

isavuconazonium sulfate (JAN)
イサブコナゾニウム硫酸塩
深在性真菌症治療剤

617

【基本電子添文】クレセンバカプセル2024年9月改訂，点滴
静注用2023年4月改訂

【製品】 規制等：[劇] [処方]，[保険通知] 《クレセンバカプセル・点滴静注用 2022.12.23承認》
クレセンバ Cresemba カプセル40・100mg 点滴静注用200mg
(旭化成)

【組成】 イサブコナゾールとして
〔カプセル〕：1カプセル中40mg，100mg
イサブコナゾニウム硫酸塩186.3mgはイサブコナゾール
100mgに相当
〔注射液〕：1バイアル中212mg[※]。(注射用水5mLで溶解時)
pH：1.3～1.9（注射用水5mLで溶解，生理食塩液250mLで希
釈時）浸透圧比：約289mOsmol/kg
イサブコナゾニウム硫酸塩395.0mgはイサブコナゾール
121mg[※]に相当
[※]：注射用水5mLで溶解後，生理食塩液又は5%ブドウ糖注射
液250mLで希釈して投与する場合，その薬液はイサブコナゾー
ルとして200mgを含む

【効能・効果】 次の真菌症の治療 ①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） ②ムーコル症 ③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）〕
効能関連注意：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。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

【用法・用量】 イサブコナゾールとして，1回200mgを約8時間
おきに6回，経口投与又は1時間以上かけて点滴静注。6回目投
与の12～24時間経過後，1回200mgを1日1回，経口投与又は1時
間以上かけて点滴静注
用法関連注意 ①カプセル剤と注射剤は医師の判断で切り替
えて使用することができる ②投与期間は基礎疾患の状態，免
疫抑制からの回復及び臨床効果に基づき設定する

【禁忌】 ①リトナビル，コビススタット含有製剤，イトラコ
ナゾール，ポリコナゾール，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
（相互作用①参照） ②本剤の成分に対し過敏症の既往歴の
ある患者

【重要な基本的注意】 ①肝機能障害が現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
（特定背景関連注意③a⑥b，重大な副作用b，薬物動態⑥b参
照） ②急性腎障害，腎不全が現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（重大な
副作用c，薬物動態⑥a参照） ③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 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（その他の注意①参照） 【特定背景関連注意】
①合併症・既往歴等のある患者 a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 b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。QT間隔が短
縮するおそれがある（臨床成績②参照） ②肝機能障害患者 a
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。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，副作用が強く現れるおそれ
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（重要な基本的注意①，重大な副作用b，薬物動態
⑥b参照） b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（重要な基本的注意①，重大な副
作用b，薬物動態⑥b参照） ③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（特定背景関連注意④参照） ④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。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（特定背景関連
注意③参照） ⑤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。ラットで乳汁中へ
の移行が報告されている ⑥小児等：小児等を対象とした臨床
試験は実施していない

【相互作用】 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（薬物動態
④⑦a⑥参照）

①併用禁忌

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） コビススタット含有製剤 （スタリビルド，ゲンボ イヤ，シムツーザ，プレ ジコビックス） イトラコナゾール（イト リゾール） ポリコナゾール（プイフ ェンド） クラリスロマイシン（ク ラリス，クラリシッド） （禁忌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（ミコブテイン） 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） （禁忌①、薬物動態⑦①⑥参照）	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（ジャクスタビッド） （禁忌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

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロビナビル・リトナビル（薬物動態⑦①⑥参照）	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。ロビナビル・リトナビルの血中濃度が低下するおそれがあるため、併用する場合はロビナビル・リトナビルの有効性の減弱について十分に注意する	リトナビルはCYP3Aを阻害する。ロビナビル・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（薬物動態⑦①⑥参照）	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	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	本剤はエファビレンツの代謝酵素（CYP2B6）を誘導し、エファビレンツは本剤の代謝酵素（CYP3A）を誘導する
シクロホスファミド	シクロホスファミドの血中濃度が低下し作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は必要に応じてシクロホスファミドの用量を調節する	本剤はシクロホスファミドの代謝酵素（CYP2B6）を誘導する
ビンカルカロイド系抗悪性腫瘍剤 ・ピンクリスチン ・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

P-gpの基質となる薬剤 ・フェキシフェナジン ・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（薬物動態⑦①⑥参照）	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（薬物動態⑦①⑥参照）	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	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（薬物動態⑦①⑥参照）	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	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用

④皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

⑤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）が現れることがある（重要な基本的注意①、特定背景関連注意③④⑤⑥、薬物動態⑥①⑥参照）

③急性腎障害（1.4%）、腎不全（頻度不明）：（重要な基本的注意②、薬物動態⑥①参照）

④ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

②その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害			白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症
心臓障害		動悸、心室性期外収縮	心房細動、心房粗動、徐脈、上室性期外収縮、上室性頻脈
耳及び迷路障害			回転性めまい
内分泌障害		抗利尿ホルモン不適分泌	
胃腸障害	悪心	下痢、嘔吐	腹部膨満、腹痛、便秘、消化不良
一般・全身障害及び投与部位の状態	〔注射〕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			せん妄、うつ病、不眠症
腎及び尿路障害		血尿、腎機能障害	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、口腔咽頭不快感、発声障害	急性呼吸不全、気管支痙攣、頻呼吸
皮膚及び皮下組織障害		痒痒性皮疹、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、痒痒症、発疹
血管障害	ほてり	高血圧	低血圧、血栓性静脈炎

【過量投与】 処置：本剤は血液透析によって除去されない（薬物動態⑥①参照） 【適用上の注意】 ①〔カプセル〕 薬剤交付時の注意 ①aブリスターシートから取り出して服用するよう指導する。シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある ②a吸湿性を有するため、服用直前にブリスターシートから取り出すよう指導する ③aカプセルは嚙んだり、粉砕したり、溶解したり、開けたりせず、そのまま服用するよう指導する ④乾燥剤が入ったブリスターシートに穴を開けないように、また、乾燥剤を取り出して飲み込まないように指導する ②〔注射〕 ①a薬剤調製時の注意 ⑦溶解方法 （1）保存剤を含有しないため無菌的に調製する （2）1バイアルに5mLの注射用水を加え、緩やかに攪拌してバイアル内の粉末を完全に溶解する （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 （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 （5）本剤は1回使い切りである。残液は適切に廃棄する ④希釈方法 （1）溶解した溶液5mLをバイアルから抜き取り、250mLの生理食塩液又は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 （3）希釈後は、室温で6時間以内に投与まで完了する。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。希釈した液は凍結しない ⑦配合変化：配合変化の可能性があるため本剤の希釈には、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液を使用する。他の製剤とは混合しない ⑥薬剤投与時の注意 ⑦投与前後に、ラインを生理食塩液又は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 ④孔径0.2～1.2μmのメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与する ⑦注入に伴う反応のリスクを低減するため、全量を最低1時間かけて静注する。急速静注は行わない 【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報 ①マウスのがん原性試験（2年間投与）において、肝芽細胞腫の増加及び肝臓の血管腫の増加が臨床曝露量（AUC）のそれぞれ0.6倍及び1.0倍以上の曝露量で認められた。ラットのがん原性試験（2年間投与）において、皮膚線維腫の増加及び子宮内膜腺癌の増加が臨床曝露量のそれぞれ2.6倍及び3.8倍の曝露量で認められた。なお、臨床試験においてヒトにおける本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は

報告されていない（重要な基本的注意④参照） ②本剤のコレステロール合成に関与するCYP51阻害作用6）に関連して、ラット反復経口投与試験において卵巣の間質細胞空胞化が臨床曝露量（AUC）の2.2倍以上の曝露量、ラット及びカン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 【取扱い上の注意】 〔カプセル〕 吸湿性があるため、ブリスターシートのまま保存する 【保存等】 〔カプセル〕 室温保存、〔注射〕 2～8℃保存。有効期間：〔カプセル〕 30ヵ月、〔注射〕 4年 【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

【薬物動態】 （イサブコナゾールとして。＃：承認用量は、1回200mgを約8時間おきに6回、経口投与又は1時間以上かけて点滴静注。6回目投与の12～24時間経過後、1回200mgを1日1回、経口投与又は1時間以上かけて点滴静注） ①血中濃度 ①a単回投与：日本人健康成人男性に100[＃]、200、400[＃]mgを単回経口投与時は速やかに吸収され、単回点滴静注時では血漿中濃度が静注終了時にピークに達した後、緩やかに減少。血漿中濃度推移は電子添文参照、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり〔平均値（変動係数％）。※：中央値（範囲）〕

《経口》

	100mg (8例)	200mg (8例)	400mg (8例)
C _{max} (ng/mL)	1,657 (26.2)	2,933 (19.7)	5,844 (16.9)
AUC _{inf} (ng・hr/mL)	46,803 (40.7)	110,737 (26.0)	210,510 (29.5)
T _{max} [※] (hr)	2.50 (1.00-4.00)	2.50 (2.00-3.00)	2.00 (2.00-4.00)
CL/F (mL/hr)	2,396 (32.2)	1,949 (33.9)	2,063 (31.4)
T _{1/2} (hr)	51.292 (34.3)	83.939 (36.6)	56.656 (37.8)

《点滴静注》

	100mg (8例)	200mg (6例)	400mg (8例)
C _{max} (ng/mL)	2,466 (5.6)	5,382 (14.3)	6,690 (8.9)
AUC _{inf} (ng・hr/mL)	43,956 (16.9)	135,004 (29.6)	236,235 (23.8)
T _{max} [※] (hr)	1.00 (1.00-1.00)	0.875 (0.75-1.00)	2.00 (1.50-2.50)
CL (mL/hr)	2,329 (16.0)	1,597 (29.7)	1,808 (32.0)
T _{1/2} (hr)	67.391 (35.4)	76.020 (20.9)	65.983 (30.1)
Vd (mL)	222,415 (33.5)	168,554 (23.9)	161,242 (14.1)

①b反復投与：日本人健康成人男性（各8例）に200mgを16日間反復経口投与又は点滴静注（初日及び2日目は1日3回、3日目以降は1日1回投与）時、平均血漿中のトラフ濃度は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。血漿中濃度推移は電子添文参照、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり〔平均値（変動係数％）。※：中央値（範囲）〕

	経口	点滴静注
C _{trough} (ng/mL)	5,479 (26.6)	5,817 (35.0)
C _{max} (ng/mL)	9,720 (24.9)	10,970 (20.6)
AUC _{tau} (ng・hr/mL)	153,108 (25.0)	160,014 (30.5)
T _{max} [※] (hr)	2.00 (2.00-3.00)	1.02 (0.75-2.00)

②〔カプセル〕吸収（外国人データ） ③aバイオアベイラビリティ：健康成人に400mg[#]を空腹時単回経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約98% ④食事の影響：健康成人に400mg[#]を高脂肪食摂取後に単回経口投与時、空腹時投与に比べ、C_{max}は8%低下、AUCは10%増加。本剤は、食事と関係なく投与可能 ⑤分布（外国人データ）：イサブコナゾールは広く分布し、日本人健康被験者の平均分布容積（V_{ss}）は180L。血漿蛋白との結合率が高かった（>99%） ⑥代謝 ③aイサブコナゾニウム硫酸塩は、血液中でエステラーゼ（主としてプチリルコリンエステラーゼ）により、活性体であるイサブコナゾールに速やかに加水分解され、イサブコナゾールは、主にCYP3A4及びCYP3A5により代謝される（*in vitro*データ） ④b健康成人に（シアノ-¹⁴C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回経口投与時、イサブコナゾールと共にいくつかの微量代謝物が認められた。健康成人に（ピリジニルメチル-¹⁴C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を単回点滴静注時、不活性分解生成物の代謝物と共にいくつかの微量代謝物が認められた。イサブコナゾール及び不活性分解生成物の代謝物を除き、投与薬物に関連する物質のAUCの10%を超える代謝物は認められなかった（外国人データ）（相互作用参照） ⑤排泄：健康成人に（シアノ-¹⁴C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を経口投与時、46.1%が糞中に、45.5%が尿中に排泄。尿中に排泄された未変化体は、1%未満。不活性分解生成物は主に代謝により消失し、その後、代謝物が腎排泄を受ける。尿中に排泄された不活性分解生成物は1%未満。（ピリジニルメチル-¹⁴C）-イサブコナゾニウム硫酸塩を点滴静注時、95%が尿中に排泄（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者 ③a腎機能障害患者 ④軽度〔50≦クレアチニン・クリアランス（Ccr）≦80mL/min/1.73m²〕、中等度（30≦Ccr<50mL/min/1.73m²）及び重度（Ccr<30mL/min/1.73m²）の腎機能障害被験者、並びに腎機能正常被験者に200mgを単回点滴静注時、AUC_{inf}（ng・hr/mL）及びC_{max}（ng/mL）は、正常（8例）98,776（51.1）、4,443（16.3）、軽度（8例）96,240（48.7）、3,945（28.4）、中等度（8例）97,161（27.1）、4,059（33.9）、重度（5例）98,776（54.6）、3,427（25.4）〔平均値（変動係数%）〕。非結合型イサブコナゾールのAUC_{inf}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 ④末期腎不全（ESRD）被験者及び腎機能正常被験者に200mgを単回点滴静注（ESRDは血液透析終了約1時間後に投与）時、AUC₇₂（ng・hr/mL）及びC_{max}（ng/mL）は、正常（8例）36,912（25.8）、4,583（24.0）、ESRD（8例）25,053（40.1）、3,741（34.3）〔平均値（変動係数%）〕。非結合型イサブコナゾールのAUC₇₂の最小二乗幾何平均値は、腎機能正常被験者と比較して、末期腎不全（ESRD）被験者で1.23倍。イサブコナゾールは血液透析で除去されない（外国人データ）（重要な基本的注意②、重大な副作用③、過量投与参照） ③b肝機能障害患者（外国人データ）：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100mg[#]を単回点滴静注あるいは単回経口投与時、血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり。非結合型イサブコナゾールのAUC_{inf}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。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（重要な基本的注意

①、特定背景関連注意③a④b、重大な副作用④参照）

《アルコール性肝機能障害被験者を対象とした試験（各8例）》

	程度	静注	経口
AUC _{inf} （ng・hr/mL）	正常	38,993（30.8）	43,386（23.5）
	軽度	72,810（77.6）	103,225（53.7）
	中等度	96,233（52.6）	64,261（46.2）
C _{max} （ng/mL）	正常	1093.60（17.6）	842.83（20.3）
	軽度	977.38※（37.9）	792.26（22.6）
	中等度	837.76（16.3）	472.43（25.9）

平均値（変動係数%）。※：7例

《ウイルス性肝機能障害被験者を対象とした試験（各8例）》

	程度	静注	経口
AUC _{inf} （ng・hr/mL）	正常	39,155（35.3）	43,891（28.5）
	軽度	58,896（36.3）	63,545（36.2）
	中等度	81,168（36.7）	91,953（74.6）
C _{max} （ng/mL）	正常	1,121.08（31.1）	702.84（15.4）
	軽度	1,011.56（27.6）	1,001.53（35.0）
	中等度	803.63（22.4）	572.73（29.1）

平均値（変動係数%）

③c高齢者（外国人データ）：高齢者（65歳以上）に200mgを単回経口投与時のAUCは、若年者（18～45歳）と同程度。血漿中薬物動態パラメータは次表のとおり

	若年者（24例）	高齢者（24例）
AUC _{inf} （ng・hr/mL）	96,256（28.8）	127,364（43.8）
C _{max} （ng/mL）	2,318（22.6）	2,375（25.3）
T _{max} ※（hr）	3.000（2.0-4.0）	2.000（1.5-4.0）
T _{1/2} （hr）	111.2（35.3）	158.6（34.8）

⑦薬物相互作用 ③a*in vitro*試験：イサブコナゾールはCYP3A

（CYP3A4及びCYP3A5）の基質である。イサブコナゾールは、CYP3A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びUGT1A1の阻害剤である。また、イサブコナゾールは、P-gp、BCRP、OCT2及びMATE1の阻害剤である。イサブコナゾールは、CYP1A2、CYP3A4、CYP2B6、CYP2C8及びCYP2C9の誘導剤である（相互作用参照） ④b薬物相互作用試験（外国人データ）：薬物相互作用試験で認められた薬物動態への影響は次表のとおり（相互作用参照）〔*：平均比（90%信頼区間）〔併用時/非併用時〕〕

併用薬	例数※	本剤への影響*	併用薬への影響*
ケトコナゾール 200mg BID	12/12 12/12	AUC：5.22 （4.09, 6.66） C _{max} ：1.09 （0.93, 1.27）	-
ロピナビル/リトナビル 400mg/100mg BID	16/17 16/17	AUC：1.96 （1.64, 2.35） C _{max} ：1.74 （1.46, 2.08）	-
リファンピシン 600mg QD	24/25 24/25	AUC：0.10 （0.09, 0.11） C _{max} ：0.25 （0.23, 0.27）	-
エソメプラゾール 40mg QD	12/12 12/12	AUC：1.08 （0.89, 1.30） C _{max} ：1.05 （0.89, 1.24）	-
リトナビル 400mg BID	16/18 16/18	-	AUC：0.69 （0.48, 0.98）

			C _{max} : 0.67 (0.46, 0.98)
ロビナビル 400mg BID	16/18 16/18	-	AUC : 0.73 (0.56, 0.96) C _{max} : 0.77 (0.62, 0.95)
プレドニゾン 20mg	20/21 20/21	-	〈プレドニゾン〉 AUC : 1.08 (1.02, 1.14) C _{max} : 0.96 (0.90, 1.02)
エチニルエストラ ジオール 35μg	23/23 23/23	-	AUC : 1.08 (1.03, 1.13) C _{max} : 1.14 (1.03, 1.26)
ノルエチンドロン 1mg	23/23 23/24	-	AUC : 1.16 (1.09, 1.23) C _{max} : 1.06 (0.93, 1.20)
シクロスポリン 300mg	19/24 19/24	-	AUC : 1.29 (1.15, 1.44) C _{max} : 1.06 (0.95, 1.19)
アトルバスタチン 20mg	24/23 24/24	-	AUC : 1.37 (1.29, 1.45) C _{max} : 1.03 (0.88, 1.21)
シロリムス 2mg	20/15 21/22	-	AUC : 1.84 (1.59, 2.13) C _{max} : 1.65 (1.41, 1.92)
ミダゾラム 3mg	22/23 22/23	-	AUC : 2.03 (1.73, 2.38) C _{max} : 1.72 (1.44, 2.05)
タクロリムス 5mg	21/24 21/24	-	AUC : 2.25 (1.91, 2.66) C _{max} : 1.42 (1.22, 1.64)
カフェイン 200mg	22/24 22/24	-	AUC : 1.04 (0.97, 1.12) C _{max} : 0.99 (0.93, 1.07)
ブプロピオン 100mg	24/24 24/24	-	AUC : 0.58 (0.52, 0.64) C _{max} : 0.69 (0.62, 0.77)
メサドン 5mg	22/22 22/23	-	〈S-メサドン〉 AUC : 0.65 (0.59, 0.72) C _{max} : 1.01 (0.95, 1.08)
	22/22 22/23	-	〈R-メサドン〉 AUC : 0.90 (0.84, 0.96) C _{max} : 1.04 (0.97, 1.11)
レバグリニド 0.5mg	22/24 22/24	-	AUC : 0.92 (0.86, 1.00) C _{max} : 0.86 (0.79, 0.93)
ワルファリン 20mg	20/20 20/20	-	〈S-ワルファリン〉 AUC : 1.11 (1.06, 1.16)

			C _{max} : 0.88 (0.83, 0.94)
	20/20 20/20	-	〈R-ワルファリン〉 AUC : 1.20 (1.16, 1.24) C _{max} : 0.93 (0.87, 0.99)
オメプラゾール 40mg	26/27 26/27	-	AUC : 0.89 (0.59, 1.33) C _{max} : 0.77 (0.56, 1.04)
デキストロメトル ファン 30mg	21/22 23/24	-	AUC : 1.18 (1.02, 1.35) C _{max} : 1.17 (1.02, 1.35)
ミコフェノール酸 モフェチル 1g	21/24 22/24	-	〈MPA〉 AUC : 1.35 (1.27, 1.45) C _{max} : 0.89 (0.76, 1.03)
	21/24 22/24	-	〈MPAG〉 AUC : 0.76 (0.72, 0.80) C _{max} : 0.68 (0.61, 0.77)
メトトレキサート 7.5mg	23/24 23/24	-	AUC : 0.97 (0.90, 1.05) C _{max} : 0.89 (0.83, 0.97)
メトホルミン 850mg	20/23 20/23	-	AUC : 1.52 (1.38, 1.68) C _{max} : 1.23 (1.09, 1.40)
ジゴキシン 0.5mg	21/23 21/24	-	AUC : 1.25 (1.17, 1.34) C _{max} : 1.33 (1.19, 1.49)

※：例数（併用時/非併用時）。QD：1日1回投与。BID：1日2回投与。MPA：ミコフェノール酸。MPAG：ミコフェノール酸のグルクロン酸抱合体

【臨床成績】①有効性及び安全性に関する試験 ③国内第Ⅲ相試験（AK1820-301試験）：日本人深在性真菌症患者対象に本剤の安全性及び有効性を評価するため、多施設共同、非盲検試験を実施。治験担当医師によりアスペルギルス症と診断された患者は、本剤群又はポリコナゾール群に2：1に割り付けられ（Cohort A）、ムーコル症又はクリプトコックス症と診断された患者はすべて本剤群のみに割り付けられた（Cohort B）。本剤（イサブコナゾールとして1回200mg）を約8時間おきに6回点滴静注又は経口投与し、6回目投与の12～24時間経過後より1日1回、点滴静注又は経口投与。ポリコナゾールは1回6mg/kg（点滴静注）又は300mg（経口投与）を約12時間おきに2回点滴静注又は経口投与し、2回目投与の12～24時間経過後より1回4mg/kg（点滴静注）又は200mg（経口投与）を1日2回、点滴静注又は経口投与。投与期間の中央値はCohort Aでは両群で類似しており、本剤群84.0日、ポリコナゾール群85.0日、Cohort Bでは84.0日。本剤の主な有効性は、治験依頼者及び治験担当医とは独立した感染症の専門家からなる外部評価委員会が評価（Cohort Aは盲検下にて評価） ⑦外部評価委員会による治療終了時の総合効果※（有効率）は、本剤群及びポリコナゾール群で、慢性肺アスペルギルス症ではそれぞれ82.7%（43/52例）

及び77.8% (21/27例)、このうち単純性肺アスペルギローマは各群1例でいずれも100% (1/1例)。侵襲性アスペルギルス症では本剤群33.3% (1/3例)、ポリコナゾール群100% (1/1例)。また、本剤が投与されたムーコル症では33.3% (1/3例)、肺クリプトコックス症では90.0% (9/10例) ④副作用発現頻度は本剤群で60.3% (44/73例)。主な副作用は、肝機能検査値上昇8.2% (6/73例)、肝機能異常、悪心各6.8% (5/73例)、ほてり5.5% (4/73例)、高カリウム血症、下痢各4.1% (3/73例)、 γ -GTP増加、低ナトリウム血症、食欲減退、嘔吐、腎機能障害、筋力低下各2.7% (2/73例) ⑤海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0104試験)：アスペルギルス種又は他の糸状菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者対象に、無作為化、二重盲検、実薬対照非劣性試験を実施。本剤 (イサブコナゾールとして1回200mg) を約8時間おきに6回点滴静注し、6回目投与の12～24時間経過後より1日1回、点滴静注又は経口投与。ポリコナゾールは1回6mg/kgを約12時間おきに2回点滴静注し、2回目投与の12～24時間経過後より1回4mg/kg (点滴静注) 又は200mg (経口投与) を1日2回、点滴静注又は経口投与。投与期間の中央値は両群で類似しており、本剤群45.0日、ポリコナゾール群46.5日 ⑦主要評価項目である投与開始後42日目までの全死因死亡率は、本剤群で18.6% (48/258例)、ポリコナゾール群で20.2% (52/258例)と同程度。層別因子の影響を調整後の群間差〔本剤群-ポリコナゾール群 (95%信頼区間)〕-1.0% (-7.759～5.683%)で、95%信頼区間の上限値 (5.683%)が、事前に規定した非劣性マージンの10%を下回ったことから、ポリコナゾールに対する本剤の非劣性を検証。また、外部評価委員会により侵襲性アスペルギルス症の確定例又は臨床診断例とされた被験者集団の42日目までの全死因死亡率は、本剤群18.7% (23/123例)、ポリコナゾール群22.2% (24/108例)であり、調整後の群間差〔本剤群-ポリコナゾール群 (95%信頼区間)〕は、-2.7% (-12.893～7.542%) ①外部評価委員会が盲検下で判定した深在性真菌症 (確定例もしくは臨床診断例) に対する治療終了時の総合効果 (有効率) は、本剤群35.0% (50/143例)、ポリコナゾール群36.4% (47/129例)、侵襲性アスペルギルス症の確定例又は臨床診断例とされた被験者集団では、本剤群35.0% (43/123例)、ポリコナゾール群38.9% (42/108例)と同程度 ⑨副作用発現頻度は本剤群で42.4% (109/257例)。主な副作用は、悪心7.4% (19/257例)、嘔吐5.1% (13/257例)、呼吸困難3.1% (8/257例)、低カリウム血症2.7% (7/257例)、 γ -GTP増加、頭痛各2.3% (6/257例) ⑩海外第Ⅲ相試験 (9766-CL-0103試験)：腎機能障害を有する侵襲性アスペルギルス症患者、もしくは稀な糸状菌、酵母又は二形性真菌を起因菌とする侵襲性真菌症患者対象に、非盲検、非対照試験を実施。本剤 (イサブコナゾールとして1回200mg) を約8時間おきに6回点滴静注又は経口投与し、6回目投与の12～24時間経過後より1日1回、点滴静注又は経口投与 ⑦投与期間の中央値は94.0日。治療薬が投与された146例のうち、外部評価委員会によりムーコ

ルのみが起因菌と分類された感染症に対する治療終了時の総合効果 (有効率) は、31.4% (11/35例)。また、アスペルギルスのみが起因菌と分類された感染症では、34.8% (8/23例) ④本試験では、クリプトコックス症が9例組み入れられ、外部評価委員会による治療終了時の総合効果 (有効率) は66.7% (6/9例)。疾患別 (病変部位別) では、肺クリプトコックス症は83.3% (5/6例)、播種性クリプトコックス症 (クリプトコックス脳髄膜炎を含む) は66.7% (4/6例) (3例は両病変を有していた) ⑤副作用発現頻度は41.1% (60/146例)。主な副作用は、悪心7.5% (11/146例)、嘔吐6.2% (9/146例)、下痢、 γ -GTP増加各4.8% (7/146例)、血中Al-P増加、静脈炎各2.7% (4/146例)、脱毛症、食欲減退、傾眠各2.1% (3/146例) ②その他QT間隔に対する影響 (9766-CL-0017試験)：健康外国人成人男性対象に、本剤 (イサブコナゾールとして200mg及び600mg[#]) を13日間反復投与 (初日及び2日目は1日3回、3日目以降は1日1回投与) 時のQTc間隔は、投与2時間後に最小値となり、プラセボとの差は、それぞれ-13.1msec及び-24.6msec。イサブコナゾールはいずれの用量においてもQTc間隔を短縮 (特定背景関連注意①⑥参照)。[#]：承認用量は、1回200mgを約8時間おきに6回、経口投与又は1時間以上かけて点滴静注。6回目投与の12～24時間経過後、1回200mgを1日1回、経口投与又は1時間以上かけて点滴静注 【薬効薬理】 ①作用機序：本剤の活性代謝物であるイサブコナゾールは、チトクロームP450依存性ラノステロール-14 α -脱メチル化酵素の阻害を介し、真菌細胞膜の構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することで抗真菌作用を示す ②抗真菌作用：イサブコナゾールは、深在性真菌症の原因となる真菌 (*Aspergillus*属、ムーコル目、*Cryptococcus*属、*Candida*属等) に対し、抗真菌作用を示した (*in vitro*)。また、播種性及び侵襲性肺アスペルギルス症、並びにムーコル症の動物モデルにおいて、イサブコナゾニウム硫酸塩は臓器内生菌数を減少させ、生存率を改善 (*in vivo*) ③薬剤耐性：標的分子であるCYP51にアミノ酸変異を有する一部の *Aspergillus fumigatus* 株で、野生株と比較して、イサブコナゾールに対する感受性の低下が認められた (*in vitro*)

【性状】 イサブコナゾニウム硫酸塩は白色～帯黄白色の粉末である。水、メタノールに極めて溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けにくい。吸湿性

【備考】 再審査期間中 (2022年12月23日から8年)

【保険通知】 令和5年3月14日保医発0314第4号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について 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