2026年4月改訂（第7版）　　日本標準商品分類番号：876179

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

深在性真菌症治療剤

注射用イサブコナゾニウム硫酸塩

クレセンバ®点滴静注用200mg

CRESEMBA®for i.v. infusion

剤形	注射剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中　イサブコナゾニウム硫酸塩395.0 mg（イサブコナゾールとして212 mg注）) 注）注射用水5 mLで溶解後、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液250 mLで希釈して投与する場合、その薬液はイサブコナゾールとして200 mgを含む。
一般名	和名：イサブコナゾニウム硫酸塩（JAN） 洋名：Isavuconazonium Sulfate（JAN）
製造販売承認年月日・薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年12月23日 薬価基準収載年月日：2023年　3月15日 販売開始年月日：2023年　4月　6日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：旭化成セラピューティクス株式会社 提携先：Basilea Pharmaceutica International Ltd , Allschwil
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成セラピューティクス株式会社　くすり相談窓口 TEL:0120-114-936 FAX:03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://akp-pharma-digital.com

本IFは2026年4月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として，医療用医薬品添付文書（以下，添付文書）がある．医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「ＩＦ記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない．言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている．

ＩＦの提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている．

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある．また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り扱いには十分留意すべきである．

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ．概要に関する項目…… 1
1．開発の経緯…… 1
2．製品の治療学的特性…… 2
3．製品の製剤学的特性…… 3
4．適正使用に関して周知すべき特性…… 3
5．承認条件及び流通・使用上の制限事項…… 3
6．ＲＭＰの概要…… 3

Ⅱ．名称に関する項目…… 5
1．販売名…… 5
2．一般名…… 5
3．構造式又は示性式…… 5
4．分子式及び分子量…… 5
5．化学名（命名法）又は本質…… 6
6．慣用名、別名、略号、記号番号…… 6

Ⅲ．有効成分に関する項目…… 7
1．物理化学的性質…… 7
2．有効成分の各種条件下における安定性…… 8
3．有効成分の確認試験法、定量法…… 8

Ⅳ．製剤に関する項目…… 9
1．剤形…… 9
2．製剤の組成…… 9
3．添付溶解液の組成及び容量…… 9
4．力価…… 10
5．混入する可能性のある夾雑物…… 10
6．製剤の各種条件下における安定性…… 10
7．調製法及び溶解後の安定性…… 10
8．他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 10
9．溶出性…… 10
10．容器・包装…… 11
11．別途提供される資材類…… 11
12．その他…… 11

Ⅴ．治療に関する項目…… 12
1．効能又は効果…… 12
2．効能又は効果に関連する注意…… 12
3．用法及び用量…… 12
4．用法及び用量に関連する注意…… 14
5．臨床成績…… 15

Ⅵ．薬効薬理に関する項目…… 57
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群… 57
2．薬理作用…… 57

Ⅶ．薬物動態に関する項目…… 66
1．血中濃度の推移…… 66
2．薬物速度論的パラメータ…… 70
3．母集団（ポピュレーション）解析…… 71
4．吸収…… 73
5．分布…… 73
6．代謝…… 78
7．排泄…… 79
8．トランスポーターに関する情報…… 79
9．透析等による除去率…… 80
10．特定の背景を有する患者…… 80
11．その他…… 82

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目… 83
1．警告内容とその理由…… 83
2．禁忌内容とその理由…… 83
3．効能又は効果に関連する注意とその理由… 83
4．用法及び用量に関連する注意とその理由… 83
5．重要な基本的注意とその理由…… 84
6．特定の背景を有する患者に関する注意…… 85
7．相互作用…… 88
8．副作用…… 91
9．臨床検査結果に及ぼす影響…… 105
10．過量投与…… 105
11．適用上の注意…… 105
12．その他の注意…… 107

Ⅸ．非臨床試験に関する項目…… 109
1．薬理試験…… 109
2．毒性試験…… 110

Ⅹ．管理的事項に関する項目…… 115
1. 規制区分…… 115
2. 有効期間…… 115
3. 包装状態での貯法…… 115
4. 取扱い上の注意…… 115
5. 患者向け資材…… 115
6. 同一成分・同効薬…… 115
7. 国際誕生年月日…… 115
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 115
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容…… 115
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 115
11. 再審査期間…… 116
12. 投薬期間制限に関する情報…… 116
13. 各種コード…… 116
14. 保険給付上の注意…… 116

ⅩⅠ．文献…… 117
1. 引用文献…… 117
2. その他の参考文献…… 118

ⅩⅡ．参考資料…… 119
1. 主な外国での発売状況…… 119
2. 海外における臨床支援情報…… 123

ⅩⅢ．備考…… 130
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…… 130
2. その他の関連資料…… 130

略語表

略語	略語内容
ALT	Alanine aminotransferase（アラニン・アミノトランスフェラーゼ）
AMPH-B	Amphotericin B（アムホテリシン B）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	Area under the plasma concentration-time curve（薬物血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUCinf	AUC from 0 to infinity（投与後 0 時間から無限大時間までの AUC）
AUClast	AUC from 0 to time of last quantifiable concentration（投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC）
AUCss	AUC at steady state（定常状態における AUC）
AUCtau	AUC over a dosing interval（1 投与間隔の AUC）
BA	Bioavailability（バイオアベイラビリティ）
BCRP	Breast cancer resistance protein（乳癌耐性蛋白質）
BID	Bis In Die（1 日 2 回）
BMI	Body mass index（ボディマス指数）
CHO	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスター卵巣（細胞））
CI	Confidence interval（信頼区間）
CL	Clearance（クリアランス）
CLcr	Creatinine clearance（クレアチニン・クリアランス）
CL/F	Total body clearance of drug calculated after extravascular administration（見かけの全身クリアランス）
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute（米国臨床検査標準委員会）
Cmax	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CPFG	Caspofungin（カスポファンギン）
Ctrough	Trough concentration（トラフ濃度）
CYP	Cytochrome P450（チトクローム P450）
DDI	Drug-drug interaction（薬物間相互作用）
DRC	Data review committee（データレビュー委員会）
E/S	Efficacy/safety（有効性/安全性）
ECV	Epidemiological cut off value（疫学的カットオフ値）
eGFR	Estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量）
ESRD	End stage renal disease（末期腎不全）
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（欧州抗微生物薬感受性試験委員会）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FLCZ	Fluconazole（フルコナゾール）
GM	Galactomannan（ガラクトマンナン）
HEK293	Human embryonic kidney 293（ヒト胎児腎（細胞）293）
hERG	human ether-a-go-go related gene（ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子、ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子）
IC_{50}	50% Inhibitory concentration（50%阻害濃度）
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use（医薬品規制調和国際会議）
IFD	Invasive fungal disease（侵襲性真菌症）
ISCZ	Isavuconazole（イサブコナゾール）
ITCZ	Itraconazole（イトラコナゾール）
ITT	Intent-to-treat（－）

略語	略語内容
iv	Intravenous（静脈内［投与］）
K_i	Inhibition constant（阻害定数）
LPV/RTV	Lopinavir/Ritonavir（ロピナビル／リトナビル）
MATE	Multidrug and toxin extrusion（多剤・毒性化合物排出蛋白）
MCFG	Micafungin（ミカファンギン）
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease（－）
MEC	Minimum effective concentration（最小有効濃度）
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities（ICH 国際医薬用語集）
MFC	Minimum fungicidal concentration（最小殺真菌濃度）
MIC	Minimum inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）
$MIC_{50/90}$	50%/90% Minimum inhibitory concentration（50%/90%の菌株の発育を阻止した MIC）
mITT	Modified ITT（修正 ITT）
MPA	Mycophenolic acid（ミコフェノール酸）
MPAG	Glucuronide metabolite of MPA（ミコフェノール酸のフェノール性水酸基グルクロン酸抱合体代謝物）
myITT	Mycological ITT（－）
OATP	Organic anion-transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OCT	Organic cation transporters（有機カチオントランスポーター）
$P450_{14DM}$	Cytochrome P450 dependent lanosterol-14 alpha-demethylase（チトクローム P450 依存性ラノステロール-14α-脱メチル化酵素）
PD	Pharmacodynamics（薬力学）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
po	Per Os（経口［投与］）
PSCZ	Posaconazole（ポサコナゾール）
PT	Preferred term（基本語）
QD	Quaque Die（1 日 1 回［投与］）
QTc	QT interval corrected for heart rate（corrected QT：補正した QT 間隔）
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericia formula（Fridericia の補正式を用いて補正した QT 間隔）
RMP	Risk management plan（医薬品リスク管理計画）
SD	Sprague-Dawley（ラットの系統名）
SOC	System organ class（器官別大分類）
T1/2	Elimination half-life（消失半減期）
Tmax	Time of the observed maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
UDP	Uridine diphosphate（ウリジン二リン酸）
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferases（ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素）
Vd	Volume of distribution（分布容積）
VRCZ	Voriconazole（ボリコナゾール）
Vss	Volume of distribution at steady state（定常状態での分布容積）
イサブコナゾール	・本薬の活性代謝物 ・イサブコナゾールを活性物質とする医薬品の一般名称
本剤	イサブコナゾニウム硫酸塩を有効成分として含有する抗真菌薬。凍結乾燥製剤とカプセル剤の 2 つの製剤がある（販売名：クレセンバ）
本薬	イサブコナゾニウム硫酸塩

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

クレセンバ点滴静注用 200mg（一般名：イサブコナゾニウム硫酸塩 〔以下、クレセンバ〕）の活性代謝物であるイサブコナゾールは、真菌細胞膜の主構成成分であるエルゴステロール生合成に不可欠な $P450_{14DM}$（チトクローム P450 依存性ラノステロール 14α 脱メチル化酵素）を阻害するアゾール系抗真菌薬である。しかし、イサブコナゾールを経口剤または注射剤として開発するには水溶液中の溶解度と安定性に課題があったことから、水溶性の向上ならびに水溶液中の安定性の改善を目的とし、さらにイサブコナゾールへも定量的に変換可能な構造をもつプロドラッグとして、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩が F. Hoffmann La Roche, Ltd. (スイス)により創製された。その後品質向上を目的としてイサブコナゾニウム硫酸塩が Basilea Pharmaceutica International Ltd（スイス）により創製され、旭化成セラピューティクス株式会社は、国内において Basilea Pharmaceutica International Ltd より導入したクレセンバを開発した。

イサブコナゾールは、全身性、皮下及び表在性真菌症に関与するアゾール耐性真菌株を含む国内外で分離された真菌（アスペルギルス属、ムーコル目、クリプトコックス属及びカンジダ属 等）に対して、*in vitro* 抗真菌作用を示した。また、*in vivo* 試験では、播種性及び侵襲性肺アスペルギルス症、ムーコル症、並びに播種性カンジダ症の動物モデルにおいて、イサブコナゾニウム硫酸塩は臓器内生菌数を減少させ、生存率を改善した。

海外では、投与経路の異なる 2 種類（凍結乾燥製剤：点滴静脈内投与、カプセル剤：経口投与）の製剤として開発され、主に 9766-CL-0104 試験（アスペルギルス種又は他の糸状菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者を対象とした国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、非劣性、第Ⅲ相試験；SECURE 試験）、及び 9766-CL-0103 試験（腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症患者、もしくは稀な糸状菌、酵母又は二形性真菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者を対象とした国際共同、非盲検、非対照、第Ⅲ相試験；VITAL 試験）の成績に基づいて、2015 年 3 月に米国（Astellas Pharma Inc.、適応症：「侵襲性アスペルギルス症」及び「侵襲性ムーコル症」）、同年 10 月に欧州（Basilea Pharmaceutica International Ltd , Allschwil、適応症：「侵襲性アスペルギルス症」及び「アムホテリシン B による治療が不適切な患者におけるムーコル症」）で承認を取得した（商品名：CRESEMBA）。

国内では、第Ⅰ相試験（AK1820-101 試験）で日本人の薬物動態を、第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）では、日本人深在性真菌症患者を対象として、2 つの海外第Ⅲ相試験と類似したデザイン（コホート A：侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症、コホート B：ムーコル症、クリプトコックス症）で安全性及び有効性を検討した。これらの成績に基づいてクレセンバの製造販売承認申請を行い、「下記の真菌症の治療　アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性進行性肺アスペルギルス症、単純性肺アスペルギローマ）、ムーコル症、クリプトコックス症（肺クリプトコックス症、播種性クリプトコックス症（クリプトコックス脳髄膜炎を含む））」の効能・効果で 2022 年 12 月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

(1) アスペルギルス症に対する治療効果を示した。

＜侵襲性アスペルギルス症＞

アスペルギルス種又は他の糸状菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者に対する一次治療効果を検討した海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験；SECURE 試験）において、主要評価項目である 42 日目までの全死因死亡率で、ボリコナゾールに対する本剤の非劣性が検証された（調整後群間差－1.0%［95%信頼区間－7.759,5.683］；95%信頼区間上限値が非劣性マージン 10%未満）※。

＜慢性肺アスペルギルス症＞

日本人深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）において、投与終了時の総合効果の有効率は 82.7%（43/52 例）であった。

※本臨床成績には、国内の承認内容とは異なる菌種の結果が含まれる。

［「Ⅴ.5.（4）1）有効性検証試験」の項参照］

(2) ムーコル症に対する治療効果を示した。

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、酵母又は二形性真菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0103 試験；VITAL 試験）において、ムーコル症患者における投与終了時の総合効果の有効率は 31.4%（11/35 例）であった。

［「Ⅴ.5.（4）1）有効性検証試験」の項参照］

(3) クリプトコックス症に対する治療効果を示した。

国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）において、クリプトコックス症患者における投与終了時の総合効果の有効率は 90.0%（9/10 例）であった。

［「Ⅴ.5.（4）1）有効性検証試験」の項参照］

(4) 患者の状態や治療経過に応じて剤形の切り替えが可能である。

本剤の剤形は、カプセル剤（40 mg、100 mg 製剤）と注射剤の 2 種類である。

［「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照］

(5) 用法及び用量

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

［「Ⅴ.3.用法及び用量」の項参照］

(6) 安全性

重大な副作用として、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、肝機能障害［肝機能検査異常（13.7%）、肝機能異常（6.8%）、肝損傷（1.4%）、肝炎（頻度不明）］、急性腎障害（1.4%）、腎不全（頻度不明）、ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）が報告されている。

［「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照］

副作用については、電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ.6.RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	有	「ⅩⅢ.備考」の項参照
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 5 年 3 月 14 日　保医発 0314 第 4 号） 使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 6 年 11 月 19 日　保医発 1119 第 11 号） （「Ⅹ.14.保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・肝機能障害 ・急性腎障害・腎不全 ・ショック、アナフィラキシー	・皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群） ・催奇形性 ・悪性腫瘍 ・QT 短縮	該当なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
・ムーコル症及びクリプトコックス症に対する有効性 ・薬剤耐性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査 ・クレセンバ®カプセル 100mg 及びクレセンバ®点滴静注用 200mg 特定使用成績調査：アスペルギルス症に対する安全性の確認 ・クレセンバ®カプセル 100mg 及びクレセンバ®点滴静注用 200mg 特定使用成績調査：ムーコル症及びクリプトコックス症に対する安全性、有効性の確認
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
・クレセンバ®カプセル 100mg 及びクレセンバ®点滴静注用 200mg 特定使用成績調査：ムーコル症及びクリプトコックス症に対する安全性、有効性の確認 ・クレセンバ®カプセル 100mg 及びクレセンバ®点滴静注用 200mg 特定使用成績調査：国内臨床分離株の薬剤感受性の確認

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
・添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
・市販直後調査における情報提供 ・医療従事者向け資材（本剤の催奇形成リスクを踏まえた適正使用に関する資材）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

クレセンバ®点滴静注用 200mg

(2) 洋名

CRESEMBA® for i.v. infusion

(3) 名称の由来

非公開

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

イサブコナゾニウム硫酸塩（JAN）

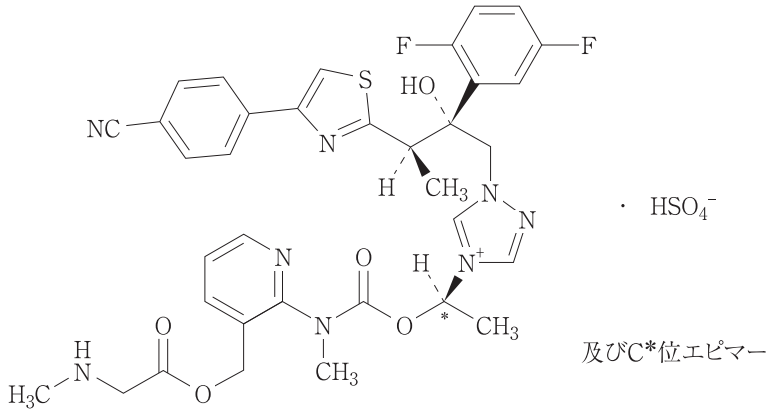
(2) 洋名（命名法）

Isavuconazonium Sulfate（JAN）

(3) ステム（ｓｔｅｍ）

全身性抗真菌剤、ミコナゾール誘導体：-conazole（活性本体）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{35}H_{36}F_2N_8O_9S_2$

分子量：814.84

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：ISCZ（イサブコナゾール）

記号番号：AK1820、BAL8557

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の粉末

(2) 溶解性

イサブコナゾニウム硫酸塩の溶解度（20℃±5℃）

溶媒 等	溶解度
水	>1.0 g/mL（溶けやすい）
無水エタノール	28 mg/mL（やや溶けにくい）
メタノール	>1.0 g/mL（溶けやすい）
ジメチルスルホキシド	>1.0 g/mL（溶けやすい）
pH1	>1.0 g/mL（溶けやすい）
pH3	>1.0 g/mL（溶けやすい）
pH5[a)]	>1.0 g/mL（溶けやすい）
pH7[b)]	>1.0 g/mL（溶けやすい）

a) 24 時間後に分解が見られた。
b) 24 時間後にかなりの分解が見られた。

(3) 吸湿性

吸湿性あり。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：観測されない（示差走査熱量測定）。

(5) 酸塩基解離定数

電位差変曲点の 1 つは pH7.3 に確認される。また、外挿によってもう 1 つの変曲点が pH2.0 に確認される（滴定法）。

(6) 分配係数

イサブコナゾニウム硫酸塩は、1-オクタノールには全く溶けず（≦0.2 μg/mL）、一方で水には非常によく溶ける（≧1 g/mL）。そのため、イサブコナゾニウムはほぼ全量が水層に分配される。イサブコナゾニウムの分配係数は、計算上−1.31 であった。

(7) その他の主な示性値

旋光度（10 mg/mL メタノール溶液）：−12°（20℃）
pH（1%(w/v)）：2.1

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	−20℃	一次包装：ポリエチレン袋 二次包装：乾燥剤入りのラミネート加工アルミニウム袋	36 ヵ月	規格内
苛酷試験（熱）	25℃		3 ヵ月	純度試験に変化を認め規格外となった。
苛酷試験（光）	曝光 25℃低湿度	開放系	ICH Q1B option2 に従う	規格内

測定項目：性状、確認試験、純度試験、定量法 等
ICH Q1B option2：総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギーとして 200 W・hr/m^2 以上

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：液体クロマトグラフィー
　　赤外吸収スペクトル測定法
定量法：液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	クレセンバ点滴静注用 200mg
性状	白色から黄色の固体又は粉末

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

pH：1.3～1.9（注射用水 5 mL で溶解したとき。）

浸透圧：約 289 mOsmol/kg（注射用水 5 mL で溶解後、生理食塩液 250 mL で希釈したとき。）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	クレセンバ点滴静注用 200mg
有効成分	1 バイアル中 イサブコナゾニウム硫酸塩 395.0 mg （イサブコナゾールとして 212 mg 注 1)）
添加剤	1 バイアル中 D-マンニトール 101.8 mg、pH 調整剤

注 1)注射用水 5 mL で溶解後、生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 250 mL で希釈して投与する場合、その薬液はイサブコナゾールとして 200 mg を含む。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし。

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

該当しない。

5. 混入する可能性のある夾雑物

本薬の類縁物質及び加水分解物

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		5℃	ガラスバイアル及びゴム栓	48 ヵ月	規格内
加速試験		25℃/60%RH		6 ヵ月	純度試験に変化を認め、一部のロットで規格外となった。
使用時安定性試験	溶解後	5℃		24 時間	規格内
		室温（成り行き）		6 時間	規格内
	希釈後	5℃	輸液バッグ	24 時間	判定基準に適合（インラインフィルターろ過後）
		室温（成り行き）		6 時間	判定基準に適合（インラインフィルターろ過後）
苛酷試験（熱及び湿度）		40℃/75%RH	ガラスバイアル及びゴム栓	2 ヵ月	純度試験、定量法に変化を認め、規格外となった。
苛酷試験（湿度）		25℃/75%RH		2 ヵ月	規格内
苛酷試験（光）		10℃ ICH Q1B option2 に従う			規格内

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法 等
ICH Q1B option2：総照度 120 万 lx・hr 以上、総近紫外放射エネルギーとして 200 W・hr/m^2 以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：「Ⅷ.11.適用上の注意 14.1.1」及び「Ⅷ.11.適用上の注意 14.1.2」の項参照。
溶解後及び希釈後の安定性：「Ⅳ.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

配合変化の可能性があるため本剤の希釈には、日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を使用すること。他の製剤とは混合しないこと。[「Ⅷ.11.適用上の注意 14.1.3」及び「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」の項参照]

9. 溶出性

該当しない。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

10 バイアル

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

ガラスバイアル	材質：無色ホウ珪酸ガラス
ゴム栓	材質：ブチルゴム、テフロンコート
キャップ	材質：アルミニウム、ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. その他

該当しない。

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記の真菌症の治療

○アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性進行性肺アスペルギルス症、単純性肺アスペルギローマ）

○ムーコル症

○クリプトコックス症（肺クリプトコックス症、播種性クリプトコックス症（クリプトコックス脳髄膜炎を含む））

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

本剤を投与する前に、原因真菌を分離及び同定するための真菌培養、病理組織学的検査等の他の検査のための試料を採取すること。培養等の検査の結果が得られる前に薬物療法を開始する場合でも、検査の結果が明らかになった時点でそれに応じた抗真菌剤による治療を再検討すること。

＜解説＞

深在性真菌症の治療における適切な治療選択のための一般的な注意事項として設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

＜解説＞

本剤の用法・用量は海外と同様であり、2 つの海外第Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験の試験成績に基づいて設定した。本剤のカプセル剤と点滴静注用の投与量及び投与のタイミングは同様であり、薬物動態の類似性から、医師の判断でカプセル剤と点滴静注用との切り替えが可能である。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 海外における用法・用量の設定根拠

侵襲性アスペルギルス症及びムーコル症は、生命を脅かす真菌感染症であり、迅速に有効血中濃度に到達させる必要があったため、海外第Ⅲ相試験の用法・用量は、アスペルギルス属の疫学的カットオフ値（1～2 mg/L）を上回るトラフ濃度を負荷投与により迅速に得られるように、「イサブコナゾールとして 200 mg を約 8 時間おきに 6 回負荷投与、その後 200 mg を 1 日 1 回維持投与」とされた。また、ムーコル症には標的曝露量及び用量選択の指針となる薬力学モデルが存在しないため、侵襲性アスペルギルス症に準じた用法・用量が用いられた。

海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験、9766-CL-0103 試験）の結果、侵襲性アスペルギルス症及びムーコル症に対する有効性及び良好な忍容性が認められたことから、本剤の用法・用量として米国及び欧州で承認され、海外では同一の用法・用量で承認されている。

2) 国内における用法・用量の検討

本邦における本剤の用法・用量は、人種間の薬物動態及び内因性／外因性民族的要因の影響を考慮し、海外の用法・用量に基づいて設定された。

① 人種間の薬物動態の類似性

国内外の第 I 相試験（AK1820-101 試験、9766-CL-0041 試験、9766-CL-0017 試験）の成績を比較した結果、日本人健康成人男性の全身曝露量は、外国人健康成人男性に比べてやや高い傾向が認められたものの、本剤の薬物動態は人種間で大きな違いはみられなかった（本剤 200 mg を単回経口投与時の AUCinf：日本人 110.7 μg・hr/mL、欧米人 96.26 μg・hr/mL、反復経口投与時の AUCtau：日本人 153.1 μg・hr/mL、欧米人 121.4 μg・hr/mL）。

また、海外と同じ用法・用量で実施した国内第 I 相試験の有害事象は、すべて既知の事象であり、日本人において全身曝露量の上限閾値を考慮すべき有害事象は認められず、用量調整を要するものではなかった。

国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）を海外の承認用法・用量で実施した結果、健康成人と同様に、日本人患者の全身曝露量は非日本人患者に比べてやや高い傾向がみられ、日本人の母集団薬物動態パラメータ値（クリアランス及び Vss）から推定した日本人患者の AUCss の平均値は、非日本人と比較して 1.3 倍高いことが示された。

しかし、日本人患者の AUCss の予測値は、非日本人患者の予測値と分布の大部分が重なっていたこと、臨床試験で得られた本剤の最高用量（600 mg）を反復投与した際の平均曝露量（AUCss：352.81 μg・hr/mL）より低値であったことから、臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。さらに、イサブコナゾールの曝露量と安全性との間に明確な関連性は認められなかった。

AUC/MIC の目標達成確率の解析では、日本人患者の大部分で薬効を発揮するのに十分な曝露量が得られ、実際に日本人深在性真菌症患者を対象とした AK1820-301 試験で安全性及び有効性が示された。

以上より、海外と同一の用法・用量において、全身曝露量に大きな違いはなく、本剤の有効性及び安全性に対する人種差の影響は小さいと考えられた。

② 内因性／外因性民族的要因の影響

上記に示した薬物動態学的観点からの人種間の類似性のほか、各試験で対象とした疾患の原因菌種（アスペルギルス属、ムーコル目、クリプトコックス属）が国内外で類似していたこと、これらに対する本剤の MIC が国内外の臨床分離株間で同様であったこと、各試験の部分集団解析結果から本剤の有効性に影響する集団が認められなかったことより、内因性民族的要因の影響は受けにくいと考えられた。また、各真菌症の診断及び治療は国内外でほぼ共通していることから、深在性真菌症は外因性民族的要因の影響を受けにくい疾患領域であると考えられた。

以上のように、国内外で薬物動態／薬力学が大きく変わらず、民族的要因の影響を受けにくい疾患領域であることから、本邦における本剤の用法・用量は、海外で承認された用法・用量と同一とすることが妥当と考えられた。さらに、国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）で海外の承認用法・用量を用いた結果、日本人の深在性真菌症（アスペルギルス症、ムーコル症、クリプトコックス症）患者に対する安全性及び有効性が示された。したがって、本剤の日本人深在性真菌症に対する至適用法・用量は、「イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回投与し、6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回投与する」ことが妥当と考えられた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 カプセル剤と注射剤は医師の判断で切り替えて使用することができる。

7.2 投与期間は基礎疾患の状態、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づき設定すること。

＜解説＞

7.1 本剤は、日本人健康成人にイサブコナゾールとして 100 mg[注)]、200 mg、400 mg[注)]（カプセル剤）を投与した際の絶対的経口バイオアベイラビリティが約 82.0～106.5%と高く、経口投与及び点滴静脈内投与ともにほぼ線形な薬物動態を示した。また、非日本人健康成人を対象にイサブコナゾールとして 400 mg[注)]（カプセル剤）を単回経口投与した際の絶対的経口バイオアベイラビリティは約 98%であった。これらのことから、いずれの経路からも投与開始可能であり、患者の全身状態や治療経過（入院・外来など）に応じて、いつでも経口投与から点滴静脈内投与、点滴静脈内投与から経口投与への切り替えが可能である。また、2 つの海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験、9766-CL-0103 試験）の併合解析における経口及び点滴静脈内投与した際の投与経路別の安全性に大きな違いはみられず、日本人を対象に本剤を経口及び点滴静脈内投与した際の投与経路別の安全性においても大きな違いは認められなかった。

以上から、医師の判断で切り替え可能である旨を注意事項として設定した。

7.2 深在性真菌症治療において、適切な投与期間は患者の状態に応じて異なるため、投与期間を決定するための一般的な注意事項として設定した。

注) 本剤の承認された用法・用量は、カプセル剤が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回経口投与する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。」、点滴静注用が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回、1 時間以上かけて点滴静注する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静注する。」である。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜評価資料＞

実施地域	相/主要目的 試験番号	試験 デザイン	対象	例数（例）	試験の概要
日本	第Ⅰ相/PK AK1820-101	単施設 ・パート1：無作為化、二重盲検試験 ・パート2：非盲検試験	健康成人男性（日本人）	パート1 ・本剤：48 ・プラセボ：12 パート2：16	・パート1：本剤100、200、400 mgを単回点滴静脈内投与又は単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。 ・パート2：本剤200 mgを1日3回2日間、その後、1日1回2週間、反復点滴静脈内投与又は反復経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。
	第Ⅰ相/PK AK1820-102	単施設、無作為化、非盲検、2群2期クロスオーバー試験	健康成人男性（日本人）	本剤：70	本剤の0el号製剤2カプセルと3号製剤5カプセルの生物学的同等性試験 各製剤をイサブコナゾールとして200 mg、空腹時に単回経口投与
	第Ⅲ相/E/S AK1820-301	・コホートA：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験 ・コホートB：多施設共同、非盲検、非対照試験	深在性真菌症患者（日本人）	コホートA ・本剤：60 ・VRCZ：30 コホートB：13	・コホートA：侵襲性アスペルギルス症又は慢性肺アスペルギルス症を対象に本剤又はVRCZを最大84日間投与 ・コホートB：ムーコル症又はクリプトコックス症を対象に本剤を最大84日間投与 本剤：1回200 mg（iv又はpo）で負荷投与（1日3回×2日間）後、1日1回で維持投与 VRCZ：負荷投与（1日目に6 mg/kg iv又は300 mg poを2回投与）後、維持投与（4 mg/kg iv又は200 mg poを1日2回投与）[a)]
海外	第Ⅰ相/PK 9766-CL-0017	単施設、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間試験	健康成人（男性及び女性）	本剤200 mg：41 本剤600 mg：39 モキシフロキサシン：40 プラセボ：40	本剤の反復投与が心室再分極に及ぼす影響を評価する。 本剤：200 mgを1日3回、1～2日目に経口投与後、200又は600 mgを3～13日目に1日1回、経口投与 モキシフロキサシン：400 mgを13日目に経口投与 プラセボ：1～13日目に経口投与

実施地域	相/主要目的 試験番号	試験 デザイン	対象	例数（例）	試験の概要
海外	第Ⅲ相/E/S 9766-CL-0104	国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照（ダブルダミー）、非劣性試験	侵襲性真菌症患者	本剤：257 VRCZ：259	アスペルギルス種又は他の糸状菌による侵襲性真菌症の一次治療における有効性について、VRCZ に対する本剤の非劣性を検証する。 （いずれも負荷投与 iv、投与量／方法は国内第Ⅲ相試験と同じ）
	第Ⅲ相/E/S 9766-CL-0103	国際共同、非盲検、非対照試験	侵襲性真菌症患者	本剤：146	侵襲性アスペルギルス症、稀な糸状菌、酵母又は二形性真菌を起因菌とする侵襲性真菌症に対して本剤を最大で 180 日間投与[b)] （投与量／方法は国内第Ⅲ相試験と同じ）

a）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可とした。
b）一部の国では 180 日超の投与を可能とした。
E/S：有効性/安全性、iv：静脈内(点滴静脈内投与)、PK：薬物動態、po：経口、VRCZ：ボリコナゾール

＜参考資料（海外試験のみ）＞

相/ 試験番号	試験 デザイン	対象	例数（例）	試験の概要（目的）
第Ⅰ相/BA 9766-CL-0010	単施設、非盲検、無作為化、2 投与クロスオーバー試験	健康成人男性	本剤：14	本剤の経口及び静脈内投与後の BA を評価する。 本剤 400 mg を空腹時に単回経口／点滴静脈内投与
第Ⅰ相/BA 9766-CL-0013	単施設、非盲検、並行群間、無作為化試験	健康成人男性	本剤：24	本剤の 2 種類の製剤を空腹時又は食後投与したときの薬物動態を評価する。 本剤 400 mg を食後及び空腹時に単回経口投与
第Ⅰ相/BA 9766-CL-0015	単施設、非盲検、無作為化、2 群のクロスオーバー試験	健康成人男性	本剤：26	本剤を単回経口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。本剤 400 mg を食後→空腹時又は空腹時→食後に単回経口投与
第Ⅰ相/PK 9766-CL-0001	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	健康成人男性	本剤：15 プラセボ：8	本剤を単回漸増経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。 100、200 又は 400 mg を空腹時に単回経口投与
第Ⅰ相/PK 9766-CL-0002	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	健康成人男性	本剤：18 プラセボ：6	本剤を単回漸増点滴静脈内投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。 40、80 又は 160 mg を食後に単回点滴静脈内投与

相/ 試験番号	試験 デザイン	対象	例数（例）	試験の概要（目的）
第 I 相/PK 9766-CL-0003	単施設、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験	健康成人男性	・本剤：経口、静脈内各 12 ・プラセボ：経口、静脈内各 4	本剤を経口及び点滴静脈内反復投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。 50 又は 100 mg を 21 日間、空腹時に経口投与 40 又は 80 mg を 14 日間、空腹時に点滴静脈内投与
第 I 相/PK 9766-CL-0038	単施設、非盲検試験（パート 1：クロスオーバー、パート 2：並行群間）	健康成人（中国人）	パート 1：12 パート 2：24	本剤を単回／反復投与したときの薬物動態を評価する。 パート 1：本剤 200 mg を 1 及び 30 日目に経口／点滴静脈内投与 パート 2：本剤 200 mg を 12 日間、経口／点滴静脈内投与
第 I 相/PK 9766-CL-0016	単施設、非盲検、マスバランス試験	健康成人男性	^{14}C-標識イサブコナゾール：7	^{14}C-標識イサブコナゾールを単回経口投与したときの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する。 ^{14}C-標識イサブコナゾール 200 mg を単回経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0050	単施設、非盲検、マスバランス試験	健康成人男性	^{14}C-標識イサブコナゾール：6	^{14}C-標識イサブコナゾールを単回点滴静脈内投与したときの薬物動態を評価する。 ^{14}C-標識イサブコナゾール 200 mg を単回点滴静脈内投与
第 I 相/PK 9766-CL-0041	単施設、非盲検、並行群間試験	健康な高齢者及び非高齢者	本剤：48 ・高齢者：24 ・非高齢者：24	本剤を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす年齢の影響を評価する。 本剤 200 mg を空腹時に単回経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0008	単施設、非盲検、並行群間試験	健康成人及び肝硬変被験者	経口/静脈内：48 ・正常：8/8 ・軽度：8/8 ・中等度：8/8	本剤を単回投与したときの薬物動態に及ぼす肝機能障害（軽度／中等度のアルコール性肝硬変患者）の影響を評価する。 本剤 100 mg を空腹時に単回経口／点滴静脈内投与 リドカイン 1 mg/kg を静脈内投与（代謝能評価のため）
第 I 相/PK 9766-CL-0014	単施設、非盲検、並行群間試験	健康成人及び肝硬変被験者	経口/静脈内：48 ・正常：8/8 ・軽度：8/8 ・中等度：8/8	本剤を単回投与したときの薬物動態に及ぼす肝機能障害（慢性 B/C 型肝炎による軽度／中等度の肝硬変患者）の影響を評価する。 本剤 100 mg を空腹時に単回経口／点滴静脈内投与 リドカイン 1 mg/kg を静脈内投与（代謝能評価のため）

相/ 試験番号	試験 デザイン	対象	例数（例）	試験の概要（目的）
第 I 相/PK 9766-CL-0018	パート 1：単施設、パート 2：多施設共同、非盲検、2 パート、並行群間試験	健康成人及び腎機能障害者	パート 1：20 ・正常者：9 ・ESRD：11 パート 2：29 ・正常/軽度/中等度：各 8 ・重度：5	パート 1：本剤を単回点滴静脈内投与したときの薬物動態に及ぼす ESRD の影響を評価する（透析前後の影響を含む）。 パート 2：本剤を単回点滴静脈内投与したときの薬物動態に及ぼす腎機能障害（軽度～重度）の影響を評価する。 本剤 200 mg を単回点滴静脈内投与 ［ESRD は透析後（1 日目）と透析前（15 日目）の 2 回投与］
第 I 相/PK 9766-CL-0005	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	健康成人男性	本剤：52 ケトコナゾール：26 リファンピシン：26	本剤とケトコナゾール又はリファンピシンを併用投与したときの DDI を評価する。 本剤：1 日目 400 mg、2 日目以降 100 mg を経口投与 ケトコナゾール：200 mg を 1 日 1 回本剤と併用投与 リファンピシン：600 mg を 1 日 1 回本剤と併用投与
第 I 相/PK 9766-CL-0006	単施設、反復投与、非盲検試験	健康成人男性	本剤：12 ワルファリン：12	本剤とワルファリンの併用投与時の DDI を評価する。 本剤：9 日目 400 mg、10～36 日目 100 mg を経口投与 ワルファリン：10 mg を 1 及び 29 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0007	単施設、非盲検、反復投与、クロスオーバー試験	健康成人男性	本剤：52 シクロスポリン：26 タクロリムス：26	本剤とシクロスポリン又はタクロリムスを併用投与したときの DDI を評価する。 本剤：8 日目 400 mg、9～27 日目 100 mg を経口投与 タクロリムス：5 mg を 1 及び 22 日目に経口投与 シクロスポリン：300 mg を 1 及び 22 日目に経口投与

相/ 試験番号	試験 デザイン	対象	例数（例）	試験の概要（目的）
第 I 相/PK 9766-CL-0009	単施設、非盲検、単回投与、クロスオーバー試験	健康成人男性	本剤：36 ケトコナゾール：12 インジナビル：12 シクロスポリン A：12	本剤とケトコナゾール、インジナビル又はシクロスポリン A を併用投与したときの潜在的な DDI を評価する。 本剤：400 mg を 1 日目及び 15／36 日目に経口投与 ケトコナゾール：200 mg を 36 日目に経口投与 インジナビル：800 mg を 1 及び 15 日目に経口投与 シクロスポリン A：300 mg を 1 及び 15 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0011	単施設、非盲検、反復投与、単群試験	健康成人男性	本剤：27 オメプラゾール：27 （併用解析 26）	本剤とオメプラゾールの併用投与時の DDI を評価する。 本剤：200 mg を 9～23 日目に経口投与 [a)] オメプラゾール：40 mg を 1 及び 23 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0012	単施設、反復投与、非盲検試験	健康成人男性	本剤：26 シロリムス：26	本剤とシロリムスの併用投与時の DDI を評価する。 本剤：200 mg を 22～44 日目に経口投与 [a)] シロリムス：1 mg を 1 及び 35 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0020	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：21 シロリムス：22 （併用解析 21）	本剤の反復投与がシロリムス単回投与後の DDI に及ぼす影響を評価する。 本剤：200 mg を 22～34 日目に経口投与 [a)] シロリムス：2 mg を 1 及び 26 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0021	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：22 タクロリムス：24 （併用解析 21）	本剤の反復投与がタクロリムス単回投与後の DDI に及ぼす影響を評価する。 本剤：200 mg を 16～28 日目に経口投与 [a)] タクロリムス：5 mg を 1 及び 20 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0022	単施設、非盲検、単一順序クロスオーバー試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：21 シクロスポリン：24 （併用解析 19）	本剤の反復投与がシクロスポリン単回投与後の DDI に及ぼす影響を評価する。 本剤：200 mg を 11～18 日目に経口投与 [a)] シクロスポリン：300 mg を 1 及び 15 日目に経口投与

相/ 試験番号	試験 デザイン	対象	例数（例）	試験の概要（目的）
第 I 相/PK 9766-CL-0023	単施設、非盲検、単一順序クロスオーバー試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：23 ミダゾラム：23 （併用解析 22）	本剤がミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する。 本剤：200 mg を 3～13 日目に経口投与 a) ミダゾラム：3 mg を 1 及び 12 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0024	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：21 プレドニゾン：21 （併用解析 20）	本剤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。 本剤：200 mg を 5～10 日目に経口投与 a) プレドニゾン：20 mg を 1 及び 9 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0025	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：21 ジゴキシン：24 （併用解析 21）	本剤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。 本剤：200 mg を 15～26 日目に経口投与 a) ジゴキシン：0.5 mg を 1 及び 19 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0027	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：22 メサドン：23 （併用解析 22）	本剤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。 本剤：200 mg を 16～28 日目に経口投与 a) メサドン：10 mg を 1 及び 20 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0030	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：23 ミコフェノール酸モフェチル：24 （併用解析 22）	本剤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。 本剤：200 mg を 9～16 日目に経口投与 a) ミコフェノール酸モフェチル：1 g を 1 及び 13 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0031	単施設、非盲検、逐次投与試験	閉経後の健康な女性	本剤：23 エチニルエストラジオール／ノルエチンドロン：24 （併用解析 23）	本剤の反復投与がエチニルエストラジオール及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。 本剤：200 mg を 9～16 日目に経口投与 a) エチニルエストラジオール／ノルエチンドロン：35 μg／1 mg を 1 及び 13 日目に経口投与

相/ 試験番号	試験 デザイン	対象	例数（例）	試験の概要（目的）
第 I 相/PK 9766-CL-0033	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人男性	本剤：20 ワルファリン：20	本剤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。 本剤：200 mg を 16～28 日目に経口投与 a) ワルファリン：20 mg を 1 及び 20 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0035	単施設、2 パート、非盲検、反復投与、3 群並行群間試験	健康成人（男性及び女性）	パート 1 ・本剤：6 ・本剤＋LPV/RTV：7 パート 2 ・本剤：18 ・LPV/RTV：19 ・本剤＋LPV/RTV：18	本剤の反復投与がロピナビル／リトナビル（LPV/RTV）反復投与後の薬物動態に及ぼす影響及びその反対の投与方法による影響を評価する。 ・パート 1：本剤 100 mg を 13 日間、本剤 100 mg ＋ LPV/RTV400/100 mg を 13 日間併用経口投与 b) ・パート 2：本剤 200 mg を 13 日間、LPV/RTV400/100 mg を 13 日間、本剤 200 mg ＋ LPV/RTV400/100 mg を 13 日間併用経口投与 a)
第 I 相/PK 9766-CL-0040	単施設、非盲検、無作為化、2 群並行群間試験	健康成人（男性及び女性）	第 1 群：12 第 2 群：12	定常状態のケトコナゾールが本剤単回投与後の薬物動態に及ぼす影響を評価する。 第 1 群：本剤 200 mg を単回経口投与 第 2 群：ケトコナゾール 200 mg を 1～24 日目に経口投与し、4 日目に本剤 200 mg を併用単回経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0042	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：24 デキストロメトルファン：24 （併用解析 23）	本剤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。 本剤：200 mg を 6～12 日目に経口投与 a) デキストロメトルファン：30 mg を 1 及び 10 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0043	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：24 アトルバスタチン：24	本剤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。 本剤：200 mg を 8～15 日目に経口投与 a) アトルバスタチン：20 mg を 1 及び 12 日目に経口投与

相/ 試験番号	試験 デザイン	対象	例数（例）	試験の概要（目的）
第 I 相/PK 9766-CL-0044	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：24 ブプロピオン：24	本剤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。 本剤：200 mg を 8～20 日目に経口投与 a) ブプロピオン：100 mg を 1 及び 15 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0051	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：23 メトホルミン：24 （併用解析 21）	本剤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。 本剤：200 mg を 4～9 日目に経口投与 a) メトホルミン：850 mg を 1 及び 8 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0052	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人男性	本剤：24 メトトレキサート：24 （併用解析 23）	本剤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る。 本剤：200 mg を 4～9 日目に経口投与 a) メトトレキサート：7.5 mg を 1 及び 8 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0053	単施設、非盲検、逐次投与試験	健康成人男性	本剤：24 レパグリニド：24 カフェイン：24 （併用解析 22）	本剤の反復投与がレパグリニド又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。 本剤：200 mg を 5～17 日目に経口投与 a) レパグリニド：0.5 mg を 1 及び 14 日目に経口投与 カフェイン：200 mg を 3 及び 16 日目に経口投与
第 I 相/PK 9766-CL-0054	単施設、無作為化、非盲検、2 群並行群間試験	健康成人男性	第 1 群：12 第 2 群：12	エソメプラゾールの反復投与が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価する。 第 1 群：本剤 200 mg を 1～5 日目に経口投与 a) 第 2 群：エソメプラゾール 40 mg を 1～10 日目に経口投与し、6～10 日目に本剤 200 mg と併用経口投与 a)

相/ 試験番号	試験 デザイン	対象	例数（例）	試験の概要（目的）
第Ⅰ相/PK 9766-CL-0004	単施設、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ及び実薬対照、反復投与試験	健康成人（男性及び女性）	本剤：41 プラセボ：41 モキシフロキサシン：82	本剤の 2 つの異なる投与方法（経口及び点滴静脈内投与）が QTc 測定に及ぼす影響を評価する。 本剤：100、150、200、250、300 又は 400 mg を 4～10 及び 12～18 日目（最初の 3 日間に負荷用量）に経口投与、100 又は 150 mg を 11 及び日 19 日目に点滴静脈内投与 プラセボ：本剤と同様に経口投与、点滴静脈内投与 モキシフロキサシン：400 mg を 1 日目に単回経口投与
第Ⅱ相/E/S 9766-CL-0101	多施設共同、無作為化、二重盲検、比較試験	合併症を伴わない食道カンジダ症患者	本剤：121 FLCZ：38	本剤の有効性及び安全性を FLCZ と比較する。 A 群：本剤 200 mg（1 日目）＋ 50 mg（2 日目～投与終了時） B 群：本剤 400 mg（1、7、14、21 日目） C 群：本剤 400 mg（1 日目）＋ 100 mg（2 日目～投与終了時） D 群：FLCZ200 mg（1 日目）＋ 100 mg（2 日目～投与終了時） 14 日間あるいは 21 日間、経口投与
第Ⅱ相/E/S 9766-CL-0102	多施設共同、非盲検、逐次群、用量漸増試験	化学療法施行中の急性骨髄性白血病患者	本剤：23	本剤の有効性及び安全性を評価する（予防投与試験）。 低用量群：400/200/200 mg（1 日目）、200/200 mg（2 日目）、200 mg/日（3 日目～投与終了時）を点滴静脈内投与 高用量群：800/400/400 mg（1 日目）、400/400 mg（2 日目）、400 mg/日（3 日目～投与終了時）を点滴静脈内投与 投与期間：最大 28 日間

a) 本剤は、投与開始の 2 日間に 200 mg を 1 日 3 回投与（負荷投与）し、3 日目以降に 200 mg を 1 日 1 回投与した。
b) 本剤は、投与開始の 2 日間に 100 mg を 1 日 3 回投与（負荷投与）し、3 日目以降に 100 mg を 1 日 1 回投与した。
BA：バイオアベイラビリティ、DDI：薬物間相互作用、E/S：有効性/安全性、ESRD：末期腎不全、FLCZ：フルコナゾール、PK：薬物動態

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験（国内第 I 相試験：AK1820-101 試験[1,2]）

① 単回投与

日本人健康成人男性 60 例に、本剤 100[注)]、200、400 mg[注)] 又はプラセボを単回経口投与又は 1 時間（400 mg[注)] は 2 時間）かけて単回点滴静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験を実施した（本剤群各 8 例、プラセボ群各 2 例）。

有害事象は、プラセボ群で経口投与 1/6 例及び点滴静脈内投与 0/6 例、200 mg 群で経口投与 1/8 例及び点滴静脈内投与 2/8 例、400 mg[注)] 群で経口投与 1/8 例及び点滴静脈内投与 4/8 例に認められ、いずれも軽度であった。100mg[注)] 群では認められなかった。死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象[a)] は認められなかった。副作用は、400 mg[注)] 群の点滴静脈内投与の尿中血陽性 1 例であった。

以上より、本剤 100[注)]、200 又は 400 mg[注)] を単回経口投与又は単回点滴静脈内投与したときの日本人健康成人男性における忍容性は良好であった。

a) 投与中止に至った有害事象、治験中止に至った有害事象

② 反復投与

日本人健康成人男性 16 例に、本剤 200 mg を 1 日 3 回（8 時間ごと）2 日間、その後 1 日 1 回 2 週間、反復経口投与又は 1 時間かけて反復点滴静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検試験を実施した（本剤群各 8 例）。

有害事象は、経口投与で 2/8 例、点滴静脈内投与で 7/8 例に認められ、いずれも軽度であった。死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象[a)] は認められなかった。

副作用は、経口投与で頭痛 1 例、点滴静脈内投与で注入部位反応 7 例及び頭痛 1 例であった。

以上より、本剤 200 mg を 1 日 3 回 2 日間、その後、1 日 1 回 2 週間、反復経口投与又は反復点滴静脈内投与したときの日本人健康成人男性における忍容性は良好であった。

a) 投与中止に至った有害事象、治験中止に至った有害事象

2) QT/QTc 評価試験（外国人データ、海外第 I 相試験：9766-CL-0017 試験[3,4]）

外国人健康成人 160 例を対象に、本剤 200 mg を 1 日 3 回（約 8 時間ごと）2 日間経口投与後、3～13 日目に 200 mg 又は 600 mg[注)] を 1 日 1 回反復経口投与し、対照群としてプラセボ（1～13 日目の 13 日間）及びモキシフロキサシン（陽性対照、1～12 日目はプラセボ、13 日目にモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与）を経口投与した際の心室再分極に及ぼす影響を評価する無作為化、二重盲検（モキシ

注) 本剤の承認された用法・用量は、カプセル剤が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回経口投与する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。」、点滴静注用が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回、1 時間以上かけて点滴静注する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静注する。」である。

フロキサシンを除く）、プラセボ及び実薬対照試験を実施した。最大用量投与時の忍容性も評価した。

本剤両投与群において、ベースラインで調整した[a)] QTcF 間隔（Fridericia の補正式によって補正した QT 間隔）の平均値のプラセボ群との差の最大値は、200 mg 群で−13.10 msec（90%CI：−17.07,−9.13）、600 mg[注)] 群で−24.56 msec（90%CI：−28.71,−20.41）であり、いずれも投与 2 時間後であった。なお、本剤群においてベースラインから 30 msec を超える QTcF 延長を示した被験者は認められなかった。［「Ⅷ.6.（1）合併症・既往歴等のある患者」及び「Ⅸ.1.（2）安全性薬理試験」の項参照］

副作用発現率が本剤 600 mg[注)] 群で 87.2％（34/39 例）、本剤 200 mg 群で 41.5％（17/41 例）、プラセボ群で 37.5％（15/40 例）、モキシフロキサシン群で 20％（8/40 例）であった。本剤 600 mg[注)] 群で 200 mg 群と比較して発現頻度が高かった有害事象は、頭痛、浮動性めまい、錯感覚、傾眠、注意力障害、味覚異常、口内乾燥、下痢、口の感覚鈍麻、嘔吐、ほてり、不安、落ち着きのなさ、動悸、頻脈、羞明、関節痛であった。また、投与中止に至った有害事象は本剤 600 mg[注)] 群に認められ、発現率は 17.9％（7/39 例）であった。［「Ⅷ.10.過量投与」の項参照］

a）心電図パラメータ［QTcF、QT、心電図 PR 間隔、心電図 RR 間隔、心電図 QRS 群又は QRS 間隔及び心拍数］と各パラメータの時間を一致させた。

（3）用量反応探索試験

該当資料なし。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

①国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験[5,6)]）

目的	日本人深在性真菌症患者に対して、本剤を点滴静脈内投与又は経口投与した場合の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	コホート A：多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照試験 コホート B：多施設共同、非盲検、非対照試験
対象／ 目標例数	・コホート A：侵襲性アスペルギルス症及び慢性肺アスペルギルス症*1／90 例（本剤群 60 例、ボリコナゾール群 30 例） ・コホート B：ムーコル症／3 例、クリプトコックス症*2／10 例 ＊1 慢性進行性肺アスペルギルス症、単純性肺アスペルギローマ ＊2 肺クリプトコックス症、播種性クリプトコックス症、クリプトコックス脳髄膜炎

注）本剤の承認された用法・用量は、カプセル剤が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回経口投与する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。」、点滴静注用が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回、1 時間以上かけて点滴静注する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静注する。」である。

主な選択基準	下記と診断された 20 歳以上の患者 ・侵襲性アスペルギルス症：「確定例」、「臨床診断例」又は「可能性例」（「可能性例」については、治験薬投与開始後 7 日以内に「確定例」又は「臨床診断例」の基準を満たすこととした。） ・慢性肺アスペルギルス症：「確定例」又は「臨床診断例」 ・ムーコル症：「確定例」 ・クリプトコックス症：「確定例」又は「臨床診断例」
主な除外基準	・妊娠中又は授乳中の女性の患者 ・アゾール系抗真菌薬又は治験薬の成分に過敏症を有する患者 ・QT/QTc 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、又は 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のある患者 ・登録時に中等度から重度の腎機能障害を有する患者（コホート A で治験薬を注射剤で開始する患者のみ適用） ・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*、麦角アルカロイド*、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*,#、キニジン*、トリアゾラム*、又はセイヨウオトギリソウ等、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（＊はコホート A のみ適用） ＃：国内未承認 ・アスペルギルス属、ムーコル目及びクリプトコックス属以外を起因真菌とする患者 ・治験期間中の生存が困難と考えられる患者 ・有効性及び安全性評価が困難となる基礎疾患、合併症又は全身状態を有する患者 ・ボリコナゾールが無効又は不耐、又は治験薬投与前 14 日以内にボリコナゾールの投与を受けた患者（コホート A のみ適用） ・ボリコナゾール以外の全身性抗真菌薬投与中の患者で、治験薬投与開始までにこれら薬剤の投与を中止できない、又はこれら薬剤により深在性真菌症の症状が改善傾向にある患者（改善又は改善傾向にない場合は、これら薬剤から治験薬への切り替えは可能） ・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） 等
試験方法	治験薬を最大 84 日間投与した。 ・**コホート A**：疾患名（侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症）、体重（40 kg 以下、40 kg 超）を層別因子として、本剤群又はボリコナゾール群に 2：1 で無作為に割り付けた。 ・**コホート B**：全例を本剤群に割り付けた。 治験薬は、点滴静脈内投与又は経口投与で開始し、切り替えは点滴静脈内投与から経口投与のみ可能とした。登録時の診断分類、投与開始 42 日目、84 日目及び投与終了時の治療効果をデータレビュー委員会（DRC）が評価した（コホート A は盲検下で評価）。治験薬投与終了後 28 日間を追跡調査期とし、追跡調査期終了までのすべての有害事象を調査した。 治験薬の投与方法： ・本剤群：負荷投与として注射剤又はカプセル剤 200 mg を約 8 時間おきに 6 回投与し、維持投与として負荷投与終了 12～24 時間後より注射剤又はカプセル剤を 1 日 1 回 200 mg 投与した。注射剤は、最低 1 時間かけて点滴静脈内投与した。 ・ボリコナゾール群：負荷投与として注射剤 6 mg/kg 又は錠剤 300 mg を約 12 時間おきに 2 回投与し、維持投与として負荷投与終了 12～24 時間後より注射剤 4 mg/kg 又は錠剤 200 mg を 1 日 2 回投与した。添付文書の記載事項を参考に投与量を調整し、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。
主要評価項目	・投与開始から投与終了後 35 日目までに有害事象を発現した患者の割合

副次評価項目	・42 日目、84 日目及び投与終了時の総合効果（DRC 判定） ・42 日目、84 日目及び投与終了時の臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果（DRC 判定） ・全死因死亡率　等
安全性評価項目	・有害事象　等
解析計画	解析対象集団 ・無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された患者集団を intent-to-treat（ITT）集団／安全性解析対象集団とした。ITT 集団のうち DRC 判定により、深在性真菌症の「確定例」又は「臨床診断例」と判定された患者集団を modified ITT（mITT）集団とし、mITT 集団を主たる有効性解析対象集団とした。 解析方法 ［主要評価項目］ ・安全性解析対象集団を対象に、コホートごと、DRC による診断名ごと、投与群ごとに投与開始から投与終了後 35 日目までに有害事象を発現した患者の割合を集計した。 ［副次評価項目］ ・mITT 集団を対象に、DRC 判定による各評価時点（42 日目、84 日目、投与終了時）における総合効果、臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果の有効率又は消失率と 95%信頼区間（CI）について、疾患ごと及び投与群ごとに算出した。 慢性肺アスペルギルス症については、慢性進行性肺アスペルギルス症及び単純性肺アスペルギローマ別の有効率を算出した。 ・ITT 集団を対象に、各評価時点（42 日目、84 日目、投与終了時）の全死因死亡率を疾患ごと及び投与群ごとに算出した。 ・DRC 判定による総合効果の各評価時点で欠測が生じた場合は無効、全死因死亡率の各評価時点での生存状況が不明であった場合は死亡と扱った。生存時間解析で追跡不能となった場合は最終評価日を打ち切りとした。

注）DRC は、治験依頼者及び治験責任医師とは独立した感染症専門医及び放射線専門医から構成されるデータレビュー委員会

■患者背景（mITT 集団）

	コホート A				コホート B	
	慢性肺アスペルギルス症		侵襲性アスペルギルス症		ムーコル症	クリプトコックス症
	本剤群（n=52）	VRCZ 群（n=27）	本剤群（n=3）	VRCZ 群（n=1）	本剤群（n=3）	本剤群（n=10）
性別、n（%）						
男性	46（88.5）	23（85.2）	2（66.7）	1（100.0）	3（100.0）	4（40.0）
女性	6（11.5）	4（14.8）	1（33.3）	0	0	6（60.0）
年齢（歳） 中央値 ［範囲］	68.0 ［35-86］	69.0 ［41-88］	56.0 ［54-65］	61.0 ［61-61］	77.0 ［67-82］	68.5 ［24-87］
年齢カテゴリ、n（%）						
≦65 歳	20（38.5）	10（37.0）	3（100.0）	1（100.0）	0	2（20.0）
65 歳＜ ≦75 歳	23（44.2）	9（33.3）	0	0	1（33.3）	4（40.0）
75 歳＜	9（17.3）	8（29.6）	0	0	2（66.7）	4（40.0）
体重（kg） 中央値 ［範囲］	52.90 ［31.0- 81.4］	50.30 ［31.4- 71.7］	60.50 ［54.9- 61.8］	80.25 ［80.3- 80.3］	46.40 ［39.2- 66.3］	64.50 ［38.7- 80.9］

	コホートA				コホートB	
	慢性肺アスペルギルス症		侵襲性アスペルギルス症		ムーコル症	クリプトコックス症
	本剤群（n=52）	VRCZ 群（n=27）	本剤群（n=3）	VRCZ 群（n=1）	本剤群（n=3）	本剤群（n=10）
体重カテゴリ、n（%）						
＜ 40 kg	8（15.4）	5（18.5）	0	0	1（33.3）	2（20.0）
40 kg≦＜ 50 kg	13（25.0）	7（25.9）	0	0	1（33.3）	2（20.0）
50 kg≦	31（59.6）	15（55.6）	3（100.0）	1（100.0）	1（33.3）	6（60.0）
BMI（kg/m²）中央値［範囲］	19.34［12.9–25.4］	17.99［13.0–26.4］	23.58［23.1–24.0］	25.33［25.3–25.3］	16.98［15.6–21.7］	22.97［16.9–33.7］
腎機能障害 a)、n（%）						
非腎機能障害	46（88.5）	20（74.1）	3（100.0）	1（100.0）	3（100.0）	8（80.0）
腎機能障害	6（11.5）	7（25.9）	0	0	0	2（20.0）
基礎疾患あり、n（%）	52（100.0）	27（100.0）	3（100.0）	1（100.0）	3（100.0）	7（70.0）
肺空洞形成	17（32.7）	9（33.3）	0	0	1（33.3）	0
慢性閉塞性肺疾患	16（30.8）	7（25.9）	0	0	0	1（10.0）
肺結核	14（26.9）	12（44.4）	0	0	0	0
治験薬の投与期間（日）b)	本剤群：73.2±25.36 ボリコナゾール群：72.8±26.50				本剤群：68.7±31.29	

a）腎機能障害は eGFR ＜ 60 mL/min/1.73 m² と定義した。　b）平均値±標準偏差
VRCZ：ボリコナゾール、eGFR：推算糸球体濾過量

■結果

（1）投与開始から投与終了後 35 日目までに有害事象を発現した患者の割合（安全性解析対象集団）：主要評価項目

●コホートA

慢性肺アスペルギルス症における有害事象の発現頻度は、本剤群 90.4%（47/52 例）、ボリコナゾール群 92.6%（25/27 例）であった。

侵襲性アスペルギルス症における有害事象の発現頻度は、本剤群 3/3 例、ボリコナゾール群 1/1 例であった。

●コホートB

ムーコル症における有害事象の発現頻度は 3/3 例、クリプトコックス症における有害事象の発現頻度は 90.0%（9/10 例）であった。

(2) 42 日目、84 日目及び投与終了時の総合効果（DRC 判定）／42 日目、84 日目及び投与終了時の臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果（DRC 判定）：副次評価項目

● コホート A

1) 慢性肺アスペルギルス症（mITT 集団）

慢性肺アスペルギルス症に対する DRC 判定による総合効果の有効率は、本剤群及びボリコナゾール群でそれぞれ、42 日目では 78.8%（41/52 例）及び 63.0%（17/27 例）、84 日目では 84.6%（44/52 例）及び 74.1%（20/27 例）、投与終了時では 82.7%（43/52 例）及び 77.8%（21/27 例）であった。これらの症例のうち、慢性進行性肺アスペルギルス症及び単純性肺アスペルギローマの有効率は下表のとおりであった。

慢性肺アスペルギルス症に対する DRC 判定による総合効果の有効率（mITT 集団）
＜全体、サブグループ解析＞

	42 日目		84 日目		投与終了時	
	本剤群	VRCZ 群	本剤群	VRCZ 群	本剤群	VRCZ 群
慢性肺アスペルギルス症						
例数	52	27	52	27	52	27
奏効,n（%）	41(78.8)	17(63.0)	44(84.6)	20(74.1)	43(82.7)	21(77.8)
95%CI	65.3,88.9	42.4,80.6	71.9,93.1	53.7,88.9	69.7,91.8	57.7,91.4
慢性進行性肺アスペルギルス症						
例数	51	26	51	26	51	26
奏効,n（%）	40(78.4)	16(61.5)	43(84.3)	19(73.1)	42(82.4)	20(76.9)
95%CI	64.7,88.7	40.6,79.8	71.4,93.0	52.2,88.4	69.1,91.6	56.4,91.0
単純性肺アスペルギローマ						
例数	1	1	1	1	1	1
奏効,n	1	1	1	1	1	1

総合効果は、臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果に基づき総合的に判定し、奏効、不変、悪化、判定不能の 4 段階のうち、「奏効」を有効とした。
CI：信頼区間、DRC：データレビュー委員会、VRCZ：ボリコナゾール

臨床症状効果及び画像診断効果の有効率、真菌学的効果の消失率は下表のとおりであった。真菌学的効果の消失率が低い理由として、不変・判定不能が多かったためと考えられた。

慢性肺アスペルギルス症に対するDRC判定による臨床症状効果及び画像診断効果の有効率、真菌学的効果の消失率（mITT集団）

	42日目		84日目		投与終了時	
	本剤群	VRCZ群	本剤群	VRCZ群	本剤群	VRCZ群
例数	52	27	52	27	52	27
臨床症状効果						
改善,n（%）	36(69.2)	15(55.6)	38(73.1)	17(63.0)	37(71.2)	18(66.7)
95%CI	54.9,81.3	35.3,74.5	59.0,84.4	42.4,80.6	56.9,82.9	46.0,83.5
画像診断効果						
改善,n（%）	42(80.8)	17(63.0)	42(80.8)	19(70.4)	41(78.8)	20(74.1)
95%CI	67.5,90.4	42.4,80.6	67.5,90.4	49.8,86.2	65.3,88.9	53.7,88.9
真菌学的効果：VRCZ群の評価症例（n=26）						
消失,n（%）	9(17.3)	8(30.8)	14(26.9)	8(30.8)	14(26.9)	9(34.6)
95%CI	8.2,30.3	14.3,51.8	15.6,41.0	14.3,51.8	15.6,41.0	17.2,55.7

臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果は各効果判定基準に従い評価し、それぞれ「改善」、「消失」を有効とした。
CI：信頼区間、DRC：データレビュー委員会、VRCZ：ボリコナゾール

2) 侵襲性アスペルギルス症（mITT集団）

侵襲性アスペルギルス症として組み入れられた6例のうち、2例（可能性例）は投与開始後7日以内に確定例又は臨床診断例の基準を満たさず投与中止（No deep mycosis例扱い）となり、4例（本剤群3例、ボリコナゾール群1例）を評価対象とした。

42日目及び投与終了時のDRC判定による総合効果※は、いずれも本剤群1/3例（部分改善）、ボリコナゾール群1/1例（完全解消）が有効と判定された。

本剤群で有効と判定された1例は、骨髄異形成症候群に対する抗がん剤治療により遷延する好中球減少状態の中で発症した侵襲性アスペルギルス症（臨床診断例）で、肝機能検査値異常のため、62日目に治験薬の投与を中止した。ボリコナゾール群で有効と判定された1例は、ガラクトマンナン抗原値の上昇に伴う、主治医による規定外用量への増量の申し出により、37日目に治験薬の投与を中止した。

また、DRC判定による臨床症状効果※、画像診断効果※、真菌学的効果※は、それぞれ本剤群では42日目で改善、有効、不変、投与終了時（62日目）で解消、有効、推定不変であった。ボリコナゾール群では投与終了時（37日目）で解消、有効、判定不能であった。

※総合効果は臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果に基づき総合的に判定し、完全解消、部分改善、不変、悪化の4段階のうち、「完全解消/部分改善」を有効とした。臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果は、各効果判定基準に従い評価し、それぞれ「解消/改善」、「有効」、「消失/推定消失」を有効とした。

● コホート B

1) ムーコル症（mITT 集団）

ムーコル症 3 例において、DRC 判定による総合効果※は、42 日目、84 日目、投与終了時でいずれも 1 例が有効（部分改善）であった。また、DRC 判定による臨床症状効果※、画像診断効果※、真菌学的効果※は、それぞれ 42 日目で解消、無効（不変）、消失、投与終了時（87 日目）で改善、有効、消失であった。

※総合効果は臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果に基づき総合的に判定し、完全解消、部分改善、不変、悪化の 4 段階のうち、「完全解消/部分改善」を有効とした。臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果は、各効果判定基準に従い評価し、それぞれ「解消/改善」、「有効」、「消失/推定消失」を有効とした。

2) クリプトコックス症（mITT 集団）

クリプトコックス症 10 例は、全例が肺クリプトコックス症であった。DRC 判定による総合効果の有効率は、42 日目、84 日目、投与終了時でいずれも 90.0%（9/10 例）であった。

臨床症状効果及び画像診断効果の有効率、真菌学的効果の消失率は下表のとおりであった。なお、臨床症状効果の DRC 判定（投与終了時）が無効であった 9 例はいずれも「不変」であり、そのうち 7 例は投与開始時と評価時点のいずれにおいても臨床症状を認めず無症状であった。また、真菌学的効果の DRC 判定（投与終了時）が無効であった 8 例のうち 5 例は、投与開始時と評価時点のいずれにおいても真菌学的検査で原因真菌が検出されず「不変」と判定された。残りの 3 例のうち 1 例は評価時点で真菌学的検査の検体（喀痰等）が採取されなかったため、2 例は投与開始時と評価時点で採取検体や検査の種類が異なっていたため「判定不能」と判定された。

クリプトコックス症に対する DRC 判定による総合効果の有効率（mITT 集団）

	42 日目	84 日目	投与終了時
例数（n）	10	10	10
総合効果			
奏効,n（%）	9(90.0)	9(90.0)	9(90.0)
95%CI	55.5,99.7	55.5,99.7	55.5,99.7
臨床症状効果			
改善,n（%）	0(0.0)	1(10.0)	1(10.0)
95%CI	0.0,30.9	0.3,44.5	0.3,44.5
画像診断効果			
改善,n（%）	9(90.0)	9(90.0)	9(90.0)
95%CI	55.5,99.7	55.5,99.7	55.5,99.7
真菌学的効果：評価症例（n=9）			
消失,n（%）	0	1	1

総合効果は臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果に基づき総合的に判定し、奏効、不変、悪化、判定不能の4段階のうち、「奏効」を有効とした。臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果は、各効果判定基準に従い評価し、それぞれ「改善」、「消失」を有効とした。
CI：信頼区間、DRC：データレビュー委員会

(3) 全死因死亡率（ITT集団）：副次評価項目

慢性肺アスペルギルス症及びNo deep mycosisで各1例、侵襲性アスペルギルス症及びムーコル症で各2例の死亡例が認められた。いずれの死亡例も本剤群であり、42日目までの死亡であった。

(4) 安全性（安全性解析対象集団）

●コホートA

副作用は、本剤群では60例中36例（60.0%）、ボリコナゾール群では30例中24例（80.0%）に認められた。主な副作用は、本剤群で肝機能検査値上昇5例（8.3%）、肝機能異常、ほてりが各4例（6.7%）、悪心3例（5.0%）、ボリコナゾール群で肝機能異常、羞明が各7例（23.3%）、視力障害4例（13.3%）、肝機能検査値上昇、色覚異常が各3例（10.0%）、肝障害、悪心、嘔吐、浮動性めまい、霧視、幻視が各2例（6.7%）であった。重篤な副作用は、本剤群4例（6.7%）、ボリコナゾール群1例（3.3%）に認められ、発現事象は、本剤群で胆嚢炎、筋力低下、抗利尿ホルモン不適合分泌、低ナトリウム血症が各1例（1.7%）、ボリコナゾール群で薬物性肝障害、横紋筋融解症が各1例（3.3%）であった。投与中止に至った副作用は、本剤群8例（13.3%）、ボリコナゾール群4例（13.3%）に認められ、発現事象は、本剤群で肝機能異常2例（3.3%）、高カリウム血症、低ナトリウム血症、感覚鈍麻、肝機能検査値上昇、悪心、注射部位蕁麻疹、腎機能障害、呼吸困難、口腔咽頭不快感、冷汗各1例（1.7%）、ボリコナゾール群で肝機能異常、薬物性肝障害、多発ニューロパチー、視力障害、横紋筋融解症各1例（3.3%）であった。

本試験のコホートAにおいて、死亡に至った副作用は両群で認められなかった。

●コホートA/B併合（本剤群）

副作用は73例中44例（60.3%）に認められた。主な副作用は、肝機能検査値上昇6例（8.2%）、肝機能異常、悪心各5例（6.8%）、ほてり4例（5.5%）であった。重篤な副作用は5例（6.8%）で認められ、発現事象はコホートAの事象に加え、死亡1例（1.4%）が認められた。投与中止に至った副作用は9例（12.3%）で認められ、発現事象はコホートAの事象に加え、心電図異常1例（1.4%）が認められた。

本試験のコホートA/B併合において、死亡に至った副作用が1例（コホートB）で認められ、発現事象は「死亡」であった。当該事象は突然死であり、剖検未実施で合理的に説明し得る死因の特定が困難であったため、治験薬との因果関係は否定されなかった。

副作用一覧（いずれかの群の SOC 又は PT≧5%、安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	コホート A		コホート A/B 併合
	本剤群 （n=60）	ボリコナゾール群 （n=30）	本剤群 （n=73）
すべての副作用	36(60.0)	24(80.0)	44(60.3)
臨床検査	11(18.3)	5(16.7)	14(19.2)
肝機能検査値上昇	5(8.3)	3(10.0)	6(8.2)
肝胆道系障害	6(10.0)	10(33.3)	7(9.6)
肝機能異常	4(6.7)	7(23.3)	5(6.8)
肝障害	0	2(6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	6(10.0)	1(3.3)	6(8.2)
代謝および栄養障害	5(8.3)	1(3.3)	7(9.6)
血管障害	5(8.3)	0	5(6.8)
ほてり	4(6.7)	0	4(5.5)
胃腸障害	4(6.7)	7(23.3)	8(11.0)
悪心	3(5.0)	2(6.7)	5(6.8)
嘔吐	0	2(6.7)	2(2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	4(6.7)	0	5(6.8)
腎および尿路障害	3(5.0)	1(3.3)	4(5.5)
神経系障害	2(3.3)	5(16.7)	4(5.5)
浮動性めまい	0	2(6.7)	0
眼障害	0	13(43.3)	0
羞明	0	7(23.3)	0
視力障害	0	4(13.3)	0
霧視	0	2(6.7)	0
精神障害	0	4(13.3)	0
幻視	0	2(6.7)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	3(10.0)	0
色覚異常	0	3(10.0)	0

n（%） MedDRA v.23.1

本剤は、海外臨床試験データを日本人に外挿することが可能であると判断され、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験を含む臨床データパッケージに基づいて承認された。このため、一部承認外の菌種による真菌症の成績が含まれるが、承認時評価資料のため掲載する。

②海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験；SECURE 試験）（国際共同試験、海外データ[7,8)]）

目的	アスペルギルス種又は他の糸状菌を起因菌[a)]とする侵襲性真菌症（IFD）患者を対象に、一次治療としての本剤の有効性及び安全性についてボリコナゾールと比較する。
試験デザイン	国際共同、無作為化、二重盲検、実薬対照（ダブルダミー）、非劣性試験
対象／ 目標例数	アスペルギルス種又は他の糸状菌を起因菌とするIFD患者／510例[b)]
主な選択基準	・アスペルギルス種又はその他の糸状菌を起因菌とするIFDの「確定例」、「臨床診断例」又は「可能性例」で18歳以上の患者（「可能性例」は、治験薬投与開始後7日以内に「確定例」又は「臨床診断例」の基準を満たすこととした。）
主な除外基準	・妊娠中又は授乳中の女性の患者 ・アゾール系抗真菌薬に対するアレルギー、過敏症又は何らかの重篤な反応の既往がある患者 ・アゾール系抗真菌薬又は治験薬の成分に過敏症を有する患者 ・QT/QTc延長の発生リスクが高い、トルサード・ド・ポアントのリスク因子を有する、又は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 ・肝機能障害が確認されている患者 ・中等度から重度の腎機能障害を有する患者 ・体重が40 kg未満の患者 ・ボリコナゾール治療で効果が期待できない真菌症患者 ・有効性及び安全性評価が困難となる基礎疾患、合併症又は全身状態を有する患者 ・治験薬初回投与前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*1、シサプリド*1、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*1、キニジン、ネオスチグミン、テルフェナジン*1、ケトコナゾール*2、バルプロ酸又はセント・ジョーンズ・ワートを併用した患者 等 ＊1：国内未承認　＊2：注射剤及び経口剤は国内未承認
試験方法	地理的地域（北アメリカ、西ヨーロッパ・オーストラリア・ニュージーランド、その他の地域）、同種骨髄移植の施行状況、コントロール不良の悪性腫瘍の有無を層別因子として、本剤群又はボリコナゾール群に1：1で無作為に割り付け、最大84日間投与した。負荷投与は点滴静脈内投与としたが、維持投与中の点滴静脈内投与と経口投与は、随時切り替え可能とした。登録時の診断分類、有効性及び死因をDRCが盲検下で評価した。治験薬投与終了後28日間を追跡調査期とし、追跡調査期終了までのすべての有害事象を調査した。 治験薬の投与方法： ・本剤群：負荷投与として注射剤200 mgを約8時間おきに6回点滴静脈内投与した。維持投与として、負荷投与終了12～24時間後より注射剤又はカプセル剤200 mgを1日1回投与した。注射剤は、ボリコナゾールにあわせて1.5～2時間かけて点滴静脈内投与することとした。 ・ボリコナゾール群：負荷投与として注射剤6 mg/kgを約12時間おきに2回点滴静脈内投与した。維持投与として、負荷投与終了12～24時間後より注射剤4 mg/kg又は錠剤200 mgを1日2回投与した。
主要評価項目 （検証的評価項目）	・42日目までの全死因死亡率

主な副次評価項目	・投与終了時の総合効果（DRC 判定）
副次評価項目	・84 日目までの全死因死亡率 ・42 日目及び 84 日目の総合効果（DRC 判定） ・42 日目、84 日目及び投与終了時の臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果（DRC 判定） 等
安全性評価項目	・有害事象等
解析計画	解析対象集団 ・無作為化され、治験薬を 1 回以上投与された患者集団を ITT 集団／安全性解析対象集団とした。なお、有効性の解析は割り付け不遵守の場合でも無作為に割り付けられた投与群として解析し、安全性の解析では実際に初回投与された治験薬に基づき解析した。 ITT 集団のうち、DRC 判定により IFD の「確定例」又は「臨床診断例」[c] とされた患者集団を mITT 集団とした。 mITT のうち、DRC 判定により侵襲性アスペルギルス症の「確定例」又は「臨床診断例」とされた患者集団を Mycological ITT（myITT）集団とした。 ITT 集団及び mITT 集団を主たる有効性解析対象集団とした。 解析方法 ［主要評価項目］ ・ITT 集団を対象に Cochran–Mantel–Haenszel（CMH）法を用いて層別因子（地理的地域、同種骨髄移植の施行状況及びコントロール不良の悪性腫瘍の有無）の影響を調整し、投与群間差（本剤群–ボリコナゾール群）と正規近似に基づく 95%CI を算出した。調整後の投与群間差の 95%CI の上限値が 10%未満の場合、非劣性が示されたと判断した。 ・各種集団を対象に、ITT 集団と同様の方法で投与群間差と 95%CI を算出した。 ・主要評価項目に対するサブグループ解析（地理的地域、同種骨髄移植の施行状況、コントロール不良の悪性腫瘍の有無、年齢、性別、人種、ベースライン時の好中球減少症及び BMI）として投与群間差と 95%CI を算出した。 ［主な副次評価項目］ ・mITT 集団、myITT 集団を対象に、DRC 判定による投与終了時の総合効果の有効率を主要評価項目と同様に CMH 法を用いて解析した。 ［副次評価項目］ ・84 日目までの全死因死亡率は、主要評価項目と同様に CMH 法を用いて、各種集団を対象に解析した。また、ITT 集団においては Kaplan–Meier 推定法に基づく 84 日目までの累積生存率を算出した。 ・DRC 判定による各評価時点の総合効果（42 日目、84 日目）、臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果の有効率又は消失率（42 日目、84 日目及び投与終了時）は、主要評価項目と同様に CMH 法を用いて、mITT 集団、myITT 集団を対象に解析した。 ・全死因死亡率の各評価時点（42 日目及び 84 日目）での生存状況が不明であった場合は死亡、DRC 判定による総合効果の各評価時点で欠測が生じた場合は無効と扱った。生存時間解析で追跡不能となった場合は最終評価日を打ち切りとした。

a) 同定された菌のうち適応菌種でないものは、本剤群で *Scedosporium**（1 例）、*Fusarium solani*（2 例）、*Fusarium**（1 例）、*Trichosporon inkin*（1 例）、ボリコナゾール群で *Mucor**（1 例）、*Exserohilum rostratum*（1 例）、*Talaromyces marneffei*（1 例）、*Talaromyces**（1 例）であった（＊は種小名の情報なし）。菌種非特定は、本剤群で 14 例、ボリコナゾール群で 15 例であった。

b) 本剤群に割り付けられた患者のうち 1 例は、治験薬投与開始 7 日目までボリコナゾールが投与され、その後本剤に切り替えられた。有効性については、当患者は本剤群として解析し、安全性解析対象集団ではボリコナゾール群として採用した（安全性解析対象集団：本剤群 257 例、ボリコナゾール群 259 例）。

c) ITT のうち、DRC 判定により侵襲性真菌症の「確定例」又は「臨床診断例」とされた全患者で、「臨床診断例」の条件の GM 抗原値が治験実施計画書で規定した基準（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）を満たす場合に侵襲性真菌症の臨床診断例と判断した。
GM：ガラクトマンナン
注) DRC は、治験依頼者及び治験責任医師とは独立した感染症専門医及び放射線専門医から構成されるデータレビュー委員会

■患者背景（ITT 集団、mITT 集団）

	ITT 集団		mITT 集団	
	本剤群 (n=258)	VRCZ 群 (n=258)	本剤群 (n=143)	VRCZ 群 (n=129)
性別、n（%）				
男性	145（56.2）	163（63.2）	81（56.6）	84（65.1）
女性	113（43.8）	95（36.8）	62（43.4）	45（34.9）
年齢（歳） 中央値［範囲］	54.0 ［17-82］	53.5 ［18-87］	52.0 ［18-81］	54.0 ［18-77］
年齢カテゴリ、n（%）				
≦65 歳	202（78.3）	200（77.5）	109（76.2）	107（82.9）
65 歳＜　≦75 歳	46（17.8）	51（19.8）	29（20.3）	21（16.3）
75 歳＜	10（3.9）	7（2.7）	5（3.5）	1（0.8）
体重（kg） 中央値［範囲］	66.10 ［41.0-141.0］	66.30 ［40.0-123.0］	66.00 ［41.0-123.0］	66.00 ［44.0-123.0］
BMI（kg/m^2） 中央値［範囲］[a)]	23.44 ［13.9-50.0］	23.41 ［14.5-38.0］	22.99 ［13.9-41.2］	23.22 ［14.6-38.0］
人種、n（%）				
白人	211（81.8）	191（74.3）	115（80.4）	92（71.9）
白人以外	47（18.2）	66（25.7）	28（19.6）	36（28.1）
データ欠損	0	1	0	1
地理的地域、n（%）				
北アメリカ	30（11.6）	28（10.9）	19（13.3）	23（17.8）
西ヨーロッパ・オーストラリア・ニュージーランド	105（40.7）	107（41.5）	50（35.0）	42（32.6）
その他の地域	123（47.7）	123（47.7）	74（51.7）	64（49.6）
腎機能障害（eGFR-MDRD）[b)]、n（%）				
非腎機能障害	231（92.0）	217（86.8）	126（90.6）	107（86.3）
腎機能障害	20（8.0）	33（13.2）	13（9.4）	17（13.7）
データ欠損	7	8	4	5
基礎疾患あり、n（%）	253（98.1）	255（98.8）	140（97.9）	127（98.4）
急性骨髄性白血病	99（38.4）	126（48.8）	50（35.0）	52（40.3）
急性リンパ性白血病	30（11.6）	24（9.3）	16（11.2）	12（9.3）
非ホジキンリンパ腫	18（7.0）	8（3.1）	15（10.5）	4（3.1）
その他の特性、n（%）				
血液悪性腫瘍の罹患あり	211（81.8）	222（86.0）	112（78.3）	105（81.4）
同種骨髄移植の施行あり	54（20.9）	51（19.8）	33（23.1）	27（20.9）

	ITT 集団		mITT 集団	
	本剤群 (n=258)	VRCZ 群 (n=258)	本剤群 (n=143)	VRCZ 群 (n=129)
コントロール不良の悪性腫瘍の罹患あり	173（67.1）	187（72.5）	89（62.2）	89（69.0）
ベースライン時の好中球減少症 c)	163（63.2）	175（67.8）	88（61.5）	73（56.6）
コルチコステロイドの使用	48（18.6）	39（15.1）	30（21.0）	30（23.3）
T 細胞免疫抑制剤の使用	111（43.0）	109（42.2）	59（41.3）	61（47.3）
治験薬の投与期間（日） 中央値	45.0	46.5	52.0	50.0

a) 本剤群及びボリコナゾール（VRCZ）群の症例数は、ITT 集団でそれぞれ n=251、n=249、mITT 集団で n=140、n=123
b) 腎機能障害は eGFR ＜ 60 mL/min/1.73 m^2 と定義した。
c) 好中球減少症は絶対好中球数＜ 500/mm^3 と定義した。

■結果

（1）42 日目までの全死因死亡率：主要評価項目（検証的解析結果）

・ITT 集団

42 日目までの全死因死亡率は、本剤群 18.6%（48/258 例）及びボリコナゾール群 20.2%（52/258 例）であり、調整後群間差は−1.0%（95%CI：−7.759,5.683）a)であった。95%CI の上限値が事前に規定した非劣性マージン（10%）を下回ったことから、ボリコナゾールに対する本剤の非劣性が検証された。

42 日目までの全死因死亡率（ITT 集団）

	本剤群 (n=258)	ボリコナゾール群 (n=258)
全死因死亡,n(%)	48(18.6)	52(20.2)
調整後群間差 a) (%) 95%信頼区間(%)	−1.0 (−7.759,5.683)	
死亡,n(%)	45(17.4)	50(19.4)
生存状況不明,n(%)	3(1.2)	2(0.8)

a)調整後群間差（本剤群−ボリコナゾール群）は、地理的地域、同種骨髄移植の施行状況、コントロール不良の悪性腫瘍の有無を因子とした層別 CMH 法により算出し、95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出した。
注)生存状況が不明の 5 例は死亡とみなして解析した。

・その他の解析対象集団

事前に設定した各解析対象集団において、42 日目までの全死因死亡率は以下のとおりであった。

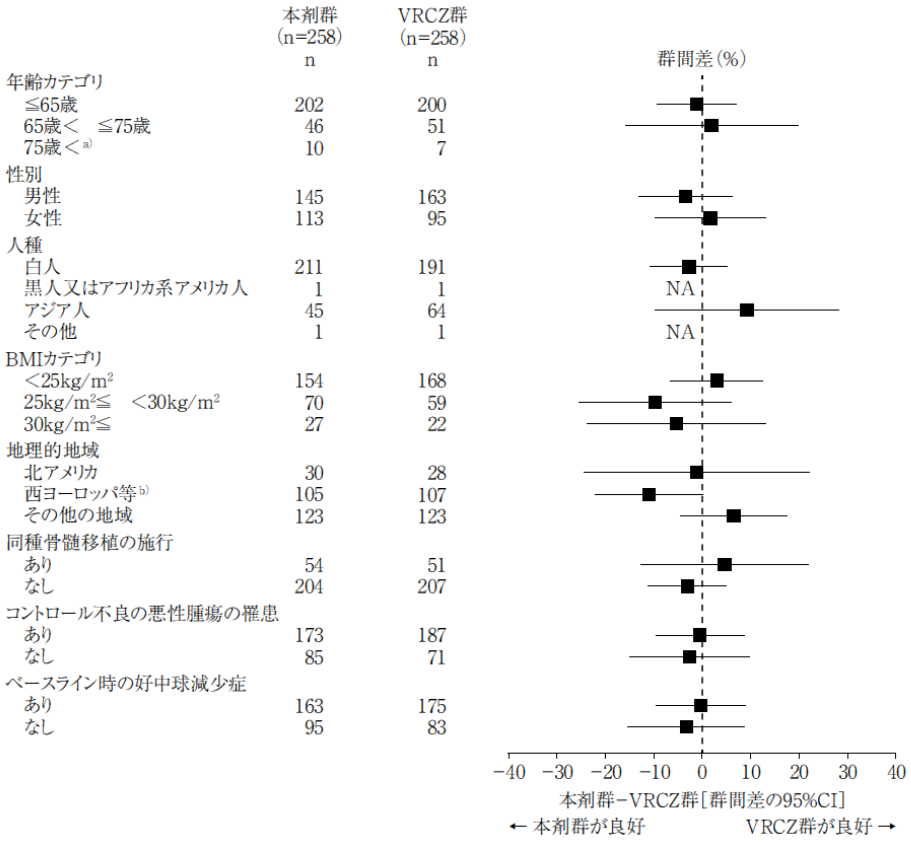
42 日目までの全死因死亡率（その他の各解析対象集団）

解析対象集団	本剤群 n/N(%)	ボリコナゾール群 n/N(%)	調整後群間差 a) (95%信頼区間)(%)
mITT	28/143(19.6)	30/129(23.3)	−2.6(−12.184,6.916)
myITT	23/123(18.7)	24/108(22.2)	−2.7(−12.893,7.542)

n：全死因死亡例数、N：解析対象集団例数
a)調整後群間差（本剤群−ボリコナゾール群）は、地理的地域、同種骨髄移植の施行状況、コントロール不良の悪性腫瘍の有無を因子とした層別 CMH 法により算出し、95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出した。

(2) 42 日目までの全死因死亡率（ITT 集団）：主要評価項目＜サブグループ解析＞
各サブグループにおける 42 日目までの全死因死亡率の群間差は以下のとおりであった。

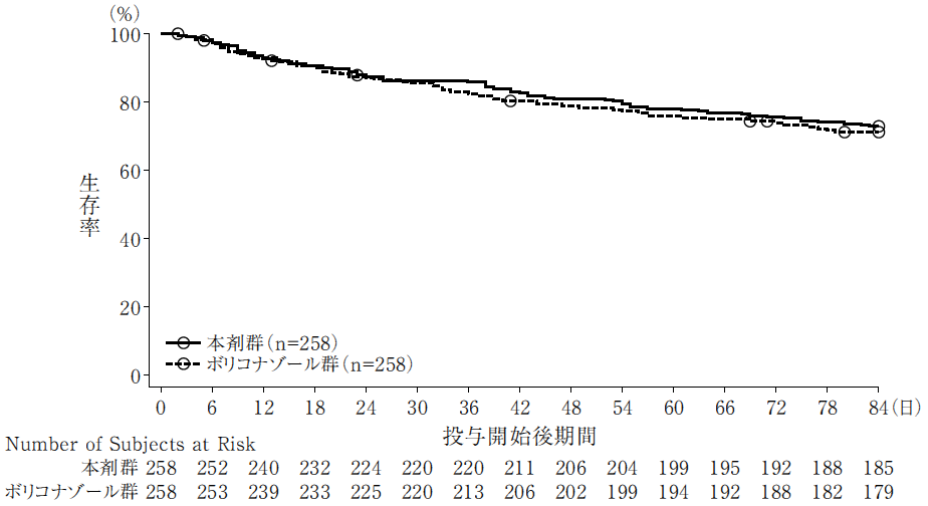
42 日目までの全死因死亡率（ITT 集団）＜サブグループ解析＞



a)1 群の症例数が 10 例未満の場合は群間差を図示せず。
b)西ヨーロッパ・オーストラリア・ニュージーランド
NA：判定不能、BMI：ボディマス指数、CI：信頼区間、VRCZ：ボリコナゾール

(3) 84 日目までの全死因死亡率：副次評価項目
・ITT 集団
84 日目までの全死因死亡率は、本剤群 29.1%（75/258 例）、ボリコナゾール群 31.0%（80/258 例）であり、調整後群間差は−1.4%（95%CI：−9.150,6.340）[a]であった。また、Kaplan−Meier 法による 84 日目までの生存曲線は以下のとおりであった。

Kaplan-Meier 法による 84 日目までの生存曲線（ITT 集団）



84 日目までの全死因死亡率（ITT 集団）

解析対象集団	本剤群 n/N(%)	ボリコナゾール群 n/N(%)	調整後群間差 a) (95%信頼区間)(%)
ITT	75/258(29.1)	80/258(31.0)	−1.4(−9.150,6.340)

n：全死因死亡例数、N：解析対象集団例数
a)調整後群間差（本剤群−ボリコナゾール群）は、地理的地域、同種骨髄移植の施行状況、コントロール不良の悪性腫瘍の有無を因子とした層別 CMH 法により算出し、95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出した。

・その他の解析対象集団

事前に設定した各解析対象集団において、84 日目までの全死因死亡率は以下のとおりであった。

84 日目までの全死因死亡率（その他の解析対象集団）

解析対象集団	本剤群 n/N(%)	ボリコナゾール群 n/N(%)	調整後群間差 a) (95%信頼区間)(%)
mITT	43/143(30.1)	48/129(37.2)	−5.5(−16.059,5.148)
myITT	35/123(28.5)	39/108(36.1)	−5.7(−17.062,5.577)

n：全死因死亡例数、N：解析対象集団例数
a)調整後群間差（本剤群−ボリコナゾール群）は、地理的地域、同種骨髄移植の施行状況、コントロール不良の悪性腫瘍の有無を因子とした層別 CMH 法により算出し、95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出した。

(4) 投与終了時の総合効果（DRC 判定）：主な副次評価項目／42 日目及び 84 日目の総合効果（DRC 判定）：副次評価項目

・mITT 集団

主な副次評価項目である DRC 判定による投与終了時の総合効果の有効率は、本剤群 35.0%（50/143 例）及びボリコナゾール群 36.4%（47/129 例）であり、調整後群間差は 1.6%（95%CI：−9.336,12.572）a) であった。副次評価項目である DRC 判定による 42 日目及び 84 日目の総合効果の有効率は、本剤群及びボリコナゾール群でそれぞれ、42 日目で 35.7%（51/143

例）及び 35.7%（46/129 例）であり、84 日目で 25.2%（36/143 例）及び 32.6%（42/129 例）であった。

DRC 判定による投与終了時の総合効果の有効率（mITT 集団）

	本剤群 (n=143)	ボリコナゾール群 (n=129)
有効	50(35.0)	47(36.4)
調整後群間差 a) (%) 95%信頼区間(%)	1.6 (−9.336,12.572)	
完全解消	17(11.9)	13(10.1)
部分改善	33(23.1)	34(26.4)
無効	93(65.0)	82(63.6)
不変	42(29.4)	33(25.6)
悪化	51(35.7)	49(38.0)

n(%)
a)調整後群間差（本剤群−ボリコナゾール群）は、地理的地域、同種骨髄移植の施行状況、コントロール不良の悪性腫瘍の有無を因子とした層別 CMH 法により算出し、95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出した。
総合効果は臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果に基づき総合的に判定し、「完全解消/部分改善」を有効とした。
DRC：データレビュー委員会

DRC 判定による 42 日目及び 84 日目の総合効果の有効率（mITT 集団）

	42 日目		84 日目	
	本剤群 (n=143)	ボリコナゾール群 (n=129)	本剤群 (n=143)	ボリコナゾール群 (n=129)
有効	51(35.7)	46(35.7)	36(25.2)	42(32.6)
調整後群間差 a) (%) 95%信頼区間(%)	−0.5 (−11.277,10.329)		8.2 (−1.993,18.379)	
完全解消	7(4.9)	7(5.4)	14(9.8)	13(10.1)
部分改善	44(30.8)	39(30.2)	22(15.4)	29(22.5)
無効	92(64.3)	83(64.3)	107(74.8)	87(67.4)
不変	36(25.2)	28(21.7)	30(21.0)	14(10.9)
悪化	18(12.6)	19(14.7)	5(3.5)	8(6.2)
死亡	25(17.5)	26(20.2)	43(30.1)	44(34.1)
欠測	13(9.1)	10(7.8)	29(20.3)	21(16.3)

n(%)
a)調整後群間差（本剤群−ボリコナゾール群）は、地理的地域、同種骨髄移植の施行状況、コントロール不良の悪性腫瘍の有無を因子とした層別 CMH 法により算出し、95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出した。
総合効果は臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果に基づき総合的に判定し、「完全解消/部分改善」を有効とした。
DRC：データレビュー委員会

・myITT 集団

DRC 判定による投与終了時の総合効果の有効率は、本剤群及びボリコナゾール群で、それぞれ 35.0%（43/123 例）及び 38.9%（42/108 例）であり、調整後群間差は 4.0%（95%CI：−7.973,15.875）a) であった。

DRC 判定による 42 日目及び 84 日目の総合効果の有効率は、本剤群及びボリコナゾール群でそれぞれ、42 日目で 35.8%（44/123 例）及び 38.0%（41/108 例）、84 日目で 25.2%（31/123 例）及び 35.2%（38/108 例）であった。

a）調整後群間差（本剤群−ボリコナゾール群）は、地理的地域、同種骨髄移植の施行状況、コントロール不良の悪性腫瘍の有無を因子とした層別 CMH 法により算出し、95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出した。

総合効果は臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果に基づき総合的に判定し、「完全解消/部分改善」を有効とした。

(5) 42 日目、84 日目及び投与終了時の臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果（DRC 判定）（mITT 集団）：副次評価項目

DRC 判定による投与終了時の臨床症状効果及び画像診断効果の有効率、真菌学的効果の消失率は、本剤群及びボリコナゾール群でそれぞれ、62.0%（85/137 例）及び 60.3%（73/121 例）、29.1%（41/141 例）及び 33.1%（42/127 例）、37.8%（54/143 例）及び 41.1%（53/129 例）であった。

また、42 日目及び 84 日目の臨床症状効果及び画像診断効果の有効率、真菌学的効果の消失率は以下のとおりであった。

DRC 判定による各評価時点の臨床症状効果及び画像診断効果の有効率、真菌学的効果の消失率（mITT 集団）

		本剤群 (n=143)	ボリコナゾール群 (n=129)	調整後群間差 a) (95%信頼区間)(%)
42 日目	臨床症状効果	89/139(64.0)	69/120(57.5)	−5.8(−17.368,5.802)
	画像診断効果	40/141(28.4)	44/128(34.4)	5.3(−5.338,16.032)
	真菌学的効果	57/143(39.9)	51/129(39.5)	−0.7(−11.917,10.586)
84 日目	臨床症状効果	65/141(46.1)	55/124(44.4)	0.3(−11.116,11.758)
	画像診断効果	31/141(22.0)	38/128(29.7)	9.0(−1.231,19.186)
	真菌学的効果	40/143(28.0)	47/129(36.4)	9.1(−1.624,19.830)
投与終了時	臨床症状効果	85/137(62.0)	73/121(60.3)	0.4(−10.640,11.531)
	画像診断効果	41/141(29.1)	42/127(33.1)	5.7(−4.936,16.268)
	真菌学的効果	54/143(37.8)	53/129(41.1)	3.8(−7.429,15.087)

有効と判定された例数/評価対象例数(%)

a）調整後群間差（本剤群−ボリコナゾール群）は、地理的地域、同種骨髄移植の施行状況、コントロール不良の悪性腫瘍の有無を因子とした層別 CMH 法により算出し、95%信頼区間は正規近似法に基づいて算出した。

臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果は、各効果判定基準に従い評価し、それぞれ「解消/改善」、「有効」、「消失/推定消失」を有効とした。

DRC：データレビュー委員会

(6) 安全性（安全性解析対象集団）

副作用は、本剤群では 257 例中 109 例（42.4%）、ボリコナゾール群では 259 例中 155 例（59.8%）に認められた。主な副作用は、本剤群で、悪心 19 例（7.4%）、嘔吐 13 例（5.1%）、呼吸困難 8 例（3.1%）、ボリコナゾール群で、嘔吐 22 例（8.5%）、悪心 21 例（8.1%）、視力障害 15 例（5.8%）、γ-GTP 増加 14 例（5.4%）、血中 ALP 増加、AST 増加、ALT 増加、幻覚が各 11 例

（4.2%）、幻視、肝機能異常が各 9 例（3.5%）、心電図 QT 延長 8 例（3.1%）であった。
重篤な副作用は、本剤群 28 例（10.9%）、ボリコナゾール群 29 例（11.2%）に認められ、2 例以上に発現した重篤な副作用は、本剤群で、呼吸不全 4 例（1.6%）、呼吸困難 3 例（1.2%）、急性呼吸不全、真菌感染、薬物毒性が各 2 例（0.8%）、ボリコナゾール群で、呼吸不全、心停止、心室性頻脈、発疹、肝不全、肝機能異常、幻視が各 2 例（0.8%）であった。
投与中止に至った副作用は、本剤群 21 例（8.2%）、ボリコナゾール群 35 例（13.5%）に認められ、2 例以上に発現した投与中止に至った副作用は、本剤群で、血中ビリルビン増加、真菌感染が各 2 例（0.8%）、ボリコナゾール群で、発疹、幻視が各 3 例（1.2%）、肝機能検査異常、呼吸不全、肝不全、高ビリルビン血症、錯乱状態、嘔吐、悪心が各 2 例（0.8%）であった。
本試験において死亡に至った副作用は、本剤群 7 例（2.7%）、ボリコナゾール群 6 例（2.3%）に認められ、発現事象は、本剤群で真菌感染 2 例（0.8%）、敗血症、急性呼吸不全、呼吸窮迫、うっ血性心筋症、急性肝炎が各 1 例（0.4%）、ボリコナゾール群で心停止 2 例（0.8%）、呼吸不全、心肺停止、多臓器不全、くも膜下出血が各 1 例（0.4%）であった。

副作用一覧（いずれかの群の SOC 又は PT≧2%、安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤群 (n=257)	ボリコナゾール群 (n=259)
すべての副作用	109(42.4)	155(59.8)
胃腸障害	39(15.2)	39(15.1)
悪心	19(7.4)	21(8.1)
嘔吐	13(5.1)	22(8.5)
臨床検査	25(9.7)	47(18.1)
γ-GTP 増加	6(2.3)	14(5.4)
血中 ALP 増加	5(1.9)	11(4.2)
AST 増加	5(1.9)	11(4.2)
ALT 増加	4(1.6)	11(4.2)
心電図 QT 延長	1(0.4)	8(3.1)
全身障害および投与局所様態	25(9.7)	21(8.1)
悪寒	4(1.6)	7(2.7)
神経系障害	19(7.4)	18(6.9)
頭痛	6(2.3)	5(1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16(6.2)	5(1.9)
呼吸困難	8(3.1)	2(0.8)
皮膚および皮下組織障害	14(5.4)	20(7.7)
発疹	5(1.9)	7(2.7)
代謝および栄養障害	11(4.3)	11(4.2)
低カリウム血症	7(2.7)	5(1.9)
心臓障害	11(4.3)	10(3.9)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤群 （n=257）	ボリコナゾール群 （n=259）
血管障害	9(3.5)	9(3.5)
眼障害	8(3.1)	28(10.8)
視力障害	1(0.4)	15(5.8)
感染症および寄生虫症	7(2.7)	3(1.2)
精神障害	6(2.3)	29(11.2)
幻覚	1(0.4)	11(4.2)
幻視	0	9(3.5)
肝胆道系障害	5(1.9)	26(10.0)
肝機能異常	2(0.8)	9(3.5)
高ビリルビン血症	1(0.4)	6(2.3)
血液およびリンパ系障害	3(1.2)	8(3.1)

n（%）MedDRA v.12.1

注 1)ボリコナゾールの承認された効能又は効果、用法及び用量等の詳細については製剤の最新の電子化された添付文書を参照すること。
注 2)本剤の効能・効果
【効能・効果】
下記の真菌症の治療
○アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性進行性肺アスペルギルス症、単純性肺アスペルギローマ）、○ムーコル症、○クリプトコックス症（肺クリプトコックス症、播種性クリプトコックス症（クリプトコックス脳髄膜炎を含む））

本剤は、海外臨床試験データを日本人に外挿することが可能であると判断され、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験を含む臨床データパッケージに基づいて承認された。このため、一部承認外の菌種による真菌症の成績が含まれるが、承認時評価資料のため掲載する。

③海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0103 試験；VITAL 試験）（国際共同試験、海外データ [9~11)]）

目的	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、酵母又は二形性真菌を起因菌 [a)] とする IFD 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価する。
試験デザイン	国際共同、非盲検、非対照試験
対象／目標例数	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、酵母又は二形性真菌を起因菌とする IFD（ムーコル症、クリプトコックス症含む）患者／150 例
主な選択基準	・アスペルギルス種、稀な糸状菌、酵母又はその他の二形性真菌（*Aspergillus fumigatus* 又はカンジダ種以外の病原真菌）を起因菌とする IFD の「確定例」、「臨床診断例」又は「可能性例」と診断された 18 歳以上の患者（「可能性例」は、治験薬投与開始後 7 日以内に「確定例」又は「臨床診断例」の基準を満たすこととした。） ・クレアチニン・クリアランス（CLcr）が 50 mL/min 未満の患者（侵襲性アスペルギルス症患者のみ適用）

主な除外基準	・妊娠中又は授乳中の女性の患者 ・アゾール系抗真菌薬又は治験薬の成分に対するアレルギー、過敏症又は何らかの重篤な反応の既往がある患者 ・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、又は 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 ・肝機能障害が確認されている患者 ・有効性及び安全性評価が困難となる基礎疾患、合併症又は全身状態を有する患者 ・透析を受けている、又は治験薬投与中に透析を必要とする可能性のある患者 ・体重が 40 kg 未満の患者 ・治験薬の初回投与前 5 日以内にアステミゾール*1、シサプリド*1、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*1、キニジン、ネオスチグミン、テルフェナジン*1、ケトコナゾール*2、バルプロ酸又はセント・ジョーンズ・ワートを併用した患者　等 ＊1：国内未承認　＊2：注射剤及び経口剤は国内未承認
試験方法	全症例を本剤群に割り付け、治験薬を最大 180 日間投与した b)。点滴静脈内投与又は経口投与で開始し、必要に応じて随時切り替え可能とした。登録時の診断分類、治療状況（一次治療、他剤無効、他剤不耐容）、有効性、及び死因を DRC が評価した。治験薬投与終了後 28 日間を追跡調査期とし、追跡調査期終了までのすべての有害事象を調査した。 治験薬の投与方法： 負荷投与として注射剤又はカプセル剤 200 mg を約 8 時間おきに 6 回投与した。維持投与として負荷投与終了 12～24 時間後より注射剤又はカプセル剤 200 mg を 1 日 1 回投与した。注射剤は、1 時間以上かけて点滴静脈内投与した。
主要評価項目	・42 日目の総合効果（DRC 判定）
副次評価項目	・84 日目及び投与終了時の総合効果（DRC 判定） ・42 日目、84 日目及び 180 日目までの全死因死亡率　等
安全性評価項目	・有害事象　等
解析計画	解析対象集団 ・治験薬を 1 回以上投与された患者集団を ITT 集団／安全性解析対象集団とした。ITT 集団のうち、DRC 判定により IFD の「確定例」又は「臨床診断例」とされた患者集団を mITT 集団とした。また、mITT 集団は、mITT-*Aspergillus* 集団（アスペルギルスのみを起因菌とする患者集団）、mITT-*Mucorales* 集団（ムーコルのみを起因菌とする患者集団）及び mITT-その他の病原体集団（アスペルギルス、ムーコル以外の糸状菌、二形性真菌、カンジダ以外の酵母及び真菌混合感染を含む患者集団）に分類した。ITT 集団及び mITT 集団を主たる有効性解析対象集団とした。 解析方法 ［主要評価項目］ ・mITT-*Aspergillus* 集団、mITT-*Mucorales* 集団を対象に、DRC 判定による 42 日目の総合効果の有効率を算出した。サブグループ解析として、mITT-*Aspergillus* 集団では腎機能障害の有無別（eGFR ＜ 60 mL/min/1.73 m^2：腎機能障害、eGFR≧60 mL/min/1.73 m^2：非腎機能障害）、mITT-*Mucorales* 集団では治療状況別（一次治療、他剤無効、他剤不耐容）に有効率を算出した。

解析計画	［副次評価項目］ ・mITT-*Aspergillus* 集団、mITT-*Mucorales* 集団を対象に、DRC 判定による 84 日目及び投与終了時の総合効果の有効率を算出した。 ・ITT 集団、mITT-*Aspergillus* 集団、mITT-*Mucorales* 集団を対象に、各評価時点（42 日目及び 84 日目）の全死因死亡率を算出した。また、Kaplan-Meier 推定法に基づく 180 日目までの累積生存率を算出した。 ・サブグループ解析は主要評価項目と同様に、mITT-*Aspergillus* 集団では腎機能障害の有無別、mITT-*Mucorales* 集団では治療状況別に行った。 ・DRC 判定による総合効果の各評価時点で欠測が生じた場合は無効、全死因死亡率の各評価時点で生存状況が不明の場合は死亡と扱った。生存時間解析で追跡不能となった場合は最終評価日を打ち切りとした。なお、データカットオフ時点で治験薬投与を継続中の患者は、DRC 評価がないため投与終了時の解析に含めなかった。

a）同定された菌のうち本剤の適応菌種でないものは、糸状菌では *Fusarium*（4 例）、*Exophiala*（2 例）、*Cladosporium*（2 例）、*Scopulariopsis*（2 例）、*Acremonium*（1 例）、*Alternaria*（1 例）、*Curvularia*（1 例）、*Exserohilum*（1 例）、*Paecilomyces*（1 例）、*Pseudallescheria*（1 例）、*Scedosporium*（1 例）、二形性真菌では *Paracoccidioides*（10 例）、*Coccidioides*（9 例）、*Histoplasma*（7 例）、*Blastomyces*（3 例）、酵母では *Trichosporon*（2 例）であった。
b）投与期間は、試験開始当初 84 日（組み入れ：6 例）であったが、その後の治験実施計画書の改訂により、最長投与期間を 180 日とした。さらに、米国等の一部地域では、治験責任医師の要請及び治験依頼者の承認に基づいて、180 日を超えて投与を延長することが認められた。
注）DRC は、治験依頼者及び治験責任医師とは独立した感染症専門医及び放射線専門医から構成されるデータレビュー委員会

■患者背景（ITT 集団、mITT-*Aspergillus* 集団、mITT-*Mucorales* 集団）

	本剤群		
	ITT 集団 （n=146）	mITT-*Aspergillus* 集団 （n=24）	mITT-*Mucorales* 集団 （n=37）
性別、n（%）			
男性	100（68.5）	15（62.5）	30（81.1）
女性	46（31.5）	9（37.5）	7（18.9）
年齢（歳）、中央値［範囲］	52.0［18-92］	60.5［18-92］	50.0［22-79］
年齢カテゴリ、n（%）			
≦65 歳	117（80.1）	16（66.7）	32（86.5）
65 歳＜　≦75 歳	19（13.0）	6（25.0）	2（5.4）
75 歳＜	10（6.8）	2（8.3）	3（8.1）
体重（kg） 中央値［範囲］	66.80 ［41.0-126.0］ c)	64.50 ［42.5-120.3］	70.80 ［48.0-112.3］ d)
BMI（kg/m^2） 中央値［範囲］	23.53 ［14.5-46.0］ c)	23.35 ［16.5-34.3］	24.77 ［15.5-34.7］ d)
人種、n（%）			
白人	108（74.0）	21（87.5）	25（67.6）
白人以外	38（26.0）	3（12.5）	12（32.4）
地理的地域、n（%）			
北アメリカ	56（38.4）	12（50.0）	16（43.2）
西ヨーロッパ	17（11.6）	4（16.7）	5（13.5）
その他の地域	73（50.0）	8（33.3）	16（43.2）

	本剤群		
	ITT 集団 (n=146)	mITT-*Aspergillus* 集団 (n=24)	mITT-*Mucorales* 集団 (n=37)
腎機能障害（eGFR-MDRD）[a]、n（%）			
非腎機能障害	86（59.3）	4（16.7）	26（70.3）
腎機能障害	59（40.7）	20（83.3）	11（29.7）
データ欠損	1	0	0
基礎疾患あり、n（%）	121（82.9）	24（100.0）	36（97.3）
急性骨髄性白血病	29（19.9）	5（20.8）	10（27.0）
慢性リンパ性白血病	9（6.2）	3（12.5）	2（5.4）
糖尿病	9（6.2）	–	3（8.1）
治療状況、n（%）			
一次治療	93（65.0）	16（66.7）	21（56.8）
他剤無効	38（26.6）	7（29.2）	11（29.7）
他剤不耐容	12（8.4）	1（4.2）	5（13.5）
データ欠損	3	–	–
その他の特性、n（%）			
血液悪性腫瘍の罹患あり	63（43.2）	14（58.3）	22（59.5）
同種骨髄/造血幹細胞移植の施行あり	26（17.8）	9（37.5）	13（35.1）
コントロール不良の悪性腫瘍の罹患あり	46（31.5）	7（29.2）	18（48.6）
ベースライン時の好中球減少症 [b]	38（36.5）	8（33.3）	10（27.0）
コルチコステロイドの使用	35（24.0）	13（54.2）	10（27.0）
T 細胞免疫抑制剤の使用	61（56.0）	18（75.0）	18（48.6）
治験薬の投与期間（日） 中央値	94.0	67.0	84.0

a）腎機能障害は eGFR ＜ 60 mL/min/1.73 m^2 と定義した。
b）好中球減少症は絶対好中球数＜ 500/mm^3 と定義した。
c）n=145
d）n=36

■結果

全症例（ITT 集団）

42 日目及び 84 日目までの全死因死亡率：副次評価項目＜全体、サブグループ解析＞

全症例（146 例）における 42 日目までの全死因死亡率は 18.5%であった（腎機能障害 22.0%、非腎機能障害 16.1%）。84 日目までの全死因死亡率は 24.7%であった（腎機能障害 30.5%、非腎機能障害 20.7%）。

腎機能障害有無別の 42 日目及び 84 日目までの全死因死亡率（ITT 集団）
＜全体、サブグループ解析＞

	全体 (n=146)	腎機能障害 (n=59)	非腎機能障害 (n=87)
42 日目までの全死因死亡率	27(18.5)	13(22.0)	14(16.1)
死亡	24(16.4)	12(20.3)	12(13.8)
生存状況不明	3(2.1)	1(1.7)	2(2.3)
84 日目までの全死因死亡率	36(24.7)	18(30.5)	18(20.7)
死亡	33(22.6)	17(28.8)	16(18.4)
生存状況不明	3(2.1)	1(1.7)	2(2.3)

全死因死亡例数(%)
腎機能障害は、ベースライン時の eGFR ＜ 60 mL/min/1.73 m^2 と定義した。
eGFR：推算糸球体濾過量

侵襲性アスペルギルス症（mITT–*Aspergillus* 集団）

(1) 42 日目の総合効果（DRC 判定）：主要評価項目／84 日目及び投与終了時の総合効果（DRC 判定）：副次評価項目＜全体、サブグループ解析＞

投与終了時の総合効果の有効率は 34.8%（8/23 例）であり、完全解消及び部分改善はいずれも 4 例であった。また、腎機能障害者及び非腎機能障害者における有効率は、それぞれ 30.0%（6/20 例）及び 2/3 例であった。42 日目及び 84 日目の総合効果の有効率は、下表のとおりであった。

腎機能障害有無別の DRC 判定による各評価時点の総合効果の有効率（mITT–*Aspergillus* 集団）（42 日目：主要評価項目、84 日目・投与終了時：副次評価項目）＜全体、サブグループ解析＞

		全体 (n=24)	腎機能障害 (n=20)	非腎機能障害 (n=4)
42 日目	有効	7/24(29.2)	5/20(25.0)	2/4
	完全解消	2/24(8.3)	2/20(10.0)	0/4
	部分改善	5/24(20.8)	3/20(15.0)	2/4
	無効	17/24(70.8)	15/20(75.0)	2/4
	不変	8/24(33.3)	7/20(35.0)	1/4
	悪化	3/24(12.5)	2/20(10.0)	1/4
	死亡	2/24(8.3)	2/20(10.0)	0/4
	欠測	4/24(16.7)	4/20(20.0)	0/4
84 日目	有効	7/24(29.2)	6/20(30.0)	1/4
	完全解消	4/24(16.7)	3/20(15.0)	1/4
	部分改善	3/24(12.5)	3/20(15.0)	0/4
	無効	17/24(70.8)	14/20(70.0)	3/4
	不変	4/24(16.7)	3/20(15.0)	1/4
	悪化	1/24(4.2)	0/20	1/4
	死亡	6/24(25.0)	5/20(25.0)	1/4
	欠測	6/24(25.0)	6/20(30.0)	0/4

		全体 （n=24）	腎機能障害 （n=20）	非腎機能障害 （n=4）
投与 終了時 a)	有効	8/23(34.8)	6/20(30.0)	2/3
	完全解消	4/23(17.4)	3/20(15.0)	1/3
	部分改善	4/23(17.4)	3/20(15.0)	1/3
	無効	15/23(65.2)	14/20(70.0)	1/3
	不変	4/23(17.4)	4/20(20.0)	0/3
	悪化	11/23(47.8)	10/20(50.0)	1/3

該当例数/評価対象例数（%）
a) データベースのカットオフ日に治験薬投与を継続中の 1 例（非腎機能障害）は、投与終了時の解析から除外した。
総合効果は臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果に基づき総合的に判定し、「完全解消/部分改善」を有効とした。
腎機能障害は、ベースライン時の eGFR < 60 mL/min/1.73 m² と定義した。
DRC：データレビュー委員会、eGFR：推算糸球体濾過量

(2) 42 日目及び 84 日目までの全死因死亡率：副次評価項目＜全体、サブグループ解析＞

42 日目までの全死因死亡率は 12.5%（3/24 例）であり、3 例ともに腎機能障害を有していた。また、84 日目までの全死因死亡率は 25.0%（6/24 例）であり、このうち腎機能障害者が 5/20 例（25.0%）、非腎機能障害者が 1/4 例であった。

腎機能障害有無別の 42 日目及び 84 日目までの全死因死亡率（mITT-*Aspergillus* 集団）＜全体、サブグループ解析＞

	全体 （n=24）	腎機能障害 （n=20）	非腎機能障害 （n=4）
42 日目までの全死因死亡率 a)	3(12.5)	3(15.0)	0
死亡	3(12.5)	3(15.0)	0
84 日目までの全死因死亡率 a)	6(25.0)	5(25.0)	1
死亡	6(25.0)	5(25.0)	1

全死因死亡例数(%)
a)最後に判明した生存状況が 42 日目以前、84 日目以前、又は欠測で、最後の評価日が 42 日目以前、84 日目以前の患者は死亡としてカウントした。
腎機能障害は、ベースライン時の eGFR < 60 mL/min/1.73 m² と定義した。eGFR：推算糸球体濾過量

ムーコル症（mITT-*Mucorales* 集団）

(1) 42 日目の総合効果（DRC 判定）：主要評価項目／投与終了時の総合効果（DRC 判定）：副次評価項目＜全体、サブグループ解析＞

主要評価項目は、DRC 判定による 42 日目の総合効果としていたが、各患者の状態や臨床経過により投与期間が様々であったことから、評価時点は投与終了時を主要な時点として評価した。

投与終了時の総合効果の有効率は 31.4%（11/35 例）であり、完全解消が 5 例及び部分改善が 6 例であった。治療状況別の有効率は、一次治療で 31.6%（6/19 例）、他剤無効で 36.4%（4/11 例）、他剤不耐容で 1/5 例であった。

治療状況別の DRC 判定による投与終了時の総合効果の有効率（mITT-*Mucorales* 集団）（副次評価項目）＜全体、サブグループ解析＞

	全体 （n=37）	一次治療 （n=21）	他剤無効 （n=11）	他剤不耐容 （n=5）
有効	11/35(31.4)	6/19(31.6)	4/11(36.4)	1/5
完全解消	5/35(14.3)	3/19(15.8)	2/11(18.2)	0/5
部分改善	6/35(17.1)	3/19(15.8)	2/11(18.2)	1/5
無効	24/35(68.6)	13/19(68.4)	7/11(63.6)	4/5
不変	10/35(28.6)	6/19(31.6)	2/11(18.2)	2/5
悪化	14/35(40.0)	7/16(36.8)	5/11(45.5)	2/5

該当例数/評価対象例数(%)
総合効果は臨床症状効果、画像診断効果、真菌学的効果に基づき総合的に判定し、「完全解消/部分改善」を有効とした。
データベースのカットオフ日に治験薬投与を継続中の 2 例は、投与終了時の解析から除外した。
DRC：データレビュー委員会

(2) 42 日目及び 84 日目までの全死因死亡率：副次評価項目＜全体、サブグループ解析＞

42 日目及び 84 日目までの全死因死亡率は、それぞれ 37.8%（14/37 例）及び 43.2%（16/37 例）であり、治療状況別では下表のとおりであった。

治療状況別の 42 日目及び 84 日目までの全死因死亡率（mITT-*Mucorales* 集団）＜全体、サブグループ解析＞

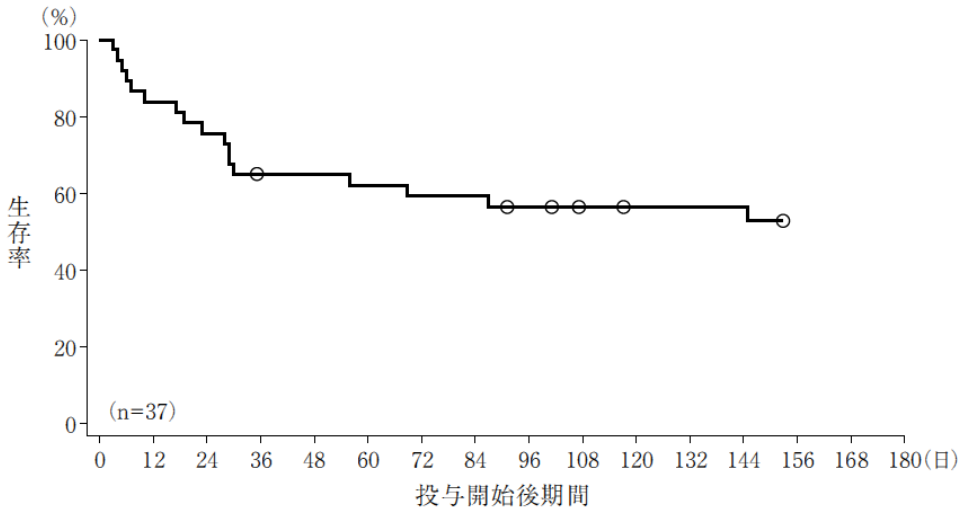
	全症例 （n=37）	一次治療 （n=21）	他剤無効 （n=11）	他剤不耐容 （n=5）
42 日目までの全死因死亡率 a)	14(37.8)	7(33.3)	5(45.5)	2
死亡	13(35.1)	7(33.3)	4(36.4)	2
生存状況不明	1(2.7)	0	1(9.1)	0
84 日目までの全死因死亡率 a)	16(43.2)	9(42.9)	5(45.5)	2
死亡	15(40.5)	9(42.9)	4(36.4)	2
生存状況不明	1(2.7)	0	1(9.1)	0

全死因死亡例数(%)
a)最後に判明した生存状況が 42 日目以前、84 日目以前、又は欠測で、最後の評価日が 42 日目以前、84 日目以前の患者は死亡としてカウントした。

(3) 180 日目までの全死因死亡率：副次評価項目

Kaplan-Meier 法で推定した 180 日目までの全死因死亡率は 47.1%であった。

Kaplan-Meier 法による 180 日目までの生存曲線（mITT-*Mucorales* 集団）



打ち切りは、生存が確認された最後の日又は 181 日目のいずれか早い日とした。死亡例として取り扱った追跡不能例は、最終評価日を打ち切りとした。

クリプトコックス症

(1) クリプトコックス症患者の概要

クリプトコックス症に対する解析は計画されていなかったが、本試験の臨床成績と国内第Ⅲ相試験のデータに基づき本剤のクリプトコックス症に対する治療効果が評価された。

DRC 判定による投与終了時の総合効果は、6/9 例が有効と判定された。治療状況別では、一次治療で 4/6 例、救済治療（他剤無効又は他剤不耐容）で 2/3 例が有効と判定された。疾患別（病変部位別）※では、肺クリプトコックス症で 5/6 例、播種性クリプトコックス症（クリプトコックス脳髄膜炎を含む）で 4/6 例が有効と判定された（3 例は両病変を有していた）。

クリプトコックス症 9 例の個別一覧を下表に示した。

クリプトコックス症患者の各症例一覧

年齢	性別	病変部位	菌種	治療状況	投与期間	真菌学的効果	投与終了時の総合効果（DRC 判定）
40 代	男	肺	*C. NOS*	一次治療	180 日	推定不変	不変
60 代	女	肺	*C. neoformans*	一次治療	182 日	推定消失	部分改善
70 代	男	肺	*C. NOS*	一次治療	75 日	推定消失	完全解消
40 代	男	髄膜炎	*C. neoformans*	他剤不耐容 [a)]	180 日	消失（11 日目 [d)]）	部分改善
60 代	男	髄膜炎	*C. neoformans*	一次治療	25 日	消失（24 日目 [d)]）	不変
50 代	女	肺、髄膜炎	*C. gattii*	一次治療	181 日	消失（14 日目 [d)]）	部分改善

年齢	性別	病変部位	菌種	治療状況	投与期間	真菌学的効果	投与終了時の総合効果（DRC 判定）
30 代	女	肺、髄膜炎	*C. gattii*	一次治療	176 日	消失（165 日目 d)）	完全解消
20 代	女	肺、髄膜炎、血液	*C. gattii*	他剤無効 b)	181 日	推定消失	部分改善
60 代	男	骨、皮膚、軟部組織	*C. neoformans*	他剤不耐容 c)	6 日	推定不変	悪化 e)

a）11 日間のアムホテリシン B 投与に不耐容であった。
b）16 日間のアムホテリシン B 及びフルコナゾールの併用投与が無効であった。
c）17 日間のアムホテリシン B 及びフルコナゾールの併用投与に不耐容であった。
d）脳脊髄液で確認
e）7 日目に死亡
※疾患別（病変部位別）は、肺及び中枢神経系（CNS）の両者に病変を有する患者は、病変が肺にある場合は肺クリプトコックス症、CNS にある場合はクリプトコックス脳髄膜炎として検討した。
DRC：データレビュー委員会、NOS：Not otherwise specified

■安全性（安全性解析対象集団）

副作用は、146 例中 60 例（41.1%）に認められた。主な副作用は、悪心 11 例（7.5%）、嘔吐 9 例（6.2%）、下痢、γ-GTP 増加各 7 例（4.8%）であった。

重篤な副作用は 13 例（8.9%）に認められ、発現事象は、サイトメガロウイルス性小腸炎、真菌感染、ウイルス性胃腸炎、ムコール症、敗血症性ショック、皮下組織膿瘍、食道炎、嘔吐、急性肝不全、肝障害、腎不全、急性腎不全、網膜出血、硝子体出血、移植片対宿主病、筋骨格系胸痛、痙攣、錯乱状態、幻覚、嚥下性肺炎各 1 例（0.7%）であった。

投与中止に至った副作用は 7 例（4.8%）に認められ、発現事象は、真菌感染、敗血症性ショック、ALT 増加、血中 ALP 増加、血中乳酸脱水素酵素増加、γ-GTP 増加、肝酵素上昇、嘔吐、急性肝不全、錯乱状態、幻覚、急性腎不全各 1 例（0.7%）であった。

本試験において、死亡に至った副作用として、敗血症性ショックが 1 例（0.7%）に認められた。

副作用一覧（SOC 又は PT≧2%、安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤群（n=146）
すべての副作用	60(41.1)
胃腸障害	23(15.8)
悪心	11(7.5)
嘔吐	9(6.2)
下痢	7(4.8)
臨床検査	13(8.9)
γ-GTP 増加	7(4.8)
血中 ALP 増加	4(2.7)
全身障害および投与局所様態	12(8.2)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	本剤群（n=146）
神経系障害	10(6.8)
傾眠	3(2.1)
感染症および寄生虫症	8(5.5)
血管障害	8(5.5)
静脈炎	4(2.7)
皮膚および皮下組織障害	7(4.8)
脱毛症	3(2.1)
精神障害	6(4.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(3.4)
肝胆道系障害	4(2.7)
代謝および栄養障害	4(2.7)
食欲減退	3(2.1)
心臓障害	3(2.1)
眼障害	3(2.1)
筋骨格系および結合組織障害	3(2.1)

n（%）MedDRA v.12.1

注）本剤の効能・効果

【効能・効果】

下記の真菌症の治療

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

本試験は参考資料として提出した試験であり、一部承認外の成績が含まれるが、承認審査過程で評価された成績のため掲載する。

④Matched-Case Control Study [10, 12]（ムーコル症に対する有効性）

目的	海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0103 試験）で得られたムーコル症に対する本剤の有効性と臨床現場で用いられている標準治療の有効性を比較する。
試験デザイン	Matched-Case Control Study
対象	9766-CL-0103 試験で、ムーコル症の確定例又は臨床診断例として本剤の一次治療を受けた患者 21 例、及び Fungiscope Registry Database に登録されたムーコル症の確定例又は臨床診断例でアムホテリシン B の一次治療を受けた患者 33 例 （Fungiscope Registry Database は、国際的な Web データベースで、2003 年以降より、希少真菌感染症に関する最大規模の情報が収集されている）
方法	9766-CL-0103 試験の各症例と Fungiscope Registry Database の登録症例を最大 3 例までマッチングさせた [a)]。症例マッチングは、文献レビューに基づき、ムーコル症の転帰と最も関連が高いとされる以下の 3 つの予測因子を選択し、適合基準を設定した。 ・ 重症疾患：中枢神経系への浸潤又は播種性疾患（複数の非隣接臓器に及ぶ疾患）の有無 ・ 手術：病変部位の切除／デブリドマン（投与開始 7 日前から投与開始後）の実施有無 ・ 基礎疾患：血液悪性腫瘍の有無 なお、本研究では、十分な例数を確保するため、アムホテリシン B の静注投与後、経口での長期治療を必要とした場合、もしくはアムホテリシン B が無効又は不耐容であった場合に、ポサコナゾールへ切り替えた症例の組み入れを可とした。

有効性評価項目	全死因死亡率
解析計画	42 日目までの全死因死亡率は、共変量なしの Cox モデルを用いハザード比と 95%信頼区間を推定した。84 日目までの生存曲線は、Kaplan-Meier 法で算出し、生存状況が不明な患者については、生存が最後に確認された日を打ち切り発生とした。

a)症例データのマッチングは、治験依頼者とは独立して、9766-CL-0103 試験の結果を知らされていない医師が、Cologne 大学（ドイツ）の臨床試験センター（Fungiscope Registry Database を管理する施設）で実施した。

■患者背景

9766-CL-0103 試験のムーコル症 21 例は、いずれも Fungiscope Registry Database に登録された少なくとも 1 例と合致し、合計で 33 例が選択された。患者背景は下表のとおりであった。

患者背景

			本剤群 (n=21)	Fungiscope 適合対照群 (n=33)
性別、n（%）	男性		17（81.0）	22（66.7）
	女性		4（19.0）	11（33.3）
年齢（歳）	中央値［範囲］		51.0［25,77］	57.0［22,81］
人種、n（%）	白人		12（57.1）	31（93.9）
	黒人／アフリカ系アメリカ人		1（4.8）	0
	アジア人		8（38.1）	2（6.1）
体重（kg）	中央値［範囲］		81.3［48,112］a)	70.0［43,104］b)
基礎疾患、n（%）	好中球減少症		4（19.0）	8（24.2）
	造血幹細胞移植		4（19.0）	5（15.2）
	移植片対宿主病への治療		4（19.0）	3（9.1）
	糖尿病		4（19.0）	6（18.2）
	固形臓器移植	心臓	0	1（3.0）
		腎臓	1（4.8）	1（3.0）
		肝臓	0	1（3.0）
	免疫抑制剤の使用		9（42.9）	9（27.3）

a) n=20
b) n=32

■治療薬の曝露状況

治療薬（治験薬を含む）の曝露状況（平均総投与期間）は、本剤で 149.0 日間及び Fungiscope 適合対照群のアムホテリシン B で 27.2 日間であった。Fungiscope 適合対照群では、12 例（36.4%）がポサコナゾールに切り替えて治療を継続しており、これを含めると平均総投与期間は 77.3 日間であった。なお、アムホテリシン B はリポソーム製剤が 66.7%を占めていた。

治療薬の曝露状況

治療薬の曝露状況	本剤群 (n=21)	Fungiscope 適合対照群 (n=33)
一次治療の内容、n（%）		
イサブコナゾール	21(100.0)	NA
アムホテリシン B デオキシコール酸塩	NA	7(21.2)
アムホテリシン B リポソーム製剤	NA	22(66.7)
アムホテリシン B 脂質複合体	NA	4(12.1)
アムホテリシン B の後続としてポサコナゾールを投与、n（%）	NA	12(36.4)
本剤／アムホテリシン B の総投与期間（日）[a)]	149.0(206.28) 102.0[2,882]	27.2(24.27) 18.0[2,93]
アムホテリシン B ＋ポサコナゾールの総投与期間（日）[a)]	NA NA	77.3(136.86) 25.0[2,733]

NA：該当せず
a）上段：平均値（標準偏差）、下段：中央値[範囲]

■全死因死亡率：有効性評価項目

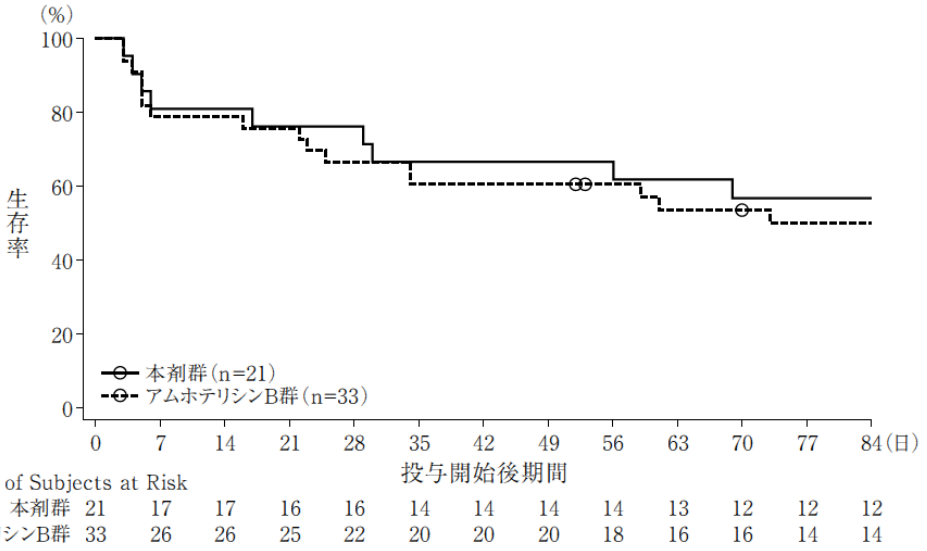
42 日目までの全死因死亡率は、本剤群では 33.3%（7/21 例）、Fungiscope 適合対照群では 39.4%（13/33 例）であった。Kaplan-Meier 法に基づく 84 日目までの生存曲線は以下のとおりであった。

42 日目までの全死因死亡率

	本剤群		Fungiscope 適合対照群	
転帰	(n=21)	95%信頼区間	(n=33)	95%信頼区間
死亡	7(33.3%)	(14.588,56.968)	13(39.4%)	(22.907,57.861)

95%信頼区間は、正確な二項分布に基づいて算出した。

Kaplan-Meier 法による 84 日目までの生存曲線



Number of Subjects at Risk

本剤群	21	17	17	16	16	14	14	14	14	13	12	12	12
アムホテリシンB群	33	26	26	25	22	20	20	20	18	16	16	14	14

■安全性

本試験では試験期間終了までに発現したすべての有害事象/副作用の集計、重篤な有害事象/副作用の集計、投与中止に至った有害事象/副作用の集計は行っていない。安全性に関する情報については最新の電子化された添付文書を参照すること。

2) 安全性試験

該当資料なし。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

【特定使用成績調査実施計画書】

①クレセンバカプセル 100mg 及びクレセンバ点滴静注用 200mg 特定使用成績調査（アスペルギルス症に対する安全性の確認）

・調査の目的：使用実態下におけるアスペルギルス症患者に、本剤を長期投与した場合の安全性を確認する。

・安全性検討事項：

重要な特定されたリスク；肝機能障害、急性腎障害・腎不全、ショック、アナフィラキシー

重要な潜在的リスク；皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、QT 短縮

・調査目標症例数：300 例

・調査の対象となる患者：アスペルギルス症の診断を受け、本剤を投与された患者

・調査を予定する診療科別の施設数：50～100 施設

・調査の方法：中央登録方式。観察期間は本剤投与開始日から最大 78 週。

②クレセンバカプセル 100mg 及びクレセンバ点滴静注用 200mg 特定使用成績調査（ムーコル症及びクリプトコックス症に対する安全性、有効性の確認）

・調査の目的：使用実態下におけるムーコル症患者及びクリプトコックス症患者に、本剤を長期投与した場合の安全性、有効性を確認する。

・安全性検討事項：

重要な特定されたリスク；肝機能障害、急性腎障害・腎不全、ショック、アナフィラキシー

重要な潜在的リスク；皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、QT 短縮

・有効性に関する検討事項：ムーコル症及びクリプトコックス症に対する有効性

・調査目標症例数：30 例

・調査の対象となる患者：ムーコル症、又はクリプトコックス症の診断を受け、本剤を投与された患者
・調査を予定する診療科別の施設数：10～15 施設
・調査の方法：中央登録方式（ただし、レトロスペクティブな収集も可）。観察期間は本剤投与開始日から最大 78 週。

③クレセンバカプセル 100mg 及びクレセンバ点滴静注用 200mg 特定使用成績調査（国内臨床分離株の薬剤感受性の確認）
・調査の目的：本剤における適応症に関連する菌種（国内臨床分離株）の耐性化状況を経時的に確認し、本剤の適正使用のための情報を早期に医療従事者に対し提供する。
・有効性に関する検討事項：耐性種の出現
・調査目標症例数・*Aspergillus* 属（主に *A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. niger* 及び *A. terreus*）100 株／2 年
・ムーコル目（主に *Mucor* 属、*Rhizopus* 属、*Rhizomucor* 属、*Absidia* 属及び *Cunninghamella* 属）20 株／2 年
・*Cryptococcus* 属（主に *C. neoformans*）20 株／2 年
・調査の方法：
a)使用菌種；本調査対象期間の 6 年を 2 年間ごとに 3 回に分割し、各回にて国内の医療機関において真菌感染症疑いの患者の臨床検体よりベンダーで分離同定した、主に *Aspergillus* 属 4 菌種、ムーコル症の原因となる 5 菌種、*Cryptococcus* 属 1 菌種を対象とする。
b)使用薬剤；本剤に加えて国内で発売済の主要な抗真菌薬であるポサコナゾール、ボリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、フルシトシン、ミカファンギン、カスポファンギン及びアムホテリシンの計 9 薬剤を使用する。
c)薬剤感受性測定；国内臨床分離株に対する各抗真菌薬の MIC あるいは MEC を、CLSI の標準法 M27-A4 あるいは M38-A3 に準じた微量液体希釈法で測定する。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない。

（7）その他

該当資料なし。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アゾール系抗真菌薬

フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、ホスフルコナゾール、ミコナゾール、ホスラブコナゾール L-リシンエタノール付加物 等

（注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アゾール系抗真菌薬であるイサブコナゾールは、真菌に広く存在する *CYP51* 遺伝子にコードされる内在性膜タンパク質であるチトクローム P450 依存性ラノステロール-14α-脱メチル化酵素（$P450_{14DM}$）に結合し、その活性を阻害することにより、エルゴステロール生成を阻害し、真菌膜のエルゴステロールを枯渇させることで、毒性メチル化中間体の蓄積などにより真菌膜の構造と機能が崩れ、真菌の増殖が阻害される。

ラット肝臓及び *Candida albicans* 抽出液を用いて、エルゴステロール生成に対する50%阻害濃度（IC_{50}）を検討した結果は以下のとおりであり、イサブコナゾールはエルゴステロール生成の阻害作用を有することが示された[13)]。

各被験薬の 4,4-デスメチルステロール生成に対する阻害活性（*in vitro*）

被験物質	IC_{50}（μg/mL）		ラット IC_{50}/ *Candida albicans* IC_{50}
	ラット肝臓抽出液	*Candida albicans* 抽出液	
イサブコナゾール	4.0	0.043	93
ケトコナゾール[a)]	0.39	0.030	13
フルコナゾール	300	0.017	17600
イトラコナゾール	1.1	0.042	26
ボリコナゾール	4.4	0.052	85
ラブコナゾール	2.8	0.020	140

a）注射剤及び経口剤は国内未承認

【試験方法】コレスチラミン処理による $P450_{14DM}$ 誘導ラット肝臓抽出液と *Candida albicans* 抽出液に被験薬を添加して反応液を調製し、反応終了後に反応液中の 4,4-デスメチルステロール（エルゴステロール生成経路の中間産物）を指標にエルゴステロール生成に対する IC_{50} を算出した。

IC_{50}：50%阻害濃度

(2) 薬効を裏付ける試験成績

In vitro 試験[14)]

1）抗真菌作用（*in vitro*）

①国内臨床分離株

国内で臨床検体から分離された糸状菌及び酵母様真菌に対する *in vitro* 抗真菌作用は以下のとおりであった。

国内臨床分離株に対する抗真菌活性

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

※：適応外菌種注)、−：未検討

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

b)喀痰、吸引痰、気管支ファイバー器具洗浄液、胸水、切除肺、肺穿刺検体、皮膚、肺、気管支肺胞洗浄液、左胸部、気管支鏡検体、気管支内検体、胸腔鏡手術検体、髄液、摘出脳腫瘍、血液、右肘、便又は脳脊髄液由来
c)喀痰、血液、糞便、尿又は膣分泌液由来
【試験方法】国内で臨床検体から分離された糸状菌、酵母様真菌に対するイサブコナゾール及び対照薬の抗真菌作用を比較した。MIC 値は、米国臨床検査標準委員会（CLSI）標準法 M38（糸状菌）又は M27（酵母様真菌）に準じた微量液体希釈法にて評価した。
MIC：最小発育阻止濃度、$MIC_{50/90}$：50%/90%の菌株の発育を阻止した MIC 値、ISCZ：イサブコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、PSCZ：ポサコナゾール、AMPH-B：アムホテリシン B
注)関連のある化合物の効能・効果等は最新の電子化された添付文書を参照すること。

②海外臨床分離株

海外で臨床検体から分離された糸状菌及び酵母様真菌に対する *in vitro* 抗真菌作用は以下のとおりであった。

海外臨床分離株に対する抗真菌活性

	菌種	株数	MIC（MEC）$_{50/90}$[a)]（検討株数が 10 株未満の場合は MIC 範囲）（μg/mL）									
			ISCZ	ITCZ	VRCZ	FLCZ	PSCZ	AMPH-B	MCFG	CPFG	ANFG[#]	5-FC
糸状菌	*Aspergillus* 属[b)]											
	Aspergillus fumigatus SC[e)]	302	0.5/2	0.5/1	0.5/0.5	−[※]	0.25/0.5	1/2	≤0.008/0.015	0.03/0.03	0.015/0.03[※]	−
	Aspergillus flavus SC[f)]	48	0.5/1	0.5/1	0.5/1	−[※]	0.5/0.5	2/2	0.015/0.03	0.015/0.03	≤0.008/0.015[※]	−
	Aspergillus niger SC[g)]	46	2/4	2/4	1/2	−[※]	0.5/1	0.5/1	≤0.008/0.03	0.015/0.03	≤0.008/0.015[※]	−
	Aspergillus terreus SC[h)]	20	0.5/0.5	0.5/0.5	0.25/0.5	−[※]	0.25/0.25	2/4	≤0.008/0.015	0.03/0.06	0.015/0.03[※]	−
	Aspergillus nidulans SC[i)]	10	0.12/0.25	0.5/0.5	0.12/0.25	−[※]	0.25/0.5	1/2	≤0.008/0.03	0.015/0.12	0.015/0.03[※]	−
	Aspergillus ustus SC[j)]	6	0.12−8	0.25−8	0.025−>8	−[※]	0.5−>8	0.25−2	≤0.008−0.12	0.008−4	≤0.008−0.12[※]	−
	Aspergillus versicolor SC[k)]	3	0.5−2	1−2	0.5−1	−[※]	0.5−1	1−2	0.015−0.03	0.015	0.03−0.03[※]	−
	ムーコル目[c)]											
	Lichtheimia 属	ISCZ（80 株）：1/8、PSCZ（60 株）：0.25/1、RVCZ（42 株）：0.5/8[※]										
	Cunninghamella 属	ISCZ（18 株）：2/16、PSCZ（9 株）：0.12−1、RVCZ（4 株）：0.12−1[※]										
	Mucor 属	ISCZ（77 株）：4/16、PSCZ（42 株）：0.5/2、RVCZ（22 株）：4/8[※]										
	Rhizomucor 属	ISCZ（29 株）：2/16、PSCZ（17 株）：0.25/0.5、RVCZ（8 株）：0.015−1[※]										
	Rhizopus 属	ISCZ（139 株）：1/4、PSCZ（111 株）：0.5/1、RVCZ（37 株）：2/4[※]										
	その他[b)]											
	Fusarium 属[l)]	20	>8/>8[※]	>8/>8[※]	8/>8	−[※]	>8/>8	2/2[※]	>4/>4[※]	>4/>4[※]	>4/>4[※]	−[※]
	Scedosporium 属[m)]	19	8/>8[※]	8/>8[※]	1/4	−[※]	2/2[※]	>2/>2[※]	0.5/>4[※]	>4/>4[※]	4/>4[※]	−[※]

菌種		株数	MIC（MEC）$_{50/90}$[a]（検討株数が 10 株未満の場合は MIC 範囲）（μg/mL）									
			ISCZ	ITCZ	VRCZ	FLCZ	PSCZ	AMPH-B	MCFG	CPFG	ANFG[#]	5-FC
酵母様真菌	*Cryptococcus* 属[b]											
	Cryptococcus neoformans	69	0.06/0.12	0.12/0.25	0.03/0.06	2/4	0.12/0.25※	1/1	—※	—※	—※	4/8
	Candida 属[d]											
	Candida albicans	621	0.015/0.03※	0.06/0.12	≤0.008/0.015	0.12/0.25	0.06/0.06※	1/1	0.015/0.03	0.03/0.03	0.015/0.06	≤0.5/≤0.5
	Candida glabrata	235	0.5/2※	1/2	0.12/1	8/64	1/2※	1/1	0.015/0.03	0.03/0.06	0.06/0.12	≤0.5/≤0.5
	Candida tropicalis	110	0.06/0.25※	0.12/0.25	0.03/0.06	0.5/1	0.06/0.12※	1/1	0.03/0.06	0.03/0.06	0.015/0.03	≤0.5/≤0.5
	Candida guilliermondii	15	0.5/8※	0.5/>8	0.06/2	2/64	0.25/2※	1/2	1/2	0.5/1	2/4	≤0.5/≤0.5
	Candida krusei	37	0.5/1※	0.5/1	0.25/0.5	32/64	0.5/0.5※	1/2	0.12/0.12	0.12/0.25	0.06/0.06	16/32
	Candida parapsilosis	197	0.06/0.12※	0.12/0.25	0.015/0.06	1/2	0.12/0.25※	1/1	1/2	0.25/0.5	2/2	≤0.5/≤0.5
	Candida lusitaniae	33	0.03/0.06※	0.25/0.25	≤0.008/0.015	0.5/1	0.06/0.12※	1/1	0.25/0.25	0.25/0.5	0.5/0.5	≤0.5/4
	Candida dubliniensis	31	0.015/0.015※	0.12/0.12	≤0.008/≤0.008	0.12/0.25	0.06/0.12※	0.5/1	0.03/0.06	0.06/0.12	0.03/0.06	≤0.5/≤0.5
	Candida orthopsilosis	10	0.03/0.25※	0.12/0.5	0.015/0.06	1/4	0.06/0.25※	0.5/1	0.5/1	0.12/0.25	0.5/1	≤0.5/≤0.5

※：適応外菌種[注)]、－：未検討、＃：国内未承認

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

b）血流感染症、肺炎（入院患者）、皮膚・皮膚組織感染症又はその他感染症由来

c）血液、気管支、生検及びその他深部感染部位等由来

d）体液（脳脊髄液、胸水、腹水又は腹膜液）、組織、膿瘍、気管支又はその他不特定感染部位由来

SC（種複合体）の内訳は以下のとおり。

e）*Aspergillus fumigatus*（297 株）、*Aspergillus lentulus*（4 株）又は *Aspergillus thermomutatus*（1 株）

f）*Aspergillus flavus* SC（46 株）、*Aspergillus nomius*（1 株）又は *Aspergillus tamarii*（1 株）

g）*Aspergillus niger*（33 株）、*Aspergillus niger* SC（12 株）又は *Aspergillus tubingensis*（1 株）

h）*Aspergillus alabamensis*（1 株）、*Aspergillus terreus*（12 株）又は *Aspergillus terreus* SC（7 株）

i）*Aspergillus nidulans*（6 株）、*Aspergillus nidulans* SC（3 株）又は *Aspergillus unguis*（1 株）

j）*Aspergillus ustus*（5 株）又は *Aspergillus ustus* SC（1 株）

k）*Aspergillus sydowii*（1 株）又は *Aspergillus versicolor*（2 株）

l）*Fusarium incarnatum-equiseti* SC（2 株）、*Fusarium oxysporum* SC（4 株）、*Fusarium solani*（1 株）、*Fusariumsolani* SC（7 株）又は *Gibberella fujikuroi* SC（6 株）

m）*Scedosporiumapiospermum*/*Scedosporiumboydii*（15 株）、*Scedosporiumaurantiacum*（2 株）又は *Scedosporiumdehoogii*（2 株）

【試験方法】海外で臨床検体から分離された糸状菌、酵母様真菌に対するイサブコナゾール及び対照薬の抗真菌作用を比較した。MIC 値及び MEC 値は、CLSI 標準法 M38（ムーコル目を除く糸状菌）又は M27（酵母様真菌）に準じた微量液体希釈法にて評価した。ムーコル目については、CLSI 標準法 M38 又は欧州抗微生物薬感受性試験委員会（EUCAST）標準法に準じて 8 施設で評価された試験成績を集計した。ISCZ、ITCZ、VRCZ、FLCZ、PSCZ、AMPH-B、5-FC 及び RVCZ では MIC を評価し、MCFG、CPFG 及び ANFG では MEC を評価した。

MIC：最小発育阻止濃度、MEC：最小有効濃度、$MIC_{50/90}$：50%/90%の菌株の発育を阻止した MIC 値、$MEC_{50/90}$：50%/90%の菌株の形態学的変化が認められた MEC 値、ISCZ：イサブコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、PSCZ：ポサコナゾール、AMPH-B：アムホテリシン B、MCFG：ミカファンギン、CPFG：カスポファンギン、ANFG：アニデュラファンギン、5-FC：フルシトシン、RVCZ：ラブコナゾール

注）関連のある化合物の効能・効果等は最新の電子化された添付文書を参照すること。

③イサブコナゾールの疫学的カットオフ値（ECV）

ⅰ)CLSI 標準法におけるアスペルギルス属に対するイサブコナゾールの ECV（*in vitro*）

CLSI 標準法 M38 に準じて海外施設（最大 8 施設）で測定したアスペルギルス属に対するイサブコナゾールの ECV は、*Aspergillus nidulans* で 0.25 μg/mL、*Aspergillus fumigatus*、*Aspergillus flavus*、*Aspergillus terreus* でそれぞれ 1 μg/mL、*Aspergillus niger* で 4 μg/mL であった。

アスペルギルス属に対するイサブコナゾールの ECV（CLSI 標準法）

菌名	株数/測定施設数	MIC 範囲 (μg/mL)	ECV(μg/mL)			ECV を超える株の割合（%）		
			95%	97.50%	99%	ECV 95%	ECV 97.5%	ECV 99%
Aspergillus fumigatus	855/8	0.06-8	1	1	1	5.6	5.6	5.6
Aspergillus flavus	444/7	0.06-2	1	1	2	3.2	3.2	0.2
Aspergillus nidulans	106/3	0.06-1	0.25	0.25	0.25	27.4	27.4	27.4
Aspergillus niger	207/6	0.06->8	4	4	4	1.0	1.0	1.0
Aspergillus terreus	386/5	0.06-2	1	1	1	0.3	0.3	0.3

【試験方法】米国臨床検査標準委員会（CLSI）標準法 M38 に準じてヨーロッパ（オーストリア、スペイン及びオランダ）、インド、メキシコ、及び米国の最大 8 施設で測定した MIC データを統合した。各菌株の野生株 MIC 分布に正規分布を当てはめ、平均値と標準偏差を推定。推定した MIC 分布から、低い値からデータを累積して菌株全体の 95%、97.5%及び 99%をそれぞれ含む MIC を算出し ECV とした。
ECV：疫学的カットオフ値、MIC：最小発育阻止濃度

ⅱ)EUCAST 標準法におけるアスペルギルス属に対するイサブコナゾールの ECV（*in vitro*）

EUCAST 標準法に準じて欧州 4 施設で測定したアスペルギルス属に対するイサブコナゾールの ECV は、*Aspergillus nidulans* で 0.25 μg/mL、*Aspergillus terreus*、*Aspergillus fumigatus* 及び *Aspergillus flavus* でそれぞれ 2 μg/mL、*Aspergillus niger* で 4 μg/mL であった。

ⅲ)EUCAST 標準法におけるカンジダ属に対するイサブコナゾールの ECV（*in vitro*）

EUCAST 標準法に準じて欧州 4 施設で測定したカンジダ属※に対するイサブコナゾールの ECV は、*Candida albicans*※、*Candida parapsilosis*※及び *Candida tropicalis*※で 0.03 μg/mL であった。

※：適応外菌種

2) 殺真菌作用（*in vitro*）

各種真菌に対するイサブコナゾールの殺真菌作用を評価した結果、アスペルギルス属に対して殺真菌的に、ムーコル目、*Scedosporium* 属※及びカンジダ属※に対して静真菌的に作用することが示唆された。

※：適応外菌種[注)]

アスペルギルス属におけるイサブコナゾールの MIC 及び MFC

菌名（株数）	VRCZ MIC				イサブコナゾール							
					MIC				MFC			
	幾何平均	90%	50%	範囲	幾何平均	90%	50%	範囲	幾何平均	90%	50%	範囲
Aspergillus fumigatus(602)	0.477	1	0.5	0.125–2	0.822	1	1	0.125–4	0.834	1	1	0.125–4
Aspergillus flavus(34)	0.652	1	1	0.125–2	0.752	1	1	0.25–2	0.799	1	1	0.5–2
Aspergillus niger(32)	0.771	1	1	0.25–2	1.189	2	1	0.25–4	1.215	2	1	0.25–4
Aspergillus terreus(25)	0.624	1	1	0.25–1	0.660	1	1	0.125–1	0.753	1	1	0.25–2
Other Aspergillus spp.(9)				0.125–8				0.25–4				0.25–16
環境分離株(302)	0.542	1	0.5	0.125–8	0.859	1	1	0.25–4	0.893	1	1	0.25–16
臨床分離株(400)	0.427	1	0.5	0.125–2	0.827	1	0.5	0.125–2	0.818	1	1	0.125–2
全体(702)	0.473	1	0.5	0.125–8	0.827	1	1	0.125–4	0.850	1	1	0.125–16

単位：μg/mL

ムーコル目、*Scedosporium* 属及び *Fusarium* 属におけるイサブコナゾールの MIC 及び MFC

菌名（株数）	VRCZ※1MIC				イサブコナゾール※2						
					MIC				MFC		
	幾何平均	90%	50%	範囲	幾何平均	90%	50%	範囲	90%	50%	範囲
ムーコル目											
Mucor 属(21)		>16	>16	2–>16		16	2	1–>16	>16	8	2–>16
Rhizopus 属(12)		>16	8	8–>16		16	1	1–16	>16	4	1–>16
Lichtheimia 属(6)				16–>16				1–16			4–>16
Cunninghamella 属(4)				16–>16				2–16			16–>16
Syncephalastrum 属(2)				4–>16				0.25–8			1–16
全体(45)		>16	>16	2–>16	3.364	16	2	0.25–>16	>16	4	1–>16

菌名（株数）	VRCZ※1MIC				イサブコナゾール※2						
					MIC				MFC		
	幾何平均	90%	50%	範囲	幾何平均	90%	50%	範囲	90%	50%	範囲
Scedosporium apiospermum(16)		1	0.5	0.25–8		4	4	0.5–8	>16	8	2–>16
Scedosporium prolificans(6)				16–>16				>16			>16
全体(22)	1.438	>16	0.5	0.25–>16	5.040	>16	4	0.5–>16	>16	>16	2–>16
Fusarium spp.(20)	7.727	16	4	1–>16	16.564	>16	16	1–>16	>16	>16	4–>16

※1：ムーコル目は適応外菌種注)、※2：*Scedosporium* 属及び *Fusarium* 属は適応外菌種注)　　単位：μg/mL

カンジダ属※におけるイサブコナゾールの MIC 及び MFC

菌名（株数）	VRCZ MIC			イサブコナゾール					
				MIC			MFC		
	90%	50%	範囲	90%	50%	範囲	90%	50%	範囲
Candida albicans(70)	0.06	0.03	<0.015–1	0.03[a)]	<0.015[a)]	<0.015–2	>16	>16	0.03–>16
Candida parapsilosos(84)	0.06	<0.015	<0.015–0.5	0.03	<0.015	<0.015–0.125	16	4	0.03–>16
Candida glabrata(37)	1	0.125	<0.015–2	1	0.25	<0.015–2	>16	16	0.03–>16
Candida tropicalis(15)	0.06	0.03	<0.015–0.125	0.06	<0.015	<0.015–0.125	>16	>16	2–>16
Other Candida spp.(7)			<0.015–0.006			<0.015–0.125			0.003–>16
Candida krusei(5)			0.125–0.25			0.125–0.25			0.5–4
全体(218)	0.125	0.03	<0.015–2	0.25	0.015	<0.015–2	>16	16	0.03–>16

※：適応外菌種注)　　単位：μg/mL

a)原資料では MIC_{90} が<0.015、MIC_{50} が 0.03 と表記されているが、明らかに誤記と考えられたため、本表では正しいと考えられる数値を表示した。

【試験方法】米国臨床検査標準委員会（CLSI）標準法 M38 又は M27 に準じた微量液体希釈法により MIC を評価した。MIC 測定後に肉眼的に真菌の増殖が認められないウエルの溶液 100 μL をサブローデキストロース寒天プレートに播種して 35℃で 24 時間培養し、糸状菌では 50 個以下、酵母様真菌では 2 個以下のコロニーが認められたプレートの最小薬物濃度を MFC とした。

MIC：最小発育阻止濃度、MFC：最小殺真菌濃度、VRCZ：ボリコナゾール

注)関連のある化合物の効能・効果等は最新の電子化された添付文書を参照すること。

In vivo 抗真菌活性[15)]

1) アスペルギルス症（マウス、ウサギ）

感染症	動物	本薬の用法・用量	評価	結果
播種性アスペルギルス症（*Aspergillus flavus*）	免疫抑制雄マウス	5、10、25 又は 50 mg/kg を 1 日 3 回 2 日間投与後、同用量を 1 日 2 回経口投与。予防投与では感染 2 時間前、治療投与では感染 4、24 時間後から 10 日間投与。	腎臓内生菌数 生存率	・感染 2 時間前投与（予防投与）において、本薬の投与によりモデルマウスの生存率が改善した。その効果は、5 mg/kg 投与と比較して 10 及び 25 mg/kg 投与で高かった（予防投与は 25 mg/kg を最高用量として実施）。 ・感染 4 時間後又は 24 時間後投与（治療投与）において、本薬の投与によりモデルマウスの生存率が改善された（感染 4 時間後の 10 mg/kg 投与を除く。治療投与は 10 mg/kg を最低用量として実施）。
播種性アスペルギルス症（*Aspergillus fumigatus*）	雌マウス	1 日量として 4、16、32 又は 64 mg/kg を 1～3 回に分割して経口投与。 感染 24 時間後から 14 日間投与。	生存率	・本薬の投与により、用量依存的にモデルマウスの生存率が改善した。 ・1 日総投与量が同じで分割投与した群間においては、本薬の有効性に差は認められなかった。
播種性アスペルギルス症（*Aspergillus fumigatus*[a)]）	雌マウス	0、25、1、4、16、64、128 又は 256 mg/kg を 1 日 1 回又は 2 回経口投与。 感染 24 時間後から 14 日間投与。	腎臓内生菌数 生存率 PK/PD 解析	・本薬の投与により、野生株及び CYP51 変異株によるモデルマウスにおける腎臓内生菌数が減少し、生存率が改善した。 ・生存率に基づく ED_{50} は、イサブコナゾール相当量として野生株では 11.6 mg/kg、G54W では 13.9 mg/kg、M220I では 52.3 mg/kg、TR_{34}/L98H では 232.3 mg/kg であった。 ・PK/PD 解析の結果、AUC_{0-24}/MIC 比と 14 日生存期間との間に関連が認められた（決定係数 R^2=0.96）。

感染症	動物	本薬の用法・用量	評価	結果
侵襲性肺アスペルギルス症（*Aspergillus fumigatus*）	免疫抑制雌ウサギ	イサブコナゾール相当量として 90 mg/kg 投与後、20、40 又は 60 mg/kg を 1 日 1 回経口投与。感染 24 時間後から最長 12 日間投与。	肺内生菌数 肺梗塞スコア 肺重量 生存率 血清 GM 抗原、血漿(1→3)-β-D-グルカン濃度	・本薬の投与により、肺内生菌数、肺梗塞スコア及び肺重量が抑制され、生存率が改善した。 ・本薬の投与により、血清 GM 抗原及び血漿(1→3)-β-D-グルカン濃度の上昇が抑制された。
侵襲性肺アスペルギルス症（*Aspergillus fumigatus*[b)]）	免疫抑制雌マウス	肺内生菌数評価： 40、80、160、320 又は 640 mg/kg を 1 日 2 回経口投与。感染当日から 7 日間投与。 PK 評価： 10、40、160 又は 640 mg/kg を単回経口投与。	肺内生菌数 PK/PD 解析	・本薬の投与により、用量依存的に肺内生菌数が減少した。 ・イサブコナゾールの MIC が高値の CYP51 変異株を感染させたマウスで、本薬が有効性を示すためには、野生株を感染させたマウスより高用量の投与が必要であった。この本薬の有効性は、イサブコナゾールの AUC/MIC と関連していた。

a) 野生株及びアゾール耐性株（G54W、M220I、TR_{34}/L98H）を用いた。イサブコナゾールの MIC はそれぞれ 0.5、0.5、4、8 μg/mL であった。
b) 野生株、CYP51 変異株、Fks1 変異株を用いた。イサブコナゾールの MIC は野生株では 0.25～1 μg/mL、CYP51 変異株では 0.125～8 μg/mL、Fks 変異株では 0.25 μg/mL であった。
ED_{50}：50%有効投与量

2) ムーコル症（マウス）

感染症	動物	本薬の用法・用量	評価	結果
ムーコル症（*Rhizopus oryzae*）	免疫抑制雄マウス	215 mg/kg を 1 日 3 回経口投与。感染 8 時間後から 5 日間投与。	肺内生菌数 脳内生菌数 生存率	・本薬の投与により、肺及び脳組織内生菌数が減少し、生存率が改善した。 ・本薬投与群及び対照群（滅菌水投与）のマウスの感染 21 日後生存率は、それぞれ 65%及び 15%であった（$p<0.05$、log-rank 検定）。
ムーコル症（*Rhizopus oryzae*）	糖尿病性ケトアシドーシス雄マウス	80、110、215 mg/kg を 1 日 3 回経口投与。感染 8 時間後から 5 日間投与。	生存率	・初回試験では、本薬投与によりモデルマウスの生存率の上昇を示さなかった。追加試験（接種菌量のより低い条件；2.4×10^3spores）では、本薬 110 mg/kg 投与は生存率を向上する傾向が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

「Ⅶ.1.(2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（AK1820-101 試験[1,2)]）

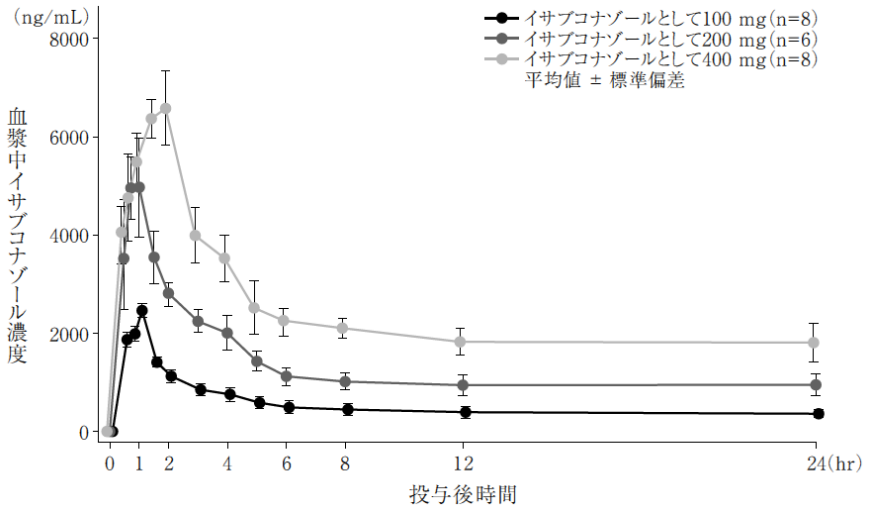
日本人健康成人男性に本剤（イサブコナゾールとして 100[注)]、200、400 mg[注)]）を単回点滴静脈内投与した際、血漿中イサブコナゾール濃度は静脈内投与終了時にピークに達した後、緩やかに減少した。

日本人健康成人男性に本剤（イサブコナゾールとして 100[注)]、200、400 mg[注)]）を単回点滴静脈内投与した際のイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

用量（mg）	100[注)]	200	400[注)]
投与経路	静脈内	静脈内	静脈内
例数	8	6	8
Cmax（ng/mL）	2466(5.6)	5382(14.3)	6690(8.9)
AUCinf（ng・hr/mL）	43956(16.9)	135004(29.6)	236235(23.8)
Tmax[a)]（hr）	1.00(1.00 - 1.00)	0.875(0.75 - 1.00)	2.00(1.50 - 2.50)
CL（mL/hr）	2329(16.0)	1597(29.7)	1808(32.0)
T1/2（hr）	67.391(35.4)	76.020(20.9)	65.983(30.1)
Vd（mL）	222415(33.5)	168554(23.9)	161242(14.1)

平均値（変動係数%）
a) 中央値（範囲）
【試験方法】日本人健康成人男性 28 例を対象に、本剤をイサブコナゾールとして 100 mg[注)]、200 mg 及び 400 mg[注)] の用量別 3 コホートに分け、それぞれ本剤群 6～8 例及びプラセボ群 2 例に無作為に割り付け、二重盲検下で単回点滴静脈内投与した。点滴時間は 100 mg 及び 200 mg では 1 時間、400 mg では 2 時間とした。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回、1 時間以上かけて点滴静注する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静注する。」である。



日本人健康成人男性に本剤（イサブコナゾールとして 100[注)]、200、400 mg[注)]）を単回点滴静脈内投与した際の血漿中イサブコナゾール濃度推移（投与後 24 時間）

2) 反復投与（AK1820-101 試験[1, 2)]）

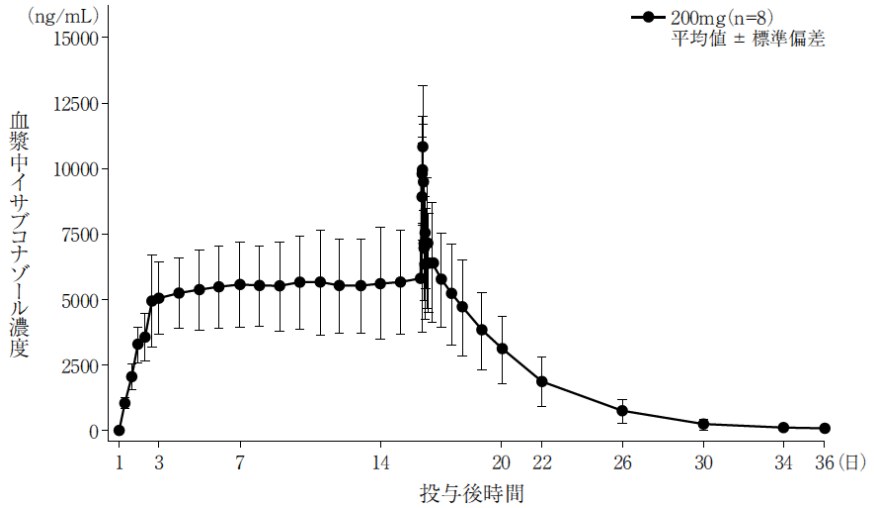
日本人健康成人男性に本剤（イサブコナゾールとして 200 mg）を 16 日間反復点滴静脈内投与（初日及び 2 日目は 1 日 3 回、3 日目以降は 1 日 1 回投与）した際、平均血漿中イサブコナゾールのトラフ濃度は 1 日目から 2 日目までは徐々に上昇し、3 日目から 16 日目までは一定のトラフ濃度を維持した。

日本人健康成人男性に 1 回 200 mg を 16 日間反復投与（初日及び 2 日目は 1 日 3 回、3 日目以降は 1 日 1 回投与）した際の定常状態におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

用量（mg）	200
投与経路	静脈内
例数	8
Ctrough（ng/mL）	5817(35.0)
Cmax（ng/mL）	10970(20.6)
AUCtau（ng・hr/mL）	160014(30.5)
Tmax[a)]（hr）	1.02(0.75 - 2.00)

平均値（変動係数%）
a) 中央値（範囲）
【試験方法】日本人健康成人男性 8 例を対象に、非盲検下で本剤をイサブコナゾールとして 200 mg を初日及び 2 日目には 1 日 3 回 8 時間ごと、3 日目から 16 日目までは 1 日 1 回点滴静脈内投与した。3 日目は 2 日目の最終投与から 12 時間後に投与した。点滴時間は 1 時間とした。

注) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回、1 時間以上かけて点滴静注する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静注する。」である。



日本人健康成人男性に 1 回 200 mg を 16 日間反復点滴静脈内投与（初日及び 2 日目は 1 日 3 回、3 日目以降は 1 日 1 回投与）した際の定常状態における血漿中イサブコナゾール濃度推移

1 日目から 15 日目の血漿中イサブコナゾール濃度は、本剤（イサブコナゾールとして 200 mg）投与開始前のみ示す。

(3) 中毒域

該当資料なし。

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし。

2) 併用薬の影響

① *In vitro* 試験 [16]

イサブコナゾールは CYP3A（CYP3A4 及び CYP3A5）の基質である。イサブコナゾールは、CYP3A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 の阻害剤である。また、イサブコナゾールは、P 糖蛋白（P-gp）、乳癌耐性蛋白質（BCRP）、有機カチオントランスポーター（OCT）2 及び多剤・毒性化合物排出蛋白（MATE）1 の阻害剤である。イサブコナゾールは、CYP1A2、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 の誘導剤である。

② 薬物相互作用試験（外国人データ） [4, 17]

イサブコナゾールの経口投与と併用薬の薬物動態への影響を検討した臨床薬物相互作用試験の結果を表にまとめた。［「Ⅷ.7.相互作用」の項参照］

併用によるイサブコナゾール又は併用薬の薬物動態への影響（健康成人）

併用薬	例数[a]	平均比（90%信頼区間）［併用時／非併用時］	
		イサブコナゾールへの影響	併用薬への影響
ケトコナゾール 200 mg BID[b],*1	12/12 12/12	AUC：5.22(4.09,6.66) Cmax：1.09(0.93,1.27)	－
ロピナビル／リトナビル 400 mg/100 mg BID[b]	16/17 16/17	AUC：1.96(1.64,2.35) Cmax：1.74(1.46,2.08)	－
リファンピシン 600 mg QD[b]	24/25 24/25	AUC：0.10(0.09,0.11) Cmax：0.25(0.23,0.27)	－
エソメプラゾール 40 mg QD[b]	12/12 12/12	AUC：1.08(0.89,1.30) Cmax：1.05(0.89,1.24)	－
リトナビル 100 mg BID[b]	16/18 16/18	－	AUC：0.69(0.48,0.98) Cmax：0.67(0.46,0.98)
ロピナビル 400 mg BID[b],*2	16/18 16/18	－	AUC：0.73(0.56,0.96) Cmax：0.77(0.62,0.95)
プレドニゾン 20 mg*2	20/21 20/21	－	〈プレドニゾロン〉 AUC：1.08(1.02,1.14) Cmax：0.96(0.90,1.02)
エチニルエストラジオール 35 μg	23/23 23/23	－	AUC：1.08(1.03,1.13) Cmax：1.14(1.03,1.26)
ノルエチンドロン 1 mg*2	23/23 23/24	－	AUC：1.16(1.09,1.23) Cmax：1.06(0.93,1.20)
シクロスポリン 300 mg	19/24 19/24	－	AUC：1.29(1.15,1.44) Cmax：1.06(0.95,1.19)
アトルバスタチン 20 mg	24/23 24/24	－	AUC：1.37(1.29,1.45) Cmax：1.03(0.88,1.21)
シロリムス 2 mg	20/15 21/22	－	AUC：1.84(1.59,2.13) Cmax：1.65(1.41,1.92)
ミダゾラム 3 mg*3	22/23 22/23	－	AUC：2.03(1.73,2.38) Cmax：1.72(1.44,2.05)
タクロリムス 5 mg	21/24 21/24	－	AUC：2.25(1.91,2.66) Cmax：1.42(1.22,1.64)
カフェイン 200 mg	22/24 22/24	－	AUC：1.04(0.97,1.12) Cmax：0.99(0.93,1.07)
ブプロピオン 100 mg*2	24/24 24/24	－	AUC：0.58(0.52,0.64) Cmax：0.69(0.62,0.77)
メサドン 5 mg	22/22 22/23 22/22 22/23	－	〈S-メサドン〉 AUC：0.65(0.59,0.72) Cmax：1.01(0.95,1.08) 〈R-メサドン〉 AUC：0.90(0.84,0.96) Cmax：1.04(0.97,1.11)
レパグリニド 0.5 mg	22/24 22/24	－	AUC：0.92(0.86,1.00) Cmax：0.86(0.79,0.93)

併用薬	例数 a)	平均比（90%信頼区間） ［併用時／非併用時］	
		イサブコナゾールへの影響	併用薬への影響
ワルファリン 20 mg	20/20 20/20 20/20 20/20	−	〈S-ワルファリン〉 AUC：1.11(1.06,1.16) Cmax：0.88(0.83,0.94) 〈R-ワルファリン〉 AUC：1.20(1.16,1.24) Cmax：0.93(0.87,0.99)
オメプラゾール 40 mg	26/27 26/27	−	AUC：0.89(0.59,1.33) Cmax：0.77(0.56,1.04)
デキストロメトルファン 30 mg	21/22 23/24	−	AUC：1.18(1.02,1.35) Cmax：1.17(1.02,1.35)
ミコフェノール酸モフェチル 1 g	21/24 22/24 21/24 22/24	−	〈MPA[c)]〉 AUC：1.35(1.27,1.45) Cmax：0.89(0.76,1.03) 〈MPAG[d)]〉 AUC：0.76(0.72,0.80) Cmax：0.68(0.61,0.77)
メトトレキサート 7.5 mg	23/24 23/24	−	AUC：0.97(0.90,1.05) Cmax：0.89(0.83,0.97)
メトホルミン 850 mg	20/23 20/23	−	AUC：1.52(1.38,1.68) Cmax：1.23(1.09,1.40)
ジゴキシン 0.5 mg	21/23 21/24	−	AUC：1.25(1.17,1.34) Cmax：1.33(1.19,1.49)

a）例数（併用時／非併用時）
b）QD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与
c）MPA：ミコフェノール酸
d）MPAG：ミコフェノール酸のグルクロン酸抱合体
＊1：注射剤及び経口剤は国内未承認、＊2：国内未承認、＊3：経口剤は国内未承認

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

すべての試験において、実際のサンプリング時間を用いたノンコンパートメント解析により薬物動態を推定した。また、母集団薬物動態解析では 2-コンパートメントモデルを用いた。［「Ⅶ.3.（1）解析方法」の項参照］

(2) 吸収速度定数

該当しない。

(3) 消失速度定数

該当資料なし。

(4) クリアランス

日本人健康被験者及び日本人患者を対象とした母集団薬物動態解析において、日本人健康被験者及び日本人患者のクリアランス（CL）は、それぞれ 1.81 L/hr 及び 1.72 L/hr であった（CL の母集団平均推定値：1.74 L/hr [4, 18)]）。

(5) 分布容積

イサブコナゾールは広く分布し、ノンコンパートメント解析にて算出した日本人健康被験者の平均分布容積（V_d）は約 180 L であった[4]。

(6) その他

該当資料なし。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

日本人における母集団薬物動態解析は、国内第 I 相試験（2 試験）及び国内第Ⅲ相試験（1 試験）において本剤（イサブコナゾールとして）100[注)] ～400 mg[注)] の範囲で、単回及び反復投与、経口及び点滴静脈内投与を受けた被験者のデータをプールして用いた（健康被験者 132 例及び患者 69 例）。ワイブル分布による吸収関数、一次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルはイサブコナゾールの血漿中濃度を良好に表現した[4, 18]。なお、患者と健康被験者の間にはコンパートメント間の移行クリアランスや末梢コンパートメントの分布容積に差がみられたが、CL に大きな差がなく定常状態の AUC は同程度であった。また、非日本人健康成人でも 2-コンパートメントモデルによりイサブコナゾールの薬物動態を適切に表現でき、非日本人患者との間に明らかな薬物動態の差は認められなかった。

(2) パラメータ変動要因

最終モデルにおける有意な共変量は、CL に対するクレアチニン・クリアランス（CLcr）と除脂肪体重、コンパートメント間の移行クリアランス（Q）に対する病態（健康被験者、患者）、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）に対する BMI と病態であった[4]。

① CLcr

以下の理由により、CLcr はイサブコナゾールの薬物動態に臨床的に意味のある変動を与えないと考えられた。

- 日本人患者：最終モデルに組み込まれた CLcr の 5 及び 95 パーセンタイル値（38.24 mL/min 及び 104.73 mL/min）に該当する CL は、それぞれ 1.99 L/hr 及び 1.48 L/hr であり、中央値（62.91 mL/min）と比較して、それぞれ 15.6%上昇及び 13.8%低下した。これらの値は、CL の個体間変動（33.1%）を上回るものではなかった。
- 日本人健康被験者：同様に CLcr の 5 及び 95 パーセンタイル値（88.44 mL/min 及び 149.08 mL/min）に該当する CL は、それぞれ 1.85 L/hr 及び 1.59 L/hr であり、中央値（110.21 mL/min）と比較して、それぞれ 6.6%上昇及び 8.4%低下し、CL の個体間変動（33.1%）を上回るものではなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、カプセル剤が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回経口投与する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。」、点滴静注用が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回、1 時間以上かけて点滴静注する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静注する。」である。

②除脂肪体重

以下の理由により、この範囲の除脂肪体重はイサブコナゾールの薬物動態に臨床的に意味のある変動を与えないと考えられた。

・日本人患者：最終モデルに組み込まれた除脂肪体重の 5 及び 95 パーセンタイル値（30.42 kg 及び 57.47 kg）に該当する CL は、それぞれ 1.15 L/hr 及び 2.38 L/hr であり、中央値（43.23 kg）と比較して、それぞれ 33.2%低下及び 38.7%上昇した。これらの値は、CL の個体間変動（33.1%）を大きく上回るものではなかった。

・日本人健康被験者：同様に除脂肪体重の 5 及び 95 パーセンタイル値（44.32 kg 及び 56.78 kg）に該当する CL は、それぞれ 1.50 L/hr 及び 2.00 L/hr であり、中央値（50.21 kg）と比較して、それぞれ 13.4%低下及び 15.2%上昇し、CL の個体間変動（33.1%）を上回るものではなかった。

また、日本人患者における CL の変動（33.2%低下及び 38.7%上昇）は、有効性及び安全性に影響を及ぼさないと考えられた。

・有効性への影響：日本人患者を対象とした目標達成確率（PTA）解析において、1 mg/L（CLSI 標準法）及び 2 mg/L（EUCAST 標準法）までの MIC の真菌に対して、PTA は 90%以上と予測され、必要な曝露量を十分に得られると考えられた。

・安全性への影響：有害事象と曝露量の関係を曝露量データ（非日本人：Ctrough、日本人：各被験者の最も高い薬物濃度）の四分位値に基づいて解析した結果、曝露量と安全性の間に明確な傾向は認められなかった。

③BMI

以下の理由により、BMI はイサブコナゾールの薬物動態に影響することが示唆された。ただし、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）の変動は CL に影響を与えないことから、定常状態の AUCss は臨床的に意味のある影響を受けないと考えられた。

・日本人患者：最終モデルに組み込まれた BMI の 5 及び 95 パーセンタイル値（14.39 kg/m^2 及び 24.83 kg/m^2）に該当する V_p は、それぞれ 177 L 及び 605 L であり、中央値（19.89 kg/m^2）と比較して、それぞれ 51.7%低下及び 64.7%上昇した。これらの値は V_p の個体間変動（23.8%）より大きかった。

・日本人健康被験者：同様に BMI の 5 及び 95 パーセンタイル値（18.52 kg/m^2 及び 23.98 kg/m^2）に該当する V_p は、それぞれ 97.4 L 及び 174 L であり、中央値（20.74 kg/m^2）と比較して、それぞれ 22.5%低下及び 38.6%上昇し、V_p の個体間変動（23.8%）より大きかった。

④病態（健康被験者、患者）

最終モデルに組み込まれた病態（日本人健康被験者、日本人患者）の末梢コンパートメントの分布容積（V_p）（それぞれ 122 L 及び 391 L）及びコンパートメント間の移行クリアランス（Q）（それぞれ 19.2 L/hr 及び 223 L/hr）は、いずれも日本人患者で高値を示した（それぞれ、3.2 倍及び 11.6 倍）。したがって、病態（健康被験者、患者）はイサブコナゾールの薬物動態に影響することが示唆された。ただし、V_p 及び Q の変動はイサブコナゾールの CL に影響を与えないため、定常状態の AUCss は臨床的に意味のある影響を受けないと考えられた。

4. 吸収

該当しない。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラット[19)]

雄性 SD ラットに本薬（イサブコナゾールとして 25 mg/kg）を単回経口投与したとき、イサブコナゾールの脳中濃度の Cmax 及び AUCinf は、血漿中濃度と比較して 1.9 倍及び 1.8 倍高く、血漿中濃度と並行して低下した。一方で、不活性分解生成物（BAL8728）濃度の Cmax 及び AUCinf は脳中と血漿中でそれぞれ 1.0 倍及び 0.95 倍と同程度であった。したがって、イサブコナゾール及び BAL8728 は脳内へ透過することが示唆された。

本薬（イサブコナゾールとして 25 mg/kg）単回投与時のイサブコナゾール及び不活性分解生成物（BAL8728）の血漿中及び脳中曝露量（ラット）

薬物動態パラメータ	イサブコナゾール		不活性分解生成物（BAL8728）	
	血漿中	脳中	血漿中	脳中
Cmax(μg/mL)	3.666	6.947	2.075	2.080
AUClast(μg・hr/mL)	30.275	53.678	8.206	7.901
AUCinf(μg・hr/mL)	30.678	54.309	8.607	8.161

平均値
【試験方法】雄性 SD ラット（n=3）にイサブコナゾニウム硫酸塩（イサブコナゾールとして 25 mg/kg）を単回経口投与し、血漿中及び脳中の曝露量を算出した。

(2) 血液－胎盤関門通過性

ラット[20)]

妊娠 14 日目の雌性 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、胎児中放射能濃度は、投与後 0.5 時間で母体血漿中と同程度であり、投与後 48 時間までに最高濃度の 4%に低下した。胎児あたりの放射能の分布率は、投与後 0.5 時間では投与量の 0.01%、投与後 8、24 及び 48 時間では投与量の 0.00%であった。

（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg 単回静脈内投与時における妊娠 14 日目の雌性ラットの血液、血漿、胎盤及び胎児中の ^{14}C 放射能濃度（ラット）

組織	0.5 時間後	8 時間後	24 時間後	48 時間後
血液	0.89±0.10	0.34±0.02	0.12±0.01	0.05±0.02
血漿	0.82±0.11	0.42±0.04	0.15±0.02	0.05±0.01
胎盤	2.46±0.10	0.89±0.11	0.24±0.02	0.06±0.02
胎児	0.77±0.10	0.34±0.02	0.12±0.03	0.03±0.01

平均値±標準偏差、単位：μg・eq./mL 又は μg・eq./g、放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）等量として示す。
【試験方法】妊娠 14 日目の雌性 SD ラット（n=3）に（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与した。

(3) 乳汁への移行性

ラット[21)]

分娩後 14 日目の授乳 SD ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後 0.5 及び 8 時間の母動物血漿中放射能濃度のそれぞれ 8.6 及び 6.9 倍であり、投与後 48 時間には最高濃度の 4%まで低下した。

（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg 単回静脈内投与時における分娩後 14 日目の授乳 SD ラットの血液、血漿及び乳汁中の ^{14}C 放射能濃度（ラット）

組織	0.5 時間後	8 時間後	24 時間後	48 時間後
血液	0.86±0.09	0.53±0.16	0.35±0.20	0.13±0.08
血漿	0.81±0.09	0.35±0.09	0.22±0.11	0.09±0.04
乳汁	7.00±0.67	2.40±0.25	0.43±0.13	0.25±0.16

平均値±標準偏差、単位：μg・eq./mL 又は μg・eq./g、放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）等量として示す。
【試験方法】分娩後 14 日目の授乳 SD ラット（n=3）に（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回静脈内投与した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

ラット[22)]

雄性 SD ラットに（^{14}C/^{3}H）-イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、脊髄の ^{14}C 放射能濃度は 0.5 時間で 0.95 μg・eq./g、8 時間後に 0.09 μg・eq./g であり、24 時間後には定量下限未満に低下した。
また、副腎皮質及び肝臓で投与後 0.5 時間に最高濃度に到達し、放射能濃度はそれぞれ血漿の 15.2 倍及び 13.5 倍であった。また、小腸、褐色脂肪、ハーダー腺、膵臓、眼窩内涙腺、腎皮質、副腎髄質、胃粘膜及び甲状腺においても血漿中の 5 倍以上の ^{14}C 放射能が認められた。投与後 144 時間の定量可能な放射能濃度は、副腎皮質、副腎髄質（副腎皮質では副腎髄質の約 5 倍）及び肝臓でのみ認められ、それらの最高濃度の 3.3%以下であった。^{3}H 放射能は、投与後 0.5 時間には血液、腎皮質、腎髄質、肝臓、肺、心筋、鼻粘膜及び甲状腺で最高濃度レベルに達し、投与後 72 時間には、わずかながらも褐色脂肪、眼窩内涙腺、腎皮質、腎髄質、肝臓、肺、筋肉及び脾臓で検出されたが、いずれの組織においても ^{3}H 放射能の顕著な残留性は認められなかった。

有色の雄性 Long Evans ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回経口投与あるいは（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与した。シアノ-^{14}C 標識体由来放射能の組織分布は、ほとんどの組織において投与後 2 時間に最高濃度に到達し、投与後 24 時間までほとんどの組織で持続したが、投与後 144 時間までに副腎（皮質及び髄質を含む）及び肝臓を除いて定量下限未満まで低下した。眼ブドウ膜及び有色皮膚中の放射能も投与後 144 時間に定量下限未満に低下したことから、イサブコナゾール関連物質にメラニン親和性はないと考えられた。一方、ピリジニルメチル-^{14}C 標識体由来放射能は、投与後 672 時間に

眼ブドウ膜に存在したことから、不活性分解生成物（BAL8728）関連物質のメラニン親和性が示唆された。

雄性有色ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度

組織	^{14}C 組織中放射能濃度（μg・eq./g または μg・eq./mL）[a,b]						
	1 hr	2 hr	8 hr	24 hr	72 hr	144 hr	672 hr
副腎皮質	5.76[c]	11.0[c]	7.91	2.46	1.03	0.348	BLQ
副腎髄質	2.58[c]	4.44[c]	4.01	1.32	0.317	0.085	BLQ
大動脈	0.640	1.14	0.427	ND	ND	ND	ND
血液	0.463	0.603	0.247	0.092	BLQ	ND	ND
骨髄	0.717	0.822	0.279	0.054	ND	ND	ND
小脳	0.597	0.887	0.322	BLQ	ND	ND	ND
大脳	0.533	0.808	0.272	BLQ	ND	ND	ND
嗅脳	0.485	0.591	0.234	BLQ	ND	ND	ND
盲腸	1.47	0.725	0.625	0.448	ND	ND	ND
精巣上体	0.556	1.42[c]	0.577	0.116	BLQ	ND	ND
眼窩外涙腺	1.35	1.94	0.698	0.106	BLQ	ND	ND
眼水晶体	BLQ	0.050	0.077	0.060	ND	ND	ND
眼ブドウ膜	1.02	1.59	1.15	0.374	0.097	ND	ND
褐色脂肪	1.27	3.76	1.26	0.142	BLQ	ND	ND
白色脂肪	1.04	2.47	2.84	0.275	BLQ	ND	ND
ハーダー腺	1.66	3.74	1.11	0.165	ND	ND	ND
眼窩内涙腺	1.27	1.91	0.675	0.129	ND	ND	ND
腎皮質	2.04	2.77	1.12	0.176	BLQ	ND	ND
腎髄質	2.40	3.29	0.998	0.159	BLQ	ND	ND
腎臓	2.29	3.04	1.06	0.170	BLQ	ND	ND
大腸	0.789	1.05	0.650	0.206	BLQ	ND	ND
肝臓	24.7	15.7	5.31	1.45	0.392	0.138	ND
肺	0.743	0.915	0.381	0.082	BLQ	ND	ND
下顎リンパ節	0.577	0.730	0.317	0.048	ND	ND	ND
筋肉	0.530	0.812	0.278	BLQ	BLQ	ND	ND
心筋	1.03	1.47	0.589	0.080	BLQ	ND	ND
鼻粘膜	0.589	1.38	0.436	0.124	0.042	ND	ND
膵臓	1.49	1.60	0.769	0.080	BLQ	ND	ND
松果体	NR	1.13	0.490	ND	ND	ND	ND
下垂体	0.811	1.25	0.535	0.084	ND	ND	ND
包皮腺	0.576[c]	1.47[c]	1.28[c]	0.202[c]	0.073	ND	ND
前立腺	0.975	1.71	0.572	0.069	BLQ	ND	ND
直腸粘膜	0.581	1.04	0.513	0.221	BLQ	ND	ND
唾液腺	1.12	1.52	0.531	0.070	ND	ND	ND

組織	^{14}C 組織中放射能濃度（μg・eq./g または μg・eq./mL） a,b)						
	1 hr	2 hr	8 hr	24 hr	72 hr	144 hr	672 hr
精嚢	0.157	0.341	0.163	0.059	ND	ND	ND
有色皮膚	0.520	0.910	0.461	0.121	ND	ND	ND
小腸	1.50	1.72	0.970	0.259	ND	ND	ND
脊髄	0.595	0.948	0.315	BLQ	ND	ND	ND
脾臓	0.763	0.850	0.380	0.093	BLQ	ND	ND
胃	1.21	1.77	0.513	0.093	0.077	ND	ND
精巣	0.507	1.03	0.512	0.146	0.070	ND	ND
胸腺	0.543	0.827	0.287	0.072	ND	ND	ND
甲状腺	0.858	1.09	0.447	0.104	ND	ND	ND
舌	0.954	1.17	0.422	0.049	ND	ND	ND
歯髄	0.592	0.628	0.216	0.048	ND	ND	ND
血液(LSC)	0.392	0.560	0.252	0.101	0.0266	0.0151	0.00512
血漿(LSC)	0.602	0.891	0.371	0.130	0.0250	0.00636	BLQ

a)ND：検出せず（背景組織や周辺組織と試料が識別できなかった。）
b)NR：確認不能（切片中に組織が確認できなかった。）
c)尿のフレアの影響があり、検出できなかった。

雄性有色ラットに（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度

組織	^{14}C 組織中放射能濃度（μg・eq./g または μg・eq./mL） a,b)					
	0.5 hr	8 hr	24 hr	72 hr	144 hr	672 hr
副腎皮質	1.73 c)	0.130	0.042	ND	ND	ND
副腎髄質	1.99	0.160	0.038	ND	ND	ND
大動脈	1.87	ND	ND	ND	ND	ND
血液	2.49	0.081	BLQ	ND	ND	ND
骨髄	1.51	0.127	0.032	ND	ND	ND
小脳	0.768	BLQ	ND	ND	ND	ND
大脳	0.692	BLQ	ND	ND	ND	ND
嗅脳	0.692	0.037	ND	ND	ND	ND
盲腸	1.55	0.569	ND	ND	ND	ND
精巣上体	1.37	0.043	ND	ND	ND	ND
眼窩外涙腺	4.36	0.227	0.060	BLQ	ND	ND
眼水晶体	0.657	0.058	BLQ	ND	ND	ND
眼ブドウ膜	5.56	3.08	0.474	0.123	0.092	0.029
褐色脂肪	0.950	0.067	ND	ND	ND	ND
白色脂肪	0.396	BLQ	ND	ND	ND	ND
ハーダー腺	1.17	0.098	0.027	ND	ND	ND
眼窩内涙腺	4.84	0.251	0.072	ND	ND	ND
腎皮質	6.86	0.521	0.119	0.036	BLQ	ND
腎髄質	12.3	0.658	0.287	0.116	0.044	ND

組織	^{14}C 組織中放射能濃度（μg・eq./g または μg・eq./mL）[a,b]					
	0.5 hr	8 hr	24 hr	72 hr	144 hr	672 hr
大腸	1.48	0.128	ND	ND	ND	ND
肺	2.01	0.142	0.037	ND	ND	ND
肝臓	6.08	0.886	0.165	0.092	0.047	ND
下顎リンパ節	1.34	0.061	BLQ	ND	ND	ND
筋肉	1.22	0.123	BLQ	ND	ND	ND
心筋	2.04	0.143	BLQ	ND	ND	ND
鼻粘膜	6.52	0.382	0.274	0.227	0.126	0.026
膵臓	1.91	0.334	0.073	ND	ND	ND
歯周組織	43.4	7.56	1.1	0.222	0.098	ND
松果体	1.42[d]	ND	ND	ND	ND	ND
下垂体	2.07	0.165	0.054	ND	ND	ND
包皮腺	5.25[c]	5.65[c]	3.04[c]	3.16[c]	0.701[c]	ND
唾液腺	3.81	0.169	0.066	ND	ND	ND
精嚢	1.11	0.042	ND	ND	ND	ND
有色皮膚	1.34	0.104	0.032	BLQ	ND	ND
小腸	1.85	0.196	ND	ND	ND	ND
脊髄	0.671	BLQ	ND	ND	ND	ND
脾臓	1.40	0.112	0.032	ND	ND	ND
胃	1.98	0.183	0.035	ND	ND	ND
精巣	1.09	0.036	BLQ	ND	ND	ND
胸腺	1.04	0.049	ND	ND	ND	ND
甲状腺	1.72	0.104	0.049	ND	ND	ND
舌	1.44	0.169	ND	ND	ND	ND
歯髄	1.58	0.082	ND	ND	ND	ND
血液(LSC)	2.68	0.0916	0.0344	0.0208	0.0204	0.00427
血漿(LSC)	4.05	0.0747	0.0154	0.00466	BLQ	BLQ

a）ND：検出せず（背景組織や周辺組織と試料が識別できなかった。）
b）放射能濃度はイサブコナゾニウム（フリー体）等量として示す。
c）組織は脂肪が浸潤していると考えられた。
d）組織は血液のコンタミネーションがあると考えられた。

（6）血漿蛋白結合率

in vitro[17, 23]

イサブコナゾール（0.2、2 及び 20 μg/mL）の *in vitro* における血漿蛋白結合率を検討した結果、いずれも 99%を超えて血漿蛋白に結合し、0.2～20 μg/mL の範囲で濃度に依存しなかった（それぞれ、99.2%、99.4%及び 99.3%）。

また、ヒト血漿蛋白に対する ^{14}C 標識イサブコナゾール（2 μg/mL）の結合率について、平衡透析法により評価した結果、ヒト血清アルブミンとの結合率が 98.9%と最も高く、次いで高密度リポ蛋白質が 94.2%、低密度リポ蛋白質が 91.0%、α1-酸性糖蛋白質が 56.2%、γ-グロブリンが 38.8%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

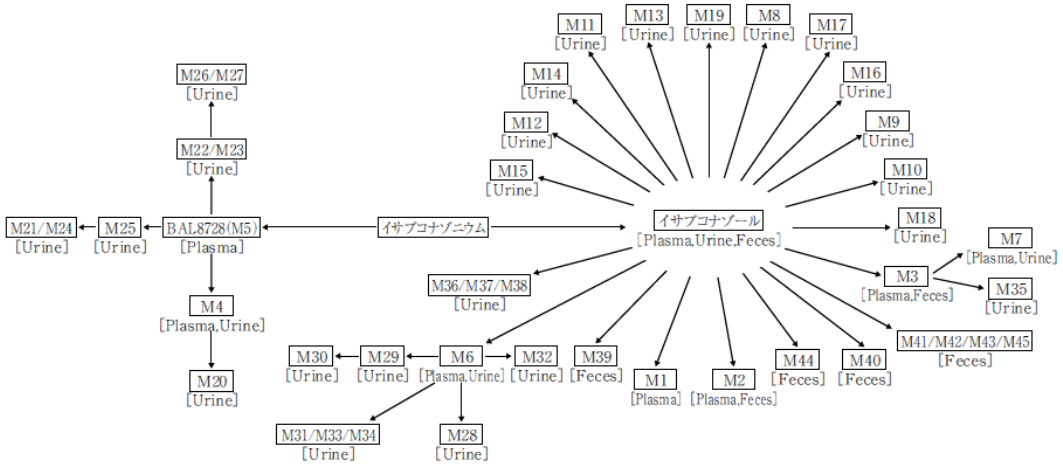
in vitro、外国人データ [4)]

イサブコナゾニウム硫酸塩は、血液中でエステラーゼ（主としてブチリルコリンエステラーゼ）により、速やかにイサブコナゾールに加水分解され、*in vitro* における T1/2 は 2 分未満であった。また、イサブコナゾールは、*in vitro* において主に CYP3A4 及び CYP3A5 により酸化された。

ヒトにおける推定代謝経路を下図に示す。イサブコナゾニウムは、切断によってイサブコナゾールを生成後、酸化、シアノ基の加水分解及びカルバモイル部の酸化により代謝される。さらに、チアゾール環の開裂後、酸化とそれに続くグルクロン酸抱合及びアセチルシステイン抱合、又はシアノ基の加水分解、並びにカルバモイル部の酸化、グルクロン酸抱合又はアセチルシステイン抱合により代謝物が生成すると考えられる。

外国人健康成人に（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回経口投与した際、イサブコナゾールと共にいくつかの微量代謝物が認められた。外国人健康成人に（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回点滴静脈内投与した際、不活性分解生成物（BAL8728）の代謝物と共にいくつかの微量代謝物が認められた。イサブコナゾール及び不活性分解生成物（BAL8728）の代謝物 M4 を除き、投与薬物に関連する物質の AUC の 10%を超える代謝物は認められなかった。[「Ⅷ.7.相互作用」の項参照]

イサブコナゾニウムのヒトでの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組み換えヒト CYP 分子種発現系の CYP2B6、CYP2C8、CYP3A4、CYP3A5 及び CYP3A7 を用いてイサブコナゾールの代謝を評価したところ、イサブコナゾールの残存率は、それぞれ 98.8%、98.2%、33.8%、68.4%及び 100%であったことから、イサブコナゾールのヒト *in vitro* 代謝には主に CYP3A4 及び CYP3A5 が関与することが示された [24)]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

In vivo において、経口投与されたイサブコナゾニウムの大部分は腸液中で加水分解を受けてイサブコナゾールが生成し、その後吸収される可能性が高いと考えられる。イサブコナゾニウムの一部が代謝されずに吸収された場合には、小腸及び肝臓での初回通過においてエステラーゼによる完全な加水分解を受けてイサブコナゾールが生成する[4)]。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

イサブコナゾニウムはプロドラッグであり、静脈内投与後には加水分解により、活性体であるイサブコナゾールと不活性分解生成物（BAL8728：M5）に変換される。外国人健康成人男性に（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回経口投与した際、血漿中放射能の主成分はイサブコナゾール（投与 144 時間後までの[^{14}C]-AUC の 88%）であった。血漿中の残存放射能は、主に M1（水酸化イサブコナゾールカルバモイル体、0～5.5%）であり、その他に微量の M2（水酸化イサブコナゾール）及び M3（イサブコナゾールの酸化的 *N*-脱トリアゾール体）が認められた（いずれも 1%未満）[4, 25, 26)]。なお、イサブコナゾールを除く代謝物に関する活性は検討していない。

7. 排泄

外国人健康成人に（シアノ-^{14}C）-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）を経口投与した際の投与放射能の排泄率の平均値は、尿中に 45.5%及び糞中に 46.1%であった。尿中に排泄されたイサブコナゾールは、投与放射能の 1%未満であった。

外国人健康成人に（ピリジニルメチル-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 372.6 mg［不活性分解生成物（BAL8728）として 75 mg］を点滴静脈内投与後 168 時間までの投与放射能の排泄率の平均値は、尿中に 96.0%及び糞便中に 2.37%であり、尿中に排泄された BAL8728 は投与放射能の 1%未満であった[4)]。

以上のように、プロドラッグであるイサブコナゾニウム硫酸塩の投与後、活性成分であるイサブコナゾール及び不活性分解生成物である BAL8728 は主に代謝により消失し、イサブコナゾールの代謝物は尿中及び糞便中に排泄され、BAL8728 は代謝されたのち腎排泄を受けることが示唆された。

8. トランスポーターに関する情報

イサブコナゾールは P-gp 及び BCRP を阻害し、IC_{50} 値はそれぞれ 25.7 及び 35.3 μmol/L であり、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1（IC_{50}：11.2 μmol/L）、OCT1（K_i：1.74 μmol/L）、OCT2（K_i：0.690 μmol/L）、MATE1（IC_{50}：6.31 μmol/L）に対する阻害作用を示した(*in vitro*)[4)]。

この *in vitro* データの結果から、イサブコナゾールは *in vivo* において OATP1B1、OCT1、OCT2 及び MATE1 と同様に全身性に加えて、腸管においても P-gp 及び BCRP 阻害薬になると予測される。

9. 透析等による除去率

外国人データ：9766-CL-0018 試験 [27)]

外国人 ESRD 患者 8 例を対象に、透析前に本剤（イサブコナゾールとして 200 mg）を 1 時間かけて単回点滴静脈内投与した後、血液透析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} の最小二乗幾何平均値はほぼ等しく（それぞれ 30737 ng・hr/mL 及び 30516 ng・hr/mL）、イサブコナゾールは透析により除去されないことが示唆された。[「Ⅶ.10.特定の背景を有する患者」の項参照]

10. 特定の背景を有する患者

（1）腎機能障害患者（外国人データ：9766-CL-0018 試験 [4, 28)]）

軽度（50≦クレアチニン・クリアランス≦80 mL/min/1.73 m^2）、中等度（30≦クレアチニン・クリアランス＜ 50 mL/min/1.73 m^2）及び重度（クレアチニン・クリアランス＜ 30 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害被験者、並びに腎機能正常被験者に本剤（イサブコナゾールとして 200 mg）を単回点滴静脈内投与した際、イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。非結合型イサブコナゾールの AUCinf の最小二乗幾何平均値は、腎機能正常被験者と比較して、軽度、中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 1.21 倍、1.55 倍及び 1.96 倍であった。

末期腎不全（ESRD）被験者及び腎機能正常被験者に本剤（イサブコナゾールとして 200 mg）を単回点滴静脈内投与した際、イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。非結合型イサブコナゾールの AUC_{72} の最小二乗幾何平均値は、腎機能正常被験者と比較して、末期腎不全（ESRD）被験者で 1.23 倍であった。イサブコナゾールは血液透析で除去されない。

腎機能障害の程度が異なる被験者におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

	イサブコナゾール					
	腎機能障害の程度が異なる被験者を対象とした試験				ESRD 被験者を対象とした試験	
	正常 (n=8)	軽度 (n=8)	中等度 (n=8)	重度 (n=5)	正常 (n=8)	ESRD[b)] (n=8)
AUC[a)] (ng・hr/mL)	98776 (51.1)	96240 (48.7)	97161 (27.1)	98776 (54.6)	36912 (25.8)	25053 (40.1)
Cmax (ng/mL)	4443 (16.3)	3945 (28.4)	4059 (33.9)	3427 (25.4)	4583 (24.0)	3741 (34.3)

平均値（変動係数%）

a) AUCinf：腎機能障害の程度が異なる被験者を対象とした試験における AUC

AUC_{72}：ESRD 被験者を対象とした試験における AUC

b) 血液透析終了約 1 時間後に投与。

【試験方法】外国人末期腎不全（ESRD）（CLcr ＜ 15 mL/min/1.73 m^2 かつ血液透析が必要）、軽度腎機能障害者（50≦CLcr≦80 mL/min/1.73 m^2）、中等度腎機能障害者（30≦CLcr ＜ 50 mL/min/1.73 m^2）、重度腎機能障害者（CLcr ＜ 30 mL/min/1.73 m^2）または腎機能正常者（CLcr ＞ 80 mL/min/1.73 m^2）を年齢、性別、体重及び喫煙状態によってマッチングさせ（各群 n=8）、各被験者に 1 日目（ESRD 患者では血液透析終了約 1 時間後）には本剤（イサブコナゾールとして 200 mg）を点滴静脈内単回投与し、ESRD 患者には 15 日目に血液透析直前に追加投与し、イサブコナゾールの薬物動態に及ぼす影響について腎機能障害を ESRD（Part1）、軽度、中等度及び重度腎機能障害（Part2）に分け、腎機能正常者（Part1・2）と比較検討した。

(2) 肝機能障害患者（外国人データ [17)]）

軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害被験者、並びに肝機能正常被験者に本剤（イサブコナゾールとして 100 mg[注)]）を単回点滴静脈内投与あるいは単回経口投与した際、イサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータは下表のとおりであった。非結合型イサブコナゾールの AUCinf の最小二乗幾何平均値は、肝機能正常被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ 1.40～2.38 倍、2.18～3.01 倍であった。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした試験は実施していない。[「Ⅷ.6.（3）肝機能障害患者」の項参照]

肝機能障害の程度が異なる被験者におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

	肝機能障害の程度	アルコール性肝機能障害被験者を対象とした試験		ウイルス性肝機能障害被験者を対象とした試験	
		静脈内	経口	静脈内	経口
AUCinf (ng·hr/mL)	正常 (n=8)	38993 (30.8)	43386 (23.5)	39155 (35.3)	43891 (28.5)
	軽度 (n=8)	72810 (77.6)	103225 (53.7)	58896 (36.3)	63545 (36.2)
	中等度 (n=8)	96233[a)] (52.6)	64261 (46.2)	81168 (36.7)	91953 (74.6)
Cmax (ng/mL)	正常 (n=8)	1093.60 (17.6)	842.83 (20.3)	1121.08 (31.1)	702.84 (15.4)
	軽度 (n=8)	977.38 (37.9)	792.26 (22.6)	1011.56 (27.6)	1001.53 (35.0)
	中等度 (n=8)	837.76 (16.3)	472.43 (25.9)	803.63 (22.4)	572.73 (29.1)

平均値（変動係数%）
a) 被験者数：7 例
【試験方法】軽度／中等度のアルコール性肝硬変患者（9766-CL-0008 試験）及び慢性 B 型肝炎又は C 型肝炎による軽度／中等度の肝硬変患者（9766-CL-0014 試験）と肝機能正常被験者に本剤（イサブコナゾールとして 100 mg[注)]）を経口及び点滴静脈内単回投与（各群 n=8、合計 n=48）して、肝機能障害に及ぼすイサブコナゾールの曝露量への影響を検討した。

(3) 高齢者（外国人データ：9766-CL-0041 試験 [4)]）

高齢者（65 歳以上）に本剤（イサブコナゾールとして 200 mg）を単回経口投与した際のイサブコナゾールの AUC は、若年者（18～45 歳）と同程度であった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、カプセル剤が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回経口投与する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。」、点滴静注用が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回、1 時間以上かけて点滴静注する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静注する。」である。

高齢者及び若年者におけるイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ

	若年者 (n=24)	高齢者 (n=24)
AUCinf(ng·hr/mL)	96256(28.8)	127364(43.8)
Cmax(ng/mL)	2318(22.6)	2375(25.3)
Tmax[a)] (hr)	3.000(2.0–4.0)	2.000(1.5–4.0)
T1/2(hr)	111.2(35.3)	158.6(34.8)

平均値（変動係数%）
a) 中央値（範囲）
【試験方法】健康な非高齢男女（18～45 歳）及び高齢男女（65 歳以上）に本剤（イサブコナゾールとして 200 mg）を単回経口投与し（各群 n=24、合計 48）、イサブコナゾールの薬物動態を評価した。

11. その他

(1) PK/PD（マウス）[15)]

薬力学モデルにおける PK/PD 解析の結果、有効性と最も関連する薬力学的指標は AUC/MIC であった。[「VI.2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照]

(2) 日本人における目標達成確率[29)]

国内第 I 相試験（2 試験）と国内第Ⅲ相試験（1 試験）により作成した、共変量を含む 2–コンパートメントモデルで得られた母集団平均値を用いて、目標となる AUC/MIC の達成確率をモンテカルロシミュレーションにより算出した結果、マウスモデルで得られた薬力学的目標値（CLSI 法：AUC/MIC=50.48、EUCAST 法：AUC/MIC=24.73）では、本剤を承認された用法・用量による投与後に、CLSI 法で 1 mg/L、EUCAST 法で 2 mg/L のアスペルギルス種に対して 90%を超える患者が薬力学的目標値を達成すると考えられた。[「VI.2.（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 リトナビル、コビシスタット含有製剤、イトラコナゾール、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、リファンピシン、リファブチン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、フェニトイン、ホスフェニトインナトリウム水和物、ロミタピドメシル酸塩を投与中の患者［10.1 参照］

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

＜解説＞

2.1 本剤の薬物動態学的な相互作用の機序となる薬物代謝酵素及びトランスポーターに関する情報に基づいて設定した。CYP3A を強く阻害するリトナビルなどの薬剤と併用することでイサブコナゾールの代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。また、CYP3A を強く誘導するリファンピシンなどの薬剤と併用することでイサブコナゾールの代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。そのため、これらの薬剤と併用しないこと。［「Ⅷ.7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照］

2.2 医薬品の安全性に関する一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により再び過敏症を惹起する可能性が考えられるため、本剤の投与は行わないこと。本剤には以下の有効成分及び添加剤が含まれている。［「Ⅳ.2.（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照］

本剤の組成

有効成分	イサブコナゾニウム硫酸塩（活性成分：イサブコナゾール）
添加剤	D-マンニトール、pH 調整剤

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ.2.効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［9.3.1、9.3.2、11.1.2、16.6.2 参照］

8.2 急性腎障害、腎不全があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.3、16.6.1 参照］

8.3 本剤の投与に際しては、アレルギー歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。

8.4 ラット及びマウスにおいて発がん性が認められているので、本剤を長期投与する場合は治療上の有益性と危険性を考慮して投与の継続を慎重に判断すること。［15.2.1 参照］

＜解説＞

8.1 本剤の投与により、肝機能障害があらわれることがある。重篤な肝機能障害への進行を未然に防ぐために、本剤の投与期間中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、重大な副作用として肝機能検査異常、肝機能異常、肝損傷、肝炎が報告されている。［「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照］

8.2 本剤の非臨床安全性試験において、臨床曝露量と同程度の曝露量で、腎臓及び尿細管への傷害性を示唆する所見や腎機能パラメータの異常が認められていること、国内外の臨床試験で急性腎障害、腎不全等が報告されていること、及び海外市販後に急性腎障害や腎障害の発現が報告されていることに基づいて設定した。

本剤の投与により、急性腎障害や腎不全等があらわれることがある。重篤な急性腎障害、腎不全への進行を未然に防ぐために、本剤の投与期間中は、定期的に腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。なお、重大な副作用として急性腎障害、腎不全が報告されている。［「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照］

8.3 過敏症を起こすおそれがあるため、一般的な注意事項として設定した。本剤の投与に際しては、アレルギー歴や薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。なお、重大な副作用としてショック、アナフィラキシーが報告されている。［「Ⅷ.8.（1）重大な副作用と初期症状」の項参照］

8.4 マウスのがん原性試験では肝芽細胞腫の増加及び肝臓の血管腫の増加が臨床曝露量（AUC）のそれぞれ 0.6 倍及び 1.0 倍以上の曝露量で認められた。また、ラットのがん原性試験では皮膚線維腫の増加及び子宮内膜腺癌の増加が臨床曝露量のそれぞれ 2.6 倍及び 3.8 倍の曝露量で認められた。臨床試験ではヒトにおける本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は報告されていない。また、ガイドライン等を踏まえて想定される本剤の治療期間は最長で 12 ヵ月程度であり、マウスの肝芽細胞腫及び肝臓血管腫、ラットの皮膚線維腫及び子宮内膜腺癌発生までの期間と本剤による治療期間を生涯寿命の違いで補正[参考文献 a, b] して比較した場合、患者への治療期間は各腫瘍の初発生までの期間より明らかに短く、12 ヵ月程度の治療期間中に発がん性リスクが顕在化する可能性は低いと考えられる。

本剤投与の対象となる疾患は、難治かつ致死的な真菌感染症が多いと考えられること等を踏まえると、本剤の投与期間が 12 ヵ月を超える場合も想定されるため、12 ヵ月を超えて本剤を長期投与する場合は治療上の有益性と危険性を考慮して投与の継続を慎重に判断する。［「Ⅷ.12.（2）非臨床試験に基づく情報」の項参照］

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 他のアゾール系抗真菌剤に対し薬物過敏症の既往歴のある患者
類似の化学構造を有しており、交差過敏反応を起こすおそれがある。
9.1.2 先天性 QT 短縮症候群の患者
治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与し、本剤投与前及び投与中は定期的に心電図検査を実施するなど、患者の状態を慎重に観察すること。QT 間隔が短縮するおそれがある。［17.3.1 参照］

＜解説＞

9.1.1 本剤の有効成分であるイサブコナゾールはアゾール系抗真菌剤であり、類似の化学構造を有している他のアゾール系真菌剤と交差過敏反応を起こすおそれがある。他のアゾール系抗真菌剤に対して薬物過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与する場合には、本剤による薬物過敏症の発現に注意する。

9.1.2 外国人健康成人を対象に、本剤（200 mg 及び 600 mg[注)]）を反復経口投与した QT/QTc 評価試験（9766-CL-0017 試験）において、いずれの用量も全ての時点で QTcF 間隔の短縮が認められた。最も短縮が生じたのは両用量とも投与後 2 時間であり、QTcF 間隔の平均値のプラセボ群との差（90%信頼区間）は、200 mg 群で−13.10 msec（−17.07,−9.13）、600 mg[注)] 群で−24.56 msec（−28.71,−20.41）であった。QTc 延長は認められなかったが、QTcF 間隔が短縮したこと、またメカニズム的にもその作用が想定されることなどから、先天性 QT 短縮症候群患者には本剤の投与を避ける必要がある。
QT 短縮作用のある薬剤を投与中の患者に本剤を併用する場合には、QT 間隔が過度に短縮するおそれがあるため併用に際しては十分に注意する。［「Ⅴ.5.（2）臨床薬理試験」の項参照］

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

注) 本剤の承認された用法・用量は、カプセル剤が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回経口投与する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。」、点滴静注用が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回、1 時間以上かけて点滴静注する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静注する。」である。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）

治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［8.1、11.1.2、16.6.2 参照］

9.3.2 軽度及び中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A 及び B）

本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、副作用の発現に十分注意すること。［8.1、11.1.2、16.6.2 参照］

＜解説＞

9.3.1 本剤では、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）を対象とした臨床試験は実施していないため、重度の肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず投与する場合には、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意する。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3.2 軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者への本剤投与により、肝機能正常被験者と比較して、イサブコナゾールの AUC が上昇する傾向がみられたため、副作用発現の可能性について十分に注意すること。肝機能障害患者と肝機能正常被験者の薬物動態を比較した 2 つの海外第 I 相試験（9766-CL-0008 試験：アルコール性肝硬変患者、9766-CL-0014 試験：B 型／C 型肝炎による肝硬変患者）において、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者、並びに肝機能正常被験者に本剤（イサブコナゾールとして 100 mg[注)]）を単回点滴静脈内投与あるいは単回経口投与した際、肝機能障害はイサブコナゾールの血漿中薬物動態パラメータに影響を及ぼしたが、Cmax への影響は小さかった。非結合型イサブコナゾールの AUCinf の最小二乗幾何平均値は、肝機能正常被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害患者でそれぞれ 1.40～2.38 倍、2.18～3.01 倍であった。［「Ⅶ.10.特定の背景を有する患者」の項参照］

また、軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者に対する本剤の影響を検討した海外第 I 相試験 2 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析では、軽度及び中等度の肝機能障害患者におけるイサブコナゾールのクリアランスは、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 40%及び 48%低下すると推定され、定常状態の曝露量の平均が最大で 2 倍増加することが確認された。

注) 本剤の承認された用法・用量は、カプセル剤が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回経口投与する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。」、点滴静注用が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回、1 時間以上かけて点滴静注する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静注する。」である。

この曝露量は、臨床試験において忍容性が確認されている最大用量（イサブコナゾール相当量 600 mg[注)]）で観察された曝露量を超えなかったことから、軽度及び中等度肝機能障害を有する患者に対して用量調整は不要と考えられた。また、副作用発現頻度が高くなることはなかったものの、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、副作用発現に関する注意喚起が必要と考え、設定した。

(4) 生殖能を有する者

> **9.4 生殖能を有する者**
> 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

＜解説＞

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において、それぞれ臨床曝露量の 0.1 倍及び 0.2 倍で胎児に骨格異常（催奇形性）が認められた[30, 31]ことから、妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後の一定期間（少なくとも 使用終了後 30 日間※）は適切な避妊を行うよう指導すること。［「Ⅷ.6.（5）妊婦」の項参照］

※一般的な排卵や月経周期に基づいて設定した。

(5) 妊婦

> **9.5 妊婦**
> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギにおいて、それぞれ臨床曝露量（AUC）未満の曝露量で、胎児に骨格異常（催奇形性）が認められた[30, 31]。［9.4 参照］

＜解説＞

本剤は、妊娠中の女性を対象とした臨床試験を実施していないことから、妊婦での安全性は確立していない。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において、それぞれ臨床曝露量の 0.1 倍及び 0.2 倍で胎児に骨格異常（催奇形性）が認められた[30, 31]ことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、妊娠中から離乳までの期間にかけて母動物（ラット）にイサブコナゾニウム硫酸塩 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 48 mg/kg、臨床曝露量の 1.7 倍）を投与した結果、周産期死亡が増加（生後 4 日生存率が減少）した[32]。［「Ⅸ.2.（5）生殖発生毒性試験」の項参照］

注) 本剤の承認された用法・用量は、カプセル剤が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回経口投与する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。」、点滴静注用が「通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回、1 時間以上かけて点滴静注する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回、1 時間以上かけて点滴静注する。」である。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている[21]。

＜解説＞

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、妊娠中から離乳までの期間にかけて母動物（ラット）にイサブコナゾニウム硫酸塩 90 mg/kg（イサブコナゾールとして 48 mg/kg、臨床曝露量の 1.7 倍）を投与した結果、周産期死亡が増加（生後 4 日の生存率：対照群 99.3%、90 mg/kg 群 83.3%）した[32]。[「Ⅷ.6.（5）妊婦」の項参照]

乳汁中排泄試験において、ラットに（シアノ-^{14}C）-イサブコナゾニウム硫酸塩 5 mg/kg を静脈内投与した結果、乳汁中への排泄が認められた[21]。本剤を妊婦へ使用した臨床試験は実施していないが、非臨床試験の成績から本剤を授乳婦に投与する場合、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。[「Ⅶ.5.（3）乳汁への移行性」の項参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

＜解説＞

小児等を対象とした臨床試験を実施していないため、客観的な事実が確認できるよう設定した。

(8) 高齢者

設定されていない。

7. 相互作用

10. 相互作用

イサブコナゾールは、CYP3A で代謝される。また、CYP3A を中程度に阻害、CYP2B6 を誘導、P 糖蛋白（P-gp）、有機カチオントランスポーター（OCT）2、多剤・毒性化合物排出蛋白（MATE）1、UDP-グルクロン酸転移酵素（UDP-glucuronosyltransferase, UGT）を阻害する。[16.4、16.7.1、16.7.2 参照]

＜解説＞

本剤の薬物動態学的な相互作用の機序となる薬物代謝酵素及びトランスポーターに関する情報を要約した。[「Ⅷ.7.（1）併用禁忌とその理由」及び「Ⅷ.7.（2）併用注意とその理由」の項参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル (ノービア) コビシスタット含有製剤 (ゲンボイヤ、シムツーザ、プレジコビックス) イトラコナゾール (イトリゾール) ボリコナゾール (ブイフェンド) クラリスロマイシン (クラリス、クラリシッド) [2.1 参照]	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがある。	これらの薬剤はCYP3A を強く阻害する。
リファンピシン (リファジン) リファブチン (ミコブティン) カルバマゼピン (テグレトール) フェノバルビタール (フェノバール) セイヨウオトギリソウ (St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 フェニトイン (アレビアチン、ヒダントール) ホスフェニトインナトリウム水和物 (ホストイン) [2.1、16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤等はCYP3A を強く誘導する。
ロミタピドメシル酸塩 (ジャクスタピッド) [2.1 参照]	ロミタピドの血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤はロミタピドの代謝酵素（CYP3A）を阻害する。

＜解説＞

本剤の薬物動態学的な相互作用の機序となる薬物代謝酵素及びトランスポーターに関する情報を要約した。本剤は CYP3A（CYP3A4 及び CYP3A5）の感受性基質であり、CYP3A を強く阻害するリトナビル等との併用により本剤の血中濃度が上昇し、作用を増強するおそれがある。また、CYP3A を強く誘導するリファンピシン等との併用により本剤の血中濃度が低下し、作用を減弱するおそれがあるため、これらの薬剤と併用しないこと。さらに、本剤はロミタピドの代謝酵素（CYP3A）を阻害することで、ロミタピドの血中濃度が上昇する可能性がある。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロピナビル・リトナビル ［16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は本剤の副作用発現に十分に注意すること。 ロピナビル・リトナビルの血中濃度が低下するおそれがあるため、併用する場合はロピナビル・リトナビルの有効性の減弱について十分に注意すること。	リトナビルはCYP3Aを阻害する。ロピナビル・リトナビルの血中濃度が低下する機序は不明。
CYP3Aを阻害する薬剤等 ニルマトレルビル・リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は本剤の副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤等はCYP3Aを阻害する。
CYP3Aにより代謝される薬剤 免疫抑制剤 タクロリムス、シロリムス、シクロスポリン ミダゾラム フェンタニル ベネトクラクス メチルプレドニゾロン デキサメタゾン シンバスタチン アムロジピン等 ［16.7.2 参照］	これらの薬剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意すること。	本剤はこれらの薬剤の代謝酵素（CYP3A）を阻害する。
エファビレンツ	相互に血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてエファビレンツの用量を調節すること。	本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP2B6）を誘導し、エファビレンツは本剤の代謝酵素（CYP3A）を誘導する。
シクロホスファミド	シクロホスファミドの活性代謝物の血中濃度が変動し毒性が増強するあるいは作用が減弱するおそれがある。	本剤は、シクロホスファミドの代謝酵素であるCYP2B6を誘導し、CYP3Aを阻害する。
ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ビンクリスチン、ビンブラスチン等 コルヒチン エベロリムス	これらの薬剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤はCYP3A及びP-gpの基質であり、本剤はCYP3A及びP-gpを阻害する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
P-gp の基質となる薬剤 フェキソフェナジン トルバプタン 抗悪性腫瘍剤 ニロチニブ ラパチニブ ジゴキシン ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩等 ［16.7.2 参照］	これらの薬剤の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はこれらの薬剤の副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤は P-gp の基質であり、本剤は P-gp を阻害する。
ミコフェノール酸モフェチル ［16.7.2 参照］	活性代謝物であるミコフェノール酸の血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合はミコフェノール酸の副作用発現に十分に注意すること。	本剤はミコフェノール酸の代謝酵素（UGT）を阻害する。
メトホルミン ［16.7.2 参照］	メトホルミンの血中濃度が上昇し作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてメトホルミンの用量を調節すること。	メトホルミンは OCT2 及び MATE1 の基質であり、本剤は OCT2 及び MATE1 を阻害する。

＜解説＞

本剤の薬物動態学的な相互作用の機序となる薬物代謝酵素（CYP3A、CYP2B6、UGT 等）及びトランスポーター（P-gp、OCT2、MATE1 等）に関する情報を要約した。また、*in vitro* 試験における薬物相互作用への影響、及び本剤の経口投与と併用薬の薬物動態への影響について臨床薬物相互作用試験を実施した。［「Ⅶ.1.（4）2）併用薬の影響」の項参照］

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

＜解説＞

本剤の副作用に共通する注意事項として設定した。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

11.1.2 肝機能障害

肝機能検査異常（13.7%）、肝機能異常（6.8%）、肝損傷（1.4%）、肝炎（頻度不明）があらわれることがある。［8.1、9.3.1、9.3.2、16.6.2 参照］

11.1.3 急性腎障害（1.4%）**、腎不全**（頻度不明）

［8.2、16.6.1 参照］

11.1.4 **ショック**（鮮度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）

＜解説＞

11.1.1 国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）では、本剤投与により重度の皮膚障害に関連する有害事象は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験において、9766-CL-0103 試験では本剤投与による重度の皮膚障害に関連する有害事象は認められなかった。9766-CL-0104 試験では、本剤投与による重度の皮膚障害に関連する副作用はなく、有害事象が 1.2%（3/257 例）に認められ、多形紅斑 0.8%（2/257 例）及び剥脱性皮膚炎 0.4%（1/257 例）であった。いずれも非重篤で、投与中止に至る有害事象は認められなかった。

重度の皮膚障害はアゾール系抗真菌剤のクラスエフェクトとして知られており[参考文献 c)]、特に皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は、頻度は低いものの致命的な転帰となる可能性もあるため、設定した。

重度皮膚障害に関連する有害事象※
（9766-CL-0104 試験及び海外第Ⅲ相試験併合）

基本語	9766-CL-0104 試験		海外第Ⅲ相試験併合 a)
	本剤群（257 例）	ボリコナゾール群（259 例）	本剤群（403 例）
すべての有害事象	3(1.2)	2(0.8)	3(0.7)
多形紅斑	2(0.8)	0	2(0.5)
剥脱性皮膚炎	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
中毒性皮疹	0	1(0.4)	0

n（%）MedDRA v.12.1

a）9766-CL-0104 試験の本剤群と 9766-CL-0103 試験の本剤投与被験者の併合解析

※MedDRA SMQ の「重症皮膚副作用」の狭域に該当する事象

11.1.2 国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）のコホート A において、本剤投与による肝機能障害に関連する有害事象及び副作用は、それぞれ 36.7%（22/60 例）及び 23.3%（14/60 例）に認められた。主な有害事象（5%以上）は、肝機能異常及び肝機能検査値上昇が各 13.3%（8/60 例）であった。また、コホート A/B 併合では、有害事象及び副作用がそれぞれ 32.9%（24/73 例）及び 21.9%（16/73 例）に認められた。コホート A/B 併合における主な有害事象（5%以上）は、肝機能異常及び肝機能検査値上昇各 12.3%（9/73 例）であった。本剤はいずれのコホートにおいても重篤な有害事象・副作用は認められず、投与中止に至った有害事象は 4.1%（3/73 例）で、コホート A での肝機能異常 2 例及び肝機能検査値上昇 1 例であった。

コホート A：侵襲性アスペルギルス症及び慢性肺アスペルギルス症

コホート B：ムーコル症及びクリプトコックス症、本剤投与のみ

肝機能障害に関連する有害事象※（国内第Ⅲ相試験）

基本語	コホートA		コホートA/B併合
	本剤群（60例）	ボリコナゾール群（30例）	本剤群（73例）
すべての有害事象	22(36.7)	14(46.7)	24(32.9)
肝機能異常	8(13.3)	7(23.3)	9(12.3)
肝機能検査値上昇	8(13.3)	3(10.0)	9(12.3)
肝酵素上昇	2(3.3)	1(3.3)	2(2.7)
γ-GTP増加	2(3.3)	0	2(2.7)
肝機能検査異常	1(1.7)	0	1(1.4)
肝損傷	1(1.7)	0	1(1.4)
肝障害	0	2(6.7)	0
薬物性肝障害	0	1(3.3)	0

n（%）MedDRA v.23.1

海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104試験）において、本剤投与による肝機能障害に関連する有害事象及び副作用は、それぞれ20.6%（53/257例）及び7.8%（20/257例）に認められた。主な有害事象（5%以上）は、γ-GTP増加6.2%（16/257例）、ALT増加5.1%（13/257例）であった。死亡に至った有害事象として急性肝炎1例（0.4%）が認められた。投与開始5日目に急性肝炎を発現したため本剤投与を4日間で中止したが、翌日に死亡した。5倍を超えるALT上昇及びAST上昇を認めたが、総ビリルビン上昇に関する報告はなく、敗血症に続発して発現した可能性が高いものの、本剤との因果関係は否定できない（Remotely）と判断された。重篤な有害事象は1.2%（3/257例）に認められ、肝機能検査異常、肝炎及び急性肝炎各1例（0.4%）、また、投与中止に至った有害事象は1.6%（4/257例）で血中ビリルビン増加2例（0.8%）、急性肝炎及びトランスアミナーゼ上昇各1例（0.4%）が認められた。

海外第Ⅲ相試験併合（9766-CL-0104試験及び9766-CL-0103試験）における肝機能障害に関連する有害事象及び副作用は、それぞれ20.3%（82/403例）及び8.7%（35/403例）に認められ、主な有害事象（5%以上）は、γ-GTP増加6.5%（26/403例）であった。重篤な有害事象は1.2%（5/403例）に認められ、肝機能検査異常、肝炎、急性肝炎、急性肝不全及び肝障害が各1例（0.2%）であった。投与中止に至った有害事象は1.7%（7/403例）に認められ、血中ビリルビン増加2例（0.5%）、急性肝炎、トランスアミナーゼ上昇、ALT増加、肝酵素上昇、急性肝不全及びγ-GTP増加各1例（0.2%）であった。死亡に至った有害事象は急性肝炎0.2%（1/403例）（9766-CL-0104試験）のみであった。

肝毒性はアゾール系抗真菌剤のクラスエフェクトとして知られており[参考文献d)]、本剤でも臨床試験や海外市販後において発現が報告されている。

以上より、肝機能障害を重大な副作用として設定した。本剤の投与時には、観察を十分に行い、本剤によると考えられる肝機能障害が発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

いずれかの群で≧1%の肝機能障害に関連する有害事象※
（9766-CL-0104 試験及び海外第Ⅲ相試験併合）

基本語	9766-CL-0104 試験		海外第Ⅲ相試験併合 a)
	本剤群（257 例）	ボリコナゾール群（259 例）	本剤群（403 例）
すべての有害事象	53(20.6)	82(31.7)	82(20.3)
γ-GTP 増加	16(6.2)	22(8.5)	26(6.5)
ALT 増加	13(5.1)	17(6.6)	16(4.0)
AST 増加	11(4.3)	14(5.4)	14(3.5)
高ビリルビン血症	5(1.9)	10(3.9)	7(1.7)
血中ビリルビン増加	5(1.9)	7(2.7)	5(1.2)
肝機能異常	4(1.6)	9(3.5)	4(1.0)
肝機能検査異常	4(1.6)	5(1.9)	6(1.5)
トランスアミナーゼ上昇	4(1.6)	5(1.9)	4(1.0)
肝炎	4(1.6)	3(1.2)	5(1.2)
肝酵素上昇	2(0.8)	10(3.9)	7(1.7)
黄疸	1(0.4)	6(2.3)	2(0.5)
胆汁うっ滞	1(0.4)	6(2.3)	1(0.2)
肝不全	1(0.4)	3(1.2)	1(0.2)
急性肝移植片対宿主病	0	3(1.2)	0

n（%）MedDRA v.12.1
a）9766-CL-0104 試験の本剤群と 9766-CL-0103 試験の本剤投与被験者の併合解析
※MedDRA SMQ「薬剤に関連する可能性のある肝障害－包括的検索」の狭域に該当する事象

11.1.3 非臨床安全性試験においては、臨床曝露量と同程度の曝露量で、腎臓及び尿細管への傷害性を示唆する所見や腎機能パラメータの異常が認められている。国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）においては、急性腎障害・腎不全に関連する有害事象として、重篤な腎機能障害が 1.4%（1/73 例）、非重篤な有害事象として腎機能障害が 2.7%（2/73 例）、急性腎障害が 1.4%（1/73 例）認められた。

海外第Ⅲ相試験併合（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験）においては、重篤な有害事象として、急性腎不全が 3.5%（14/403 例）、腎不全が 1.0%（4/403 例）認められた。また、海外市販後においても重篤な事象として急性腎障害や腎障害の発現が報告されている。

急性腎障害、腎不全は、重症化すると生命予後に影響を与えることがあるため、設定した。本剤の投与時には、観察を十分に行い、本剤によると考えられる急性腎障害、腎不全が発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.4 国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）においては、ショック及びアナフィラキシーに関連する副作用は認められなかった。
しかし、海外第Ⅲ相試験併合（9766-CL-0104 試験及び 9766-CL-0103 試験）においては、ショックに関連する副作用が 0.7%（3/403 例）、アナフィラキシーに関連する副作用が 0.2%（1/403 例）に認められた。また、海外市販後においてもショック、アナフィラキシーに関連する副作用の発現が報告されていることから設定した。
本剤の投与時には、観察を十分に行い、本剤によると考えられるショック、アナフィラキシーが発現した場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症
心臓障害		動悸、心室性期外収縮	心房細動、心房粗動、徐脈、上室性期外収縮、上室性頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい
内分泌障害		抗利尿ホルモン不適合分泌	
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐	腹部膨満、腹痛、便秘、消化不良
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応、注射部位蕁麻疹、注入部位静脈炎	末梢性浮腫	無力症、胸痛、疲労、倦怠感
肝胆道系障害		胆嚢炎	肝腫大
免疫系障害			過敏症
臨床検査		血圧低下、血小板数減少、血中クレアチニン増加、好中球数減少、心電図異常、体重減少	
代謝及び栄養障害		高カリウム血症、食欲減退、低ナトリウム血症	低アルブミン血症、低血糖、低カリウム血症、低マグネシウム血症
筋骨格系及び結合組織障害		筋力低下	背部痛
神経系障害		異常感覚、感覚障害、感覚鈍麻、傾眠、味覚不全、痙攣発作	脳症、頭痛、末梢性ニューロパチー、錯感覚、失神、痙攣
精神障害			譫妄、うつ病、不眠症

	5%以上	5%未満	頻度不明
腎及び尿路障害		血尿、腎機能障害	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、口腔咽頭不快感、発声障害	急性呼吸不全、気管支痙攣、頻呼吸
皮膚及び皮下組織障害		そう痒性皮疹、光線過敏性反応、湿疹、皮膚乾燥、薬疹、冷汗	脱毛症、皮膚炎、点状出血、そう痒症、発疹
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧、血栓性静脈炎

＜解説＞

国内外の臨床試験及び企業中核データシート*に基づき設定した。

＊：企業中核データシート（CCDS：CompanyCore Data Sheet）

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書であり、本剤の CCDS は Global Astellas Group で作成されている。安全性情報、効能・効果、用法・用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されており、世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われている。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験のコホート A 及びコホート A/B 併合）

器官別大分類 基本語	コホート A		コホート A/B 併合
	本剤群 （60 例）	ボリコナゾール群 （30 例）	本剤群 （73 例）
すべての副作用	36(60.0)	24(80.0)	44(60.3)
臨床検査	11(18.3)	5(16.7)	14(19.2)
肝機能検査値上昇	5(8.3)	3(10.0)	6(8.2)
γ-GTP 増加	2(3.3)	0	2(2.7)
肝酵素上昇	1(1.7)	1(3.3)	1(1.4)
肝機能検査異常	1(1.7)	0	1(1.4)
好中球数減少	1(1.7)	0	1(1.4)
体重減少	1(1.7)	0	1(1.4)
血中クレアチニン増加	0	1(3.3)	1(1.4)
血圧低下	0	0	1(1.4)
心電図異常	0	0	1(1.4)
血小板数減少	0	0	1(1.4)
肝胆道系障害	6(10.0)	10(33.3)	7(9.6)
肝機能異常	4(6.7)	7(23.3)	5(6.8)
胆嚢炎	1(1.7)	0	1(1.4)
肝損傷	1(1.7)	0	1(1.4)
肝障害	0	2(6.7)	0
薬物性肝障害	0	1(3.3)	0
皮膚および皮下組織障害	6(10.0)	1(3.3)	6(8.2)
冷汗	1(1.7)	0	1(1.4)
薬疹	1(1.7)	0	1(1.4)
皮膚乾燥	1(1.7)	0	1(1.4)
湿疹	1(1.7)	0	1(1.4)
光線過敏性反応	1(1.7)	0	1(1.4)

器官別大分類 基本語	コホートA		コホートA/B併合
	本剤群 (60例)	ボリコナゾール群 (30例)	本剤群 (73例)
そう痒性皮疹	1(1.7)	0	1(1.4)
発疹	0	1(3.3)	0
代謝および栄養障害	5(8.3)	1(3.3)	7(9.6)
高カリウム血症	2(3.3)	1(3.3)	3(4.1)
低ナトリウム血症	2(3.3)	0	2(2.7)
食欲減退	1(1.7)	0	2(2.7)
血管障害	5(8.3)	0	5(6.8)
ほてり	4(6.7)	0	4(5.5)
高血圧	1(1.7)	0	1(1.4)
胃腸障害	4(6.7)	7(23.3)	8(11.0)
悪心	3(5.0)	2(6.7)	5(6.8)
下痢	1(1.7)	1(3.3)	3(4.1)
嘔吐	0	2(6.7)	2(2.7)
便通不規則	0	1(3.3)	0
便秘	0	1(3.3)	0
口唇乾燥	0	1(3.3)	0
口腔内不快感	0	1(3.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4(6.7)	0	5(6.8)
注入部位静脈炎	1(1.7)	0	1(1.4)
注射部位反応	1(1.7)	0	1(1.4)
注射部位蕁麻疹	1(1.7)	0	1(1.4)
末梢性浮腫	1(1.7)	0	1(1.4)
死亡	0	0	1(1.4)
腎および尿路障害	3(5.0)	1(3.3)	4(5.5)
腎機能障害	2(3.3)	0	2(2.7)
血尿	1(1.7)	1(3.3)	1(1.4)
急性腎障害	0	0	1(1.4)
神経系障害	2(3.3)	5(16.7)	4(5.5)
味覚不全	1(1.7)	0	1(1.4)
感覚鈍麻	1(1.7)	0	1(1.4)
傾眠	1(1.7)	0	1(1.4)
浮動性めまい	0	2(6.7)	0
頭痛	0	1(3.3)	0
末梢性ニューロパチー	0	1(3.3)	0
多発ニューロパチー	0	1(3.3)	0
異常感覚	0	0	1(1.4)
痙攣発作	0	0	1(1.4)
感覚障害	0	0	1(1.4)
筋骨格系および結合組織障害	2(3.3)	1(3.3)	2(2.7)
筋力低下	2(3.3)	0	2(2.7)
横紋筋融解症	0	1(3.3)	0
心臓障害	2(3.3)	0	2(2.7)
動悸	1(1.7)	0	1(1.4)

器官別大分類 基本語	コホートA		コホートA/B併合
	本剤群 (60例)	ボリコナゾール群 (30例)	本剤群 (73例)
心室性期外収縮	1(1.7)	0	1(1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(3.3)	0	2(2.7)
発声障害	1(1.7)	0	1(1.4)
呼吸困難	1(1.7)	0	1(1.4)
口腔咽頭不快感	1(1.7)	0	1(1.4)
内分泌障害	1(1.7)	0	1(1.4)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1(1.7)	0	1(1.4)
眼障害	0	13(43.3)	0
羞明	0	7(23.3)	0
視力障害	0	4(13.3)	0
霧視	0	2(6.7)	0
眼の異常感	0	1(3.3)	0
眼症状	0	1(3.3)	0
精神障害	0	4(13.3)	0
幻視	0	2(6.7)	0
幻覚	0	1(3.3)	0
幻聴	0	1(3.3)	0
不眠症	0	1(3.3)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	3(10.0)	0
色覚異常	0	3(10.0)	0
感染症および寄生虫症	0	1(3.3)	0
歯肉炎	0	1(3.3)	0

n（%）MedDRAv.23.1

海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104試験及び第Ⅲ相試験の本剤群の併合[a)]）

器官別大分類 基本語	9766-CL-0104試験		第Ⅲ相試験併合[a)]
	本剤群 (257例)	ボリコナゾール群 (259例)	本剤群 (403例)
すべての副作用	109(42.4)	155(59.8)	169(41.9)
胃腸障害	39(15.2)	39(15.1)	62(15.4)
悪心	19(7.4)	21(8.1)	30(7.4)
嘔吐	13(5.1)	22(8.5)	22(5.5)
下痢	4(1.6)	5(1.9)	11(2.7)
上腹部痛	4(1.6)	2(0.8)	4(1.0)
便秘	3(1.2)	3(1.2)	3(0.7)
腹痛	3(1.2)	2(0.8)	5(1.2)
腹部不快感	2(0.8)	0	2(0.5)
消化不良	1(0.4)	0	3(0.7)
腹部膨満	1(0.4)	0	2(0.5)
びらん性食道炎	1(0.4)	0	1(0.2)
おくび	1(0.4)	0	1(0.2)
胃腸粘膜障害	1(0.4)	0	1(0.2)
食道痛	1(0.4)	0	1(0.2)
食道潰瘍	1(0.4)	0	1(0.2)

器官別大分類 基本語	9766-CL-0104 試験		第Ⅲ相試験併合 a)
	本剤群 (257 例)	ボリコナゾール群 (259 例)	本剤群 (403 例)
吐き戻し	1(0.4)	0	1(0.2)
流涎過多	1(0.4)	0	1(0.2)
小腸閉塞	1(0.4)	0	1(0.2)
胃炎	0	2(0.8)	0
口内乾燥	0	1(0.4)	0
胃食道逆流性疾患	0	1(0.4)	0
口唇腫脹	0	1(0.4)	0
口の錯感覚	0	1(0.4)	0
舌変色	0	1(0.4)	0
食道炎	0	0	1(0.2)
臨床検査	25(9.7)	47(18.1)	38(9.4)
γ-GTP 増加	6(2.3)	14(5.4)	13(3.2)
血中 ALP 増加	5(1.9)	11(4.2)	9(2.2)
AST 増加	5(1.9)	11(4.2)	6(1.5)
ALT 増加	4(1.6)	11(4.2)	6(1.5)
血中ビリルビン増加	3(1.2)	4(1.5)	3(0.7)
血中 CPK 増加	3(1.2)	0	3(0.7)
肝機能検査異常	2(0.8)	3(1.2)	3(0.7)
心電図 QT 延長	1(0.4)	8(3.1)	1(0.2)
トランスアミナーゼ上昇	1(0.4)	4(1.5)	1(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.4)	2(0.8)	2(0.5)
白血球数減少	1(0.4)	2(0.8)	1(0.2)
血中クレアチニン減少	1(0.4)	0	1(0.2)
血中ナトリウム減少	1(0.4)	0	1(0.2)
血中尿素増加	1(0.4)	0	1(0.2)
心電図 QT 短縮	1(0.4)	0	1(0.2)
心電図 ST 部分下降	1(0.4)	0	1(0.2)
心電図異常 T 波	1(0.4)	0	1(0.2)
心電図 T 波逆転	1(0.4)	0	1(0.2)
ヘモグロビン減少	1(0.4)	0	1(0.2)
血小板数減少	1(0.4)	0	1(0.2)
体重減少	1(0.4)	0	1(0.2)
肝酵素上昇	0	5(1.9)	2(0.5)
芽球細胞数増加	0	1(0.4)	0
出血時間延長	0	1(0.4)	0
血中アルブミン減少	0	1(0.4)	0
C-反応性蛋白増加	0	1(0.4)	0
心電図異常	0	1(0.4)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1(0.2)
全身障害および投与局所様態	25(9.7)	21(8.1)	37(9.2)
疲労	5(1.9)	1(0.4)	6(1.5)
悪寒	4(1.6)	7(2.7)	4(1.0)
発熱	4(1.6)	5(1.9)	5(1.2)
末梢性浮腫	2(0.8)	2(0.8)	2(0.5)

器官別大分類 基本語	9766-CL-0104 試験		第Ⅲ相試験併合 a)
	本剤群 (257 例)	ボリコナゾール群 (259 例)	本剤群 (403 例)
注入部位疼痛	2(0.8)	0	3(0.7)
高熱	2(0.8)	0	2(0.5)
無力症	1(0.4)	2(0.8)	2(0.5)
浮腫	1(0.4)	2(0.8)	1(0.2)
粘膜の炎症	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
胸痛	1(0.4)	0	3(0.7)
倦怠感	1(0.4)	0	2(0.5)
捻髪音	1(0.4)	0	1(0.2)
熱感	1(0.4)	0	1(0.2)
注入部位刺激感	1(0.4)	0	1(0.2)
注射部位反応	1(0.4)	0	1(0.2)
腫脹	1(0.4)	0	1(0.2)
全身性炎症反応症候群	1(0.4)	0	1(0.2)
静脈穿刺部位血栓	1(0.4)	0	1(0.2)
異常感	0	1(0.4)	0
全身性浮腫	0	1(0.4)	0
多臓器不全	0	1(0.4)	0
非心臓性胸痛	0	1(0.4)	0
疼痛	0	1(0.4)	0
口渇	0	1(0.4)	0
注入部位静脈炎	0	0	2(0.5)
胸部不快感	0	0	1(0.2)
注射部位出血	0	0	1(0.2)
注射部位疼痛	0	0	1(0.2)
乾燥症	0	0	1(0.2)
神経系障害	19(7.4)	18(6.9)	29(7.2)
頭痛	6(2.3)	5(1.9)	8(2.0)
傾眠	3(1.2)	3(1.2)	6(1.5)
浮動性めまい	2(0.8)	2(0.8)	4(1.0)
味覚異常	1(0.4)	3(1.2)	2(0.5)
てんかん	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
痙攣	1(0.4)	0	2(0.5)
失神寸前の状態	1(0.4)	0	2(0.5)
味覚消失	1(0.4)	0	1(0.2)
無嗅覚	1(0.4)	0	1(0.2)
灼熱感	1(0.4)	0	1(0.2)
脳症	1(0.4)	0	1(0.2)
末梢性ニューロパチー	1(0.4)	0	1(0.2)
失神	1(0.4)	0	1(0.2)
錯感覚	0	1(0.4)	1(0.2)
認知障害	0	1(0.4)	0
くも膜下出血	0	1(0.4)	0
振戦	0	1(0.4)	0
蟻走感	0	0	1(0.2)

器官別大分類 基本語	9766-CL-0104 試験		第Ⅲ相試験併合 a)
	本剤群 (257 例)	ボリコナゾール群 (259 例)	本剤群 (403 例)
記憶障害	0	0	1(0.2)
嗅覚錯誤	0	0	1(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16(6.2)	5(1.9)	21(5.2)
呼吸困難	8(3.1)	2(0.8)	10(2.5)
呼吸不全	4(1.6)	2(0.8)	4(1.0)
頻呼吸	3(1.2)	0	3(0.7)
急性呼吸不全	2(0.8)	0	2(0.5)
咳嗽	2(0.8)	0	2(0.5)
喀血	2(0.8)	0	2(0.5)
労作性呼吸困難	1(0.4)	0	2(0.5)
気管支痙攣	1(0.4)	0	1(0.2)
低酸素症	1(0.4)	0	1(0.2)
胸水	1(0.4)	0	1(0.2)
胸膜摩擦音	1(0.4)	0	1(0.2)
胸膜痛	1(0.4)	0	1(0.2)
ラ音	1(0.4)	0	1(0.2)
呼吸窮迫	1(0.4)	0	1(0.2)
喘鳴	1(0.4)	0	1(0.2)
鼻出血	0	1(0.4)	2(0.5)
咽喉乾燥	0	1(0.4)	0
口腔咽頭痛	0	0	1(0.2)
嚥下性肺炎	0	0	1(0.2)
逆流性喉頭炎	0	0	1(0.2)
皮膚および皮下組織障害	14(5.4)	20(7.7)	21(5.2)
発疹	5(1.9)	7(2.7)	7(1.7)
そう痒症	4(1.6)	2(0.8)	5(1.2)
薬疹	1(0.4)	2(0.8)	2(0.5)
光線過敏性反応	1(0.4)	2(0.8)	1(0.2)
アレルギー性皮膚炎	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
点状出血	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
皮膚炎	1(0.4)	0	1(0.2)
脂肪織炎	1(0.4)	0	1(0.2)
紅斑	0	2(0.8)	0
紅斑性皮疹	0	2(0.8)	0
剥脱性皮膚炎	0	1(0.4)	0
紫斑	0	1(0.4)	0
丘疹	0	1(0.4)	0
蕁麻疹	0	1(0.4)	0
黄色皮膚	0	1(0.4)	0
脱毛症	0	0	3(0.7)
代謝および栄養障害	11(4.3)	11(4.2)	15(3.7)
低カリウム血症	7(2.7)	5(1.9)	7(1.7)
食欲減退	2(0.8)	3(1.2)	5(1.2)
低マグネシウム血症	2(0.8)	2(0.8)	2(0.5)

器官別大分類 基本語	9766-CL-0104 試験		第Ⅲ相試験併合 a)
	本剤群 (257 例)	ボリコナゾール群 (259 例)	本剤群 (403 例)
高血糖	1(0.4)	0	1(0.2)
高ナトリウム血症	1(0.4)	0	1(0.2)
低カルシウム血症	1(0.4)	0	1(0.2)
低血糖症	1(0.4)	0	1(0.2)
低ナトリウム血症	1(0.4)	0	1(0.2)
鉄過剰	1(0.4)	0	1(0.2)
栄養障害	1(0.4)	0	1(0.2)
水分過負荷	0	1(0.4)	0
低リン酸血症	0	1(0.4)	0
低アルブミン血症	0	0	1(0.2)
心臓障害	11(4.3)	10(3.9)	14(3.5)
頻脈	3(1.2)	1(0.4)	3(0.7)
心嚢液貯留	2(0.8)	0	2(0.5)
上室性頻脈	2(0.8)	0	2(0.5)
心房細動	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
洞性徐脈	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
不整脈	1(0.4)	0	1(0.2)
うっ血性心筋症	1(0.4)	0	1(0.2)
上室性期外収縮	1(0.4)	0	1(0.2)
心室性期外収縮	1(0.4)	0	1(0.2)
心停止	0	2(0.8)	0
心室性頻脈	0	2(0.8)	0
動悸	0	1(0.4)	1(0.2)
徐脈	0	1(0.4)	0
心肺停止	0	1(0.4)	0
心房粗動	0	0	1(0.2)
期外収縮	0	0	1(0.2)
血管障害	9(3.5)	9(3.5)	17(4.2)
低血圧	2(0.8)	3(1.2)	3(0.7)
高血圧	2(0.8)	3(1.2)	2(0.5)
ほてり	1(0.4)	1(0.4)	3(0.7)
潮紅	1(0.4)	1(0.4)	2(0.5)
静脈炎	1(0.4)	0	5(1.2)
循環虚脱	1(0.4)	0	1(0.2)
血管炎	1(0.4)	0	1(0.2)
出血	0	1(0.4)	0
血液量減少性ショック	0	1(0.4)	0
眼障害	8(3.1)	28(10.8)	11(2.7)
羞明	2(0.8)	4(1.5)	2(0.5)
視力障害	1(0.4)	15(5.8)	1(0.2)
霧視	1(0.4)	3(1.2)	2(0.5)
深径覚の変化	1(0.4)	0	1(0.2)
脈絡網膜障害	1(0.4)	0	1(0.2)
複視	1(0.4)	0	1(0.2)

器官別大分類 基本語	9766-CL-0104 試験		第Ⅲ相試験併合 a)
	本剤群 (257 例)	ボリコナゾール群 (259 例)	本剤群 (403 例)
眼刺激	1(0.4)	0	1(0.2)
暗点	1(0.4)	0	1(0.2)
視力低下	0	4(1.5)	0
後天性色盲	0	1(0.4)	0
眼痛	0	1(0.4)	0
眼瞼浮腫	0	1(0.4)	0
流涙増加	0	1(0.4)	0
飛蚊症	0	0	1(0.2)
網膜出血	0	0	1(0.2)
硝子体出血	0	0	1(0.2)
感染症および寄生虫症	7(2.7)	3(1.2)	15(3.7)
真菌感染	2(0.8)	0	3(0.7)
単純ヘルペス	2(0.8)	0	2(0.5)
気管支肺アスペルギルス症	1(0.4)	0	1(0.2)
慢性副鼻腔炎	1(0.4)	0	1(0.2)
口腔カンジダ症	1(0.4)	0	1(0.2)
敗血症	1(0.4)	0	1(0.2)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	1(0.4)	0
肺感染	0	1(0.4)	0
髄膜炎	0	1(0.4)	0
口腔ヘルペス	0	1(0.4)	0
サイトメガロウイルス性小腸炎	0	0	1(0.2)
耳感染	0	0	1(0.2)
ウイルス性胃腸炎	0	0	1(0.2)
帯状疱疹	0	0	1(0.2)
ムコール症	0	0	1(0.2)
住血吸虫症	0	0	1(0.2)
敗血症性ショック	0	0	1(0.2)
皮下組織膿瘍	0	0	1(0.2)
精神障害	6(2.3)	29(11.2)	12(3.0)
錯乱状態	4(1.6)	5(1.9)	6(1.5)
幻覚	1(0.4)	11(4.2)	3(0.7)
睡眠障害	1(0.4)	0	1(0.2)
幻視	0	9(3.5)	0
不眠症	0	3(1.2)	2(0.5)
譫妄	0	1(0.4)	0
抑うつ気分	0	1(0.4)	0
失見当識	0	1(0.4)	0
不快気分	0	1(0.4)	0
精神状態変化	0	1(0.4)	0
妄想症	0	1(0.4)	0
うつ病	0	0	1(0.2)
肝胆道系障害	5(1.9)	26(10.0)	9(2.2)
肝機能異常	2(0.8)	9(3.5)	2(0.5)

器官別大分類 基本語	9766-CL-0104 試験		第Ⅲ相試験併合 a)
	本剤群 (257 例)	ボリコナゾール群 (259 例)	本剤群 (403 例)
高ビリルビン血症	1(0.4)	6(2.3)	2(0.5)
肝損傷	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
急性肝炎	1(0.4)	0	1(0.2)
胆汁うっ滞	0	3(1.2)	0
肝不全	0	3(1.2)	0
肝炎	0	2(0.8)	0
黄疸	0	2(0.8)	0
肝腫大	0	1(0.4)	1(0.2)
肝障害	0	1(0.4)	1(0.2)
肝細胞融解性肝炎	0	1(0.4)	0
肝病変	0	1(0.4)	0
中毒性肝炎	0	1(0.4)	0
肝毒性	0	1(0.4)	0
高トランスアミナーゼ血症	0	1(0.4)	0
胆管穿孔	0	1(0.4)	0
急性肝不全	0	0	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	4(1.6)	2(0.8)	7(1.7)
四肢痛	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
背部痛	1(0.4)	0	3(0.7)
筋肉痛	1(0.4)	0	2(0.5)
筋炎	1(0.4)	0	1(0.2)
筋痙縮	0	1(0.4)	0
筋骨格系胸痛	0	0	2(0.5)
関節痛	0	0	1(0.2)
血液およびリンパ系障害	3(1.2)	8(3.1)	5(1.2)
血小板減少症	2(0.8)	3(1.2)	2(0.5)
貧血	1(0.4)	2(0.8)	1(0.2)
汎血球減少症	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
好中球減少症	0	2(0.8)	2(0.5)
白血球減少症	0	2(0.8)	0
リンパ球減少症	0	1(0.4)	0
微小血管症性溶血性貧血	0	1(0.4)	0
単球減少症	0	1(0.4)	0
脾臓病変	0	1(0.4)	0
脾腫	0	1(0.4)	0
腎および尿路障害	3(1.2)	4(1.5)	5(1.2)
腎不全	3(1.2)	2(0.8)	4(1.0)
腎機能障害	1(0.4)	0	1(0.2)
排尿困難	0	1(0.4)	0
蛋白尿	0	1(0.4)	0
急性腎不全	0	0	1(0.2)
免疫系障害	2(0.8)	2(0.8)	3(0.7)
移植片対宿主病	1(0.4)	0	2(0.5)
薬物過敏症	1(0.4)	0	1(0.2)

器官別大分類 基本語	9766-CL-0104 試験		第Ⅲ相試験併合 a)
	本剤群 （257 例）	ボリコナゾール群 （259 例）	本剤群 （403 例）
急性肝移植片対宿主病	0	1(0.4)	0
香水過敏症	0	1(0.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	2(0.8)	1(0.4)	3(0.7)
薬物毒性	2(0.8)	0	2(0.5)
焼痂	0	1(0.4)	0
輸血反応	0	0	1(0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
色盲	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
耳および迷路障害	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
回転性めまい	1(0.4)	1(0.4)	1(0.2)
生殖系および乳房障害	0	1(0.4)	0
乳汁漏出症	0	1(0.4)	0
内分泌障害	0	0	2(0.5)
アンドロゲン欠乏症	0	0	1(0.2)
副甲状腺機能亢進症	0	0	1(0.2)

n（%）MedDRAv.12.1
a）9766-CL-0104 試験の本剤群と 9766-CL-0103 試験の本剤投与被験者の併合解析

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

本剤は血液透析によって除去されない。［16.6.1 参照］

＜解説＞

外国人末期腎不全（ESRD）患者（CLcr：＜ 15 mL/min/1.73 m^2 かつ血液透析が必要）8 例を対象とした試験において、AUC_{72} は透析中の脱血ラインと返血ラインでほぼ同様であったことから、イサブコナゾールは血液透析により血漿から除去されないと考えられた。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 溶解方法

(1) 本剤は、保存剤を含有しないため無菌的に調製すること。

(2) 1 バイアルに 5 mL の日局注射用水を加え、緩やかに攪拌してバイアル内の粉末を完全に溶解すること。

(3) 溶液は無色から帯黄色で、微粒子を認めないことを目視で確認する。異常を認めた場合には使用しないこと。
(4) 溶解後は室温で 1 時間以内に点滴静注溶液を調製すること。
(5) 本剤は 1 回使い切りである。残液は適切に廃棄すること。

14.1.2 希釈方法

(1) 溶解した溶液 5 mL をバイアルから抜き取り、250 mL の日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液が入った点滴バッグに添加すること。この際、半透明～白色のイサブコナゾールの微粒子が見えることがあるが、これは投与時にインラインフィルターによって除かれる。
(2) 微粒子の形成を低減するために、静かに転倒混和すること。
(3) 希釈後は、室温で 6 時間以内に投与まで完了すること。やむを得ず保存する場合は、希釈後直ちに冷蔵保存し（2～8℃）、24 時間以内に投与まで完了すること。希釈した液は凍結しないこと。

14.1.3 配合変化

配合変化の可能性があるため本剤の希釈には、日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を使用すること。他の製剤とは混合しないこと。

＜解説＞

14.1.1 本剤は保存剤を含有していない。本剤の調製は無菌的に行い、調製後は直ちに使用すること。本剤を溶解した溶液は無色から帯黄色で微粒子を認めない。溶解後には目視で確認し異常を認めた場合には使用しないこと。また、溶解後は 1 時間以内に点滴静注溶液を調製すること。なお、本剤は 1 回使い切りであり、残液は適切に廃棄すること。

14.1.2 本剤の希釈には、溶解した溶液 5 mL をバイアルから抜き取り、250 mL の日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液が入った点滴バッグに添加すること。その他の記載内容にも留意すること。

また、本剤の溶解後及び調製後（希釈後）の安定性試験では、室温（成り行き）で 6 時間、冷所（2～8℃）で 24 時間まで規格の範囲又は判定基準に適合していることが確認されている。希釈後は、室温で 6 時間以内に投与まで完了することとし、やむを得ず保存する場合は、希釈後直ちに冷蔵保存し（2～8℃）、24 時間以内に投与まで完了すること。なお、希釈した液は凍結しないこと。[「Ⅳ.6.製剤の各種条件下における安定性」の項参照]

14.1.3 本剤は他の製剤との配合変化の可能性があるため、本剤の希釈には日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液を使用し、他の製剤とは混合しないこと。[「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」の項参照]

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 投与前後に、ラインを日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液でフラッシュする。本剤は、他の製剤と同一のラインから同時に投与しないこと。

14.2.2 孔径 0.2～1.2 μm のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。

14.2.3 注入に伴う反応のリスクを低減するため、全量を最低 1 時間かけて静脈内投与する。急速静注は行わないこと。

＜解説＞

14.2.1 本剤投与前後に、静脈ラインを日局生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液でフラッシュすること。なお、配合変化を回避するために、本剤を他の製剤と同一のラインから同時に投与しないこと。

14.2.2 本剤は、孔径 0.2～1.2 μm のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。本剤を再溶解した液を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液で希釈すると半透明～白色のイサブコナゾールの微粒子が形成されることがあるため、インラインフィルターを使用する。

14.2.3 本剤の臨床試験において、注入部位反応等の発現リスクを最小限に抑えるため、本剤の点滴静脈内投与は 1 時間以上かけて行うこととしたこと、並びに海外の添付文書で「Infusion-related reactions（IRR）のリスクを低減するため、1 時間以上かけて点滴静脈内投与すること」と記載されていることを考慮して、本邦においても IRR の発現リスクを抑えるために、1 時間以上かけて点滴静脈内投与するように設定した。

なお、臨床試験におけるこの点滴時間は、サルにイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 22.5 mg/kg を 30 分間静脈内投与した際に、一過性の血圧低下と心拍数増加が認められたことに伴い、IRR 等の発現を低減する目的で設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウスのがん原性試験（2 年間投与）において、肝芽細胞腫の増加及び肝臓の血管腫の増加が臨床曝露量（AUC）のそれぞれ 0.6 倍及び 1.0 倍以上の曝露量で認められた[33]。ラットのがん原性試験（2 年間投与）において、皮膚線維腫の増加及び子宮内膜腺癌の増加が臨床曝露量のそれぞれ 2.6 倍及び 3.8 倍の曝露量で認められた[34]。なお、臨床試験においてヒトにおける本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は報告されていない。［8.4 参照］

15.2.2 本剤のコレステロール合成に関与する CYP51 阻害作用[13]に関連して、ラット反復経口投与試験において卵巣の間質細胞空胞化が臨床曝露量（AUC）の 2.2 倍以上の曝露量、ラット及びカニクイザル反復経口投与試験において副腎の皮質細胞肥大・空胞化が臨床曝露量の 1.1 倍の曝露量で認められた[35, 36]。

＜解説＞

15.2.1 マウスがん原性試験（2 年間投与）では肝芽細胞腫の増加及び肝臓の血管腫の増加が臨床曝露量（AUC）のそれぞれ 0.6 倍及び 1.0 倍以上の曝露量で認められた[33]。以下の観点から、本剤の用法・用量で成人の患者に投与された場合に、肝芽細胞腫及び肝臓の血管腫に対する発がんリスクが顕在化する可能性は低いと考えられた。

・肝芽細胞腫は小児に好発し、本剤の適用対象である成人で発生することは極めて稀であると考えられること[参考文献 e)]。

・ヒトの良性血管腫の発生は、乳児で発現頻度が高く[参考文献 f)]、発生部位は頭頚部、体幹部及び四肢であり、マウスで認められた肝臓で発生することは極めて稀であること[参考文献 g)]。

・マウスで認められた肝芽細胞腫及び肝臓の血管腫の発生までの期間と患者の標準的治療期間を、生涯寿命の違いで補正[参考文献 a)]して比較した場合、患者の治療期間は各腫瘍の初発生までの期間より明らかに短いこと。

ラットがん原性試験（2 年間投与）では、皮膚線維腫の増加及び子宮内膜腺癌の増加が臨床曝露量のそれぞれ 2.6 倍及び 3.8 倍の曝露量で認められた[34]。以下の観点から、本剤の用法・用量で患者に投与された場合に、皮膚線維腫及び子宮内膜腺癌に対する発がんリスクが顕在化する可能性は低いと考えられた。

・皮膚線維腫及び子宮内膜腺癌の発生までの期間と患者の標準的治療期間を、生涯寿命の違いで補正[参考文献 b)]して比較した場合、患者の治療期間は各腫瘍の初発生までの期間より明らかに短いこと。

また、臨床試験ではヒトにおける本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は報告されていない。[「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照]

15.2.2 本剤のコレステロール合成に関与する CYP51 阻害作用[13]に関連して、がん原性試験のラット 13 週間用量設定試験の雌で卵巣の間質細胞空胞化が臨床曝露量の 2.2 倍以上の曝露量で認められた[35]。また、カニクイザル 13 週間反復経口投与毒性試験の雌雄で、副腎皮質細胞の肥大が臨床曝露量の 1.1 倍の曝露量で認められた[36]。

これらの変化の原因として、本剤の CYP51 阻害作用に伴う細胞内のステロイド前駆物質の蓄積が関与している可能性が考えられる。一方で、カニクイザル 13 週間反復経口投与毒性試験における副腎の所見は 4 週間の休薬により回復したこと、他のアゾール系抗真菌薬においても報告されていること、及び副腎皮質細胞における萎縮や壊死は認められなかったことから、本剤が重篤な副作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。また、臨床試験において副腎及び卵巣機能に関する検査は実施されていないものの、副腎及び卵巣機能に関連する有害事象[注)]が認められていないことを考慮すると、ヒトでの安全性への懸念は低いと考えられた。

注）MedDRA HLGT「卵巣および卵管障害」、PT「血中コルチゾール減少、血中アルドステロン減少、アジソン病、副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、続発性副腎皮質機能不全、副腎皮質機能不全、グルココルチコイド減少、原発性副腎機能不全」に該当する事象。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照。

(2) 安全性薬理試験 [37)]

試験項目		試料又は動物種/系統（性別、例数/群）	投与方法	投与量又は濃度 *in vitro*（μmol/L）[a)] *in vivo*（mg/kg）[a)]	試験成績 [b)]
hERG電流		hERG導入HEK293細胞（少なくとも3例/用量）	*in vitro*	0、1、3、10、30	IC_{50}（μmol/L）：5.82（臨床曝露量Cmaxの49倍）
心臓イオンチャネル		hCav1.2、hKv1.5、hKvLQT1/hminKあるいはhNav1.5導入CHO細胞 hERG、hKir2.1、hKir3.1/ hKir3.4、Kir6.2/SUR2Aあるいは hKv4.3/KChiP2.2導入HEK293細胞 （少なくとも3例/用量）	*in vitro*	1、3、10、30	各種心臓イオンチャネルに対するIC_{50}（μmol/L）： hCav1.2；6.57、hERG；19.44、hKvLQT1/hminK；24.03、hNav1.5（Tonic phase）；20.36、hNav1.5（Phasic phase）；14.87、その他；＞30（各種心臓イオンチャネルに対するIC_{50}は臨床曝露量Cmaxの55倍以上）
一般症状、行動		マウス/CD-1（雄6）	経口	0、10、30、90	特記すべき作用は認められなかった
中枢神経系	自発運動量	マウス/CD-1（雄6）	経口	0、10、30、90	特記すべき作用は認められなかった
	痙攣	マウス/CD-1（雄6）	経口	0、10、30、90	特記すべき作用は認められなかった
	麻酔	マウス/CD-1（雄6）	経口	0、10、30、90	≧30 mg/kg：睡眠時間延長（ISCZのCYP阻害作用によりペントバルビタールの代謝が阻害されたため）
	痛覚	マウス/CD-1（雄6）	経口	0、10、30、90	特記すべき作用は認められなかった
	体温	ラット/SD（雄6）	経口	0、10、30、90	特記すべき作用は認められなかった
呼吸・循環器系		カニクイザル（雄3）	静脈内	0、2.5、7.5、22.5	22.5 mg/kg：収縮期及び拡張期血圧の低下、心拍数増加が認められた（投与終了後30分でほぼ回復）。 呼吸数、大腿動脈血流量及び心電図に対する影響は認められなかった
自律神経系、平滑筋		モルモット/Hartley（雄4）	*in vitro*	0、0.1、1、10	特記すべき作用は認められなかった
水、電解質代謝		ラット/SD（雄6）	経口	0、10、30、90	特記すべき作用は認められなかった
消化器系		マウス/CD-1（雄6）	経口	0、10、30、90	特記すべき作用は認められなかった

a）hERG電流及び心臓イオンチャネル試験ではイサブコナゾール濃度（μmol/L）、それ以外の試験ではイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩の投与量又は濃度（mg/kg又はμmol/L）で示す。
b）臨床曝露量Cmaxは、ヒトにイサブコナゾニウム硫酸塩の臨床維持用量（イサブコナゾールとして200 mg）を投与した際のイサブコナゾール（非結合型）のCmax（0.0525 μg/mL）。

hERG：ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子、ISCZ：イサブコナゾール、IC_{50}：50％阻害濃度、hCav1.2：L 型カルシウムチャネル、CHO：チャイニーズハムスター卵巣、HEK293：ヒト胎児腎 293、CYP：チトクローム P450

(3) その他の薬理試験

該当資料なし。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 [38)]

動物種/系統（性別、例数/群）	投与経路	投与量（mg/kg/日）[a)]	観察された最大の非致死量（mg/kg/日）	概略の致死量（mg/kg/日）
ラット/SD（雌雄各 5）	経口投与	0、500、1000、2000	500	1000
	静脈内投与	0、5、10、20 注入速度：1 mL/分	5	10
		10、20、40 注入速度：0.1 mL/分	20	40
カニクイザル（雄各 2）	経口投与	500、1000、2000	1000	2000
	静脈内投与	4、8、16、32、64 （ボーラス投与）	32	64
		90、120 （2 時間で持続投与）	90	120

a）イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を使用。

(2) 反復投与毒性試験 [36)]

動物種/系統（性別、例数/群）	投与経路／投与期間／回復期間 [a)]	投与量（mg/kg/日）[b)]	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット/Wistar（雌雄各 13[c)]）	静脈内投与（2 時間/日で持続注入 [d)]）／6 週間投与 [e)] ／4 週間休薬	0、10、20、40/30 [e)]	20	・40/30 mg/kg 群：40 mg/kg 投与で投与 4 日までに 5 例（雄 2、雌 3）が死亡、30 mg/kg に減量後は投与 23 日に雌 2 例が死亡。死因は不明。投与部位（尾部）の壊死（雌雄）、投与 2 週後に肝臓重量増加（雄、投与期間・回復期間終了後に回復）。 ・≧20 mg/kg 群：投与部位の腫脹（雌雄）。 投与部位所見はいずれも休薬により回復。
ラット/SD（雌雄各 10 又は 16）	経口投与（1 日 1 回）／13 週間投与／4 週間休薬	0、10、30、90	30	・90 mg/kg 群：肝臓重量増加、肝細胞肥大（小葉中心性）及び甲状腺濾胞上皮細胞肥大（雌雄）、体重増加抑制（投与 4～8 週）、摂餌量の減少傾向（投与 7～13 週）及び甲状腺重量増加（雄）、甲状腺の大型化（雌）。 摂餌量、肝臓及び甲状腺の変化は休薬により回復。

動物種/系統（性別、例数/群）	投与経路／投与期間／回復期間 a)	投与量（mg/kg/日） b)	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見
ラット/SD（雌雄各 14 又は 20）	経口投与（1 日 1 回）／26 週間投与／4 週間休薬	0、10、30、90	10	・90 mg/kg 群：流涎、肝臓及び甲状腺重量の増加、肝臓の大型化、肝細胞肥大（小葉中心性）並びに甲状腺の濾胞上皮細胞肥大／過形成（雌雄）、甲状腺の大型化（休薬により回復）及び限局性濾胞上皮細胞過形成（前がん病変）（雄）。 甲状腺の限局性濾胞上皮細胞過形成以外の所見は休薬により回復。 ・30 mg/kg 群：流涎（雌雄）、肝臓重量増加及び肝細胞肥大（小葉中心性）（雄）。
カニクイザル（雌雄各 3 又は 4）	静脈内投与（2 時間/日で持続注入 f)）／6 週間投与 g)／4 週間休薬	0、10、20、40	10	・40 mg/kg 群：投与部位の重度の刺激性（投与部位の硬結、一部のサルで硬結に伴い投与部位及び四肢の腫脹）、白血球数、好中球数及び血小板数の増加傾向（局所刺激性の二次的変化）（雌雄）、肝臓重量増加（雌雄）、肝臓の大型化（雄）、軽度な肝細胞肥大（びまん性）（雄）。 ・20 mg/kg 群：投与部位の中等度の刺激性（投与部位の硬結、一部のサルで硬結に伴い投与部位及び四肢の腫脹）、白血球数の増加傾向（局所刺激性の二次的変化）（雄）、肝臓重量の増加傾向（雌雄）、肝臓の大型化（雌）。 いずれも休薬により投与部位の病理組織学的変化は回復傾向、その他の所見は回復。
カニクイザル（雌雄各 3 又は 4）	経口投与（1 日 1 回）／13 週間投与／4 週間休薬	0、10、20、40	20	・40 mg/kg 群：体重増加抑制、肝臓及び副腎重量の増加、肝細胞肥大並びに副腎の皮質肥大（束状帯）（雌雄）。 副腎重量の変化を除いて休薬により回復。
カニクイザル（雌雄各 4 又は 6）	経口投与（1 日 1 回）／39 週間投与／4 週間休薬	0、10、20、40	20	・40 mg/kg 群：雄 1 例が重度の下痢で低体温となり投与 164 日に切迫屠殺した。病理組織学的検査では副腎の皮質細胞空胞化（束状帯、多巣性）及び死戦期の変化あり。 肝臓重量増加（雌雄）、副腎及び心臓重量の増加並びに副腎皮質細胞の肥大を伴う空胞化（束状帯、限局性から多巣性）（雄）、一過性の体重増加抑制（雌）。 切迫屠殺例以外の所見は休薬により回復。

a）回復期間は、いずれの試験も対照群（0 mg/kg）及び最高用量群（40 又は 90 mg/kg）に設定し、4 週間の休薬期間とした。
b）イサブコナゾニウム硫酸塩を使用。
c）雌雄各 13 例中各 4 例は 2 週間投与。
d）0 及び 40/30 mg/kg 群の投与 24～28 日は持続注入時間を 4 時間/日とした。
e）最高用量（40 mg/kg）群は投与 4 日までに 5 例（雄 2、雌 3）が死亡したため、5 日目以降は 30 mg/kg に減量し、投与部位の壊死が認められたため投与期間を 4 週間に短縮した。

f）0、20 及び 40 mg/kg 群は、投与部位の刺激性により、投与 3 又は 4 週に持続投与時間を 4 時間／日に変更した。
g）40 mg/kg 群は投与部位の重度の刺激性のため、投与期間を 4 週間に短縮した。

(3) 遺伝毒性試験 [39)]

試験の種類	試料又は 動物種/系統	投与方法	投与量	試験 結果
細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）[a)]	ネズミチフス菌 5 菌株（TA1535、TA97、TA98、TA100、TA102）	*in vitro*	プレート法：10～1000 μg/plate [b)] プレインキュベーション法：5～500 μg/plate [b,c)]	陰性
ほ乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 [a)]	マウスリンパ腫細胞 L5178Y *tk*$^{+/-}$株	*in vitro*	短時間処理法：36.4～140 μg/mL [b)] 連続処理法（S9 mix 非存在下）：5～40 μg/mL [b)]	陰性
ラット小核試験	ラット/Wistar（骨髄）（雌雄各 6 例/群）	単回静脈内投与	0、6.25、12.5、25 mg/kg [b)]	陰性

a）代謝活性化系（S9 mix）の存在下及び非存在下で評価した。
b）イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を使用。
c）TA98、TA100、TA102 は、プレインキュベーション法の代謝活性化系の非存在下で生育阻害が強く認められたことから、低用量（0.316～31.6 μg/plate）の追加評価を行った。

(4) がん原性試験 [33, 34)]

動物種/系統 （性別、例数/群）	投与方法／ 投与量（mg/kg） [a)]	試験結果（mg/kg/日）
マウス／B6C3F1 （雌雄各 54）	1 日 1 回 2 年間経口投与 雄：0、10、30、100 雌：0、30、100、300/200[b)]	肝細胞腺腫（雌雄）、肝細胞癌（雌雄）、肝芽細胞腫（雄）、肝臓の血管腫（雌）の発生頻度増加。 非発がん量：肝臓；＜雄 10、雌 30
ラット／Wistar （雌雄各 54）	1 日 1 回 2 年間経口投与 雄：0、20、60、300 雌：0、15、45、200	肝細胞腺腫（雄）、肝細胞癌（雄）、甲状腺濾胞上皮細胞腺腫（雌雄）、皮膚線維腫（雄）、子宮内膜腺癌（雌）の発生頻度増加。 非発がん量： 肝臓；雄 60、雌 200 甲状腺；雄 20、雌 45 皮膚；雄 60、雌 200 子宮；雌 45

a）イサブコナゾニウム硫酸塩を使用。
b）300 mg/kg 投与の雌で高い死亡率が認められたため、投与 81 週より投与量を 200 mg/kg に減量した。生存動物が減少したため、投与 89 週で剖検を行った。

(5) 生殖発生毒性試験 [30～32, 40)]

試験の種類	動物種/系統 （性別、例数/群）	投与方法／投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見（mg/kg/日）
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット／Wistar （雌雄各 22）	1 日 1 回 経口投与 [a)] 0、10、30、90 [b)]	一般毒性：30 生殖能力及び初期胚発生：90	雄に対する毒性所見 ・90：肝臓重量増加 雌に対する毒性所見 ・90：妊娠期間中における体重増加抑制及び摂餌量の減少、肝臓重量増加

試験の種類	動物種/系統 (性別、例数/群)	投与方法／投与量（mg/kg）	無毒性量(mg/kg/日)	主な所見（mg/kg/日）
胚・胎児発生	ラット／ Wistar（雌 22）	妊娠 6～17 日に 1 日 1 回 経口投与 0、6、30、150 c)	母動物：30 胎児：＜ 6 骨格異常発生の最小毒性量：6	母動物に対する毒性所見 ・150：体重増加抑制、摂餌量減少、肝臓重量増加 胎児に対する毒性所見 ・150：第 4 腰椎弓の過剰化骨（骨格異常）、完全過剰肋骨（骨格変異）の発生率増加 ・≧30：頬骨弓癒合（骨格異常）、短小過剰肋骨（骨格変異）の発生率増加 ・≧6：頸部痕跡肋骨（骨格異常）の発生率増加
	ウサギ／ Himalayan （雌 20）	妊娠 6～18 日に 1 日 1 回 経口投与 0、10、20、45 c)	母動物：45 胎児：20 骨格異常発生の最小毒性量：45	母動物に対する毒性所見 ・なし 胎児に対する毒性所見 ・45：大動脈弓過剰起始（内臓変異）の発生率増加、頸部痕跡肋骨（骨格異常）の発生率増加
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	ラット／ Wistar（雌 22）	妊娠 6 日～分娩後 20 日に 1 日 1 回 経口投与 0、10、30、90 b)	母動物： ・一般毒性：30 ・生殖：30 F1 出生児：30 ・最小毒性量：90	母動物に対する毒性所見 ・90：体重増加抑制、摂餌量減少 F1 出生児に対する毒性所見 ・90：生後 4 日の生存率減少（対照群 99.3%、90 群 83.3%）

a）投与期間は、雄が交配前 4 週間及び交配期間中～剖検前日まで、雌が交配前 2 週間、交配期間中及び妊娠 6 日までとした。
b）イサブコナゾニウム硫酸塩を使用。
c）イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を使用。

(6) 局所刺激性試験

ウサギ（雄性日本白色種ウサギ、1 群 3 匹）にイサブコナゾニウムを点眼あるいは皮内投与して、眼及び皮膚に対する刺激性を評価した。

眼刺激性試験ではイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 0、0.5、1、5、10 mg/mL をそれぞれ 0.1 mL の容量で点眼投与し、投与 7 日後まで眼反応をドレーズ法により評価した結果、5 mg/mL 以上の濃度により眼刺激性が認められた。

皮膚刺激性試験では、イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩 0、0.1、0.5、1、5、10 mg/mL をそれぞれ 0.1 mL の容量で腹部皮膚に皮内投与し、血管透過性（5%エバンスブルー溶液の静脈内投与により評価）及び皮膚反応（投与 7 日後までドレーズ法により評価）を評価した結果、血管透過性は 5 mg/mL 以上の濃度で増加が認められ、10 mg/mL で皮膚刺激性（肉眼観察法での最高平均スコア：0～1 mg/mL；0 点、5 mg/mL；2.0 点、10 mg/mL；3.0 点）が認められた [41]。

以上より、本試験における眼及び皮膚刺激性に対する無毒性量は 1 mg/mL と判断された。

(7) その他の特殊毒性 [42〜45)]

試験の種類	動物種／系統 （性別、例数/群）	投与量／ 投与方法	主な所見 （mg/kg/日）
新生児を用いた毒性試験	ラット（4 日齢）／ SD（雌雄各 27）	0、10、30、90 mg/kg [a)] 1 日 1 回、13 週間 経口投与／4 週間休薬 （雌雄各 10 例/群）	・90：肝臓及び甲状腺重量の増加、肝細胞肥大（小葉中心性）、甲状腺濾胞上皮細胞肥大（雌雄）、赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長（雌） ・30：肝臓重量増加、肝細胞肥大（小葉中心性）（雌雄） いずれの所見も 4 週間の休薬で回復又は回復傾向。 無毒性量：10
抗原性試験	モルモット／ Hartley（雄 10）	感作：3、30 mg/例 [b)] 2 週間間隔で 3 回、背部に皮内投与 誘発：1 mg/例 [b)] 最終感作の 8 日後に静脈内投与	抗原性なし（能動的全身性アナフィラキシー及び受動的皮膚アナフィラキシー反応：陰性）
局所リンパ節増殖試験	マウス／ CBA（雌 5）	0、6.4〜37.3 mg/mL[a)] 25 μL を 1 日 1 回 3 日間、耳介に塗布	陽性（皮膚感作性物質と判定）
光毒性試験	Balb/c 3T3 細胞	0.49〜300 μg/mL[b)] *in vitro*	陰性
溶血性試験	健康成人男性 5 例の血液	0、0.05、0.1、0.5、1、5、10 mg/mL[b)] *in vitro*	≧1 mg/mL：溶血性あり

a）イサブコナゾニウム硫酸塩を使用。
b）イサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を使用。

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：イサブコナゾニウム硫酸塩：毒薬

2. 有効期間

4 年

3. 包装状態での貯法

2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

該当しない。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり　　：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：クレセンバカプセル 40mg、クレセンバカプセル 100mg
同　効　薬：ブイフェンド、ノクサフィル 等

7. 国際誕生年月日

2015 年 3 月 6 日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
クレセンバ 点滴静注用 200mg	2022 年 12 月 23 日	30400AMX00449000	2023 年 3 月 15 日	2023 年 4 月 6 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない。

11. 再審査期間

2022 年 12 月 23 日～2030 年 12 月 22 日（8 年）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT 番号（9 桁）	レセプト電算処理システム用コード
クレセンバ点滴静注用 200mg	6179404D1029	6179404D1029	129372201	622937201

14. 保険給付上の注意

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 5 年 3 月 14 日　保医発 0314 第 4 号）

4 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

（2）クレセンバカプセル 100mg 及び同点滴静注用 200mg

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「本剤を投与する前に、原因真菌を分離及び同定するための真菌培養、病理組織学的検査等の他の検査のための試料を採取すること。培養等の検査の結果が得られる前に薬物療法を開始する場合でも、検査の結果が明らかになった時点でそれに応じた抗真菌剤による治療を再検討すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和 6 年 11 月 19 日　保医発 1119 第 11 号）

5 関係通知の一部改正について

（6）「使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について」（令和 5 年 3 月 14 日付け保医発 0314 第 4 号）の記の 4 の（2）中「クレセンバカプセル 100mg 及び同点滴静注用 200mg」を「クレセンバカプセル 40mg、同カプセル 100mg 及び同点滴静注用 200mg」に改める。

ＸＩ．文献

1. 引用文献

1) 社内資料：臨床薬理試験＜第Ⅰ相/PK ＞［AK1820-101 試験］（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.6.5）
2) Shirae S, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2022; 11(6): 744-753.（PMID: 35191210）
3) 社内資料：心室再分極に及ぼす影響試験［9766-CL-0017 試験］（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.6.44）
4) 社内資料：臨床薬理試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.3）
5) 社内資料：日本人深在性真菌症を対象とした国内第Ⅲ相試験［AK1820-301 試験］（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.6.45）
6) Kohno S, et al. : J Infect Chemother. 2023; 29(2): 163-170.（PMID: 36307059）
7) 社内資料：海外第Ⅲ相試験［9766-CL-0104 試験］（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.6.46）
8) Maertens JA, et al. : Lancet. 2016; 387(10020): 760-769.（PMID: 26684607）
9) 社内資料：海外第Ⅲ相試験［9766-CL-0103 試験］（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.6.47）
10) Marty FM, et al. : Lancet Infect Dis. 2016; 16(7): 828-837. (PMID: 26969258)
11) Thompson GR 3rd, et al. : Clin Infect Dis. 2016; 63(3): 356-362.（PMID: 27169478）
12) 社内資料：Matched-Case Control Study（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.3.3）
13) 社内資料：作用機序（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.1）
14) 社内資料：*In vitro* 抗真菌作用（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.3）
15) 社内資料：*In vivo* 抗真菌作用（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.2.2.4）
16) 社内資料：臨床薬理試験＜薬物相互作用試験（*in vitro*）＞（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2）
17) 米国添付文書
18) 社内資料：臨床薬理試験＜母集団薬物動態解析＞（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.6.1）
19) 社内資料：薬物動態試験＜血液-脳関門透過性試験＞（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.4.4.5）
20) 社内資料：薬物動態試験＜胎盤移行性試験＞（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.4.4.5）
21) 社内資料：薬物動態試験＜乳汁移行性＞（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.4.6）
22) 社内資料：薬物動態試験＜組織分布試験＞（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.4.4）
23) 社内資料：臨床薬理試験＜ *In vitro* 血漿蛋白結合試験＞（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.1.3）
24) 社内資料：臨床薬理試験＜代謝に関与するヒト肝 CYP 分子種の同定＞（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.1.4.5）
25) 社内資料：［シアノ-^{14}C］-イサブコナゾニウム硫酸塩によるマスバランス試験［9766-CL-0016 試験］（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.6.10）
26) 社内資料：臨床薬理試験［9766-ME-1021 試験］（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.1.4.6）
27) 社内資料：薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響［9766-CL-0018 試験］（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.6.17）

28) Townsend RW, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2017; 73(6): 669–678. (PMID: 28271239)
29) 社内資料：臨床薬理試験＜日本人における目標達成確率＞（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.7.2.2.7.1）
30) 社内資料 : ラット胚・胎児発生に関する試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.6.2.3）
31) 社内資料 : ウサギ胚・胎児発生に関する試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.6.3.3）
32) 社内資料：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.6.4.1）
33) 社内資料：マウス 2 年間がん原性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.5.3）
34) 社内資料：ラット 2 年間がん原性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.5.6）
35) 社内資料：ラット 13 週間用量設定試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.5.5）
36) 社内資料 : 反復投与毒性試験 ＜ラット、サル＞（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.3）
37) 社内資料：安全性薬理試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.2.4）
38) 社内資料 : 単回投与毒性試験＜ラット、サル＞（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.2）
39) 社内資料：遺伝性毒性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.4）
40) 社内資料：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.6.1.1）
41) 社内資料：ウサギ局所刺激性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.8.1）
42) 社内資料：幼若ラット 13 週間反復経口投与毒性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.7.2）
43) 社内資料：抗原性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.9.1）
44) 社内資料：*In vitro* 光毒性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.9.3.1）
45) 社内資料：*In vitro* 溶血性試験（2022 年 12 月 23 日承認、CTD2.6.6.9.3.2）

2. その他の参考文献

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」の参考文献

a) Dutta S, et al. : Life Sci. 2016; 152: 244–248. (PMID: 26596563)
b) Quinn R. : Nutrition 2005; 21(6): 775–777. (PMID: 15925305)
c) Calogiuri G, et al. : Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov. 2019; 13(2): 144–157. (PMID: 31538908)
d) Kyriakidis I, et al. : Expert Opin Drug Saf. 2017; 16(2): 149–165. (PMID: 27927037)
e) Lack EE, et al. : Am J Surg Pathol. 1982; 6(8): 693–705. (PMID: 6301295)
f) 血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017 ; 2 版、p.127–135.
g) Finn MC, et al. : J Pediatr Surg. 1983; 18(6): 894–900. (PMID: 6663421)

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、「侵襲性アスペルギルス症」や「ムーコル症」を適応症として、CRESEMBA®の販売名で注射剤及びカプセル剤の製造販売承認を得ている。

なお、本邦における「効能・効果」、「用法・用量」は次のとおりであり、外国での承認状況とは一部異なる。

【効能・効果】

下記の真菌症の治療

○アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性進行性肺アスペルギルス症、単純性肺アスペルギローマ）

○ムーコル症

○クリプトコックス症（肺クリプトコックス症、播種性クリプトコックス症（クリプトコックス脳髄膜炎を含む））

【用法・用量】

＜クレセンバカプセル 40mg、クレセンバカプセル 100mg ＞

通常、成人にはイサブコナゾールとして 1 回 200 mg を約 8 時間おきに 6 回経口投与する。6 回目投与の 12～24 時間経過後、イサブコナゾールとして 1 回 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。

＜クレセンバ点滴静注用 200mg ＞

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

米国における承認内容

販売名	CRESEMBA®（イサブコナゾニウム硫酸塩）カプセル、経口投与用 CRESEMBA®（イサブコナゾニウム硫酸塩）注射剤、静注用
初回承認年月日	2015 年 3 月 6 日
効能・効果	·侵襲性アスペルギルス症 ·侵襲性ムーコル症
用法・用量	**成人における用法・用量** ＜クレセンバカプセル、イサブコナゾニウム硫酸塩 74.5 mg ＞ - 負荷用量 5 カプセル（イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg）を 8 時間ごとに 6 回（48 時間）経口投与 - 維持用量 5 カプセル（イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg）を 1 日 1 回経口投与

用法・用量	＜クレセンバカプセル、イサブコナゾニウム硫酸塩 186 mg ＞ - 負荷用量 2 カプセル（イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg）を 8 時間ごとに 6 回（48 時間）経口投与 - 維持用量 2 カプセル（イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg）を 1 日 1 回経口投与 ＜クレセンバ点滴静注用、イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg ＞ 希釈溶媒 250 mL で希釈した静注用製剤を 1 時間以上かけて点滴静注する。 - 負荷用量 1 バイアルの溶解液（イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg）を 8 時間ごとに 6 回（48 時間）静脈内投与 - 維持用量 1 バイアルの溶解液（イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg）を 1 日 1 回静脈内投与 **小児における用法・用量** ＜クレセンバカプセル、イサブコナゾニウム硫酸塩 74.5 mg ＞ ・6 歳以上 18 歳未満、体重 16 kg 以上 18 kg 未満 - 負荷用量 2 カプセル（イサブコナゾニウム硫酸塩 149 mg）を 8 時間ごとに 6 回（48 時間）経口投与 - 維持用量 2 カプセル（イサブコナゾニウム硫酸塩 149 mg）を 1 日 1 回経口投与 ・6 歳以上 18 歳未満、体重 18 kg 以上 25 kg 未満 - 負荷用量 3 カプセル（イサブコナゾニウム硫酸塩 223.5 mg）を 8 時間ごとに 6 回（48 時間）経口投与 - 維持用量 3 カプセル（イサブコナゾニウム硫酸塩 223.5 mg）を 1 日 1 回経口投与 ・6 歳以上 18 歳未満、体重 25 kg 以上 32 kg 未満 - 負荷用量 4 カプセル（イサブコナゾニウム硫酸塩 298 mg）を 8 時間ごとに 6 回（48 時間）経口投与 - 維持用量 4 カプセル（イサブコナゾニウム硫酸塩 298 mg）を 1 日 1 回経口投与 ・6 歳以上 18 歳未満、体重 32 kg 以上 - 負荷用量 5 カプセル（イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg）を 8 時間ごとに 6 回（48 時間）経口投与 - 維持用量 5 カプセル（イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg）を 1 日 1 回経口投与 ＜クレセンバ点滴静注用、イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg ＞ 希釈溶媒 250 mL で希釈した静注用製剤を 1 時間以上かけて点滴静注する。 ・1 歳以上 3 歳未満、体重 18 kg 未満 - 負荷用量 15 mg/kg を 8 時間ごとに 6 回（48 時間）静脈内投与 - 維持用量 15 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与

用法・用量	・3 歳以上 18 歳未満、体重 37 kg 未満 - 負荷用量 10 mg/kg を 8 時間ごとに 6 回（48 時間）静脈内投与 - 維持用量 10 mg/kg を 1 日 1 回静脈内投与 ・3 歳以上 18 歳未満、体重 37 kg 以上 - 負荷用量 1 バイアルの溶解液（イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg）を 8 時間ごとに 6 回（48 時間）静脈内投与 - 維持用量 1 バイアルの溶解液（イサブコナゾニウム硫酸塩 372 mg）を 1 日 1 回静脈内投与

2023 年 12 月改訂添付文書

欧州（中央審査方式）における承認内容

販売名	CRESEMBA® 100 mg 硬カプセル剤 CRESEMBA® 200 mg 点滴静注用凍結乾燥製剤
初回承認年月日	2015 年 10 月 15 日
効能・効果	·侵襲性アスペルギルス症 ·アムホテリシン B による治療が適さない患者におけるムーコル症
用法・用量	**成人における用法・用量** ＜カプセル剤＞ - 負荷用量 負荷用量として、最初の 48 時間に 1 回 2 カプセル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を 8 時間ごとに（計 6 回）投与することを推奨 - 維持用量 負荷用量の最終投与 12～24 時間後から、1 回 2 カプセル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を 1 日 1 回投与することを推奨 ＜注射剤＞ 濃度がイサブコナゾール相当量で約 0.8 mg/mL となるよう希釈し、1 時間以上かけて点滴静注する。 - 負荷用量 最初の 48 時間に 1 回 1 バイアル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を溶解・希釈して 8 時間ごとに（計 6 回）投与することを推奨 - 維持用量 負荷用量の最終投与 12～24 時間後から、1 回 1 バイアル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を溶解・希釈して 1 日 1 回投与することを推奨 **小児における用法・用量** ＜カプセル剤＞ ・6 歳以上 18 歳以下、体重 16 kg 以上 18 kg 未満 - 負荷用量 負荷用量として、最初の 48 時間にクレセンバカプセル 40mg 1 回 2 カプセル（イサブコナゾール相当量 80 mg）を 8 時間ごとに（計 6 回）投与することを推奨 - 維持用量 負荷用量の最終投与 12～24 時間後から、クレセンバカプセル 40mg 1 回 2 カプセル（イサブコナゾール相当量 80 mg）を 1 日 1 回投与することを推奨

用法・用量	・6 歳以上 18 歳以下、体重 18 kg 以上 25 kg 未満 - 負荷用量 負荷用量として、最初の 48 時間にクレセンバカプセル 40mg 1 回 3 カプセル（イサブコナゾール相当量 120 mg）を 8 時間ごとに（計 9 回）投与することを推奨 - 維持用量 負荷用量の最終投与 12～24 時間後から、クレセンバカプセル 40mg 1 回 3 カプセル（イサブコナゾール相当量 120 mg）を 1 日 1 回投与することを推奨 ・6 歳以上 18 歳以下、体重 25 kg 以上 32 kg 未満 - 負荷用量 負荷用量として、最初の 48 時間にクレセンバカプセル 40mg 1 回 4 カプセル（イサブコナゾール相当量 160 mg）を 8 時間ごとに（計 12 回）投与することを推奨 - 維持用量 負荷用量の最終投与 12～24 時間後から、クレセンバカプセル 40mg 1 回 4 カプセル（イサブコナゾール相当量 160 mg）を 1 日 1 回投与することを推奨 ・6 歳以上 18 歳以下、体重 32 kg 以上 37 kg 未満 - 負荷用量 負荷用量として、最初の 48 時間にクレセンバカプセル 100mg 1 回 1 カプセルおよびクレセンバカプセル 40mg 1 回 2 カプセル（イサブコナゾール相当量 180 mg）を 8 時間ごとに（計クレセンバカプセル 100mg 3 回およびクレセンバカプセル 40mg 6 回）投与することを推奨 - 維持用量 負荷用量の最終投与 12～24 時間後から、クレセンバカプセル 100mg 1 回 1 カプセルおよびクレセンバカプセル 40mg 1 回 2 カプセル（イサブコナゾール相当量 180 mg）を 1 日 1 回投与することを推奨 ・6 歳以上 18 歳以下、体重 37 kg 以上 - 負荷用量 負荷用量として、最初の 48 時間にクレセンバカプセル 40mg 1 回 5 カプセルまたはクレセンバカプセル 100mg 1 回 2 カプセル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を 8 時間ごとに（計クレセンバカプセル 40mg 15 回またはクレセンバカプセル 100mg 6 回）投与することを推奨 - 維持用量 負荷用量の最終投与 12～24 時間後から、クレセンバカプセル 40mg 1 回 5 カプセルまたはクレセンバカプセル 100mg 1 回 2 カプセル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を 1 日 1 回投与することを推奨 ＜注射剤＞ ・1 歳以上 18 歳以下、体重 37 kg 以上 - 負荷用量 最初の 48 時間に 1 回 1 バイアル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を溶解・希釈して 8 時間ごとに（計 6 回）投与することを推奨 - 維持用量 負荷用量の最終投与 12～24 時間後から、1 回 1 バイアル（イサブコナゾール相当量 200 mg）を溶解・希釈して 1 日 1 回投与することを推奨

用法・用量	・1歳以上18歳以下、体重37 kg以下 - 負荷用量 最初の48時間にイサブコナゾール相当量5.4 mg/kgを溶解・希釈して8時間ごとに（計6回）投与することを推奨 - 維持用量 負荷用量の最終投与12～24時間後から、イサブコナゾール相当量5.4 mg/kgを溶解・希釈して1日1回投与することを推奨

2024年8月改訂添付文書

欧米以外の主な承認取得状況

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

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

①FDAの分類：Pregnancy Category 評価なし（2023年12月）

②オーストラリアの分類：Category D（2024年3月）

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA、オーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギにおいて、それぞれ臨床曝露量（AUC）未満の曝露量で、胎児に骨格異常（催奇形性）が認められた[30, 31]。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットで乳汁中への移行が報告されている[21)]。

＜参考＞

・分類の概要

オーストラリアの分類：Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human foetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

・米国の添付文書（2023 年 12 月）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Isavuconazonium chloride administration during organogenesis (gestational days 6–17 in rats and gestational days 6–18 in rabbits) was associated with dose–related

increases in the incidences of rudimentary cervical ribs in rats and rabbits at 30 and 45 mg/kg, respectively, equivalent to about 0.2 and 0.1 times of the clinical exposure based on AUC comparisons. In rats, dose-related increases in the incidences of zygomatic arch fusion and supernumerary ribs/rudimentary supernumerary ribs were also noted at 30 mg/kg and above, equivalent to 0.2 times the human AUC. Skeletal abnormalities have also been observed in embryo-fetal development studies of other azole antifungal agents.

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

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

・欧州の添付文書（2024 年 8 月）

4. CLINICAL PARTICULARS

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

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

Women of child-bearing potential

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

Breast-feeding

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

A risk to newborns and infants cannot be excluded.

Breast-feeding should be discontinued during treatment with CRESEMBA.

Fertility

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

(2) 小児等への投与に関する情報

①米国の添付文書（2023 年 12 月）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

Invasive Aspergillosis

The safety and effectiveness of CRESEMBA for injection for the treatment of invasive aspergillosis have been established in pediatric patients 1 year of age and older. The safety and effectiveness of CRESEMBA capsules for the treatment of invasive aspergillosis have been established in pediatric patients 6 year of age and older weighing 16 kg and greater. Use of CRESEMBA in this age group for treatment of invasive aspergillosis is supported by evidence from one adequate and well-controlled trial in adult patients and additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients 1 year of age and older *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Adverse reactions in this pediatric population were similar to those reported in the adult population *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The safety and effectiveness of CRESEMBA capsules for treatment of invasive aspergillosis have not been established in pediatric patients younger than 6 years of age or who weigh

less than 16 kg because the oral route of administration was not assessed in this pediatric patient age cohort.

The safety and effectiveness of CRESEMBA for treatment of invasive aspergillosis in pediatric patients less than 1 year of age have not been established.

Invasive Mucormycosis

The safety and effectiveness of CRESEMBA for injection for the treatment of invasive mucormycosis have been established in pediatric patients 1 year of age and older. The safety and effectiveness of CRESEMBA capsules for the treatment of invasive mucormycosis have been established in pediatric patients 6 year of age and older weighing 16 kg and greater. Use of CRESEMBA in this age group for treatment of invasive mucormycosis is supported by one open-label trial in adult patients with invasive mucormycosis, a retrospective review of survival data for adult patients with untreated invasive mucormycosis, and additional pharmacokinetic and safety data in pediatric patients 1 year of age and older *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Adverse reactions in this pediatric population were similar to those reported in the adult population *[see Adverse Reactions (6.1)]*. The safety and effectiveness of CRESEMBA capsules for treatment of invasive mucormycosis have not been established in pediatric patients younger than 6 years of age who weigh less than 16 kg because the oral route of administration was not assessed in this pediatric patient age cohort.

The safety and effectiveness of CRESEMBA for treatment of invasive mucormycosis in pediatric patients less than 1 year of age have not been established.

②欧州の添付文書（2024 年 8 月）

4. CLINICAL PARTICULARS

4.2 Posology and method of administration

Posology

Paediatric population

The safety and efficacy of isavuconazole in paediatric patients aged less than 1 year has not been established.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Paediatric population

The clinical safety of isavuconazole was assessed in 77 paediatric patients who received at least one dose of intravenous or oral isavuconazole, including 31 paediatric patients who received isavuconazole in a clinical study for treating invasive aspergillosis or mucormycosis. Isavuconazole was safe and well tolerated in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis at the intended treatment durations.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pharmacokinetics in special populations

Paediatric patients

The paediatric dosage regimens were confirmed using a population pharmacokinetic (popPK) model developed using data from three clinical studies (N = 97); this included two clinical studies (N = 73) conducted in paediatric patients aged 1 to < 18 years, of whom 31 received isavuconazole for treating invasive aspergillosis or mucormycosis.

The predicted exposures to isavuconazole for paediatric patients at steady state based on different age groups, weight, route of administration, and dose are shown in Table 7.

Table 7 Isavuconazole AUC (h•mg/L) values at steady state by age group, weight, route of administration, and dose

Age group (years)	Route	Weight (kg)	Dose	AUCss (h•mg/L)
1 - < 3	Intravenous	< 37	5.4 mg/kg	108 (29 - 469)
3 - < 6	Intravenous	< 37	5.4 mg/kg	123 (27 - 513)
6 - < 18	Intravenous	< 37	5.4 mg/kg	138 (31 - 602)
6 - < 18	Oral	16 - 17	80 mg	116 (31 - 539)
6 - < 18	Oral	18 - 24	120 mg	129 (33 - 474)
6 - < 18	Oral	25 - 31	160 mg	140 (36 - 442)
6 - < 18	Oral	32 - 36	180 mg	137 (27 - 677)
6 - < 18	Intravenous and oral	≥ 37	200 mg	113 (27 - 488)
≥ 18	Intravenous and oral	≥ 37	200 mg	101 (10 - 343)

The predicted exposures for paediatric patients, regardless of route of administration and age group, were comparable to exposures at steady state (AUCss) from a clinical study conducted in adult patients with infections caused

by *Aspergillus* species and other filamentous fungi (mean AUCss = 101.2 h・mg/L with standard deviation (SD) = 55.9, see Table 7).

The predicted exposures under the paediatric dosing regimen were lower than the exposures of adults who received multiple daily supratherapeutic doses of 600 mg isavuconazole (Table 5), where there was a greater occurrence of adverse events (see section 4.9).

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国、欧州の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない。

2. その他の関連資料

■医療従事者向け資材（「妊娠している女性、妊娠している可能性のある女性又は妊娠する可能性のある女性」への投与に関する適正使用のお願い）：旭化成セラピューティクス株式会社ホームページ参照

https://akp-pharma-digital.com/products/list/6499

［「Ⅰ.4.適正使用に関して周知すべき特性」の項参照］

■配合変化表：旭化成セラピューティクス株式会社ホームページ参照

https://akp-pharma-digital.com/gegk7cjrVtyD*2jw.iC9Yvz4

「配合変化の可能性があるため本剤の希釈には、日局生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を使用すること。他の製剤とは混合しないこと。」となっている。
そのため、本剤に他の製剤を配合して使用されることは想定していないが、緊急性等により医療上必要性が生じた場合に、医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり配合等の可否を示すものではない。
［「Ⅷ.11.適用上の注意 14.1.3」及び「Ⅷ.11.適用上の注意 14.2」の項参照］

参考：各臨床試験の効果判定基準

国内第Ⅲ相試験（AK1820-301 試験）[5,6]

■有効性は有効 □有効性は無効

■総合効果

・侵襲性アスペルギルス症及びムーコル症

効果判定	定義
完全解消 a)	臨床症状・所見がすべて解消、画像所見上の病変が解消（病変の長径が 90%以上を目安に縮小）した
部分改善 a)	臨床症状・所見の一部が解消、画像所見上の病変が改善（42 日目の病変の長径が 25%以上、又は 84 日目の病変の長径が 50%以上を目安に縮小）した
不変	臨床症状・所見及び画像診断効果に変化がなく、悪化の根拠がない
悪化	・臨床症状・所見及び画像診断効果の両方、もしくはどちらかに悪化、又は新たな出現がある ・上記又は別の抗真菌薬による全身治療が必要な場合

a）真菌学的効果が「消失」又は「推定消失」であるかを考慮し総合的に判定する

・慢性肺アスペルギルス症及び肺クリプトコックス症

効果判定		臨床症状効果			
		改善	不変	悪化	判定不能
画像診断効果	改善	奏効 b)	奏効 b)	悪化	判定不能
	不変	奏効 b)	不変	悪化	判定不能
	悪化	悪化	悪化	悪化	悪化
	判定不能	判定不能	判定不能	悪化	判定不能

b）肺クリプトコックス症では真菌学的効果が「消失」であるかを考慮し総合的に判定する

■臨床症状効果

判定時には、バイタルサイン及び臨床検査値（CRP 等）、血清学的検査（GM 抗原、β-D-グルカン及びグルクロノキシロマンナン抗原）等の推移も参考にする。

・侵襲性アスペルギルス症及びムーコル症

効果判定	定義
解消	投与開始前の真菌症による症状・所見がすべて解消した
改善	投与開始前の真菌症による症状・所見が一部解消した
症状なし	投与開始前の真菌症による症状・所見がなく、治療開始後も発現がない
不変・悪化	投与開始前の真菌症による症状・所見が変化しない、又は悪化した
判定不能	判定できない

・慢性肺アスペルギルス症及び肺クリプトコックス症

効果判定	定義
改善	投与開始前の真菌症による症状・所見が消失又は改善した
不変	投与開始前の真菌症による症状・所見に変化がない
悪化	投与開始前の真菌症による症状・所見が悪化した
判定不能	判定できない

■画像診断効果

・侵襲性アスペルギルス症及びムーコル症

効果判定	定義
有効	投与開始前の真菌症による画像所見が改善*した ＊42 日目：病変の長径が 25%以上を目安に縮小 84 日目：病変の長径が 50%以上を目安に縮小 投与終了時：投与終了が 42 日目よりも前の場合は病変の長径が 25%以上、42 日目よりも後の場合は病変の長径が 50%以上を目安に縮小
無効	有効の基準を満たさない
判定不能	投与開始前の画像データはあるが、その後の画像データがない
治療開始前データ欠損	投与開始前の画像データがない

・慢性肺アスペルギルス症及び肺クリプトコックス症

効果判定	定義
改善 c)	投与開始前の真菌症による画像所見が消失又は改善した
不変	投与開始前の真菌症による画像所見に変化がない
悪化	投与開始前の真菌症による画像所見が悪化、又は新たな真菌感染巣が見つかった
判定不能	判定できない

c）画像所見上の病変の大きさや質的変化等を総合的に検討し、改善か否かを判定する

■真菌学的効果

・侵襲性アスペルギルス症及びムーコル症

効果判定	定義
消失	投与開始前の培養・直接鏡検で検出された真菌が消失した
推定消失	投与開始前の培養・直接鏡検で検出された真菌が感染巣の消失等により培養用検体の採取が困難であるため消失の根拠はないが、臨床的に感染真菌が消失したと判断される
不変	投与開始前の培養・直接鏡検で検出された真菌が評価時にも検出された
推定不変	不変の根拠はないが、臨床的に症状・所見が消失しない、又は悪化した
判定不能	投与開始前の培養・直接鏡検で真菌感染症の根拠がない

・慢性肺アスペルギルス症及び肺クリプトコックス症

効果判定	定義
消失	投与開始前の培養・直接鏡検で検出された真菌が消失した（推定消失を含む d)）
不変	投与開始前の培養・直接鏡検で検出された真菌が評価時にも検出された、又は投与開始時と評価時のいずれにおいても真菌が検出されない
悪化	投与開始前の培養・直接鏡検で真菌が検出されなかったが、評価時に真菌が検出された、又は新たな真菌感染巣が見つかった
推定不変	判定できない

d）感染巣の消失等により培養用検体の採取が困難であるが、臨床的に感染真菌が消失したと判断される場合

海外第Ⅲ相試験（9766-CL-0104 試験:SECURE 試験、9766-CL-0103 試験:VITAL 試験）[7～11)]

■有効性は有効 □有効性は無効

■総合効果

効果判定	定義
完全解消	臨床症状・所見がすべて解消、画像所見上の病変が解消（病変の 90%以上縮小 a)）した、又は解消したと推定された
部分改善	臨床症状・所見の一部が解消、画像所見上の病変が改善（42 日目の病変が 25%以上、又は 84 日目の病変が 50%以上縮小 a)）した、又は改善したと推定された
不変	臨床症状・所見及び画像診断効果に、軽度の変化がある又は変化がなく、悪化の根拠がない
悪化	【SECURE 試験】 ・ 臨床症状・所見及び画像診断効果の両方、もしくはどちらかに悪化、又は新たな出現がある ・ 上記又は別の抗真菌薬による全身治療が必要な場合 【VITAL 試験】 ・ 臨床症状・所見及び画像診断効果の両方、もしくはどちらかに悪化、又は新たな出現がある ・ 上記又は別の抗真菌薬による全身治療が必要な場合 ・ 臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果を考慮し、総合的に判定する

a）侵襲性アスペルギルス症等の糸状菌による真菌感染症の場合

■臨床症状効果

効果判定	定義
解消	投与開始前の真菌症による症状・所見がすべて解消した
改善	投与開始前の真菌症による症状・所見が一部解消した
症状なし	投与開始前の真菌症による症状・所見がなく、治療開始後も発現がない
不変・悪化	投与開始前の真菌症による症状・所見が解消しない、又は悪化した

■画像診断効果

効果判定	定義
有効	投与開始前の真菌症による画像所見が改善*した ＊42 日目：病変が 25%以上縮小 84 日目：病変が 50%以上縮小 投与終了時：投与終了が 42 日目よりも前の場合は病変が 25%以上、42 日目以降の場合は病変が 50%以上縮小
無効	有効の基準を満たさない
判定不能	投与開始前の画像データはあるが、その後の画像データがない
治療開始前データ欠損	投与開始前の画像データがない

■ 真菌学的効果

効果判定	定義
消失	投与開始前の培養又は、組織学的、細胞学的検査によって同定された真菌が消失した
推定消失	消失の根拠はないが、臨床的な症状・所見のすべて又は一部が消失した
不変	投与開始前の培養又は、組織学的、細胞学的検査によって同定された真菌が評価時にも検出された、又は新たに真菌が検出された
推定不変	【SECURE 試験】 不変の根拠はないが、臨床的に症状・所見が消失しない、又は悪化した 【VITAL 試験】 不変の根拠はないが、投与開始前の臨床的な症状・所見、及び/又は、新たに出現した臨床的な症状・所見が消失しない、又は悪化した
判定不能	投与開始前の培養又は、組織学的、細胞学的検査で真菌感染症の根拠がない

旭化成セラピューティクス株式会社
IFCSV202200001007