

2022 年度 薬物治療塾 D コース後期 第2, 3回目勉強会要旨

開催日時:2023 年 6 月 25 日(日)、7 月 30 日 13:10~16:20 (Web 会議システムを用いて実施)

対象:クレセンバ®カプセル/点滴静注用 (イサブコナゾニウム硫酸塩)

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム 2023 年 4 月作成(第 4 版)、審査報告書 令和 4 年 11 月 16 日(審査報告(1) 令和 4 年 10 月 26 日、審査報告(2) 令和 4 年 11 月 16 日)、申請資料概要

論文名:Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial.

Lancet 2016; 387: 760-69

検討理由:

- ・ 薬物動態評価から本薬投与時の注意点を検討する
- ・ 既存のアゾール系抗真菌薬との違い、本薬の臨床的位置づけを理解し、適切な投与対象を検討する

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):イサブコナゾニウム硫酸塩

製品名(医薬品名):クレセンバ®カプセル/点滴静注用

参照資料: ①IF 2023 年 4 月作成(第 4 版)②審査報告書 令和 4 年 11 月 16 日(審査報告(1) 令和 4 年 10 月 26 日、審査報告(2) 令和 4 年 11 月 16 日)③申請資料概要

②p.3

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

- ・ 本薬の活性代謝物である ISCZ について PK 特徴づけを行う。
- ・ ISCZ の PK 特徴づけを行うためには ISCZ 投与時の PK パラメータが必要である。
- ・ 臨床薬物動態試験では「本薬の投与量は ISCZ としての量で記載する(②p. 52)」と審査報告書には記載されている。
- ・ 本薬→ISCZ の変換率が 100%であることを確認する必要がある。

「本薬単回静脈内投与時の本薬から ISCZ への変換率は、サルにおいて $84.2 \pm 11.3\%$ (②p.24)」と記載あるが、ヒトでのデータはなし。

また、ヒトにおいては申請資料概要に「イサブコナゾニウム(本薬)は投与後に加水分解によりイサブコナゾールと不活性分解生成物(BAL8728)に変換されるが、BAL8728 の総曝露量(AUC_{inf})は、静脈内投与後のイサブコナゾールの総曝露量の 1.27%であった(③2.7.6 個々の試験のまとめ p.17、2.5 臨床に関する概括評価 p.29 参照)」と記載あり。

- ・ 従って、本薬から ISCZ に 100%変換されると仮定し、本薬静脈内投与後の ISCZ 血中濃度からパラメータを算出し、ISCZ の PK 特徴づけを行う。

<イサブコナゾール(ISCZ)>

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	(0.98)	①p.64 4.吸収

		<p>バイオアベイラビリティ(外国人データ:9766-CL-0010 試験 4,16,21)) 外国人健康成人男性を対象に、本剤(イサブコナゾールとして 400 mg)を空腹時単回経口投与したときのイサブコナゾールの絶対的経口バイオアベイラビリティは約 98%。 注) 静注、経口どちらも親化合物投与での活性代謝物濃度から算出した F の数値であることから正確さに欠ける可能性あり</p>
Ae(%)	0.22	<p>②p.54 6.2.1.2 海外第 I 相試験(参考 CTD 5.3.3.1-2:9766-CL-0001 試験、5.3.3.1-3:9766-CL-0002 試験、5.3.3.1-4:9766-CL-0003 試験) 外国人健康被験者(PK 評価例数:33 例)を対象に、本薬 100~400mg を空腹時に単回経口投与又は本薬 40~160 mg を 1 時間かけて単回点滴静脈内投与したときの本薬、ISCZ 及び M5 の PK が検討(以下、省略) 本薬静脈内投与時の ISCZ の尿中排泄率は 0.18~0.25%。⇒(中間値) 0.22%(本薬から ISCZ に 100%変換されると仮定) 補足(③2.7.2 臨床薬理試験 p.43) イサブコナゾール 40~160 mg に相当するイサブコナゾニウム塩化物塩酸塩を静脈内投与</p>
CLtot(mL/min)	26.6	<p>①p.58 【クレセンバ点滴静注用 200 mg】 1) 単回投与(AK1820-101)日本人健康成人男性に本剤(イサブコナゾールとして 100、200、400 mg)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(本薬から ISCZ に 100%変換されると仮定) CL(mL/h)1,597⇒26.6mL/min</p>
Vd(L)	168.6	<p>①p.58 【クレセンバ点滴静注用 200 mg】 1) 単回投与(AK1820-101)日本人健康成人男性に本剤(イサブコナゾールとして 100、200、400 mg)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(本薬から ISCZ に 100%変換されると仮定) Vd(mL)168554⇒168.554L</p>
fuP	0.007	<p>①p.69(6)血漿蛋白結合率(in vitro) 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%)。⇒中間値を使用</p>
B/P	—	データなし

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。しかし、CLtotとCLRの測定値があった場合、FとAe/Fの測定値があった場合は参考値として()内に算出した数値を記載することとした。

①p.58 【クレゼンバ点滴静注用 200 mg】 1) 単回投与 (AK1820-101 試験)

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	200	400
投与経路	静脈内	静脈内	静脈内
例数	8	6	8
C _{max} (ng/mL)	2466 (5.6)	5382 (14.3)	6690 (8.9)
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	43956 (16.9)	135004 (29.6)	236235 (23.8)
T _{max} ^{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)
T _{1/2} (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 (点滴静注用) をイサブコナゾールとして100 mg、200 mg及び400 mg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。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	0.22%	<30%	肝代謝型
Vd'	$< 168.6/0.5 = 337.2 \rightarrow$ すべてのパターンが想定される	特定不能	特定不能
EH'	$CLH \approx CL_{tot}$ $< (26.6/0.5)/1600 = 0.03$	<0.3	消失能依存型
ER	—	—	—
fuP	0.007	<0.2	蛋白結合依存型

* : B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

** : 各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度	パラメータ	非結合形濃度
	決定因子		決定因子
Vd	特定できない	Vdf	特定できない
CL _{tot}	fuB・CL _{intH}	CL _{totf}	CL _{intH}
CL _{po}	fuB・CL _{intH} /Fa	CL _{pof}	CL _{intH} /Fa
AUC _{iv}	D/ fuB・CL _{intH}	AUC _{ivf}	D/ CL _{intH}
AUC _{po}	Fa・D/ fuB・CL _{intH}	AUC _{pof}	Fa・D/ CL _{intH}
CB _{save(iv)}	(D/ τ) / fuB・CL _{intH}	CB _{savef(iv)}	(D/ τ) / CL _{intH}
CB _{save(po)}	(Fa・D/ τ) / fuB・CL _{intH}	CB _{savef(po)}	(Fa・D/ τ) / CL _{intH}
t _{1/2}	特定できない		

#臓器機能障害時

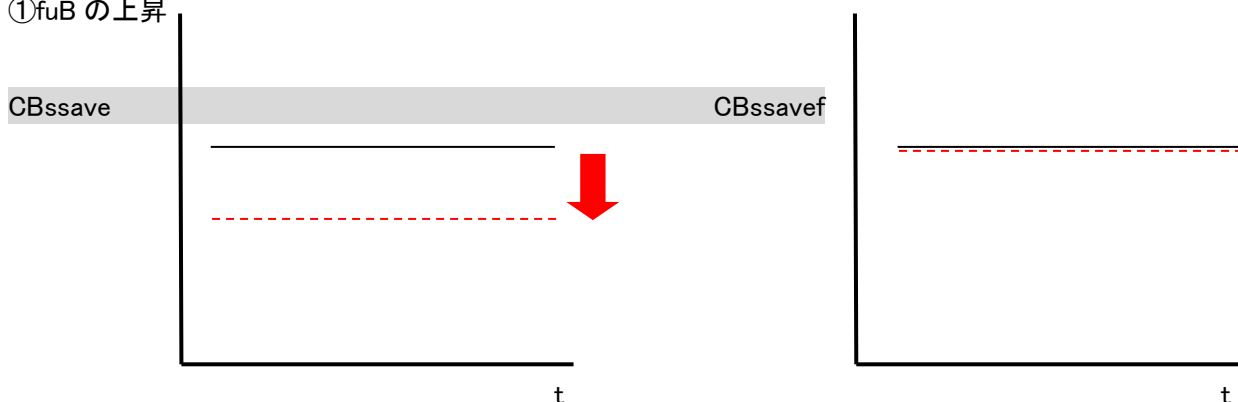
【各パラメータの変動因子による変化】

パラメータ	総濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vd	-	-	-	-
CLtot	↑	↓	↓	↑
CLpo	↑	↓	↓	↑
AUCiv	↓	↑	↑	↓
AUCpo	↓	↑	↑	↓
CBssave	↓	↑	↑	↓
t1/2	-	-	-	-
パラメータ	非結合形濃度			
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)			
	fuB ↑	ClintH ↓	fuB ↑ < ClintH ↓	fuB ↑ > ClintH ↓
Vdf	-	-	-	-
CLtotf	↔	↓	↓	↓
CLpof	↔	↓	↓	↓
AUCivf	↔	↑	↑	↑
AUCpof	↔	↑	↑	↑
CBssavef	↔	↑	↑	↑
t1/2	-	-	-	-

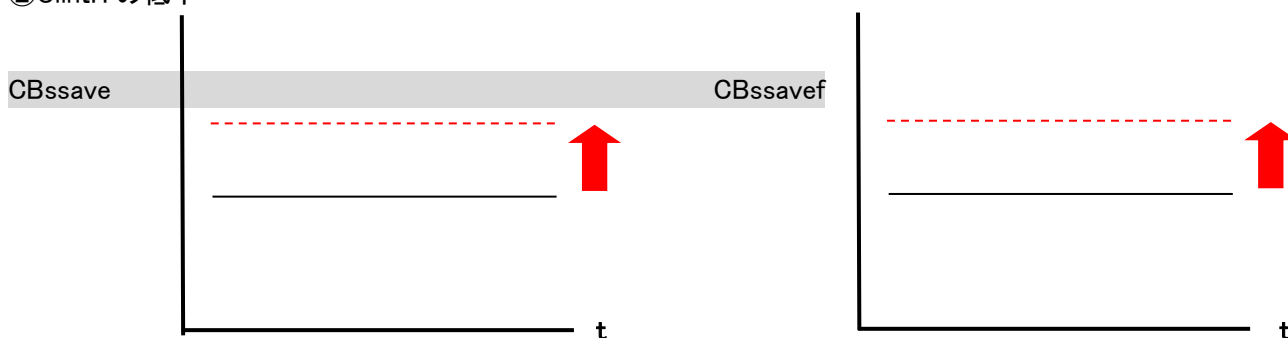
* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

①fuBの上昇



②ClintHの低下



【蓄積率】

維持量は 200mg、投与間隔 $\tau = 24\text{h}$

$kel = CL/Vd$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

②p.53 6.2.1.1 国内第 I 相試験(CTD 5.3.3.1-1:AK1820-101 試験)

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

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

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]、—：該当なし

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

日本人健康被験者(PK 評価例数:16 例)を対象に、投与 1 及び 2 日目は本薬 200mg を TID で、投与 3 から 16 日目は本薬 200mg を QD で反復経口又は点滴静脈内投与したときの IS CZ の PK が検討され、結果は表 50。

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

投与経路	点滴時間 (h)	例数	測定日	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	C_{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
経口 ^{a)}	—	8	16 日目	9.72±2.42	2.0 [2.0, 3.0]	5.48±1.46	153±38.2
静脈内	1	8	16 日目	11.0±2.26	1.0 [0.8, 2.0]	5.82±2.03	160±48.9

平均値±標準偏差、 t_{max} は中央値 [範囲]、—：該当なし

a) 本薬投与の前後 1 時間を絶食とした。

※補足「用量は AK1820 の有効成分であるイサブコナゾール換算量で記載した」(③2.7.2 臨床薬理試験 p.41、2.7.6 個々の試験のまとめ p.53)

イサブコナゾール 200mg に相当する本薬を点滴静脈内単回投与時 表 49 より、IS CZ の $t_{1/2}=76.0\text{h}$

初回より本薬(イサブコナゾールとして 200mg)を 24h 毎に投与した場合

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より

div 投与： $n \div 0.32$ 蓄積係数 $= 1 / \{1 - (1/2)^n\} = 1 / \{1 - (1/2)^{0.32}\} \div 5.0$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

投与 1 及び 2 日目は本薬をイサブコナゾール換算 200mg で TID、投与 3 から 16 日目はイサブコナゾール換算 200mg を QD で反復経口又は点滴静脈内投与した場合、表 49、50 より

div 投与： $C_{max}(\text{day}16) / C_{max}(\text{day}1) = 11.0 / 5.39 = 2.04$

- C_{max} で比較した場合、初回投与時の約 2 倍であった
- AUC_{τ} での比較は $AUC_{\tau}(\text{day}1)$ のデータなく、実データとの比較ができなかった。

<別試験で実データを比較した場合>

②p.54 6.2.1.2 海外第 I 相試験(参考 CTD 5.3.3.1-2:9766-CL-0001 試験、5.3.3.1-3:9766-CL-0002 試験、5.3.3.1-4:9766-CL-0003 試験)

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

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

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値〔範囲〕、—：該当なし

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

b) ISCZはAUC_{0-24h}、本薬及びM5はAUC_{last}

c) 5例

d) 4例

本薬をイサブコナゾール換算 80mg で点滴静注投与

$$C_{max}(80mg, day14) / C_{max}/2(160mg, day1) = 2.55 / (2.32/2) = 2.2$$

$$AUC_{0-24h}(80mg, day14) / AUC_{0-24h}/2(160mg, day1) = 33.5 / (12.8/2) = 5.2$$

(※day1は倍量投与のため得られたパラメータ値の1/2で計算した)

- C_{max}で比較した場合、初回投与時の約2倍であった。
- AUCで比較した場合、初回投与時の約5倍であり、定常状態到達時間と考えられる14日目には約5倍と算出した蓄積係数と同様であった。

<追加検討> 対象とする指標(C_{max}、AUC τ など)によって、蓄積率が異なる理由についての考察

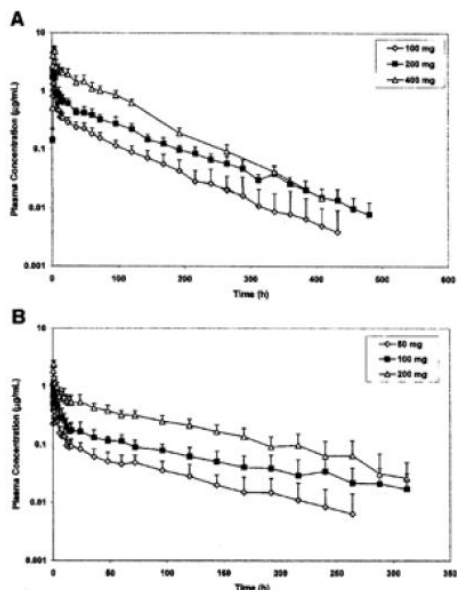


FIG. 2. A, Mean (plus or minus SD) plasma profiles of BAL4815 after oral administration of BAL8557 (equivalent to 100 mg, 200 mg, and 400 mg BAL4815). B, Mean (plus or minus SD) plasma profiles of BAL4815 after intravenous infusion of BAL8557 (equivalent to 50 mg, 100 mg, and 200 mg BAL4815).

TABLE 1. Pharmacokinetic parameters of BAL4815 estimated after single oral administration or intravenous infusion of prodrug BAL8557*

Parameter	Dose ^{b)}					
	Oral administration			Intravenous infusion		
	100 mg (n = 6)	200 mg (n = 6)	400 mg (n = 3)	50 mg (n = 6)	100 mg (n = 6)	200 mg (n = 6)
AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	37.0 (±6.75)	78.5 (±10.8)	215 (±42.0)	11.3 (±4.43)	26.6 (±6.25)	73.2 (±12.4)
AUC _{0-t} (μg·h/mL)	36.5 (±6.70)	77.7 (±11.0)	214 (±41.9)	10.5 (±4.04)	24.9 (±5.92)	72.2 (±12.1)
C _{max} (μg/mL)	1.45 (±0.177)	2.59 (±0.449)	5.37 (±0.212)	0.446 (±0.076)	1.03 (±0.194)	2.47 (±0.374)
T _{max} (h)	2.0 (1.6-2.0)	1.8 (1.5-3.0)	3.0 (2.1-3.0)	0.75 (0.5-1.0)	1.0 (0.75-1.0)	1.0 (0.75-1.0)
t _{1/2α} (h)	1.70 (±0.34)	2.05 (±0.53)	2.06 (±0.59)	1.57 (±0.52)	1.53 (±0.59)	0.43 (±0.31)
t _{1/2β} (h)	63.1 (±21.7)	77.1 (±12.8)	56.0 (±2.49)	76.2 (±32.0)	104 (±56.7)	80.4 (±33.0)
V _d (liters)	248 (±80.4)	292 (±80.8)	155 (±39.2)	444 (±175)	494 (±280)	304 (±86.6)
Cl _r (liters/h)	2.80 (±0.548)	2.59 (±0.363)	1.91 (±0.418)	5.03 (±1.99)	3.96 (±1.04)	2.80 (±0.519)

* Results are from a noncompartmental analysis except where indicated. Values are presented as arithmetic mean plus or minus SD; median and range are listed for T_{max}.

^{b)} Dose corresponds to mg equivalents of BAL4815.

^{c)} Obtained by two-compartmental analysis.

^{d)} V corresponds to V_{dβ} after oral administration and to V_d after intravenous infusion; Cl_r corresponds to Cl_r/F after oral administration.

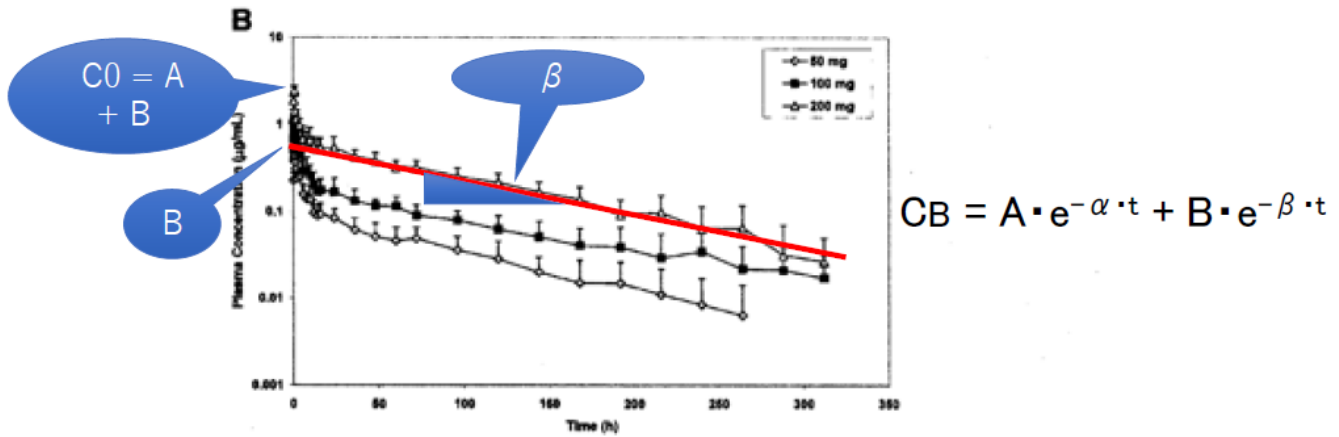
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2006, p. 279–285 Vol. 50, No. 1

Anne Schmitt-Hoffmannら

Single-Ascending-Dose Pharmacokinetics and Safety of the Novel Broad-Spectrum Antifungal Triazole BAL4815 after Intravenous Infusions (50, 100, and 200 Milligrams) and Oral Administrations (100, 200, and 400 Milligrams) of Its Prodrug, BAL8557, in Healthy Volunteers

Table.1 より、t_{1/2 α}=0.42h α=0.693/0.42=1.65h⁻¹

t_{1/2 β}=80.4h β=0.693/80.4=0.0086h⁻¹



β 相の半減期および点滴時間の関係から、簡略的に急速静注モデルとして取り扱う
200mg 静脈内単回投与時のデータから自分で計算した

β 相の蓄積係数： $= 1/(1-EXP(-0.0086*24)) = 5.36$

A 相の蓄積係数： $= 1/(1-EXP(-1.65*24)) = 1$

$B = 0.7$ (グラフからの読み取り) $A + B = 3$ (グラフからの読み取り)

$A = (A + B) - B = 3 - 0.7 = 2.3$

$CB0\beta_{ss} = 0.7 * 5.36 = 3.75$ \rightarrow β 相の切片の定常状態時の値

$CB0\alpha_{ss} = 2.3 * 1 = 2.3$ \rightarrow α 相の切片の定常状態時の値

$CB0_{ss} = CB0\beta_{ss} + CB0\alpha_{ss} = 3.75 + 2.3 = 6.05$ \rightarrow 定常状態のピーク濃度 (C_{max})

C_{max} を指標とした場合の蓄積度： $CB0_{ss}/CB0 = 6.05/3 = 2.02$

前述の実データ(C_{max})とほぼ一致

- 本薬の活性代謝物 ISCZ は 2-コンパートメントモデルに従う薬物である(①p.62 参照)ことから、 α 相と β 相の蓄積係数を考慮する必要がある。 C_{max} を指標に蓄積度を求める場合は α 相が支配される領域であるため蓄積は小さく、一方、 AUC を指標に蓄積度を求める場合では β 相がより支配される領域となり、 β 相の蓄積係数である約5倍と一致すると考えられる。

【定常状態到達時間】

本薬をイサブコナゾール換算 200 mgで静脈内投与時

定常状態到達時間 $= (4 \sim 5) \times t_{1/2} = (4 \sim 5) \times 76 = 304 \sim 380h$ (約 13～16 日)

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

②p.53

日本人健康被験者(PK 評価例数:16 例)を対象に、投与 1 及び 2 日目は本薬 200 mg を TID で、投与 3 から 16 日目は本薬 200 mg を QD で反復経口又は点滴静脈内投与したとき(中略)

ISCZ のトラフ濃度は投与 2 日目まで徐々に上昇し、投与 3 日目以降は一定の濃度(経口投与時:5.0～5.6 $\mu g/mL$ 、点滴静脈内投与時:5.0～5.8 $\mu g/mL$)となったことから、負荷投与により、投与 3 日目には定常状態に到達することが示された。

- 標準用法(本薬 200mg を 1 日 1 回)で開始すると、治療域に到達するのに約 13～16 日が必要
- 投与開始後、直ちに定常状態血中濃度に到達させ、維持するために負荷投与を行う

以下に負荷量および維持量が妥当であるか確認した。

②p.53

イサブコナゾール 200mg に相当する本薬を点滴静脈内単回投与時 表 49 より、ISCZ の $t_{1/2}=76.0h$

$$kel = 0.693/76 = 0.00912 \text{ hr}^{-1} \quad \tau = 24 \text{ hr}$$

$$1 \text{ 投与間隔内に減少する体内薬物の割合: } 1 - e^{-kel \cdot \tau} = 1 - 0.803 = 0.197$$

定常状態時; $D = 200 \text{ mg}$ $\tau = 24 \text{ hr}$ 投与量と減少量が釣り合っている(同じ); 定常状態

$$\text{定常状態体内薬物量} = 200 \text{ mg}/0.197 = 1015 \text{ mg}$$

直ちに定常状態に持ち上げるための投与量(負荷量); 1000 mg 近く; 実際は初日、2日目は1日3回、1回 200 mg(総計 1200 mg)が投与されている。

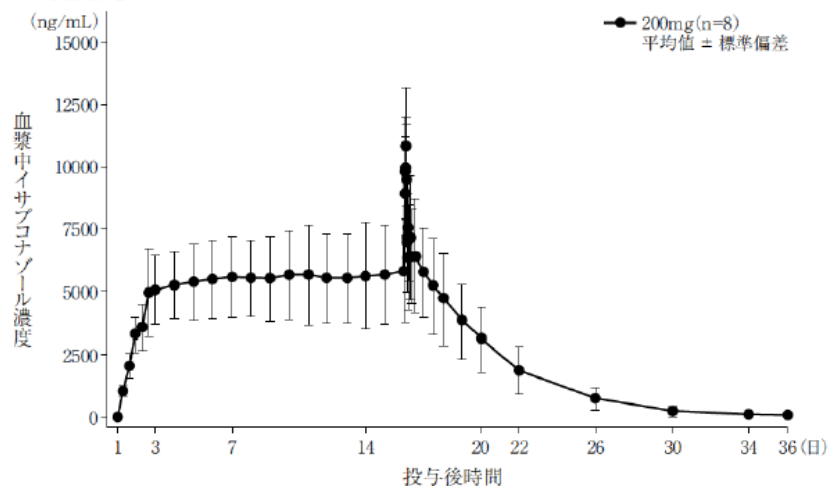
→3日以降、ほぼ定常状態を維持している。

- よって、添付文書に記載の投与量、投与間隔は妥当

また、1日目 200 mg が定常状態時には体内薬物量 1000mg 近く; 蓄積率約5倍

①p.59

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



【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

○肝および腎機能障害時のイサブコナゾール非結合形分率について ③臨床概要 2.7.2 臨床薬理試験 p86

表 3-1 Summary of Unbound Percentage of Isavuconazole in Plasma in Clinical Studies Following a Single Dose of Isavuconazonium Sulfate, Corresponding to 100 mg Isavuconazole

Group	Route	n	Mean Unbound Percentage of Isavuconazole		
			9766-CL-0008	9766-CL-0014	9766-CL-0018
Healthy subjects	Oral	8	0.665	0.125	-
	iv	8	0.691	0.131	0.186 - 0.272
Mild hepatic impairment	Oral	8	0.735	0.124	-
	iv	8	0.829	0.142	-
Moderate hepatic impairment	Oral	8	1.058	0.225	-
	iv	8	0.844	0.183	-
Mild renal impairment	iv	8	-	-	0.335
Moderate renal impairment	iv	8	-	-	0.383
Severe renal impairment	iv	8	-	-	0.496
End Stage Renal Disease	iv	8	-	-	0.361

Source: 9766-CL-0008 Table 12.4.2.2; 9766-CL-0014 Table 12.4.2.2; 9766-CL-0018 Tables 12.4.1.5, 12.4.1.6

<肝機能低下患者での薬物動態>

1) アルコール性肝硬変を対象とした試験 ② p57 CTD 5.3.3.3-2:9766-CL-0008 試験

「ISCZ の血漿中タンパク非結合型分率について、正常な肝機能、軽度及び中等度肝機能障害の被験者で、それぞれ 0.665~0.691%、0.735~0.829%及び 0.844~1.058%であった。」

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

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

— : 該当なし

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

b) 7 例

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、↔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC _{po}	Fa・D / fuB・CL _{intH}	91977/42283=2.18	59505/42283=1.41	—	↑
AUC _{pof}	Fa・D / CL _{intH}	668/280=2.37	611/280=2.18	—	↑
fuB(po)		0.735/0.665=1.12	1.058/0.665=1.59		↑
AUC _{iv}	D/ fuB・CL _{intH}	59628/37517=1.59	82199/37517=2.19	—	↑
AUC _{ivf}	D/ CL _{intH}	480/258=1.86	705/258=2.74	—	↑
fuB(iv)		0.829/0.691=1.20	0.844/0.691=1.22		↑

2) B 型または C 型肝炎を被験者とした試験 ② p58 CTD 5.3.3.3-3:9766-CL-0014 試験

「ISCZ の血漿中タンパク非結合型分率について、正常な肝機能、軽度及び中等度肝機能障害の被験者で、それぞれ 0.125~0.131%、0.124~0.142%及び 0.183~0.225%であった。」

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

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

— : 該当なし

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

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがある もので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、⇔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC _{po}	Fa・D / fuB・CLintH	59872/42365=1.41	78614/42465=1.85	—	↑
AUC _{pof}	Fa・D / CLintH	74/53=1.40	160/53=3.01	—	↑
fuB(po)		0.4765/0.408=1.16	0.6205/0.408=1.52		↑
AUC _{iv}	D/ fuB・CLintH	55229/37378=1.48	76846/3738=2.06	—	↑
AUC _{ivf}	D/ CLintH	77.9/48.9=1.59	138/48.9=2.83	—	↑
fuB(iv)		0.4765/0.408=1.16	0.6205/0.408=1.52		↑

③実データの変化をもとに特徴づけから予測される変動因子の変化を推測する

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	⇔	↑	—
CLintH	↓	↓↓	—
fuB/CLintH	fuB⇔/CLintH ↓	fuB ↑ /CLintH ↓ ↓ (fuB の上昇度より CLintH の低下度がより優位)	—

* 各変動因子について、矢印の数で変化率の相対的な大きさを表示する

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

「6. 用法・用量」、「7. 用法・用量に関連する注意」に記載なし

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。

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。

<考察>

・肝機能障害時において、非結合形 AUC(AUC_f)は正常者と比較して軽度・中等度では約2～3倍増加した。投与量を軽度・中等度で1/2～1/3倍減量するのが妥当と考えられるが、添付文書に用量調節の記載はなし。

以下、更に情報収集した記載内容

申請資料概要 2.5 臨床に関する概括評価 p34

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

②p.63

「QT/QTc 評価試験(9766-CL-0017 試験)における副作用の発現率は、200 mg QD 投与群と比較して 600 mg QD 投与群で高く[200 mg QD 群:41.5%(17/41 例)、600 mg QD 群:87.2%(34/39 例)]、600mg QD 群では投与中止に至った副作用が 15.4%(6/39 例)に認められたこと等を踏まえると、軽度及び中等度の肝機能障害患者に本薬を投与する場合には、ISCZ の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現に十分に注意するよう注意喚起することが適切と考えられた。」

・上記の記載を踏まえ、添付文書では、「8.重要な基本的注意」の項で、定期的な肝機能検査を行うことを記載し、注意喚起していることは、妥当な記載と言える。

・上記の母集団薬物動態解析による曝露量の推定は総濃度であり、本薬の場合、非結合形濃度で推定する必要があるのではないか？との意見もあり。

・ISCZ の最大曝露量 AUC で約3倍が安全性において許容される曝露量であるならば、軽度、中等度において直ちに減量としないとするのも理解できるが、副作用状況を確認する必要はあり。

(参考) ①p.19

「本剤 600 mg 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。」

重度の肝機能障害患者について

・重度の肝機能障害患者について、肝機能の低下に伴い曝露量が大きくなる可能性を考慮し、有益性が危険性を上回る場合のみ慎重投与とされ禁忌ではないが、適用される患者像を考えると、投与初期は、肝機能および腎機能のモニタリング下で投与されると考えられること、有効な治療の選択肢が少ない患者への治療の選択肢を残すメリットから、製薬メーカー側の十分なプロモーション活動と注意喚起が為されれば、安易な使用も避けられることから妥当な内容と考えた。ただし、自宅療養可能な患者への内服投与の場合は、副作用の初期症状等の十分な注意喚起が必要と考える。

・重度肝障害時には CL_{intH} 低下により非結合形 AUC(AUC_f)は2～3倍より更に増加する可能性は否定できない。減量規定もなく、禁忌でもないことから、投与の可否については開始前に十分検討する必要があるのではないか？

・特に重度肝機能障害患者に対する安全性については市販後の情報収集が必要

<腎機能低下患者における薬物動態>

② p59 腎機能障害を有する被験者を対象とした試験(CTD 5.3.3.3-4:9766-CL-0018 試験)

「ISCZ の血漿中タンパク非結合型分率について、正常な腎機能、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者で、それぞれ 0.272%、0.335%、0.383%及び 0.496%であった。」

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

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

—: 該当なし

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

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

項目 データがある もので検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、↔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUC _{iv}	D/ fuB・CL _{intH}	87607/89610=0.98	93492/89610=1.04	90373/89610=1.10	↔
AUC _{ivf}	D/ CL _{intH}	271/224=1.21	347/224=1.55	440/224=1.96	↑
fuB		0.335/0.229=1.46	0.383/0.229=1.67	0.496/0.229=2.17	↑

<腎機能に応じた肝機能の変化の予測>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
fuB	↑	↑↑	↑↑↑
CL _{intH}	↓	↓↓	↓↓↓
fuB/CL _{intH}	fuB ↑ /CL _{intH} ↓	fuB ↑ ↑ /CL _{intH} ↓ ↓	fuB ↑ ↑ ↑ /CL _{intH} ↓ ↓ ↓

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

腎機能低下例に対する用量設定なし。

(③臨床概要 2.7.2 臨床薬理試験(p76)、2.6.6 腎機能障害患者の母集団薬物動態解析(9766-PK-0002 試験)の記載において、「ESRD 被験者および健康被験者の濃度-時間プロファイルを、治療レジメン(200 mg を1日3回で2日間、次に200 mg を1日1回、経口投与)で定常状態までシミュレーションし、両群の血漿中濃度推移がほぼ同一であることが明らかになった。」と記載あり、健康成人と、腎機能低下例との間の薬物動態の変化がないとして、用量調節を必要としないことを記している。)

<考察>

- ・腎機能低下に伴い、非結合形 AUC(AUC_f)の増加が認められた。これは腎機能低下に伴う CL_{intH} 低下が想定される。
- ・重度腎機能障害時は正常時に比べて非結合形 AUC は約 2 倍増加している。ISCZ の最大曝露量が AUC の 3 倍であるならば、直ちに減量は必須でないかもしれない。しかし、投与後の安全性について注意する必要があるのではない

か？

・上記の申請資料概要で「定常状態までシミュレーションした結果、健康成人と、腎機能低下例との間の薬物動態の変化がないとして、用量調節を必要としない」と考察しているが非結合形濃度を考慮しているのか疑問。

薬物相互作用について

②p.63 6.R.3.1 併用薬が本薬の PK に与える影響について

・ISCZ は主に CYP3A により代謝

＜CYP3A 阻害薬との併用について＞（以下、抜粋）

・臨床薬物相互作用試験の結果、ISCZ の AUC は、非併用時と比較して、ケトコナゾール併用時で 5.22 倍、ロピナビル/リトナビル併用時で 1.96 倍に上昇した(6.2.4 参照)

・リトナビル単剤の用法・用量は最大で 600 mg BID 反復投与であるため、本薬との併用により本薬で検討された ISCZ の最大曝露量(AUCで約3倍)を上回る可能性が否定できないことから、リトナビル単剤との併用については禁忌に設定することが適切

・前述の推定を踏まえ、コビシスタット含有製剤、イトラコナゾール、ボリコナゾール又はクラリスロマイシン併用時における ISCZ の AUC 上昇比は、本薬で検討された最大曝露量(AUCで約3倍)を上回る可能性が否定できず、これらの薬剤との併用について禁忌に設定することが適切

＜CYP3A 誘導薬との併用について＞

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

(コメント) 申請者は「本薬は他のアゾール系抗真菌薬(VRCZ、PSCZ 等)と比較して、薬物相互作用の懸念が小さい(審査報告 p.3)」ことを特徴と主張しているが、本薬においても併用禁忌の薬剤があることに留意。

【薬力学に関する検討】

①p.72

(1)PK/PD (マウス)

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。

(2)日本人における目標達成確率

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 2mg/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。

②p.62 「6.R.1 本薬の用法・用量の設定根拠について」より

● in vitro の検討において、Aspergillus 属の菌種に対する ISCZ の ECV(疫学的カットオフ値)は 1~2 μg/mL と算出されたことから(3.1.3.4 参照)、ISCZ の目標曝露量を血漿中 C_{trough} として 2 μg/mL と設定

- なお、海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0104 試験)で得られた深在性真菌症患者における定常状態時の ISCZ の血漿中 Ctough の推定値は、経口投与で 3.61 $\mu\text{g/mL}$ 及び点滴静脈内投与で 3.59 $\mu\text{g/mL}$ (6.2.6.3 参照)であり、ISCZ の目標曝露量(2 $\mu\text{g/mL}$)を上回ることが確認された。

文献評価シート

薬物名 (一般名): イサブコナゾニウム硫酸塩

製品名 (医薬品名): クレセンバカプセル 100mg、同点滴静注用 200mg

論文名: Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016; 387: 760–69

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	■Y □N □NA	p.761 Introduction の一番下から 6 行目 We conducted a phase 3~
Introduction の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・タイトルには非劣性試験の記載があるものの、Introduction の目的には記載がなく、本薬の有効性と安全性についてボリコナゾールと比較したとしているが、非劣性試験であることに留意。 ・アスペルギルスによる侵襲性真菌症に対する一次治療の第一選択としてボリコナゾールが既に知られており、Introduction の記載からは既存薬の有効性に対する問題点の記載はなく、既存薬の安全性部分を改善するために開発された薬剤のように読み取れる。 ・Research in context(p.761)に「ムコール症の原因になるような非アスペルギルス属の真菌の多くはボリコナゾールに対して耐性がある」や「本試験はイサブコナゾールがボリコナゾールの適切な代替薬であるという強力なエビデンスを提供する」との記載があるが、論文中ではそのような検討は行っていない。 		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	■Y □N □NA	p.761 左 Study design and participants 1 行目 p762 左 Randomisation and masking 3 行目
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。	■Y □N □NA	p.761 Study design and participants 右 4 行目 全ての除外基準は Appendix の記載あり。 <ul style="list-style-type: none"> ・侵襲性真菌症の診断で proven, probable, possible の定義について本文に記載がないが (引用文献 18 には記載あり)、診断の最終判定は独立データレビュー委員会が行っている。 ・慢性アスペルギルス症は除外 ・フルコナゾール以外の全身作用の抗真菌薬の治療歴がある患者は除外
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入 (治療やプロトコール) についての記載があるか。	■Y □N □NA	p.762 左 Procedures

		最大治療期間は 84日間 組入れ時の侵襲性真菌症の診断は 独立データレビュー委員会が判定 する
5. 事前に特定され明確に定義された主要 (副次的) 評価項目 (primary endpoint、secondary endpoints) について記載があるか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.762 右 Outcomes 2 段落目 appendix に詳細な記載あり。 ClinicalTrials.gov,NCT00412893 に副次評価項目の詳細な記載あり。
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.764 Table 1: Demographics and baseline characteristics ・ 組入れ患者の基礎疾患の重症度 自体は重度 ・ 客観的な判定基準はないの では?との意見もあり
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。 最初の主要評価項目 ClinicalTrials.gov, NCT00412893 より Overall outcome (clinical, mycological and radiological response)	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	本文に記載ないが、 appendix Table S11: Protocol amendments に主要評価項目変更の記載あり ClinicalTrials.gov,に変更歴の記 載あり
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。 α 、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側 (片側) 検定についての記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.763 左 Statistical analyses 1 行 目
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは 臨床的に意味があるものか。 10%の非劣性マージン: イサブコナゾールがプラセボに対して統計的 有意であること、推定されるポリコナゾールの治療効果の 80%を保持 すること	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.763 左 Statistical analyses 11 行目 過去の試験の未治療での死亡率や 過去のポリコナゾールの試験から 得られた死亡率(プラセボとの差) から非劣性マージンを設定
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム 評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.761 左 Study design and participants 1 行目 ダブルブラインドと記載 p.762 左 Randomisation and masking 11 行目 独立データレビュー委員会: 盲検 化
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の 記載があるか。適切な方法が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.763 左 3 段落目~ Adjusted treatment difference was calculated~
13. 資金提供者と他の支援者 (薬剤の供給者など) の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.765 左上 Role of funding source 開発企業が関与

Method の限界点

- ・ 医薬品開発が目的の試験であることから、資金提供者である製薬企業が研究設計、データ収集、データ分析、データ解釈、および報告書の作成に関与している。
- ・ 重度の肝機能障害 (T-Bil が基準値上限の 3 倍以上、ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍以上、肝硬変又は慢性肝不全) や中等度から重度の腎機能障害 (CLcr が 50 mL/min 未満) は除外されていることに留意。
- ・ ポリコナゾールとの比較なので QT 延長のリスクのある患者や中等度、重度腎機能障害 (CCr<50)のある患者が除外されている
- ・ 本試験では臨床では行われているポリコナゾールの TDM は実施されていない。血中濃度測定結果による

用量調節ができないため、有害事象の発現割合はポリコナゾール群で不利となる可能性があるのではないかと推察される。
 ・試験開始後に主要評価項目などのプロトコル変更が行われている。結果に何らかの影響はなかったのかは不明。

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む	■Y □N □NA	Figure 1
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。	■Y □N □NA	p.763 Figure 1: Trial profile
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	■Y □N □NA	p.765 Results 1 行目～ ・募集期間が 6 年間で非常に長い（2009.1～2011.3 までエントリー休止）
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	□Y ■N ■NA	p.761 Study design and participants 右上 1 行目
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 (ITT 集団) リスク因子：造血器悪性腫瘍 82～86%、造血幹細胞移植 約 20% 基礎疾患の多くは造血器悪性腫瘍 診断について確定診断は 11～14%、臨床診断は 34～42%	■Y □N □NA	p.764 Table 1 1 行目～
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。	■Y □N □NA	p.762 Outcomes1 行目～ ITT 集団、mITT 集団、myITT 集団、安全性の集団それぞれの定義あり ・ITT 集団：ランダム化割付け後、1 回以上試験薬が投与された集団
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	■Y □N □NA	p.765 右 上から 4 行目 p.765 Table 2: Efficacy outcomes
21. 解析で得られる P 値が記載されているか。 。	□Y □N ■NA	p.765 Table 2: Efficacy outcomes 主要評価項目は非劣性の評価
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。	■Y □N □NA	p.766 左 下から 8 行目～ p.767 Table 3: appendix Table S5

Result の限界点

- ・有害事象について table 3 の記載は詳細な情報が乏しく、具体的な有害事象名の内訳がわからない。また、Supplementary appendix（p.8 Table S5 TAEAs）においても 5%以上発現した有害事象の記載しなく、5%未満の重篤な有害事象があったとしても記載がなくわからない。
- ・アゾール系抗真菌薬で肝障害の副作用は知られているが、ポリコナゾールとの比較では本薬は低い傾向となっているが、本薬でも肝障害が生じることがあることには注意が必要。
- ・本薬においても 10%以上の有害事象が複数あることに留意する。
- ・募集期間が 6 年と非常に長い。2009.1～2011.3 までエントリー休止していた。プロトコル変更の可能性もあり、結果に影響しないか？

- ・定義された ITT 集団において、基礎疾患の多くは造血器悪性腫瘍である。また、確定診断例は 11~14%のみ、多くは臨床診断例、可能性例であった。
- ・原因の病原体が判明している症例数が限られている (Aspergillus spp only で各群 49 例、39 例)

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.766 Discussion 1 行目
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.767 右～ 本試験の患者集団からは、ポリコナゾールより優先して本薬を使用する利点が見当たらない。
25. 試験の限界について記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.768 左 2 段落目 The generalisability of our study～
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	p.768 左 。

Discussion の限界点

- ・イサブコナゾールは薬剤関連の有害事象の発現頻度と重篤度が低いことが示されたとの記載があるが、10%以上の有害事象はポリコナゾールと同様にイサブコナゾールでも複数あり。また、Supplementary appendix からは 5%未満の有害事象の記載がなく、稀に発現する重篤な有害事象の有無については不明。安全性については審査報告書などの情報からも評価する必要あり。
- ・本試験の試験デザインからはどのような種類の真菌に治療効果があるのかは明確でない。おそらくアスペルギルスに対して効果があると考えられるがアスペルギルス以外の真菌での治療効果についてははっきりしない。
- ・本試験の対象患者は一次治療目的だが、本来はポリコナゾールで副作用を発現したとか、ポリコナゾール投与後再発したなど二次治療のほうが本薬の利用価値があるのではないかと。
- ・本試験ではイサブコナゾールはポリコナゾールと比較して有効性において劣っていないことが示されたと考えられるが、安全性についてはポリコナゾールは TDM を実施して用量調節していないことからポリコナゾールより忍容性があるとまでは言い切れないのではないかと意見あり。

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名):イサブコナゾニウム硫酸塩

製品名(医薬品名):クレセンバ®点滴静注用、クレセンバ®カプセル

参考資料:

審査報告書(令和4年11月16日;審査報告(1) 令和4年10月26日、審査報告(2) 令和4年11月16日)、添付文書(2023年4月改訂(第2版))、医薬品リスク管理計画書(令和5年1月18日)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

7.R.2.1 侵襲性アスペルギルス症に対する有効性について(P.76～)

申請者 (p.76～)

<審査報告書の記載内容については省略>

<p>機構 (p.77～)</p> <p>< 審査報告書の記載内容については省略 ></p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>17. 臨床成績</p>
<p>意見</p> <ul style="list-style-type: none"> ・申請者の主張と、機構の見解との間には、一部の違いがあるものの、おおよそ一致していると思われる。 <p>申請者と機構の見解の違い：</p> <p>申請者は、主に海外の臨床試験結果に基づいて本薬の有効性を主張している。一方、機構は海外の臨床試験結果に加えて、国内の臨床試験結果も考慮に入れている。</p> <p>現時点の情報で結論を出すことができないと思われる点：</p> <p>国内試験で本剤投与例が3例と限定的であり、VRCZ群との比較ではデータが不足している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0104 試験)を除く2試験は非盲検非対照試験の結果が含まれていることに留意。 ・「本邦における深在性真菌症(アスペルギルス症、ムーコル症、クリプトコックス症)の患者数は限られており、国内のみで本薬の有効性を検証するために必要な症例数を組み入れることは困難」とし、「国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験における本薬の有効性及び安全性の類似性を確認することで、日本人深在性真菌症患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価する」(p.75)としたことについてはやむを得ないとする。 ・海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0104 試験)の患者集団の約半数がDRC により侵襲性アスペルギルス症の確定例又は臨床診断例と判定された集団であり、試験の主要評価項目の結果と類似していることから(表83)、侵襲性アスペルギルス症に対して本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.2.2 慢性肺アスペルギルス症に対する有効性について

<p>申請者(p.78～)</p> <p>< 審査報告書の記載内容については省略 ></p>
<p>機構(p.78～)</p> <p>< 審査報告書の記載内容については省略 ></p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>17. 臨床成績</p>
<p>意見</p> <p>海外での本薬の有効性に関する臨床試験がまだ実施されていない点を考慮すると本薬の全体的な有効性は確定的には評価できないのではないかと考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性肺アスペルギルス症患者については国内での50例程度の使用経験の結果のみ。本薬の作用機序から当該患者でも効果があると判断するしかないかと考える。

7.R.2.3 ムーコル症に対する有効性について

<p>申請者(p.79～)</p> <p>< 審査報告書の記載内容については省略 ></p>
<p>機構(p.79～)</p> <p>< 審査報告書の記載内容については省略 ></p>
<p>添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)</p> <p>17. 臨床成績</p>
<p>意見</p> <p>ムーコル症に対する本薬の有効性については、限定的であり、更なる情報収集が必要であるとする機構の見解は妥当と考える。</p>

7.R.2.4 クリプトコックス症に対する有効性について

申請者(p.79～) < 審査報告書の記載内容については省略 >
機構(p.80～) < 審査報告書の記載内容については省略 >
専門委員(p.96) < 審査報告書の記載内容については省略 >
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 「17. 臨床成績」
意見 臨床試験データは限られており、クリプトコックス症に対する本薬の有効性を評価することは困難。更なる情報収集が必要とする機構の判断は妥当。

2. 安全性

7.R.3.1 安全性の概要について

申請者(p.81～) < 審査報告書の記載内容については省略 >
機構(p.82～) < 審査報告書の記載内容については省略 >
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 該当なし
意見 臨床試験の結果、本薬の有害事象や投与中止に至った事象は一部存在するが、これらは他の要因による可能性があり、本薬との因果関係は否定されている。海外市販後の安全性情報も収集されたが、重篤な事象の報告はあるものの、新たな安全性上の懸念は見つかっていない。機構はこれらのデータを考慮し、宿主の状態が悪い深在性真菌症患者に対して本薬の安全性は忍容可能であると判断しているが、日本人患者への投与経験が限られているため、情報収集と医療現場への適切な情報提供が継続される必要がある。

7.R.3.3 肝障害について

申請者(p.84～) < 審査報告書の記載内容については省略 >
機構(p.85～) < 審査報告書の記載内容については省略 >
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 8. 重要な基本的注意 8.1 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 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) 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) 11.1 重大な副作用 11.1.2 肝機能障害
意見 ・他のアゾール系抗真菌薬と同様に、本薬も重篤な肝障害が発現する可能性があることから定期的な肝機能検査の実施、新たな安全性情報の収集、提供が重要とする機構の意見は妥当 ・本薬は肝代謝の薬物であることから、肝障害による血中濃度上昇で副作用が強く現れる可能性にも注意

7.R.3.4 腎障害について

申請者(p.85～) ＜審査報告書の記載内容については省略＞
機構(p.86～) ＜審査報告書の記載内容については省略＞
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 8. 重要な基本的注意 8.2 11.1 重大な副作用 11.1.3 急性腎障害(1.4%)、腎不全(頻度不明)
意見 「腎障害に関連する有害事象について製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな安全性上の懸念が認められた場合には適切に医療現場に情報提供する必要がある」とする機構の見解は妥当

7.R.3.5 QT 短縮について (P.86)

申請者(p.86～) ＜審査報告書の記載内容については省略＞
機構(p.87～) ＜審査報告書の記載内容については省略＞
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 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 9.1.2 先天性QT短縮症候群の患者 17. 臨床成績 17.3 その他 17.3.1 QT間隔に対する影響(9766-CL-0017試験)
意見 本薬のQT間隔短縮及び催不整脈作用のリスクについて更なる情報収集を必要とする機構の意見は妥当

7.R.3.6 心筋障害について

申請者(p.87～) ＜審査報告書の記載内容については省略＞
機構(p.88～) ＜審査報告書の記載内容については省略＞
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 記載なし
意見 ・臨床試験成績においては、ヒトにおける本薬投与による心筋への影響を示唆する所見は現時点で得られていないことから添付文書への記載はない。RMPにも記載なし。 ・「心筋障害に関連する有害事象について、製造販売後に引き続き情報収集を行い、新たな安全性上の懸念が認められた場合には医療現場に情報提供することとし、今後の情報収集が必要である」とする機構の意見は妥当

7.R.3.7 悪性腫瘍について (P.89～)

申請者(p.89～) ＜審査報告書の記載内容については省略＞
機構(p.89～) ＜審査報告書の記載内容については省略＞
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報
意見 ・特定の使用状況下(投与期間が12ヶ月を超える場合など)での本薬の投与継続について慎重な判断が必要とする機構の見解は妥当 ・基礎疾患を考えると本薬による副作用かの否かの判断は難しいのではないか？ ・現時点では本薬との関連性については情報不足。長期的な情報収集が必要か。

7.R.3.8 妊婦及び胎児に対する安全性について

申請者(p.90～) ＜審査報告書の記載内容については省略＞
機構(p.90～) ＜審査報告書の記載内容については省略＞
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.5 妊婦
意見 ・妊娠の可能性のある女性、妊婦へ投与開始する前には妊婦及び胎児に対する潜在的なリスクについて説明、同意が必要と考える ・新たな情報収集と医療現場への適切な情報提供が必要

3. その他

特になし

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者(p.3) 本薬は他のアゾール系抗真菌薬(VRCZ、PSCZ 等)と比較して、CYP3A に対する阻害作用が弱く、薬物相互作用の懸念が小さいこと、また、本薬静注製剤は腎毒性のリスクが知られるスルホブチルエーテルβ-シクロデキストリンナトリウムを添加剤として含有しないために腎機能障害患者への投与制限がない等の特徴を有しており、深在性真菌症に対する新たな治療選択肢となることを、申請者は期待している。
機構(p.90) 提示された臨床試験成績に係る検討の結果(7.R.2 及び 7.R.3 参照)を踏まえ、本邦において、本薬はアスペルギルス症、ムーコル症及びクリプトコックス症に対して一次治療からの使用が可能な治療選択肢の一つとなると考える。
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 該当なし
意見 ・検証的試験で得られた結果は主に侵襲性アスペルギルス症の一次治療に対してポリコナゾールに劣っていないこ

とが示されただけである。

- ・注意すべき相互作用があることに留意する。
- ・重度腎機能患者への投与の安全性について懸念あり(AUCf増加あり)
- ・専門委員より指摘されているが、ムーコル症及びクリプトコックス症に対する臨床試験での例数は限られていることから当該患者への本薬投与の可否については既存薬を含めて検討が必要ではないか？

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目
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
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)
特になし

2. 重要な潜在的リスク

項目
皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、催奇形性、悪性腫瘍、QT短縮
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)
審査報告書には皮膚障害については記載されていなかったが、RMP(p.8)に「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、致命的な転帰となる可能性もある」ところから潜在的リスクに設定したのは妥当

3. 重要な不足情報

項目
該当なし
評価(企業とPMDAでのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討)
・日本人患者における安全性、重度肝障害患者、重度腎障害患者での安全性を加えても良かったか。

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

侵襲性アスペルギルス症

VRCZ; ブイフェンド 200mg 静注用(6493 円/V)、(後)ポリコナゾール錠 200mg(570.5 円/錠)、100mg(275.1 円/錠)、50mg(175.9 円/錠)

(例)初日は1回 6mg/kg を1日2回、2日目以降は1回 3mg/kg、体重 50kg の場合

iv: $6493 \times 2 \times 2 + 6493 \times 29 = 214,269$ 円(30 日間)

po: $(570.5 + 275.1) \times 2 + (275.1 + 175.9) \times 29 = 14,770$ 円(30 日間)

ポサコナゾール; ノクサフィル点滴静注 300mg(27105 円/V)、ノクサフィル錠 100mg(2901.4 円/錠)

初日は1回 300mg を1日2回、2日目以降は 300mg を1日1回

iv: $27105 \times 2 + 27105 \times 29 = 840,255$ 円(30 日間)

po: $2901.4 \times 3 \times 2 + 2901.4 \times 3 \times 29 = 269,830$ 円(30 日間)

イサブコナゾール; クレセンバ点滴静注用 200mg(27924 円/V)、クレセンバカプセル 100mg(4505.7 円/C)

iv: $27924 \times 6 + 27924 \times 28 = 949,416$ 円(30 日間)

po: $9011.4 \times 6 + 9011.4 \times 28 = 306,387$ 円(30 日間)

ムーコル症

L-AMB;アムビゾーム点滴静注用 50mg(7647 円/V)

(例)2.5mg/kg を 1 日 1 回、体重 50kg の場合 $7647 \times 3 \times 30 = 688,230$ 円(30 日間)

肺クリプトコッカス症

FLCZ; (後)フルコナゾールカプセル 100mg(173.6 円/C)

400mg を 1 日 1 回の場合 $173.6 \times 4 \times 30 = 20,832$ 円(30 日間)

<総合評価>

【有効性に関する評価】

- ・ アスペルギルス種又は他の糸状菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0104 試験)で主要評価項目(投与 42 日目までの全死亡率)において、第一選択薬である VRCZ に対する非劣性が示されたことから、本薬の有効性は VRCZ よりも劣ることを示唆する結果ではないと考えられる
- ・ 海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0104 試験)の患者集団の約半数が DRG により侵襲性アスペルギルス症の確定例又は臨床診断例と判定された集団であり、主要評価項目の結果(ITT 集団)とも類似していることから(審査報告 p.77 表 83)、侵襲性アスペルギルス症に対して本薬の有効性は期待できると考える。
- ・ 慢性肺アスペルギルス症については検証的試験は行われておらず、国内第Ⅲ相試験(無作為化非盲検試験)では VRCZ と比較して同程度の有効性が本薬で認められた。薬理作用等から効果は期待できると考えられる。
- ・ ムーコル症とクリプトコックス症については本薬の臨床試験で検討された被験者数が非常に限られており、現時点では評価できない。製造販売後の情報収集が必要。
- ・ ポサコナゾールと比較したデータはない。

上記より、本薬はアスペルギルス症、ムーコル症及びクリプトコックス症に対して一次治療からの使用が可能な治療選択肢の一つとなる(審査報告 p.90)と考えられるが、現時点での本薬の対象患者は海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0104 試験)の患者集団で多かった侵襲性アスペルギルス症の一次治療に対してであり、VRCZ が何らかの理由で使用が難しい患者に想定されると考える。

【安全性に関する評価】

- ・ 肝障害及び腎障害に関する重篤な副作用が認められたことから、本薬投与中は定期的に肝機能及び腎機能検査を実施する。
- ・ イサブコナゾールは肝代謝の薬物であり、肝障害時には CLintH の低下、腎障害時にも CLintH 低下の可能性が認められていることから、イサブコナゾールの非結合形濃度の上昇による副作用発現に注意する。
- ・ 標準的な治療期間(12 カ月以下)を超えて長期間の投与が行われる場合には、本薬投与のベネフィットとリスクを考慮して投与の継続の要否を慎重に判断するよう、注意喚起を行う必要がある(審査報告 p.81)。例えば、慢性肺アスペルギルス症については維持治療で長期継続投与される可能性があり、注意が必要ではないか。
- ・ 日本人患者に対する投与経験が限られているため、日本人における安全性の情報収集が必要。
- ・ 母乳を介した本薬曝露に起因する可能性が否定できないことから(審査報告 p.51)、添付文書 9.6 授乳婦に「授乳の継続又は中止を検討すること」と記載あり。該当患者へ情報提供する。
- ・ 妊婦及び胎児に対する安全性については、非臨床試験成績も踏まえると、本薬の妊婦及び胎児に対する潜在的リスクは否定できない(審査報告 p.90)ことから、妊娠の可能性ある女性又は妊婦へ催奇形性についての情報提供が必要。

【用法・用量について】

- ・ VRCZ は TDM を行い、用量調節できるが、本薬は用量調節の設定がないため、副作用状況のモニタリングが必要
- ・ 特に重度肝障害時には CLintH 低下により非結合形 AUC は 3 倍以上増加する可能性、重度腎障害時でも非結合形 AUC は約 2 倍増加することから、副作用発現に注意が必要。
- ・ 重度肝障害患者は臨床試験で除外されており、使用経験がないこと、重度腎障害患者についても腎機能障害を有

する侵襲性アスペルギルス症患者が含まれる海外第Ⅲ相試験(9766-CL-0103 試験)においても腎機能障害は、 $<eGFR\ 60\text{ mL/min/1.73 m}^2$ と定義しており(IFp.37)、重度腎障害患者の組入れ状況が不明であることから、投与開始前に十分な検討が必要ではないか？