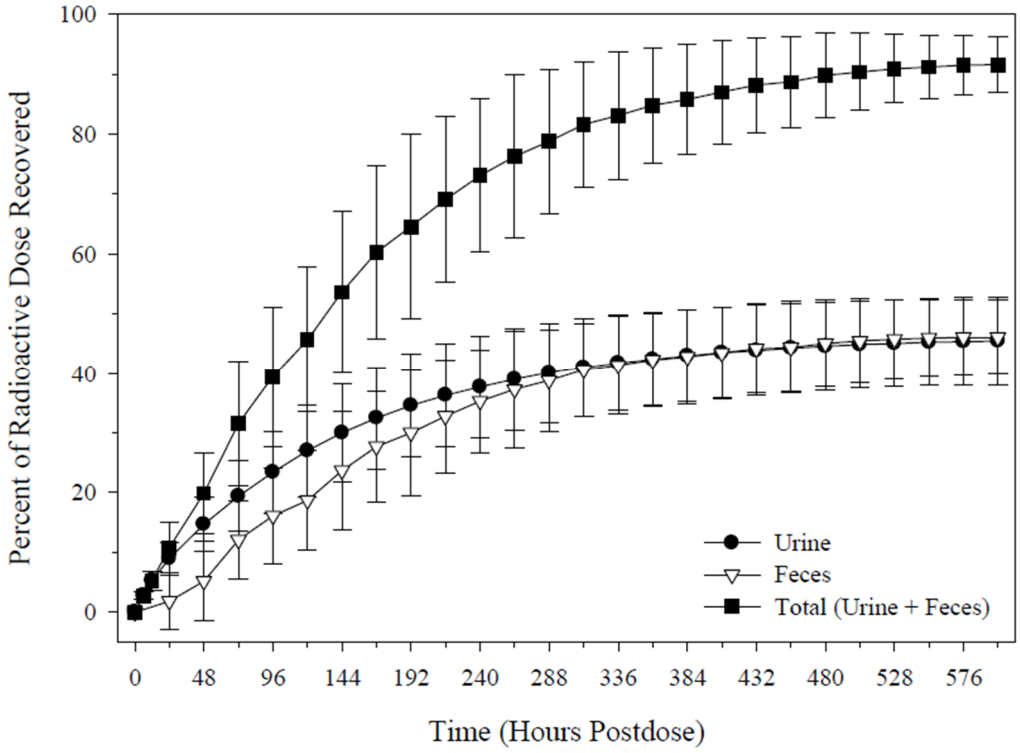


図 10-1 イサブコナゾニウム硫酸塩のシアノ基 ^{14}C 標識体 372.6 mg (100 µCi) 単回経口投与後の事前に規定した時点における尿中および糞中からの平均累積放射能回収率

Source: 9766-CL-0016 試験 CSR Figure 5（5.3.3.1-6）

表 10-3 治験薬投与後に発現した有害事象の発現例数および発現割合

MedDRA v12.1 **System Organ Class** Preferred Term	**Overall** **(n = 7)**
Overall	2 (28.6%)
Gastrointestinal Disorders	**1 (14.3%)**
Diarrhoea	1 (14.3%)
General Disorders and Administrative Site Conditions	**1 (14.3%)**
Face oedema	1 (14.3%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**1 (14.3%)**
Musculoskeletal pain	1 (14.3%)
Neck pain	1 (14.3%)
Nervous System Disorders	**1 (14.3%)**
Headache	1 (14.3%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**1 (14.3%)**
Rhinorrhoea	1 (14.3%)
Sneezing	1 (14.3%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**1 (14.3%)**
Erythema	1 (14.3%)
Pruritis	1 (14.3%)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set, SAF).

Within a system organ class, a subject may have reported more than one type of adverse event.

Source: 9766-CL-0016 試験 CSR End-of-text Table 12.6.1.2（5.3.3.1-6）

11. 9766-CL-0050 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.1-7］

11.1 概要

11.1.1 試験の標題

健康男性被験者に ^{14}C 標識したイサブコナゾニウム硫酸塩を単回静脈内投与したときの BAL8728 の薬物動態を評価する第 I 相、非盲検、マスバランス試験

11.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], MD

11.1.3 治験実施医療機関

[redacted] ([redacted] Madison, WI, 53704)

11.1.4 公表文献

Townsend R, Kato K, Hale C, Kowalski D, Lademacher C, Yamazaki T, et al. Two Phase 1, Open-Label, Mass Balance Studies to Determine the Pharmacokinetics of (14) C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018 Feb;7(2):207-16.

11.1.5 試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

11.1.6 開発フェーズ

I 相

11.1.7 試験の目的

11.1.7.1 主要目的

主要目的は、^{14}C 標識したプロドラッグ｛イサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) ｝を 1 時間かけて単回静脈内投与したときの ^{14}C 標識分解生成物 (BAL8728) の薬物動態、特に分解生成物の排泄経路および代謝の程度を評価することであった。

11.1.7.2 副次目的

副次目的は以下の 3 つであった。

- ^{14}C 標識した BAL8557 を単回静脈内投与したときのヒト血漿中、尿中および／または糞中の BAL8728 の代謝プロファイルの特性を解析する。

- BAL8728 およびイサブコナゾール (BAL4815) の薬物動態を評価する。
- ^{14}C 標識した BAL8557 を単回静脈内投与したときの安全性および忍容性を評価する。

11.1.8 試験方法

本試験は、非盲検、単施設、マスバランス試験であった。すべての被験者に対し、イサブコナゾニウム硫酸塩のピリジニルメチル基 ^{14}C 標識体を 1 時間かけて単回静脈内投与した。

11.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数、登録被験者数、解析被験者数はいずれも 6 例であった。

11.1.10 診断と主な選択基準

18～55 歳の男性で、体重が 45 kg 以上、ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 の者を本試験の対象とした。臨床的に重要な不整脈の既往があるか、B 型肝炎、C 型肝炎またはヒト免疫不全ウイルス (HIV) が陽性の者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図 (ECG) 異常があるか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) またはアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 値が正常範囲外の者は、試験対象から除外した。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、腸閉塞、嚥下障害、重度の胃腸疾患、消化管の大手術、出血の激しい痔核または胃／十二指腸潰瘍、血液疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者も、試験対象から除外した。過去 12 ヵ月以内に排便習慣が不規則（排便回数が 1 日 1 回未満）であった者、核医学検査、コンピュータ断層撮影検査または被爆線量が多い X 線検査（歯科検査以外）を受けた者、過去 6 ヵ月間以内に職業被爆線量が多かったか放射標識体を用いた試験に参加した者、もしくは過去 12 ヵ月以内に放射標識体を用いた試験に複数回参加した者も、試験対象から除外した。

11.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

放射標識 BAL8557 は水溶液として供給された。放射標識 BAL8557（ロット番号 CP-3985-G）および非放射標識 BAL8557（ロット番号 17CH03SD.HQ00032）の両方が治験実施医療機関に提供された。放射標識 BAL8557 を使用する前に、ろ過および発熱性物質試験を実施した。BAL8557 の放射標識部位は、分解生成物 (BAL8728) の一部であった。

最終混合液は治験実施医療機関で調製した。製剤記録に基づき、静脈内投与に適した最終製剤の BAL8557 含量は、約 372.6 mg（「非放射標識」イサブコナゾール換算量約 200 mg、BAL8728 換算量約 75 mg で、放射能量 100 μCi/3.7 MBq）であることとした。被験薬は 1 時間かけて静脈内投与した。

11.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者に対し、約 372.6 mg（約 100 μCi）の BAL8557（イサブコナゾール換算量約 200 mg および分解生成物 BAL8728 換算量約 75 mg）を単回静脈内投与した。10 時間絶食させた後、治験薬を 1 時間かけて静脈内投与し、治験薬投与後に絶食をさらに 4 時間継続させた。治験実

施医療機関に 4 日以上入院させた。入院を延長すべき医学的理由がなく、なおかつ投与放射能が十分量（推定投与量の約 95%以上）回収されたか、累積 24 時間の尿および糞検体中の放射能が 2 回連続で投与放射能量の 1%未満となった場合、Day 4 以降に被験者を退院させた。^{14}C 放射能の計数により、Day 4 の尿中または糞中放射能量が上記の境界値を上回るか、総放射能回収率が不十分であることが示された場合、基準を満たす時点まで、当該被験者の入院を継続させる必要があった。ただし、入院期間は最長で治験薬投与の 8 日後 (Day 9) までとした。

11.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

11.1.14 評価基準

11.1.14.1 薬物動態

BAL8728 の血漿中濃度および尿中濃度、ならびにイサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。以下に示す薬物動態パラメータを算出した：

- BAL8728 の血漿中薬物動態パラメータ：
  - AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、CL_{tot}、V_z および $T_{1/2}$
- BAL8728 の尿中薬物動態パラメータ：
  - Ae、Ae%、CL_R およびその他の薬物動態パラメータ（該当する場合）
- イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ：
  - AUC_{last}、C_{max} および T_{max}

以下に示す放射能の薬物動態パラメータを算出した：

- 全血中放射能
  - AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max} および $T_{1/2}$
- 血漿中放射能
  - AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max} および $T_{1/2}$
- 嘔吐物中放射能（該当する場合）
- 放射能の全血／血漿中放射能濃度比
- 放射能の尿中回収率および累積尿中回収率（いずれも投与量に対する百分率）
- 放射能の糞中回収率および累積糞中回収率（いずれも投与量に対する百分率）

11.1.14.2 安全性

安全性評価項目は、有害事象 (AE) の評価（発現割合、種類および重症度）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）、バイタルサイン測定（口腔温、収縮期血圧、拡張期血圧および脈拍数）、身体検査所見および 12 誘導心電図所見とした。

11.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。病歴および手術歴は、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)

（バージョン 12.1）を用いて読み替え、前治療薬および併用薬は、World Health Organization Drug Dictionary (WHO-DD) を用いて読み替えた。

- 薬物動態

  個別被験者におけるイサブコナゾール、BAL8728 および推定代謝物の血漿中濃度ならびに BAL8728 および推定代謝物の尿中濃度を、一覧表に示すと共に、測定時点ごとに要約した。放射能濃度データと BAL8728 との間の関連は、別報にて評価した。個別被験者におけるイサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中薬物動態パラメータ、BAL8728 の尿中薬物動態パラメータならびに推定代謝物を、一覧表に示すと共に要約した。

  個別被験者における放射能の全血中および血漿中薬物動態パラメータを、一覧表に示すと共に要約した。放射能の投与 192 時間後までの尿中排泄量に対する BAL8728 の投与 192 時間後までの累積尿中排泄量の比を、一覧表に示すと共に要約した。この比は、累積排泄量 (BAL8728) ／累積排泄量（放射能）として算出した。

  本試験では、正式な仮説検定は実施しなかった。

- 安全性

  AE は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、重篤な TEAE、治験薬投与中止に至った TEAE、2 例以上に発現した TEAE（重篤な AE を除く）の発現件数および割合を、器官別大分類 (SOC) 別および基本語 (PT) 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

  臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて要約した。

- 潜在的な DILI

  潜在的な薬物性肝障害 (DILI) は、標準的な分類グループに従って判定した。さらに、ベースライン値が標準的な DILI の基準を上回っていた被験者では、ベースライン値からの 2 倍以上上昇が認められた場合に潜在的な DILI が示唆されると判断した。

- 肝毒性の評価

  肝機能検査値は、3 つの方法、すなわち、DILI（上記）、注目すべき AE および臨床検査値（上記）を用いて検討した。

11.2 結果／結論の要約

11.2.1 症例の内訳および解析対象集団

男性被験者 6 例を本試験に組み入れ、全被験者が試験を完了した（表 11-1）。すべての被験者において安全性および薬物動態解析は評価可能であった。これらの 6 例のうち、5 例 (83.3%) が非ヒスパニック／ラテン系であり、4 例 (66.7%) が白人であった（表 11-2）。

すべての被験者に対し、放射標識 BAL8557（約 100 μCi）（イサブコナゾール換算量約 200 mg および BAL8728 換算量約 75 mg）を含有する溶液が 1 時間かけて単回静脈内投与された。各被験者に同じ用量の治験薬が投与された。

11.2.2 薬物動態

BAL8728 の血漿中濃度が C_{max} に到達したのは投与開始約 1 時間後であり、静脈内投与の終了時点と一致した（図 11-1）。BAL8728 の血漿中 C_{max} および AUC_{inf} の平均値はそれぞれ 701.7 ng/mL および 1,086 ng·h/mL であり、平均 $T_{1/2}$ は 1.044 時間であった。

投与開始から最終採血時点（投与開始 168 時間後）までの放射能の全血中濃度および血漿中濃度の定量下限 (LLOQ) を上回る測定値のうち最も低かった値は、BAL8728 の ng 換算量/mL (ng-eq/mL) でそれぞれ 35.7 ng-eq/mL および 36.6 ng-eq/mL であった。

最終採取時点までの放射能の糞中回収率および尿中回収率は、投与放射能のそれぞれ平均 2.4%および平均 96.0%であった。

投与放射能の大部分は投与後 12 時間以内に回収された (87.0%) （図 11-2）。放射能の尿中回収率と糞中回収率を合計した総回収率は平均 98.4%であり、個別被験者における試験期間にわたる回収率は 93.8%～100%の範囲であった。

11.2.3 安全性

試験期間中、1 例に 2 件の TEAE が報告された。うち 1 件は程度が中等度であり（単回の背部痛）、もう 1 件は程度が軽度であった（単回の錯感覚）。これらの TEAE は治験薬との因果関係なしと治験責任医師により判断された。死亡例、重篤な有害事象 (SAE) および 1 時間静脈内投与の中止に至った TEAE は認められなかった。

バイタルサイン測定値には、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。臨床検査値のベースラインからの平均変化量および個別被験者の臨床検査値の変化量に、臨床的に重要な変化は認められなかった。臨床的に重要な心電図所見は認められなかった。

11.2.4 結論

BAL8728 の血漿中濃度が C_{max} に到達したのは投与開始約 1 時間後であり、静脈内投与の終了時点と一致した。BAL8728 の血漿中 C_{max} および AUC_{inf} の平均値はそれぞれ 701.7 ng/mL および 1,086 ng·h/mL であり、平均 $T_{1/2}$ は 1.044 時間であった。

最終採取時点までの糞中回収率および尿中回収率は、投与量のそれぞれ平均 2.4%および平均 96.0%であった。

投与放射能の大部分は投与後 12 時間以内に回収された (87.0%) 。168 時間の試験期間にわたる放射能の尿中回収率と糞中回収率を合計した総回収率は平均 98.4%であり、個別被験者における回収率は 93.8%～100%の範囲であった。

試験期間中、1 例に 2 件の TEAE が報告された。うち 1 件は程度が中等度であり（単回の背部痛）、もう 1 件は程度が軽度であった（単回の錯感覚）。これらの TEAE は治験薬との因果関係なしと治験責任医師により判断された。死亡例、SAE および治験薬の投与中止に至った TEAE は認められなかった。

バイタルサイン測定値には、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。臨床検査値のベースラインからの平均変化量および個別被験者の臨床検査値の変化量に、臨床的に重要な変化は認められなかった。バイタルサイン測定値の変化のうち、AE として報告されたものはなかった。臨床的に重要な心電図所見は認められなかった。

本試験では、健康男性被験者に対し、イサブコナゾニウム硫酸塩のピリジニルメチル基 ^{14}C 標識体を、約 372.6 mg（約 100 μCi の放射能量）（イサブコナゾール換算量約 200 mg および分解生成物 BAL8728 換算量約 75 mg）の投与量で 1 時間かけて単回静脈内投与したとき、安全であり忍容性は良好であった。

表 11-1 被験者の内訳

	Overall
Enrolled	6
Completed Study?	
Yes	6 (100%)
No	0

Source: 9766-CL-0050 試験 CSR End-of-text Tables 12.1.1.1 and 12.1.1.2.（5.3.3.1-7）

表 11-2 人口統計学的特性

Characteristic	**Overall (n = 6)**
Sex	
Male	6 (100%)
Race	
White	4 (66.7%)
Black or African American	1 (16.7%)
White and American Indian/Alaskan	1 (16.7%)
Ethnicity	
Non-Hispanic or Latino	5 (83.3%)
Hispanic or Latino	1 (16.7%)
Age Group (years)	
< 18	0
18-64	6 (100%)
≥ 65	0
Age (years)	
Mean ± Standard Deviation	28.8 ± 11.36
Median	25.0
Minimum-Maximum	18 - 49
Height (cm)	
Mean ± Standard Deviation	186.8 ± 4.76
Median	186.8
Minimum-Maximum	181.6 – 192.9
Weight (kg)	
Mean ± Standard Deviation	98.22 ± 7.683
Median	100.25
Minimum-Maximum	86.9 – 106.7

All enrolled subjects who received 1 dose of study drug (Safety Analysis Set, SAF).
Source: 9766-CL-0050 試験 CSR End-of-text Table 12.1.2（5.3.3.1-7）

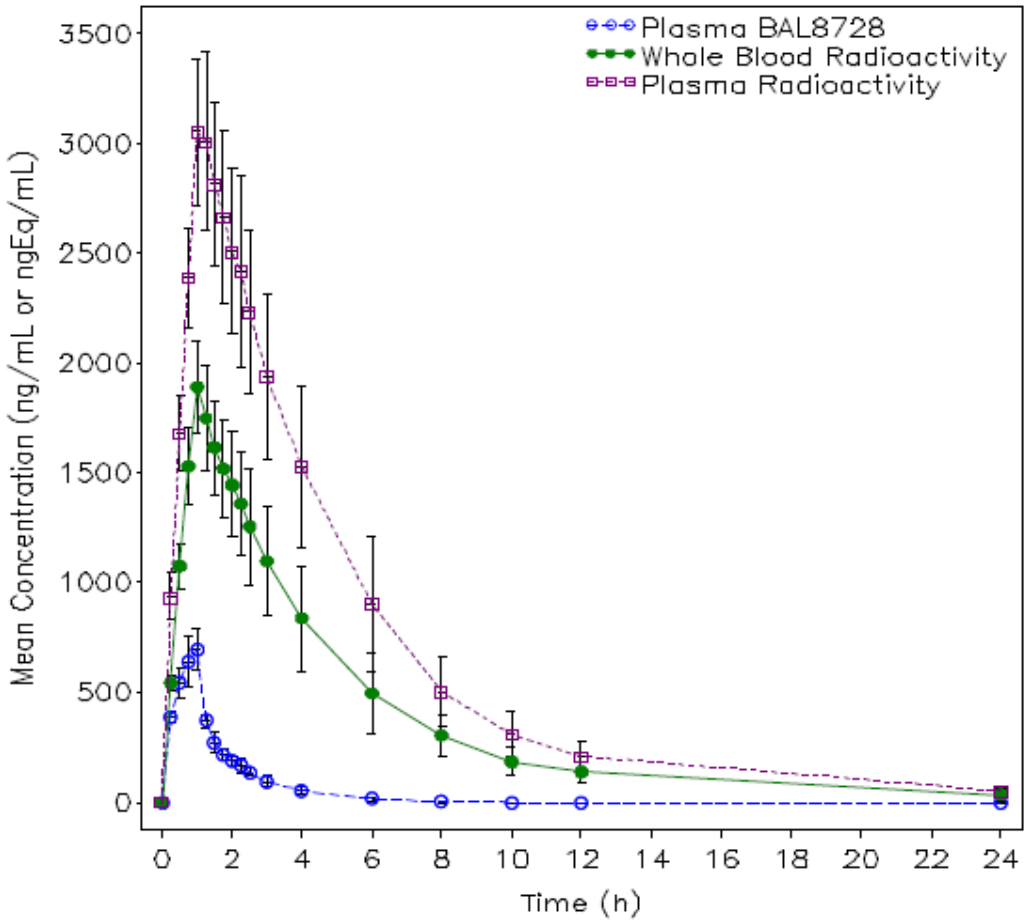


図 11-1 BAL8728 の平均血漿中濃度（SD）、ならびに放射能の平均血漿中濃度（SD）および平均全血中濃度（SD）の 24 時間の推移（線形プロット）

All enrolled subjects who received 1 dose of study drug (Safety Analysis Set, SAF), for whom sufficient plasma concentration data was available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known (Pharmacokinetic Analysis Set, PKAS).

n = 6

LLOQ for radioactivity in whole blood was 36.7 ng-eq/mL of BAL8728 and for radioactivity in plasma was 13.8 ng-eq/mL of BAL8728. The LLOQ for BAL8728 in plasma was 5.0 ng/mL.

Source: 9766-CL-0050 試験 CSR End-of-text Figure 12.4.1.1.5（5.3.3.1-7）

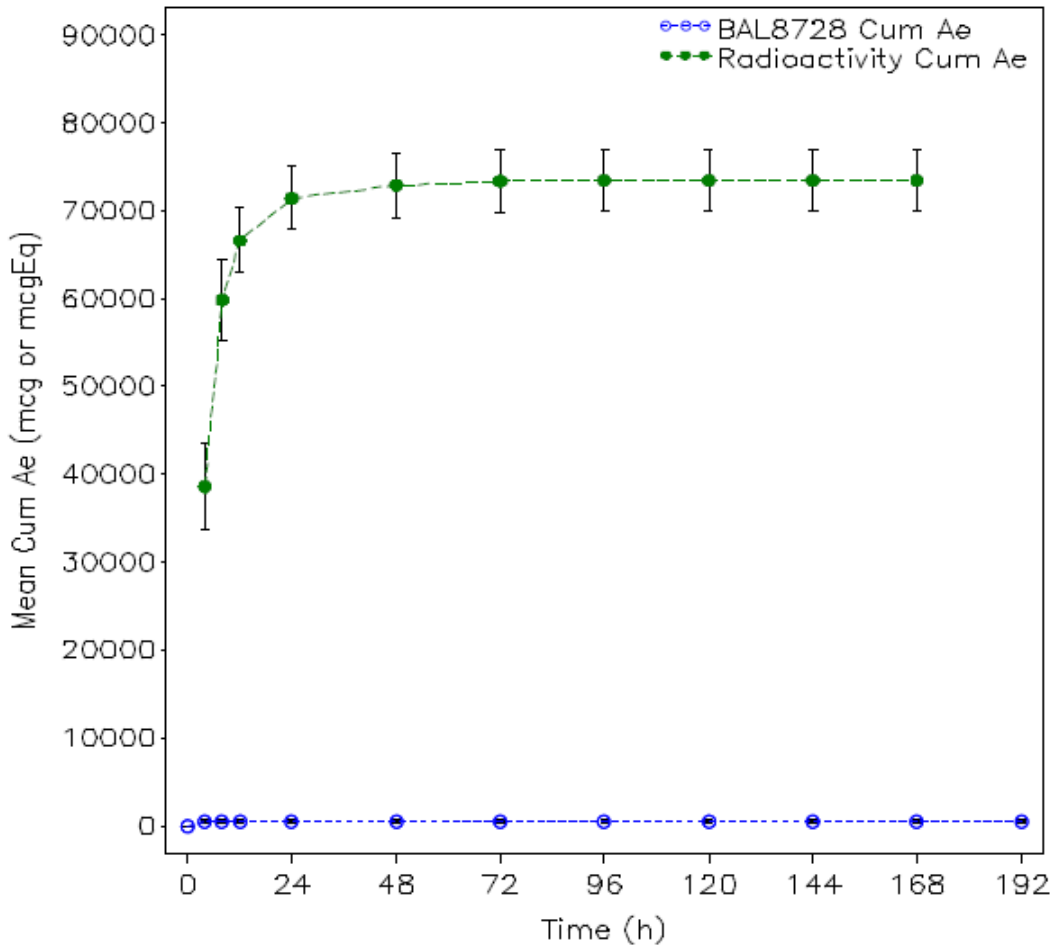


図 11-2 BAL8728 および放射能の平均尿中累積排泄量（SD）（線形プロット）

All enrolled subjects who received 1 dose of study drug (Safety Analysis Set, SAF), for whom sufficient plasma concentration data was available to facilitate derivation of at least 1 pharmacokinetic parameter and for whom the time of dosing on the day of sampling was known (Pharmacokinetic Analysis Set, PKAS).
Ae: Amount excreted, Cum: Cumulative

n = 6

LLOQ for BAL8728 in urine was 5.0 ng/mL and for radioactivity in urine was 27.5 ng-eq/mL of BAL8728.

Source: 9766-CL-0050 試験 CSR End-of-text Figure 12.4.1.1.7（5.3.3.1-7）

12. 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験（海外 II 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.2-1］

12.1 概要

12.1.1 試験の標題

合併症を伴わない食道カンジダ症患者の治療における水溶性アゾール系薬 BAL8557 の投与レジメン 3 種類の有効性および安全性を、フルコナゾールと比較する第 II 相、無作為化、多施設共同、二重盲検試験

12.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], M.D.

12.1.3 治験実施医療機関

南アフリカ共和国の 8 機関｛プレトリア、ポチェフストルーム、ブルームフォンテーン（2 機関）、ベノニ、ボクスブルク、ベルビル、ポートエリザベス｝

12.1.4 公表文献

Viljoen J, Azie N, Schmitt-Hoffmann AH, Ghannoum M. A phase 2, randomized, double-blind, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of three dosing regimens of isavuconazole compared with fluconazole in patients with uncomplicated esophageal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Mar;59(3):1671-9.

12.1.5 試験期間

6 ヵ月
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

12.1.6 開発フェーズ

II 相

12.1.7 試験の目的

12.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は以下の 2 つであった。

- 合併症を伴わない食道カンジダ症患者の治療におけるイサブコナゾールの経口投与レジメン 3 種類の有効性を、フルコナゾールの標準的な経口投与レジメンと比較する。
- イサブコナゾール投与の安全性および忍容性を検討する。

12.1.7.2 副次目的

本試験の副次目的は以下の 2 つであった。

- 一部の治験実施医療機関にて、イサブコナゾール投与患者から薬物動態データを収集する。
- 14 日間または 21 日間投与レジメンによる治験薬投与終了時 (EOT) に治療成功（治癒）と判定された患者を対象として、フォローアップ (FU) 来院｛投与終了 14 日後（±2 日）｝および後期フォローアップ (LFU) 来院｛投与終了 28 日後（±3 日）｝の両時点で再発率を評価する。

12.1.8 試験方法

本試験は、合併症を伴わない食道カンジダ症患者 160 例の治療におけるイサブコナゾールの経口投与レジメン 3 種類の有効性および安全性を、フルコナゾールの標準的な経口投与レジメンと比較した第 II 相、無作為化、二重盲検、並行群間、非劣性試験であり、南アフリカ共和国の 8 機関で実施した。

選択基準を満たした患者を、4 投与群のいずれかに 1：1：1：1 の比で無作為に割り付けた。各投与群（イサブコナゾールの投与レジメン 3 種類およびフルコナゾールの標準的な投与レジメン）に 40 例ずつを無作為に割り付けた。治験薬投与は盲検下で実施した。すべての被験者に対し、各治験薬交付来院時（Day 1、Day 7 および Day 14）に、同数のカプセル剤（盲検化のために必要な場合にはプラセボを含む）を同一外観の包装に入れた状態で供給した。治験薬はすべて経口投与した。投与レジメンは以下のように設定した。

- 投与群 A（イサブコナゾール）– Day 1 に 200 mg 投与後、Day 2～EOT に 1 日 50 mg 投与
- 投与群 B（イサブコナゾール）– Day 1 に 400 mg 投与後、Day 7、Day 14 および Day 21 に 1 日 400 mg 投与（Day 21 の投与は Day 14 が EOT でなかった場合にのみ実施）
- 投与群 C（イサブコナゾール）– Day 1 に 400 mg 投与後、Day 2～EOT に 1 日 100 mg 投与
- 投与群 D（フルコナゾール）– Day 1 に 200 mg 投与後、Day 2～EOT に 1 日 100 mg 投与

最短投与期間は 14 日間とした。投与期間が 14 日間となったのは、7 日間の投与後、Day 7 で臨床症状の消失が認められたのちに、さらに 7 日間の投与を継続した場合であった。しかし、Day 7 の評価で臨床症状の持続が示された場合には、さらに 7 日間投与を継続したのち、Day 14 に臨床症状を再評価した。Day 14 に臨床症状が消失していた場合には、さらに 7 日間投与を継続し、投与期間を最長の 21 日間とした。Day 14 に臨床症状が持続していた場合には、臨床的治療失敗に分類し、試験を中止させた。

本試験は、投与前期間、投与期間および投与後期間で構成した。各期間の評価時点は以下のように設定した。

- 投与前期間（Day −5～Day −1）：スクリーニング時および組入れ時に評価を実施し、すべての選択基準を満たし、なおかついずれの除外基準にも該当しなかった患者を無作為化した。
- 投与期間（Day 1～EOT）：無作為化時、Day 3、Day 5、Day 7、Day 14（該当する場合）および EOT

- 投与後期間 : EOT に治療成功と判断された全患者は、フォローアップのため 2 回来院させた｛投与終了 14 日後（±2 日）のフォローアップ (FU) および投与終了 28 日後（±3 日）の後期フォローアップ (LFU) ｝。治療失敗と判断された患者は、投与終了 14 日後（±2 日）に安全性のフォローアップのため来院させた。

すべての治験実施医療機関で全患者から盲検下で血液を採取後、イサブコナゾールのトラフ濃度を測定するため薬物動態解析に供した。一部の機関で採取した患者血液は、イサブコナゾールの血漿中濃度の推移の評価にも使用した。

12.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数および無作為化被験者数は 160 例であり、解析被験者数は 153 例であった。

12.1.10 診断と主な選択基準

治験薬初回投与前 5 日以内に、合併症を伴わない食道カンジダ症と診断された 18～65 歳の患者（男性、閉経後女性または外科的不妊術を受けている女性）を対象とした。嚥下障害（臨床評価で Grade 0 超かつ Grade 3 未満）、胸骨後痛、嚥下痛（臨床評価で Grade 0 超）のうち 1 つ以上の症状を有し、なおかつ食道内視鏡検査による確定診断（粘膜所見が Grade 0 超）および／または食道のブラシ擦過検体および生検検体（細胞診用のブラシ擦過検体または組織学的検査用の病変部の生検検体）の組織学的検査／細胞診および真菌培養による確定診断で、無作為割り付け前に酵母陽性が示唆されたことを､組入れの条件とした｡基礎疾患による余命が 3 ヵ月以上であること（治験責任医師による判断）も、組入れの条件とした。

次のいずれかの基準に該当した患者を、試験対象から除外した : カプセルを嚥下できない患者（嚥下障害が Grade 3）、食道鏡検査または内視鏡検査の妨げになる可能性のある異常を有する患者、妊娠中、授乳中または妊娠可能である女性、治験薬投与前 4 週間以内にアゾール系薬を経口投与された患者、アゾール系薬およびフルコナゾールまたは治験薬のいずれかの成分に対して過敏症の既往歴がある患者、過去 3 ヵ月以内のフルコナゾールによる治療後に合併症を伴わない食道カンジダ症が再発した患者、治験実施計画書に規定された薬剤を併用している患者、過去 12 ヵ月以内に口腔カンジダ症または食道カンジダ症を 3 回以上発症した患者、過去 14 日以内に他の日和見真菌感染症を発症したか、日和見真菌感染症に対する治療を受けた患者、肝機能障害あるいは中等度または重度の腎機能障害を有する患者、食道炎のその他または追加の原因（原因ウイルスなど）が疑われ、臨床評価可能性に影響が生じる可能性がある患者、明らかな食道潰瘍を有する患者、先天的な QT 延長を示す患者、72 時間以内に抗真菌薬の全身投与を受け、当該治療が明らかな失敗ではなかった患者、過去に本試験に組み入れられた患者。

12.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号 : 2018-4010 ; 50 mg カプセル、ロット番号 : 2048-4011）を被験薬とした。イサブコナゾールのカプセル剤とフルコナゾールのカプセル剤は、外観上識別不能であった。イサブコナゾール 100 mg カプセルの含有量は、イサブコナゾニウム硫酸塩 180.5 mg(イサブコナゾール相当量:100 mg)であった｡イサブコナゾール 50 mg

カプセルの含有量は、イサブコナゾニウム硫酸塩 90.25 mg（イサブコナゾール相当量 : 50 mg）であった。投与群 A、B および C にイサブコナゾールを投与した。

12.1.12 投与期間（または試験期間）

投与期間は最短 14 日から最長 21 日までの範囲とした。

12.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

フルコナゾールは市販品を購入した。プラセボカプセルのロット番号は 2048-4012 であった。投与群 B には、他のすべての群と同数のカプセルを投与した。投与群 B では、Day 1、Day 7、Day 14 および Day 21（該当する場合）に投与するカプセルを除き、プラセボカプセルを投与した。投与群 D にはフルコナゾールを投与した。

12.1.14 評価基準

12.1.14.1 有効性

有効性の主要評価項目は、治験薬投与終了時 (EOT) の内視鏡検査により確定された臨床効果とした。内視鏡検査により確定された臨床効果は、以下の 4 段階に分類した。

- 治癒
  - 食道カンジダ感染に関連する臨床症状がすべて消失した場合（合併症を伴わない食道カンジダ症の臨床評価で Grade 0 と判定）
  - 身体診察所見が対象疾患に罹患する前の状態まで回復した場合
  - 内視鏡による評価で、合併症を伴わない食道カンジダ症が Grade 0 と判定された場合
  - 以後の治療が不要な場合
- 改善
  - 臨床症状が持続しているが悪化していない場合
  - 内視鏡による評価で合併症を伴わない食道カンジダ症が Grade 0 超と判定され、なおかつ内視鏡 grade が悪化していない場合
- 無効
  - 状態悪化が認められたか、割り付けられた治験薬用量の 3 回目の治療投与後に効果が認められなかった場合
- 判定不能
  - 臨床評価を実施できなかった場合。患者の原資料および症例報告書 (CRF) に説明が記録されていなければならない。

有効性の副次評価項目は以下のものとした。

- EOT における総合治療効果
  - 有効治療 : EOT における臨床症状 grade および内視鏡 grade がいずれも、消失またはベースライン（治験薬初回投与前）からの改善を示した場合。改善とは、各症状および内視鏡評価の grade が 2 以上低下し、なおかつ当該時点で症状または内視鏡所見が持続する場合と定義した。

- EOT における微生物学的効果：EOT における微生物学的効果は、治験責任医師が評価し、以下の効果カテゴリーに従って分類した。
  - 消失: 当初の原因菌であるカンジダ種の消失が細胞診および／または組織学的検査により確定された場合。原因菌とは、ベースライン評価時（治験薬投与前）に認められた感染菌と定義した。
  - 持続 : 当初の原因菌であるカンジダ種が感染部位で存続することが、細胞診または組織学的検査により確定された場合。
  - 定着：EOT の時点で、カンジダ種が培養陽性を示すが、組織学的所見が陰性かつ食道粘膜所見が Grade 0 と判定された場合。
  - 判定不能：微生物学的に評価不能である場合。患者の原資料および CRF に説明が記録されていなければならない。
- EOT（14 日間または 21 日間投与レジメン終了後）に治療成功（治癒）と判定された患者を対象とした、FU｛投与終了 14 日後（±2 日）｝および LFU｛投与終了 28 日後（±3 日）｝の両時点における再発率の評価

12.1.14.2 薬物動態

イサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。

薬物動態解析対象集団（PK 集団）の各被験者で、以下の血漿中薬物動態パラメータを推定した。

- Day 1、Day 14 および Day 21（該当する場合）におけるイサブコナゾールの以下の（血漿中）薬物動態パラメータ：
  - C_{max}、T_{max} および AUC_{24}

12.1.14.3 安全性

安全性は、有害事象 (AE) の報告（発現件数および割合、種類、重症度ならびに治験薬との因果関係）、12 誘導心電図 (ECG) 評価、身体診察所見、バイタルサイン測定（血圧、心拍数、呼吸数、体温および体重）および臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）により評価した。

12.1.15 統計手法

治験薬投与は以下のように定義した。

- 投与群 A: イサブコナゾールを Day 1 に 200 mg 経口投与し、Day 2～EOT に 1 日 1 回 50 mg 経口投与
- 投与群 B : イサブコナゾールを Day 1、Day 7、Day 14 および Day 21（該当する場合）に 400 mg 経口投与
- 投与群 C : イサブコナゾールを Day 1 に 400 mg 経口投与し、Day 2～EOT に 1 日 1 回 100 mg 経口投与
- 投与群 D: フルコナゾールを Day 1 に 200 mg 経口投与し、Day 2～EOT に 1 日 1 回 100 mg 経口投与

各時点は以下のように定義した。

- ベースライン：Day 1 の治験薬初回投与前に施行または実施した評価／検査／手順
- EOT（治験薬投与終了時）：治験薬の最終服用日
  - 最終投与日が治験薬初回服用日の 14 日後であった場合、EOT は Day 13～Day 16 の範囲とした
  - 最終投与日が治験薬初回服用日の 21 日後であった場合、EOT は Day 20～Day 23 の範囲とした
- FU（フォローアップ）：投与終了（すなわち治験薬最終投与）14 日後（±2 日）
- LFU（後期フォローアップ）：投与終了 28 日後（±3 日）

p 値が 0.05 未満の場合を統計学的に有意と定義した。

➢ 有効性

有効性の主要解析の目的は、合併症を伴わない食道カンジダ症の治療におけるイサブコナゾールの 3 種類の各レジメン（投与群 A、B および C）の効果が、フルコナゾールの標準的な投与レジメン（投与群 D）の効果を下回らないことを示すことであった。

有効性の主要解析では、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP 集団）を対象として、治療成功・失敗の解析を実施した。同解析では、臨床効果が治癒と判定された場合を臨床的治療成功、改善または無効と判定された場合を臨床的治療失敗と定義した。仮説検定を実施し、イサブコナゾールの各投与レジメンがフルコナゾールと同等以上の効果を有するか否かを判定した。以下の仮説を評価した。

帰無仮説 (H_0) ：イサブコナゾールの効果はフルコナゾールと比較して低い。

対立仮説 (H_a) ：イサブコナゾールの効果はフルコナゾールと同等以上である。

イサブコナゾールの 3 種類の各投与レジメンによる治療成功率を算出し、フルコナゾールの標準的な投与レジメンによる治療成功率の算出値と、Cochran-Mantel-Haenszel 法（治験実施医療機関で重み付け）を用いて比較した。臨床的治療成功率に関するイサブコナゾールの各投与レジメンとフルコナゾールの投与レジメンとの間の差（イサブコナゾールによる治療成功率からフルコナゾールによる治療成功率を減じた値）の 95%信頼区間下限値の算出値が−15%を上回った場合、イサブコナゾールがフルコナゾールと同等以上の効果を有すると判定した。

重み付けを用いた Cochran-Mantel-Haenszel 法にて 95%信頼区間を算出する際には、Breslow-Day 検定を実施し、すべての治験実施医療機関におけるオッズ比の一様性を検定することにより、各治験実施医療機関のデータを併合することの適切性を確認した。同検定で投与と治験実施医療機関との間の交互作用が示された場合には、交互作用の原因を探るため、探索的解析を実施した。交互作用の原因が判明した場合には、交互作用の説明変数に基づく重み付けを用いた Cochran-Mantel-Haenszel 法にて、95%信頼区間を再び算出した。

有効性のすべての副次評価項目は、有効性の主要評価項目について説明したのと同様の方法で、以下のように解析した。

- 安全性解析対象／意図した治療に基づく解析集団（ITT 集団）、微生物学的評価が可能な意図した治療に基づく解析集団（MBE/ITT 集団）および微生物学的評価が可能な治験実施計画書に適合した解析対象集団（MBE/PP 集団）における臨床的治療成功率の解析：臨床的治療成功率は、臨床的治療成功例数を、当該集団の評価可能と判断された合計例数で除することにより算出した。
- ITT、PP、MBE/ITT および MBE/PP 集団の EOT における総合治療効果（有効治療 vs. 無効治療）の解析
  - 有効治療：EOT における臨床症状 grade および内視鏡 grade がいずれも、消失またはベースラインからの改善を示した場合。改善とは、各臨床症状および内視鏡評価の grade が 2 以上低下し、なおかつ当該時点で症状または内視鏡所見が持続する場合と定義した。
  - 無効治療：上記基準に該当しない場合。
- EOT における微生物学的効果：EOT における効果は、MBE/PP 集団および MBE/ITT 集団を対象として、微生物学的治療成功または治療失敗に分類して解析した。
  - 治療成功：微生物学的効果が「消失」であることが内視鏡により確定された場合。
  - 治療失敗：微生物学的効果が「持続」または「定着」であることが内視鏡により確定された場合。

EOT における微生物学的効果は、有効性の主要評価項目と同様に解析し、以下の効果カテゴリーに従って分類した。

微生物学的治療成功	
消失	当初の原因菌（カンジダ種）の消失が細胞診または組織学的検査により確定された場合。原因菌とは、ベースライン評価時に認められた感染菌と定義した。
微生物学的治療失敗	
持続	当初の原因菌（カンジダ種）が感染部位で存続することが、細胞診または組織学的検査により確定された場合。
定着	EOT の時点で、カンジダ種が培養陽性を示すが、組織学的所見が陰性で食道粘膜所見が Grade 0 と判定された場合。
判定不能	微生物学的に評価不能である場合。

- 培養で分離された菌株を *Candida albicans*、*albicans* 以外のカンジダ種、カンジダ以外の菌種にグループ化した。*albicans* 以外のカンジダ種の定義には、*C. troplicalis*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. parapsilosis*、*C. guillermondii* およびその他のカンジダ種を含めた。中央検査機関による菌種の同定結果を解析に用いた。ただし、中央検査機関で菌種が同定されなかった場合、各治験実施医療機関の検査室での同定結果を解析に用いた。
- ベースライン、EOT および LFU に分離されたすべての病原カンジダ種（*Candida albicans* および *albicans* 以外のカンジダ種）に対する最小発育阻止濃度 (MIC) 値の要約統計量を、投与群別に示した。

- 14 日間または 21 日間投与レジメンの EOT に治療成功（治癒）と判定された患者を対象として、FU および LFU における再発率を算出した。再発とは、EOT に臨床症状 grade および内視鏡 grade がいずれも消失 (Grade 0) と判定された患者における臨床症状の悪化（Grade 0 超）または内視鏡粘膜所見の悪化（Grade 0 超）と定義した。
- 臨床的治癒までの期間（日）は、中央値および生存解析（Kaplan-Meier プロットなど）を用いて要約した。すべての臨床的治療失敗例をすべての確率の算出に確実に含めるため、臨床的治療失敗例のデータを任意の時点（投与 50 日後）で打ち切った。イサブコナゾールの 3 種類の投与レジメンとフルコナゾールの標準レジメンとの比較には、log-rank 検定を使用した。

➢ 薬物動態

予定した各評価日時における血漿中イサブコナゾール濃度を、記述統計量を用いて要約した。各評価日におけるイサブコナゾールの薬物動態パラメータの記述統計量も示した。

Day 1、Day 14 および Day 21（該当する場合）のイサブコナゾールの薬物動態パラメータ（AUC_{24} および C_{max}）について、投与群 A と投与群 C との間で用量比例性を評価した。具体的には、これらの薬物動態パラメータを自然対数変換後、用量を固定効果とする一元配置分散分析 (ANOVA) モデルを用いて、用量補正した薬物動態パラメータに関する 2 投与群間の対比較を実施し、信頼区間を用いて用量比例性を評価した。

AUC_{24} および C_{max} の用量補正は、1 日の総投与量（投与群 A および投与群 C の Day 1 はそれぞれ 200 mg および 400 mg、Day 1 以外はそれぞれ 50 mg および 100 mg）を用いて実施した。

幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲に完全に含まれた場合、用量比例性が認められると結論付けた。幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間が 80%～125%の範囲から完全に逸脱した場合、用量比例性が認められないと結論付けた。それ以外の場合、用量比例性について結論付けられないと判断した。各パラメータの用量比例性の有無に関する結論は、評価日ごとに判定した。

➢ 安全性

治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) とは、治験薬初回投与時から後期フォローアップ (LFU) ｛投与終了 28 日後（±3 日）｝終了時までの期間内に発現した AE と定義した。試験期間内に発現し、LFU までに回復しなかった非重篤な AE はすべて、7 日間追跡調査した。重篤な有害事象 (SAE) はすべて 30 日間追跡調査した。

治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬初回投与後から LFU 終了時までに発現した AE のうち、治験薬との因果関係がある（関連がありそうもない、関連あるかもしれない、または多分関連あり）と判断された AE と定義した。

AE を発現した患者総数および患者の割合を、MedDRA バージョン 8.0 を用いて要約した。AE の転帰および講じられた処置の一覧表を示した。

臨床検査データはすべて、解析に際して、国際単位系 (SI) に変換した。ルーチンの臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）は、記述統計量を用いて要約した。

臨床検査項目のベースラインからのシフトは、シフトテーブルを用いて要約した。

バイタルサインおよび心電図データは、投与群別および VISIT 別に示した。

12.2 結果／結論の要約

12.2.1 症例の内訳および解析対象集団

試験対象集団：患者 160 例を本試験に無作為に割り付けた。153 例 (95.6%) が試験を完了した（表 12-1）。

ITT 集団のうち、132 例 (83.0%) が男性であり、27 例 (17.0%) が女性であった。男女の分布は投与群間で同様であった。いずれの投与群も、大多数の患者が黒人｛153 例 (96.2%) ｝であった。人種の分布は投与群間で同様であった。さらに、体重、身長およびボディマス指数 (BMI) の分布も投与群間で同様であった（表 12-2）。これらの結果は、他のすべての解析対象集団（PP、MBE/ITT、MBE/PP および PK）と一致した。

ベースライン時には、PP 集団の患者の大半が Grade 1 の嚥下障害 (71.2%) 、Grade 1 の嚥下痛 (66.0%) および Grade 1 の胸骨後痛 (56.9%) と判定された。嚥下障害、嚥下痛および胸骨後痛の grade 別の患者分布に関して、統計学的に有意な投与群間差は認められなかった（表 12-3）。ITT 集団の患者も同様の特性を示した。

ベースライン時には、PP 集団の有効性評価可能例の大半 (51.0%) が、食道内視鏡の粘膜所見に基づき Grade 1 と判定された。ベースライン時の食道生検では、49.0%の患者がカンジダ症の組織学的証拠を示し、95.4%の患者がカンジダ症の細胞学的証拠を示した。全患者で微生物培養検査の結果が得られ、大多数の患者（94.8%、153 例中 145 例）が微生物陽性であった。培養陽性例の 96.6%（145 例中 140 例）は、*Candida albicans* 陽性であった。食道内視鏡の粘膜所見の grade、食道生検の組織学的検査および細胞診の結果ならびに微生物培養について、患者の分布に統計学的に有意な投与群間差は認められなかった（表 12-4）。ITT 集団も同様の特性を示した。

治験薬への曝露状況：服薬遵守率（治験薬の全投与日数に服用すべきであったカプセル数に対する、実際に服用したカプセル数の割合として算出）は、ITT 集団および PP 集団の全例で 80%～120%であった。

大部分の患者が治験実施計画書の 14 日間投与の基準を満たした（144 例、中央値 14 日、範囲 3～15 日）。これらの患者では、投与期間に関して統計学的に有意な投与群間差は認められなかった (p=0.8009) 。15 例が治験実施計画書の 21 日間投与の基準を満たした（中央値 21 日、範囲 14～21 日）。投与群 A、B および D の標準偏差が 0 であったため、投与群間差の有無を評価する統計解析は実施できなかった。投与期間の中央値は 14 日であり、範囲は 3～21 日であった。患者全体では、投与期間に関して統計学的に有意な投与群間差は認められなかった (p=0.9925) 。PP 集団でも同じ結論が得られた。

12.2.2 有効性

EOT における臨床的治療成功率は全投与群で同程度であった（投与群 A、B、C および D でそれぞれ 94.7%、97.5%、94.7%および 94.6%）（PP 集団）（表 12-5）。EOT における臨床的治療成功率（PP 集団）に基づく仮説検定の結論として、イサブコナゾールの投与レジメン（投与群 A、B および C）は、フルコナゾールの投与レジメン（投与群 D）と同等以上の効果を示した（表 12-6）。

PP 集団では、EOT における総合治療効果の有効治療率は、すべての投与群で同程度であった（投与群 A、B、C および D でそれぞれ 97.4%、97.5%、94.7%および 94.6%）。MBE/PP 集団でも同様の結果が得られた。

微生物学的効果の治療成功率は、投与群 A、B、C および D でそれぞれ 94.6%、94.6%、91.4%および 100%であった（MBE/PP 集団）。MBE/PP 集団を対象とした統計解析では、イサブコナゾール投与群 A および B の投与レジメンが、フルコナゾール投与群 D の投与レジメンと同程度の効果であることが示されたが、MBE/ITT 集団を対象として同じ解析を実施したところ、イサブコナゾール投与群 B の投与レジメン｛Day 1、Day 7、Day 14 および Day 21（該当する場合）にイサブコナゾール 400 mg 投与｝のみが、フルコナゾール投与群 D の投与レジメンと同程度の効果であることが示された。

フォローアップ時点では、イサブコナゾール投与群 A およびフルコナゾール投与群 D で再発例はなかった（すべての解析対象集団）。後期フォローアップ時点｛投与終了 28 日後（±3 日）｝の再発率は、投与群 A で 0%のままであり、投与群 B、C および D でそれぞれ 7.7%、5.6%および 8.6%であった（PP 集団）（表 12-7）。

臨床的治癒までの期間の中央値は、いずれの投与群でも 14 日であり、イサブコナゾールの各投与群（投与群 A、B および C）とフルコナゾール投与群（投与群 D）との間に統計学的な有意差は認められなかった。すべての解析対象集団で同じ結論が得られた。

12.2.3 薬物動態

Day 1 および Day 14 における T_{max} 値は 3 投与群で同程度であった。用量比例性の評価では、薬物動態パラメータは単回投与 (Day 1) 後に用量比をわずかに下回る増加を示し、連日反復投与 (Day 14) 後に用量比をわずかに上回る増加を示した（表 12-8）。しかし、比較したのが 2 用量（投与群 A と投与群 C）のみであったことに加え、評価対象例数が少なく変動が大きかったことから、用量比例性について最終的な結論を得ることはできなかった。イサブコナゾールの連日投与では、血漿中濃度が Day 21 までに定常状態に到達すると判断された。

12.2.4 安全性

試験期間中に AE を 1 件以上発現した患者は 91 例 (57.2%) であり、投与群別では、投与群 A で 22 例 (55.0%) 、投与群 B で 18 例 (45.0%) 、投与群 C で 29 例 (70.7%) 、投与群 D で 22 例 (57.9%) であった（表 12-9）。

試験期間中に治験薬との因果関係がある AE を 1 件以上発現した患者は 29 例 (18.2%) であり、投与群別では、投与群 A で 7 例 (17.5%) 、投与群 B で 4 例 (10.0%) 、投与群 C で 11 例 (26.8%) 、投与群 D で 7 例 (18.4%) であった（表 12-9）。治験薬との因果関係がある AE により治験薬の投与中止に至った患者は 2 例 (1.3%) であった（表 12-9）。

試験期間中に SAE を発現した患者は 10 例 (6.3%) であり、治験薬投与期間中に 5 例 (3.1%) が死亡した。

発現割合が最も高かった TEAE はインフルエンザ様疾患｛10 例 (6.3%) ｝であり、次いで発現割合が高かった順に尿路感染｛8 例 (5.0%) ｝、肺結核および血尿｛いずれも 7 例 (4.4%) ｝であった。TEAE を 1 件以上発現した患者は 91 例 (57.2%) であり、治験薬との因果関係がある TEAE を 1 件以上発現した患者は 29 例 (18.2%) であった（表 12-10）。

治験薬との因果関係がある TEAE の発現例数が最も多かった投与群は、イサブコナゾール投与群 C（11 例）であり、次いで高かった順にイサブコナゾール投与群 A およびフルコナゾール投与群 D（各 7 例）、イサブコナゾール投与群 B（4 例）であった。治験薬との因果関係がある AE のうち、発現割合が最も高かった貧血（5 例）は、すべての投与群で報告された（投与群 A で 2 例、投与群 B、C および D で各 1 例）。貧血以外で発現頻度が高かった治験薬との因果関係がある AE は、下痢｛4 例（投与群 A および D の各 1 例、投与群 C の 2 例）｝、悪心｛3 例（投与群 A、C および D の各 1 例）｝、疲労｛2 例（投与群 A および B の各 1 例）｝、咳嗽｛2 例（投与群 A および C の各 1 例）｝、クレアチニン・クリアランス減少｛2 例（投与群 C および D の各 1 例）｝および皮膚炎（投与群 C の 2 例）であった。

治験薬との因果関係があると判断された TEAE の発現件数が最も多かった投与群は、イサブコナゾール投与群 C であり、イサブコナゾール投与群 A と投与群 B は同程度であり、また、フルコナゾール投与群（投与群 D）も同程度であった。

試験期間中に 5 例が死亡した（フルコナゾール投与群 D の 2 例、イサブコナゾールの各投与群の 1 例）。死亡例のうち 1 例（胸腔穿刺による結核診断）が、イサブコナゾールとの因果関係がある（関連性は否定できないが低い）と判断された（投与群 C）（表 12-11）。

試験期間中に SAE を 1 件以上発現した患者は 10 例であった。SAE の発現例数が最も多かったのはフルコナゾール投与群（投与群 D：4 例）であり、次いで多かった順にイサブコナゾール投与群 C（3 例）、イサブコナゾール投与群 B（2 例）、投与群 A（1 例）であった（表 12-12）。

AE により治験薬の投与中止に至った患者は 5 例（イサブコナゾール投与群 C の 2 例、その他の投与群の各 1 例）であった。これらの AE のうち 2 件は、イサブコナゾールとの因果関係があると判断された｛投与群 C：第二度房室ブロック（多分関連あり）および胸腔穿刺による結核診断（関連性は否定できないが低い）｝。

1 例（イサブコナゾール投与群 C）が、Day 14 に心血管系の SAE 第二度房室ブロックを発現し、治験責任医師により治験薬と多分関連ありと判断された。同 SAE は Day 28 に回復した。

12.2.5 結論

EOT における臨床的治療成功率は全投与群で同程度であった（投与群 A、B、C および D でそれぞれ 94.7%、97.5%、94.7%および 94.6%）（PP 集団）。EOT における臨床的治療成功率（PP 集団）に基づく仮説検定の結論として、イサブコナゾールの投与レジメン（投与群 A、B および C）は、フルコナゾールの投与レジメン（投与群 D）と同等以上の効果を示した。

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PP 集団）では、EOT における総合治療効果の有効治療率は、すべての投与群で同程度であった（投与群 A、B、C および D でそれぞれ 97.4%、97.5%、94.7%および 94.6%）。MBE/PP 集団でも同様の結果が得られた。

微生物学的効果の治療成功率は、投与群 A、B、C および D でそれぞれ 94.6%、94.6%、91.4%および 100%であった（MBE/PP 集団）。MBE/PP 集団を対象とした比較解析では、イサブコナゾール投与群 A および B の投与レジメンが、フルコナゾール投与群 D の投与レジメンと同程度の効果であることが示されたが、MBE/ITT 集団を対象として同じ解析を実施したところ、イサブコナゾール投与群 B の投与レジメンのみが、フルコナゾール投与群 D の投与レジメンと同程度の効果であることが示された。

フォローアップ時点では、イサブコナゾール投与群 A およびフルコナゾール投与群 D で再発例はなかった（すべての解析対象集団）。後期フォローアップ時点｛投与終了 28 日後（±3

日）｝の再発率は、投与群 A で 0%のままであり、投与群 B、C および D でそれぞれ 7.7%、5.6%および 8.6%であった（PP 集団）。

臨床的治癒までの期間の中央値は、いずれの投与群でも 14 日であり、イサブコナゾールの各投与群（投与群 A、B および C）とフルコナゾール投与群（投与群 D）との間に統計学的な有意差は認められなかった。すべての解析対象集団で同じ結論が得られた。

Day 1 および Day 14 における T_{max} 値は 3 投与群で同程度であった。イサブコナゾール投与群の C_{max} および AUC_{24} は、Day 1 には用量に比例した増加を示したが、Day 14 には C_{max} および AUC_{24} 共に用量に比例した増加を示さなかった。

C_{max} および AUC_{24} の用量比例性の統計学的検定では、Day 1 および Day 14 における用量比例性について最終的な結論を得ることはできなかった。イサブコナゾールを連日投与したときの血漿中濃度は、Day 21 までに定常状態に到達すると判断された。週 1 回投与レジメンでは、トラフ濃度を維持できない。

食道カンジダ症患者にイサブコナゾールを 3 種類の投与レジメンで投与したとき、忍容性は概ね良好であった。イサブコナゾール投与群に発現した治験薬との因果関係がある TEAE のうち、多く認められたものは貧血、下痢、悪心、疲労、咳嗽、皮膚炎、クレアチニン・クリアランス減少などであった。

試験期間中に 5 例が死亡した（フルコナゾール投与群 D の 2 例、イサブコナゾールの各投与群の 1 例）。死亡例のうち 1 例（胸腔穿刺による結核診断）が、イサブコナゾールとの因果関係がある（関連性は否定できないが低い）と判断された（投与群 C）。

AE により治験薬の投与中止に至った患者は 5 例（イサブコナゾール投与群 C の 2 例、その他の投与群の各 1 例）であった。これらの AE のうち 2 件は、イサブコナゾールとの因果関係があると判断された｛投与群 C : 第二度房室ブロック（多分関連あり）および結核性胸膜炎（関連性は否定できないが低い）｝。

表 12-1 被験者の内訳

Parameter	Category	Isavuconazole Treatment Group			Fluconazole	Total n (%)
		Group A n (%)	Group B n (%)	Group C n (%)	Group D n (%)	
Populations	Number randomized	40 (100%)	40 (100%)	42 (100%)	38 (100%)	160 (100%)
	ITT	40 (100%)	40 (100%)	41 (97.6%)	38 (100%)	159 (99.4%)
	PP	38 (95.0%)	40 (100%)	38 (90.5%)	37 (97.4%)	153 (95.6%)
	MBE/ITT	39 (97.5%)	37 (92.5%)	38 (90.5%)	37 (97.4%)	151 (94.4%)
	MBE/PP	37 (92.5%)	37 (92.5%)	35 (83.3%)	36 (94.7%)	145 (90.6%)
	PK	13 (32.5%)	10 (25.0%)	12 (28.6%)	0	35 (21.9%)
Study Discontinuation†	Yes	1 (2.5%)	1 (2.5%)	3 (7.1%)	2 (5.3%)	7 (4.4%)
	No	39 (97.5%)	39 (97.5)	39 (93.0)	36 (94.7)	153 (95.6%)
Primary Reason for Discontinuation†	Adverse Event	0	0	1 (2.4%)	1 (2.6%)	2 (1.3%)
	Death	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)	0	3 (1.9%)
	Other Protocol Violation	0	0	1 (2.4%)	0	1 (0.6%)
	Treatment Refusal	0	0	0	1 (2.6%)	1 (0.6%)

Treatment group A: oral isavuconazole 200 mg on day 1, 50 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group B: oral isavuconazole 400 mg on days 1, 7, 14, and 21 (if applicable).
Treatment group C: oral isavuconazole 400 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group D: oral fluconazole 200 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.

MBE/ITT: all patients who were in the ITT and had valid microbiological baseline data, MBE/PP: all patients who were in the PP and had valid baseline and EOT microbiological data, PK: all patients who were in the ITT and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one of the primary pharmacokinetic parameters, PP: Efficacy evaluable patients, ITT: All patients who received at least one dose of study drug and who have data for at least one postbaseline safety parameter.

† Subjects who did not complete treatment.

Source: 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験 CSR Section 12.1.2, Tables 2 and 3.1（5.3.3.2-1）

表 12-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約（ITT 集団） (1)

Parameter	Isavuconazole Treatment Group			Fluconazole	Total (n = 159) n (%)	P †
	Group A (n = 40) n (%)	Group B (n = 40) n (%)	Group C (n = 41) n (%)	Group D (n =38) n (%)		
Gender						
Male	33 (82.5%)	32 (80.0%)	34 (82.9%)	33 (86.8%)	132 (83.0%)	0.9178
Female	7 (17.5%)	8 (20.0%)	7 (17.1%)	5 (13.2%)	27 (17.0%)	
Race						
White	1 (2.5%)	0	0	0	1 (0.6%)	0.4746
Black	39 (97.5%)	38 (95.0%)	40 (97.6%)	36 (94.7%)	153 (96.2%)	
Other	0	2 (5.0%)	1 (2.4%)	2 (5.3%)	5 (3.1%)	
Age (years)						
Mean	39.8	40.0	39.1	40.2	39.8	0.9100
SD	8.23	7.14	8.36	7.86	7.85	
Median	41.0	40.5	37.0	39.0	39.0	
Min – Max	18 – 53	25 – 57	23 – 60	26 – 58	18 – 60	
Weight (kg)						
Mean	55.53	58.37	57.71	53.79	56.39	0.1984
SD	8.650	10.690	11.056	7.739	9.742	
Median	55.35	57.20	56.20	52.55	55.20	
Min – Max	38.0 – 70.9	40.2 – 88.9	37.1 – 92.1	34.8 – 75.0	34.8 – 92.1	

表 12-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約（ITT 集団） (2)

Parameter	Isavuconazole Treatment Group			Fluconazole	Total (n = 159) n (%)	P †
	Group A (n = 40) n (%)	Group B (n = 40) n (%)	Group C (n = 41) n (%)	Group D (n =38) n (%)		
Height (cm)						
Mean	168.35	168.75	168.20	167.42	168.19	
SD	7.628	8.069	7.551	8.209	7.802	
Median	167.50	169.00	170.00	167.50	169.00	
Min – Max	151 – 185	147 – 190	146 – 182	146 – 183	146 – 190	0.8862
BMI (kg/m^2)						
Mean	19.54	20.68	20.35	19.20	19.95	
SD	2.376	4.746	3.372	2.564	3.424	0.2157
Median	19.46	20.57	19.94	18.77	19.22	
Min – Max	14.5 – 24.6	12.4 – 41.1	15.8 – 29.4	15.5 – 27.7	12.4 – 41.1	

Treatment group A: oral isavuconazole 200 mg on day 1, 50 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group B: oral isavuconazole 400 mg on days 1, 7, 14, and 21 (if applicable).
Treatment group C: oral isavuconazole 400 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group D: oral fluconazole 200 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
All patients who received at least one dose of study drug and who have data for at least one postbaseline safety parameter; this population is also the intent-to-treat population (ITT).
BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared).
†P value calculated using analysis of variance (ANOVA) with treatment and center as main effects.
Source: 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験 CSR Section 12.1.3 Tables 55.1 and 6.1（5.3.3.2-1）

表 12-3 合併症を伴わない食道カンジダ症のベースラインにおける徴候・症状の臨床評価の要約（PP 集団）

Signs and Symptoms	Isavuconazole Treatment Group			Fluconazole	Total (n = 153) n (%)	P†
	Group A (n = 38) n (%)	Group B (n = 40) n (%)	Group C (n = 38) n (%)	Group D (n =37) n (%)		
Dysphagia						
Grade 0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (0.7%)	
Grade 1	28 (73.7%)	26 (65.0%)	28 (73.7%)	27 (73.0%)	109 (71.2%)	0.5461
Grade 2	10 (26.3%)	14 (35.0%)	9 (23.7%)	10 (27.0%)	43 (28.1%)	
Grade 3	0	0	0	0	0	
Odynophagia						
Grade 0	0	0	0	0	0	
Grade 1	23 (60.5%)	25 (62.5%)	29 (76.3%)	24 (64.9%)	101 (66.0%)	0.5297
Grade 2	15 (39.5%)	15 (37.5%)	9 (23.7%)	12 (32.4%)	51 (33.3%)	
Grade 3	0	0	0	1 (2.7%)	1 (0.7%)	
Retrosternal Pain						
Grade 0	10 (26.3%)	5 (12.5%)	9 (23.7%)	6 (16.2%)	30 (19.6%)	
Grade 1	20 (52.6%)	22 (55.0%)	23 (60.5%)	22 (59.5%)	87 (56.9%)	0.0773
Grade 2	8 (21.1%)	13 (32.5%)	6 (15.8%)	8 (21.6%)	35 (22.9%)	
Grade 3	0	0	0	1 (2.7%)	1 (0.7%)	

Treatment group A: oral isavuconazole 200 mg on day 1, 50 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group B: oral isavuconazole 400 mg on days 1, 7, 14, and 21 (if applicable).
Treatment group C: oral isavuconazole 400 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group D: oral fluconazole 200 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Efficacy evaluable patients (PP).
Baseline screening during pretreatment period from days -5 to -11.
†P value calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by center.
Source: 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験 CSR Section 12.1.3, Table 8.2（5.3.3.2-1）

表 12-4 ベースラインにおける臨床評価の要約（PP 集団）

Signs and Symptoms	Isavuconazole Treatment Group			Fluconazole	Total (n = 153) n (%)	P†
	Group A (n = 38) n (%)	Group B (n = 40) n (%)	Group C (n = 38) n (%)	Group D (n =37) n (%)		
Esophageal Endoscopy Mucosal Examination						
Grade 1	22 (57.9%)	17 (42.5%)	22 (57.9%)	17 (45.9%)	78 (51.0%)	0.4237
Grade 2	11 (28.9%)	19 (47.5%)	13 (34.2%)	13 (35.1%)	56 (36.6%)	
Grade 3	3 (7.9%)	3 (7.5%)	3 (7.9%)	7 (18.9%)	16 (10.5%)	
Grade 4	2 (5.3%)	1 (2.5%)	0	0	3 (2.0%)	
Histology of Esophageal Biopsy						
Positive	18 (47.4%)	19 (47.5%)	19 (50.0%)	19 (51.4%)	75 (49.0%)	0.9196
Negative	19 (50.0%)	20 (50.0%)	19 (50.0%)	16 (43.2%)	74 (48.4%)	
Not Done	1 (2.6%)	1 (2.5%)	0	2 (5.4%)	4 (2.6%)	
Cytology of Esophageal Biopsy						
Positive	37 (97.4%)	39 (97.5%)	35 (92.1%)	35 (94.6%)	146 (95.4%)	0.6893
Negative	1 (2.6%)	1 (2.5%)	3 (7.9%)	5 (5.4%)	7 (4.6%)	
Microbial Culture Evaluation if Sample Taken						
Sample Taken	38 (100%)	40 (100%)	38 (100%)	37 (100%)	153 (100%)	0.2915
Positive	37 (97.4%)	37 (92.5%)	35 (92.1%)	36 (97.3%)	145 (94.8%)	
Negative	1 (2.6%)	3 (7.5%)	3 (7.9%)	1 (2.7%)	8 (5.2%)	
C. albicans	35 (94.6%)	35 (94.6%)	34 (97.1%)	36 (100%)	140 (96.6%)	
C. glabrata	2 (5.4%)	2 (5.4%)	0	0	4 (2.8%)	
C. tropicalis	0	0	1 (2.9%)	0	1 (0.7%)	

Treatment group A: oral isavuconazole 200 mg on day 1, 50 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group B: oral isavuconazole 400 mg on days 1, 7, 14, and 21 (if applicable).
Treatment group C: oral isavuconazole 400 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group D: oral fluconazole 200 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Efficacy evaluable patients (PP). Baseline screening during pretreatment period from days -5 to -11.
†P value calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method stratified by center.
Source: 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験 CSR Section 12.1.3 Table 56.2（5.3.3.2-1）

表 12-5 治験薬投与終了時の内視鏡検査により確定された臨床効果（PP 集団）

Visit	Clinical Response	Isavuconazole			Fluconazole	Total (n = 153) n (%)
		Treatment Group A (n = 38) n (%)	Treatment Group B (n = 40) n (%)	Treatment Group C (n = 38) n (%)	Treatment Group D (n = 37) n (%)	
End of Treatment	*Clinical Success*	36 (94.7%)	39 (97.5%)	36 (94.7%)	35 (94.6%)	146 (95.4%)
	Cure	2 (5.3%)	1 (2.5%)	2 (5.3%)	2 (5.4%)	
	Clinical Failure	2 (5.3%)	1 (2.5%)	2 (5.3%)	1 (2.7%)	7 (4.6%)
	Improvement	0	0	0	1 (2.7%)	6 (3.9%)
	Failure	0	0	0	0	1 (0.7%)
	Indeterminate					0

Treatment group A: oral isavuconazole 200 mg on day 1, 50 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group B: oral isavuconazole 400 mg on days 1, 7, 14 and 21 (if applicable).
Treatment group C: oral isavuconazole 400 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group D: oral fluconazole 200 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Efficacy evaluable patients (PP).
Clinical success: Clinical response of cure.
Clinical failure: Clinical response of improvement, failure or indeterminate.
Source: 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験 CSR Section 12.3, Table 15.2（5.3.3.2-1）

表 12-6 治験薬投与終了時の臨床効果の統計解析（PP 集団）

Number of Patients	Isavuconazole			Fluconazole	Comparison Treatment Difference (95% CI) P†
	Treatment Group A	Treatment Group B	Treatment Group C	Treatment Group D	
Patients in PP	38	40	38	37	—
Clinical Success	36	39	36	35	—
Calculated Success Rate (%)	94.7%	97.5%	94.7%	94.6%	—
Comparison Between Treatment Group A and Fluconazole					-0.5 (-10, 9.4) 0.2011
Comparison Between Treatment Group B and Fluconazole					3.5 (-5.6, 12.7) 0.3827
Comparison Between Treatment Group C and Fluconazole					-0.2 (-9.8, 9.4) 0.3545

Treatment group A: oral isavuconazole 200 mg on day 1, 50 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group B: oral isavuconazole 400 mg on days 1, 7, 14, and 21 (if applicable).
Treatment group C: oral isavuconazole 400 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group D: oral fluconazole 200 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Efficacy evaluable patients (PP).
Clinical success: Endoscopically confirmed clinical response of cure. Clinical success rate: Number of patients with a clinical success/total number of valid patients for the population. Treatment Difference: Point estimate treatment difference. Confidence interval calculated using the Cockran-Mantel-Haenzel method stratified by center.
†P value calculated using the Breslow-Day Test for homogeneity of adds ratios across centers.
Source: 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験 CSR Section 12.3, Table 16.2（5.3.3.2-1）

表 12-7 フォローアップ時および後期フォローアップ時の再発率（MBE/PP 集団）

Visit	Population	Isavuconazole			Fluconazole	Total n (%)
		Treatment Group A n (%)	Treatment Group B n (%)	Treatment Group C n (%)	Treatment Group D n (%)	
Follow-Up	ITT	0	2 (5.1%)	1 (2.7%)	0	3 (2.0%)
	PP	0	5 (5.1%)	1 (2.8%)	0	3 (2.1%)
	MBE/ITT	0	1 (2.7%)	1 (2.9%)	0	2 (1.4%)
	MBE/PP	0	1 (2.7%)	1 (2.9%)	0	2 (1.4%)
Late Follow-Up	ITT	0	3 (7.7%)	2 (5.4%)	3 (8.6%)	8 (5.4%)
	PP	0	3 (7.7%)	2 (5.6%)	3 (8.6%)	8 (5.5%)
	MBE/ITT	0	3 (8.1%)	2 (5.7%)	3 (8.8%)	8 (5.7%)
	MBE/PP	0	3 (8.1%)	2 (5.9%)	3 (8.8%)	8 (5.7%)

Treatment group A: oral isavuconazole 200 mg on day 1, 50 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group B: oral isavuconazole 400 mg on days 1, 7, 14 and 21 (if applicable).
Treatment group C: oral isavuconazole 400 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group D: oral fluconazole 200 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
All patients who were in the PP and had valid baseline and EOT microbiological data (MBE/PP). Relapse: Defined as a deterioration of clinical symptoms (> Grade 0) or the endoscopy mucosal evaluation (> Grade 0) in patients with a resolution of both clinical symptoms and endoscopic grades (Grade = 0) at EOT. Follow-up:14 days (± 2 days) postdosing. Late follow-up: 28 days (± 3 days) postdosing.
Source: 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験 CSR Section 12.3, Tables 23.1, 23.2, 23.3 and 23.4（5.3.3.2-1）

表 12-8 イサブコナゾールの用量比例性（信頼区間を用いた評価）の要約（PK 集団）

Parameter†	Day	Geometric Least Squares Mean‡		Ratio (%) High/Low§	90% CI for Ratio§
		High Dose (Treatment Group C)	Low Dose (Treatment Group A)		
AUC_{24}/dose (h･ng/mL)/mg	Day 1	102	113	90	(75, 108)
	Day 14	510	439	116	(79, 170)
C_{max} /dose (ng/mL)/mg	Day 1	12	15	85	(75, 97)
	Day 14	41	33	124	(88, 173)

Low: treatment group A (oral isavuconazole 200 mg day 1, 50 mg once daily from day 2 to EOT). High: treatment group C (oral isavuconazole 400 mg day, 100 mg once daily from day 2 to EOT). All patients who were in the ITT and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one of the primary pharmacokinetic parameters (PK). Dose proportionality was assessed using a one-way ANOVA model of the natural log-transformed parameters with dose as a fixed effect.
†Dose normalization based on dose administered on that day.
‡The least squares means of the natural log-transformed parameters were transformed back to raw units.
§Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values are expressed as percentages.
Source: 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験 CSR Section 12.4, Table 54（5.3.3.2-1）

表 12-9 治験薬投与後に発現した有害事象の概要

Number and Percentage of Subjects Who	Isavuconazole			Fluconazole	Total (n = 159)
	Treatment Group A (n = 40)	Treatment Group B (n = 40)	Treatment Group C (n = 41)	Treatment Group D (n = 38)	
Experienced an AE	22 (55.0%)	18 (45.0%)	29 (70.7%)	22 (57.9%)	91 (57.2%)
Experienced a drug-related AE†	7 (17.5%)	4 (10.0%)	11 (26.8%)	7 (18.4%)	29 (18.2%)
Experienced death	1 (2.5%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)	2 (5.3%)	5 (3.1%)
Experienced a SAE	1 (2.5%)	2 (5.0%)	3 (7.3%)	4 (10.5%)	10 (6.3%)
Experienced a drug-related SAE†	0	0	2 (4.9%)	1 (2.6%)	3 (1.9%)
Experienced an AE leading to permanent discontinuation of study drug	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (4.9%)	1 (2.6%)	5 (3.1%)
Experienced a drug-related AE leading to permanent discontinuation of study drug†	0	0	1 (2.4%)	1 (2.6%)	2 (1.3%)

Treatment group A: oral isavuconazole 200 mg on day 1, 50 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group B: oral isavuconazole 400 mg on days 1, 7, 14, and 21 (if applicable).
Treatment group C: oral isavuconazole 400 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group D: oral fluconazole 200 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
All patients who received at least one dose of study drug and who have data for at least one postbaseline safety parameter (ITT).
AE: adverse event; SAE: serious adverse event.
†Remote, possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.
Source: 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験 CSR Section 12.1.2 Table 2; Section 12.6.1, Table 28; and Section 13.2.7, Listings 29, 30 and 31.3（5.3.3.2-1）

表 12-10 いずれかの投与群で 2 例以上に治験薬投与後に発現した有害事象

System Organ Class Preferred Term†	Isavuconazole			Fluconazole	Total (n = 159) n (%)
	Treatment Group A (n = 40) n (%)	Treatment Group B (n = 40) n (%)	Treatment Group C (n = 41) n (%)	Treatment Group D (n = 38) n (%)	
Overall	22 (55.0%)	18 (45.0%)	29 (70.7%)	22 (57.9%)	91 (57.2%)
Infections and Infestations	**11 (27.5%)**	**7 (17.5%)**	**17 (41.5%)**	**6 (15.8%)**	**41 (25.8%)**
Urinary tract infection	2 (5.0%)	1 (2.5%)	4 (9.8%)	1 (2.6%)	8 (5.0%)
Pulmonary tuberculosis	2 (5.0%)	1 (2.5%)	2 (4.9%)	2 (5.3%)	7 (4.4%)
Gastroenteritis	1 (2.5%)	1 (2.5%)	3 (7.3%)	0	5 (3.1%)
Nasopharyngitis	1 (2.5%)	1 (2.5%)	2 (4.9%)	0	4 (2.5%)
Bronchitis	2 (5.0%)	0	0	0	2 (1.3%)
General Disorders and Administration Site Conditions	**5 (12.5%)**	**3 (7.5%)**	**6 (14.6%)**	**5 (13.2%)**	**19 (11.9%)**
Influenza-like illness	3 (7.5%)	2 (5.0%)	3 (7.3%)	2 (5.3%)	10 (6.3%)
Pyrexia	0	0	1 (2.4%)	2 (5.3%)	3 (1.9%)
Gastrointestinal Disorders	**3 (7.5%)**	**2 (5.0%)**	**8 (19.5%)**	**5 (13.2%)**	**18 (11.3%)**
Diarrhoea	1 (2.5%)	0	3 (7.3%)	2 (5.3%)	6 (3.8%)
Nausea	0	1 (2.5%)	2 (4.9%)	1 (2.6%)	4 (2.5%)
Vomiting	0	0	2 (4.9%)	1 (2.6%)	3 (1.9%)
Gastritis	0	0	2 (4.9%)	0	2 (1.3%)
Renal and Urinary Disorders	**2 (5.0%)**	**1 (2.5%)**	**3 (7.3%)**	**2 (5.3%)**	**8 (5.0%)**
Haematuria	2 (5.0%)	1 (2.5%)	2 (4.9%)	2 (5.3%)	7 (4.4%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**0**	**0**	**2 (4.9%)**	**4 (10.5%)**	**6 (3.8%)**
Dermatitis allergic	0	0	2 (4.9%)	0	2 (1.3%)
Penile ulceration	0	0	0	2 (5.3%)	2 (1.3%)
Vascular Disorders	**2 (5.0%)**	**2 (5.0%)**	**1 (2.4%)**	**1 (2.6%)**	**6 (3.8%)**
Hypertension	0	2 (5.0%)	1 (2.4%)	1 (2.6%)	4 (2.5%)
Blood and Lymphatic System Disorders	**2 (5.0%)**	**1 (2.5%)**	**1 (2.4%)**	**1 (2.6%)**	**5 (3.1%)**
Anaemia	2 (5.0%)	1 (2.5%)	1 (2.4%)	1 (2.6%)	5 (3.1%)
Cardiac Disorders	**0**	**1 (2.5%)**	**2 (4.9%)**	**2 (5.3%)**	**5 (3.1%)**
Tachycardia	0	1 (2.5%)	0	2 (5.3%)	3 (1.9%)
Eye Disorders	**0**	**2 (5.0%)**	**0**	**0**	**2 (1.3%)**
Conjunctivitis	0	2 (5.0%)	0	0	2 (1.3%)

Treatment group A: oral isavuconazole 200 mg on day 1, 50 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group B: oral isavuconazole 400 mg on days 1, 7, 14, and 21 (if applicable).
Treatment group C: oral isavuconazole 400 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group D: oral fluconazole 200 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
All patients who received at least one dose of study drug and who have data for at least one postbaseline safety parameter (ITT).
† Sorting order: descending in incidence of test drug total by SOC, and within that descending order by preferred term; MedDRA version 8.0.
Source: 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験 CSR Section 12.6.1, Table 29（5.3.3.2-1）

表 12-11 試験期間中およびフォローアップ期間中の死亡例の要約

Patient No.	Treatment Group	Adverse Event (Preferred Term)	During Study or Follow-Up	Relationship to Study Drug	Date of	
					Onset	Death
[redacted]	A	Pulmonary tuberculosis	Study	Unrelated	7	9
[redacted]	B	Meningitis tuberculous	Study	Unrelated	14	14
[redacted]	C	Tuberculous pleurisy	Study	Remotely Related	4	4
[redacted]	D	Diarrhoea	Follow-Up	Unrelated	17	18
[redacted]	D	AIDS	Late Follow-Up	Unrelated	29	31

Treatment group A: oral isavuconazole 200 mg on day 1, 50 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group B: oral isavuconazole 400 mg on days 1, 7, 14 and 21 (if applicable).
Treatment group C: oral isavuconazole 400 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group D: oral fluconazole 200 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
All patients who received at least one dose of study drug and who have data for at least one postbaseline safety parameter (ITT). Day of onset/death: Calculated relative to the start of study drug.
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome.
Source: 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験 CSR Section 13.2.7, Listing 31.1（5.3.3.2-1）

表 12-12 死亡以外の重篤な有害事象の要約

Patient No.	Treatment Group	Serious Adverse Event Preferred Term	Relationship to Study Drug	Date of Onset	Duration (days)	Outcome
[redacted]	A	Pulmonary tuberculosis	Unrelated	7	3	DC study drug; Death
[redacted]	B	Meningitis tuberculous	Unrelated	14	1	DC study drug; Death
[redacted]	B	Pulmonary tuberculosis	Unrelated	4	Ongoing	Resolving
[redacted]	C	Atrioventricular block second degree	Probable	14	15	DC study drug; resolved
[redacted]	C	Tuberculous pleurisy	Remotely Related	4	1	DC study drug; Death
[redacted]	C	Pulmonary tuberculosis relapse	Unrelated	33	Ongoing	Resolving
[redacted]	D	Diarrhoea	Unrelated	17	2	Death
[redacted]	D	Pleural effusion Hepatic enzyme increased Pulmonary tuberculosis AIDS	Unrelated Possible Unrelated Unrelated	2 7 8 29	Ongoing Ongoing Ongoing 3	Unresolved Unresolved Unresolved Death
[redacted]	D	Alcoholic pancreatitis	Unrelated	5	8	DC; Resolved
[redacted]	D	Penile ulceration	Unrelated	10	3	Resolved

Treatment group A: oral isavuconazole 200 mg on day 1, 50 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group B: oral isavuconazole 400 mg on days 1, 7, 14, and 21 (if applicable).
Treatment group C: oral isavuconazole 400 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
Treatment group D: oral fluconazole 200 mg on day 1, 100 mg once daily from day 2 to EOT.
All patients who received at least one dose of study drug and who have data for at least one postbaseline safety parameter (ITT). Day of onset/death: Calculated relative to the start of study drug.
AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; DC: study drug: discontinued study drug.
Source: 9766-CL-0101（WSA-CS-001）試験 CSR Section 13.2.7, Listings 31.2, 31.3 and 29（5.3.3.2-1）

13. 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験（海外 II 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.2-2］

13.1 概要

13.1.1 試験の標題

化学療法施行中の急性骨髄性白血病患者の感染予防における BAL8557 静脈内または経口投与レジメンの安全性および有効性を評価する非盲検、多施設共同、逐次群、用量漸増試験

13.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], M.D.

13.1.3 治験実施医療機関

ドイツの 3 機関（ケルン、オルデンブルクおよびマインツ）

13.1.4 公表文献

Cornely OA, Böhme A, Schmitt-Hoffmann A, Ullmann AJ. Safety and pharmacokinetics of isavuconazole as antifungal prophylaxis in acute myeloid leukemia patients with neutropenia: results of a phase 2, dose escalation study. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Apr;59(4):2078-85.

13.1.5 試験期間

11 ヵ月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

13.1.6 開発フェーズ

II 相

13.1.7 試験の目的

13.1.7.1 主要目的

主要目的は、好中球減少症を伴う急性骨髄性白血病 (AML) 患者を対象として、イサブコナゾールの 2 種類の用量レジメンの安全性および忍容性を逐次漸増法にて評価することであった。

13.1.7.2 副次目的

副次目的は、2 用量のイサブコナゾールを投与した時の、侵襲性真菌感染症に対する予防効果を評価することと、イサブコナゾール、BAL8557（プロドラッグ）および BAL8728（不活性体）の薬物動態データを得ることであった。

13.1.8 試験方法

本試験は、イサブコナゾールの 2 用量を比較する非盲検、多施設共同、逐次コホート試験であり、ドイツの 3 機関で実施した。AML に対する寛解導入療法またはそれに続く化学療法が導入されている 18 歳超の好中球減少状態にある患者のうち、侵襲性真菌感染症の既往がない患者 24 例を本試験に組み入れた。組入れ後の好中球減少症｛絶対好中球数 (ANC) が 500/mm^3 未満｝の持続期間が、9 日超かつ 28 日未満と予想される患者とした。組入れ適格と判断された患者を 2 つの用量群のいずれか（低用量群または高用量群）に割り付けた。2 つの用量群のいずれか（低用量群または高用量群）に割り付け、イサブコナゾールを逐次的に投与した。投与順序は、低用量群（Day 1 に 400/200/200 mg、Day 2 に 200/200 mg、Day 3～Day 28 に維持用量 200 mg）に続いて、高用量群（Day 1 に 800/400/400 mg、Day 2 に 400/400 mg、Day 3～Day 28 に維持用量 400 mg）とした（表 13-1）。治験実施計画書の改訂版では、治験薬の経口投与が選択可能となったが、本試験に組み入れられたすべての患者に静脈内投与された。投与期間は最長 28 日間であった。白血球数の回復が確認された後（すなわち、2 回連続で ANC が 500/mm^3 超となった後）、治験薬をさらに 2 回投与し投与を終了した。

表 13-1 試験デザインの概要

Treatment Group	Pre-Study (days -5 to -1)	Isavuconazole Loading Regimen (days 1 & 2)	Isavuconazole Maintenance (days 3–EOT)	Early Follow-up (EOT to day 14 post-EOT)	Late Follow-up (EOT to day 35 post-EOT)
Group 1	NT	Day 1: 400/200/200 mg; Day 2: 200/200 mg	200 mg/day	NT	NT
Group 2	NT	Day 1: 800/400/400 mg; Day 2: 400/400 mg	400 mg/day	NT	NT

EOT: End of treatment; NT: no treatment

Source: 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験 Protocol Section 3.1（5.3.3.2-2）

バイタルサイン測定、身体診察、12 誘導心電図 (ECG) 、血清妊娠検査、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査および尿検査）および有害事象 (AE) の評価を、事前に規定した評価時点で実施した。

13.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

被験者数は正式に算出しなかった。患者 18 例を組み入れる計画であった。24 例を組み入れ、うち 23 例に治験薬を投与した。この 23 例を安全性解析対象集団および薬物動態解析対象集団とした。11 例には低用量レジメンで、12 例には高用量レジメンでイサブコナゾールを投与した。

13.1.10 診断と主な選択基準

組入れ適格な患者は、AML と診断され寛解導入療法またはその後に続く化学療法を開始している 18 歳超の男女患者のうち、好中球減少症（ANC が 500/mm^3 未満）を伴い、なおかつ侵襲性真菌感染症の既往がない患者であった。

13.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

Day 1 には、イサブコナゾールを 1 日 3 回、1 回につき 4 時間かけて静脈内投与し、投与間隔を 2 時間あけた。Day 2 には、イサブコナゾールを 1 日 2 回、1 回につき 2 時間かけて静脈内投与し、投与間隔を 10 時間あけた。Day 3～治験薬投与終了時 (EOT) には、イサブコナゾールを 1 日 1 回、2 時間かけて静脈内投与した。イサブコナゾールの静注液用粉末は、1 バイアル当たりのプロドラッグ含量が、186.3 mg（イサブコナゾール換算量 100 mg：ロット番号 05E13501-01A）または 372.6 mg（イサブコナゾール換算量 200 mg：ロット番号 06A13501-01A および 06M13501-01A）であった。

13.1.12 投与期間（または試験期間）

投与期間は最長 28 日間であった。試験期間中の好中球減少症の持続期間が、9～28 日間と予想される患者とした。白血球数の回復が確認された後（すなわち、2 回連続で ANC が 500/mm^3 超となった後）、治験薬をさらに 2 回投与し投与を終了した。

13.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当せず。

13.1.14 評価基準

13.1.14.1 有効性

各患者コホートでの有効性は、治療成功または治療失敗と判定された患者の割合により評価した。治療失敗とは、確定診断または臨床診断にてブレイクスルー真菌感染症と診断されたか、イサブコナゾール投与終了前に真菌感染症の可能性例として、イサブコナゾール以外の抗真菌薬の全身投与を必要とした場合と定義した。高解像度コンピュータ断層撮影 (CT) 画像上の浸潤影、持続性の発熱（72 時間超）または抗真菌薬の追加全身投与を必要とする他のあらゆる状態のいずれかが認められた場合、真菌感染症の可能性例と判定した。

13.1.14.2 薬物動態

血漿中の BAL8557（プロドラッグ）、イサブコナゾール（有効成分）および BAL8728（プロドラッグの分解生成物）濃度を分析した。主な薬物動態パラメータは、分析対象物質の投与開始 (t=0) から投与 24 時間後までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{24}) および最高血漿中濃度 (C_{max}) とした。その他に以下の薬物動態パラメータを評価した。

- 分析対象物質の最高血漿中濃度到達時間 (T_{max})。C_{max} が 2 時点以上で認められた場合、最初に C_{max} が認められた時点を T_{max} とした。
- 投与 12 時間後の血漿中濃度 (C_{12})

13.1.14.3 安全性

安全性は、AE の報告（発現割合、種類および重症度）、12 誘導心電図評価、24 時間連続ホルター心電図、バイタルサイン測定、臨床検査値および身体検査により評価した。

13.1.15 統計手法

本試験で実施した統計手法の詳細は、治験実施計画書、original の統計解析計画書 (SAP) および post-hoc SAP 改訂版に示す。有効性は original の SAP の記載どおりに評価した。Post-hoc SAP は、肝機能の要約ならびに薬物動態の要約および図の作成を追加するため、Astellas が作成した。Post-hoc SAP に従い、薬物動態パラメータの算出には、静脈内または経口投与データの解析用に作成した異なるモデルをそれぞれ使用した。本試験の主要目的および副次目的は、original SAP でなく、post-hoc SAP 改訂版の記載に従って解析した。本概要に示す統計手法は、post-hoc SAP 改訂版を反映している。

- 有効性

  いずれの解析も、治験薬を投与されたすべての患者からなる安全性解析対象集団を対象として実施した。各評価時点における真菌学的治療成功（すなわち、試験期間中にブレイクスルー真菌感染症が発現せず、なおかつイサブコナゾール以外の抗真菌薬の全身投与を必要としなかった場合）の分布を提示し、ブレイクスルー真菌感染症が発現しなかった患者の割合について、両側 Fisher 直接確率検定を用いて投与群を比較した。

- 薬物動態

  いずれの解析も、安全性解析対象集団を対象として実施した。安全性解析対象集団のうち、薬物動態パラメータの算出に十分な薬物動態データが得られた全例を、薬物動態解析対象集団 (PKAS) に含めた。欠測値または治験実施計画書違反があった患者を PKAS に含めるか否かについては、薬物動態担当者がケースバイケースで判断した。薬物動態データの図表による要約はすべて、PKAS を対象として作成した。

  各投与群の予定した各評価時点における分析対象物質｛イサブコナゾール、BAL8557 および BAL8728（該当するもの）｝の血漿中濃度は、記述統計量｛患者数、平均、標準偏差 (SD) 、変動係数 (CV) 、幾何平均、最小値、中央値および最大値｝を用いて要約した。

  分析対象物質の血漿中薬物動態パラメータ（Day 1 の C_{12} および AUC_{24}、Day 7 の AUC_{24}、C_{max} および T_{max}）の記述的要約も示した。その他のパラメータも必要に応じて算出した。

  分析対象物質の個別被験者での血漿中濃度-時間曲線（線形スケールおよび片対数スケール）および平均血漿中濃度-時間曲線（線形スケールのみ）を提示した。分析対象物質の個別被験者での血漿中濃度-時間曲線について、投与群別に Day 1～Day 3 および Day 7 の重ね合わせ（スパゲッティ）プロットを提示した。Day 3、Day 5、Day 7、Day 8 および Day 14 のイサブコナゾール濃度トラフ値について箱ひげ図を作成した。

  イサブコナゾールの薬物動態パラメータ（Day 1 の AUC_{24} および C_{12}、Day 7 の AUC_{24} および C_{max}）の用量比例性は、一元配置分散分析 (ANOVA) モデルを用いて、用量補正した薬物動態パラメータに関する投与群間の対比較を実施し、信頼区間 (CI) を用いて評価した。幾何最小二乗平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲に完全に含まれた場合、用量比例性が認められると結論付けた。幾何最小二乗平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲から完全に逸脱した場合、用量比例性が認められないと結論付けることとした。それ以外の場合、用量比例性について結論付けられないと判断することとした。

➢ 安全性

治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者を安全性解析の対象とした。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) および治験薬投与との因果関係ありと判断された TEAE は、患者別一覧表および頻度表に、器官別に示した。バイタルサインは一覧表に示すと共に、記述統計量を用いて要約した。臨床検査値は患者別一覧表に示し、基準範囲および規定した基準範囲 (marked reference range) から逸脱した値に目印を付した。身体検査の異常は、一覧表に示すと共に、頻度表に示した。

試験期間中（フォローアップ期間を含む）に以下の基準に該当した患者の例数および割合 (%) を、投与群別および男女別に要約した。

- アラニン・アミノトランスフェラーゼ：基準範囲上限値 (ULN) の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超
- アルカリホスファターゼ：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超

試験期間中の最悪値を使用した。臨床検査値が上記の基準のいずれかに該当した全例について、肝機能に関連するすべての臨床検査値の一覧を提示した。

心電図の中心傾向の解析は、一覧表およびシフトテーブルにより提示した。各評価時点における各ホルター心電図パラメータ（HR、RR の平均計測値、PR の平均計測値、QRS の平均計測値、QT の平均計測値、QTcB および QTcF）について、実測値およびベースラインからの変化量を、記述統計量（患者数、平均、SD、最小値、中央値および最大値）を用いて評価時点ごとに要約した。

13.2 結果／結論の要約

13.2.1 症例の内訳および解析対象集団

患者 24 例を本試験に組み入れ、23 例を投与群に割り付けた。イサブコナゾールは、12 例に高用量レジメンで投与し、11 例に低用量レジメンで投与した。安全性解析および薬物動態解析において、治験薬を投与されたすべての患者を解析対象とした。治験薬投与を中止されたが、フォローアップのための来院を完了した患者は、試験完了例とみなした。投与群別の患者の内訳を表 13-2 に要約する。人口統計学的特性および被験者背景特性に関して、両投与群間に違いはみられなかった（表 13-3）。

安全性解析対象集団では、治験薬投与を中止した 9 例を除く全例が治療を完了した（表 13-3）。投与中止例の治験薬投与期間は、2 例が 1 日、2 例が 2 日、1 例が 5 日、1 例が 7 日、1 例が 11 日、2 例が 12 日であった。

13.2.2 有効性

ブレイクスルー真菌感染症を発現した、あるいはイサブコナゾール以外の抗真菌薬の全身投与を必要とした患者は、低用量群では Day 7 まで 1 例もなく、高用量群では試験期間をとおし

て 1 例もなかった。低用量群では、Day 14 以降に侵襲性真菌感染症が疑われた患者の割合は 25%以下であった（表 13-4）。真菌感染症の発現率を、真菌学的治療成功が得られた例数により評価したところ、高用量群と低用量群との間に有意差は認められなかった。

13.2.3 薬物動態

本試験の実施以後に、イサブコナゾールの臨床投与レジメンが変更された。現在の投与レジメンは、初日と 2 日目に負荷用量として 1 回 200 mg を 1 日 3 回、3 日目以降は 1 日 200 mg を投与するものである。

すべての患者（低用量群および高用量群）に対し、Day 1 および Day 2 にイサブコナゾールの負荷用量を静脈内投与し、その後、Day 3～EOT に維持用量 200 mg（低用量）または 400 mg（高用量）を 1 日 1 回、2 時間かけて静脈内投与した。Day 1 および Day 7 におけるイサブコナゾールの薬物動態パラメータ（C_{12} または C_{max} および AUC_{24}）を表 13-5 に示す。Day 1 の負荷用量および投与時間の長さは群間で異なるため、Day 1 の C_{12} データは慎重に見なければならない。

維持投与期 (Day 7) には、イサブコナゾールの血漿中濃度推移が用量比例性を示した（図 13-1）。用量補正した C_{max} および AUC_{24} の箱ひげ図（図 13-2 および図 13-3）は、群間で大部分が重なった。最後に、用量補正した AUC_{24} および C_{max} の幾何平均の高用量／低用量比は、比率 1 と比較して有意差を示さず、本試験で投与した 2 用量間で直線的な用量比例性が認められた（表 13-6）。

13.2.4 安全性

AML 治療後の好中球減少症患者にイサブコナゾールの漸増用量を投与したところ、概ね良好な忍容性を示した。患者全体では、TEAE の発現例数（発現割合）および発現件数は 22 例 (95.7%) に計 197 件であった。高用量群での TEAE の発現例数（発現割合）および発現件数は 12 例 (100%) に計 120 件であった。低用量群での TEAE の発現例数（発現割合）および発現件数は 10 例 (90.9%) に計 77 件であった（表 13-7）。治験薬と「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判断された TEAE の発現割合は、高用量群 (41.7%) と低用量群 (36.4%) との間で同程度であった。治験薬との因果関係ありと判断された AE のうち、生命を脅かす AE は、試験期間をとおして発現しなかった。高用量群では、重篤な有害事象 (SAE) 1 件（呼吸窮迫）が発現し、治験薬との因果関係なしと判断された。5 例（治験薬投与例の 22%：低用量群 3 例および高用量群 2 例）で投与が中止された。TEAE の発現割合および重症度は、基礎疾患に典型的なものであった。

負荷投与期およびその後の維持投与期における TEAE の時間的プロファイルを検討したところ、低用量群（表 13-8）、高用量群（表 13-9）のいずれにおいても、負荷投与期の増量投与時に特有の TEAE プロファイルは認められなかった。低用量群で TEAE の発現割合が最も高かった SOC は、胃腸障害 (72.7%)、全身障害および投与局所様態 (63.6%)、皮膚および皮下組織障害 (63.6%)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (63.6%) であった（表 13-7）。高用量群で TEAE の発現割合が最も高かった SOC は、胃腸障害 (91.7%)、血液およびリンパ系障害 (75.0%)、全身障害および投与局所様態 (66.7%)、皮膚および皮下組織障害 (66.7%)、神経系障害 (66.7%) ならびに感染症および寄生虫症 (58.3%) であった（表 13-7）。

治験薬との因果関係ありと判断された重度の AE は、高用量群の 2 例 (16.7%) に 4 件（発熱性好中球減少症、骨痛、筋骨格痛および筋痛）発現し、低用量群の 2 例 (18.2%) に 2 件（注入に伴う反応および過敏症）発現した。発熱性好中球減少症は、高用量群で 8 例 (66.7%) に発現し、低用量群では発現しなかった。

13.2.5 結論

この非盲検多施設共同試験では、AML 治療後の好中球減少症患者にイサブコナゾールを 2 種類の用量レジメンで投与したところ、安全かつ有効であることが示された。イサブコナゾールの忍容性は概ね良好であった。TEAE の発現割合および重症度は、基礎疾患に典型的なものであった。AE の大半は治験薬との因果関係なしと判断された。重度の TEAE の発現件数は、低用量群と比較して高用量群で多かったが、重度の TEAE の大半は治験薬との因果関係なしと判断された。臨床検査値異常の発現割合は、低用量群と比較して高用量群で高い傾向を示さなかった。真菌感染症の発現率を、真菌学的治療成功が得られた例数により評価したところ、高用量群と低用量群との間に有意差は認められなかった。最初（Day 1 および Day 2）の負荷投与に続く維持投与期（Day 3～EOT）に 200 または 400 mg を 1 日 1 回静脈内投与したとき、Day 7 におけるイサブコナゾールの薬物動態パラメータは、維持投与期の 2 用量間で用量比例性を示した。

表 13-2 投与群別の患者の内訳

Analysis Sets and Disposition	Isavuconazole Dose		Overall
	Low	High	
Enrolled subjects	12	12	24
Assigned treatment	11†	12	23
Safety population‡	11	12	23
Pharmacokinetic analysis set§	11	12	23
Completed treatment	6¶	8††	14

Low dose group: 400/200/200 mg day 1, 200/200 mg day 2 and 200 mg once daily from day three to EOT.
High dose group: 800/400/400 mg day 1, 400/400 mg day 2 and 400 mg once daily from day three to EOT.
† Patient No. [redacted] withdrew from study prior to treatment.
‡ All subjects who received the dose of study drug
§ All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary pharmacokinetic parameters (total and unbound) AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max}.
¶ Treatment discontinuations: 3 patients ([redacted], [redacted] and [redacted]) stopped treatment due to AEs. Patient [redacted] withdrew consent; patient [redacted] also withdrew consent after the AE. Patient [redacted] was withdrawn by investigator (insufficient therapeutic response).
†† Treatment discontinuations: 2 patients ([redacted] and [redacted]) stopped treatment due to AEs; two patients ([redacted] and [redacted]) withdrew consent.
Source: 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験 CSR Section 13.2, Listings 1, 2, 3, 16, 19, 20.1, 22 and 35（5.3.3.2-2）

表 13-3 人口統計学的特性および被験者背景特性の要約（安全性解析対象集団）

Parameter Category/Statistic	**Isavuconazole High Dose (n = 12)**	**Isavuconazole Low Dose (n = 11)**	**Total (n = 23)**
Age (years)			
Mean	48.4	47.8	48.1
SD	11.26	11.46	11.10
Median	51.0	47.0	50.0
Minimum–Maximum	24–62	32–67	24–67
Race, n (%)			
White	12 (100%)	11 (100%)	23 (100%)
Sex, n (%)			
Male	10 (83.3%)	7 (63.6%)	17 (73.9%)
Female	2 (16.7%)	4 (36.4%)	6 (26.1%)
Weight (kg)			
Mean	86.59	74.24	80.68
SD	16.827	16.524	17.479
Median	83.90	70.80	80.80
Minimum–Maximum	56.2–117.0	54.9–101.4	54.9–117.0
Height (cm)			
Mean	178.9	174.6	176.9
SD	7.62	8.82	8.32
Median	180.0	176.0	180.0
Minimum–Maximum	164–189	160–186	160–189
BMI (kg/m^2)			
Mean	26.89	24.15	25.58
SD	4.151	3.873	4.170
Median	25.65	24.80	25.00
Minimum–Maximum	20.4–36.1	18.3–31.3	18.3–36.1

All patients who received at least one dose of study drug.
High dose group: 800/400/400 mg day 1, 400/400 mg day 2 and 400 mg once daily from day three to EOT.
Low dose group: 400/200/200 mg day 1, 200/200 mg day 2 and 200 mg once daily from day three to EOT.
BMI: body mass index.
Source: 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験 CSR Section 12.1, Table 2.1 and Table 2.2（5.3.3.2-2）

表 13-4 真菌学的治療成功の要約（安全性解析対象集団）

Timepoint	Isavuconazole					
	Low Dose		High Dose		Total	P†
	N	n (%)‡	N	n (%)	n (%)	
Day -5 to day -1	11	11 (100%)	12	12 (100%)	23 (100%)	NA
Day 3	8§	8 (100%)	11¶	11 (100%)	19 (100%)	NA
Day 5	8	8 (100%)	11	11 (100%)	19 (100%)	NA
Day 7	8	8 (100%)	10	10 (100%)	18 (100%)	NA
Day 14	6††	5 (83.3%)	8‡‡	8 (100%)	13 (92.9%)	0.429
Day 21	5	5 (100%)	6	6 (100%)	11 (100%)	NA
EOT	8	6 (75.0%)	12	12 (100%)	18 (90.0%)	0.147
Follow-up	10	8 (80.0%)	12	12 (100%)	20 (90.9%)	0.195
Late follow-up	10	9 (90.0%)	12	12 (100%)	21 (95.5%)	0.455

All patients who received at least one dose of study drug.
Low dose group: 400/200/200 mg day 1, 200/200 mg day 2 and 200 mg once daily from day three to EOT.
High dose group: 800/400/400 mg day 1, 400/400 mg day 2 and 400 mg once daily from day three to EOT.
Follow-up: 14 days after EOT; Late follow-up: 35 days after EOT.
Microbiological success was defined as absence of breakthrough fungal infections and no requirement for systemic antifungal treatment prior to EOT. Percentages were based on available observations.
AE: adverse event; EOT: end of treatment; N: number of patients with available observations; n: number of patients with response (success/failure); NA: not applicable.
† Comparison of high-dose versus low-dose groups by Fisher's exact two-sided test.
‡ Percentages based on patients availabe for observation at each time point.
§ By this time, 2 patients had discontinued treatment due to AEs.
¶ By this time, 1 patient had discontinued treatment due to an AE.
†† By this time, 3 patients had discontinued treatment due to AEs.
‡‡ By this time, 2 patients had discontinued treatment due to AEs.
Source: 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験 CSR Section 12.6, Table 3; Section 13.2.1, Listing 1（5.3.3.2-2）

表 13-5 イサブコナゾールの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団） (1)

Parameter	Low Dose Group	High Dose Group
Day 1		
C_{12} (ng/mL)		
n	10	11
Mean	1467.2	2493.5
SD	396.88	778.01
%CV	27.1	31.2
Minimum	1008	1394
Median	1472.0	2438.0
Maximum	2400	4008
Geometric Mean	1424.1	2383.3
AUC_{24} (ng･h/mL)		
n	10	11
Mean	38370.9	65640.8
SD	12800.23	22668.49
%CV	33.4	34.5
Minimum	24700	42271
Median	35178.5	59145.9
Maximum	68266	116590
Geometric Mean	36779.8	62594.3

表 13-5 イサブコナゾールの薬物動態パラメータの要約（薬物動態解析対象集団） (2)

Parameter	Low-Dose Group	High Dose Group
Day 7		
C_{max} (ng/mL)		
n	8	10
Mean	3643.0	7979.6
SD	1014.59	2842.30
%CV	27.9	35.6
Minimum	2567	4199
Median	3349.5	7501.0
Maximum	5498	12938
Geometric Mean	3531.2	7529.7
AUC_{24} (ng･h/mL)		
n	7	10
Mean	60077.8	113135.8
SD	22346.64	19557.97
%CV	37.2	17.3
Minimum	42148	80383
Median	53223.8	115787.8
Maximum	101031	142527
Geometric Mean	57053.1	111531.5

All patients who received at least 1 dose of study drug and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter.
High dose group: 800/400/400 mg day 1, 400/400 mg day 2 and 400 mg once daily from day three to EOT.
Low dose group: 400/200/200 mg day 1, 200/200 mg day 2 and 200 mg once daily from day three to EOT.

Source: 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験 CSR Section 12.4, Tables 24.1.1, 24.1.2（5.3.3.2-2）

表 13-6 イサブコナゾールの薬物動態パラメータに関する用量比例性（用量群の比）の要約（薬物動態解析対象集団）

Parameter Statistic	**Day**	**Geometric Least Squares Mean (High Dose)†**	**Geometric Least Squares Mean (Low Dose)†**	**Geometric Least Squares Mean Ratio‡ (High/Low)**	**90% CI‡**
AUC_{24}/Dose (hr･ng/mL)/mg	7	278.829	285.266	97.74	(78.47 – 121.75)
C_{max}/Dose (ng/mL)/mg	7	18.824	17.656	106.62	(81.68 – 139.18)

All patients who received at least 1 dose of study drug and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter.
High dose group: 800/400/400 mg day 1, 400/400 mg day 2 and 400 mg once daily from day three to EOT.
Low dose group: 400/200/200 mg day 1, 200/200 mg day 2 and 200 mg once daily from day three to EOT.
† The least square means of natural log-transformed parameters were transformed back to raw units.
‡ Natural log-transformed differences and confidence limits were transformed back to raw units and expressed as a percent.
Source: 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験 CSR Section 12.4.3, Table 25（5.3.3.2-2）

表 13-7 2 例以上に治験薬投与後に発現した有害事象（安全性解析対象集団） (1)

MedDRA (v9.0) System Organ Class Preferred Term	**Dose Group**		
	Low Dose (n = 11)	**High Dose (n = 12)**	**Total n = (23)**
		n (%)	
Any treatment-emergent AE	**10 (90.9%)**	**12 (100%)**	**22 (95.7%)**
Gastrointestinal Disorders	**8 (72.7%)**	**11 (91.7%)**	**19 (82.6%)**
Diarrhoea	4 (36.4%)	6 (50.0%)	10 (43.5%)
Nausea	1 (9.1%)	8 (66.7%)	9 (39.1%)
Constipation	2 (18.1%)	3 (25.0%)	5 (21.7%)
Vomiting	3 (27.3%)	2 (16.7%)	5 (21.7%)
Haemorrhoids	2 (18.2%)	1 (8.3%)	3 (13.0%)
Abdominal pain	0	3 (25.0%)	3 (13.0%)
Abdominal pain upper	1 (9.1%)	1 (8.3%)	2 (8.7%)
Aphthous stomatitis	1 (9.1%)	1 (8.3%)	2 (8.7%)
General Disorders and Administration Site Conditions	**7 (63.6%)**	**8 (66.7%)**	**15 (65.2%)**
Pyrexia	6 (54.5%)	6 (50.0%)	12 (52.2%)
Oedema	2 (18.2%)	3 (25%)	5 (21.7%)
Asthenia	0	2 (16.7%)	2 (8.7%)
Chills	0	2 (16.7%)	2 (8.7%)
Fatigue	2 (18.7%)	0	2 (8.7%)
Mucosal inflammation	1 (9.1%)	1 (8.3%)	2 (8.7%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**7 (63.6%)**	**8 (66.7%)**	**15 (65.2%)**
Rash	4 (36.4%)	4 (33.3%)	8 (34.8%)
Dermatitis allergic	1 (9.1%)	1 (8.3%)	2 (8.7%)
Pruritus	2 (18.2%)	0	2 (8.7%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**7 (63.6%)**	**5 (41.7%)**	**12 (52.2%)**
Cough	3 (27.3%)	5 (41.7%)	8 (34.8%)
Epistaxis	3 (27.3%)	0	3 (13.0%)
Nervous System Disorders	**2 (18.2%)**	**8 (66.7%)**	**10 (43.5%)**
Headache	2 (18.2%)	3 (25.0%)	5 (21.7%)
Dizziness	0	2 (16.7%)	2 (8.7%)
Blood and Lymphatic System Disorders	**0**	**9 (75%)**	**9 (39.1%)**
Febrile neutropenia	0	8 (66.7%)	8 (34.8%)
Thrombocytopenia	0	4 (33.3%)	4 (17.4%)
Anaemia	0	3 (25.0%)	3 (13.0%)
Infections and Infestations	**2 (18.2%)**	**7 (58.3%)**	**9 (39.1%)**
Herpes simplex	1 (9.1%)	1 (8.3%)	2 (8.7%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**1 (9.1%)**	**4 (33.3%)**	**5 (21.7%)**
Neck pain	1 (9.1%)	2 (16.7%)	3 (13.0%)
Bone pain	0	2 (16.7%)	2 (8.7%)
Vascular Disorders	**3 (27.3%)**	**2 (16.7%)**	**5 (21.7%)**
Hypotension	3 (27.3%)	0	3 (13.0%)
Hypertension	0	2 (16.7%)	2 (8.7%)
Ear and labyrinth disorders	**3 (27.3%)**	**1 (8.3%)**	**4 (17.4%)**
Vertigo	2 (18.2%)	1 (8.3%)	3 (13.0%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**1 (9.1%)**	**3 (25.0%)**	**4 (17.4%)**
Transfusion reaction	0	2 (16.7%)	2 (8.7%)
Immune system disorders	**1 (9.1%)**	**2 (16.7%)**	**3 (13.0%)**
Hypersensitivity	1 (9.1%)	1 (8.3%)	2 (8.7%)
Metabolism and nutrition disorders	**1 (9.1%)**	**2 (16.7%)**	**3 (13.0%)**

表 13-7 2 例以上に治験薬投与後に発現した有害事象（安全性解析対象集団） (2)

MedDRA (v9.0) System Organ Class Preferred Term	**Dose Group**		
	Low Dose (n = 11)	**High Dose (n = 12)**	**Total n = (23)**
	n (%)		
Eye disorders	**2 (18.2%)**	**0**	**2 (8.7%)**
Reproductive system and breast disorders	**2 (18.2%)**	**0**	**2 (8.7%)**

All patients who received at least 1 dose of study drug.
Low dose group: 400/200/200 mg day 1, 200/200 mg day 2 and 200 mg once daily from day three to EOT.
High dose group: 800/400/400 mg day 1, 400/400 mg day 2 and 400 mg once daily from day three to EOT.
A treatment-emergent AE was any AE that occurred after treatment and up to 28 days post treatment. Multiple episodes of the same AE in one individual were counted only once.
AE: adverse event.
Source: 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験 CSR Section 12.6, Table 4.1（5.3.3.2-2）

表 13-8 低用量群の 2 例以上に治験薬投与後に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA v9.0)	**Daily Dose**		
	800 mg (Day 1) (n = 11)	**400 mg (Day 2) (n = 10)**	**200 mg (Day 3–EOT) (n = 8)**
	n (%)		
Overall - Patients with at least 1 treatment-emergent AE	7 (63.6%)	6 (60.0%)	8 (100%)
Gastrointestinal disorders	**1 (9.1%)**	**3 (30.0%)**	**7 (87.5%)**
Diarrhoea	1 (9.1%)	0	4 (50.0%)
Constipation	0	1 (10.0%)	2 (25.0%)
Vomiting	0	0	3 (37.5%)
Haemorrhoids	0	0	2 (25.0%)
General Disorders and Administration Site Conditions	**2 (18.2%)**	**4 (40.0%)**	**4 (50.0%)**
Pyrexia	1 (9.1%)	1 (10.0%)	4 (50.0%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**2 (18.2%)**	**3 (30.0%)**	**3 (37.5%)**
Cough	1 (9.1%)	2 (20.0%)	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**0**	**2 (20.0%)**	**5 (62.5%)**
Rash	0	0	4 (50.0%)
Nervous System Disorders	**2 (18.2%)**	**1 (10.0%)**	**0**
Headache	2 (18.2%)	1 (10.0%)	0
Vascular Disorders	**0**	**1 (10.0%)**	**2 (25.0%)**
Hypotension	0	1 (10.0%)	2 (25.0%)

All patients who received at least 1 dose of study drug.
High dose group: 800/400/400 mg day 1, 400/400 mg day 2 and 400 mg once daily from day three to EOT.
Low dose group: 400/200/200 mg day 1, 200/200 mg day 2 and 200 mg once daily from day three to EOT.
A treatment-emergent AE was any AE that occurred after treatment and up to 28 days post treatment. Multiple episodes of the same AE in one individual were counted only once.
AE: adverse event
Source: 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験 CSR Section 12.6, Table 4.3（5.3.3.2-2）

表 13-9 高用量群の 2 例以上に治験薬投与後に発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA v9.0)	**Daily Dose**		
	1600 mg (Day 1) (n = 12)	**800 mg (Day 2) (n = 11)**	**400 mg (Day 3–EOT) (n = 11)**
		n (%)	
Overall - Patients with at least 1 treatment-emergent AE	6 (50.0%)	10 (90.9%)	11 (100%)
Gastrointestinal disorders	**3 (25.0%)**	**2 (18.2%)**	**10 (90.9%)**
Nausea	1 (8.3%)	0	7 (63.6%)
Diarrhoea	1 (8.3%)	0	6 (54.5%)
Abdominal pain	0	0	3 (27.3%)
Constipation	0	0	3 (27.3%)
Vomiting	0	0	2 (18.2%)
Blood and Lymphatic System Disorders	**2 (16.7%)**	**5 (45.5%)**	**6 (54.5%)**
Febrile neutropenia	2 (16.7%)	2 (18.2%)	5 (45.5%)
Thrombocytopenia	0	1 (9.1%)	4 (36.4%)
Anaemia	0	1 (9.1%)	2 (18.2%)
General Disorders and Administration Site Conditions	**2 (16.7%)**	**0**	**7 (63.6%)**
Pyrexia	0	0	6 (54.5%)
Oedema	1 (8.3%)	0	2 (18.2%)
Asthenia	0	0	2 (18.2%)
Chills	0	0	2 (18.2%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**3 (25.0%)**	**0**	**6 (54.5%)**
Rash	2 (16.7%)	0	2 (18.2%)
Nervous System Disorders	**1 (8.3%)**	**2 (18.2%)**	**5 (45.5%)**
Headache	0	0	3 (27.3%)
Muskuloskeletal and Connective Tissue Disorders	**0**	**1 (9.1%)**	**4 (36.4%)**
Neck pain	0	0	2 (18.2%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**0**	**0**	**5 (45.5%)**
Cough	0	0	5 (45.5%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**0**	**1 (9.1%)**	**2 (18.2%)**
Transfusion reaction	0	0	2 (18.2%)
Vascular Disorders	**0**	**0**	**2 (18.2%)**
Hypertension	0	0	2 (18.2%)

All patients who received at least 1 dose of study drug.
High dose group: 800/400/400 mg day 1, 400/400 mg day 2 and 400 mg once daily from day three to EOT.
Low dose group: 400/200/200 mg day 1, 200/200 mg day 2 and 200 mg once daily from day three to EOT.
A treatment-emergent AE was any AE that occurred after treatment and up to 28 days post treatment. Multiple episodes of the same AE in one individual were counted only once.
AE: adverse event
Source: 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験 CSR Section 12.6, Table 4.2（5.3.3.2-2）

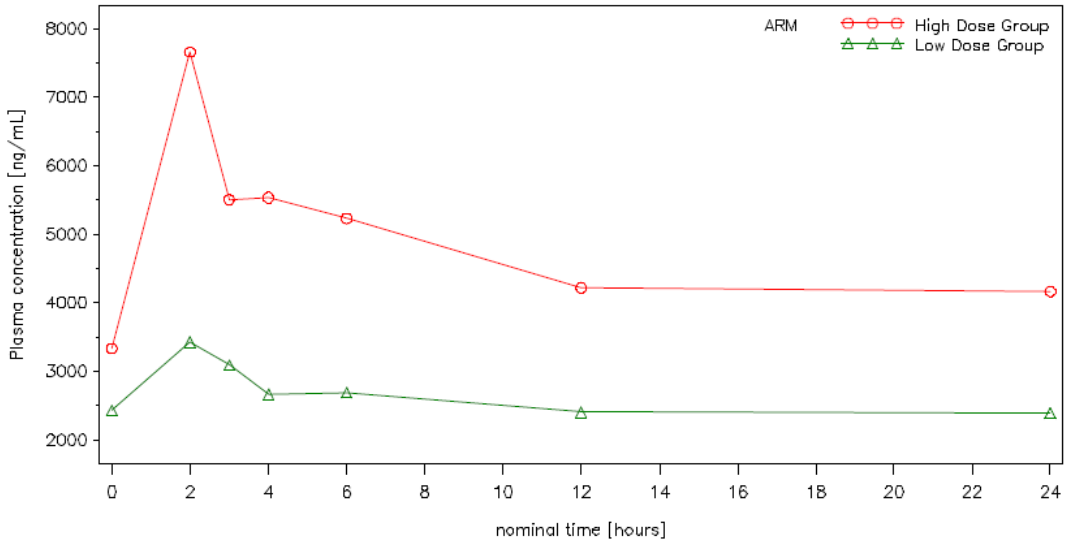


図 13-1 Day 7 におけるイサブコナゾールの血漿中濃度推移（線形スケール）（薬物動態解析対象集団）

All patients who received at least 1 dose of study drug and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter.
High dose group: 800/400/400 mg day 1, 400/400 mg day 2 and 400 mg once daily from day three to EOT.
Low dose group: 400/200/200 mg day 1, 200/200 mg day 2 and 200 mg once daily from day three to EOT.
Source: 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験 CSR Section 12.4, Figure 1.1.2（5.3.3.2-2）

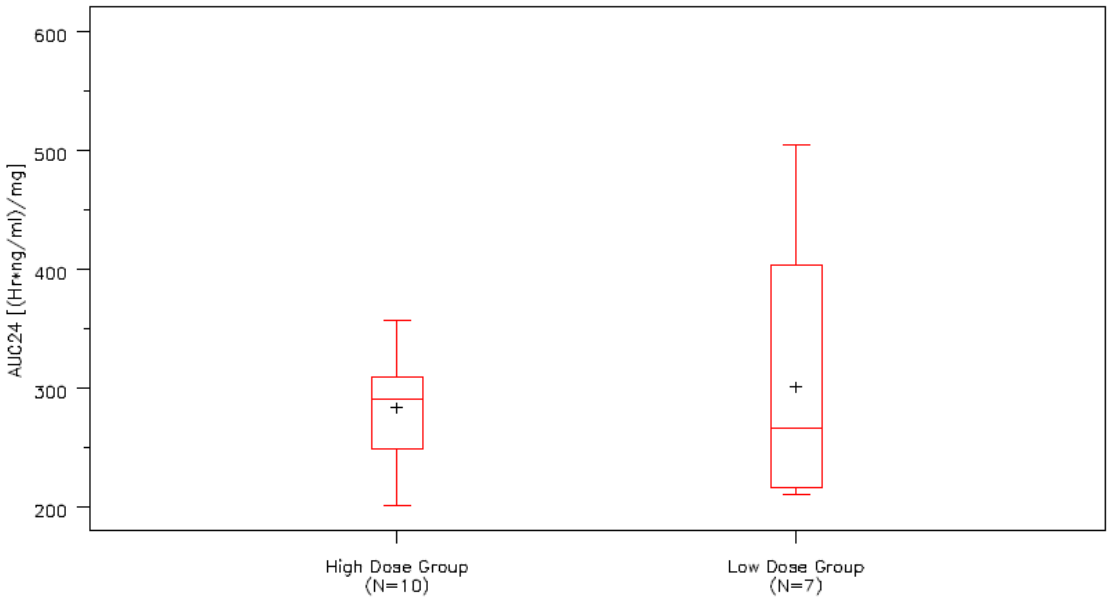


図 13-2 Day 7 におけるイサブコナゾールの用量補正した AUC_{24} の箱ひげ図（薬物動態解析対象集団）

All patients who received at least 1 dose of study drug and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter.
High dose group: 800/400/400 mg day 1, 400/400 mg day 2 and 400 mg once daily from day three to EOT.
Low dose group: 400/200/200 mg day 1, 200/200 mg day 2 and 200 mg once daily from day three to EOT.
Source: 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験 CSR Section 12.4, Figure 2.1（5.3.3.2-2）

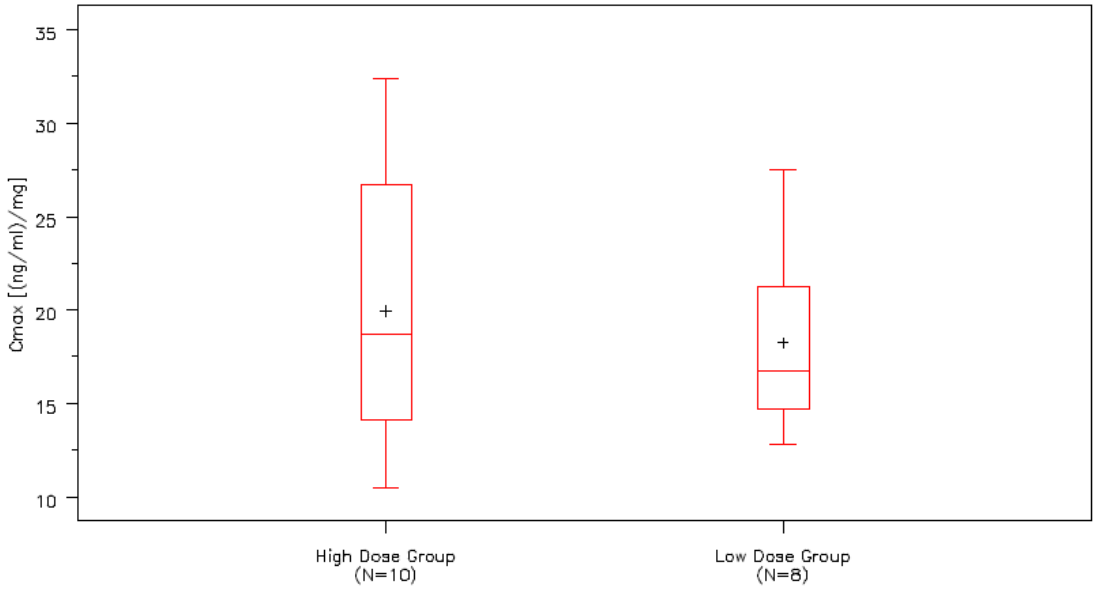


図 13-3 Day 7 におけるイサブコナゾールの用量補正した C_{max} の箱ひげ図（薬物動態解析対象集団）

All patients who received at least 1 dose of study drug and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter.
High dose group: 800/400/400 mg day 1, 400/400 mg day 2 and 400 mg once daily from day three to EOT.
Low dose group: 400/200/200 mg day 1, 200/200 mg day 2 and 200 mg once daily from day three to EOT.
Source: 9766-CL-0102（WSA-CS-002）試験 CSR Section 12.4, Figure 2.2（5.3.3.2-2）

14. 9766-CL-0041 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.3-1］

14.1 概要

14.1.1 試験の標題

健康な非高齢男女および高齢男女被験者を対象として、イサブコナゾールの薬物動態を評価する第 I 相、非盲検、並行群間、単回投与試験

14.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], MD ([redacted]
Glendale, CA 91206)

14.1.3 治験実施医療機関

[redacted] (Glendale, CA 91206)

14.1.4 公表文献

Desai AV, Han D, Kowalski DL, Lademacher C, Pearlman H, Yamazaki T. No Dose Adjustment for Isavuconazole Based on Age or Sex. Antimicrob Agents Chemother. 2019 Jun;63(6):e02629-18.

14.1.5 試験期間

175 日間
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

14.1.6 開発フェーズ

I 相

14.1.7 試験の目的

14.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は以下の 2 つであった。

- 健康な非高齢被験者および高齢被験者に単回投与したときのイサブコナゾールの薬物動態プロファイルを評価する。
- 男女被験者に単回投与したときのイサブコナゾールの薬物動態プロファイルを評価する。

14.1.7.2 副次目的

本試験の副次目的は以下のものであった。

- 健康な非高齢男女および高齢男女被験者を対象として、イサブコナゾールの安全性および忍容性を評価する。

14.1.8 試験方法

本試験は、健康な非高齢男女および高齢男女被験者を対象として、イサブコナゾールの薬物動態プロファイルを評価する非盲検、並行群間、単回投与試験であった。

非高齢男性、非高齢女性、高齢男性および高齢女性各 12 例からなる被験者 48 例を本試験に組み入れ、イサブコナゾール投与に割り付けた。高齢者の少なくとも 25%（男女各 3 例）が 75 歳超であった。

すべての被験者に対し、Day 1 にイサブコナゾール 200 mg を単回経口投与した。投与前に約 10 時間絶食（食事および水以外の液体の摂取を禁止）させ、投与 4 時間後まで絶食を継続させた。Day 1 の投与前後 1 時間を除き、水は自由に摂取させた。Day −1 から Day 4（退院日）まで治験実施医療機関に入院させ、Day 6、8、11、13 および 15 に来院させた。

14.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

健康な非高齢者および高齢者 48 例を組み入れた。

- 非高齢男性 12 例および非高齢女性 12 例（18～45 歳）を組み入れる計画であった。各 12 例を試験に組み入れ、解析対象とした。
- 高齢男性 12 例および高齢女性 12 例（65 歳以上）を組み入れる計画であった。各 12 例を試験に組み入れ、解析対象とした。

高齢者の少なくとも 25%（男女各 3 例）が 75 歳超であった。

14.1.10 診断と主な選択基準

非高齢被験者は 18～45 歳の健康男女であった。健康高齢男女は 65 歳以上であった。いずれの被験者も体重 45 kg 以上、ボディマス指数 (BMI) 18～32 kg/m^2 であり、治験審査委員会により承認された同意文書を提出した。

14.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

イサブコナゾール 200 mg は、100 mg カプセル（ロット番号 10111091-01M001）2 個として経口投与した。

14.1.12 投与期間（または試験期間）

Day 1 に単回投与

14.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

14.1.14 評価基準

14.1.14.1 薬物動態

薬物動態パラメータ

AUC_{inf}、AUC_{last}、V_z/F、CL/F、$T_{1/2}$、C_{max} および T_{max}

その他のパラメータ（体重補正した薬物動態パラメータを含む）も必要に応じて算出した。

14.1.14.2 安全性

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）
- 12 誘導心電図評価
- バイタルサイン測定（口腔温、脈拍数および座位血圧）
- 身体検査所見

14.1.15 統計手法

健康な非高齢者および高齢者 48 例を組み入れた。この被験者数は、過去の単回投与薬物動態試験で認められた変動に基づき設定し、人口統計学的グループ間での AUC の 20%の差を、80%を超える検出力で検出できると予想された。薬物動態の評価に必要な最小限の評価可能例数を確保するため、試験依頼者の判断で、試験の早期中止例を他の被験者に差し替える可能性があった。

- 薬物動態

  主要薬物動態パラメータは、AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} であった。

  年齢および性別の影響は、AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} を自然対数変換後、年齢グループ（高齢者、非高齢者）、性別、年齢グループと性別との間の交互作用を固定効果とする分散分析 (ANOVA) を用いて解析した。年齢グループと性別との間に有意な交互作用が認められなかった場合 ($p > 0.15$)、男女を併合して年齢の影響を評価し、年齢グループを併合して性別の影響を評価した。年齢グループと性別との間に有意な交互作用が認められた場合 ($p < 0.15$)、年齢の影響を男女別に評価し、性別の影響を年齢グループ別に評価した。いずれの場合も、幾何平均比（高齢者／非高齢者および女性／男性）とその 90%信頼区間 (CI) を提示した。

- 安全性

  安全性プロファイルを検討するため、有害事象 (AE)、臨床検査値、バイタルサインおよび 12 誘導心電図 (ECG) について、記述統計量を提示した。

14.2 結果／結論の要約

14.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 48 例（高齢者 24 例および非高齢者 24 例、各年齢グループは男女各 12 例）を組み入れ、47 例が試験を完了した（表 14-1）。

表 14-1 被験者の内訳（組み入れられた全被験者）

Parameter	Category	Nonelderly		Elderly		Overall (n = 48) n (%)
		Male (n = 12) n (%)	Female (n = 12) n (%)	Male (n = 12) n (%)	Female (n = 12) n (%)	
Analysis set	Safety analysis set†	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	48 (100.0)
	Pharmacokinetic analysis set‡	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	48 (100.0)
Study discontinuation§	Yes	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.1)
	No	12 (100.0)	11 (91.7)	12 (100.0)	12 (100.0)	47 (97.9)
Primary reason for discontinuation	Withdrawal by subject	0	1 (8.3)	0	0	1 (2.1)

† The safety analysis set included all enrolled subjects who received at least one dose of study drug.

‡The pharmacokinetic analysis set included all subjects from the safety analysis set whose pharmacokinetic data were adequate for calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter.

§Subjects who did not complete the study through day 15.

n: number of subjects

Source: 9766-CL-0041 試験 CSR Tables 12.1.1.1 and 12.1.1.2（5.3.3.3-1）

白人の割合は、非高齢者グループ｛24 例中 13 例 (54.2%) ｝と高齢者グループ｛24 例中 11 例 (45.8%) ｝で同程度であったが、黒人またはアフリカ系アメリカ人の割合は、高齢者グループ｛24 例中 1 例 (4.2%) ｝よりも非高齢者グループ｛24 例中 7 例 (29.2%) ｝で高く、アジア人の割合は、非高齢者グループ｛24 例中 1 例 (4.2%) ｝よりも高齢者グループ｛24 例中 12 例 (50.0%) ｝で高かった。身長、体重および BMI の平均 (SD) は、両年齢グループで同程度であった（表 14-2）。

表 14-2 人口統計学的および他の基準値の特性の要約（年齢グループ別）

Parameter	Category/Statistic	Nonelderly (n = 24)	Elderly (n = 24)	Overall (n = 48)
Sex, n (%)	Male	12 (50.0)	12 (50.0)	24 (50.0)
	Female	12 (50.0)	12 (50.0)	24 (50.0)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	14 (58.3)	24 (100.0)	38 (79.2)
	Hispanic or Latino	10 (41.7)	0	10 (20.8)
Race, n (%)	White	13 (54.2)	11 (45.8)	24 (50.0)
	Black or African American	7 (29.2)	1 (4.2)	8 (16.7)
	Asian	1 (4.2)	12 (50.0)	13 (27.1)
	American Indian or Alaska Native	1 (4.2)	0	1 (2.1)
	Other †	2 (8.3)	0	2 (4.2)
Age (y)	Mean (SD)	29.9 (6.90)	71.2 (5.51)	50.5 (21.78)
	Median	28.5	70.5	55.0
	Minimum – Maximum	19 – 45	65 – 85	19 – 85
Weight (kg)	Mean (SD)	75.09 (12.615)	69.45 (13.208)	72.27 (13.090)
	Median	76.30	65.90	71.95
	Minimum – Maximum	56.3 – 105.7	51.7 – 94.1	51.7 – 105.7
Height (cm)	Mean (SD)	168.7 (9.33)	165.3 (9.63)	167.0 (9.54)
	Median	167.8	163.9	166.1
	Minimum – Maximum	156.3 – 189.1	151.3 – 183.1	151.3 – 189.1
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.30 (3.322)	25.25 (2.896)	25.78 (3.128)
	Median	26.55	24.80	25.75
	Minimum – Maximum	19.6 – 31.7	19.7 – 30.0	19.6 – 31.7

The SAF included all enrolled subjects who received at least one dose of study drug.
The number of subjects in the SAF and PKAS are the same; hence the summary for PKAS was not created.
n: number of subjects; SAF: safety analysis set; PKAS: pharmacokinetic analysis set; BMI: body mass index (BMI = weight [kg]/height [m^2]).
† Other: One subject was reported as White and Japanese and the other one as White and Black or African American.
Source: 9766-CL-0041 試験 CSR Table 12.1.2.3 and Appendix 13.2.4.1.（5.3.3.3-1）

白人の割合は、女性グループ｛24 例中 7 例 (29.2%) ｝よりも男性グループ｛24 例中 17 例 (70.8%) ｝で高かった。黒人またはアフリカ系アメリカ人およびアジア人の割合は、男性グループ｛それぞれ 24 例中 1 例 (4.2%) および 24 例中 4 例 (16.7%) ｝よりも女性グループ｛それぞれ 24 例中 7 例 (29.2%) および 24 例中 9 例 (37.5%) ｝の方が高かった。平均 BMI は、女性グループと男性グループとの間で同程度であった（表 14-3）。

表 14-3 人口統計学的および他の基準値の特性の要約（男女別）

Parameter	Category/Statistic	Male (n = 24)	Female (n = 24)	Overall (n = 48)
Sex, n (%)	Male	24 (100.0)	0	24 (50.0)
	Female	0	24 (100.0)	24 (50.0)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	17 (70.8)	21 (87.5)	38 (79.2)
	Hispanic or Latino	7 (29.2)	3 (12.5)	10 (20.8)
Race, n (%)	White	17 (70.8)	7 (29.2)	24 (50.0)
	Black or African American	1 (4.2)	7 (29.2)	8 (16.7)
	Asian	4 (16.7)	9 (37.5)	13 (27.1)
	American Indian or Alaska Native	1 (4.2)	0	1 (2.1)
	Other†	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (4.2)
Age (y)	Mean (SD)	50.6 (21.79)	50.5 (22.24)	50.5 (21.78)
	Median	53.5	55.5	55.0
	Minimum – Maximum	19 – 85	22 – 84	19 – 85
Weight (kg)	Mean (SD)	79.02 (12.045)	65.52 (10.485)	72.27 (13.090)
	Median	80.05	62.95	71.95
	Minimum – Maximum	57.0 – 105.7	51.7 – 86.5	51.7 – 105.7
Height (cm)	Mean (SD)	173.3 (8.39)	160.6 (5.61)	167.0 (9.54)
	Median	172.8	159.4	166.1
	Minimum – Maximum	156.3 – 189.1	151.3 – 172.3	151.3 – 189.1
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.21 (2.825)	25.34 (3.409)	25.78 (3.128)
	Median	26.60	24.45	25.75
	Minimum – Maximum	20.2 – 31.7	19.6 – 30.9	19.6 – 31.7

The SAF included all enrolled subjects who received at least one dose of study drug.
The number of subjects in the SAF and PKAS are the same; hence the summary for PKAS was not created.
n: number of subjects; SAF: safety analysis set; PKAS: pharmacokinetic analysis set; BMI: body mass index (BMI = weight [kg]/height [m^2]).
† Other: One subject was reported as White and Japanese and the other one as White and Black or African American.
Source: 9766-CL-0041 試験 CSR Table 12.1.2.2 and Appendix 13.2.4.1.（5.3.3.3-1）

14.2.2 薬物動態

イサブコナゾールの薬物動態に及ぼす年齢の影響

イサブコナゾールの未補正および体重補正した薬物動態パラメータに対する年齢の影響を表 14-4 に示す。C_{max} については、男女を併合して評価した結果を示すが、AUC については、年齢層と性別の間に有意な交互作用がみられたため、男女別に年齢の影響を評価した。未補正

の AUC_{last} および AUC_{inf} は、高齢女性で非高齢女性と比較してそれぞれ 53%および 64%高値であった。男性では、AUC_{last} および AUC_{inf} に及ぼす年齢の影響は認められなかった。C_{max} に及ぼす年齢の影響はみられなかった。体重補正した薬物動態パラメータについても、未補正のパラメータほど顕著でなかったが、同様の結果が得られた。

表 14-4 イサブコナゾールの薬物動態に及ぼす年齢の影響

Parameter	Sex	Non-Elderly (Reference)		Elderly (Test)		Ratio (%) Test/ Reference ‡	90% CI for Ratio ‡
		N	Geometric Least Squares Mean †	N	Geometric Least Squares Mean †		
AUC_{last} (ng·h/mL)	Male	12	79913	12	71404	89.35	(72.45, 110.19)
	Female	12	63728	12	97536	153.05	(124.10, 188.75)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	Male	12	101124	12	101312	100.19	(81.00, 123.92)
	Female	12	84640	12	138983	164.21	(132.76, 203.10)
C_{max} (ng/mL)		24	2264	24	2293	101.24	(89.36, 114.69)
Weight-adjusted Parameter							
AUC_{last} (ng·h·kg/mL)	Male	12	6328920	12	5502994	86.95	(70.88, 106.66)
	Female	12	4415658	12	5899981	133.61	(108.92, 163.91)
AUC_{inf} (ng·h·kg/mL)	Male	12	8008832	12	7807989	97.49	(78.50, 121.08)
	Female	12	5864636	12	8407152	143.35	(115.42, 178.04)
C_{max} (ng·kg/mL)		24	167747	24	156528	93.31	(82.53, 105.50)

The PKAS included all enrolled volunteers who received at least one dose of study drug (SAF) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of the primary plasma pharmacokinetic parameters.
Based on ANOVA with fixed effects for age group (elderly/nonelderly), sex and the interaction between age group and sex on natural log-transformed parameters. The interaction term age group*sex for AUC_{inf} and AUC_{last} is significant ($P < 0.15$), hence the effect of age for these parameters was assessed separately for each sex.

† The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

PKAS: Pharmacokinetic Analysis Set; SAF: Safety Analysis Set; ANOVA: analysis of variance.

Source: 9766-CL-0041 試験 CSR Tables 12.4.3.1 and 12.4.3.3（5.3.3.3-1）

イサブコナゾールの薬物動態に及ぼす性別の影響

イサブコナゾールの未補正の薬物動態パラメータに対する性別の影響の評価結果を、表 14-5 に示す。C_{max} については、年齢グループを併合して評価した結果を示すが、AUC については、年齢グループと性別の間に有意な交互作用が認められたため、年齢グループ別に性別の影響を評価した。未補正の AUC_{last} および AUC_{inf} は、高齢女性で高齢男性と比較して 37%高値であった一方、非高齢女性で非高齢男性と比較してそれぞれ 20%および 16%低値であった。C_{max} は、女性で男性と比較して 5%低値であった。体重補正した薬物動態パラメータの評価結果も表 14-5 に示す。

表 14-5 イサブコナゾールの薬物動態に及ぼす性別の影響

Parameter	Age Group	Male (Reference) N	Male (Reference) Geometric Least Squares Mean †	Female (Test) N	Female (Test) Geometric Least Squares Mean †	Ratio (%) Test/ Reference ‡	90% CI for Ratio ‡
AUC_{last} (ng･h/mL)	Non-elderly	12	79913	12	63728	79.75	(64.66, 98.35)
	Elderly	12	71404	12	97536	136.60	(110.76, 168.46)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	Non-elderly	12	101124	12	84640	83.70	(67.67, 103.52)
	Elderly	12	101312	12	138983	137.18	(110.91, 169.68)
C_{max} (ng/mL)		24	2339	24	2219	94.89	(83.76, 107.50)
Weight-adjusted Parameters							
AUC_{last} (ng･h･kg/mL)	Non-elderly	12	6328920	12	4415658	69.77	(56.87, 85.59)
	Elderly	12	5502994	12	5899981	107.21	(87.40, 131.52)
AUC_{inf} (ng･h･kg/mL)	Non-elderly	12	8008832	12	5864636	73.23	(58.96, 90.95)
	Elderly	12	7807989	12	8407152	107.67	(86.70, 133.73)
C_{max} (ng･kg/mL)		24	182732	24	143692	78.64	(69.55, 88.91)

The PKAS included all enrolled volunteers who received at least one dose of study drug (SAF) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of the primary plasma pharmacokinetic parameters.
Based on ANOVA with fixed effects for age group (elderly/nonelderly), sex and the interaction between age group and sex on natural log-transformed parameters. The interaction term age group･sex for AUC_{inf} and AUC_{last} is significant ($P < 0.15$), hence the effect of sex for these parameters was assessed separately for each age group.

†The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

PKAS: Pharmacokinetic Analysis Set; SAF: Safety Analysis Set.

Source: 9766-CL-0041 試験 CSR Tables 12.4.3.2 and 12.4.3.4（5.3.3.3-1）

14.2.3 安全性

試験期間中、治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) の発現例数（発現割合）および発現件数は、全体で 15 例 (31.3%) に 19 件であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現件数は、高齢女性で 4 例 (33.3%) に 5 件と最も多く報告され、高齢男性で 0 例、非高齢女性で 1 例 (8.3%) に 2 件、非高齢男性で 1 例 (8.3%) に 1 件報告された（表 14-6）。

胃腸障害および神経系障害の TEAE の発現件数は、高齢女性で他のグループと比較して多かった。その他の TEAE の発現割合は、全グループで低く同程度であった（表 14-7）。

治験薬との因果関係が否定できない（すなわち「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判断された）TEAE を発現した被験者のうち、神経系障害の AE を発現した被験者は、高齢女性で 2 例であったのに対し他のグループでの報告はなかった。治験薬との因果関係が否定できないその他の TEAE の発現割合は、全グループで低く同程度であった。

表 14-6 治験薬投与後に発現した有害事象の概要

	Nonelderly		Elderly		
	Male (n = 12)	**Female (n = 12)**	**Male (n = 12)**	**Female (n = 12)**	**Overall (n = 48)**
Subjects experiencing AEs, n (%)	3 (25.0)	2 (16.7)	2 (16.7)	8 (66.7)	15 (31.3)
Number of AEs	4	3	2	10	19
Subjects experiencing drug-related AEs†, n (%)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	4 (33.3)	6 (12.5)
Number of drug-related AEs†	1	2	0	5	8

The safety analysis set included all enrolled subjects who received at least one dose of study drug.

TEAE: treatment-emergent adverse event; SAF: safety analysis set; AE: adverse event; n: number of subjects.

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.

Source: 9766-CL-0041 試験 CSR Table 12.6.1.1.1（5.3.3.3-1）

TEAE の程度はいずれも軽度であった。死亡、重篤な有害事象 (SAE) および治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

血液学的検査値および血液生化学検査のベースラインからの平均変化量に、臨床的に重要な変化は認められなかった。1 例で臨床検査の TEAE（肝酵素上昇）が認められ、治験薬との因果関係が「多分関連あり」と判断された。また、別の 1 例で治験薬投与後、軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 値増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 値増加が認められた。バイタルサインおよび心電図検査結果に臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 14-7 治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE)

MedDRA (v12.1) SOC Preferred Term	Nonelderly		Elderly		
	Male (n = 12)	Female (n = 12)	Male (n = 12)	Female (n = 12)	Overall (n = 48)
Overall	3 (25.0%)	2 (16.7%)	2 (16.7%)	8 (66.7%)	15 (31.3%)
Gastrointestinal Disorders	2 (16.7%)	0	0	3 (25.0%)	5 (10.4%)
Abdominal Pain	1 (8.3%)	0	0	0	1 (2.1%)
Constipation	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)
Diarrhoea	1 (8.3%)	0	0	0	1 (2.1%)
Haematochezia	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)
Nausea	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)
Nervous System Disorders	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	3 (25.0%)	5 (10.4%)
Dizziness	1 (8.3%)	0	0	1 (8.3%)	2 (4.2%)
Headache	0	0	0	2 (16.7%)	2 (4.2%)
Presyncope	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
General Disorders and Administrative Site Conditions	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (6.3%)
Influenza Like Illness	1 (8.3%)	0	0	0	1 (2.1%)
Infusion Site Extravasation	0	0	1 (8.3%)	0	1 (2.1%)
Tenderness	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	0	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	2 (4.2%)
Skin Laceration	0	1 (8.3%)	0	0	1 (2.1%)
Thermal Burn	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)
Infections and Infestations	0	1 (8.3%)	0	0	1 (2.1%)
Nasopharyngitis	0	1 (8.3%)	0	0	1 (2.1%)
Vulvovaginal Mycotic Infection	0	1 (8.3%)	0	0	1 (2.1%)
Investigations	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)
Hepatic Enzyme Increased	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)
Back Pain	0	0	0	1 (8.3%)	1 (2.1%)

The safety analysis set included all enrolled subjects who received at least one dose of study drug.

TEAE: treatment-emergent adverse event; SAF: safety analysis set; n: number of subjects; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities v12.1.

Source: 9766-CL-0041 試験 CSR Table 12.6.1.2.1（5.3.3.3-1）

14.2.4 結論

イサブコナゾールの AUC に年齢の影響が認められた。AUC_{last} および AUC_{inf} は、高齢女性で非高齢女性と比較してそれぞれ 53%および 64%高値であった。非高齢男性と高齢男性の間では、AUC に違いはみられなかった。C_{max} にも、高齢者と非高齢者の間で違いはみられなかった。

イサブコナゾールの AUC に性別の影響が認められた。高齢女性では高齢男性と比較して、AUC が 37%高値であった。逆に、非高齢女性では非高齢男性と比較して、AUC が約 20%低値であった。C_{max} は、非高齢および高齢女性で、非高齢および高齢男性と比較して 5%低値であった。

胃腸障害および神経系障害の TEAE の発現割合は、高齢女性で他のグループと比較して高かった一方、その他の TEAE の発現割合は、年齢・性別にかかわらず、全グループで低く同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の解析では、神経系障害の TEAE の発

現割合が高齢女性で他のグループと比較して高かったが、治験薬との因果関係が否定できない全 TEAE の発現割合は、全グループで低く同程度であった。いずれの TEAE も軽度であった。

本試験期間中、注目すべき有害事象として潜在的な肝毒性がイサブコナゾール投与後に 1 例に 1 件認められた。同事象はイサブコナゾールとの因果関係が「多分関連あり」と判断された。

重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止例はいなかった。

高齢女性 2 例で肝トランスアミナーゼ値の軽度上昇が認められたが、試験期間中に正常値に回復した。バイタルサインおよび心電図検査結果に臨床的に重要な変化は認められなかった。

本試験では、健康な非高齢男女および高齢男女被験者にイサブコナゾール 200 mg を単回投与したとき、安全で忍容性は良好であった。

15. 9766-CL-0008（WSA-CP-008）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.3-2］

15.1 概要

15.1.1 試験の標題

健康被験者および肝硬変による軽度または中等度肝機能障害者に対し、プロドラッグ BAL8557 を静脈内投与および経口投与したときの BAL4815 の薬物動態の評価 (WSA-CP-008)

15.1.2 治験責任医師／治験調整医師

Dr. [redacted], MD ([redacted])

15.1.3 治験実施医療機関

本試験は、バラトンフュレド（ハンガリー）の [redacted] で実施した。

15.1.4 公表文献

Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Spickermann J, Heep M, Peterfaí E, Edwards DJ, et al. Effect of mild and moderate liver disease on the pharmacokinetics of isavuconazole after intravenous and oral administration of a single dose of the prodrug BAL8557. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Nov;53(11):4885-90.

15.1.5 試験期間

最長 56 日（スクリーニング期間を含む）
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

15.1.6 開発フェーズ

I 相

15.1.7 試験の目的

15.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、単回経口投与または単回静脈内投与したときのイサブコナゾールの薬物動態に、軽度（Child-Pugh 分類クラス A）または中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害が及ぼす影響を評価することであった。

15.1.7.2 副次目的

副次目的は、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に、イサブコナゾールを単回経口投与または単回静脈内投与したときのイサブコナゾールの安全性および忍容性を評価することと、全被験者を対象として、

リドカインの主要代謝物 monoethylglycinexylidide (MEGX) への代謝能を評価することであった。投与 15 分後および投与 30 分後の血漿中 MEGX 濃度が、イサブコナゾールの薬物動態の変化と相関することを確認した。

15.1.8 試験方法

本試験は、単施設、単回投与、非盲検、並行群間試験であり、被験者 48 例は肝機能正常者グループ（16 例）、軽度肝機能障害者グループ（16 例）および中等度肝機能障害者グループ（16 例）の 3 つのグループに分けられた。これら 3 つのグループ別に、被験者を経口投与群（8 例／群）または静脈内投与群（8 例／群）に無作為に割り付けた。

Child-Pugh 分類の項目である肝臓の状態および肝機能検査値、リドカイン静脈内投与後の MEGX 生成能などをスクリーニング項目とし、試験参加の適格性をスクリーニングした。中等度肝機能障害者グループを、BAL8557 の経口投与群または静脈内投与群に無作為に割り付けた。健康被験者グループおよび軽度肝機能障害者グループは、性別、年齢 (±7 歳)、体重 (±8 kg) およびボディマス指数 (±4 kg/m^2) を、中等度肝機能障害者グループと一致させた。まず、組入れ適格と判断された中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害者 16 例を本試験に組み入れた後、残りのグループに各 16 例を組み入れた。

本試験に組み入れた被験者は、Day −1 に治験実施医療機関に入院させ、ホルター心電図 (ECG) 記録およびその他の評価を開始した。一晩絶食させた後、Day 1 の朝にイサブコナゾール 100 mg を単回経口投与または単回静脈内投与した。

Day 1 の投与前から Day 21（投与 480 時間後）まで、薬物動態解析に用いる血液検体を採取した。Day −1 の朝から投与 72 時間後の薬物動態用検体の採取および Day 4 の安全性評価まで入院させた。その後、退院させたが、投与 480 時間後までの予定評価時点に、採血のため再来院させた。

有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、肝および腎機能検査）、バイタルサイン、標準的な 12 誘導心電図、身体検査所見などの安全性評価も、事前に規定した評価時点で実施した。

15.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

被験者数は 48 例とする計画であった。48 例を試験に登録し、全被験者が治験薬の単回投与（静脈内投与または経口投与）およびすべての評価を完了した。

15.1.10 診断と主な選択基準

18～65 歳の男女で、BMI が 19～34 kg/m^2、体重が 45～110 kg、腎機能が正常（クレアチニンクリアランスが 70 mL/min 以上）であり、血液学的検査値および肝機能検査値が該当する集団（健康被験者または肝機能障害を有する被験者）の予想範囲内である者を対象とした。さらに、健康被験者については、肝疾患の既往および臨床所見を有していない者を対象とした（MEGX に基づき評価し、異常が認められた場合は超音波検査を施行することとしたが、本試験の健康被験者のうち、超音波検査の必要があった者はいなかった）。病状が安定した代償性アルコール性肝硬変｛適切な確定検査（腹腔鏡検査、生検、超音波検査またはその他の適切な画像診断

法など）に基づく〕を有する被験者については、Child-Pugh 分類により軽度または中等度（A または B）と判定された者を対象とした。

15.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

経口投与用の被験薬は、1 カプセル当たりの含量がイサブコナゾール換算量 100 mg の硬カプセル（バッチ番号 2048-7011）として供給された。静脈内投与用の被験薬は、1 バイアル当たりの含量が 372.6 mg（イサブコナゾール換算量 200 mg）のイサブコナゾール静注液用粉末入りのバイアル（バッチ番号 06M13501-01A）として供給された。

各被験者に対し、Day 1 にイサブコナゾールを単回経口投与（含量 100 mg の硬ゼラチンカプセル 1 個を水道水 150 mL と共に服用）または単回静脈内投与した。静脈内投与については、静注液用粉末を溶解した溶液 5 mL から 3 mL を抜き取り、生理食塩液 240 mL で希釈することにより、濃度 0.5 mg/mL のイサブコナゾール静注液を調製した。この静注液 200 mL（イサブコナゾール換算量 100 mg）を 100 mL/時の一定速度で 2 時間かけて静脈内投与した。被験薬はすべて、一晩 8 時間以上絶食させた後、朝に投与した。

15.1.12 投与期間（または試験期間）

本試験に組み入れた被験者は、Day −1 に治験実施医療機関に入院させた。一晩絶食させた後、Day 1 の朝にイサブコナゾール 100 mg を単回経口投与または単回静脈内投与した。Day −1 の朝から Day 4 の評価時まで入院させた。その後、退院させたが、投与 480 時間後までの予定評価時点に、採血のため再来院させた。

15.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

15.1.14 評価基準

本試験では、有効性を評価しなかった。

15.1.14.1 薬物動態

投与前（0 時間）から投与 4 時間後までに採取した血液検体中のイサブコナゾール、BAL8557 および BAL8728 濃度を分析した。投与 4 時間後より後に採取した血漿検体については、イサブコナゾール濃度のみを分析した。イサブコナゾール全体および非結合型イサブコナゾールについて、以下の薬物動態パラメータを推定した〔非結合型の薬物動態パラメータはイサブコナゾール全体の薬物動態パラメータと非結合型分率 (f_u) との積として算出した〕。

- イサブコナゾール全体の薬物動態パラメータ
  - 経口投与：AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、血管外投与後の末端消失相における見かけの分布容積 (V_z/F) および分析対象物質の見かけの経口クリアランス (CL/F)
  - 静脈内投与：AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、静脈内投与後の末端消失相における分布容積 (V_z) および静脈内投与後の分析対象物質の全身クリアランス (CL_{tot})
- 非結合型イサブコナゾールの薬物動態パラメータ

- 経口投与：$C_{max,u}$、$AUC_{last,u}$、$AUC_{inf,u}$、$V_z/F_{,u}$、$CL/F_{,u}$、f_u
- 静脈内投与：$C_{max,u}$、$AUC_{last,u}$、$AUC_{inf,u}$、$V_{z,u}$、$CL_{tot,u}$、f_u

BAL8557 全体および BAL8728 全体について、以下の薬物動態パラメータを推定した（該当する場合）。

- 経口投与：AUC_{last}、C_{max}、T_{max}
- 静脈内投与：AUC_{last}、C_{max}、T_{max}

15.1.14.2 安全性

安全性評価項目は、AE の評価、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査、肝および腎機能検査）、バイタルサイン測定（脈拍数、血圧および体温）、12 誘導心電図、身体検査所見などとした。

15.1.15 統計手法

本試験で実施した統計手法の詳細は、original の統計計画書 (SAP) 、post-hoc SAP および治験実施計画書に示す。Astellas は、両投与経路（静脈内および経口）による投与後の安全性解析を肝機能グループ（健康、軽度障害または中等度障害）別に要約すること、両投与経路（静脈内および経口）による投与後のイサブコナゾール、BAL8557 および BAL8728 の薬物動態について肝機能グループ別に作成した要約および図（該当する場合）を検討すること、両投与経路（静脈内および経口）による投与後のイサブコナゾールの薬物動態に肝機能障害が及ぼす影響を評価することを目的として、post-hoc SAP を作成した。Astellas が作成した post-hoc SAP では、データ収集に関して、Basilea が作成した original の SAP からの変更はなく、同じデータの新たな解析のみが提示された。本試験の主要目的および副次目的は、original の SAP ではなく、post-hoc SAP 改訂版の記載に従って解析した。本概要に示す統計手法は、post-hoc SAP 改訂版を反映している。

- 薬物動態

  薬物動態解析対象集団 (PKAS) は、主な血漿中薬物動態パラメータ（全体および非結合型）である AUC_{last}、AUC_{inf}および C_{max} を 1 つ以上算出するのに十分な数の血液検体が採取されたと、薬物動態担当者により判断されたすべての被験者とした。予定した各評価時点における分析対象物質の血漿中濃度は、記述統計量｛被験者数、平均、標準偏差 (SD) 、変動係数 (CV) 、幾何平均、最小値、中央値および最大値｝を用いて、肝機能グループ（健康、軽度障害または中等度障害）別および投与経路（静脈内および経口）別に要約した。記述統計量の算出時および個別被験者の薬物動態パラメータの推定時には、定量下限 (LLOQ) を下回る血漿中濃度は 0 とみなした。各群内の個別被験者データの半数以上が 0 であった場合、SD および CV を算出しなかった。1 つ以上の値が LLOQ を下回った場合、幾何平均を算出しなかった。すべての値が LLOQ を下回った場合、被験者数のみを示した。いずれかの分析対象物質の濃度がすべて LLOQ を下回った場合、その当該物質のすべての薬物動態パラメータを欠測値とみなした。

  分析対象物質（イサブコナゾール、BAL8557 および BAL8728）の個別被験者での血漿中濃度プロファイルおよび平均血漿中濃度プロファイルは、線形スケールおよび片対数ス

ケールの両方を用いて、肝機能グループ別および投与経路（静脈内および経口）別に提示した。分析対象物質の個別被験者での血漿中濃度プロファイルについて、肝機能グループ別および投与経路別のスパゲッティプロットも提示した（該当する場合）。イサブコナゾールの血漿蛋白結合率は、100 から非結合型分率を減じることによって算出した｛血漿蛋白結合率 (%PB) ＝100−非結合型分率 (%)｝。イサブコナゾールの血漿蛋白結合率の平均値は、2 時点（Day 1 および Day 10）の投与後検体から推定した。全 3 時点（投与前の 1 時点+投与後の 2 時点）の要約および 2 時点の投与後検体の平均値を、肝機能グループ別および投与経路別に示した。

イサブコナゾール（全体および非結合型）、BAL8557 および BAL8728 の血漿中薬物動態パラメータ（該当するもの）の記述的要約を、肝機能グループ別および投与経路別に示した。イサブコナゾールの薬物動態に軽度および中等度肝機能障害が及ぼす影響を評価するため、薬物動態パラメータの自然対数変換値について、肝機能グループを固定効果とした分散分析を投与経路（経口投与および静脈内投与）別に実施した。薬物動態パラメータの健康対照者グループに対する軽度および中等度肝機能障害者グループの幾何最小二乗 (LS) 平均比を、90% CI と共に算出した。AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max} の幾何 LS 平均比の 90% CI が 70%～143%の範囲内であった場合、イサブコナゾールの薬物動態に肝機能障害が影響を及ぼさないと結論付けた。

すべての肝機能グループについて、イサブコナゾールの薬物動態パラメータ（全体および非結合型の V_z/F および CL/F）と、ベースライン時のアルブミンおよびプロトロンビン時間国際標準比 (PT-INR) との間の関係を、投与経路別に線形回帰にて解析した。全被験者を対象として、チトクロム P450 (CYP) 3A4 代謝経路によるリドカインの主要代謝物 MEGX への代謝能を確認するため、投与 15 分後および投与 30 分後に採取した血漿中の MEGX 濃度が、イサブコナゾールの薬物動態と相関することを確認した。

- 安全性

安全性解析対象集団は、治験薬を投与されたすべての被験者とした。AE の概要、治験薬との因果関係がある AE、治験薬の投与中止に至った AE および重篤な有害事象 (SAE) を示す AE の要約表には、治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) を、各投与経路（静脈内および経口）について肝機能グループ別に示すと共に、被験者全体の集計結果を示した。バイタルサインは、両投与経路（経口および静脈内）について肝機能グループ別および VISIT 別に、記述統計量を用いて要約した。臨床的に重要と考えられるバイタルサインの頻度を、各投与経路（静脈内および経口）について肝機能グループ別および VISIT 別に表に示すと共に、被験者全体の集計結果を示した。各評価時点における各臨床検査項目の記述統計量は、両投与経路（経口および静脈内）について肝機能グループ別および VISIT 別の表にした。ベースライン時からの基準範囲内外への変化を示すシフトテーブルを、両投与経路（経口および静脈内）について肝機能グループ別に提示した。特定の臨床検査項目が規定した基準範囲 (marked reference range) 外となった被験者の例数および割合 (%) を、両投与経路（経口および静脈内）について肝機能グループ別および VISIT 別に表に示すと共に、被験者全体の集計結果を示した。

本試験で定義した TEAE のうち、注目すべき有害事象を以下のように特定した。急性膵炎は、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「急性膵炎（狭域）」により特定した。潜在的な腎

毒性は、血清クレアチニンがベースライン値の 2 倍となったことにより特定した。精神障害の AE は、MedDRA SOC「精神障害」に分類される一部の PT により特定した。血小板減少症は、血小板数が 100×10^9/L（SI 単位）未満であることにより特定した。潜在的な眼毒性は、MedDRA SOC「眼障害」に分類される一部の PT により特定した。潜在的な過敏症は、SMQ の「アナフィラキシー（狭域）」および「重症皮膚副作用（狭域）」と、MedDRA の「注入部位反応 (HLT) 」および「注射部位反応 (HLT) 」により特定した。潜在的な肝毒性は、薬物性肝障害 (DILI) の標準的な臨床検査値基準により特定した。

肝毒性を評価するため、試験期間中（フォローアップ期間を含む）に以下の基準に該当した被験者の例数および割合 (%) を、投与条件（経口投与および静脈内投与、低用量および高用量）別に要約すると共に、被験者全体の集計結果を示した。

- アラニン・アミノトランスフェラーゼ：基準範囲上限値 (ULN) の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超
- アルカリホスファターゼ：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超

試験期間中の最悪値を使用した。臨床検査値が上記の基準のいずれかに該当した全例について、肝機能に関連するすべての臨床検査値の一覧を提示した。

異常な心電図所見および身体検査所見も、両投与経路（経口および静脈内）について肝機能グループ別に要約すると共に、被験者全体の集計結果を示した。

15.2 結果／結論の要約

15.2.1 症例の内訳および解析対象集団

被験者 48 例が本試験に参加した。48 例全例が試験を完了し、48 例全例において安全性および薬物動態解析は評価可能であった（表 15-1）。全例が白人であり、75%が男性であった。イサブコナゾール経口投与群に女性は含まれなかった。年齢の中央値は 52.0 歳、平均体重は 79.4 kg であった（表 15-2）。

48 例全例にイサブコナゾール 100 mg が単回（経口または静脈内）投与された。

15.2.2 薬物動態

イサブコナゾールの血漿蛋白結合率は、肝機能グループ（健康、軽度または中等度）および投与経路にかかわらず高かった（98%超）。健康被験者および肝機能障害者のいずれにおいても、投与経路はイサブコナゾールの消失に影響を及ぼさなかった。静脈内投与後のイサブコナゾール全体の AUC_{inf} 値は、軽度肝機能障害者で健康被験者の AUC_{inf} 値の 158.9%まで増加し、中等度肝機能障害者で健康被験者の AUC_{inf} 値の 219.1%まで増加した。イサブコナゾール経口投与後の AUC_{inf} 値は、軽度肝機能障害者で健康被験者の 217.5%まで増加し、中等度肝機能障害者で健康被験者の 140.7%まで増加した。イサブコナゾール全体の AUC_{inf} 値について、健康

被験者に対する中等度肝機能障害者の幾何 LS 平均比の 90% CI は、「影響なし」の判定基準とした信頼限界（70%～143%）の範囲に含まれなかった。

静脈内投与後の C_{max} 値は、肝機能の状態にかかわらず同程度であった。代謝は緩徐であり、いずれの被験者に対する静脈内投与も同じ一定速度で行った。静脈内投与後の C_{max} 値のうち、軽度肝機能障害者におけるイサブコナゾール全体の C_{max} 値は、健康被験者と比較して 14%低値であり、非結合型イサブコナゾールの C_{max} 値は、肝機能の状態により変化しなかったのに対し、中等度肝機能障害者におけるイサブコナゾール全体および非結合型イサブコナゾールの C_{max} 値は、健康被験者と比較してそれぞれ 23%低値および 7%低値であった。経口投与後のイサブコナゾール全体の C_{max} 値は、健康被験者と比較して軽度および中等度肝機能障害者でそれぞれ 14%低値および 45%低値を示した（表 15-3）。非結合型イサブコナゾールの C_{max} 値も、健康被験者と比較して軽度および中等度肝機能障害者でそれぞれ 6%低値および 15%低値であった（表 15-4）。

MEGX 濃度の低下は肝機能低下と相関を示したが、イサブコナゾールの薬物動態パラメータとは相関を示さなかった。MEGX 濃度の低下は、経口投与群と静脈内投与群との間で同程度であった。

BAL8557 濃度は、健康被験者と比較して軽度および中等度の肝機能障害者の方が高く、BAL8557 の生物学的利用率が肝臓の状態によって変化することが示唆された。

健康被験者では、イサブコナゾール経口投与後の BAL8728 の血漿中濃度が LLOQ 未満であり、経口投与後に分解生成物がほとんどまたは全く吸収されないことが示された。これに対し、健康被験者に対する静脈内投与後、ならびに肝機能障害者に対する経口投与後または静脈内投与後では、BAL8728 濃度が投与後 4 時間以上定量可能であることが、BAL8728 の血漿中濃度推移から示された。静脈内投与群のうち、BAL8728 の平均 C_{max} が最も高かったのは軽度肝機能障害者グループであった。一方、経口投与群のうち、BAL8728 の平均 C_{max} が最も高かったのは中等度肝機能障害者グループであった。

肝機能障害がイサブコナゾールの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} に及ぼす影響を評価するため、統計解析を実施した。AUC_{inf}（全体および非結合型）については、健康被験者に対する軽度肝機能障害者および中等度肝機能障害者の幾何 LS 平均比の 90% CI が、「影響なし」の判定基準とした 90%信頼限界（70%～143%）の範囲に含まれず、肝硬変による肝機能障害は、イサブコナゾール（全体および非結合型）の全身曝露量に有意な影響を及ぼすことが示された（表 15-5 および表 15-6）。

イサブコナゾールの薬物動態パラメータと血清アルブミンおよびプロトロンビン時間との間には、明らかな関係は認められなかった。

15.2.3 安全性

本試験では、イサブコナゾール 100 mg の単回経口投与および単回静脈内投与は、安全で忍容性は良好と判断された（表 15-7）。TEAE の発現例数および発現件数は、3 例に 4 件であった。その内訳は、軽度肝機能障害グループの経口投与群の 12.5%（8 例中 1 例）に 2 件（中等度の上腹部痛および中等度の多汗症）と、中等度肝機能障害グループの経口投与群の 25.0%（8 例中 2 例）に 2 件（1 例に軽度の「不完全」右脚ブロック 1 件、もう 1 例に中等度の高血圧 1 件）であった。すべての TEAE は試験終了までに回復したと判断された。いずれの AE も、治験責任医師により治験薬との因果関係なしと判断された。静脈内投与群では、TEAE は報告さ

れなかった。試験期間中に死亡例、その他の重篤または重度の AE は報告されなかった。AE による試験中止例はいなかった。

臨床検査値のシフトまたは著しい臨床検査値 (marked laboratory value) に、肝機能グループおよび投与経路による特定のパターンは認められなかった。治験薬の経口投与後に心電図異常が認められた被験者は、健康被験者 1 例、軽度肝機能障害者 1 例および中等度肝機能障害者 1 例であった。このうち中等度肝機能障害者 1 例に認められた異常は AE「不完全」右脚ブロックとして報告され、健康被験者では、心電図異常が Day 1（投与 2 時間後）から Day 21 のフォローアップ評価時まで認められた。イサブコナゾールの単回経口投与および単回静脈内投与は、バイタルサインおよび身体検査所見に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

15.2.4 結論

薬物動態および安全性の結果から、以下の結論が得られた。

- イサブコナゾールの血漿蛋白結合率は、肝機能グループ（健康、軽度または中等度）および投与経路にかかわらず高かった（98%超）。
- 静脈内投与後のイサブコナゾール全体の AUC_{inf} 値は、軽度肝機能障害者および中等度肝機能障害者で正常値のそれぞれ 158.9%および 219.1%まで増加した。経口投与後の AUC_{inf} 値は、それぞれ 217.5%および 140.7%まで増加した。これらの結果から、肝機能障害者では用量調節が必要である可能性が示唆された。健康被験者および肝機能障害者のいずれにおいても、投与経路はイサブコナゾールの消失に影響を及ぼさなかった。
- 静脈内投与後の C_{max} 値は、肝機能の状態にかかわらず同程度であった。代謝は緩徐であり、いずれの被験者に対する静脈内投与も同じ一定速度で行った。静脈内投与後の C_{max} 値のうち、軽度肝機能障害者におけるイサブコナゾール全体の C_{max} 値は、健康被験者と比較して 14%低値であり、非結合型イサブコナゾールの C_{max} 値は、肝機能の状態により変化しなかったのに対し、中等度肝機能障害者におけるイサブコナゾール全体および非結合型イサブコナゾールの C_{max} 値は、健康被験者と比較してそれぞれ 23%低値および 7%低値であった。経口投与後のイサブコナゾール全体の C_{max} 値は、健康被験者と比較して軽度および中等度肝機能障害者でそれぞれ 14%低値および 45%低値を示した。非結合型イサブコナゾールの C_{max} 値も、健康被験者と比較して軽度および中等度肝機能障害者でそれぞれ 6%低値および 15%低値であった。
- 肝機能障害がイサブコナゾールの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} に及ぼす影響を評価するため、統計解析を実施した。AUC_{inf}（全体および非結合型）については、健康被験者に対する軽度肝機能障害者および中等度肝機能障害者の幾何 LS 平均比の 90% CI が、「影響なし」の判定基準とした 90%信頼限界（70%～143%）の範囲に含まれず、肝硬変による肝機能障害は、イサブコナゾール（全体および非結合型）の全身曝露量に有意な影響を及ぼすことが示された。
- MEGX 濃度の低下は肝機能低下と相関を示したが、イサブコナゾールの薬物動態パラメータとは相関を示さなかった。MEGX 濃度の低下は、経口投与群と静脈内投与群との間で同程度であった。
- BAL8557 濃度は、健康被験者と比較して軽度および中等度の肝機能障害者の方が高く、BAL8557 の生物学的利用率が肝臓の状態によって変化することが示唆された。

- 健康被験者では、イサブコナゾール経口投与後の BAL8728 の血漿中濃度が LLOQ 未満であり、経口投与後に分解生成物がほとんどまたは全く吸収されないことが示された。これに対し、健康被験者に対する静脈内投与後、ならびに肝機能障害者に対する経口投与後または静脈内投与後では、BAL8728 濃度が投与後 4 時間以上定量可能であることが、BAL8728 の血漿中濃度推移から示された。静脈内投与群のうち、BAL8728 の平均 C_{max} が最も高かったのは軽度肝機能障害者グループであった。一方、経口投与群のうち、BAL8728 の平均 C_{max} が最も高かったのは中等度肝機能障害者グループであった。
- 本試験では、イサブコナゾール 100 mg の単回経口投与および単回静脈内投与は、安全で忍容性は良好と判断された。

表 15-1 肝機能グループ別の被験者の内訳

Analysis Sets and Disposition	Intravenous			Oral			Overall (n = 48)
	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	
Enrolled subjects	8	8	8	8	8	8	48
n (%)							
Safety population†	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	48 (100%)
Pharmacokinetic analysis set‡	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	48 (100%)
Completed study	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	48 (100%)

† All subjects who received the dose of study drug (safety population).

‡ All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary pharmacokinetic parameters (total and unbound) AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (pharmacokinetic analysis set).

Source: 9766-CL-0008（WSA-CP-008）試験 CSR Tables 12.1.1.1 and 12.1.1.2（5.3.3.3-2）

表 15-2 投与経路別、肝機能グループ別および被験者全体の人口統計学的特性および他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter Category/Statistic	Dose Route / Hepatic Impairment Group						Overall (n = 48)
	Intravenous			Oral			
	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	
Sex, n (%)							
Male	4 (50%)	4 (50%)	4 (50%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	36 (75%)
Female	4 (50%)	4 (50%)	4 (50%)	0	0	0	12 (25%)
Race, n (%)							
White	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	48 (100%)
Age (years)							
Mean (SD)	48.6 (4.10)	55.0 (8.72)	51.9 (6.01)	50.8 (6.14)	55.5 (5.35)	53.0 (5.90)	52.5 (6.33)
Median	47.0	56.5	52.5	51.0	53.5	54.5	52.0
Min - Max	44 - 56	39 - 64	44 - 59	42 - 59	51 - 64	44 - 63	39 - 64
Weight (kg)							
Mean (SD)	75.5 (12.88)	74.9 (11.46)	75.0 (14.61)	85.4 (12.80)	81.5 (13.44)	84.3 (11.12)	79.4 (12.88)
Median	76.5	72.0	68.5	83.3	81.5	87.0	77.0
Min - Max	53 - 95	64 - 97	61 - 103	72 - 108	64 - 100	70 - 97	53 - 108
Height (cm)							
Mean (SD)	166.5 (10.99)	165.4 (9.23)	166.5 (6.91)	174.6 (3.74)	167.4 (6.89)	174.3 (4.62)	169.1 (8.06)
Median	165.5	167.0	162.5	174.5	166.5	175.0	171.0
Min - Max	148 - 178	147 - 177	160 - 177	168 - 181	155 - 176	168 - 180	147 - 181
BMI (kg/m^2)							
Mean (SD)	27.1 (2.43)	27.6 (4.53)	26.8 (3.01)	28.0 (3.83)	29.1 (4.43)	27.8 (3.70)	27.7 (3.60)
Median	26.4	28.0	26.1	28.0	29.4	28.4	27.2
Min - Max	24 - 31	21 - 34	23 - 33	23 - 33	23 - 34	22 - 33	21 - 34

All subjects who received the dose of study drug (safety population).

BMI: body mass index, weight (kg)/height (m^2); Max: maximum; Min: minimum.

Source: 9766-CL-0008（WSA-CP-008）試験 CSR Table 12.1.2（5.3.3.3-2）

表 15-3 イサブコナゾール全体の血漿中薬物動態パラメータの要約：肝機能グループ別および投与経路別（薬物動態解析対象集団） (1)

Total Pharmacokinetic Parameter (unit)	Hepatic Impairment Group		
	Healthy	Mild	Moderate
Intravenous route			
C_{max} (ng/mL)			
n	8	8	8
Mean (SD)	1093.60 (193.007)	977.38 (370.714)	837.76 (136.605)
Median	1065.00	943.95	842.35
Minimum – Maximum	906.2 – 1462.0	611.0 – 1805.0	590.5 – 1014.0
Geometric mean	1079.64	927.07	827.26
t_{max} (h)			
n	8	8	8
Median	2.000	2.000	2.000
Minimum – Maximum	1.50 – 2.12	1.50 – 2.17	1.50 – 2.22
AUC_{inf} (h･ng/mL)			
n	8	8	7
Mean (SD)	38992.8 (12024.33)	72810.0 (56513.17)	96232.9 (50603.81)
Median	37643.1	50559.0	86071.9
Minimum – Maximum	26052 – 62408	30685 – 194390	22665 - 174225
Geometric mean	37517.2	59628.0	82199.2
AUC_{last} (h･ng/mL)			
n	8	8	8
Mean (SD)	35837.9 (9186.40)	49048.9 (20508.01)	61661.5 (24728.71)
Median	34891.1	42522.4	55623.8
Minimum – Maximum	25207 – 50841	26438 – 85987	22076 – 102274
Geometric mean	34844.9	45725.6	56669.8
$t_{1/2}$ (h)			
n	8	8	7
Median	111.351	171.539	330.654
Minimum – Maximum	88.27 – 200.10	93.50 – 573.14	90.66 – 480.28
CL_{tot} (mL/h)			
n	8	8	7
Mean (SD)	2762.9 (764.97)	1935.38 (938.340)	1523.54 (1320.337)
Median	2658.1	1977.91	1161.82
Minimum – Maximum	1602 – 3838	514.4 – 3258.9	574.0 – 4412.0
Geometric mean	2665.4	1677.07	1216.56
V_z (L)			
n	8	8	7
Mean (SD)	474.66 (110.055)	491.02 (145.011)	461.41 (149.123)
Median	469.20	432.14	493.70
Minimum – Maximum	322.3 – 599.3	394.0 – 823.8	287.0 – 666.7
Geometric mean	462.76	476.28	439.92

表 15-3 イサブコナゾール全体の血漿中薬物動態パラメータの要約：肝機能グループ別および投与経路別（薬物動態解析対象集団） (2)

Total Pharmacokinetic Parameter (unit)	Hepatic Impairment Group		
	Healthy	Mild	Moderate
Oral route			
C_{max} (ng/mL)			
n	8	8	8
Mean (SD)	842.83 (170.680)	729.26 (165.035)	472.43 (122.217)
Median	827.40	697.90	525.75
Minimum – Maximum	630.5 – 1154.0	487.1 – 1019.0	281.1 – 606.2
Geometric mean	828.35	712.96	456.48
t_{max} (h)			
n	8	8	8
Median	2.500	2.500	2.500
Minimum – Maximum	1.50 – 3.00	1.00 – 4.00	2.00 – 4.00
AUC_{inf} (h･ng/mL)			
n	8	8	8
Mean (SD)	43385.7 (10209.41)	103224.9 (55458.66)	64260.6 (29712.51)
Median	45781.4	83251.6	54325.0
Minimum – Maximum	29850 – 57475	50514 – 209573	33510 – 130078
Geometric mean	42282.9	91977.0	59505.4
AUC_{last} (h･ng/mL)			
n	8	8	8
Mean (SD)	39488.9 (8310.04)	57916.9 (18882.99)	44765.8 (12988.58)
Median	41040.0	61400.4	43696.0
Minimum – Maximum	28234 – 51477	31857 – 80397	25595 – 68151
Geometric mean	38700.7	54974.2	43106.5
$t_{1/2}$ (h)			
n	8	8	8
Median	123.643	326.198	228.513
Minimum – Maximum	104.17 – 167.85	172.49 – 573.23	154.85 – 429.25
CL/F (mL/h)			
n	8	8	8
Mean (SD)	2429.7 (613.18)	1205.32 (549.442)	1793.93 (655.033)
Median	2184.7	1203.40	1845.47
Minimum – Maximum	1740 – 3350	477.2 – 1979.6	768.8 – 2984.2
Geometric mean	2365.0	1087.23	1680.52
V_z/F (L)			
n	8	8	8
Mean (SD)	436.42 (74.982)	530.88 (225.049)	627.11 (189.938)
Median	434.10	458.34	581.38
Minimum – Maximum	358.4 – 583.8	286.6 – 874.7	433.1 – 959.3
Geometric mean	431.12	493.72	603.68

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary pharmacokinetic parameters (total and unbound) AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (pharmacokinetic analysis set).

CL/F: apparent oral clearance of analyte; CL_{tot}: total body clearance of analyte after intravenous dosing; V_z: volume of distribution during the terminal elimination phase after intravenous dosing; V_z/F: apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after extravascular dosing.

Source: 9766-CL-0008（WSA-CP-008）試験 CSR Table 12.4.2.1（5.3.3.3-2）

表 15-4 非結合型イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約：肝機能グループ別および投与経路別（薬物動態解析対象集団） (1)

Unbound Pharmacokinetic Parameter (unit)	Hepatic Impairment Group		
	Healthy	Mild	Moderate
Intravenous route			
$C_{max,u}$ (ng/mL)			
n	8	8	8
Mean (SD)	7.5947 (1.74081)	7.8795 (2.74302)	7.0653 (1.67884)
Median	8.0272	7.7392	6.7474
Minimum – Maximum	5.000 – 10.307	4.893 – 11.801	5.226 – 10.495
Geometric mean	7.4111	7.4589	6.9070
$AUC_{last,u}$ (h･ng/mL)			
n	8	8	8
Mean (SD)	248.14 (71.316)	411.75 (240.845)	534.64 (250.137)
Median	240.43	352.32	482.23
Minimum – Maximum	162.7 – 349.5	200.7 – 967.4	150.1 – 910.2
Geometric mean	239.19	367.89	473.15
$AUC_{inf,u}$ (h･ng/mL)			
n	8	8	7
Mean (SD)	268.77 (84.822)	634.13 (644.815)	865.69 (487.036)
Median	250.99	418.48	890.84
Minimum – Maximum	171.8 – 408.8	209.8 – 2186.9	154.1 – 1550.6
Geometric mean	257.53	479.74	705.25
$CL_{tot,u}$ (L/h)			
n	8	8	7
Mean (SD)	404.74 (122.267)	247.728 (130.5582)	195.645 (206.4855)
Median	398.81	240.453	112.253
Minimum – Maximum	244.6 – 582.2	45.73 – 476.58	64.49 – 648.82
Geometric mean	388.30	208.444	141.793
$V_{z,u}$ (L)			
n	8	8	7
Mean (SD)	70945.4 (23796.24)	61577.6 (18115.06)	54134.0 (19515.37)
Median	69057.6	63553.7	52801.8
Minimum – Maximum	42064 – 109164	37810 – 91588	32246 – 84865
Geometric mean	67414.7	59197.8	51273.9
f_u			
n	8	8	8
Mean (SD)	0.00691 (0.000791)	0.00829 (0.002160)	0.00844 (0.001334)
Median	0.00700	0.00828	0.00888
Minimum – Maximum	0.0055 – 0.0079	0.0058 – 0.0113	0.0068 – 0.0104
Geometric mean	0.00686	0.00805	0.00835

表 15-4 非結合型イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約：肝機能グループ別および投与経路別（薬物動態解析対象集団） (2)

Unbound Pharmacokinetic Parameter (unit)	Hepatic Impairment Group		
	Healthy	Mild	Moderate
Oral route			
$C_{max,u}$ (ng/mL)			
n	8	8	8
Mean (SD)	5.6063 (1.26722)	5.4369 (1.70385)	4.8971 (1.63792)
Median	5.1833	6.0650	4.5632
Minimum – Maximum	4.161 – 8.078	2.923 – 7.999	2.952 – 8.357
Geometric mean	5.4940	5.1786	4.6861
$AUC_{last,u}$ (h･ng/mL)			
n	8	8	8
Mean (SD)	263.91 (65.209)	443.59 (200.534)	458.48 (125.636)
Median	269.36	457.12	447.96
Minimum – Maximum	180.2 – 360.3	191.1 – 689.3	268.7 – 644.9
Geometric mean	256.68	399.30	442.52
$AUC_{inf,u}$ (h･ng/mL)			
n	8	8	8
Mean (SD)	290.08 (78.058)	794.77 (498.848)	640.94 (219.344)
Median	300.61	682.99	590.33
Minimum – Maximum	187.3 – 402.3	303.1 – 1645.1	351.9 – 1092.7
Geometric mean	280.44	668.07	610.87
CL/F_u (L/h)			
n	8	8	8
Mean (SD)	369.49 (107.239)	176.774 (104.1075)	171.556 (56.6257)
Median	334.86	148.740	169.423
Minimum – Maximum	248.6 – 533.9	60.78 – 329.94	91.52 – 284.21
Geometric mean	356.58	149.685	163.700
V_z/Fu (L)			
n	8	8	8
Mean (SD)	66287.8 (14036.57)	77829.6 (44157.04)	62396.5 (22595.89)
Median	67357.5	61496.2	54410.9
Minimum – Maximum	51205 – 88450	32386 – 145664	31496 – 95421
Geometric mean	65002.4	67972.9	58804.9
f_u			
n	8	8	8
Mean (SD)	0.00665 (0.000508)	0.00735 (0.001207)	0.01058 (0.002849)
Median	0.00680	0.00745	0.00960
Minimum – Maximum	0.0059 – 0.0072	0.0060 – 0.0090	0.0076 – 0.0156
Geometric mean	0.00663	0.00726	0.01027

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary pharmacokinetic parameters (total and unbound) AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (pharmacokinetic analysis set). The unbound parameters were calculated as the product of the total pharmacokinetic parameter and unbound fraction (f_u).

CL/F_u: apparent oral clearance of unbound analyte; $CL_{tot,u}$: total body clearance of unbound analyte after intravenous dosing; $V_{z.u}$: volume of distribution of unbound analyte during the terminal elimination phase after intravenous dosing; V_z/F_u: apparent volume of distribution of unbound analyte during the terminal elimination phase after extravascular dosing.

Source: 9766-CL-0008（WSA-CP-008）試験 CSR Table 12.4.2.2（5.3.3.3-2）

表 15-5 肝機能障害がイサブコナゾール全体の薬物動態に及ぼす影響：投与経路別（薬物動態解析対象集団）

Total Isavuconazole Pharmacokinetic Parameter (unit)	Hepatic Impairment Group	n	Geometric LS Mean†	Ratio (%) Impaired/Healthy‡	90% CI of Ratio‡
Intravenous route					
AUC_{inf} (h･ng/mL)§	Healthy	8	37517.2	NA	NA
	Mild impairment	8	59628.0	158.9	(98.8, 255.5)
	Moderate impairment	7	82199.2	219.1	(134.0, 358.2)
AUC_{last} (h･ng/mL)	Healthy	8	34844.9	NA	NA
	Mild impairment	8	45725.6	131.2	(94.5, 182.2)
	Moderate impairment	8	56669.8	162.6	(117.1, 225.9)
C_{max} (ng/mL)	Healthy	8	1079.6	NA	NA
	Mild impairment	8	927.1	85.9	(69.9, 105.5)
	Moderate impairment	8	827.3	76.6	(62.4, 94.1)
Oral route					
AUC_{inf} (h･ng/mL)§	Healthy	8	42282.9	NA	NA
	Mild impairment	8	91977.0	217.5	(154.3, 306.6)
	Moderate impairment	8	59505.4	140.7	(99.8, 198.4)
AUC_{last} (h･ng/mL)	Healthy	8	38700.7	NA	NA
	Mild impairment	8	54974.2	142.0	(110.2, 183.1)
	Moderate impairment	8	43106.5	111.4	(86.4, 143.6)
C_{max} (ng/mL)	Healthy	8	828.4	NA	NA
	Mild impairment	8	713.0	86.1	(69.9, 106.0)
	Moderate impairment	8	456.5	55.1	(44.7, 67.9)

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary pharmacokinetic parameters (total and unbound) AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (pharmacokinetic analysis set). An analysis of variance (ANOVA) with fixed effect for hepatic impairment group was performed on natural log-transformed parameters for oral and intravenous dose groups separately.

LS: least squares; NA: not available.

† The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and CIs were transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percentage.

§ Results for AUC_{inf} values from all available subjects.

Source: 9766-CL-0008（WSA-CP-008）試験 CSR Table 12.4.2.5.1（5.3.3.3-2）

表 15-6 肝機能障害が非結合型イサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響：投与経路別（薬物動態解析対象集団）

Unbound Isavuconazole Pharmacokinetic Parameter (unit)	Hepatic Impairment Group	n	Geometric LS Mean†	Ratio (%) Impaired/Healthy‡	90% CI of Ratio‡
Intravenous route					
$AUC_{inf,u}$ (h・ng/mL)§	Healthy	8	257.5	NA	NA
	Mild impairment	8	479.7	186.3	(108.1, 320.9)
	Moderate impairment	7	705.3	273.8	(156.0, 480.9)
$AUC_{last,u}$ (h・ng/mL)	Healthy	8	239.2	NA	NA
	Mild impairment	8	367.9	153.8	(103.4, 228.9)
	Moderate impairment	8	473.2	197.8	(132.9, 294.4)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Healthy	8	7.4	NA	NA
	Mild impairment	8	7.5	100.6	(79.1, 128.0)
	Moderate impairment	8	6.9	93.2	(73.3, 118.6)
Oral route					
$AUC_{inf,u}$ (h・ng/mL)§	Healthy	8	280.4	NA	NA
	Mild impairment	8	668.1	238.2	(162.6, 349.0)
	Moderate impairment	8	610.9	217.8	(148.7, 319.1)
$AUC_{last,u}$ (h・ng/mL)	Healthy	8	256.7	NA	NA
	Mild impairment	8	399.3	155.6	(113.2, 213.8)
	Moderate impairment	8	442.5	172.4	(125.5, 236.9)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Healthy	8	5.5	NA	NA
	Mild impairment	8	5.2	94.3	(73.2, 121.4)
	Moderate impairment	8	4.7	85.3	(66.2, 109.9)

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary pharmacokinetic parameters (total and unbound) AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (pharmacokinetic analysis set). An analysis of variance (ANOVA) with fixed effect for hepatic impairment group was performed on natural log-transformed parameters for oral and intravenous dose groups separately.

LS: least squares; NA: not applicable.

† The exponentiated value of the LS mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and CIs were transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percentage.
§ Results for $AUC_{inf,u}$ values from all available subjects

Source: 9766-CL-0008（WSA-CP-008）試験 CSR Table 12.4.2.5.2（5.3.3.3-2）

表 15-7 治験薬投与後に発現したすべての有害事象の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA (v11.0) System Organ Class Preferred Term†	Intravenous			Oral			Overall (n = 48)
	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	
	n (%)						
Subjects with at least one AE	0	0	0	0	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (6.3%)
Cardiac disorders							
Total number of AEs	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (2.1%)
Bundle branch block right	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (2.1%)
Gastrointestinal disorders							
Total number of AEs	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.1%)
Abdominal pain upper	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders							
Total number of AEs	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.1%)
Hyperhidrosis	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.1%)
Vascular disorders							
Total number of AEs	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (2.1%)
Hypertension	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (2.1%)

All subjects who received the dose of study drug (safety population). Treatment-emergent events were defined as all events occurring after treatment began and up to 28 days postdose.

AE: adverse event.

† Sorting order: descending in incidence of test drug group by System Organ Class, and within that descending order by Preferred Term.

Source: 9766-CL-0008（WSA-CP-008）試験 CSR Table 12.6.1.2（5.3.3.3-2）

16. 9766-CL-0014（WSA-CP-018）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.3-3］

16.1 概要

16.1.1 試験の標題

健康被験者ならびに慢性 B 型および／または C 型肝炎を原因とする肝硬変による軽度または中等度肝機能障害者に対し、プロドラッグ BAL8557 を静脈内投与および経口投与したときの BAL4815 の薬物動態の評価 (WSA-CP-018)

16.1.2 治験責任医師／治験調整医師

Prof. [redacted], MD（[redacted] 社）

16.1.3 治験実施医療機関

本試験は、Chernivetskaya 州（ウクライナ）の [redacted] で実施した。

16.1.4 公表文献

なし

16.1.5 試験期間

最長 56 日（スクリーニング期間を含む）
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

16.1.6 開発フェーズ

I 相

16.1.7 試験の目的

16.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、プロドラッグイサブコナゾール硫酸塩 (BAL8557) として単回経口投与または単回静脈内投与したときのイサブコナゾールの薬物動態に、慢性 B 型および／または C 型肝炎を原因とする肝硬変による軽度（Child-Pugh 分類クラス A）または中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害が及ぼす影響を評価することであった。以降、治験薬は「イサブコナゾール」と表記する。

16.1.7.2 副次目的

副次目的は以下の 2 つであった。

- 慢性 B 型および／または C 型肝炎を原因とする肝硬変による軽度（Child-Pugh 分類クラス A）または中等度（Child-Pugh 分類クラス B）の肝機能障害者ならびに健康被験者に、イサブコナゾールを単回経口投与または単回静脈内投与したときのイサブコナゾールの安全性および忍容性を評価する。
- 全被験者を対象として、チトクロム P450 (CYP) 3A4 代謝経路によるリドカインの主要代謝物 monoethylglycinexylidide (MEGX) への代謝能を確認する。投与 15 分後および投与 30 分後の血漿中 MEGX 濃度が、イサブコナゾールの薬物動態の変化と相関することを確認する。

16.1.8 試験方法

本試験は、投与経路に関して無作為化した単施設、単回投与、非盲検、並行群間試験であり、年齢、性別、体重およびボディマス指数 (BMI) を試験群間で一致させた。48 例が本試験に参加した。

被験者を 6 群に分けた。各群に治験薬を以下のように投与した。

- 健康被験者（8 例）、Child-Pugh 分類クラス A の肝硬変を有する被験者（8 例）および Child-Pugh 分類クラス B の肝硬変を有する被験者（8 例）に、イサブコナゾール 100 mg を無炭酸水 150 mL と共に単回経口投与した。
- 健康被験者（8 例）、Child-Pugh 分類クラス A の肝硬変を有する被験者（8 例）および Child-Pugh 分類クラス B の肝硬変を有する被験者（8 例）に、イサブコナゾール 100 mg を単回静脈内投与した。イサブコナゾールは 0.9%塩化ナトリウム溶液 200 mL に溶解し、一定速度で 2 時間かけて注入した。

スクリーニング期間中（Day −35～Day −14）、Child-Pugh スコアをより正確に評価するため、血清アルブミン、血清ビリルビンおよびプロトロンビン時間を 2 回で評価した。脳症および腹水の重症度をスコア化した。

Day −14～Day −7 に、リドカインの MEGX への代謝 (CYP3A4) を評価するため再来院させた。肝硬変例での CYP3A4 代謝能の低下を確認するため、塩酸リドカイン 1 mg/kg を静脈内投与し、代謝物 MEGX を化学的に分析した。Day −1 に、連続心電図 (ECG) 記録（ホルター心電図）を開始し、投与 72 時間後まで記録を継続した。

Day 1～Day 21 の予定評価時点｛投与前、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10 時間後 (Day 1) 、24 時間後 (Day 2) 、48 時間後 (Day 3) 、72 時間後 (Day 4) 、96 時間後 (Day 5) 、120 時間後 (Day 6) 、144 時間後 (Day 7) 、168 時間後 (Day 8) 、216 時間後 (Day 10) 、288 時間後 (Day 13) 、360 時間後 (Day 16) 、432 時間後 (Day 19) 、480 時間後 (Day 21) ｝での採血のため、再来院させることとした。Day 1 の投与前から投与 4 時間後までに採取した血漿検体中のイサブコナゾール、BAL8557 および BAL8728（プロドラッグの分解生成物）濃度を分析した。投与 4 時間後から Day 21 までに採取した血漿検体については、イサブコナゾール濃度のみを分析した。

イサブコナゾールの血漿蛋白結合率は、投与前、経口投与 4 時間後または静脈内投与終了時 (Day 1) と、投与 216 時間後 (Day 10) に評価した。イサブコナゾールの非結合型分率を測定した。

バイタルサイン測定、12 誘導心電図、薬物およびアルコールのスクリーニング、妊娠検査、臨床検査ならびに有害事象 (AE) の評価を、事前に規定した評価時点で実施した。

16.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

被験者数は 48 例とする計画であった。男性 27 例および女性 21 例を試験に登録し、全被験者が試験およびすべての評価を完了した。

16.1.10 診断と主な選択基準

18～65 歳の男女で、クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が 70 mL/min 以上、血液学的検査値、肝酵素活性および臨床検査値が該当する集団（健康被験者または肝硬変を有する被験者）の予想範囲内であり、BMI が 19～34 kg/m^2、体重が 45～110 kg である者を対象とした。さらに、健康被験者については、肝疾患の既往および臨床所見を有していない者を対象とした。肝硬変を有する被験者については、病状が安定した代償性肝硬変を有することが適切な検査（腹腔鏡検査、生検、超音波検査またはその他の適切な画像診断法など）により確認されており、Child-Pugh クラス A または B に分類され、なおかつ B 型および／または C 型肝炎の既往および血清学的証拠が得られている者を対象とした。両集団は規定した matching criteria に適合した。

Day −3 の朝からフォローアップ (Day 21) 完了まで、アルコール、グレープフルーツジュースおよびカフェインを含有する飲料の摂取を控えるよう厳格に指示した。

16.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

被験薬（ロット番号 2048-7011）は、1 カプセル当たりの BAL8557 含量 186.3 mg（イサブコナゾール換算量 100 mg）の硬カプセル（経口投与用）および 1 バイアル当たりの BAL8557 含量 372.6 mg（イサブコナゾール換算量 200 mg）の静注液用粉末（ロット番号 06M13501-01A）入りのバイアル（静脈内投与用）として供給された。100 mg を投与するため、0.9%塩化ナトリウム溶液 240 mL が入った静注用バッグに、BAL8557 (3.0 mL) を分注した。

各被験者にイサブコナゾール 100 mg を単回（経口または静脈内）投与した。被験薬はすべて、一晩 8 時間以上絶食させた後、朝に投与した。カプセル剤は無炭酸水 150 mL と共に服用させた。静脈内投与用の被験薬は、0.9%塩化ナトリウム溶液 200 mL に溶解し、一定速度で 2 時間かけて注入した。

16.1.12 投与期間（または試験期間）

Day −2 に来院させ、6 群に分けた。Day 1 に、各群の被験者にイサブコナゾール 100 mg を経口投与または静脈内投与した。Day 4 の安全性評価および身体診察が完了するまで入院させた。投与 480 時間後までの予定評価時点での採血およびフォローアップ (Day 21) のため、再来院させた。

16.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

16.1.14 評価基準

本試験では、有効性を評価しなかった。

16.1.14.1 薬物動態

血漿中のイサブコナゾール、BAL8557 および BAL8728 濃度を分析した。経口投与後のイサブコナゾールの薬物動態パラメータとして、AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、血管外投与後の末端消失相における見かけの分布容積 (V_z/F) および血管外投与後の見かけの全身クリアランス (CL/F) を算出した。静脈内投与後のイサブコナゾールの薬物動態パラメータとして、AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、末端消失相における見かけの分布容積 (V_z) および静脈内投与後の全身クリアランス (CL_{tot}) を算出した。両投与経路による非結合型イサブコナゾールの薬物動態パラメータとして、$AUC_{last,u}$、$AUC_{inf,u}$および非結合型分率 (f_u) を推定した。経口投与後のパラメータ V_z/F_uおよび CL/F_uを推定すると共に、静脈内投与後の $V_{z,u}$および $CL_{tot,u}$を推定した。BAL8557 および BAL8728 の薬物動態パラメータとして、両投与経路による AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}および T_{max}（該当するもの）を推定した。

16.1.14.2 安全性

安全性評価項目は、AE の評価、身体診察、バイタルサイン測定（体温、血圧および脈拍数）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、肝および腎安全性）、標準的な 12 誘導心電図、CL_{CR} などとした。

16.1.15 統計手法

本試験で実施した統計手法の詳細は、最初に報告した解析計画書、事後の統計解析計画書 (SAP) 改訂版および治験実施計画書に示す。事後の解析計画書は Astellas が作成し、薬物動態評価および追加の安全性評価を含めた。

- 薬物動態

  薬物動態解析対象集団 (PKAS) は、主な薬物動態パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}およびC_{max}）を 1 つ以上算出するのに十分な数の血液検体が採取されたと、薬物動態担当者により判断されたすべての被験者とした。PKAS は、すべての薬物動態解析の解析対象集団とした。

  予定した各評価時点における分析対象物質（イサブコナゾール、BAL8557 および BAL8728）の血漿中濃度は、記述統計量｛被験者数、平均、標準偏差 (SD) 、変動係数 (CV) 、幾何平均、最小値、中央値および最大値｝を用いて、肝機能グループ（健康、軽度障害または中等度障害）別および投与経路（静脈内および経口）別に要約した。記述統計量の算出時および個別被験者の薬物動態パラメータの推定時には、定量下限 (LLOQ) を下回る血漿中濃度は 0 とみなした。各群内の個別被験者データの半数以上が 0 であった場合、SD および CV を算出しなかった。1 つ以上の値が LLOQ を下回った場合、幾何平均を算出しなかった。すべての値が LLOQ を下回った場合、被験者数のみを示した。いずれかの分析対象物質の濃度がすべて LLOQ を下回った場合、その当該物質のすべての薬物動態パラメータを欠測値とみなした。

分析対象物質（イサブコナゾール、BAL8557 および BAL8728）の個別被験者での血漿中濃度プロファイルおよび平均血漿中濃度プロファイルは、線形スケールおよび片対数スケールの両方を用いて、肝機能グループ別および投与経路（静脈内および経口）別に提示した。分析対象物質（イサブコナゾール、BAL8557 および BAL8728）の個別被験者での血漿中濃度プロファイルについて、肝機能グループ別および投与経路別のスパゲッティプロットも提示した。

イサブコナゾールの血漿蛋白結合率は、100 から非結合型分率を減じることによって算出した｛血漿蛋白結合率 (%PB) ＝100−非結合型分率 (%unb) ｝。全試験期間にわたるイサブコナゾールの血漿蛋白結合率の平均値は、2 時点（Day 1 および Day 10）の投与後検体から推定した。全 3 時点（投与前の 1 時点+投与後の 2 時点）の要約および 2 時点の投与後検体の平均値を、肝機能グループ別および投与経路別に示した。

分析対象物質｛イサブコナゾール（全体および非結合型）、BAL8557 および BAL8728｝の血漿中薬物動態パラメータ（該当するもの）の記述的要約を、肝機能グループ別および投与経路別に示した。

イサブコナゾールの薬物動態に軽度および中等度肝機能障害が及ぼす影響を評価するため、薬物動態パラメータの自然対数変換値について、肝機能グループを固定効果とした分散分析を投与経路（経口投与および静脈内投与）別に実施した。薬物動態パラメータの健康対照者グループに対する軽度および中等度肝機能障害者グループの幾何最小二乗平均比を、90% CI と共に算出した。AUC_{last}、AUC_{inf}および C_{max} の幾何最小二乗平均比の 90% CI が 70%～143%の範囲内であった場合、イサブコナゾールの薬物動態に肝機能障害が影響を及ぼさないと結論付けることとした。

すべての肝機能グループについて、イサブコナゾールの薬物動態パラメータ（全体および非結合型の V_z/F および CL/F）と、ベースライン時のアルブミンおよびプロトロンビン時間との間の関係を、投与経路別に線形回帰にて解析した。傾きおよび切片の推定値とそれぞれの 95% CI も提示した。薬物動態パラメータとベースライン時のアルブミンおよびプロトロンビン時間との間の関係を示す散布図を、投与経路別に提示した。

投与 15 分後および投与 30 分後に採取した血漿中の MEGX 濃度は、イサブコナゾールの薬物動態と相関を示した。投与 15 分後および投与 30 分後の MEGX 濃度と非結合型イサブコナゾールのクリアランスとの間の関係を示すプロットを、投与経路別に作成した。各プロットでは、各肝機能グループを異なる記号で表示した。各プロットに傾き、切片および決定係数を表示した。投与 15 分後および投与 30 分後の MEGX 濃度 (SD) を肝機能グループ別に示した棒グラフも、投与経路別に示した。

- 安全性

安全性解析対象集団は、無作為に割り付けられ、治験薬を投与されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は、安全性に関連するすべての解析に使用した。AE の概要、治験薬との因果関係が否定できない AE、治験薬の投与中止に至った AE および重篤な有害事象 (SAE) を示す AE の表には、治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) のみを、各投与経路（静脈内および経口）について肝機能グループ別に示すと共に、被験者全体の集計結果を示した。TEAE および TEAE 以外の AE を、別々の一覧表に示した。バイタルサインは、両投与経路について肝機能グループ別および VISIT 別の一覧表に示すと共に、記述統計量

を用いて要約した。ベースライン後の測定値からベースライン時の測定値を減じることによって個体内変化を算出し、同様に要約した。

臨床的に重要と考えられるバイタルサインの頻度（各被験者のベースライン後の全測定値のうちの最悪値を使用）を、両投与経路について肝機能グループ別および VISIT 別ならびに被験者全体で要約した。臨床的に重要と考えられるバイタルサインとは、以下のものとした。

- 収縮期血圧が 80 mm Hg 未満または 180 mm Hg 超
- 拡張期血圧が 60 mm Hg 未満または 100 mm Hg 超
- 脈拍数が毎分 40 回 (bpm) 未満または 120 bpm 超

各評価時点における各臨床検査項目の記述統計量は、両投与経路について肝機能グループ別および VISIT 別の表にした。さらに、個体内変化を算出し、ベースライン時からの基準範囲内外への変化を示すシフトテーブルを提示した。個体内変化は、両投与経路について肝機能グループ別および VISIT 別に示した。シフトテーブルは、両投与経路について肝機能グループ別に示した。

特定の臨床検査項目が規定した基準範囲 (marked reference range) 外となった被験者数および被験者の割合を、両投与経路について肝機能グループ別および VISIT 別の表に示すと共に、被験者全体の集計結果を示した。

肝毒性を評価するため、治験薬投与後に以下の基準に該当した被験者数および被験者の割合を、両投与経路について肝機能グループ別、被験者全体および男女別に要約した。

- アラニン･アミノトランスフェラーゼ (ALT) (U/L) : 基準範囲上限値 (ULN) の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) (U/L) : ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- 総ビリルビン (μmol/L) : ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超
- アルカリホスファターゼ (U/L) : ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超

肝機能グループ別の要約には、最も極端な臨床検査値を使用した。集計に含める被験者は、安全性解析対象集団のうち、ベースライン値（各試験期の初回投与前の最終測定値と定義）が 3 つの基準（AST および ALT が ULN の 2.5 倍未満、総ビリルビンが ULN の 1.5 倍未満、アルカリホスファターゼが ULN の 1.5 倍未満）を満たし、なおかつベースライン後に 1 つ以上の値が得られた者とした。臨床検査値が上記基準のいずれかに該当した被験者について、肝機能障害に関連するすべての臨床検査値の一覧を提示した。

治験薬投与後の心電図所見が正常および異常であった被験者数および被験者の割合を、両投与経路について肝機能グループ別および VISIT 別ならびに被験者全体で要約した。

正常および異常な身体診察所見の頻度を、両投与経路について肝機能グループ別および VISIT 別の表に示し、被験者全体の集計結果も併せて示した。

本試験で定義した TEAE のうち、注目すべき有害事象を以下のように特定した。

- 急性膵炎は、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「急性膵炎（狭域）」により特定

- 潜在的な腎毒性は、血清クレアチニンがベースライン値の 2 倍となったことにより特定
- 精神障害の有害事象は、MedDRA SOC「精神障害」に分類される一部の基本語により特定
- 血小板減少症は、血小板数が 100×10^9/L（SI 単位）未満であることにより特定
- 潜在的な眼毒性は、MedDRA SOC「眼障害」に分類される一部の基本語により特定
- 潜在的な過敏症は、SMQ の「アナフィラキシー（狭域）」および「重症皮膚副作用（狭域）」により特定
- 潜在的な肝毒性は、潜在的な薬物性肝障害 (DILI) の標準的な臨床検査値基準により特定

16.2 結果／結論の要約

16.2.1 症例の内訳

試験対象集団：被験者 48 例が本試験に参加した。48 例全例が試験を完了し、安全性解析対象集団と PKAS の両方に含められた。被験者には、イサブコナゾール 100 mg が 2 種類の投与経路（経口または静脈内）のうちのいずれかによって単回投与された。各投与群はさらに 3 つのグループ、すなわち健康者、Child-Pugh A、Child-Pugh B に分けられた（表 16-1）。人口統計学的特性および他の基準値の特性に、群およびグループによる違いはみられなかった（表 16-2）。

治験薬への曝露状況：48 例全例がイサブコナゾール 100 mg を単回（経口または静脈内）投与された。

16.2.2 薬物動態

軽度および中等度肝機能障害がイサブコナゾール（全体および非結合型）の AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} に及ぼす影響を評価するため、幾何平均、幾何平均比（百分率として表示）とその 90% CI の算出を含む統計解析を実施した。AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均比の 90% CI が 70%～143%の範囲内であった場合、イサブコナゾールの薬物動態に肝機能障害が影響を及ぼさないと結論付けることとした。

イサブコナゾールを静脈内投与したとき、イサブコナゾール全体の AUC_{inf} および AUC_{last} 値の健康被験者に対する軽度肝機能障害者の幾何平均比は、それぞれ約 148%および 130%であり、90% CI は同等性判定基準の範囲外であった（AUC_{inf}：108.9%～200.5%、AUC_{last}：99.1%～170.5%）（表 16-3）。同様に、イサブコナゾール全体の AUC_{inf} および AUC_{last} 値の健康被験者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均比は、それぞれ約 206%および 169%であり、90% CI は同等性判定基準の範囲外であった（AUC_{inf}：151.5%～279.0%、AUC_{last}：128.8%～221.5%）。これらの結果から、軽度および中等度肝機能障害者にイサブコナゾールを静脈内投与したとき、イサブコナゾール全体の曝露量がそれぞれ約 30%～48%および約 69%～106%増加することが示唆された。イサブコナゾール全体の C_{max} 値の健康被験者に対する軽度および中等度肝機能障害者の幾何平均比は、それぞれ 92.0%および 73.5%であった。軽度肝機能障害者では、幾何平均比の 90% CI（72.8%～116.3%）は同等性判定基準（70%～143%）の範囲内であった。中等度肝機能障害者では、幾何平均比の 90% CI は 58.1%～92.9%であった。

イサブコナゾールを経口投与したとき、イサブコナゾール全体の AUC_{inf} および AUC_{last} 値の健康被験者に対する軽度肝機能障害者の幾何平均比は、それぞれ約 141%および 127%であり、90% CI は同等性判定基準の範囲外であった（AUC_{inf}：98.9%～200.6%、AUC_{last}：102.5%～158.2%）（表 16-3）。同様に、イサブコナゾール全体の AUC_{inf} および AUC_{last} 値の健康被験者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均比は、それぞれ約 185%および 130%であり、90% CI は同等性判定基準の範囲外であった（AUC_{inf}：130.0%～263.6%、AUC_{last}：104.8%～161.7%）。これらの結果から、軽度および中等度肝機能障害者にイサブコナゾールを経口投与したとき、曝露量がそれぞれ約 27%～41%および約 30%～85%増加することが示唆された。イサブコナゾール全体の C_{max} 値の健康被験者に対する軽度および中等度肝機能障害者の幾何平均比は、それぞれ 137.3%および 79.0%であった。軽度肝機能障害者では、幾何平均比の 90% CI は 108.4%～173.9%であり、中等度肝機能障害者では、幾何平均比の 90% CI は 62.3%～100.0%であった。

非結合型イサブコナゾールの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} に対する軽度および中等度肝機能障害の影響を評価した統計解析では、イサブコナゾール全体と同様の結果が示された。

16.2.3 安全性

健康被験者にイサブコナゾール 100 mg を単回静脈内投与または単回経口投与したとき、忍容性は良好と判断され、TEAE の発現件数は肝機能障害者の方が多い傾向にあった。TEAE の発現例数は、肝機能障害者で健康被験者と比較して多く、中等度肝機能障害者で軽度肝機能障害者と比較して多かった。発現割合が最も高かった TEAE は、血圧上昇、体温上昇および頭痛であった（表 16-4）。

試験期間中に死亡は認められず、TEAE による試験中止例はなかった。1 例に 2 件の SAE が発現した。被験者番号[redacted]は、イサブコナゾールを経口投与された健康被験者であり、Day 18 にギラン・バレー症候群、Day 27 に脳炎と診断された。両 SAE の程度は中等度と判定され、治験薬との因果関係は否定された。脳炎の転帰は Day 43 に回復と報告され、ギラン・バレー症候群の転帰は試験終了時に軽快と報告された。

いずれの投与群でも、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現した。イサブコナゾールを静脈内投与された軽度および中等度肝機能障害者では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合｛各群 8 例中 6 例 (75.0%) ｝が、イサブコナゾールを静脈内投与された健康被験者｛8 例中 1 例 (12.5%) ｝およびすべてのイサブコナゾール経口投与群｛8 例中 2 例 (25.0%) ～8 例中 4 例 (50.0%) ｝と比較して高かった。

臨床検査値異常が認められた健康被験者は極めて少数であり、ほとんどの異常は 1 例に単発的に報告された。臨床検査値に関連する TEAE は 7 例に報告された。内訳として、好中球減少症（静脈内投与群の健康被験者 2 例）、好中球数減少（静脈内投与群の健康被験者 1 例）、血尿｛中等度肝機能障害者 3 例（静脈内投与群 1 例および経口投与群 2 例）｝のほか、SAE 2 件を発現した被験者番号[redacted]で臨床検査異常 3 件（ALT 増加、AST 増加、C-反応性蛋白増加）が報告された。臨床検査値異常に関連する TEAE はすべて転帰が回復であり、いずれの TEAE も治験薬との因果関係がありそうもない、あるいは治験薬との因果関係なしと判断された。

16.2.4 結論

イサブコナゾールを静脈内投与したとき、イサブコナゾール全体の AUC_{inf} および AUC_{last} 値の健康被験者に対する軽度肝機能障害者の幾何平均比は、それぞれ約 148%および 130%であり、

90% CI は同等性判定基準の範囲外であった（AUC_{inf}: 108.9%～200.5%、AUC_{last}: 99.1%～170.5%）。同様に、イサブコナゾール全体の AUC_{inf} および AUC_{last} 値の健康被験者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均比は、それぞれ約 206%および 169%であり、90% CI は同等性判定基準の範囲外であった（AUC_{inf}：151.5%～279.0%、AUC_{last}：128.8%～221.5%）。これらの結果から、軽度および中等度肝機能障害者にイサブコナゾールを静脈内投与したとき、イサブコナゾール全体の曝露量がそれぞれ約 30%～48%および約 69%～106%増加することが示唆された。

イサブコナゾールを経口投与したとき、イサブコナゾール全体の AUC_{inf} および AUC_{last} 値の健康被験者に対する軽度肝機能障害者の幾何平均比は、それぞれ約 141%および 127%であり、90% CI は同等性判定基準の範囲外であった（AUC_{inf}: 98.9%～200.6%、AUC_{last}: 102.5%～158.2%）。同様に、イサブコナゾール全体の AUC_{inf} および AUC_{last} 値の健康被験者に対する中等度肝機能障害者の幾何平均比は、それぞれ約 185%および 130%であり、90% CI は同等性判定基準の範囲外であった（AUC_{inf}：130.0%～263.6%、AUC_{last}：104.8%～161.7%）。これらの結果から、軽度および中等度肝機能障害者にイサブコナゾールを経口投与したとき、イサブコナゾール全体の曝露量がそれぞれ約 27%～41%および約 30%～85%増加することが示唆された。

投与 15 分後および投与 30 分後に採取した血漿中の MEGX 濃度は、イサブコナゾールの血漿中濃度と同様の傾向を示した。投与経路（静脈内および経口）にかかわらず、MEGX 濃度が低値であるほど、イサブコナゾールのクリアランスが低値であった。本試験では、健康被験者ならびに軽度および中等度肝機能障害を有する被験者にイサブコナゾール 100 mg を単回静脈内投与または単回経口投与したとき、忍容性は良好であり、イサブコナゾールの新たな安全性シグナルは検出されなかった。

表 16-1 解析対象集団および被験者の内訳

Analysis Sets and Disposition	Dose Route / Hepatic Impairment Group						Total (n = 48)
	Intravenous			Oral			
	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	
	n (%)						
Safety population†	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	48 (100%)
Pharmacokinetic analysis set‡	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	48 (100%)
Study discontinuation§							
Yes	0	0	0	0	0	0	0
No	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	48 (100%)

† All randomized subjects who received study drug.

‡ All subjects in the safety population whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one of the primary pharmacokinetic parameters.

§ Subjects who did not complete the study.

Source: 9766-CL-0014（WSA-CP-018）試験 CSR Table 12.1.1.1 and Table 12.1.1.2（5.3.3.3-3）

表 16-2 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

Parameter Statistic/Category	Dose Route / Hepatic Impairment Group						Total (n = 48)
	Intravenous			Oral			
	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	
Sex, n (%)							
Male	4 (50.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	27 (56.3%)
Female	4 (50.0%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	21 (43.8%)
Race, n (%)							
White	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	48 (100%)
Age, years							
Mean	49.5	51.8	53.1	50.6	50.1	51.6	51.1
SD	5.93	6.27	5.46	9.35	7.02	8.72	6.98
Median	51.0	54.0	55.5	52.5	51.5	51.0	52.5
Min, Max	40, 56	40, 59	42, 58	40, 64	37, 57	42, 64	37, 64
Weight, kg							
Mean	77.3	79.1	76.7	77.8	78.6	77.6	77.8
SD	12.40	14.55	12.84	11.96	11.92	10.87	11.82
Median	76.2	78.5	76.9	75.6	77.3	76.5	77.2
Min, Max	61, 97	56, 105	58, 101	62, 100	63, 100	65, 95	56, 105
BMI, kg/m^2							
Mean	27.2	28.2	27.0	27.1	27.0	26.9	27.2
SD	3.21	3.42	3.97	3.38	3.93	3.88	3.47
Median	26.9	28.9	26.2	27.6	26.1	26.0	26.7
Min, Max	23, 32	24, 32	22, 34	22, 33	22, 34	22, 34	22, 34

All randomized subjects who received study drug (safety population).

BMI: body mass index, weight in kg divided by height in m^2; Max: maximum; Min: minimum.

Source: 9766-CL-0014（WSA-CP-018）試験 CSR Table 12.1.2（5.3.3.3-3）

表 16-3 肝硬変による肝機能障害がイサブコナゾール全体の薬物動態に及ぼす影響の統計解析（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Number in Hepatic Impairment Group		Ratio (%) Impaired/Healthy†	90% CI of Ratio†
Intravenous Administration				
AUC_{inf}‡ (h・ng/mL)	Healthy	8	NA	NA
	Mild impairment	8	147.8	(108.9, 200.5)
	Moderate impairment	8	205.6	(151.5, 279.0)
AUC_{last} (h・ng/mL)	Healthy	8	NA	NA
	Mild impairment	8	130.0	(99.1, 170.5)
	Moderate impairment	8	168.9	(128.8, 221.5)
C_{max} (ng/mL)	Healthy	8	NA	NA
	Mild impairment	8	92.0	(72.8, 116.3)
	Moderate impairment	8	73.5	(58.1, 92.9)
Oral Administration				
AUC_{inf}‡ (h・ng/mL)	Healthy	8	NA	NA
	Mild impairment	8	140.9	(98.9, 200.6)
	Moderate impairment	8	185.1	(130.0, 263.6)
AUC_{last} (h・ng/mL)	Healthy	8	NA	NA
	Mild impairment	8	127.3	(102.5, 158.2)
	Moderate impairment	8	130.2	(104.8, 161.7)
C_{max} (ng/mL)	Healthy	8	NA	NA
	Mild impairment	8	137.3	(108.4, 173.9)
	Moderate impairment	8	79.0	(62.3, 100.0)

All subjects in the safety population whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least one of the primary pharmacokinetic parameters (pharmacokinetic analysis set). An analysis of variance with fixed effect for hepatic impairment group was performed on natural log-transformed parameters for oral and intravenous dose groups separately.

NA: not applicable.

† Ratios and confidence limits were transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

‡ Results for AUC_{inf} values from all available subjects.

Source: 9766-CL-0014（WSA-CP-018）試験 CSR Table 12.4.2.5.1（5.3.3.3-3）

表 16-4 TEAE の要約（安全性解析対象集団） (1)

MedDRA (v 11.0) SOC Preferred term†	Dose Route / Hepatic Impairment Group						Total (n = 48)
	Intravenous			Oral			
	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	
	n (%)						
Overall	**4 (50.0%)**	**6 (75.0%)**	**8 (100.0%)**	**4 (50.0%)**	**5 (62.5%)**	**6 (75.0%)**	**33 (68.8%)**
Investigations							
Blood pressure increased	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	0	10 (20.8%)
Body temperature increased	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	1 (12.5%)	0	2 (25.0%)	9 (18.8%)
ALT increased	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.1%)
AST increased	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.1%)
C-reactive protein increased	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.1%)
Neutrophil count decreased	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (2.1%)
Gastrointestinal disorders							
Diarrhoea	0	1 (12.5%)	2 (25.0%)	0	0	1 (12.5%)	4 (8.3%)
Abdominal pain lower	0	0	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	2 (4.2%)
Dyspepsia	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	0	0	2 (4.2%)
Abdominal distension	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.1%)
Abdominal pain	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (2.1%)
Abdominal pain upper	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.1%)
Constipation	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.1%)
Nausea	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.1%)
Nervous system disorders							
Headache	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0	3 (37.5%)	1 (12.5%)	6 (12.5%)
Dysgeusia	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.1%)
Encephalitis	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.1%)
Guillain-Barre syndrome	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.1%)
Neuritis	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	1 (2.1%)
General disorders and administration site conditions							
Chills	0	0	1 (12.5%)	0	0	1 (12.5%)	2 (4.2%)
Pyrexia	0	0	2 (25.0%)	0	0	0	2 (4.2%)
Asthenia	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.1%)
Injection site reaction	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Renal and urinary disorders							
Haematuria	0	0	1 (12.5%)	0	0	2 (25.0%)	3 (6.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders							
Epistaxis	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (4.2%)
Pharyngo-laryngeal pain	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (2.1%)

表 16-4 TEAE の要約（安全性解析対象集団） (2)

MedDRA (v 11.0) SOC Preferred term†	Dose Route / Hepatic Impairment Group						Total (n = 48)
	Intravenous			Oral			
	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	Healthy (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	
	n (%)						
Skin and subcutaneous tissue disorders							
Erythema	0	0	1 (12.5%)	0	0	1 (12.5%)	2 (4.2%)
Petechiae	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.1%)
Rash	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Blood and lymphatic system disorders							
Neutropenia	2 (25.0%)	0	0	0	0	0	2 (4.2%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders							
Back pain	0	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)	0	0	2 (4.2%)
Cardiac disorders							
Palpitations	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (2.1%)
Hepatobiliary disorders							
Biliary colic	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1 (2.1%)
Infections and infestations							
Influenza	1 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (2.1%)
Psychiatric disorders							
Abnormal behavior	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.1%)
Vascular disorders							
Hypotension	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	1 (2.1%)

All randomized subjects who received study drug (safety population). TEAEs were defined as all events occurring after treatment began and up to 28 days posttreatment.

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; TEAE: treatment-emergent adverse event.

† Sorting order: descending in frequency of test drug total group by SOC and within that descending order by preferred term.

Source: 9766-CL-0014（WSA-CP-018）試験 CSR Table 12.6.1.2（5.3.3.3-3）

17. 9766-CL-0018 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.3-4］

17.1 概要

17.1.1 試験の標題

イサブコナゾールの薬物動態に腎機能障害が及ぼす影響を検討する第 I 相、非盲検、2 パート、並行群間試験

17.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], MD（治験調整医師）、[redacted], MD、[redacted] および [redacted], MD

17.1.3 治験実施医療機関

試験パート 1：慢性血液透析を必要とする末期腎不全 (ESRD)

[redacted] MN 55404

試験パート 2：軽度、中等度および重度腎機能障害

[redacted] MN 55404

[redacted] CO 80228

[redacted] FL 33014

17.1.4 公表文献

Townsend RW, Akhtar S, Alcorn H, Berg JK, Kowalski DL, Mujais S, et al. Phase I trial to investigate the effect of renal impairment on isavuconazole pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol. 2017 Jun;73(6):669-78.

17.1.5 試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

17.1.6 開発フェーズ

I 相

17.1.7 試験の目的

17.1.7.1 主要目的

試験パート 1（慢性血液透析を必要とする ESRD）の主要目的は以下の 2 つであった。

- ESRD 被験者と腎機能正常な健康被験者におけるイサブコナゾールの薬物動態を比較し、ESRD がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

- イサブコナゾールが透析により除去可能であるか否かを確認する。

試験パート 2（軽度、中等度および重度腎機能障害）の主要目的は、軽度、中等度および重度の腎機能障害被験者と腎機能正常な健康被験者（以降、健康被験者と記載）におけるイサブコナゾールの薬物動態を比較し、軽度、中等度および重度腎機能障害がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

17.1.7.2 副次目的

試験パート 1 の副次目的は以下の 3 つであった。

- ESRD 被験者と腎機能正常な健康被験者（以降、健康被験者と記載）におけるプロドラッグの分解生成物 BAL8728 およびイサブコナゾールの推定代謝物の薬物動態を比較し、ESRD が BAL8728 および推定代謝物の薬物動態に及ぼす影響を評価する。
- BAL8728 およびイサブコナゾールの推定代謝物が透析により除去可能であるか否かを確認する。
- ESRD 被験者および腎機能正常被験者におけるイサブコナゾールの安全性および忍容性を評価する。

試験パート 2 の副次目的は以下の 2 つであった。

- 軽度、中等度および重度の腎機能障害被験者と腎機能正常な健康被験者におけるプロドラッグの分解生成物 BAL8728 およびイサブコナゾールの推定代謝物の薬物動態を比較し、軽度、中等度および重度の腎機能障害が BAL8728 および推定代謝物の薬物動態に及ぼす影響を評価する。
- 軽度、中等度および重度の腎機能障害被験者ならびに腎機能正常被験者におけるイサブコナゾールの安全性および忍容性を評価する。

17.1.8 試験方法

本試験の試験パート 1 は、単施設、非盲検試験であり、ESRD 被験者に対して Day 1（血液透析後）および Day 15（血液透析前）、健康被験者に対して Day 1 にイサブコナゾール 200 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した。

本試験の試験パート 2 は、多施設共同、非盲検試験であり、軽度、中等度および重度の腎機能障害被験者および健康被験者に対してイサブコナゾール 200 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した。

17.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

試験パート 1：慢性血液透析を必要とする ESRD 被験者における薬物動態

試験パート 1 の計画被験者数は 16 例（8 例の ESRD 被験者および 8 例の健康被験者）であり、登録被験者数は 20 例、安全性解析被験者数は 20 例、薬物動態解析被験者数は 16 例であった。試験パート 1 には、4 例が追加で組み入れられた（腎機能正常グループ 1 例および ESRD グループ 3 例）。腎機能正常グループに 1 例が追加で組み入れられた理由は、1 例が治験薬投与中に発現した AE により治験薬投与を中止したためであった。ESRD グループに 3 例が追加

で組み入れられた理由は、本試験の初期に治験薬を投与された 3 例から採取した C_{max} 解析用検体への混入が、中間解析で確認されたためであった。これらの血漿検体中のイサブコナゾール濃度は、予測された目標 C_{max} の 30 倍もの生理的に起こりえない値であり、操作ミス（ESRD 被験者の静脈内投与部位の近傍から静脈穿刺により採血した際、投与部位または動静脈シャント造設部位から検体が採取されたこと）によるものと推察された。

試験パート 2：軽度、中等度および重度の腎機能障害被験者における薬物動態

計画被験者数は 32 例（各 8 例の軽度、中等度および重度の腎機能障害被験者ならびに 8 例の健康被験者）であり、登録被験者数は 29 例、解析被験者数は 29 例であった。（注：本試験に組み入れられた重度の腎機能障害被験者は 5 例のみであった。）

17.1.10 診断と主な選択基準

心機能が正常、体重が 45 kg 以上で、ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 であり、適切な静脈アクセスを確保できる 18～55 歳の男女を、試験対象とした。スクリーニング時に全例のクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) 推定値を評価した。CL_{cr} 推定値に基づき、被験者を腎機能正常（80 mL/min/1.73 m^2 超）、軽度腎機能障害（50～80 mL/min/1.73 m^2）、中等度腎機能障害（30～50 mL/min/1.73 m^2 未満）、重度腎機能障害（30 mL/min/1.73 m^2 未満）、ESRD（15 mL/min/1.73 m^2 未満）に分類した。女性については、性行為を控えることに同意したか、外科的不妊術を受けているか、閉経後であるか、医学的に適切な二重バリア避妊法の使用を継続することを、組入れの条件とした。妊娠中または授乳中の女性は試験対象から除外した。スクリーニング時から試験の最終評価の 28 日後まで卵子提供を行わないことも、組入れの条件とした。男性については、性行為を控えることに同意したか、外科的不妊術を受けているか、医学的に適切な避妊法の使用を継続することを、組入れの条件とした。

肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往｛腎機能障害被験者については、腎疾患および腎疾患に関連する状態（安定型糖尿病、安定した高血圧など）以外の既往｝がある者も、試験対象から除外した。移植腎が機能している者は試験対象から除外した。臨床的に重要な不整脈の既往、伝導遅延または心臓異常の既往がある者は、試験対象から除外した。イサブコナゾールまたは治験薬のいずれかの添加物に対して過敏症の既往歴があるか、重度のアレルギーまたはアナフィラキシー反応の既往歴がある者は、試験対象から除外した。処方薬による治療、補完医療または代替医療を最近受けた者、何らかの治験薬を使用した者、もしくは直近でアルコールまたは薬物の乱用歴がある者は、試験対象から除外した。ニコチンパッチ、タバコ含有製品またはニコチン含有製品を最近使用した者もしくは喫煙者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図 (ECG) 異常があるか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) および／または総ビリルビン (TBL) 値が正常範囲外の者は、試験対象から除外した。症候性のウイルス、細菌または真菌感染を有する者、ワクチン接種を直近で受けたかワクチン接種を予定している者、B 型肝炎、C 型肝炎または結核が陽性の者、治験薬のいずれかの成分に対してアレルギーの既往歴があるかアレルギーが疑われる者のいずれかの基準に該当した被験者も、試験対象から除外した。（健康被験者の除外基準）処方薬による治療を受けた者、補完医療または代替医療を受けた者、何らかの治験薬を使用した者、もしくは最近のアルコールまた

は薬物乱用歴がある者は、試験対象から除外した。血圧または脈拍数が高い者は、試験対象から除外した。

17.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

試験パート 1：慢性血液透析を必要とする ESRD 被験者における薬物動態

試験パート 1 では、健康被験者に対して Day 1 にイサブコナゾール 200 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した。ESRD 被験者に対して Day 1（血液透析後）および Day 15（血液透析前）に、イサブコナゾール 200 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した。

試験パート 2：軽度、中等度および重度の腎機能障害被験者における薬物動態

試験パート 2 では、Day 1 にイサブコナゾール 200 mg を 1 時間かけて単回静脈内投与した。

治験薬のロット番号は 917323 であり、包装番号は 10111081-01M001 であった。1 バイアル当たりのプロドラッグ（イサブコナゾニウム硫酸塩）含量は 372.6 mg｛有効成分イサブコナゾール 200 mg および分解生成物 (BAL8728) 75 mg に相当｝であった。

17.1.12 投与期間（または試験期間）

試験パート 1 の被験者は、Day −1 に治験実施医療機関に来院後、Day 4 まで入院とした。ESRD 被験者は、Day 14 に治験実施医療機関に再来院後、Day 18 まで入院とした。

試験パート 2 の被験者は、Day −1 に治験実施医療機関に来院後、Day 1～Day 4 に入院とした。

17.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

17.1.14 評価基準

17.1.14.1 薬物動態

試験パート 1：慢性血液透析を必要とする ESRD 被験者における薬物動態

イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

主要薬物動態パラメータは、イサブコナゾールの AUC_{72}（全体）および C_{max}（全体）とした。

健康被験者（Day 1 のみ）：

- イサブコナゾール全体：AUC_{inf}、AUC_{72}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z および CL_{tot}
- 非結合型イサブコナゾール：$AUC_{inf,u}$、$AUC_{72,u}$、$AUC_{last,u}$、$C_{max,u}$、$V_{z,u}$、$CL_{tot,u}$、血漿蛋白結合率 (PB) および非結合型分率 (f_u)

ESRD 被験者（Day 1 および Day 15）：

- Day 1：
  - イサブコナゾール全体：AUC_{inf}、AUC_{72}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z および CL_{tot}
  - 非結合型イサブコナゾール：$AUC_{inf,u}$、$AUC_{72,u}$、$AUC_{last,u}$、$C_{max,u}$、$V_{z,u}$、$CL_{tot,u}$、PB および f_u
- Day 15：AUC_{72}、C_{max} および T_{max}

Day 15 には、1）脱血ライン中の濃度と、2）返血ライン中の濃度を用いて算出した 2 組の薬物動態パラメータを提示した。

イサブコナゾールの尿中薬物動態パラメータ
健康被験者（Day 1 のみ）：

- Ae、Ae%、CL_R および $CL_{R,u}$

ESRD 被験者の Day 15 におけるイサブコナゾールのクリアランス（CL_{tot}）は、投与 2、3、4、5 および 6 時間後に採血ポート（脱血ラインおよび返血ライン）から採取した血漿中の濃度から算出することとした（該当する場合）。
ESRD 被験者の Day 15 におけるイサブコナゾールの透析クリアランス（CL_D）を算出した（該当する場合）。

BAL8728 の血漿中薬物動態パラメータ
健康被験者（Day 1 のみ）：

- AUC_{inf}、AUC_{72}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z および CL_{tot}

ESRD 被験者：

- Day 1：AUC_{inf}、AUC_{72}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z および CL_{tot}
- Day 15：AUC_{72}、C_{max} および T_{max}。Day 15 には、1）脱血ライン中の濃度と、2）返血ライン中の濃度を用いて算出した 2 組の薬物動態パラメータを提示した。

必要に応じて、追加の薬物動態パラメータを算出する場合があった。

BAL8728 の尿中薬物動態パラメータ
健康被験者（Day 1 のみ）：Ae、Ae%および CL_R

<u>試験パート 2：軽度、中等度および重度の腎機能障害被験者における薬物動態</u>
イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ
主要薬物動態パラメータは、イサブコナゾールの AUC_{inf}（全体）、AUC_{last}（全体）および C_{max}（全体）とした。

Day 1：

- イサブコナゾール全体：AUC_{inf}、AUC_{72}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z および CL_{tot}
- 非結合型イサブコナゾール：$AUC_{inf,u}$、$AUC_{72,u}$、$AUC_{last,u}$、$C_{max,u}$、$V_{z,u}$、$CL_{tot,u}$、PB および f_u

イサブコナゾールの尿中薬物動態パラメータ
Day 1：

- Ae、Ae%、CL_R および $CL_{R,u}$

BAL8728 の血漿中薬物動態パラメータ

Day 1：

- AUC_{inf}、AUC_{72}、AUC_{last}、C_{max}、t_{max}、$T_{1/2}$、V_z および CL_{tot}

必要に応じて、追加の薬物動態パラメータを算出する場合があった。

BAL8728 の尿中薬物動態パラメータ

Day 1：

- Ae、Ae%および CL_R

17.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査所見、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE として急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、眼障害の AE、重症皮膚障害の AE、アナフィラキシーの AE および肝障害の AE を評価した。

潜在的な薬物性肝障害を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。肝毒性は、潜在的な薬物性肝障害、注目すべき AE および ALT、AST、総ビリルビン、アルカリホスファターゼのベースラインからの変化量の 3 つの方法により評価した。

17.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数｛年齢、体重、身長、BMI、体表面積 (BSA) 、クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) および推算糸球体濾過量 (eGFR) ｝は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種、民族および喫煙歴）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  <u>試験パート 1：慢性血液透析を必要とする ESRD</u>

  腎機能正常グループおよび ESRD グループの Day 1 および Day 15（ESRD グループのみ）におけるイサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中濃度を、被験者別一覧表に示すと共に要約した。

  腎機能正常グループの Day 1 におけるイサブコナゾールおよび BAL8728 の尿中濃度、尿量、尿中排泄量および累積尿中排泄量を、被験者別一覧表に示すと共に、測定時点ごとに要約した。

  Day 1 および Day 15 におけるイサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中薬物動態パラメータを、被験者別一覧表に示すと共に、腎機能グループ別に要約した。Day 15（ESRD グループのみ）の脱血ライン中および返血ライン中の濃度を用いて薬物動態パラメータを算出し、その要約を提示した。

  腎機能正常グループの Day 1 におけるイサブコナゾールおよび BAL8728 の尿中薬物動態パラメータを、被験者別一覧表に示すと共に要約した。ESRD グループの Day 15 のイサブコナゾール投与 2、3、4、5 および 6 時間後におけるイサブコナゾールの CL_{DP} を、被験者別一覧表に示すと共に要約した（該当する場合）。表には、個別被験者で得られた投与 3、

4、5 および 6 時間後の CL_{DP} の平均値および記述統計量を含める場合があった。ESRD グループの Day 15 におけるイサブコナゾールの CL_D を、被験者別一覧表に示すと共に要約した（該当する場合）。

イサブコナゾールの薬物動態に腎機能障害が及ぼす影響は、主要薬物動態パラメータ（全体）である血漿中 AUC_{72} および C_{max} を用いて評価した。

Day 1 におけるイサブコナゾールおよび BAL8728 の薬物動態に ESRD が及ぼす影響（該当する場合）を評価するため、AUC_{72} および C_{max} の自然対数変換値について、腎機能グループ（ESRD および正常）を固定効果、年齢、性別および喫煙状況（あり、なし）を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) を実施した。各共変量を有意水準 0.1 として評価し、有意でない共変量をモデルから除外した。AUC_{72} および C_{max} について、幾何最小二乗平均値の比（ESRD／正常）の 90%信頼区間 (CI) を算出した。AUC_{72} および C_{max} のいずれについても、幾何最小二乗平均値の比（ESRD／正常）の 90% CI が判定基準（70%～143%）の範囲に完全に含まれた場合、イサブコナゾールの薬物動態に ESRD が影響を及ぼさないと判定した。非結合型イサブコナゾールの薬物動態パラメータである $AUC_{72,u}$ および $C_{max,u}$ についても、上記の解析を実施した。

イサブコナゾールおよび BAL8728 の薬物動態に、投与と血液透析のタイミングが及ぼす影響（該当する場合）を評価するため、ESRD グループで Day 1 の血漿中濃度および Day 15 の脱血ライン中濃度を用いて算出した AUC_{72} および C_{max} の自然対数変換値について、VISIT（Day 1 および Day 15）を固定効果、被験者を変量効果、Day 1 および Day 15 における体重を共変量とした ANCOVA を実施した。共変量を有意水準 0.1 として評価し、有意でない共変量をモデルから除外した。AUC_{72} および C_{max} について、幾何最小二乗平均値の比 (Day 15/Day 1) の 90% CI を算出した。Day 1 の血漿中濃度および Day 15 の返血ライン中濃度を用いて算出したイサブコナゾールおよび BAL8728 の薬物動態パラメータ（AUC_{72} および C_{max}）についても、上記の解析を実施した（該当する場合）。

<u>試験パート 2：軽度、中等度および重度の腎機能障害</u>

Day 1 におけるイサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中濃度を、被験者別一覧表に示すと共に、各腎機能グループについて測定時点ごとに要約した。

Day 1 におけるイサブコナゾールおよび BAL8728 の尿中濃度、尿中排泄量および累積尿中排泄量を、被験者別一覧表に示すと共に、各腎機能グループについて測定時点ごとに要約した。全例ですべての尿中濃度が定量下限 (LLOQ) を下回った場合、尿量の要約のみを提示した。

Day 1 におけるイサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中薬物動態パラメータを、被験者別一覧表に示すと共に、各腎機能グループについて要約した。Day 1 におけるイサブコナゾールおよび BAL8728 の尿中薬物動態パラメータを、被験者別一覧表に示すと共に、各腎機能グループについて要約した。

イサブコナゾールの薬物動態に腎機能障害が及ぼす影響は、主要薬物動態パラメータである血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} を用いて評価した。

イサブコナゾールおよび BAL8728 の薬物動態に腎機能障害が及ぼす影響（該当する場合）を評価するため、AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の自然対数変換値について、腎機能グループ（重度、中等度、軽度および正常）を固定効果、年齢、性別および喫煙状況（あり、なし）

を共変量とする ANCOVA を実施した。各共変量を有意水準 0.1 として評価し、有意でない共変量をモデルから除外した。AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} について、幾何最小二乗平均値の比（重度／正常、中等度／正常および軽度／正常）の 90% CI を算出した。イサブコナゾールの 3 つのパラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}）すべてについて、幾何最小二乗平均値の比の 90% CI が判定基準（70%～143%）の範囲に完全に含まれた場合、イサブコナゾールの薬物動態に腎機能障害が影響を及ぼさないと判定した。非結合型イサブコナゾールの薬物動態パラメータである $AUC_{inf,u}$、$AUC_{last,u}$ および $C_{max,u}$ についても、上記の解析を実施した。

全併合データ

Cockcroft-Gault (CG) 法による推定 CL_{cr} の BSA 補正値 (mL/min/1.73 m^2) と、イサブコナゾールの薬物動態パラメータ｛$C_{max,u}$、C_{max}、$CL_{tot,u}$ の BSA 補正値 (mL/min/1.73 m^2) 、CL_{tot} の BSA 補正値 (mL/min/1.73 m^2) 、$CL_{R,u}$ の BSA 補正値 (mL/min/1.73 m^2) および CL_R の BSA 補正値 (mL/min/1.73 m^2) ｝との間の関係を、線形回帰モデルを用いて検討した。線形回帰モデルでは、薬物動態パラメータを反応変数、CL_{cr} を説明変数とした。年齢を追加の説明変数として加えた回帰分析を実施する可能性があった（該当する場合）。同モデルから得られたパラメータの推定値とその 95% CI（該当する場合）を、表に示した。CG 法による推定 CL_{cr} の BSA 補正値 (mL/min/1.73 m^2) と上記の薬物動態パラメータの間の関係を示す散布図および回帰直線を提示した。Modification of diet in renal disease (MDRD) 式により推定した BSA 補正 eGFR (mL/min/1.73 m^2) を用いて、上記と同様の解析を実施した。Day 1 における BAL8728 の薬物動態パラメータ｛C_{max}、CL_{tot} の BSA 補正値 (mL/min/1.73 m^2) および CL_R の BSA 補正値 (mL/min/1.73 m^2) ｝についても、同様の解析を実施した。

- 安全性

AE は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、重篤な TEAE およびいずれかの投与グループで 2 例以上に発現した TEAE｛重篤な有害事象 (SAE) を除く｝の発現例数および発現割合を、各投与グループについて器官別大分類および基本語 (PT) 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて投与グループ別に要約した。

注目すべき AE として急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、潜在的な眼毒性、潜在的な過敏症（アナフィラキシーにより特定）、重症皮膚障害の AE、注入部位反応、注射部位反応および潜在的な肝毒性を評価した。

肝毒性を評価するため、試験期間中（フォローアップ期間を含む）に治験実施計画書で定義した基準に該当した被験者の例数および割合 (%) を、最も極端な値を用いて、投与グループ別に要約すると共に、すべての投与グループおよび男女別の集計結果を示した。

臨床検査値、バイタルサイン測定値およびベースラインデータからの変化量を、記述統計量を用いて要約した。投与期間中に心電図所見が正常、異常（臨床的に重要でない）お

よび異常（臨床的に重要）と判定された被験者の例数および割合 (%) を、投与グループおよび VISIT 別に要約した。心電図所見をデータ一覧表に提示した。

17.2 結果／結論の要約

17.2.1 症例の内訳および解析対象集団

試験パート 1：慢性血液透析を必要とする ESRD

4 例が追加で試験に組み入れられた（腎機能正常グループ 1 例および ESRD グループ 3 例）。腎機能正常グループに 1 例が追加で組み入れられた理由は、1 例が治験薬投与中に発現した AE により治験薬投与を中止したためであった。ESRD グループに 3 例が追加で組み入れられた理由は、本試験の初期に治験薬を投与された 3 例から採取した C_{max} 解析用検体への混入が中間解析で確認されたためであった。これらの血漿検体中のイサブコナゾール濃度は、予測された目標 C_{max} の 30 倍もの生理的に起こりえない値であり、操作ミス（ESRD 被験者の静脈内投与部位の近傍から静脈穿刺により採血した際、投与部位または動静脈シャント造設部位から検体が採取されたこと）によるものと推察された。完全を期すため、C_{max} 解析用検体への混入が確認された 3 例で得られた薬物動態データを、副次薬物動態解析対象集団のデータとして提示した。

試験パート 1 には、腎機能正常被験者 9 例および ESRD 被験者 11 例が組み入れられ、1 例を除く全例が試験を完了した（表 17-1）。治験薬投与を完了した全例において安全性は評価可能であった。腎機能正常被験者 1 例および ESRD 被験者 3 例において、薬物動態が評価不能であった。

腎機能正常グループ、ESRD グループ共に、約半数が男性であった（腎機能正常グループの 55.6%、ESRD グループの 45.4%）。腎機能正常グループの大部分が白人｛9 例中 8 例 (88.9%) ｝であり、ESRD グループの大部分が黒人｛11 例中 10 例 (90.9%) ｝であった。喫煙歴はグループ間で同程度であった（表 17-2）。

腎機能正常グループの安全性解析対象集団 (SAF) では、1 例を除く全例に対し、Day 1 に計画どおり、イサブコナゾール 200 mg が単回静脈内投与された。1 例は、Day 1 の治験薬投与中に胸部不快感により試験を中止し、中止前に静脈内投与されたイサブコナゾールは 26.6 mg にすぎなかった。

試験パート 2：軽度、中等度および重度の腎機能障害

試験パート 2 には、腎機能正常被験者、軽度、中等度および重度の腎機能障害被験者が各 8 例組み入れられ、全例が試験を完了した（表 17-3）。全例において安全性および薬物動態解析は評価可能であった。

男性の割合は、腎機能正常グループで 8 例中 5 例 (62.5%) 、軽度腎機能障害グループで 8 例中 5 例 (62.5%) 、中等度腎機能障害グループで 8 例中 3 例 (37.5%) 、重度腎機能障害グループで 100%であった。いずれのグループでも、被験者の大部分が白人であった｛腎機能正常（8 例中 6 例、75.0%）、軽度腎機能障害（8 例中 8 例、100%）、中等度腎機能障害（8 例中 4 例、50.0%）、重度腎機能障害（5 例中 3 例、60.0%）｝（表 17-4）。

全例に対し、Day 1 に計画どおり、イサブコナゾール 200 mg が単回静脈内投与された。

17.2.2 薬物動態

イサブコナゾールの非結合型分率の平均値は極めて低く、ESRD グループおよび腎機能正常グループでそれぞれ 0.186%および 0.361%であった。このようにイサブコナゾールの血漿蛋白結合率が高値であったことから、イサブコナゾール全体の濃度から推定した薬物動態パラメータを提示した。

試験パート 1：慢性血液透析を必要とする ESRD

Day 1 におけるイサブコナゾールの AUC_{72} および C_{max} の幾何最小二乗平均値は、腎機能正常グループと比較して、投与 1 時間前に血液透析を受けた ESRD グループの方がそれぞれ 34%および 21%低かった（表 17-5）。

Day 15 に、ESRD グループの透析時間中に脱血ラインと返血ラインのイサブコナゾール濃度から推定したイサブコナゾールの AUC_{72} の幾何最小二乗平均値はほぼ等しく（それぞれ 30,737 ng·h/mL および 30,516 ng·h/mL）、イサブコナゾールが透析により除去されにくいことが示された（表 17-6）。

ESRD グループでは、Day 15 に透析と同時に投与したイサブコナゾールの AUC_{72} の幾何最小二乗平均値が、同じ被験者で Day 1 の透析 1 時間後に投与したイサブコナゾールの AUC_{72} の幾何最小二乗平均値と比較して 30%～31%高かった。血漿蛋白結合率が高い薬物（99.9%超）は血液透析により除去されにくいことが確認されていることから、その原因はおそらく、イサブコナゾールが血中で濃縮されたためと考えられる（表 17-6）。

イサブコナゾールの透析クリアランスが低かったことから (291 mL/hr) 、ESRD を有する患者では、週 3 回の透析によるイサブコナゾールのクリアランスはイサブコナゾールの薬物動態に明らかな影響を及ぼさないと予想されるため、イサブコナゾールを透析後に補充する必要はないと結論付けられる。しかし、その一方、イサブコナゾールが不注意により過量投与された際、血液透析は過量投与の効果的な処置とはならない。

eGFR とイサブコナゾールの C_{max} および CL_{tot} との間に、統計学的な関係は認められなかった。Day 15 に BAL8728 の AUC_{72} の幾何最小二乗平均値が 22%減少したことから、BAL8728 は透析により除去されやすいことが示された（表 17-8）。eGFR と BAL8728 の C_{max} および CL_{tot} との間に、統計学的な関係は認められなかった。

試験パート 2：軽度、中等度および重度の腎機能障害

イサブコナゾールの AUC_{inf} および AUC_{last} の幾何最小二乗平均値は、軽度、中等度および重度の腎機能障害グループで腎機能正常グループとの差を示さなかった。イサブコナゾールの C_{max} の幾何最小二乗平均値は、腎機能正常グループと比較して重度腎機能障害グループで 14%低かった（表 17-9）。

BAL8728 の AUC_{inf} および AUC_{last} の幾何最小二乗平均値は、腎機能正常グループと比較して、軽度および重度の腎機能障害グループでそれぞれ 24%および 29%高かった（表 17-10）。

試験全体

試験パート 1 および試験パート 2 の結果に基づき、腎機能障害を有する患者でイサブコナゾールの用量を調節する必要はないと判断される。

17.2.3 安全性

試験パート 1 で TEAE を 1 件以上発現した被験者は､腎機能正常グループで 7 例 (77.8%) であり、ESRD グループで 7 例 (63.6%) であった。1 例（腎機能正常グループ）が、Day 1 の治験薬静脈内投与中に治験薬との因果関係がある胸部不快感を発現し、試験中止に至った。個々の TEAE および治験薬との因果関係がある個々の TEAE の発現例数および発現割合は、ESRD グループ、腎機能正常グループ共に低く、両グループで概ね同程度であった。しかし、胃腸障害に分類される TEAE の発現例数は、腎機能正常グループ（9 例中 0 例）と比較して、ESRD グループ（11 例中 3 例）の方が多かった。大部分の TEAE は重症度が軽度であり、中等度の TEAE の発現例数は 3 例であった（胸部絞扼感および浮遊感；間欠性そう痒感；動静脈瘻造設部の穿刺部位からの出血）。

試験パート 2 で TEAE を 1 件以上発現した被験者は、腎機能正常グループで 8 例中 4 例 (50.0%) 、軽度腎機能障害グループで 8 例中 5 例 (62.5%) 、中等度腎機能障害グループで 8 例中 5 例 (62.5%) 、重度腎機能障害グループで 5 例中 4 例 (80.0%) であった。これらの被験者のうち、2 例を除く全例が治験薬との因果関係がある TEAE を 1 件以上発現した。TEAE の程度はいずれも軽度であった。個々の TEAE および治験薬との因果関係がある個々の TEAE の発現例数および発現割合は概ね低く、全グループで同程度であったが、重度腎機能障害グループでは、胃腸障害に分類される TEAE の発現例数が他のグループと比較して多かった。

試験期間中に死亡および SAE は認められなかった。

試験パート 1、試験パート 2 のいずれにおいても、臨床検査値およびバイタルサインに重要な変化は認められなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

17.2.4 結論

本試験では、イサブコナゾールの単回静脈内投与は、腎機能正常被験者、ESRD 被験者、ならびに軽度、中等度および重度の腎機能障害被験者において、概ね安全で忍容性は良好であった。

腎機能障害を有する患者でイサブコナゾールの用量を調節する必要はないと判断される。イサブコナゾールの透析クリアランスが低かったことから (291 mL/hr) 、ESRD を有する患者では、週 3 回の透析によるイサブコナゾールのクリアランスはイサブコナゾールの薬物動態に明らかな影響を及ぼさないと予想されるため、イサブコナゾールを透析後に補充する必要はないと結論付けられる。しかし、その一方、イサブコナゾールが不注意により過量投与された際、血液透析は過量投与の効果的な処置とはならない。

表 17-1 被験者の内訳および解析対象集団−試験パート 1

Analysis Set	Renal Function Group		Total
	Normal	ESRD	
Enrolled	9	11	20
Safety analysis set	9 (100%)	11 (100%)	20 (100%)
Pharmacokinetic analysis set	8 (88.9%)	8 (72.7%)	16 (80.0%)
Treatment discontinuation†	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)
Study discontinuation†	1 (11.1%)	0	1 (5.0%)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

† Subject No. [redacted] discontinued treatment due to an AE. The subject was terminated from the study by the sponsor.

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-text Tables 12.1.1.1.1, 12.1.1.2.1 and 12.1.1.3.1（5.3.3.3-4）

表 17-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約（安全性解析対象集団）−試験パート 1

Parameter Category/ Statistics	Renal Function Group	
	Normal (n = 9)	ESRD (n = 11)
Sex, n (%)		
Male	5 (55.6%)	5 (45.5%)
Female	4 (44.4%)	6 (54.5%)
Race, n (%)		
White	8 (88.9%)	1 (9.1%)
Black or African American	0	10 (90.9%)
Other	1 (11.1%)	0
Ethnicity, n (%)		
Not Hispanic or Latino	9 (100%)	11 (100%)
Tobacco History		
Never	3 (33.3%)	3 (27.3%)
Current	6 (66.7%)	7 (63.6%)
Former	0	1 (9.1%)
Age, years		
Mean (SD)	45.1 (16.09)	47.7 (13.84)
Median	48.0	52.0
Min - Max	19 - 64	20 - 64
Weight (kg)		
Mean (SD)	81.20 (24.511)	74.25 (22.813)
Median	68.20	62.50
Min - Max	53.8 – 118.3	50.5 – 115.0
Height (cm)		
Mean (SD)	175.12 (10.818)	164.99 (11.217)
Median	179.70	163.20
Min - Max	156.8 – 184.8	146.1 – 179.7
BMI (kg/m^2)		
Mean (SD)	25.89 (5.613)	26.72 (5.146)
Median	22.6	25.00
Min - Max	19.6 – 34.3	20.4 – 35.4
eGFR-CG (mL/min)†		
Mean (SD)	119.73 (37.709)	9.11 (2.949)
Median	114.01	9.32
Min - Max	70.9 – 173.8	3.8 – 14.4

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set)

BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); BSA: body surface area; CG: Cockcroft-Gault; eGFR: estimated glomerular filtration rate; Max: maximum; Min: minimum

† eGFR-CG (mL/min) = eGFR-CG (mL/min/1.73m^2) x BSA/1.73

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-text Table 12.1.2.1（5.3.3.3-4）

表 17-3 被験者の内訳および解析対象集団−試験パート 2

Analysis Set	Renal Function Group				Total
	Normal	Mild	Moderate	Severe	
Enrolled	8	8	8	5	29
Safety analysis set	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	29 (100%)
Pharmacokinetic analysis set	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	5 (100%)	29 (100%)
Treatment discontinuation†	0	0	0	0	0
Study discontinuation‡	0	0	0	0	0

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-Text Tables 12.1.1.1.2, 12.1.1.2.2 and 12.1.1.3.2（5.3.3.3-4）

表 17-4 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約（安全性解析対象集団）−試験パート 2

Parameter Category/ Statistics	Renal Function Group			
	Normal (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	Severe (n = 5)
Sex, n (%)				
Male	5 (62.5%)	5 (62.5%)	3 (37.5%)	5 (100%)
Female	3 (37.5%)	3 (37.5%)	5 (62.5%)	0
Race, n (%)				
White	6 (75.0%)	8 (100%)	4 (50.0%)	3 (60.0%)
Black or African American	2 (25.0%)	0	3 (37.5%)	2 (40.0%)
Other	0	0	1 (12.5%)	0
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	4 (50.0%)	3 (37.5%)	5 (62.5%)	3 (60.0%)
Hispanic or Latino	4 (50.0%)	5 (52.5%)	3 (37.5%)	2 (40.0%)
Tobacco History				
Never	6 (75.0%)	6 (75.0%)	7 (87.5%)	1 (20.0%)
Current	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (20.0%)
Former	0	1 (12.5%)	0	3 (60.0%)
Age, years				
Mean (SD)	49.9 (6.92)	61.3 (4.62)	54.0 (8.67)	57.2 (5.45)
Median	51.0	62.5	56.0	59.0
Min - Max	34 - 57	51 - 65	34 - 61	50 - 62
Weight (kg)				
Mean (SD)	81.90 (12.864)	73.50 (10.951)	82.43 (14.599)	86.26 (4.295)
Median	81.30	73.80	79.20	86.50
Min - Max	66.3 – 104.6	56.1 – 88.3	67.7 – 108.0	80.0 – 91.6
Height (cm)				
Mean (SD)	170.39 (13.115)	164.69 (11.743)	170.43 (12.098)	177.56 (6.246)
Median	172.50	167.00	172.75	177.00
Min - Max	151.0 – 187.0	148.0 – 180.3	150.0 – 185.0	172.0 – 188.0
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	28.19 (3.205)	27.08 (3.751)	28.41 (4.806)	27.18 (1.197)
Median	28.20	27.20	27.65	27.50
Min - Max	24.1 – 33.1	21.0 – 33.8	21.2 – 34.7	25.3 – 28.5
eGFR-CG (mL/min)†				
Mean (SD)	117.03 (24.562)	70.55 (11.157)	44.42 (6.415)	21.59 (5.653)
Median	107.49	70.39	46.08	20.35
Min - Max	92.8 – 157.8	51.0 – 85.7	33.5 – 50.9	14.5 – 30.0

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set)

BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); BSA: body surface area; CG: Cockcroft-Gault; eGFR: estimated glomerular filtration rate; Max: maximum; Min: minimum

† eGFR-CG (mL/min) = eGFR-CG (mL/min/1.73 m^2) x BSA/1.73

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-text Table 12.1.2.2（5.3.3.3-4）

表 17-5 イサブコナゾールの薬物動態に ESRD が及ぼす影響−試験パート 1

Parameter	ESRD n	ESRD Geometric Least Squares Mean†	Normal Renal Function n	Normal Renal Function Geometric Least Squares Mean†	Ratio (%) ESRD/Normal‡	90% CI for Ratio‡
AUC_{72} (ng･h/mL)	8	23732	8	35773	66.34	(50.79, 86.66)
C_{max} (ng/mL)	8	3544	8	4467	79.33	(60.59, 103.88)

All subjects whose data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

One subject (normal renal function group) discontinued on day 1.

ESRD: End stage renal disease

Based on analysis of covariance (ANCOVA) of natural log-transformed parameters on Day 1 with possible covariates sex, smoking status and age assessed at the 0.1 significance level and renal function group as a fixed effect.

Smoking status: tobacco history 'None' or 'Former' was grouped as 'No' and 'Current' was grouped as 'Yes'.

AUC_{72} and C_{max}: No covariates were included ($P \geq 0.1$) in the model.

†The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-text Table 12.4.3.1（5.3.3.3-4）

表 17-6 ESRD 被験者におけるイサブコナゾールの薬物動態に透析が及ぼす影響−試験パート 1

Parameter	Comparison	Day 15 n	Day 15 Geometric Least Squares Mean†	Day 1 n	Day 1 Geometric Least Squares Mean†	Ratio (%) Day 15/Day 1‡	90% CI for Ratio‡
AUC_{72} (ng･h/mL)	Day 15 Predialysis Access Line vs Day 1	8	30737	8	23382	131.46	(124.16, 139.18)
AUC_{72} (ng･h/mL)	Day 15 Postdialysis Access Line vs Day 1	8	30516	8	23389	130.47	(122.81,138.61)

All subjects whose data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

Based on analysis of covariance (ANCOVA) of natural log-transformed parameters with a possible covariate weight on day 1 (baseline) and day 15 (predialysis and postdialysis) assessed at the 0.1 significance level, visit as a fixed effect and subject as a random effect.

Weight as a covariate was included in the model for all parameters ($P < 0.05$).

† The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-text Table 12.4.3.3（5.3.3.3-4）

表 17-7 BAL8728 の薬物動態に ESRD が及ぼす影響−試験パート 1

Parameter	ESRD n	ESRD Geometric Least Squares Mean†	Normal Renal Function n	Normal Renal Function Geometric Least Squares Mean†	Ratio (%) ESRD/Normal‡	90% CI for Ratio‡
AUC_{72} (ng・h/mL)	8	1270	8	1151	110.31	(85.42, 142.44)
C_{max} (ng/mL)	8	836.8	8	856.3	97.72	(75.99, 125.68)

All subjects whose data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

One subject (normal renal function group) discontinued on day 1.

ESRD: End stage renal disease

Based on analysis of covariance (ANCOVA) of natural log-transformed parameters on Day 1 with possible covariates sex, smoking status and age assessed at the 0.1 significance level and renal function group as a fixed effect.

Smoking status: tobacco history 'None' or 'Former' was grouped as 'No' and 'Current' was grouped as 'Yes'.

AUC_{72} and C_{max}: No covariates were included ($P \geq 0.1$) in the model.

†The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-text Table 12.4.3.2（5.3.3.3-4）

表 17-8 BAL8728 の薬物動態に投与前の透析と投与後の透析が及ぼす影響の比較−試験パート 1

Parameter	Comparison	Day 15 n	Day 15 Geometric Least Squares Mean†	Day 1 n	Day 1 Geometric Least Squares Mean†	Ratio (%) Day 15/Day 1‡	90% CI for Ratio‡
AUC_{72} (ng・h/mL)	Day 15 Predialysis Access Line vs Day 1	8	1091	8	1210	90.15	(80.89, 100.48)
AUC_{72} (ng・h/mL)	Day 15 Postdialysis Access Line vs Day 1	8	947	8	1211	78.16	(68.63, 89.02)

All subjects whose data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

Based on analysis of covariance (ANCOVA) of natural log-transformed parameters with a possible covariate weight on day 1 (baseline) and day 15 (predialysis procedure) assessed at the 0.1 significance level, visit as a fixed effect and subject as a random effect.

Weight as a covariate was included in the model for all parameters ($P < 0.05$).

† The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-text Table 12.4.3.4（5.3.3.3-4）

表 17-9 イサブコナゾールの薬物動態に腎機能障害が及ぼす影響−試験パート 2

Parameter	Comparison	Renal Impairment		Normal Renal Function		Ratio (%) Impaired/ Normal‡	90% CI for Ratio ‡
		n	Geometric Least Squares Mean †	n	Geometric Least Squares Mean †		
AUC_{inf} (ng・h/mL)	Severe vs Normal	5	90373	8	89610	100.85	(67.07, 151.64)
	Moderate vs Normal	8	93492	8	89610	104.33	(72.96, 149.20)
	Mild vs Normal	8	87607	8	89610	97.76	(68.36, 139.81)
AUC_{last} (ng・h/mL)	Severe vs Normal	5	71803	8	72604	98.90	(73.54, 133.00)
	Moderate vs Normal	8	71032	8	72604	97.84	(75.45, 126.87)
	Mild vs Normal	8	74185	8	72604	102.18	(78.79, 132.50)
C_{max} (ng/mL)	Severe vs Normal	5	3440	8	4020	85.57	(65.36, 112.01)
	Moderate vs Normal	8	3752	8	4020	93.32	(74.36, 117.12)
	Mild vs Normal	8	4194	8	4020	104.32	(79.92, 136.17)

All subjects whose data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

Based on analysis of covariance (ANCOVA) of natural log-transformed parameters with possible covariates sex, smoking status and age assessed at 0.1 significance level and renal function group as a fixed effect.

Smoking status: tobacco history 'None' or 'Former' was grouped as 'No' and 'Current' was grouped as 'Yes'.

AUC_{inf}, AUC_{last}: No covariates were included ($P \geq 0.1$) in the model.

C_{max}: Covariate age was included ($P < 0.1$) in the model.

†The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-text Table 12.4.3.5（5.3.3.3-4）

表 17-10 BAL8728 の薬物動態に腎機能障害が及ぼす影響−試験パート 2

Parameter	Comparison	Renal Impairment		Normal Renal Function		Ratio (%) Impaired/ Normal‡	90% CI for Ratio ‡
		n	Geometric Least Squares Mean †	n	Geometric Least Squares Mean †		
AUC_{inf} (ng・h/mL)	Severe vs Normal	5	1324	8	1068	124.00	(101.09, 152.10)
	Moderate vs Normal	8	1111	8	1068	104.03	(88.63, 122.12)
	Mild vs Normal	8	1380	8	1068	129.25	(106.78, 156.46)
AUC_{last} (ng・h/mL)	Severe vs Normal	5	1300	8	1050	123.77	(100.70, 152.13)
	Moderate vs Normal	8	1089	8	1050	103.69	(88.19, 121.91)
	Mild vs Normal	8	1352	8	1050	128.69	(106.11, 156.07)
C_{max} (ng/mL)	Severe vs Normal	5	909.7	8	821.5	110.74	(90.60, 135.36)
	Moderate vs Normal	8	793.7	8	821.5	96.62	(82.56, 113.07)
	Mild vs Normal	8	952.3	8	821.5	115.93	(96.11, 139.84)

All subjects whose data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

Normal Renal Function (n = 8): CL_{cr} as estimated by Cockcroft-Gault (CG) method of > 80 mL/min/1.73 m^2

Mild Renal Impairment (n = 8): CL_{cr} as estimated by CG method of 50 - 80 mL/min/1.73 m^2

Moderate Renal Impairment (n = 8): CL_{cr} as estimated by CG method of 30 - < 50 mL/min/1.73 m^2

Severe Renal Impairment (n = 5): CL_{cr} as estimated by CG method of < 30 mL/min/1.73 m^2

Based on analysis of covariance (ANCOVA) of natural log-transformed parameters with possible covariates sex, smoking status and age assessed at 0.1 significance level and renal function group as a fixed effect.

Smoking status: tobacco history 'None' or 'Former' was grouped as 'No' and 'Current' was grouped as 'Yes'.

AUC_{inf}, AUC_{last}: Covariates sex, smoking status and age were included ($P < 0.1$) in the model.

†The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-text Table 12.4.3.6（5.3.3.3-4）

表 17-11 治験薬投与後に発現した有害事象の概要−試験パート 1

Number and Percent of Subjects who Experienced	Renal Function Group	
	Normal (n = 9)	ESRD (n = 11)
Any TEAE	7 (77.8%)	7 (63.6%)
Drug-related† TEAEs	7 (77.8%)	7 (63.6%)
Deaths	0	0
Serious TEAEs	0	0
Drug-related† Serious TEAEs	0	0
TEAEs Leading to Discontinuation	1 (11.1%)	0
Drug-related† TEAEs Leading to Discontinuation	1 (11.1%)	0

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set).

† Possible or probable, as assessed by the investigator or records where relationship was missing.

ESRD: end stage renal disease; TEAE: treatment-emergent adverse event

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-text Table 12.6.1.1（5.3.3.3-4）

表 17-12 治験薬投与後に発現した有害事象の発現例数および発現割合−試験パート 1

MedDRA v12.1 System Organ Class Preferred Term	Renal Function Group	
	Normal (n = 9)	ESRD (n = 11)
All Systems	**7 (77.8%)**	**7 (63.6%)**
Any TEAE	7 (77.8%)	7 (63.6%)
General Disorders and Administration Site Conditions	**6 (66.7%)**	**4 (36.4%)**
Infusion site pain	0	2 (18.2%)
Infusion site urticaria	2 (22.2%)	0
Chest discomfort	1 (11.1%)	0
Chills	0	1 (9.1%)
Fatigue	1 (11.1%)	1 (9.1%)
Infusion site anaesthesia	1 (11.1%)	0
Infusion site extravasation	1 (11.1%)	0
Infusion site irritation	1 (11.1%)	1 (9.1%)
Infusion site rash	1 (11.1%)	0
Infusion site swelling	1 (11.1%)	0
Vessel puncture site pain	0	1 (9.1%)
Nervous System Disorders	**3 (33.3%)**	**4 (36.4%)**
Dizziness	3 (33.3%)	1 (9.1%)
Headache	0	3 (27.3%)
Paraesthesia	0	1 (9.1%)
Somnolence	0	1 (9.1%)
Gastrointestinal Disorders	**0**	**3 (27.3%)**
Nausea	0	2 (18.2%)
Diarrhoea	0	1 (9.1%)
Infections and Infestations	**0**	**2 (18.2%)**
Rhinitis	0	1 (9.1%)
Upper respiratory tract infection	0	1 (9.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**0**	**2 (18.2%)**
Pruritus	0	2 (18.2%)
Immune System Disorders	**0**	**1 (9.1%)**
Seasonal allergy	0	1 (9.1%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**0**	**1 (9.1%)**
Arteriovenous fistula site haemorrhage	0	1 (9.1%)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**0**	**1 (9.1%)**
Bursitis	0	1 (9.1%)
Psychiatric Disorders	**1 (11.1%)**	**0**
Bradyphrenia	1 (11.1%)	0

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set).

Within a system organ class, a subject may have reported more than 1 type of AE.

TEAE: treatment-emergent adverse event; ESRD: End stage renal disease

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of -text Table 12.6.1.3（5.3.3.3-4）

表 17-13 治験薬投与後に発現した有害事象の概要–試験パート 2

Number and Percent of Subjects who Experienced	Renal Function Group			
	Normal (n = 8)	Mild (n = 8)	Moderate (n = 8)	Severe (n = 5)
Any TEAE	4 (50.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	4 (80.0%)
Drug-related† TEAEs	4 (50.0%)	4 (50.0%)	5 (62.5%)	3 (60.0%)
Deaths	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0
Drug-related† Serious TEAEs	0	0	0	0
TEAEs Leading to Discontinuation	0	0	0	0
Drug-related† TEAEs Leading to Discontinuation	0	0	0	0

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set).

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.

Normal Renal Function (n = 8): CL_{cr} as estimated by Cockcroft-Gault (CG) method of > 80 mL/min/1.73 m^2

Mild Renal Impairment (n = 8): CL_{cr} as estimated by CG method of 50 - 80 mL/min/1.73 m^2

Moderate Renal Impairment (n = 8): CL_{cr} as estimated by CG method of 30 - < 50 mL/min/1.73 m^2

Severe Renal Impairment (n = 5): CL_{cr} as estimated by CG method of < 30 mL/min/1.73 m^2

TEAE: treatment-emergent adverse event

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-text Table 12.6.1.2（5.3.3.3-4）

表 17-14 治験薬投与後に発現した有害事象の発現例数および発現割合−試験パート 2

MedDRA v12.1 System Organ Class Preferred Term	Renal Function Group Normal (n = 8)	 Mild (n = 8)	 Moderate (n = 8)	 Severe (n = 5)
All Systems	**4 (50.0%)**	**5 (62.5%)**	**5 (62.5%)**	**4 (80.0%)**
Any TEAE	4 (50.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	4 (80.0%)
Nervous System Disorders	**2 (25.0%)**	**2 (25.0%)**	**4 (50.0%)**	**1 (20.0%)**
Headache	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0	1 (20.0%)
Somnolence	0	0	2 (25.0%)	0
Dizziness	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
Paraesthesia	0	0	1 (12.5%)	0
Sedation	0	0	1 (12.5%)	0
General Disorders and Administration Site Conditions	**2 (25.0%)**	**2 (25.0%)**	**3 (37.5%)**	**3 (60.0%)**
Infusion site coldness	0	0	0	2 (40.0%)
Infusion site pruritus	0	0	2 (25.0%)	0
Fatigue	0	0	1 (12.5%)	0
Infusion site haemorrhage	1 (12.5%)	0	0	0
Infusion site irritation	0	1 (12.5%)	0	0
Infusion site pain	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
Infusion site phlebitis	1 (12.5%)	0	0	
Infusion site warmth	1 (12.5%)	0	0	0
Pyrexia	0	0	0	1 (20.0%)
Gastrointestinal Disorders	**1 (12.5%)**	**1 (12.5%)**	**2 (25.0%)**	**2 (40.0%)**
Abdominal distension	0	0	0	1 (20.0%)
Constipation	0	0	0	1 (20.0%)
Diarrhoea	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0
Nausea	0	0	1 (12.5%)	0
Toothache	0	0	1 (12.5%)	0
Infections and Infestations	**0**	**0**	**0**	**1 (20.0%)**
Cellulitis	0	0	0	1 (20.0%)
Metabolism and Nutrition Disorders	**0**	**1 (12.5%)**	**0**	**0**
Hypoglycemia	0	1 (12.5%)	0	0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	0	0	1 (12.5%)	0
Cough	0	0	1 (12.5%)	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**1 (12.5%)**	**0**	**0**	**0**
Pruritus	1 (12.5%)	0	0	0
Vascular Disorders	**0**	**0**	**1 (12.5%)**	**0**
Flushing	0	0	1 (12.5%)	0

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set)

Within a system organ class, a subject may have reported more than one type of adverse event.

Normal Renal Function (n = 8): CL_{cr} as estimated by Cockcroft-Gault (CG) method of > 80 mL/min/1.73 m^2

Mild Renal Impairment (n = 8): CL_{cr} as estimated by CG method of 50 - 80 mL/min/1.73 m^2

Moderate Renal Impairment (n = 8): CL_{cr} as estimated by CG method of 30 - < 50 mL/min/1.73 m^2

Severe Renal Impairment (n = 5): CL_{cr} as estimated by CG method of < 30 mL/min/1.73 m^2

TEAE: treatment-emergent adverse event

Source: 9766-CL-0018 試験 CSR End-of-text Table 12.6.1.4（5.3.3.3-4）

18. 9766-CL-0005（WSA-CP-005）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-1］

18.1 概要

18.1.1 試験の標題

健康男性被験者にプロドラッグ BAL8557 とケトコナゾールまたはリファンピシンを併用して反復経口投与したときの BAL4815 とケトコナゾールまたはリファンピシンとの間の薬物動態学的相互作用の評価 (WSA-CP-005)

18.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], M.D.

18.1.3 治験実施医療機関

[redacted]｛フローニンゲン（オランダ）｝

18.1.4 公表文献

Townsend R, Dietz A, Hale C, Akhtar S, Kowalski D, Lademacher C, et al. Pharmacokinetic Evaluation of CYP3A4-Mediated Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With Rifampin, Ketoconazole, Midazolam, and Ethinyl Estradiol/Norethindrone in Healthy Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):44-53.

18.1.5 試験期間

最長 124 日間（スクリーニングおよびフォローアップ期間を含む）
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

18.1.6 開発フェーズ

I 相

18.1.7 試験の目的

18.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は以下の 2 つであった。

- ケトコナゾールまたはリファンピシンの反復投与との併用時および非併用時に、イサブコナゾールの薬物動態を評価する。
- イサブコナゾールとの併用時および非併用時に、ケトコナゾールまたはリファンピシンを反復投与したときの薬物動態を評価する（ただし、ケトコナゾールおよびリファンピシンの Day 57 における薬物動態プロファイルを分析しなかったため、この目的のための評価は実施できなかった）。

18.1.7.2 副次目的

副次目的は、健康男性被験者にケトコナゾールまたはリファンピシンの併用時および非併用時にイサブコナゾールを反復経口投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。

18.1.8 試験方法

本試験は、健康男性被験者を対象とした第 I 相、単施設、反復投与、非盲検、並行群間、単一順序クロスオーバー試験であった。Day 1 の 1～21 日前以内に、試験前スクリーニングのための来院を行った。スクリーニング項目は、病歴（既往歴または現病歴）および治療歴、身体診察、体重および身長、ボディマス指数 (BMI) 、肝炎、ヒト免疫不全ウイルスおよび薬物乱用のスクリーニング、バイタルサイン（血圧および脈拍数）および体温、安全性臨床検査｛クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) 算出値、コルチゾール、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を含む｝ならびに 12 誘導心電図 (ECG) とし、適格性を確認した。

各被験者に対し、Day 1 にイサブコナゾール 400 mg を単回経口投与後、Day 2～Day 14 にイサブコナゾール 100 mg を 1 日 1 回経口投与した。3 週間の休薬期間（Day 15～Day 35）を設けた後、同じ被験者に対し、Day 36～Day 43 にケトコナゾール 200 mg またはリファンピシン 600 mg を単独で 1 日 1 回経口投与した。その後 2 週間にわたり、ケトコナゾール 200 mg またはリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与し、その 2 時間後にイサブコナゾール（Day 44 に 400 mg、Day 45～Day 57 に 100 mg）を併用投与した。Day 58～Day 71 に、ケトコナゾール 200 mg またはリファンピシン 600 mg を単独で 1 日 1 回経口投与した。

試験後のフォローアップ来院は、治験薬最終投与終了後である Day 73±1 に実施した。血漿中イサブコナゾール濃度が Day 87±2 に 100 ng/mL より高値であり、Day 101±2 に 100 ng/mL より高値が持続していた場合、フォローアップ来院の後にも追加の薬物動態評価を実施する可能性があった。

18.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

被験者数は 52 例とする計画であった。健康男性被験者 52 例を試験に組み入れ（ケトコナゾールとの相互作用を評価した群 26 例およびリファンピシンとの相互作用を評価した群 26 例）、48 例が試験を完了した。

18.1.10 診断と主な選択基準

18～65 歳の健康男性で、腎機能が正常（CL_{CR} が 80 mL/min 以上）、肝機能検査値が基準範囲内、コルチゾールおよび ACTH 検査値が基準範囲内、BMI が 18～30 kg/m^2 であり、スクリーニングおよび試験期間をとおして避妊する意思があり、同意文書によって同意を表明でき、なおかつ本試験の要件を遵守することができる者を対象とした。

18.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

イサブコナゾール（バッチ番号 2048-5020）は、1 カプセル当たりのイサブコナゾール含量 100 mg の硬カプセルとして供給された。ケトコナゾール（バッチ番号 04KL836）およびリファ

ンピシン（バッチ番号 004025）は、それぞれ Nizoral®200 mg 錠および Eremfat®600 mg 錠として供給された。

イサブコナゾールは全例に反復経口投与した。400 mg（負荷用量、Day 1）および 100 mg（維持用量、Day 2～Day 14）を 1 日 1 回、朝の（8 時間以上）空腹時に水 150 mL と共に経口投与した。3 週間の休薬期間を設けた後、Day 36～Day 43 に、ケトコナゾール 200 mg またはリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回、朝に水 150 mL と共に反復経口投与した。Day 44 に、イサブコナゾールの反復経口投与とケトコナゾールまたはリファンピシンの反復経口投与を、2 時間の間隔を空けて併用した。イサブコナゾールと併用した薬剤は、Day 36～Day 43 に投与したのと同じ薬剤（ケトコナゾールまたはリファンピシン）とした。例えば、ケトコナゾール 200 mg 錠 1 錠またはリファンピシン 600 mg 錠 1 錠の投与 2 時間後に、イサブコナゾール 400 mg をカプセルとして投与した。Day 45～Day 57 に、ケトコナゾール 200 mg 錠 1 錠またはリファンピシン 600 mg 錠 1 錠の投与 2 時間後に、イサブコナゾールの維持用量 100 mg を経口投与した。Day 58～Day 71 には、イサブコナゾールを投与しなかったが、イサブコナゾールの緩徐な消失過程に対するケトコナゾールまたはリファンピシンの影響を持続させるため、ケトコナゾール 200 mg またはリファンピシン 600 mg を引き続き朝投与した。

18.1.12 投与期間（または試験期間）

投与期間は、14 日間のイサブコナゾール単独投与期間、その後 3 週間の休薬期間、8 日間のケトコナゾールまたはリファンピシン単独投与期間、14 日間のイサブコナゾールとケトコナゾールまたはリファンピシンの併用投与期間、14 日間のケトコナゾールまたはリファンピシン単独投与期間で構成した。

18.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

18.1.14 評価基準

本試験では有効性を評価しなかった。

18.1.14.1 薬物動態

イサブコナゾールおよび分解生成物 BAL8728（検出可能であった場合）の薬物動態パラメータとして、AUC_{inf}、AUC_{last}、AUC_{tau}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F（血管外投与後の末端消失相における見かけの分布容積）および CL/F（分析対象物質の見かけの経口クリアランス）を算出した。

18.1.14.2 安全性

安全性評価項目は、有害事象の評価（発現割合、程度および因果関係）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）、CL_{CR}、バイタルサイン測定（血圧、脈拍数および体温）、12 誘導心電図、身体診察所見などとした。

18.1.15 統計手法

original の統計解析計画書 (SAP) には、薬物動態評価の記載がなかった。post-hoc SAP は、薬物動態の要約および図ならびに肝機能検査値の要約を新たに追加するため、Astellas が作成した。post-hoc SAP 改訂第 2 版は、薬物動態パラメータの算出方法を一部変更するため、Astellas が作成した。本試験の主要目的は、post-hoc SAP 改訂版の記載どおりに解析した。本概要に示す統計手法は、post-hoc SAP 改訂版を反映している。

- 薬物動態

薬物動態解析対象集団 (PKAS) は、主な血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_{tau} および C_{max}）を 1 つ以上算出するのに十分な数の血液検体が採取されたと、薬物動態担当者により判断されたすべての被験者とした。PKAS は、すべての薬物動態解析の解析対象集団とした。

ケトコナゾールまたはリファンピシンとの併用時および非併用時におけるイサブコナゾールの薬物動態を評価するための主な薬物動態パラメータは、Day 14 および Day 57 の AUC_{inf}、AUC_{last}、AUC_{tau} および C_{max} とした。

イサブコナゾールの薬物動態にケトコナゾールまたはリファンピシンの併用が及ぼす影響をイサブコナゾール単独投与時との比較によって評価するため、投与を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析を用いて、イサブコナゾールの AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_{tau} および C_{max} の自然対数変換値を解析した。

- 安全性

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は、安全性に関連するすべての解析（有害事象、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図および身体診察）に使用した。有害事象は、被験者別一覧表および頻度表に、器官別に示した。臨床検査値は被験者別一覧表に示し、基準範囲から逸脱した値を表示した。バイタルサインは一覧表に示すと共に、記述的に要約し、基準範囲から逸脱した値の要約を示した。心電図所見は被験者別一覧表およびシフトテーブルに示した。異常な身体診察所見を要約した。

肝機能検査値は、3 つの方法、すなわち、潜在的な薬物性肝障害 (DILI) 、注目すべき有害事象および下記の肝毒性の基準により評価した。

潜在的な DILI の症例は、FDA の標準的な分類グループに従って判定した。さらに、ベースライン値が標準的な DILI の基準を上回っていた被験者では、ベースライン値からの 2 倍以上上昇が認められた場合に潜在的な DILI が示唆されると判断した。

本試験で定義した治験薬投与後に発現した有害事象のうち、注目すべき有害事象を以下のように特定した。

- 急性膵炎は、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「急性膵炎（狭域）」により特定
- 潜在的な腎毒性は、血清クレアチニンがベースライン値の 2 倍となったことにより特定
- 精神障害の有害事象は、MedDRA SOC「精神障害」に分類される一部の基本語 (PT) により特定
- 血小板減少症は、血小板数が 100×10^9/L（SI 単位）未満であることにより特定
- 潜在的な眼毒性は、MedDRA SOC「眼障害」に分類される一部の PT により特定

- 潜在的な過敏症は、SMQ の「アナフィラキシー（狭域）」および「重症皮膚副作用（狭域）」により特定
- 潜在的な肝毒性は、DILI の標準的な臨床検査値基準により特定

肝毒性を評価するため、試験期間中（フォローアップ期間を含む）に以下の基準に該当した被験者の例数および割合を、投与（要約した投与条件）別に要約すると共に、すべての投与条件の集計結果を示した。

- アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) ：基準範囲上限値 (ULN) の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) ：ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超
- アルカリホスファターゼ：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超

試験期間中に得られた臨床検査値の最悪値を使用した。ベースライン後に最悪値が得られた被験者のみを集計に含めた。ベースライン後の臨床検査値が上記のいずれかの基準に該当する被験者で、当該検査項目のベースライン値が欠測値であった場合、ベースライン後の臨床検査値を集計に含めた。

各基準は相互排他的でなかったため、複数のカテゴリーが定義されている臨床検査項目については、1 例の被験者を該当する各カテゴリーで集計した（すなわち、ALT 値が ULN の 10 倍超の被験者は、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超のすべてのカテゴリーで集計した）。

臨床検査値が上記基準のいずれかに該当した被験者について、すべての肝機能検査値の一覧を提示した。

18.2 結果／結論の要約

18.2.1 症例の内訳および解析対象集団

男性被験者 52 例を本試験に組み入れ（ケトコナゾールとの相互作用を評価する群に 26 例、リファンピシンとの相互作用を評価する群に 26 例）、48 例が試験を完了した（表 18-1）。4 例が同意を撤回し試験を完了しなかった。52 例全例が男性であり、52 例中 49 例 (94.2%) が白人であった。両投与群の基準値の特性は同様であった（表 18-2）。

2 例はすべてのケトコナゾール投与を完了しなかった。被験者番号[redacted]は、Day 14 のイサブコナゾール投与後（ケトコナゾール投与開始前）に試験を中止し、被験者番号[redacted]は、Day 42 のケトコナゾール投与後に試験を中止した。

2 例はすべてのリファンピシン投与を完了しなかった。被験者番号[redacted]および[redacted]は、それぞれ Day 14 および Day 9 のイサブコナゾール投与後（リファンピシン投与開始前）に試験を中止した。

18.2.2 薬物動態

イサブコナゾールの薬物動態パラメータのケトコナゾール併用による変化を統計解析したところ、イサブコナゾール単独投与との比較で、イサブコナゾールの AUC_{last}、AUC_{inf} および AUC_{tau} の平均値はそれぞれ 136%、193%および 61%増加し、平均 C_{max} は 51%上昇した（表 18-3）。イサブコナゾールの薬物動態パラメータのリファンピシン併用による変化の統計解析を表 18-4 に示す。リファンピシン併用時には、イサブコナゾール単独投与との比較で、イサブコナゾールの AUC_{last}、AUC_{inf} および AUC_{tau} の平均値がそれぞれ 97%、97%および 90%減少し、平均 C_{max} が 75%低下した。

イサブコナゾールとケトコナゾールまたはリファンピシンを併用経口投与したとき、すべての血漿中 BAL8728 濃度が定量下限 (LLOQ) を下回った。イサブコナゾール経口投与後の不活性分解生成物 BAL8728 の薬物動態パラメータを Day 14 および Day 57 に算出する計画であったが、すべての濃度が LLOQ 未満であったため、SAP 改訂版に従って算出しなかった。

18.2.3 安全性

イサブコナゾールをケトコナゾール 200 mg またはリファンピシン 600 mg の反復投与と併用したとき、イサブコナゾールの忍容性は比較的良好であった。ほとんどの有害事象が軽度であり、治験薬の投与中止に至らなかった。ケトコナゾールとの相互作用を評価した群では、有害事象の発現例数および発現件数は、イサブコナゾール単独投与後で 18 例に 54 件、ケトコナゾール単独投与後で 10 例に 12 件、イサブコナゾールとケトコナゾールの併用投与後で 19 例に 43 件であった（表 18-5）。リファンピシンとの相互作用を評価した群では、有害事象の発現例数および発現件数は、イサブコナゾール単独投与後で 19 例に 53 件、リファンピシン単独投与後で 19 件に 31 件、イサブコナゾールとリファンピシンの併用投与後で 15 例に 35 件であった（表 18-6）。

全体として、発現割合が最も高かった有害事象は、下痢、頭痛、悪心および疲労であった。治験薬投与との因果関係がある有害事象のうち、発現割合が最も高かったものは、下痢 (38.5%) 、頭痛 (36.5%) 、悪心 (23.1%) 、疲労、浮動性めまいおよび咽喉頭疼痛（各 11.5%）であった。大多数の有害事象は程度が軽度または中等度であった。1 例（被験者番号 [redacted] ）は、イサブコナゾールとリファンピシンの併用投与期間中に重度の有害事象（アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加）を発現した。Day 36（有害事象発現日）に報告された ALT は 84 U/L であった。治験薬投与期間中の ALT は 84～179 U/L の範囲であり、フォローアップ期間には 844 U/L まで上昇した。同事象の治療は行われず、治験薬用量は変更されなかった。同事象は重篤な有害事象 (SAE) と判断され、最終的に Day 183 に回復した。その他に SAE は報告されなかった。試験期間中に死亡例および有害事象による中止例は認められなかった。

イサブコナゾール単独投与後およびイサブコナゾールとケトコナゾールまたはリファンピシンの併用投与期間には、臨床検査値異常の発現頻度は低かった。大部分の臨床検査値の悪化は各 1 例に報告された。肝機能検査値が事前に規定した基準に合致した被験者は 5 例であり、基準に合致した時期は、2 例がイサブコナゾール単独投与期間（ALT および AST の上昇、ビリルビン上昇）、3 例がイサブコナゾールとリファンピシンの併用投与期間｛ALT 上昇（2 例）ならびに ALT および AST の上昇（1 例）｝であった。イサブコナゾールとリファンピシンの併用投与期間に ALT 上昇が認められた 2 例のうち、1 例はリファンピシン単独投与期間にも

ALT 上昇の基準に合致した。ALT/AST の変化に伴い、ビリルビン値の異常は認められなかった。試験期間中に潜在的な DILI 事象を発現した被験者は 2 例であった。

バイタルサイン測定値には、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかったが、例外として、イサブコナゾールとリファンピシンの併用投与期間に有害事象（起立性低血圧）が 1 例（被験者番号 ■）に発現した。同有害事象は発現日に回復した。同有害事象の治療は行われなかった。試験期間中に 12 誘導心電図所見の異常は報告されず、身体診察所見から臨床的に重要な異常は認められなかった。

18.2.4 結論

ケトコナゾールを併用投与したとき、イサブコナゾール単独投与との比較で、イサブコナゾールの AUC_{last}、AUC_{inf} および AUC_{tau} の平均値はそれぞれ 136%、193%および 61%増加し、平均 C_{max} は 51%上昇した。リファンピシンを併用投与したとき、イサブコナゾール単独投与との比較で、イサブコナゾールの AUC_{last}、AUC_{inf} および AUC_{tau} の平均値はそれぞれ 97%、97%および 90%減少し、平均 C_{max} は 75%低下した。

イサブコナゾール投与後の血漿中 BAL8728 濃度は定量下限を下回ったため、BAL8728 の薬物動態は評価しなかった。

イサブコナゾールをケトコナゾールまたはリファンピシンの反復投与と併用したとき、イサブコナゾールの忍容性は良好であった。イサブコナゾール単独投与後およびケトコナゾールまたはリファンピシン併用投与時には、臨床検査値異常の発現頻度は低かった。多くの臨床検査値の悪化は各 1 例で報告された。肝機能検査値異常は 5 例で認められた。有害事象、バイタルサイン、心電図および身体診察データに基づくと、安全性上の懸念は認められなかった。

表 18-1 被験者の内訳

Analysis Sets and Disposition	Isavuconazole + Ketoconazole (n = 26)	Isavuconazole + Rifampicin (n = 26)	Total (n = 52)
n (%)			
Safety population	26 (100%)	26 (100%)	52 (100%)
Pharmacokinetic analysis set	26 (100%)	26 (100%)	52 (100%)
Study discontinuation†			
Yes	2 (7.7%)	2 (7.7%)	4 (7.7%)
No	24 (92.3%)	24 (92.3%)	48 (92.3%)

All subjects who received at least one dose of study drug (safety population). All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary plasma pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (PKAS).

PKAS: pharmacokinetic analysis set.

† Subjects who did not complete the study.

Source: 9766-CL-0005（WSA-CP-005）試験 CSR Section 12.1, Table 16 and Table 17（5.3.3.4-1）

表 18-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter Category/Statistic	Isavuconazole + Ketoconazole (n = 26)	Isavuconazole + Rifampicin (n = 26)	Total (n = 52)
Age (years)			
Mean (SD)	37.0 (12.45)	39.2 (14.36)	38.1 (13.35)
Median	36.0	35.0	36.0
Min - Max	19 – 64	19 – 64	19 – 64
Race, n (%)			
White	25 (96.2%)	24 (92.3%)	49 (94.2%)
Black	1 (3.8%)	0	1 (1.9%)
Asian	0	1 (3.8%)	1 (1.9%)
Other†	0	1 (3.8%)	1 (1.9%)
Sex, n (%)			
Male	26 (100%)	26 (100%)	52 (100%)
Weight (kg)			
Mean (SD)	82.73 (12.033)	83.42 (10.360)	83.07 (11.122)
Median	84.45	83.55	84.10
Min - Max	60.7 – 109.6	63.7 – 105.1	60.7 – 109.6
Height (cm)			
Mean (SD)	183.7 (7.71)	182.7 (6.34)	183.2 (7.01)
Median	184.5	182.0	183.0
Min - Max	169 – 201	169 – 194	169 – 201
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	24.42 (2.376)	25.00 (2.763)	24.71 (2.568)
Median	24.15	25.15	24.70
Min - Max	20.6 – 28.5	19.0 – 29.9	19.0 – 29.9

All subjects who received at least one dose of study drug (safety population).

BMI: body mass index, weight (kg)/height (m^2); Max: maximum; Min: minimum.

† Other race was reported as Latin American.

Source: 9766-CL-0005（WSA-CP-005）試験 CSR Section 12.1, Tables 2.1 and 2.2（5.3.3.4-1）

表 18-3 イサブコナゾールの単独投与時およびケトコナゾールとの併用投与時の血漿中薬物動態パラメータの統計解析 (PKAS)

Parameter	Number of Subjects		Geometric Least Squares Mean†	Ratio (%) Day 57/Day 14‡	90% CI of Ratio‡
AUC_{last} (h･ng/mL)	Isavuconazole alone (Day 14)	26	232215.7	236.5	213.7 – 261.7
	Isavuconazole + Ketoconazole (Day 57)	24	549167.7		
AUC_{inf} (h･ng/mL)§	Isavuconazole alone (Day 14)	26	254305.7	292.8	264.6 – 324.0
	Isavuconazole + Ketoconazole (Day 57)	24	744609.2		
AUC_{tau} (h･ng/mL)	Isavuconazole alone (Day 14)	26	42632.0	161.3	149.5 – 173.9
	Isavuconazole + Ketoconazole (Day 57)	24	68756.9		
C_{max} (ng/mL)	Isavuconazole alone (Day 14)	26	2734.7	151.1	139.3 – 163.9
	Isavuconazole + Ketoconazole (Day 57)	24	4131.5		

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary plasma pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf}, AUC_{tau} and C_{max} (PKAS). Based on a mixed model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

PKAS: pharmacokinetic analysis set

† The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.
§ Results for AUC_{inf} values were from all available subjects.

Source: 9766-CL-0005（WSA-CP-005）試験 CSR Section 12.4, Table 21.1（5.3.3.4-1）

表 18-4 イサブコナゾールの単独投与時およびリファンピシンとの併用投与時の血漿中薬物動態パラメータの統計解析 (PKAS)

Parameter	Number of Subjects		Geometric Least Squares Mean†	Ratio (%) Day 57/Day 14‡	90% CI of Ratio‡
AUC_{last} (h･ng/mL)	Isavuconazole alone (Day 14)	25	185520.4	2.90	2.48 – 3.40
	Isavuconazole + Rifampicin (Day 57)	24	5383.8		
AUC_{inf} (h･ng/mL)§	Isavuconazole alone (Day 14)	25	202447.8	2.78	2.32 – 3.33
	Isavuconazole + Rifampicin (Day 57)	24	5623.5		
AUC_{tau} (h･ng/mL)	Isavuconazole alone (Day 14)	25	37104.3	10.17	9.36 – 11.04
	Isavuconazole + Rifampicin (Day 57)	24	3772.5		
C_{max} (ng/mL)	Isavuconazole alone (Day 14)	25	2337.5	24.98	23.04 – 27.08
	Isavuconazole + Rifampicin (Day 57)	24	583.9		

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary plasma pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf}, AUC_{tau} and C_{max} (PKAS). Based on a mixed model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

PKAS: pharmacokinetic analysis set.

† The exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.
§ Results for AUC_{inf} values were from all available subjects.

Source: 9766-CL-0005（WSA-CP-005）試験 CSR Section 12.4, Table 21.2（5.3.3.4-1）

表 18-5 治験薬投与後に発現した有害事象（発現割合が 5%超）の要約（ケトコナゾールとの相互作用の評価群）（安全性解析対象集団）

MedDRA (v8.1) SOC Preferred Term	**Isavuconazole alone†** **(n = 26)**	**Ketoconazole alone‡** **(n = 25)**	**Isavuconazole + Ketoconazole§** **(n = 24)**
		n (%)	
Total subjects with at least one AE	18 (69.2%)	10 (40.0%)	19 (79.2%)
Overall total number of AEs	54	12	43
Gastrointestinal disorders	9 (34.6%)	2 (8.0%)	11 (45.8%)
Total number of AEs	11	2	21
Diarrhoea	5 (19.2%)	2 (8.0%)	7 (29.2%)
Nausea	2 (7.7%)	0	2 (8.3%)
Abdominal pain	3 (11.5%)	0	1 (4.2%)
Constipation	0	0	2 (8.3%)
Flatulence	0	0	2 (8.3%)
Vomiting	0	0	2 (8.3%)
Nervous system disorders	10 (38.5%)	0	5 (20.8%)
Total number of AEs	12	0	6
Headache	6 (23.1%)	0	4 (16.7%)
Somnolence	2 (7.7%)	0	0
General disorders and administration site conditions	8 (30.8%)	5 (20.0%)	3 (12.5%)
Total number of AEs	8	5	3
Fatigue	4 (15.4%)	2 (8.0%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (15.4%)	1 (4.0%)	2 (8.3%)
Total number of AEs	5	1	2
Rash papular	2 (7.7%)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (11.5%)	1 (4.0%)	2 (8.3%)
Total number of AEs	3	1	2
Myalgia	2 (7.7%)	0	0
Infections and infestations	3 (11.5%)	0	4 (16.7%)
Total number of AEs	3	0	4
Upper respiratory tract infection	3 (11.5%)	0	2 (8.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (11.5%)	1 (4.0%)	3 (12.5%)
Total number of AEs	3	1	3
Pharyngolaryngeal pain	3 (11.5%)	1 (4.0%)	2 (8.3%)
Psychiatric disorders	4 (15.4%)	1 (4.0%)	0
Total number of AEs	4	1	0
Insomnia	2 (7.7%)	0	0

All subjects who received at least one dose of study drug (safety population). Data are presented only for the subset of subjects in the safety population with a > 5% frequency of an individual AE preferred term. Multiple episodes of the same AE in one subject were counted only once. Treatment-emergent AEs were any AEs which occurred after treatment began and up to 28 days posttreatment.

AE: adverse event.

† Includes washout period: day 15 to day 35. Only AEs starting during the first treatment cycle were tabulated.
‡ Only AEs starting during the second treatment cycle were tabulated.
§ Only AEs starting during the third treatment cycle (extends to 28 days posttreatment) were tabulated.

Source: 9766-CL-0005（WSA-CP-005）試験 CSR Section 12.6, Tables 3.1, 3.2 and 3.3（5.3.3.4-1）

表 18-6 治験薬投与後に発現した有害事象（発現割合が 5%超）の要約（リファンピシンとの相互作用の評価群）（安全性解析対象集団）

MedDRA (v8.1) SOC Preferred Term	**Isavuconazole alone† (n = 26)**	**Rifampicin alone‡ (n = 24)**	**Isavuconazole + Rifampicin§ (n = 24)**
		n (%)	
Total subjects with at least one AE	19 (73.1%)	19 (79.2%)	15 (62.5%)
Overall total number of AEs	53	31	35
Gastrointestinal disorders	11 (42.3%)	5 (20.8%)	9 (37.5%)
Total number of AEs	19	7	13
Diarrhoea	9 (34.6%)	2 (8.3%)	3 (12.5%)
Nausea	5 (19.2%)	2 (8.3%)	3 (12.5%)
Constipation	0	2 (8.3%)	0
Flatulence	1 (3.8%)	0	2 (8.3%)
Vomiting	1 (3.8%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)
Gingivitis	2 (7.7%)	0	1 (4.2%)
Nervous system disorders	10 (38.5%)	8 (33.3%)	6 (25.0%)
Total number of AEs	11	8	8
Headache	6 (23.1%)	5 (20.8%)	6 (25.0%)
Dizziness	4 (15.4%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)
General disorders and administration site conditions	3 (11.5%)	3 (12.5%)	4 (16.7%)
Total number of AEs	4	4	4
Fatigue	3 (11.5%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)
Irritability	0	2 (8.3%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (11.5%)	3 (12.5%)	2 (8.3%)
Total number of AEs	3	3	2
Rash papular	2 (7.7%)	0	1 (4.2%)
Renal and urinary disorders	2 (7.7%)	7 (29.2%)	0
Total number of AEs	2	7	0
Chromaturia	1 (3.8%)	7 (29.2%)	0
Infections and infestations	3 (11.5%)	0	2 (8.3%)
Total number of AEs	3	0	2
Upper respiratory tract infection	2 (7.7%)	0	2 (8.3%)

All subjects who received at least one dose of study drug (safety population). Data are presented only for the subset of subjects in the safety population with a > 5% frequency of an individual AE preferred term. Multiple episodes of the same AE in one subject were counted only once. Treatment-emergent AEs were any AEs which occurred after treatment began and up to 28 days posttreatment.

AE: adverse event.

† Includes washout period: day 15 to day 35. Only AEs starting during the first treatment cycle were tabulated.
‡ Only AEs starting during the second treatment cycle were tabulated.
§ Only AEs starting during the third treatment cycle (extends to 28 days posttreatment) were tabulated.

Source: 9766-CL-0005（WSA-CP-005）試験 CSR Section 12.6, Tables 3.1, 3.2 and 3.3（5.3.3.4-1）

19. 9766-CL-0006（WSA-CP-006）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-2］

19.1 概要

19.1.1 試験の標題

健康男性被験者にプロドラッグ BAL8557 を経口投与したときの BAL4815 とワーファリンとの間の薬物動態学的相互作用の評価

19.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], M.D.

19.1.3 治験実施医療機関

本試験は[redacted]｛アリゾナ州フェニックス（米国）｝で実施した。

19.1.4 公表文献

なし

19.1.5 試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

19.1.6 開発フェーズ

I 相

19.1.7 試験の目的

19.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、ワーファリン 10 mg を単回経口投与したときの薬物動態に、イサブコナゾール 100 mg/日の反復経口投与が及ぼす影響を評価することであった（Day 1 と比較した時の Day 29 の薬物動態プロファイル）。

19.1.7.2 副次目的

副次目的は以下の 4 つであった。

- 健康男性被験者にイサブコナゾールを反復経口投与したときの安全性および忍容性を評価する。
- イサブコナゾールを反復経口投与したときの薬物動態に、ワーファリンの単回経口投与が及ぼす影響を評価する（Day 28 または Day 29 のトラフ値を Day 30 のトラフ値と比較）。

- ワーファリン 10 mg を単独で単回経口投与したとき、またはイサブコナゾール反復経口投与後に単回経口投与したときの忍容性を評価する。
- ワーファリン 10 mg を単独で単回経口投与したとき、またはイサブコナゾール反復経口投与後に単回経口投与したときのプロトロンビン時間（国際標準比、PT-INR）および PT-INR の AUC を評価する。

19.1.8 試験方法

本試験は、第 I 相、単施設、反復投与、非盲検試験であった。健康男性 12 例が、Day 1 の治験薬初回投与の 1～21 日前に試験参加のスクリーニングを受けた。一晩 10 時間以上絶食の後、Day 1 にワーファリン 10 mg を単回経口投与した。7 日間の休薬期間（Day 2～Day 8）を設けた後、Day 9 にイサブコナゾールの負荷用量 400 mg を投与した。Day 10～Day 28 にイサブコナゾールの維持用量 100 mg/日を投与した。Day 29 にイサブコナゾール 100 mg を投与し、その 2 時間後にワーファリン 10 mg を投与した。Day 30～Day 36 にイサブコナゾール 100 mg を単独投与した。

全試験期間中の計画した評価時点で、安全性、薬物動態および薬力学の評価を実施した。

フォローアップ来院は、Day 46±2｛治験薬最終投与 (Day 36) の 10±2 日後｝に行った。フォローアップ来院時に血漿中イサブコナゾール濃度が 100 ng/mL より高かった被験者では、Day 61±2｛治験薬最終投与 (Day 36) の 25±2 日後｝に追加の採血を実施した。Day 61±2 時点でも血漿中イサブコナゾール濃度が 100 ng/mL より高かった被験者では、Day 76±3｛治験薬最終投与 (Day 36) の 40±3 日後｝に追加の採血を実施した。

19.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

健康被験者 12 例を組み入れる計画であり、予定通り 12 例を試験に組み入れ、全例を解析対象とした。12 例全例を安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団および薬力学解析対象集団（PKAS および PDAS）とした。

19.1.10 診断と主な選択基準

18～45 歳の健康男性で、腎機能が正常（クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以上）かつ肝機能検査値が基準範囲内であり、PT-INR が基準範囲内（0.9～1.15）の者を対象とした。血液凝固を阻害する薬剤（アセチルサリチル酸、非ステロイド系抗炎症薬など）を試験開始前 2 週間以内に使用することを禁止した。

19.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

Day 1：ワーファリン 10 mg（Coumadin®10 mg 錠 1 錠）を水道水 150 mL と共に単独で単回経口投与

Day 9：イサブコナゾール 400 mg（100 mg カプセル 4 個）（負荷用量）を水道水 150 mL と共に単回経口投与

Day 10～Day 28：イサブコナゾール（100 mg カプセル 1 個）（維持用量）を 1 日 1 回、水道水 150 mL と共に経口投与

Day 29：イサブコナゾール（100 mg カプセル 1 個）を水道水 150 mL と共に単回経口投与し、その 2 時間後にワーファリン 10 mg（Coumadin®10 mg 錠 1 錠）を水道水 150 mL と共に単回経口投与

Day 30～Day 36：イサブコナゾール（100 mg カプセル 1 個）（維持用量）を 1 日 1 回、水道水 150 mL と共に経口投与

イサブコナゾール 100 mg 経口硬カプセルのロット番号：2048-5020

Coumadin は市販品を購入した。

19.1.12 投与期間（または試験期間）

20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

19.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

19.1.14 評価基準

19.1.14.1 薬物動態

薬物動態パラメータは、R-ワーファリンおよび S-ワーファリンの AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、見かけの経口クリアランス (CL/F) 、消失相における見かけの分布容積 (V_z/F) および $T_{1/2}$ と、イサブコナゾールおよび該当する場合には BAL8728 の反復投与期間中の投与前濃度 (C_{trough}) 測定値とした。その他のパラメータを必要に応じて算出した。R-ワーファリンおよび S-ワーファリンの薬物動態評価の主要薬物動態パラメータは、Day 1 および Day 29 における AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} とした。

19.1.14.2 薬力学

PT-INR および部分トロンボプラスチン時間 (PTT) の薬力学解析に用いる血液検体を、予定した評価時点で採取した。薬力学パラメータとして、PT-INR および PTT の AUC｛AUC (PT-INR) および AUC (PTT) ｝ならびに PT-INR および PTT の最大値{Max (PT-INR) および Max (PT-INR) ｝を算出した。

19.1.14.3 安全性

安全性評価項目は、有害事象 (AE) 、安全性臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固検査、尿検査およびクレアチニンクリアランス算出）、バイタルサイン（血圧、脈拍数および体温）、12 誘導心電図 (ECG) および身体検査とし、予定した評価時点で評価した。

19.1.15 統計手法

安全性解析対象集団は、治験薬（ワーファリンまたはイサブコナゾール）を 1 回以上投与されたすべての健康被験者とした。PKAS は、主要薬物動態パラメータを算出するのに十分な数の血液検体が採取されたと、薬物動態担当者により判断されたすべての健康被験者とした。

PDAS は、主要薬力学パラメータを算出するのに十分な数の血液検体が採取されたと、薬物動態担当者により判断されたすべての健康被験者とした。

- 薬物動態

  各評価時点の血漿中濃度および薬物動態パラメータは、一覧表、表およびグラフに適宜提示した。記述・要約統計量として、被験者数、算術平均、幾何平均、変動係数 (CV) 、標準偏差 (SD) 、最小値、中央値および最大値を適宜求めた。BAL4815 の反復投与が R-ワーファリンおよび S-ワーファリンの薬物動態に及ぼす影響は、試験日を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、ワーファリンの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の自然対数変換値を解析することによって評価した。Day 1 に対する Day 29 の幾何最小二乗平均値の比およびその 90%信頼区間 (CI) を提示した。

- 薬力学

  薬力学パラメータは、一覧表、表およびグラフに適宜提示した。記述・要約統計量として、被験者数、算術平均、幾何平均、CV、SD、最小値、中央値および最大値を適宜求めた。個別被験者データの半数以上が 0 であった場合、SD および CV を算出しなかった。BAL4815 が PT-INR および PTT に及ぼす影響は、試験日を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、AUC (PT-INR) 、AUC (PTT) 、Max (PT-INR) および Max (PTT) の自然対数変換値を解析することによって評価した。Day 1 に対する Day 29 の幾何最小二乗平均値の比およびその 90% CI を提示した。

- 安全性

  連続変数のデータについては、平均、SD、中央値、最小値、最大値および観測数を提示し、カテゴリカル変数のデータについては、頻度および百分率を提示した。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) および治験薬投与との因果関係がある AE は、器官別大分類別、基本語 (PT) 別、最も高い程度別および治験薬との因果関係別の発現割合により要約した。TEAE 以外の AE は別の一覧表に提示した。各評価時点におけるバイタルサインおよび各安全性臨床検査項目の記述統計量を表に示した。バイタルサインおよび安全性臨床検査値が規定した基準範囲外となった被験者数を表に示した。各臨床検査項目について、検査値の悪化が認められた被験者の例数を、評価時点別の表にした。異常な身体検査所見の発現割合を、評価時点別の表にした。心電図パラメータのベースラインからの変化量の要約を、ベースライン後の評価時点別の表にした。

19.2 結果／結論の要約

19.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 12 例を本試験に組み入れ、すべての解析集団が全 12 例であった。試験の早期中止例はいなかった。本試験に組み入れた被験者は、すべての選択基準を満たし、かつ、いずれの除外基準にも抵触しなかった。治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。平均ボディマス指数 (BMI) は 25.57 kg/m^2 であり、既往歴および現病歴はなく、吸入性アレルゲンや食物、接触性および薬物に対するアレルギーは報告されなかった。血清学的検査、薬物乱用検査およ

び尿中アルコール検査の結果はすべて陰性であり、アルコールおよびカフェインの摂取者ならびに喫煙者はいなかった。

表 19-1 人口統計学的特性および他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter Category/Statistic	Total
Number of healthy subjects in safety population	12 (100%)
Age (years)	
Mean	30.4
SD	7.74
Median	28.5
Minimum - Maximum	22 - 45
Race	
White	2 (16.7%)
Other: Hispanic	10 (83.3%)
Weight (kg)	
Mean	74.45
SD	11.716
Median	78.60
Minimum - Maximum	56.2 – 89.9
Height (cm)	
Mean	170.3
SD	5.64
Median	170.0
Minimum - Maximum	161 - 179
Body mass index (kg/m^2)	
Mean	25.57
SD	2.890
Median	26.40
Minimum - Maximum	20.5 – 29.4

Safety Population: all healthy subjects who received at least 1 administration of warfarin or isavuconazole.
Source: 9766-CL-0006（WSA-CP-006）試験 CSR Section 12.1, Table 2.1 and Table 2.2（5.3.3.4-2）

試験期間中に治験薬以外の薬剤を併用した被験者は 4 例であった。被験者 No. [redacted] は、Day 7 および Day 8 に AE 皮膚乾燥に対してビタミン A+ビタミン D 軟膏を使用し、Day 7 に AE 皮膚乾燥に対してワセリンを使用したほか、Day 12、Day 13 および Day 30 に 2 件の AE 口唇乾燥に対してワセリンを使用した。被験者 No. [redacted] は、Day 10 に AE 皮膚亀裂に対してワセリンを使用した。被験者 No. [redacted] は、AE 咽喉頭疼痛に対する局所処置（報告者用語：生理食塩水による含漱）のため、Day 30 に治験薬以外の医薬品を使用した。被験者 No. [redacted] も、AE 咽喉頭疼痛に対する局所処置（報告者用語：生理食塩水による含漱）のため、Day 31、Day 32 および Day 33 に治験薬以外の医薬品を使用した。

19.2.2 薬物動態

イサブコナゾールの併用投与により、S-ワーファリンの AUC_{inf} がわずかに (13%) 増加した。AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は、影響なしの範囲（80%～125%）内であり、イサブコナゾールと S-ワーファリンとの間に相互作用は認められなかった。

表 19-2 幾何平均比による薬物相互作用の評価：イサブコナゾールが S-ワーファリンの薬物動態に及ぼす影響

Pharmacokinetic Parameters	Geometric Least Squares Mean †		Geometric Least Squares Mean †		Ratio (%) Day 29/Day 1 ‡	90% CI For Ratio ‡
	n	Day 1	n	Day 29		
AUC_{last} (ng･h/mL)	12	16613.6	12	17920.9	107.87	(99.26, 117.23)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	11	17072.6	12	19337.9	113.27	(103.35, 124.14)
C_{max} (ng/mL)	12	627.99	12	657.94	104.77	(91.15, 120.42)

Based on a mixed model of natural log-transformed parameters with day as a fixed effect and subject as a random effect.
† The exponential value of the least squares mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.
Source: 9766-CL-0006（WSA-CP-006）試験 CSR Section 12.4, Table 19.1（5.3.3.4-2）

イサブコナゾールの併用投与により、R-ワーファリンの AUC_{inf} がわずかに (9%) 増加した。AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何最小二乗平均値の比の 90% CI は、影響なしの範囲（80%～125%）内であり、イサブコナゾールと R-ワーファリンとの間に相互作用は認められなかった。

表 19-3 幾何平均比による薬物相互作用の評価：イサブコナゾールが R-ワーファリンの薬物動態に及ぼす影響

Pharmacokinetic Parameters	Geometric Least Squares Mean †		Geometric Least Squares Mean †		Ratio (%) Day 29/Day 1 ‡	90% CI For Ratio ‡
	n	Day 1	n	Day 29		
AUC_{last} (ng･h/mL)	12	20214.1	12	21696.6	107.33	(100.98, 114.09)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	12	22668.7	11	24709.7	109.00	(101.13, 117.49)
C_{max} (ng/mL)	12	444.31	12	442.88	99.68	(90.78, 109.45)

Based on a mixed model of natural log-transformed parameters with day as a fixed effect and subject as a random effect.
† The exponential value of the least squares mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.
Source: 9766-CL-0006（WSA-CP-006）試験 CSR Section 12.4, Table 19.2（5.3.3.4-2）

本試験の結果、イサブコナゾールの反復投与は S-ワーファリンおよび R-ワーファリンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

19.2.3 薬力学

ワーファリン 10 mg を単回経口投与後の PTT（AUC および最大値）は、単独投与時とイサブコナゾール反復経口投与との併用時との間で同程度であった。したがって、イサブコナゾール反復経口投与の併用は、PPT に対するワーファリンの薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。

表 19-4 幾何平均比による PTT の比較

Pharmacodynamic Parameters	Geometric Least Squares Mean †		Geometric Least Squares Mean †		Ratio (%) Day 29/Day 1 ‡	90% CI For Ratio ‡
	n	Day 1	n	Day 29		
AUC(PTT) (h･s)	12	1938.2	12	1919.1	99.02	(97.78, 100.26)
Max(PTT) (s)	12	13.656	12	12.889	94.38	(90.93, 97.96)

Based on a mixed model of natural log-transformed parameters with day as a fixed effect and subject as a random effect.
AUC(PTT): area under the plasma concentration-time curve for partial thromboplastin time; Max(PTT): maximum observed partial thromboplastin time.
† The exponential value of the least squares mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values are expressed as percentages.
Source: 9766-CL-0006（WSA-CP-006）試験 CSR Section 12.5, Table 19.3（5.3.3.4-2）

ワーファリン 10 mg を単回経口投与後の PT-INR（AUC および最大値）は、ワーファリン単独投与時とイサブコナゾール反復経口投与の併用時との間で同程度であった。したがって、イサブコナゾール反復経口投与の併用は、PT-INR に対するワーファリンの薬力学的作用に影響を及ぼさなかった。

表 19-5 幾何平均比による PT-INR の比較

Pharmacodynamic Parameters	Geometric Least Squares Mean †		Geometric Least Squares Mean †		Ratio (%) Day 29/Day 1 ‡	90% CI For Ratio ‡
	n	Day 1	n	Day 29		
AUC(PT-INR) (h)	12	184.98	12	183.26	99.07	(97.72, 100.43)
Max(PT-INR)	12	1.3206	12	1.2354	93.54	(90.33, 96.87)

Based on a mixed model of natural log-transformed parameters with day as a fixed effect and subject as a random effect.
AUC(PT-INR): area under the plasma concentration-time curve for prothrombin time-International Normalized Ratio; Max(PT-INR): maximum observed prothrombin time-International Normalized Ratio.
† The exponential value of the least squares mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values are expressed as percentages.
Source: 9766-CL-0006（WSA-CP-006）試験 CSR Section 12.5, Table 19.3（5.3.3.4-2）

19.2.4 安全性

試験期間中、死亡例、重篤な AE および早期中止に至る AE は報告されなかった。試験期間中、TEAE の発現例数（発現割合）および発現件数は、6 例 (50.0%) に 19 件であった。

表 19-6 健康被験者で報告された治験薬投与後に発現した AE の投与サイクル別の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA (version 8.1) **System Organ Class** Preferred Term	**First Treatment Cycle**	**Second Treatment Cycle**	**Third Treatment Cycle**
Total healthy subjects in safety population	12 (100.0%)	12 (100.0%)	12 (100.0%)
All System Organ Classes			
Any AE	**5 (41.7%)**	**3 (25.0%)**	**4 (33.3%)**
Total number of AEs	**8**	**6**	**7**
Nervous System Disorders	**2 (16.7%)**	**2 (16.7%)**	**1 (8.3%)**
Dizziness	1 (8.3%)	1 (8.3%)	0
Headache	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)
Somnolence	1 (8.3%)	0	0
Total number of AEs	2	2	1
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**3 (25.0%)**	**1 (8.3%)**	**0**
Dry skin	2 (16.7%)	0	0
Alopecia	0	1 (8.3%)	0
Erythema	1 (8.3%)	0	0
Skin disorder	1 (8.3%)	0	0
Skin fissures	1 (8.3%)	0	0
Total number of AEs	5	1	0
Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders	**0**	**1 (8.3%)**	**2 (16.7%)**
Pharyngolaryngeal pain	0	1 (8.3%)	2 (16.7%)
Rhinorrhoea	0	0	1 (8.3%)
Total number of AEs	0	1	3
Gastrointestinal Disorders	**0**	**1 (8.3%)**	**1 (8.3%)**
Diarrhoea	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)
Lip dry	0	1 (8.3%)	0
Proctalgia	0	0	1 (8.3%)
Total number of AEs	0	2	2
Investigations	**0**	**0**	**1 (8.3%)**
Weight decreased	0	0	1 (8.3%)
Total number of AEs	0	0	1
Vascular Disorders	**1 (8.3%)**	**0**	**0**
Vasodilatation	1 (8.3%)	0	0
Total number of AEs	1	0	0

Safety Population: all healthy subjects who received at least 1 administration of warfarin or isavuconazole.
First treatment cycle: Day 1 to day 8, warfarin.
Second treatment cycle: Day 9 to day 28, isavuconazole.
Third treatment cycle: Day 29 to 28 days posttreatment, warfarin plus isavuconazole.
A treatment-emergent AE is any AE which occurs after treatment beginning and up to 28 days posttreatment.
AEs were tabulated for the treatment cycle in which they started. Multiple episodes of the same AE in 1 healthy subject were counted only once per treatment cycle.
AE: adverse event.
Source: 9766-CL-0006（WSA-CP-006）試験 CSR Section 12.6, Table 3.1（5.3.3.4-2）

健康被験者で発現割合が最も高かった TEAE は、咽喉頭疼痛｛3 例 (25.0%) ｝、皮膚乾燥および頭痛｛いずれも 2 例 (16.7%) ｝であった。その他の TEAE はいずれも発現例数（発現割合）が 1 例 (8.3%) であった。TEAE の発現割合が最も高かった器官別大分類は、第 1 投与サイクルでは皮膚および皮下組織障害（3 例に 5 件）、第 2 投与サイクルでは神経系障害（2 例に 2 件）、第 3 投与サイクルでは呼吸器、胸郭および縦隔障害（2 例に 3 件）であった。報告され

た TEAE はいずれも程度が軽度であり、治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと治験責任医師により判断され、試験終了までに回復した。TEAE 以外の AE は報告されなかった。

乳酸脱水素酵素については、ベースライン｛Day 1（投与前）｝からの有害な低下（基準範囲を下回る値と定義）が認められた被験者の割合が、Day 9（投与 24 時間後）、Day 28（投与前）および Day 29（投与 24 時間後）に高かった。Day 9（投与 24 時間後）、Day 28（投与前）および Day 29（投与 24 時間後）には、乳酸脱水素酵素の平均値も低下した。

バイタルサイン測定値にはいかなる傾向も認められず、心電図および身体検査所見の異常は報告されなかった。

19.2.5 結論

イサブコナゾール 100 mg/日の反復経口投与は、安全であり忍容性は良好であった。イサブコナゾール投与は、R-ワーファリンおよび S-ワーファリンの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。さらに、血漿中濃度が定常状態付近に達するまでイサブコナゾール 100 mg を反復投与したとき、薬力学パラメータである PT-INR および PTT に影響を及ぼさなかった。

20. 9766-CL-0007（WSA-CP-007）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-3］

20.1 概要

20.1.1 試験の標題

健康男性被験者にプロドラッグ BAL8557 の反復経口投与とシクロスポリンまたはタクロリムスの単回投与を併用したときの BAL4815 とシクロスポリンまたはタクロリムスとの間の薬物動態学的相互作用の評価

20.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

20.1.3 治験実施医療機関

本試験は[redacted]｛ノイウルム（ドイツ）｝で実施した。

20.1.4 公表文献

なし

20.1.5 試験期間

最長 48 日（スクリーニング期間を含む、フォローアップのための 1～3 回の来院を除く）
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

20.1.6 開発フェーズ

I 相

20.1.7 試験の目的

20.1.7.1 主要目的

主要目的は、イサブコナゾールの併用の有無がシクロスポリンまたはタクロリムスを単回投与したときの薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

20.1.7.2 副次目的

副次目的は、シクロスポリンまたはタクロリムスの併用の有無がイサブコナゾールを反復投与したときの安全性および忍容性に及ぼす影響を評価することであった。

20.1.8 試験方法

本試験は、健康男性被験者 52 例を対象とした単施設、非盲検、反復投与、クロスオーバー試験であった。各 26 例を投与群 A と投与群 B に割り付けた。投与群 A では、シクロスポリ

ンの単回投与にイサブコナゾールの反復投与を併用し、投与群 B では、タクロリムスの単回投与にイサブコナゾールの反復投与を併用した。

Day 1 の治験薬初回投与の 1～21 日前に、試験前のスクリーニングを行った。スクリーニング項目は、病歴（既往歴、現病歴および治療歴）、身体検査、体重、身長、ボディマス指数｛BMI、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除することにより算出｝、肝炎およびヒト免疫不全ウイルスの血清学的検査、薬物乱用検査、アルコール呼気検査、バイタルサイン（脈拍数、血圧および口腔温）、クレアチニンクリアランス算出値などの安全性臨床検査および 12 誘導心電図 (ECG) とし、試験参加の適格性を確認した。本試験に組み入れた被験者は、Day −1 に治験実施医療機関に来院させ、投与群 A または B のいずれかに割り付けられた。10 時間以上絶食の後、Day 1 の朝にシクロスポリン 300 mg またはタクロリムス 5 mg を単回経口投与した。

薬物動態解析に用いる血液検体を、Day 1 の投与前（0 時間）から投与 120 時間後までの事前に規定した間隔で採取した。投与 48 時間後の薬物動態用血液検体の採取および Day 3 の安全性評価が完了するまで、被験者を入院させた。その後、一度退院させた後、投与 120 時間後までに規定された評価時点に、採血のために再来院させた。Day 7 の午後に再び入院させ、8 時間以上絶食の後、Day 8 にイサブコナゾールの負荷用量 400 mg を経口投与し、Day 9 にイサブコナゾールの維持用量 100 mg/日を投与した。その後退院させ、Day 10～Day 21 に来院にて、イサブコナゾールの維持用量 100 mg/日を投与した。Day 21 の午後に再び入院させ、10 時間以上絶食した。Day 22 の朝にイサブコナゾールの維持用量 100 mg/日を投与し、その 2 時間後にシクロスポリン 300 mg またはタクロリムス 5 mg を投与した。Day22 の投与後 120 時間の薬物動態用血液検体の採取および Day 27 の安全性評価が完了するまで、入院させた。Day 43（±2 日）（イサブコナゾール最終投与の 16±2 日後）に、フォローアップのために来院させ、薬物動態用血液検体の採取および安全性評価を実施した。血漿中イサブコナゾール濃度が 100 ng/mL より高かった被験者は、Day 57（±2 日）に再来院させ、必要に応じて Day 77（±3 日）にも再来院させた。

臨床検査（血液学的検査、肝機能の検査項目を含む血液生化学検査および尿検査）、バイタルサイン評価および標準的な 12 誘導心電図も、事前に規定した評価時点で実施した。

本試験は 3 つのサイクルから構成されている。サイクル 1 は Day 1～Day 7 であり、イサブコナゾール非併用時のシクロスポリン／タクロリムスの薬物動態データを収集した。サイクル 1 では、シクロスポリン／タクロリムスをウォッシュアウトする期間が Day 1～Day 7 に含まれている。サイクル 2 は Day 8～Day 21 であり、イサブコナゾールを単独で連日反復投与したときの薬物動態データを収集した。サイクル 3 は Day 22 から投与終了 28 日後までであり、イサブコナゾールとシクロスポリン／タクロリムスの併用投与時の薬物動態データを収集した。

20.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

被験者数は 52 例で設定した。52 例が試験に参加した（イサブコナゾール併用時および非併用時にシクロスポリンを投与された 26 例と、イサブコナゾール併用時および非併用時にタクロリムスを投与された 26 例）。52 例中 51 例が試験を完了した。本試験に組み入れた 52 例全例において安全性および薬物動態は評価可能であった。

20.1.10 診断と主な選択基準

18～45 歳の健康男性で、BMI が 18～30 kg/m^2、腎機能が正常（クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以上）かつ肝機能検査値が基準範囲内であり、スクリーニング前に同意文書によって同意する能力を有し、食事制限および喫煙制限を遵守でき、かつ遵守する意思があり、フォローアップ時に血漿中イサブコナゾール濃度が 100 ng/mL 未満となったことが確認されるまでの試験期間をとおして避妊を継続する意思がある者。

20.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

被験薬バルク（ロット番号 2048-5020）の剤形は硬カプセルであり、1 カプセル当たりのイサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) 含量は 186.3 mg（イサブコナゾール換算量 100 mg）であった。この被験薬は、最終包装および出荷のため、Basilea により [redacted] の [redacted] に供給された。シクロスポリン（Sandimmun Optoral® 100 mg カプセル）およびタクロリムス（Prograf® 5 mg カプセル）は、[redacted] により市販品が供給された。

20.1.12 投与期間（または試験期間）

Day −1 に、選択基準を満たし、なおかついずれの除外基準にも抵触しなかった 52 例を、投与群 A または投与群 B のいずれかに同例数となるように割り付けた（イサブコナゾールとの併用時および非併用時にシクロスポリンを投与する群と、イサブコナゾールとの併用時および非併用時にタクロリムスを投与する群に各 26 例）。以下すべての投与を実施した被験者を試験完了例とみなした。

- Day 1 にシクロスポリン 300 mg またはタクロリムス 5 mg の単回経口投与
- Day 8 にイサブコナゾールの負荷用量 400 mg の経口投与
- Day 9～Day 21 にイサブコナゾールの維持用量 100 mg/日の反復投与
- Day 22 にイサブコナゾール 100 mg とシクロスポリン 300 mg またはタクロリムス 5 mg の併用投与
- Day 23～Day 27 にイサブコナゾールの維持用量 100 mg/日の反復投与

20.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

20.1.14 評価基準

本試験では、有効性を評価しなかった。

20.1.14.1 薬物動態

イサブコナゾールがシクロスポリンまたはタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響を評価するために AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max} の解析をした。その他に解析をした薬物動態パラメータは、CL/F、$T_{1/2}$、T_{max} および V_z/F であった。

20.1.14.2 安全性

安全性評価項目は、有害事象 (AE) の評価（発生頻度、種類および程度）、臨床検査（血液学的検査、肝機能の検査項目を含む血液生化学検査、尿検査）、バイタルサイン測定（脈拍数、血圧および口腔温）、12 誘導心電図、身体検査所見とした。

20.1.15 統計手法

本試験で実施した統計手法の詳細は、original の統計計画書 (SAP) および post-hoc SAP 改訂第 1 版に示す。Astellas は、薬物動態評価および追加の安全性評価に対応するため、post-hoc SAP 拡大版を作成した。

本試験の主要目的は、治験実施計画書でなく、post-hoc SAP 改訂版の記載に従って解析した。副次目的は、original の SAP に従って評価した。本概要に示す統計手法は、post-hoc SAP 改訂第 1 版を反映している。

- 薬物動態

  薬物動態解析対象集団 (PKAS) は、主な全血中薬物動態パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max}）を 1 つ以上算出するために十分な血液検体数が採取されたと、薬物動態担当者により判断されたすべての被験者とした。シクロスポリンまたはタクロリムスの薬物動態にイサブコナゾールの併用投与が及ぼす影響 (Day 22) を、シクロスポリンまたはタクロリムスの単独投与時 (Day 1) との比較によって評価するため、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とし、シクロスポリンおよびタクロリムスの全血中 AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max} の自然対数変換値を分散分析にて解析した。シクロスポリンまたはタクロリムスの単独投与時 (Day 1) に対する併用投与時 (Day 22) の幾何最小二乗平均値の比およびその 90%信頼区間 (CI) を提示した。シクロスポリンおよびタクロリムスの解析は別々に実施した。

- 安全性

  安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。AE は器官別大分類 (SOC) 別および基本語 (PT) 別に、被験者別一覧表に提示すると共に、表に要約した。臨床検査値については、特定の臨床検査項目のうち、規定した基準範囲 (marked reference range) 外となった検査値および肝毒性を示唆する検査値を提示した。また、臨床的に重要と考えられるバイタルサインを、投与群ごとおよび規定来院ごとに要約し、さらに異常な心電図所見および身体検査所見も要約した。

  本試験で定義した治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) のうち、注目すべき有害事象を以下のように特定した。急性膵炎は、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「急性膵炎（狭域）」により特定した。潜在的な腎毒性は、血清クレアチニンがベースライン値の 2 倍となったことにより特定した。精神障害の AE は、MedDRA SOC「精神障害」に分類される一部の PT により特定した。血小板減少症は、血小板数が 100×10^9/L（SI 単位）未満であることにより特定した。潜在的な眼毒性は、MedDRA SOC「眼障害」に分類される一部の PT により特定した。潜在的な過敏症は、SMQ の「アナフィラキシー（狭域）」により特定した。潜在的な肝毒性は、薬物性肝障害 (DILI) の標準的な臨床検査値基準により特定した。

肝毒性を評価するため、試験期間中（フォローアップを含む）に以下の基準に該当した被験者数および被験者の割合を、投与群ごとに、シクロスポリンまたはタクロリムスの単独投与時、イサブコナゾールの単独投与時、シクロスポリンまたはタクロリムスとイサブコナゾールの併用投与時に分けて要約すると共に、これらの投与条件全体の集計結果を要約した。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ：基準値上限 (ULN) の 3 倍以上、ULN の 5 倍以上、ULN の 10 倍以上
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ：ULN の 3 倍以上、ULN の 5 倍以上、ULN の 10 倍以上
- 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍以上、ULN の 2 倍以上、ULN の 3 倍以上、ULN の 5 倍以上
- アルカリホスファターゼ：ULN の 1.5 倍以上、ULN の 2 倍以上、ULN の 3 倍以上、ULN の 5 倍以上

予定外来院時の検査値を含む検査値のうち、最悪値を使用した。上記の基準のいずれかに該当した被験者について、すべての肝機能検査値の一覧を提示した。

20.2 結果／結論の要約

20.2.1 症例の内訳および解析対象集団

被験者 52 例を本試験に組み入れ、51 例が試験を完了した。試験を完了した 51 例について、安全性および薬物動態の解析をした（表 20-1）。すべての被験者が白人男性であり、年齢の中央値は 35.0 歳、平均体重は 76.05 kg であった。人口統計学的特性および他の基準値の特性を、投与群別の表にした（表 20-2）。

Day 1 に、52 例全例にシクロスポリンまたはタクロリムスを単独で単回投与し、その後 Day 8～Day 21 では、51 例にイサブコナゾールを反復投与した。Day 22 に、25 例にシクロスポリンとイサブコナゾールを併用投与し、26 例にタクロリムスとイサブコナゾールを併用投与した。その後 Day 23～Day 27 に、シクロスポリン (Day 22) 投与後の 25 例にイサブコナゾールを反復投与し、タクロリムス (Day 22) 投与後の 26 例にイサブコナゾールを反復投与した。

1 例はシクロスポリンを単独で単回投与された後 (Day 1) 、被験者からの申し出により試験を中止した。

20.2.2 薬物動態

本試験の結果、イサブコナゾール（BAL8557 として投与）を負荷用量として 400 mg を経口投与した後に計 14 日間 100 mg を反復経口投与したとき、シクロスポリン 300 mg 単回投与時の薬物動態に及ぼす影響はわずかであることが示された（表 20-3）。イサブコナゾールの反復経口投与後、シクロスポリン 300 mg 単回経口投与時の C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf} はイサブコナゾール非併用時と比較してそれぞれ 9%、11%および 10%増加した。

イサブコナゾールの反復経口投与後、タクロリムス 5 mg 単回経口投与時の C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf} はイサブコナゾール非併用時と比較してそれぞれ 74%、78%および 79%増加した（表 20-4）。

イサブコナゾールの平均血漿中濃度推移は、Day 16～Day 18 にほぼ定常状態に到達した。いずれの投与群でも、不活性分解生成物 BAL8557 (BAL8728) の血漿中濃度は定量限界未満で検出されなかった。

20.2.3 安全性

イサブコナゾールの負荷用量 400 mg を Day 8 に単回経口投与した後に、Day 9～Day 27 に 100 mg を単独で反復経口投与し、かつ Day 22 にシクロスポリン 300 mg またはタクロリムス 5 mg の単回経口投与を併用したとき、忍容性は良好であった。全体として、TEAE を 1 件以上発現した被験者は 52 例中 40 例 (76.9%) であり、群別では、投与群 A で 26 例中 23 例 (88.5%) 、投与群 B で 26 例中 17 例 (65.4%) であった（表 20-5）。発現割合が最も高かった AE は、頭痛、疲労、悪心、鼻咽頭炎、咽喉頭疼痛および潮紅であった。試験期間中に死亡例、その他の重篤または重要な AE は報告されなかった。

いずれの投与群でも、臨床検査値の悪化または顕著な臨床検査値異常に一定の傾向は認められなかった。

心電図所見、バイタルサインまたは身体検査所見において臨床的に重要な影響が認められた被験者はいなかった。

20.2.4 結論

本試験の結果、イサブコナゾールを負荷用量として 400 mg を経口投与した後に計 14 日間 100 mg を反復経口投与したとき、シクロスポリン 300 mg 単回経口投与時の薬物動態に及ぼす影響はわずかであることが示された。イサブコナゾールの反復経口投与後、シクロスポリンの C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf} は、イサブコナゾール非併用時と比較してそれぞれ 9%、11%および 10%増加した。

イサブコナゾールの反復経口投与後、タクロリムス 5 mg 単回経口投与時の C_{max}、AUC_{last} および AUC_{inf} はイサブコナゾール非併用時と比較してそれぞれ 74%、78%および 79%増加した。

試験期間中に死亡例、その他の重篤または重要な AE は報告されなかった。いずれの投与群でも、臨床検査値の悪化または顕著な臨床検査値異常に一定の傾向は認められなかった。心電図所見、バイタルサインまたは身体検査所見において臨床的に重要な影響が認められた被験者はいなかった。

イサブコナゾールの負荷用量 400 mg を Day 8 に単回経口投与した後に、Day 9～Day 27 に 100 mg を単独で反復経口投与し、かつ Day 22 にシクロスポリン 300 mg またはタクロリムス 5 mg の単回経口投与を併用したとき、忍容性は良好であった。

表 20-1 投与群別の被験者の内訳

Number (%) of Subjects	Treatment Interaction Group with Isavuconazole		
	Cyclosporine (n = 26)	Tacrolimus (n = 26)	Total (n = 52)
Randomized	26	26	52
Safety population	26 (100%)	26 (100%)	52 (100%)
Pharmacokinetic analysis set	26 (100%)	26 (100%)	52 (100%)
Completed study	25 (96.2%)	26 (100%)	51 (98.1%)

All subjects who received at least one dose of study drug (safety population); all subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary whole blood pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (pharmacokinetic analysis set).

Source: 9766-CL-0007（WSA-CP-007）試験 CSR Section 12.1, Tables 16 and 17（5.3.3.4-3）

表 20-2 各投与群の人口統計学的特性および他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter Category/Statistic	Treatment Interaction Group with Isavuconazole		
	Cyclosporine (n = 26)	Tacrolimus (n = 26)	Total (n = 52)
Sex			
Male	26 (100%)	26 (100%)	52 (100%)
Race			
White	26 (100%)	26 (100%)	52 (100%)
Age (yr)			
Mean (SD)	35.2 (6.39)	32.2 (7.56)	33.7 (7.10)
Median	36.0	31.5	35.0
Min – Max	22 – 43	20 – 45	20 – 45
Weight (kg)			
Mean (SD)	77.86 (9.905)	74.24 (7.333)	76.05 (8.820)
Median	77.20	73.75	75.40
Min – Max	61.6 – 99.0	60.2 – 90.2	60.2 – 99.0
Height (cm)			
Mean (SD)	178.8 (6.37)	177.6 (4.96)	178.2 (5.69)
Median	179.5	177.0	177.0
Min – Max	166 – 191	164 – 189	164 – 191
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	24.30 (2.494)	23.55 (2.344)	23.93 (2.425)
Median	23.75	22.95	23.60
Min – Max	20.1 – 29.4	19.3 – 28.7	19.3 – 29.4
Consumed Alcohol			
No	9 (34.6%)	7 (26.9%)	16 (30.8%)
Yes	17 (65.4%)	19 (73.1%)	36 (69.2%)
Consumed Caffeine			
No	1 (3.8%)	7 (26.9%)	8 (15.4%)
Yes	25 (96.2%)	19 (73.1%)	44 (84.6%)
Smoked			
No	15 (57.7%)	11 (42.3%)	26 (50.0%)
Yes	11 (42.3%)	15 (57.7%)	26 (50.0%)

All subjects who received at least one dose of study drug (safety population).

BMI: body mass index, weight (kg)/height (m^2); Max: maximum; Min:minimum.

Source: 9766-CL-0007（WSA-CP-007）試験 CSR Section 12.6, Tables 2.1 and 2.2（5.3.3.4-3）

表 20-3 イサブコナゾールの併用投与がシクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Cyclosporine Alone (Day 1)		Cyclosporine With Isavuconazole (Day 22)		Ratio (%) Day 22/Day 1‡	90% CI for Ratio (%)‡
	n	Geometric LS Mean†	n	Geometric LS Mean†		
AUC_{last} (h・ng/mL)	26	6332.86	25	7030.94	111.02	(100.55, 122.59)
AUC_{inf} (h・ng/mL)	25	6657.09	25	7331.79	110.14	(99.61, 121.77)
C_{max} (ng/mL)	26	1360.97	25	1485.66	109.16	(98.95, 120.42)

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary whole blood pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (pharmacokinetic analysis set).

Based on a mixed model of log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

LS: least squares.

† The exponentiated value of the LS mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0007（WSA-CP-007）試験 CSR Section 12.4, Table 21.1（5.3.3.4-3）

表 20-4 イサブコナゾールの併用投与がタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響（薬物動態解析対象集団）

Pharmacokinetic Parameter (unit)	Tacrolimus Alone (Day 1)		Tacrolimus With Isavuconazole (Day 22)		Ratio (%) Day 22/Day 1‡	90% CI for Ratio (%)‡
	n	Geometric LS Mean†	n	Geometric LS Mean†		
AUC_{last} (h・ng/mL)	26	247.04	26	440.11	178.16	(163.34, 194.32)
AUC_{inf} (h・ng/mL)	26	264.70	26	474.06	179.10	(163.93, 195.67)
C_{max} (ng/mL)	26	26.48	26	46.10	174.10	(158.54, 191.18)

All subjects who provided an adequate number of blood samples, as determined by the pharmacokineticist, to calculate at least one of the primary whole blood pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} (pharmacokinetic analysis set). Based on a mixed model of log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

LS: least squares.

† The exponentiated value of the LS mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0007（WSA-CP-007）試験 CSR Section 12.4, Table 21.2（5.3.3.4-3）

表 20-5 治験薬投与後に発現した有害事象（発現例数が 3 件以上）の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA (v12.0) System Organ Class Preferred Term	Cyclosporine Interaction Group			Tacrolimus Interaction Group			Overall (n = 52)
Treatment Cycle	1st cycle† (n = 26)	2nd cycle‡ (n = 25)	3rd cycle§ (n = 25)	1st cycle† (n = 26)	2nd cycle‡ (n = 26)	3rd cycle§ (n = 26)	
Subjects with at least one AE	**23 (88.5%)**			**17 (65.4%)**			**40 (76.9%)**
Total number of AEs	**65**			**49**			**114**
Nervous system disorders							
Subjects with at least one AE	**18 (69.2%)**			**10 (38.5%)**			**28 (53.8%)**
Headache	6 (23.1%)	13 (52.0%)	6 (24.0%)	1 (3.8%)	8 (30.8%)	5 (19.2%)	25 (48.1%)
Dizziness	1 (3.8%)	1 (4.0%)	2 (8.0%)	0	0	1 (3.8%)	5 (9.6%)
Gastrointestinal disorders							
Subjects with at least one AE	**11 (42.3%)**			**10 (38.5%)**			**21 (40.4%)**
Nausea	2 (7.7%)	1 (4.0%)	3 (12.0%)	1 (3.8%)	0	2 (7.7%)	8 (15.4%)
Vomiting	0	2 (8.0%)	1 (4.0%)	1 (3.8%)	0	0	4 (7.7%)
Abdominal pain	0	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	3 (5.8%)
Abdominal pain upper	0	1 (4.0%)	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	3 (5.8%)
Diarrhoea	0	3 (12.0%)	1(4.0%)	0	0	0	3 (5.8%)
Toothache	0	0	0	0	1 (3.8%)	2 (7.7%)	3 (5.8%)
General disorders and administration site conditions							
Subjects with at least one AE	**11 (42.3%)**			**5 (19.2%)**			**16 (30.8%)**
Fatigue	3 (11.5%)	2 (8.0%)	3 (12.0%)	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	10 (19.2%)
Feeling hot	2 (7.7%)	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	3 (5.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders							
Subjects with at least one AE	**5 (19.2%)**			**5 (19.2%)**			**10 (19.2%)**
Pharyngolaryngeal pain	0	0	2 (8.0%)	0	1 (3.8%)	3 (11.5%)	6 (11.5%)
Cough	0	0	1 (4.0%)	0	2 (7.7%)	1 (3.8%)	4 (7.7%)
Infections and infestations							
Subjects with at least one AE	**3 (11.5%)**			**4 (15.4%)**			**7 (13.5%)**
Nasopharyngitis	0	0	3 (12.0%)	0	0	4 (15.4%)	7 (13.5%)
Vascular disorders							
Subjects with at least one AE	**5 (19.2%)**			**1 (3.8%)**			**6 (11.5%)**
Flushing	0	0	5 (20.0%)	0	0	1 (3.8%)	6 (11.5%)

All subjects who received at least one dose of study drug (safety population). Multiple episodes of the same AE in one individual were counted only once. Treatment-emergent AEs were defined as any adverse event that occurred after the start of study drug and up to 28 days posttreatment.

AE: adverse event

† From day 1 to day 7, cyclosporine or tacrolimus and washout.

‡ From day 8 to day 21, isavuconazole.

§ From day 22 to 28 days posttreatment, isavuconazole combined with cyclosporine or tacrolimus.

Source: 9766-CL-0007（WSA-CP-007）試験 CSR Section 12.6, Table 3, 3.1, 3.2 and 3.3（5.3.3.4-3）

21. 9766-CL-0009（WSA-CP-009）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-4］

21.1 概要

21.1.1 試験の標題

健康男性被験者にプロドラッグ BAL8557 を経口投与したときの BAL4815 とケトコナゾール、インジナビルまたはシクロスポリン A との間の潜在的な薬物動態学的相互作用の評価

21.1.2 治験責任医師

Dr. [redacted]

21.1.3 治験実施医療機関

本試験は[redacted] ([redacted] 79114 Freiburg, Germany) で実施した。

21.1.4 公表文献

なし

21.1.5 試験期間

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

21.1.6 開発フェーズ

I 相

21.1.7 試験の目的

21.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は以下の 2 つであった。

- イサブコナゾール単回投与の薬物動態に、ケトコナゾール単回投与が及ぼす影響を評価する。
- インジナビルおよびシクロスポリン A 単回投与の薬物動態に、イサブコナゾール単回投与が及ぼす影響を評価する。

21.1.7.2 副次目的

副次目的は、健康男性被験者にイサブコナゾールを単回経口投与したときの安全性および忍容性を評価することであった。

21.1.8 試験方法

本試験は、第 I 相、単施設、単回投与、非盲検、クロスオーバー試験であった。健康男性被験者 36 例（各群 12 例）が試験に参加した。A 群、B 群または C 群に、健康被験者を順次割り付けた。いずれの健康被験者も、Day 1 の治験薬初回投与の 1～21 日前に試験参加のスクリーニングを受けた。

A 群では、Day 1 にイサブコナゾールを単独投与し、Day 36 にイサブコナゾールとケトコナゾールを併用投与した。B 群では、Day 1 にインジナビルを単独投与し、Day 15 にインジナビルとイサブコナゾールを併用投与した。C 群では、Day 1 にシクロスポリン A を単独投与し、Day 15 にシクロスポリン A とイサブコナゾールを併用投与した。

全試験期間中の所定の時点で、安全性および薬物動態の評価を実施した。

フォローアップ来院は、治験薬最終投与の 17±3 日後に行った。

21.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

健康被験者 36 例を組み入れる計画であった。36 例を試験に組み入れ、解析対象とした（各群 12 例）。36 例全例を安全性解析対象集団および薬物動態解析対象集団 (PKAS) とした。

21.1.10 診断と主な選択基準

18～45 歳の健康男性で、腎機能が正常（クレアチニンクリアランスが 80 mL/min 以上）かつ肝機能検査値が基準範囲内の者を対象とした。肝酵素の誘導剤／阻害剤であることが知られている薬剤（セント・ジョーンズ・ワートを含む）を Day 1 の 2 ヵ月前以内に使用すること、また、その他のあらゆる薬剤を Day 1 の 1 週間前以内または当該薬剤の見かけの終末相消失半減期 ($T_{1/2}$) の 6 倍以内（いずれか長い方）に使用することを禁止した。

21.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

A 群（イサブコナゾールの薬物動態にケトコナゾール単回投与が及ぼす影響）

Day 1：イサブコナゾール 400 mg（カプセル 4 個）を単独で単回経口投与

Day 36：イサブコナゾール 400 mg（カプセル 4 個）とケトコナゾール 200 mg（Nizoral®200 mg 錠 1 錠）を併用で単回経口投与

B 群（インジナビルの薬物動態にイサブコナゾール単回投与が及ぼす影響）

Day 1：インジナビル 800 mg（クリキシバン®カプセル 400 mg を 2 個）を単独で単回経口投与

Day 15：インジナビル 800 mg（クリキシバン®カプセル 400 mg を 2 個）とイサブコナゾール 400 mg（カプセル 4 個）を併用で単回経口投与

C 群（シクロスポリン A の薬物動態にイサブコナゾール単回投与が及ぼす影響）

Day 1：シクロスポリン A 300 mg（サンディミュン®カプセル 100 mg を 3 個）を単独で単回経口投与

Day 15：シクロスポリン A 300 mg（サンディミュン®カプセル 100 mg を 3 個）とイサブコナゾール 400 mg（カプセル 4 個）を併用で単回経口投与

BAL8557 塩酸塩 180.5 mg（イサブコナゾール相当量：100 mg）のバッチ番号：2048-3001
ケトコナゾールのロット番号: 03EL833｛Applied Analytical Industries (AAI) 社内ロット番号: 1212103｝
インジナビルのロット番号：HU40380（AAI 社内ロット番号：141203）
シクロスポリン A のロット番号：SJ4100（AAI 社内ロット番号：161203）

21.1.12 投与期間（または試験期間）

A 群：Day 1 に単独で単回投与し、Day 36 に併用で単回投与
B 群および C 群：Day 1 に単独で単回投与し、Day 15 に併用で単回投与

21.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

21.1.14 評価基準

21.1.14.1 薬物動態

イサブコナゾール、BAL8728 および BAL8557 の薬物動態にケトコナゾールが及ぼす影響の解析に用いる血液検体と、インジナビルおよびシクロスポリン A の薬物動態解析に用いる血液検体を、予定した評価時点で採取した。A 群では、Day 1 および Day 36 にイサブコナゾール（および該当する場合には BAL8557 および BAL8728）、B 群および C 群では、Day 1 および Day 15 にそれぞれインジナビルおよびシクロスポリン A について、以下の薬物動態パラメータを算出した：AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、見かけの経口クリアランス (CL/F) および末端消失相における見かけの分布容積 (V_z/F) 。

21.1.14.2 安全性

安全性評価項目は、有害事象 (AE) 、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査およびクレアチニンクリアランス算出）、12 誘導心電図 (ECG) 、身体診察およびバイタルサイン（仰臥位血圧、脈拍数および体温）とした。

21.1.15 統計手法

安全性解析対象集団とは、投与群に割り付けられた健康被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。安全性解析対象集団は、人口統計学的特性および他の基準値の特性ならびにすべての安全性および忍容性データの要約に使用した。PKAS は、安全性解析対象集団のうち、主な薬物動態パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な薬物動態データが得られた健康被験者で構成した。データの欠測、治験実施計画書違反または不適切な投与があった健康被験者を PKAS に含めるか否かについては、薬物動態担当者がケースバイケースで判断することとした。重大な選択基準違反があった者、除外基準に該当した者、治験実施計画書からの重大な逸脱があった者およびデータが得られず薬物動態解析に影響を与える可能性

のある者は、薬物動態解析から除外した。さらに、治験薬投与後 4 時間以内に嘔吐した者は薬物動態解析から除外することとした。

- 薬物動態

  相互作用の評価に使用する主な薬物動態パラメータは、Day 1 および Day 15 におけるインジナビルおよびシクロスポリン A の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) および C_{max}（B 群および C 群）と、Day 1 および Day 36 におけるイサブコナゾールの AUC および C_{max}（A 群）とすることとした。各分析対象物質の薬物動態パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}）に併用薬が及ぼす影響は、併用の有無を固定効果、健康被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いた薬物動態パラメータの自然対数変換値の解析によって評価した。併用薬の影響を評価するため、幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間を提示した。

- 安全性

  全 AE は、MedDRA バージョン 6.1 を用いて、被験者別一覧表および頻度表に器官別および基本語別に要約した。臨床検査値は被験者別一覧表に示し、基準範囲から逸脱した値に目印を付した。臨床的に重要と考えられる著しい臨床検査値異常の基準は、報告目的にのみ適用し、要約または一覧には使用しなかった。試験期間中（フォローアップ期間を含む）に肝機能検査値異常の基準に該当した健康被験者の例数および割合を、群別に要約した。臨床検査値が肝機能検査値異常の基準のいずれかに該当した健康被験者について、すべての肝機能検査値の一覧を提示した。各群のバイタルサインは一覧表に示すと共に、記述統計量を用いて要約した。12 誘導心電図所見は、一覧表に示すと共に、頻度表に適宜要約した。

21.2 結果／結論の要約

21.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 36 例（各群 12 例）を本試験に組み入れ、安全性解析対象集団および PKAS に含めた。試験の早期中止例はいなかった。本試験に組み入れた健康被験者は、すべての選択基準を満たし、なおかついずれの除外基準にも抵触しなかった。治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。平均年齢および平均ボディマス指数 (BMI) は、A 群（31.0 歳および 23.47 kg/m^2）、B 群（29.6 歳および 24.77 kg/m^2）および C 群（30.8 歳および 24.80 kg/m^2）で同程度であった。血清学的検査、薬物乱用検査およびアルコール呼気検査の結果はすべて陰性であった。すべての喫煙者で 1 日喫煙本数は 5 本以下であった。

試験期間中に併用薬を使用した被験者は 2 例であった。被験者番号[redacted]（A 群）は、Day 31 に AE 鼻咽頭炎に対しアセチルサリチル酸 500 mg を服用し、被験者番号[redacted]（A 群）は、Day 2 に AE 頭痛に対しアセトアミノフェン 500 mg を服用した。

21.2.2 薬物動態

イサブコナゾールの薬物動態にケトコナゾールが及ぼす影響

イサブコナゾールの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均は、単独投与時と比較して、ケトコナゾール（強力な CYP34A 阻害剤）併用投与時にそれぞれ 17%および 10%増加した（表 21-2）。

インジナビルの薬物動態にイサブコナゾールが及ぼす影響

インジナビルの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均は、単独投与時と比較して、イサブコナゾール併用投与時にそれぞれ 36%および 52%減少した（表 21-3）。

シクロスポリン A の薬物動態にイサブコナゾールが及ぼす影響

シクロスポリン A の AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均は、単独投与時と比較して、イサブコナゾール併用投与時にそれぞれ 26%増加および 4%減少した（表 21-4）。

21.2.3 安全性

試験期間中、死亡例、重篤な AE および早期中止に至る AE は報告されなかった（表 21-5）。

健康被験者で発現割合が最も高かった AE は、頭痛｛15 例 (42%) ｝および浮動性めまい｛12 例 (33%) ｝であった。3 群すべてにおいて、報告されたほとんどの AE が、治験薬との因果関係ありと判断された。中等度の AE としては、A 群で腹痛｛1 例 (8%) ｝、悪心｛1 例 (8%) ｝、嘔吐｛1 例 (8%) ｝および頭痛｛4 例 (33%) ｝、B 群で嘔吐｛1 例 (8%) ｝、C 群で頭痛｛2 例 (17%) ｝が報告された。その他の AE はいずれも軽度であった。すべての AE は試験終了までに回復した。

血液学的検査、血液生化学検査および尿検査では、基準範囲を上回る検査値および下回る検査値が報告されたが、検査値の推移および群間比較ではいかなる傾向も認められなかった。総ビリルビンの投与前からの平均変化量は、イサブコナゾール単独投与（A 群の Day 1）および他剤との併用投与（A 群の Day 36、B 群および C 群の Day 15）の 24 時間後に高値を示した。肝機能検査値異常（検査値異常の基準に該当する総ビリルビン値）が報告されたのは、B 群のみであった。

バイタルサインの項目の推移および群間比較ではいかなる傾向も認められなかった。12 誘導心電図に、臨床的に重要な異常は報告されなかった。異常な身体診察所見 1 件（腋窩湿疹）が、C 群の被験者番号 [redacted] で Day 31 に報告された。

21.2.4 結論

本試験の結果、イサブコナゾールとインジナビルおよびシクロスポリン A は薬物相互作用を示す可能性があると示唆された。ケトコナゾール（単回投与）の影響は明らかにならなかった。薬物相互作用の可能性を評価する試験をさらに実施する必要がある。

健康男性被験者へのイサブコナゾールの単回経口投与は、安全であり忍容性は良好であった。

イサブコナゾール（単独または併用）投与 24 時間後に、総ビリルビンの平均変化量に上昇が認められた。

表 21-1 人口統計学的特性および他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

Parameter **Category/Statistic**	**Group A**	**Group B**	**Group C**	**Total**
Number of healthy subjects in safety population	12	12	12	36
Age (years)				
Mean	31.0	29.6	30.8	30.5
SD	7.94	6.14	7.02	6.90
Median	29.0	29.5	31.0	29.0
Minimum - Maximum	21 - 45	21 - 43	22 - 41	21 - 45
Race				
White	11 (92%)	12 (100%)	12 (100%)	35 (97%)
Black	1 (8%)	0	0	1 (3%)
Weight (kg)				
Mean	76.23	79.66	80.11	78.66
SD	6.435	12.470	10.285	9.911
Median	75.85	77.30	82.45	79.30
Minimum - Maximum	61.4 – 82.9	60.1 – 103.2	66.5 – 97.7	60.1 – 103.2
Height (cm)				
Mean	180.3	179.2	179.8	179.8
SD	5.94	8.49	6.61	6.91
Median	178.5	176.5	181.0	179.0
Minimum - Maximum	173 - 193	170 - 193	169 - 190	169 - 193
Body mass index (kg/m^2)				
Mean	23.47	24.77	24.80	24.34
SD	2.134	3.014	3.050	2.758
Median	23.40	24.70	24.75	24.35
Minimum - Maximum	19.6 – 26.4	20.3 – 28.3	19.9 – 29.9	19.6 – 29.9

Safety Population: All healthy subjects who received at least 1 administration of study drug.

Group A: Isavuconazole administration on day 1 and isavuconazole BAL8557 plus ketoconazole administration on day 36.

Group B: Indinavir administration on day 1 and isavuconazole plus indinavir administration on day 15.

Group C: Cyclosporine A administration on day 1 and isavuconazole plus cyclosporine A administration on day 15.

Source: 9766-CL-0009（WSA-CP-009）試験 CSR Section 12.1, Table 2（5.3.3.4-4）

表 21-2 イサブコナゾールの薬物動態にケトコナゾールが及ぼす影響の統計学的評価（A 群）

Pharmacokinetic Parameters	Day 1 Isavuconazole Alone n	Day 1 Isavuconazole Alone Geometric Least Squares Mean †	Day 36 Isavuconazole + Ketoconazole n	Day 36 Isavuconazole + Ketoconazole Geometric Least Squares Mean †	Geometric Least Squares Mean Ratio (%) ‡	90% Confidence Interval ‡
AUC_{last} (ng･h/mL)	12	148394.2	12	172520.4	116.26	(101.23, 133.51)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	12	154093.6	12	180850.4	117.36	(100.55, 136.99)
C_{max} (ng/mL)	12	4256.9	12	4686.5	110.09	(97.63, 124.15)

† The exponential value of the least-squares mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values are expressed as percentage.
Source: 9766-CL-0009（WSA-CP-009）試験 CSR Section 12.4, Table 17.1（5.3.3.4-4）

表 21-3 インジナビルの薬物動態にイサブコナゾールが及ぼす影響の統計学的評価（B 群）

Pharmacokinetic Parameters	Day 1 Indinavir Alone n	Day 1 Indinavir Alone Geometric Least Squares Mean †	Day 15 Isavuconazole + Indinavir n	Day 15 Isavuconazole + Indinavir Geometric Least Squares Mean †	Geometric Least Squares Mean Ratio (%) ‡	90% Confidence Interval ‡
AUC_{last} (ng･h/mL)	12	16421.2	12	10510.2	64.00	(49.21, 83.25)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	12	16442.7	12	10526.3	64.02	(49.23, 83.24)
C_{max} (ng/mL)	12	8190.3	12	3903.0	47.65	(36.33, 62.51)

† The exponential value of the least-squares mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values are expressed as percentage.
Source: 9766-CL-0009（WSA-CP-009）試験 CSR Section 12.4, Table 17.2（5.3.3.4-4）

表 21-4 シクロスポリン A の薬物動態にイサブコナゾールが及ぼす影響の統計学的評価（C 群）

Pharmacokinetic Parameters	Day 1 Cyclosporine A Alone n	Day 1 Cyclosporine A Alone Geometric Least Squares Mean †	Day 15 Isavuconazole + Cyclosporine A n	Day 15 Isavuconazole + Cyclosporine A Geometric Least Squares Mean †	Geometric Least Squares Mean Ratio (%) ‡	90% Confidence Interval ‡
AUC_{last} (ng･h/mL)	12	6135.6	12	7777.4	126.76	(105.61, 152.15)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	12	6336.0	12	7959.9	125.63	(104.78, 150.62)
C_{max} (ng/mL)	12	1501.3	12	1441.6	96.02	(75.75, 121.72)

† The exponential value of the least-squares mean based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values are expressed as percentage.
Source: 9766-CL-0009（WSA-CP-009）試験 CSR Section 12.4, Table 17.3（5.3.3.4-4）

表 21-5 健康被験者が報告した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA (version 6.1) **System Organ Class** **Preferred Term**	**Group A**	**Group B**	**Group C**	**Total**
Total healthy subjects in safety population	12	12	12	36
All body systems				
Any AE	**9 (75%)**	**9 (75%)**	**10 (83%)**	**28 (78%)**
Total number of AEs	**26**	**21**	**31**	**78**
Gastrointestinal disorders	**6 (50%)**	**6 (50%)**	**4 (33%)**	**16 (44%)**
Nausea	3 (25%)	1 (8%)	3 (25%)	7 (19%)
Loose stools	0	3 (25%)	2 (17%)	5 (14%)
Abdominal pain	3 (25%)	0	0	3 (8%)
Dry mouth	1 (8%)	2 (17%)	0	3 (8%)
Hypoaesthesia oral	1 (8%)	1 (8%)	0	2 (6%)
Vomiting	1 (8%)	1 (8%)	0	2 (6%)
Dyspepsia	1 (8%)	0	0	1 (3%)
Total number of AEs	10	8	5	23
General disorders and administration site conditions	**3 (25%)**	**2 (17%)**	**8 (67%)**	**13 (36%)**
Feeling hot	0	0	8 (67%)	8 (22%)
Fatigue	2 (17%)	1 (8%)	1 (8%)	4 (11%)
Asthenia	1 (8%)	1 (8%)	0	2 (6%)
Feeling cold	0	1 (8%)	0	1 (3%)
Total number of AEs	3	3	9	15
Infections and infestations	**1 (8%)**	**2 (17%)**	**1 (8%)**	**4 (11%)**
Nasopharyngitis	1 (8%)	2 (17%)	1 (8%)	4 (11%)
Total number of AEs	1	2	1	4
Nervous system disorders	**7 (58%)**	**5 (42%)**	**8 (67%)**	**20 (56%)**
Headache	7 (58%)	4 (33%)	4 (33%)	15 (42%)
Dizziness	4 (33%)	1 (8%)	7 (58%)	12 (33%)
Somnolence	0	3 (25%)	0	3 (8%)
Burning sensation	0	0	1 (8%)	1 (3%)
Total number of AEs	11	8	12	31
Reproductive system and breast disorders	**0**	**0**	**1 (8%)**	**1 (3%)**
Genital burning sensation	0	0	1 (8%)	1 (3%)
Total number of AEs	0	0	1	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1 (8%)**	**0**	**3 (25%)**	**4 (11%)**
Erythema	0	0	2 (17%)	2 (6%)
Dry skin	1 (8%)	0	0	1 (3%)
Eczema	0	0	1 (8%)	1 (3%)
Total number of AEs	1	0	3	4

Safety Population: All healthy subjects who received at least 1 administration of study drug.

Multiple episodes of the same adverse event in 1 healthy subject were counted only once.

AE: adverse event.

Source: 9766-CL-0009（WSA-CP-009）試験 CSR Section 12.6, Table 3（5.3.3.4-4）

22. 9766-CL-0011（WSA-CP-011）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-5］

22.1 概要

22.1.1 試験の標題

健康男性被験者にプロドラッグ BAL8557 を経口投与したときの BAL4815 とオメプラゾールとの間の薬物動態学的相互作用の評価

22.1.2 治験責任医師

[redacted], MD, MSc

22.1.3 治験実施医療機関

[redacted] ([redacted] 86000 Poitiers, France)

22.1.4 公表文献

現時点ではなし

22.1.5 試験期間

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

22.1.6 開発フェーズ

I 相

22.1.7 試験の目的

22.1.7.1 主要目的

主要目的は、プロドラッグ BAL8557 として反復経口投与したときのイサブコナゾールの安全性および薬物動態ならびにオメプラゾール単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

22.1.7.2 副次目的

副次目的は、健康男性被験者にイサブコナゾールを反復経口投与したときの安全性および忍容性を詳細に評価すること、オメプラゾールの単回投与がイサブコナゾールの定常状態での薬物動態に及ぼす影響を評価すること、オメプラゾール 40 mg を単独で単回経口投与またはイサブコナゾール反復経口投与後に単回経口投与したときの忍容性を評価すること、また、定常状態時のイサブコナゾールおよびプロドラッグの分解生成物 (BAL8728) の尿中濃度が、経口投与 24 時間後まで検出可能であるか否かを評価することであった。

22.1.8 試験方法

本試験は、健康男性被験者 29 例を対象とする単施設、反復投与、非盲検、単群試験であった。Day −21～Day −2 に、試験参加のスクリーニングを行った。組入れ適格と判断された被験者は、ベースライン評価のため、Day −1 に治験実施医療機関に来院後、Day 4 まで入院とした。Day 8 に再来院後、Day 26 まで入院とした。

Day 1 に、全例にオメプラゾール 40 mg を単回経口投与した。Day 9 および Day 10 に、イサブコナゾールの負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を経口投与した。Day 11～Day 22 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復投与した。Day 23 にイサブコナゾール 200 mg を投与し、オメプラゾール 40 mg の 2 回目の単回投与を併用した。

フォローアップ来院を、Day 35（±2 日）に行った。Day 35 に血漿中イサブコナゾール濃度が 100 ng/mL より高値であった被験者では、Day 50（±2 日）にも追加の薬物動態用検体を採取した。Day 50 に血漿中イサブコナゾール濃度が 100 ng/mL より高値であった被験者では、Day 80（±2 日）に追加の薬物動態用検体を採取した。

22.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

当初、被験者 29 例を組入れ対象とした。そのうち 1 例が同意を撤回し、個人データのいかなる目的での使用も拒否した。そのため、計 28 例を本試験の組入れ対象とし、27 例 (96.4%) を安全性解析対象集団および薬物動態解析対象集団 (PKAS) に含めた。

22.1.10 診断と主な選択基準

主な選択基準：

- 18～45 歳の男性
- ボディマス指数が 18～30 kg/m²の者
- 一般身体検査、病歴、バイタルサイン、12 誘導心電図 (ECG) および安全性臨床検査により健康であると判断される者
- 腎機能が正常｛クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が 80 mL/min 以上｝で、かつ肝機能検査値が正常範囲内の者｛ジルベール症候群（非抱合型高ビリルビン血症）の者は組入れ可能とした｝
- 治験実施医療機関への入院前から、入院期間中およびフォローアップ来院時（Day 35±2 日）まで、食事制限および喫煙制限を遵守でき、なおかつ遵守する意思がある者
- 全試験期間（Day 1 からプロドラッグ BAL8557 の最終投与 3 ヵ月後まで）およびイサブコナゾールの血漿中濃度が 100 ng/mL 未満となったことが確認される時点まで、避妊する意思がある者
- 同意文書による同意能力を有し、かつ本試験の要件を遵守できる者
- フランス保健省のコンピュータ化された national subject file（全国被験者ファイル）に登録されており、臨床試験への参加を許可されている者
- 生物医学研究に関するフランスの法律(Huriet law n°88.1138 およびその改定)に従って、フランスの国民健康保険に加入しているか、第三者支払人などから給付を受けることができる者

主な除外基準：

- 先天性のフルクトース不耐症、ブドウ糖またはガラクトースの吸収不良症候群、スクラーゼ・イソマルターゼ欠損症のいずれかを有する者
- 臨床的に重要な神経疾患、気管支肺疾患、腎疾患、心血管疾患、代謝疾患、血液疾患、精神疾患、肝疾患、胃腸疾患、癌、内分泌疾患（例：糖尿病、甲状腺障害または副腎疾患）または免疫不全疾患の既往歴または合併症がある者
- スクリーニング時または Day −1 に臨床的に重要な臨床検査値異常が認められた者
- 臨床的に重要なアレルギー（アゾール系薬およびその誘導体など）または過敏症の既往歴がある者
- Day 1 の前 14 日以内に臨床的に重要な発熱性疾患の既往がある者
- アルコールまたは薬物の乱用歴を有するか、スクリーニング時または入院日に尿検査陽性またはアルコール呼気検査陽性であった者
- コーヒーまたは紅茶の摂取量が 1 日 5 杯を超える者
- 喫煙本数が 1 日 5 本またはそれに相当する量を超える者
- Day 1 の前 3 ヵ月以内に治験薬または医薬品の臨床試験に参加した者
- 何らかの薬剤（アセトアミノフェンまたは常用するビタミン剤は例外とするが、セント・ジョーンズ・ワートは例外としない）を、Day 1 の前 1 週間以内または当該薬剤の消失半減期の 6 倍の期間以内（いずれか長い方）に使用した者
- 肝酵素の誘導または阻害作用を有することが知られている薬剤を、Day 1 の前 4 週間以内または当該薬剤の消失半減期の 6 倍の期間以内（いずれか長い方）に使用した者
- P-糖蛋白の基質であることが知られている薬剤を、Day 1 の前 4 週間以内または当該薬剤の消失半減期の 6 倍の期間以内（いずれか長い方）に使用した者
- スクリーニング時に B 型肝炎または C 型肝炎の血清学的検査陽性の者
- ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染が確認されているかスクリーニング時の HIV 検査で陽性の者
- Day 1 からプロドラッグ BAL8557 の最終投与 3 ヵ月後までと、イサブコナゾールの血漿中濃度が 100 ng/mL 未満となったことが確認されるまで、医学的に認められている避妊法（コンドーム）を使用する意思がない者
- Day 1 の前 3 ヵ月以内に 450 mL を超える献血を行ったか出血があった者
- 上記以外の状態または疾患のうち、被験者を過度の危険に曝すか、薬物動態データまたは被験者が試験を完了する能力に悪影響を及ぼすと治験責任医師が判断するものに該当する者
- 治験責任医師の判断により、試験手順を遵守しないか試験を完了しない可能性が高いと疑われる者
- National Volunteer File の確認後、組入れ不可と判断された者（過去 12 ヵ月間に受けた補償額が 4,500 ユーロを上回る者と、過去の治験参加から一定期間が経過していない者は参加不可）
- 行政上または法律上の決定により、後見人の保護下に置かれているか、衛生施設または社会的施設に入所している者
- 緊急時に連絡を取ることができない者

- 試験実施に直接関与する治験責任医師または治験分担医師、研究助手、薬剤師、治験コーディネーターまたはその他のスタッフに該当する者

22.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

- イサブコナゾール（バッチ番号 2048-7011）200 mg（プロドラッグ BAL8557 相当量：372.6 mg）を空腹時に経口投与した。
- オメプラゾール（ロット番号 70752）40 mg を空腹時に経口投与した。

22.1.12 投与期間（または試験期間）

Day 1 に、全例にオメプラゾール 40 mg を単回経口投与した。Day 9 および Day 10 に、イサブコナゾールの負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を投与した。Day 11～Day 22 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復投与した。Day 23 にイサブコナゾール 200 mg を投与し、オメプラゾール 40 mg の 2 回目の単回投与を併用した。

22.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

22.1.14 評価基準

22.1.14.1 薬物動態

オメプラゾール、イサブコナゾールおよび BAL8728 の生体試料分析用の血液検体と、イサブコナゾールおよび BAL8728 の生体試料分析用の尿検体を採取した。血漿検体の生体試料分析は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて実施した。この分析法によるオメプラゾールの定量下限は 1 ng/mL、BAL8728 およびイサブコナゾールの定量下限は 5 ng/mL であった。

22.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) の報告（発現割合、種類、重症度および治験薬との因果関係）、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、甲状腺機能、尿検査および Cockcroft-Gault 式を用いて算出した CL_{CR}）、バイタルサイン測定値（血圧、脈拍数および口腔温）、12 誘導心電図 (ECG) 所見および身体検査所見によって評価した。注目すべき AE および潜在的な薬物性肝障害も評価した。

22.1.15 統計手法

- 薬物動態

  PKAS は、安全性解析対象集団のうち、主要な血漿中薬物動態パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}）を 1 つ以上算出するのに十分な数の血液検体が採取されたと、薬物動態担当者により判断されたすべての被験者とした。薬物動態データは、一覧表、要約表および図に提示した。血漿中薬物動態パラメータは、バージョン 5.2.1 以降の WinNonlin® Professional

ソフトウェア｛Pharsight Corp、カリフォルニア州マウンテンビュー（米国）｝を用いて、ノンコンパートメント法にて算出した。

イサブコナゾールがオメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与条件（オメプラゾール単独投与またはオメプラゾールとイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、オメプラゾールの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の自然対数変換値を解析した。オメプラゾール単独投与時 (Day 1) に対するイサブコナゾールとオメプラゾールの併用投与時 (Day 23) の幾何最小二乗平均 (LSM) の比およびその 90% CI を算出した。

オメプラゾールがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与条件（イサブコナゾール単独投与またはイサブコナゾールとオメプラゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、イサブコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} の自然対数変換値を解析した。イサブコナゾール単独投与時 (Day 22) に対するイサブコナゾールとオメプラゾールの併用投与時 (Day 23) の幾何 LSM の比およびその 90% CI を算出した。

- 安全性

安全性解析対象集団は、試験の早期中止の有無にかかわらず、イサブコナゾールを 1 回以上投与されたすべての被験者とした。AE は MedDRA（バージョン 11.0）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) とは、1) イサブコナゾール投与開始から投与終了の 28 日後まで、2) オメプラゾールの初回投与 (Day 1) からイサブコナゾールの初回投与 (Day 9) までの期間のいずれかに発生したあらゆる事象と定義した。AE は、被験者、事象の発現日時および MedDRA 基本語 (PT) 別に並べ、TEAE と TEAE 以外の AE は別々のデータ一覧表に示した。TEAE の発現割合を、器官別大分類 (SOC) および PT 別、SOC、PT および最も高い程度別、ならびに SOC、PT および治験薬との因果関係別に要約した。

臨床検査およびバイタルサインのデータは、記述統計量を用いて要約した。臨床検査値およびバイタルサイン測定値が治験実施計画書に規定した基準範囲外となった被験者の例数および割合を要約した。個別被験者で認められた 12 誘導心電図の臨床的に重要な異常所見を被験者別に提示し、正常所見から異常所見へのシフトおよび欠測値を要約した。身体検査所見を一覧表に示し、異常な身体検査所見を要約した。さらに、肝毒性を評価するため、アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼの上昇に関する一定の基準に該当した被験者の例数および割合を、投与条件別に要約すると共に、すべての投与条件の結果を集計した。

22.2 結果／結論の要約

22.2.1 症例の内訳および解析対象集団

本試験に組み入れた 28 例のうち、26 例 (92.9%) が試験を完了し、2 例 (7.1%) が試験を早期中止した（表 22-1）。

表 22-1 被験者の内訳（組み入れられた全被験者）

Parameter, n (%)	Isavuconazole/Omeprazole Total (n = 28)
Study discontinuation	
No	26 (92.9)
Yes	2 (7.1)
Primary reason for discontinuation†	
Refused treatment/did not cooperate/withdrew consent	2 (7.1)

† Only the primary reason for discontinuation was collected.

Source: 9766-CL-0011（WSA-CP-011）試験 CSR Section 12.1, End-of-Text Table 18（5.3.3.4-5）

本試験に組み入れた被験者の大多数は白人 (96.3%) であり、平均年齢は 24.0 歳、平均ボディマス指数は 22.54 kg/m^2 であった（表 22-2）。

表 22-2 被験者の人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	Isavuconazole/Omeprazole Total (n = 27)
Sex, n (%)	
Male	27 (100.0)
Race, n (%)	
White	26 (96.3)
Other	1 (3.7)
Age (years)	
Mean (SD)	24.0 (5.34)
Subject status at selection, n (%)	
Healthy subject	27 (100.0)
Subjects who consume alcohol, n (%)	
No	27 (100.0)
Yes	0
Subjects who consume caffeine, n (%)	
No	16 (59.3)
Yes	11 (40.7)
Subjects who smoke, n (%)	
No	18 (66.7)
Yes	9 (33.3)
Cigarette smokers (number/day)	
Mean (SD)	3.0 (1.41)
Weight (kg)	
Mean (SD)	70.43 (8.215)
Height (cm)	
Mean (SD)	176.7 (6.77)
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (SD)	22.54 (2.415)

Percentages were based on available observations.

Source: 9766-CL-0011（WSA-CP-011）試験 CSR Section 12.1, End-of-Text Tables 2.1 and 2.2（5.3.3.4-5）

22.2.2 薬物動態

イサブコナゾールとの併用時および非併用時のオメプラゾールの薬物動態

オメプラゾール 40 mg の単独投与後 (Day 1) およびイサブコナゾール 200 mg との併用投与後 (Day 23) のオメプラゾールの血漿中薬物動態パラメータを、表 22-3 に要約する。

表 22-3 オメプラゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約 (PKAS)

Parameter	Omeprazole	
	Day 1 Omeprazole Alone (n = 27)	Day 23 Omeprazole + Isavuconazole (n = 26)
AUC_{last} (h・ng/mL)		
Mean (SD)	989.18 (1089.732)	932.34 (1259.877)
AUC_{inf} (h・ng/mL)		
Mean (SD)	995.07 (1097.781)	938.73 (1268.159)
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	402.1 (222.13)	329.9 (234.32)
t_{max} (h)		
Median (Range)	2.5 (1.00-5.00)	3.0 (0.75-5.00)
CL/F (mL/h)		
Mean (SD)	83614.1 (69396.86)	93020.2 (71623.43)
V_z/F (L)		
Mean (SD)	128.192 (150.8788)	322.799 (1063.9916)
$t_{1/2}$ (h)†		
Mean (SD)	1.251 (0.7725)	1.172 (0.5832)

PKAS: pharmacokinetic analysis set.

† For $t_{1/2}$, n = 25 on day 23. $t_{1/2}$ was poorly defined due to inadequate sampling time in the terminal phase.

Source: 9766-CL-0011（WSA-CP-011）試験 CSR Section 12.4, End-of-Text Tables 21.1 and 21.2（5.3.3.4-5）

オメプラゾールとイサブコナゾールの併用投与をオメプラゾールの単独投与と比較した統計学的評価の結果を表 22-4 に示す。オメプラゾールの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何 LSM は、オメプラゾール単独投与時と比較して、イサブコナゾールとの併用投与時に、それぞれ 11%、12%および 23%低値であった。

表 22-4 イサブコナゾールがオメプラゾールの薬物動態に及ぼす影響 (PKAS)

Parameter	Omeprazole Alone (Day 1)		Isavuconazole + Omeprazole (Day 23)		Ratio (%) Day 23/ Day 1‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric LSM†	n§	Geometric LSM†		
AUC_{inf} (h・ng/mL)	27	664.68	26	589.69	88.72	(59.01, 133.39)
AUC_{last} (h・ng/mL)	27	659.09	26	581.09	88.17	(58.36, 133.20)
C_{max} (ng/mL)	27	340.09	26	260.64	76.64	(56.37, 104.19)

The analysis was based on a mixed model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

PKAS: pharmacokinetic analysis set; LSM: least squares mean.

† The geometric LSM was the exponentiated value of the LSM based on natural log-transformed data.

‡ The ratios and their CIs were transformed back to the raw scale and the values were expressed as percentages.

§ One subject discontinued prior to day 23.

Source: 9766-CL-0011（WSA-CP-011）試験 CSR Section 12.4, End-of-Text Table 22.1（5.3.3.4-5）

オメプラゾールとの併用時および非併用時のイサブコナゾールの薬物動態

イサブコナゾール 200 mg の単独投与後 (Day 22) およびオメプラゾール 40 mg との併用投与後 (Day 23) のイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータを、表 22-5 に要約する。一部の被験者では、血漿中イサブコナゾール濃度に第 1 のピーク（吸収相）が認められた後、それより大きい第 2 のピークが認められた。これらの被験者の C_{max} および T_{max} は、第 1 のピークに補正した。

表 22-5 イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ (PKAS)

Parameter	Isavuconazole	
	Day 22 Isavuconazole Alone (n = 26)	Day 23 Omeprazole + Isavuconazole (n = 26)
AUC_{tau} (h･ng/mL)		
Mean (SD)	108669.7 (26934.39)	107936.1 (26523.05)
C_{max} (ng/mL)		
Mean (SD)	6763.7 (1447.27)	6689.5 (1302.67)
t_{max} (h)		
Median (Range)	2.75 (0.75-4.03)	2.5 (1.00-10.00)

PKAS: pharmacokinetic analysis set.

Source: 9766-CL-0011（WSA-CP-011）試験 CSR Section 12.4, End-of-Text Tables 21.3 and 21.4（5.3.3.4-5）

オメプラゾールがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響の結果を表 22-6 に示す。イサブコナゾールとオメプラゾールの併用投与をイサブコナゾールの単独投与と比較したとき、イサブコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} の幾何 LSM に対する影響は認められなかった。

表 22-6 オメプラゾールがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響 (PKAS)

Parameter	Isavuconazole Alone (Day 22)		Isavuconazole + Omeprazole (Day 23)		Ratio (%) Day 23/ Day 22‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric LSM†	n	Geometric LSM†		
AUC_{tau} (h･ng/mL)	26	105465	26	104898	99.46	(88.66, 111.58)
C_{max} (ng/mL)	26	6609	26	6566	99.36	(90.08, 109.59)

The analysis was based on a mixed model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

PKAS: pharmacokinetic analysis set; LSM: least squares mean.

† The geometric LSM was the exponentiated value of the LSM based on natural log-transformed data.

‡ The ratios and their CIs were transformed back to the raw scale and the values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0011（WSA-CP-011）試験 CSR Section 12.4, End-of-Text Table 22.2（5.3.3.4-5）

イサブコナゾール濃度は、オメプラゾール単回投与との併用後 (Day 23) に、単独投与後（Day 13、Day 16、Day 19 および Day 22）との明らかな差を示さず、オメプラゾールがイサブコナゾールのトラフ濃度に明らかな影響を及ぼさないことが示された。

BAL8728

プロドラッグの分解生成物 BAL8728 の濃度は、大部分の被験者で定量下限 (LLOQ) 未満であった。代謝物 BAL8728 については、濃度が定量可能であった検体数が不十分であったため、平均濃度または妥当な薬物動態パラメータを算出できなかった。

尿中薬物動態の結果

イサブコナゾール単独投与時に尿検体を採取し、イサブコナゾールおよび BAL8728 の濃度を測定した。採尿期間は投与後 0～4 時間、4～8 時間および 8～24 時間とした。イサブコナゾール濃度は低く、3 つの採尿期間のうち、尿中濃度が 137 ng/mL を上回った期間はなかった。分解生成物 BAL8728 は投与後 0～4 時間に尿中から検出され、濃度は 17 ng/mL を下回った。その他の採尿期間中の濃度は LLOQ を下回った。尿量は測定しなかったため、尿中排泄率を推定することはできなかった。

22.2.3 安全性

全体として、TEAE の発現例数（発現割合）および発現件数は、7 例 (25.9%) で 7 件であった。発現割合が最も高かった TEAE は頭痛であり｛3 例 (11.1%)｝、その他のいずれの TEAE も各 1 例にのみ発現した。TEAE を 1 件以上発現した被験者が最も多かった投与サイクルは第 1 投与サイクル｛オメプラゾールの投与 (Day 1) および休薬期間（Day 8 まで）｝であり、発現例数は 4 例 (14.8%) であった（表 22-7）。これに対し、第 2 投与サイクル｛イサブコナゾール単独投与（Day 9～Day 22）｝および第 3 投与サイクル｛オメプラゾールとイサブコナゾールの併用投与 (Day 23)｝に TEAE を 1 件以上発現した被験者は、それぞれ 2 例 (7.4%) および 1 例 (3.8%) であった。

表 22-7 治験薬投与後に発現した有害事象の投与サイクル別の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA (v11.0) System Organ Class Preferred Term, n (%)	**Omeprazole Alone†** **(n = 27)**	**Isavuconazole Alone‡** **(n = 27)**	**Omeprazole + Isavuconazole§** **(n = 26)**
All System Organ Classes			
Total subjects with at least 1 AE	4 (14.8)	2 (7.4)	1 (3.8)
Total number of AEs	4	2	1
Nervous System Disorders			
Headache	0	2 (7.4)	1 (3.8)
Dizziness postural	1 (3.7)	0	0
Infections and Infestations			
Hordeolum	1 (3.7)	0	0
Rhinitis	1 (3.7)	0	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders			
Myalgia	1 (3.7)	0	0

Multiple episodes of the same AE in 1 individual were counted only once per treatment cycle. A treatment-emergent AE was any AE that occurred 1) after prodrug BAL8557 treatment beginning and up to 28 days after treatment or 2) between the first administration of omeprazole on day 1 and the first administration of prodrug BAL8557 on day 9.

AE: adverse event.

† The first treatment cycle consisted of omeprazole on day 1 plus washout to day 8.
‡ The second treatment cycle consisted of isavuconazole on days 9-22.
§ The third treatment cycle consisted of omeprazole plus isavuconazole on day 23.

Source: 9766-CL-0011（WSA-CP-011）試験 CSR Section 12.6, End-of-Text Table 3.2（5.3.3.4-5）

第 1 投与サイクルに発現した 1 件の TEAE 体位性めまいおよび第 2 投与サイクルに発現した 2 件の TEAE 頭痛は、イサブコナゾールとの因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。その他の TEAE はすべて、治験薬との因果関係なしと判断された。第 1 投与サイクルに発現した 1 件の TEAE 筋痛が中等度と報告されたが、それ以外のすべての TEAE の重症度は軽度と判断された。重度の TEAE は報告されず、すべての TEAE が試験終了時までに回復した。死亡例、重篤な有害事象 (SAE) および中止に至った TEAE は報告されなかった。本試験では、注目すべき AE および薬物性肝障害は認められなかった。

個別被験者の血液学的検査値、血液生化学検査値または尿検査値の異常のうち、治験責任医師により臨床的に重要な異常または TEAE とみなされたものはなかった。バイタルサイン測定値には、臨床的に重要な変化は認められなかった。試験期間中に臨床的に重要な 12 誘導心電図異常が認められた被験者はおらず、ベースライン時に正常だった 12 誘導心電図所見が、投与後に異常へとシフトした被験者はいなかった。

22.2.4 結論

薬物動態

オメプラゾールの AUC および C_{max} は、イサブコナゾール反復経口投与｛負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間投与後、200 mg を定常状態に達するまで投与｝との併用により、オメプラゾール単独投与後と比較して、それぞれ 11%～12%および 23%低値を示した。イサブコナゾールは CYP2C19 による代謝経路を阻害しなかった。イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} の平均値には、イサブコナゾール単独投与時と比較して、オメプラゾール併用投与時に重要な変化は認められなかった。オメプラゾール単回投与は、イサブコナゾールのトラフ濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。

安全性

本試験では、健康男性被験者に対するイサブコナゾールの反復経口投与は、安全で忍容性は良好と判断された。本試験では、健康男性被験者に対するオメプラゾール 40 mg の単独での単回経口投与およびイサブコナゾール反復経口投与との併用での単回経口投与も、安全で忍容性は良好と判断された。SAE、AE による中止および死亡例は認められなかった。

23. 9766-CL-0012（WSA-CP-012）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-6］

23.1 概要

23.1.1 試験の標題

健康男性被験者に対し、プロドラッグ BAL8557 を経口投与したときの BAL4815 とシロリムスとの間の薬物動態学的相互作用の評価

23.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

23.1.3 治験実施医療機関

[redacted] {ハンブルク（ドイツ）}

23.1.4 公表文献

現時点ではなし

23.1.5 試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

23.1.6 開発フェーズ

I 相

23.1.7 試験の目的

23.1.7.1 主要目的

主要目的は、イサブコナゾールがシロリムスの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

23.1.7.2 副次目的

副次目的は、健康男性被験者にイサブコナゾールを反復経口投与したときの安全性および忍容性を詳細に評価すること、シロリムスの単回投与がイサブコナゾールの定常状態での薬物動態に及ぼす影響を評価すること、また、シロリムス 1 mg を単独で単回経口投与またはイサブコナゾール反復経口投与後に単回経口投与したときの忍容性を評価することであった。

23.1.8 試験方法

本試験は、健康男性被験者 26 例を対象とした単施設、反復投与、非盲検試験であった。Day −21～Day −3 に、試験参加のスクリーニングを行った。組入れ適格と判断された被験者を、ベースライン評価のため、Day −2 に治験実施医療機関に来院させ、Day 5 まで入院させた。Day 21 またはそれ以降に再来院させ、Day 45 まで入院させた。

Day 1 に、シロリムス 1 mg を単回経口投与した。Day 22 および Day 23 に、イサブコナゾールの負荷用量 200 mg 1 日 3 回 (TID) を反復投与した。Day 24～Day 44 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復投与した。Day 35 のイサブコナゾール 200 mg 投与時に、シロリムス 1 mg の 2 回目の単回投与を併用した。

すべての治験薬は水 150 mL と共に経口投与した。

退院後 10±2 日以内にフォローアップのため来院させた。その他に最大 2 回｛Day 74（±2 日）および Day 104（±2 日）｝、薬物動態用検体を採取する場合があった。

23.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画どおりに被験者 26 例を組み入れ、投与に割り付けた。26 例全例が安全性解析対象集団および薬物動態解析対象集団に含められた。

23.1.10 診断と主な選択基準

主な選択基準：

[1] 18～45 歳の白人男性

[2] ボディマス指数 (BMI) が 18～30 kg/m^2 の者

[3] 一般身体検査、病歴、バイタルサイン、12 誘導心電図 (ECG) および臨床検査により健康であると判断される者

[4] 腎機能が正常｛クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が 80 mL/min 以上｝で、かつ肝機能検査値が正常範囲内の者｛ジルベール症候群（非抱合型高ビリルビン血症）の者は組入れ可能とした｝

[5] 治験実施医療機関への入院前から、入院期間中およびフォローアップ来院時 (Day 55±2) まで、食事制限および喫煙制限を遵守でき、なおかつ遵守する意思がある者

[6] 全試験期間（Day 1 からイサブコナゾールの最終投与 3 ヵ月後）およびイサブコナゾールの血漿中濃度が 100 ng/mL 未満となったことが確認される時点まで、避妊する意思がある者

[7] 同意文書によって同意が得られており、かつ本試験の要件を遵守することができる者

主な除外基準：

[1] 臨床的に重要な神経疾患、気管支肺疾患、腎疾患、心血管疾患、代謝疾患、血液疾患、精神疾患、肝疾患、胃腸疾患、癌、内分泌疾患（例：糖尿病、甲状腺障害、副腎疾患）、免疫不全疾患の既往歴または現症がある者

[2] 臨床的に重要な心電図異常（トルサード ド ポアン、先天性 QT 延長症候群、QTc が 450 ms 超など）がある者

[3] Day −3 から試験終了時 (Day 55±2) までに、QT 間隔を延長させる薬剤の使用を要する者

[4] スクリーニング時に臨床的に重要な臨床検査値異常（低カリウム血症など）が認められた者

[5] 臨床的に重要なアレルギー（アゾール系薬およびその誘導体など）または過敏症の既往歴がある者
[6] スクリーニング時またはベースライン時の心電図検査で、以下に例示するような臨床的に重要な心電図異常が認められた者
- QTc 間隔｛Bazett 補正式を用いて補正した QT 間隔 (QTcB) または Fridericia 補正式を用いて補正した QT 間隔 (QTcF) が 450 ms を超える場合｝
- 顕著な安静時徐脈｛心拍数が毎分 40 回 (bpm) 未満｝
- 顕著な安静時頻脈（心拍数が 90 bpm 超）
- QT 間隔の測定値が不正確（例：平坦 T 波、不整脈など）
- 心房細動、心房粗動、完全右脚または左脚ブロックの所見、Wolf-Parkinson-White 症候群または心臓ペースメーカー装着
- その他の重要な異常

[7] 先天性 QT 延長症候群または突然死の既往歴または家族歴がある者
[8] 治験薬投与開始前 14 日以内に臨床的に重要な発熱性疾患の既往がある者
[9] 過度のアルコール飲酒または薬物乱用の歴を有する者、あるいはスクリーニング時または Day −2 で尿検査陽性であった者
[10] コーヒーまたは紅茶の摂取量が 1 日 5 杯を超える者
[11] 喫煙本数が 1 日 5 本またはそれに相当する量を超える者
[12] 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に治験薬または医薬品の臨床試験に参加した者
[13] すべての薬剤（アセトアミノフェンまたは常用するビタミン剤は例外とするが、セント・ジョーンズ・ワートは例外としない）を、治験薬投与開始前 1 週間以内または当該薬剤の消失半減期の 6 倍の期間以内（いずれか長い方）に使用した者
[14] 肝酵素の誘導または阻害作用を有することが知られている薬剤を、治験薬投与開始前 4 週間以内または当該薬剤の消失半減期の 6 倍の期間以内（いずれか長い方）に使用した者
[15] P-糖蛋白 (P-gp) の基質であることが知られている薬剤を、治験薬投与開始前 4 週間以内または当該薬剤の消失半減期の 6 倍の期間以内（いずれか長い方）に使用した者
[16] B 型肝炎または C 型肝炎の血清学的検査陽性の者
[17] ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染が確認されているかスクリーニング時の HIV 検査で陽性の者
[18] 全試験期間（Day 1 からイサブコナゾール最終投与 3 ヵ月後）およびイサブコナゾールの血漿中濃度が 100 ng/mL 未満となったことが確認されるまで、医学的に認められている避妊法（コンドーム）を使用する意思がない者
[19] 治験薬投与開始前 3 ヵ月以内に 450 mL を超える献血を行ったか出血があった者
[20] 上記以外の状態または疾患のうち、被験者を過度の危険に曝すか、薬物動態データまたは被験者が試験を完了する能力に悪影響を及ぼすと治験責任医師が判断するものに該当する者

23.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

- イサブコナゾール（バッチ番号 2048-7011）200 mg を空腹時に経口投与した。
- シロリムス（Rapamune®、Wyeth 社）は市販品を使用し、1 mg を空腹時に経口投与した。

23.1.12 投与期間（または試験期間）

Day 1 に、シロリムス 1 mg を単回経口投与した。Day 22 および Day 23 に、イサブコナゾールを 1 日 3 回 (TID) 反復投与した（負荷用量）。Day 24～Day 44 に、イサブコナゾールを 1 日 1 回反復投与した。Day 35 のイサブコナゾール投与時に、シロリムス 1 mg の 2 回目の単回投与を併用した。

23.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

23.1.14 評価基準

23.1.14.1 薬物動態

全試験期間中の所定の時点で、薬物動態解析に用いる血液検体を採取した。シロリムス、イサブコナゾールおよび BAL8728 の濃度から、薬物動態パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}、AUC_{tau}、C_{max}、T_{max}、V_z/F、k_{el}、CL/F および $T_{1/2}$）を可能な範囲で算出した。

23.1.14.2 安全性

安全性は、全試験期間中の所定の時点で、有害事象 (AE) 、臨床検査値｛血液学的検査、血液生化学検査、甲状腺機能、尿検査およびクレアチニンクリアランス（Cockcroft-Gault 式を用いて算出）｝、バイタルサイン測定値（血圧、脈拍数および口腔温）、12 誘導心電図所見、ホルター心電図モニタリングおよび身体検査所見によって評価した。

23.1.15 統計手法

- 薬物動態

  薬物動態解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、主な薬物動態パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な数の血液検体が採取されたと、薬物動態担当者により判断されたすべての被験者とした。薬物動態データの解析は、WinNonlin®ソフトウェア（バージョン 5.3.1）を用いて血漿データ解析を実施した。

  シロリムスの薬物動態の評価に用いた主な薬物動態パラメータは、Day 1 および Day 35 におけるシロリムスの AUC_{last} および C_{max} であった。イサブコナゾールがシロリムスの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与条件（シロリムス単独投与またはシロリムスとイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、シロリムスの薬物動態パラメータの自然対数変換値を解析した。シロリムス単独投与時 (Day 1) に対するイサブコナゾールとシロリムスの併用投与時 (Day 35) の幾何最小二乗平均 (LSM) の比およびその 90%信頼区間 (CI) を算出した。

  シロリムスとの併用時および非併用時のイサブコナゾールの薬物動態評価に用いた主な薬物動態パラメータは、Day 34 および Day 35 における AUC_{tau} および C_{max} であった。シロリムスがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与条件（イサブコナゾール単独投与またはイサブコナゾールとシロリムスの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、イサブコナゾールの薬物動態パラメータの自

然対数変換値を解析した。イサブコナゾール単独投与時 (Day 34) に対するイサブコナゾールとシロリムスの併用投与時 (Day 35) の幾何 LSM の比およびその 90% CI を算出した。

- 安全性

安全性解析対象集団は、試験の早期中止の有無にかかわらず、イサブコナゾールを 1 回以上投与されたすべての被験者とした。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) とは、治験薬投与開始後に発生したあらゆる好ましくない兆候と定義した。AE は MedDRA（バージョン 11.0）を用いて読み替えた。AE は、被験者、事象の発現日時および MedDRA 基本語 (PT) 別に並べ、TEAE と TEAE 以外の AE は別々のデータ一覧表に示した。TEAE の発現割合を、1) 器官別大分類 (SOC) 別および PT 別、2) SOC、PT および最も高い発生頻度別、ならびに 3) SOC、PT および治験薬との因果関係別に要約した。臨床検査およびバイタルサインのデータは、記述統計量を用いて要約した。臨床検査値およびバイタルサイン測定値が治験実施計画書に規定した基準範囲 (marked reference range) 外となった被験者の例数および割合を要約した。肝機能検査値を一覧表に示し、肝機能検査値が高値を示した被験者の例数を要約した。12 誘導心電図所見およびベースラインからの変化は、心電図パラメータおよび評価時点ごとに記述的に要約し、臨床的に重要な心電図所見をシフトテーブルに要約した。心電図の臨床的に重要と考えられる外れ値データを、発現割合別に要約した。身体検査所見を一覧表に示し、異常な身体検査所見を要約した。

23.2 結果／結論の要約

23.2.1 症例の内訳および解析対象集団

男性 26 例を本試験に組み入れた。全例 (100.0%) が安全性解析対象集団および薬物動態解析対象集団に含められた。本試験に組み入れた 26 例のうち 25 例 (96.2%) が試験を完了した（表 23-1）。

本試験に組み入れた被験者は、全例 (100.0%) が白人男性であり、平均年齢が 34.0 歳、平均 BMI が 25.18 kg/m^2 であった（表 23-2）。

23.2.2 薬物動態

<u>イサブコナゾールがシロリムスの薬物動態の結果に及ぼす影響</u>

AUC_{last} については、Day 1 に対する Day 35 の幾何 LSM 比は 3.6 であった（幾何 LSM 比の 90% CI：261.72%～504.01%）。C_{max} については、Day 1 に対する Day 35 の幾何 LSM 比は 1.7 であった（幾何 LSM 比の 90% CI：140.11%～206.72%）（表 23-3）。

<u>BAL8728 の薬物動態の結果</u>

プロドラッグの分解生成物 BAL8728 の濃度が定量可能であった検体数が不十分であったため、平均濃度または薬物動態パラメータを算出できなかった。

<u>シロリムスがイサブコナゾールの薬物動態の結果に及ぼす影響</u>

イサブコナゾール 200 mg 経口投与後のイサブコナゾール濃度の推移は、Day 34 と Day 35 との間でほぼ等しかった。

C_{max} の幾何 LSM は、イサブコナゾール単独投与時 (Day 34) とイサブコナゾールとシロリムス併用投与時 (Day 35) との間で同程度であった（それぞれ 6277 ng/mL vs 6350 ng/mL）。同様に、AUC_{tau} の幾何 LSM も、Day 34 と Day 35 との間で同程度であった（それぞれ 98776 h･ng/mL vs 97385 h･ng/mL）。AUC_{tau} および C_{max} の幾何 LSM 比の 90% CI は、それぞれ 97.09%～100.11% および 98.01%～104.43%であった（表 23-4）。シロリムス併用投与により、イサブコナゾールの薬物動態に影響は認められなかった。

23.2.3 安全性

全体として、TEAE の発現例数および発現件数は、26 例中 23 例 (88.5%) で 62 件であった（表 23-5）。発現割合が最も高かった TEAE（発現例数が 2 例以上）は、頭痛および医療機器使用部位反応｛各 7 例 (27%) ｝、鼻咽頭炎｛5 例 (19.2%) ｝、皮膚乾燥｛4 例 (15.4%) ｝、下痢および浮動性めまい｛各 3 例 (11.5%) ｝であった。26 例中 18 例 (69.2%) に発現した 62 件中 49 件 (79.0%) の TEAE が、治験薬との因果関係があると判断された｛9766-CL-0012 (WSA-CP-012) 試験 CSR Section 12.6, End-of-Text Table 4.1 and 7.1｝。

TEAE の発現割合および発現件数が最も多かったのは、第 2 投与サイクル（Day 22～Day 34 のイサブコナゾール単独投与）であり、61.5%（26 例中 16 例）で 33 件であった。これに対し、第 1 投与サイクル｛シロリムスを単回投与 (Day 1) した後、Day 21 まで休薬｝における TEAE の発現割合および発現件数は、42.3%（26 例中 11 例）で 12 件であり、第 3 投与サイクル｛シロリムス (Day 35) とイサブコナゾール (Day 35～Day 44) の併用投与｝における TEAE の発現割合および発現件数は、50.0%（26 例中 13 例）で 24 件であった。

同様に、治験薬との因果関係があると判断された TEAE の発現割合および発現件数が最も多かったのも第 2 投与サイクルであり、53.8%で 31 件であった。第 1 および第 3 投与サイクルでは、治験薬との因果関係があると判断された TEAE の発現割合（発現件数）は、それぞれ 23.1%で 6 件および 38.5%で 10 件であった。

TEAE の重症度はいずれも軽度 (38.5%) または中等度 (50.0%) であった。重度の TEAE および生命を脅かす TEAE は報告されなかった。1 件を除くすべての TEAE が試験終了時までに回復した。被験者番号 [redacted] は軽度の皮膚乳頭腫を発現し、治験責任医師により治験薬投与との因果関係があると判断された。同 TEAE は試験終了時に未回復であった。

死亡、重篤な有害事象 (SAE) および中止に至った TEAE は報告されなかった。

報告された TEAE のうち、特に注目すべき TEAE の基準に該当するものはなかった。

薬物性肝障害 (DILI) を示唆する TEAE は報告されなかった。さらに、いずれの被験者でも肝機能検査値異常は認められなかった。

個別被験者の血液学的検査値、血液生化学検査値（アラニン・アミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、総ビリルビンなど）または尿検査値の異常のうち、臨床的に重要な異常または TEAE とみなされたものはなかった。一部の被験者では、拡張期血圧および体温の測定値が、投与後に治験実施計画書に規定した基準範囲を下回ったが、個別被験者のバイタルサイン異常値のうち、臨床的に重要な異常または TEAE とみなされたものはなかった。試験期間中に臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はなかった。試験期間中に報告された異常な身体検査所見は 2 件であった。具体的な所見として、被験者番号 [redacted] が、フォローアップのための来院時 (Day 55) に咽頭痛および軽度の咳

嗽を報告し、被験者番号[redacted]が、フォローアップのための来院時 (Day 55) に軽度の TEAE 皮膚乳頭腫（右中指）を報告した。

23.2.4 結論

- イサブコナゾールの反復投与は、シロリムスの単回投与時の薬物動態に影響を及ぼした。イサブコナゾールの濃度が定常状態付近にあるときにシロリムスを併用投与した場合、シロリムスの AUC_{last} が 3.6 倍高値となり、C_{max} が 1.7 倍高値となったことから、シロリムスをイサブコナゾールと併用投与する際には、シロリムスの減量が必要であることが示唆された。
- シロリムス併用投与により、イサブコナゾールの薬物動態に影響は認められなかった。
- 本試験では、健康男性に対するイサブコナゾールの反復経口投与は、安全で忍容性は良好と判断された。
- 本試験では、健康男性に対するシロリムス 1 mg の単独での単回経口投与、イサブコナゾール反復経口投与後の単回経口投与はいずれも、安全で忍容性は良好であった。

表 23-1 被験者の内訳（組み入れられた全被験者）

Parameter	Number of Subjects, n (%) Isavuconazole/Sirolimus Total (n = 26)
Study discontinuation	
No	25 (96.2%)
Yes	1 (3.8%)
Primary reason for discontinuation†	
Failure to return	1 (3.8%)

† Only the primary reason for discontinuation was collected.
Source: 9766-CL-0012（WSA-CP-012）試験 CSR Section 12.1, End-of-Text Table 21（5.3.3.4-6）

表 23-2 被験者の人口統計学的特性の要約（安全性解析対象集団）

Parameter	Isavuconazole/Sirolimus Total (n = 26)
Sex, n (%)	
Male	26 (100.0%)
Age (years)	
Mean (SD)	34.0 (7.18)
Median	33.5
Min, Max	23, 45
Race, n (%)	
White	26 (100.0%)
Subject status at selection	
Healthy volunteer	26 (100.0%)
Subjects who consumed alcohol	
No	5 (19.2%)
Yes	21 (80.8%)
Subjects who consumed caffeine	
No	3 (11.5%)
Yes	23 (88.5%)
Subjects who smoked	
No	22 (84.6%)
Yes	4 (15.4%)
No. of cigarette smoked (number/day) (n = 4)	
Mean (SD)	2.0 (1.41)
Median	1.5
Min, Max	1, 4
Weight (kg)	
Mean (SD)	81.75 (7.231)
Median	83.20
Min, Max	68.0, 95.6
Height (cm)	
Mean (SD)	180.2 (5.25)
Median	180.0
Min, Max	168, 189
Body mass index (kg/m^2)	
Mean (SD)	25.18 (2.088)
Median	25.45
Min, Max	19.2, 28.5

Percentages based on available observations.
Min: minimum; max: maximum.

Sources: 9766-CL-0012（WSA-CP-012）試験 CSR Section 12.1, End-of-Text Tables 2.1 and 2.2（5.3.3.4-6）

表 23-3 イサブコナゾールがシロリムスの薬物動態パラメータに及ぼす影響の統計解析（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Sirolimus Alone (Day 1) n	Sirolimus Alone (Day 1) Geometric LSM†	Isavuconazole + Sirolimus (Day 35) n	Isavuconazole + Sirolimus (Day 35) Geometric LSM†	Ratio (%) Day 35/Day 1‡	90% CI for Ratio†
AUC_{last} (h・ng/mL)	26	15.017	26	54.540	363.19	(277.19, 475.89)
C_{max} (ng/mL)	26	3.031	26	5.158	170.19	(150.05, 193.03)

Results were based upon a mixed-effects model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as the random effect.

LSM: least squares mean.

† Geometric LSM values are based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their CIs were transformed back to the raw scale and values are expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0012（WSA-CP-012）試験 CSR Section 12.4, End-of-Text Table 25.1（5.3.3.4-6）

表 23-4 シロリムスがイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータに及ぼす影響の統計解析（薬物動態解析対象集団）

Parameter	Isavuconazole Alone (Day 34) n	Isavuconazole Alone (Day 34) Geometric LSM†	Isavuconazole + Sirolimus (Day 35) n	Isavuconazole + Sirolimus (Day 35) Geometric LSM†	Ratio (%) Day 35/Day 34‡	90% CI for Ratio†
AUC_{tau}	26	98776	26	97385	98.59	(97.09, 100.11)
C_{max}	26	6277	26	6350	101.17	(98.01, 104.43)

Results were based upon a mixed-effects model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as the random effect.

LSM: least squares mean.

† Geometric LSM values are based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their CIs were transformed back to the raw scale and values are expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0012（WSA-CP-012）試験 CSR Section 12.4, End-of-Text Table 25.2（5.3.3.4-6）

表 23-5 治験薬投与後に発現した有害事象（発現例数が 2 例以上）の要約（安全性解析対象集団）

MedDRA (v11.0) System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects, n (%) Isavuconazole/Sirolimus (n = 26)
All System Organ Classes	
Total No. of subjects with at least 1 adverse event	23 (88.5%)
Total No. of adverse events	62
Nervous System Disorders	
Headache	7 (26.9%)
Dizziness	3 (11.5%)
Gastrointestinal Disorders	
Diarrhoea	3 (11.5%)
Flatulence	2 (7.7%)
Gingival bleeding	2 (7.7%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	
Dry skin	4 (15.4%)
Pruritus	2 (7.7%)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	
Medical device site reaction	7 (26.9%)
Infections and Infestations	
Nasopharyngitis	5 (19.2%)
General Disorders and Administration Site Conditions	
Fatigue	2 (7.7%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	
Pharyngolaryngeal pain	2 (7.7%)

The safety population included all subjects who received at least 1 dose of isavuconazole, whether or not they were prematurely withdrawn from the study. Multiple episodes of the same AE in 1 individual were counted only once. A treatment-emergent AE was any AE that occurred 1) after isavuconazole treatment beginning and up to 28 days after treatment or 2) between the first administration of sirolimus on day 1 and the first administration of isavuconazole on day 22.

Source: 9766-CL-0012（WSA-CP-012）試験 CSR Section 12.6, End-of-Text Table 3.1（5.3.3.4-6）

24. 9766-CL-0020 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-7］

24.1 概要

24.1.1 試験の標題

イサブコナゾールの反復投与がシロリムス単回投与後の薬物動態に及ぼす影響 : 健康成人被験者を対象とした第 I 相、非盲検、逐次試験

24.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

24.1.3 治験実施医療機関

[redacted] Dallas, TX 75247

24.1.4 公表文献

Groll AH, Desai A, Han D, Howieson C, Kato K, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):76-85.

24.1.5 試験期間

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

24.1.6 開発フェーズ

I 相

24.1.7 試験の目的

24.1.7.1 主要目的

主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がシロリムスの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

24.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与時およびシロリムスとの併用投与時の安全性および忍容性を評価することであった。

24.1.8 試験方法

本試験は、健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がシロリムスの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、逐次投与試験であった。18～55 歳の健康被験者 24 例を本試験に参加させることとした。被験者を Day −1 に治験実施医療機関に来院させ、Day 4 まで入院させた。Day 21～Day 35 に再び入院させた。イサブコナゾール最終投与の 7±2 日後にフォローアップのため来院させた。

Day 1 にシロリムス 2 mg を単回投与した後、21 日間の休薬期間を設けた。Day 22 および Day 23 にイサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回経口投与した（1 日の総投与量 600 mg）。1 日 3 回投与の投与間隔は 8 時間ごととした。Day 24～Day 34 にイサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。Day 26 のイサブコナゾール (200 mg) 投与と同時に、シロリムス 2 mg を単回経口投与した。

バイタルサイン（口腔温、脈拍数および座位血圧）測定、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）、身体検査および 12 誘導心電図 (ECG) 評価を、事前に規定した評価時点で実施した。

24.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画されていた被験者数は 24 例であった。登録された被験者数は 22 例であり、全例が以下の 2 つの解析対象集団に含められた。

安全性解析対象集団 (SAF) には、本試験に組み入れられた被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与され、安全性データの統計学的要約に使用されたすべての被験者を含めた。

薬物動態解析対象集団 (PKAS) には、SAF のうち、主要薬物動態パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な薬物動態データが得られたすべての被験者を含めた。

24.1.10 診断と主な選択基準

体重が 45 kg 以上かつボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 である 18～55 歳の健康男女を、本試験への参加適格とした。スクリーニング時および Day −1 の 12 誘導心電図および臨床検査値が正常であったか、異常が認められた場合でも臨床的に重要でないと治験責任医師により判断されることを、組入れの条件とした。また、妊娠の可能性有さないか、妊娠を回避するために適切な避妊法を使用することも、組入れの条件とした。すべての被験者に同意文書への署名を義務付けた。1 つ以上の除外基準に該当した被験者は参加対象から除外した。

24.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号 : 2048-11101）の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、負荷投与（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間行った後、200 mg を 1 日 1 回経口投与した。

シロリムス 2 mg（2 mg 錠、Rapamune®）を、Day 1 および Day 26 に単回経口投与した。Day 26 の投与はイサブコナゾールとの同時投与とした。

24.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者にイサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回（1 日の総投与量 600 mg）、2 日間反復投与した後、200 mg を 1 日 1 回、11 日間反復投与した。Day 1 および Day 26 には、シロリムス 2 mg も投与した。被験者を Day −1 に治験実施医療機関に来院させ、Day 4 まで入院させた。Day 21～Day 35 に再び入院させた。イサブコナゾール最終投与の 7±2 日後にフォローアップのため来院させた。

24.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

24.1.14 評価基準

24.1.14.1 薬物動態

各被験者の以下の薬物動態パラメータを推定した。

- Day 1 および Day 26 におけるシロリムスの以下の（全血中）薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：T_{max}、V_z/F、CL/F および $T_{1/2}$
- イサブコナゾールの以下の（血漿中、副次）薬物動態パラメータ：
  - Day 24 および Day 27～Day 35：C_{trough}
  - Day 25 および Day 26：AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

24.1.14.2 安全性

安全性は、AE のモニタリング（発現割合、種類、重症度および治験薬との因果関係）、12 誘導心電図評価、バイタルサイン測定、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）および身体検査所見により評価した。

24.1.15 統計手法

- 薬物動態

予定した各評価日時における全血中シロリムス濃度および血漿中イサブコナゾール濃度を、記述統計量を用いて要約した。各評価日におけるシロリムスの全血中薬物動態パラメータおよびイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの記述統計量も示した。個別被験者および被験者平均での分析対象物質の全血中濃度-時間曲線および血漿中濃度-時間曲線を提示した（線形スケールおよび片対数スケール）。投与条件別に、各被験者のシロリムスの全血中濃度およびイサブコナゾールの血漿中薬物濃度の推移を重ね合わせた、スパゲッティプロットを提示した。Day 24～Day 35 におけるイサブコナゾールのトラフ濃度について、箱ひげ図を作成した。

イサブコナゾールがシロリムスの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、シロリムスの全血中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。シロリムスがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するための探索的解析として、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および

C_{max} の対数変換値を、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

- 安全性

AE は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) とは、治験薬初回投与後からフォローアップのための来院までに発現した AE と定義した。TEAE、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象 (SAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE および中止に至った TEAE の発現例数および発現割合を、器官別大分類 (SOC) および PT 別に要約した。全 AE を一覧表に示した。臨床検査データ、バイタルサインのデータおよびベースラインからの変化量データを、評価日別に要約した。心電図による安全性評価で得られた正常値および異常値の割合を評価日別に示した。

24.2 結果／結論の要約

24.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 22 例を本試験に組み入れ、21 例が試験を完了した。1 例は Day 1 のシロリムス単回投与後、AE として報告されなかった重症度不明の高脂血症の既往（Day 21 のトリグリセリド上昇：1,710 mg/dL）のため、Day 21 に試験を中止した。すべての被験者において安全性および薬物動態解析は評価可能であった。

22 例のうち、13 例 (59.1%) が男性であり、9 例 (40.9%) が女性であった。本試験に組み入れた被験者の大多数が白人｛22 例中 12 例 (54.5%) ｝または黒人｛22 例中 9 例 (40.9%) ｝であった。人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 24-1 に要約する。

表 24-1 人口統計学的特性および他の基準値特性の要約

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 22)
Sex, n (%)	Male Female	13 (59.1) 9 (40.9)
Race, n (%)	White Black or African American Asian American Indian or Alaska Native Native Hawaiian or Other Pacific Islander Other	12 (54.5) 9 (40.9) 0 0 0 1 (4.5)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino Hispanic or Latino	14 (63.6) 8 (36.4)
Age (years)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	36.6 (8.77) 37.0 22 – 53
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	75.2 (14.62) 74.0 53 – 100
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	170.5 (9.06) 169.2 156 – 184
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	25.7 (3.31) 26.3 20 – 30

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set)
BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared)
Source: 9766-CL-0020 試験 CSR Table 12.1.3.1 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-7）

24.2.2 薬物動態

シロリムスとイサブコナゾールの併用投与をシロリムスの単独投与と比較した統計学的評価の結果を表 24-2 に示す。シロリムスの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、シロリムス単独投与時と比較して、イサブコナゾールとの併用投与時に、それぞれ 84%、108%および 65%高値であった。

表 24-2 イサブコナゾールがシロリムスの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Sirolimus Alone (Day 1)†		Sirolimus + Isavuconazole (Day 26)†		Ratio (%) Day 26/Day 1‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean	n	Geometric Mean		
AUC_{inf} (h・ng/mL)	15	184	20	339	184	(159, 213)
AUC_{last} (h・ng/mL)	22	142	21	295	208	(180, 239)
C_{max} (ng/mL)	22	4.9	21	8.0	165	(141, 192)

All subjects in the SAF whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set)

Results based on a mixed effects model of natural log-transformed pharmacokinetic parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received sirolimus on day 1 and day 26; isavuconazole on day 22 through day 34.

†Exponentiated value of the least squares means based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0020 試験 CSR Table 12.4.3.1（5.3.3.4-7）

シロリムスとイサブコナゾールの併用投与をイサブコナゾールの単独投与と比較した統計学的評価の結果を表 24-3 に示す。

イサブコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、シロリムスとの併用投与時に、それぞれ 11%および 4%高値であった。

表 24-3 シロリムスがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Isavuconazole Alone (Day 25)†		Sirolimus + Isavuconazole (Day 26)†		Ratio (%) Day 26/ Day 25‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean	n	Geometric Mean		
AUC_{tau} (h・ng/mL)	20	88852	19	98491	111	(109, 114)
C_{max} (ng/mL)	21	6010	21	6266	104	(100, 108)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary plasma pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set)

Results based on a mixed effects model of natural log-transformed pharmacokinetic parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received sirolimus on day 1 and day 26; isavuconazole on day 22 through day 34.

†Exponentiated value of the least squares means based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0020 試験 CSR Table 12.4.3.2（5.3.3.4-7）

24.2.3 安全性

本試験では、イサブコナゾールの単独での反復経口投与およびシロリムス 2 mg 単回経口投与との併用での反復経口投与は、ほとんどの健康男女被験者で概ね安全で良好な忍容性を示した。安全性プロファイルは、イサブコナゾールの単独投与とシロリムスとの併用投与との間で同様であった。

シロリムス単独投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 22 例中 3 例 (13.6%) であった。イサブコナゾール単独投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 21 例中 7 例 (33.3%) であった。シロリムスとイサブコナゾールの併用投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 21 例中 8 例 (38.1%) であった（表 24-4）。TEAE の重症度はいずれも軽度であった。死亡例、SAE および中止に至った AE は認められなかった。

本試験では、5 例が注目すべき AE を発現し、そのうち 4 例に AE 傾眠が発現した。傾眠は、4 例中 3 例ではイサブコナゾール単独投与時に発現し、1 例ではイサブコナゾール単独投与時およびイサブコナゾールとシロリムスの併用投与時に各 1 件の計 2 件発現した。AE 傾眠が発現した被験者のうち、1 例ではシロリムス単独投与時に AE 不安も発現し、別の 1 例ではシロリムスとイサブコナゾールの併用投与時に AE 眼痛が発現した。不安以外の注目すべき AE はすべて、イサブコナゾールとの因果関係があるかもしれないと判断され、不安は治験薬との因果関係なしと判断された。

臨床検査値は、ベースラインからの臨床的に重要な変化を示さず、シフト解析でも変化を示さなかった。2 例で、シロリムス単独投与時またはイサブコナゾールとシロリムスの併用投与時に、好中球分葉核数の重要な変化（増加）が認められた。好中球分葉核数の増加はいずれも AE として報告されなかった。

バイタルサインの項目に注目すべき変化は認められなかった。収縮期血圧、拡張期血圧、体温および心拍数の平均値は、評価時点間および投与条件間で差を示さなかった。

試験期間中、臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

表 24-4 治験薬投与後に発現した有害事象の概要

Category	Sirolimus Alone (n = 22)	Isavuconazole Alone (n = 21)	Sirolimus Plus Isavuconazole (n = 21)	Total (n = 22)
Subjects with at least 1 AE	3 (13.6%)	7 (33.3%)	8 (38.1%)	12 (54.5%)
Subjects with drug-related† AEs	0	7 (33.3%)	8 (38.1%)	11 (50.0%)
Subjects with SAEs	0	0	0	0
Discontinuations due to AEs	0	0	0	0

All subjects who received at least 1 dose of study medication (Safety Analysis Set)

†Includes events with a relationship of possible or probable, or where the relationship assignment was missing.

Source: 9766-CL-0020 試験 CSR Table 12.6.1.1（5.3.3.4-7）

24.2.4 結論

本試験の結果、シロリムスの全血中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、シロリムス単独投与時と比較して、イサブコナゾール反復経口投与との併用時に、それぞれ 84%、108% および 65%高値となることが示された。イサブコナゾールの血漿中薬物動態については、イサブコナゾール単独投与時と比較して、シロリムスとの併用投与時に、C_{max} の平均値は重要な変化を示さなかったのに対し、AUC_{tau} は 11%高値を示した。

これらの結果から、イサブコナゾールの併用投与時に、シロリムスの全血中曝露量が 2 倍高値となることが示された。このことは、イサブコナゾールを併用する際には、シロリムス濃度のモニタリングおよびシロリムスの減量が必要となる可能性を示唆している。

神経系障害、全身障害、胃腸障害および筋骨格系障害の AE の発現割合は、シロリムス単独投与時と比較して、イサブコナゾール単独投与時の方が高かったが、イサブコナゾールとシロリムスの併用投与時と同程度であった。このパターンは、治験薬との因果関係がある AE の解析にも反映された。注目すべき点として、AE の重症度はいずれも軽度であり、AE による試験中止例はなかった。試験期間中に死亡例および SAE は認められなかった。

注目すべき AE の発現件数および発現例数は 7 件および 5 例であり、注目すべき AE の内訳は傾眠 5 件、不安 1 件および眼痛 1 件であった。不安以外の注目すべき AE はすべて、イサブコナゾールとの因果関係があるかもしれないと判断され、不安は治験薬との因果関係なしと判断された。

試験期間中、安全性臨床検査値は、ベースラインからの臨床的に意味のある平均変化を示さなかった。1 例で、シロリムス単独投与時に好中球分葉核数の増加が認められ、投与継続中に回復した。別の 1 例でも、イサブコナゾールとシロリムスの併用投与期間終了時に分好中球葉核数の増加が認められた。好中球分葉核数の増加に相当する AE は報告されなかった。

イサブコナゾールの単独投与時および併用投与時のバイタルサインは、ベースラインからの臨床的に意味のある平均変化を示さなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

本試験では、イサブコナゾールの単独での反復経口投与およびシロリムス 2 mg 単回経口投与との併用での反復経口投与は、ほとんどの健康男女被験者で概ね安全で良好な忍容性を示した。安全性プロファイルは、イサブコナゾールの単独投与とシロリムスとの併用投与との間で同様であった。イサブコナゾールを併用する際には、シロリムス濃度のモニタリングおよびシロリムスの減量が必要となる可能性がある。

25. 9766-CL-0021 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-8］

25.1 概要

25.1.1 試験の標題

イサブコナゾールの反復投与がタクロリムスの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響 : 健康成人被験者を対象とした第 I 相、非盲検、逐次試験

25.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

25.1.3 治験実施医療機関

[redacted]｛ウィスコンシン州マディソン（米国）｝

25.1.4 公表文献

Groll AH, Desai A, Han D, Howieson C, Kato K, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):76-85.

25.1.5 試験期間

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

25.1.6 開発フェーズ

I 相

25.1.7 試験の目的

25.1.7.1 主要目的

主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がタクロリムスの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

25.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与時およびタクロリムスとの併用投与時の安全性および忍容性を評価することであった。

25.1.8 試験方法

本試験は、健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がタクロリムスの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、単施設、非盲検、逐次投与試験であった。18～55 歳の健康被験者 24 例を本試験に参加させることとした。被験者を Day −1～Day 5 および Day 15～Day 29 に治験実施医療機関に入院させた。Day 6～Day 10 の毎朝ほぼ同時刻に来院させ、薬物動態用検体を採取した。イサブコナゾール最終投与の約 7±2 日後にフォローアップのため来院させた。

Day 1 にタクロリムス 5 mg を単回経口投与した後、15 日間の休薬期間（タクロリムス投与からイサブコナゾール投与までの期間）を設けた。Day 16 および Day 17 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回経口投与した（1 日の総投与量は 600 mg）。1 日 3 回投与の投与間隔は約 8 時間とした。Day 18～Day 28 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。Day 20 に、タクロリムス 5 mg をイサブコナゾール (200 mg) と同時に単回経口投与した。

バイタルサイン測定、有害事象 (AE) の評価、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査および尿検査）、身体検査および 12 誘導心電図 (ECG) を、事前に規定した評価時点で実施した。

25.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数および登録被験者数はいずれも 24 例であった。本試験に組み入れられた全例が以下の 2 つの解析対象集団に含められた。

安全性解析対象集団 (SAF) は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成し、安全性データの統計的要約に使用した。

薬物動態解析対象集団 (PKAS) には、SAF のうち、主な薬物動態パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な薬物動態データが得られたと薬物動態担当者により判断された被験者を含めた。

25.1.10 診断と主な選択基準

ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 である 18～55 歳の健康男女を試験対象とした。臨床的に重要な不整脈の既往、伝導遅延（心電図上の QTcF が男性で 430 msec 超または女性で 450 msec 超の場合など）または心臓異常の既往がある者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図異常を有するか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) および／または総ビリルビン (TBL) 値が正常範囲外の被験者は試験対象から除外した。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者も、試験対象から除外した。

25.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

第 III 相試験では、イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号：2048-11101）の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回経口投与した。本試験では、第 III 相試験との整合性を図るため、イサブコナゾールを同じ方法で投与した。

タクロリムス 5 mg（5 mg 経口カプセル、Prograf®）を、Day 1 および Day 20 に単回経口投与した。Day 20 の投与はイサブコナゾールと同時に投与した。

25.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者に Day 16 から 2 日間、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回投与した後（1 日の総投与量は 600 mg）、200 mg を 1 日 1 回、11 日間反復投与した。Day 1 および Day 20 には、タクロリムス 5 mg も投与した。被験者を Day −1 に治験実施医療機関に来院させ、Day 5 まで入院させた。Day 15～Day 29 に再び入院させた。Day 35 (±2) にフォローアップのため来院させた。

25.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

25.1.14 評価基準

25.1.14.1 薬物動態

各被験者の以下の薬物動態パラメータを求めた。

- Day 1 および Day 20 におけるタクロリムスの以下の（全血中）薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：T_{max}、V_z/F、CL/F および $T_{1/2}$
- イサブコナゾールの以下の（血漿中、副次）薬物動態パラメータ：
  - Day 18～Day 29：C_{trough}
  - Day 19 および Day 20：AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

25.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査、身体検査、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE（急性膵炎、潜在的な急性腎不全、精神障害の AE、血小板減少症、眼障害の AE、重症皮膚障害の AE、アナフィラキシーの AE、注入部位局所反応および肝障害の AE）を評価した。

25.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうち性別、人種、民族などの変数は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  予定した各評価日時における全血中タクロリムス濃度および血漿中イサブコナゾール濃度を、記述統計量を用いて要約した。

  各評価日におけるタクロリムスおよびイサブコナゾールの薬物動態パラメータの記述的要約も示した。

薬物動態パラメータを評価日別に要約した。イサブコナゾールがタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、タクロリムスの全血中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値について、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。主な薬物動態パラメータについて、タクロリムス単独投与時 (Day 1) に対するタクロリムスとイサブコナゾールの併用投与時 (Day 20) の幾何平均比の 90% CI を算出した。

タクロリムスがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するための探索的解析として、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} の対数変換値について、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。上記の薬物動態パラメータについて、イサブコナゾール単独投与時 (Day 19) に対するタクロリムスとイサブコナゾールの併用投与時 (Day 20) の幾何平均比の 90% CI を算出した。

- 安全性

AE は MedDRA バージョン 12.1 を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) とは、治験薬初回投与後からフォローアップのための来院までに発現した AE とした。TEAE、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象 (SAE) 、治験薬との因果関係があると判断された TEAE および中止に至った TEAE の発現例数および発現割合を、器官別大分類 (SOC) 別および基本語 (PT) 別に要約した。全 AE を一覧表に示した。臨床検査データ、バイタルサインのデータおよびベースラインからの変化量データを、評価日別に要約した。心電図による安全性評価で得られた正常値および異常値の割合を評価日別に示した。

25.2 結果／結論の要約

25.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 24 例を本試験に組み入れ、20 例 (83.3%) が試験を完了した。4 例が AE のため試験を中止した。すべての被験者において安全性および薬物動態解析は評価可能であった（表 25-1）。21 例が 2 回のタクロリムス投与を受けた。2 例はそれぞれ Day 15 および Day 16 に試験を中止したため、1 回目のタクロリムス投与のみを受けた。その他に 2 例が Day 19 および Day 29 に試験を中止した。

表 25-1 被験者の内訳

Parameter	Category	Total (n = 24) n (%)
Analysis Set	Safety analysis set	24 (100)
	Pharmacokinetic analysis set	24 (100)
Study Discontinued†	Yes	4 (16.7)
	No	20 (83.3)
Primary Reason for Discontinuation‡	Adverse event	4 (16.7)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

†Subjects who did not complete the treatment through follow-up.

‡For every subject only the primary reason for discontinuation was collected.

Source: 9766-CL-0021 試験 CSR Tables 12.1.1 and 12.1.2（5.3.3.4-8）

24 例中 15 例が男性 (62.5%) であり、24 例中 9 例が女性 (37.5%) であった。本試験に組み入れた被験者の大半は白人であった｛24 例中 16 例 (66.7%) ｝。人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 25-2 に要約する。

表 25-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 24)
Sex, n (%)	Male Female	15 (62.5) 9 (37.5)
Race, n (%)	White Black or African American Asian American Indian or Alaska Native Native Hawaiian or Other Pacific Islander Other†	16 (66.7) 5 (20.8) 1 (4.2) 0 0 2 (8.3)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino Hispanic or Latino	23 (95.8) 1 (4.2)
Age (years)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	35 (11.35) 33.0 19 – 55
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	75.2 (14.49) 73.3 47 – 104
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	170.7 (11.68) 173.3 148 – 191
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	25.6 (2.98) 26.4 20 – 30

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety Analysis Set).
BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared)
Source: 9766-CL-0021 試験 CSR Table 12.1.3.1 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-8）

25.2.2 薬物動態

タクロリムスとイサブコナゾールの併用投与をタクロリムスの単独投与と比較した統計学的評価の結果を表 25-3 に示す。タクロリムスの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、タクロリムス単独投与時と比較して、イサブコナゾール反復投与との併用時に、それぞれ 125%、127%および 42%高値であった。

表 25-3 タクロリムスの薬物動態にイサブコナゾールが及ぼす影響

Parameter	Tacrolimus Alone (Day 1) n	Tacrolimus Alone (Day 1) Geometric Mean‡	Tacrolimus + Isavuconazole (Day 20) n†	Tacrolimus + Isavuconazole (Day 20) Geometric Mean‡	Ratio (%) Day 20/ Day 1§	90% CI for Ratio§
AUC_{inf} (h·ng/mL)	24	291	21	656	225	(191, 266)
AUC_{last} (h·ng/mL)	24	283	21	643	227	(192, 268)
C_{max} (ng/mL)	24	25	21	36.0	142	(122, 164)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received tacrolimus on days 1 and 20; isavuconazole on days 16 through 28.

†Three subjects discontinued prior to day 20.

‡The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.

§Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0021 試験 CSR Table 12.4.3.1（5.3.3.4-8）

イサブコナゾールとタクロリムスの併用投与をイサブコナゾールの単独投与と比較した統計学的評価の結果を表 25-4 に示す。イサブコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、タクロリムスとの併用投与時に、それぞれ 12%および 26%高値であった。

表 25-4 イサブコナゾールの薬物動態にタクロリムスが及ぼす影響

Parameter	Isavuconazole Alone (Day 19) n	Isavuconazole Alone (Day 19) Geometric Mean†	Isavuconazole + Tacrolimus (Day 20) n	Isavuconazole + Tacrolimus (Day 20) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 20/ Day 19‡	90% CI for Ratio‡
AUC_{tau} (h·ng/mL)	21	85079	21	95483	112	(110, 115)
C_{max} (ng/mL)	21	4699	21	5910	126	(118, 134)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received tacrolimus on days 1 and 20; isavuconazole on days 16 through 28.

†The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0021 試験 CSR Table 12.4.3.2（5.3.3.4-8）

25.2.3 安全性

TEAE の総発現割合は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、タクロリムスとイサブコナゾールの併用投与時の方が高かった。個々の AE については、熱感、頭痛および浮動性めまいの発現割合が、イサブコナゾールまたはタクロリムスの単独投与時と比較して、タクロリム

スとイサブコナゾールの併用投与時の方が高かった（表 25-5）。この結果は、治験薬と関連する AE の解析にも反映された。ほとんどの AE は軽度であり、投与終了後に回復した。

試験期間中に SAE は認められなかった。

4 例が AE により試験を中止した。この 4 例のうち 3 例では、AE 発現日がタクロリムス単独投与より後で、イサブコナゾール単独投与より前であった。この 3 例のうち 1 例は、試験中止の原因となった AE の発現時期がイサブコナゾール投与前であったが、イサブコナゾール投与開始後に試験を中止した。1 例は、タクロリムスとイサブコナゾールの併用投与時に発現した AE（口および顔面の錯感覚、上半身の灼熱感、熱感、潮紅および頭痛）により試験を中止した。

1 例がタクロリムス単独投与時に注目すべき AE である潜在的な肝毒性｛ALT および AST の上昇（ULN の 3 倍超）｝を発現した。同 AE は、治験薬との因果関係なしと判断された。

1 例でタクロリムス単独投与後に肝トランスアミナーゼ値が上昇したが、この 1 例を除き、血液学的検査値、血液生化学検査値および尿検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。バイタルサインおよび心電図所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 25-5 いずれかの投与群で 2 例以上に治験薬投与後に発現した有害事象

MedDRA (v 12.1) System Organ Class/ Preferred Term	Number of Subjects (%) by Treatment			Overall (n = 24)
	Tacrolimus Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 22)	Tacrolimus + Isavuconazole (n = 21)	
Overall	**8 (33.3)**	**4 (18.2)**	**13 (61.9)**	**17 (70.8)**
General Disorders and Administration Site Conditions	**1 (4.2)**	**0**	**11 (52.4)**	**12(50.0)**
Feeling hot	0	0	10 (47.6)	10 (41.7)
Nervous System Disorders	**3 (12.5)**	**2 (9.1)**	**8 (38.1)**	**11 (45.8)**
Headache	1 (4.2)	1 (4.5)	5 (23.8)	6 (25.0)
Dizziness	1 (4.2)	0	4 (19.0)	5 (20.8)
Paraesthesia	2 (8.3)	0	1 (4.8)	3 (12.5)
Gastrointestinal Disorders	**3 (12.5)**	**1 (4.5)**	**5 (23.8)**	**9 (37.5)**
Diarrhoea	2 (8.3)	0	0	2 (8.3)

All subjects who received at least one dose of study drug (Safety Analysis Set).
Subjects received tacrolimus on days 1 and 20; isavuconazole on days 16 through 28.
†MedDRA (v12.1); Sorting order: descending in incidence of test drug total by SOC, and within that descending order by preferred term
Source: 9766-CL-0021 試験 CSR Table 12.6.1.2（5.3.3.4-8）

25.2.4 結論

本試験は、イサブコナゾール 200 mg/日（予定臨床用量）の投与がタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした。本試験の結果、タクロリムスの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、イサブコナゾール反復経口投与の併用により、タクロリムス単独投与時と比較して、それぞれ 125%、127%および 42%高値を示した。これらの結果から、タクロリムスの全血中曝露量がイサブコナゾールの併用投与時に約 2 倍に増加することが示された。

イサブコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、タクロリムスとの併用投与時に、それぞれ 12%および 26%高値であった。

TEAE の総発現割合は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、タクロリムスとイサブコナゾールの併用投与時の方が高かった。個々の AE については、熱感、頭痛および浮動性めまいの発現割合が、イサブコナゾールまたはタクロリムスの単独投与時と比較して、タクロリム

スとイサブコナゾールの併用投与時の方が高かった。この結果は、治験薬と関連する AE の解析にも反映された。ほとんどの AE は軽度であり、投与終了後に回復した。

試験期間中に SAE は認められなかった。

4 例が AE により試験を中止した。4 例のうち 3 例では、AE 発現日がタクロリムス単独投与より後で、イサブコナゾール単独投与より前であった。1 例は、タクロリムスとイサブコナゾールの併用投与時に発現した AE（口および顔面の錯感覚、上半身の灼熱感、熱感、潮紅および頭痛）により試験を中止した。

1 例がタクロリムス単独投与時に注目すべき AE である潜在的な肝毒性（ALT および AST の上昇）を発現した。同 AE はタクロリムスとの因果関係なしと判断された。

1 例でタクロリムス単独投与後に肝トランスアミナーゼ値が上昇したが、この 1 例を除き、血液学的検査値、血液生化学検査値および尿検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。バイタルサインおよび心電図所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

本試験では、イサブコナゾールの単独での反復投与およびタクロリムス 5 mg 単回経口投与との併用での反復投与は、概ね安全で良好な忍容性を示した。全身障害および神経系障害の AE の発現割合は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、イサブコナゾールとタクロリムスの併用投与時の方が高かった。これらの結果から、イサブコナゾールを併用する際には、タクロリムス濃度のモニタリングおよびタクロリムスの減量が必要となる可能性が示唆された。

26. 9766-CL-0022 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-9］

26.1 概要

26.1.1 試験の標題

イサブコナゾールの反復投与がシクロスポリンの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響 : 健康成人被験者を対象とした第 I 相、非盲検、逐次試験

26.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

26.1.3 治験実施医療機関

[redacted] ([redacted] Madison, WI 53704)

26.1.4 公表文献

Groll AH, Desai A, Han D, Howieson C, Kato K, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):76-85.

26.1.5 試験期間

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

26.1.6 開発フェーズ

I 相

26.1.7 試験の目的

26.1.7.1 主要目的

主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がシクロスポリンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

26.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与時およびシクロスポリンとの併用投与時の安全性および忍容性を評価することであった。

26.1.8 試験方法

本試験は、健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がシクロスポリンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、逐次投与試験であった。18～55 歳の健康被験者 24 例を本試験に参加させることとした。被験者を Day −1 に治験実施医療機関に来院させ、Day 5 まで入院させた。Day 10～Day 19 に再び入院させた。Day 25±2 に、外来でのフォローアップのため来院させた。

Day 1 にシクロスポリン 300 mg を単回投与した後、10 日間の休薬期間を設けた。Day 11 および Day 12 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回反復経口投与した（1 日の総投与量は 600 mg）。1 日 3 回反復投与の投与間隔は 8 時間とした。Day 13～Day 18 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。Day 15 に、シクロスポリン 300 mg をイサブコナゾール (200 mg) と同時に単回経口投与した。

バイタルサイン（口腔温、脈拍数および座位血圧）測定、有害事象 (AE) の評価、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）、身体検査および 12 誘導心電図 (ECG) を、事前に規定した評価時点で実施した。

26.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数および登録被験者数はいずれも 24 例であった。本試験に組み入れられたすべての被験者が以下の 2 つの解析対象集団に含められた。

安全性解析対象集団 (SAF) は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者で構成し、安全性データの統計的要約に使用した。

薬物動態解析対象集団 (PKAS) には、SAF のうち、薬物動態パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な薬物動態データが得られた被験者を含めた。

26.1.10 診断と主な選択基準

体重が 45 kg 以上で、ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 である 18～55 歳の健康な男女を、本試験への参加適格とした。妊娠の可能性を有さないか、妊娠を回避するために適切な避妊法を使用することも、組入れの条件とした。すべての被験者に同意文書への署名を義務付けた。1 つ以上の除外基準に抵触した被験者は参加対象から除外した。

26.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

第 III 相試験では、イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号：2048-11101）の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回経口投与した。本試験では、第 III 相試験との整合性を図るため、イサブコナゾールを同じ方法で投与した。

シクロスポリン（100 mg カプセル、Neoral®）300 mg を、Day 1 および Day 15 に単回経口投与した。Day 15 の投与はイサブコナゾールとの同時投与とした。

26.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者にイサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回（1 日の総投与量 600 mg）、2 日間反復投与した後、200 mg を 1 日 1 回、6 日間反復投与した。Day 1 および Day 15 には、シクロスポリ

ン 300 mg も単回経口投与した。被験者を Day −1 に治験実施医療機関に来院させ、Day 5 まで入院させた。Day 10～Day 19 に再び入院させた。Day 25±2 にフォローアップのため来院させた。

26.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

26.1.14 評価基準

26.1.14.1 薬物動態

各被験者の以下の薬物動態パラメータを推定した。

- Day 1 および Day 15 におけるシクロスポリンの以下の（全血中）薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：T_{max}、V_z/F、CL/F および $T_{1/2}$
- イサブコナゾールの以下の（血漿中、副次）薬物動態パラメータ：
  - Day 13 および Day 17～Day 19：C_{trough}
  - Day 14 および Day 15：AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

26.1.14.2 安全性

安全性は、AE の報告（発現割合、種類、重症度および治験薬との因果関係）、12 誘導心電図評価、バイタルサイン測定、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）および身体検査所見により評価した。

26.1.15 統計手法

- 薬物動態

  予定した各評価日時における全血中シクロスポリン濃度および血漿中イサブコナゾール濃度を、記述統計量を用いて要約した。各評価日における分析対象物質の全血中薬物動態パラメータおよび血漿中薬物動態パラメータの記述的要約も示した。個別被験者および被験者平均での分析対象物質の全血中濃度-時間曲線および平均血漿中濃度-時間曲線を提示した（線形スケールおよび片対数スケール）。Day 13～Day 19 におけるイサブコナゾールのトラフ濃度について、箱ひげ図を作成した。

  イサブコナゾールがシクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、シクロスポリンの全血中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。シクロスポリンがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するための探索的解析として、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} の対数変換値を、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。

- 安全性

AE は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) とは、治験薬初回投与後からフォローアップのための来院までに発現した AE とした。TEAE、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象 (SAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE および中止に至った TEAE の発現例数および発現割合を、器官別大分類 (SOC) および PT 別に要約した。全 AE を一覧表に示した。臨床検査データ、バイタルサインのデータおよびベースラインからの変化量データを、評価日別に要約した。心電図による安全性評価で得られた正常値および異常値の割合を評価日別に示した。

26.2 結果／結論の要約

26.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 24 例を本試験に組み入れ、19 例が試験を完了した。5 例が治験薬投与後に AE により試験を中止した。すべての被験者において安全性および薬物動態解析は評価可能であった（表 26-1）。

表 26-1 被験者の内訳

Parameter	Category	Total (n = 24)
		n (%)
Analysis Set	Safety Analysis Set	24 (100)
	Pharmacokinetic Analysis Set	24 (100)
Study Discontinuation†	Yes	5 (20.8)
	No	19 (79.2)
Primary Reason for Discontinuation‡	Adverse event	5 (20.8)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic Analysis Set).

†Subjects who did not complete the study through follow-up.

‡For every subject only the primary reason for discontinuation was collected.

Source: 9766-CL-0022 試験 CSR Tables 12.1.1 and 12.1.2（5.3.3.4-9）

24 例のうち、19 例 (79.2%) が男性であり、5 例 (20.8%) が女性であった。本試験に組み入れた被験者の大部分が白人｛24 例中 19 例 (79.2%) ｝であった。人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 26-2 に要約する。

表 26-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 24)
Sex, n (%)	Male Female	19 (79.2) 5 (20.8)
Race, n (%)	White Black or African American Asian American Indian or Alaska Native Native Hawaiian or Other Pacific Islander Other	19 (79.2) 4 (16.7) 1 (4.2) 0 0 0
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino Hispanic or Latino	22 (91.7) 2 (8.3)
Age (years)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	32.0 (9.90) 29.0 18 – 54
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	75.4 (15.4) 75.0 49 – 114
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	174.1 (10.0) 174 155 – 194
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	24.7 (3.51) 23.6 19 – 31

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set)

BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared)

Source: 9766-CL-0022 試験 CSR Table 12.1.3.1 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-9）

26.2.2 薬物動態

被験投与（シクロスポリンとイサブコナゾールの併用投与、Day 15）を対照投与（シクロスポリンの単独投与、Day 1）と比較した統計学的評価の結果を表 26-3 に示す。シクロスポリンの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、単独投与時と比較して、イサブコナゾール反復投与との併用後にそれぞれ 29%、29%および 6%高値を示した。

表 26-3 イサブコナゾールがシクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Cyclosporine Alone† (Day 1) n	Cyclosporine Alone† (Day 1) Geometric Mean	Cyclosporine + Isavuconazole† (Day 15) n‡	Cyclosporine + Isavuconazole† (Day 15) Geometric Mean	Ratio (%) Day 15/Day 1	90% CI for Ratio§
AUC_{last} (h・ng/mL)	24	6896	19	8877	129	(115, 144)
AUC_{inf} (h・ng/mL)	24	7301	19	9393	129	(115, 144)
C_{max} (ng/mL)	24	1317	19	1399	106	(95.3, 119)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic Analysis Set)

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received cyclosporine alone: day 1; isavuconazole alone: day 11 through day 14; isavuconazole + cyclosporine: day 15; isavuconazole alone: day 16 through 18

†The exponentiated value of the geometric means was based on natural log-transformed data.

‡Five subjects discontinued prior to day 15 sampling.

§Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0022 試験 CSR Table 12.4.3.1（5.3.3.4-9）

被験投与（シクロスポリンとイサブコナゾールの併用投与、Day 15）を対照投与（イサブコナゾールの単独投与、Day 14）と比較した統計学的評価の結果を表 26-4 に示す。イサブコナゾールの C_{max} の幾何平均は、単独投与時と比較して、シクロスポリン単回投与との併用後に30%高値を示した。

表 26-4 シクロスポリンがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Isavuconazole Alone† (Day 14) n‡	Isavuconazole Alone† (Day 14) Geometric Mean	Cyclosporine + Isavuconazole† (Day 15) n‡	Cyclosporine + Isavuconazole† (Day 15) Geometric Mean	Ratio (%) Day 15/Day 14	90% CI for Ratio§
AUC_{tau} (h・ng/mL)	21	103540	19	106518	103	(100, 106)
C_{max} (ng/mL)	21	5508	19	7139	130	(121, 139)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic Analysis Set)

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received isavuconazole alone: day 11 through day 14; isavuconazole + cyclosporine: day 15; isavuconazole alone: day 16 through day 18

†The exponentiated value of the geometric means was based on natural log-transformed data.

‡Three and 5 subjects discontinued prior to day 14 and day 15 sampling, respectively.

§Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0022 試験 CSR Table 12.4.3.2（5.3.3.4-9）

26.2.3 安全性

健康男女被験者に対するイサブコナゾールの単独経口投与、シクロスポリンとの併用経口投与はいずれも、概ね安全で忍容性は良好であった。胃腸障害および神経系障害の AE の発現割合は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、シクロスポリンとイサブコナゾールの併用投与時の方が高い傾向にあった。

シクロスポリン単独投与後に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 24 例中 11 例 (45.8%) であった。イサブコナゾール単独投与後に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 21 例中 11 例 (52.4%) であった。シクロスポリンとイサブコナゾールの併用投与後に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 19 例中 15 例 (78.9%) であった（表 26-5）。AE により治験薬の投与中止に至った被験者は 24 例中 5 例 (20.8%) であり、注目すべき AE（上腕骨骨折、意識変容状態、嗜眠および異常な夢）が 4 例に発現した。

4 例に計 6 件の臨床検査値異常が AE として報告され、4 例全例が試験を中止した。

バイタルサイン測定値が、ベースラインから臨床的に重要な変化を示した被験者は極めて少なかった。2 例がシクロスポリン単独投与時に血圧上昇を発現し、試験を中止した。さらに、1 例が心拍数増加を発現した。

試験期間中に臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

表 26-5 治験薬投与後に発現した有害事象の概要

	Number of Subjects (%) by Treatment			
	Cyclosporine Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 21)	Cyclosporine + Isavuconazole (n = 19)	Total (n = 24)
Incidence of AE	11 (45.8)	11 (52.4)	15 (78.9)	23 (95.8)
Incidence of drug-related AE†	6 (25.0)	9 (42.9)	14 (73.7)	21 (87.5)
Incidence of death	0	0	0	0
Incidence of SAE	0	0	0	0
Incidence of drug-related SAE†	0	0	0	0
Incidence of AE leading to permanent discontinuation of study drug	3 (12.5)	2 (9.5)	0	5 (20.8)
Incidence of drug-related AE leading to permanent discontinuation of study drug†	1 (4.2)	2 (9.5)	0	3 (12.5)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set)

Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event. Cyclosporine alone: Day 1 postdose through predose on day 11; Isavuconazole alone: Day 11 postdose through predose Cyclosporine on day 15; Cyclosporine + Isavuconazole: Day 15 postdose cyclosporine through follow-up visit

AE: adverse event(s); SAE: serious adverse event(s).

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing

Source: 9766-CL-0022 試験 CSR Table 12.6.1.1（5.3.3.4-9）

26.2.4 結論

本試験は、イサブコナゾール 200 mg/日（予定臨床用量）の CYP3A4 阻害作用が CYP3A4 の基質であるシクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした。本試験の結果、シクロスポリンの AUC および C_{max} の幾何平均は、シクロスポリン単独投与時と比較して、

イサブコナゾール反復経口投与との併用時にそれぞれ29%および6%高値を示した。イサブコナゾールの血漿中薬物動態については、イサブコナゾール単独投与時と比較して、シクロスポリンとの併用投与時に、AUC_{tau}の平均値は重要な変化を示さなかったのに対し、C_{max}は30%高値を示した。

神経系障害または胃腸障害のAEの発現割合は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、シクロスポリンとイサブコナゾールの併用投与時の方が高かった。この結果は、治験薬に関連するAEの解析にも反映された。なお、この種のAEにより試験を中止した被験者はいなかった。

試験期間中、死亡およびSAEは認められなかった。

AEにより試験を中止した被験者は5例であった。この5例中3例では、AEの発現日がシクロスポリン投与後であったものの、イサブコナゾール投与開始前であった。2例は、イサブコナゾール単独投与時に血清クレアチニン値増加により試験を中止した。この2例のクレアチニン値増加はいずれも軽度であり、1例はベースライン時にクレアチニン値が高値であった。

本試験における注目すべきAEの発現件数は4件（上腕骨骨折、意識変容状態、嗜眠および異常な夢）であった。上腕骨骨折は本試験の入院期間終了後に発現し、いずれの治験薬とも因果関係なしと判断された。意識変容状態はシクロスポリン単独投与時に発現し、いずれの治験薬とも因果関係なしと判断された。嗜眠はシクロスポリンとイサブコナゾールの併用投与時に発現し、いずれの治験薬とも因果関係があるかもしれないと判断された。異常な夢は、イサブコナゾール単独投与時に発現し、イサブコナゾールとの因果関係があるかもしれないと判断された。

2例で、イサブコナゾール単独投与時に軽度のクレアチニン値増加が認められた。この2例はいずれも、クレアチニン値増加により試験を中止した。この2例中1例では、治験薬の初回投与前からクレアチニン値が高値であった。1例で、シクロスポリンとイサブコナゾールの併用投与時に軽度のアラニン・アミノトランスフェラーゼ値増加が認められたが、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値増加またはビリルビン値増加を伴わなかった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ値増加は併用投与の継続中に回復した。

バイタルサインの平均値は、イサブコナゾールの単独投与時およびシクロスポリンとの併用投与時に、ベースラインからの臨床的に意味のある変化を示さなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

本試験では、イサブコナゾールの単独での反復投与およびシクロスポリン300 mg単回経口投与との併用での反復投与は、大部分の健康男女被験者において、概ね安全で忍容性は良好であった。神経系障害および胃腸障害のAEの発現割合は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、シクロスポリンとイサブコナゾールの併用投与時の方が高い傾向にあった。

薬物動態の結果に基づくと、イサブコナゾールとの併用時に、シクロスポリンの標準的な治療薬物モニタリングを変更する必要はない。しかし、イサブコナゾールとの併用時にシクロスポリンのAUCが高値を示したことから、医師はイサブコナゾールとの併用時には、シクロスポリンの曝露量が増大することによる臨床的影響に注意する必要がある。

27. 9766-CL-0023 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-10］

27.1 概要

27.1.1 試験の標題

健康成人にイサブコナゾールとミダゾラムを単独投与および併用投与したときの薬物動態を検討する第 I 相、非盲検、薬物相互作用試験

27.1.2 治験責任医師

Dr. [redacted]

27.1.3 治験実施医療機関

[redacted] ([redacted] Madison, WI 53704)

27.1.4 公表文献

Townsend R, Dietz A, Hale C, Akhtar S, Kowalski D, Lademacher C, et al. Pharmacokinetic Evaluation of CYP3A4-Mediated Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With Rifampin, Ketoconazole, Midazolam, and Ethinyl Estradiol/Norethindrone in Healthy Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):44-53.

27.1.5 試験期間

試験期間：20[redacted] 年 [redacted] 月～[redacted] 月
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

27.1.6 開発フェーズ

I 相

27.1.7 試験の目的

27.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、イサブコナゾールがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討することであった。

27.1.7.2 副次目的

副次目的は、ミダゾラムとの併用投与時のイサブコナゾールの安全性および忍容性を評価することであった。

27.1.8 試験方法

本試験は、健康成人を対象として、イサブコナゾールの反復投与がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価した第 I 相、単施設、非盲検、薬物相互作用試験であった。

18～55 歳の健康被験者 24 例が本試験に参加することとした。Day −1 に治験実施医療機関に来院させ、Day 14 の試験手順が完了するまで入院した。Day 21 に、外来でのフォローアップのため来院させることとした。

Day 1 に、ミダゾラムシロップ 3 mg を単回経口投与した。Day 3 および Day 4 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回経口投与した（1 日の総投与量は 600 mg）。1 日 3 回投与の投与間隔は 8 時間とした。Day 5～13 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。Day 12 に、ミダゾラムシロップ 3 mg をイサブコナゾール (200 mg) と同時に単回経口投与した。

バイタルサイン測定（口腔温、脈拍数および座位血圧）、有害事象 (AE) の評価、臨床検査（血液生化学検査、血液学的検査および尿検査）、身体診察および 12 誘導心電図 (ECG) を、事前に規定した評価時点で実施した。

27.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

類似する他の薬物動態試験を先例として踏まえ、本試験の被験者数を 24 例に設定した。健康被験者 23 例を本試験に組み入れ、22 例が試験を完了した。

安全性解析対象集団 (SAF) とは、本試験に組み入れられた被験者のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。全 23 例が SAF に含められた。

薬物動態解析対象集団 (PKAS) とは、SAF のうち、主な薬物動態パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な薬物動態データが得られたすべての被験者と定義した。全 23 例が PKAS に含められた。

27.1.10 診断と主な選択基準

治験に関連する手順を開始する前に、治験審査委員会 (IRB) の承認を受けた同意文書で、被験者またはその法定代理人から同意を取得した。被験者の健康状態が良好であることは、治験責任医師によって、病歴、身体診察、12 誘導心電図および臨床検査値の評価により判断された。スクリーニング時の体重が 45 kg 以上で、ボディマス指数｛BMI、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除することにより算出｝が 18～32 kg/m^2 の健康被験者を試験対象とした。女性については、閉経後 2 年以上経過しているか、外科的不妊術を受けているか、医学的に適切な避妊法を使用し、なおかつスクリーニング時および来院時に妊娠していないことが血清妊娠検査陰性により確認されることを、組入れの条件とした。男性については、性行為を控えることに同意したか、外科的不妊術を受けているか、試験期間中に医学的に適切な避妊法を使用することを、組入れの条件とした。臨床的に重要な障害または疾患、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍、試験参加の妨げとなると治験責任医師が判断するその他の医学的状態のいずれかを有する者は、試験対象から除外した。

27.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

第 III 相試験では、イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号 : 2048-10102B）の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間経口投与した

後、200 mg を 1 日 1 回経口投与した。本試験では、第 III 相プログラムとの整合性を図るため、イサブコナゾールを同じ方法で投与した。

市販の塩酸ミダゾラムのシロップ剤（ロット番号 0483706）は、ミダゾラム換算量 2 mg/mL の塩酸ミダゾラムを含有する赤色～赤紫色澄明でミックスフルーツ風味のシロップとして供給した。

27.1.12 投与期間（または試験期間）

Day 1 および Day 12 に、ミダゾラムシロップ 3 mg を単回経口投与した。Day 3 および Day 4 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回経口投与し（1 日の総投与量は 600 mg）、Day 5～13 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。Day −1 に治験実施医療機関に来院させ、Day 14 まで入院した。Day 21 の前後 1 日以内に、フォローアップのため来院させた。

27.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

27.1.14 評価基準

27.1.14.1 薬物動態

各被験者の以下の血漿中薬物動態パラメータを推定した。

- ミダゾラム：AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、V_z/F および CL/F（Day 1 および Day 12）
- 1'-ヒドロキシミダゾラム：AUC_{inf}、C_{max}、AUC_{last}、t_{max} および $t_{1/2}$（Day 1 および Day 12）
- イサブコナゾール（および BAL8728、該当する場合）：C_{trough}（Day 9～12）；AUC_{tau}、C_{max} および t_{max}（Day 11 および Day 12）

各被験者の以下の尿中薬物動態パラメータを推定した。

- イサブコナゾール（および BAL8728、該当する場合）：Ae_{tau}、Ae_{tau}%および CL_r（Day 11 および Day 12）
- Day 10 の 12 時間尿検体中の 6β-ヒドロキシコルチゾール量、コルチゾール量および 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比

27.1.14.2 安全性

安全性は、AE の報告（発現割合、種類、重症度および治験薬との因果関係）、12 誘導心電図評価、バイタルサイン測定、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査など）および身体診察所見により評価した。

27.1.15 統計手法

- 薬物動態

  分析対象物質の血漿中および尿中薬物動態パラメータの記述的要約を、評価日別に示した。

分析対象物質の個別被験者での血漿中濃度-時間曲線および平均血漿中濃度-時間曲線を、（線形スケールおよび片対数スケールを用いて）提示した。分析対象物質の個別被験者での血漿中濃度-時間曲線については、投与条件別の重ね描きも提示した。

イサブコナゾールがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、ミダゾラムの血漿中 AUC_{inf}、C_{max} および AUC_{last} の対数変換値を解析した。上記の薬物動態パラメータについて、ミダゾラム単独投与時 (Day 1) に対するミダゾラムとイサブコナゾールの併用投与時 (Day 12) の幾何平均比の 90% CI を算出した。

血漿中イサブコナゾール濃度の定常状態への到達状況を検討するため、Day 9～12 の血漿中イサブコナゾール濃度について箱ひげ図を作成した。

- 安全性

AE は MedDRA バージョン 12.1 を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) は、治験薬の初回投与からフォローアップ来院までに発現した AE とした。TEAE、治験薬投与後に発現した重篤な有害事象 (SAE) 、治験薬との因果関係が否定できないと判断された TEAE、中止に至った TEAE および死亡に至った TEAE の発現割合を、SOC 別および PT 別に要約した。全 AE を一覧表に示した。臨床検査データ、バイタルサインのデータおよびベースラインからの変化量データを、評価日別に要約した。心電図による安全性評価で得られた正常値および異常値の割合を評価日別に示した。

27.2 結果／結論の要約

27.2.1 症例の内訳

健康被験者 23 例を本試験に組み入れ、22 例が試験を完了した。1 例が AE により試験を中止した。すべての被験者において安全性および薬物動態解析は評価可能であった。本試験に組み入れた 23 例のうち、7 例 (30.4%) が女性、16 例 (69.6%) が男性であった。大半が非ヒスパニックまたは非ラテン系の白人（23 例中 14 例、60.9%）であり、平均年齢は 32 歳であった（表 27-1）。

表 27-1 人口統計学的および他の基準値の特性の要約 (1)

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 23)
Sex, n (%)	Male Female	16 (69.6) 7 (30.4)
Race, n (%)	White Black or African American Asian American Indian or Alaska Native Native Hawaiian or Other Pacific Islander Other	14 (60.9) 3 (13.0) 3 (13.0) 2 (8.7) 0 1 (4.3)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino Hispanic or Latino	21 (91.3) 2 (8.7)
Age (years)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	32 (11.16) 27.0 19 – 54

表 27-1 人口統計学的および他の基準値の特性の要約 (2)

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 23)
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	78.4 (10.35) 76.7 58 – 103
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	172.4 (9.79) 172.9 154 – 193
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	26.4 (2.96) 26.0 21 – 31

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set)
BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared)
Source: 9766-CL-0023 試験 CSR Table 12.1.3.1 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-10）

27.2.2 薬物動態

ミダゾラムの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、ミダゾラム単独投与時と比較して、イサブコナゾールとの併用投与時に、それぞれ 103%、106%および 72%高値であった（表 27-2）。

表 27-2 イサブコナゾールがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響の統計解析

Parameter	Midazolam Alone (Day 1)		Midazolam + Isavuconazole (Day 12)		Ratio (%) Day 12/Day 1	90% CI for Ratio§
	n	Geometric Mean†	n‡	Geometric Mean†		
AUC_{inf} (h・ng/mL)	23	43.8	22	88.9	203	(173, 238)
AUC_{last} (h・ng/mL)	23	42.1	22	86.7	206	(175, 243)
C_{max} (ng/mL)	23	9.99	22	17.2	172	(144, 205)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).
Results were based on a mixed model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
Subjects received midazolam on day 1 and day 12; isavuconazole on days 3 through day 13.
†The exponentiated value of the least squares mean were based on natural log-transformed data.
‡One subject discontinued prior to day 12.
§Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.
Source: 9766-CL-0023 試験 CSR Table 12.4.8.1（5.3.3.4-10）

27.2.3 安全性

本試験に組み入れた被験者のうち、ミダゾラム単独投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 23 例中 9 例 (39.1%) であった。イサブコナゾール単独投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 23 例中 10 例 (43.5%) であった。ミダゾラムとイサブコナゾールの併用投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 23 例中 18 例 (81.8%) であった。

治験薬との因果関係が否定できない AE が発現した被験者は、ミダゾラム単独投与時、イサブコナゾール単独投与時およびミダゾラムとイサブコナゾールの併用投与時で、それぞれ 6 例 (26.1%) 、5 例 (21.7%) および 15 例 (68.2%) であった。

TEAE 1 件（血管穿刺部位疼痛）が中等度と判断され、その他の TEAE の程度はいずれも軽度であった（CSR 付録 13.2.7.1）。試験期間中、死亡および SAE は認められなかった（CSR 付録 13.2.7.2 および付録 13.2.7.3）。1 例｛23 例中 1 例 (4.3%) ｝が、治験薬との因果関係が否定できない TEAE により治験薬の投与中止に至った。

発現割合が最も高かった TEAE は、SOC「神経系障害」の傾眠であった｛23 例中 15 例 (65.2%) ｝。TEAE 傾眠は、イサブコナゾール単独投与時に報告されなかったが、ミダゾラム単独投与時およびミダゾラムとイサブコナゾールの併用投与時の発現例数は、それぞれ 23 例中 5 例 (21.7%) および 22 例中 15 例 (68.2%) であった。「胃腸障害」および「皮膚および皮下組織障害」の TEAE の発現割合は、イサブコナゾール単独投与時｛それぞれ 23 例中 4 例 (17.4%) および 23 例中 3 例 (13.0%) ｝に、ミダゾラム単独投与時（いずれも 0 例）およびミダゾラムとイサブコナゾールの併用投与時｛それぞれ 22 例中 2 例 (9.1%) および 22 例中 1 例 (4.5%) ｝と比較して高かった（表 27-3）。

表 27-3 治験薬投与後に発現した有害事象 (1)

MedDRA (v12.1) System Organ Class Preferred Term†	Number of Subjects (%) by Treatment Midazolam Alone (n = 23)	Isavuconazole Alone (n = 23)	Midazolam + Isavuconazole (n = 22)	Total (n = 23)
Overall	**9 (39.1)**	**10 (43.5)**	**18 (81.8)**	**20 (87.0)**
Nervous System Disorders	**5 (21.7)**	**1 (4.3)**	**15 (68.2)**	**15 (65.2)**
Somnolence	5 (21.7)	0	15 (68.2)	15 (65.2)
Dizziness	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Headache	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
Migraine	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
Gastrointestinal Disorders	**0**	**4 (17.4)**	**2 (9.1)**	**5 (21.7)**
Constipation	0	2 (8.7)	0	2 (8.7)
Abdominal discomfort	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
Diarrhoea	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
Gastrooesophageal reflux disease	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Nausea	0	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (4.3)
General Disorders and Administration Site Conditions	**3 (13.0)**	**2 (8.7)**	**2 (9.1)**	**5 (21.7)**
Vessel puncture site pain	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (8.7)
Feeling of relaxation	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
Puncture site induration	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
Thirst	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Vessel puncture site reaction	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**0**	**3 (13.0)**	**1 (4.5)**	**3 (13.0)**
Dermatitis contact	0	2 (8.7)	1 (4.5)	2 (8.7)
Ecchymosis	0	1 (4.3)	1 (4.5)	1 (4.3)
Rash papular	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
Skin odour abnormal	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Incomplete Event or Medication Description	**0**	**2 (8.7)**	**0**	**2 (8.7)**
Incomplete event or medication description‡	0	2 (8.7)	0	2 (8.7)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**1 (4.3)**	**1 (4.3)**	**0**	**2 (8.7)**
Scratch	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
Wound	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Investigations	**0**	**2 (8.7)**	**0**	**2 (8.7)**
Blood creatinine increased	0	2 (8.7)	0	2 (8.7)

表 27-3 治験薬投与後に発現した有害事象 (2)

MedDRA (v12.1) System Organ Class Preferred Term†	Number of Subjects (%) by Treatment			Total (n = 23)
	Midazolam Alone (n = 23)	Isavuconazole Alone (n = 23)	Midazolam + Isavuconazole (n = 22)	
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**0**	**1 (4.3)**	**1 (4.5)**	**2 (8.7)**
Rhinorrhoea	0	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (8.7)
Oropharyngeal pain	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Sinus congestion	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
Infections and Infestations	**0**	**0**	**1 (4.5)**	**1 (4.3)**
Pharyngitis	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**0**	**1 (4.3)**	**0**	**1 (4.3)**
Pain in extremity	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Reproductive System and Breast Disorders	**0**	**1 (4.3)**	**0**	**1 (4.3)**
Vulvovaginal discomfort	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
Vulvovaginal pruritus	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set).

Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event. Midazolam alone: day 1 postdose through predose on day 3; isavuconazole alone: day 3 postdose through predose on day 12; midazolam with isavuconazole: day 12 postdose midazolam through follow-up visit.

†Sorting order: descending in incidence of test drug total by SOC, and within that descending order by preferred term.

‡These were both events of erythema right arm; both cases are noted as being caused by surgical tape used to hold gauze at venipuncture site.

Source: 9766-CL-0023 試験 CSR Table 12.6.1.2 and Listing 13.2.7.1（5.3.3.4-10）

27.2.4 結論

本試験は、イサブコナゾール 200 mg/日（予定臨床用量）の投与が CYP3A4 の基質であるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした。本試験の結果、ミダゾラムの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、イサブコナゾール反復経口投与の併用により、ミダゾラム単独投与時と比較して、それぞれ 103%、106%および 72%高値を示した。これらの結果から、ミダゾラムの曝露量がイサブコナゾールの併用投与時に約 2 倍に増加することが示され、イサブコナゾールが中程度の CYP3A4 阻害作用を有することが示唆された。

不活性の分解生成物 (BAL8728) については、経口投与後の血漿中濃度および尿中濃度の大半が定量下限 (LLOQ) 未満であったため、薬物動態パラメータを算出しなかった。

イサブコナゾールとミダゾラムの併用投与時に、半数を超える被験者が傾眠の AE を発現した。傾眠はミダゾラムの作用として知られているが、その発現割合はミダゾラム単独投与時 (22%) と比較して高く、イサブコナゾール単独投与時に傾眠を発現した被験者はなかった。注目すべき点として、傾眠の AE はすべて重症度が軽度であり、発現日に回復した。また、ミダゾラムとの因果関係は、多分関連ありと判断された。

試験期間中、死亡および SAE は認められなかった。1 例が血中クレアチニン増加により試験を中止した。本試験では、15 例が注目すべき AE を発現し、いずれも傾眠の AE であった。

2 例で臨床検査値異常が AE として報告された。バイタルサイン測定値には、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はなかった。

本試験では、イサブコナゾール単独での反復経口投与は、ほとんどの健康男女で概ね安全で忍容性は良好であった。イサブコナゾールをミダゾラム 3 mg 単回投与と併用したとき、半数を超える被験者に傾眠が発現した。

ミダゾラムの曝露量がイサブコナゾールとの併用投与時に約 2 倍に増加したこと、また、イサブコナゾールとミダゾラムの併用投与時に多くの被験者に傾眠が発現したことから、ミダゾラムとイサブコナゾールを併用投与する場合、医師はミダゾラムの減量を検討する必要がある。

28. 9766-CL-0024 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-11］

28.1 概要

28.1.1 試験の標題

健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与が prednisone 単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検、逐次試験

28.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

28.1.3 治験実施医療機関

[redacted]（カリフォルニア州グレンデール）

28.1.4 公表文献

Groll AH, Desai A, Han D, Howieson C, Kato K, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):76-85.

28.1.5 試験期間

1 ヵ月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

28.1.6 開発フェーズ

I 相

28.1.7 試験の目的

28.1.7.1 主要目的

主要目的は、イサブコナゾールの反復投与が prednisone 単回投与後のプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

28.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与時および prednisone との併用投与時の安全性および忍容性を評価することであった。

28.1.8 試験方法

本試験は、健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与が prednisone 単回投与後のプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響を評価する単施設、非盲検、逐次投与試験であった。すべての被験者に同じ投与を同じ順序で行った（prednisone 単独投与、イサブコナゾール単独投与、prednisone とイサブコナゾールの併用投与）。

28.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数は 24 例であり、登録被験者数および解析被験者数は 21 例であった。

28.1.10 診断と主な選択基準

心機能が正常で、ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 の 18～55 歳男女を、試験対象とした。臨床的に重要な不整脈の既往、伝導遅延｛心電図 (ECG) 上の QTcF が男性で 430 msec 超または女性で 450 msec 超の場合など｝または心臓異常の既往がある者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図異常があるか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 、アラニン･アミノトランスフェラーゼ (ALT) および／または総ビリルビン (TBL) 値が正常範囲外の被験者は、試験対象から除外した。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者も、試験対象から除外した。

28.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号 : 2048-11101）の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、第 III 相試験の治験実施計画書と同様に、負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回経口投与した。第 III 相試験との整合性を図るため、本試験では、イサブコナゾールを第 III 相試験と同じ方法で投与した。

Prednisone 20 mg（20 mg 錠、PredniSONE®）を Day 1 および Day 9 に単回経口投与した。Day 9 はイサブコナゾールと同時に投与した。

28.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者にイサブコナゾール 600 mg（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間反復投与した後、200 mg を 1 日 1 回、4 日間反復投与した。Day 1 および Day 9 には、prednisone 20 mg も投与した。被験者を Day −1 に治験実施医療機関に来院させ、Day 11 まで入院させた。Day 18±2 にフォローアップのため来院させた。

28.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

28.1.14 評価基準

28.1.14.1 薬物動態

Prednisone、プレドニゾロンおよびイサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。以下の薬物動態パラメータを求めた。

- Day 1 および Day 9 におけるプレドニゾロンの以下の（血漿中）薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：T_{max} および $T_{1/2}$
- Day 1 および Day 9 における prednisone の以下の（血漿中）薬物動態パラメータ：
  - AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F および CL/F
- イサブコナゾールの以下の（血漿中、副次）薬物動態パラメータ：
  - Day 7～Day 11：C_{trough}
  - Day 8 および Day 9：AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

28.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE を評価した（急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、潜在的な眼毒性、潜在的な過敏症および潜在的な肝毒性）。潜在的な薬物性肝障害を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。肝毒性は、3 つの方法で評価した：潜在的な薬物性肝障害、注目すべき AE と、ALT、AST、TBL およびアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量。

28.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  各評価時点および予定評価日における prednisone、プレドニゾロン、イサブコナゾールとその推定代謝物の血漿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。

  各予定評価日における prednisone、プレドニゾロンおよびイサブコナゾールの薬物動態パラメータの記述統計量も示した。

  イサブコナゾールがプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、プレドニゾロンの血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を、投与条件（prednisone 単独投与、prednisone とイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。主要薬物動態パラメータについて、Day 1（prednisone 単独投与）に対する Day 9（prednisone とイサブコナゾールの併用投与）の幾何平均比の 90% 信頼区間を算出した。

- 安全性

AE は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、重篤な TEAE およびいずれかの投与条件下で 2 例以上に発現した TEAE｛重篤な有害事象 (SAE) を除く｝の発現例数および発現割合を、各投与条件について器官別大分類 (SOC) および PT 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて投与条件別に要約した。

28.2 結果／結論の要約

28.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 21 例を本試験に組み入れた。20 例が試験を完了した（表 28-1）。

表 28-1 被験者の内訳

Parameter	Category	Total (n = 21)
		n (%)
Analysis Set	Safety analysis set	21 (100)
	Pharmacokinetic analysis set	21 (100)
Study Discontinuation†	Yes	1 (4.8)
	No	20 (95.2)
Primary Reason for Discontinuation‡	Adverse event	1 (4.8)§

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

† Subjects who did not complete the study through follow-up.

‡ For every subject only the primary reason for discontinuation was collected.

§ Subject No. [redacted] experienced an AE of diarrhea on day 7 during isavuconazole alone.

Source: 9766-CL-0024 試験 CSR Section 6.1, Tables 12.1.1.1, 12.1.1.2 and 12.1.1.3 and Appendix 13.2.1 and 13.2.7.1（5.3.3.4-11）

21 例のうち、14 例 (66.7%) が男性であり、7 例 (33.3%) が女性であった。本試験に組み入れた被験者の半数が白人｛21 例中 11 例 (52.4%) ｝であった。人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 28-2 に要約する。

表 28-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 21)
Sex, n (%)	Male Female	14 (66.7) 7 (33.3)
Race, n (%)	White Black or African American	11 (52.4) 10 (47.6)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino Hispanic or Latino	16 (76.2) 5 (23.8)
Age (years)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	31.0 (9.73) 30.0 19 – 54
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	77.73 (14.484) 75.50 52.1 – 109.1
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	172.60 (7.412) 172.30 151.4 – 185.7
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	25.96 (3.712) 26.50 20.1 – 31.6

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set).
BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared).
Source: 9766-CL-0024 試験 CSR Section 6.3, Table 12.1.2.1 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-11）

すべての被験者に prednisone およびイサブコナゾールが投与された。20 例がすべての治験薬投与を完了し、1 例が投与を中止した。同被験者は、prednisone の初回投与と、イサブコナゾールの Day 5 および Day 6 の 200 mg 1 日 3 回投与および Day 7 の 200 mg 投与を受けた（イサブコナゾールの総投与量：1,400 mg）。その後、Day 7 の投与後に、AE のため治験薬投与を中止した。

28.2.2 薬物動態

イサブコナゾールがプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響に関する結果を表 28-3 に示す。

Prednisone の単独投与時と比較して、prednisone とイサブコナゾール反復経口投与（イサブコナゾールの負荷用量 200 mg 1 日 3 回の 2 日間投与後にイサブコナゾール 200 mg 1 日 1 回を 4 日間投与）の併用時には、プレドニゾロンの AUC_{inf} および AUC_{last} が 8%高値を示し、C_{max} が 4%低値を示した。

Prednisone の単回投与は、イサブコナゾールのトラフ濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。

表 28-3 イサブコナゾールがプレドニゾロンの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Prednisone Alone (Day 1) n	Prednisone Alone (Day 1) Geometric Mean†	Prednisone + Isavuconazole (Day 9) n§	Prednisone + Isavuconazole (Day 9) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 9/Day 1‡	90% CI for Ratio‡
AUC_{last} (h･ng/mL)	21	1630.4	20	1755.6	107.7	(102.1, 113.6)
AUC_{inf} (h･ng/mL)	21	1638.2	20	1763.2	107.6	(102.0, 113.6)
C_{max} (ng/mL)	21	291.0	20	279.5	96.0	(90.0, 102.4)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Day 1: 20 mg prednisone; day 9: 20 mg prednisone with 200 mg isavuconazole.

Subjects received prednisone on day 1 and day 9; isavuconazole on day 5 through day 10.

† The exponentiated value of the least squares mean were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

§ One subject discontinued on day 7.

Source: 9766-CL-0024 試験 CSR Section 8.1.1.2, Table 12.4.3（5.3.3.4-11）

28.2.3 安全性

本試験に組み入れた被験者のうち、prednisone 単独投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 21 例中 2 例 (9.5%) であった。イサブコナゾール単独投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 21 例中 11 例 (52.4%) であった。Prednisone とイサブコナゾールの併用投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 20 例中 2 例 (10.0%) であった（表 28-4）。

試験期間中、死亡例および SAE は認められなかった。

1 例が、イサブコナゾール単独投与時に発現した AE 下痢のため試験を中止した。同 AE は薬物治療なしで回復した。

表 28-4 治験薬投与後に発現した有害事象の概要

Number and Percentage of Subjects Who	Number of Subjects (%) by Treatment: Prednisone Alone (n = 21)	Isavuconazole Alone (n = 21)	Prednisone + Isavuconazole (n = 20)	Overall (n = 21)
Experienced an AE	2 (9.5)	11 (52.4)	2 (10.0)	11 (52.4)
Experienced a Drug-related AE†	0	8 (38.1)	0	8 (38.1)
Experienced Death	0	0	0	0
Experienced an SAE	0	0	0	0
Experienced a Drug-related SAE†	0	0	0	0
Experienced an AE leading to permanent discontinuation of study drug	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Experienced a drug-related AE leading to permanent discontinuation of study drug	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)

All subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set).

Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event. Prednisone alone: Day 1 postdose through predose on day 5; Isavuconazole alone: Day 5 postdose through predose prednisone on day 9; Prednisone with isavuconazole: day 9 postdose prednisone through follow-up visit.

AE: adverse event(s); SAE: serious adverse event(s).

† Possible or probable, as assessed by the Investigator, or records where relationship is missing.

Source: 9766-CL-0024 試験 CSR Section 9.1.1, Table 12.6.1.1（5.3.3.4-11）

TEAE の要約を表 28-5 に示す。

頭痛および胃腸障害の AE の発現割合は、prednisone 単独投与時と比較してイサブコナゾール単独投与時の方が高かった。しかし、このような AE のパターンは、prednisone とイサブコナゾールの併用投与時には認められず、併用投与時に 3 例以上に発現した AE はなかった。

表 28-5 治験薬投与後に発現した有害事象

MedDRA (v12.1) System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) by Treatment			Overall (n = 21)
	Prednisone Alone (n = 21)	Isavuconazole Alone (n = 21)	Prednisone + Isavuconazole (n = 20)	
Overall	2 (9.5)	11 (52.4)	2 (10.0)	11 (52.4)
Gastrointestinal Disorders	**0**	**4 (19.0)**	**1 (5.0)**	**4 (19.0)**
Diarrhea	0	3 (14.3)	1 (5.0)	4 (19.0)
Nausea	0	2 (9.5)	0	2 (9.5)
Constipation	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Dyspepsia	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Vomiting	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Nervous System Disorders	**2 (9.5)**	**4 (19.0)**	**1 (5.0)**	**4 (19.0)**
Headache	1 (4.8)	4 (19.0)	0	4 (19.0)
Dizziness	1 (4.8)	1 (4.8)	0	2 (9.5)
Tension headache	0	0	1 (5.0)	1 (4.8)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**0**	**4 (19.0)**	**0**	**4 (19.0)**
Nasal congestion	0	3 (14.3)	0	3 (14.3)
Sneezing	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
General Disorders and Administration Site Conditions	**0**	**3 (14.3)**	**0**	**3 (14.3)**
Chills	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Fatigue	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Feeling drunk	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Vascular Disorders	**0**	**2 (9.5)**	**0**	**2 (9.5)**
Flushing	0	2 (9.5)	0	2 (9.5)
Eye Disorders	**0**	**1 (4.8)**	**0**	**1 (4.8)**
Eye pain	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Infections and Infestations	**0**	**1 (4.8)**	**0**	**1 (4.8)**
Gastroenteritis	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**0**	**1 (4.8)**	**0**	**1 (4.8)**
Arthralgia	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)

All subjects who received at least one dose of study drug (safety analysis set).

Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event. Prednisone alone: Day 1 postdose through predose on day 5; isavuconazole alone: Day 5 postdose through predose prednisone on day 9; prednisone with isavuconazole: day 9 postdose prednisone through follow-up visit.

Source: 9766-CL-0024 試験 CSR Section 9.1.1, Table 12.6.1.2（5.3.3.4-11）

本試験では、注目すべき AE（眼痛）1 件がイサブコナゾール単独投与時の 1 例に発現した。この AE はイサブコナゾールとの因果関係が関連あるかもしれないと判断された。

試験期間中、臨床検査値のベースラインからの平均変化量またはシフトに、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

28.2.4 結論

本試験の結果、prednisone の単独投与時と比較して、prednisone とイサブコナゾール反復経口投与の併用時に、プレドニゾロンの AUC_{inf} および AUC_{last} の幾何平均が 8%高値を示し、プレドニゾロンの C_{max} の平均値が 4%低値を示した。

頭痛および胃腸障害の AE の発現割合は、prednisone 単独投与時と比較してイサブコナゾール単独投与時の方が高かった。しかし、このような AE のパターンは、prednisone とイサブコナゾールの併用投与時には認められず、併用投与時に 3 例以上に発現した AE はなかった。

試験期間中、死亡例および SAE は認められなかった。

1 例が、イサブコナゾール単独投与時に発現した AE 下痢のため試験を中止した。同 AE は薬物治療なしで回復した。

本試験では、注目すべき AE（眼痛）1 件がイサブコナゾール単独投与時の 1 例に発現した。この AE はイサブコナゾールとの因果関係が関連あるかもしれないと判断された。

試験期間中、臨床検査値のベースラインからの平均変化量またはシフトに、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

本試験では、イサブコナゾールの単独での反復投与および prednisone 単回投与との併用での反復投与は、男女被験者で概ね安全で良好な忍容性を示した。安全性の結果および、イサブコナゾールとの併用投与時にプレドニゾロンの血漿中曝露量の増加がわずかであったことを考慮すると、イサブコナゾールとの併用投与時に prednisone を減量する必要はない。

29. 9766-CL-0025 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-12］

29.1 概要

29.1.1 試験の標題

イサブコナゾールの反復投与がジゴキシンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響 : 健康成人被験者を対象とした第 I 相、非盲検、逐次試験

29.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], MD.

29.1.3 治験実施医療機関

[redacted]（メリーランド州ボルティモア）

29.1.4 公表文献

Yamazaki T, Desai A, Goldwater R, Han D, Lasseter KC, Howieson C, et al. Pharmacokinetic Interactions Between Isavuconazole and the Drug Transporter Substrates Atorvastatin, Digoxin, Metformin, and Methotrexate in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):66-75.

29.1.5 試験期間

1 ヵ月間
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

29.1.6 開発フェーズ

I 相

29.1.7 試験の目的

29.1.7.1 主要目的

主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がジゴキシンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

29.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与時およびジゴキシンとの併用投与時の安全性および忍容性を評価することであった。

29.1.8 試験方法

本試験は、健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がジゴキシンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検、逐次試験であった。すべての被験者に同じ投与を同じ順序で行った（ジゴキシン単独投与、イサブコナゾール単独投与およびジゴキシンとイサブコナゾールの併用投与）。

29.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数、登録被験者数および解析被験者数はいずれも 24 例であった。

29.1.10 診断と主な選択基準

ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 の 18～55 歳の男女を、試験対象とした。原因不明の失神、心停止、原因不明の不整脈、トルサード ド ポアンまたは器質的心疾患の既往もしくは QT 延長症候群の家族歴（若年期に突然死した近親者が存在し、心原性の可能性があるか、心原性の可能性が高いことにより示唆）がある者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図 (ECG) 異常があるか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 値、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 値および／または総ビリルビン (TBL) 値が正常範囲外の者は、試験対象から除外した。マグネシウムおよびカリウムの検査値が正常範囲内であることを、組入れの条件とした。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者を、試験対象から除外した。女性については、性行為を控えることに同意したか、外科的不妊術を受けているか、閉経後であるか、医学的に適切な二重バリア避妊法の使用を継続することを、組入れの条件とした。妊娠中または授乳中の女性は試験対象から除外した。男性については、性行為を控えることに同意したか、外科的不妊術を受けているか、医学的に適切な避妊法の使用を継続することを、組入れの条件とした。

29.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

イサブコナゾール{100 mg カプセル、ロット番号:2048-11101（包装番号:10111084-01M001）}の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回経口投与する臨床投与レジメンを用いた。

ジゴキシン 0.5 mg{0.5 mg 錠、Lanoxin®、ロット番号:A81318（包装番号:10111084-01M002）}を、Day 1 および Day 19 に単回経口投与した。Day 19 の投与はイサブコナゾールとの併用投与とした。

29.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者に対し、イサブコナゾール 600 mg（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間（Day 15 および Day 16）投与した後、200 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与した。各被験者に対し、ジゴキシン 0.5 mg も Day 1 および Day 19 に投与した。Day −1 に治験実施医療機関に来院後、Day 9 まで入院とした。Day 14～Day 27 も入院期間とし、フォローアップ来院日を Day 34±2 とした。

29.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

29.1.14 評価基準

29.1.14.1 薬物動態

ジゴキシンおよびイサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。

各被験者で、以下の血漿中薬物動態パラメータを推定した。

- Day 1 および Day 19 におけるジゴキシンの以下の（血漿中）薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：T_{max}、V_z/F、CL/F および $T_{1/2}$
- イサブコナゾールの以下の（血漿中、副次）薬物動態パラメータ：
  - Day 17～Day 27：C_{trough}
  - Day 18 および Day 19：AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

29.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査、バイタルサインおよび 12 誘導心電図 (ECG) により評価した。注目すべき AE を評価した（急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、潜在的な眼毒性、潜在的な過敏症および潜在的な肝毒性）。潜在的な薬物性肝障害 (DILI) を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。

肝毒性は、潜在的な DILI、注目すべき AE および ALT、AST、総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量の 3 つの方法で評価した。

29.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  予定した各評価日時におけるジゴキシンおよびイサブコナゾールの血漿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。

  各評価日におけるジゴキシンおよびイサブコナゾールの薬物動態パラメータの記述統計量も示した。

  イサブコナゾールがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、ジゴキシンの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を解析した。主要薬物動態パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}）について、ジゴキシン単独投与時 (Day 1) に対するジゴキシンとイサブコナゾールの併用投与時 (Day 19) の幾何平均比の 90%信頼区間 (CI) を算出した。

- 安全性

有害事象 (AE) は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、中止に至った TEAE、重篤な TEAE および死亡に至った TEAE の発現例数および発現割合を、器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

29.2 結果／結論の要約

29.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 24 例を本試験に組み入れ、21 例 (87.5%) が試験を完了した。2 例が AE により試験を中止し（うち 1 例は試験中止後に追跡不能）、1 例が併用禁止薬の使用により試験を中止した（表 29-1）。

表 29-1 被験者の内訳（組み入れられた全被験者）

Parameter	Category	Total (n = 24)
		n (%)
Analysis Set	Safety analysis set	24 (100)
	Pharmacokinetic analysis set	24 (100)
Treatment Discontinuation†	Yes	3 (12.5)
	No	21 (87.5)
Primary Reason for Discontinuation‡	Adverse event	2 (8.3)
	Protocol violation	1 (4.2)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

† Subjects who did not receive the last dose of study drug or participate on day 27.

‡ Subject No. [redacted] was discontinued from the study on day 15 due to elevated transaminases; Subject No. [redacted] reported an AE of viral infection on day 12 during the washout period, the subject was discontinued from study drug and was subsequently lost to follow-up when the subject did not return to the clinic; and Subject No. [redacted] was discontinued from the study on day 6 due to use of prohibited concomitant medication.

Source: 9766-CL-0025 試験 CSR Section 6.1, Table 12.1.1.1, Table 12.1.1.2 and Listing 13.2.1（5.3.3.4-12）

24 例中 18 例 (75.0%) が男性であり、24 例中 6 例 (25.0%) が女性であった。本試験に組み入れた被験者の大半｛24 例中 16 例 (66.7%) ｝が黒人またはアフリカ系アメリカ人であった。人口統計学的特性を表 29-2 に要約する。

表 29-2 人口統計学的および他の基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 24)
Sex, n (%)	Male Female	18 (75.0) 6 (25.0)
Race, n (%)	White Black or African American Asian	7 (29.2) 16 (66.7) 1 (4.2)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino Hispanic or Latino	21 (87.5) 3 (12.5)
Age (years)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	24.0 (11.19) 35.5 20 – 55
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	82.09 (14.14) 83.5 53.8 – 110.4
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	174.50 (9.43) 177.0 158.0 – 192.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	26.8 (3.11) 26.6 21.3 – 30.7

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set)
BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared)
Source: 9766-CL-0025 試験 CSR Section 6.3, Table 12.1.2 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-12）

21 例で投与が完了した。2 例が AE により投与を中止した。2 例はいずれも、Day 1 にジゴキシン 0.5 mg を単回経口投与された。この 2 例中 1 例は AE により投与を中止し、もう 1 例は AE による投与中止後に再来院せず追跡不能となった。別の 1 例が併用禁止薬の使用により試験を中止した。

29.2.2 薬物動態

ジゴキシンの単独投与時に対するジゴキシンとイサブコナゾールの併用投与時のジゴキシンの AUC_{inf} および C_{max} の幾何平均比は、それぞれ 125%および 133%であった（表 29-3）。

イサブコナゾールのトラフ濃度は、Day 21 から Day 27 にかけてわずかに上昇したと判断された。

表 29-3 イサブコナゾールがジゴキシンの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Geometric Mean: Digoxin Alone (Day 1) n§	Geometric Mean: Digoxin Alone (Day 1) Geometric Mean†	Geometric Mean: Digoxin + Isavuconazole (Day 19) n¶	Geometric Mean: Digoxin + Isavuconazole (Day 19) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 19/Day 1‡	90% CI for Ratio‡
AUC_{last} (h・ng/mL)	23	31492	21	39162	124	(116, 133)
AUC_{inf} (h・ng/mL)	23	32803	21	41075	125	(117, 134)
C_{max} (ng/mL)	24	1536	21	2044	133	(119, 149)

All subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic analysis set).

Results were based on a mixed effects model of natural log-transformed pharmacokinetic parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received digoxin on day 1 and day 19; isavuconazole on day 15 through day 19.

†The exponentiated value of the least squares mean were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

§ Subject No. [redacted] was excluded from the calculation of AUC_{last} and AUC_{inf} due to use of prohibited concomitant medication.

¶ Three subjects discontinued on or before day 15 (Subject Nos. [redacted], [redacted] and [redacted]).

Source: 9766-CL-0025 試験 CSR Section 8.1.1.2, Table 12.4.3（5.3.3.4-12）

29.2.3 安全性

全体として、TEAE を 1 件以上発現した被験者は 24 例中 14 例 (58.3%) であった。ジゴキシン単独投与後に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 24 例中 5 例 (20.8%) であった。イサブコナゾール単独投与後に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 21 例中 6 例 (28.6%) であった。イサブコナゾールとジゴキシンの併用投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 21 例中 8 例 (38.1%) であった（表 29-4）。

ジゴキシン単独投与時に治験薬との因果関係がある AE を発現した被験者はいなかった。しかし、イサブコナゾール単独投与時およびイサブコナゾールとジゴキシンの併用投与後には、治験薬との因果関係がある AE の発現例数がそれぞれ 5 例 (23.8%) および 6 例 (28.6%) であった。

試験期間中、AE の発現割合が最も高かった SOC は神経系障害であり、神経系障害に分類される AE の発現例数は 6 例 (25.0%) であった｛発現件数は、ジゴキシン単独投与時に 1 件 (4.2%) 、イサブコナゾール単独投与時に 4 件 (19.0%) 、イサブコナゾールとジゴキシンの併用投与時に 4 件 (19.0%) ｝（表 29-4）。

AE の程度については、ジゴキシン単独投与との因果関係なしと判断された 1 件の AE 緊張性頭痛が中等度と判断され、イサブコナゾール単独投与との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された 1 件の AE 筋痙縮が中等度と判断された。その他の AE はいずれも程度が軽度と判断され、これらの AE の大部分は、イサブコナゾール単独投与またはイサブコナゾールとジゴキシンの併用投与との因果関係が「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判断された。

本試験では、注目すべき AE の発現件数が 1 件であった。同 AE は、1 例でジゴキシンの初回単独投与後に認められた AST 増加であった。ジゴキシン単独投与期間中には、別の 1 例でも、軽度の ALT 増加および軽度の AST 増加が認められた。

試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中に臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

表 29-4 治験薬投与後に発現した有害事象

MedDRA (v12.1) System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) by Treatment			Total (n = 21)
	Digoxin Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 21)	Digoxin + Isavuconazole (n = 21)	
Overall	5 (20.8)	6 (28.6)	8 (38.1)	14 (58.3)
Nervous System Disorders	**1 (4.2)**	**4 (19.0)**	**4 (19.0)**	**6 (25.0)**
Headache	1 (4.2)	2 (9.5)	3 (14.3)	4 (16.7)
Dizziness	0	2 (9.5)	0	2 (8.3)
Tension Headache	1 (4.2)	0	1 (4.8)	2 (8.3)
General Disorders and Administration Site Conditions	**1 (4.2)**	**1 (4.8)**	**1 (4.8)**	**3 (12.5)**
Catheter Site Phlebitis	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Non-cardiac Chest Pain	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Vessel Puncture Site Haematoma	0	1 (4.8)	0	1 (4.2)
Gastrointestinal Disorders	**1 (4.2)**	**1 (4.8)**	**0**	**2 (8.3)**
Constipation	0	1 (4.8)	0	1 (4.2)
Diarrhoea	0	1 (4.8)	0	1 (4.2)
Toothache	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**0**	**1 (4.8)**	**2 (9.5)**	**2 (8.3)**
Epistaxis	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Hiccups	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Oropharyngeal Pain	0	1 (4.8)	0	1 (4.2)
Eye Disorders	**0**	**0**	**1 (4.8)**	**1 (4.2)**
Conjunctival Hyperaemia	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Infections and Infestations	**1 (4.2)**	**0**	**0**	**1 (4.2)**
Viral Infection	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Investigations	**1 (4.2)**	**0**	**0**	**1 (4.2)**
Aspartate Aminotransferase Increased	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**0**	**1 (4.8)**	**0**	**1 (4.2)**
Muscle Spasms	0	1 (4.8)	0	1 (4.2)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**0**	**0**	**1 (4.8)**	1 (4.2)
Dermatitis Contact	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Vascular Disorders	**0**	**1 (4.8)**	**0**	1 (4.2)
Hot Flush	0	1 (4.8)	0	1 (4.2)

All subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set).
Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event. Digoxin alone: day 1 postdose through predose isavuconazole on day 15; isavuconazole alone: day 15 postdose through predose digoxin on day 19; digoxin with isavuconazole: day 19 postdose digoxin through follow-up visit on day 34.

Three subjects discontinued on or prior to day 15 (Subject Nos. [redacted], [redacted] and [redacted]).

Source: 9766-CL-0025 試験 CSR Section 9.1.1, Table 12.6.1.2（5.3.3.4-12）

29.2.4 結論

本試験の結果、ジゴキシンの AUC_{inf} は、イサブコナゾール 200 mg の併用投与時に 1.25 倍高値を示した。ジゴキシン 0.5 mg の単回投与は、イサブコナゾールの薬物動態にほとんど影響を及ぼさなかった。

全体として、AE の発現割合は、ジゴキシン単独投与期間と比較してイサブコナゾール単独投与期間およびイサブコナゾールとジゴキシンの併用投与期間の方が高かった。治験薬との因果関係のある AE 全体の発現割合についても、同様の結果が得られた。イサブコナゾール単独投与期間における神経系障害の AE の発現割合は、ジゴキシン単独投与期間と比較して高かったが、イサブコナゾールとジゴキシンの併用投与期間と同程度であった。AE の大多数は程度が軽度であった。

試験期間中、死亡例および SAE は認められなかった。

2 例が AE により試験を中止した。この 2 例では、中止に至った AE の発現日が、ジゴキシン投与開始後かつイサブコナゾール投与開始前であった。うち 1 例はウイルス感染により中止に至った後、追跡不能となり、もう 1 例はジゴキシン単独投与時の軽度の AST 増加により中止に至った。

本試験では、注目すべき AE の発現件数が 1 件であった。同 AE は、1 例でジゴキシンの初回単独投与後に認められた AST 増加であった。ジゴキシン単独投与期間中には、別の 1 例でも、軽度の ALT 増加および軽度の AST 増加が認められた。

安全性臨床検査では、その他に重要な変化は認められなかった。

試験期間中、バイタルサインの結果に臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中に臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

本試験では、イサブコナゾールの単独での反復投与およびジゴキシン単回投与との併用での反復投与は、健康男女被験者で概ね安全で忍容性は良好であった。

イサブコナゾールはジゴキシンの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさないと判断されるが、イサブコナゾールとの併用投与下では、ジゴキシンのルーチンの治療薬物モニタリングを実施する必要がある。

30. 9766-CL-0027 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-13］

30.1 概要

30.1.1 試験の標題

健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がメサドンの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検、逐次試験

30.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

30.1.3 治験実施医療機関

[redacted]（カリフォルニア州グレンデール）

30.1.4 公表文献

Yamazaki T, Desai A, Goldwater R, Han D, Howieson C, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Effects of Isavuconazole Coadministration With the Cytochrome P450 Enzyme Substrates Bupropion, Repaglinide, Caffeine, Dextromethorphan, and Methadone in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):54-65.

30.1.5 試験期間

1 ヵ月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

30.1.6 開発フェーズ

I 相

30.1.7 試験の目的

30.1.7.1 主要目的

主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がメサドンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

30.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与時およびメサドンとの併用投与時の安全性および忍容性を評価することであった。

30.1.8 試験方法

本試験は、健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がメサドンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する単施設、非盲検、逐次投与試験であった。すべての被験者に同じ順序で同じ投与条件下で投与した（メサドン単独投与、イサブコナゾール単独投与、メサドンとイサブコナゾールの併用投与）。

30.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数は 24 例であり、登録被験者数および解析被験者数は 23 例であった。

30.1.10 診断と主な選択基準

心機能が正常、心電図 (ECG) が正常で、ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 の 18～55 歳の男女を、試験対象とした。

臨床的に重要な不整脈、心停止、器質的心疾患またはトルサード ド ポアンの既往もしくは QT 延長症候群の家族歴がある者、治験実施医療機関への入院前 1 週間以内に症候性のウイルス感染症に罹患した者、治験薬投与前 30 日以内にワクチン接種を受けたか治験薬投与後 2 週間以内にワクチン接種の予定がある者、臨床的に重要な心電図異常がある者、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) またはアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) が正常範囲外の者のいずれかに該当する者は、試験対象から除外した。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者も、試験対象から除外した。自殺行為の既往があるか、スクリーニング時および Day −1 に自殺念慮が持続しているとコロンビア自殺重症度評価尺度により判定された者は、試験対象から除外した。

30.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

第 III 相試験では、イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号：2048-11104A、包装番号：10111085-01M001）の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。本試験では、第 III 相試験との整合性を図るため、イサブコナゾールを同じ方法で投与した。

Dolophine®メサドン塩酸塩（10 mg 錠、ロット番号：264010A）を 10 mg の用量で、Day 1 および Day 20 に単回経口投与した。Day 20 の投与はイサブコナゾールとの併用投与とした。

30.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者に対し、Day 1 および Day 20 にメサドン塩酸塩 10 mg を投与した。イサブコナゾール 600 mg（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間（Day 16 および Day 17）投与した後、200 mg を 1 日 1 回 11 日間（Day 18～Day 28）連日投与した。Day −1 に治験実施医療機関に来院後、Day 10 まで入院とした。Day 15～Day 29 も入院期間とした。フォローアップ来院日を Day 36±2 とした。

30.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

30.1.14 評価基準

30.1.14.1 薬物動態

S-メサドン、R-メサドンおよびイサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。以下の薬物動態パラメータを算出した。

- Day 1 および Day 20 における R-メサドンおよび S-メサドンの血漿中薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：T_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F および CL/F
- イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ（副次）：
  - Day 18～Day 29：C_{trough}
  - Day 19 および Day 20：AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

30.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12 誘導心電図およびコロンビア自殺重症度評価尺度 (C-SSRS) により評価した。注目すべき AE として、急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、潜在的な眼毒性、潜在的な過敏症および潜在的な肝毒性を評価した。潜在的な薬物性肝障害 (DILI) を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。肝毒性は、3 つの方法、すなわち、潜在的な DILI、注目すべき AE と、ALT、AST、総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量により評価した。

30.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  予定した各評価日時における S-メサドン、R-メサドンおよびイサブコナゾールとその推定代謝物の血漿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。

  各評価日における S-メサドン、R-メサドンおよびイサブコナゾールの薬物動態パラメータの記述統計量も示した。

  イサブコナゾールが R-メサドンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与条件（メサドン単独投与、メサドンとイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、R-メサドンの血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を解析した。分母の自由度の調整（該当する場合）には Kenward-Rogers 法を使用した。主要薬物動態パラメータ（AUC_{inf}、C_{max} および AUC_{last}）について、Day 1（メサドン単独投与）に対する Day 20（メサドンとイサブコナゾールの併用投与）の幾何平均比

の 90%信頼区間 (CI) を算出した。S-メサドンの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} についても、同様の解析を実施した。

- 安全性

有害事象 (AE) は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、中止に至った TEAE、重篤な TEAE およびいずれかの投与条件下で 2 例以上に発現した TEAE（重篤な AE を除く）の発現例数および割合を、各投与条件について器官別大分類 (SOC) および PT 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

30.2 結果／結論の要約

30.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 23 例を本試験に組み入れ、22 例が試験を完了した（表 30-1）。1 例が AE 歯痛のため試験を中止した。

表 30-1 被験者の内訳

Parameter	**Category**	**Total (n = 23)** n (%)
Analysis Set	Safety analysis set	23 (100)
	Pharmacokinetic analysis set	23 (100)
Study Discontinuation†	Yes	1 (4.3)
	No	22 (95.7)
Primary Reason for Discontinuation	Adverse Event‡	1 (4.3)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

† Subjects who did not complete the Day 29 visit or last dose of study drug.

‡Subject No. [redacted] discontinued due to an adverse event of toothache.

Source: 9766-CL-0027 試験 CSR Section 6.1, Tables 12.1.1.1, 12.1.1.2 and 12.1.1.3 and Appendix 13.2.1（5.3.3.4-13）

大部分の被験者｛23 例中 19 例 (82.6%) ｝が男性であった。本試験に組み入れた被験者の大半｛23 例中 14 例 (60.9%) ｝が白人であった。人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 30-2 に要約する。

表 30-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 23) n (%)
Sex, n (%)	Male	19 (82.6)
	Female	4 (17.4)
Race, n (%)	White	14 (60.9)
	Black or African American	6 (26.1)
	Asian	1 (4.3)
	Other†	2 (8.7)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	16 (69.6)
	Hispanic or Latino	7 (30.4)
Age (years)	Mean (SD)	33.5 (8.56)
	Median	32.0
	Minimum – Maximum	24 – 53
Weight (kg)	Mean (SD)	82.53 (14.056)
	Median	80.80
	Minimum – Maximum	56.6 – 111.2
Height (cm)	Mean (SD)	175.29 (8.620)
	Median	174.80
	Minimum – Maximum	160.4 – 190.1
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.84 (3.979)
	Median	28.30
	Minimum – Maximum	19.3 – 31.2

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set)
BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared).
† Other: 2 subjects (Subject Nos. [redacted] and [redacted] identified themselves as multiracial (White and Black or African American).)
Source: 9766-CL-0027 試験 CSR Section 6.3, Table 12.1.2 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-13）

1 例を除く全例にすべての治験薬投与を行った。1 例は Day 1 のメサドン塩酸塩 (10 mg) の初回投与後、歯痛のため、Day 5 に治験薬投与を中止した。

30.2.2 薬物動態

R-メサドンの血漿中 AUC_{inf} および AUC_{last} は、メサドンの単独投与時と比較して、メサドンとイサブコナゾール反復経口投与の併用時に、それぞれ 10%および 8%低値を示した。

S-メサドンの血漿中 AUC_{inf} および AUC_{last} は、メサドンの単独投与時と比較して、メサドンとイサブコナゾール反復経口投与の併用時に、それぞれ 35%および 34%低値を示した。

メサドン単回投与は、血漿中イサブコナゾール濃度のトラフ値に明らかな影響を及ぼさなかった。

メサドンとイサブコナゾールの併用投与をメサドンの単独投与と比較した統計学的評価の結果を、メサドンの R-エナンチオマーについては表 30-3、S-エナンチオマーについては表 30-4 に示す。

表 30-3 イサブコナゾールが R-メサドンの血漿中薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Methadone Alone (Day 1)		Methadone + Isavuconazole (Day 20)		Ratio (%) Day 20/Day 1§	90% CI for Ratio§
	n†	Geometric Mean‡	n	Geometric Mean‡		
AUC_{last} (h･ng/mL)	22	496	22	454	92	(86, 97)
AUC_{inf} (h･ng/mL)	22	527	22	473	90	(84, 96)
C_{max} (ng/mL)	23	12.3	22	12.7	104	(97, 111)

All subjects in the safety analysis set whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic analysis set).

Results based on a mixed-effects model of natural log-transformed pharmacokinetic parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received methadone on day 1 and day 20; isavuconazole on day 16 through day 28.

† Data for Subject No. [redacted] were excluded from the calculation of AUC_{last} and AUC_{inf} because the subject discontinued from the study after 96 hours of sampling.

‡ Exponentiated value of the least squares means based on natural log-transformed data.

§Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0027 試験 CSR Section 8.1.1.2, Table 12.4.3.1（5.3.3.4-13）

表 30-4 イサブコナゾールが S-メサドンの血漿中薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Methadone Alone (Day 1)		Methadone + Isavuconazole (Day 20)		Ratio (%) Day 20/Day 1§	90% CI for Ratio§
	n†	Geometric Mean‡	n	Geometric Mean‡		
AUC_{last} (h･ng/mL)	22	654	22	431	66	(59, 73)
AUC_{inf} (h･ng/mL)	22	673	22	438	65	(59, 72)
C_{max} (ng/mL)	23	21.0	22	21.2	101	(95, 108)

All subjects in the safety analysis set whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic analysis set).

Results based on a mixed-effects model of natural log-transformed pharmacokinetic parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received methadone on day 1 and day 20; isavuconazole on day 16 through day 28.

† Data for Subject No. [redacted] were excluded from the calculation of AUC_{last} and AUC_{inf} because the subject discontinued from the study after 96 hours of sampling.

‡ Exponentiated value of the least squares means based on natural log-transformed data.

§ Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0027 試験 CSR Section 8.1.1.4, Table 12.4.3.2（5.3.3.4-13）

30.2.3 安全性

全体として、TEAE を 1 件以上発現した被験者は、23 例中 17 例 (73.9%) であった（表 30-5）。治験薬との因果関係がある AE の発現例数（発現割合）は、23 例中 16 例 (69.6%) であった。AE の発現割合が最も高かった SOC は胃腸障害であり、胃腸障害の AE を 1 件以上発現した被

験者は 23 例中 14 例 (60.9%) であった。AE の発現割合が 2 番目に高かった SOC は神経系障害であり、神経系障害の AE を 1 件以上発現した被験者は 9 例 (39.1%) であった（表 30-6）。

中等度の歯痛が 1 例に発現したが、それ以外の TEAE の程度はいずれも軽度であった。試験期間中、死亡例および SAE は認められなかった。AE による治験薬の投与中止例は 1 例であった（歯痛、メサドンの初回単回投与後である Day 5 に中止）。

2 例に注目すべき AE（傾眠）が発現した。1 例では、メサドン初回投与後およびイサブコナゾール単独投与期間に各 1 件の傾眠が発現した。2 件の傾眠とも、治験薬との因果関係がある（それぞれ「多分関連あり」および「関連あるかもしれない」）と判断された。もう 1 例では、メサドン初回投与後およびメサドンとイサブコナゾールの併用投与期間に各 1 件の傾眠が発現した。2 件の傾眠とも、治験薬との因果関係がある（それぞれ「多分関連あり」および「関連あるかもしれない」）と判断された。

いずれの臨床検査値にも、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められず、イサブコナゾール単独投与後に一過性の血清クレアチニン上昇が 1 例にのみ発現した。この血清クレアチニン上昇は、その後のメサドンとイサブコナゾールの併用投与中に回復した。

試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

表 30-5 治験薬投与後に発現した有害事象の概要

Number and Percentage of Subjects Who	Number of Subjects (%) by Treatment			Overall (n = 23) n (%)
	Methadone Alone (n = 23) n (%)	Isavuconazole Alone (n = 22) n (%)	Methadone + Isavuconazole (n = 22) n (%)	
Experienced an adverse event	16 (69.6)	7 (31.8)	12 (54.5)	17 (73.9)
Experienced a drug-related † adverse event	14 (60.9)	4 (18.2)	10 (45.5)	16 (69.6)
Experienced death	0	0	0	0
Experienced a serious adverse event	0	0	0	0
Experienced a drug-related SAE	0	0	0	0
Experienced an adverse event leading to permanent discontinuation of study drug	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set).

Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event. Methadone alone: Day 1 postdose through predose isavuconazole on day 16; Isavuconazole alone: Day 16 postdose through predose methadone on day 20; methadone with isavuconazole: day 20 postdose methadone through follow-up visit.

† Possible or Probable, as assessed by the Investigator, or records where relationship is missing.

Source: 9766-CL-0027 試験 CSR Section 9.1.1, Table 12.6.1.1（5.3.3.4-13）

表 30-6 治験薬投与後に発現した有害事象

MedDRA (v12.1) System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) by Treatment			Overall (n = 23) n (%)
	Methadone Alone (n = 23) n (%)	Isavuconazole Alone (n = 22) n (%)	Methadone + Isavuconazole (n = 22) n (%)	
Overall	16 (69.6)	7 (31.8)	12 (54.5)	17 (73.9)
Gastrointestinal Disorders	**9 (39.1)**	**4 (18.2)**	**8 (36.4)**	**14 (60.9)**
Nausea	8 (34.8)	1 (4.5)	5 (22.7)	10 (43.5)
Vomiting	5 (21.7)	0	4 (18.2)	8 (34.8)
Dry mouth	0	3 (13.6)	0	3 (13.0)
Abdominal distension	0	0	1 (4.5%)	1 (4.3)
Abdominal pain	0	0	1 (4.5%)	1 (4.3)
Constipation	0	0	1 (4.5%)	1 (4.3)
Diarrhoea	0	0	1 (4.5%)	1 (4.3)
Gingival bleeding	0	0	1 (4.5%)	1 (4.3)
Glossitis	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
Toothache	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
Nervous System Disorders	**8 (34.8)**	**2 (9.1)**	**3 (13.6)**	**9 (39.1)**
Dizziness	5 (21.7)	1 (4.5)	1 (4.5)	5 (21.7)
Headache	0	0	2 (9.1)	2 (8.7)
Somnolence	2 (8.7)	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (8.7)
Presyncope	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
Sinus headache	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
Metabolism and Nutrition Disorders	**3 (13.0)**	**0**	**2 (9.1)**	**5 (21.7)**
Decreased appetite	3 (13.0)	0	2 (9.1)	5 (21.7)
Psychiatric Disorders	**3 (13.0)**	**0**	**1 (4.5)**	**4 (17.4)**
Euphoric mood	2 (8.7)	0	1 (4.5)	3 (13.0)
Bruxism	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**1 (4.3)**	**0**	**3 (13.6)**	**4 (17.4)**
Epistaxis	0	0	2 (9.1)	2 (8.7)
Hiccups	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
Oropharyngeal pain	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
Ear and Labyrinth Disorders	**0**	**0**	**2 (9.1)**	**2 (8.7)**
Hyperacusis	0	0	2 (9.1)	2 (8.7)
General Disorders and Administration Site Conditions	**0**	**1 (4.5)**	**2 (9.1)**	**2 (8.7)**
Fatigue	0	0	2 (9.1)	2 (8.7)
Chills	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
Venipuncture site thrombosis	0	1 (4.5)	0	1 (4.3)
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**0**	**1 (4.5)**	**0**	**1 (4.3)**
Skin Laceration	0	1 (4.5)	0	1 (4.3)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**0**	**0**	**1 (4.5)**	**1 (4.3)**
Muscle twitching	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**1 (4.3)**	**0**	**0**	**1 (4.3)**
Dermatitis contact	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)

All subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set).

Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event. Methadone alone: Day 1 postdose through predose isavuconazole on day 16; Isavuconazole alone: Day 16 postdose through predose methadone on day 20; methadone with isavuconazole: day 20 postdose methadone through follow-up visit.

Source: 9766-CL-0027 試験 CSR Section 9.1.1, Table 12.6.1.2（5.3.3.4-13）

30.2.4 結論

本試験は、イサブコナゾール 200 mg/日（予定臨床用量）の投与がメサドンの R-エナンチオマーおよび S-エナンチオマーの薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした。R-メサドンの AUC_{inf} および AUC_{last} の幾何平均は、メサドン単独投与時と比較して、イサブコナゾール反復経口投与の併用時に、それぞれ 10%および 8%低値を示した。S-メサドンの AUC_{inf} および AUC_{last} も、メサドン単独投与時と比較して、イサブコナゾールの併用時に、それぞれ 35%および 34%低値を示した。メサドン単回投与は、血漿中イサブコナゾール濃度のトラフ値に明らかな影響を及ぼさなかった。

胃腸障害に分類される AE の発現割合は、イサブコナゾール単独投与時 (18%) と比較してイサブコナゾールとメサドンの併用投与時 (36%) の方が高かった。注目すべき点として、胃腸障害に分類される AE の発現割合は、イサブコナゾールとメサドンの併用投与時と比較してメサドン単独投与時 (39%) の方が高かった。さらに、神経系障害に分類される AE の発現割合は、イサブコナゾール単独投与時およびメサドンとイサブコナゾールの併用投与時と比較して、メサドン単独投与時の方が高かった。

試験期間中、死亡例および SAE は認められなかった。

1 例が AE 歯痛のため、メサドン初回投与後に治験薬投与を中止した。この AE は治験薬との因果関係なしと判断された。

2 例に注目すべき AE（傾眠）が発現した。1 例では、メサドン初回投与後およびイサブコナゾール単独投与期間に各 1 件の傾眠が発現した。2 件の傾眠とも、治験薬との因果関係がある（それぞれ「多分関連あり」および「関連あるかもしれない」）と判断された。もう 1 例では、メサドン初回投与後およびメサドンとイサブコナゾールの併用投与期間に各 1 件の傾眠が発現した。2 件の傾眠とも、治験薬との因果関係がある（それぞれ「多分関連あり」および「関連あるかもしれない」）と判断された。

いずれの臨床検査値にも、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められず、イサブコナゾール単独投与後に一過性の血清クレアチニン上昇が 1 例にのみ発現した。この上昇は、その後のメサドンとイサブコナゾールの併用投与中に回復した。

本試験では、成人被験者に対するイサブコナゾールの単独での反復投与およびメサドン単回投与との併用による反復投与は、安全で忍容性は良好であった。メサドンのオピオイド作用は主に R-メサドンによるものであり、S-メサドンは心筋再分極時間の延長に関連することが示されている。本試験で、イサブコナゾールの併用により、R-メサドンの曝露量は軽微に減少したが、S-メサドンの曝露量は大幅に減少したという薬物動態の結果に基づくと、イサブコナゾールの併用投与時にメサドンの用量を調節する必要はない。

31. 9766-CL-0030 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-14］

31.1 概要

31.1.1 試験の標題

健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がミコフェノール酸モフェチルの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検、逐次試験

31.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

31.1.3 治験実施医療機関

[redacted]（カリフォルニア州グレンデール）

31.1.4 公表文献

Groll AH, Desai A, Han D, Howieson C, Kato K, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Assessment of Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With the Immunosuppressants Cyclosporine, Mycophenolic Acid, Prednisolone, Sirolimus, and Tacrolimus in Healthy Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):76-85.

31.1.5 試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

31.1.6 開発フェーズ

I 相

31.1.7 試験の目的

31.1.7.1 主要目的

主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がミコフェノール酸モフェチル (MMF) の単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

31.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与時および MMF との併用投与時の安全性および忍容性を評価することであった。

31.1.8 試験方法

本試験は、健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与が MMF の単回投与後の薬物動態｛ミコフェノール酸 (MPA) および MPA のフェノールグルクロン酸抱合体 (MPAG) の血漿中濃度として測定｝に及ぼす影響を評価する非盲検、逐次試験であった。

31.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数、登録被験者数および解析被験者数はいずれも 24 例であった。

31.1.10 診断と主な選択基準

心機能が正常、体重が 45 kg 以上で、ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 の 18～55 歳男女を、試験対象とした。女性については、性行為を控えることに同意したか、外科的不妊術を受けているか、閉経後であるか、または医学的に適切な二重バリア避妊法の使用を継続することを、組入れの条件とした。妊娠中または授乳中の女性は試験対象から除外した。男性については、性行為を控えることに同意したか、外科的不妊術を受けているか、または医学的に適切な避妊法の使用を継続することを、組入れの条件とした。

臨床的に重要な不整脈の既往、伝導遅延または心臓異常の既往がある者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図 (ECG) 異常があるか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) または総ビリルビン (TBL) 値が正常範囲外の者は、試験対象から除外した。結核の既往がある者、結核患者または結核の疑いがある人との接触歴がある者、症候性のウイルス、細菌または真菌感染を有する者、ワクチン接種を直近で受けたかワクチン接種の予定がある者、B 型肝炎、C 型肝炎または結核が陽性の者、もしくは治験薬のいずれかの成分に対してアレルギーの既往歴があるかアレルギーが疑われる者は、試験対象から除外した。最近喫煙した者、処方薬による治療を受けた者、補完医療または代替医療を受けた者、何らかの治験薬を使用した者、もしくは直近にアルコールまたは薬物の乱用歴がある者は、試験対象から除外した。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者も、試験対象から除外した。

31.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

第 III 相試験では、イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号：2048-11101）の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回経口投与した。本試験では、第 III 相試験との整合性を図るため、イサブコナゾールを同じ方法で投与した。

MMF（500 mg 錠、CellCept®）を 1 g の用量で、Day 1 および Day 13 に単回経口投与した。Day 13 の投与はイサブコナゾールとの併用投与とした。

31.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者にイサブコナゾール 600 mg を 1 日 3 回に分けて 2 日間反復投与した後、200 mg を 1 日 1 回、6 日間反復投与した。Day 1 および Day 13 には、各被験者に 1 g の MMF も投与した。

Day −1 に治験実施医療機関に来院後、Day 5 まで入院とし、Day 8～Day 16 も入院期間とした。フォローアップ来院日を Day 24±2 とした。

31.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

31.1.14 評価基準

31.1.14.1 薬物動態

MPA、MPAG およびイサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。

各被験者で、以下の血漿中薬物動態パラメータを推定した。

- MPA：AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F および CL/F（Day 1 および Day 13）
- MPAG：AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}、T_{max} および $T_{1/2}$（Day 1 および Day 13）
- イサブコナゾール：C_{trough}（Day 11 および Day 14～Day 17）、AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}（Day 12 および Day 13）

31.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE として急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、眼障害の AE、重症皮膚障害の AE、アナフィラキシーの AE および肝障害の AE を評価した。

潜在的な薬物性肝障害を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。肝毒性は、潜在的な薬物性肝障害、注目すべき AE および ALT、AST、総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量の 3 つの方法で評価した。

31.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  計画した各評価時点における MPA、MPAG およびイサブコナゾールの血漿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。

  各評価時点における MPA、MPAG およびイサブコナゾールの薬物動態パラメータの記述統計量も示した。

  イサブコナゾールが MPA および MPAG の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、MPA および MPAG の AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を解析した。主要薬物動態パラメータ（AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}）について、MMF 単独投与時 (Day 1) に対する MMF とイサブコナゾールの併用投与時 (Day 13) の幾何平均比の 90%信頼区間 (CI) を算出した。

- 安全性

AE は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、重篤な TEAE、およびいずれかの投与条件下（MMF 単独投与、イサブコナゾール単独投与およびイサブコナゾールと MFF の併用投与）で 2 例以上に発現した TEAE（重篤な AE を除く）の発現例数および発現割合を、投与条件別、器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて投与条件別に要約した。

肝毒性を評価するため、試験期間中（フォローアップ期間を含む）に治験実施計画書で定義した基準に該当した被験者の例数および割合 (%) を最悪値を用いて、投与条件別に要約すると共に、すべての投与条件および男女別の集計結果を示した。

臨床検査値、バイタルサイン測定値およびベースラインデータからの変化量は、記述統計量を用いて要約した。投与期間中に心電図所見が正常、臨床的に重要でない異常および臨床的に重要な異常と判定された被験者の例数および割合 (%) を、投与条件別および VISIT 別に要約した。心電図所見をデータ一覧表に提示した。

31.2 結果／結論の要約

31.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 24 例を組み入れた。21 例 (87.5%) が試験を完了し、3 例が同意を撤回した（表 31-1）。人口統計学的特性を表 31-2 に要約する。

表 31-1 被験者の内訳（組み入れられた全被験者）

Parameter	Category	Overall (n = 24) n (%)
Analysis Set	Safety Analysis Set	24 (100)
	Pharmacokinetic Analysis Set	24 (100)
Study Discontinuation†	Yes	3 (12.5)
	No	21 (87.5)
Primary Reason for Discontinuation	Withdrawal by Subject	3 (12.5)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

†Subjects who did not complete the study through follow-up visit.

Source: 9766-CL-0030 試験 CSR Tables 12.1.1.1, 12.1.1.2 and 12.1.1.3（5.3.3.4-14）

表 31-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	Overall (n = 24)
Sex, n (%)	Male Female	15 (62.5) 9 (37.5)
Race, n (%)	White Black or African American Asian American Indian or Alaska Native Native Hawaiian or Other Pacific Islander Other	13 (54.2) 10 (41.7) 0 0 0 1 (4.2)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino Hispanic or Latino	20 (83.3) 4 (16.7)
Age (years)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	35.0 (9.88) 31.0 21 – 52
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	75.10 (13.343) 73.55 51.5 – 102.7
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	173.00 (9.078) 171.60 158.3 – 189.5
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	25.06 (3.760) 25.35 19.2 – 31.7

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety Analysis Set).

BMI: body mass index

Source: 9766-CL-0030 試験 CSR Table 12.1.2（5.3.3.4-14）

21 例で投与が完了した。3 例が同意を撤回し、すべての治験薬投与が完了しなかった。うち 1 例は Day 1 における 1 g の MMF 単回経口投与を受け、1 例は Day 16 におけるイサブコナゾールの最終投与以外のすべての治験薬投与を受け、1 例は Day 1 における 1 g の MMF 単回経口投与と、Day 9 および Day 10 におけるイサブコナゾール 200 mg の 1 日 3 回投与を受けた。

31.2.2 薬物動態

MPA の AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} は、MMF 単独投与時と比較して、MMF とイサブコナゾール反復経口投与の併用時に、それぞれ 35%高値、32%高値および 11%低値を示した（表 31-3）。MPAG の AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} は、MMF 単独投与時と比較して、イサブコナゾールとの併用投与時にそれぞれ 24%、27%および 32%低値を示した（表 31-4）。

イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} の平均値は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、MMF との併用投与時に変化を示さなかった。MMF の単回投与は、イサブコナゾールのトラフ濃度に明らかな影響を及ぼさなかった（表 31-5）。

表 31-3 イサブコナゾールが MPA の薬物動態に及ぼす影響

Parameter	MMF Alone (Day 1)		MMF + Isavuconazole (Day 13)		Ratio (%) Day 13/ Day 1‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean†	n§	Geometric Mean†		
AUC_{inf} (h・ng/mL)	24	64840	21	87770	135	(127, 145)
AUC_{last} (h・ng/mL)	24	62378	22	82423	132	(124, 141)
C_{max} (ng/mL)	24	25729	22	22784	88.6	(76.3, 103)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received MMF on day 1 and day 13; isavuconazole alone on day 9 through day 16.

MMF: mycophenolate mofetil; MPA: mycophenolic acid

†The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

§Two subjects discontinued prior to day 13. n = 21 for AUC_{inf} since these values were deemed unreliable due to AUC%ext > 20%.

Source: 9766-CL-0030 試験 CSR Table 12.4.3.1（5.3.3.4-14）

表 31-4 イサブコナゾールが MPAG の薬物動態に及ぼす影響

Parameter	MMF Alone (Day 1)		MMF + Isavuconazole (Day 13)		Ratio (%) Day 13/ Day 1‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean†	n§	Geometric Mean†		
AUC_{inf} (h・μg/mL)	24	484	21	366	75.8	(71.6, 80.1)
AUC_{last} (h・μg/mL)	24	463	22	336	72.7	(68.4, 77.2)
C_{max} (μg/mL)	24	45.4	22	31.0	68.2	(60.7, 76.6)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received MMF on day 1 and day 13; isavuconazole alone on day 9 through day 16.

MMF: mycophenolate mofetil; MPAG: phenolic glucuronide of mycophenolic acid

†The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

§Two subjects discontinued prior to day 13. n = 21 for AUC_{inf} since these values were deemed unreliable due to AUC%ext > 20%.

Source: 9766-CL-0030 試験 CSR Table 12.4.3.2（5.3.3.4-14）

表 31-5 MMF がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Isavuconazole Alone (Day 12)		MMF + Isavuconazole (Day 13)		Ratio (%) Day 13/ Day 12‡	90% CI for Ratio‡
	n§	Geometric Mean†	n§	Geometric Mean†		
AUC_{tau} (h･ng/mL)	22	95346	22	95780	100	(98.3, 103)
C_{max} (ng/mL)	22	6230	22	6464	104	(100, 107)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received MMF on day 1 and day 13; isavuconazole alone on day 9 through day 16.

MMF: mycophenolate mofetil

†The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

§Two subjects discontinued prior to day 12.

Source: 9766-CL-0030 試験 CSR Table 12.4.3.3（5.3.3.4-14）

31.2.3 安全性

AE の総発現割合は、投与条件間で大きな違いがなかった。ほてりの発現割合は、MMF 単独投与時と比較してイサブコナゾール単独投与時の方が高かった。しかし、AE の総発現割合および個別の AE の発現割合は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、イサブコナゾールと MMF の併用投与時の方が低いまたは大きな違いはなかった。このパターンは、治験薬との因果関係がある AE の解析でも認められた。いずれの AE も軽度であった。

本試験期間中、注目すべき AE として、軽度の傾眠がイサブコナゾール投与期間中に 1 件認められた。同事象は、治験責任医師によりイサブコナゾールとの因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。

血液学的検査値、血液生化学検査値および尿検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。さらに、バイタルサインおよび心電図所見にも臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 31-6 治験薬投与後に発現した有害事象

MedDRA (v12.1) System Organ Class Preferred Term†	Number of Subjects (%) by Treatment			Overall (n = 24)
	MMF Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 23)	MMF + Isavuconazole (n = 22)	
Overall	5 (20.8)	7 (30.4)	3 (13.6)	11 (45.8)
Gastrointestinal disorders				
Constipation	2 (8.3)	0	1 (4.5)	2 (8.3)
Diarrhoea	0	1 (4.3)	1 (4.5)	2 (8.3)
Nausea	0	2 (8.7)	0	2 (8.3)
Nervous system disorders				
Headache	2 (8.3)	1 (4.3)	0	3 (12.5)
Hypoaesthesia	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Somnolence	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
Vascular disorders				
Hot flush	1 (4.2)	3 (13.0)	0	4 (16.7)
General disorders and administration site conditions				
Feeling hot	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
Infections and infestations				
Upper respiratory tract infection	0	0	1 (4.5)	1 (4.2)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety Analysis Set).

Treatment indicates the last treatment the subject received before the adverse event. MMF alone: day 1 postdose through predose on day 9; Isavuconazole alone: day 9 postdose through predose MMF on day 13; MMF + Isavuconazole: day 13 postdose MMF through follow-up visit.

MMF: mycophenolate mofetil.

†Sorting order: descending in frequency of overall column by system organ class, and within that descending order by preferred term

Source: 9766-CL-0030 試験 CSR Table 12.6.1.2（5.3.3.4-14）

31.2.4 結論

本試験は、イサブコナゾール 200 mg/日（臨床用量）の投与が MMF の活性部分 MPA および MPA の主要代謝物 MPAG の薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした。本試験の結果、MPA の AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、MMF 単独投与時と比較して、イサブコナゾール反復経口投与との併用時に、それぞれ 35%高値、32%高値および 11%低値を示した。MPAG の AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、MMF 単独投与時と比較して、イサブコナゾールとの併用投与時にそれぞれ 24%、27%および 32%低値を示した。イサブコナゾールの薬物動態は、MMF の併用投与により変化しなかった。

AE の総発現割合は、投与条件間で大きな違いがなかった。ほてりの発現割合は、MMF 単独投与時と比較してイサブコナゾール単独投与時の方が高かった。しかし、AE の総発現割合および個別の AE の発現割合は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、イサブコナゾールと MMF の併用投与時の方が低いまたは大きな違いはなかった。このパターンは、治験薬との因果関係がある AE の解析でも認められた。いずれの AE も軽度であった。

SAE は認められず、AE による中止例はなかった。

本試験期間中、注目すべき AE として、軽度の傾眠がイサブコナゾール投与期間中に 1 件認められた。同事象は、イサブコナゾールとの因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。

血液学的検査値、血液生化学検査値および尿検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。さらに、バイタルサインおよび心電図所見にも臨床的に重要な変化は認められなかった。

本試験では、イサブコナゾールの単独での反復投与および 1 g の MMF 単回経口投与との併用での反復投与は、概ね安全で忍容性は良好であった。安全性プロファイルは、イサブコナゾールの単独投与と MMF との併用投与との間で同様であった。

MPA の薬物動態と MPA に関連する毒性との間の関連性は明らかになっていない。そのため、イサブコナゾールとの併用時の MMF の用量変更について、具体的な勧告を行うことはできない。イサブコナゾールを MMF と併用する患者では、MPA に関連する毒性をモニターする必要がある。

32. 9766-CL-0031 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-15］

32.1 概要

32.1.1 試験の標題

イサブコナゾールの反復投与がエチニルエストラジオールおよびノルエチンドロンを含有する経口避妊薬の単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相非盲検試験

32.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

32.1.3 治験実施医療機関

[redacted]（フロリダ州マイアミ）

32.1.4 公表文献

Townsend R, Dietz A, Hale C, Akhtar S, Kowalski D, Lademacher C, et al. Pharmacokinetic Evaluation of CYP3A4-Mediated Drug-Drug Interactions of Isavuconazole With Rifampin, Ketoconazole, Midazolam, and Ethinyl Estradiol/Norethindrone in Healthy Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):44-53.

32.1.5 試験期間

1 ヵ月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

32.1.6 開発フェーズ

I 相

32.1.7 試験の目的

32.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がエチニルエストラジオールおよびノルエチンドロンの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

32.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与時およびエチニルエストラジオールまたはノルエチンドロンとの併用投与時の安全性および忍容性を評価することであった。

32.1.8 試験方法

本試験は、閉経後の健康な女性を対象として、イサブコナゾールの反復投与が経口避妊薬｛OC（エチニルエストラジオール 35 μg およびノルエチンドロン 1 mg）｝の単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する単施設、非盲検、逐次投与試験であった。すべての被験者に同様の投与方法で投与を行った（OC 単独投与、イサブコナゾール単独投与、および OC とイサブコナゾールの併用投与）。

32.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数、登録被験者数、解析被験者数はいずれも 24 例であった。

32.1.10 診断と主な選択基準

本試験では、年齢 50～65 歳、ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 であり、心機能が正常である女性を被験者として選択した。また、閉経後の定義は規則的な月齢周期が最後に認められてから 2 年以上経過していること、あるいは卵胞刺激ホルモン (FSH) が 30 IU/L 以上の場合とし、組入れ基準を設定した。以下に示す既往および異常が認められる者は試験対象から除外した：臨床的に重要な不整脈の既往、心電図上の伝導遅延（QTcF が 450 msec 以上等）または短縮、心臓異常の既往、臨床的に重要な心電図異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) または総ビリルビン (TBL) 値の異常値（正常範囲外を示した場合）。また、治験薬投与開始前に以下のいずれかに該当した者は試験対象から除外した：1 週間以内に症候性のウイルス感染、細菌感染または真菌感染があった者、3 ヵ月以内にホルモン補充療法を受けた者、OC 服用時またはホルモン補充療法時に有害事象 (AE) の既往がある者、30 日以内にワクチンを接種された者、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、またはヒト免疫不全ウイルス (HIV) の検査結果が陽性であった者、アルコールのスクリーニング検査で陽性だった者、6 ヵ月以内に喫煙した者、1 週間以内に処方薬による治療、補完医療または代替医療を受けた者、30 日以内または当該薬剤の半減期の 5 倍の期間内に何らかの治験薬を使用した者、7 日以内に大量の出血（450 mL 以上）があった者、もしくは 3 日以内に激しい運動を行った者。さらに、肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者も、試験対象から除外した。

32.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

第 III 相試験では、イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号：2048-11104A）の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回経口投与した。本試験では、第 III 相試験との整合性を図るため、同様の投与用法および用量でイサブコナゾールを投与した。

経口避妊薬である Ortho-Novum 1/35®経口錠（エチニルエストラジオール 35 μg およびノルエチンドロン 1 mg）を、Day 1 および Day 13 に単回投与した。Day 13 の投与は、イサブコナゾールとの同時投与とした。

32.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者にイサブコナゾール 600 mg（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間投与した後、200 mg を 1 日 1 回、6 日間反復投与し、さらに Day 1 および Day 13 に OC を経口投与した。来院スケジュールは、被験者を Day −1 に治験実施医療機関に来院させ、試験終了時 (Day 17) まで入院させた。また、Day 24±2 に電話でフォローアップを行った。

32.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

32.1.14 評価基準

32.1.14.1 薬物動態

エチニルエストラジオール、ノルエチンドロンおよびイサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。得られた血漿中濃度を用いて、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- Day 1 および Day 13 におけるエチニルエストラジオールおよびノルエチンドロンの薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：T_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F および CL/F
- イサブコナゾールの薬物動態パラメータ：
  - Day 11～Day 17：C_{trough}
  - Day 12 および Day 13：AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

32.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE として急性膵炎、腎不全、精神障害、血小板減少、眼障害、重症皮膚障害、アナフィラキシー、注射部位反応、および肝障害を評価した。薬物性肝障害を、FDA ガイダンスの基準に則り評価した。肝毒性は、薬物性肝障害、注目すべき AE および ALT、AST、TBL、アルカリホスファターゼ (ALP) のベースラインからの変化量にて評価した。

32.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  各評価日時点におけるエチニルエストラジオール、ノルエチンドロンおよびイサブコナゾールの血漿中濃度、その推定代謝物濃度および薬物動態パラメータを記述統計量を用いて要約した。

イサブコナゾールがエチニルエストラジオールの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与条件（OC 単独投与または OC とイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、エチニルエストラジオールの血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を解析した。主な薬物動態パラメータについて、OC 単独投与時 (Day 1) に対する OC とイサブコナゾールの併用投与時 (Day 13) の幾何平均比の 90%信頼区間を算出した。ノルエチンドロンの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} についても、同様の解析を実施した。

- 安全性

有害事象 (AE) は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬と因果関係がある TEAE、重篤な TEAE およびいずれかの各投与群で 2 例以上に認められた TEAE｛治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象 (SAE) および死亡に至った TEAE 以外｝の発現例数および発現割合を、投与群ごとに器官別大分類および基本語別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と分類されたか、あるいは因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。

32.2 結果／結論の要約

32.2.1 症例の内訳および解析対象集団

被験者 24 例を本試験に組み入れ、23 例が試験を完了した（表 32-1）。1 例が初回 OC 投与後に AE（AST 増加および ALT 増加）により試験を中止した。

表 32-1 被験者の内訳

Parameter	Category	Total (n = 24)
		n (%)
Analysis Set	Safety analysis set	24 (100)
	Pharmacokinetic analysis set	24 (100)
Study Discontinuation†	Yes	1 (4.2)
	No	23 (95.8)
Primary Reason for Discontinuation‡	Adverse Event	1 (4.2)††

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

† Subjects who did not complete the study through follow-up.

‡ For every subject only the primary reason for discontinuation was collected.

†† Subject No. [redacted] experienced elevated AST and ALT after 1 dose of OC.

Source: 9766-CL-0031 試験 CSR Section 6.1, Tables 12.1.1.1, 12.1.1.2 and 12.1.1.3（5.3.3.4-15）

本試験に組み入れた被験者は全例女性であり、大多数{24 例中 22 例 (91.7%) }が白人であった。人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 32-2 に要約する。

表 32-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 24)
Sex, n (%)	Female	24 (100)
Race, n (%)	White Black or African American	22 (91.7) 2 (8.3)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino Hispanic or Latino	7 (29.2) 17 (70.8)
Age (years)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	57.8 (4.47) 57.0 51 – 65
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	68.60 (7.378) 67.75 56.2 – 82.5
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	160.85 (6.661) 161.8 150.0 – 172.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	26.54 (2.685) 26.65 20.1 – 31.8

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set)
BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared)
Source: 9766-CL-0031 試験 CSR Table 12.1.2 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-15）

すべての治験薬投与が完了しなかったのは 1 例であった。同被験者は、OC の初回投与を受けた後、イサブコナゾールの投与開始前に AE により試験を中止した。

32.2.2 薬物動態

OC の単独投与時と比較して、OC とイサブコナゾール反復経口投与（イサブコナゾールの負荷用量 200 mg を 1 日 3 回 2 日間投与した後に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 2 日間投与）の併用後には、エチニルエストラジオールの AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ 8%および 14%高値を示し（表 32-3）、ノルエチンドロンの AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ 16%および 6%高値を示した（表 32-4）。

表 32-3 イサブコナゾールがエチニルエストラジオールの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	OC Alone (Day 1) n	OC Alone (Day 1) Geometric Mean†	OC + Isavuconazole (Day 13) n§	OC + Isavuconazole (Day 13) Geometric Mean†	Ratio (%)‡ Day 13/Day 1	90% CI for Ratio‡
AUC_{last} (h・pg/mL)	23	927	23	1017	110	(104, 116)
AUC_{inf} (h・pg/mL)	23	1023	22	1107	108	(103, 113)
C_{max} (pg/mL)	23	87	23	99	114	(103, 126)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set)

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received OC on day 1 and day 13; isavuconazole on day 9 through day 16.

OC = oral contraceptive

†The exponentiated values of the geometric means were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

§ The AUC_{inf} value for 1 subject was not included because the value was unreliable based on an AUC%ext > 20%.

Source: 9766-CL-0031 試験 CSR Table 12.4.3.1（5.3.3.4-15）

表 32-4 イサブコナゾールがノルエチンドロンの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	OC Alone (Day 1) n¶	OC Alone (Day 1) Geometric Mean†	OC + Isavuconazole (Day 13) n§	OC + Isavuconazole (Day 13) Geometric Mean†	Ratio (%)‡ Day 13/Day 1	90% CI for Ratio‡
AUC_{last} (h・pg/mL)	24	34412	23	39849	116	(109, 123)
AUC_{inf} (h・pg/mL)	23	36234	23	42093	116	(109, 123)
C_{max} (pg/mL)	24	7730	23	8162	106	(93, 120)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set)

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received OC on day 1 and day 13; isavuconazole on day 9 through day 16.

OC = oral contraceptive

†Exponentiated values of the geometric means were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

§ Subject No. [redacted] discontinued due to an AE on day 7.

¶ On Day 1, the AUC_{inf} value for 1 subject (Subject No. [redacted]) was not included in the summary statistics because the value was unreliable based on an AUC%ext > 20%.

Source: 9766-CL-0031 試験 CSR Table 12.4.3.2（5.3.3.4-15）

32.2.3 安全性

イサブコナゾール単独投与時に胃腸障害の AE が数例に発現したが、胃腸障害の AE の発現頻度は、OC とイサブコナゾールの併用投与時に上昇しなかった（表 32-5）。因果関係がありと判断された AE の解析でも同様の結果であった。

本試験では、死亡は認められなかった。1 例がフォローアップ期間の Day 29 に SAE 胃食道逆流性疾患／胃炎を発現し、入院を必要とした。同被験者は、併用投与最終日の翌日であるフォローアップ期間の Day 17 に、非重篤な AE 胃食道逆流性疾患、悪心、非心臓性胸痛、右腹部痛、肝トランスアミナーゼ上昇および γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) 増加を発現していた。トランスアミナーゼ上昇に伴い ALP 増加が認められたが、TBL 増加は認められなかった。

注目すべき点として、その他の 2 例に肝機能検査値上昇の AE が発現した。うち 1 例では、OC 単独投与時に ALT 増加および AST 増加が認められ、TBL 増加および ALP 増加は認められなかった。本症例は AE により試験中止しているが、ALT 増加および AST 増加はイサブコナゾール投与開始予定日の前の早期投与中止後に回復した。もう 1 例では、OC 単独投与時に ALT 増加および AST 増加が発現し、その後のイサブコナゾール単独投与時および OC とイサブコナゾールの併用投与時に回復した。

試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量は、臨床的に意味のある変化ではなかった。また、試験期間中に臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

表 32-5 治験薬投与後に発現した有害事象の発現例数および発現割合 (1)

System Organ Class Preferred Term	Treatment			Overall
	OC Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 23)	OC + Isavuconazole (n = 23)	(n = 24)
Overall	2 (8.3)	6 (26.1)	3 (13.0)	9 (37.5)
Gastrointestinal Disorders	**1 (4.2)**	**4 (17.4)**	**1 (4.3)**	**5 (20.8)**
Gastroesophageal reflux disease	1 (4.2)	1 (4.3)	1 (4.3)	3 (12.5)
Flatulence	0	2 (8.7)	0	2 (8.3)
Abdominal pain	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
Abdominal pain lower	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
Constipation	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
Gastritis	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
Nausea	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
Nervous System Disorders	**0**	**2 (8.7)**	**2 (8.7)**	**4 (16.7)**
Headache	0	2 (8.7)	1 (4.3)	3 (12.5)
Presyncope	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
Investigations	**1 (4.2)**	**0**	**1 (4.3)**	**2 (8.3)**
ALT abnormal	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
AST abnormal	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
GGT abnormal	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
Liver function test abnormal	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
General Disorders and Administration Site Conditions	**0**	**0**	**1 (4.3)**	**1 (4.2)**
Non-cardiac chest pain	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)

表 32-5 治験薬投与後に発現した有害事象の発現例数および発現割合 (2)

System Organ Class Preferred Term	Treatment			Overall (n = 24)
	OC Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 23)	OC + Isavuconazole (n = 23)	
Immune System Disorders	**0**	**1 (4.3)**	**0**	**1 (4.2)**
Allergy to arthropod bite	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
Reproductive System and Breast Disorders	**0**	**1 (4.3)**	**0**	**1 (4.2)**
Vaginal hemorrhage	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set)

Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event. OC alone: Day 1 postdose OC through predose isavuconazole on day 9; isavuconazole alone: Day 9 postdose isavuconazole through predose OC on day 13; OC with isavuconazole: Day 13 postdose OC through follow-up visit.

OC = oral contraceptive

Source: 9766-CL-0031 試験 CSR Table 12.6.1.2（5.3.3.4-15）

32.2.4 結論

本試験では、OC（エチニルエストラジオール 35 μg およびノルエチンドロン 1 mg）とイサブコナゾールの併用投与時に、エチニルエストラジオールおよびノルエチンドロンの曝露量がわずかに増加することが示された。OC の単独投与時と比較して、OC とイサブコナゾール反復経口投与（イサブコナゾールの負荷用量 200 mg を 1 日 3 回 2 日間投与した後に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 2 日間投与）の併用時には、エチニルエストラジオールの AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ 8%および 14%高値を示し、ノルエチンドロンの AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ 16%および 6%高値を示した。

イサブコナゾール単独投与時に胃腸障害の AE が数例に発現したが、胃腸障害の AE の発現頻度は、OC とイサブコナゾールの併用投与時に上昇しなかった。因果関係がありと判断された AE でも同様の結果であった。

本試験では、死亡は認められなかった。1 例（被験者番号[redacted]）がフォローアップ期間の Day 29 に SAE 胃食道逆流性疾患／胃炎を発現し、入院を必要とした。同被験者は、併用投与期間のイサブコナゾール最終投与の翌日であるフォローアップ期間の Day 17 に、非重篤な AE 胃食道逆流性疾患、悪心、非心臓性胸痛、右腹部痛、肝トランスアミナーゼ上昇および GGT 増加を発現していた。トランスアミナーゼ上昇に伴いアルカリホスファターゼ増加が認められたが、総ビリルビン増加は認められなかった。

注目すべき点として、その他の 2 例に肝機能検査値上昇の AE が発現した。うち 1 例では、OC 単独投与時に ALT 増加および AST 増加が認められたが、TBL 増加およびアルカリホスファターゼ増加は認められなかった。本症例は AE により試験中止しているが、ALT 増加および AST 増加はイサブコナゾール投与開始予定日の前の早期投与中止後に回復した。残り 1 例でも、OC 単独投与時に ALT 増加および AST 増加が認められ、その後のイサブコナゾール単独投与時および OC とイサブコナゾールの併用投与時に回復した。

試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量は、臨床的に意味のある変化ではなかった。また、試験期間中に臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

本試験では、イサブコナゾールの単独での反復投与および経口避妊薬（エチニルエストラジオール 35 μg およびノルエチンドロン 1 mg）との併用での反復投与は、女性被験者で概ね安全で忍容性は良好であった。

本試験の結果から、イサブコナゾールと、エチニルエストラジオールおよびノルエチンドロンを含有する経口避妊薬を同時に投与する場合、経口避妊薬の用量を調節する必要はないことが示唆された。

33. 9766-CL-0033 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-16］

33.1 概要

33.1.1 試験の標題

健康男性被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がワーファリンの単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検、逐次試験

33.1.2 治験責任医師

[redacted] MD, PhD

33.1.3 治験実施医療機関

[redacted]（ウィスコンシン州ウェストベンド）

33.1.4 公表文献

Desai A, Yamazaki T, Dietz AJ, Kowalski D, Lademacher C, Pearlman H, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of the Drug-Drug Interaction Between Isavuconazole and Warfarin in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):86-92.

33.1.5 試験期間

試験期間：1 ヵ月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

33.1.6 開発フェーズ

I 相

33.1.7 試験の目的

33.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がワーファリン単回投与後の S-ワーファリンの薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

33.1.7.2 副次目的

副次目的は以下の 3 つであった。

- イサブコナゾールの反復投与がワーファリン単回投与後の薬力学パラメータ｛プロトロンビン時間 (PT) 、国際標準比 (INR) など｝に及ぼす影響を評価する。
- イサブコナゾールの反復投与がワーファリン単回投与後の R-ワーファリンの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

- イサブコナゾールの単独投与およびワーファリンとの併用投与の安全性および忍容性を評価する。

33.1.8 試験方法

本試験は、健康男性被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がワーファリンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する単施設、非盲検、逐次投与試験であった。すべての被験者に同じ投与を同じ順序で行った（ワーファリン単独投与、イサブコナゾール単独投与、ワーファリンとイサブコナゾールの併用投与）。

33.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数は 20 例、登録被験者数は 21 例、解析被験者数は 20 例であった。

33.1.10 診断と主な選択基準

心機能が正常、心電図 (ECG) が正常で、ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 の 18～55 歳男性を、試験対象とした。脈拍数が毎分 40 回超 90 回未満、平均収縮期血圧が 140 mmHg 以下かつ平均拡張期血圧が 90 mmHg 以下であり、かつプロテイン C、プロテイン S および PT 値が基準範囲内（PT 値については INR が 0.8～1.2）であることを、組入れの条件とした。

臨床的に重要な不整脈、心停止、器質的心疾患、トルサード ド ポアンまたは原因不明の失神の既往もしくは QT 延長症候群の家族歴がある者、治験実施医療機関への入院前 1 週間以内に症候性のウイルス感染症に罹患した者、治験薬投与前 30 日以内にワクチン接種を受けたか治験薬投与後 2 週間以内にワクチン接種の予定がある者、出血性疾患、ビタミン K 欠乏症、消化性潰瘍、胃腸出血、出血傾向または血液障害、栄養または腸管吸収不良の既往または家族歴がある者、部分トロンボプラスチン時間 (PTT) 、PT 値または血小板数に異常がある者、直近に外傷または手術の既往がある者、血液凝固を阻害する薬剤｛サリチル酸、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) など｝を治験実施医療機関への入院前 2 週間以内に使用した者、臨床的に重要な心電図異常がある者、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) またはアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) が正常範囲外の者、このいずれかに該当する者は、試験対象から除外した。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者も、試験対象から除外した。

33.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

第 III 相試験では、イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号：2048-11104A）の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。本試験では、第 III 相試験と一致させるため、イサブコナゾールを同じ方法で投与した。

ワーファリン｛10 mg 錠、ロット番号：1E67414A、Coumadin® (ワーファリンナトリウム錠)｝を 20 mg の用量で、Day 1 および Day 20 に単回経口投与した。Day 20 の投与はイサブコナゾールとの併用投与とした。

33.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者に対し、Day 1 および Day 20 にワーファリン 20 mg を投与した。イサブコナゾール 600 mg（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間（Day 16 および Day 17）投与した後、200 mg を 1 日 1 回 11 日間（Day 18～Day 28）反復投与した。Day −1 に治験実施医療機関に来院後、Day 4 まで入院とし、また Day 15～Day 29 も入院期間とした。Day 5～Day 8 および Day 10 を外来来院日とした。フォローアップ来院日を Day 35±2 とした。

33.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

33.1.14 評価基準

33.1.14.1 薬物動態

S-ワーファリン、R-ワーファリンおよびイサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。以下の薬物動態パラメータを算出した。

- Day 1 および Day 20 における S-ワーファリンおよび R-ワーファリンの（血漿中）薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：S-ワーファリンの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：R-ワーファリンの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：S-ワーファリンおよび R-ワーファリンの T_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F および CL/F
- イサブコナゾールの（血漿中）薬物動態パラメータ：
  - 副次薬物動態パラメータ：Day 18～Day 29 の C_{trough}、Day 19 および Day 20 の AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

S-ワーファリン、R-ワーファリンおよびイサブコナゾールの薬物動態パラメータは、被験者全体および CYP2C9 の遺伝子多型別で要約した。

33.1.14.2 薬力学

各投与条件（ワーファリン単独投与およびワーファリンとイサブコナゾールの併用投与）について、PT および INR を算出した。ワーファリンの薬力学パラメータは、被験者全体および VKORC1 遺伝子型別で要約した。以下の薬力学パラメータを評価した。

- Day 1 および Day 20 : INR 値。INR 値から導出されるパラメータ｛INR 最大値 (MAX_{INR}) および INR 時間曲線下面積 (AUC_{INR}) ｝を含む。
- Day 1 および Day 20 : PT 値。PT 値から導出されるパラメータ｛PT 最大値 (MAX_{PT}) および PT 時間曲線下面積 (AUC_{PT}) ｝を含む。

33.1.14.3 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE（急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、

血小板減少症、潜在的な眼毒性、潜在的な過敏症および潜在的な肝毒性）を評価した。潜在的な薬物性肝障害 (DILI) を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。肝毒性は、潜在的な DILI、注目すべき AE および ALT、AST、総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量の 3 つの方法で評価した。

33.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  予定した各評価時点における S-ワーファリン、R-ワーファリンおよびイサブコナゾールとその推定代謝物の血漿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。

  各評価時点における S-ワーファリン、R-ワーファリンおよびイサブコナゾールの薬物動態パラメータの記述統計量も示した。

  イサブコナゾールが S-ワーファリンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与条件（ワーファリン単独投与、ワーファリンとイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、S-ワーファリンの血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を解析した。分母の自由度の調整には Kenward-Rogers 法を使用した（該当する場合）。主要薬物動態パラメータ（AUC_{inf}、C_{max} および AUC_{last}）について、Day 1（ワーファリン単独投与）に対する Day 20（ワーファリンとイサブコナゾールの併用投与）の幾何平均比の 90%信頼区間 (CI) を算出した。モデルには、共変量である CYP2C9 の遺伝子多型を固定効果として含む場合があった。R-ワーファリンの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} についても、同様の解析を実施した。

  ワーファリンがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、探索的解析を実施した。投与条件を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} の対数変換値を解析した。イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} について、イサブコナゾール単独投与 (Day 19) に対するワーファリンとイサブコナゾールの併用投与 (Day 20) の幾何平均比の 90% CI を算出した。

- 薬力学

  各評価時点における PT および INR は、記述統計量を用いて要約した。INR の薬力学パラメータ（MAX_{INR} および AUC_{INR}）ならびに PT の薬力学パラメータ（MAX_{PT} および AUC_{PT}）は、被験者別一覧表に示すと共に、投与条件（ワーファリン単独投与およびワーファリンとイサブコナゾールの併用投与）別に要約した。ワーファリンの薬力学パラメータは、被験者全体および VKORC1 遺伝子型別で要約した。

  薬力学的相互作用は、AUC_{INR} および MAX_{INR} を用いて評価した。ワーファリン単独投与時 (Day 1) に対するワーファリンとイサブコナゾールの併用投与時 (Day 20) の AUC_{INR} および MAX_{INR} について、90% CI を算出した。CI は、薬物動態解析時の CI と同様に算出した。90% CI を用いて、イサブコナゾールとワーファリンとの間に臨床的に重要な薬力学的相互作用が認められるか否かを評価した。AUC_{PT} および MAX_{PT} についても、同様の薬力学

解析を実施した。モデルには、共変量である VKORC1 遺伝子型を固定効果として含む場合があった。

- 安全性

有害事象 (AE) は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、中止に至った TEAE、重篤な TEAE およびいずれかの投与条件下で 2 例以上に発現した TEAE（重篤な AE を除く）の発現例数および割合を、各投与条件について器官別大分類 (SOC) および PT 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、あるいは因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。これらカテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

33.2 結果／結論の要約

33.2.1 症例の内訳および解析対象集団

男性被験者 21 例を本試験に組み入れ、20 例が試験を完了した（表 33-1）。1 例は本試験に登録されたが、治験薬を 1 回も投与されなかった。

表 33-1 被験者の内訳

Parameter	Category	Total (n = 21)
		n (%)
Analysis Set	Safety analysis set	20 (95.2)
	Pharmacokinetic analysis set	20 (95.2)
	Pharmacodynamic analysis set	20 (95.2)
Study Discontinuation†	Yes	1 (4.8)
	No	20 (95.2)
Primary Reason for Discontinuation‡	Registered but never received study drug	1 (4.8)§

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set); all subjects in the safety analysis set whose pharmacodynamic data were adequate for the calculation of at least one of the pharmacodynamic parameters (Pharmacodynamic analysis set).

† Subjects who did not complete the study through follow-up.

‡ For every subject only the primary reason for discontinuation was collected.

§ Subject No. [redacted] was registered for the study but never received study drug.

Source: 9766-CL-0033 試験 CSR Section 6.1, Tables 12.1.1.1, 12.1.1.2 and 12.1.1.3 and Appendix 13.1.7 and 13.2.1（5.3.3.4-16）

全例 (100%) が男性であった。本試験に組み入れた被験者の大半｛20 例中 13 例 (65%) ｝が白人であった。人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 33-2 に要約する。

表 33-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 20)
Sex, n (%)	Male	20 (100)
Race, n (%)	White Black or African American Other†	13 (65.0) 6 (30.0) 1 (5.0)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	20 (100)
Age (years)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	36.4 (8.14) 36.0 23 – 54
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	87.17 (13.932) 84.55 66.5 – 115.0
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	180.57 (8.459) 182.05 166.0 – 198.8
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	26.60 (2.579) 26.10 21.8 – 31.8

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set).
BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared).
†Other: Indian (India)
Source: 9766-CL-0033 試験 CSR Section 6.3, Table 12.1.2 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-16）

Day 1 に、ワーファリン 20 mg を単回経口投与した。Day 16 および Day 17 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回経口投与した。Day 18～Day 28 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。Day 20 のイサブコナゾール (200 mg) 投与時に、ワーファリン 20 mg の単回経口投与を併用した。1 例は本試験に登録されたが、治験薬を 1 回も投与されなかった。その他 20 例の被験者は、治験実施計画書で規定されたすべての治験薬投与を受けた。

33.2.2 薬物動態

本試験は、イサブコナゾール 200 mg/日（予定臨床用量）の投与が S-ワーファリンおよび R-ワーファリンの血漿中薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした。S-ワーファリンの血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、イサブコナゾール反復経口投与の併用により、ワーファリン単独投与時と比較して、それぞれ 11%高値、10%高値および 12%低値を示した。R-ワーファリンの血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の結果も同様であった（それぞれ 20%高値、18%高値および 7%低値）。CYP2C9 の遺伝子多型は、これらの結果に重要な影響を及ぼさなかった。ワーファリンの単回投与は、血漿中イサブコナゾール濃度のトラフ値に明らかな影響を及ぼさなかった。さらに、ワーファリンは、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} に重要な影響を及ぼさなかった。

S-ワーファリンおよび R-ワーファリンの薬物動態について、ワーファリンとイサブコナゾールの併用投与をワーファリンの単独投与と比較した統計学的評価の結果を、S-ワーファリンについては表 33-3、R-ワーファリンについては表 33-4 に示した。また、イサブコナゾールの薬物動態について、ワーファリンとイサブコナゾールの併用投与をイサブコナゾールの単独投与と比較した統計学的評価の結果を表 33-5 に示す。

表 33-3 イサブコナゾールが S-ワーファリンの血漿中薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Warfarin Alone (Day 1)		Warfarin + Isavuconazole (Day 20)		Ratio (%) Day 20/Day 1‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean†	n	Geometric Mean†		
AUC_{inf} (h・ng/mL)	20	37516	20	41511	111	(106, 116)
AUC_{last} (h・ng/mL)	20	36616	20	40310	110	(106, 115)
C_{max} (ng/mL)	20	1106.2	20	977.5	88	(83, 94)

All subjects in the SAF whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic analysis set).
Results based on a mixed effects model of natural log-transformed pharmacokinetic parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect. The model does not include CYP2C9 predicted phenotype as a fixed covariate effect due to insignificance ($p > 0.1$).
Subjects received warfarin on day 1 and day 20; isavuconazole on day 16 through day 28.
†Exponentiated value of the least squares means based on natural log-transformed data.
‡Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.
Source: 9766-CL-0033 試験 CSR Section 8.1.1.2, Table 12.4.3.1（5.3.3.4-16）

表 33-4 イサブコナゾールが R-ワーファリンの血漿中薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Warfarin Alone (Day 1)		Warfarin + Isavuconazole (Day 20)		Ratio (%) Day 20/Day 1‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean†	n	Geometric Mean†		
AUC_{inf} (h・ng/mL)	20	60616	20	72842	120	(116, 124)
AUC_{last} (h・ng/mL)	20	56904	20	66933	118	(114, 121)
C_{max} (ng/mL)	20	1118	20	1038	93	(87, 99)

All subjects in the SAF whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic analysis set).
Results based on a mixed effects model of natural log-transformed pharmacokinetic parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
Subjects received warfarin on day 1 and day 20; isavuconazole on day 16 through day 28.
†Exponentiated value of the least squares means based on natural log-transformed data.
‡Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.
Source: 9766-CL-0033 試験 CSR Section 8.1.1.4, Table 12.4.3.2（5.3.3.4-16）

表 33-5 ワーファリンがイサブコナゾールの血漿中薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Isavuconazole Alone (Day 19)		Warfarin + Isavuconazole (Day 20)		Ratio (%) Day 26/ Day 25§	90% CI for Ratio§
	n	Geometric Mean†	n‡	Geometric Mean†		
AUC_{tau} (h･ng/mL)	19¶	90313	19	94461	105	(103, 107)
C_{max} (ng/mL)	20	6002	19	5919	99	(95, 103)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary plasma pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic analysis set).
Results based on a mixed effects model of natural log-transformed pharmacokinetic parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
Subjects received warfarin on day 1 and day 20; isavuconazole on day 16 through day 28.
†Exponentiated value of the least squares means based on natural log-transformed data.
‡ Pharmacokinetic parameters not calculated for Subject No. [redacted] due to incorrect sampling times.
§ Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.
¶ AUC_{tau} n = 19; the AUC_{tau} was unreliable for subject, Subject No. [redacted], due to incomplete concentration-time sampling profile.
Source: 9766-CL-0033 試験 CSR Section 8.1.2.2, Table 12.4.3.3（5.3.3.4-16）

33.2.3 薬力学

本試験では、ワーファリン投与後の PT および INR は、イサブコナゾール併用により影響を受けなかった（表 33-6）。PT および INR は、VKORC1 遺伝子型が AA の被験者グループで数値上、相対的に高かった。

表 33-6 イサブコナゾールが薬力学パラメータに及ぼす影響

Parameter	Warfarin Alone (Day 1)		Warfarin + Isavuconazole (Day 20)		Ratio (%) Day 20/ Day 1‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean†	n	Geometric Mean†		
Prothrombin Time (PT)						
MAX_{PT} (sec)	20	19.44	20	18.81	97	(93, 101)
AUC_{PT} (h･sec)	20	2946	20	2852	97	(94, 100)
International Normalized Ratio (INR)						
MAX_{INR}	20	1.900	20	1.823	96	(92, 100)
AUC_{INR} (h)	20	274.5	20	264.8	96	(93, 100)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacodynamic data were adequate for the calculation of at least one of the pharmacodynamic parameters (Pharmacodynamic analysis set).
Results based on a mixed effects model of natural log-transformed pharmacokinetic parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect. The model includes VKORC1 genotype as a fixed covariate effect.
Subjects received warfarin on day 1 and day 20; isavuconazole on day 16 through day 28.
†Exponentiated value of the least squares means based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.
Source: 9766-CL-0033 試験 CSR Section 8.3.2, Table 12.5.3（5.3.3.4-16）

33.2.4 安全性

TEAE の発現割合が最も高かった SOC は神経系障害であり、TEAE 発現件数は被験者全体で 4 例 (20.0%) で 6 件であった｛ワーファリン単独投与時に 1 件 (5.0%) 、イサブコナゾール単独投与時に 3 件 (15.0%) 、イサブコナゾールとワーファリンの併用投与時に 2 件 (10.0%) ｝（表 33-7）。

TEAE の程度はいずれも軽度であった。試験期間中、死亡例および SAE は認められなかった。TEAE による試験中止例はいなかった。

本試験のイサブコナゾール単独投与時に、注目すべき AE（傾眠）が 1 例に発現した。この AE はイサブコナゾールとの因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。

1 例でワーファリン単独投与時に軽度のトランスアミナーゼ上昇が認められ、ワーファリンとイサブコナゾールの併用投与時にさらに軽度の上昇が認められた。トランスアミナーゼ上昇に伴って総ビリルビンは上昇せず、トランスアミナーゼ上昇はイサブコナゾール最終投与の翌日に回復した。2 例でイサブコナゾール単独投与時にカリウムの偽性上昇が認められ、投与継続中に回復した。

試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

表 33-7 治験薬投与後に発現した有害事象

MedDRA (v12.1) System Organ Class Preferred Term	**Number of Subjects (%) by Treatment**			**Overall (n = 20)**
	Warfarin Alone (n = 20)	**Isavuconazole Alone (n = 20)**	**Warfarin + Isavuconazole (n = 20)**	
Overall	3 (15.0)	3 (15.0)	5 (25.0)	8 (40.0)
Nervous System Disorders	**1 (5.0)**	**3 (15.0)**	**2 (10.0)**	**4 (20.0)**
Dizziness	0	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)
Headache	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
Somnolence	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
Tremor	0	1 (5.0)	0	1 (5.0)
Gastrointestinal Disorders	**1 (5.0)**	**0**	**1 (5.0)**	**2 (10.0)**
Abdominal pain	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
Diarrhoea	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
General Disorders and Administration Site Conditions	**0**	**0**	**1 (5.0)**	**1 (5.0)**
Feeling hot	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**1 (5.0)**	**0**	**0**	**1 (5.0)**
Muscle spasms	1 (5.0)	0	0	1 (5.0)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**0**	**0**	**1 (5.0)**	**1 (5.0)**
Skin exfoliation	0	0	1 (5.0)	1 (5.0)

All subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set).
Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event. Warfarin alone: Day 1 postdose through predose isavuconazole on day 16; Isavuconazole alone: Day 16 postdose through predose warfarin on day 20; Warfarin with isavuconazole: day 20 postdose warfarin through follow-up visit.

Source: 9766-CL-0033 試験 CSR Section 9.1.1, Table 12.6.1.2（5.3.3.4-16）

33.2.5 結論

S-ワーファリンの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、イサブコナゾール反復経口投与の併用により、ワーファリン単独投与時と比較して、それぞれ 11%高値、10%高値および 12%低値を示した。R-ワーファリンの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の結果も同様の傾向を示した（それぞれ 20%高値、18%高値および 7%低値）。CYP2C9 の遺伝子多型はこれらの結果に重要な影響を及ぼさなかった。ワーファリン投与後の PT および INR は、イサブコナゾール併用により影響を受けなかった。ワーファリンの単回投与は、血漿中イサブコナゾール濃度のトラフ値に明らかな影響を及ぼさなかった。さらに、ワーファリンは、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} に重要な影響を及ぼさなかった。

本試験では、ワーファリン投与後の PT および INR が、イサブコナゾール併用により影響を受けなかったため、INR は標準治療に従って経過観察すべきである。

いずれの投与条件においても、2 例以上に発現した AE はなかった。試験期間中、死亡例および SAE は認められず、試験中止例はいなかった。

本試験のイサブコナゾール単独投与時に、注目すべき AE（傾眠）が 1 例に発現した。この AE はイサブコナゾールとの因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。

1 例でワーファリン単独投与時に軽度のトランスアミナーゼ上昇が認められ、ワーファリンとイサブコナゾールの併用投与時にさらに軽度の上昇が認められた。トランスアミナーゼ上昇に伴って総ビリルビンは上昇せず、トランスアミナーゼ上昇はイサブコナゾール最終投与の翌日に回復した。2 例でイサブコナゾール単独投与時にカリウムの偽性上昇が認められ、投与継続中に回復した。

試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

本試験では、男性被験者に対するイサブコナゾールの単独での反復投与およびワーファリン単回投与との併用での反復投与は、概ね安全で忍容性は良好であった。イサブコナゾールをワーファリンと併用投与する際、ワーファリンの用量を調節する必要はない。

34. 9766-CL-0035 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-17］

34.1 概要

34.1.1 試験の標題

健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がロピナビル／リトナビルの反復投与の薬物動態に及ぼす影響およびロピナビル／リトナビルがイサブコナゾールの反復投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検、並行群間試験

34.1.2 治験責任医師

[redacted], MD {[redacted] ([redacted] Glendale, CA 91206) }

34.1.3 治験実施医療機関

[redacted] Glendale, CA, 91206

34.1.4 公表文献

Yamazaki T, Desai A, Han D, Kato K, Kowalski D, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Interaction Between Isavuconazole and a Fixed-Dose Combination of Lopinavir 400 mg/Ritonavir 100 mg in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):93-101.

34.1.5 試験期間

117 日間
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

34.1.6 開発フェーズ

I 相

34.1.7 試験の目的

34.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は以下の 2 つであった。

- イサブコナゾールの反復投与がロピナビル (LPV) およびリトナビル (RTV) の反復投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する。
- LPV および RTV の反復投与がイサブコナゾールの反復投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

34.1.7.2 副次目的

本試験の副次目的は以下のものであった。

- イサブコナゾールの単独投与時または LPV および RTV との併用投与時の安全性および忍容性を評価する。

34.1.8 試験方法

本試験は、健康被験者を対象として、LPV/RTV とイサブコナゾールとの間の薬物動態学的相互作用およびこれらの薬剤の安全性および忍容性を評価する 2 パート、非盲検、反復投与、3 群並行群間試験であった。

試験パート 1

試験パート 1 では、計 12 例（各群 6 例）を投与群 1 または投与群 3 に無作為に割り付けた。投与群 1 では、Day 1～Day 2 にイサブコナゾール 100 mg を 1 日 3 回投与し、Day 3～Day 13 にイサブコナゾール 100 mg を 1 日 1 回投与した。投与群 3 では、Day 1～Day 2 にイサブコナゾール 100 mg を 1 日 3 回投与し、Day 3～Day 13 にイサブコナゾール 100 mg を 1 日 1 回投与し、さらに Day 1～Day 13 に LPV/RTV 400/100 mg を 1 日 2 回併用投与した。

試験パート 1 の完了後、得られたイサブコナゾール濃度およびその評価時点を用いて、AUC_{tau} を算出した。安全性および忍容性に重要な問題は認められず、Day 13 におけるイサブコナゾールの平均血漿中 AUC_{tau} の比（イサブコナゾール+LPV/RTV 併用投与）／（イサブコナゾール単独投与）は 2.5 倍以下であった。したがって、現在の第 III 相投与レジメン（Day 1 および Day 2 に 200 mg を 1 日 3 回投与し、Day 3～Day 13 に 200 mg/日投与）を用いて、試験パート 2 を開始した。

試験パート 2

試験パート 2 では、試験パート 1 で得られた AUC_{tau} の幾何最小二乗平均値の比が 2.5 倍以下であったことに基づき、イサブコナゾールの臨床用量を 200 mg に設定した。54 例（各群 18 例）を 3 つの投与群のうちの 1 群に無作為に割り付けた。投与群 1 では、Day 1～Day 2 にイサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回投与し、Day 3～Day 13 にイサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回投与した。投与群 2 では、Day 1～Day 12 に LPV/RTV 400/100 mg を 1 日 2 回投与し、Day 13 に LPV/RTV 400/100 mg を 1 回投与した。投与群 3 では、Day 1～Day 2 にイサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回投与し、Day 3～Day 13 にイサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回投与し、さらに Day 1～Day 13 に LPV/RTV 400/100 mg を 1 日 2 回併用投与した。

いずれのパートでも、被験者を治験実施医療機関に Day −1～Day 14（退院日）に入院させ、投与群の割付けに応じて、イサブコナゾールまたは LPV/RTV の最終投与の約 7 (±2) 日後である Day 20 (±2) に再来院させた。

34.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数は、試験パート 1 および 2 でそれぞれ 12 例および 54 例であった。登録被験者数および解析被験者数はいずれも、試験パート 1 および 2 でそれぞれ 13 例および 55 例であった。治験薬を投与された被験者は、試験パート 1 および 2 でそれぞれ 13 例および 55 例であった。試験を完了した被験者は、試験パート 1 および 2 でそれぞれ 12 例および 51 例であった。

34.1.10 診断と主な選択基準

被験者は 18～55 歳の健康な男女であった。いずれの被験者も体重が 45 kg 以上で、ボディマス指数｛BMI、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除することにより算出｝が 18～32 kg/m^2 であった。また、すべての被験者から文書にて同意を取得した。

34.1.11 被験薬の投与量、投与方法およびロット番号

試験パート 1：

- イサブコナゾール 100 mg は、100 mg カプセル（ロット番号 10111092-01M001、リテスト／使用期限 2014 年 11 月 30 日）1 個として投与した。
- LPV/RTV 400/100 mg は、KALETRA®錠（カレトラ®配合錠）｛LPV 200 mg/RTV 50 mg（Astellas ロット番号 10111092-01M002、製造者ロット番号 16023AA、リテスト／使用期限 2015 年 3 月 1 日）｝2 錠として、1 日 2 回 13 日間（Day 1～Day 13）投与した。

試験パート 2：

- イサブコナゾール 200 mg は、100 mg カプセル（ロット番号 10111092-01M001、リテスト／使用期限 2014 年 11 月 30 日）2 個として投与した。
- LPV/RTV 400/100 mg は、KALETRA®錠（カレトラ®配合錠）｛LPV 200 mg/RTV 50 mg（Astellas ロット番号 10111092-01M002、製造者ロット番号 16023AA、リテスト／使用期限 2015 年 3 月 1 日）｝2 錠として、1 日 2 回 12 日間（Day 1～Day 12）投与し、Day 13 に 1 日 1 回投与した。

投与は試験パート 1 および 2 のいずれの試験も経口にて投与した。

34.1.12 投与期間（または試験期間）

試験パート 1：

- イサブコナゾール 100 mg を 1 日 3 回 2 日間投与した後、イサブコナゾール 100 mg を 1 日 1 回 11 日間投与した。
- KALETRA®錠（カレトラ®配合錠）2 錠を 12 時間ごとに 13 日間（Day 1～Day 13）投与した。

試験パート 2：

- イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回 2 日間投与した後、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 11 日間投与した。
- KALETRA®錠（カレトラ®配合錠）2 錠を 12 時間ごとに 12 日間（Day 1～Day 12）投与し、Day 13 に 1 日 1 回投与した。

34.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

34.1.14 評価基準

34.1.14.1 薬物動態

試験パート 1

得られたイサブコナゾール濃度およびその評価時点を用いて、AUC_{tau} を算出した。

- イサブコナゾール（投与群 1 および 3）の以下の薬物動態パラメータ：
  - Day 3、Day 5、Day 7、Day 9 および Day 11：C_{trough}
  - Day 13：AUC_{tau}（tau=24 時間）、C_{max} および T_{max}

試験パート 2

- イサブコナゾール（投与群 1 および 3）の以下の薬物動態パラメータ：
  - Day 3、Day 5、Day 7、Day 9 および Day 11：C_{trough}
  - Day 13：AUC_{tau}（tau=24 時間）、C_{max} および T_{max}
- LPV/RTV（投与群 2 および 3）の以下の薬物動態パラメータ：
  - Day 3、Day 5、Day 7、Day 9 および Day 11：C_{trough}
  - Day 13：AUC_{tau}（tau=12 時間）、C_{max} および T_{max}

34.1.14.2 安全性

本試験の安全性項目は以下のものであった。

- 有害事象 (AE)
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）
- 12 誘導心電図 (ECG) 評価
- バイタルサイン測定（口腔温、脈拍数および座位血圧）

34.1.15 統計手法

試験パート 1 では、健康被験者数を 12 例に設定し、安全性、忍容性および LPV/RTV 反復投与がイサブコナゾールの反復投与に及ぼす影響を評価した。類似する他の薬物動態試験を参考に、試験パート 2 の健康被験者数を 54 例に設定した。薬物動態の評価に必要な最低限の評価可能例数を確保するため、試験依頼者の判断で、試験の早期中止例を他の被験者に差し替える可能性があった。

- 試験パート 1 の薬物動態

  主要薬物動態パラメータは、得られたイサブコナゾール濃度およびその評価時点を用いて算出したイサブコナゾールの AUC_{tau} であった。

  LPV/RTV がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} の対数変換値について、投与条件を因子とする分散分析 (ANOVA) を用いて解析した。イサブコナゾール単独投与時に対するイサブコナゾールと LPV/RTV の併用投与時の AUC_{tau} の幾何平均比を算出した。これらの結果を試験方法の項の記載に基づき評価し、試験パート 2 に用いる適切なイサブコナゾール用量または投与終了の時期を決定した。

- 試験パート 2 の薬物動態

  主要薬物動態パラメータは、LPV/RTV およびイサブコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} であった。

  イサブコナゾールが LPV/RTV の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、LPV/RTV の血漿中 AUC_{tau} および C_{max} データの対数変換値について、投与条件を因子とする ANOVA を用いて解析した。主要薬物動態パラメータについて、LPV/RTV 単独投与時に対する LPV/RTV とイサブコナゾールの併用投与時の幾何平均比の 90%信頼区間 (CI) を算出した。

  LPV/RTV がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} データの対数変換値について、投与条件を因子とする ANOVA を用いて解析した。主要薬物動態パラメータについて、イサブコナゾール単独投与時に対するイサブコナゾールと LPV/RTV の併用投与時の幾何平均比の 90% CI を算出した。

- 試験パート 1 および 2 の安全性

  すべての被験者で安全性プロファイルを検討するため、AE、臨床検査値、バイタルサインおよび心電図について、記述統計量を提示した。

34.2 結果／結論の要約

試験パート 1 では、健康被験者計 13 例を組み入れ、12 例が試験を完了した。試験パート 2 では、健康被験者計 55 例を組み入れ、50 例が試験を完了した。

34.2.1 症例の内訳および解析対象集団

試験パート 1 では、13 例中 7 例 (53.8%) が男性、13 例中 6 例 (46.2%) が女性であった。試験パート 1 に組み入れた被験者に占める白人の割合は、黒人またはアフリカ系アメリカ人の割合と同程度であった。平均年齢は 32.5 歳（範囲 21～51 歳）であった。平均体重は 74.09 kg、平均 BMI は 25.23 kg/m^2 であった（表 34-1）。

試験パート 2 では、55 例中 28 例 (50.9%) が男性、55 例中 27 例 (49.1%) が女性であった。試験パート 2 に組み入れた被験者に占める白人の割合は、黒人またはアフリカ系アメリカ人の割合よりも高かった。平均年齢は 29.0 歳（範囲 18～50 歳）であった。平均体重は 73.17 kg、平均 BMI は 25.14 kg/m^2 であった（表 34-1）。

表 34-1 人口統計学的およびその他基準値の特性の要約 (SAF) – 試験パート 1 および 2

Parameter	Category/Statistic	Study Part 1 Overall (n = 13)	Study Part 2 Overall (n = 55)
Sex, n (%)	Male	7 (53.8)	28 (50.9)
	Female	6 (46.2)	27 (49.1)
Race, n (%)	White	7 (53.8)	32 (58.2)
	Black or African American	6 (46.2)	16 (29.1)
	Asian	0	2 (3.6)
	American Indian or Alaska Native	0	2 (3.6)
	Other	0	3 (5.5)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	8 (61.5)	40 (72.7)
	Hispanic or Latino	5 (38.5)	15 (27.3)
Age (years)	Mean (SD)	32.5 (8.70)	29.0 (8.03)
	Median	32.0	26.0
	Minimum – Maximum	21 – 51	18 – 50
Weight (kg)	Mean (SD)	74.09 (16.786)	73.17 (13.606)
	Median	77.70	73.20
	Minimum – Maximum	51.6 – 103.9	49.5 – 104.3
Height (cm)	Mean (SD)	170.41 (10.031)	170.43 (9.997)
	Median	170.10	170.00
	Minimum – Maximum	155.7 – 190.0	148.2 – 194.4
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.23 (3.685)	25.14 (3.713)
	Median	24.40	24.40
	Minimum – Maximum	20.3 – 30.2	18.0 – 31.5

The SAF included all randomized subjects who received at least one dose of study drug.

BMI = weight (kg)/height (m^2)

SAF: Safety analysis set; SD: standard deviation; BMI; body mass index.

Source: 9766-CL-0035 試験 CSR Table 12.1.2.1（5.3.3.4-17）

34.2.2 薬物動態

試験パート 1 では、イサブコナゾールの反復経口投与時（負荷用量として 100 mg 1 日 3 回を 2 日間経口投与後、100 mg を 1 日 1 回 11 日間経口投与）の AUC_{tau} および C_{max} は、イサブコナゾールの単独投与時と比較して、LPV/RTV（400 mg/100 mg 1 日 2 回を 13 日間）との併用により、それぞれ 113%および 96%高値を示した（表 34-2）。

表 34-2 LPV/RTV がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Isavuconazole Alone		LPV/RTV + Isavuconazole†		Ratio (%)‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean	n	Geometric Mean		
AUC_{tau} (h･ng/mL)	6	53770	6	114787	213.48	(173.71, 262.35)
C_{max} (ng/mL)	6	3290	6	6453	196.13	(155.13, 247.96)

All subjects who received at least one dose of study drug (SAF) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of the primary pharmacokinetic parameters (PKAS)

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received either isavuconazole alone or LPV/RTV + isavuconazole for 13 days.

LPV: lopinavir; RTV: ritonavir; SAF: safety analysis set; PKAS: pharmacokinetic analysis set

† The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.

‡ Isavuconazole Alone/(isavuconazole + LPV/RTV) ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0035 試験 CSR Table 12.4.3.1.1（5.3.3.4-17）

試験パート 2 では、イサブコナゾールの反復経口投与時（負荷用量として 200 mg 1 日 3 回を 2 日間経口投与後、200 mg を 1 日 1 回 11 日間経口投与）の AUC_{tau} および C_{max} は、イサブコナゾールの単独投与時と比較して、LPV/RTV（400 mg/100 mg 1 日 2 回を 13 日間）との併用により、それぞれ 96%および 74%高値を示した（表 34-3）。

LPV の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均は、LPV/RTV の単独投与時と比較して、イサブコナゾールとの併用により、それぞれ 27%および 23%低値を示した（表 34-4）。

RTV の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均は、LPV/RTV の単独投与時と比較して、イサブコナゾールとの併用により、それぞれ 31%および 33%低値を示した（表 34-5）。

表 34-3 LPV/RTV がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Isavuconazole Alone		LPV/RTV + Isavuconazole†		Ratio (%)‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean	n	Geometric Mean		
AUC_{tau} (h･ng/mL)	17	108509	16	212952	196.25	(163.97, 234.89)
C_{max} (ng/mL)	17	7494	16	13047	174.11	(145.92, 207.75)

All subjects who received at least one dose of study drug (SAF) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of the primary pharmacokinetic parameters (PKAS)

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received either isavuconazole alone or LPV/RTV + isavuconazole for 13 days.

LPV: lopinavir; RTV: ritonavir; SAF: safety analysis set; PKAS: pharmacokinetic analysis set

† The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.

‡ Isavuconazole Alone/(isavuconazole + LPV/RTV) ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0035 試験 CSR Table 12.4.3.1.2（5.3.3.4-17）

表 34-4 イサブコナゾールが LPV の薬物動態に及ぼす影響

Parameter	LPV/RTV Alone		LPV/RTV + Isavuconazole†		Ratio (%)‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean	n	Geometric Mean		
AUC_{tau} (h･ng/mL)	18	87590	16	64288	73.40	(56.06, 96.09)
C_{max} (ng/mL)	18	11057	16	8478	76.67	(61.99, 94.83)

All subjects who received at least one dose of study drug (SAF) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of the primary pharmacokinetic parameters (PKAS)

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received either isavuconazole alone or LPV/RTV + isavuconazole for 13 days.

LPV: lopinavir; RTV: ritonavir; SAF: safety analysis set; PKAS: pharmacokinetic analysis set

† The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.

‡ (LPV/RTV) Alone/(isavuconazole + LPV/RTV) ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0035 試験 CSR Table 12.4.3.2（5.3.3.4-17）

表 34-5 イサブコナゾールが RTV の薬物動態に及ぼす影響

Parameter	LPV/RTV Alone		LPV/RTV + Isavuconazole†		Ratio (%) ‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean	n	Geometric Mean		
AUC_{tau} (h･ng/mL)	18	4811	16	3310	68.80	(48.21, 98.17)
C_{max} (ng/mL)	18	990.0	16	660.5	66.71	(45.63, 97.55)

All subjects who received at least one dose of study drug (SAF) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of the primary pharmacokinetic parameters (PKAS)

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received either isavuconazole alone or LPV/RTV + isavuconazole for 13 days.

LPV: lopinavir; RTV: ritonavir; SAF: safety analysis set; PKAS: pharmacokinetic analysis set

† The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.

‡ (LPV/RTV) Alone/(isavuconazole + LPV/RTV) ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0035 試験 CSR Table 12.4.3.3（5.3.3.4-17）

34.2.3 安全性

試験パート 1 では、AE の発現例数は少なく、投与群間で同程度であった。SAE および中止に至った AE は発現しなかった（表 34-6 および表 34-7）。一部の被験者でトリグリセリドまたは総ビリルビンの軽度上昇が認められた。総ビリルビンの上昇は、治験薬の投与継続中に回復した。バイタルサイン測定値には、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められず、治験責任医師により TEAE として報告された例はなかった。また、心電図所見に臨床的に重要な変化を認める症例はいなかった。

試験パート 1 では、安全性および忍容性に重要な問題は認められず、Day 13 におけるイサブコナゾールの平均血漿中 AUC_{tau} の比（イサブコナゾール+LPV/RTV 併用投与）／（イサブコナゾール単独投与）は 2.5 倍以下であったため、現在の第 III 相投与レジメン（Day 1 および Day 2 に 200 mg を 1 日 3 回投与し、Day 3～Day 13 に 200 mg/日投与）を用いて、試験パート 2 を開始した。

試験パート 2 では、胃腸障害の AE の発現割合が、イサブコナゾール単独投与群と比較して、イサブコナゾールと LPV/RTV の併用投与群および LPV/RTV 単独投与群で大幅に高かった。この結果が、因果関係ありと判断された有害事象の割合に影響した（表 34-8 および表 34-9）。胃腸障害の AE の発現割合が、イサブコナゾールと LPV/RTV の併用投与群と LPV/RTV 単独投与群で同程度であったことから、イサブコナゾールへの LPV/RTV 併用投与時の胃腸障害の AE の発現割合上昇は LPV/RTV を原因とする可能性が高いと考えられる。

本試験では SAE は認められなかった。LPV/RTV 単独投与群およびイサブコナゾールと LPV/RTV の併用投与群の各 1 例が、胃腸障害の AE（それぞれ嘔吐および下痢）により中止に至った。また、イサブコナゾールと LPV/RTV の併用投与群の 1 例が、悪夢の AE により中止に至った。

注目すべき点として、LPV/RTV 単独投与群およびイサブコナゾールと LPV/RTV の併用投与群でビリルビン値上昇およびトリグリセリド値上昇の発現割合が高かった。ビリルビン、トリグリセリドの両方の値の上昇が認められたのは、LPV/RTV の投与時であった。。

試験パート 2 では、注目すべき AE が 8 件｛傾眠（6 件）、霧視（1 件）および不眠症（1 件）｝認められた。傾眠は、イサブコナゾール単独投与時に 3 例、LPV/RTV 単独投与時に 2 例、イサブコナゾールと LPV/RTV の併用投与時に 1 例に発現した。傾眠はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係ありと判断された。霧視はイサブコナゾール単独投与時に発現し、イサブコナゾールとの因果関係がありと判断された。不眠症は LPV/RTV 単独投与時に発現し、LPV/RTV との因果関係ありと判断された。

バイタルサイン測定値にベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。治験責任医師により TEAE として報告されたバイタルサインの異常はなかった。

表 34-6 治験薬投与後に発現した有害事象の概要 (SAF) – 試験パート 1

	Number of Subjects (%) by Treatment	
	Isavuconazole 100 mg (n = 6)	**Isavuconazole 100 mg + LPV/RTV (n = 7)**
Subjects experiencing AEs	2 (33.3)	1 (14.3)
Number of AEs	2	2
Subjects experiencing drug-related AEs †	2 (33.3)	1 (14.3)
Number of drug-related AEs	2	2

The SAF included all randomized subjects who received at least one dose of study drug.

LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir.

SAF: Safety analysis set; AE: adverse event; n: number of subjects.

† Possible or probable, as assessed by the Investigator, or records where relationship is missing.

Source: 9766-CL-0035 試験 CSR Table 12.6.1.1.1（5.3.3.4-17）

表 34-7 治験薬投与後に発現した有害事象 (SAF) – 試験パート 1

MedDRA (v12.1) System Organ Class Preferred Term	**Number of Subjects (%) by Treatment**	
	Isavuconazole 100 mg (n = 6)	**Isavuconazole 100 mg + LPV/RTV (n = 7)**
Overall	2 (33.3)	1 (14.3)
Gastrointestinal disorders	1 (16.7)	0
Nausea	1 (16.7)	0
Nervous system disorders	1 (16.7)	1 (14.3)
Headache	1 (16.7)	1 (14.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	1 (14.3)
Myalgia	0	1 (14.3)

The SAF included all randomized subjects who received at least one dose of study drug.

SAF: Safety analysis set; n: number of subjects

Source: 9766-CL-0035 試験 CSR Table 12.6.1.2.1（5.3.3.4-17）

表 34-8 治験薬投与後に発現した有害事象の概要 (SAF) – 試験パート 2

	Number of Subjects (%) by Treatment		
	Isavuconazole 200 mg (n = 18)	**LPV/RTV (n = 19)**	**Isavuconazole 200 mg + LPV/RTV (n = 18)**
Subjects experiencing AEs	11 (61.1)	14 (73.7)	13 (72.2)
Number of AEs	22	38	57
Subjects experiencing drug-related AEs†	10 (55.6)	12 (63.2)	13 (72.2)
Number of drug-related AEs	19	28	52
Subjects Experiencing AEs leading to permanent discontinuation of study drug	0	1 (5.3)	2 (11.1)
Number of AEs leading to permanent discontinuation of study drug	0	1	2
Subjects experiencing drug-related AEs† leading to permanent discontinuation of study drug	0	1 (5.3)	2 (11.1)
Number of drug-related AEs† leading to permanent discontinuation of study drug	0	1	2

The SAF included all randomized subjects who received at least one dose of study drug.

LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir; SAF: Safety analysis set; AE: adverse event; n: number of subjects.

† Possible or probable, as assessed by the Investigator, or records where relationship is missing.

Source: 9766-CL-0035 試験 CSR Table 12.6.1.1.2（5.3.3.4-17）

表 34-9 治験薬投与後に発現した有害事象 (SAF) – 試験パート 2 (1)

MedDRA (v12.1) System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) by Treatment		
	Isavuconazole 200 mg (n = 18)	**LPV/RTV (n = 19)**	**Isavuconazole 200 mg + LPV/RTV (n = 18)**
Overall	11 (61.1)	14 (73.7)	13 (72.2)
Gastrointestinal disorders	3 (16.7)	12 (63.2)	11 (61.1)
Diarrhoea	0	9 (47.4)	4 (22.2)
Nausea	1 (5.6)	0	8 (44.4)
Abdominal pain	0	5 (26.3)	2 (11.1)
Vomiting	0	2 (10.5)	1 (5.6)
Dry mouth	1 (5.6)	0	1 (5.6)
Flatulence	1 (5.6)	1 (5.3)	0
Paraesthesia oral	0	0	2 (11.1)
Abdominal distension	1 (5.6)	0	0
Dyspepsia	0	0	1 (5.6)
Faeces discoloured	0	0	1 (5.6)
Frequent bowel movements	0	0	1 (5.6)
Haematochezia	0	1 (5.3)	0
Haemorrhoids	0	1 (5.3)	0
Hypoaesthesia oral	0	0	1 (5.6)
Lip dry	0	0	1 (5.6)
Nervous system disorders	6 (33.3)	6 (31.6)	8 (44.4)
Headache	2 (11.1)	2 (10.5)	3 (16.7)
Dizziness	2 (11.1)	3 (15.8)	1 (5.6)
Somnolence	3 (16.7)	2 (10.5)	1 (5.6)
Paraesthesia	2 (11.1)	0	2 (11.1)
Dysgeusia	0	0	2 (11.1)
Presyncope	0	2 (10.5)	0
Migraine	0	0	1 (5.6)
General disorders and administrative site conditions	2 (11.1)	1 (5.3)	4 (22.2)
Asthenia	0	1 (5.3)	1 (5.6)
Fatigue	0	0	1 (5.6)
Feeling drunk	1 (5.6)	0	0
Feeling hot	0	0	1 (5.6)
Hangover	1 (5.6)	0	0
Influenza-like illness	0	0	1 (5.6)
Xerosis	0	0	1 (5.6)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (5.6)	3 (15.8)	2 (11.1)
Myalgia	0	1 (5.3)	1 (5.6)
Flank Pain	1 (5.6)	1 (5.3)	0
Musculoskeletal discomfort	0	1 (5.3)	0
Musculoskeletal stiffness	0	0	1 (5.6)
Vascular disorders	1 (5.6)	2 (10.5)	3 (16.7)
Hot flush	0	2 (10.5)	2 (11.1)
Orthostatic hypotension	0	0	1 (5.6)
Phlebitis	1 (5.6)	0	0

表 34-9 治験薬投与後に発現した有害事象 (SAF) – 試験パート 2 (2)

MedDRA (v12.1) System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) by Treatment		
	Isavuconazole 200 mg (n = 18)	LPV/RTV (n = 19)	Isavuconazole 200 mg + LPV/RTV (n = 18)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (16.7)	1 (5.3)	1 (5.6)
Rash	2 (11.1)	0	1 (5.6)
Dry Skin	1 (5.6)	0	0
Rash pruritic	0	1 (5.3)	0
Infections and infestations	1 (5.6)	1 (5.3)	2 (11.1)
Nasopharyngitis	0	0	1 (5.6)
Pharyngitis	0	0	1 (5.6)
Upper respiratory tract infection	0	1 (5.3)	0
Vulvovaginal candidiasis	1 (5.6)	0	0
Eye disorders	0	0	3 (16.7)
Dry eye	0	0	2 (11.1)
Vision blurred	0	0	1 (5.6)
Psychiatric disorders	0	1 (5.3)	1 (5.6)
Insomnia	0	1 (5.3)	0
Nightmare	0	0	1 (5.6)
Ear and labyrinth disorders	1 (5.6)	0	0
Ear pain	1 (5.6)	0	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	0	0	1 (5.6)
Cough	0	0	1 (5.6)
Dry throat	0	0	1 (5.6)

The SAF included all randomized subjects who received at least one dose of study drug.

SAF: Safety analysis set; n: number of subjects; LPV/RTV: Lopinavir/Ritonavir

Source: 9766-CL-0035 試験 CSR Table 12.6.1.2.2（5.3.3.4-17）

34.2.4 結論

試験パート 1

試験パート 1 では、イサブコナゾールの反復経口投与時（負荷用量として 100 mg 1 日 3 回を 2 日間経口投与後、100 mg を 1 日 1 回 11 日間経口投与）の AUC_{tau} および C_{max} は、イサブコナゾールの単独投与時と比較して、LPV/RTV（400 mg/100 mg 1 日 2 回を 13 日間）との併用により、それぞれ 113%および 96%高値を示した。イサブコナゾールのトラフ濃度は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、LPV/RTV との併用により、約 2 倍高値を示した。

試験パート 2

試験パート 2 では、イサブコナゾールの反復経口投与時（負荷用量として 200 mg 1 日 3 回を 2 日間経口投与後、200 mg を 1 日 1 回 11 日間経口投与）の AUC_{tau} および C_{max} は、イサブコナゾールの単独投与時と比較して、LPV/RTV（400 mg/100 mg 1 日 2 回を 13 日間）との併用により、それぞれ 96%および 74%高値を示した。イサブコナゾールのトラフ濃度は、イサブコナゾールの単独投与時と比較して、LPV/RTV との併用により、約 2 倍高値を示した。

LPV の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均は、LPV/RTV の単独投与時と比較して、イサブコナゾールとの併用により、それぞれ 27%および 23%低値であった。

RTV の AUC_{tau} および C_{max} の幾何平均は、LPV/RTV の単独投与時と比較して、イサブコナゾールとの併用により、それぞれ 31%および 33%低値であった。

本試験では、イサブコナゾール 200 mg の反復投与は安全で良好な忍容性を示した。LPV/RTV を単独で反復投与したとき、あるいは LPV/RTV をイサブコナゾールと反復投与したときに、胃腸障害の AE の発現割合が高かったことから、胃腸障害の AE は LPV/RTV に起因している可能性が高い。そのため、イサブコナゾールの用量調節は必要ではない。

35. 9766-CL-0040 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-18］

35.1 概要

35.1.1 試験の標題

健康成人を対象として、定常状態のケトコナゾールがイサブコナゾールの単回投与薬物動態に及ぼす影響を検討する第 I 相、無作為化、非盲検、2 群並行群間試験

35.1.2 治験責任医師

[redacted] MD, PhD

35.1.3 治験実施医療機関

[redacted]（ウィスコンシン州ウェストベンド）

35.1.4 公表文献

現時点ではなし

35.1.5 試験期間

試験期間：1 ヵ月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

35.1.6 開発フェーズ

I 相

35.1.7 試験の目的

35.1.7.1 主要目的

主要目的は、定常状態のケトコナゾールが、イサブコナゾール単回投与後のイサブコナゾールおよび推定代謝物（該当する場合）の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

35.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与時およびケトコナゾールとの併用投与時の安全性および忍容性を評価することであった。

35.1.8 試験方法

本試験は、非盲検、無作為化、2 群並行群間、薬物相互作用試験であった。被験者を 2 つの群のいずれかに無作為に割り付けた。第 1 群に無作為に割り付けた被験者には、Day 1 にイサブコナゾール 200 mg を単回経口投与した。第 2 群に無作為に割り付けた被験者には、Day 1～

24 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与し、Day 4 にイサブコナゾール 200 mg を経口投与した。

35.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数、登録被験者数、解析被験者数はいずれも 24 例であった。

35.1.10 診断と主な選択基準

心機能が正常で、ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 の 18～55 歳男女を、試験対象とした。臨床的に重要な不整脈の既往、伝導遅延｛心電図 (ECG) 上の QTcF が男性で 430 msec 超または女性で 450 msec 超の場合など｝または心臓異常の既往がある者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図異常があるか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) および／または総ビリルビン (TBL) 値が正常範囲外の被験者は、試験対象から除外した。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者も、試験対象から除外した。

35.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

ケトコナゾール 200 mg（200 mg 経口錠 ; ロット番号 : 3028817）は、第 2 群に経口投与した。

イサブコナゾール 200 mg（100 mg カプセル ; ロット番号 : 2048-11101）は、第 1 群では Day 1 に単回経口投与し、第 2 群では Day 4 に単回経口投与した。

35.1.12 投与期間（または試験期間）

第 1 群では、Day 1 にイサブコナゾール 200 mg を単回経口投与した。安全性評価のため、Day 22 まで追跡調査した。本試験では、フォローアップ来院を行わなかった。

第 2 群では、Day 1～24 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与し、Day 4 にイサブコナゾール 200 mg を単回経口投与した。安全性評価のため、Day 25 まで追跡調査した。本試験では、フォローアップ来院を行わなかった。

35.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

35.1.14 評価基準

35.1.14.1 薬物動態

ケトコナゾールおよびイサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。以下の薬物動態パラメータを算出した。

- Day 1（第 1 群）および Day 4（第 2 群）におけるイサブコナゾールの（血漿中）薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：t_{max}、V_z/F、CL/F および $t_{1/2}$

- ケトコナゾールの（血漿中）薬物動態パラメータ：
  - Day 2（第 2 群）：C_{trough}
  - Day 3 および Day 4（第 2 群）：AUC_{tau}、C_{max} および t_{max}

35.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体診察、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE（急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、潜在的な眼毒性、潜在的な過敏症および潜在的な肝毒性）を評価した。潜在的な薬物性肝障害 (DILI) を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。肝毒性は、3 つの方法、すなわち、潜在的な DILI、注目すべき AE と、ALT、AST、総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量により評価した。

35.1.15 統計手法

治験依頼者が作成した無作為割付表に従って、被験者を第 1 群または第 2 群に無作為に割り付けた。

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  各予定評価時点および予定評価日におけるケトコナゾールおよびイサブコナゾールとその推定代謝物の血漿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。

  各予定評価日におけるケトコナゾールおよびイサブコナゾールの薬物動態パラメータの記述統計量も提示した。

  定常状態のケトコナゾールがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{last}、C_{max} および AUC_{inf} の対数変換値について、投与条件を因子とする分散分析 (ANOVA) を実施した。上記の薬物動態パラメータについて、イサブコナゾール単独投与時（第 1 群、Day 1）に対するケトコナゾールとイサブコナゾールの併用投与時（第 2 群、Day 4）の幾何平均比の 90%信頼区間を算出した。

  イサブコナゾールがケトコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、ケトコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} の対数変換値を解析した。上記の薬物動態パラメータについて、ケトコナゾール単独投与時（第 2 群、Day 3）に対するケトコナゾールとイサブコナゾールの併用投与時（第 2 群、Day 4）の幾何平均比の 90%信頼区間を算出した。

- 安全性

  有害事象 (AE) は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係が否定できない TEAE、中止に至った TEAE、重篤な TEAE およびいずれかの投与条件下で 2 例以上に認められた TEAE（重篤な AE 以外）の発現例数および発現割合を、各投与条件について器官別大分類別および基本語別に要約した。治験薬との因果関係が否定できない TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリー

が「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて投与条件別に要約した。

35.2 結果／結論の要約

35.2.1 症例の内訳

健康被験者 24 例を本試験に組み入れた。全例が試験を完了した（表 35-1）。

表 35-1 被験者の内訳

Parameter	Category	Isavuconazole Alone (n = 12)	Ketoconazole + Isavuconazole (n = 12)	Overall (n = 24)
		n (%)	n (%)	n (%)
Analysis Set	Safety analysis set	12 (100)	12 (100)	24 (100)
	Pharmacokinetic analysis set	12 (100)	12 (100)	24 (100)
Study Discontinuation†	Yes	0	0	0
	No	12 (100)	12 (100)	24 (100)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).
† Subjects who did not complete the study through Day 22 for Arm 1 or Day 25 for Arm 2.
Source: 9766-CL-0040 試験 CSR Tables 12.1.1.1 and 12.1.1.2（5.3.3.4-18）

第 1 群の 12 例中 6 例 (50.0%) および第 2 群の 12 例中 8 例 (66.7%) が男性であった。2 つの試験群のいずれにおいても組み入れられた被験者の大半が白人｛12 例中 7 例 (58.3%) ｝であった。人口統計学的および他の基準値の特性を表 35-2 に要約する。

表 35-2 人口統計学的および他の基準値の特性の要約 (1)

Parameter	Category/Statistic	Isavuconazole Alone (n = 12)	Ketoconazole + Isavuconazole (n = 12)	Overall (n = 24)
Sex, n (%)	Male	6 (50.0)	8 (66.7)	14 (58.3)
	Female	6 (50.0)	4 (33.3)	10 (41.7)
Race, n (%)	White	7 (58.3)	7 (58.3)	14 (58.3)
	Black or African American	4 (33.3)	4 (33.3)	8 (33.3)
	Other	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (8.3)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	10 (83.3)	9 (75.0)	19 (79.2)
	Hispanic or Latino	2 (16.7)	3 (25.0)	5 (20.8)
Age (years)	Mean (SD)	35.3 (12.24)	30.1 (9.32)	32.7 (10.97)
	Median	35.0	27.5	29.5
	Minimum – Maximum	19 – 52	19 – 53	19 – 53
Weight (kg)	Mean (SD)	73.83 (11.049)	76.97 (14.161)	75.40 (12.524)
	Median	73.50	76.45	75.80
	Minimum – Maximum	56.6 – 93.7	49.7 – 98.5	49.7 – 98.5
Height (cm)	Mean (SD)	168.3 (6.64)	169.9 (10.16)	169.1 (8.43)
	Median	169.0	173.3	172.8
	Minimum – Maximum	156.0 – 175.5	153.0 – 182.0	153.0 – 182.0

表 35-2 人口統計学的および他の基準値の特性の要約 (2)

Parameter	Category/Statistic	Isavuconazole Alone (n = 12)	Ketoconazole + Isavuconazole (n = 12)	Overall (n = 24)
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.12 (4.049)	26.53 (3.579)	26.33 (3.743)
	Median	25.60	27.25	25.95
	Minimum – Maximum	18.7 – 31.8	19.9 – 30.6	18.7 – 31.8

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set).
Arm 1: Isavuconazole dosing 200 mg on day 1; Arm 2: Ketoconazole dosing 200 mg twice daily on days 1 through 24, isavuconazole dosing 200 mg on day 4.
BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared).
Source: 9766-CL-0040 試験 CSR Table 12.1.2（5.3.3.4-18）

曝露状況：第 1 群には、イサブコナゾール 200 mg を単回経口投与した。第 2 群には、Day 1～24 にケトコナゾール 200 mg を 1 日 2 回（1 日の総投与量は 400 mg）反復経口投与し、Day 4 にイサブコナゾール 200 mg を単回経口投与した。両試験群のすべての被験者において、すべての治験薬投与を完了した。

35.2.2 薬物動態

イサブコナゾール 200 mg の単回経口投与後の曝露量は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、定常状態のケトコナゾール（200 mg 1 日 2 回）との併用投与時に 5.2 倍高値であった。

ケトコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} は、ケトコナゾール単独投与時と比較して、イサブコナゾール 200 mg 単回投与との併用時にそれぞれ 27%および 18%高値であった。

ケトコナゾールがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響の結果を表 35-3 に示し、イサブコナゾールがケトコナゾールの薬物動態に及ぼす影響の結果を表 35-4 に示す。

表 35-3 ケトコナゾールがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響の統計解析

Parameter	Isavuconazole Alone (Reference)		Ketoconazole + Isavuconazole (Test)		Ratio (%) Test/ Reference‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean†	n	Geometric Mean†		
AUC_{inf} (h･ng/mL)	12	82309	12	429681	522	(409, 666)
AUC_{last} (h･ng/mL)	12	62934	12	234630	373	(319, 435)
C_{max} (ng/mL)	12	2183	12	2377	109	(93, 127)

All subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).
Results are based on analysis of variance (ANOVA) with treatment as a factor performed on natural log-transformed parameters.
Subjects received ketoconazole bid on days 1 through 24 and a single dose of isavuconazole on day 4.
†The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.
Source: 9766-CL-0040 試験 CSR Table 12.4.3.1（5.3.3.4-18）

表 35-4 イサブコナゾールがケトコナゾールの薬物動態に及ぼす影響の統計解析

Parameter	Ketoconazole Alone (Reference)		Ketoconazole + Isavuconazole (Test)		Ratio (%) Test/ Reference‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean†	n	Geometric Mean†		
AUC_{tau} (h･μg/mL)	12	28.90	12	36.71	127	112, 144
C_{max} (μg/mL)	12	4.534	12	5.371	118	105, 134

All subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).
Results were based on a mixed effects model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.
Subjects received ketoconazole bid on days 1 through 24 and a single dose of isavuconazole on day 4.
†The exponentiated values of the least squares mean were based on natural log-transformed data.
‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.
Source: 9766-CL-0040 試験 CSR Table 12.4.3.2（5.3.3.4-18）

35.2.3 安全性

第 1 群に組み入れた 12 例のうち、イサブコナゾール単独投与後に TEAE が 1 件以上発現した被験者は 2 例 (16.7%) であった。第 2 群に組み入れた 12 例のうち、イサブコナゾールとケトコナゾールの併用投与後に TEAE が 1 件以上発現した被験者は 5 例 (41.7%) であった。第 2 群に組み入れられた被験者では、Day 1～4 のケトコナゾール単独投与期間（イサブコナゾール投与前）に TEAE は発現しなかった（表 35-5）。

治験薬との因果関係が否定できない AE が発現した被験者はなかった。試験期間中、死亡および重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った AE を発現した被験者はなかった。試験期間中に注目すべき AE は認められなかった。

胃腸障害の発現割合は、ケトコナゾールとイサブコナゾールの併用投与時｛12 例中 3 例 (25.0%) ｝に、イサブコナゾール単独投与時｛12 例中 1 例 (8.3%) ｝またはケトコナゾール単独投与時（0 例）と比較して高かった（表 35-5）。

2 例（ケトコナゾールとイサブコナゾールの併用投与群）で、軽度のクレアチニン増加が、ケトコナゾール単独投与期間（ケトコナゾールとイサブコナゾールの併用投与前）から認められた。バイタルサインおよび心電図所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

表 35-5 治験薬投与後に発現した有害事象

System Organ Class MedDRA (v 12.1) Preferred Term†	Number of Subjects (%) by Treatment		
	ARM 1 (n = 12)	ARM 2 (n = 12)	
	Isavuconazole Alone	Ketoconazole Alone	Ketoconazole + Isavuconazole
Overall	2 (16.7)	0	5 (41.7)
Gastrointestinal Disorders	**1 (8.3)**	**0**	**3 (25.0)**
Abdominal discomfort	0	0	1 (8.3)
Abdominal pain	0	0	1 (8.3)
Constipation	1 (8.3)	0	0
Diarrhea	0	0	1 (8.3)
Nausea	0	0	1 (8.3)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**1 (8.3)**	**0**	**1 (8.3)**
Dermatitis contact	1 (8.3)	0	0
Pruritus	0	0	1 (8.3)
Infections and Infestations	**0**	**0**	**1 (8.3)**
Paronychia	0	0	1 (8.3)
Nervous System Disorders	**0**	**0**	**1 (8.3)**
Headache	0	0	1 (8.3)

All subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set).
Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event. Arm 1: Isavuconazole Alone: Day 1 postdose through end of study; Arm 2: Ketoconazole Alone: Day 1 postdose through predose isavuconazole on day 4; Ketoconazole with Isavuconazole: Day 4 postdose isavuconazole through end of study.
† Sorting order: descending in incidence of test drug total by SOC, and within that descending order by preferred term; MedDRA (v12.1).
Source: 9766-CL-0040 試験 CSR Table 12.6.1.2（5.3.3.4-18）

35.2.4 結論

イサブコナゾール 200 mg の単回経口投与後の曝露量 (AUC_{inf}) は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、定常状態のケトコナゾール（200 mg 1 日 2 回）との併用投与時に 5.2 倍高値であった。

ケトコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} は、ケトコナゾール単独投与時と比較して、イサブコナゾール 200 mg 単回投与との併用時にそれぞれ 27%および 18%高値であった。

イサブコナゾールとケトコナゾールが臨床現場で同時に投与されることはないと予想される。TEAE の総発現割合は、イサブコナゾールとケトコナゾールの併用投与時にイサブコナゾール単独投与時と比較して高かった。個々の AE については、胃腸障害の AE の発現割合が、イサブコナゾールとケトコナゾールの併用投与時にイサブコナゾール単独投与時と比較して高かった。いずれの AE も軽度で、ほとんどが薬物治療なしで回復した。

試験期間中、死亡および SAE は認められず、試験中止例はなかった。

2 例（ケトコナゾールとイサブコナゾールの併用投与群）で、軽度のクレアチニン増加が、ケトコナゾール単独投与期間（ケトコナゾールとイサブコナゾールの併用投与前）から認められた。バイタルサインおよび心電図所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。

本試験では、イサブコナゾール単独投与時および定常状態のケトコナゾール（200 mg 1 日 2 回）併用投与時のイサブコナゾールの単回経口投与は、安全で忍容性は良好であった。

36. 9766-CL-0042 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-19］

36.1 概要

36.1.1 試験の標題

健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がデキストロメトルファン単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検、逐次試験

36.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

36.1.3 治験実施医療機関

[redacted]

36.1.4 公表文献

Yamazaki T, Desai A, Goldwater R, Han D, Howieson C, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Effects of Isavuconazole Coadministration With the Cytochrome P450 Enzyme Substrates Bupropion, Repaglinide, Caffeine, Dextromethorphan, and Methadone in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):54-65.

36.1.5 試験期間

1 ヵ月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

36.1.6 開発フェーズ

I 相

36.1.7 試験の目的

36.1.7.1 主要目的

主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がデキストロメトルファンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

36.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与時およびデキストロメトルファンとの併用投与時の安全性および忍容性を評価することであった。

36.1.8 試験方法

本試験は、健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がデキストロメトルファンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する単施設、非盲検、逐次投与試験であった。すべての被験者に同じ投与を同じ順序で行った（デキストロメトルファン単独投与、イサブコナゾール単独投与、デキストロメトルファンとイサブコナゾールの併用投与）。各被験者の CYP2D6 予測表現型を確認するため、Day 1 の投与前に全血検体を採取した。

36.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数および登録被験者数は 24 例、解析被験者数は 23 例であった。

36.1.10 診断と主な選択基準

心機能が正常で、ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 の 18～55 歳男女を、試験対象とした。臨床的に重要な不整脈の既往、伝導遅延｛心電図 (ECG) 上の QTcF が男性で 430 msec 超、女性で 450 msec 超の場合など｝または心臓異常の既往がある者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図異常を有するか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) および／または総ビリルビン (TBL) 値が正常範囲外の者は、試験対象から除外した。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液系疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者も、試験対象から除外した。

36.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

第 III 相試験では、イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号：2048-11104A）の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回経口投与した。本試験では、第 III 相試験との整合性を図るため、イサブコナゾールを同じ方法で投与した。

デキストロメトルファン（15 mg 錠；Robitussen Long-acting CoughGels®、ロット番号：2461IRA）を 30 mg の用量で、Day 1 および Day 10 に単回経口投与した。Day 10 の投与はイサブコナゾールとの併用投与とした。

36.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者にイサブコナゾール 600 mg（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間反復投与した後、200 mg を 1 日 1 回、4 日間反復投与した。Day 1 および Day 10 には、各被験者にデキストロメトルファン 30 mg も投与した。Day −1 に治験実施医療機関に来院後、Day 12 まで入院とした。フォローアップ来院日を Day 21±2 とした。

36.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

36.1.14 評価基準

36.1.14.1 薬物動態

デキストロメトルファン、デキストロルファンおよびイサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。以下の薬物動態パラメータを算出した。

- Day 1 および Day 10 におけるデキストロメトルファンの（血漿中）薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：T_{max}、V_z/F、CL/F および $T_{1/2}$
- Day 1 および Day 10 におけるデキストロルファンの（血漿中、副次）薬物動態パラメータ：
  - AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max} および $T_{1/2}$
- イサブコナゾールの（血漿中、副次）薬物動態パラメータ：
  - Day 8～Day 13：C_{trough}
  - Day 9 および Day 10：AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

36.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査所見、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE（急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、潜在的な眼毒性、潜在的な過敏症および潜在的な肝毒性）を評価した。潜在的な薬物性肝障害を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。

肝毒性は、潜在的な薬物性肝障害、注目すべき AE と ALT、AST、TBL およびアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量の 3 つの方法で評価した。

36.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

➢ 薬物動態

予定した各評価日時におけるデキストロメトルファン、デキストロルファンおよびイサブコナゾールとその推定代謝物の血漿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。

デキストロメトルファン、デキストロルファンおよびイサブコナゾールの薬物動態パラメータの記述統計量は、評価日別、被験者全体および CYP2D6 予測表現型別で提示した。

イサブコナゾールがデキストロメトルファンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、デキストロメトルファンの血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を、投与条件（デキストロメトルファン単独投与、デキストロメトルファンとイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。主要血漿中薬物動態パラメータについて、デキストロメトルファン単独投与 (Day 1) に対するデキストロメトルファンとイサブコナゾールの併用投与 (Day 10) の幾何平均比の 90%信頼区間を算出した。CYP2D6 予測表現型（結果が得られた場合）を固定効果として、モデルに投

入した。デキストロルファンの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} についても、同様の解析を実施した。

- 安全性

有害事象 (AE) は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、重篤な TEAE およびいずれかの投与条件下で 2 例以上に発現した TEAE（重篤な AE を除く）の発現例数および発現割合を、各投与条件について器官別大分類および基本語 (PT) 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて投与条件別に要約した。

36.2 結果／結論の要約

36.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 24 例が本試験に組み入れられ、23 例が試験を完了した（表 36-1）。

表 36-1 被験者の内訳

Parameter	Category	Total (n = 24)
		n (%)
Analysis Set	Safety analysis set	24 (100)
	Pharmacokinetic analysis set	24 (100)
Study Discontinuation†	Yes	1 (4.2)
	No	23 (95.8)
Primary Reason for Discontinuation‡	Adverse event	1 (4.2)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

† Subjects who did not complete the study through follow-up.

‡ For every subject only the primary reason for discontinuation was collected.

Source: 9766-CL-0042 試験 CSR Section 6.1, Tables 12.1.1.1 and 12.1.1.2（5.3.3.4-19）

24 例のうち、17 例 (70.8%) が男性であり、7 例 (29.2%) が女性であった。本試験に組み入れられた被験者の大半が黒人／アフリカ系アメリカ人｛24 例中 15 例 (62.5%) ｝であった。人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 36-2 に要約する。

本試験に組み入れられた 24 例の CYP2D6 予測表現型は、12 例が intermediate metabolizer、12 例が extensive metabolizer であった。

表 36-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 24)
Sex, n (%)	Male Female	17 (70.8) 7 (29.2)
Race, n (%)	White Black or African American Asian American Indian or Alaska Native Native Hawaiian or Other Pacific Islander Other	8 (33.3) 15 (62.5) 1 (4.2) 0 0 0
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino Hispanic or Latino	21 (87.5) 3 (12.5)
Age (years)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	35.3 (9.57) 34.0 21 – 53
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	84.24 (13.943) 84.90 53.5 – 108.2
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	175.67 (8.570) 177.0 161 – 196
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	27.19 (3.361) 28.35 20.6 – 31.8

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set).
BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared).
Source: 9766-CL-0042 試験 CSR Section 6.3, Table 12.1.2 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-19）

1 例を除く全例が、デキストロメトルファンとイサブコナゾールの併用投与を受けた。23 例で投与が完了し、1 例ですべての治験薬投与が完了しなかった。同被験者は、デキストロメトルファンの初回投与と、イサブコナゾールの Day 6 および Day 7 の 1 日 3 回投与およびその後の Day 8 の 200 mg 投与を受けた（イサブコナゾールの総投与量：1,400 mg）。Day 8 の投与後に、AE のため治験薬投与を中止した。

36.2.2 薬物動態

イサブコナゾールがデキストロメトルファンの薬物動態に及ぼす影響に関する結果を、表 36-3 に示す。

デキストロメトルファンの AUC_{inf} および AUC_{last} の幾何平均は、デキストロメトルファンの単独投与時と比較して、デキストロメトルファンとイサブコナゾールの併用投与時に、それぞれ 18%および 23%高値を示した。C_{max} の幾何平均は 17%高値を示した。CYP2D6 予測表現型は結果に影響を及ぼさなかった。

表 36-3 イサブコナゾールがデキストロメトルファンの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Dextromethorphan Alone (Day 1) n	Dextromethorphan Alone (Day 1) Geometric Mean†	Dextromethorphan + Isavuconazole (Day 10) n§	Dextromethorphan + Isavuconazole (Day 10) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 10/Day 1‡	90% CI for Ratio‡
AUC_{last} (h･ng/mL)	24	15.2	23	18.7	123	(106, 142)
AUC_{inf} (h･ng/mL)	22	18.6	21	21.8	118	(102, 135)
C_{max} (ng/mL)	24	2.00	23	2.35	117	(102, 135)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

Results were based on a mixed effects model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect. The model includes CYP2D6 predicted phenotype as a fixed effect.

Subjects received dextromethorphan on day 1 and day 10; isavuconazole on day 6 through day 12.

§ One subject discontinued on day 8.

†The exponentiated value of the geometric least squares means were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0042 試験 CSR Section 8.1.1.2, Table 12.4.3.1（5.3.3.4-19）

イサブコナゾールとデキストロルファンの併用投与をデキストロルファンの単独投与と比較した統計学的評価の結果を表 36-4 に示す。

デキストロルファンの AUC_{inf} および AUC_{last} の幾何平均は、デキストロメトルファンの単独投与時と比較して、デキストロメトルファンとイサブコナゾールの併用時に 4%高値を示した。これに対し、C_{max} の幾何平均は 2%低値を示した。

表 36-4 イサブコナゾールがデキストロルファンの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Dextromethorphan Alone (Day 1) n	Dextromethorphan Alone (Day 1) Geometric Mean†	Dextromethorphan + Isavuconazole (Day 10) n§	Dextromethorphan + Isavuconazole (Day 10) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 10/Day 1‡	90% CI for Ratio‡
AUC_{last} (h･ng/mL)	24	1961	23	2036	104	(100, 108)
AUC_{inf} (h･ng/mL)	24	1991	23	2066	104	(100, 107)
C_{max} (ng/mL)	24	315.5	23	308.3	98	(93, 103)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect. The model includes CYP2D6 predicted phenotype as a fixed effect.

Subjects received dextromethorphan on day 1 and day 10; isavuconazole on day 6 through day 12.

§ One subject discontinued on day 8.

†The exponentiated value of the geometric least squares means were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0042 試験 CSR Section 8.1.2.2, Table 12.4.3.2（5.3.3.4-19）

デキストロメトルファンがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響の統計学的評価の結果を表 36-5 に示す。

イサブコナゾールの AUC_{tau} の幾何平均は、イサブコナゾールの単独投与時と比較して、イサブコナゾールとデキストロメトルファンの併用時に 3%高値を示した。C_{max} の幾何平均は 9%高値を示した。

表 36-5 デキストロメトルファンがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Isavuconazole Alone (Day 9)		Dextromethorphan + Isavuconazole (Day 10)		Ratio (%) Day 9/Day 1‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean†	n§	Geometric Mean†		
AUC_{tau} (h･ng/mL)	23	86418	23	89424	103	(101, 106)
C_{max} (ng/mL)	23	5546	23	6034	109	(105, 113)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect. The model includes CYP2D6 predicted phenotype as a fixed effect.

Subjects received dextromethorphan on day 1 and day 10; isavuconazole on day 6 through day 12.

§ One subject discontinued on day 8.

†The exponentiated value of the geometric least squares means were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0042 試験 CSR Section 8.1.3.2, Table 12.4.3.3（5.3.3.4-19）

デキストロメトルファンの単回投与は、イサブコナゾールのトラフ濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。

36.2.3 安全性

本試験に組み入れられた 24 例のうち、デキストロメトルファン単独投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は 4.2%であった。イサブコナゾール単独投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 24 例中 11 例 (45.8%) であった。イサブコナゾールとデキストロメトルファンの併用投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 23 例中 9 例 (39.1%) であった（表 36-6）。

治験薬との因果関係がある AE の発現例数は 12 例 (50.0%) であり、投与条件別の発現例数は、デキストロメトルファン単独投与時が 1 例 (4.2%) 、イサブコナゾール単独投与時が 8 例 (33.3%) 、イサブコナゾールとデキストロメトルファンの併用投与時が 6 例 (26.1%) であった。

TEAE の程度はいずれも軽度であった。試験期間中に死亡は認められなかった。イサブコナゾール単独投与時に、SAE が 1 例に 2 件（口囲のしびれ、ならびに右腕および右脚のしびれ）認められ、同被験者は治験薬の投与中止に至った。

表 36-6 治験薬投与後に発現した有害事象の概要

Number and Percent of Subjects Who	Number of Subjects (%) by Treatment			Overall (n = 24)
	Dextromethorphan Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 24)	Dextromethorphan + Isavuconazole (n = 23)	
Experienced an AE	1 (4.2)	11 (45.8)	9 (39.1)	16 (66.7)
Experienced a drug-related AE†	1 (4.2)	8 (33.3)	6 (26.1)	12 (50.0)
Experienced death	0	0	0	0
Experienced an SAE	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Experienced a drug-related SAE†	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Experienced an AE leading to permanent discontinuation of study drug	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Experienced a drug-related AE leading to permanent discontinuation of study drug†	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set).
Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event.
Subjects received dextromethorphan on day 1 and day 10; isavuconazole on day 6 through day 12.
AE: adverse event; SAE: serious adverse event.
† Possible or probable, as assessed by the Investigator, or records where relationship is missing.
Source: 9766-CL-0042 試験 CSR Section 9.1.1, Table 12.6.1.1（5.3.3.4-19）

TEAE の要約を表 36-7 に示す。

神経系障害および胃腸障害の発現割合はいずれも、デキストロメトルファン単独投与時｛それぞれ 24 例中 1 例 (4.2%) および 0 例｝と比較して、イサブコナゾールとデキストロメトルファンの併用投与時｛それぞれ 23 例中 2 例 (8.7%) および 23 例中 5 例 (21.7%) ｝およびイサブコナゾール単独投与時｛それぞれ 24 例中 5 例 (20.8%) および 24 例中 3 例 (12.5%) ｝の方が高かった。下痢の発現割合は、イサブコナゾール単独投与時 (0%) と比較して、イサブコナゾールとデキストロメトルファンの併用投与時｛23 例中 4 例 (17.4%) ｝の方が高かった。

表 36-7 いずれかの投与群で 2 例以上に治験薬投与後に発現した有害事象（SAE を除く）

MedDRA (v 12.1) System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) by Treatment			Overall (n = 24)
	Dextromethorphan Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 24)	Dextromethorphan + Isavuconazole (n = 23)	
Overall	1 (4.2)	6 (25.0)	7 (30.4)	10 (41.7)
Nervous System Disorders	**1 (4.2)**	**5 (20.8)**	**2 (8.7)**	**7 (29.2)**
Somnolence	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.7)	4 (16.7)
Dizziness	0	3 (12.5)	0	3 (12.5)
Gastrointestinal Disorders	**0**	**3 (12.5)**	**5 (21.7)**	**5 (20.8)**
Diarrhea	0	0	4 (17.4)	4 (16.7)
Abdominal pain upper	0	2 (8.3)	2 (8.7)	3 (12.5)
Nausea	0	1 (4.2)	2 (8.7)	3 (12.5)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set).

Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event.

Subjects received dextromethorphan on day 1 and day 10; isavuconazole on day 6 through day 12.

Source: 9766-CL-0042 試験 CSR Section 9.1.1, Table 12.6.1.6（5.3.3.4-19）

イサブコナゾール単独投与時に 1 例に 2 件の SAE が発現した。同被験者は、Day 7 に口囲のしびれ、ならびに右腕および右脚のしびれを発現した。いずれの SAE も軽度であり、イサブコナゾールとの因果関係が「多分関連あり」と判断された。これら 2 件が SAE と判定された理由は、治験責任医師により「その他の医学的に重大な状態」に分類されたためであった。同被験者は Day 8 に治験薬の投与を中止し、Day 8 が治験薬の最終投与日であった。口囲のしびれは Day 9 に回復し、右腕および右脚のしびれは Day 8 に回復した。SAE に対して、いかなる併用薬も投与されなかった。

試験期間中、4 例に 5 件の注目すべき AE（精神障害の AE：傾眠）が発現した。傾眠発現時の投与条件は、2 例で併用投与時、1 例でデキストロメトルファン単独投与時およびイサブコナゾール単独投与時、1 例でイサブコナゾール単独投与時であった。

1 例で血清クレアチニンの軽度上昇がフォローアップ期間中の Day 13 に認められた。1 例でアミラーゼの軽度上昇がデキストロメトルファン単独投与後の Day 4 から認められ、イサブコナゾール単独投与期間中に持続し、Day 10（2 つの治験薬の併用投与前）に回復した。

36.2.4 結論

本試験の結果、イサブコナゾール 200 mg/日を併用投与すると、デキストロメトルファンの曝露量が約 1.2 倍増加することが示された。デキストロメトルファンとイサブコナゾール 200 mg/日の併用投与時に、デキストロルファンの曝露量に臨床的に重要な増加は認められなかった。

神経系障害および胃腸障害に分類される AE の発現割合は、デキストロメトルファン単独投与時と比較して、デキストロメトルファンとイサブコナゾールの併用投与時およびイサブコナゾール単独投与時の方が高かったが、デキストロメトルファンとイサブコナゾールの併用投与時とイサブコナゾール単独投与時との間で、AE の発現割合に差は認められなかった。ただし、AE 下痢は例外であり、イサブコナゾール単独投与時と比較して、デキストロメトルファンと

イサブコナゾールの併用投与時の方が発現割合は高かった。このパターンは、治験薬との因果関係がある AE の解析でも認められた。

試験期間中に死亡は認められなかった。イサブコナゾール単独投与時 (Day 7) に 1 例に 2 件の SAE（口囲のしびれ、ならびに右腕および右脚のしびれ）が発現し、治験薬の投与を中止した。いずれの SAE も回復した（右腕および右脚のしびれは Day 8 に回復し、口囲のしびれは Day 9 に回復した）。

試験期間中、4 例に 5 件の注目すべき AE（精神障害の AE：傾眠）が発現した。傾眠発現時の投与条件は、2 例で併用投与時、1 例でデキストロメトルファン単独投与時およびイサブコナゾール単独投与時、1 例でイサブコナゾール単独投与時であった。

試験期間中、安全性臨床検査値のベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

本試験では、イサブコナゾール単独での反復投与およびデキストロメトルファン単回投与との併用での反復投与は、男女被験者で安全で良好な忍容性を示した。イサブコナゾールをデキストロメトルファンと併用する際には、デキストロメトルファンの用量調節の必要はないことが示唆された。

37. 9766-CL-0043 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-20］

37.1 概要

37.1.1 試験の標題

イサブコナゾールの反復投与がアトルバスタチン単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検試験

37.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

37.1.3 治験実施医療機関

[redacted]（フロリダ州マイアミ）

37.1.4 公表文献

Yamazaki T, Desai A, Goldwater R, Han D, Lasseter KC, Howieson C, et al. Pharmacokinetic Interactions Between Isavuconazole and the Drug Transporter Substrates Atorvastatin, Digoxin, Metformin, and Methotrexate in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):66-75.

37.1.5 試験期間

1 ヵ月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

37.1.6 開発フェーズ

I 相

37.1.7 試験の目的

37.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がアトルバスタチンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

37.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与時およびアトルバスタチンとの併用投与時の安全性および忍容性を評価することであった。

37.1.8 試験方法

本試験は、健康被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がアトルバスタチンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する単施設、非盲検、逐次投与試験であった。すべての被験者に同じ投与を同じ順序で行った（アトルバスタチン単独投与、イサブコナゾール単独投与、アトルバスタチンとイサブコナゾールの併用投与）。

37.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数、登録被験者数、解析被験者数はいずれも 24 例であった。

37.1.10 診断と主な選択基準

心機能が正常で、ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 の 18～55 歳男女を、試験対象とした。

臨床的に重要な不整脈、心停止または器質的心疾患の既往もしくは QT 延長症候群の家族歴がある者、治験実施医療機関への入院前 1 週間以内に症候性の感染症に罹患した者、治験薬投与前 30 日以内にワクチン接種を受けた者、臨床的に重要な心電図 (ECG) 異常がある者、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) またはアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) が正常範囲外の者のいずれかに該当する者は、試験対象から除外した。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者も、試験対象から除外した。

37.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号：2048-11104A）の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、第 III 相試験の治験実施計画書と同様に、負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回経口投与した。第 III 相試験との整合性を図るため、本試験では、イサブコナゾールを第 III 相試験と同じ方法で投与した。

アトルバスタチン 20 mg｛20 mg 錠、Lipitor® （リピトール® ; アトルバスタチンカルシウム錠）｝は、Day 1 および Day 12 に単回経口投与した。Day 12 の投与は、イサブコナゾールとの同時投与とした。

37.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者にアトルバスタチン 20 mg を Day 1 および Day 12 に単回投与した。各被験者にイサブコナゾール 200 mg（1 日 3 回）を 2 日間（Day 8 および Day 9）投与した後、200 mg を 1 日 1 回、5 日間（Day 10～Day 15）反復投与した。Day −1 に治験実施医療機関に来院させ、Day 16 まで入院させた。Day 24±2 にフォローアップのため、電話による評価を実施した。

37.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

37.1.14 評価基準

37.1.14.1 薬物動態

アトルバスタチンおよびイサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィー質量分析法を用いて測定した。以下の薬物動態パラメータを求めた。

- Day 1 および Day 12 におけるアトルバスタチンの以下の（血漿中）薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：T_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F および CL/F
- イサブコナゾールの以下の（血漿中、副次）薬物動態パラメータ：
  - Day 10～Day 16：C_{trough}
  - Day 11 および Day 12：AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

37.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE を評価した（急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、潜在的な眼毒性、潜在的な過敏症および潜在的な肝毒性）。潜在的な薬物性肝障害 (DILI) を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。肝毒性は、潜在的な DILI、注目すべき AE ならびに ALT、AST、総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量の 3 つの方法で評価した。

37.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  各評価時点および各評価日におけるアトルバスタチンおよびイサブコナゾールの血漿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。

  各評価日におけるアトルバスタチンおよびイサブコナゾールの薬物動態パラメータの記述統計量も提示した。

  イサブコナゾールがアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、アトルバスタチンの血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を、投与条件（アトルバスタチン単独投与、アトルバスタチンとイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。分母の自由度の調整（該当する場合）には Kenward-Rogers 法を使用した。主要薬物動態パラメータ（AUC_{inf}、C_{max} および AUC_{last}）について、Day 1（アトルバスタチン単独投与）に対する Day 12（アトルバスタチンとイサブコナゾールの併用投与）の幾何平均比の 90%信頼区間 (CI) を算出した。

- 安全性

  有害事象 (AE) は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、重篤な TEAE およびいずれ

かの投与条件下で 2 例以上に発現した TEAE｛重篤な有害事象 (SAE) を除く｝の発現例数および発現割合を、各投与条件について器官別大分類 (SOC) および PT 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

37.2 結果／結論の要約

37.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 24 例を本試験に組み入れ、治験薬を投与した。24 例全例が試験を完了した（表 37-1）。

表 37-1 被験者の内訳

Parameter	Category	Total (n = 24) n (%)
Analysis Set	Safety Analysis Set	24 (100)
	Pharmacokinetic Analysis Set	24 (100)
Treatment Discontinuation	Yes	0
	No	24 (100)
Study Discontinuation	Yes	0
	No	24 (100)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

Source: 9766-CL-0043 試験 CSR Section 6.1, Tables 12.1.1.1, 12.1.1.2 and 12.1.1.3（5.3.3.4-20）

大半の被験者が男性｛24 例中 13 例 (54.2%) ｝であった。本試験に組み入れた被験者の大半が白人｛24 例中 18 例 (75.0%) ｝であった。人口統計学的特性およびその他基準値の特性を表 37-2 に要約する。

表 37-2 人口統計学的特性およびその他基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 24)
Sex, n (%)	Male Female	13 (54.2) 11 (45.8)
Ethnicity, n (%)	Hispanic or Latino Not Hispanic or Latino	9 (37.5) 15 (62.5)
Race, n (%)	White Black or African American	18 (75.0) 6 (25.0)
Age (years)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	43.1 (9.02) 47.0 26 – 55
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	82.19 (13.358) 78.95 55.5 – 120.0
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	171.86 (11.142) 171.10 151.3 – 195.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	27.79 (3.085) 28.15 20.4 – 31.6

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set).
BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared).
Source: 9766-CL-0043 試験 CSR Section 6.3, Table 12.1.2 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-20）

Day 1 にアトルバスタチン 20 mg を単回経口投与した。Day 8 および Day 9 にイサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回経口投与した。Day 10～Day 15 にイサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与した。Day 12 にイサブコナゾール (200 mg) と同時にアトルバスタチン 20 mg を単回経口投与した。24 例全例に対し、アトルバスタチンおよびイサブコナゾールが、治験実施計画書に規定された用量および投与期間で投与された。

37.2.2 薬物動態

本試験は、イサブコナゾール 200 mg/日（予定臨床用量）の CYP3A4 阻害作用がアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした。本試験の結果、アトルバスタチンの血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} は、アトルバスタチンの単独投与時と比較して、イサブコナゾール反復経口投与の併用時に、それぞれ 37%、38%および 3%高値を示した。

イサブコナゾールとアトルバスタチンの併用投与後、イサブコナゾールのトラフ濃度は上昇傾向を示した。

アトルバスタチンとイサブコナゾールの併用投与をアトルバスタチンの単独投与と比較した統計学的評価の結果を表 37-3 に示す。

表 37-3 イサブコナゾールがアトルバスタチンの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Atorvastatin Alone (Day 1)		Atorvastatin + Isavuconazole (Day 12)		Ratio (%) Day 12/Day 1‡	90% CI for Ratio‡
	n	Geometric Mean†	n	Geometric Mean†		
AUC_{inf} (h・ng/mL)	23§	40	24	55	137	(129,145)
AUC_{last} (h・ng/mL)	24	37	24	51	138	(129,149)
C_{max} (ng/mL)	24	6.7	24	6.9	103	(88,121)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

Based on a mixed effects model of natural log-transformed pharmacokinetic parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received atorvastatin on day 1 and day 12; isavuconazole on day 8 through day 15.

†Exponentiated value of the least squares mean based on natural log-transformed data.

‡Ratios and their confidence limits transformed back to raw scale and values expressed as percentages.

§ n = 23; AUC%ext > 20% for Subject No. [redacted].

Source: 9766-CL-0043 試験 CSR Section 8.1.1.2, Table 12.4.3（5.3.3.4-20）

37.2.3 安全性

治験薬の単独投与時および併用投与時の忍容性は良好であった。AE の発現例数は、アトルバスタチン単独投与時が 3 例 (12.5%) 、イサブコナゾール単独投与時が 4 例 (16.7%) であり、（アトルバスタチンとイサブコナゾール）併用投与時には AE は報告されなかった（表 37-4）。イサブコナゾール単独投与時に発現割合が最も高かった AE は回転性めまいであった（3 例、12.5%）。

SAE は認められず、AE による試験中止例はいなかった。

1 例で、アトルバスタチン単独投与時に ALT および GGT の軽度上昇が認められた。臨床検査値、バイタルサインおよび心電図検査結果にその他の重要な変化は認められなかった。

表 37-4 治験薬投与後に発現した有害事象

System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) by Treatment			Overall (n = 24) n (%)
	Atorvastatin Alone (n = 24) n (%)	Isavuconazole Alone (n = 24) n (%)	Atorvastatin + Isavuconazole (n = 24) n (%)	
Overall	**3 (12.5)**	**4 (16.7)**	**0**	**7 (29.2)**
Ear and Labyrinth Disorders	**0**	**3 (12.5)**	**0**	**3 (12.5)**
Vertigo	0	3 (12.5)	0	3 (12.5)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**2 (8.3)**	**0**	**0**	**2 (8.3)**
Myositis	2 (8.3)	0	0	2 (8.3)
Nervous System Disorders	**0**	**2 (8.3)**	**0**	**2 (8.3)**
Headache	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Tension Headache	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Gastrointestinal Disorders	**1 (4.2)**	**0**	**0**	**1 (4.2)**
Constipation	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set).

Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event.
Atorvastatin alone = day 1 postdose through predose isavuconazole on day 8; isavuconazole alone = day 8 postdose through predose atorvastatin on day 12; atorvastatin with isavuconazole = day 12 postdose atorvastatin through follow-up visit.

Source: 9766-CL-0043 試験 CSR Section 9.1.1, Table 12.6.1.2（5.3.3.4-20）

37.2.4 結論

本試験は、イサブコナゾールの反復投与がアトルバスタチンの単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした。本試験の結果、アトルバスタチンの AUC の幾何平均は、アトルバスタチンの単独投与時と比較して、イサブコナゾール反復経口投与の併用時に 38%高値を示した。アトルバスタチン併用投与時に、イサブコナゾールの薬物動態は重要な変化を示さなかった。

治験薬の単独投与時および併用投与時の忍容性は良好であった。AE の発現例数は、アトルバスタチン単独投与時が 3 例 (12.5%) 、イサブコナゾール単独投与時が 4 例 (16.7%) であり、（アトルバスタチンとイサブコナゾール）併用投与時には AE は報告されなかった。イサブコナゾール単独投与時に発現割合が最も高かった AE は回転性めまいであった（3 例、12.5%）。

SAE は認められず、AE による試験中止例はいなかった。

1 例で、アトルバスタチン単独投与時に ALT および GGT の軽度上昇が認められた。臨床検査値、バイタルサインおよび心電図検査結果にその他の重要な変化は認められなかった。

本試験では、イサブコナゾールの単独での反復投与およびアトルバスタチン単回投与との併用での反復投与は、健康被験者で安全で良好な忍容性を示した。イサブコナゾールをアトルバスタチンと併用する際には、アトルバスタチンの用量調節の必要はない。

38. 9766-CL-0044 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-21］

38.1 概要

38.1.1 試験の標題

イサブコナゾールの反復投与がブプロピオン単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検試験

38.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

38.1.3 治験実施医療機関

[redacted]（フロリダ州マイアミ）

38.1.4 公表文献

Yamazaki T, Desai A, Goldwater R, Han D, Howieson C, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Effects of Isavuconazole Coadministration With the Cytochrome P450 Enzyme Substrates Bupropion, Repaglinide, Caffeine, Dextromethorphan, and Methadone in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):54-65.

38.1.5 試験期間

1 ヵ月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 日[redacted] 日

38.1.6 開発フェーズ

I 相

38.1.7 試験の目的

38.1.7.1 主要目的

主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がブプロピオンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

38.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与時およびブプロピオンとの併用投与時の安全性および忍容性を評価することであった。

38.1.8 試験方法

本試験は、非盲検、逐次群、薬物相互作用試験であった。すべての被験者に同じ投与条件下で同じ順序で投与した（ブプロピオン単独投与、イサブコナゾール単独投与、ブプロピオンとイサブコナゾールの併用投与）。

38.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数、登録被験者数、解析被験者数はいずれも 24 例であった。

38.1.10 診断と主な選択基準

ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 の 18～55 歳の男女を、試験対象とした。臨床的に重要な不整脈の既往、伝導遅延｛心電図 (ECG) 上の QTcF が男性で 430 msec 超、女性で 450 msec 超の場合など｝または心臓異常の既往がある者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図異常を有するか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) および／または総ビリルビン (TBL) 値が正常範囲外の者は、試験対象から除外した。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液系疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者を、試験対象から除外した。自殺行為の既往があるか、自殺念慮が持続しているとコロンビア自殺重症度評価尺度 (C-SSRS) により判定された者（自殺念慮に関するいずれかの質問に「はい」と回答した者）も、試験対象から除外した。

38.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

第 III 相試験では、イサブコナゾール（100 mg カプセル、ロット番号 2048-11104A）の組織中濃度を速やかに高値に到達させるため、負荷用量（200 mg 1 日 3 回）を 2 日間経口投与した後、200 mg を 1 日 1 回経口投与した。本試験では、第 III 相試験との整合性を図るため、イサブコナゾールを同じ方法で投与した。

ブプロピオン塩酸塩（100 mg 錠；Wellbutrin®、ロット番号 A82179B）を 100 mg の用量で、Day 1 および Day 15 に単回経口投与した。Day 15 の投与はイサブコナゾールとの併用投与とした。

38.1.12 投与期間（または試験期間）

各被験者にイサブコナゾール 200 mg（1 日 3 回）を 2 日間（Day 8 および Day 9）反復投与した後、200 mg を 1 日 1 回、10 日間（Day 10～Day 20）反復投与した。Day 1 および Day 15 に、ブプロピオン 100 mg も投与した。Day −1 に治験実施医療機関に来院後、Day 21 まで入院とし、Day 27±2 に電話でフォローアップを行った。

38.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

38.1.14 評価基準

38.1.14.1 薬物動態

ブプロピオン、ヒドロキシブプロピオンおよびイサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。以下の薬物動態パラメータを算出した。

- Day 1 および Day 15 におけるブプロピオンの薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：T_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F および CL/F
- Day 1 および Day 15 におけるヒドロキシブプロピオンの副次薬物動態パラメータ：
  - AUC_{inf}、AUC_{last}、C_{max}、T_{max} および $T_{1/2}$
- イサブコナゾールの副次薬物動態パラメータ：
  - Day 10～Day 13 および Day 16～Day 21：C_{trough}
  - Day 14 および Day 15：AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

38.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査所見、バイタルサイン、12 誘導心電図および C-SSRS の採点により評価した。注目すべき AE として急性膵炎、潜在的な腎不全、精神障害の AE、血小板減少症、眼障害の AE、重症皮膚障害の AE、アナフィラキシーの AE、注入部位局所反応および肝障害の AE を評価した。潜在的な薬物性肝障害を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。肝毒性は、潜在的な薬物性肝障害 (DILI) 、注目すべき AE および ALT、AST、TBL、アルカリホスファターゼ (ALP) のベースラインからの変化量の 3 つの方法により評価した。

38.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。C-SSRS 質問票による評価で、投与開始前に 1 つ以上の質問に「はい」と回答した場合には病歴として記録し、投与期間中または投与終了後に 1 つ以上の質問に「はい」と回答した場合には AE として記録した。

- 薬物動態

  予定した各評価時点におけるブプロピオン、ヒドロキシブプロピオンおよびイサブコナゾールとその推定代謝物の血漿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。

  ブプロピオン、ヒドロキシブプロピオンおよびイサブコナゾールの薬物動態パラメータの記述統計量も、評価日別に提示した。

  イサブコナゾールがブプロピオンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、ブプロピオンの血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を、投与条件（ブプロピオン単独投与、ブプロピオンとイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。主要薬物動態パラメータについて、Day 1（ブプロピオ

ン単独投与）に対する Day 15（ブプロピオンとイサブコナゾールの併用投与）の幾何平均比の 90%信頼区間を算出した。

- 安全性

有害事象 (AE) は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、重篤な TEAE およびいずれかの投与条件下で 2 例以上に発現した TEAE（重篤な AE を除く）の発現例数および発現割合を、各投与条件について器官別大分類および基本語 (PT) 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて投与条件別に要約した。

- 潜在的な DILI

潜在的な薬物性肝障害 (DILI) は、標準的な分類グループに従って判定した。さらに、ベースライン値が標準的な DILI の基準を上回っていた被験者では、ベースライン値から 2 倍以上の上昇が認められた場合に潜在的な DILI が示唆されると判断した。

- 肝毒性の評価

肝機能検査値は、3 つの方法、すなわち、DILI（上記）、注目すべき AE（上記）および臨床検査値（上記）を用いて評価した。

38.2 結果／結論の要約

38.2.1 症例の内訳および解析対象集団

被験者 24 例を本試験に組み入れ、全被験者が試験を完了した（表 38-1）。

表 38-1 被験者の内訳

Parameter	Category	Total (n = 24)
		n (%)
Analysis Set	Safety analysis set	24 (100)
	Pharmacokinetic analysis set	24 (100)
Study Discontinuation†	Yes	0
	No	24 (100)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

† Subjects who did not complete the study through follow-up.

Source: 9766-CL-0044 試験 CSR Section 6.1, Tables 12.1.1.1, 12.1.1.2 and 12.1.1.3 and Appendix 13.2.1（5.3.3.4-21）

24 例のうち、13 例 (54.2%) が男性であり、11 例 (45.8%) が女性であった。本試験に組み入れた被験者の大部分が白人｛24 例中 20 例 (83.3%) ｝であった。人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 38-2 に要約する。

表 38-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 24)
Sex, n (%)	Male Female	13 (54.2) 11 (45.8)
Race, n (%)	White Black or African American	20 (83.3) 4 (16.7)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino Hispanic or Latino	1 (4.2) 23 (95.8)
Age (years)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	43.5 (8.94) 46.0 21 – 55
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	72.90 (9.587) 72.90 53.9 – 88.9
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	165.67 (9.193) 168.00 148.0 – 178.0
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	26.52 (2.357) 26.95 21.9 – 30.3

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set).
BMI: Body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared).
Source: 9766-CL-0044 試験 CSR Table 12.1.2 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-21）

本試験に組み入れた全例に、すべての治験薬投与を行った。

38.2.2 薬物動態

本試験は、イサブコナゾール 200 mg/日（予定臨床用量）の投与がブプロピオンの薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした。本試験の結果、イサブコナゾール反復経口投与の併用により、ブプロピオンの曝露量が減少し（AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} がそれぞれ 42%、43%および 31%減少）（表 38-3）、活性代謝物ヒドロキシブプロピオンの曝露量が増加すること（AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} がそれぞれ 87%、102%および 163%増加）が示された（表 38-4）。この結果は、イサブコナゾールが CYP2B6 誘導剤として作用することを示している。イサブコナゾールとブプロピオンを併用する際には、ブプロピオンの用量調節が必要である可能性がある。

表 38-3 イサブコナゾールがブプロピオンに及ぼす影響

Parameter	Bupropion Alone (Day 1) n	Bupropion Alone (Day 1) Geometric Mean†	Bupropion + Isavuconazole (Day 15) n	Bupropion + Isavuconazole (Day 15) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 15/Day 1‡	90% CI‡
AUC_{last} (h･ng/mL)	24	657	24	377	57	(52, 64)
AUC_{inf} (h･ng/mL)	24	686	24	397	58	(52, 64)
C_{max} (ng/mL)	24	140	24	97	69	(62, 77)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received bupropion on day 1 and day 15; isavuconazole on day 8 through day 20.

† The exponentiated value of the least squares mean were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0044 試験 CSR Table 12.4.3.1（5.3.3.4-21）

表 38-4 イサブコナゾールがヒドロキシブプロピオンに及ぼす影響

Parameter	Bupropion Alone (Day 1) n	Bupropion Alone (Day 1) Geometric Mean†	Bupropion + Isavuconazole (Day 15) n	Bupropion + Isavuconazole (Day 15) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 15/Day 1‡	90% CI‡
AUC_{last} (h･ng/mL)	24	11776	24	23788	202	(184, 222)
AUC_{inf} (h･ng/mL)	23§	12930	24	24164	187	(168, 207)
C_{max} (ng/mL)	24	306.9	24	806.1	263	(246, 281)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received bupropion on day 1 and day 15; isavuconazole on day 8 through day 20.

† The exponentiated value of the least squares mean were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

§ Data for one subject on day 1 was excluded from the summary of AUC_{inf} because the subject's AUC%ext was greater than 20%.

Source: 9766-CL-0044 試験 CSR Table 12.4.3.2（5.3.3.4-21）

38.2.3 安全性

TEAE および治験薬との因果関係がある AE の発現割合は低く、すべての投与条件で同程度であった（表 38-5）。大部分の AE は重症度が軽度であった。

試験期間中、死亡、SAE および中止は認められなかった。試験期間中に注目すべき AE は認められなかった。

試験期間中、安全性に関する臨床検査値のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められず、ベースラインからの臨床的に意味のあるシフトも認められなかった。

試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

表 38-5 治験薬投与後に発現した有害事象

MedDRA (v12.1) System Organ Class Preferred Term	Number of Subjects (%) by Treatment			Overall (n = 24)
	Bupropion Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 24)	Bupropion + Isavuconazole (n = 24)	
Overall	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	5 (20.8)
Infections and Infestations	**1 (4.2)**	**2 (8.3)**	**0**	**3 (12.5)**
Rhinitis	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
Herpes Zoster	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Nervous System Disorders	**0**	**1 (4.2)**	**1 (4.2)**	**2 (8.3)**
Headache	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
Gastrointestinal Disorders	**0**	**0**	**1 (4.2)**	**1 (4.2)**
Constipation	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)

All subjects who received at least one dose of study drug (Safety analysis set).

Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event. Bupropion alone: Day 1 postdose through predose isavuconazole on day 8; isavuconazole alone: Day 8 postdose through predose bupropion on day 15; bupropion with isavuconazole: day 15 postdose bupropion through follow-up phone call.

Source: 9766-CL-0044 試験 CSR Table 12.6.1.2（5.3.3.4-21）

38.2.4 結論

本試験は、イサブコナゾール 200 mg/日（予定臨床用量）の投与がブプロピオンの薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的とした。本試験の結果、イサブコナゾール反復経口投与の併用により、ブプロピオンの曝露量が減少し（AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} がそれぞれ 42%、43%および 31%減少）、活性代謝物ヒドロキシブプロピオンの曝露量が増加すること（AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} がそれぞれ 87%、102%および 163%増加）が示された。この結果は、イサブコナゾールが CYP2B6 誘導剤として作用することを示している。イサブコナゾールとブプロピオンを併用する際には、ブプロピオンの用量調節が必要である可能性がある。

TEAE および治験薬との因果関係がある AE の発現割合は低く、すべての投与条件で同程度であった。大部分の AE は重症度が軽度であった。

試験期間中、死亡、SAE および中止は認められなかった。試験期間中に注目すべき AE は認められなかった。

試験期間中、安全性に関する臨床検査値のベースラインからの平均変化量に臨床的に意味のある変化は認められず、ベースラインからの臨床的に意味のあるシフトも認められなかった。

試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

本試験では、イサブコナゾール単独での反復投与およびブプロピオン単回投与との併用での反復投与は、男女被験者で概ね安全で忍容性は良好であった。

39. 9766-CL-0051 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-22］

39.1 概要

39.1.1 試験の標題

イサブコナゾールの反復投与がメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検試験

39.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], MD

39.1.3 治験実施医療機関

[redacted] (Glendale, CA 91206)

39.1.4 公表文献

Yamazaki T, Desai A, Goldwater R, Han D, Lasseter KC, Howieson C, et al. Pharmacokinetic Interactions Between Isavuconazole and the Drug Transporter Substrates Atorvastatin, Digoxin, Metformin, and Methotrexate in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):66-75.

39.1.5 試験期間

31 日間
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

39.1.6 開発フェーズ

I 相

39.1.7 試験の目的

39.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がメトホルミンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

39.1.7.2 副次目的

本試験の副次目的は、イサブコナゾールの単独投与およびメトホルミンとの併用投与の安全性および忍容性を評価することであった。

39.1.8 試験方法

本試験は、健康被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がメトホルミンの単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検試験であった。

本試験には、18～55 歳の被験者 24 例が参加する計画であった。被験者は Day −1 に治験実施医療機関に来院後、Day 10 の試験手順が完了するまで入院とした。すべての選択基準を満たし、なおかついずれの除外基準にも該当しなかった被験者を、Day 1 に組み入れた。Day 16 (±2 日) に電話でフォローアップを行った。

Day 1 および Day 8 に、メトホルミン塩酸塩 850 mg を投与した。Day 4 および Day 5 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回、約 8 時間の投与間隔で投与した後、Day 6～Day 9 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回投与した。

39.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数、登録被験者数、解析被験者数はいずれも 24 例であった。治験薬を投与された被験者は 24 例であった。

39.1.10 診断と主な選択基準

被験者は 18～55 歳の健康男女であった。いずれの被験者も体重 45 kg 以上、ボディマス指数〔BMI、体重 (kg) を身長 (m) の二乗で除することにより算出〕18～32 kg/m^2 であり、同意文書にて同意を取得した。

39.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

- イサブコナゾール 100 mg は、100 mg 経口カプセル（ロット番号 CLR-9001871-001；使用期限 2014 年 11 月 30 日）1 個として供給された。
- Glucophage®（メトホルミン塩酸塩）850 mg は、APGD により市販品の経口錠（ロット番号 CLR-9001871-002；使用期限 2014 年 3 月 31 日）1 錠として供給された。

投与はいずれも経口投与とした。

39.1.12 投与期間（または試験期間）

Day 1 および Day 8 に、メトホルミン塩酸塩 850 mg を投与した。Day 4 および Day 5 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回投与した後、Day 6～Day 9 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回投与した。Day 4 および Day 5 の 1 日 3 回投与の投与間隔は約 8 時間とした。

39.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

39.1.14 評価基準

39.1.14.1 薬物動態

薬物動態評価項目：

各被験者で、以下の薬物動態パラメータを推定した。

- Day 1 および Day 8 におけるメトホルミンの以下の薬物動態パラメータ：
  - 主要薬物動態パラメータ：AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max}
  - 副次薬物動態パラメータ：T_{max}、$T_{1/2}$、V_z/F および CL/F
- イサブコナゾール（副次薬物動態パラメータ）：
  - Day 6、Day 9 および Day 10：C_{trough}
  - Day 7 および Day 8：AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

39.1.14.2 安全性

安全性評価項目：

- バイタルサイン測定（口腔温、脈拍数および座位血圧）
- 有害事象 (AE)
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）
- 12 誘導心電図 (ECG) 評価

39.1.15 統計手法

➢ 薬物動態

イサブコナゾールがメトホルミンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与条件（メトホルミン単独投与およびメトホルミンとイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて、メトホルミンの血漿中 AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max} の対数変換値を解析した。分母の自由度の調整（該当する場合）には Kenward-Rogers 法を使用した。主要薬物動態パラメータについて、メトホルミン単独投与 (Day 1) に対するメトホルミンとイサブコナゾールの併用投与 (Day 8) の幾何平均比の 90%信頼区間 (CI) を算出した。

メトホルミンがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するための探索的解析として、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} の対数変換値を解析した。上記の薬物動態パラメータについて、イサブコナゾール単独投与時 (Day 7) に対するメトホルミンとイサブコナゾールの併用投与時 (Day 8) の幾何平均比の 90% CI を算出した。

39.2 結果／結論の要約

39.2.1 症例の内訳および解析対象集団

被験者 24 例を本試験に組み入れ、21 例が試験を完了した（表 39-1）。

2 例（被験者番号 [redacted] および [redacted]）が AE により投与を中止し、試験中止となった。1 例（被験者番号 [redacted]）が個人的な事情により試験を中止した。

薬物動態解析は被験者番号 [redacted] を除く全例において評価可能であった。安全性解析は全例において評価可能であった。

表 39-1 被験者の内訳

Parameter	Category	Total (n = 24)
		n (%)
Analysis Set	SAF	24 (100)
	PKAS	23 (100)
Study Discontinuation †	Yes	3 (12.5)
	No	21 (87.5)
Treatment Discontinuation ‡	Yes	3 (12.5)
	No	21 (87.5)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (SAF).

All subjects from the safety analysis set whose pharmacokinetic data were adequate for calculation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter (PKAS).

† Subjects who did not complete the study through follow-up visit.

‡ Subjects who did not complete the day 9 visit or last dose of study drug.

SAF: Safety Analysis Set; PKAS: Pharmacokinetic Analysis Set

Source: 9766-CL-0051 試験 CSR Table 12.1.1.1, 12.1.1.2 and 12.1.1.3 and Appendix 13.2.1 and 13.1.7（5.3.3.4-22）

大半の被験者が白人｛24 例中 14 例 (58.3%) ｝および男性｛24 例中 18 例 (75.0%) ｝であった（表 39-2）。

表 39-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (SAF) (n = 24)	All Subjects (PKAS) (n = 23)
Sex, n (%)	Male	18 (75.0)	17 (73.9)
	Female	6 (25.0)	6 (26.1)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	17 (70.8)	16 (69.6)
	Hispanic or Latino	7 (29.2)	7 (30.4)
Race, n (%)	White	14 (58.3)	14 (60.9)
	Black or African American	7 (29.2)	6 (26.1)
	Asian	3 (12.5)	3 (13.0)
Age (y)	Mean (SD)	31.8 (9.61)	32.1 (9.64)
	Median	30.5	31.0
	Minimum – Maximum	20 – 53	20 – 53
Weight (kg)	Mean (SD)	75.23 (12.187)	74.98 (12.397)
	Median	77.05	75.80
	Minimum – Maximum	48.5 – 105.4	48.5 – 105.4
Height (cm)	Mean (SD)	172.85 (10.609)	172.57 (10.750)
	Median	175.95	175.40
	Minimum – Maximum	153.9 – 192.1	153.9 – 192.1
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.14 (3.224)	25.14 (3.296)
	Median	24.75	24.40
	Minimum – Maximum	20.0 – 32.0	20.0 – 32.0

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (SAF).

All subjects from the SAF whose pharmacokinetic data were adequate for calculation of at least 1 primary pharmacokinetic parameter (PKAS).

BMI: Body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared); SAF: Safety Analysis Set; PKAS: Pharmacokinetic Analysis Set

Source: 9766-CL-0051 試験 CSR Tables 12.1.2.1 and 12.1.2.2 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-22）

本試験に組み入れた被験者のうち、被験者番号[redacted]、[redacted]および[redacted]を除く全例に、すべての治験薬投与を行った。被験者番号[redacted]および[redacted]に対する治験薬の最終投与は、それぞれ Day 5 および Day 4 の午後のイサブコナゾール単独投与であった。被験者番号[redacted]に対する治験薬の最終投与は、Day 1 の朝のメトホルミン単独投与であった。

39.2.2 薬物動態

メトホルミンの AUC_{inf} および AUC_{last} の幾何平均は、メトホルミン単独投与時と比較して、メトホルミンとイサブコナゾールの併用投与時にそれぞれ 52%高値および 50%高値を示した。C_{max} の幾何平均は 23%高値を示した（表 39-3）。

表 39-3 イサブコナゾールがメトホルミンに及ぼす影響の統計解析

Parameter	Metformin Alone (Day 1) n	Metformin Alone (Day 1) Geometric Mean†	Metformin + Isavuconazole (Day 8) n	Metformin + Isavuconazole (Day 8) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 8/Day 1‡	90% CI‡
AUC_{last} (h･ng/mL)	23	8788	20	13183	150.01	(136.48, 164.90)
AUC_{inf} (h･ng/mL)	23	8975	20	13644	152.02	(137.79, 167.72)
C_{max} (ng/mL)	23	1396	20	1721	123.27	(108.90, 139.54)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (SAF) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (PKAS).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received metformin on day 1 and day 8; isavuconazole on day 4 through day 9.

SAF: Safety Analysis Set; PKAS: Pharmacokinetic Analysis Set

† The exponentiated value of the least squares mean were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0051 試験 CSR Table 12.4.3.1（5.3.3.4-22）

イサブコナゾールの AUC_{tau} の幾何平均は、イサブコナゾール単独投与時と比較して、イサブコナゾールとメトホルミンの併用投与時に 6%高値を示した。C_{max} の幾何平均は 2%高値を示した（表 39-4）。

表 39-4 メトホルミンがイサブコナゾールに及ぼす影響の統計解析

Parameter	Isavuconazole Alone (Day 7) n	Isavuconazole Alone (Day 7) Geometric Mean†	Isavuconazole + Metformin (Day 8) n	Isavuconazole + Metformin (Day 8) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 8/Day 7‡	90% CI‡
AUC_{tau} (h･ng/mL) §	20	101252	20	106856	105.53	(102.47, 108.69)
C_{max} (ng/mL)	20	6819	20	6955	102.00	(96.70, 107.58)

All enrolled subjects who received at least one dose of study drug (SAF) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (PKAS).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received metformin on day 1 and day 8; isavuconazole on day 4 through day 9.

SAF: Safety Analysis Set; PKAS: harmacokinetic Analysis Set

† The exponentiated value of the least squares mean were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

§ AUC_{tau} values were not calculable for subject [redacted] on Day 7 and subject [redacted] and [redacted] on Day 8 due to inability to extrapolate to the full dosing interval, hence AUC_{last} was used for these subjects on the specified days considering that the last concentration was taken within ~10 minutes of 24 hours.

Source: 9766-CL-0051 試験 CSR Table 12.4.3.2（5.3.3.4-22）

39.2.3 安全性

全体として、治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) を 1 件以上発現した被験者は、24 例中 14 例 (58.3%) であった。メトホルミン単独投与後、イサブコナゾール単独投与時および併用投与時（メトホルミン+イサブコナゾール）の TEAE 発現例数は、それぞれ 10 例 (41.7%) 、6 例 (26.1%) および 4 例 (19.0%) であった（表 39-5）。

表 39-5 治験薬投与後に発現した有害事象の概要 (SAF)

	Metformin Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 23)	Metformin + Isavuconazole (n = 21)	Overall (n = 24)
Subjects experiencing AEs, n (%)	10 (41.7)	6 (26.1)	4 (19.0)	14 (58.3)
Number of AEs	20	17	4	41
Subjects experiencing drug-related AEs †, n (%)	9 (37.5)	5 (21.7)	2 (9.5)	12 (50.0)
Number of drug-related AEs †	19	15	2	36
Subjects experiencing AEs leading to permanent discontinuation of study drug, n (%)	1 (4.2)	1 (4.3)	0	2 (8.3)
Number of AEs leading to permanent discontinuation of study drug	1	1	0	2
Subjects experiencing drug-related AEs leading to permanent discontinuation of study drug †, n (%)	1 (4.2)	1 (4.3)	0	2 (8.3)
Number of drug-related AEs leading to permanent discontinuation of study drug †	1	1	0	2

All subjects who received at least one dose of study drug (SAF).
Treatment indicates the last treatment the subject received prior to the AE. Metformin alone: day 1 postdose through predose isavuconazole on day 4; isavuconazole alone: day 4 postdose through predose metformin on day 8; metformin + isavuconazole: day 8 postdose metformin through follow-up visit.
SAF: Safety Analysis Set; AE: adverse event.
† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.
Source: 9766-CL-0051 試験 CSR Table 12.6.1.1（5.3.3.4-22）

TEAE の程度は、メトホルミン単独投与との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された 1 件の TEAE（下痢）が中等度であったが、それ以外のすべての TEAE は軽度であった。

試験期間中、重篤な有害事象 (SAE) 、治験薬との因果関係がある SAE および死亡に至った TEAE は認められなかった。

発現割合が最も高かった TEAE は下痢、悪心、頭痛および浮動性めまいであった。メトホルミン単独投与時の下痢および頭痛の発現例数は、それぞれ 5 例 (20.8%) および 4 例 (16.7%) であった（表 39-6）。

表 39-6 TEAE の発現例数および発現割合 (SAF)

MedDRA (v12.1) SOC Preferred Term	Number of Subjects (%) by Treatment			Overall (n = 24)
	Metformin Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 23)	Metformin + Isavuconazole (n = 21)	
Overall	**10 (41.7)**	**6 (26.1)**	**4 (19.0)**	**14 (58.3)**
Gastrointestinal Disorders	**7 (29.2)**	**5 (21.7)**	**1 (4.8)**	**10 (41.7)**
Diarrhoea	5 (20.8)	1 (4.3)	0	6 (25.0)
Nausea	1 (4.2)	2 (8.7)	1 (4.8)	4 (16.7)
Abdominal Pain	1 (4.2)	1 (4.3)	0	2 (8.3)
Vomiting	0	2 (8.7)	0	2 (8.3)
Abdominal Discomfort	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
Abdominal Distension	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Nervous System Disorders	**5 (20.8)**	**2 (8.7)**	**1 (4.8)**	**8 (33.3)**
Headache	4 (16.7)	2 (8.7)	0	6 (25.0)
Dizziness	2 (8.3)	2 (8.7)	1 (4.8)	5 (20.8)
General Disorders and Administration Site Conditions	**2 (8.3)**	**2 (8.7)**	**1 (4.8)**	**5 (20.8)**
Chills	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Fatigue	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Feeling Hot	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
Thirst	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
Vessel Puncture Site Haematoma	0	0	1 (4.8)	1 (4.2)
Vascular Disorders	**0**	**2 (8.7)**	**1 (4.8)**	**3 (12.5)**
Hot Flush	0	1 (4.3)	1 (4.8)	2 (8.3)
Flushing	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
Eye Disorders	**1 (4.2)**	**0**	**0**	**1 (4.2)**
Vision Blurred	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Metabolism and Nutrition Disorders	**0**	**1 (4.3)**	**0**	**1 (4.2)**
Decreased Appetite	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**1 (4.2)**	**0**	**0**	**1 (4.2)**
Muscle Spasms	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Renal and Urinary Disorders	**0**	**1 (4.3)**	**0**	**1 (4.2)**
Micturition Urgency	0	1 (4.3)	0	1 (4.2)

All subjects who received at least one dose of study drug (SAF).
Treatment indicates the last treatment the subject received prior to the AE. Metformin alone: day 1 postdose through predose isavuconazole on day 4; isavuconazole alone: day 4 postdose through predose metformin on day 8; metformin + isavuconazole: day 8 postdose metformin through follow-up visit.
SAF: Safety Analysis Set; TEAE: treatment-emergent adverse event; AE: adverse event
Source: 9766-CL-0051 試験 CSR Table 12.6.1.2（5.3.3.4-22）

2 例（被験者番号[redacted] および[redacted]）が、AE により投与を中止し試験中止に至った。

被験者番号[redacted] は3[redacted] 歳の白人女性であり、イサブコナゾール単独投与期間中の Day 4 に軽度の TEAE 間欠性嘔吐 (intermittent vomiting) を発現した。同 TEAE は、治験薬（イサブコナゾール）との因果関係が「多分関連あり」と判断された。同 TEAE は Day 5 に回復した。

被験者番号 [redacted] は 3[redacted] 歳の白人女性であり、メトホルミン単独投与期間中の Day 3 に軽度の TEAE 筋痙縮を発現した。同 TEAE は、治験薬（メトホルミン）との因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。同 TEAE は Day 4 に回復した。

試験期間中、死亡例および SAE は認められなかった。血液学的検査値および血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量に、臨床的に重要な変化は認められなかった。バイタルサインおよび心電図所見にベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。治験責任医師により TEAE として報告された個別被験者のバイタルサインおよび心電図異常はなかった。

39.2.4 結論

本試験の結果、メトホルミンの AUC_{inf} および AUC_{last} は、メトホルミンの単独投与時と比較して、イサブコナゾール反復経口投与との併用時にそれぞれ 52%高値および 50%高値を示した。C_{max} の幾何平均は 23%高値を示した。この結果は、イサブコナゾールが弱い OCT2 阻害剤として作用することを示している。

AE の発現割合は、イサブコナゾールとメトホルミンの併用投与時と比較して、メトホルミン単独投与時およびイサブコナゾール単独投与時の方が高かった。治験薬との因果関係がある AE の解析でも、同様のパターンが認められた。試験期間中、死亡例および SAE は認められなかった。

3 例が投与を中止した。1 例は個人的理由により試験を中止し、2 例は TEAE により試験中止となった。中止に至った 1 件の TEAE（間欠性嘔吐）は、イサブコナゾール単独投与期間中の Day 4 に発現した。同被験者は Day 5 に同意を撤回した。中止に至ったもう 1 件の TEAE（筋痙縮）は、メトホルミン単独投与期間中の Day 3 に発現した。同被験者は Day 3 に同意を撤回した。

注目すべき AE として、1 例でメトホルミン初回投与後に霧視が発現し、メトホルミンとの因果関係が「関連あるかもしれない」と判断された。

試験期間中、安全性臨床検査値のベースラインからの平均変化量に、臨床的に重要な変化は認められなかった。

試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量に、臨床的に重要な変化は認められなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

本試験では、イサブコナゾール単独での反復投与およびメトホルミン単回投与との併用での反復投与は、健康男女被験者で安全で良好な忍容性を示した。

40. 9766-CL-0052 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-23］

40.1 概要

40.1.1 試験の標題

イサブコナゾールの反復投与がメトトレキサートの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検試験

40.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], MD

40.1.3 治験実施医療機関

[redacted]

40.1.4 公表文献

Yamazaki T, Desai A, Goldwater R, Han D, Lasseter KC, Howieson C, et al. Pharmacokinetic Interactions Between Isavuconazole and the Drug Transporter Substrates Atorvastatin, Digoxin, Metformin, and Methotrexate in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):66-75.

40.1.5 試験期間

40 日間
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

40.1.6 開発フェーズ

I 相

40.1.7 試験の目的

40.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、イサブコナゾールの反復投与がメトトレキサート単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

40.1.7.2 副次目的

本試験の副次目的は、イサブコナゾールの単独投与およびメトトレキサートとの併用投与の安全性および忍容性を評価することであった。

40.1.8 試験方法

本試験は、健康男性被験者を対象として、イサブコナゾールの反復経口投与がメトトレキサート単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する非盲検試験であった。

被験者は Day −1 に治験実施医療機関に来院後、Day 10 の試験手順が完了するまで入院とした。すべての選択基準を満たし、なおかついずれの除外基準にも該当しなかった被験者を、Day 1 に組み入れた。

Day 1 および Day 8 に、メトトレキサート 7.5 mg を投与した。Day 4 および Day 5 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回、約 8 時間ごとに反復投与した後、Day 6～Day 9 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回反復投与した。

Day 1、Day 7 および Day 8 には、空腹時（投与 10 時間前から食事および水以外の液体の摂取を禁止）に治験薬を経口投与し、投与 4 時間後まで絶食を継続とした。Day 1、Day 7 および Day 8 の投与前後 1 時間を除き、水は自由に摂取可能とした。その他の試験日におけるイサブコナゾール 200 mg の投与は、朝食の 1 時間前に行った。

Day 16 に電話でフォローアップを行い、健康状態を確認した。

40.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

健康成人男性被験者 24 例を組み入れる計画であった。24 例を試験に組み入れ、解析対象とした。

40.1.10 診断と主な選択基準

被験者は 18～55 歳の健康男性であり、いずれの被験者も体重 45 kg 以上、ボディマス指数 (BMI) 18～32 kg/m^2 であった。また、すべての被験者から治験審査委員会により承認された同意文書にて同意を得た。

40.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

イサブコナゾール 200 mg は、100 mg カプセル（ロット番号 2048-11503B）を 2 カプセルとして経口投与し、メトトレキサート 7.5 mg は、2.5 mg 錠（ロット番号 261776A）を 3 錠として経口投与した。

40.1.12 投与期間（または試験期間）

Day 1 および Day 8 の朝に、メトトレキサート 7.5 mg を単回投与した。Day 8 のメトトレキサート投与は、イサブコナゾール 200 mg の経口投与後に行った。

Day 4 および Day 5 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 3 回、約 8 時間ごとに反復経口投与した後、Day 6～Day 9 に、イサブコナゾール 200 mg を 1 日 1 回朝に反復投与した。

40.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

40.1.14 評価基準

40.1.14.1 薬物動態

薬物動態パラメータ

主要薬物動態パラメータ

- 血漿中メトトレキサート濃度データを用いて、以下のパラメータを算出した。
  - Day 1 および Day 8：AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max}

副次薬物動態パラメータ

- 血漿中イサブコナゾール濃度データを用いて、以下のパラメータを算出した。
  - Day 6、Day 9 および Day 10：C_{trough}
  - Day 7 および Day 8：AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}
- 血漿中メトトレキサート濃度データを用いて、以下のパラメータを算出した。
  - Day 1 および Day 8：$T_{1/2}$、T_{max}、CL/F および V_z/F
- 血漿中 7-ヒドロキシメトトレキサート濃度データを用いて、以下のパラメータを算出した。
  - Day 1 および Day 8：AUC_{last}、AUC_{inf}、$T_{1/2}$、C_{max} および T_{max}

40.1.14.2 安全性

安全性評価項目

- 有害事象 (AE)
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）
- 12 誘導心電図 (ECG) 評価
- バイタルサイン測定（口腔温、脈拍数および座位血圧）
- 身体検査

40.1.15 統計手法

類似する他の薬物動態試験を参考とし、本試験の被験者数を 24 例に設定した。薬物動態の評価に必要な最小限の評価可能例数 18 例を確保するため、試験依頼者の判断で、試験の早期中止例を他の被験者に差し替える可能性があった。

- 薬物動態

  イサブコナゾールがメトトレキサートおよび 7-ヒドロキシメトトレキサートの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、メトトレキサートおよび 7-ヒドロキシメトトレキサートの血漿中 AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の対数変換値を、投与条件（メトトレキサート単独投与、メトトレキサートとイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて解析した。分母の自由度の調整が必要な場合は Kenward-Rogers 法を使用した。主要薬物動態パラメータについて、メトトレキサート単独投与 (Day 1) に対するメトトレキサートとイサブコナゾールの併用投与 (Day 8) の幾何平均比の 90%信頼区間 (CI) を算出した。

メトトレキサートがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するための探索的解析として、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} の対数変換値について、投与条件を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。薬物動態パラメータについて、イサブコナゾール単独投与時 (Day 7) に対するメトトレキサートとイサブコナゾールの併用投与時 (Day 8) の幾何平均比の 90% CI を算出した。

- 安全性

安全性プロファイルを検討するため、AE、臨床検査値、バイタルサインおよび 12 誘導心電図について、記述統計量を提示した。

40.2 結果／結論の要約

40.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康被験者 24 例を組み入れ、23 例が試験を完了した（表 40-1）。

表 40-1 被験者の内訳

Parameter	Category	Total (n = 24)
		n (%)
Analysis Set	Safety Analysis Set	24 (100)
	PKAS	24 (100)
Study Discontinuation †	Yes	1 (4.2)
	No	23 (95.8)
Treatment Discontinuation ‡	Yes	1 (4.2)
	No	23 (95.8)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set).

All subjects from the safety analysis set whose pharmacokinetic data were adequate for calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic Analysis Set).

SAF: Safety Analysis Set

† Subjects who did not complete the study through follow-up.

‡ Subjects who did not complete the day 9 visit or last dose of study drug.

Source: 9766-CL-0052 試験 CSR Tables 12.1.1.1, 12.1.1.2 and 12.1.1.3 and Appendices 13.2.1 and 13.1.7（5.3.3.4-23）

全例が男性であり、被験者の大半が白人であった｛24 例中 14 例 (58.3%) ｝（表 40-2）。

表 40-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約 (SAF)

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 24)
Sex, n (%)	Male	24 (100.0)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino Hispanic or Latino	18 (75.0) 6 (25.0)
Race, n (%)	White Black or African American Asian Middle Eastern	14 (58.3) 7 (29.2) 2 (8.3) 1 (4.2)
Age (y)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	33.5 (10.20) 30.5 20 – 55
Weight (kg)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	80.10 (12.076) 79.15 56.7 – 103.3
Height (cm)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	175.74 (6.768) 172.80 166.4 – 190.5
BMI (kg/m^2)	Mean (SD) Median Minimum – Maximum	25.93 (3.605) 26.60 18.6 – 31.8

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (SAF). The number of subjects in the SAF and PKAS are the same; hence the summary for PKAS was not created.

BMI: Body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared); SAF: Safety Analysis Set; PKAS: Pharmacokinetic Analysis Set

Source: 9766-CL-0052 試験 CSR Table 12.1.2 and Appendix 13.2.4.1（5.3.3.4-23）

40.2.2 薬物動態

メトトレキサートの AUC_{inf} および AUC_{last} の幾何平均は、メトトレキサートの単独投与時と比較して、メトトレキサートとイサブコナゾールの併用投与時に約 3%低値を示した。C_{max} の幾何平均は 11%低値を示した（表 40-3）。

表 40-3 イサブコナゾールがメトトレキサートの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Methotrexate Alone (Day 1) n	Methotrexate Alone (Day 1) Geometric Mean†	Methotrexate + Isavuconazole (Day 8) n	Methotrexate + Isavuconazole (Day 8) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 8/Day 1‡	90% CI‡
AUC_{last} (h･ng/mL)	24	590.0	23	571.9	96.93	(89.72, 104.73)
AUC_{inf} (h･ng/mL)	24	603.4	23	586.0	97.11	(90.13, 104.64)
C_{max} (ng/mL)	24	152.8	23	136.6	89.41	(82.74, 96.62)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (SAF) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (PKAS).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received methotrexate on day 1 and day 8; isavuconazole on day 4 through day 9.

SAF: Safety Analysis Set; PKAS: Pharmacokinetic Analysis Set

† The exponentiated value of the least squares mean were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0052 試験 CSR Table 12.4.3.1（5.3.3.4-23）

7-ヒドロキシメトトレキサートの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、メトトレキサートの単独投与時と比較して、メトトレキサートとイサブコナゾールの併用投与時にそれぞれ29%、24%および15%高値を示した（表 40-4）。

表 40-4 イサブコナゾールが7-ヒドロキシメトトレキサートの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Methotrexate Alone (Day 1) n	Methotrexate Alone (Day 1) Geometric Mean†	Methotrexate + Isavuconazole (Day 8) n	Methotrexate + Isavuconazole (Day 8) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 8/Day 1‡	90% CI‡
AUC_{last} (h･ng/mL)	24	503.4	23	622.9	123.75	(113.62, 134.78)
AUC_{inf} (h･ng/mL)	24	585.1	23	757.3	129.43	(118.91, 140.88)
C_{max} (ng/mL)	24	29.27	23	33.61	114.82	(104.12, 126.62)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (SAF) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (PKAS).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received methotrexate on day 1 and day 8; isavuconazole on day 4 through day 9.

SAF: Safety Analysis Set; PKAS: Pharmacokinetic Analysis Set

† The exponentiated value of the least squares mean were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0052 試験 CSR Table 12.4.3.2（5.3.3.4-23）

イサブコナゾールの AUC_{tau} の幾何平均は、イサブコナゾールの単独投与時と比較して、イサブコナゾールとメトトレキサートの併用投与時に 4%高値を示した。C_{max} の幾何平均は 3%高値を示した（表 40-5）。

表 40-5 メトトレキサートがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Isavuconazole Alone (Day 7)		Isavuconazole + Methotrexate (Day 8)		Ratio (%) Day 8/Day 7‡	90% CI‡
	n	Geometric Mean†	n	Geometric Mean†		
AUC_{tau} (h･ng/mL)	23	95318	23	98969	103.83	(101.88, 105.82)
C_{max} (ng/mL)	23	6045	23	6232	103.09	(99.55, 106.77)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (SAF) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one primary pharmacokinetic parameter (PKAS).

Results were based on a model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received methotrexate on day 1 and day 8; isavuconazole on day 4 through day 9.

SAF: Safety Analysis Set; PKAS: Pharmacokinetic Analysis Set

† The exponentiated value of the least squares mean were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0052 試験 CSR Table 12.4.3.3（5.3.3.4-23）

40.2.3 安全性

全体として、TEAE を 1 件以上発現した被験者は 24 例中 9 例 (37.5%) であった。TEAE の発現割合は、メトトレキサート単独投与時｛3 例 (12.5%) ｝およびメトトレキサートとイサブコナゾールの併用投与時｛2 例 (8.7%) ｝と比較して、イサブコナゾール単独投与時｛8 例 (33.3%) ｝の方が高かった（表 40-6）。

全体として、治験薬との因果関係がある TEAE の発現例数は 8 例 (33.3%) であり、メトトレキサート単独投与時｛1 例 (4.2%) ｝およびメトトレキサートとイサブコナゾールの併用投与時｛1 例 (4.3%) ｝と比較して、イサブコナゾール単独投与時｛8 例 (33.3%) ｝の方が多かった。

表 40-6 治験薬投与後に発現した有害事象の概要

	Methotrexate Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 24)	Methotrexate + Isavuconazole (n = 23)	Overall (n = 24)
Subjects experiencing AEs, n (%)	3 (12.5)	8 (33.3)	2 (8.7)	9 (37.5)
Number of AEs	3	12	4	19
Subjects experiencing drug-related AEs †, n (%)	1 (4.2)	8 (33.3)	1 (4.3)	8 (33.3)
Number of drug-related AEs †	1	11	1	13
Subjects experiencing SAEs	0	0	0	0
Subjects experiencing AEs leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	0	0

All subjects who received at least 1 dose of study drug (SAF).

Treatment indicates the last treatment the subject received prior to the AE. Methotrexate alone: day 1 postdose through predose isavuconazole on day 4. Isavuconazole alone: day 4 postdose through predose, methotrexate on day 8. Methotrexate with isavuconazole: day 8 postdose methotrexate through follow-up phone call.

SAF: Safety Analysis Set; AE: adverse event; SAE: serious adverse event

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.

Source: 9766-CL-0052 試験 CSR Table 12.6.1.1（5.3.3.4-23）

TEAE の発現割合が最も高かった器官別大分類は、神経系障害｛24 例中 6 例 (25.0%) ｝および胃腸障害｛24 例中 4 例 (16.7%) ｝であった。神経系障害の TEAE（頭痛、嗅覚錯誤、異常感覚、感覚鈍麻および錯感覚）の発現割合は、イサブコナゾール単独投与時に最も高かった（4 例に対し、メトトレキサート単独投与時およびメトトレキサートとイサブコナゾールの併用投与時にそれぞれ 1 例および 2 例）。胃腸障害の TEAE（下痢、腹痛、消化不良、悪心）は、イサブコナゾール単独投与時にのみ発現した。いずれの投与条件においても、2 例以上に発現した TEAE はなかった（表 40-7）。

表 40-7 治験薬投与後に発現した有害事象の発現例数および発現割合

MedDRA (v12.1) SOC Preferred Term	Number of Subjects (%) by Treatment			Overall (n = 24)
	Methotrexate Alone (n = 24)	Isavuconazole Alone (n = 24)	Methotrexate + Isavuconazole (n = 23)	
Overall	**3 (12.5)**	**8 (33.3)**	**2 (8.7)**	**9 (37.5)**
Nervous System Disorders	**1 (4.2)**	**4 (16.7)**	**2 (8.7)**	**6 (25.0)**
Headache	0	1 (4.2)	2 (8.7)	2 (8.3)
Parosmia	1 (4.2)	1 (4.2)	0	2 (8.3)
Dysaesthesia	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Hypoaesthesia	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Paraesthesia	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Gastrointestinal Disorders	**0**	**4 (16.7)**	**0**	**4 (16.7)**
Diarrhoea	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
Abdominal Pain	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Dyspepsia	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Nausea	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Infections and Infestations	**0**	**0**	**1 (4.3)**	**1 (4.2)**
Viral Upper Respiratory Tract Infection	0	0	1 (4.3)	1 (4.2)
Renal and Urinary Disorders	**1 (4.2)**	**0**	**0**	**1 (4.2)**
Pollakiuria	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**1 (4.2)**	**0**	**0**	**1 (4.2)**
Epistaxis	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**0**	**1 (4.2)**	**0**	**1 (4.2)**
Acne	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
Vascular Disorders	**0**	**1 (4.2)**	**0**	**1 (4.2)**
Hot flush	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (SAF).

Treatment indicates the last treatment the subject received prior to the AE. Methotrexate alone: day 1 postdose through predose isavuconazole on day 4. Isavuconazole alone: day 4 postdose through predose, methotrexate on day 8. Methotrexate with isavuconazole: day 8 postdose methotrexate through follow-up phone call.

TEAEs: Treatment-emergent adverse events; SAF: Safety Analysis Set; AE: adverse event.

Source: 9766-CL-0052 試験 CSR Table 12.6.1.2（5.3.3.4-23）

投与条件にかかわらず、大部分の TEAE は治験薬との因果関係があると判断された。

1 件の TEAE は程度が中等度であったが、それ以外のすべての TEAE（治験薬との因果関係があるすべての TEAE を含む）は軽度と判断された。

試験期間中に死亡および SAE は認められず、AE により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。血液学的検査値および尿検査値のベースラインからの平均変化量に、臨床的に重要な変化は認められなかった。ALT、総ビリルビン、アミラーゼおよびリパーゼの上昇が少数の被験者で認められたが、TEAE でないと判断された。バイタルサインおよび心電図所見に臨床的に重要な変化は認められなかった。治験責任医師により、TEAE としてバイタルサインおよび心電図異常が報告された被験者はいなかった。

40.2.4 結論

本試験の結果、メトトレキサートの AUC_{inf} および C_{max} は、メトトレキサートの単独投与時と比較して、イサブコナゾールの併用投与時にそれぞれ 3%および 11%低値を示した。7-ヒドロキシメトトレキサートの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} は、メトトレキサートの単独投与時と比較して、メトトレキサートとイサブコナゾールの併用投与時にそれぞれ 29%、24%および 15%高値を示した。メトトレキサート投与後にイサブコナゾールの薬物動態は変化せず、イサブコナゾール投与後にメトトレキサートの薬物動態は変化しなかった。以上の結果から、イサブコナゾールは BCRP 阻害作用を有さないことが示唆された。

TEAE の発現割合は、メトトレキサート単独投与時 (12.5%) およびイサブコナゾールとメトトレキサートの併用投与時 (8.7%) と比較して、イサブコナゾール単独投与時 (33.3%) の方が高かった。試験期間中、死亡、SAE、中止および注目すべき AE は認められなかった。

試験期間中、安全性臨床検査値のベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

試験期間中、バイタルサインのベースラインからの平均変化量に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。試験期間中、臨床的に重要な心電図異常が認められた被験者はいなかった。

本試験では、イサブコナゾール単独での反復投与およびメトトレキサート単回投与との併用での反復投与は、健康男性被験者において概ね安全で忍容性は良好であった。しかし、7-ヒドロキシメトトレキサートの曝露量が増加したことから、イサブコナゾールとメトトレキサートを併用する患者では、安全性をモニターする必要があると考えられる。

41. 9766-CL-0053 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-24］

41.1 概要

41.1.1 試験の標題

イサブコナゾールの反復投与がレパグリニドおよびカフェインの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、非盲検試験

41.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], MD

41.1.3 治験実施医療機関

[redacted] ([redacted]
Baltimore, MD 21225)

41.1.4 公表文献

Yamazaki T, Desai A, Goldwater R, Han D, Howieson C, Akhtar S, et al. Pharmacokinetic Effects of Isavuconazole Coadministration With the Cytochrome P450 Enzyme Substrates Bupropion, Repaglinide, Caffeine, Dextromethorphan, and Methadone in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Jan;6(1):54-65.

41.1.5 試験期間

28 日間
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

41.1.6 開発フェーズ

I 相

41.1.7 試験の目的

41.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は以下の 2 つであった。

- レパグリニド単回投与後のレパグリニドとその推定代謝物の薬物動態に、イサブコナゾールの反復投与が及ぼす影響を評価する。
- カフェイン単回投与後のカフェインとその推定代謝物の薬物動態に、イサブコナゾールの反復投与が及ぼす影響を評価する。

41.1.7.2 副次目的

本試験の副次目的は以下の 2 つであった。

- イサブコナゾールの単独投与およびレパグリニドとの併用投与の安全性および忍容性を評価する。
- イサブコナゾールの単独投与およびカフェインとの併用投与の安全性および忍容性を評価する。

41.1.8 試験方法

本試験は、健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与がレパグリニド単回投与後のレパグリニドとその推定代謝物の薬物動態およびカフェイン単回投与後のカフェインとその推定代謝物の薬物動態に及ぼす影響を評価する単施設、非盲検、逐次投与試験であった。

選択基準を満たした被験者に対し、Day 1 にレパグリニド 0.5 mg を単回経口投与した。全例に対し、Day 3 にカフェイン 200 mg を単回経口投与した。イサブコナゾール 200 mg を Day 5 および Day 6 に 1 日 3 回、Day 7～Day 17 に 1 日 1 回経口投与した。Day 14 にレパグリニドの 2 回目の経口投与を行い、Day 16 にカフェインの 2 回目の経口投与を行った。

Day 1 の投与前および Day 1 から Day 18 の朝までの予定した評価時点で、薬物動態用検体を採取した。Day 1、Day 3、Day 13、Day 14 および Day 16 には、治験薬投与の 10 時間前から投与 4 時間後まで絶食とした。その他のすべての日には、治験薬を朝食の 1 時間前に投与した。

41.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数、登録被験者数、解析被験者数はいずれも 24 例であった。

41.1.10 診断と主な選択基準

ボディマス指数 (BMI) が 18.5～32 kg/m^2 で 18～55 歳の健康男女を、試験対象とした。臨床的に重要な不整脈の既往または伝導異常｛Fridericia 補正式を用いて補正した QT 間隔 (QTcF) が男性で 360 msec 未満または 430 msec 超、女性で 370 msec 未満または 450 msec 超の場合など｝を有する者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図 (ECG) 異常を有するか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 、アラニン･アミノトランスフェラーゼ (ALT) 、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) および／または総ビリルビン値が正常範囲上限の 1.5 倍超の者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心血管疾患、胃腸疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患および／またはその他の重大な疾患または悪性腫瘍の既往または所見がある者は、試験対象から除外した。発熱性疾患もしくは症候性のウイルス、細菌または真菌感染を有する者、ワクチン接種を直近で受けた者、血清学的検査で B 型肝炎表面抗原、抗 A 型肝炎ウイルス抗体 (IgM) 、抗 C 型肝炎ウイルス抗体または抗ヒト免疫不全ウイルス 1+2 抗体が陽性の者、6 ヵ月以内にタバコまたはニコチン含有製品を使用した者、アルコールまたは薬物の乱用歴がある者、もしくは激しい運動を直近で行った者は、試験対象から除外した。スクリーニング前 30 日以内または治験薬の半減期の 5 倍以内（いずれか長い方）に、介入臨床試験に参加したか治験薬を投与された者は、試験対象から除外した。

41.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

イサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) 含有量 186.3 mg｛有効成分イサブコナゾール (BAL4815) 相当量 100 mg｝のイサブコナゾールの経口カプセル（ロット番号 2048-11503B、包装番号 CLR-9015072-001、使用期限：2014 年 11 月）を、本試験に使用した。イサブコナゾール 200 mg を Day 5 および Day 6 に 1 日 3 回、Day 7～Day 17 に 1 日 1 回反復経口投与した。

Prandin® 0.5 mg 経口錠は、Astellas により市販品（ロット番号 A108739、包装番号 CLR-9015072-002、使用期限：2016 年 11 月）が供給された。Day 1 および Day 14 に単回経口投与 (0.5 mg) した。

カフェイン 200 mg 経口錠は、治験実施医療機関が市販品（Vivarin®、ロット番号 14384、使用期限：2017 年 8 月）を購入した。Day 3 および Day 16 に単回経口投与 (200 mg) した。

41.1.12 投与期間（または試験期間）

いずれの被験者も、Day −1 から治験実施医療機関に入院し、Day 1 および Day 14 にレパグリニド (0.5 mg) の単回投与、Day 3 および Day 16 にカフェイン (200 mg) の単回投与を受けた。また、イサブコナゾール (200 mg) の 1 日 3 回投与を Day 5 および Day 6、1 日 1 回投与を Day 7～Day 17 に受けた。入院期間は Day 18 までとした。Day 24±2 に電話でフォローアップを行った。

41.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

41.1.14 評価基準

41.1.14.1 薬物動態

主要薬物動態パラメータ：

レパグリニドの血漿中薬物動態パラメータ：

- Day 1 および Day 14 における AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max}

カフェインの血漿中薬物動態パラメータ：

- Day 3 および Day 16 における AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max}

副次薬物動態パラメータ：

レパグリニド（Day 1 および Day 14）およびカフェイン（Day 3 および Day 16）：

- T_{max}、$T_{1/2}$、CL/F および V_z/F

カフェインまたはレパグリニドの推定代謝物：

- C_{max}、AUC_{last}、AUC_{inf}、T_{max}、$T_{1/2}$、AUC_{inf} および代謝物／未変化体比 (MPR)

イサブコナゾールの薬物動態パラメータ：

- Day 11～Day 18 における C_{trough}
- Day 13、Day 14 および Day 16 における AUC_{tau}、C_{max} および T_{max}

その他のパラメータを必要に応じて評価する場合があった。

41.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査所見、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE を評価した（急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、眼障害の AE、重症皮膚障害の AE、アナフィラキシーの AE および肝障害の AE）。肝毒性は、DILI、注目すべき AE と ALT、AST、総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量の 3 つの方法で評価した。

41.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  イサブコナゾールの血漿中濃度および薬物動態パラメータの記述統計量｛例：例数、平均値、標準偏差 (SD) 、最小値、中央値、最大値、変動係数 (CV) 、幾何平均｝を提示した。定量下限未満 (BLQ) の血漿中濃度を一覧表に示した。血漿中濃度の要約表および血漿中濃度の算術平均の推移を示す図では、BLQ の値はすべて 0 とみなした。ある評価時点における個別被験者データの半数超が BLQ であった場合、SD および CV を算出しなかった。1 つ以上の値が BLQ であった場合、幾何平均を算出しなかった。

  イサブコナゾールがレパグリニドの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、レパグリニドの血漿中 AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max} の対数変換値を、投与条件（レパグリニド単独投与、レパグリニドとイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。分母の自由度の調整（該当する場合）には Kenward-Rogers 法を使用した。薬物動態パラメータについて、レパグリニド単独投与 (Day 1) に対するレパグリニドとイサブコナゾールの併用投与 (Day 14) の幾何平均比の 90%信頼区間 (CI) を算出した。

  イサブコナゾールがカフェインの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、カフェインの血漿中 AUC_{last}、AUC_{inf} および C_{max} の対数変換値を、投与条件（カフェイン単独投与、カフェインとイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて解析した。分母の自由度の調整（該当する場合）には Kenward-Rogers 法を使用した。薬物動態パラメータについて、カフェイン単独投与 (Day 3) に対するカフェインとイサブコナゾールの併用投与 (Day 16) の幾何平均比の 90% CI を算出した。

  レパグリニドおよびカフェインがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するための探索的解析として、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} の対数変換値について、投与条件（イサブコナゾール単独投与、レパグリニドとイサブコナゾールの併用投与、カフェインとイサブコナゾールの併用投与）を固定効果、被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて解析した。分母の自由度の調整（該当する場合）には Kenward-Rogers 法を使用した。薬物動態パラメータについて、イサブコナゾール単独投与時 (Day 13) に対するイサブコナゾールとレパグリニドの併用投与時 (Day 14) の幾何平均比の 90% CI、およびイサブコナゾール単独投与時 (Day 13) に対するイサブコナゾールとカフェインの併用投与時 (Day 16) の幾何平均比の 90% CI を算出した。

- 安全性

  AE は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、重篤な TEAE および治験薬投与中止に至った TEAE の発現例数および発現割合を、各投与条件について器官別大分類および基本語 (PT) 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

  臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて投与条件別に要約した。

- 潜在的な DILI

  DILI は、標準的な分類グループに従って判定した。さらに、ベースライン時の臨床検査値が標準的な DILI の基準を上回っていた被験者では、ベースライン値からの 2 倍以上上昇が認められた場合に潜在的な DILI が示唆されると判断した。

- 肝毒性の評価

  肝機能検査値は、DILI（上記）、注目すべき AE（上記）および臨床検査値（上記）の 3 つの方法を用いて検討した。

41.2 結果／結論の要約

41.2.1 症例の内訳および解析対象集団

被験者 24 例が本試験に組み入れられ、22 例が試験を完了した。2 例が治験薬投与後に AE により治験薬投与を中止した（表 41-1）。すべての被験者において安全性および薬物動態解析は評価可能であった。

本試験に組み入れられた被験者はすべて男性であった。被験者の大半は黒人／アフリカ系アメリカ人（24 例中 14 例、58.3%）であった（表 41-2）。

24 例が治験薬投与のうち、レパグリニド単独投与 (0.5 mg) 、カフェイン単独投与 (200 mg) およびイサブコナゾール単独投与 (200 mg) を完了した。22 例がレパグリニドとイサブコナゾールの併用投与（それぞれ 0.5 mg および 200 mg）およびカフェインとイサブコナゾールの併用投与（それぞれ 200 mg および 200 mg）も完了した。

2 例が、イサブコナゾール単独投与期間中の Day 13 に、TEAE により治験薬投与を中止した。その他のすべての被験者が、すべての治験薬投与を完了した。

41.2.2 薬物動態

レパグリニド単回投与 (0.5 mg) 後のレパグリニドの AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} の幾何平均は、レパグリニドの単独投与時と比較して、イサブコナゾール（負荷用量 200 mg 1 日 3 回の 2 日間反復経口投与後に 200 mg/日を反復経口投与）との併用投与時に、それぞれ 7.7%、9.0%および 14.2%低値を示した。レパグリニドの AUC_{inf} および AUC_{last} については、幾何平均比の 90%

CI が 80%～125%の範囲に含まれたが、C_{max} については、幾何平均比の 90% CI 下限値が 80%を 0.6%とわずかに下回った（表 41-3）。

カフェイン単回経口投与 (200 mg) 後のカフェインの AUC_{inf} および AUC_{last} の幾何平均は、カフェインの単独投与時と比較して、イサブコナゾールとの併用投与時に、それぞれ 3.9%および 3.8%高値を示し、C_{max} の幾何平均は 0.6%低値を示した。AUC_{inf}、AUC_{last} および C_{max} について、幾何平均比の 90% CI はいずれも、80%～125%の範囲に含まれた。イサブコナゾールはカフェイン (CYP1A2) に影響を及ぼさなかった（表 41-4）。

レパグリニドおよびカフェインは、イサブコナゾールのトラフ濃度に明らかな影響を及ぼさなかった。

41.2.3 安全性

全体として、試験期間中に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 9 例 (37.5%) であった。TEAE の発現例数は、イサブコナゾール単独投与時に最も多く、イサブコナゾール単独投与時と比較して、レパグリニドとイサブコナゾールの併用投与時またはカフェインとイサブコナゾールの併用投与時の方が少なかった（表 41-6）。

大部分の TEAE は発現例数が 1 例であった。いずれかの投与条件で発現例数が 2 例であった TEAE は動悸（カフェインとイサブコナゾールの併用投与時）のみであった。神経系障害の TEAE が、4 例に 8 件発現した（表 41-7）。

4 件を除くいずれの TEAE も、治験責任医師により重症度が軽度と判断された。4 件の TEAE は程度が中等度であり、2 例に発現した。そのうち、1 例では、頭痛がレパグリニド単独投与時に発現し、もう 1 例では、味覚異常、浮動性めまいおよびふらつきがイサブコナゾール単独投与時に発現した。

治験薬との因果関係がある TEAE の全般的な発現頻度およびパターンは、TEAE 全体の解析結果と同様であった。全体として、治験薬との因果関係がある TEAE を 1 件以上発現した被験者は 7 例 (29.2%) であり、投与条件別の発現例数は、単独投与時が 4 例｛レパグリニド単独投与時が 1 例 (4.2%) 、イサブコナゾール単独投与時が 3 例 (12.5%) ｝、レパグリニドとイサブコナゾールの併用投与時が 2 例 (9.1%) 、カフェインとイサブコナゾールの併用投与時が 2 例 (9.1%) であった。

試験期間中に死亡および SAE は認められず、2 例が TEAE により治験薬の投与中止に至った（いずれもイサブコナゾール単独投与時）。1 例に不眠症、非心臓性胸痛、不安発作および異常 T 波が発現した。いずれの TEAE も回復し、治験薬との因果関係なしと判断された。別の 1 例に全身のしびれ、酩酊感、記憶障害、味覚異常、浮動性めまいおよびふらつきが発現した。いずれの TEAE も回復し、治験薬との因果関係が「多分関連あり」と判断された。

1 例で、2 件の注目すべき AE（不眠症および不安）がイサブコナゾール単独投与時（それぞれ Day 12 および Day 13）に発現した。両 AE 共に、イサブコナゾールとの因果関係なしと判断された。

バイタルサインに重要な変化は認められなかった。少数の被験者で肝トランスアミナーゼまたはアミラーゼ／リパーゼが軽度に上昇し、自然に回復した。1 例でイサブコナゾール単独投与期間中の Day 13 に、臨床的に重要な心電図異常（非特異的 ST-T 波異常、V3、V5 および V6 の二相性 T 波、V4 の T 波逆転）が発現した。

41.2.4 結論

本試験では、イサブコナゾール単独での反復経口投与およびレパグリニドまたはカフェインとの併用での反復経口投与は、健康男性被験者において安全で良好な忍容性を示した。イサブコナゾールを CYP2C8 または CYP1A2 の基質と併用投与する際、これらの基質の用量調節の必要はない。

表 41-1 被験者の内訳および解析対象集団

Parameter	Category	Total (n = 24)
Analysis Set	Safety analysis set	24 (100%)
	Pharmacokinetic analysis set	24 (100%)
Study Discontinuation†	Yes	2 (8.3%)
	No	22 (91.7%)
Primary Reason for Discontinuation‡	Adverse event	2 (8.3%)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 primary plasma pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

† Subjects who did not complete the study through follow-up.

‡ For every subject only the primary reason for discontinuation was collected.

Source: 9766-CL-0053 試験 CSR End-of-text Tables 12.1.1.1 and 12.1.1.2（5.3.3.4-24）

表 41-2 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	All Subjects (n = 24)
Sex, n (%)	Male	24 (100%)
	Female	0
Race, n (%)	White	8 (33.3%)
	Black or African American	14 (58.3%)
	Asian	1 (4.2%)
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (4.2%)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	21 (87.5%)
	Hispanic or Latino	3 (12.5%)
Age (years)	Mean (SD)	35.6 (9.09)
	Median	33.0
	Minimum – Maximum	24 – 52
Weight (kg)	Mean (SD)	84.43 (11.448)
	Median	85.45
	Minimum – Maximum	60.3 – 106.4
Height (cm)	Mean (SD)	179.4 (7.51)
	Median	178.5
	Minimum – Maximum	165 – 192
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	26.38 (2.789)
	Median	26.55
	Minimum – Maximum	21.0 – 31.0

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set).

BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared); SD: standard deviation

Source: 9766-CL-0053 試験 CSR End-of-text Table 12.1.2（5.3.3.4-24）

表 41-3 イサブコナゾールがレパグリニドの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Repaglinide Alone (Day 1) n	Repaglinide Alone (Day 1) Geometric Mean†	Repaglinide + Isavuconazole (Day 14) n	Repaglinide + Isavuconazole (Day 14) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 14/Day 1‡	90% CI for Ratio‡
AUC_{last} (ng･h/mL)	24	9.800	22	8.917	90.99	(84.93, 97.49)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	24	10.33	22	9.535	92.34	(85.53, 99.69)
C_{max} (ng/mL)	24	7.961	22	6.830	85.80	(79.41, 92.71)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 primary plasma pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

Results were based on a mixed effects model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received repaglinide on days 1 and 14; isavuconazole on day 5 through day 17.

†The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0053 試験 CSR End-of-text Table 12.4.3.1（5.3.3.4-24）

表 41-4 イサブコナゾールがカフェインの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Caffeine Alone (Day 3) n	Caffeine Alone (Day 3) Geometric Mean†	Caffeine + Isavuconazole (Day 16) n	Caffeine + Isavuconazole (Day 16) Geometric Mean†	Ratio (%) Day 16/Day 3‡	90% CI for Ratio‡
AUC_{last} (ng･h/mL)	24	40420	22	41943	103.77	(96.90, 111.12)
AUC_{inf} (ng･h/mL)	24	41505	22	43138	103.94	(96.86, 111.53)
C_{max} (ng/mL)	24	4254	22	4229	99.40	(92.63, 106.67)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 primary plasma pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

Results were based on a mixed effects model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received caffeine on days 3 and 16; isavuconazole on day 5 through day 17.

†The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0053 試験 CSR End-of-text Table 12.4.3.2（5.3.3.4-24）

表 41-5 レパグリニドまたはカフェインがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響

Parameter	Isavuconazole Alone (Day 13)		Isavuconazole + Repaglinide (Day 14)		Isavuconazole + Caffeine (Day 16)		Day 14/Day 13		Day 16/Day 13	
	n	Geometric Mean†	n	Geometric Mean†	n	Geometric Mean†	Ratio‡ (%)	90% CI‡	Ratio‡ (%)	90% CI‡
AUC_{tau}§ (ng･h/mL)	24	119508	22	118713	22	126715	99.33	(97.63, 101.07)	106.03	(103.23, 108.91)
C_{max} (ng/mL)	24	7181	22	7327	22	7838	102.02	(99.10, 105.03)	109.14	(104.64, 113.84)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 primary plasma pharmacokinetic parameter (Pharmacokinetic analysis set).

Results were based on a mixed effects model of natural log-transformed parameters with treatment as a fixed effect and subject as a random effect.

Subjects received caffeine on days 3 and 16; repaglinide on days 1 and 14; isavuconazole on day 5 through day 17.

†The exponentiated value of the least squares means were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

§ AUC_{tau} values were not calculable for Subject Nos. [redacted], [redacted] and [redacted] on day 13 and Subject Nos. [redacted], [redacted] and [redacted] on day 14 since the terminal phase could not be determined, hence AUC_{last} was used for these subjects on the specified days.

Source: 9766-CL-0053 試験 CSR End-of-text Tables 12.4.3.3 and 12.4.3.4（5.3.3.4-24）

表 41-6 治験薬投与後に発現した有害事象の概要

	Repaglinide Alone (n = 24)	Caffeine Alone (n = 24)	ISA Alone (n= 24)	Repaglinide + ISA (n = 22)	Caffeine + ISA (n = 22)	Overall (n = 24)
Any TEAE	1 (4.2%)	0	5 (20.8%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	9 (37.5%)
Drug-related† TEAEs	1 (4.2%)	0	3 (12.5%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	7 (29.2%)
Deaths	0	0	0	0	0	0
Serious TEAEs	0	0	0	0	0	0
TEAEs Leading to Discontinuation	0	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)
Drug-related† TEAEs Leading to Discontinuation	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set, SAF).

A treatment-emergent adverse event was defined as an adverse event that started any time after the first dose of study drug through the end of the study.

† Possible or probable, as assessed by the investigator, or records where relationship is missing.

ISA: isavuconazole; TEAE: treatment-emergent adverse event

Source: 9766-CL-0053 試験 CSR End-of-text Table 12.6.1.1（5.3.3.4-24）

表 41-7 治験薬投与後に発現した有害事象の発現例数および発現割合

MedDRA v12.1 System Organ Class Preferred Term	Treatment					
	Repaglinide Alone (n = 24)	**Caffeine Alone (n = 24)**	**ISA Alone (n= 24)**	**Repaglinide + ISA (n = 22)**	**Caffeine + ISA (n = 22)**	**Overall (n = 24)**
Any TEAE	**1 (4.2%)**	**0**	**5 (20.8%)**	**2 (9.1%)**	**3 (13.6%)**	**9 (37.5%)**
Nervous System Disorders	1 (4.2%)	0	2 (8.3%)	2 (9.1%)	0	4 (16.7%)
Dizziness	0	0	1 (4.2%)	1 (4.5%)	0	2 (8.3%)
Headache	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	1 (4.5%)	0	2 (8.3%)
Balance disorder	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
Dysgeusia	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
Hypoaesthesia	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
Memory impairment	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
General Disorders and Administration Site Conditions	0	0	2 (8.3%)	0	1 (4.5%)	3 (12.5%)
Feeling drunk	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
Non-cardiac chest pain	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
Vessel puncture site pain	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.2%)
Cardiac Disorder	0	0	0	0	2 (9.1%)	2 (8.3%)
Palpitations	0	0	0	0	2 (9.1%)	2 (8.3%)
Gastrointestinal Disorders	0	0	2 (8.3%)	0	0	2 (8.3%)
Cheilosis	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
Frequent bowel movements	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
Investigations	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
ECG T wave abnormal	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
Psychiatric Disorders	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
Anxiety	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)
Insomnia	0	0	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set, SAF).

Within a system organ class, a subject may have reported more than one type of adverse event.

A treatment-emergent adverse event was defined as an adverse event that started any time after the first dose of study drug through the end of the study.

ISA: isavuconazole; ECG: electrocardiogram

Source: 9766-CL-0053 試験 CSR End-of-text Table 12.6.1.2（5.3.3.4-24）

42. 9766-CL-0054 試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.3.4-25］

42.1 概要

42.1.1 試験の標題

エソメプラゾールの反復投与がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価する第 I 相、無作為化、非盲検、並行群間試験

42.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], MD

42.1.3 治験実施医療機関

[redacted] ([redacted]
Baltimore, MD 21224)

42.1.4 公表文献

Schmitt-Hoffmann A, Desai A, Kowalski D, Pearlman H, Yamazaki T, Townsend R. Isavuconazole absorption following oral administration in healthy subjects is comparable to intravenous dosing, and is not affected by food, or drugs that alter stomach pH. Int J Clin Pharmacol Ther. 2016 Aug;54(8):572-80.

42.1.5 試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

42.1.6 開発フェーズ

I 相

42.1.7 試験の目的

42.1.7.1 主要目的

本試験の主要目的は、エソメプラゾールの反復投与がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。

42.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾールの単独投与およびエソメプラゾールとの併用投与の安全性および忍容性を評価することであった。

42.1.8 試験方法

本試験は、健康成人被験者を対象として、エソメプラゾールの反復投与がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価する無作為化、非盲検、2 群並行群間比較試験であった。

選択基準を満たした被験者を 2 つの群のいずれかに無作為に割り付けた。第 1 群に無作為に割り付けた被験者には、イサブコナゾール 200 mg を Day 1 および Day 2 に 1 日 3 回 (TID) 反復投与し、Day 3、Day 4 および Day 5 に 1 日 1 回反復投与した。Day 5 の投与前および Day 6 の朝までの予定した評価時点で、薬物動態用検体を採取した。

第 2 群に無作為に割り付けた被験者には、エソメプラゾール 40 mg を Day 1 から 10 日間連日投与すると共に、イサブコナゾール 200 mg を Day 6 および Day 7 に 1 日 3 回 (TID) 反復投与し、Day 8、Day 9 および Day 10 に 1 日 1 回反復投与した。Day 10 の投与前および Day 11 の朝までの予定した評価時点で、薬物動態用検体を採取した。

薬物動態用検体を採取しなかった日には、治験薬を朝食の 1 時間前に投与した。薬物動態用検体を採取した日（第 1 群の Day 5 および第 2 群の Day 10）には、治験薬投与の 10 時間以上前から治験薬投与の 4 時間後まで、被験者を絶食させた。第 2 群の被験者では、Day 6～Day 10 の朝のイサブコナゾール投与は、エソメプラゾールの投与直後に行った。

42.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数、登録被験者数、解析被験者数はいずれも 24 例であった。

42.1.10 診断と主な選択基準

ボディマス指数 (BMI) が 18.5～32 kg/m^2 の 18～55 歳男女を、試験対象とした。臨床的に重要な不整脈の既往または伝導遅延｛Fridericia 補正式を用いて補正した QT 間隔 (QTcF) が男性で 360 msec 未満または 430 msec 超、女性で 370 msec 未満または 450 msec 超の場合など｝の既往がある者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図異常を有するか、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) および／または総ビリルビン (TBL) 値が正常範囲上限の 1.5 倍超の者は、試験対象から除外した。臨床的に重要な心血管疾患、胃腸疾患、内分泌疾患、血液疾患、肝疾患、免疫疾患、代謝疾患、泌尿器疾患、肺疾患、神経疾患、皮膚疾患、精神疾患、腎疾患および／またはその他の重大な疾患または悪性腫瘍、腸閉塞、嚥下障害、消化管の大手術、胃／十二指腸潰瘍または治験薬の吸収に悪影響を及ぼす可能性があるその他の状態の既往または所見がある者は、試験対象から除外した。発熱性疾患もしくは症候性のウイルス、細菌または真菌感染を有する者、ワクチン接種を直近で受けた者、血清学的検査で B 型肝炎表面抗原、抗 A 型肝炎ウイルス抗体 (IgM) 、抗 C 型肝炎ウイルス抗体または抗ヒト免疫不全ウイルス 1+2 抗体が陽性の者、6 ヵ月以内にタバコまたはニコチン含有製品を使用した者、アルコールまたは薬物の乱用歴がある者、もしくは激しい運動を直近で行った者は、試験対象から除外した。

42.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

イサブコナゾールの経口カプセル｛ロット番号 2048-11503B（包装番号 CLR-9014855-001）、使用期限：2014 年 11 月｝の含有量は、イサブコナゾニウム硫酸塩 186.3 mg（有効成分イサブコナゾール相当量：100 mg）であった。

エソメプラゾールの 40 mg 経口徐放性カプセル｛ネキシウム®、ロット番号 J010333（包装番号 CLR-9014855-002）、使用期限 : 2016 年 5 月 31 日｝は、Astellas US Technologies, Inc. (AUST) により市販品が供給された。

42.1.12 投与期間（または試験期間）

全被験者を第 1 群または第 2 群に無作為に割り付け、Day −1 に治験実施医療機関に入院させた。

第 1 群に無作為に割り付けた被験者には、イサブコナゾール 200 mg を Day 1 および Day 2 に 1 日 3 回 (TID) 反復投与し、Day 3、Day 4 および Day 5 に 1 日 1 回反復投与した。Day 5 の投与前および Day 6 の朝までの予定した評価時点で、薬物動態用検体を採取した。Day 6 に退院させ、Day 12 に電話でフォローアップを行った。

第 2 群に無作為に割り付けた被験者には、エソメプラゾール 40 mg を Day 1 から 10 日間連日投与すると共に、イサブコナゾール 200 mg を Day 6 および Day 7 に 1 日 3 回 (TID) 反復投与し、Day 8、Day 9 および Day 10 に 1 日 1 回反復投与した。

Day 10 の投与前および Day 11 の朝までの予定した評価時点で、薬物動態用検体を採取した。Day 11 に退院させ、Day 17 に電話でフォローアップを行った。

42.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

該当しない。

42.1.14 評価基準

42.1.14.1 薬物動態

主要薬物動態パラメータ

- Day 5（第 1 群）および Day 10（第 2 群）の投与後におけるイサブコナゾールの AUC_{tau} および C_{max}

副次薬物動態パラメータ

- Day 5（第 1 群）および Day 10（第 2 群）の投与後におけるイサブコナゾールの T_{max}

42.1.14.2 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体診察、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE を評価した（急性膵炎、潜在的な腎不全、精神障害の AE、血小板減少症、眼障害の AE、重症皮膚障害の AE、アナフィラキシーの AE、注入部位局所反応、および肝障害の AE）。潜在的な薬物性肝障害 (DILI) を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。肝毒性は 3 つの方法で評価した : DILI、注目すべき AE と、ALT、AST、総ビリルビンおよびアルカリホスファターゼのベースラインからの変化量。

42.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

イサブコナゾールの血漿中濃度および薬物動態パラメータの記述統計量｛例：例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、変動係数 (CV) 、幾何平均｝を提示した。定量下限未満 (BLQ) の血漿中濃度を一覧表に示した。血漿中濃度の要約表および血漿中濃度の算術平均の推移を示す図では、BLQ の値はすべて 0 とみなした。ある評価時点における個別被験者データの半数超が BLQ であった場合、標準偏差 (SD) および CV を算出しなかった。1 つ以上の値が BLQ であった場合、幾何平均を算出しなかった。

主要薬物動態パラメータは、イサブコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} であった。

エソメプラゾールの反復投与がイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、イサブコナゾールの血漿中 AUC_{tau} および C_{max} の対数変換値について、投与条件を因子とする分散分析 (ANOVA) を実施した。上記の薬物動態パラメータについて、イサブコナゾール単独投与時（第 1 群、Day 5）に対するイサブコナゾールとエソメプラゾールの併用投与時（第 2 群、Day 10）の幾何平均比の 90%信頼区間 (CI) を算出した。

- 安全性

AE は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、重篤な TEAE および治験薬投与中止に至った TEAE の発現例数および発現割合を SOC 別および PT 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて投与条件別に要約した。

潜在的な DILI

DILI は、標準的な分類グループに従って判定した。さらに、ベースライン値が標準的な DILI の基準を上回っていた被験者では、ベースライン値からの 2 倍以上上昇が認められた場合に潜在的な DILI が示唆されると判断した。

肝毒性の評価

肝機能検査値は、3 つの方法、すなわち、DILI（上記）、注目すべき AE（上記）および臨床検査値（上記）を用いて検討した。

42.2 結果／結論の要約

42.2.1 症例の内訳および解析対象集団

被験者 24 例を本試験に組み入れ、全被験者が試験を完了した。第 1 群および第 2 群にそれぞれ各 12 例を組み入れた。試験中止例はいなかった。すべての被験者において安全性および薬物動態解析は評価可能であった。

本試験に組み入れた被験者はすべて男性であった。本試験に組み入れた被験者の大部分は黒人またはアフリカ系アメリカ人（24 例中 21 例、87.5%）であり、残りの被験者は白人であった。人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 42-1 に要約する。

治験薬投与前後に前治療薬および併用薬を使用した被験者はいなかった。全被験者が治験実施計画書の計画どおりに治験薬投与を完了した。第 1 群の被験者には、イサブコナゾール 200 mg を Day 1 および Day 2 に 1 日 3 回反復投与し、Day 3、Day 4 および Day 5 に 1 日 1 回反復投与した。第 2 群の被験者には、エソメプラゾール 40 mg を Day 1 から 10 日間連日投与すると共に、イサブコナゾール 200 mg を Day 6 および Day 7 に 1 日 3 回 (TID) 反復投与し、Day 8、Day 9 および Day 10 に 1 日 1 回反復投与した。

42.2.2 薬物動態

イサブコナゾール反復経口投与後のイサブコナゾールの AUC_{tau} および C_{max} は、イサブコナゾール単独投与後と比較して、エソメプラゾール（1 日 40 mg）との併用投与後では、それぞれ 7.6%および 4.8%高かった（表 42-2）。

42.2.3 安全性

第 1 群（イサブコナゾール単独投与群）では、TEAE は発現しなかった。第 2 群では、エソメプラゾール単独投与時に TEAE を 1 件発現した被験者は 2 例 (16.7%) であり、エソメプラゾールとイサブコナゾールの併用投与時に TEAE を 1 件以上発現した被験者は 5 例 (41.7%) であった（表 42-3）。TEAE の大部分は治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断された。いずれの TEAE も軽度と判断された。試験期間中に死亡例および重篤な有害事象は認められなかった。有害事象による試験中止例はいなかった。

臨床検査値、バイタルサインおよび心電図に重要な変化は認められなかった。

42.2.4 結論

本試験では、健康男性被験者に対するイサブコナゾールの単独での反復経口投与、エソメプラゾールとの併用での反復経口投与はいずれも、安全で忍容性は良好であった。

表 42-1 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約

Parameter	Category/Statistic	Arm 1 (n = 12) Isavuconazole Alone	Arm 2 (n = 12) Esomeprazole + Isavuconazole	Overall
Sex, n (%)	Male	12 (100%)	12 (100%)	24 (100%)
	Female	0	0	0
Race, n (%)	White	1 (8.3%)	2 (16.7%)	3 (12.5%)
	Black or African American	11 (91.7%)	10 (83.3%)	21 (87.5%)
Ethnicity, n (%)	Not Hispanic or Latino	8 (66.7%)	8 (66.7%)	16 (66.7%)
	Hispanic or Latino	4 (33.3%)	4 (33.3%)	8 (33.3%)
Age (years)	Mean (SD)	32.6 (8.14)	34.8 (8.71)	33.7 (8.32)
	Median	32.0	35.0	33.0
	Minimum – Maximum	21 – 47	22 – 47	21 – 47
Weight (kg)	Mean (SD)	82.20 (11.137)	83.86 (10.776)	83.03 (10.750)
	Median	79.85	84.35	80.60
	Minimum – Maximum	63.5 – 102.3	62.5 – 98.1	62.5 – 102.3
Height (cm)	Mean (SD)	178.8 (5.87)	175.0 (7.05)	176.9 (6.64)
	Median	179.5	175.0	177.0
	Minimum – Maximum	170 – 190	163 – 185	163 – 190
BMI (kg/m^2)	Mean (SD)	25.98 (2.254)	27.53 (2.893)	26.75 (2.656)
	Median	25.40	28.30	26.95
	Minimum – Maximum	22.6 – 29.8	22.5 – 30.9	22.5 – 30.9

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set).

BMI: body mass index (weight [kg]/height [m^2]); Max: maximum; Min: minimum; SD: standard deviation

Source: 9766-CL-0054 試験 CSR End-of-text Table 12.1.2（5.3.3.4-25）

表 42-2 エソメプラゾールがイサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響の統計解析

Parameter	Arm 1 Isavuconazole Alone Day 5 (Reference) n	Arm 1 Isavuconazole Alone Day 5 (Reference) Geometric Mean†	Arm 2 Esomeprazole + Isavuconazole Day 10 (Test) n	Arm 2 Esomeprazole + Isavuconazole Day 10 (Test) Geometric Mean†	Ratio (%) Test/ Reference‡	90% CI for Ratio‡
AUC_{tau} (ng･h/mL)	12	109843	12	118207	107.61	(89.00, 130.13)
C_{max} (ng/mL)	12	6793	12	7122	104.83	(88.82, 123.74)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set) and whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of at least 1 of the primary pharmacokinetic parameters (Pharmacokinetic Analysis Set).

Results are based on analysis of variance (ANOVA) with treatment as a factor performed on natural log-transformed parameters.

Arm 1: isavuconazole alone; Arm 2: combination

†The exponentiated value of the least squares mean were based on natural log-transformed data.

‡ Ratios and their confidence limits were transformed back to raw scale and values were expressed as percentages.

Source: 9766-CL-0054 試験 CSR Table End-of-text Table 12.4.3（5.3.3.4-25）

表 42-3 治験薬投与後に発現した有害事象

System Organ Class MedDRA (v12.1) Preferred Term†	Number of Subjects (%) by Treatment		
	Arm 1 (n = 12)	Arm 2 (n = 12)	
	Isavuconazole Alone	Esomeprazole Alone (n = 12)	Esomeprazole + Isavuconazole
Overall	0	2 (16.7%)	5 (41.7%)
Gastrointestinal Disorders	**0**	**0**	**2 (16.7%)**
Dry mouth	0	0	2 (16.7%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)
Dry throat	0	0	1 (8.3%)
Rhinorrhoea	0	1 (8.3%)	0
Ear and Labyrinth Disorders	**0**	**0**	1 (8.3%)
Tinnitus	0	0	1 (8.3%)
Infections and Infestations	**0**	1 (8.3%)	**0**
Upper respiratory tract infection	0	1 (8.3%)	0
Nervous System Disorders	**0**	**0**	1 (8.3%)
Headache	0	0	1 (8.3%)
Skin and Subcutaneous Tissue Disorder	**0**	**0**	1 (8.3%)
Dry skin	0	0	1 (8.3%)

All subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety Analysis Set).

† Sorting order: descending in incidence of test drug total by system organ class, and within that descending order by preferred term; MedDRA (v12.1).

Treatment indicated the last treatment the subject received before the adverse event.

Isavuconazole alone: Arm 1 postdose through end of study; esomeprazole alone: Arm 2 day 1 postdose through predose isavuconazole day 6; esomeprazole plus isavuconazole: Arm 2 day 6 postdose through end of study.

Source: 9766-CL-0054 試験 CSR End-of-text Table 12.6.1.2（5.3.3.4-25）

43. 9766-CL-0004（WSA-CP-004）試験（海外 I 相試験、参考資料）

［添付資料番号 5.3.4.1-1］

43.1 概要

43.1.1 試験の標題

健康男女被験者を対象として、BAL8557 の投与レジメン 2 種類の QTc 測定値に及ぼす影響および薬物動態を評価したプラセボおよび実薬対照、反復投与試験

43.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], MD, [redacted]

43.1.3 治験実施医療機関

本試験は、[redacted] の治験実施医療機関 1 機関｛Zuidlaren（オランダ）｝で実施した。

43.1.4 公表文献

なし

43.1.5 試験期間

20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

43.1.6 開発フェーズ

I 相

43.1.7 試験の目的

43.1.7.1 主要目的

主要目的は、イサブコナゾール（経口投与および静脈内投与）が心再分極に影響を及ぼすか否かを、個人ごとの補正係数を用いて心拍数で補正した QT 間隔 (QTcI) を使用して評価することであった。

43.1.7.2 副次目的

副次目的は、健康男女被験者にイサブコナゾールを反復投与したときのイサブコナゾールの安全性および忍容性を評価することと、反復（経口および静脈内）投与したときのイサブコナゾールの薬物動態を評価することであった。

43.1.8 試験方法

本試験は、単施設で実施した二重盲検、無作為化、並行群間、プラセボおよび実薬対照、反復投与試験であった。イサブコナゾールは、抗真菌スペクトルが広く、静注製剤および経口製剤の両方を有する、水溶性アゾール誘導体として設計された。プロドラッグであるイサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) は投与後、活性成分である BAL4815（イサブコナゾール）と不活性成分である BAL8728（BAL8557 の不活性分解生成物）の 2 つに変換される。活性成分がイサブコナゾールであることから、以降、被験薬は「イサブコナゾール」と表記する。以降に示す投与量は、BAL8557 の分解後に遊離するイサブコナゾール量で表示する。

82 例の健康被験者（女性の比率 40%～60%とする計画であった）が本試験に参加した。被験者は Day −2 の午後に治験実施医療機関に来院し、Day 20 の朝に最終投与 24 時間後の安全性および薬物動態用血液検体が採取されるまで入院とした。投与 A（イサブコナゾール）群または投与 B（対応するプラセボ）群に、健康被験者を無作為に割り付けた。全例にモキシフロキサシンを単回経口投与し、2 日間の休薬期間（Day 2 および Day 3）を設けた後、イサブコナゾール／プラセボ投与を開始した。実薬または対応するプラセボの投与は、最初に高い負荷用量を投与した後、用量を下げて連日投与するというように、時間差を設けて実施した。投与 A 群では、Day 4、Day 5 および Day 6 にイサブコナゾールの負荷用量（それぞれ 400、300 および 200 mg）を経口投与後、Day 7～Day 10 にイサブコナゾール 100 mg を 1 日 1 回経口投与し、Day 11 にイサブコナゾール 100 mg を 1 時間かけて静脈内投与した。その後、Day 12、Day 13 および Day 14 にイサブコナゾールの負荷用量（それぞれ 300、250 および 200 mg）を 3 回経口投与後、Day 15～Day 18 にイサブコナゾールの維持用量 150 mg を 1 日 1 回経口投与し、Day 19 にイサブコナゾール 150 mg を 1 時間かけて静脈内投与した。投与 B 群では、Day 1 にモキシフロキサシンを投与後（2 日間の休薬期間を設け）、Day 4～Day 10 および Day 12～Day 18 に対応するプラセボを 1 日 1 回経口投与し、Day 11 および Day 19 に 0.9%生理食塩液（プラセボ）を 1 時間かけて単回静脈内投与した（図 43-1）。

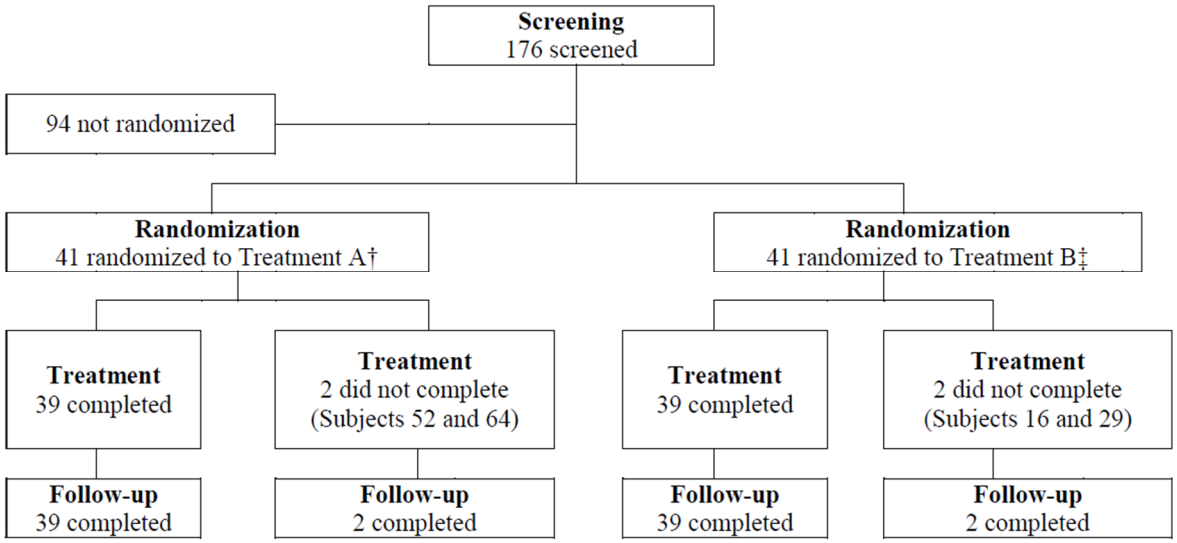


図 43-1 被験者の内訳のフローチャート

† Treatment A: isavuconazole; replacement subjects are included in this count.
‡ Treatment B: matching placebo; replacement subjects are included in this count.
Source: 9766-CL-0004（WSA-CP-004）試験 CSR Section 12.1, Table 1; Section 13.2, Listing 2.3（5.3.4.1.-1）

Day −1 の朝（投与開始の前日）に、ベースラインの連続デジタル 12 誘導心電図（ホルター心電図）の記録を開始した。時間を一致させた比較のため、モキシフロキサシン投与後およびイサブコナゾール投与後（Day 1、Day 4、Day 10、Day 11、Day 12、Day 18 および Day 19）に頻回の評価時点を設定し、評価時点当たり 3 回の心電図を記録した。これらの心電図から、イサブコナゾールが QTc 間隔を延長させる可能性を評価した。さらに、モキシフロキサシン、イサブコナゾールおよびプロドラッグの分解生成物 BAL8728 の血漿中濃度を評価した。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）、バイタルサイン測定、身体検査および標準的な 12 誘導心電図も、事前に規定した評価時点で実施した。

43.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

本試験は並行群間デザインであり、計画被験者数は投与群（イサブコナゾールおよび対応するプラセボ）当たり 40 例であった。健康男女 82 例を試験に登録した。41 例にイサブコナゾール（投与 A）を投与し、41 例に対応するプラセボ（投与 B）を投与した。

43.1.10 診断と主な選択基準

18～65 歳の健康男女で、コンピュータ化（12 誘導）心電図記録により臨床的に重要な異常の徴候または臨床的に重要な逸脱が認められないと治験責任医師により判断され、クレアチニンクリアランス (CL_{CR}) が 80 mL/min 以上であり、肝機能検査値が基準範囲内で、ボディマス指数 (BMI) が 18.0～30.0 kg/m^2 である者を対象とした。

43.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

治験薬のバッチ番号を下表に示す。

治験薬	バッチ番号
BAL8557 カプセル、186.3 mg（イサブコナゾール換算量 100 mg）	2048-5020
BAL8557 カプセル、93.15 mg（イサブコナゾール換算量 50 mg）	2048-5021
BAL8557 静注用バイアル、372.6 mg（イサブコナゾール換算量 100 mg）	05E13501-01A
プラセボカプセル	2048-5022
プラセボ静注液（0.9%生理食塩液）	041103H41 および 040906H41

投与 A：Day 4、Day 5 および Day 6 にイサブコナゾールの負荷用量（それぞれ 400、300 および 200 mg）を 1 日 1 回経口投与後、Day 7～Day 10 にイサブコナゾール 100 mg を 1 日 1 回経口投与し、Day 11 にイサブコナゾール 100 mg を 1 時間かけて静脈内投与した。その後、Day 12、Day 13 および Day 14 にイサブコナゾールの負荷用量（それぞれ 300、250 および 200 mg）を 1 日 1 回 3 日間経口投与後、Day 15～Day 18 にイサブコナゾールの維持用量 150 mg を 1 日 1 回経口投与し、Day 19 にイサブコナゾール 150 mg を 1 時間かけて静脈内投与した。

投与 B：Day 4～Day 10 および Day 12～Day 18 に対応するプラセボを 1 日 1 回経口投与し、Day 11 および Day 19 に 0.9%生理食塩液（プラセボ）を 1 時間かけて単回静脈内投与した。

43.1.12 投与期間（または試験期間）

Day 1 にモキシフロキサシンを経口投与し、2 日間の休薬期間（Day 2 および Day 3）を設けた後、イサブコナゾールを Day 4～Day 10 および Day 12～Day 18 に経口投与し、Day 11 および Day 19 に 1 時間かけて静脈内投与した。

43.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

QTc 延長の陽性対照として、アベロックス®（モキシフロキサシン）（バッチ番号 BX BL FN1）を Day 1 に 400 mg の用量で単回経口投与した。

43.1.14 評価基準

本試験では、有効性を評価しなかった。

43.1.14.1 薬物動態

血漿中のモキシフロキサシン、イサブコナゾールおよび BAL8728（不活性分解生成物）濃度を分析した。以下に示す薬物動態パラメータを算出した：

- モキシフロキサシン：AUC_{inf}、C_{max}、T_{max}
- イサブコナゾール：AUC_{24}、C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$（Day 19 のみ）、定常状態時の全身クリアランス（CL_{SS}）（Day 19 のみ）
- BAL8728：AUC_{last}、C_{max}、T_{max}

43.1.14.2 薬力学

各 12 誘導ホルター心電図記録装置からデジタル心電図を手動でダウンロードした。投与開始前の心電図評価時点を投与 24、23.5、23.25、23、22.5、22、21、20、18、16、14、12 および 8 時間前に設定し（Day −1 に評価開始）、各時点で心電図を 5 分以内に 3 回評価した。Day 1、Day 4、Day 10、Day 11、Day 12、Day 18 および Day 19 の評価時点は、0 時間（投与前）、投与 0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16 および 24 時間後に設定した。心電図データの中央判読は CardiaBase｛ナンシー（フランス）｝で実施された。

主要評価項目として、個人ごとの補正係数を用いて心拍数｛心電図の RR 間隔（RR）により測定｝で補正した QT 間隔（QTcI）を各被験者について求めた。各被験者で数種類の心拍数補正式により補正した QT 間隔を評価した。QTcI を主要評価項目としたが、心電図の副次評価項目を、RR および心電図の PR 間隔（PR）、心電図の QRS 間隔（QRS）、QT および QTc｛Bazett 式により補正した QT 間隔（$QTcB = QT/RR^{1/2}$）および Fridericia 式により補正した QT 間隔（$QTcF = QT/RR^{1/3}$）｝とした。

43.1.14.3 安全性

安全性評価項目は、試験終了まで評価された有害事象 (AE) （頻度、種類および重症度）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査および尿検査）、バイタルサイン測定（口腔温、血圧および脈拍数）、心電図（デジタル心電図および標準的な 12 誘導心電図）および CL_{CR} とした。

43.1.15 統計手法

本試験で実施した統計手法の詳細は、original の解析計画書 (SAP) 、改訂第 1 版を反映させた SAP 改訂版、post-hoc SAP および治験実施計画書に示す。Astellas は、薬物動態評価および追加の安全性評価を含めるため、post-hoc SAP を作成した。さらに、本試験の original の統計解析は、ICH E14 に関する業界向けガイダンス (Guidance for Industry) が作成される前に計画されたため、Astellas が作成した post-hoc SAP では、現行の規制ガイドラインに沿って心電図データの新たな解析が規定された。本試験の主要および副次目的は、original の SAP でなく、post-hoc SAP の記載に従って解析した。本概要に示す統計手法は、post-hoc SAP を反映している。

- 薬物動態

  薬物動態解析対象集団 (PKAS) は、治験薬を投与されたすべての被験者｛全投与被験者 (ASTr) 集団｝のうち、薬物動態パラメータを算出するのに十分な薬物動態データが得られた全例で構成した。データの欠測または治験実施計画書違反があった被験者を PKAS に含めるか否かについては、薬物動態担当者がケースバイケースで判断した。薬物動態データの図表による要約はすべて、PKAS を対象として作成した。

  各投与群の各評価時点におけるイサブコナゾール、BAL8728 およびモキシフロキサシンの血漿中濃度データは、一覧表に示すと共に、例数、平均、SD、変動係数 (%CV) 、最小値、中央値、最大値および幾何平均を用いて要約した。イサブコナゾール、BAL8728 およびモキシフロキサシンについて、平均血漿中薬物濃度-時間曲線、スパゲッティプロット、個別被験者ごとの血漿中薬物濃度-時間曲線などの標準的なグラフを作成した。

  各試験日における血漿中薬物動態パラメータ（イサブコナゾールの C_{max}、T_{max} および AUC_{24} ならびに Day 19 のみ $T_{1/2}$ および CL/F、BAL8728 の C_{max}、T_{max} および AUC_{last}、モキシフロキサシンの C_{max}、T_{max} および AUC_{inf}）について、記述統計量（例数、平均、SD、幾何平均、%CV、最小値、中央値および最大値）を提示した。

- 薬力学

  全評価可能被験者 (ASE) 集団は、評価項目とした心電図パラメータを 1 投与日以上で治験実施計画書に従って算出でき、なおかつ当該評価の妨げとなる治験実施計画書違反がなかった全例で構成した。評価項目とした心電図パラメータの ASE 集団での解析は、本試験の結果を評価する主要統計解析（中心傾向の解析）およびすべての副次統計解析に使用した。治験実施計画書に適合した解析対象 (PP) 集団は、ASE 集団のうち、評価項目とした心電図パラメータをすべての投与日で治験実施計画書に従って算出でき、なおかつ当該評価の妨げとなる治験実施計画書違反がなかった全例で構成した。PP 集団を対象とする心電図評価項目の解析は、ASE 集団で得られた結果の裏付けを目的とする、すべての副次統計解析に使用した。

各投与群における QTcI、QTcB、QTcF、QT、QRS、PR、心拍数および RR 値ならびに各パラメータのベースラインから変化量を、試験日および測定時点別に、記述統計量（例：例数、平均、SD、最小値、中央値、最大値）を用いて要約した。

モキシフロキサシンによる分析感度の評価は、投与、時間および投与と時間との間の交互作用を固定効果､ベースラインの QTc を共変量とした混合効果モデルを用いて実施した。評価時点間で一次自己回帰｛AR (1)｝共分散構造を仮定し、QTc 変数（QTcI、QTcB および QTcF）の時間を一致させたベースラインからの変化量について、Day 1 のモキシフロキサシン投与時（イサブコナゾール群に割り付けられた被験者のみ）と Day 18 のプラセボ投与時（プラセボ群に割り付けられた被験者のみ）との間の差をモデル化した。ベースラインとは、当該変数の Day −1 における時間を一致させた値と定義した。混合効果モデルの枠組みで、モキシフロキサシン投与時およびプラセボ投与時の各測定時点における最小二乗平均の推定値を提示した。各測定時点における投与の影響（モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時のベースラインで調整した値の平均値の差）とその両側 90% CI を、モデルから推定した。モキシフロキサシンの平均 T_{max} に最も近い名目時点で分析感度を評価し、投与間の差の両側 90% CI 下限値が 5 msec を上回る場合に、分析感度が証明された。

イサブコナゾールが心電図パラメータ（QTcI、QTcB、QTcF、心拍数、PR、QRS および RR）に及ぼす影響をプラセボと比較する際には、投与、時間および投与と時間との間の交互作用を固定効果、ベースラインの心電図パラメータを共変量とした混合効果モデルを用いた｡評価時点間で AR (1) 共分散構造を仮定し､Day 4～Day 19 の心電図評価日において、心電図パラメータの時間を一致させたベースラインからの変化量をモデル化した。混合効果モデルの枠組みで、各試験日について、イサブコナゾール群およびプラセボ群の各測定時点における心電図結果のベースラインで調整した値の最小二乗平均の推定値を、群間差とその 90% CI と共に提示した。QTcI について、イサブコナゾール群とプラセボ群を比較し、群間差の両側 90% CI 上限値が全評価時点で 10 msec 未満であった場合、QTcI に対する有意な影響はみられないと結論付けた。上記のモデルを用いて、男女別の探索的解析も実施した。ベースラインで調整した QTc（QTcI、QTcF および QTcB）の平均値のプラセボ群との差｛時間を一致させた QTc 間隔（ベースライン値による調整後）の平均値に関するイサブコナゾール群とプラセボ群の間の差｝(ddQTc) とその両側 90% CI の推移を、試験日別にプロットした。

イサブコナゾール（および該当する場合、その代謝物）の血漿中濃度と、時間を一致させたベースライン調整 QTc (dQTc) および ddQTc との間の関係を、探索的に検討した。ランダム係数線形混合効果モデルを用いて、個別被験者における dQTc と濃度との間の関係を評価時点別に検討した。各時点における平均 ddQTc と濃度の間の関係を、評価日別および投与経路別に、単純線形モデルを用いて評価した。心電図の名目抽出時点における血漿中濃度は、心電図抽出時以外に採取された血漿中の濃度測定値から内挿した。各関係に基づき、イサブコナゾールの C_{max} の幾何平均における dQTc または ddQTc の平均値を、その 90% CI と共に、評価日別に予測した。血漿中濃度と QTc 延長との間に関係が認められる可能性を検討するため、dQTcI、dQTcF、dQTcB と血漿中イサブコナゾール濃度との間の関係および ddQTcI、ddQTcF、ddQTcB と平均血漿中イサブコナゾール濃度との間の関係を示す散布図を作成した。これらのグラフには、血漿中濃度の内挿値を用いた。

➢ 安全性

治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者（ASTr 集団）を安全性解析の対象とした。AE は、被験者別一覧表および頻度表に器官別に記載した。バイタルサインは一覧表に示すと共に、平均および SD を用いて要約した。臨床検査値は被験者別に一覧表に示し、基準範囲および規定した基準範囲から逸脱した値にフラグを付けると共に、検査値が規定した基準範囲から逸脱した被験者数を要約した。心電図による安全性評価の結果を一覧表およびシフトテーブルに提示した。異常な身体検査所見は一覧表および頻度表に示した。

本試験で定義した治験薬投与後に発現した AE のうち、注目すべき AE を以下のように特定した。急性膵炎は、MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「急性膵炎（狭域）」により特定した。潜在的な腎毒性は、血清クレアチニンがベースライン値の 2 倍となったことにより特定した。精神障害の AE は、MedDRA SOC「精神障害」に分類される一部の基本語 (PT) により特定した。血小板減少症は、血小板数が 100×10^9/L（SI 単位）未満であることにより特定した。潜在的な眼毒性は、MedDRA SOC「眼障害」に分類される一部の PT により特定した。潜在的な過敏症は、SMQ の「アナフィラキシー（狭域）」および「重症皮膚副作用（狭域）」により特定した。潜在的な肝毒性は、薬物性肝障害 (DILI) の標準的な臨床検査値基準により特定した。

肝毒性を評価するため、試験期間中（フォローアップ期間を含む）に以下の基準に該当した被験者の例数および割合 (%) を、投与群（イサブコナゾールおよびプラセボ）別に要約すると共に、被験者全体の集計結果を示した。

- アラニンアミノトランスフェラーゼ:基準範囲上限値 (ULN) の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ : ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超、ULN の 10 倍超
- 総ビリルビン：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超
- アルカリホスファターゼ：ULN の 1.5 倍超、ULN の 2 倍超、ULN の 3 倍超、ULN の 5 倍超

試験期間中の最悪値を使用した。臨床検査値が上記の基準のいずれかに該当した全例について、肝機能に関連するすべての臨床検査値の一覧を提示した。

43.2 結果／結論の要約

43.2.1 症例の内訳および解析対象集団

健康男女 82 例を試験に登録した。41 例にイサブコナゾールを投与し、41 例に対応するプラセボを投与した。4 例が試験を中止し（中止理由は、1 例が個人的理由、1 例が静脈アクセス不良、2 例が投与中止）、78 例が治験実施計画書に従ってすべての治験薬投与を受けた（図 43-1）。人口統計学的特性および他の基準値の特性は、両投与群で同様であった（表 43-1）。

試験の早期中止例 4 例を除く全例に、治験薬が予定どおり投与された。本試験に組み入れられた 82 例全例にモキシフロキサシンが単回経口投与され、41 例にイサブコナゾールが 1 回以上投与され、40 例に対応するプラセボが 1 回以上投与された。

43.2.2 薬物動態

レジメン間の比較では、イサブコナゾールの血漿中 C_{max} および AUC_{24} の平均値は、最初のレジメンによる投与期間（Day 7～Day 10、イサブコナゾール 1 日 100 mg 経口投与）と比較して、2 番目のレジメンによる投与期間（Day 15～Day 18、イサブコナゾール 1 日 150 mg 経口投与）の方が約 1.5 倍高かった。投与経路間の比較では、イサブコナゾール（100 mg または 150 mg）投与後の血漿中 C_{max} の平均値は、経口投与後と比較して静脈内投与後の方が 1.2 倍高く、血漿中曝露量の平均値（AUC_{24}）は、いずれの用量でも両投与経路（静脈内投与と経口投与）間で同程度であった（表 43-2）。

血漿中 BAL8728 濃度は、イサブコナゾールの最高用量の経口投与（400 mg、Day 4）、ならびに 100 mg および 150 mg 静脈内投与（それぞれ Day 11 および Day 19）の 0.25～4 時間後に測定可能であった。分解生成物 BAL8728 の血漿中濃度は、同じ日のイサブコナゾールの血漿中濃度（Day 11 および Day 19 における AUC_{24}）の約 1.3%であった（表 43-3）。

43.2.3 薬力学

イサブコナゾール（投与 A）群では、ベースラインで調整した QTcI の短縮が認められた（表 43-4）。ベースラインで調整した QTcI の短縮は、プラセボ対照（投与 B）群でも認められたが、短縮の程度は投与 A 群と比較して小さかった。QT 延長は認められなかった。主要評価項目の解析では、QTcI のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の、時間を一致させたプラセボ群との差の両側 90% CI 上限値は、すべての時点で 10 msec 未満であり、プラセボ群との差（90% CI）が最大の正の値｛0.52 msec（−3.68～4.73 msec）｝を示したのは、Day 4 の投与 10 時間後であった。QTcB および QTcF の時間を一致させたベースラインからの変化量のプラセボ群との差の 90% CI 上限値も、すべての時点で 10 msec 未満であった。

心電図パラメータの男女別の解析では、ベースラインで調整した QTc 値はイサブコナゾール群とプラセボ群との間で明らかな差を示さなかった。

モキシフロキサシンが QTcI に及ぼす影響を解析したところ、モキシフロキサシンの平均 T_{max} に最も近い名目時点で、両側 90% CI 下限値が 5 msec を上回ったことから、分析感度が証明された。モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与後のベースラインで調整した QTcI、QTcB および QTcF は、時間を一致させたプラセボ群の値と比較して延長を示した。分析感度が証明されたモキシフロキサシンの平均 T_{max} に最も近い名目時点（投与 1 時間後）では、ベースラインで調整した QTcI の最小二乗平均値のプラセボ群との差が 13.15 msec であった。

Day 19 には、ddQTcI と平均血漿中イサブコナゾール濃度との間で統計学的に有意な負の相関が認められ（傾き：−0.0017、p=0.0317）、イサブコナゾール濃度の上昇に伴って dQTc が短縮した。ddQTcI、ddQTcB および ddQTcF については、その他に統計学的に有意な傾きは認められなかった。経口投与時と静脈内投与時の間で QTcI 値に明らかな差は認められなかった。

データベース全体で重要な外れ値は認められなかった。500 msec を超える QTcI、QTcB および QTcF 値は認められなかった。

43.2.4 安全性

イサブコナゾールの反復投与は、健康男女で良好な忍容性を示した。試験期間中、死亡例、重篤な AE およびその他の重度の AE は報告されなかった。AE による中止は認められなかった。発現割合が最も高かった AE は、頭痛、浮動性めまい、傾眠、カテーテル留置部位疼痛、血管

穿刺部位出血、腹痛であった（表 43-5）。カテーテル留置部位疼痛および血管穿刺部位出血はおそらく、本試験特有の手順のために続発したものと考えられた。傾眠、錯乱状態および視覚変化は、特に注目すべき事象と判断された。本試験では、DILI を示唆する事象は報告されなかった。胃腸障害の発現割合がプラセボ群よりもイサブコナゾール群で高かったことを除き、投与期間中に記録された AE の発現件数および種類は、両投与群（イサブコナゾール群およびプラセボ群）で同程度であった。胃腸障害の AE は、イサブコナゾールの過去の臨床薬物動態試験でも報告されている。

臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータおよび身体検査所見に臨床的に重要な異常は認められなかった。

43.2.5 結論

イサブコナゾール曝露時に有意な QTc 延長は認められず、ICH E14 の基準に基づき、試験結果は陰性と判断された。Day 19 には、ddQTcI と平均血漿中イサブコナゾール濃度との間で統計学的に有意な負の相関が認められ、イサブコナゾール濃度の上昇に伴って dQTc が短縮した。イサブコナゾール曝露後に認められたわずかな QTcI 短縮は臨床的に重要でないと判断された。

本試験の実施期間中に被験者で認められた血漿中イサブコナゾール濃度の実測値の推移は、治験実施計画書に図示した濃度推移のシミュレーションに近く、本試験で用いた負荷用量およびその後の維持用量により、血漿中濃度が投与開始後 3 日以内にほぼ定常状態に到達することが示された。レジメン間の比較では、イサブコナゾールの血漿中 C_{max} および AUC_{24} の平均値は、最初のレジメン（100 mg 経口投与）による投与期間と比較して、2 番目のレジメン（150 mg 経口投与）による投与期間の方が約 1.5 倍高かった。投与経路間の比較では、イサブコナゾール（100 mg または 150 mg）投与後のイサブコナゾールの血漿中 C_{max} の平均値は、経口投与後と比較して静脈内投与後の方が 1.2 倍高かった。イサブコナゾールの血漿中曝露量の平均値 (AUC_{24}) は、両投与経路（静脈内投与と経口投与）間で同程度であり、投与経路間で曝露量が等しいことが裏付けられた。

イサブコナゾール経口投与後の血漿中 BAL8728 濃度は、Day 4（イサブコナゾールの初回投与日）における最高用量 (400 mg) 経口投与後の一部の検体を除き，定量下限 (LLOQ) または LLOQ 付近であり、経口投与後には分解生成物の生物学的利用率が低いことが示された。静脈内投与後の分解生成物 BAL8728 の血漿中濃度は、同じ日のイサブコナゾールの血漿中濃度の約 1.3%であった。

イサブコナゾールの 8 日間反復投与を 2 回行ったとき、健康男女で良好な忍容性を示した。

表 43-1 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約（全投与被験者集団）

Parameter Category/Statistic	**Isavuconazole** **(n = 41)**	**Placebo** **(n = 41)**	**Total** **(n = 82)**
Age (years)			
Mean (SD)	29.3 (12.36)	33.7 (13.01)	31.5 (12.81)
Median	24.0	27.0	26.5
Minimum–Maximum	18–64	20–61	18–64
Race, n (%)			
White	39 (95.1%)	37 (90.2%)	76 (92.7%)
Black or African American	0	2 (4.9%)	2 (2.4%)
Asian	1 (2.4%)	0	1 (1.2%)
Other	1 (2.4%)	2 (4.9%)	3 (3.7%)
Sex, n (%)			
Male	23 (56.1%)	23 (56.1%)	46 (56.1%)
Female	18 (43.9%)	18 (43.9%)	36 (43.9%)
Weight (kg)			
Mean (SD)	70.49 (8.912)	72.95 (12.547)	71.72 (10.886)
Median	70.60	68.60	70.55
Minimum–Maximum	54.7–90.8	54.0–103.9	54.0–103.9
Height (cm)			
Mean (SD)	174.0 (8.33)	174.8 (9.71)	174.4 (9.00)
Median	174.0	175.0	174.5
Minimum–Maximum	157–190	153–196	153–196
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	23.28 (2.497)	23.80 (2.837)	23.54 (2.669)
Median	22.50	23.30	23.15
Minimum–Maximum	19.5–28.8	19.3–29.3	19.3–29.3

All subjects who received at least one administration of study drug (all subjects treated group).
BMI: body mass index.
Source: 9766-CL-0004（WSA-CP-004）試験 CSR Section 12.1, Table 2.1 and Table 2.2（5.3.4.1.-1）

表 43-2 イサブコナゾールの薬物動態パラメータの要約統計量（薬物動態解析対象集団）

Parameter Statistic	Day 4 (n = 41)	Day 10 (n = 41)	Day 11 (n = 41)	Day 12 (n = 40)	Day 18 (n = 39)	Day 19 (n = 39)
	400 mg oral	100 mg oral	100 mg iv	300 mg oral	150 mg oral	150 mg iv
C_{max} (ng/mL)						
Mean (SD)	4128.6 (752.5)	3205.0 (702.1)	3859.2 (658.3)	5202.9 (786.0)	4810.7 (951.4)	5952.8 (951.7)
Median	4253	3317	3771	5302	4857	5805
Range	2076-5571	1914-5740	2279-5060	3473-6873	2814-7222	4058-8721
t_{max} (h)						
Median	3.00	2.00	1.00	3.00	3.00	1.00
Range	1.00-4.02	0-4.02	0.50-1.50	1.00-6.00	0.75-24.00	0.50-4.00
AUC_{24} (ng･h/mL)						
Mean	35897.3	46300.4	46727.7	66596.6	72708.1	71414.9
(SD)	(8786.7)	(11076.3)	(10144.1)	(13603.0)	(14909.4)	(14132.3)
Median	36326	46033	46220	64062	69180	71391
Range	13374-53707	19629-76498	30258-76967	47074-114225	42647-129105	40634-114777
$t_{1/2}$ (h)†						
Median	–	–	–	–	–	95.6
Range	–	–	–	–	–	52.4-394.7
CL_{SS} (mL/h)						
Mean (SD)	–	–	–	–	–	2182.47 (447.7)
Median	–	–	–	–	–	2101
Range	–	–	–	–	–	1307-3692

All subjects in the all subjects treated group whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of pharmacokinetic parameters (pharmacokinetic analysis set).

– : not calculated; CL_{SS}: total body clearance at steady-state conditions.

† For half-life estimation, all plasma concentration-time points above the lower limit of quantitation from 24 hours were used. However, $t_{1/2}$ was only estimated when more than 3 concentration-time points were available (n = 33).

Source: 9766-CL-0004（WSA-CP-004）試験 CSR Section 12.4, Tables 19.2, 19.4, 19.6, 19.8, 19.10 and 19.12（5.3.4.1.-1）

表 43-3 BAL8728 の薬物動態パラメータの要約統計量（薬物動態解析対象集団）

Parameter **Statistic**	**Day 4** **(n = 38)**	**Day 10** **(n = 8)**	**Day 11** **(n = 41)**	**Day 12** **(n = 15)**	**Day 18** **(n = 12)**	**Day 19** **(n = 39)**
	400 mg **oral**	**100 mg** **oral**	**100 mg** **iv**	**300 mg** **oral**	**150 mg** **oral**	**150 mg** **iv**
C_{max} (ng/mL)						
Mean	43.63	27.42	474.12	50.78	33.43	714.77
(SD)	(132.59)	(54.84)	(99.05)	(119.54)	(69.37)	(175.45)
Median	14.8	6.5	488.8	17.8	10.6	701.6
Range	4.0-825.8	4.8-162.8	217.1-669.9	4.8-477.8	4.0-251.2	459-1444
t_{max} (h)						
Median	0.75	0.52	0.75	0.75	0.63	0.75
Range	0.25-3.00	0.50-3.00	0.28-1.00	0.50-2.00	0.25-24.00	0.25-1.02
AUC_{24} (ng･h/mL)						
Mean	97.76	88.47	604.79	118.43	111.33	939.84
(SD)	(488.93)	(240.96)	(163.61)	(394.22)	(311.19)	(238.34)
Median	7.9	3.12	585.7	11.0	7.46	902.9
Range	1.0-3027.4	1.3-684.8	352.1-1210	2.7-1542	1.7-1089	667.4-1697

All subjects in the all subjects treated group whose pharmacokinetic data were adequate for the calculation of pharmacokinetic parameters (pharmacokinetic analysis set).

Source: 9766-CL-0004（WSA-CP-004）試験 CSR Section 12.4, Tables 19.3, 19.5, 19.7, 19.9, 19.11 and 19.13（5.3.4.1.-1）

表 43-4 QTcI の時間を一致させたベースラインからの変化量に関するイサブコナゾール群とプラセボ群の間の差の統計解析（全評価可能被験者集団） (1)

Day, Dose Time point	Isavuconazole n	Isavuconazole LSM† (msec)	Placebo n	Placebo LSM† (msec)	Isavuconazole – Placebo Difference (90% CI) (msec)
Day 4, Isavuconazole 400 mg po					
Predose	41	-1.74	40	-1.17	-0.56 (-4.77, 3.64)
0.5 h	41	-3.22	40	-2.47	-0.76 (-4.96, 3.45)
0.75 h	41	-9.01	40	-4.32	-4.69 (-8.90, -0.49)
1 h	41	-8.32	40	-4.70	-3.62 (-7.82, 0.59)
1.5 h	41	-11.39	40	-4.33	-7.06 (-11.27, -2.86)
2 h	41	-7.46	40	-3.95	-3.51 (-7.72, 0.70)
3 h	41	-6.40	40	-3.18	-3.21 (-7.42, 0.99)
4 h	41	-2.83	40	-0.61	-2.22 (-6.42, 1.99)
6 h	41	-0.27	40	-1.58	1.31 (-2.90, 5.52)
8 h	41	-5.46	40	-3.36	-2.11 (-6.31, 2.10)
10 h	41	-4.18	40	-4.70	0.52 (-3.68, 4.73)
12 h	39	-6.14	39	-4.85	-1.30 (-5.57, 2.98)
16 h	39	-4.82	39	-2.11	-2.71 (-6.99, 1.56)
24 h	35	-1.09	35	2.94	-4.03 (-8.48, 0.42)
Day 10, Isavuconazole 100 mg po					
Predose	41	-5.57	40	-2.81	-2.76 (-7.36, 1.83)
0.5 h	41	-8.98	39	-4.57	-4.41 (-9.03, 0.22)
0.75 h	41	-9.90	39	-2.40	-7.49 (-12.11, -2.87)
1 h	41	-9.19	38	-6.59	-2.60 (-7.24, 2.03)
1.5 h	41	-9.34	40	-3.44	-5.89 (-10.49, -1.30)
2 h	41	-8.79	40	-3.43	-5.36 (-9.96, -0.76)
3 h	41	-8.53	39	-2.08	-6.45 (-11.06, -1.83)
4 h	41	-8.96	40	-4.50	-4.46 (-9.06, 0.13)
6 h	41	-3.29	40	-1.29	-1.99 (-6.59, 2.61)
8 h	41	-11.03	40	-5.15	-5.88 (-10.48, -1.29)
10 h	41	-10.44	40	-4.08	-6.36 (-10.96, -1.77)
12 h	39	-11.37	39	-5.53	-5.84 (-10.49, -1.18)
16 h	34	-8.44	34	-1.08	-7.36 (-12.20, -2.52)
Day 11, Isavuconazole 100 mg iv					
Predose	41	-8.04	40	-3.49	-4.56 (-9.31, 0.20)
0.5 h	41	-10.34	40	-3.04	-7.30 (-12.05, -2.55)
0.75 h	41	-9.87	40	-0.03	-9.83 (-14.59, -5.08)
1 h	40	-10.18	40	-4.06	-6.12 (-10.89, -1.35)
1.5 h	41	-12.02	40	-4.52	-7.51 (-12.26, -2.75)
2 h	41	-8.85	40	-4.82	-4.03 (-8.78, 0.73)
3 h	41	-8.07	40	-1.07	-7.00 (-11.75, -2.25)
4 h	41	-10.12	40	-4.10	-6.02 (-10.77, -1.27)
6 h	41	-7.24	40	-5.15	-2.09 (-6.85, 2.67)
8 h	41	-14.39	40	-4.99	-9.40 (-14.15, -4.65)
10 h	41	-9.79	40	-3.60	-6.19 (-10.94, -1.44)
12 h	39	-10.23	39	-4.84	-5.39 (-10.20, -0.58)
16 h	34	-6.11	34	-1.94	-4.17 (-9.15, 0.81)
Day 12, Isavuconazole 300 mg po					
Predose	41	-5.63	40	-2.21	-3.42 (-9.55, 2.71)
0.5 h	41	-8.41	40	-2.01	-6.40 (-12.53, -0.27)
0.75 h	41	-8.83	40	-2.24	-6.59 (-12.72, -0.46)

表 43-4 QTcI の時間を一致させたベースラインからの変化量に関するイサブコナゾール群とプラセボ群の間の差の統計解析（全評価可能被験者集団） (2)

Day, Dose Time point	Isavuconazole		Placebo		Isavuconazole – Placebo Difference (90% CI) (msec)
	n	LSM† (msec)	n	LSM† (msec)	
1 h	41	-12.16	40	-7.46	-4.70 (-10.84, 1.43)
1.5 h	41	-14.79	40	-4.24	-10.55 (-16.68, -4.42)
2 h	41	-14.10	40	-4.66	-9.44 (-15.57, -3.31)
3 h	41	-10.18	40	-4.24	-5.94 (-12.07, 0.20)
4 h	41	-9.28	40	-4.67	-4.61 (-10.74, 1.52)
6 h	41	-8.03	40	-2.01	-6.02 (-12.15, 0.12)
8 h	40	-14.93	39	-8.52	-6.41 (-12.56, -0.26)
10 h	41	-7.47	39	-3.83	-3.64 (-9.79, 2.51)
12 h	39	-14.04	38	-6.96	-7.08 (-13.28, -0.88)
16 h	39	-4.20	38	2.61	-6.81 (-13.00, -0.62)
24 h	41	-4.59	39	2.54	-7.14 (-13.28, -0.99)
Day 18, Isavuconazole 150 mg po					
Predose	38	-5.84	39	-1.68	-4.16 (-11.26, 2.93)
0.5 h	37	-7.08	39	-2.00	-5.08 (-12.19, 2.03)
0.75 h	38	-7.16	39	-0.71	-6.45 (-13.55, 0.65)
1 h	37	-9.98	39	-6.48	-3.50 (-10.61, 3.61)
1.5 h	38	-11.60	39	-2.48	-9.12 (-16.22, -2.02)
2 h	38	-12.17	39	-2.28	-9.88 (-16.98, -2.79)
3 h	38	-9.51	39	-2.03	-7.48 (-14.58, -0.38)
4 h	38	-7.43	39	-3.37	-4.06 (-11.16, 3.04)
6 h	38	-9.25	39	-4.55	-4.71 (-11.81, 2.39)
8 h	38	-16.16	39	-9.33	-6.83 (-13.93, 0.27)
10 h	38	-9.23	39	-4.06	-5.17 (-12.27, 1.93)
12 h	37	-13.94	38	-7.85	-6.09 (-13.21, 1.03)
16 h	37	-8.70	38	1.26	-9.96 (-17.07, -2.84)
Day 19, Isavuconazole 150 mg iv					
Predose	39	-9.62	38	-2.06	-7.56 (-13.36, -1.75)
0.5 h	39	-12.68	38	0.80	-13.48 (-19.28, -7.68)
0.75 h	39	-11.32	38	0.55	-11.87 (-17.67, -6.06)
1 h	39	-13.09	37	-1.76	-11.33 (-17.15, -5.52)
1.5 h	39	-12.41	38	-1.54	-10.87 (-16.67, -5.06)
2 h	39	-10.56	38	-5.84	-4.72 (-10.52, 1.09)
3 h	39	-9.71	38	-1.93	-7.78 (-13.58, -1.98)
4 h	39	-9.83	38	-3.34	-6.49 (-12.30, -0.69)
6 h	39	-8.98	38	-3.31	-5.67 (-11.48, 0.13)
8 h	38	-16.45	38	-5.87	-10.59 (-16.40, -4.77)
10 h	39	-10.32	38	-0.50	-9.82 (-15.62, -4.02)
12 h	38	-11.94	37	-6.87	-5.08 (-10.91, 0.76)
16 h	38	-9.32	37	-1.08	-8.24 (-14.07, -2.41)
24 h	39	-9.60	38	-4.48	-5.12 (-10.92, 0.69)

All subjects for whom endpoint ECG parameters for any one treatment day could be calculated according to the protocol, and who did not have any protocol violations interfering with this specific evaluation (all subjects evaluable population).
Assessment was based on the time-matched QTc parameter change from baseline (dQTc) using the mixed effects model: dQTc = baseline + treatment + time + treatment-by-time, where treatment and time were fixed effects and baseline was a covariate. Baseline was defined as day -1.
LSM: least squares mean; QTcI: QT interval corrected for heart rate using individual-specific correction formula.
† LSM values are baseline-adjusted.
Source: 9766-CL-0004（WSA-CP-004）試験 CSR Section 12.5, Table 25（5.3.4.1.-1）

表 43-5 治験薬投与後に発現したすべての有害事象の要約（全投与被験者集団） (1)

MedDRA (v8.1) System Organ Class Preferred Term, n (%)	**Isavuconazole** **(n = 41)**	**Placebo** **(n = 40)**
Total subjects with at least one TEAE	**35 (85.4%)**	**29 (72.5%)**
Total number of TEAEs	**136**	**101**
General Disorders and Administration Site Conditions	**23 (56.1%)**	**20 (50.0%)**
Total number of TEAEs	**41**	**32**
Catheter site pain	8 (19.5%)	5 (12.5%)
Vessel puncture site haemorrhage	7 (17.1%)	6 (15.0%)
Catheter site related reaction	5 (12.2%)	5 (12.5%)
Fatigue	6 (14.6%)	2 (5.0%)
Asthenia	2 (4.9%)	3 (7.5%)
Chest pain	2 (4.9%)	2 (5.0%)
Injection site irritation	3 (7.3%)	1 (2.5%)
Influenza-like illness	1 (2.4%)	2 (5.0%)
Infusion site pain	0	3 (7.5%)
Venipuncture site pain	2 (4.9%)	1 (2.5%)
Feeling hot	2 (4.9%)	0
Infusion site phlebitis	2 (4.9%)	0
Chest discomfort	1 (2.4%)	0
Feeling cold	0	1 (2.5%)
Infusion site erythema	0	1 (2.5%)
Nervous System Disorders	**22 (53.7%)**	**20 (50.0%)**
Total number of TEAEs	**32**	**31**
Headache	13 (31.7%)	14 (35.0%)
Dizziness	8 (19.5%)	7 (17.5%)
Somnolence	9 (22.0%)	6 (15.0%)
Dizziness postural	1 (2.4%)	1 (2.5%)
Dysgeusia	1 (2.4%)	1 (2.5%)
Paraesthesia	0	2 (5.0%)
Gastrointestinal Disorders	**19 (46.3%)**	**7 (17.5%)**
Total number of TEAEs	**28**	**9**
Abdominal pain	7 (17.1%)	4 (10.0%)
Nausea	6 (14.6%)	2 (5.0%)
Dry mouth	4 (9.8%)	1 (2.5%)
Diarrhoea	4 (9.8%)	0
Abdominal discomfort	3 (7.3%)	0
Dyspepsia	2 (4.9%)	0
Constipation	1 (2.4%)	0
Frequent bowel movements	0	1 (2.5%)
Toothache	0	1 (2.5%)
Vomiting	1 (2.4%)	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	**8 (19.5%)**	**7 (17.5%)**
Total number of TEAEs	**8**	**7**
Skin irritation	4 (9.8%)	2 (5.0%)
Alopecia	1 (2.4%)	3 (7.5%)
Dermatitis contact	1 (2.4%)	1 (2.5%)
Acne	0	1 (2.5%)
Hyperhidrosis	1 (2.4%)	0
Skin reaction	1 (2.4%)	0

表 43-5 治験薬投与後に発現したすべての有害事象の要約（全投与被験者集団） (2)

MedDRA (v8.1) System Organ Class Preferred Term, n (%)	**Isavuconazole** **(n = 41)**	**Placebo** **(n = 40)**
Eye Disorders	**4 (9.8%)**	**4 (10.0%)**
Total number of TEAEs	**5**	**4**
Conjunctivitis	1 (2.4%)	1 (2.5%)
Vision blurred	1 (2.4%)	1 (2.5%)
Visual disturbance	1 (2.4%)	1 (2.5%)
Blepharospasm	1 (2.4%)	0
Diplopia	0	1 (2.5%)
Dry eye	1 (2.4%)	0
Psychiatric Disorders	**5 (12.2%)**	**2 (5.0%)**
Total number of TEAEs	**6**	**2**
Agitation	1 (2.4%)	1 (2.5%)
Confusional state	2 (4.9%)	0
Insomnia	1 (2.4%)	1 (2.5%)
Delusion	1 (2.4%)	0
Tension	1 (2.4%)	0
Injury, Poisoning and Procedural Complications	**4 (9.8%)**	**2 (5.0%)**
Total number of TEAEs	**4**	**2**
Arthropod bite	1 (2.4%)	2 (5.0%)
Wound	2 (4.9%)	0
Contusion	1 (2.4%)	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	**3 (7.3%)**	**3 (7.5%)**
Total number of TEAEs	**3**	**5**
Back pain	0	3 (7.5%)
Pain in extremity	1 (2.4%)	1 (2.5%)
Muscle twitching	0	1 (2.5%)
Myalgia	1 (2.4%)	0
Sensation of heaviness	1 (2.4%)	0
Infections and Infestations	**2 (4.9%)**	**3 (7.5%)**
Total number of TEAEs	**2**	**3**
Nasopharyngitis	2 (4.9%)	0
Herpes simplex	0	1 (2.5%)
Rhinitis	0	1 (2.5%)
Tinea pedis	0	1 (2.5%)
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	**3 (7.3%)**	**1 (2.5%)**
Total number of TEAEs	**3**	**1**
Dysphonia	1 (2.4%)	0
Dyspnoea	1 (2.4%)	0
Nasal dryness	1 (2.4%)	0
Pharyngolaryngeal pain	0	1 (2.5%)
Metabolism and Nutrition Disorders	**2 (4.9%)**	**1 (2.5%)**
Total number of TEAEs	**2**	**1**
Decreased appetite	2 (4.9%)	1 (2.5%)
Vascular Disorders	**2 (4.9%)**	**1 (2.5%)**
Total number of TEAEs	**2**	**1**
Haematoma	0	1 (2.5%)
Hot flush	1 (2.4%)	0
Pallor	1 (2.4%)	0

表 43-5 治験薬投与後に発現したすべての有害事象の要約（全投与被験者集団） (3)

MedDRA (v8.1) System Organ Class Preferred Term, n (%)	**Isavuconazole (n = 41)**	**Placebo (n = 40)**
Reproductive System and Breast Disorders	**0**	**2 (5.0%)**
Total number of TEAEs	**0**	**2**
Dysmenorrhoea	0	1 (2.5%)
Vaginal discharge	0	1 (2.5%)
Cardiac Disorders	**0**	**1 (2.5%)**
Total number of TEAEs	**0**	**1**
Palpitations	0	1 (2.5%)

All subjects who received at least one administration of study drug (all subjects treated).
A TEAE was any AE that occurred after the start of treatment and up to 28 days posttreatment. Multiple episodes of the same AE in one individual were counted only once. Only AEs occurring after the first isavuconazole/placebo dose intake were tabulated. AEs that occurred when the subject received moxifloxacin were listed.
AE: adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Source: 9766-CL-0004（WSA-CP-004）試験 CSR Section 12.6, Table 3（5.3.4.1.-1）

44. 9766-CL-0017 試験（海外 I 相試験、評価資料）

［添付資料番号 5.3.4.1-2］

44.1 概要

44.1.1 試験の標題

健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与が心室再分極に及ぼす影響を評価する第 I 相、無作為化、二重盲検、プラセボおよび実薬対照、並行群間試験

44.1.2 治験責任医師

[redacted], MD

44.1.3 治験実施医療機関

[redacted]（カリフォルニア州グレンデール）

44.1.4 公表文献

Keirns J, Desai A, Kowalski D, Lademacher C, Mujais S, Parker B, et al. QT Interval Shortening With Isavuconazole: In Vitro and In Vivo Effects on Cardiac Repolarization. Clin Pharmacol Ther. 2017 Jun;101(6):782-90.

44.1.5 試験期間

1 ヵ月
最初の組入れ日（試験開始日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
最終評価日（試験終了日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

44.1.6 開発フェーズ

I 相

44.1.7 試験の目的

44.1.7.1 主要目的

主要目的は、健康成人被験者にイサブコナゾールを 200 mg および 600 mg の用量で反復投与し、定常状態におけるイサブコナゾール濃度が QTcF（Fridericia 式により補正した QT 間隔）に及ぼす影響を、プラセボを対照として評価することであった。

44.1.7.2 副次目的

副次目的は、健康成人被験者において、イサブコナゾールおよび推定代謝物の安全性、忍容性および薬物動態を評価することであった。

44.1.8 試験方法

本試験は、健康成人被験者を対象として、イサブコナゾールの反復投与が心室再分極に及ぼす影響を評価する単施設、無作為化、二重盲検、プラセボおよび実薬対照、並行群間試験であった。モキシフロキサシン以外の投与はすべて二重盲検下で行った。本試験における QTc の変化の検出能力をバリデーションするため、モキシフロキサシンを本試験の陽性対照とした。4 つの投与群を設定した（表 44-1）。

表 44-1 各投与群の用量レジメン

Day	Treatment Groups			
	Isavuconazole		Placebo	Moxifloxacin
	200 mg	600 mg		
Days 1-2	200 mg oral isavuconazole tid	200 mg oral isavuconazole tid	placebo oral tid	placebo oral tid
Days 3-12	200 mg oral isavuconazole qd	600 mg oral isavuconazole qd	placebo oral qd	placebo oral qd
Day 13	200 mg oral isavuconazole	600 mg oral isavuconazole	placebo oral	400 mg oral moxifloxacin

Source: 9766-CL-0017 試験 Protocol Section 5.1.1（5.3.4.1-2）

44.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

計画被験者数は 160 例、登録被験者数は 161 例、解析被験者数は 160 例であった。

44.1.10 診断と主な選択基準

心機能が正常、ボディマス指数 (BMI) が 18～32 kg/m^2 で、座位収縮期血圧が 90～140 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg の 18～55 歳男女を、試験対象とした。臨床的に重要な不整脈の既往がある者は、試験対象から除外した。心電図 (ECG) に基づき心伝導異常｛QTcF が男性で 430 msec 超または女性で 450 msec 超、QTcF が男女共に 360 msec 未満、PR 間隔が 110 msec 未満または 240 msec 超、第二度または第三度房室ブロック (AVB) の所見、完全左脚ブロック (LBBB) 、右脚ブロック (RBBB) または不完全 LBBB の心電図所見、心室内伝導遅延（QRS 時間が 120 msec 超）、安静時心拍数が 45 bpm 未満または 90 bpm 超、Q 波異常（Q 波の幅が 40 msec 超または深さが 0.4～0.5 mV 超と定義）、心室早期興奮の所見のいずれかに該当する場合｝を有すると判定された者も、試験対象から除外した。臨床的に重要な心電図異常を有するか、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) および／または総ビリルビン (TBL) 値が正常範囲外の者は、試験対象から除外した。また、いずれかのキノロン系抗生剤に対して過敏症の既往歴があるか過敏症が疑われる者、またはキノロン系抗生剤の投与に関連する腱炎および／または肝機能異常の既往がある者は、試験対象から除外した。肺疾患、胃腸疾患、心血管疾患、肝疾患、神経疾患、精神疾患、腎疾患、泌尿生殖器疾患、内分泌疾患、代謝疾患、皮膚疾患、免疫疾患、血液系疾患または悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の既往がある者も、試験対象から除外した。

44.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

本試験の治験薬は、イサブコナゾールの経口カプセル、モキシフロキサシンの経口錠およびプラセボの経口カプセルであった。

イサブコナゾールの経口カプセル｛ロット番号 2048-11101（包装番号 10111080-01M002）｝の含有量は、イサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) 186.3 mg｛有効成分イサブコナゾール (BAL4815) 相当量 100 mg｝であった。

本試験では、イサブコナゾールに対応するプラセボカプセルを 2 バッチ｛ロット番号 2048-10101B および 2048-11103A（包装番号 10111080-01M001 および 10111080-02M004）｝使用した。プラセボカプセルには、ラクトース一水和物、セルロース（微小結晶）およびステアリン酸マグネシウムが含まれていた。プラセボの包装はイサブコナゾールの包装と一致させた。

モキシフロキサシンはアベロックス® (モキシフロキサシン) 400 mg 錠｛ロット番号 54024R0（包装番号 10111080-01M003）｝として供給された。

盲検化

非盲検薬剤師または被指名者が、被験者に経口製剤を交付した。

イサブコナゾール群およびプラセボ群の盲検を維持するため、イサブコナゾールのプラセボカプセルが供給され、各投与時には、4 群すべてに同数のカプセルを投与した（表 44-1）。モキシフロキサシン群以外の 3 群では、Day 1 および Day 2 に 2 カプセルを 1 日 3 回投与し、Day 3～Day 13 に 6 カプセルを 1 日 1 回投与した。モキシフロキサシン群では、Day 12 までプラセボカプセルを投与し、Day 13 にモキシフロキサシンのみを投与した。

44.1.12 投与期間（または試験期間）

Day 1 および Day 2 に、2 カプセルを 1 日 3 回（約 8 時間ごとに）投与した（表 44-1）。モキシフロキサシン群以外の 3 群には、Day 3～Day 13 の朝に 6 カプセルを 1 日 1 回投与した。イサブコナゾール 200 mg 群および 600 mg 群に投与したカプセルには、イサブコナゾールの経口カプセルが含まれており、プラセボ群およびモキシフロキサシン群には、プラセボカプセルのみを投与した。モキシフロキサシン群には、Day 13 の朝にモキシフロキサシン 400 mg 錠を単回投与した。モキシフロキサシン以外の投与はすべて二重盲検下で行った。

44.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

本試験では、イサブコナゾールに対応するプラセボカプセルを 2 バッチ（ロット番号 2048-10101B および 2048-11103A）使用した。プラセボカプセルの包装はイサブコナゾールの包装と一致させた。プラセボ群の投与スケジュールは、Day 1 および Day 2 にプラセボカプセル 2 カプセルを 1 日 3 回投与、Day 3～Day 13 にプラセボカプセル 6 カプセルを 1 日 1 回投与とした。モキシフロキサシン群では、Day 1 および Day 2 にプラセボカプセル 2 カプセルを 1 日 3 回投与し、Day 3～Day 12 にプラセボカプセル 6 カプセルを 1 日 1 回投与した後、Day 13 にモキシフロキサシンを単回投与した。

44.1.14 評価基準

44.1.14.1 薬物動態

モキシフロキサシンおよびイサブコナゾールの血漿中濃度は、バリデーションされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いて測定した。以下の薬物動態パラメータを算出した。

- モキシフロキサシン：T_{max}、C_{max} および AUC_{24}
- イサブコナゾールおよび推定代謝物：T_{max}、C_{max}、AUC_{24} および C_{trough}

44.1.14.2 薬力学

心電図判読者は、被験者の識別情報および投与について盲検化され、PR 間隔、QT 間隔、QRS 時間および心拍数を判読した。心電図波形データをデジタル化し保存した。最終的な安全性解析および総括報告書には、熟練した判読者が盲検下で求めたパラメータ（個別被験者におけるベースラインからの変化量の平均値など）を使用した。

収集および解析した心電図パラメータは、心室心拍数、QT 間隔、PR 間隔、QRS 時間、RR 間隔、QTc 間隔であった。主要解析には、Fridericia 式により補正した QT 間隔 ($QTcF = QT/RR^{1/3}$) を使用した。試験期間中の解析には、可能な限り同じ電極を使用した。

44.1.14.3 安全性

安全性は、有害事象 (AE) のモニタリング、臨床検査値、身体検査所見、バイタルサインおよび 12 誘導心電図により評価した。注目すべき AE として急性膵炎、潜在的な腎毒性、精神障害の AE、血小板減少症、潜在的な眼毒性、潜在的な過敏症および潜在的な肝毒性を評価した。潜在的な薬物性肝障害を、FDA ガイダンスの基準を用いて評価した。肝毒性は、潜在的な薬物性肝障害、注目すべき AE および ALT、AST、TBL、アルカリホスファターゼのベースラインからの変化量の 3 つの方法で評価した。

44.1.15 統計手法

人口統計学的特性のうち連続変数（年齢、体重、身長および BMI）は、記述統計量を用いて要約した。人口統計学的特性のうちカテゴリカル変数（性別、人種および民族）は、各カテゴリーに該当する被験者の例数および割合 (%) を用いて要約した。

- 薬物動態

  予定した各評価日時におけるモキシフロキサシンおよびイサブコナゾールとその推定代謝物の血漿中濃度を、記述統計量を用いて要約した。

  モキシフロキサシンおよびイサブコナゾールの薬物動態パラメータの記述統計量も、評価日別に提示した。

- 薬力学

  心電図の間隔データを評価するため、Day −1 および Day 13 に連続心電図を記録・収集した。各被験者において、各評価時点の心電図を 3 回連続測定し、3 回の平均値をすべての要約および解析に使用した。

心電図パラメータ｛QTcF、QT、心電図 PR 間隔 (PR) 、心電図 RR 間隔 (RR) 、心電図 QRS 群または QRS 間隔 (QRS) および心拍数｝と各パラメータの時間を一致させたベースラインからの変化量を、各投与群の VISIT および測定時点別に、記述統計量を用いて要約した。すべての連続心電図データを、データ一覧表に示した。

QTcF の絶対値が 360 msec 未満、330 msec 未満、300 msec 未満、450 msec 超、480 msec 超および 500 msec 超であった被験者の割合を、投与群別に要約した。QTcF のベースラインからの延長幅および短縮幅が 30 msec 超および 60 msec 超であった被験者の割合についても、同様の要約を示した。被験者の例数および割合を投与群別に要約した。

イサブコナゾールが QTcF に及ぼす影響を評価するため、投与を固定効果、QTcF のベースライン値を共変量とする共分散分析 (ANCOVA) を用いて、Day 13 の各評価時点における QTcF のベースラインからの変化量を評価した。ベースラインとは、時間を一致させた Day −1 の QTcF と定義した。ANCOVA の枠組みで、Day 13 の各評価時点におけるイサブコナゾールの各用量（200 mg および 600 mg）群とプラセボ群との間の最小二乗平均の推定値の差とその両側 90%信頼区間 (CI) を提示した。両側 90%CI 上限値が全評価時点で 10 msec 未満であった場合、有意な QTcF 延長は認められなかったと結論付けた。なお、両側 90%CI 上限値は片側 95%CI 上限値と等しかった。

同じモデルを用いて分析感度を評価した。Day 13 におけるモキシフロキサシンの T_{max}（中央値）に最も近い名目時点で、モキシフロキサシン群とプラセボ群との間の最小二乗平均値の差の両側 90% CI 下限値が 5 msec を上回る場合に、分析感度が証明された。

- 安全性

AE は MedDRA（バージョン 12.1）を用いて読み替えた。治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) 、治験薬との因果関係がある TEAE、重篤な TEAE、いずれかの投与群で 2 例以上に発現した TEAE｛重篤な有害事象 (SAE) を除く｝の発現例数および発現割合を、各投与群について、器官別大分類および基本語 (PT) 別に要約した。治験薬との因果関係がある TEAE とは、治験薬との因果関係のカテゴリーが「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と判定されたか、因果関係が判定されなかった TEAE と定義した。上記カテゴリーに分類された TEAE の概要も示した。

臨床検査値とそのベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて投与群別に要約した。

44.2 結果／結論の要約

44.2.1 症例の内訳および解析対象集団

試験対象集団

健康被験者 161 例が本試験に組み入れられ、4 つの群のいずれかに無作為に割り付けられた。1 例は無作為に割り付けられたが、治験薬を 1 回も投与されなかった。148 例 (91.9%) が試験を完了し、13 例が試験を中止した（表 44-2 および表 44-3）。

表 44-2 解析対象集団

Analysis Sets	Placebo n (%)	Isavuconazole 200 mg n (%)	Isavuconazole 600 mg n (%)	Moxifloxacin 400 mg n (%)	Overall n (%)
All Randomized	40 (100)	41 (100)	40 (100)	40 (100)	161 (100)
Safety Analysis Set	40 (100)	41 (100)	39 (97.5)	40 (100)	160 (99.4)
Pharmacokinetic Analysis Set	0	37 (90.2)	32 (80.0)	40 (100)	109 (67.7)
ECG Analysis Set	39 (97.5)	37 (90.2)	32 (80.0)	40 (100)	148 (91.9)

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set) and whose pharmacokinetic data were adequate, as defined by the pharmacokineticist, for the calculation of at least one pharmacokinetic parameter (pharmacokinetic analysis set). All enrolled subjects who completed at least one time-matched ECG extraction on days -1 and 13 (ECG analysis set).

Source: 9766-CL-0017 試験 CSR Section 6.1, Tables 12.1.1.1（5.3.4.1-2）

表 44-3 被験者の内訳

Population	Placebo (n = 40) n (%)	Isavuconazole 200 mg (n = 41) n (%)	Isavuconazole 600 mg (n = 40) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (n = 40) n (%)	Overall (n = 161) n (%)
Treatment† and Study‡ Discontinuation§					
Yes	1 (2.5)	4 (9.8)	8 (20.0)	0	13 (8.1)
No	39 (97.5)	37 (90.2)	32 (80.0)	40 (100.0)	148 (91.9)
Primary Reason for Discontinuation					
Randomized but did not receive drug	0	0	1 (2.5)	0	1 (0.6)¶
Adverse event	0	0	7 (17.5)	0	7 (4.3)††
Withdrawal by subject	1 (2.5)	3 (7.3)	0	0	4 (2.5)‡‡
Site terminated subject due to noncompliance	0	1 (2.4)	0	0	1 (0.6)¶¶

All randomized subjects.

Placebo: placebo on days 1 through 13; isavuconazole 200 mg: isavuconazole 200 mg tid on days 1 and 2, isavuconazole 200 mg qd on days 3 through 13; isavuconazole 600 mg: isavuconazole 200 mg tid on days 1 and 2, isavuconazole 600 mg qd on days 3 through 13; moxifloxacin 400 mg: placebo on days 1 through 12, moxifloxacin 400 mg single dose on day 13.

† Subjects who did not complete the last treatment period evaluation at day 14 or last dose of study drug.

‡ Subjects who did not complete the study through follow-up visit.

§ Note: The subject who discontinued treatment also discontinued the study.

¶ Subject No. [redacted] was randomized for the study but never received study drug.

†† Subject Nos. [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] were discontinued from the study due to AEs.

‡‡ Subject Nos. [redacted], [redacted], [redacted] and [redacted] discontinued from the study for personal reasons.

¶¶ Subject No. [redacted] was discontinued from the study due to noncompliance.

Source: 9766-CL-0017 試験 CSR Section 6.1, Tables 12.1.1.2 and 12.1.1.3, and Appendix 13.2.1.（5.3.4.1-2）

被験者の約半数が男性｛50.6%（160 例中 81 例）｝であり、約半数が女性｛49.4%（160 例中 79 例）｝であった（表 44-4）。54.4%（160 例中 87 例）が白人であり、次いで黒人／アフリカ系アメリカ人｛30.0%（160 例中 48 例）｝、アジア人｛7.5%（160 例中 12 例）｝の順に多かった。いずれの投与群でも、白人または黒人／アフリカ系アメリカ人が大部分を占め、イサブコ

ナゾール 200 mg 群およびモキシフロキサシン群では、白人と黒人／アフリカ系アメリカ人の割合がほぼ等しかった。薬物動態解析対象集団 (PKAS) および心電図解析対象集団でも、同様の結果であった。

表 44-4 人口統計学的特性および他の基準値の特性

Parameter	Placebo (n = 40)	Isavuconazole 200 mg (n = 41)	Isavuconazole 600 mg (n = 39)	Moxifloxacin 400 mg (n = 40)	Overall (n = 160)
Sex, n (%)					
Male	22 (55.0)	17 (41.5)	20 (51.3)	22 (55.0)	81 (50.6)
Female	18 (45.0)	24 (58.5)	19 (48.7)	18 (45.0)	79 (49.4)
Ethnicity, n (%)					
Not Hispanic or Latino	30 (75.0)	33 (80.5)	31 (79.5)	32 (80.0)	126 (78.8)
Hispanic or Latino	10 (25.0)	8 (19.5)	8 (20.5)	8 (20.0)	34 (21.3)
Race, n (%)					
White	22 (55.0)	20 (48.8)	29 (74.4)	16 (40.0)	87 (54.4)
Black or African American	10 (25.0)	17 (41.5)	7 (17.9)	14 (35.0)	48 (30.0)
Asian	4 (10.0)	2 (4.9)	2 (5.1)	4 (10.0)	12 (7.5)
American Indian/Alaska	2 (5.0)	0	0	1 (2.5)	3 (1.9)
Native	1 (2.5)	0	0	0	1 (0.6)
Native Hawaiian/Pacific Islander	1 (2.5)†	2 (4.9)‡	1 (2.6)§	5 (12.5)¶	9 (5.6)
Other					
Age (years)					
Mean (SD)	33.4 (9.82)	33.0 (10.59)	31.5 (9.16)	32.2 (9.54)	32.5 (9.73)
Min – Max	18 – 53	18 – 52	19 – 50	18 – 53	18 – 53
Median	32.0	32.0	29.0	30.0	31.5
Weight (kg)					
Mean (SD)	71.35 (13.193)	69.52 (12.096)	70.55 (11.140)	76.77 (13.038)	72.04 (12.601)
Min – Max	46.6 – 96.7	50.2 – 102.6	53.3 – 95.1	50.8 – 105.4	46.6 – 105.4
Median	71.05	67.90	69.90	76.70	71.05
Height (cm)					
Mean (SD)	170.18 (8.786)	169.94 (8.580)	170.37 (9.112)	173.92 (10.752)	171.10 (9.399)
Min – Max	152.7 – 185.1	154.3 – 186.7	154.1 – 189.2	153.3 – 194.0	152.7 – 194.0
Median	170.45	168.40	170.70	175.15	170.25
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	24.46 (3.013)	24.00 (3.202)	24.23 (2.754)	25.26 (2.761)	24.49 (2.953)
Min – Max	18.5 – 29.8	18.8 – 29.8	19.6 – 29.7	19.1 – 29.6	18.5 – 29.8
Median	24.70	24.20	24.50	25.75	24.80

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set).

BMI: body mass index (calculated as body weight in kilograms divided by height in meters squared)

Placebo: placebo on days 1 through 13; isavuconazole 200 mg: isavuconazole 200 mg tid on days 1 and 2, isavuconazole 200 mg qd on days 3 through 13; isavuconazole 600 mg: isavuconazole 200 mg tid on days 1 and 2, isavuconazole 600 mg qd on days 3 through 13; moxifloxacin 400 mg: placebo on days 1 through 12, moxifloxacin 400 mg single dose on day 13.

† One subject identified as White/Asian.

‡ One subject each: White/American Indian/Alaska Native; biracial: White/African American.

§ One subject identified as White/African American.

¶ One subject each: White/African American/American Indian; White/African American/Asian (Korean); White/Asian (Filipino); White/Asian; and Black/Native Hawaiian/Pacific Islander.

Source: 9766-CL-0017 試験 CSR Section 6.3, Tables 12.1.2.1 and Appendix 13.2.4.1（5.3.4.1-2）

治験薬の曝露状況

モキシフロキサシン群の全例 (100%) が治験実施計画書に規定された投与を完了し、プラセボ群の 97.5%（40 例中 39 例）が投与を完了した。イサブコナゾール群では、全例 (100%) が投与パート 1（イサブコナゾール 200 mg の 1 日 3 回 2 日間投与）を完了した。イサブコナゾール 200 mg 群および 600 mg 群のそれぞれ 90.2%（41 例中 37 例）および 82.1%（39 例中 32 例）が、イサブコナゾールの投与パート 2（それぞれ 200 mg の 1 日 1 回投与および 600 mg の 1 日 1 回投与）を完了した。

心電図解析対象集団では、148 例全例が治験実施計画書に規定された投与を完了した。

44.2.2 薬物動態

イサブコナゾールの血漿中 C_{max} および AUC_{24} は、イサブコナゾール 200 mg 群と比較して 600 mg 群の方が高かった。反復投与後 (Day 13) におけるイサブコナゾールの血漿中 C_{max} および AUC_{24} の平均値は、200 mg 群でそれぞれ 7,499 ng/mL および 121,402 h*ng/mL であり、600 mg 群でそれぞれ 20,028 ng/mL および 352,805 h*ng/mL であった。

モキシフロキサシン群では、モキシフロキサシンの血漿中 T_{max} の中央値は 2 時間であった。

44.2.3 薬力学

イサブコナゾール 200 mg および 600 mg の反復投与により、QTcF は延長しなかった。200 mg 群および 600 mg 群では、ベースラインで調整した QTcF の平均値のプラセボ群との差が、投与 1～24 時間後において、それぞれ−9～−13 msec および−19～−25 msec であった。モキシフロキサシン投与 2 時間後の影響の大きさは 11.03 msec であり、両側 90% CI 下限値は 7.14 msec であった。この下限値は 5 msec を上回り、分析感度が証明された。

イサブコナゾール群では、QTcF が 450 msec を超えた者および QTcF のベースラインからの延長幅が 30 msec を超えた者はいなかった。しかし、QTcF のベースラインからの 30 msec を超える短縮が、イサブコナゾール 600 mg 群の 13 例 (40.6%) 、イサブコナゾール 200 mg 群の 7 例 (18.9%) 、プラセボ群の 1 例 (2.6%) で認められた。

Day 13 には、QTcF のベースラインからの 60 msec を超える延長または短縮が認められた被験者はいなかった。

44.2.4 薬物動態-薬力学関係の結果

ddQTcF と血漿中濃度との間に負の相関が認められ、200 mg 群および 600 mg 群の平均 C_{max} における平均 ddQTcF の予測値は、それぞれ−13.84 msec および−26.80 msec であった（図 44-1）。

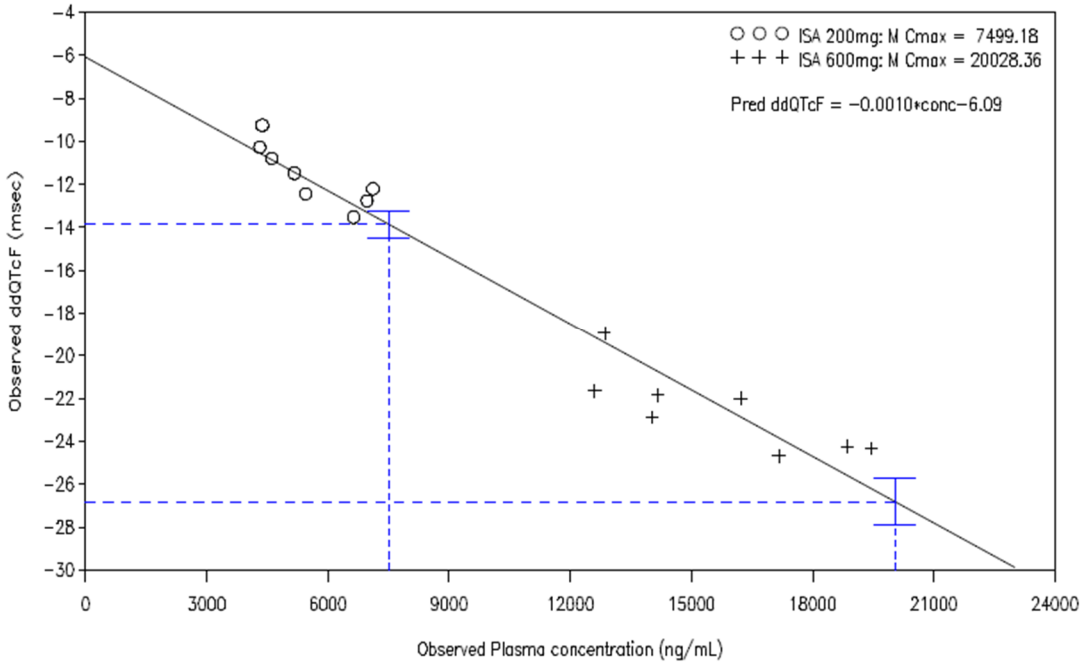


図 44-1 ddQTcF と平均血漿中イサブコナゾール濃度との間の関係を示す散布図

All enrolled subjects who completed at least 1 time-matched ECG extraction on days -1 and 13 (ECG analysis set).
Conc: concentration; ddQTcF: time-matched drug-placebo difference in QTcF interval, baseline-adjusted;
ISA: isavuconazole; M: mean; Pred: predicted
Source: 9766-CL-0017 試験 CSR Section 8.5, Figure 12.5.5.1（5.3.4.1-2）

44.2.5 安全性

TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、イサブコナゾール 600 mg 群で 87.2%（39 例中 34 例）、イサブコナゾール 200 mg 群で 53.7%（41 例中 22 例）、モキシフロキサシン群で 47.5%（40 例中 19 例）、プラセボ群で 45%（40 例中 18 例）であった（表 44-5）。治験薬との因果関係がある TEAE を 1 件以上発現した被験者の割合は、イサブコナゾール 600 mg 群で 87.2%（39 例中 34 例）、イサブコナゾール 200 mg 群で 41.5%（41 例中 17 例）、プラセボ群で 37.5%（40 例中 15 例）、モキシフロキサシン群で 20%（40 例中 8 例）であった（表 44-5）。留意すべき点として、モキシフロキサシン群には、Day 13 にモキシフロキサシン 400 mg が単回投与されたことを除き、プラセボが投与された。

イサブコナゾール 600 mg 群では、AE により治験薬の投与中止に至った被験者の割合は 17.9%（39 例中 7 例）であり、このうち 6 例に発現した AE は治験薬との因果関係があると判断された。その他のいずれの投与群でも、AE により治験薬の投与中止に至った被験者はいなかった。いずれの投与群でも、死亡例およびその他の SAE は認められなかった。

表 44-5 治験薬投与後に発現した有害事象の概要

Number and Percentage of Subjects Who	Placebo (n = 40) n (%)	Isavuconazole 200 mg (n = 41) n (%)	Isavuconazole 600 mg (n = 39) n (%)	Moxifloxacin 400 mg (n = 40) n (%)
Number of subjects experiencing a TEAE	18 (45.0)	22 (53.7)	34 (87.2)	19 (47.5)
Number of TEAEs	46	56	158	44
Number of subjects experiencing a drug-related TEAE†	15 (37.5)	17 (41.5)	34 (87.2)	8 (20.0)
Number of subjects experiencing a drug-related TEAEs	38	42	140	23
Number of subjects experiencing a SAE	0	0	0	0
Number of subjects experiencing an TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	7 (17.9)	0
Number of TEAE leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	23	0
Number of subjects experiencing a drug-related TEAE† leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	6 (15.4)	0
Number of drug-related TEAEs† leading to permanent discontinuation of study drug	0	0	20	0

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set).
TEAE: treatment-emergent adverse event; SAE: serious adverse event.
Placebo: placebo on days 1 through 13; isavuconazole 200 mg: isavuconazole 200 mg tid on days 1 and 2, isavuconazole 200 mg qd on days 3 through 13; isavuconazole 600 mg: isavuconazole 200 mg tid on days 1 and 2, isavuconazole 600 mg qd on days 3 through 13; moxifloxacin 400 mg: placebo on days 1 through 12, moxifloxacin 400 mg qd on day 13.

†Possible or probable, as assessed by the investigator or records where relationship was missing

Source: 9766-CL-0017 試験 CSR Section 9.1.1, Table 12.6.1.1（5.3.4.1-2）

いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった TEAE を表 44-6 に示す。全体として、TEAE の発現割合は、プラセボ群およびイサブコナゾール 200 mg 群と比較して、イサブコナゾール 600 mg 群の方が高かった。神経系障害、胃腸障害および血管障害に分類される AE の発現割合は、プラセボ群およびイサブコナゾール 200 mg 群と比較して、イサブコナゾール 600 mg 群の方が高かった。

大多数の TEAE は重症度が軽度であり、重症度が中等度と判断された TEAE は 10 件のみであった。重度と判断された TEAE はなかった。

表 44-6 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった治験薬投与後に発現した有害事象（重篤な有害事象を除く）の発現例数および発現割合 (1)

MedDRA v. 12.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (n = 40) n (%)	Isavuconazole 200 mg (n = 41) n (%)	Isavuconazole 600 mg (n = 39) n (%)	Moxifloxacine 400 mg (n = 40) n (%)
Overall	**14 (35.0)**	**17 (41.5)**	**33 (84.6)**	**13 (32.5)**
Nervous System Disorders	**12 (30.0)**	**10 (24.4)**	**22 (56.4)**	**6 (15.0)**
Headache	7 (17.5)	6 (14.6)	14 (35.9)	3 (7.5)
Dizziness	4 (10.0)	3 (7.3)	7 (17.9)	3 (7.5)
Paraesthesia	2 (5.0)	3 (7.3)	6 (15.4)	1 (2.5)
Somnolence	1 (2.5)	1 (2.4)	3 (7.7)	1 (2.5)
Disturbance in attention	1 (2.5)	0	4 (10.3)	0
Dysgeusia	0	1 (2.4)	4 (10.3)	0
Gastrointestinal Disorders	**5 (12.5)**	**8 (19.5)**	**21 (53.8)**	**8 (20.0)**
Nausea	1 (2.5)	3 (7.3)	10 (25.6)	6 (15.0)
Abdominal pain	2 (5.0)	0	2 (5.1)	2 (5.0)
Dry mouth	0	1 (2.4)	5 (12.8)	0
Diarrhoea	0	1 (2.4)	3 (7.7)	1 (2.5)
Dyspepsia	2 (5.0)	2 (4.9)	0	1 (2.5)
Hypoaesthesia oral	0	0	4 (10.3)	0
Lip dry	0	1 (2.4)	2 (5.1)	0
Paraesthesia oral	0	1 (2.4)	2 (5.1)	0
Vomiting	0	0	3 (7.7)	0
Vascular Disorders	**4 (10.0)**	**2 (4.9)**	**20 (51.3)**	**1 (2.5)**
Hot flush	4 (10.0)	2 (4.9)	20 (51.3)	1 (2.5)
Psychiatric Disorders	**2 (5.0)**	**3 (7.3)**	**8 (20.5)**	**4 (10.0)**
Anxiety	1 (2.5)	1 (2.4)	5 (12.8)	2 (5.0)
Euphoric mood	1 (2.5)	1 (2.4)	2 (5.1)	0
Insomnia	0	1 (2.4)	2 (5.1)	0
Nightmare	1 (2.5)	0	0	2 (5.0)
Restlessness	0	0	2 (5.1)	0
Cardiac Disorders	**1 (2.5)**	**0**	**5 (12.8)**	**0**
Palpitations	1 (2.5)	0	4 (10.3)	0
Tachycardia	0	0	2 (5.1)	0
Metabolism and Nutrition Disorders	**1 (2.5)**	**2 (4.9)**	**4 (10.3)**	**0**
Polydipsia 1	(2.5)	1 (2.4)	2 (5.1)	0
Decreased appetite	0	1 (2.4)	2 (5.1)	0
Injury, Poisoning And Procedural Complications	**1 (2.5)**	**3 (7.3)**	**3 (7.7)**	**2 (5.0)**
Medical device site reaction	1 (2.5)	2 (4.9)	1 (2.6)	2 (5.0)
Poisoning	0	1 (2.4)	2 (5.1)	0
General Disorders And Administration Site Conditions	**1 (2.5%)**	**1 (2.4)**	**4 (10.3)**	**2 (5.0)**
Fatigue	1 (2.5)	1 (2.4)	2 (5.1)	2 (5.0)
Vessel puncture site pain	0	0	2 (5.1)	0

表 44-6 いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった治験薬投与後に発現した有害事象（重篤な有害事象を除く）の発現例数および発現割合 (2)

MedDRA v. 12.1 System Organ Class Preferred Term	Placebo (n = 40) n (%)	Isavuconazole 200 mg (n = 41) n (%)	Isavuconazole 600 mg (n = 39) n (%)	Moxifloxacine 400 mg (n = 40) n (%)
Eye Disorders	**0**	**1 (2.4)**	**3 (7.7)**	**0**
Photophobia	0	1 (2.4)	3 (7.7)	0
Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	**0**	**0**	**2 (5.1)**	**0**
Arthralgia	0	0	2 (5.1)	0

All enrolled subjects who received at least 1 dose of study drug (Safety analysis set).

Placebo: placebo on days 1 through 13; isavuconazole 200 mg: isavuconazole 200 mg tid on days 1 and 2, isavuconazole 200 mg qd on days 3 through 13; isavuconazole 600 mg: isavuconazole 200 mg tid on days 1 and 2, isavuconazole 600 mg qd on days 3 through 13; moxifloxacin 400 mg: placebo on days 1 through 12, moxifloxacin 400 mg qd on day 13.

Source: 9766-CL-0017 試験 CSR Section 9.1.1, Table 12.6.1.6（5.3.4.1-2）

本試験における注目すべき AE の発現例数および発現件数は、22 例に 29 件であった。注目すべき AE の投与群別の発現例数および発現件数は、プラセボ群で 4 例に各 1 件（1 件の潜在的な視覚変化の AE および 3 件の精神障害の AE）、モキシフロキサシン群で 3 例に 4 件（いずれも精神障害の AE）、イサブコナゾール 200 mg 群で 4 例に 4 件（いずれも精神障害の AE）、イサブコナゾール 600 mg 群で 11 例に 17 件（1 件の潜在的な肝毒性の AE および 16 件の精神障害の AE）であった。注目すべき AE は、1 例に発現した注意力障害が治験責任医師により中等度と判断されたことを除き、いずれも程度が軽度であった。注目すべき AE の大部分は、治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と治験責任医師により判定された。

イサブコナゾール 200 mg 群および 600 mg 群のいずれの臨床検査値のベースラインからの平均変化量およびシフト解析でも、プラセボ群との間に重要な差は認められなかった。10 例（プラセボ群 4 例、イサブコナゾール 600 mg 群 2 例、モキシフロキサシン群 2 例、イサブコナゾール 200 mg 群 2 例）では、スクリーニング時に正常値であった ALT が試験期間中に軽度上昇を示した。そのうち 3 例は、ALT 値が試験終了までに正常値に戻った。

バイタルサイン測定値には、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。TEAE として報告されたバイタルサイン測定値の変化はなかった。

44.2.6 結論

イサブコナゾール 200 mg 群および 600 mg 群では、ベースラインで調整した QTcF の平均値のプラセボ群との差が、投与 1～24 時間後において、それぞれ−9～−13 msec および−19～−25 msec であった。イサブコナゾール群では、QTcF 延長は認められなかった。さらに、QTcF と血漿中イサブコナゾール濃度との間に負の相関が認められた。本試験の分析感度が証明された。

治験薬投与後に発現した有害事象の発現割合は、プラセボ群とイサブコナゾール 200 mg 群の間で同程度であり、これらの 2 群よりもイサブコナゾール 600 mg 群の方が高かった。TEAE の発現割合が特に高かった器官別大分類は、神経系障害、胃腸障害および血管障害であった。

発現割合の差は、治験薬との因果関係がある TEAE の解析でも認められた。また、注目すべき AE のうち、精神障害の AE の発現割合も、他の投与群と比較してイサブコナゾール 600 mg 群の方が高かった。

注目すべき点として、TEAE により治験薬の早期中止に至った被験者は、イサブコナゾール 600 mg 群で 7 例であったのに対し、他の投与群ではいなかった。SAE を発現した被験者はいなかった。

TEAE 動悸または頻脈の発現例数は、プラセボ群で 1 例（動悸）および他の投与群で 0 例であったのに対し、イサブコナゾール 600 mg 群で 5 例であった。これらの 5 例（イサブコナゾール 600 mg 群）のうち、1 例はこの TEAE により早期中止に至った。これに対し、盲検下で定性的に心電図が中央解析されたところ、心電図所見の発現割合および種類に関して投与群間に差は認められなかった。

注目すべき AE の発現例数は 22 例であり、投与群別では、プラセボ群で 4 例、モキシフロキサシン群で 3 例、イサブコナゾール 200 mg 群で 4 例、イサブコナゾール 600 mg 群で 11 例であった。注目すべき AE の大多数は精神障害の AE であった。注目すべき AE の大部分は、治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と治験責任医師により判定された。

本試験では、イサブコナゾール 200 mg は安全で良好な忍容性を示し、イサブコナゾール 600 mg/日群では、200 mg 群と比較して TEAE の発現割合および中止率が高かった。本試験で認められた心室再分極時間の用量依存的な短縮の臨床的な重要性は明らかでない。

45. AK1820-301 試験（国内 III 相試験、評価資料）

［添付資料番号 5.3.5.1-1］

45.1 概要

45.1.1 試験の標題

日本人深在性真菌症に対する AK1820 の第 III 相試験

45.1.2 治験責任医師

[redacted] [redacted]、他

45.1.3 治験実施医療機関

国内 39 施設

45.1.4 公表文献

なし

45.1.5 試験期間

最初の被験者の同意取得日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の最終検査終了日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

45.1.6 開発フェーズ

III 相

45.1.7 試験の目的

日本人深在性真菌症に対し、AK1820（イサブコナゾニウム硫酸塩）372.6 mg[*1] を静脈内投与または経口投与した場合の安全性および有効性を検討する。

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）とする。

*1 AK1820 372.6 mg は、イサブコナゾールとして 200 mg に相当。

45.1.8 試験方法

本治験では、適応症によりコホートを 2 つに分けて実施した。

- Cohort A：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照
  - 侵襲性アスペルギルス症
  - 慢性肺アスペルギルス症[*1]

    *1 単純性肺アスペルギローマおよび慢性進行性肺アスペルギルス症
- Cohort B：多施設共同、非盲検、非対照
  - ムーコル症
  - クリプトコックス症[*2]

    *2 播種性クリプトコックス症、肺クリプトコックス症、クリプトコックス脳髄膜炎

本治験は、スクリーニング期、治療期、追跡調査期から構成され、スクリーニング期に同意取得と適格性確認を実施後、治療期では治験薬｛AK1820 もしくはボリコナゾール（以下、VRCZ）｝を最大 84 日間投与することとした。Cohort A の被験者は、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、AK1820 群と VRCZ 群に 2：1 で無作為に割り付けた。Cohort B の被験者は全例 AK1820 群に割り付けた。投与方法は、静脈内投与または経口投与の 2 種類より選択し、静脈内投与から経口投与への切り替えのみ可能とした。登録時の診断分類、投与開始 42 日目、84 日目および治験薬投与終了時（以下、EOT）の治療効果を、感染症専門医および放射線専門医から構成されるデータレビュー委員会（以下、DRC）が評価した。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。治験薬投与終了後 28 日間を追跡調査期（最大、投与開始 112 日目まで）とし、追跡調査期終了までのすべての有害事象を調査することとした。

45.1.9 被験者数

- Cohort A：90 例（AK1820 群 60 例、VRCZ 群 30 例）
- Cohort B：ムーコル症 3 例、クリプトコックス症 10 例

45.1.10 診断と主な選択基準

選択基準

侵襲性アスペルギルス症の「確定例」、「臨床診断例」または「可能性例」、慢性肺アスペルギルス症の「確定例」または「臨床診断例」、ムーコル症の「確定例」、クリプトコックス症の「確定例」または「臨床診断例」と診断された 20 歳以上の日本人男女を試験に組み入れた。なお、侵襲性アスペルギルス症の「可能性例」は登録可能であるが、治験薬投与開始後 7 日以内に、検査により「確定例」または「臨床診断例」の基準を満たすこととした。

除外基準

アゾール系抗真菌薬または治験薬の成分に過敏症を有する患者、QT/QTc 延長のリスクが高い患者、トルサード・ド・ポアンの危険因子を有する患者、QT/QTc 間隔を延長させる薬剤を使用している患者、QT 短縮症候群の既往を有する患者、登録時に肝機能障害がある患者、登録時に中等度から重度の腎機能障害を有する患者（Cohort A かつ治験薬を静注で開始する患者のみ適用）、VRCZ が無効または不耐の患者（Cohort A のみ適用）、治験薬投与前 14 日以内に VRCZ の投与を受けた患者（Cohort A のみ適用）、クリプトコックス脳髄膜炎が強く疑われる患者（ただし、アムホテリシン B リポソーム製剤に不耐の患者は登録可能）、治験薬投与前 5 日以内にエファビレンツ、リトナビル、リファンピシン、リファブチン、イバブラジン塩酸塩[*1]、麦角アルカロイド[*1]、長時間作用型バルビツール酸塩、カルバマゼピン、ピモジド[*1]、キニジン[*1]、トリアゾラム[*1]またはセイヨウオトギリソウなど、国内外の添付文書で併用禁忌とされる薬剤の投与を受けた患者などとした。

*1 Cohort A のみ適用

診断基準

本治験で対象とする深在性真菌症（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）の診断基準を 45.3 項に示した。

45.1.11 併用禁止療法

治験薬投与開始時から治験終了時まで、治験薬以外の全身性抗真菌薬の併用を禁止した。その他、国内外の添付文書記載事項（併用禁忌）を参考に、有効性評価および安全性評価に影響を及ぼす可能性がある薬剤を設定した。

45.1.12 治験薬、投与量および投与方法

45.1.12.1 治験薬

被験薬

- 治験薬コード：AK1820 (vial)
  - AK1820 372.6 mg（イサブコナゾールとして 200 mg）を含有する凍結乾燥製剤
- 治験薬コード：AK1820 (capsule)
  - AK1820 186.3 mg（イサブコナゾールとして 100 mg）を含有するカプセル製剤

対照薬

- 治験薬コード：VRCZ (vial)
  - ボリコナゾール 200 mg を含有する凍結乾燥製剤
- 治験薬コード：VRCZ (tablet)
  - VRCZ (tablet 200) ：ボリコナゾール 200 mg を含有する錠剤
  - VRCZ (tablet 50) ：ボリコナゾール 50 mg を含有する錠剤

45.1.12.2 治験薬の用法および用量

被験薬

最初の 48 時間に負荷投与、その後、投与 3 日目より維持投与を実施した。

- 負荷投与：約 8 時間おきに 6 回（48 時間）、AK1820 (vial) の 1 バイアルを静脈内投与または AK1820 (capsule) の 2 カプセルを経口投与した。
- 維持投与：負荷投与終了 12～24 時間後から、AK1820 (vial) の 1 バイアルを 1 日 1 回静脈内投与または AK1820 (capsule) の 2 カプセルを 1 日 1 回経口投与した。
  - AK1820 (vial) は最低 1 時間かけて投与することとした。
  - AK1820 (vial) から AK1820 (capsule) への切り替えのみ可能とし、AK1820 (capsule) から AK1820 (vial) への切り替えは不可とした。

対照薬

最初の 24 時間に負荷投与、その後、投与 2 日目より維持投与を実施した。

- 負荷投与：約 12 時間おきに 2 回（24 時間）、VRCZ (vial) の 6 mg/kg を点滴静注または VRCZ (tablet) の 300 mg を経口投与した。
- 維持投与：負荷投与終了 12～24 時間後から、VRCZ (vial) の 4 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注または VRCZ (tablet) の 200 mg を 1 日 2 回経口投与した。
  - VRCZ (vial) から VRCZ (tablet) への切り替えのみ可能とし、VRCZ (tablet) から VRCZ (vial) への切り替えは不可とした。
  - 添付文書記載事項を参考に、体重、肝機能等により投与量の調整を行った。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。

45.1.13 投与期間（または試験期間）

投与期間（治療期）は最大 84 日間とした。なお、以下に該当した場合は、治験薬投与を終了した。

- 治療成功[*1]
- 84 日間の治療完了
- 個々の被験者の中止基準に該当した場合

*1 治療成功／不成功は、EOT における治験責任医師または治験分担医師の総合効果判定（有効／無効）により判断した。

ただし、投与 42 日目より前に治療が成功した場合は、臨床徴候および症状消失後も最低 7 日間は治験薬投与を継続することとした。また、治療成功後も全身性抗真菌薬による予防投与が必要となることが予想される場合は、侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症の場合は投与 42 日目まで、慢性肺アスペルギルス症およびクリプトコックス症の場合は投与 84 日目まで可能な限り治験薬投与を継続することとした。

45.1.14 評価基準

45.1.14.1 有効性

- DRC 判定による治療有効率（投与 42 日目、投与 84 日目および EOT の総合効果の有効率）
- DRC の判定（臨床症状効果の有効率、画像診断効果の有効率、真菌学的効果の消失率）
- 治験責任医師の評価（総合効果の有効率、臨床症状効果の有効率、画像診断効果の有効率、真菌学的効果の消失率）
- 全死因死亡率等

45.1.14.2 安全性

- 治験薬投与後に発現した有害事象（以下、TEAE）を発現した被験者の割合
- その他、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図等

45.1.14.3 薬物動態

- 血漿中イサブコナゾール濃度

45.1.15 統計手法

45.1.15.1 解析対象集団

- 有効性解析対象集団

  有効性解析対象集団は、ITT、mITT、PPS および PPS-mITT を定義した。mITT を主たる解析対象集団とし、ITT、PPS および PPS-mITT は、試験結果の頑健性を確認するための補足的集団とした。

  - ITT：割り付けられた症例のうち、少なくとも 1 回以上治験薬の投与を受けた全症例とした。
  - mITT：ITT のうち、DRC 判定により深在性真菌症「確定例」もしくは「臨床診断例」とされた全症例とした。

- PPS：以下の 2 つの集団を定めた。
  - PPS：ITT の部分集団
  - PPS-mITT：mITT の部分集団

  PPS（または PPS-mITT）は、ITT（または mITT）の部分集団として、DRC により EOT の総合効果が判定された全症例とした。ただし、選択基準からの逸脱または除外基準に抵触、その他治験実施計画書に対する重大な違反があった症例は除いた。

➢ 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set)

安全性解析対象集団は、割り付けられた被験者のうち、少なくとも 1 回以上治験薬の投与を受けた全症例とした。割り付けられた薬剤群と異なる薬剤が投与された場合は、実際に投与された薬剤群として解析することとした。

45.1.15.2 症例数の設定根拠

➢ Cohort A：90 例程度の規模が実施可能性の観点から妥当であると考えた。その中で日本人における本剤の投与実績を可能な限り多くすることが望ましいと考え、AK1820 群の例数を VRCZ 群の 2 倍に設定した。

➢ Cohort B：国内における発症頻度が極めて低く、治験実施可能性の観点から、ムーコル症 3 例、クリプトコックス症 10 例とした。

45.1.15.3 有効性に関連する解析

➢ DRC の判定：mITT を対象に、以下の効果の有効率または消失率とその 95%信頼区間を、評価時点ごと、疾患ごと、投与群ごとに算出した。また、原因菌別に同様に算出した。有効率または消失率は、解析対象集団の例数を分母として、有効例または消失例[*1] を除して算出した。

- 総合効果の有効率（DRC 判定）
- 臨床症状効果の有効率（DRC 判定）
- 画像診断効果の有効率（DRC 判定）
- 真菌学的効果の消失率（DRC 判定）

*1 総合効果判定：完全解消、部分改善または奏功の場合、臨床症状効果：解消または改善の場合、画像診断効果：有効または改善の場合を有効例とした。また、真菌学的効果：消失または推定消失の場合を消失例とした。

➢ 治験責任医師の評価：mITT を対象に、以下の効果の有効率または消失率とその 95%信頼区間を、評価時点ごと、疾患ごと、投与群ごとに算出した。有効率または消失率[*1] は、解析対象集団の例数を分母として、有効例または消失例[*1] を除して算出した。

- 総合効果の有効率（医師判定）
- 臨床症状効果の有効率（医師判定）
- 画像診断効果の有効率（医師判定）
- 真菌学的効果の消失率（医師判定）

*1 総合効果判定：完全解消、部分改善または奏功の場合、臨床症状効果：解消または改善の場合、画像診断効果：有効または改善の場合を有効例とした。また、真菌学的効果：消失または推定消失の場合を消失例とした。

➢ 全死因死亡率：mITT を対象に、投与 42 日目、投与 84 日目での全死因死亡率と 95%信頼区間を、疾患ごと、投与群ごとに算出した。

- 生存時間解析（Kaplan-Meier 法）：mITT を対象に、生存時間解析（Kaplan-Meier 法）に基づく全死因死亡率を疾患ごと、投与群ごとに描画した。
- 最小発育阻止濃度 (MIC)：mITT を対象に、真菌分離株に対する MIC を抗真菌薬ごとに要約した。

45.1.15.4 安全性に関連する解析

- 有害事象:安全性解析対象集団を対象に、投与群ごとに TEAE の発現例数 (%) を要約した。また、器官別大分類（以下、SOC）別、基本語（以下、PT）別の発現割合を程度別、発現時期別に要約した。さらに、負荷投与期間／維持投与期間別、投与経路の異なる集団別（静脈内投与のみ、経口投与のみ、切り替え投与）の要約も示した。
- 臨床検査値：各臨床検査項目について、集計表の作成、グラフ表示などの記述統計を中心とした解析を実施した。尿検査などの計数値は、度数集計など適切な表により要約した。
- バイタルサイン：バイタルサインの計測値について、集計表の作成、グラフ表示などの記述統計を中心とした解析を実施した。
- 12 誘導心電図：12 誘導心電図について、集計表の作成などの記述統計を中心とした解析を実施した。

45.2 結果／結論の要約

45.2.1 症例の内訳および解析対象集団

被験者の内訳を図 45-1 に示した。

本治験の同意取得症例は 111 名であり、そのうち 103 名が登録された。未登録例の 8 名は、選択基準を満たさなかった、あるいは除外基準に抵触したため不適格となった。登録されたすべての被験者が少なくとも 1 回以上治験薬の投与を受けた。治験薬投与を開始した被験者のうち、AK1820 群 1 名 ([redacted]) が Cohort A から Cohort B へ移行した。[redacted] は慢性肺アスペルギルス症の「臨床診断例」として登録後、治験薬投与開始後 7 日目に採取された喀痰から *Cunninghamella bertholletiae* が分離・同定され、治験担当医師によりムーコル症と診断名が変更された。また、DRC においても真菌学的検査、画像所見および臨床経過よりムーコル症の「確定例」と診断されたため、Cohort B へ移行した。当該症例は移行後の Cohort B として集計した。ITT 採用例は 103 名｛Cohort A：90 名（AK1820 群 60 名、VRCZ 群 30 名）、Cohort B：13 名｝であった。

mITT は、ITT のうち DRC 判定により深在性真菌症の「確定例」もしくは「臨床診断例」とされた全症例とした。mITT 採用例は 96 名｛Cohort A：83 名（AK1820 群 55 名、VRCZ 群 28 名）、Cohort B : 13 名｝であった。本治験では、DRC が深在性真菌症の診断基準に合致しない、あるいは可能性例と判定した症例を「対象外疾患（以下、No deep mycosis）」として取り扱い、mITT 不採用とした。No deep mycosis の内訳は、Cohort A：7 名（AK1820 群 5 名、VRCZ 群 2 名）であった。mITT のうち、投与完了例は Cohort A で AK1820 群 43 名 (78.2%)、VRCZ 群 23 名 (82.1%)、Cohort B で 10 名 (76.9%) であった。試験完了例は Cohort A で AK1820 群 52 名 (94.5%)、VRCZ 群 28 名 (100.0%)、Cohort B で 11 名 (84.6%) であった。

以下に、ITT における主な治験薬の投与中止理由と試験の中止理由（DRC 診断名に基づく集計）の結果を示した。

- Cohort A：慢性肺アスペルギルス症

  治験薬の投与を開始した 79 名（AK1820 群 52 名、VRCZ 群 27 名）のうち、投与中止例は AK1820 群 9 名 (17.3%) 、VRCZ 群 4 名 (14.8%) であった。主な投与中止理由は両投与群ともに「有害事象」であった｛AK1820 群 8 名 (15.4%) 、VRCZ 群で 4 名 (14.8%) ｝。両投与群における投与中止例数の割合、投与中止理由に大きな差異は認められなかった。試験中止例は AK1820 群 1 名 (1.9%) であり、試験中止理由は「死亡」であった。

- Cohort A：侵襲性アスペルギルス症

  治験薬の投与を開始した 4 名（AK1820 群 3 名、VRCZ 群 1 名）のうち、すべての被験者が治験薬投与を中止した。投与中止理由は、AK1820 群で「有害事象」が 1 名 (33.3%) 、「死亡」が 1 名 (33.3%) 、「効果の欠如」が 1 名 (33.3%) 、VRCZ 群で「効果の欠如」が 1 名 (100.0%) であった。試験中止例は AK1820 群 2 名 (66.7%) であり、試験中止理由はいずれも「死亡」であった。

- Cohort A：No deep mycosis

  No deep mycosis の被験者 7 名（AK1820 群 5 名、VRCZ 群 2 名）について、投与中止例および試験中止例はいずれも AK1820 群 2 名 (40.0%) 、VRCZ 群 1 名 (50.0%) であった。そのうち AK1820 群 1 名 (20.0%) 、VRCZ 群 1 名 (50.0%) の中止理由はいずれも「治験薬投与開始 7 日以内に深在性真菌症の診断基準不適格」であった。残りの AK1820 群 1 名 (20.0%) は「有害事象」により投与中止後、「死亡」により試験中止となった。

- Cohort B：クリプトコックス症

  AK1820 の投与を開始した 10 名のうち、投与中止例は 1 名 (10.0%) で、投与中止理由は「有害事象」であった。すべての被験者が試験を完了し、試験中止例はいなかった。

- Cohort B：ムーコル症

  AK1820 の投与を開始した 3 名のうち、投与中止例および試験中止例はそれぞれ 2 名 (66.7%) で、中止理由はいずれも「死亡」であった。

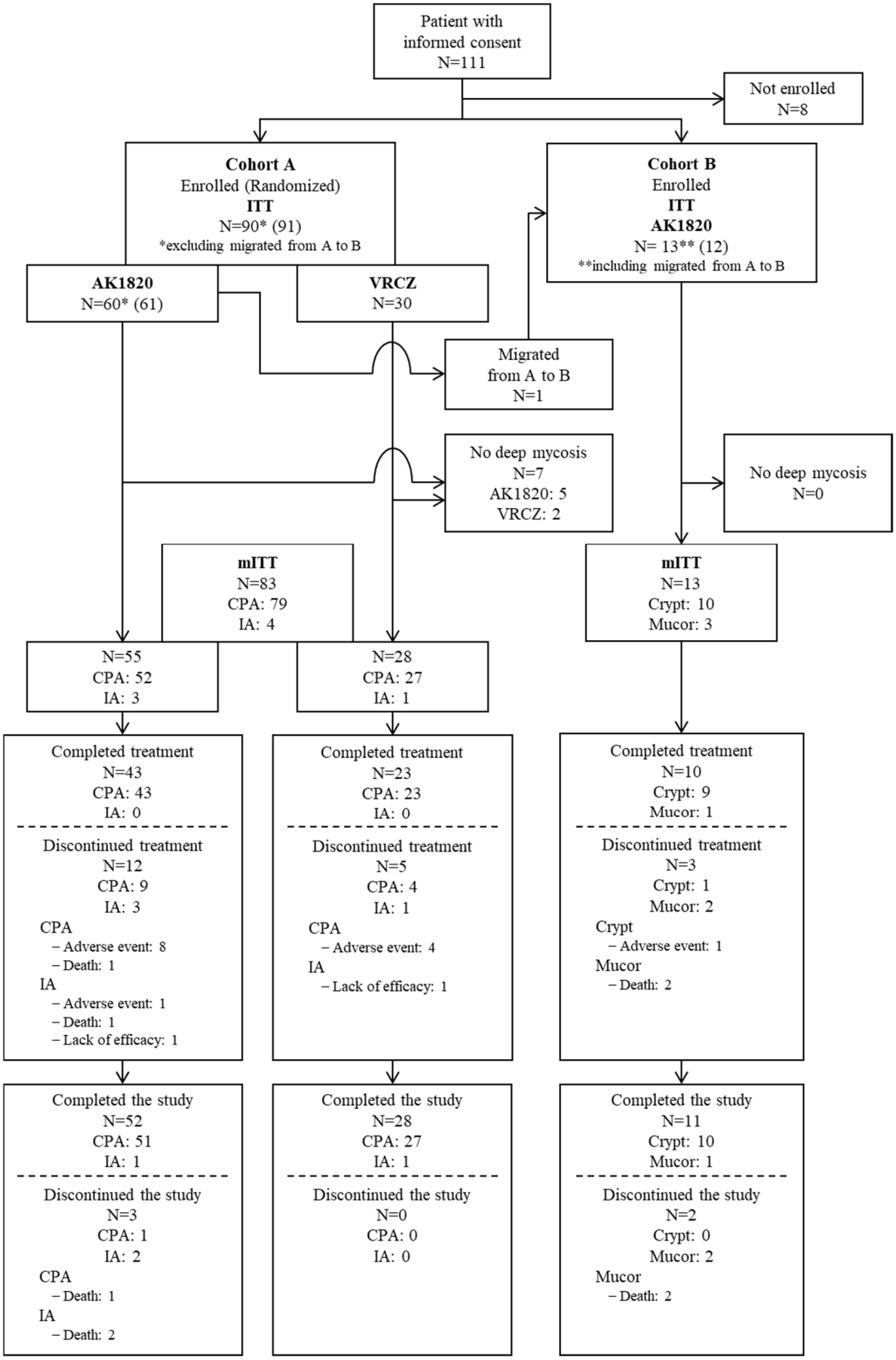


図 45-1 Disposition of subjects

CPA= Chronic pulmonary aspergillosis, IA= Invasive aspergillosis, Crypt= Cryptococcosis, Mucor= Mucormycosis

Source: AK1820-301 CSR 図 10.1-1（5.3.5.1-1）

45.2.2 被験者背景

ITT の人口統計学的特性および他の基準値の特性を表 45-1 に示した。以下に、主要な結果を示した。

- Cohort A：慢性肺アスペルギルス症

  性別は、男性が AK1820 群では 87.5%（49/56 名）、VRCZ 群では 85.7%（24/28 名）であった。年齢の中央値は、AK1820 群では 69.0 歳。VRCZ 群では 69.5 歳であった。eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満である腎障害（以下、RI）の被験者の割合は、AK1820 群では 10.7%（6/56 名）、VRCZ 群では 25.0%（7/28 名）であり、VRCZ 群と比較して AK1820 群で低かった。以上のとおり、背景因子は両投与群で大きな相違はなかった。

- Cohort A：侵襲性アスペルギルス症

  性別は、男性が AK1820 群では 75.0%（3/4 名）、VRCZ 群では 100.0%（2/2 名）であった。年齢の中央値は、AK1820 群では 55.0 歳であり、VRCZ 群は 6[redacted] 歳と 6[redacted] 歳であった。RI の被験者は、VRCZ 群では 2 名中 1 名に認められ、AK1820 群では認められなかった。

- Cohort B：クリプトコックス症

  性別は、女性が 60.0%（6/10 名）であった。年齢の中央値は 68.5 歳であった。RI の被験者の割合は 20.0%（2/10 名）であった。

- Cohort B：ムーコル症

  性別は、男性が 100.0%（3/3 名）であった。年齢の中央値は 77.0 歳であった。RI の被験者はいなかった。

表 45-1 Demographic characteristics (ITT) (1)

Analysis population: ITT

	Cohort A				Cohort B	
	Chronic pulmonary aspergillosis		Invasive aspergillosis		Cryptococcosis	Mucormycosis
	AK1820 (N=56)	VRCZ (N=28)	AK1820 (N=4)	VRCZ (N=2)	AK1820 (N=10)	AK1820 (N=3)
Sex						
Male	49 (87.5)	24 (85.7)	3 (75.0)	2 (100.0)	4 (40.0)	3 (100.0)
Female	7 (12.5)	4 (14.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	6 (60.0)	0 (0.0)
Race						
Asian	56 (100.0)	28 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	10 (100.0)	3 (100.0)
Age category 1 (years)						
< - 45	4 (7.1)	2 (7.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
45 < - 65	16 (28.6)	8 (28.6)	3 (75.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 65	36 (64.3)	18 (64.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (80.0)	3 (100.0)
Age category 2 (years)						
< - 65	20 (35.7)	10 (35.7)	4 (100.0)	2 (100.0)	2 (20.0)	0 (0.0)
65 < - 75	24 (42.9)	9 (32.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	1 (33.3)
> 75	12 (21.4)	9 (32.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	2 (66.7)
Age (years)						
N	56	28	4	2	10	3
Mean (SD)	66.8 (11.49)	68.8 (12.01)	53.5 (10.79)	[redacted].5 (2.12)	66.8 (20.92)	75.3 (7.64)
Median	69.0	69.5	55.0	[redacted].5	68.5	77.0
Min : Max	35 : 86	41 : 88	39 : 65	[redacted] : [redacted]	24 : 87	67 : 82
Height (cm)						
N	56	28	4	2	10	3
Mean (SD)	165.30 (8.314)	164.49 (7.950)	161.18 (7.484)	[redacted].50 (7.778)	156.41 (12.220)	166.13 (8.082)
Median	165.30	166.90	161.95	[redacted].50	153.40	165.30
Min : Max	145.4 : 183.6	147.2 : 176.4	151.3 : 169.5	[redacted].0 : [redacted].0	137.9 : 175.7	158.5 : 174.6
Weight category (kg)						
< 40	10 (17.9)	5 (17.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (33.3)
40 - < 50	15 (26.8)	7 (25.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (33.3)
> - 50	31 (55.4)	16 (57.1)	3 (75.0)	2 (100.0)	6 (60.0)	1 (33.3)
Weight (kg)						
N	56	28	4	2	10	3
Mean (SD)	52.55 (11.580)	50.45 (9.686)	56.55 (5.856)	[redacted].98 (15.945)	59.56 (16.464)	50.63 (14.037)
Median	50.45	50.30	57.70	[redacted].98	64.50	46.40
Min : Max	31.0 : 81.4	31.4 : 71.7	49.0 : 61.8	[redacted].7 : [redacted].3	38.7 : 80.9	39.2 : 66.3

Cohort and Diagnosis are based on diagnosis by Investigator.
a) RI is defined as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2

Program Name: t_14_1_4_1.sas / Output: t_14_1_4_1.rtf
Date of Table Generation: 2021-06-15 6:12
Data Source: adsl
Source: AK1820-301 CSR 表 11.2-1（5.3.5.1-1）

表 45-1 Demographic characteristics (ITT) (2)

Analysis population: ITT

	Cohort A				Cohort B	
	Chronic pulmonary aspergillosis		Invasive aspergillosis		Cryptococcosis	Mucormycosis
	AK1820 (N=56)	VRCZ (N=28)	AK1820 (N=4)	VRCZ (N=2)	AK1820 (N=10)	AK1820 (N=3)
Body mass index category (kg/m^2)						
< 18.5	27 (48.2)	17 (60.7)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (66.7)
18.5 - < 25.0	28 (50.0)	10 (35.7)	3 (75.0)	1 (50.0)	5 (50.0)	1 (33.3)
> - 25.0	1 (1.8)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (50.0)	4 (40.0)	0 (0.0)
Body mass index (kg/m^2)						
N	56	28	4	2	10	3
Mean (SD)	19.11 (3.297)	18.55 (2.931)	21.92 (3.263)	23.01 (3.280)	24.05 (5.066)	18.11 (3.224)
Median	19.19	18.01	23.32	23.01	22.97	16.98
Min : Max	12.9 : 25.4	13.0 : 26.4	17.1 : 24.0	20.7 : 25.3	16.9 : 33.7	15.6 : 21.7
Renal function [a)]						
NRI	50 (89.3)	21 (75.0)	4 (100.0)	1 (50.0)	8 (80.0)	3 (100.0)
RI	6 (10.7)	7 (25.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	2 (20.0)	0 (0.0)

Cohort and Diagnosis are based on diagnosis by Investigator.
a) RI is defined as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2

Program Name: t_14_1_4_1.sas / Output: t_14_1_4_1.rtf
Date of Table Generation: 2021-06-15 6:12
Data Source: adsl
Source: AK1820-301 CSR 表 11.2-1（5.3.5.1-1）

45.2.3 有効性

[1] DRC 判定による総合効果の有効率 (mITT)

mITT の Day 42、Day 84 および EOT における総合効果の有効率（DRC 判定）を表 45-2 に示した。総合効果判定は、完全解消、部分改善または奏功の場合を有効例とした。総合効果の有効率は解析対象集団の例数を分母として、有効例数を除して算出した。

慢性肺アスペルギルス症における総合効果の有効率（DRC 判定）は、Day 42 では AK1820 群 78.8%（41/52 名）、VRCZ 群 63.0%（17/27 名）、Day 84 では AK1820 群 84.6%（44/52 名）、VRCZ 群 74.1%（20/27 名）、EOT では AK1820 群 82.7%（43/52 名）、VRCZ 群 77.8%（21/27 名）であり、いずれの評価時点においても両投与群ともに高い有効率を示した。

侵襲性アスペルギルス症における総合効果の有効率（DRC 判定）は、Day 42、EOT はいずれも AK1820 群 33.3%（1/3 名）、VRCZ 群 100.0%（1/1 名）であり、Day 84 まで投与継続した被験者は両投与群ともにいなかった。両投与群ともに各 1 名で有効であった。

クリプトコックス症における総合効果の有効率（DRC 判定）は、Day 42、Day 84、EOT のいずれも 90.0%（9/10 名）であり、高い有効率を示した。

ムーコル症における総合効果の有効率（DRC 判定）は、Day 42、Day 84、EOT のいずれも 33.3%（1/3 名）であり、1 名で有効であった。

[2] 脱落または欠測値が DRC 判定による総合効果の有効率に与える影響 (mITT)

脱落または欠測データを置き換える LAO 法を用いた解析、脱落または欠測データを解析から除外する Observed case 解析、および早期中止例を除いた解析により、結果に与える影響を確認した。いずれの解析においても [1] の DRC 判定による総合効果の有効率の結果と大きな相違はなかった。

[3] DRC 判定による臨床症状効果の有効率、画像診断効果の有効率、真菌学的効果の消失率 (mITT)

臨床症状効果は解消または改善の場合、画像診断効果は有効または改善の場合を有効例とした。真菌学的効果は消失または推定消失の場合を消失例とした。各効果判定における有効率は、解析対象集団の例数から Not Applicable を除外した例数を分母として、有効例数を除して算出した。

- Cohort A：慢性肺アスペルギルス症

  DRC 判定による臨床症状効果および画像診断効果は、両投与群ともに高い有効率を示した。真菌学的効果の消失率は、前述の総合効果の有効率の結果を覆すものではなかった。

- Cohort A：侵襲性アスペルギルス症

  AK1820 群 3 名、VRCZ 群 1 名のうち、臨床症状効果および画像診断効果は両投与群ともに各 1 名で有効であった。

- Cohort B：クリプトコックス症

  臨床症状効果および真菌学的効果は、無症状あるいは原因真菌が検出されない等の理由により半数以上が無効と判定されたが、1 名で有効であった。画像診断効果は、Day 42、Day 84、EOT のいずれも 90.0%（9/10 名）と高い有効率を示した。

- Cohort B：ムーコル症

  被験者 3 名のうち、臨床症状効果、画像診断効果および真菌学的効果ともに 1 名で有効であった。

[4] 治験責任医師判定による総合効果の有効率、臨床症状効果の有効率、画像診断効果の有効率、真菌学的効果の消失率 (ITT)

ITT における治験責任医師判定は、DRC 判定と同様の結果であった。

[5] 最小発育阻止濃度 (MIC)

ITT の被験者より分離・同定された臨床分離株に対する MIC 値を抗真菌薬ごとに要約した。

Aspergillus spp. 70 株のうち 42 株は *Aspergillus fumigatus* であり、イサブコナゾールの MIC 値の範囲は 0.25～1 μg/mL、MIC50 および MIC90 はいずれも 0.5 μg/mL であり、アスペルギルス症の主要な治療薬である VRCZ の MIC 値と同程度であった。

Cryptococcus spp. 5 株はいずれも *Cryptococcus neoformans* であり、イサブコナゾールの MIC 値の範囲は 0.03～0.06 μg/mL であった。クリプトコックス症の主要な治療薬であるアムホテリシン B（以下、AMPH-B）およびフルコナゾールの MIC 値の範囲は、それぞれ 0.25～1 μg/mL および 1～4 μg/mL であった。

Mucorales 5 株のうち 2 株は *Cunninghamella bertholletiae* であり、イサブコナゾールの MIC 値の範囲は 16～32 μg/mL であった。ムーコル症の主要な治療薬である AMPH-B およびポサコナゾールの MIC 値の範囲は、それぞれ 2～4 μg/mL および 1 μg/mL であった。

[6] 全死因死亡率 (ITT)

慢性肺アスペルギルス症および No deep mycosis で各 1 名、侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症で各 2 名の死亡例が認められた。いずれの死亡例も AK1820 群であり、Day 42 までの死亡であった。

表 45-2 DRC assessed overall response (mITT) (1)

Analysis population: mITT

	Day 42		Day 84		EOT	
	AK1820 n (%)	VRCZ n (%)	AK1820 n (%)	VRCZ n (%)	AK1820 n (%)	VRCZ n (%)
Cohort A						
Chronic pulmonary aspergillosis						
N	52	27	52	27	52	27
Success	41/52 (78.8)	17/27 (63.0)	44/52 (84.6)	20/27 (74.1)	43/52 (82.7)	21/27 (77.8)
95% CIs (%) of Success	(65.296, 88.939)	(42.368, 80.599)	(71.919, 93.116)	(53.715, 88.886)	(69.672, 91.767)	(57.742, 91.378)
Effective	41/52 (78.8)	17/27 (63.0)	44/52 (84.6)	20/27 (74.1)	43/52 (82.7)	21/27 (77.8)
Failure	11/52 (21.2)	10/27 (37.0)	8/52 (15.4)	7/27 (25.9)	9/52 (17.3)	6/27 (22.2)
Unchanged	1/52 (1.9)	3/27 (11.1)	1/52 (1.9)	2/27 (7.4)	3/52 (5.8)	3/27 (11.1)
Worsened	5/52 (9.6)	4/27 (14.8)	2/52 (3.8)	2/27 (7.4)	2/52 (3.8)	2/27 (7.4)
Unevaluable	5/52 (9.6)	3/27 (11.1)	5/52 (9.6)	3/27 (11.1)	4/52 (7.7)	1/27 (3.7)
Invasive aspergillosis						
N	3	1	3	1	3	1
Success	1/3 (33.3)	1/1 (100.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	1/3 (33.3)	1/1 (100.0)
95% CIs (%) of Success	(0.840, 90.570)	(2.500, 100.000)	(0.000, 70.760)	(0.000, 97.500)	(0.840, 90.570)	(2.500, 100.000)
Complete	0/3 (0.0)	1/1 (100.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)	1/1 (100.0)
Partial	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)
Failure	2/3 (66.7)	0/1 (0.0)	3/3 (100.0)	1/1 (100.0)	2/3 (66.7)	0/1 (0.0)
Unchanged	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)
Worsened	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)
Not applicable	2/3 (66.7)	0/1 (0.0)	3/3 (100.0)	1/1 (100.0)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)

Cohort and Diagnosis are based on diagnosis by DRC.
CI: Confidence interval
The 95% CI for treatment group is based on a binomial distribution.

Program Name: t_14_4_1_1.sas / Output: t_14_4_1_1.rtf
Date of Table Generation: 2021-06-15 6:41
Data Source: adzr
Source: AK1820-301 CSR 表 11.4-1（5.3.5.1-1）

表 45-2 DRC assessed overall response (mITT) (2)

Analysis population: mITT

	Day 42		Day 84		EOT	
	AK1820 n (%)	VRCZ n (%)	AK1820 n (%)	VRCZ n (%)	AK1820 n (%)	VRCZ n (%)
Cohort B						
Cryptococcosis						
N	10	-	10	-	10	-
Success	9/10 (90.0)	-	9/10 (90.0)	-	9/10 (90.0)	-
95% CIs (%) of Success	(55.498, 99.747)	-	(55.498, 99.747)	-	(55.498, 99.747)	-
Pulmonary cryptococcosis						
Effective	9/10 (90.0)	-	9/10 (90.0)	-	9/10 (90.0)	-
Disseminated cryptococcosis						
Complete	0	-	0	-	0	-
Partial	0	-	0	-	0	-
Cryptococcal meningitis						
Complete	0	-	0	-	0	-
Partial	0	-	0	-	0	-
Failure	1/10 (10.0)	-	1/10 (10.0)	-	1/10 (10.0)	-
Pulmonary cryptococcosis						
Unchanged	0/10 (0.0)	-	0/10 (0.0)	-	1/10 (10.0)	-
Worsened	0/10 (0.0)	-	0/10 (0.0)	-	0/10 (0.0)	-
Unevaluable	1/10 (10.0)	-	1/10 (10.0)	-	0/10 (0.0)	-
Disseminated cryptococcosis						
Unchanged	0	-	0	-	0	-
Worsened	0	-	0	-	0	-
Not applicable	0	-	0	-	0	-
Cryptococcal meningitis						
Unchanged	0	-	0	-	0	-
Worsened	0	-	0	-	0	-
Not applicable	0	-	0	-	0	-
Mucormycosis						
N	3	-	3	-	3	-
Success	1/3 (33.3)	-	1/3 (33.3)	-	1/3 (33.3)	-
95% CIs (%) of Success	(0.840, 90.570)	-	(0.840, 90.570)	-	(0.840, 90.570)	-
Complete	0/3 (0.0)	-	0/3 (0.0)	-	0/3 (0.0)	-
Partial	1/3 (33.3)	-	1/3 (33.3)	-	1/3 (33.3)	-
Failure	2/3 (66.7)	-	2/3 (66.7)	-	2/3 (66.7)	-
Unchanged	0/3 (0.0)	-	0/3 (0.0)	-	0/3 (0.0)	-
Worsened	0/3 (0.0)	-	0/3 (0.0)	-	0/3 (0.0)	-
Not applicable	2/3 (66.7)	-	2/3 (66.7)	-	2/3 (66.7)	-

Cohort and Diagnosis are based on diagnosis by DRC.
CI: Confidence interval
The 95% CI for treatment group is based on a binomial distribution.

Program Name: t_14_4_1_1.sas / Output: t_14_4_1_1.rtf
Date of Table Generation: 2021-06-15 6:41
Data Source: adzr
Source: AK1820-301 CSR 表 11.4-1（5.3.5.1-1）

45.2.4 安全性

[1] 有害事象

有害事象の集計にあたり、症例報告書に治験担当医師が記載した有害事象は、MedDRA/J (Ver.23.1) に従い、PT へ読み替え、SOC および PT 別に集計を行った。安全性解析対象集団における TEAE の概括を表 45-3 に示した。また、Cohort A における比較的頻度の高い有害事象（いずれかの群で 5%以上発現した TEAE）の発現例数を表 45-4 に示した。なお、有害事象の表示順は、AK1820 群での PT の発生例数が多い順に表示した。

慢性肺アスペルギルス症における TEAE の発現例数は、AK1820 群 47/52 名 (90.4%) 、VRCZ 群 25/27 名 (92.6%) であり、TEAE の発現割合は両投与群で同程度であった。副作用の発現例数は、AK1820 群 32/52 名 (61.5%) 、VRCZ 群 23/27 名 (85.2%) であり、副作用の発現割合は VRCZ 群と比較して AK1820 群で低かった。AK1820 群で発現割合の高かった主な TEAE は、肝機能異常、肝機能検査値上昇、便秘、上咽頭炎およびほてりであり、VRCZ 群で発現割合の高かった主な TEAE は、肝機能異常、羞明、便秘、視力障害、浮動性めまいおよび肝機能検査値上昇であった。AK1820 群で発現割合の高かった主な副作用は、肝機能異常、肝機能検査値上昇およびほてりであり、VRCZ 群で発現割合の高かった主な副作用は、肝機能異常、羞明、視力障害および肝機能検査値上昇であった。特に、SOC 眼障害および SOC 肝胆道系障害の発現割合は、VRCZ 群と比較して AK1820 群で低かった。

侵襲性アスペルギルス症における TEAE の発現例数は AK1820 群 3/3 名、VRCZ 群 1/1 名であり、副作用の発現例数は AK1820 群 2/3 名、VRCZ 群 1/1 名であった。

No deep mycosis における TEAE の発現例数は AK1820 群 5/5 名、VRCZ 群 2/2 名であり、副作用の発現例数は AK1820 群 2/5 名、VRCZ 群 0/2 名であった。

クリプトコックス症における TEAE の発現例数は 9/10 名、副作用の発現例数は 6/10 名であった。

ムーコル症における TEAE の発現例数は 3/3 名、副作用の発現例数は 2/3 名であった。

慢性肺アスペルギルス症において、TEAE の発現割合は両投与群で同程度であったが、副作用の発現割合は VRCZ 群と比較して AK1820 群で低かった。TEAE 別の発現割合は、SOC 眼障害および SOC 肝胆道系障害において、VRCZ 群と比較して AK1820 群で低かった。侵襲性アスペルギルス症、No deep mycosis、クリプトコックス症およびムーコル症において、特定の事象が発現している傾向は認められなかった。

[2] 死亡

慢性肺アスペルギルス症において死亡例は AK1820 群 1 名に認められた。死亡に至った有害事象は肺臓炎であり、治験薬との因果関係は否定された。

侵襲性アスペルギルス症において死亡例は AK1820 群 2 名に認められた。死亡に至った有害事象は副鼻腔炎・大脳基底核梗塞および特発性肺炎症候群であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

No deep mycosis において死亡例は AK1820 群 1 名に認められた。死亡に至った有害事象は肺炎球菌感染であり、治験薬との因果関係は否定された。

クリプトコックス症において死亡例は認められなかった。

ムーコル症において死亡例は 2 名に認められ、死亡に至った有害事象は急性心筋梗塞・誤嚥性肺炎および死亡であった。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は死亡のみであった。本事象は突然死であり剖検未実施のため、説明できる合理的死因の特定が困難であるとして、治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡に至った有害事象は AK1820 群で 6 名に認められたが、このうち 4 名は重篤かつ致死的な病態である侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症での発現であり、慢性肺アスペルギルス症およびクリプトコックス症での発現割合は低いあるいは認められなかった。

[3] 重篤な有害事象

慢性肺アスペルギルス症において重篤な有害事象は AK1820 群 9/52 名 (17.3%) 、VRCZ 群 3/27 名 (11.1%) に認められ、重篤な副作用は AK1820 群 4/52 名 (7.7%) 、VRCZ 群 1/27 名 (3.7%) に認められた。重篤な有害事象および副作用の発現割合は VRCZ 群と比較して AK1820 群で高かった。

侵襲性アスペルギルス症において重篤な有害事象は AK1820 群 2/3 名に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。VRCZ 群では重篤な有害事象は認められなかった。

No deep mycosis において重篤な有害事象は AK1820 群 2/5 名に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。VRCZ 群では重篤な有害事象は認められなかった。

クリプトコックス症において重篤な有害事象は 2/10 名に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

ムーコル症において重篤な有害事象は 2/3 名に認められ、このうち重篤な副作用は 1/3 名に認められた。

全体として重篤な有害事象の発現割合は VRCZ 群と比較して AK1820 群で高かったものの、2 名以上に認められた重篤な有害事象は AK1820 群の感染性胸水および肺炎（各 2 名）のみであり、特定の事象が AK1820 群に偏って発現している傾向は認められなかった。

[4] 治験薬の投与中止に至った有害事象

慢性肺アスペルギルス症において治験薬の投与中止に至った有害事象は、AK1820 群 8/52 名 (15.4%) 、VRCZ 群 4/27 名 (14.8%) に認められ、このうち副作用は AK1820 群 7/52 名 (13.5%) 、VRCZ 群 4/27 名 (14.8%) に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象および副作用の発現割合は両投与群で大きく異ならなかった。

侵襲性アスペルギルス症において治験薬の投与中止に至った有害事象は AK1820 群 1/3 名に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。VRCZ 群では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

No deep mycosis において治験薬の投与中止に至った有害事象は AK1820 群 1/5 名に認められ、治験薬との因果関係は否定された。VRCZ 群では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

クリプトコックス症において治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/10 名に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

ムーコル症において治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

[5] 注目すべき有害事象

治験薬投与開始日から治験薬投与終了日までに発現した TEAE を治療期として集計した。

慢性肺アスペルギルス症の治療期における精神神経症状に関連する TEAE の発現例数は AK1820 群 2/52 名 (3.8%) 、VRCZ 群 6/27 名 (22.2%) 、潜在的な眼毒性に関連する TEAE の発現例数は AK1820 群 0/52 名 (0.0%) 、VRCZ 群 14/27 名 (51.9%) であり、発現割合は VRCZ 群と比較して AK1820 群で低かった。その他の注目すべき有害事象（急性膵炎、潜在的な過敏症反応、トルサード・ド・ポアントおよび潜在的な Infusion-related reactions に関連する TEAE）は、いずれの対象疾患および投与群においても発現割合は低いあるいは認められず、投与群間で顕著な違いは認められなかった。

[6] 臨床検査値

血液一般検査値および尿検査値の要約統計量は、いずれのコホートおよび投与群でも顕著な傾向は認められず、いずれの時点においても両投与群で大きく異ならなかった。

血液生化学検査値の要約統計量は、ALP と γ-GTP を除いて、いずれのコホートおよび投与群でも顕著な傾向は認められず、いずれの時点においても両投与群で大きく異ならなかった。

肝機能マーカーについて、両投与群ともに ALP と γ-GTP のベースラインからの増加が認められた。また、両投与群ともに一部の被験者で ALT または AST が基準値上限の 3 倍を超える上昇が認められた。

腎機能マーカー（血清クレアチニン）について、両投与群ともに一部の被験者でベースラインからの増加が認められた。

[7] バイタルサイン

治験期間をとおしてバイタルサインの推移に大きな変化はなく、投与群間で特筆すべき差異は認められなかった。

[8] 12 誘導心電図

12 誘導心電図検査結果に異常が認められた被験者の割合は、投与群間で顕著な違いは認められなかった。

表 45-3 Overview of death and treatment-emergent adverse events (SAS)

Analysis population: SAS

	Cohort A						Cohort B	
	Chronic pulmonary aspergillosis		Invasive aspergillosis		No deep mycosis		Cryptococcosis	Mucormycosis
	AK1820 (N=52) n (%)	VRCZ (N=27) n (%)	AK1820 (N=3) n (%)	VRCZ (N=1) n (%)	AK1820 (N=5) n (%)	VRCZ (N=2) n (%)	AK1820 (N=10) n (%)	AK1820 (N=3) n (%)
Treatment-emergent adverse events (TEAEs)	47 (90.4)	25 (92.6)	3 (100.0)	1 (100.0)	5 (100.0)	2 (100.0)	9 (90.0)	3 (100.0)
Study drug-related TEAEs	32 (61.5)	23 (85.2)	2 (66.7)	1 (100.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	6 (60.0)	2 (66.7)
Serious TEAEs	9 (17.3)	3 (11.1)	2 (66.7)	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (66.7)
Serious drug-related TEAEs	4 (7.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
TEAEs leading to discontinuation of study drug	8 (15.4)	4 (14.8)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
TEAEs leading to death	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
Study drug-related TEAEs leading to discontinuation of study drug	7 (13.5)	4 (14.8)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)
Study drug-related TEAEs leading to death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
Deaths*	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)
Deaths through 28 days after the last dose of study drug	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (66.7)

Cohort and Diagnosis are based on diagnosis by DRC.
Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) is an adverse event starting after first study drug administration until 35 days after the last dose of study drug.
Study Drug-Related TEAEs include those reported as remotely, possibly or probably related to the study medication by the investigator and those with a missing relationship.
* All reported deaths after first dose of study drug are summarized, regardless of the number of study days after the last dose of study drug.

Program Name: t_14_7_1_1.sas / Output: t_14_7_1_1.rtf
Date of Table Generation: 2021-06-15 7:00
Data Source: adae
Source: AK1820-301 CSR 表 12.2-1（5.3.5.1-1）

表 45-4 Frequently reported treatment-emergent adverse events by preferred term (at least 5%) (SAS) (1)

Analysis population: SAS

Preferred Term (PT)		Cohort A					
		Chronic pulmonary aspergillosis		Invasive aspergillosis		No deep mycosis	
		AK1820 (N=52) n (%)	VRCZ (N=27) n (%)	AK1820 (N=3) n (%)	VRCZ (N=1) n (%)	AK1820 (N=5) n (%)	VRCZ (N=2) n (%)
Hepatic function abnormal	肝機能異常	7 (13.5)	7 (25.9)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Liver function test increased	肝機能検査値上昇	7 (13.5)	3 (11.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Constipation	便秘	5 (9.6)	7 (25.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5 (9.6)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hot flush	ほてり	4 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Nausea	悪心	3 (5.8)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Decreased appetite	食欲減退	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Muscular weakness	筋力低下	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Photophobia	羞明	3 (5.8)	7 (25.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pneumonia	肺炎	2 (3.8)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Renal impairment	腎機能障害	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Visual impairment	視力障害	3 (5.8)	4 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Cohort and Diagnosis are based on diagnosis by DRC.
Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) is an adverse event starting after first study drug administration until 35 days after the last dose of study drug.
Overall: Total number of subjects who had treatment-emergent adverse events.
n = Number of patients with at least one TEAE.
Preferred terms are sorted in descending order by frequency of Isavuconazole on Cohort A.
MedDRA version 23.1.

Program Name: t_14_7_3_1.sas / Output: t_14_7_3_1.rtf
Date of Table Generation: 2021-07-01 10:31
Data Source: adae
Source: AK1820-301 CSR 表 12.2-2（5.3.5.1-1）

表 45-4 Frequently reported treatment-emergent adverse events by preferred term (at least 5%) (SAS) (2)

Analysis population: SAS

Preferred Term (PT)		Cohort A					
		Chronic pulmonary aspergillosis		Invasive aspergillosis		No deep mycosis	
		AK1820 (N=52) n (%)	VRCZ (N=27) n (%)	AK1820 (N=3) n (%)	VRCZ (N=1) n (%)	AK1820 (N=5) n (%)	VRCZ (N=2) n (%)
Dental caries	齲歯	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	2 (3.8)	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	2 (3.8)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoaesthesia	感覚鈍麻	1 (1.9)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Hyponatraemia	低ナトリウム血症	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vomiting	嘔吐	1 (1.9)	2 (7.4)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Adenovirus infection	アデノウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Basal ganglia infarction	大脳基底核梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Contusion	挫傷	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (50.0)
Cytomegalovirus viraemia	サイトメガロウイルス血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Delirium	譫妄	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Cohort and Diagnosis are based on diagnosis by DRC.
Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) is an adverse event starting after first study drug administration until 35 days after the last dose of study drug.
Overall: Total number of subjects who had treatment-emergent adverse events.
n = Number of patients with at least one TEAE.
Preferred terms are sorted in descending order by frequency of Isavuconazole on Cohort A.
MedDRA version 23.1.

Program Name: t_14_7_3_1.sas / Output: t_14_7_3_1.rtf
Date of Table Generation: 2021-07-01 10:31
Data Source: adae
Source: AK1820-301 CSR 表 12.2-2（5.3.5.1-1）

表 45-4 Frequently reported treatment-emergent adverse events by preferred term (at least 5%) (SAS) (3)

Analysis population: SAS

Preferred Term (PT)		Cohort A					
		Chronic pulmonary aspergillosis		Invasive aspergillosis		No deep mycosis	
		AK1820 (N=52) n (%)	VRCZ (N=27) n (%)	AK1820 (N=3) n (%)	VRCZ (N=1) n (%)	AK1820 (N=5) n (%)	VRCZ (N=2) n (%)
Dizziness	浮動性めまい	1 (1.9)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Dysphonia	発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Graft versus host disease	移植片対宿主病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Haematuria	血尿	1 (1.9)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypercalcaemia	高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypertension	高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypokalaemia	低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Idiopathic pneumonia syndrome	特発性肺炎症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Insomnia	不眠症	1 (1.9)	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Neuropathy peripheral	末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oral herpes	口腔ヘルペス	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Cohort and Diagnosis are based on diagnosis by DRC.
Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) is an adverse event starting after first study drug administration until 35 days after the last dose of study drug.
Overall: Total number of subjects who had treatment-emergent adverse events.
n = Number of patients with at least one TEAE.
Preferred terms are sorted in descending order by frequency of Isavuconazole on Cohort A.
MedDRA version 23.1.

Program Name: t_14_7_3_1.sas / Output: t_14_7_3_1.rtf
Date of Table Generation: 2021-07-01 10:31
Data Source: adae
Source: AK1820-301 CSR 表 12.2-2（5.3.5.1-1）

表 45-4 Frequently reported treatment-emergent adverse events by preferred term (at least 5%) (SAS) (4)

Analysis population: SAS

Preferred Term (PT)		Cohort A					
		Chronic pulmonary aspergillosis		Invasive aspergillosis		No deep mycosis	
		AK1820 (N=52) n (%)	VRCZ (N=27) n (%)	AK1820 (N=3) n (%)	VRCZ (N=1) n (%)	AK1820 (N=5) n (%)	VRCZ (N=2) n (%)
Pneumococcal infection	肺炎球菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Pyrexia	発熱	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Retinal haemorrhage	網膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sepsis	敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sinusitis	副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Skin laceration	皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Tachycardia	頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Back pain	背部痛	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cellulitis	蜂巣炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Colour blindness	色覚異常	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Erythema	紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)
Hallucination, visual	幻視	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Cohort and Diagnosis are based on diagnosis by DRC.
Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) is an adverse event starting after first study drug administration until 35 days after the last dose of study drug.
Overall: Total number of subjects who had treatment-emergent adverse events.
n = Number of patients with at least one TEAE.
Preferred terms are sorted in descending order by frequency of Isavuconazole on Cohort A.
MedDRA version 23.1.

Program Name: t_14_7_3_1.sas / Output: t_14_7_3_1.rtf
Date of Table Generation: 2021-07-01 10:31
Data Source: adae
Source: AK1820-301 CSR 表 12.2-2（5.3.5.1-1）

表 45-4 Frequently reported treatment-emergent adverse events by preferred term (at least 5%) (SAS) (5)

Analysis population: SAS

Preferred Term (PT)		Cohort A					
		Chronic pulmonary aspergillosis		Invasive aspergillosis		No deep mycosis	
		AK1820 (N=52) n (%)	VRCZ (N=27) n (%)	AK1820 (N=3) n (%)	VRCZ (N=1) n (%)	AK1820 (N=5) n (%)	VRCZ (N=2) n (%)
Hyperglycaemia	高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypophosphataemia	低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hypoxia	低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lip dry	口唇乾燥	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Liver disorder	肝障害	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Oedema	浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Rash	発疹	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Vision blurred	霧視	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Cohort and Diagnosis are based on diagnosis by DRC.
Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE) is an adverse event starting after first study drug administration until 35 days after the last dose of study drug.
Overall: Total number of subjects who had treatment-emergent adverse events.
n = Number of patients with at least one TEAE.
Preferred terms are sorted in descending order by frequency of Isavuconazole on Cohort A.
MedDRA version 23.1.

Program Name: t_14_7_3_1.sas / Output: t_14_7_3_1.rtf
Date of Table Generation: 2021-07-01 10:31
Data Source: adae
Source: AK1820-301 CSR 表 12.2-2（5.3.5.1-1）

45.2.5 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、侵襲性アスペルギルス症患者、クリプトコックス症患者およびムーコル症患者）に対し、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）を静脈内投与または経口投与した場合の安全性および有効性を検討した。

有効性について、有効性評価の解析対象集団である mITT の慢性肺アスペルギルス症における総合効果の有効率（DRC 判定）は、Day 42 では AK1820 群 78.8%（41/52 名）、VRCZ 群 63.0%（17/27 名）、Day 84 では AK1820 群 84.6%（44/52 名）、VRCZ 群 74.1%（20/27 名）、EOT では AK1820 群 82.7%（43/52 名）、VRCZ 群 77.8%（21/27 名）であり、いずれの評価時点においても両投与群ともに高い有効率を示した。侵襲性アスペルギルス症には AK1820 群 3 名が組み入れられ、1 名で有効であった。クリプトコックス症には肺クリプトコックス症 10 名が組み入れられ、総合効果の有効率（DRC 判定）は Day 42、Day 84、EOT のいずれも 90.0%（9/10 名）であり、高い有効率を示した。ムーコル症には 3 名が組み入れられ、1 名で有効であった。全死因死亡率について、有効性評価の解析対象集団である mITT では、慢性肺アスペルギルス症で 1 名、侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症で各 2 名の死亡例が認められ、いずれも AK1820 群で Day 42 までの死亡であった。死亡例のうち 4 名は重篤かつ致死的な病態である侵襲性アスペルギルス症およびムーコル症の被験者であったことが影響したと考えられる。

安全性について、AK1820 群で死亡例および重篤な有害事象が認められたものの、特定の事象が偏って発現する傾向は認められなかった。また、アゾール系抗真菌薬で問題となる SOC 眼障害および SOC 肝胆道系障害の発現割合は、VRCZ 群と比較して AK1820 群で低かった。

以上より、イサブコナゾールの日本人深在性真菌症（慢性肺アスペルギルス症、侵襲性アスペルギルス症、クリプトコックス症およびムーコル症）に対する有効性が確認された。また、安全性および忍容性が概ね良好であることが示された。

45.3 補遺

以下に、本治験で対象とする各深在性真菌症の診断基準を示した。

侵襲性アスペルギルス症 (Cohort A)

- 確定例
  - 治験薬投与前 14 日以内に得られた本来無菌的である部位から針吸引や生検標本の病理組織学的検査、細胞病理学的検査または直接鏡検において、菌糸を確認するとともに、組織損傷の関連（顕微鏡による確認または画像検査による浸潤や病変の確認）を認める被験者

  または

  - 治験薬投与前 14 日以内に本来無菌的な部位または感染症症状と関連して臨床上／放射線画像上の異常がある部位[*1]から、無菌的手技によって得られた検体の培養検査で糸状菌（アスペルギルス属）を検出する被験者

    *1 気管支肺胞洗浄液 (BALF) 、頭蓋副鼻腔、尿を除く
- 臨床診断例

  以下の宿主因子（下記 [1] ）、臨床的基準（下記 [2] ）および真菌学的基準（下記 [3] ）のすべてについて、それぞれ 1 つ以上満たす被験者
- 可能性例

  以下の宿主因子（下記 [1] ）および臨床的基準（下記 [2] ）をそれぞれ 1 つ以上満たす被験者。ただし、可能性例として登録された被験者のうち、治験薬投与開始後 7 日以内に、検査により確定例または臨床診断例の基準を満たした場合、確定例または臨床診断例として取り扱う。

[1] 宿主因子

発症に関連する遷延性の好中球減少（< 500 /μL の期間が 10 日以上）、同種造血幹細胞移植のレシピエント、プレドニゾロン換算で 0.3 mg/kg/日以上に相当する副腎皮質ステロイドの 3 週間以上の使用、過去 90 日以内の細胞性免疫抑制薬（シクロスポリン、TNF-α 阻害剤、アレムツズマブなど分子標的薬、プリンアナログなど）の投与歴、先天性重症免疫不全（例；慢性肉芽腫症、重症複合型免疫不全症）

[2] 臨床的基準

(1) 下気道真菌感染症：CT（または HRCT）あるいは MRI における以下の 3 つの特異的画像所見のうち 1 つが存在する。

- 辺縁鮮明な結節影（halo sign の有無は問わない）、air-crescent sign、空洞

ただし、同種造血幹細胞移植／骨髄移植または好中球減少症患者では、CT（または HRCT）あるいは MRI によって非特異的[*1]な局所浸潤が確認された場合、臨床的基準を満たすものとする。

*1 非特異的な局所浸潤または病変の存在が単純胸部 X 線で確認された場合は、治験薬投与開始後 7 日以内に CT（または HRCT）あるいは MRI によってそれらを確認すること。

(2) 気管・気管支炎：気管支鏡検査にて気管・気管支の潰瘍、結節、偽膜、斑点、または痂疲を確認する。

(3) 副鼻腔感染症：副鼻腔炎を示す画像所見に加え、以下のうち 1 つ以上に該当する。

- 急性局所痛（眼への放散痛も含む）、黒色痂皮を伴う鼻潰瘍、副鼻腔から眼窩を含む骨性バリアを越える伸展

(4) 中枢神経感染症：以下の二つの所見のうち 1 つが存在する。

- 巣状病変、MRI または CT 所見での髄膜増強像

[3] 真菌学的基準

(1) 直接的検査：細胞診、直接鏡検、または培養

- 治験薬投与前 14 日以内に得られた検体*1 の細胞診または直接鏡検で、アスペルギルス属の糸状菌の菌要素（菌糸体）を確認する。または培養検査でアスペルギルス属を検出する。

*1 喀痰、BALF、気管支擦過検体、または副鼻腔吸引、胸水、血液やその他の適切な方法で得られた検体

(2) 間接的検査：アスペルギルス抗原の検出

- 治験薬投与前 14 日以内に得られた検体の抗原検査で、アスペルギルス抗原（GM 抗原）が陽性

【陽性基準】以下の二つの基準のうち 1 つ以上を満たす。

i) 血清 GM 値：≥ 1.0 を 1 回検出、または≥ 0.5 を 2 回別の検体から検出

ii) BALF GM 値：≥ 1.0 を 2 回同じ検体から検出

<u>慢性肺アスペルギルス症 (Cohort A)</u>

- 確定例

以下の宿主因子（下記 [1] ）および臨床的基準（下記 [2] ）を両方満たし、さらに真菌学的基準（下記 [3] ）の「 (1) 直接的検査」の基準を 1 つ以上満たす被験者

- 臨床診断例

以下の宿主因子（下記 [1] ）および臨床的基準（下記 [2] ）を両方満たし、さらに真菌学的基準（下記 [3] ）の「 (2) 間接的検査」の基準を 1 つ以上満たす被験者

[1] 宿主因子

慢性肺アスペルギルス症のリスク因子｛陳旧性肺結核症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 、気管支拡張症、空洞性病変（嚢胞を含む）、肺非結核性抗酸菌症、間質性肺炎、胸部外科手術の既往など｝を有する被験者

[2] 臨床的基準：以下の (1) および (2) のいずれも満たす被験者

(1) 慢性的な臨床症状｛咳嗽、喀痰（血痰、喀血など）、呼吸困難、発熱、体重減少など｝を有する被験者

(2) 胸部画像診断 (CT) で陰影｛空洞性陰影の拡大、空洞壁の肥厚（空洞周囲浸潤影の拡大）、真菌球様の陰影、胸膜肥厚の進行、鏡面形成など｝が見られ、他の原因は否定的と判断される被験者

[3] 真菌学的基準

(1) 直接的検査：直接鏡検、培養または病理組織学的検査（確定例）

- 治験薬投与前14日以内に得られた検体*1の直接鏡検でアスペルギルス属の菌要素（菌糸体）を確認する。または培養検査でアスペルギルス属を検出する。
- 治験薬投与前 14 日以内に得られた検体*1 の病理組織学的検査でアスペルギルス属を検出する。

*1 生検材料（気管支粘膜または肺組織など）、BALF、喀痰、経気管吸引痰、胸水やその他の適切な方法で得られた検体

(2) 間接的検査：アスペルギルス抗原または抗体の検出（臨床診断例）

- 治験薬投与前 14 日以内に得られた検体の抗原検査で、GM 抗原が陽性

【陽性基準】以下の二つの基準のうち 1 つ以上を満たす。

i) 血清 GM 値：≥ 1.0 を 1 回検出、または≥ 0.5 を 2 回別の検体から検出

ii) BALF GM 値：≥ 1.0 を 2 回同じ検体から検出

- 治験薬投与前 28 日以内に得られた検体の抗体検査で、アスペルギルス抗体が陽性

ムーコル症 (Cohort B)

➢ 確定例

臨床症状または画像等により真菌感染が強く疑われ、かつ以下のいずれかに該当する被験者

(1) 治験薬投与前 14 日以内に得られた検体*1 の直接鏡検で、ムーコル目（*Rhizopus*、*Absidia*、*Rhizomucor*、*Mucor*、*Cunninghamella* など）の菌要素（菌糸体）を確認する。または培養検査でムーコル目を検出する。

(2) 治験薬投与前 14 日以内に得られた検体*1 の病理組織学的検査でムーコル目を検出する。

*1 生検材料（気管支粘膜または肺組織など）、BALF、喀痰、経気管吸引痰、胸水、血液やその他の適切な方法で得られた検体

クリプトコックス症 (Cohort B)

➢ 確定例

臨床症状または画像等により真菌感染が強く疑われ、さらに真菌学的基準（下記）の「(1) 直接的検査」の基準を 1 つ以上満たす被験者

➢ 臨床診断例

臨床症状または画像等により真菌感染が強く疑われ、さらに真菌学的基準（下記）の「(2) 間接的検査」の基準を満たす被験者

[1] 真菌学的基準

(1) 直接的検査：直接鏡検、培養または病理組織学的検査（確定例）

- 治験薬投与前 14 日以内に得られた検体*1 の直接鏡検でクリプトコックス属（*Cryptococcus neoformans* など）の菌要素（莢膜を保有する発芽酵母）やクリプトコックス属を確認する。または培養検査でクリプトコックス属を検出する。
- 治験薬投与前 14 日以内に得られた検体*1 の病理組織学的検査でクリプトコックス属を検出する。

*1 生検材料（気管支粘膜または肺組織など）、BALF、喀痰、経気管吸引痰、胸水、髄液やその他の適切な方法で得られた検体

(2) 間接的検査：クリプトコックス抗原の検出（臨床診断例）

- 治験薬投与前 14 日以内に得られた検体*1 の抗原検査でクリプトコックス抗原（GXM 抗原）を検出する。

*1 血清、髄液

【陽性基準】

i) GXM 値：≥ 1.0 倍を検出

46. 9766-CL-0104（WSA-CS-004）試験（海外 III 相試験、評価資料）

［添付資料番号 5.3.5.1-2］

46.1 概要

46.1.1 試験の標題

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の一次治療としての BAL8557 の安全性および有効性の評価を目的とし、ボリコナゾールを対照とした第 III 相、二重盲検、無作為化、群間比較試験（SECURE 試験）

46.1.2 治験責任医師／治験調整医師

Prof. [redacted], MD, PhD｛ルーベン（ベルギー）｝

46.1.3 治験実施医療機関

この多施設共同試験は、北米、南米、欧州、中東、アフリカ、東南アジア、極東および太平洋地域の 102 機関で国際共同治験として実施した。

46.1.4 公表文献

Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):760-9.

46.1.5 試験期間

6 年
試験開始日（最初の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験終了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

46.1.6 開発フェーズ

III 相

46.1.7 試験の目的

46.1.7.1 主要目的

主要目的は、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 (IFD) 患者を対象に、イサブコナゾールによる一次治療開始後 42 日目 (Day 42) までの全死因死亡率をボリコナゾールと比較することであった。

46.1.7.2 副次目的

副次目的は、イサブコナゾール投与の安全性および忍容性ならびにその他の有効性をボリコナゾールと比較することであった。

46.1.7.3 探索的目的

探索的目的は治験実施計画書の最終版（改訂第 4.0 版）以降に見直された。探索的目的は、薬物動態のサブスタディで代謝物およびその代謝物の血漿中濃度推移を必要に応じて要約し、濃度トラフ値について検討することであった。

46.1.8 試験方法

本試験は、イサブコナゾールとボリコナゾールを比較する第 III 相、無作為化（1：1）、多施設共同、二重盲検、非劣性、群間比較試験であった。イサブコナゾールおよびボリコナゾールの負荷投与は、それぞれ最初の 48 時間および 24 時間に静脈内投与した。イサブコナゾールおよびボリコナゾールの維持投与は、それぞれ Day 3 および Day 2 から治験薬投与終了時 (EOT) まで静脈内投与またはカプセル剤を経口投与した。負荷投与として、イサブコナゾールは 200 mg を 8 時間ごとに静脈内投与し、ボリコナゾールは 6 mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与した。維持投与として、イサブコナゾールは 200 mg またはプラセボを 12 時間ごとに（静脈内または経口）投与し、ボリコナゾールは 4 mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与または 200 mg を 12 時間ごとに経口投与した。

データ安全性モニタリング委員会 (IDSMB) が、患者の安全性を確保するため、本試験のデータを継続的にモニターした。

治験依頼者および治験責任医師から独立した立場で、組入れ時に各患者の IFD 分類、臨床症状効果、真菌学的効果、画像診断効果および総合効果を評価、また、IFD による死因を評価することを目的として、感染症の専門家からなる盲検下のデータレビュー委員会 (DRC) を設置した。

有効性評価項目は、Day 42 までの全死因死亡率（主要評価項目）および Day 84 までの全死因死亡率の評価、EOT における総合効果（DRC 判定）（主な副次評価項目）、Day 42 および Day 84 における総合効果（DRC 判定）、IFD による死亡率（DRC 判定）、臨床症状効果、真菌学的効果および画像診断効果（治験責任医師による判定）、糸状菌に活性を示す可能性がある全身性抗真菌薬治療 (AFT) の使用が及ぼす影響ならびに最小発育阻止濃度 (MIC) の結果とした。

一部の施設で薬物動態のサブスタディを実施した。Day 7 または Day 14 に、イサブコナゾールおよび推定代謝物の血漿中濃度推移を測定し、24 時間ホルター心電図 (ECG) を記録した。これらのデータは、イサブコナゾールの他の試験データと併合し、母集団薬物動態モデリングに使用する予定である。さらに、全患者からトラフ値評価用の検体を採取した。

46.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

本試験への参加に同意する成人患者約 510 例を組み入れる計画とした。532 例から本試験参加への同意を取得した。これらの患者のうち、527 例が無作為化され、516 例が治験薬を 1 回以上投与され、Intention-to-treat 解析集団（ITT 集団）に含められた。

46.1.10 診断と主な選択基準

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 IFD の確定診断例 (proven IFD) 、臨床診断例 (probable IFD) または可能性例 (possible IFD) である 18 歳以上の男女を試験に組み入れた。本試験の除外基準は、アゾール系抗真菌薬に対するアレルギー、過敏症または何らかの重篤な反応の既往がある患者、ボリコナゾールが禁忌である患者、QT/QTc 延長の発生リスクが高いか、トルサード ド ポアントのリスク因子を有するか、あるいは QT/QTc 間隔を延長することが確認されている薬剤を併用している患者、肝機能不全が確認されている患者、治験薬の初回投与前 5 日以内にシロリムス、エファビレンツ、リトナビル、アステミゾール、シサプリド、リファンピン／リファンピシン、リファブチン、麦角アルカロイド類、長時間作用型バルビツール酸誘導体、カルバマゼピン、ピモジド、キニジン、ネオスチグミン、テルフェナジン、ケトコナゾール、バルプロ酸またはセント・ジョーンズ・ワートを併用した患者などとした。

その他の併用禁止薬は、ヒドロキシメチルグルタリル補酵素 A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬（ロバスタチン、シンバスタチンおよびアトルバスタチン）であった。

46.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

静脈内投与に使用したイサブコナゾール (ISA) は､静脈内投与用の凍結乾燥粉末として供給した。1 バイアル当たりのイサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) 含量は 372.6 mg｛有効成分イサブコナゾール (BAL4815) 相当量 200 mg｝であり、添加物としてマンニトールおよび硫酸を含有していた。1 バイアル当たり 250 mL の適切な輸液で溶解することとした。経口投与に使用したイサブコナゾールはカプセル剤として供給した。1 カプセル当たりのイサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) 含量は 186.3 mg｛有効成分イサブコナゾール (BAL4815) 相当量 100 mg｝であった。

46.1.12 投与期間（または試験期間）

治験薬を投与された全患者でスケジュールどおりに評価を実施し、治療エンドポイントまたは最長投与期間（84 日間）に達するまで、治療を継続することとした。フォローアップのための来院 (Follow up Visit) は、治験薬最終投与の 4 週間後（±7 日）に実施することとし、来院日は Day 42 および／または Day 84 の前後いずれの場合もあった（すなわち、必ずしも当該患者の治験終了時の来院ではなかった）。治験薬を 1 回以上投与された全患者を対象として、Day 42 および Day 84 の生存状況を確認することとした。

46.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

静脈内投与に用いたボリコナゾール (VRC) は凍結乾燥粉末として提供した。1 バイアル当たりボリコナゾール 200 mg およびスルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウムを含有する単回投与用の 30 mL 透明ガラスバイアルを供給し、1 バイアル当たり 250 mL の適切な輸液で溶解することとした。経口投与に用いたボリコナゾールは、ボリコナゾール錠 200 mg を 1 錠ずつ含有したカプセル剤として提供した。

ボリコナゾールは、侵襲性アスペルギルス症の治療における標準治療であること、また、アスペルギルス症の動物モデルで、イサブコナゾールがボリコナゾールと少なくとも同程度の活性を示したことから、本試験の実薬対照として選択した。

46.1.14 評価基準

46.1.14.1 有効性

治験責任医師は、スクリーニング時および Day 3 以降のすべての来院時（EOT、Day 42、Day 84、Follow up Visit など）に、IFD の臨床症状および身体所見を評価した。ベースライン時における真菌学的評価（スクリーニング～Day 7）は、治験実施医療機関の検査室における、各治験実施医療機関の検査室および中央検査機関の最善の方法（真菌の培養分離に適した検体、組織学的検査／細胞診に用いる感染部位の生検／体液検体採取など）に従って実施した。真菌学的評価は、EOT、Day 42 および Day 84 にも実施した。

アスペルギルス種による IFD 患者のみを対象として、スクリーニング時、Day 1、Day 2 および EOT に血清ガラクトマンナン (GM) 抗原検査を実施することとした。さらに、スクリーニング時、Day 1、Day 2、Day 14、Day 28、Day 42、Day 84 および EOT（あるいはアスペルギルス種による IFD の臨床診断例、確定診断例または可能性例が治験薬投与中はいつでも）に採取した GM 抗原検査用の血清検体を、中央検査機関に送付した。GM 抗原検査用の気管支肺胞洗浄 (BAL) 検体は治験実施医療機関での検査も可能としたが、採取した血清または BAL 液を分取し、中央検査機関にも送付した。血清 GM 抗原検査の結果は、Bio-Rad 社のプラテリア (Platelia) ™を用いて 1 回でも 0.7 以上、あるいは 2 回連続（すなわち、2 回の採血時点）で 0.5 以上 0.7 未満となった場合に陽性と判定した。ただし、アモキシシリン・クラブラン酸合剤、ピペラシリン・タゾバクタム合剤または Plasma-Lyte™（Baxter 社）を併用した患者は除いた。BAL 中の GM 抗原検査（アスペルギルス種のみ）の結果は、Bio-Rad 社のプラテリア (Platelia) ™を用いた 2 つの検査値（同一検体から分取した 2 検体の検査値）が 1.0 以上となった場合に、IFD 可能性例として組入れ可とした。同じ検体を培養および組織学的検査／細胞診に用いた。血清 GM 抗原検査は治験実施計画書に規定した要件に従って実施することとした。Plasma-Lyte™（Baxter 社）は BAL 液として使用しないこととした。

スクリーニング期間中、コンピュータ断層撮影 (CT) 、利用可能であれば高分解能 CT (HRCT) 、磁気共鳴画像 (MRI) または X 線検査（その他の評価法を利用できない場合）を用いて、ベースライン時の IFD の画像診断を実施した。ただし、治験薬初回投与 7 日後までに実施した評価は、IFD の診断確定に使用してもよいものとした。IFD の画像診断効果判定は、EOT、Day 42 および Day 84 のほか、臨床的に必要と判断された場合には、Day 14、Day 28 および Follow up Visit にも実施することとした。EOT、Day 42 および Day 84 の評価は、可能な限り、ベースライン時と同じ放射線学的手法を使用して実施した。IFD に関するすべての放射線画像および治験実施医療機関の報告書は、第三者判定のため中央読影機関にも送付された。放射線専門医も、EOT、Day 42 および Day 84 における画像の全体的な印象および総合的な画像診断効果（ベースラインからの改善率）を評価した。

EOT、Day 42、Day 84 および Follow up Visit に生存状況を記録した。Day 42 および Day 84 の生存状況に関する情報は、投与中止の時期にかかわらず全患者で収集することとした。

スクリーニング前 4 週以内および試験期間をとおして、絶対好中球数 (ANC) に基づき好中球減少症データを評価した。好中球減少症とは、ANC が 0.5×10^9/L (500/mm^3) 未満の場合と定

義し、その後の持続または回復は、異なる日に測定した ANC が 2 回連続で 0.5×10^9/L を上回るか否かにより定義した。

46.1.14.2 薬物動態

薬物動態のサブスタディでは、サブスタディに組み込まれた患者から、Day 7 または Day 14（Day 14 の方が望ましい）の投与前、投与（静脈内投与の場合には、注入開始）1.5、3、4、6、12 および 24 時間後に、血液検体 (3 mL) を連続採取した。これらの検体を用いて、イサブコナゾール、BAL8728 および推定代謝物の血漿中濃度を検討した。中心静脈ラインからは採血しないこととした。

血漿中濃度トラフ値分析用の血液検体は、Day 7、Day 14、Day 42、EOT の来院時に、その日の治験薬初回投与（静脈内投与またはカプセル）の直前（ただし投与前 1 時間以内）に採取したほか、Follow up Visit にも採取した。Day 42 の検体は、当該患者の治験薬投与中の場合にのみ採取した。EOT の検体は、治験薬最終投与日の朝の投与前 3 日以内または治験薬最終投与日の朝の投与 24 時間後に採取した。Follow up Visit に検体を採取した。

46.1.14.3 安全性

治験責任医師は、治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) のモニタリング、身体診察（眼検査を含む）所見、バイタルサイン｛収縮期血圧 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) 、脈拍数 (PR) ならびに体温｝、臨床検査、12 誘導心電図および併用した薬剤／外科治療により、安全性を評価した。さらに、薬物動態のサブスタディの対象患者では、24 時間ホルター心電図所見も評価した。

詳細な安全性プロファイルの検討（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査など）に用いる検体の採取時点は、スクリーニング時、Day 3（血液生化学検査のみ）、Day 7、Day 14、Day 28、Day 42、EOT および Follow up Visit とした。臨床検査は、スクリーニング、Follow up Visit および治験薬投与期間に実施した。

12 誘導心電図は、スクリーニング時、Day 1、Day 14、Day 42、Day 84 および EOT の来院時に記録した。治験薬投与期間中の心電図検査の実施時点は、その日の初回静脈内投与の終了 15 分前または経口投与の約 3 時間後とした。基礎疾患に関連しない心電図異常所見がみられた場合、臨床的重要性の有無を確認するか、ベースラインのレベルに戻るまで再検査した。心電図記録は、第三者判定のため中央読影機関にも送付した。中央読影機関による判定項目は、心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 補正式を用いて補正した QT 間隔 (QTcB) 、Fridericia 補正式を用いて補正した QT 間隔 (QTcF) 、心電図の定性的解釈などであった。さらに、薬物動態のサブスタディの対象患者では、24 時間ホルター心電図を 2 回評価した（ベースライン評価としてスクリーニングまたは Follow up Visit のいずれか片方と、Day 7 または Day 14 の評価のいずれか片方）。24 時間ホルター心電図では、心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB、QTcF などを評価した。

バイタルサインは、スクリーニング時、Day 1、Day 2、Day 3、Day 7、Day 42、Day 84 および EOT に、仰臥位の状態を 3 分間以上とらせた後に評価した。

身体診察は、スクリーニング時、Day 42、Day 84 および EOT に実施したほか、試験期間をとおして、治験責任医師が臨床上必要と判断した時点でも実施した。眼検査（視力、対座法視

野検査および色覚検査）は、スクリーニング時、Day 14 および EOT に実施した。当該患者の治験薬投与が継続中の場合には、Day 28 および Day 42 にも眼検査を実施した。

46.1.15 統計手法

連続データは、患者の例数 (n) 、平均値、標準偏差 (SD) 、中央値、最小値および最大値を用いて記述的に要約した。カテゴリカルデータは、当該カテゴリーに該当する患者の例数および割合 (%) により要約した。

ベースラインとは、特に記載する場合を除き、治験薬初回投与時またはそれ以前の最終観察と定義した。

本試験で用いた各種解析対象集団を以下に示す。

- ITT 集団は、無作為割付け例のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者で構成した。ITT 集団のデータは、患者が治験実施計画書または割り付けられた投与を遵守していなくても、無作為に割り付けられた投与群として解析した。
- Modified ITT (mITT) 集団は、ITT 集団のうち、IFD の確定診断例または臨床診断例であると DRC により判定された患者で構成した。宿主因子および臨床的基準を満たす患者が、治験実施計画書に示した GM の基準 (GMc) （すなわち、血清 GM 抗原検査値が 2 回連続で 0.5 以上、あるいは 1 回でも 0.7 以上となった場合）を満たす場合に IFD の臨床診断例と判断した。
- 安全性解析対象集団 (SAF) は、無作為割付け例のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者で構成した。安全性は、当該患者に初回投与された治験薬が無作為に割り付けられた投与と異なる場合でも、実際に初回投与された治験薬に基づき解析した。
- mITT-FDA 集団は、ITT 集団のうち、IFD の確定診断例または臨床診断例で構成した。宿主因子および臨床的基準を満たす患者が、FDA が勧告する GM の基準 (GMc) （すなわち、血清 GM 抗原検査値が 2 回連続で 0.5 以上、あるいは血清または BAL の GM 抗原検査値が 1 回でも 1.0 以上となった場合）を満たす場合に IFD の臨床診断例と判断した（DRC による判定）。
- 真菌学的 ITT (myITT) 集団は、mITT 集団のうち、治験実施計画書に記載された細胞診、組織学的検査、培養検査または GMc に基づき、侵襲性アスペルギルス症の確定診断例または臨床診断例と DRC により判定された患者で構成した。
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) は、事前に規定した分類基準から逸脱しなかった ITT の部分集団 (PPS-ITT) または mITT の部分集団 (PPS-mITT) とした。
- 薬物動態解析対象集団 (PKAS) は、SAF のうち、血漿中イサブコナゾール濃度が 1 回以上得られた患者で構成した。

人口統計学的およびその他の基準値の特性｛年齢、性別、人種（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人およびその他）、民族（ヒスパニック／ラテン系もしくは非ヒスパニック／ラテン系）、身長、体重、ボディマス指数 (BMI) 、年齢カテゴリー1（45 歳以下、45 歳超 65 歳以下、65 歳超）、年齢カテゴリー2（65 歳以下、65 歳超 75 歳以下、75 歳超）、BMI カテゴリー（25 未満、25 以上 30 未満、30 以上）、地理的地域（北米、西欧+オーストラリア+ニュージーランド、その他の地域）、血液悪性腫瘍の罹患状況（有、無）、同種骨髄移植 (BMT) の施行状況（有、無）、コントロール不良の悪性腫瘍の罹患状況（有、無）、ベースライン時

の好中球減少症（有、無）、T 細胞免疫抑制剤の使用（有、無）、Modification of diet in renal disease 式を用いて算出した推算糸球体濾過量 (eGFR-MDRD) （60 mL/min/1.73 m^2 未満、60 mL/min/1.73 m^2 以上）｝ならびに治験薬の曝露状況を、ITT、mITT、PPS および SAF 集団の全群および投与群別に記述的に要約した。

- 有効性

有効性の主要評価項目は、ITT 集団における治験薬初回投与から Day 42 までの全死因死亡率とした。生存状況が最後に確認されたのが Day 42 より前で Day 42 までの生存状況が不明であった患者、すなわち最終評価日が Day 42 より前で Day 42 までの生存状況が欠測であった患者は、死亡例として扱った。イサブコナゾール群の全死因死亡率からボリコナゾール群の全死因死亡率を減じた投与群間差（ISA 群−VRC 群）およびその 95%信頼区間 (CI) は、層別コクラン−マンテル−ヘンツェル (CMH) 法を用いて算出し、正規近似に基づき 95% CI を算出した。層別因子は、地理的地域、同種 BMT の施行状況およびコントロール不良の悪性腫瘍の罹患状況とした。投与群間差の 95% CI の上限値を、治験実施計画書で事前に規定した非劣性マージン (NIM) の 10%と比較した。有効性の主要評価項目に関する投与群間差の 95% CI の上限値が 10%未満である場合、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。

感度分析として、ITT 集団を対象として、上述の投与群間差および 95% CI の算出に用いた層別 CMH 法と同じ層別因子を用いて層別 Minimum risk 法による解析を実施した。

有効性の主要評価項目の解析として、ITT 集団から IFD の確定診断例、臨床診断例または可能性例であることを示す十分な証拠がないと DRC により判定された患者を除外した集団（IFD 非診断例を除外した ITT 集団）でも実施した。その他の解析として、各種集団（mITT、mITT-FDA、PPS-ITT、PPS-mITT および myITT）、層別（地理的地域、同種 BMT の施行状況およびコントロール不良の悪性腫瘍の罹患状況）およびサブグループ別（年齢カテゴリー、性別、人種、民族、ベースライン時の好中球減少症、BMI カテゴリー、eGFR-MDRD カテゴリー）の解析も実施した。投与とサブグループとの間の交互作用は、各種因子（投与群、地理的地域、同種 BMT の施行状況、コントロール不良の悪性腫瘍の罹患状況、投与群とサブグループ因子の交互作用）を入れたロジスティック回帰モデルにより評価した。交互作用は、有意水準 0.15 で評価した。いずれかの投与群の例数が 10 例未満となる水準のあるサブグループでは、交互作用の評価時にその水準を解析から除外した。

Day 84 までの全死因死亡率は、有効性の主要評価項目と同じ方法を用いて、各種集団を解析対象として評価した。生存時間解析は、カプランマイヤー法を用いて Day 1～Day 84 の生存率を推定した。死亡が報告されなかった患者のデータ打切り日は、当該患者の最終評価日とした。

DRC 判定による有効性の副次評価項目は、mITT 集団における EOT、Day 42 および Day 84 の総合効果とした。EOT の総合効果（DRC 判定）は、各種集団（myITT 集団の部分集団を含む）、IFD の感染部位別｛lower respiratory tract disease（下気道疾患 : LRTD）のみ、LRTD+他の臓器、LRTD 以外のみ｝の感度分析、層別およびサブグループ別の解析によって評価した。その他の有効性評価として、総合効果（DRC 判定）の構成要素（すなわち、臨床効果、真菌学的効果および画像診断効果）を評価したほか、DRC による判定が実施されなかったデータの追加解析を実施した｛欠測値を直前の値で補完する方法 (last outcome carried

forward) および欠測データは欠測のままとし、実際に得られている観測値だけで解析する方法 (observed cases) 〕。

全死因死亡率および総合効果（DRC 判定）の両評価項目は、糸状菌に活性を示す可能性がある全身性抗真菌薬治療 (AFT) の治療または経験的治療目的での併用の有無別にも評価した。

さらに、DRC は、Day 42 までの死亡および Day 84 までの死亡と IFD との因果関係を、IFD 進行に直接起因する死亡、IFD 残存または持続の所見を伴う死亡、IFD 残存または持続の所見を伴わない死亡、死因不明の死亡、生死不明に分類した。

中央検査機関で培養し分離された各病原真菌に対する各抗真菌薬の MIC 値は、適切なデータが得られた患者について記述的に要約した。データの要約は、微生物別および抗真菌薬別に示し、分離株数、MIC 値の範囲、50 パーセンタイル値および 90 パーセンタイル値を含めた。mITT 集団を対象として、DRC が判定した総合効果、臨床効果および真菌学的効果の有効率を、ベースラインの MIC 値別に提示した。

- 薬物動態

Day 7、Day 14 および定常状態と想定される時期（Day 21～イサブコナゾール最終投与の 24 時間後）におけるイサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中濃度トラフ値は、記述統計量を用いて要約した。薬物動態解析対象集団のサブグループとして、各予定評価日の測定時点ごとに年齢グループ別に、イサブコナゾールおよび BAL8728 の血漿中濃度を要約した。

- 安全性

すべての TEAE を、SOC、高位語 (HLT) および基本語 (PT) 別の表として要約した（例数および割合）。治験薬初回投与後の死亡例を要約した。治験薬との因果関係は治験責任医師が判定した。

本試験では、注目すべき有害事象 (EOI) を TEAE の MedDRA 標準検索式 (SMQ) および特定の HLT または PT に基づき評価し、以下の種類の事象にグループ化した。
急性膵炎（SMQ の狭域検索用語「急性膵炎」）、精神障害の有害事象（SOC「精神障害」および「神経系障害」に分類される一部の PT）、潜在的な過敏症｛注入／注射部位反応 (HLT) 、アナフィラキシー（SMQ の狭域検索用語）および重症皮膚副作用 (SCAR) （SMQ の狭域検索用語）など｝、潜在的な眼毒性｛SOC「眼障害」、「皮膚および皮下組織障害」および「先天性、家族性および遺伝性障害」に分類される一部の PT｝およびトルサード ドポアント（SMQ の広域検索用語）。潜在的な肝毒性および腎毒性も EOI とみなした。

中央検査機関で得られた臨床検査値（血液学的検査値および血液生化学検査値）について、ベースライン、Day 3（血液生化学検査値のみ）、Day 7、Day 14、Day 28、Day 42、EOT および Follow up Visit の実測値およびベースラインからの変化量を投与群別に要約した。一部の血液生化学検査値のシフト解析を投与群別に実施した。治験実施医療機関の検査室および中央検査機関が提供する基準範囲に従って、各来院時の結果を低値 (L) 、正常値 (N) または高値 (H) に分類した。投与後の臨床検査値にベースラインの分類から他の分類へのシフトがみられた患者の例数および割合 (%) を、投与群別に要約した。

肝毒性は、個々の肝機能検査値{すなわち、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 、アルカリホスファターゼ (ALP) 、総ビリルビン} の高値 {基準範囲上限値 (ULN) の x 倍} および複数の肝機能検査値（すなわち、ALT または AST+総ビリルビン、ALT または AST+ALP+総ビリルビン）の高値からなるカテゴリーに基づいて判定した。この判定では、各カテゴリーは相互排他的でなかったため、1 例の患者が複数回集計される可能性があった。解析には、治験薬最終投与 10 日後までの投与後の検査値および EOT の来院時の検査値をすべて含めた。

腎毒性は、血清クレアチニンを用いて判定し、3 つのカテゴリー（ベースラインより 25% 以上、50%以上および 100%以上高値）別に検査値を詳細に解析した。1 例の患者が複数のカテゴリーに集計される可能性があった。EOT における検査値および投与後のすべての検査値を用いて、定義した基準を満たした患者の例数および割合 (%) を投与群別に要約した。

バイタルサイン {SBP および DBP (mmHg) 、PR (bpm) 、体温 (°C) など} について、投与後の時点における実測値およびベースラインからの変化量を、投与群別に記述的に要約した。変化量を集計する際には、ベースライン時と変化量算出時の両方の値が得られた患者を含めた。

治験薬投与後に治験責任医師による心電図の判定カテゴリー（正常、臨床的に重要な異常、臨床的に重要でない異常）が悪化した患者の例数および割合 (%) を、投与群別に要約した。中央読影機関が判定した 12 誘導心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB および QTcF）の各来院時における実測値およびベースライン時からの変化量を、投与群別に要約した。QTcF のベースライン時からの変化量が基準に該当した患者の例数および割合 (%) を、投与群別に 2 つの方法、すなわち EOT におけるベースラインからの最大変化量または最小変化量を用いて要約した。

実測値のカテゴリカル解析では、すべての投与後のデータの中で最も極端な値（懸念される変化の方向に応じて最高値または最低値）を使用した。

すべての算出値を求めた後に数値を四捨五入した。すべての p 値（提示する場合）ならびに両側 95% CI 上限値および下限値は、四捨五入して小数第 3 位まで求めた。95% CI を四捨五入した後、NIM と比較した。

46.2 結果／結論の要約

46.2.1 症例の内訳および解析対象集団

ITT 集団の患者の内訳ならびに電子症例報告書 (eCRF) の Study Termination（試験終了）ページに記録された投与期間中およびフォローアップ期間中の主な中止理由を、表 46-1 に示す。無作為割付けした症例数と各解析対象集団の症例数を表 46-2 に示す。

表 46-3 に示すように、ITT 集団の基準値の特性は投与群間でバランスがとれていた。

治験薬の総投与期間は、イサブコナゾール群とボリコナゾール群との間で同程度であった。両群合わせた治験薬投与期間の中央値は、全投与期間が 45 日、静脈内投与期間が 5 日、経口投与期間が 56 日であった。治験薬を静脈内投与から経口投与に切り替えた患者は、400 例 (77.5%) であった。

46.2.2 有効性

ITT 集団における Day 42 までの全死因死亡率は、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 18.6%および 20.2%であった。調整後の投与群間差（ISA 群−VRC 群：−1.0%）の 95% CI の上限値 (5.683%) が事前に規定した NIM (10%) より低かったことから、本試験の主要目的である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（表 46-4）。Minimum risk 法を用いた感度分析により、有効性の主要解析の結果が支持された。調整後の投与群間差（ISA 群−VRC 群：−1.1%）の 95% CI は−7.842%～5.624%であった。

Day 42 までの全死因死亡率は、いずれの解析対象集団でも、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で数値的に低く、95% CI の上限値は 10%未満であった（表 46-5）。

Day 42 までの全死因死亡率を、いくつかのサブグループ解析（年齢、性別、人種、民族、BMI、eGFR-MDRD カテゴリーおよび好中球減少症）で評価した。投与とサブグループとの間の交互作用が検討され、投与群間差の大きさが異なるサブグループも認められたが、事前に規定した統計学的有意水準 (p<0.15) に達する交互作用は認められなかった。

カプランマイヤー生存解析の結果は主要解析の結果と一致した。ITT 集団における Day 42 までの全死因死亡率は、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 17.6%および 19.5%であり、Day 84 までの全死因死亡率はそれぞれ 28.2%および 29.3%であった。ITT 集団における Day 42 までの全死因死亡率の投与群間差 (−1.9%) の 95% CI は−8.606%～4.833%であり、Day 84 までの全死因死亡率の投与群間差 (−1.1%) の 95% CI は−8.944%～6.739%であった。mITT 集団における Day 42 までの全死因死亡率は、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 19.6%および 22.5%であり、Day 84 までの全死因死亡率はそれぞれ 30.1%および 35.8%であった。mITT 集団における Day 42 までの全死因死亡率に関する投与群間差 (−2.9%) の 95% CI は−12.606%～6.805%であり、Day 84 までの全死因死亡率に関する投与群間差 (−5.7%) の 95% CI は−16.925%～5.462%であった。

ITT 集団における Day 84 までの全死因死亡率は、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 29.1%および 31.0%であった。事前に規定した複数の解析対象集団で感度分析を用いて Day 84 までの全死因死亡率を解析したところ、主要解析の結果と一致する結果が得られた。Day 84 までの全死因死亡率は、ITT 集団、mITT 集団、mITT-FDA 集団、PPS-ITT 集団、PPS-mITT 集団、IFD 非診断例を除外した ITT 集団および myITT 集団で、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で数値的に低く、これらのいずれの集団においても 95% CI の上限値は 10%未満であった（表 46-5）。

有効性の主な副次評価項目である DRC 判定による EOT の総合効果を、mITT 集団を対象として解析したところ、総合効果の有効率 (success rate) は投与群間で同程度であった｛ISA 群 35.0%（143 例中 50 例）、VRC 群 36.4%（129 例中 47 例）｝。調整後の投与群間差（VRC 群−ISA 群：1.6%）の 95% CI は−9.336%～12.572%であった（表 46-6）。DRC 判定による EOT の総合効果の Minimum risk 法を用いた感度分析の結果は、mITT 集団の DRC 判定による EOT の総合効果の解析結果と一致した。

DRC 判定による EOT の総合効果を各種解析対象集団で解析したところ、mITT-FDA 集団および PPS-mITT 集団での総合効果の有効率は、両群間で同程度であった（表 46-7）。

mITT 集団の DRC 判定による EOT の総合効果を IFD 感染部位別に解析した結果、感染部位が LRTD のみの患者では、投与群間差は認められなかった｛ISA 群 37.1%（116 例中 43 例）、

VRC 群 35.5%（107 例中 38 例）｝。感染部位が他のカテゴリーに分類された患者は少数であった。

有効率は、いくつかのサブグループ解析（年齢、性別、人種、民族、BMI、eGFR-MDRD カテゴリーおよび好中球減少症）でも評価した。投与とサブグループとの間の交互作用を検定したところ、人種にのみ交互作用が認められた（p=0.085、Wald の χ^2 検定）。この試験の患者の大部分は白人であり、有効率は両投与群で同程度であった｛ISA 群 36.5%（115 例中 42 例）、VRC 群 32.6%（92 例中 30 例）｝。アジア人における有効率は、ボリコナゾール群｛48.6%（35 例中 17 例）｝と比較してイサブコナゾール群｛25.9%（27 例中 7 例）｝で数値的に低かった。注目すべき点として、一部のサブグループのカテゴリー、特に 75 歳超、黒人／アフリカ系アメリカ人およびその他の人種ならびにヒスパニック／ラテン系は例数がわずかであった。

治験薬投与期間中（すなわち、EOT まで）に糸状菌に有効である可能性のある全身性 AFT を使用した患者（使用理由は問わない）は、いずれの投与群においても少数であった（ITT 集団、mITT 集団のいずれも ISA 群 3 例および VRC 群 1 例）。ITT 集団では、Day 84 までに糸状菌に有効である可能性のある全身性 AFT を使用した患者は、イサブコナゾール群で 92 例、ボリコナゾール群で 77 例であった。糸状菌に有効である可能性のある全身性 AFT の使用が、Day 42 および Day 84 における全死因死亡率および総合効果に対する治療効果に及ぼす影響を評価するため、事後解析を実施した。糸状菌に有効である可能性のある全身性 AFT の使用と、ITT 集団および mITT 集団の Day 42 および Day 84 までの全死因死亡率に対する投与、ならびに mITT 集団の Day 42 および Day 84 における総合効果に対する投与との間の交互作用の解析を実施したところ、事前に計画した有意水準に基づいた統計学的に有意な交互作用は認められなかった（$p<0.15$）。

本試験の培養陽性例から分離した臨床真菌株の分析では、米国臨床検査標準協議会（CLSI）およびヨーロッパ抗菌薬感受性試験法検討委員会（EUCAST）の検査法に従って、抗真菌薬に対する感受性試験を実施した。供試した臨床分離株に対する MIC 値は、イサブコナゾールとボリコナゾールで同程度であった。培養分離株について、イサブコナゾールおよびボリコナゾールに対する感受性試験が繰り返し実施された患者は少数であったが、治療期間中の耐性発現を示唆する MIC 値の上昇は認められなかった。治療の成功は MIC 値が 8 µg/mL 以下で認められた。MIC 別および真菌種別に治療成績を比較したところ、いかなる傾向も認められなかった。

46.2.3 薬物動態

PKAS では、Day 7、Day 14 および定常状態と想定される期間におけるイサブコナゾールの血漿中濃度トラフ値の中央値は、それぞれ 3029.545 ng/mL、2927.000 ng/mL および 3709.110 ng/mL であった。本試験で得られたイサブコナゾール濃度データはすべて、イサブコナゾールの他の試験データと併合し、母集団薬物動態モデル解析に使用する予定である。

46.2.4 安全性

TEAE が 1 件以上発現した患者の割合は、イサブコナゾール群で 96.1%、ボリコナゾール群で 98.5%であった（表 46-8）。以下のカテゴリーに分類された TEAE の発現割合について、イサブコナゾール群とボリコナゾール群との間で重要な差が認められた：治験薬との因果関係が否定できない TEAE（ISA 群 42.4% vs VRC 群 59.8%）、治験薬の投与中止に至った TEAE（ISA

群 14.4% vs VRC 群 22.8%）および治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係が否定できない TEAE（ISA 群 8.2% vs VRC 群 13.5%）。その他のカテゴリーに分類された TEAE の発現割合は、投与群間で同程度であった。

TEAE を SOC 別に解析したところ、TEAE の SOC 別発現割合は、大部分の SOC で投与群間差を示さなかった。ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群での発現割合が統計学的に有意に低かった SOC は、「肝胆道系障害」、「眼障害」および「皮膚および皮下組織障害」であった。さらに、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群での発現割合が数値的に低かった SOC は、「精神障害」（ISA 群 27.2% vs VRC 群 33.2%）および「心臓障害」（ISA 群 16.7% vs VRC 群 22.0%）であった。

上記の SOC 別発現割合がボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で低かったことに主な影響を及ぼした TEAE は、「心臓障害」では頻脈｛ISA 群 12 例 (4.7%) vs VRC 群 21 例 (8.1%) ｝および心停止｛ISA 群 1 例 (0.4%) vs VRC 群 5 例 (1.9%) ｝、「眼障害」では視力障害｛ISA 群 4 例 (1.6%) vs VRC 群 19 例 (7.3%) ｝、視力低下｛ISA 群 1 例 (0.4%) vs VRC 群 6 例 (2.3%) ｝、網膜出血｛ISA 群 0 例 vs VRC 群 5 例 (1.9%) ｝および羞明｛ISA 群 2 例 (0.8%) vs VRC 群 6 例 (2.3%) ｝、「肝胆道系障害」では高ビリルビン血症｛ISA 群 5 例 (1.9%) vs VRC 群 10 例 (3.9%) ｝、肝機能異常｛ISA 群 4 例 (1.6%) vs VRC 群 9 例 (3.5%) ｝、黄疸｛ISA 群 1 例 (0.4%) vs VRC 群 6 例 (2.3%) ｝および胆汁うっ滞｛ISA 群 1 例 (0.4%) vs VRC 群 6 例 (2.3%) ｝、「精神障害」では幻覚｛ISA 群 6 例 (2.3%) vs VRC 群 11 例 (4.2%) ｝、幻視｛ISA 群 3 例 (1.2%) vs VRC 群 11 例 (4.2%) ｝、激越｛ISA 群 2 例 (0.8%) vs VRC 群 7 例 (2.7%) ｝、「皮膚および皮下組織障害」では発疹｛ISA 群 17 例 (6.6%) vs VRC 群 28 例 (10.8%) ｝、紅斑｛ISA 群 9 例 (3.5%) vs VRC 群 15 例 (5.8%) ｝、薬疹｛ISA 群 3 例 (1.2%) vs VRC 群 11 例 (4.2%) ｝および皮膚病変｛ISA 群 4 例 (1.6%) vs VRC 群 8 例 (3.1%) ｝であった。PT 別発現割合が最も高かった TEAE（イサブコナゾール群またはボリコナゾール群における発現割合が 5%以上）を、表 46-9 に示す。

全体として、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は、ボリコナゾール群 (59.8%) と比較してイサブコナゾール群 (42.4%) で低かった。SOC 別の集計では、治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合がボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で低かった SOC は、「肝胆道系障害」（ISA 群 1.9%および VRC 群 10.0%）、「臨床検査」（ISA 群 9.7%および VRC 群 18.1%）、「眼障害」（ISA 群 3.1%および VRC 群 10.8%）および「精神障害」（ISA 群 2.3%および VRC 群 11.2%）の 4 つであった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合がボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で高かった SOC は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（ISA 群 6.2%および VRC 群 1.9%）であり、この差に影響を及ぼしたのは、PT「呼吸困難」の群間差｛ISA 群 8 例 (3.1%) vs VRC 群 2 例 (0.8%) ｝であった。その他の SOC に分類された TEAE の発現割合は、投与群間で同程度であった。

治験薬の初回投与から最終投与 28 日後までの死亡率は投与群間で同程度であった｛ISA 群 24.1%（257 例中 62 例）、VRC 群 27.0%（259 例中 70 例）｝。死亡に至った TEAE の全般的なパターンおよび TEAE による死亡率は、投与群間で同程度であった｛ISA 群 24.1%（257 例中 62 例）、VRC 群 27.8%（259 例中 72 例）｝。死亡に至った TEAE の約 1/4 は、いずれかの投与群の 2 例以上に発現した。死亡に至った TEAE のうち、PT 別発現割合が最も高かったもの（イサブコナゾール群またはボリコナゾール群における発現割合が 2%以上）は、敗血症性ショック（ISA 群 3.1% vs VRC 群 1.5%）、敗血症（ISA 群 2.7% vs VRC 群 1.9%）、呼吸不全

（ISA 群 2.3% vs VRC 群 2.3%）、急性骨髄性白血病（ISA 群 1.2% vs VRC 群 2.7%）および多臓器不全（ISA 群 0.4% vs VRC 群 2.3%）であった。

全体として、過半数の患者に重篤な TEAE が 1 件以上発現した（ISA 群 52.1%、VRC 群 57.5%）。重篤な TEAE の SOC 別の全般的なパターンおよび SOC 別発現割合は、イサブコナゾール群とボリコナゾール群との間で同様であった。発現割合が最も高かった重篤な TEAE（イサブコナゾール群またはボリコナゾール群における発現割合が 1%以上）を、表 46-10 に示す。

全体として、治験薬の投与中止に至った TEAE を 1 件以上発現した患者の割合は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で低かった（ISA 群 14.4% vs VRC 群 22.8%）。治験薬の投与中止に至った TEAE のうち、発現割合が最も高かったもの（イサブコナゾール群またはボリコナゾール群における発現割合が 1%以上）は、呼吸不全｛ISA 群 0.8%（2 例） vs VRC 群 1.5%（4 例）｝、敗血症｛ISA 群 0.4%（1 例） vs VRC 群 1.2%（3 例）｝、急性骨髄性白血病｛ISA 群 0 例 vs VRC 群 1.5%（4 例）｝、発疹｛ISA 群 0 例 vs VRC 群 1.5%（4 例）｝、細菌性敗血症｛ISA 群 0 例 vs VRC 群 1.2%（3 例）｝および幻視｛ISA 群 0 例 vs VRC 群 1.2%（3 例）｝であった。

SMQ「急性膵炎」に該当する TEAE は報告されなかった。

全体として、SOC「精神障害」および「神経系障害」に分類される一部の TEAE の発現割合は、イサブコナゾール群とボリコナゾール群との間で同程度であった（それぞれ 28.4%および 30.5%）。これらの TEAE のうち発現割合が最も高かったもの（イサブコナゾール群またはボリコナゾール群における発現割合が 5%以上）は、不眠症（ISA 群 8.9% vs VRC 群 9.3%）、不安（ISA 群 7.8% vs VRC 群 6.6%）および錯乱状態（ISA 群 6.2% vs VRC 群 7.7%）であった。個々の TEAE の発現割合はイサブコナゾール群とボリコナゾール群との間で概ね同程度であったが、幻覚型の事象および激越の発現割合に重要な差が認められた。幻覚 (PT) の発現割合は、ボリコナゾール群で 4.2%に対しイサブコナゾール群で 2.3%であった。幻視 (PT) の発現割合は、ボリコナゾール群で 4.2%に対しイサブコナゾール群で 1.2%であった。激越の発現割合も、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で数値的に低かった｛ISA 群 2 例 (0.8%) vs VRC 群 7 例 (2.7%) ｝。EOI である精神障害に分類される TEAE の大多数は、最大程度が軽度または中等度であった。

注入／注射部位反応の発現割合は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で数値的に高かった｛それぞれ 1.5%（4 例） vs 4.3%（11 例）｝。EOI である注入／注射部位反応に分類される TEAE の最大程度は、注入部位膿瘍（ISA 群の 1 例で重度、VRC 群の 1 例で中等度）を除き、いずれも軽度または中等度であった。

全体として、SMQ「アナフィラキシー」および「SCAR」に該当する TEAE の発現割合は、イサブコナゾール群とボリコナゾール群との間で等しかった｛ISA 群 1.9%（5 例） vs VRC 群 1.9%（5 例）｝。イサブコナゾール群の 2 例に多形紅斑（1 例は軽度、1 例は中等度で、いずれも治験薬との因果関係なしと判断）が発現し、ボリコナゾール群の 2 例にアナフィラキシー反応（2 例とも中等度で、いずれも治験薬との因果関係なしと判断）が発現した。SMQ「アナフィラキシー」および「SCAR」に該当するその他の TEAE はすべて、発現例数が各 1 例であった。

EOI である潜在的な眼毒性に分類される特定の TEAE の発現割合に関して、イサブコナゾール群とボリコナゾール群との間に重要な差が認められた（それぞれ 8.2% vs 16.6%）。眼障害の発現割合の投与群間差に影響を及ぼしたのは、視力障害および視力低下型の事象であった。EOI である潜在的な眼毒性に分類される TEAE のうち、PT 別発現割合が最も高かったもの（イサ

ブコナゾール群またはボリコナゾール群における発現割合が 1%以上）は、視力障害（ISA 群 1.6% vs VRC 群 7.3%）、霧視（ISA 群 1.6% vs VRC 群 2.3%）、視力低下（ISA 群 0.4% vs VRC 群 2.3%）、眼痛（ISA 群 0.4% vs VRC 群 1.5%）および白内障（ISA 群 0.4% vs VRC 群 1.2%）であった。大部分の TEAE の最大程度は軽度であった。羞明は EOI である潜在的な眼毒性に分類される PT として事前に定義していなかったが、羞明の発現例数がボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で少なかったという結果（ISA 群 2 例 vs VRC 群 6 例）は、潜在的な眼毒性の解析結果と相関する。

SMQ「トルサード ド ポアント」に該当する TEAE の発現割合は、ボリコナゾール群 (7.3%) と比較してイサブコナゾール群 (5.8%) で数値的に低かった。SMQ「トルサード ド ポアント」に該当する TEAE のうち、発現割合が最も高かったもの（イサブコナゾール群またはボリコナゾール群における発現割合が 1%以上）は、失神（ISA 群 2.7% vs VRC 群 0.8%）、意識消失（ISA 群 1.2% vs VRC 群 0%）、心電図 QT 延長（ISA 群 0.8% vs VRC 群 3.1%）および心停止（ISA 群 0.4% vs VRC 群 2.3%）であった。失神および意識消失の発現割合は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で高かった。一方、心電図 QT 延長および心停止の発現割合は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で低かった。

個々の血液生化学検査項目の投与後データの最高値または最低値のカテゴリー（すなわち、低値、正常値、高値）が、ベースライン時のカテゴリーからシフトした患者数および割合 (%) は、イサブコナゾール群とボリコナゾール群との間で概して同程度であった。以下に示す変化が認められた患者の割合は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で明らかに低かった:カルシウム低下{ISA 群 37.3%（102 例中 38 例）および VRC 群 50.5%（95 例中 48 例）}、AST 上昇｛ISA 群 39.1%（202 例中 79 例）および VRC 群 49.0%（206 例中 101 例）｝、ALT 上昇｛ISA 群 36.8%（174 例中 64 例）および VRC 群 43.6%（188 例中 82 例）｝、GGT 上昇｛ISA 群 61.5%（78 例中 48 例）および VRC 群 71.0%（93 例中 66 例）｝および ALP 上昇｛ISA 群 36.0%（172 例中 62 例）および VRC 群 47.3%（167 例中 79 例）｝。

トランスアミナーゼ上昇が認められた患者数およびトランスアミナーゼ上昇と総ビリルビン上昇が同時に認められた患者数は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で概して少なかった。投与後データを用いた解析で肝酵素値がこのパターンの上昇を示した患者数は、イサブコナゾール群で 3 例、ボリコナゾール群で 7 例であった。

EOT および投与後データを用いた解析のいずれにおいても、血清クレアチニンのカテゴリーが上方にシフトした患者の割合は、両投与群で同程度であった。クレアチニンが EOT にベースラインより 100%以上高値を示した患者数は、イサブコナゾール群（8 例）と比較してボリコナゾール群（17 例）で多かった。

本試験のいずれの投与群でも、バイタルサインの平均値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

EOT における QTcF 絶対値のカテゴリカル解析では、QTcF 値が 450 msec 超となった患者数は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で少なかった｛ISA 群 250 例中 7 例 (2.8%) vs VRC 群 252 例中 17 例 (6.7%) ｝。一方、QTcF 値が 360 msec 未満となった患者数は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で多かった｛ISA 群 250 例中 27 例 (10.8%) vs VRC 群 252 例中 19 例 (7.5%) ｝。QTcF が極端な値を示した患者はいずれの投与群でも極めて少なかった。QTcF 値が 500 msec を超えた患者はなく、300 msec 未満となった患者数はイサブコナ

ゾール群で 250 例中 1 例 (0.4%) 、ボリコナゾール群で 252 例中 0 例であった。ベースライン時に QTcF 値が 330 msec 未満または 500 msec 超であった患者はなかった。

投与後データを用いた解析では、QTcF 値が 450 msec 超となった患者数は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で少なかった｛ISA 群 250 例中 25 例 (10.0%) vs VRC 群 252 例中 46 例 (18.3%) ｝。一方、QTcF 値が 360 msec 未満となった患者数は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で多かった｛ISA 群 250 例中 51 例 (20.4%) vs VRC 群 252 例中 41 例 (16.3%) ｝。QTcF が極端な値（500 msec 超および 300 msec 未満）を示した患者はいずれの投与群でも極めて少なく、500 msec 超となった患者数はイサブコナゾール群で 250 例中 1 例 (0.4%) 、ボリコナゾール群で 252 例中 3 例 (1.2%) であり、300 msec 未満となった患者数は、イサブコナゾール群で 250 例中 1 例 (0.4%) 、ボリコナゾール群で 252 例中 0 例であった。

QTcF のベースラインからの変化量について、最も極端な値を使用してカテゴリカル解析を実施した結果、EOT または投与後の QTcF がベースラインと比較して 30 msec 超および 60 msec 超の延長を示した患者数は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で少ないことが示された｛EOT：ISA 群 25 例 (11.0%) および 6 例 (2.6%) vs VRC 群 48 例 (21.4%) および 9 例 (4.0%) 、投与後：ISA 群 47 例 (20.7%) および 10 例 (4.4%) vs VRC 群 91 例 (40.6%) および 21 例 (9.4%) ｝。一方、EOT または投与後の QTcF がベースラインと比較して 30 msec 超および 60 msec 超の短縮を示した患者数は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で多かった｛EOT：ISA 群 45 例 (19.8%) および 11 例 (4.8%) vs VRC 群 35 例 (15.6%) および 6 例 (2.7%) 、投与後：ISA 群 73 例 (32.2%) および 17 例 (7.5%) vs VRC 群 68 例 (30.4%) および 10 例 (4.5%) ｝。

EOT および投与後に 12 誘導心電図の定性的異常（異常 T/U 波、心室調律障害など）が認められた患者の例数および割合は、両投与群間で概ね同程度であった｛EOT：ISA 群 71 例 (28.4%) および VRC 群 75 例 (29.8%) 、投与後：ISA 群 110 例 (44.0%) および VRC 群 103 例 (40.9%) ｝。注目すべき点として、EOT および投与後における房室 (AV) 伝導障害の発現割合は、ボリコナゾール群と比較してイサブコナゾール群で低かった｛EOT：ISA 群 2 例 (0.8%) および VRC 群 7 例 (2.8%) 、投与後：ISA 群 8 例 (3.2%) および VRC 群 17 例 (6.7%) ｝。イサブコナゾール群では、心室性頻脈または心室細動を発現した患者はなかった。重篤な TEAE 心室性頻脈がボリコナゾール群の 2 例に発現した。

TEAE、重篤な TEAE、臨床検査値のシフトおよび心再分極のサブグループ解析を実施したところ、解析結果は解析対象集団全体の解析結果と概ね一致した。

46.2.5 結論

イサブコナゾールは、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の治療薬として有効かつ安全であった。

表 46-1 患者の内訳ならびに投与期間中およびフォローアップ期間中の主な中止理由（ITT 集団）

Number of Patients Consented	532		
Number of Patients Randomized	527		
Number of Patients Treated (ITT)	**ISA (n = 258)**	**VRC (n = 258)**	**Total (n = 516)**
Treatment Discontinuation			
Completed	118 (45.7%)	120 (46.5%)	238 (46.1%)
Discontinued	140 (54.3%)	138 (53.5%)	278 (53.9%)
Primary Reason for Discontinuation			
Adverse Event/Intercurrent Illness	31 (12.0%)	53 (20.5%)	84 (16.3%)
Death	17 (6.6%)	21 (8.1%)	38 (7.4%)
Insufficient Therapeutic Response	39 (15.1%)	23 (8.9%)	62 (12.0%)
Failure to Return/Lost-to-follow-up	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)
Violation of Selection at Entry	17 (6.6%)	10 (3.9%)	27 (5.2%)
Other Protocol Violation	10 (3.9%)	6 (2.3%)	16 (3.1%)
Did Not Cooperate	12 (4.7%)	9 (3.5%)	21 (4.1%)
Refused treatment	7 (2.7%)	5 (1.9%)	12 (2.3%)
Withdrew consent	5 (1.9%)	4 (1.6%)	9 (1.7%)
Admin/Other	12 (4.7%)	15 (5.8%)	27 (5.2%)
Discontinuation During Follow-up Period			
Completed	170 (65.9%)	155 (60.1%)	325 (63.0%)
Discontinued	88 (34.1%)	103 (39.9%)	191 (37.0%)
Primary Reason for Discontinuation			
Adverse Event/Intercurrent Illness†	2 (0.8%)	5 (1.9%)	7 (1.4%)
Death	56 (21.7%)	67 (26.0%)	123 (23.8%)
Failure to Return/Lost-to-follow-up	8 (3.1%)	9 (3.5%)	17 (3.3%)
Admin/Other	15 (5.8%)	15 (5.8%)	30 (5.8%)
Withdrew Consent‡	7 (2.7%)	7 (2.7%)	14 (2.7%)

Patients identified as completed under Treatment Discontinuation, received a maximum of 84 days of treatment or had a successful overall outcome and received a minimum of 7 days of therapy. Patients identified as completed under Discontinuation During the Follow-up Period, completed a follow-up visit after the EOT visit.

ISA: isavuconazole; ITT: intent-to-treat; VRC: voriconazole.

† This information was collected up to amendment 2.

‡ This information was collected from amendment 3.

Source: 9766-CL-0104（WSA-CS-004）試験 CSR 12.1.1.3.1（5.3.5.1-2）

表 46-2 患者の内訳および解析対象集団

Populations for Analysis	**ISA**	**VRC**	**Total**
Randomized	263 (100%)	264 (100%)	527 (100%)
ITT	258 (98.1%)	258 (97.7%)	516 (97.9%)
mITT	143 (54.4%)	129 (48.9%)	272 (51.6%)
mITT-FDA	147 (55.9%)	128 (48.5%)	275 (52.2%)
PPS-ITT	172 (65.4%)	175 (66.3%)	347 (65.8%)
PPS-mITT	108 (41.1%)	96 (36.4%)	204 (38.7%)
SAF	257 (97.7%)	259 (98.1%)	516 (97.9%)

Percentages were calculated based upon the Randomized population.

ISA: isavuconazole; VRC: voriconazole.

Source: 9766-CL-0104（WSA-CS-004）試験 CSR Tables 12.1.1.2 and 12.3.2.4（5.3.5.1-2）

表 46-3 人口統計学的特性および基準値の特性（ITT 集団）

Parameter Statistics	ISA (n = 258)	VRC (n = 258)	Total (n = 516)
Age (years)			
Mean	51.1	51.2	51.1
Median	54.0	53.5	54.0
Min - Max	17 - 82	18 - 87	17 - 87
Age Category			
≤ 45 years	94 (36.4%)	101 (39.1%)	195 (37.8%)
> 45 - ≤ 65 years	108 (41.9%)	99 (38.4%)	207 (40.1%)
> 65 - ≤ 75 years	46 (17.8%)	51 (19.8%)	97 (18.8%)
> 75 years	10 (3.9%)	7 (2.7%)	17 (3.3%)
Sex			
Male	145 (56.2%)	163 (63.2%)	308 (59.7%)
Female	113 (43.8%)	95 (36.8%)	208 (40.3%)
Race			
White	211 (81.8%)	191 (74.3%)	402 (78.1%)
Black or African American	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Asian	45 (17.4%)	64 (24.9%)	109 (21.2%)
Other	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)
Missing	0	1	1
Ethnicity			
Hispanic or Latino	22 (8.5%)	9 (3.5%)	31 (6.0%)
Not Hispanic or Latino	236 (91.5%)	248 (96.5%)	484 (94.0%)
Missing	0	1	1
BMI (kg/m^2)			
n	251	249	500
Mean	24.2	23.7	23.9
Median	23.4	23.4	23.4
Min - Max	13.9 - 50.0	14.5 - 38.0	13.9 - 50.0
Geographical Region†			
North America	30 (11.6%)	28 (10.9%)	58 (11.2%)
Western Europe plus Australia and New Zealand	105 (40.7%)	107 (41.5%)	212 (41.1%)
Other Regions	123 (47.7%)	123 (47.7%)	246 (47.7%)
Hematologic malignancy	211 (81.8%)	222 (86.0%)	433 (83.9%)
Prior Allogeneic BMT	54 (20.9%)	51 (19.8%)	105 (20.3%)
Uncontrolled Malignancy at Baseline	173 (67.1%)	187 (72.5%)	360 (69.8%)
Neutropenic‡	163 (63.2%)	175 (67.8%)	338 (65.5%)
Use of Corticosteroids	48 (18.6%)	39 (15.1%)	87 (16.9%)
Use of T-Cell Immunosuppressant	111 (43.0%)	109 (42.2%)	220 (42.6%)
eGFR-MDRD ($mL/min/1.73\ m^2$)			
< 60	20 (8.0%)	33 (13.2%)	53 (10.6%)
≥ 60	231 (92.0%)	217 (86.8%)	448 (89.4%)
Missing	7	8	15

Age was calculated relative to informed consent date.

ANC: absolute neutrophil count; BMT: bone marrow transplant; eGFR-MDRD: estimated glomerular filtration rate calculated using the Modification of Diet in Renal Disease formula; ISA: isavuconazole; ITT: intent-to-treat; VRC: voriconazole.

† North America consists of Canada and the US. Western Europe consists of Belgium, France, Germany, Italy, The Netherlands, Spain and Switzerland. Other Regions consists of Argentina, Brazil, Chile, China, Egypt, Hungary, India, Israel, Malaysia, Mexico, Poland, Russia, South Korea, Thailand and Turkey.

‡ The presence or absence of neutropenia was defined as ANC < 0.5 x 10^9/L (< $500/mm^3$) and was determined by the Investigator.

Source: 9766-CL-0104（WSA-CS-004）試験 CSR Table 12.1.2.1.1（5.3.5.1-2）

表 46-4 Day 42 までの全死因死亡率（ITT 集団）

	ISA (n = 258)	VRC (n = 258)
All-cause Mortality	48 (18.6%)	52 (20.2%)
Adjusted Treatment Difference (ISA-VRC) (%) 95% CI (%)	-1.0 (-7.759, 5.683)	
Known Deaths	45 (17.4%)	50 (19.4%)
Unknown Survival Status†	3 (1.2%)	2 (0.8%)

Adjusted treatment difference (ISA-VRC) was calculated by a stratified CMH method with the strata of Geographical Region, Allogeneic BMT Status and Uncontrolled Malignancy Status. The 95% CI for the adjusted treatment difference was calculated based on a normal approximation.

BMT: bone marrow transplant; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; ISA: isavuconazole; ITT: intent-to-treat; VRC: voriconazole.

† A patient with unknown survival status was treated as a death.

Source: 9766-CL-0104（WSA-CS-004）試験 CSR Table 12.3.1.1（5.3.5.1-2）

表 46-5 各解析対象集団の Day 42 および Day 84 までの全死因死亡率

	ISA		VRC		Treatment Difference (%) 95% CI (%)†
	n	n (%)	n	n (%)	
Through Day 42					
mITT	143	28 (19.6)	129	30 (23.3)	−2.6 (−12.184, 6.916)
mITT–FDA‡	147	28 (19.0)	128	28 (21.9)	−2.1 (−11.422, 7.215)
PPS-ITT	172	26 (15.1)	175	31 (17.7)	−2.6 (−10.283, 5.079)
PPS-mITT	108	16 (14.8)	96	19 (19.8)	−5.1 (−15.166, 5.024)
ITT-excluding no IFD§	231	43 (18.6)	237	49 (20.7)	−1.3 (−8.424, 5.830)
myITT¶	123	23 (18.7)	108	24 (22.2)	−2.7 (−12.893, 7.542)
Through Day 84					
ITT	258	75 (29.1)	258	80 (31.0)	-1.4 (-9.150, 6.340)
mITT	143	43 (30.1)	129	48 (37.2)	-5.5 (-16.059, 5.148)
mITT–FDA‡	147	41 (27.9)	128	43 (33.6)	-4.7 (-15.099, 5.748)
PPS-ITT	172	43 (25.0)	175	48 (27.4)	-2.8 (-11.861, 6.234)
PPS-mITT	108	29 (26.9)	96	31 (32.3)	-5.7 (-17.735, 6.303)
ITT-excluding no IFD	231	67 (29.0)	237	75 (31.6)	-1.9 (-10.055, 6.216)
myITT¶	123	35 (28.5)	108	39 (36.1)	-5.7 (-17.062, 5.577)

A patient with unknown survival status was treated as a death.

BAL: bronchoalveolar lavage; BMT: bone marrow transplant; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; GM: galactomannan; GMc: galactomannan criteria; IFD: invasive fungal disease; ISA: isavuconazole; VRC: voriconazole.

† The adjusted treatment difference (ISA-VRC) was calculated by a stratified CMH method with Geographical Region, Allogeneic BMT Status and Uncontrolled Malignancy Status as the stratification factors. The 95% CI for the adjusted treatment difference was based on a normal approximation.

‡ The GMc used for the mITT population was 2 consecutive serum GM values ≥ 0.5 or at least one serum GM value ≥ 0.7 as defined in the protocol. The GMc used for the mITT-FDA population was 2 consecutive serum GM values ≥ 0.5 or at least 1 serum or BAL GM value ≥ 1.0.

§ The ITT-excluding no IFD population is the ITT population excluding those who were assessed by the DRC as not having adequate evidence of proven, probable or possible IFD.

¶ The myITT population consisted of mITT patients with proven or probable invasive aspergillosis based on cytology, histology, culture or GMc.

Source: 9766-CL-0104（WSA-CS-004）試験 CSR Tables 12.3.1.2.1, 12.3.1.4 and 12.3.7.1.3 (day 42); Tables 12.3.1.6, 12.3.1.8, 12.3.7.1.4 and 12.3.7.1.6 (day 84)（5.3.5.1-2）

表 46-6 EOT における総合効果（DRC 判定）（mITT 集団）

Outcome Response	ISA (n = 143)	VRC (n = 129)
Success	50 (35.0%)	47 (36.4%)
Adjusted Treatment Difference (VRC-ISA) (%) 95% CI (%)	1.6 (-9.336, 12.572)	
Complete	17 (11.9%)	13 (10.1%)
Partial	33 (23.1%)	34 (26.4%)
Failure	93 (65.0%)	82 (63.6%)
Stable	42 (29.4%)	33 (25.6%)
Progression	51 (35.7%)	49 (38.0%)

Adjusted treatment difference (VRC-ISA) was calculated by a stratified CMH method with the strata of Geographical Region, Allogeneic BMT Status and Uncontrolled Malignancy Status. The 95% CI for the adjusted treatment difference was calculated based on a normal approximation.

BMT: bone marrow transplant; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DRC: Data Review Committee; EOT: end of treatment; ISA: isavuconazole; VRC: voriconazole.

Source: 9766-CL-0104（WSA-CS-004）試験 CSR Table 12.3.2.1（5.3.5.1-2）

表 46-7 各解析対象集団における総合効果（DRC 判定）

Success by Analysis Set	ISA		VRC		Treatment Difference (%) 95% CI (%)†
	n	n (%)	n	n (%)	
At EOT					
mITT–FDA‡	147	52 (35.4%)	128	47 (36.7%)	1.8 (-9.004, 12.605)
PPS-mITT	108	43 (39.8%)	96	42 (43.8%)	2.8 (-9.990, 15.585)
myITT§	123	43 (35.0%)	108	42 (38.9%)	4.0 (-7.973, 15.875)
At Day 42					
mITT	143	51 (35.7%)	129	46 (35.7%)	-0.5 (-11.277, 10.329)
myITT§	123	44 (35.8%)	108	41 (38.0%)	0.5 (-11.442, 12.502)

BAL: bronchoalveolar lavage; BMT: bone marrow transplant; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; DRC: Data Review Committee; EOT: end of treatment; GM: galactomannan; GMc: galactomannan criteria; ISA: isavuconazole; VRC: voriconazole.

† Adjusted treatment difference (VRC-ISA) was calculated by a stratified CMH method with the strata of Geographical Region, Allogeneic BMT Status and Uncontrolled Malignancy Status. The 95% CI for the adjusted treatment difference was calculated based on a normal approximation.

‡ The GMc used for the mITT population was 2 consecutive serum GM values ≥ 0.5 or at least one serum GM value ≥ 0.7. The GMc used for the mITT-FDA population was 2 consecutive serum GM values ≥ 0.5 or at least 1 serum or BAL GM value ≥ 1.0.

§ The myITT population consisted of mITT patients with proven or probable invasive aspergillosis based on cytology, histology, culture or GMc.

Source: 9766-CL-0104（WSA-CS-004）試験 CSR Tables 12.3.2.4 and 12.3.2.5 (EOT); 12.3.2.9 and 12.3.2.12 (day 42)（5.3.5.1-2）

表 46-8 死亡例および TEAE の概要

	ISA (n = 257) n (%)	VRC (n = 259) n (%)
TEAEs	247 (96.1%)	255 (98.5%)
Study Drug-related TEAEs†	109 (42.4%)	155 (59.8%)
Serious TEAEs‡	134 (52.1%)	149 (57.5%)
Study Drug-related Serious TEAEs	28 (10.9%)	29 (11.2%)
TEAEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	37 (14.4%)	59 (22.8%)
TEAEs Leading to Death	62 (24.1%)	72 (27.8%)
Study Drug-related TEAEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	21 (8.2%)	35 (13.5%)
Study Drug-related TEAEs Leading to Death	7 (2.7%)	6 (2.3%)
Deaths Through 28 Days after the Last Dose of Study Drug	62 (24.1%)	70 (27.0%)
Deaths§	81 (31.5%)	87 (33.6%)

TEAEs leading to death were counted regardless of time after the last dose of study drug.

ISA: isavuconazole; TEAE: treatment-emergent adverse event; VRC: voriconazole.

† Study drug-related TEAEs includes those reported as remotely, possibly or probably related to the study drug by the Investigator and those with a missing relationship.

‡ A TEAE with a missing seriousness was considered a serious TEAE.

§ Includes all deaths reported after the first dose of study drug.

Source: 9766-CL-0104（WSA-CS-004）試験 CSR Table 12.6.1.1（5.3.5.1-2）

表 46-9 比較的頻度の高い PT 別の TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上） (1)

MedDRA v12.1 Preferred Term		ISA (n = 257) n (%)	VRC (n = 259) n (%)
Patients with ≥ 1 TEAE		247 (96.1)	255 (98.5)
Nausea	悪心	71 (27.6)	78 (30.1)
Vomiting	嘔吐	64 (24.9)	73 (28.2)
Diarrhoea	下痢	61 (23.7)	60 (23.2)
Pyrexia	発熱	57 (22.2)	78 (30.1)
Hypokalaemia	低カリウム血症	45 (17.5)	56 (21.6)
Headache	頭痛	41 (16.0)	38 (14.7)
Constipation	便秘	36 (14.0)	54 (20.8)
Dyspnoea	呼吸困難	34 (13.2)	29 (11.2)
Cough	咳嗽	33 (12.8)	35 (13.5)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	32 (12.5)	38 (14.7)
Chills	悪寒	27 (10.5)	23 (8.9)
Fatigue	疲労	27 (10.5)	18 (6.9)
Back pain	背部痛	26 (10.1)	19 (7.3)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	26 (10.1)	31 (12.0)
Abdominal pain	腹痛	25 (9.7)	36 (13.9)
Hypertension	高血圧	25 (9.7)	31 (12.0)
Insomnia	不眠症	23 (8.9)	24 (9.3)
Mucosal inflammation	粘膜の炎症	23 (8.9)	14 (5.4)
Decreased appetite	食欲減退	22 (8.6)	28 (10.8)
Epistaxis	鼻出血	21 (8.2)	28 (10.8)
Hypotension	低血圧	21 (8.2)	28 (10.8)
Anxiety	不安	20 (7.8)	17 (6.6)
Pruritus	そう痒症	19 (7.4)	15 (5.8)

表 46-9 比較的頻度の高い PT 別の TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 5%以上） (2)

MedDRA v12.1 Preferred Term		ISA (n = 257) n (%)	VRC (n = 259) n (%)
Rash	発疹	17 (6.6)	28 (10.8)
Asthenia	無力症	16 (6.2)	20 (7.7)
Confusional state	錯乱状態	16 (6.2)	20 (7.7)
Gamma-glutamyl transferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	16 (6.2)	22 (8.5)
Haemoptysis	喀血	16 (6.2)	17 (6.6)
Abdominal pain upper	上腹部痛	15 (5.8)	25 (9.7)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	15 (5.8)	23 (8.9)
Dyspepsia	消化不良	15 (5.8)	13 (5.0)
Septic shock	敗血症性ショック	15 (5.8)	10 (3.9)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	14 (5.4)	27 (10.4)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	14 (5.4)	14 (5.4)
Respiratory failure	呼吸不全	14 (5.4)	17 (6.6)
Alanine aminotransferase increased	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (5.1)	17 (6.6)
Oedema	浮腫	13 (5.1)	18 (6.9)
Oral herpes	口腔ヘルペス	13 (5.1)	14 (5.4)
Anaemia	貧血	12 (4.7)	23 (8.9)
Blood alkaline phosphatase increased	血中アルカリホスファターゼ増加	12 (4.7)	15 (5.8)
Tachycardia	頻脈	12 (4.7)	21 (8.1)
Aspartate aminotransferase increased	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (4.3)	14 (5.4)
Pain in extremity	四肢痛	11 (4.3)	15 (5.8)
Thrombocytopenia	血小板減少症	11 (4.3)	25 (9.7)
Dizziness	浮動性めまい	10 (3.9)	15 (5.8)
Hyperglycaemia	高血糖	10 (3.9)	13 (5.0)
Erythema	紅斑	9 (3.5)	15 (5.8)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	7 (2.7)	13 (5.0)
Hypoglycaemia	低血糖症	5 (1.9)	13 (5.0)
Rales	ラ音	5 (1.9)	14 (5.4)
Bacteraemia	菌血症	4 (1.6)	14 (5.4)
Visual impairment	視力障害	4 (1.6)	19 (7.3)

ISA: isavuconazole; TEAE: treatment-emergent adverse event; VRC: voriconazole.

Source: 9766-CL-0104（WSA-CS-004）試験 CSR Table 12.6.1.5（5.3.5.1-2）

表 46-10 比較的頻度の高いPT別の重篤なTEAE（いずれかの投与群で発現割合が1%以上）

MedDRA v12.1 Preferred Term		ISA (n = 257) n (%)	VRC (n = 259) n (%)
Patients with ≥ 1 Serious TEAE		134 (52.1)	149 (57.5)
Respiratory failure	呼吸不全	14 (5.4)	12 (4.6)
Septic shock	敗血症性ショック	14 (5.4)	10 (3.9)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	14 (5.4)	5 (1.9)
Pyrexia	発熱	8 (3.1)	10 (3.9)
Sepsis	敗血症	7 (2.7)	8 (3.1)
Renal failure acute	急性腎不全	6 (2.3)	8 (3.1)
Pneumonia	肺炎	5 (1.9)	10 (3.9)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	5 (1.9)	5 (1.9)
Dyspnoea	呼吸困難	5 (1.9)	1 (0.4)
Aspergillosis	アスペルギルス症	4 (1.6)	3 (1.2)
Neutropenia	好中球減少症	4 (1.6)	3 (1.2)
Pancytopenia	汎血球減少症	4 (1.6)	3 (1.2)
Respiratory distress	呼吸窮迫	4 (1.6)	3 (1.2)
Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病	3 (1.2)	8 (3.1)
Thrombocytopenia	血小板減少症	3 (1.2)	4 (1.5)
Fungal infection	真菌感染	3 (1.2)	3 (1.2)
Renal failure	腎不全	3 (1.2)	2 (0.8)
Convulsion	痙攣	3 (1.2)	1 (0.4)
Haemorrhage intracranial	頭蓋内出血	2 (0.8)	3 (1.2)
Multi-organ failure	多臓器不全	1 (0.4)	7 (2.7)
Cardiac arrest	心停止	1 (0.4)	5 (1.9)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	0	3 (1.2)
Bacterial sepsis	細菌性敗血症	0	4 (1.5)
Staphylococcal bacteraemia	ブドウ球菌性菌血症	0	3 (1.2)
Acute myeloid leukemia recurrent	再発急性骨髄性白血病	0	5 (1.9)
Epistaxis	鼻出血	0	4 (1.5)
Lung infiltration	肺浸潤	0	3 (1.2)
Pulmonary embolism	肺塞栓症	0	3 (1.2)

A TEAE with a missing seriousness was considered as a serious TEAE.

ISA: isavuconazole; TEAE: treatment-emergent adverse event; VRC: voriconazole.

Source: 9766-CL-0104（WSA-CS-004）試験 CSR Table 12.6.1.11（5.3.5.1-2）

47. 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験（海外 III 相試験、評価資料）

［添付資料番号 5.3.5.2-1］

47.1 概要

47.1.1 試験の標題

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の治療におけるイサブコナゾールの非盲検試験

47.1.2 治験責任医師／治験調整医師

[redacted], MD

47.1.3 治験実施医療機関

この多施設共同試験は、米国、欧州連合 (EU) 、南米、アジアおよび中東の 34 機関で国際共同治験として実施した。

47.1.4 公表文献

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.

Thompson GR 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, Queiroz-Telles F, Ostrosky-Zeichner L, Azie N, et al. Isavuconazole Treatment of Cryptococcosis and Dimorphic Mycoses. Clin Infect Dis. 2016 Aug 1;63(3):356-62.

47.1.5 試験期間

6 年
試験開始日（1 例目の組入れ日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
試験完了日（最終評価日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

47.1.6 開発フェーズ

III 相

47.1.7 試験の目的

47.1.7.1 主要目的

主要目的は、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 (IFD) 患者の治療におけるイサブコナゾールの有効性を評価することであった。

47.1.7.2 副次目的

本試験の副次目的は、イサブコナゾールを投与したときの安全性および忍容性を検討すると共に、その他の有効性を評価することであった。

47.1.7.3 探索的目的

探索的目的は、統計解析計画書 (SAP) に記載した（5.3.5.2-1：9766-CL-0103 試験 CSR 付録 13.1.9、SAP 改訂第 1 版、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付）。本試験の探索的目的は、薬物動態のサブスタディで治験薬およびその代謝物の血漿中濃度推移を要約し、トラフ値について検討することであった。

47.1.8 試験方法

本試験は、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 IFD 患者の治療におけるイサブコナゾールの第 III 相、非盲検、多施設共同試験であった。イサブコナゾールは、静脈内投与またはカプセル剤を経口投与した。Day 1 および Day 2 に 1 日 3 回投与した後、維持投与を Day 3 から治験薬投与終了時 (EOT) まで 1 日 1 回実施した。治験薬を投与されたすべての患者でスケジュールどおりに評価を実施し、治療エンドポイントまたは最長投与期間に達するまで、治療を継続することとした。治験実施計画書改訂第 1 版に従って組み入れた患者（6 例）は最長 84 日の投与期間とし、改訂第 3 版以降に組み入れた患者はほとんどが最長投与期間の 180 日まで投与を受けた。フォローアップのための来院は、いずれの患者でも治験薬最終投与の 4 週間後とし、Day 42 および／または Day 84 より前の場合も後の場合もあった（すなわち、患者によってはフォローアップのための来院は、必ずしも治験の最終来院ではなかった）。EOT の 4 週間後のフォローアップのための来院時に異常｛有害事象 (AE) など｝が継続していた場合には、EOT の 8 週間後に追加のフォローアップのために来院した。イサブコナゾール投与期間中に臨床的改善が認められ、かつイサブコナゾールが IFD の管理に最善の治療選択肢であると判断された患者では、国別の改訂第 4 版（米国、イスラエルおよびベルギー）に従って、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。180 日を超えてイサブコナゾールを投与された患者では、4 週ごと（±7 日）に有効性および安全性評価のために来院した。

適切な施設・設備を備えた一部の機関で、イサブコナゾール投与患者 20 例以上を対象に薬物動態のサブスタディを実施することとした。

患者の安全性を確保するため、データ安全性モニタリング委員会 (IDSMB) が本試験のデータを継続的にモニターした。

47.1.9 被験者数（計画、登録、解析）

本試験は、約 150 機関で国際共同治験として実施する計画とした。糸状菌、酵母または二形性真菌を起因菌とする IFD の確定診断例または臨床診断例であり、選択基準および除外基準に適合し、本試験への参加に同意した患者、約 100 例を本試験に組み入れることとした。腎機能障害 (RI) を有する IFD 患者 30 例以上と、十分な例数の侵襲性ムーコル症の確定診断例または臨床診断例を確保するため、最終的な被験者数を 150 例まで増やし、他の感染症患者の組入れを制限した。

149 例が本試験に登録された。このうち 146 例 (98.0%) が治験薬を 1 回以上投与され、Intention-to-treat（ITT 集団）に含められた。また、このうち 140 例 (94.0%) が、modified ITT (mITT) 集団｛ITT 集団の患者のうち、データレビュー委員会 (DRC) により IFD の確定診断例または臨床診断例と判定された患者からなる集団｝に含められた。

電子症例報告書 (eCRF) の Study Termination（試験終了）ページに記録された投与期間中およびフォローアップ期間中の主な中止理由を、ITT 集団、mITT-*Mucorales* 集団および mITT-*Aspergillus* 集団ごとに、それぞれ表 47-1、表 47-2 および表 47-3 に示す。「投与完了」には、治験実施計画書（当該患者の組入れ時に使用されていた版）に規定された最長投与期間まで投与を受けたか、総合効果が治験責任医師により有効と判定され、かつ 7 日以上の投与を受けた患者を含めた。投与期間中の中止例には、EOT 来院後にフォローアップのための来院を完了させることとした。投与期間延長に関する改訂として、180 日を超える投与が承認された患者は 15 例であった。この 15 例中 5 例は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で治験薬投与は継続中であった。

47.1.10 診断と主な選択基準

本試験には、アスペルギルス種、稀な糸状菌、酵母またはその他の二形性真菌（すなわち、*Aspergillus fumigatus* またはカンジダ種以外の病原真菌）を起因菌とする IFD の確定診断例、臨床診断例または可能性例である 18 歳以上の男女を組み入れた。本試験の除外基準は、アゾール系抗真菌薬または治験薬のいずれかの成分に対するアレルギー、過敏症または何らかの重篤な反応の既往がある患者、QT 延長のリスクが高い、トルサード ド ポアントのリスク因子を有する、あるいは QT 間隔を延長することが確認されている薬剤を併用している患者、肝機能不全が確認されている患者、治験薬の初回投与前 5 日以内にアステミゾール、シサプリド、リファンピン／リファンピシン、リファブチン、麦角アルカロイド類、長時間作用型バルビツール酸誘導体、リトナビル、エファビレンツ、カルバマゼピン、ピモジド、キニジン、ネオスチグミン、テルフェナジン、ケトコナゾール、バルプロ酸またはセント・ジョーンズ・ワートを併用した患者などとした。

47.1.11 被験薬、投与量および投与方法、ロット番号

静脈内投与に使用したイサブコナゾールは、静注用凍結乾燥粉末として供給した。静注用 1 バイアルには、有効成分イサブコナゾール (BAL4815) 200 mg に相当するイサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) 372.6 mg と賦形剤としてマンニトールおよび硫酸を含有していた。イサブコナゾール (200 mg) を適切な輸液 250 mL で溶解した。経口投与用のイサブコナゾールはカプセル剤として供給した。1 カプセルには、有効成分イサブコナゾール (BAL4815) 100 mg に相当するイサブコナゾニウム硫酸塩 (BAL8557) 186.3 mg を含有していた。本試験では、異なる 10 ロットのカプセル剤および 9 ロットの静注用粉末剤を使用した。

47.1.12 投与期間（または試験期間）

イサブコナゾールを静脈内投与する場合、負荷投与として最初の 48 時間に 200 mg を 8 時間（±2 時間）ごとに投与し、その後 Day 3 から EOT まで維持投与として 200 mg を 24 時間（±2 時間）ごとに投与した。維持投与の初回投与 (Day 3) は、負荷投与の最終投与の 12 時間（±2

時間）以上経過してから実施した。静脈内投与の要件に関する詳細な指示書を各実施医療機関に提供した。治験薬の静脈内投与は、研修を受けた有資格の医療従事者のみが実施することとした。静脈内投与は 1 時間以上かけて実施した。イサブコナゾールの経口投与は、服用時の食事を考慮せずに実施した。負荷投与を最初の 48 時間に投与した後｛100 mg カプセル 2 個、8 時間（±2 時間）ごと｝、維持投与を Day 3～EOT に実施した｛100 mg カプセル 2 個を 1 日 1 回｝。初回投与は院内または外来にて適切な治験スタッフの監督下で行った。

本試験では、イサブコナゾールを静脈内または経口のいずれかで投与した。経口投与で開始した患者または静脈内投与から経口投与に切り替えた患者でも、治験責任医師が必要と判断した場合（例：患者にとって最善と判断された場合や、適切に患者を臨床管理するためなど）、いつでも静脈内投与に切り替える（戻す）ことができた。

47.1.13 対照薬、投与量および投与方法、ロット番号

本試験に組み入れた患者の状態は様々であり、腎機能障害のある患者も組入れ対象としたことから、単一の対照薬を選択することはできなかった。腎機能障害のある患者がいるため、一般的なアゾール系抗真菌薬を対照薬として設定できず、また、一般に処方される抗真菌薬（ボリコナゾール、カスポファンギンなど）はムーコル症に対して有効でないため、対照薬として設定できなかった。

47.1.14 評価基準

47.1.14.1 有効性

ベースラインとは、特に記載する場合を除き、治験薬初回投与日またはその直前の観察と定義した。

Day 42、Day 84 および Follow up Visit 1 に生存状況を記録した。Day 42 および Day 84 の生存状況に関する情報は、投与中止の時期にかかわらず全患者で収集した。

治験責任医師は、Day 3 以降のすべての来院時に、IFD の臨床症状および身体所見を評価した。DRC および治験責任医師は Day 42、Day 84 および EOT に、治療に対する臨床効果を評価した。ベースライン（スクリーニング～Day 7）における IFD の状態の真菌学的評価は、各治験実施医療機関の検査室および中央検査機関の最善の方法（真菌の培養分離に適した検体、組織学的検査および細胞診に用いる感染部位の検体採取など）に従って実施した。ベースラインにおける IFD の画像評価は、スクリーニング期間に実施した。ただし、治験薬初回投与 7 日後までに実施した評価は、IFD の診断確定に使用できるものとした。画像評価は、コンピュータ断層撮影 (CT) スキャン（可能であれば高分解能 CT）または磁気共鳴画像法 (MRI) で最適に実施した。中央読影機関のマニュアルを、画像記録・送付に関するガイドラインと共に提供した。真菌学的評価および放射線学的評価は、Day 42、Day 84 および EOT にも実施した。

治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者のデータを評価するため、真菌症分野の専門家から構成される DRC を設置した。DRC は、Astellas および治験責任医師から独立して、IFD のカテゴリーを分類したほか、Day 42、Day 84 および EOT に臨床症状効果、真菌学的効果、画像診断効果および総合効果を評価した。DRC は、罹患部位、前治療の状況（一次治療、無効または不耐容）および IFD による死因も評価した。

血清ガラクトマンナン (GM) 抗原検査は、侵襲性アスペルギルス症が疑われた患者では治験薬投与中であっても、スクリーニング時、Day 1 および Day 2 に実施することとした。採血前 7 日以内にアモキシシリン・クラブラン酸合剤または Plasma-Lyte™（Baxter 社）を併用した患者を除き、GM 抗原検査で 1 回でも 0.7 以上、または 2 回連続で 0.5 以上 0.7 未満となった場合を陽性と判定した。スクリーニングと Day 1 が同日の場合は、投与開始前の検体を 2 回、1 時間以上空けて採取することとした。GM 抗原検査用の血清および気管支肺胞洗浄 (BAL) 検体は治験実施医療機関での検査も可能であったが、採取した血清または BAL 液を分取し、中央検査機関にも送付した。

血清（または血漿）クレアチニンおよび Cockcroft-Gault 式を用いて算出した推算糸球体濾過量 (eGFR) に基づき、スクリーニング時の腎機能障害の有無を評価した。ベースライン時の eGFR-MDRD が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の場合に腎機能障害を有する、60 mL/min/1.73 m^2 以上の場合に腎機能障害を有さないと定義した。ベースラインの eGFR-MDRD が欠測の患者では、腎機能の状態は治験責任医師の評価で決定した。

47.1.14.2 薬物動態

薬物動態のサブスタディに組み入れた患者でイサブコナゾールの薬物動態プロファイルを評価するため、Day 7（+1 日）または Day 14（±2 日）（Day 14 の方が望ましい）のイサブコナゾール投与前および静脈内投与開始または経口投与の 1.5、3、4、6、12 および 24 時間後に血漿検体を採取した。

血漿中濃度トラフ値分析用の血液検体 (3 mL) を採取した。採取日は、Day 7、Day 14、Day 28、Day 42、Day 84、その後は Day 180/EOT まで 4 週ごととし、採取時点は治験薬投与（静脈内投与またはカプセル服用）直前が理想的であったが、投与前 1 時間以内とした。トラフ値分析用の検体を採取は、Follow up Visit 1 を除き、治験薬投与期間のみであった。延長した投与期間中には、トラフ値分析用の検体を採取する必要はなかった。EOT のトラフ値分析用の検体は治験薬最終投与前に採取したが、この時点で採取できなかった場合には、最終投与 24 時間後の採取も可とした。中心静脈ラインからの採血は、治験薬投与に使用したルーメン以外のルーメンを使用すれば可とした。

47.1.14.3 安全性

治験責任医師は、治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) のモニタリング、身体診察（眼検査を含む）所見、バイタルサイン、臨床検査、12 誘導心電図 (ECG) および併用した薬剤／外科的治療により、安全性を評価した。本試験では、注目すべき有害事象 (EOI) を、TEAE の MedDRA 標準検索式 (SMQ) および特定の器官別大分類 (SOC) 、高位語 (HLT) または基本語 (PT) に基づき評価し、以下の種類の事象にグループ化した：急性膵炎（SMQ の狭域検索用語「急性膵炎」）、精神障害の有害事象（SOC「精神障害」に分類される特定の PT）、潜在的な過敏症｛注入／注射部位反応 (HLT) 、アナフィラキシー反応（SMQ の狭域検索用語）および重症皮膚副作用 (SCAR) （SMQ の狭域検索用語）など｝、潜在的な眼毒性｛SOC「眼障害」に分類される特定の PT｝およびトルサード ド ポアント（SMQ の広域検索用語）。

詳細な安全性プロファイルの検討（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査および肝毒性など）に用いる検体の採取日は、スクリーニング時、Day 7、Day 14、Day 28、Day 42、Day 84、

その後は EOT まで 4 週ごととし、Follow up Visit 1 にも検体を採取した。安全性臨床検査はスクリーニング、Follow up Visit 1 および治験薬投与期間のみ実施した。

血圧｛収縮期血圧 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) ；mmHg｝、脈拍数 {PR (bpm) } および体温（BT、℃ または℉）（各評価日の最も異常な体温を記録）の評価日は、スクリーニング時、Day 1、Day 2、Day 3、Day 7、Day 14、Day 28、Day 42、Day 84 の来院時、その後は EOT までの 4 週ごととし、Follow up Visit 1 にも評価した。Follow up Visit 2 のバイタルサイン評価は、前回来院時に異常が認められた患者のみを対象として実施した。バイタルサインは、仰臥位の状態を 3 分間以上経過した後に評価した。

12 誘導心電図の記録日は、スクリーニング時、Day 1、Day 14、Day 42、Day 84、その後は EOT までの 4 週ごととした。治験薬投与期間（スクリーニング時および Follow up Visit 1 以外）における心電図検査の実施時点は、該当する場合、その日の初回静脈内投与の終了 15 分前または初回経口投与の約 3 時間後とした。EOT および Follow up Visit 1 には、すべての患者の心電図を記録することとした。基礎疾患に関連しない心電図異常所見がみられた場合、臨床的重要性を確認するか、またはベースラインのレベルに戻るまで再検査した。心電図記録は、第三者判定のため中央読影機関にも送付した。中央読影機関による判定項目は、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、Bazett 補正式を用いて補正した QT 間隔 (QTcB) 、Fridericia 補正式を用いて補正した QT 間隔 (QTcF) 、RR 間隔および心電図の定性的解釈などであった。

解析対象期間中に収集した中央検査機関または各医療機関の臨床検査室の結果に基づき、肝毒性の基準に合致した患者の例数および割合 (%) を要約した。

中央検査機関および各医療機関の臨床検査室で得られた血清クレアチニン値から潜在的な腎毒性について解析した。

身体検査は、スクリーニング時、EOT および Follow up Visit 1 に実施した。Follow up Visit 2 には、Follow up Visit 1 に異常が認められた患者のみを対象として身体検査を実施した。試験期間中の治験責任医師が臨床上必要と判断した時点でも、身体検査を実施した。

EOT 来院時にバイタルサイン、心電図、身体検査および眼検査の結果に異常が認められた場合、フォローアップのための来院時にもこれらの検査を実施した。

47.1.15 統計手法

本試験で用いた各解析対象集団を以下に示し、各解析対象集団の例数を表 47-4 に示す。

- ITT 集団および安全性解析対象集団 (SAF) とは、本試験に組み入れられた患者のうち、治験薬を 1 回以上投与されたすべての患者と定義した。本試験は比較対照を設けない非盲検試験であったため、安全性解析対象集団は ITT 集団と一致した。
- mITT 集団とは、ITT 集団のうち、病原体の種類により分類された IFD の確定診断例または臨床診断例であると DRC により判定されたすべての患者と定義した。
- mITT 集団は、mITT-*Aspergillus* 集団、mITT-*Mucorales* 集団および mITT-その他の病原体集団に分割した。その他の病原体には、アスペルギルスおよびムーコル以外の糸状菌、糸状菌（詳細不明）、二形性真菌、カンジダ以外の酵母および真菌混合感染が含まれた。mITT-その他の病原体集団には、ムーコルと他の真菌との混合感染例 8 例およびアスペルギルスと他の真菌との混合感染例 11 例も含まれた。

- 薬物動態解析対象集団 (PKAS) は、ITT 集団のうち、血漿中イサブコナゾール濃度が 1 回以上得られた患者で構成した。治験実施計画書からの逸脱があった患者を PKAS に含めるか否かについては、薬物動態担当者が個々に判断した。

本試験の有効性の主要評価項目は、DRC 判定による総合効果の有効率とした。Day 42、Day 84 および EOT における有効率を表に示した。最後に確認された生存状況が Day 42 より前で Day 42 までの生存状況が不明であった患者、すなわち最終評価日が Day 42 より前で Day 42 までの生存状況が欠測値であった患者は、死亡例として取り扱った。

有効性の副次評価項目は、DRC により判定された Day 42、Day 84 および EOT における臨床症状効果、真菌学的効果および画像診断効果のほか、患者の生存状況の経時推移とした。

Day 42 および Day 84 までの全死因死亡率は、有効性の主要評価項目と同じ方法を用いて評価した。治験薬初回投与から Day 42 および Day 84 までの全死亡例を集計した。最後に確認された生存状況が Day 42 または Day 84 より前、すなわち Day 42 または Day 84 までの生存状況が欠測値で、最終評価日が Day 42 または Day 84 より前であった患者は、死亡例として扱った。カプランマイヤー法を用いて生存時間解析を実施し、Day 42、Day 84、Day 120 および Day 180 の生存率を推定し、ITT 集団、mITT-*Aspergillus* 集団および mITT- *Mucorales* 集団別に要約した。死亡が報告されなかった患者のデータ打切り日は、当該患者の最終評価日とした。

さらに、DRC は、Day 42 までの死亡および Day 84 までの死亡を、IFD との因果関係により、IFD 進行に直接起因する死亡、IFD 残存または持続の所見を伴う死亡、IFD 残存または持続の所見を伴わない死亡、死因不明の死亡、生死不明に分類した。ITT 集団、mITT-*Mucorales* 集団、mITT-*Aspergillus* 集団およびその他すべての mITT 集団について、各カテゴリーで要約した。

中央検査機関で培養分離された各病原真菌に対する各抗真菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) 値を、適切なデータが得られた患者について記述的に要約した。データは真菌別および抗真菌薬別に要約し、要約には分離株数、MIC 値の範囲、MIC_{50} および MIC_{90} 値を含めた。治験薬の MIC 値は、適切なデータが得られた患者について記述統計量を用いて要約した。

連続データは、患者の例数 (n) 、平均値、標準偏差 (SD) 、中央値、最小値および最大値を用いて記述的に要約した。カテゴリカルデータは、当該カテゴリーに該当する患者の例数および割合 (%) で要約した。すべての算出値を求めた後に数値を丸めた。

47.2 結果／結論の要約

47.2.1 症例の内訳および解析対象集団

表 47-5、表 47-6 および表 47-7 に示すように、人口統計学的特性および基準値の特性は Renal status (RI/NRI) 間で、また Therapy status 間で均衡はとれていた。

47.2.2 有効性

ITT 集団では Day 42 までの全死因死亡率は 18.5%であった（RI 患者 22.0%、NRI 患者 16.1%）（表 47-8）。Day 84 までの全死因死亡率は 24.7%であった（RI 患者 30.5%、NRI 患者 20.7%）。

mITT-*Mucorales* 集団の Day 42 までの全死因死亡率は 37.8%であった（一次治療患者 33.3%、無効患者 45.5%、不耐容患者 40.0%）（表 47-9）。Day 84 までの全死因死亡率は 43.2%であった（一次治療患者 42.9%、無効患者 45.5%、不耐容患者 40.0%）。mITT-*Aspergillus* 集団の

Day 42 までの全死因死亡率は 12.5%であった（RI 患者 15.0%、NRI 患者 0%）（表 47-10）。Day 84 までの全死因死亡率は 25.0%であった（RI 患者 25.0%、NRI 患者 25%）。

生存率はカプランマイヤー (K-M) 法を用いて算出した。mITT-*Mucorales* 集団の生存率の K-M 推定値は、Day 42 で 64.9%、Day 84 で 59.2%であった。mITT-*Aspergillus* 集団の生存率の K-M 推定値は、Day 42 で 87.5%、Day 84 で 75.0%であった。

独立した真菌症の専門家から構成される DRC により、臨床症状効果、真菌学的効果、画像診断効果および総合効果を評価した。DRC 判定による総合効果の有効率は、完全奏効 (complete-success) または部分奏効 (partial-success) のいずれかを示した患者の割合とした。EOT における DRC 判定による総合効果よる判定を、mITT-*Mucorales* 集団および mITT-*Aspergillus* 集団を対象に解析した結果、両集団で総合効果の有効率 (success rate) は同程度であった（それぞれ 31.4%および 34.8%）（表 47-12 および表 47-13）。

mITT-*Mucorales* 集団の有効率は 31.4%であり、完全奏効率および部分奏効率はそれぞれ 14.3%および 17.1%であった。一次治療患者の有効率は 31.6%であり、完全奏効率および部分奏効率はいずれも 15.8%であった。mITT-*Aspergillus* 集団の有効率は 34.8%であり、完全奏効率および部分奏効率はいずれも 17.4%であった。RI 患者の有効率は 30.0%であり、完全奏効率および部分奏効率はいずれも 15.0%であった。

本試験の培養検査陽性例から分離した真菌臨床分離株の分析では、米国臨床検査標準協議会 (CLSI) およびヨーロッパ抗菌薬感受性試験法検討委員会 (EUCAST) の検査法に従って、抗真菌薬に対する感受性試験を実施した。mITT-*Mucorales* 集団では、CLSI 法によるイサブコナゾールの MIC 範囲は 0.25～32 μg/mL であり、EUCAST 法による MIC 値と同程度であった。mITT-*Aspergillus* 集団では、CLSI 法によるイサブコナゾールの MIC 範囲は 0.25～8 μg/mL であり、EUCAST 法による MIC 値と同程度の範囲（CLSI 法で測定した MIC 値の希釈倍率 1～2 倍以内）であった。

47.2.3 薬物動態

イサブコナゾールの血漿中濃度トラフ値の平均値の推移から、Day 14 までに定常状態に到達したと判断された。

47.2.4 安全性

TEAE が 1 件以上発現した患者の割合は全体で 95.2%であり、RI 患者で 100%、NRI 患者で 92.0%であった（表 47-15）。比較的頻度の高い TEAE（患者全体の発現割合が 5%以上）を表 47-16 に示す。全患者で発現割合が 20%以上であった TEAE は、嘔吐（全体 24.7%：RI 患者 27.1%、NRI 患者 23.0%）および悪心（全体 23.3%：RI 患者 32.2%、NRI 患者 17.2%）であった。さらに、下痢の発現割合は全体で 18.5%（RI 患者 27.1%、NRI 患者 12.6%）であった。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現割合は全体で 41.1%であり、RI 患者 44.1%、NRI 患者 39.1%であった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE のうち、比較的頻度の高い TEAE（全体の発現割合が 2%以上）は、悪心（全体 7.5%：RI 患者 11.9%、NRI 患者 4.6%）および嘔吐（全体 6.2%：RI 患者 5.1%、NRI 患者 6.9%）であった。

治験薬最終投与 28 日後までの死亡率は 28.8%（RI 患者 33.9%、NRI 患者 25.3%）であり、総死亡率は 32.2%（RI 患者 40.7%、NRI 患者 26.4%）であった（表 47-15）。総死亡例には、治験薬最終投与後の経過日数にかかわらず、治験薬初回投与後に報告されたすべての死亡例を

含めている。死亡に至った TEAE の発現割合は全体で 30.1%（RI 患者 35.6%、NRI 患者 26.4%）であった。死亡に至った TEAE のうち、2 例以上に発現した事象はほとんどなかった。

死亡に至った TEAE のうち、比較的頻度の高い事象（RI 患者または NRI 患者での発現割合が 2%以上）は、敗血症性ショック（RI 患者 6.8%、NRI 患者 0%）、悪性新生物進行（RI 患者 0%、NRI 患者 2.3%）および肺炎（RI 患者 0%、NRI 患者 2.3%）であった。

重篤な TEAE の発現割合は、全体で 61.0%（RI 患者 72.9%、NRI 患者 52.9%）であった。比較的頻度の高い重篤な TEAE（発現割合が 3%以上）は、急性腎不全（全体 5.5%：RI 患者 10.2%、NRI 患者 2.3%）、肺炎（全体 4.8%：RI 患者 1.7%、NRI 患者 6.9%）、敗血症性ショック（全体 4.1%：RI 患者 10.2%、NRI 患者 0%）、呼吸不全（全体 3.4%：RI 患者 6.8%、NRI 患者 1.1%）および腹痛（全体 3.4%：RI 患者 3.4%、NRI 患者 3.4%）であった（表 47-17）。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現割合は、全体で 8.9%（RI 患者 6.8%、NRI 患者 10.3%）であった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE のうち、2 例以上に発現したものはほとんどなかった。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は全体で 13.0%であり、RI 患者 (18.6%) と比較して NRI 患者 (9.2%) で低かった。治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は全体で 4.8%（RI 患者 8.5%、NRI 患者 2.3%）であった。RI 患者と NRI 患者との間の比較では、個々の TEAE の発現パターンに実質的な違いは認められなかった。

EOI の解析では、急性膵炎が 1 例に発現した。精神障害の EOI に分類される TEAE の発現割合は、全体で 25.3%（RI 患者 30.5%、NRI 患者 21.8%）であった。比較的頻度の高い TEAE（全体の発現割合が 5%以上）は、不眠症（全体 8.9%：RI 患者 8.5%、NRI 患者 9.2%）、錯乱状態（全体 6.8%：RI 患者 13.6%、NRI 患者 2.3%）および傾眠（全体 3.4%：RI 患者 3.4%、NRI 患者 3.4%）であった。幻覚の発現割合は全体で 2.7%（RI 患者 3.4%、NRI 患者 2.3%）であった。錯乱状態の発現割合（全体 6.8%）は、RI 患者と NRI 患者との間で重要な差が示され、NRI 患者と比較して RI 患者で高かった（RI 患者 13.6%、NRI 患者 2.3%）。

治験薬を静脈内投与された患者では、注入／注射部位反応の発現割合は全体で 5.0%（RI 患者 8.5%、NRI 患者 1.9%）であった。

SMQ「アナフィラキシー（狭域）」および「重症皮膚副作用 (SCAR)（狭域）」は発現しなかった。

EOI である潜在的な眼毒性に分類された TEAE の発現割合は、全体で 5.5%（RI 患者 3.4%、NRI 患者 6.9%）であった。霧視および視力低下は、NRI 患者に各 1 例のみ発現した。

EOI であるトルサード ド ポアントに分類された TEAE の発現割合は、全体で 2.1%（RI 患者 3.4%、NRI 患者 1.1%）であった。

全体として、血液学的検査値のベースラインからの平均変化量に、臨床的に重要な変化は認められず、血液生化学検査値のベースラインからの平均変化量もわずかであった。

全体として、潜在的な肝毒性の発現割合は低かった。RI 患者と NRI 患者の間に臨床的に重要な差は認められなかった。

クレアチニンがベースラインより 25%以上および 50%以上高値を示した患者が認められた。クレアチニンがベースラインより 100%以上高値を示した患者の割合は低く、EOT で 5.0%、ベースライン後の全期間で 9.3%であった。クレアチニンのカテゴリー別増加は、NRI 患者と比較して RI 患者で特段多くはなかった。

本試験では、バイタルサインの臨床的に重要な変化は認められなかった。

全体として、心拍数、PR、RR、QRS、QT、QTcB および QTcF のベースラインからの平均変化量は、RI 患者および NRI 患者共にわずかであった。QTcF について、EOT 時およびベースライン後の最悪値の絶対値を用いてカテゴリカル解析を実施したところ、EOT 時に QT が 300 ms 未満または 480 ms 超の患者はいなかった。ベースライン後のいずれかの時点で QT が 300 ms 未満の患者はなく、450 ms 超の患者の割合は 7.9%であった。この割合は RI 患者と NRI 患者で同程度であった。

EOT 時に QTcF が 30 ms 超または 60 ms を超えて延長した患者の割合は、10%未満であった。しかし、30 ms を超えて短縮した患者の割合は 23.7%であった。EOT 時に 60 ms を超えて短縮した患者の割合は極めて低かった (3%) 。RI 患者と NRI 患者に重要な差は認められなかった。

EOT 時およびベースライン後に臨床的に重要な心電図異常が認められた患者は、全体、RI 患者および NRI 患者のいずれにおいても少なかった。EOT 時の心電図所見では、正常から臨床的に重要な異常へ転じた患者の割合は 4.8%（RI 患者 4.5%、NRI 患者 5.0%）であった。ベースライン後の心電図所見で、正常から臨床的に重要な異常へ転じた患者の割合は、6.3%（RI 患者 8.7%、NRI 患者 4.9%）であった。さらに、ベースライン時に心電図所見に異常が認められ、EOT 時に臨床的に重要な異常を示した患者の割合は 1.7%（RI 患者 0%、NRI 患者 2.9%）であった。ベースライン後の解析でも同様の結果であった。

TEAE および重篤な TEAE に関する全体の解析で認められた発現頻度や発現パターンは、年齢、性別、人種および地理的地域によるサブグループ解析の結果と概ね一致した。ただし、ヒスパニックまたはラテン系は 0 例、75 歳超の患者は 10 例、黒人／アフリカ系アメリカ人は 9 例、アジア人は 23 例、その他の人種は 4 例であったことから、これらのサブグループの結果は慎重に解釈する必要がある。

47.2.5 結論

腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症患者および侵襲性ムーコル症ならびにその他の幅広い糸状菌、二形性糸状菌およびカンジダ以外の酵母による侵襲性真菌症患者では、イサブコナゾールは忍容性が良好であり、死亡率および DRC 判定による評価で治療効果が示された。安全性の成績は、侵襲性アスペルギルス種／他の糸状菌を起因菌とする侵襲性真菌症の患者を対象とした無作為化、二重盲検比較試験（9766-CL-0104 試験）で認められた成績と大きく異ならない結果であり、本試験ではベースライン時に腎機能障害を有する患者を含む、9766-CL-0104 試験より多様な患者集団における臨床経験が得られた。

表 47-1 投与期間中およびフォローアップ期間中の主な中止理由（ITT 集団）

	RI (n = 59)	NRI (n = 87)	Total (n = 146)
Treatment Discontinuation			
Completed	23 (39.0%)	49 (56.3%)	72 (49.3%)
Discontinued	34 (57.6%)	35 (40.2%)	69 (47.3%)
Primary reason for discontinuation			
Death	13 (22.0%)	9 (10.3%)	22 (15.1%)
Adverse event/intercurrent illness	10 (16.9%)	8 (9.2%)	18 (12.3%)
Insufficient therapeutic response	3 (5.1%)	7 (8.0%)	10 (6.8%)
Did not cooperate	0	5 (5.7%)	5 (3.4%)
Violation of selection at entry	1 (1.7%)	3 (3.4%)	4 (2.7%)
Other protocol violation	3 (5.1%)	1 (1.1%)	4 (2.7%)
Admin/other	2 (3.4%)	2 (2.3%)	4 (2.7%)
Failure to return/lost to follow-up	2 (3.4%)	0	2 (1.4%)
Discontinuation During Follow-up Period			
Completed	30 (50.8%)	52 (59.8%)	82 (56.2%)
Discontinued	27 (45.8%)	32 (36.8%)	59 (40.4%)
Primary reason for discontinuation			
Death	23 (39.0%)	22 (25.3%)	45 (30.8%)
Failure to return/lost to follow-up	2 (3.4%)	5 (5.7%)	7 (4.8%)
Admin/other	2 (3.4%)	2 (2.3%)	4 (2.7%)
Withdrew consent†	0	3 (3.4%)	3 (2.1%)
Ongoing‡	2 (3.4%)	3 (3.4%)	5 (3.4%)

Renal impairment was defined at baseline as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD formula.

eGFR: estimated glomerular filtration rate; ITT: intent-to-treat; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NRI: not renally impaired; RI: renally impaired.

† This information was collected from Amendment 3 onwards.

‡ Patients who were still actively receiving study treatment as of [redacted], 20[redacted].

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.1.1.3.1（5.3.5.2-1）

表 47-2 投与中止および試験中止の主な理由（mITT-*Mucorales* 集団）

	Primary Therapy (n = 21)	Refractory (n = 11)	Intolerant (n = 5)	Total (n = 37)
Treatment Discontinuation				
Completed	6 (28.6%)	2 (18.2%)	3 (60.0%)	11 (29.7%)
Discontinued	13 (61.9%)	9 (81.8%)	2 (40.0%)	24 (64.9%)
Primary reason for discontinuation				
Death	6 (28.6%)	3 (27.3%)	2 (40.0%)	11 (29.7%)
Adverse event/intercurrent illness	2 (9.5%)	4 (36.4%)	0	6 (16.2%)
Did not cooperate	3 (14.3%)	1 (9.1%)	0	4 (10.8%)
Insufficient therapeutic response	1 (4.8%)	1 (9.1%)	0	2 (5.4%)
Admin/other	1 (4.8%)	0	0	1 (2.7%)
Discontinuation during follow-up period				
Completed	7 (33.3%)	3 (27.3%)	2 (40.0%)	12 (32.4%)
Discontinued	12 (57.1%)	8 (72.7%)	3 (60.0%)	23 (62.2%)
Primary reason for discontinuation				
Death	10 (47.6%)	6 (54.5%)	2 (40.0%)	18 (48.6%)
Admin/other	0	1 (9.1%)	1 (20.0%)	2 (5.4%)
Withdrew consent†	1 (4.8%)	1 (9.1%)	0	2 (5.4%)
Failure to return/lost to follow-up	1 (4.8%)	0	0	1 (2.7%)
Ongoing‡	2 (9.5%)	0	0	2 (5.4%)

Only the primary reason for discontinuation was collected.

IFD: invasive fungal disease.

† This information was collected from Amendment 3 on.

‡ Patients who were still actively receiving study treatment as of [redacted], 20[redacted].

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.1.1.3.2（5.3.5.2-1）

表 47-3 投与中止の主な理由（mITT-*Aspergillus* 集団）

	RI (n = 20)	NRI (n = 4)	Total (n = 24)
Treatment discontinuation			
Completed	8 (40.0%)	1 (25.0%)	9 (37.5%)
Discontinued	12 (60.0%)	2 (50.0%)	14 (58.3%)
Primary reason for discontinuation			
Adverse event/intercurrent illness	4 (20.0%)	1 (25.0%)	5 (20.8%)
Death	3 (15.0%)	1 (25.0%)	4 (16.7%)
Insufficient therapeutic response	2 (10.0%)	0	2 (8.3%)
Other protocol violation	2 (10.0%)	0	2 (8.3%)
Failure to return/lost to follow-up	1 (5.0%)	0	1 (4.2%)
Discontinuation during follow-up period			
Completed	10 (50.0%)	1 (25.0%)	11 (45.8%)
Discontinued	10 (50.0%)	2 (50.0%)	12 (50.0%)
Primary reason for discontinuation			
Death	9 (45.0%)	2 (50.0%)	11 (45.8%)
Failure to return/lost to follow-up	1 (5.0%)	0	1 (4.2%)
Ongoing†	0	1 (25.0%)	1 (4.2%)

Only the primary reason for discontinuation was collected.

Renal impairment was defined at baseline as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD formula.

eGFR: estimated glomerular filtration rate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; mITT: modified intent-to-treat; NRI: not renally impaired; RI: renally impaired.

† Patients who were still actively receiving study treatment as of [redacted], 20[redacted].

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.1.1.3.3（5.3.5.2-1）

表 47-4 患者の内訳および解析対象集団

	RI (n = 59)	NRI (n = 90)	Total (n = 149)
Signed informed consent			149
Enrolled	59 (100.0%)	90 (100.0%)	149 (100.0%)
Intent-to-Treat (ITT)	59 (100.0%)	87 (96.7%)	146 (98.0%)
Modified Intent-to-Treat (mITT)	54 (91.5%)	86 (95.6%)	140 (94.0%)
mITT-Mucorales	11 (18.6%)	26 (28.9%)	37 (24.8%)
mITT-*Aspergillus*	20 (33.9%)	4 (4.4%)	24 (16.1%)
mITT-Other filamentous fungi (not *Aspergillus* or Mucorales)	9 (15.3%)	8 (8.9%)	17 (11.4%)
mITT-Mold species not otherwise specified	5 (8.5%)	2 (2.2%)	7 (4.7%)
mITT-Dimorphic fungi	2 (3.4%)	27 (30.0%)	29 (19.5%)
mITT-*Non-Candida* yeast	4 (6.8%)	7 (7.8%)	11 (7.4%)
mITT-Mixed infection	3 (5.1%)	12 (13.3%)	15 (10.1%)
Safety (SAF)	59 (100.0%)	87 (96.7%)	146 (98.0%)
Pharmacokinetics (PKAS)	54 (91.5%)	84 (93.3%)	138 (92.6%)

Renal impairment was defined at baseline as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD formula.

eGFR: estimated glomerular filtration rate; ITT: intent-to-treat; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; mITT: modified ITT; NRI: not renally impaired; PKAS: All ITT patients who have at least one isavuconazole plasma concentration; RI: renally impaired; SAF: Safety Analysis Set.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.1.1.2（5.3.5.2-1）

表 47-5 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約（ITT 集団）

Parameter Category/Statistic	RI (n = 59)	NRI (n = 87)	Total (n = 146)
Age (years)			
n	59	87	146
Mean (SD)	52.9 (18.05)	47.8 (15.62)	49.9 (16.78)
Min	19	18	18
Median	57.0	50.0	52.0
Max	92	79	92
Sex			
Male	38 (64.4%)	62 (71.3%)	100 (68.5%)
Female	21 (35.6%)	25 (28.7%)	46 (31.5%)
Race			
White	48 (81.4%)	60 (69.0%)	108 (74.0%)
Black or African American	3 (5.1%)	7 (8.0%)	10 (6.8%)
Asian	8 (13.6%)	16 (18.4%)	24 (16.4%)
Other	0	4 (4.6%)	4 (2.7%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	2 (3.4%)	20 (23.0%)	22 (15.1%)
Not Hispanic or Latino	57 (96.6%)	67 (77.0%)	124 (84.9%)
Geographic region			
North America	30 (50.8%)	26 (29.9%)	56 (38.4%)
Western Europe	7 (11.9%)	10 (11.5%)	17 (11.6%)
Other Regions†	22 (37.3%)	51 (58.6%)	73 (50.0%)
Therapy status			
Primary Therapy	33 (57.9%)	60 (69.8%)	93 (65.0%)
Refractory	17 (29.8%)	21 (24.4%)	38 (26.6%)
Intolerant	7 (12.3%)	5 (5.8%)	12 (8.4%)
Missing	2	1	3
Hematologic malignancy	31 (52.5%)	32 (36.8%)	63 (43.2%)
Allogeneic BMT/HSCT	16 (27.1%)	10 (11.5%)	26 (17.8%)
Uncontrolled malignancy	18 (30.5%)	28 (32.2%)	46 (31.5%)
Neutropenic	14 (26.9%)	24 (46.2%)	38 (36.5%)
Corticosteroid use	20 (33.9%)	15 (17.2%)	35 (24.0%)
T-cell immunosuppressant use	32 (60.4%)	29 (51.8%)	61 (56.0%)

Age is calculated relative to informed consent date.

Therapy status was assessed by the Data Review Committee.

Renal impairment was defined at baseline as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD formula.

BMT: bone marrow transplant; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NRI: not renally impaired; RI: renally impaired.

† Other regions included Russia, Mexico, Brazil, Thailand, South Korea, India, Lebanon, and Israel.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.1.2.1（5.3.5.2-1）

表 47-6 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約 : 治療の状況別（mITT-*Mucorales* 集団）

Parameter Category/Statistic	Primary Therapy (n = 21)	Refractory (n = 11)	Intolerant (n = 5)	Total (n = 37)
Age (years)				
n	21	11	5	37
Mean (SD)	51.7 (14.72)	46.4 (16.55)	39.6 (15.22)	48.5 (15.51)
Min	25	22	23	22
Median	51.0	50.0	42.0	50.0
Max	77	79	57	79
Sex				
Male	17 (81.0%)	8 (72.7%)	5 (100.0%)	30 (81.1%)
Female	4 (19.0%)	3 (27.3%)	0	7 (18.9%)
Race				
White	12 (57.1%)	10 (90.9%)	3 (60.0%)	25 (67.6%)
Black or African American	1 (4.8%)	1 (9.1%)	2 (40.0%)	4 (10.8%)
Asian	8 (38.1%)	0	0	8 (21.6%)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	1 (4.8%)	0	0	1 (2.7%)
Not Hispanic or Latino	20 (95.2%)	11 (100.0%)	5 (100.0%)	36 (97.3%)
Geographic region				
North America	7 (33.3%)	4 (36.4%)	5 (100.0%)	16 (43.2%)
Western Europe	1 (4.8%)	4 (36.4%)	0	5 (13.5%)
Other Regions†	13 (61.9%)	3 (27.3%)	0	16 (43.2%)
Hematologic malignancy	11 (52.4%)	7 (63.6%)	4 (80.0%)	22 (59.5%)
Allogeneic BMT/HSCT status	4 (19.0%)	4 (36.4%)	5 (100.0%)	13 (35.1%)
Uncontrolled malignancy	11 (52.4%)	6 (54.5%)	1 (20.0%)	18 (48.6%)
Neutropenic	4 (19.0%)	5 (45.5%)	1 (20.0%)	10 (27.0%)
Corticosteroid use	5 (23.8%)	3 (27.3%)	2 (40.0%)	10 (27.0%)
T-cell immunosuppressant use	7 (33.3%)	6 (54.5%)	5 (100.0%)	18 (48.6%)
eGFR-MDRD category (mL/min/1.73 m^2)				
< 60	6 (28.6%)	3 (27.3%)	2 (40.0%)	11 (29.7%)
≥ 60	15 (71.4%)	8 (72.7%)	3 (60.0%)	26 (70.3%)

Age was calculated relative to informed consent date.

Hematologic malignancy status and T-cell immunosuppressant use involved an Astellas medical review.

Renal impairment was defined at baseline as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD formula.

BMT: bone marrow transplant; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HSCT: hematopoietic stem cell transplant; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; mITT: modified intent-to-treat.

† Other regions included Russia, Mexico, Brazil, Thailand, South Korea, India, Lebanon, and Israel.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.1.2.2（5.3.5.2-1）

表 47-7 人口統計学的特性および他の基準値の特性の要約：腎機能障害の有無別
（mITT-*Aspergillus* 集団）

Parameter Category/Statistic	RI (n = 20)	NRI (n = 4)	Total (n = 24)
Age (years)			
n	20	4	24
Mean (SD)	55.7 (20.65)	41.5 (25.72)	53.3 (21.63)
Min	19	18	18
Median	61.0	38.5	60.5
Max	92	71	92
Sex			
Male	12 (60.0%)	3 (75.0%)	15 (62.5%)
Female	8 (40.0%)	1 (25.0%)	9 (37.5%)
Race			
White	17 (85.0%)	4 (100.0%)	21 (87.5%)
Black or African American	0	0	0
Asian	3 (15.0%)	0	3 (12.5%)
Other	0	0	0
Ethnicity			
Hispanic or Latino	1 (5.0%)	0	1 (4.2%)
Not Hispanic or Latino	19 (95.0%)	4 (100.0%)	23 (95.8%)
Geographic region			
North America	11 (55.0%)	1 (25.0%)	12 (50.0%)
Western Europe	4 (20.0%)	0	4 (16.7%)
Other Regions†	5 (25.0%)	3 (75.0%)	8 (33.3%)
Hematologic malignancy	11 (55.0%)	3 (75.0%)	14 (58.3%)
Allogeneic BMT/HSCT status	7 (35.0%)	2 (50.0%)	9 (37.5%)
Uncontrolled malignancy	5 (25.0%)	2 (50.0%)	7 (29.2%)
Neutropenic	5 (25.0%)	3 (75.0%)	8 (33.3%)
Corticosteroid use	12 (60.0%)	1 (25.0%)	13 (54.2%)
T-cell immunosuppressant use	15 (75.0%)	3 (75.0%)	18 (75.0%)
eGFR-MDRD category (mL/min/1.73 m^2)			
< 60	20 (100.0%)	0	20 (83.3%)
≥ 60	0	4 (100.0%)	4 (16.7%)

Age was calculated relative to informed consent date.

Renal impairment was defined at baseline as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD formula.

Hematologic malignancy status and T-cell immunosuppressant use involved an AST medical review.

BMT: bone marrow transplant; eGFR: estimated glomerular filtration rate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; mITT: modified intent-to-treat; NRI: not renally impaired; RI: renally impaired.

† Other regions included Russia, Mexico, Brazil, Thailand, South Korea, India, Lebanon, and Israel.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.1.2.3（5.3.5.2-1）

表 47-8 Day 42 および Day 84 までの全死因死亡率：腎機能障害の有無別（ITT 集団）

Outcome	RI (n = 59)	NRI (n = 87)	Total (n = 146)
All-Cause Mortality Through Day 42	13 (22.0%)	14 (16.1%)	27 (18.5%)
Deaths	12 (20.3%)	12 (13.8%)	24 (16.4%)
Unknown Survival Status	1 (1.7%)	2 (2.3%)	3 (2.1%)
All-Cause Mortality Through Day 84	18 (30.5%)	18 (20.7%)	36 (24.7%)
Deaths	17 (28.8%)	16 (18.4%)	33 (22.6%)
Unknown Survival Status	1 (1.7%)	2 (2.3%)	3 (2.1%)

Renal impairment was defined at baseline as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD formula.

eGFR: estimated glomerular filtration rate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NRI: not renally impaired; RI: renally impaired.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.3.11.1（5.3.5.2-1）

表 47-9 Day 42 および Day 84 までの全死因死亡率：治療の状況別（mITT-*Mucorales* 集団）

Outcome	Primary Therapy (n = 21)	Refractory (n = 11)	Intolerant (n = 5)	Total (n = 37)
All-Cause Mortality Though Day 42†	7 (33.3%)	5 (45.5%)	2 (40.0%)	14 (37.8%)
Deaths	7 (33.3%)	4 (36.4%)	2 (40.0%)	13 (35.1%)
Unknown Survival Status	0	1 (9.1%)	0	1 (2.7%)
All-Cause Mortality Through Day 84†	9 (42.9%)	5 (45.5%)	2 (40.0%)	16 (43.2%)
Deaths	9 (42.9%)	4 (36.4%)	2 (40.0%)	15 (40.5%)
Unknown Survival Status	0	1 (9.1%)	0	1 (2.7%)

† A patient with the last known survival status was before day 42 or before day 84 or missing and the last assessment day was before day 42 or before day 84 was counted as death

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.3.11.2（5.3.5.2-1）

表 47-10 Day 42 および Day 84 までの全死因死亡率：腎機能障害の有無別（mITT-*Aspergillus* 集団）

Outcome	RI (n = 20)	NRI (n = 4)	Total (n = 24)
All-cause Mortality Through Day 42†	3 (15.0%)	0	3 (12.5%)
Deaths	3 (15.0%)	0	3 (12.5%)
All-cause Mortality Through Day 84†	5 (25.0%)	1 (25.0%)	6 (25.0%)
Deaths	5 (25.0%)	1 (25.0%)	6 (25.0%)

Renal impairment was defined at baseline as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD formula.

eGFR: estimated glomerular filtration rate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; mITT: modified intent-to-treat; NRI: not renally impaired; RI: renally impaired.

† A patient with a last known survival status before day 42 or before day 84, or missing, with the last assessment day before day 42 or before day 84, was counted as a death.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.3.11.3（5.3.5.2-1）

表 47-11 Day 42 および Day 84 までの全死因死亡率（その他すべての mITT 集団）

Timepoint Outcome	Other Filamentous Fungi (n = 17)	Mould Species NOS (n = 7)	Dimorphic Fungi (n = 29)	Non-*Candida* Yeast (n = 11)	Mixed Infection (n = 15)
Day 42					
All-cause Mortality†	2 (11.8%)	0	2 (6.9%)	1 (9.1%)	3 (20.0%)
Deaths	2 (11.8%)	0	2 (6.9%)	1 (9.1%)	2 (13.3%)
Unknown Survival Status	0	0	0	0	1 (6.7%)
Day 84					
All-cause Mortality†	3 (17.6%)	1 (14.3%)	2 (6.9%)	1 (9.1%)	5 (33.3%)
Deaths	3 (17.6%)	1 (14.3%)	2 (6.9%)	1 (9.1%)	4 (26.7%)
Unknown Survival Status	0	0	0	0	1 (6.7%)

mITT: modified intent-to-treat; NOS: not otherwise specified.

† A patient with a last known survival status before day 42 or before day 84, or missing, with the last assessment day before day 42 or before day 84, was counted as a death.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.3.11.4（5.3.5.2-1）

表 47-12 EOT における総合効果（DRC 判定）：治療の状況別（mITT-*Mucorales* 集団）

Outcome Response	Primary Therapy (n = 21)	Refractory (n = 11)	Intolerant (n = 5)	Total (n =37)
Success	6/19 (31.6%)	4/11 (36.4%)	1/5 (20.0%)	11/35 (31.4%)
Complete	3/19 (15.8%)	2/11 (18.2%)	0	5/35 (14.3%)
Partial	3/19 (15.8%)	2/11 (18.2%)	1/5 (20.0%)	6/35 (17.1%)
Failure	13/19 (68.4%)	7/11 (63.6%)	4/5 (80.0%)	24/35 (68.6%)
Stable	6/19 (31.6%)	2/11 (18.2%)	2/5 (40.0%)	10/35 (28.6%)
Progression	7/19 (36.8%)	5/11 (45.5%)	2/5 (40.0%)	14/35 (40.0%)

Patients who were still actively participating in the study at the interim cut of the database were not included in this analysis at the EOT time point

DRC: Data Review Committee; EOT: end of treatment; mITT: modified intent-to-treat.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.3.1.1.1（5.3.5.2-1）

表 47-13 EOT における総合効果（DRC 判定）：腎機能障害の有無別（mITT-*Aspergillus* 集団）

Outcome Response	RI (n = 20)	NRI (n = 4)	Total (n = 24)
Success	6 (30.0%)	2/3 (66.7%)	8/23 (34.8%)
Complete	3 (15.0%)	1/3 (33.3%)	4/23 (17.4%)
Partial	3 (15.0%)	1/3 (33.3%)	4/23 (17.4%)
Failure	14 (70.0%)	1/3 (33.3%)	15/23 (65.2%)
Stable	4 (20.0%)	0	4/23 (17.4%)
Progression	10 (50.0%)	1/3 (33.3%)	11/23 (47.8%)

Renal impairment was defined at baseline as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD formula.

Patients who were still actively participating in the study at the interim cut of the database were not included in this analysis at the EOT time point.

DRC: Data Review Committee; eGFR: estimated glomerular filtration rate; EOT: end of treatment; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; mITT: modified intent-to-treat; NRI: not renally impaired; RI: renally impaired.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.3.1.1.2（5.3.5.2-1）

表 47-14 EOT における総合効果（DRC 判定）（その他すべての mITT 集団）

Outcome Response	Other Filamentous Fungi (n = 17)	Mould Species NOS (n = 7)	Dimorphic Fungi (n = 29)	Non-*Candida* Yeast (n = 11)	Mixed Infection (n = 15)
Success	11 (64.7%)	2 (28.6%)	18 (64.3%)	8 (72.7%)	2 (14.3%)
Complete	7 (41.2%)	1 (14.3%)	5 (17.9%)	3 (27.3%)	0
Partial	4 (23.5%)	1 (14.3%)	13 (46.4%)	5 (45.5%)	2 (14.3%)
Failure	6 (35.3%)	5 (71.4%)	10 (35.7%)	3 (27.3%)	12 (85.7%)
Stable	3 (17.6%)	2 (28.6%)	5 (17.9%)	2 (18.2%)	5 (35.7%)
Progression	3 (17.6%)	3 (42.9%)	5 (17.9%)	1 (9.1%)	7 (50.0%)

Patients who were still actively participating in the study at the interim cut of the database are not included in this analysis at the EOT time point.

DRC: Data Review Committee; EOT: end of treatment; mITT: modified intent-to-treat; NOS: not otherwise specified.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.3.1.1.3（5.3.5.2-1）

表 47-15 TEAE の概要

	RI (n = 59)	NRI (n = 87)	Total (n = 146)
TEAEs	59 (100.0%)	80 (92.0%)	139 (95.2%)
Study Drug-Related TEAEs	26 (44.1%)	34 (39.1%)	60 (41.1%)
Serious TEAEs	43 (72.9%)	46 (52.9%)	89 (61.0%)
Study Drug-Related Serious TEAEs	4 (6.8%)	9 (10.3%)	13 (8.9%)
TEAEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	11 (18.6%)	8 (9.2%)	19 (13.0%)
Study Drug-Related TEAEs Leading to Permanent Discontinuation of Study Drug	5 (8.5%)	2 (2.3%)	7 (4.8%)
TEAEs Leading to Death	21 (35.6%)	23 (26.4%)	44 (30.1%)
Study Drug-Related TEAEs Leading to Death	1 (1.7%)	0	1 (0.7%)
Deaths†	24 (40.7%)	23 (26.4%)	47 (32.2%)
Deaths Through 28 Days after the Last Dose of Study Drug	20 (33.9%)	22 (25.3%)	42 (28.8%)

A TEAE is any adverse event that starts after the first administration of study drug until 28 days after the last dose of study drug.

Study drug-related TEAEs include those reported as remotely, possibly or probably related to the study drug by the Investigator and those with a missing relationship.

Renal impairment was defined at baseline as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD formula.

† All reported deaths after first dose of study drug were summarized, regardless of the number of study days after the last dose of study drug.

eGFR: estimated glomerular filtration rate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NRI: not renally impaired; RI: renally impaired; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.6.1.1（5.3.5.2-1）

表 47-16 比較的頻度の高い PT 別の TEAE（患者全体の発現割合が 5%以上）

MedDRA v12.1 PT		RI (n = 59)	NRI (n = 87)	Total (n = 146)
Overall		59 (100.0%)	80 (92.0%)	139 (95.2%)
Vomiting	嘔吐	16 (27.1%)	20 (23.0%)	36 (24.7%)
Nausea	悪心	19 (32.2%)	15 (17.2%)	34 (23.3%)
Diarrhoea	下痢	16 (27.1%)	11 (12.6%)	27 (18.5%)
Headache	頭痛	11 (18.6%)	15 (17.2%)	26 (17.8%)
Pyrexia	発熱	9 (15.3%)	15 (17.2%)	24 (16.4%)
Oedema peripheral	末梢性浮腫	9 (15.3%)	8 (9.2%)	17 (11.6%)
Constipation	便秘	6 (10.2%)	10 (11.5%)	16 (11.0%)
Cough	咳嗽	3 (5.1%)	12 (13.8%)	15 (10.3%)
Back pain	背部痛	6 (10.2%)	8 (9.2%)	14 (9.6%)
Dyspnoea	呼吸困難	6 (10.2%)	8 (9.2%)	14 (9.6%)
Abdominal pain	腹痛	8 (13.6%)	5 (5.7%)	13 (8.9%)
Insomnia	不眠症	5 (8.5%)	8 (9.2%)	13 (8.9%)
Hyperkalaemia	高カリウム血症	8 (13.6%)	4 (4.6%)	12 (8.2%)
Hypokalaemia	低カリウム血症	6 (10.2%)	6 (6.9%)	12 (8.2%)
Pneumonia	肺炎	3 (5.1%)	9 (10.3%)	12 (8.2%)
Hypotension	低血圧	6 (10.2%)	5 (5.7%)	11 (7.5%)
Upper respiratory tract infection	上気道感染	5 (8.5%)	6 (6.9%)	11 (7.5%)
Confusional state	錯乱状態	8 (13.6%)	2 (2.3%)	10 (6.8%)
Decreased appetite	食欲減退	4 (6.8%)	6 (6.9%)	10 (6.8%)
Gamma-glutamyltransferase increased	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (6.8%)	6 (6.9%)	10 (6.8%)
Urinary tract infection	尿路感染	8 (13.6%)	2 (2.3%)	10 (6.8%)
Hypomagnesaemia	低マグネシウム血症	2 (3.4%)	7 (8.0%)	9 (6.2%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	4 (6.8%)	5 (5.7%)	9 (6.2%)
Pruritus	そう痒症	2 (3.4%)	7 (8.0%)	9 (6.2%)
Respiratory failure	呼吸不全	5 (8.5%)	4 (4.6%)	9 (6.2%)
Asthenia	無力症	1 (1.7%)	7 (8.0%)	8 (5.5%)
Chills	悪寒	5 (8.5%)	3 (3.4%)	8 (5.5%)
Dizziness	浮動性めまい	3 (5.1%)	5 (5.7%)	8 (5.5%)
Hypertension	高血圧	3 (5.1%)	5 (5.7%)	8 (5.5%)
Neutropenia	好中球減少症	6 (10.2%)	2 (2.3%)	8 (5.5%)
Renal failure acute	急性腎不全	6 (10.2%)	2 (2.3%)	8 (5.5%)
Tachycardia	頻脈	4 (6.8%)	4 (4.6%)	8 (5.5%)

A TEAE is any adverse event that starts after the first administration of study drug until 28 days after the last dose of study drug.

Overall is the total number of patients who had TEAEs.

Renal impairment was defined at baseline as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD formula.

eGFR: estimated glomerular filtration rate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NRI: not renally impaired; PT: preferred term; RI: renally impaired; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.6.1.5（5.3.5.2-1）

表 47-17 比較的頻度の高い PT 別の重篤な TEAE（患者全体の発現割合が 1%以上）

MedDRA v12.1 PT		RI (n = 59)	NRI (n = 87)	Total (n = 146)
Overall		43 (72.9%)	46 (52.9%)	89 (61.0%)
Renal failure acute	急性腎不全	6 (10.2%)	2 (2.3%)	8 (5.5%)
Pneumonia	肺炎	1 (1.7%)	6 (6.9%)	7 (4.8%)
Septic shock	敗血症性ショック	6 (10.2%)	0	6 (4.1%)
Respiratory failure	呼吸不全	4 (6.8%)	1 (1.1%)	5 (3.4%)
Abdominal pain	腹痛	2 (3.4%)	3 (3.4%)	5 (3.4%)
Vomiting	嘔吐	0	4 (4.6%)	4 (2.7%)
Acute respiratory failure	急性呼吸不全	0	3 (3.4%)	3 (2.1%)
Aspergillosis	アスペルギルス症	1 (1.7%)	2 (2.3%)	3 (2.1%)
Bacteraemia	菌血症	3 (5.1%)	0	3 (2.1%)
Cerebral infarction	脳梗塞	2 (3.4%)	1 (1.1%)	3 (2.1%)
Death	死亡	1 (1.7%)	2 (2.3%)	3 (2.1%)
Dehydration	脱水	2 (3.4%)	1 (1.1%)	3 (2.1%)
Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	3 (5.1%)	0	3 (2.1%)
Pneumonia bacterial	細菌性肺炎	1 (1.7%)	2 (2.3%)	3 (2.1%)
Sepsis	敗血症	2 (3.4%)	1 (1.1%)	3 (2.1%)
Acute graft versus host disease	急性移植片対宿主病	2 (3.4%)	0	2 (1.4%)
Acute myeloid leukaemia	急性骨髄性白血病	2 (3.4%)	0	2 (1.4%)
Acute myeloid leukaemia recurrent	再発急性骨髄性白血病	0	2 (2.3%)	2 (1.4%)
Anaemia	貧血	1 (1.7%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
Atrial fibrillation	心房細動	2 (3.4%)	0	2 (1.4%)
Cardio-respiratory arrest	心肺停止	1 (1.7%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
Convulsion	痙攣	0	2 (2.3%)	2 (1.4%)
Cytomegalovirus infection	サイトメガロウイルス感染	1 (1.7%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
Deep vein thrombosis	深部静脈血栓症	1 (1.7%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
Diarrhoea	下痢	1 (1.7%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
Dysphagia	嚥下障害	1 (1.7%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
Febrile neutropenia	発熱性好中球減少症	1 (1.7%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
Graft versus host disease	移植片対宿主病	1 (1.7%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
Haemoptysis	喀血	1 (1.7%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
Herpes zoster	帯状疱疹	0	2 (2.3%)	2 (1.4%)
Hypotension	低血圧	2 (3.4%)	0	2 (1.4%)
Malignant neoplasm progression	悪性新生物進行	0	2 (2.3%)	2 (1.4%)
Mucormycosis	ムーコル症	0	2 (2.3%)	2 (1.4%)
Musculoskeletal chest pain	筋骨格系胸痛	2 (3.4%)	0	2 (1.4%)
Nausea	悪心	0	2 (2.3%)	2 (1.4%)
Non-cardiac chest pain	非心臓性胸痛	1 (1.7%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
Pneumonia aspiration	嚥下性肺炎	1 (1.7%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
Pneumonia fungal	真菌性肺炎	0	2 (2.3%)	2 (1.4%)
Pseudomonal sepsis	シュードモナス性敗血症	0	2 (2.3%)	2 (1.4%)
Pyrexia	発熱	1 (1.7%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
Zygomycosis	接合真菌症	0	2 (2.3%)	2 (1.4%)

A TEAE is any AE that starts after the first administration of study drug until 28 days after the last dose of study drug.

Overall is the total number of patients who had serious TEAEs.

Renal impairment was defined at baseline as eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2 by the MDRD formula.

eGFR: estimated glomerular filtration rate; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NRI: not renally impaired; PT: preferred term; RI: renally impaired; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Source: 9766-CL-0103（WSA-CS-003）試験 CSR Table 12.6.1.11（5.3.5.2-1）

47.3 補遺

本試験の治験総括報告書の作成のためのデータカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）にイサブコナゾールの投与継続中であった 5 例について、カットオフ日以降に得られた安全性追加情報を表 47-18 に示す［5.3.5.2-1：9766-CL-0103 試験 CSR AMENDMENT1.］。

表 47-18 安全性追加情報

	被験者識別コード 性別/年齢/人種/体重 疾患名	治験薬の投与期間 （総投与日数）	死亡	SAE	詳細
1	[redacted] 女性/2[redacted]歳/白人/4[redacted].0 kg 侵襲性アスペルギルス症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 343)	○	○	投与開始433日目* アデノウイルス感染、 投与開始454日目* 好中球減少症口腔粘膜潰瘍、 投与開始454日目* 発熱性好中球減少症、投与開始456日目* 虫垂炎、投与開始463日目* 肺炎、 投与開始492日目* 尿路感染症、投与開始501日目*および 投与開始512日目* 虫垂膿瘍、 投与開始543日目*肛門周囲痛、 投与開始543日目* 発熱、 投与開始543日目* 下痢、投与開始625日目* 発熱性好中球減少症、投与開始633日目* 口唇ヘルペスを伴う発熱性好中球減少症、投与開始654日目*侵襲性肺アスペルギルス症、投与開始654日目* CO2 ナルコーシスおよび 投与開始659日目*侵襲性肺アスペルギルスによる呼吸不全を認めた。投与開始659日目* に死亡。
2	[redacted] 男性/6[redacted]歳/白人/7[redacted].0 kg 二形性真菌症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 667)		○	投与開始408日目* 蜂窩織炎、投与開始424日目*左足骨髄炎、 投与開始436日目* 院内肺炎、 投与開始692日目* 非 ST 上昇型心筋梗塞、投与開始821日目*足感染および 投与開始941日目* 心不全を認めた。
3	[redacted] 女性/5[redacted]歳/白人/6[redacted].0 kg 混合感染（侵襲性アスペルギルス症、侵襲性ムーコル症）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 544)		○	投与開始544日目* 低血糖および中等度大動脈弁狭窄、 投与開始548日目* 錯乱状態、 投与開始589日目* 肺うっ血、 投与開始660日目* 息切れ、 投与開始663日目* 自殺企図、 投与開始677日目*左大腿部痛増悪、 投与開始807日目* 術後出血、 投与開始816日目* 重度大動脈弁狭窄、投与開始825日目*左眼視力低下、投与開始850日目*腹膜炎、投与開始1117日目*消化管出血、投与開始1313日目*高カリウム血症、投与開始1477日目*肺水腫および急性肺水腫を認めた。
4	[redacted] 男性/4[redacted]歳/白人/11[redacted].3 kg 侵襲性ムーコル症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 362)		○	投与開始3日目* 嘔吐および下痢を伴うノロウイルス感染、 投与開始192日目* 下痢および移植片対宿主病 (GVHD) 、 投与開始222日目* 細菌性肺炎、 投与開始338日目* リステリア菌血症に続発する重度敗血症、投与開始425日目* クレブシエラ肺炎による重度敗血症および 投与開始463日目* 肺炎を認めた。
5	[redacted] 男性/2[redacted]歳/白人/5[redacted].0 kg 侵襲性ムーコル症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (Day 882)		○	投与開始842日目* 痙攣を認めた。