

### 1.8.2 添付文書（案）設定根拠

ボリコナゾールはカンジダ属，アスペルギルス属，クリプトコックス属に対して極めて高い抗真菌活性を有し，また，まれな真菌であるフサリウム属やスケドスポリウム属に対しても抗真菌活性を有する広域スペクトルのトリアゾール系抗真菌剤である。ボリコナゾールの剤型は経口剤と注射剤があり，経口剤は安定して生物学的利用率が高いため（96%），医師の判断で注射剤から経口剤へスイッチすることにより不要な医学的侵襲を減らすことができ，また医療費の削減が可能である。さらに，ボリコナゾールは髄液を含む全身の組織移行性に優れる。

ボリコナゾールは，2002 年より米国・欧州を含む諸外国で承認され，重症又は難治性の深在性真菌症治療に使用されている。特に致死的な疾患であるアスペルギルス症に対して，40 年以上にわたる標準薬とされてきたアムホテリシン B を上回る有効性・安全性成績が確認されたため，第 1 選択薬として承認されている。また，本邦・外国とも極めてまれな日和見感染症ではあるものの，既存薬では難治で，かつ，死亡率が高いため新たな薬剤が強く必要とされてきたフサリウム症とスケドスポリウム症に対して効能を有する世界で唯一の薬剤である。

なお，本剤はスイッチ投与できることが有用性のひとつである。したがって，経口剤（ブイフェンド錠）と注射剤（ブイフェンド静注用）の添付文書（案）の内容は剤型特異的な点及び食道カンジダ症の使用を除き，できる限り同じとした。

以下では，(1) 効能・効果（案），(2) 用法・用量（案），(3) 使用上の注意（案）について設定根拠を述べる。

#### (1) 効能・効果（案）及びその設定根拠

以下ではまず，本剤の *in vitro* 感受性試験成績及び組織移行性について論じ，その後国内及び外国臨床試験成績に基づいて，効能・効果（案）における対象疾患の設定の根拠を述べる。

##### 1) 効能・効果（案）対象疾患における原因真菌のボリコナゾール感受性 *in vitro* 試験成績

ボリコナゾールはフルコナゾール低感受性あるいは非感受性の *C. glabrata* 及び *C. krusei* を含むカンジダ属，アスペルギルス属，クリプトコックス属に対して極めて高い抗真菌活性を有する。また，まれな真菌であるフサリウム属やスケドスポリウム属に対しても活性を有する。表 1 及び表 2 は，それぞれ国内臨床分離保存株（19 ～19 年度分離）及び国内第 3 相試験における分離株（19 年～20 年分離）に対するボリコナゾールの MIC を示す。なお，ボリコナゾールは MIC の約 2 倍の濃度で，アスペルギルス属に対して殺真菌的作用を示す。

表 1 19 ～19 年国内臨床分離保存株に対する MIC

| 菌種 (株数)                                           | MIC <sub>50</sub> / MIC <sub>90</sub> (μg/mL) |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <i>Candida albicans</i> (54)                      | 0.016 / 0.063                                 |
| <i>Candida glabrata</i> (25)                      | 0.25 / 0.5                                    |
| <i>Candida guilliermondii</i> <sup>a)</sup> (2)   | 0.125                                         |
| <i>Candida krusei</i> <sup>a)</sup> (5)           | 0.25 – 1                                      |
| <i>Candida parapsilosis</i> (13)                  | 0.063 / 0.125                                 |
| <i>Candida tropicalis</i> (12)                    | 0.031 / 0.063                                 |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> (10)                 | 0.25 / 0.5                                    |
| Other <i>Aspergillus</i> spp. <sup>a)</sup> (8)   | 0.25 – 1                                      |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> (16)               | 0.125 / 0.25                                  |
| <i>Fusarium oxysporum</i> <sup>a)</sup> (2)       | 4 – >8                                        |
| <i>Fusarium solani</i> <sup>a)</sup> (1)          | 2                                             |
| <i>Scedosporium apiospermum</i> <sup>a)</sup> (4) | 0.125 – 0.25                                  |

a)：株数が 10 株未満の菌種に対しては、MIC 範囲を示した。

M-109,496-MIC-1 最終報告書 Table1-2 より引用

表 2 国内第 3 相試験における分離株に対する MIC

| 臨床分離菌     |                          | 分離株数 | MIC (μg/mL) | 株数 |
|-----------|--------------------------|------|-------------|----|
| アスペルギルス属  | <i>A. fumigatus</i>      | 14   | 0.25        | 7  |
|           |                          |      | 0.5         | 3  |
|           |                          |      | 1           | 4  |
|           | <i>A. niger</i>          | 1    | 0.5         | 1  |
| カンジダ属     | <i>C. albicans</i>       | 11   | ≤0.0039     | 1  |
|           |                          |      | 0.0078      | 3  |
|           |                          |      | 0.016       | 2  |
|           |                          |      | 0.031       | 3  |
|           |                          |      | 0.063       | 1  |
|           |                          |      | 0.125       | 1  |
|           | <i>C. glabrata</i>       | 6    | 0.063       | 1  |
|           |                          |      | 0.125       | 4  |
|           |                          |      | 0.25        | 1  |
|           | <i>C. guilliermondii</i> | 1    | 0.063       | 1  |
|           | <i>C. krusei</i>         | 1    | 0.25        | 1  |
| クリプトコックス属 | <i>C. neoformans</i>     | 4    | 0.031       | 1  |
|           |                          |      | 0.063       | 1  |
|           |                          |      | 0.063       | 1  |
|           |                          |      | 0.125       | 2  |
| フサリウム属    | <i>Fusarium</i> sp.      | 1    | 0.25        | 1  |
|           |                          |      | 4           | 1  |

A1501001 総括報告書 Table 5.11.1 より引用

国内第 3 相試験で測定された各患者のボリコナゾール平均血中濃度は、平均値 3.4 μg/mL (SD=1.8 μg/mL), 中央値 2.9 μg/mL (範囲 0.6 μg/mL～8.4 μg/mL) であった。本血中濃度と上述の MIC を比較すると、ボリコナゾールはカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属、スケドスポリウム属による深在性真菌症に対して臨床効果が期待できると考えられ

る。

## 2) ボリコナゾールの組織移行性

ボリコナゾールは髄液も含めた組織移行性に優れた薬剤である。

ポピュレーション PK 解析から、ボリコナゾールの定常状態における分布容積は 4.6 L/kg と推定され、極めて高い組織移行性が示唆される。

通常薬剤移行性が最も問題になる部位として、髄液がある。外国人患者において、ボリコナゾール投与後 1～10 時間のボリコナゾールの血漿中濃度と髄液中濃度の関係を検討した。血漿中ボリコナゾール濃度に対する髄液中ボリコナゾール濃度の比の範囲は 0.22～1.0（比の中央値 0.46）であり優れた髄液移行性が確認された。

また、外国において治験責任医師より依頼があった場合に、生検又は剖検からの組織及び髄液サンプルにおけるボリコナゾールの組織内及び髄液中濃度が測定されている。外国人患者での肝臓、腎臓、胃、肺、心臓、脳、脾臓、リンパ節、眼球硝子体、髄液、膵臓、結腸、小腸、食道及び甲状腺の組織サンプルの解析において、いずれの組織においてもボリコナゾール濃度は 1000 ng/mL（又は 1000 ng/g）以上であり、主要真菌に対する最小発育阻止濃度を上回っていた。

以上から、ボリコナゾールは髄膜炎及び脳感染症を含む広範囲の感染部位における深在性真菌症において臨床効果が期待できると考えられる。

## 3) 臨床試験有効性成績

効能・効果（案）の根拠となる国内及び外国臨床試験有効性成績を表 3 に示す。なお、部位がその他（播種性、椎間板、リンパ節、膝関節、肝、口腔咽頭、骨、気管支、縦隔、角膜、脾、耳、前立腺炎）に分類された症例は除いて集計した。

表 3 国内・外国臨床試験有効性成績

| 菌種       | 疾患名            | 開発相 (治験No) 有効例/症例  |                        |                        |                    |
|----------|----------------|--------------------|------------------------|------------------------|--------------------|
|          |                | 国内第3相<br>(1501001) | 外国第3相<br>(150-307/602) | 外国第3相<br>(150-309/604) | 外国第3相<br>(150-608) |
| カンジダ属    | カンジダ血症         | 1/2                | -                      | 11/21                  | 162/248            |
|          | 食道カンジダ症        | 5/5                | -                      | 23/38                  | -                  |
|          | カンジダ腹膜炎        | 4/4                | -                      | -                      | -                  |
|          | 気管支・肺カンジダ症     | 1/1                | -                      | 1/2                    | -                  |
|          | カンジダ副鼻腔炎       | -                  | -                      | 1/1                    | -                  |
|          | 小 計            | 11/12<br>(91.7%)   | -                      | 36/62<br>(58.1%)       | 162/248<br>(65.3%) |
| アスペルギルス属 | 侵襲性肺アスペルギルス症   | 10/16              | 67/119                 | 40/86                  | -                  |
|          | 慢性壊死性肺アスペルギルス症 | 3/5                | -                      | -                      | -                  |
|          | 肺アスペルギローマ      | 14/18              | -                      | -                      | -                  |
|          | アスペルギルス膿胸      | 1/1                | -                      | -                      | -                  |
|          | アスペルギルス脳感染症    | -                  | 1/2                    | 4/12                   | -                  |
|          | アスペルギルス副鼻腔炎    | -                  | 2/7                    | 5/9                    | -                  |
|          | アスペルギルス皮下感染症   | -                  | 1/1                    | 4/7                    | -                  |
|          | 小 計            | 28/40<br>(70.0%)   | 71/129<br>(55.0%)      | 53/114<br>(46.5%)      | -                  |

| 菌種        | 疾患名                          | 開発相 (治験No) 有効例/症例  |                        |                        |                    |
|-----------|------------------------------|--------------------|------------------------|------------------------|--------------------|
|           |                              | 国内第3相<br>(1501001) | 外国第3相<br>(150-307/602) | 外国第3相<br>(150-309/604) | 外国第3相<br>(150-608) |
| クリプトコックス属 | クリプトコックス髄膜炎                  | 1/1                | -                      | 1/4                    | -                  |
|           | 肺クリプトコックス症                   | 7/7                | -                      | -                      | -                  |
|           | クリプトコックス胸膜炎                  | -                  | -                      | 0/1                    | -                  |
|           | クリプトコックス脳感染症                 | -                  | -                      | 3/9                    | -                  |
|           | クリプトコックス血症とクリプトコックス髄膜炎の併発    | -                  | -                      | 1/2                    | -                  |
|           | クリプトコックス血症とクリプトコックス脳感染症の併発   | -                  | -                      | 1/1                    | -                  |
|           | 小 計                          | 8/8<br>(100%)      | -                      | 6/17<br>(35.3%)        | -                  |
| フサリウム属    | フサリウム血症                      | -                  | -                      | 1/2                    | -                  |
|           | フサリウム副鼻腔炎                    | -                  | -                      | 1/1                    | -                  |
|           | フサリウム眼内炎                     | -                  | -                      | 2/4                    | -                  |
|           | 肺フサリウム症とフサリウム皮下感染症の併発        | -                  | -                      | 0/1                    | -                  |
|           | 小 計                          | -                  | -                      | 4/8<br>(50.0%)         | -                  |
| スケドスポリウム属 | スケドスポリウム脳感染症                 | -                  | -                      | 0/3                    | -                  |
|           | 肺スケドスポリウム症                   | -                  | -                      | 1/2                    | -                  |
|           | スケドスポリウム皮下感染症                | -                  | -                      | 2/2                    | -                  |
|           | スケドスポリウム脳感染症とスケドスポリウム皮下感染の併発 | -                  | -                      | 0/1                    | -                  |
|           | スケドスポリウム血症                   | -                  | -                      | 0/1                    | -                  |
|           | 小 計                          | -                  | -                      | 3/9<br>(33.3%)         | -                  |
|           | 合 計                          | 47/60<br>(78.3%)   | 71/129<br>(55.0%)      | 102/210<br>(48.6%)     | 162/248<br>(65.3%) |

## (a) 効能・効果（案）対象疾患について

国内臨床試験における有効率はカンジダ血症 1/2, 食道カンジダ症 5/5, カンジダ腹膜炎 4/4, 気管支・肺カンジダ症 1/1, カンジダ属全体で 11/12 (91.7%), 侵襲性肺アスペルギルス症 10/16, 慢性壊死性肺アスペルギルス症 3/5, 肺アスペルギローマ 14/18, アスペルギルス膿胸 1/1, アスペルギルス属全体で 28/40 (70.0%), クリプトコックス髄膜炎 1/1, 肺クリプトコックス症 7/7, クリプトコックス属全体で 8/8 (100%) であり高い有効性成績が確認された。外国試験でもこれらの感染症に対して優れた有効性成績が確認された。

国内臨床試験ではスケドスポリウム属による感染症の症例は組み入れられなかった。スケドスポリウム症は国内及び外国とも非常にまれな日和見感染症である。一方で既存薬では難治であり、非常に重篤な疾患のため新たな薬剤に対する医療上の必要性は高い。スケドスポリウムに対してボリコナゾールは非常に高い *in vitro* 活性を有する (国内臨床分離株 MIC=0.125~0.25 µg/mL)。また、外国臨床試験でスケドスポリウム症に対して 3/9 (33.3%) の有効性成績が確認されている。

フサリウム属による感染症については、国内で 1 例のみ全身性フサリウムソラニ感染症が組み入れられた (対象感染部位ではないため表 3 には含めていない)。本症例の総合効果は「無効」であった。また、本症例の分離株に対するボリコナゾールの MIC は 4 µg/mL であり、真菌学的

効果は「消失」であった。フサリウム属に対するボリコナゾールの MIC は他の菌種と比較して高いものの、外国臨床試験ではフサリウム症に対して 4/8 (50.0%) の有効率が得られている。フサリウム症は国内及び外国とも非常にまれな日和見感染症である。一方で既存薬では難治であり、非常に重篤な疾患のため新たな薬剤に対する医療上の必要性は高い。

対象真菌に対するボリコナゾールの *in vitro* 活性及び臨床試験成績からカンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症、侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症、クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症、フサリウム症、スケドスポリウム症を添付文書（案）における対象疾患とした。なお、食道カンジダ症については、注射剤の使用経験がないため、注射剤の対象疾患から除外した。

#### 4) スケドスポリウム属における効能・効果（案）設定根拠

##### (a) *In vitro* 感受性試験成績

ボリコナゾールはスケドスポリウム属に対して高い抗真菌活性を示す。外国における感受性試験（試験番号 DI/022/0）では、*Scedosporium apiospermum* に対するボリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール及びアムホテリシン B の MIC（幾何平均）はそれぞれ、0.39, 1.56, 25 及び 71 µg/mL であり、ボリコナゾールの高い抗真菌活性が確認されている<sup>注1)</sup>。また、1995～1997 年の国内臨床分離保存 *Scedosporium apiospermum* 4 株に対するボリコナゾールの MIC は 0.125～0.25 µg/mL であり、外国と同様に高い抗真菌活性を示した。

##### (b) *In vivo* 試験成績

外国における、*in vivo* 試験（試験番号 DI/09/ 試験番号 DI/002/ ）では<sup>注2)</sup>、免疫正常及び免疫抑制モルモットにおいて、*Scedosporium apiospermum* を静脈内投与して、播種性真菌症のモデルを作成し、感染防御効果を検討した。以下にその成績を示す。

##### a) 免疫正常モルモットにおける播種性スケドスポリウム症（試験番号 DI/09/ ）

免疫正常モルモットに *S. apiospermum* H76.03 を静脈内接種して全身感染（播種性スケドスポリウム症）モデルを作製し、薬物の感染防御効果を感染動物の生存数及び各種臓器内生菌数に基づいて評価した。

ボリコナゾール投与群（2.5～10 mg/kg 1 日 2 回 10 日間経口投与）では、脳、肺、肝臓、腎臓及び脾臓内生菌数の減少並びに生存数の増加が認められた（表 4）。一方、イトラコナゾール投与群（10 mg/kg 1 日 2 回 10 日間経口投与）では、脳、肺、腎臓及び脾臓内生菌数の減少が認められたものの、肝臓内生菌数の変化は認められなかった。

注1) CTD 2.6.2.2 (1) 1) 感受性試験（試験番号 DI/022/0）の項参照。

注2) CTD 2.6.2.2 (2) 4) *Scedosporium* 感染モデルの項 p32～33 参照。

表 4 免疫正常モルモットにおける全身感染 (*S. apiospermum* H76.03)

| 薬物<br>(投与方法)         | 投与量<br>(mg/kg) | 生存<br>数 | 臓器内生菌数 (平均 log <sub>10</sub> CFU/g ± 標準偏差) |                 |                 |                 |                 |
|----------------------|----------------|---------|--------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                      |                |         | 脳                                          | 肺               | 肝臓              | 腎臓              | 脾臓              |
| ボリコナゾール<br>(1日2回経口)  | 10             | 11/11   | <0.08 ***                                  | 0.65 ± 0.27 *** | 1.44 ± 0.19 *** | 0.33 ± 0.26 *** | 2.62 ± 0.29 *** |
|                      | 5              | 11/11   | <0.08 ***                                  | 0.92 ± 0.43 **  | 1.58 ± 0.34 *** | 0.50 ± 0.39 *** | 2.88 ± 0.44 *** |
|                      | 2.5            | 3/11    | <0.07 ***                                  | 1.71 ± 0.46     | 2.68 ± 0.58     | 1.32 ± 0.49 **  | 3.64 ± 0.52 *** |
| イトラコナゾール<br>(1日2回経口) | 10             | 1/10    | 1.02 ± 0.78 ***                            | 1.63 ± 0.52 *   | 2.83 ± 0.87     | 1.78 ± 0.36 *   | 4.22 ± 0.46 *** |
| 対照                   | 0              | 0/11    | 2.69 ± 0.51                                | 2.23 ± 0.74     | 2.96 ± 0.24     | 2.11 ± 0.26     | 5.01 ± 0.44     |

対照群との比較：\* = P<0.05, \*\* = P<0.01, \*\*\* = P<0.001 (対応のない t 検定)

(出典；DI/09/ , Table 2 から抜粋)

b) 免疫抑制モルモットにおける播種性スケドスポリウム症 (試験番号 DI/002/ )

シクロホスファミド (腹腔内投与) 及びデキサメタゾン (経口投与) により免疫抑制を施したモルモットに, *S. apiospermum* H76.03 を静脈内接種して全身感染 (播種性スケドスポリウム症) モデルを作製し, 薬物の感染防御効果を各種臓器内生菌数に基づいて評価した。

ボリコナゾール投与群 (1~10 mg/kg 1日2回5日間経口投与) では, 用量依存的な脳, 肺, 肝臓, 腎臓及び脾臓内生菌数の減少が認められた (表 5)。これに対し, イトラコナゾール投与群 (1~10 mg/kg 1日2回5日間経口投与) 及びアムホテリシン B 投与群 (2.5 mg/kg 1日1回5日間腹腔内投与) では, 臓器内生菌数の減少がほとんど認められなかった。

表 5 免疫抑制モルモットにおける全身感染 (*S. apiospermum* H76.03)

| 薬物<br>(投与方法)           | 投与量<br>(mg/kg) | 生存数   | 臓器内生菌数 (平均 log <sub>10</sub> CFU/g ± 標準偏差) |               |                |                |                |
|------------------------|----------------|-------|--------------------------------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
|                        |                |       | 脳                                          | 肺             | 肝臓             | 腎臓             | 脾臓             |
| ボリコナゾール<br>(1日2回経口)    | 10             | 11/11 | <0.08 ***                                  | <0.63 *       | 2.20 ± 0.81 ** | <0.84 **       | 3.16 ± 0.70 ** |
|                        | 5              | 9/11  | 0.61 ± 0.39 **                             | 0.76 ± 0.56 * | 2.42 ± 0.68 *  | 0.95 ± 0.55 ** | 3.36 ± 0.69 ** |
|                        | 1              | 7/11  | 2.85 ± 1.36                                | 1.47 ± 0.88   | 2.85 ± 0.72    | 2.06 ± 0.84    | 4.09 ± 0.95    |
| イトラコナゾール<br>(1日2回経口)   | 10             | 4/11  | <2.66                                      | <1.30         | 2.62 ± 0.72    | 2.05 ± 0.91    | 3.66 ± 1.14    |
|                        | 5              | 4/11  | 3.33 ± 1.05                                | 1.26 ± 0.95   | 2.93 ± 0.77    | 2.15 ± 0.85    | 4.37 ± 0.59    |
|                        | 1              | 1/6   | 3.53 ± 0.77                                | 0.63 ± 0.30 * | 2.43 ± 0.26    | 2.24 ± 0.51    | 3.80 ± 0.38    |
| アムホテリシン B<br>(1日1回腹腔内) | 2.5            | 3/10  | <2.09                                      | 1.53 ± 1.30   | 2.84 ± 1.01    | 1.67 ± 0.74 *  | 4.62 ± 0.90    |
| 対照                     | 0              | 5/11  | 3.60 ± 1.24                                | 1.50 ± 0.89   | 3.07 ± 0.51    | 2.48 ± 0.73    | 4.34 ± 0.56    |

対照群との比較：\* = P<0.05, \*\* = P<0.01, \*\*\* = P<0.001 (対応のない t 検定)

(出典；DI/002/ , Table 3 から抜粋)

以上の非臨床試験成績より, ヒトにおける, スケドスポリウム属による真菌血症 (播種性真菌症) 及び脳真菌症に対して, 臨床効果が期待できると考えられる。

## (c) 臨床における知見

臨床試験評価資料において、スケドスポリウム症の症例は外国における治験No 150-309/604 より得られた 10 例のみである。これら 10 例の詳細を表 6 に示す。

表 6 治験No 150-309/604 におけるスケドスポリウム症の一覧(MITT)

| 被験者 ID  | 性別 | 年齢 | 基礎疾患 | 感染部位 | 菌名                                           | MIC(μg/mL) | 総合効果            |
|---------|----|----|------|------|----------------------------------------------|------------|-----------------|
| GGGGGB* | 男  | 5□ | 腎移植  | 皮下   | <i>S. apiospermum</i>                        | 0.25       | 治癒              |
| GGGGGC* | 男  | 6□ | 肺移植  | 脳    | <i>S. apiospermum</i>                        | 0.125      | 悪化              |
| GGGGGE* | 男  | 2□ | ALL  | 播種性  | <i>S. prolificans</i>                        | 4          | 悪化              |
| GGGGGF* | 男  | 2□ | ALL  | 血液   | <i>S. prolificans</i>                        | 4          | 悪化              |
| GGGGGG* | 男  | 7□ | AML  | 皮下   | <i>Scedosporium</i> sp.                      | N/A        | 改善              |
| GGGGGH* | 女  | 2□ | 肺移植  | 脳    | <i>S. apiospermum</i>                        | 0.25       | 悪化              |
| GGGGGI* | 男  | 3□ | 外傷   | 皮下・脳 | <i>S. apiospermum</i>                        | 0.25       | — <sup>a)</sup> |
| GGGGGM* | 男  | 5□ | リンパ腫 | 脳    | <i>S. apiospermum</i>                        | N/A        | 悪化              |
| GGGGGV* | 男  | 3□ | AML  | 肺    | <i>S. apiospermum</i>                        | 0.125      | 悪化              |
| GGGGGO* | 女  | 4□ | CML  | 肺    | <i>Pseudallescheria boydii</i> <sup>b)</sup> | 0.125      | 改善              |

CTD 2.5.4 p69 表 35 より引用

a) 治験責任医師による判定がなく、無効として取り扱った。

b) *S. apiospermum* の有性生殖型

10 例中 3 例に臨床効果が確認されているが、これらの中には、効能・効果（案）に含まれる、脳真菌症及び真菌血症（播種性真菌症）の有効例は含まれていない。

ボリコナゾールは脳・髄液移行に優れた薬剤であり、脳アスペルギルス症に対して治験No 150-307/602, 150-309/604 でそれぞれ 1/2, 4/12 の有効性成績が得られている<sup>注1)</sup>ことから、脳スケドスポリウム症に対しても臨床効果が期待できる。

また、ボリコナゾールは十分な血漿中濃度が静注及び腸管吸収により得られ、また、カンジダ血症に対して治験No A1501001, 150-309/604 及び 150-608（中間成績）でそれぞれ 1/2, 11/21 及び 23/31 の有効性成績が得られている<sup>注2)</sup>ことから、スケドスポリウム血症（播種性スケドスポリウム症）に対しても臨床効果が期待できる。

以下では、ボリコナゾールにより治療が成功した脳スケドスポリウム症、スケドスポリウム血症（播種性スケドスポリウム症）の症例を提示した。

## a) 脳スケドスポリウム症

脳スケドスポリウム症をボリコナゾールで治療し、臨床効果が確認された症例は 2 文献で報告されている。以下では、その要約を示す。

注1) CTD 1.8.2 (1) 3) 臨床試験有効性成績の項参照。

注2) CTD 1.8.2 (1) 3) 臨床試験有効性成績の項参照。

Thomas J. Walsh et al, *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002; 21: 240-248

本文献は、小児のアスペルギルス症及びスケドスポリウム症をボリコナゾールで治療した成績の報告である。脳スケドスポリウム症（文献上 CNS と記載されており、脳～髄膜の感染と考えられる）5 例中、治癒 1 例、改善 2 例であり、全体として 60% (3/5) の有効率であった。

Mark A. Nesky et al, *Clinical Infectious Disease* 2000; 31: 673-677

本文献は、ボリコナゾールにより治療成功した、脳スケドスポリウム症 (*Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum* の有性生殖型) による脳膿瘍) の 1 例報告である。

症例は腎移植後の免疫抑制剤投与中の 59 歳 男性であった。頭部 CT 所見及び膿瘍ドレナージの培養結果から、確定診断に至っている。開頭ドレナージ後、アムホテリシン B リボソーム製剤で治療開始されたが、神経所見等の臨床症状は悪化した。その後、ミコナゾール注射剤による治療に変更し、臨床症状の悪化は見られなくなった。しかしながら 2 日間の治療で薬剤の在庫が尽きたため、イトラコナゾール経口剤による治療に変更した。その結果、臨床症状は再度悪化し始め、また、画像所見上も悪化が認められた。次に、ボリコナゾール注射剤による治療に移行した。その結果、神経所見の改善が認められ、また、ボリコナゾール開始後 14 日目の画像所見では、膿瘍の悪化は認められなかった。その後 2 回目の開頭ドレナージが施行され、さらに 14 日間ボリコナゾール注射剤による治療を実施した。その後、長期にわたる経口ボリコナゾール治療に移行している。ボリコナゾール治療を開始して 12 ヶ月後の時点で、臨床所見および MRI 所見とも、脳膿瘍は認められないため、治療は終了した。

なお、本 *Pseudallescheria boydii* に対するボリコナゾールとミコナゾールの MIC は不明であり、アムホテリシン B、イトラコナゾールの MIC はそれぞれ、 $>16$ ,  $0.25 \mu\text{g/mL}$  であった。

#### b) 播種性スケドスポリウム症

播種性スケドスポリウム症をボリコナゾールで治療し、臨床効果が確認された症例は 4 文献で報告されている。以下では、その要約を示す。

Thomas J. Walsh et al, *Pediatric Infectious Disease Journal* 2002; 21: 240-248

本文献は、1) 脳スケドスポリウム症で述べた小児での報告と同じものである。播種性スケドスポリウム症は 1 例で、本症例の臨床効果は治癒であった。

Corrado Girmenia et al, *Journal of Clinical Microbiology* 1998; 36: 1436-1438

本文献は、ボリコナゾール治療により効果が認められた播種性スケドスポリウム症の 1 例報告である。

症例は化学療法不応の急性骨髄性白血病を基礎疾患に有する 25 歳の男性であった。抗菌剤不応の発熱及び複数の顔面皮膚病変が初発所見の播種性スケドスポリウム症である。鼻粘膜ぬぐい液及び皮膚病変の培養から、原因真菌は *Scedosporium apiospermum* であることが判明した。さらに、CT 所見から、*Scedosporium apiospermum* は、副鼻腔、肺、肝臓、脾臓、膵臓にも播種していることが判明した。アムホテリシン B リボソーム製剤で 7 日間治療したが、解熱せず、また、皮

膚病変の悪化が認められたため、ボリコナゾール注射剤による治療に移行した。ボリコナゾールによる治療開始から数日で解熱し、また、皮膚病変の改善も認められ、治療は著効した。しかしながら、ボリコナゾールによる治療開始から約1ヵ月後、消化管穿孔が原因と推測される消化管出血により死亡した。

なお、本 *Scedosporium apiospermum* に対するボリコナゾール、アムホテリシン B の MIC はそれぞれ、0.25, 4 µg/mL であった。

Patricia Munoz et al, Clinical infectious Disease 2000; 31: 1499-1501

本文献は、ボリコナゾール治療により効果が認められた播種性スケドスポリウム症の1例報告である。

症例は重度の喘息のため低用量のステロイド治療管理下にある75歳の女性であった。熱発、胸痛、咯血、白血球数増加、胸部CT異常所見が認められ、病変組織の培養から、*Scedosporium apiospermum* による感染症であることが判明した。その後さらに真菌は播種し、多数の皮膚病変も出現している。イトラコナゾールによる7日間の治療では解熱せず、さらに胸部CT所見も悪化した。したがって、ボリコナゾールによる治療（注射剤40日間治療の後、経口剤63日間治療へスイッチした）に変更された。治療開始から数日で臨床症状、皮膚病変、胸部画像所見は著しく改善しはじめた。治療開始から8ヵ月の時点で、スケドスポリウム症は再発していない。

なお、本 *Scedosporium apiospermum* に対するボリコナゾール、イトラコナゾールの MIC はそれぞれ、0.12, 2 µg/mL であった。

B.P Howden et al, European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Disease 2003; 22: 111-113

本文献は、ボリコナゾールとテルビナフィンの併用治療により効果が認められた播種性スケドスポリウム症の1例報告である。

症例は多発性骨髄腫に対して化学療法の後、ミニ移植（nonmyeloablative BMT）を受けた53歳の女性であった。右眼球の突出、MRI上認められる副鼻腔病変、熱発が初発症状である。外科的に病変を3回減圧し、病変組織の培養から *Scedosporium prolificans* による感染症であることが判明した。本症は、イトラコナゾールによる治療と外科的減圧にて、一旦は軽快して治療を終了している。その後、真菌は播種し、*Scedosporium prolificans* による腰椎～仙椎の椎間板・骨髄炎、肝動瘤を形成している。これらに対して、イトラコナゾールとテルビナフィン併用による治療では十分な効果は得られなかった。その後、経口ボリコナゾールとテルビナフィンによる併用治療に移行した。15ヵ月の経口ボリコナゾールとテルビナフィン併用治療で、腰痛は認められるものの神経所見は消失し、MRI所見上特に変化はなく、また、炎症所見も正常範囲内であった。

なお、本 *Scedosporium prolificans* に対するボリコナゾール、テルビナフィン、イトラコナゾールの MIC はそれぞれ、2, 4, >16 µg/mL であった。また、テルビナフィンとボリコナゾールの併用で相乗効果が認められ、併用時の MIC はボリコナゾール：0.008 µg/mL, テルビナフィン：0.5 µg/mL であった。

**(d) 結論**

スケドスポリウム症は国内外ともに極めて稀な疾患である。しかしながら既存薬では十分な臨床効果が得られず、新たな薬剤が必要とされている。非臨床における知見及び少数例ながら、以上の脳スケドスポリウム症及び播種性スケドスポリウム症の臨床文献報告から、ボリコナゾール効能・効果（案）における「スケドスポリウム属による脳真菌症及び真菌血症」は妥当と判断している。

**5) 効能・効果（案）**

効能・効果（案）を以下に示す。本剤の有効性・安全性プロファイルを考慮すると、深在性真菌症のうちでも特に、重症又は難治性真菌感染症治療に本剤を投与した場合、得られるベネフィットはリスクを上回り、臨床的有用性は極めて高いと考えられる。

したがって効能・効果（案）には本剤の対象が重症又は難治性真菌症である旨を明示した。

また、カンジダ感染の治療については、米国及び EU の添付文書の記載内容を参考にし、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に使用する旨、〈効能・効果に関連する使用上の注意〉（案）に追記した。

食道カンジダ症に関しては、注射剤の使用経験がないため、注射剤の効能・効果（案）から除外した。

**経口剤****効能・効果（案）**

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症，肺アスペルギローマ，慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症，食道カンジダ症，カンジダ腹膜炎，気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎，肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

**〈効能・効果に関連する使用上の注意〉（案）**

1. カンジダ感染の治療については，他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。

**注射剤****効能・効果（案）**

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症，肺アスペルギローマ，慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症，カンジダ腹膜炎，気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎，肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

**〈効能・効果に関連する使用上の注意〉（案）**

1. カンジダ感染の治療については，他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。

## (2) 用法・用量（案）及びその設定根拠

## 用法・用量（案）

経口剤の用法・用量（案）

通常，成人（体重 40 kg 以上）にはボリコナゾールとして初日に 1 回 300 mg を 1 日 2 回，2 日目以降は 1 回 150 mg 又は 1 回 200 mg を 1 日 2 回食間投与する。なお，症状に応じて又は効果不十分の場合には，増量できるが，初日投与量の上限は 1 回 400 mg 1 日 2 回，2 日目以降投与量の上限は 1 回 300 mg 1 日 2 回までとする。

また，体重 40 kg 未満の患者には，ボリコナゾールとして初日は 1 回 150 mg を 1 日 2 回，2 日目以降は 1 回 100 mg を 1 日 2 回食間投与する。なお，症状に応じて又は効果不十分の場合には 2 日目以降投与量を 1 回 150 mg 1 日 2 回まで増量できる。

注射剤の用法・用量（案）

通常，成人にはボリコナゾールとして初日は 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回，2 日目以降は 1 回 3 mg/kg 又は 1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

経口剤の用法・用量に関連する使用上の注意（案）に関する記述

経口投与が可能な患者，注射剤から投与を開始し経口投与が可能となった患者及び腎機能障害のある患者で注射剤の投与ができない患者に対しては，錠剤を使用すること。

用法・用量に関連する使用上の注意（案）でのスイッチ投与に関する記述

注射剤からボリコナゾールの投与を開始した患者において，経口投与可能であると医師が判断した場合は，錠剤に切り替えることができる。

用法・用量に関連する使用上の注意（案）での維持投与量の調整に関する記述

投与期間中は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。（「その他の注意」の項参照）

その他の注意での血中濃度モニタリングと維持投与量調整に関する記述

外国人患者において，ボリコナゾールの血中濃度と肝機能検査値異常発現率の間に統計的に有意な関連性が認められた。日本人健康成人においては，肝機能障害が発生した症例で，かつ，血中濃度が測定されていた症例の血中濃度トラフ値はいずれも  $4.5 \mu\text{g/mL}$  以上であった。また，国内臨床試験では有効性及び安全性に応じた投与量の調整に加え，目安としてトラフ血中濃度が  $4.5 \mu\text{g/mL}$  以上の場合，必要に応じて投与量を減量する血中濃度モニタリングを実施した。国内外の臨床試験データからは肝機能検査値異常の出現を予測する血中濃度の閾値は認められていない。

上記の用法用量（案）は，国内及び外国臨床試験成績に基づいて設定した。

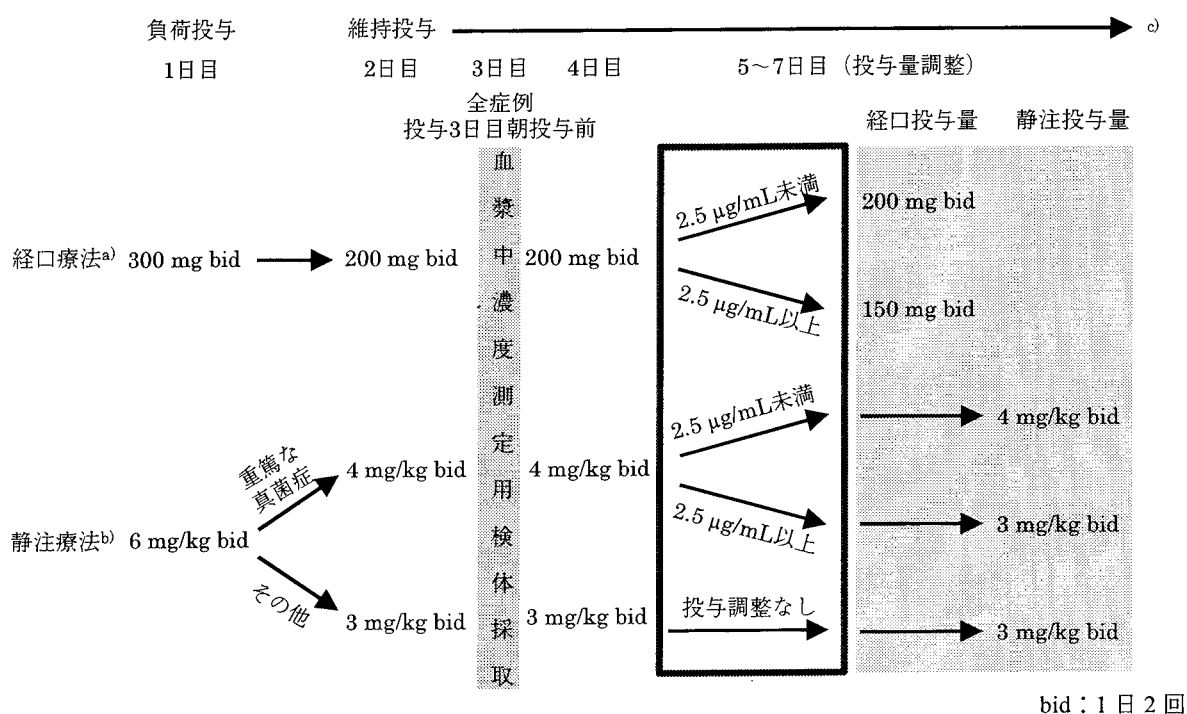
以下では，1) 2 日目以降の維持投与量設定根拠，2) 初日負荷投与量設定根拠，3) 注射剤から経口剤へのスイッチ投与の根拠，4) 体重 40 kg 未満での経口剤投与量の調整の根拠，5) 初期維持投与量開始後の投与量の調整法の根拠，6) 投与期間，7) 食間投与の順で論じる。また，参考として最後に 8) 外国における承認用法・用量を提示した。

## 1) 2日目以降の維持投与量について

(a) 国内第3相試験（治験No. A1501001）で用いられた用法・用量と有効性・安全性の解析

## a) 治験実施計画書に規定された用法・用量

国内第3相試験では以下に示す用法・用量を治験実施計画書で規定した。



- a) 体重が40 kg未満の場合は、1日目の負荷投与を150 mg 1日2回、2日目以降の維持投与を100 mg 1日2回とした。
- b) 静注療法を3日間行った後、治験責任医師により経口療法が可能と判断された被験者においては、静注療法から経口療法への切り替え（スイッチ療法）を可能とした。その場合の経口投与は、静注療法時の3日目の血漿中ポリコナゾール濃度に応じて、2.5 µg/mL未満の場合は200 mg 1日2回、2.5 µg/mL以上の場合は150 mg 1日2回とした。
- c) 2日目以降に経口剤200 mg 1日2回及び、注射剤4 mg/kg 1日2回を選択された被験者については第3日目の血中濃度に応じて投与量を調整して「初期維持投与量」を決定した。原則として全ての被験者について、経口200 mg 1日2回、経口150 mg 1日2回、経口100 mg 1日2回（体重40 kg未満）、注射剤4 mg/kg 1日2回、注射剤3 mg/kg 1日2回のいずれかの「初期維持投与量」が5～7日目までには決定された。その後、有効性・安全性に加えて血中濃度を目安（トラフ値で4.5 µg/mLを目安）にして84日目まで、治験責任医師の判断で維持投与量は適宜増減できるものとした。ただし、経口剤の上限は300 mg 1日2回、注射剤の上限は4 mg/kg 1日2回とした。下限は設定しなかった。

治験実施計画書作成時、有効性上の必要最低血中濃度の目安を、主要真菌に対するMICを上回る1 µg/mLとした。安全性上の最高血中濃度の目安を6 µg/mL（トラフ値で約4.5 µg/mLに相当）とした。これは、治験実施計画書作成時に外国における第1相試験（治験No. 150-230）から最高血中濃度が6 µg/mLを超えると肝機能検査値異常発現頻度が上昇する可能性が示唆されたためである。

健康被験者でのポピュレーション PK 解析データに基づくシミュレーションでは、上記の用

法・用量で本剤を投与すると、本剤の主要代謝酵素である CYP2C19 の遺伝子型にかかわらず、全ての被験者で最低血中濃度は 1 µg/mL を上回り、最高血中濃度は 6 µg/mL を下回ると推定された。

また、深在性真菌症は重篤な疾患であるため、負荷投与を行うことにより早期に血中濃度を定常状態にすることが重要と考えられた。したがって、日本人における体重や第 1 相試験での忍容性を考慮した上で、第 1 日目の負荷投与には経口剤 1 回 300 mg 1 日 2 回（体重 40 kg 未満の場合は 150 mg 1 日 2 回）、注射剤 1 回 6 mg/kg 1 日 2 回を用いた。

以上の用法・用量を用いると、初日負荷投与により早期に血中濃度は定常状態に達し、また、3 日目の血中濃度に基づき 5～7 日目までに決定される「初期維持投与量」のその後の反復投与により、血中濃度は治験期間を通して CYP2C19 の遺伝子型にかかわらず 1 µg/mL から 6 µg/mL の間に維持できると推定された。

5～7 日目に「初期維持投与量」が決定されてからは、有効性・安全性に加えて血中濃度を目安にして、治験責任医師の判断で投与量を適宜増減できるものとした。血中濃度の目安として、トラフ血中濃度が 4.5 µg/mL 以上の場合は、必要に応じて投与量を減量することとした。

深在性真菌症の治療は通常長期に及ぶため、最長投与期間は 12 週間までとした。

#### b) 実際に用いられた用法・用量の解析

本試験では固定した用量が用いられたのではなく、被験者ごとに有効性・安全性に加え、血中濃度に応じて投与量が適宜調整された。国内第 3 相試験で実際に用いられた用法・用量を以下に示す。経口剤は体重 40 kg 以上及び 40 kg 未満で異なる用量を用いたため、解析結果は体重別に分けて提示する。また、CYP2C19 遺伝子多型は、血中濃度を規定する重要な因子のひとつであるため、可能な限り層別して解析結果を提示する。

100 例の症例ごとの投与量の推移（投与量調整時はその理由や血中濃度に関する情報を含む）、CYP2C19 遺伝子型、体重、年齢、性別、DRC（データレビュー委員会）による最終診断名、DRC による総合効果を含む詳細な一覧表は 2.7.3 項付録に添付した。

#### 体重 40 kg 以上の患者

体重 40 kg 以上の患者 86 例について、2 日目から 5～7 日目までに用いられた 1 回用量、及び 3 日目の血中濃度に応じて 5～7 日目に決定された初期維持投与量（1 回用量）を表 7 に示す。また、初期維持投与量決定以降の平均 1 回投与量を表 8 に示す。

5～7 日目に決定された初期維持投与量としては、3 日目の血中濃度に基づく調整の結果、150 mg 1 日 2 回及び 3 mg/kg 1 日 2 回が選択された患者が多かった。また、初期維持投与量決定以降の投与量の調整の結果、EM 及び HEM では同量を継続、あるいは増量する傾向、PM では減量する傾向が認められた。

表 7 体重 40 kg 以上の患者において選択された初期維持投与量 (N=86)

| 1 回投与量       | 2 日目から 5~7 日目 (例数) |     |    |    |    | 5~7 日目の初期維持投与量決定時 <sup>a)</sup> (例数) |     |    |    |    |
|--------------|--------------------|-----|----|----|----|--------------------------------------|-----|----|----|----|
| CYP2C19 遺伝子型 | EM                 | HEM | PM | 不明 | 計  | EM                                   | HEM | PM | 不明 | 計  |
| 経口 300 mg    | 0                  | 0   | 0  | 0  | 0  | 1                                    | 0   | 0  | 0  | 1  |
| 経口 250 mg    | 0                  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0                                    | 0   | 0  | 1  | 1  |
| 経口 200 mg    | 16                 | 23  | 10 | 5  | 54 | 3                                    | 13  | 1  | 1  | 18 |
| 経口 150 mg    | 0                  | 0   | 0  | 0  | 0  | 12                                   | 6   | 8  | 4  | 30 |
| 経口 100 mg    | 1                  | 0   | 0  | 0  | 1  | 1                                    | 2   | 1  | 0  | 4  |
| 注射 4 mg/kg   | 5                  | 5   | 1  | 5  | 16 | 2                                    | 1   | 0  | 0  | 3  |
| 注射 3.5 mg/kg | 0                  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0                                    | 1   | 0  | 0  | 1  |
| 注射 3 mg/kg   | 5                  | 4   | 4  | 2  | 15 | 6                                    | 6   | 3  | 5  | 20 |
| 注射 2 mg/kg   | 0                  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0                                    | 1   | 1  | 1  | 3  |
| 合計           | 27                 | 32  | 15 | 12 | 86 | 25                                   | 30  | 14 | 12 | 81 |

2.7.3.付録(1)Table 5.1 より引用

a)86 例中, 5 例は 5~7 日までに投与を終了・中止した。

表 8 体重 40 kg 以上の患者における初期維持投与量決定以降の平均 1 回投与量(N=81)

|    | 例数               | 投与量          |              | 投与量 (中央値)    |              |              |              |              |
|----|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|    |                  | 最小           | 最大           | EM           | HEM          | PM           | 不明           | 全体           |
| 注射 | 28 <sup>a)</sup> | 1.6<br>mg/kg | 4.0<br>mg/kg | 3.0<br>mg/kg | 3.0<br>mg/kg | 2.6<br>mg/kg | 3.0<br>mg/kg | 3.0<br>mg/kg |
| 経口 | 66 <sup>a)</sup> | 57.7<br>mg   | 300.0<br>mg  | 150.0<br>mg  | 200.0<br>mg  | 108.9<br>mg  | 150.0<br>mg  | 150.0<br>mg  |

2.7.3.付録(1)Table 5.2 より引用

a)初期維持投与量決定時には注射剤であった 27 例中 12 例は, その後経口剤へスイッチした。また, 初期維持投与量決定時には経口剤であった 54 例中 1 例は, その後注射剤へスイッチした。

### 体重 40 kg 未満の患者

体重 40 kg 未満の患者 14 例について, 2 日目から 5~7 日目までに用いられた 1 回用量, 及び 3 日目の血中濃度に応じて 5~7 日目に決定された初期維持投与量 (1 回用量) を表 9 に示す。また, 初期維持投与量決定以降の平均 1 回投与量を表 10 に示す。

初期維持投与量として 100 mg 1 日 2 回及び 3 mg/kg 1 日 2 回が多くの場合選択された。

表 9 体重 40 kg 未満の患者において選択された初期維持投与量 (N=14)

| 1 回投与量       | 2 日目から 5~7 日目 (例数) |     |    |    |    | 5~7 日目の初期維持投与量決定時 <sup>a)</sup> (例数) |     |    |    |    |
|--------------|--------------------|-----|----|----|----|--------------------------------------|-----|----|----|----|
| CYP2C19 遺伝子型 | EM                 | HEM | PM | 不明 | 計  | EM                                   | HEM | PM | 不明 | 計  |
| 経口 200 mg    | 0                  | 1   | 0  | 0  | 1  | 0                                    | 0   | 0  | 0  | 0  |
| 経口 150 mg    | 0                  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0                                    | 0   | 0  | 1  | 1  |
| 経口 100 mg    | 0                  | 4   | 1  | 2  | 7  | 1                                    | 3   | 0  | 1  | 5  |
| 経口 50 mg     | 0                  | 0   | 0  | 0  | 0  | 0                                    | 1   | 0  | 0  | 1  |
| 注射 4 mg/kg   | 1                  | 1   | 1  | 0  | 3  | 0                                    | 1   | 0  | 0  | 1  |
| 注射 3 mg/kg   | 0                  | 2   | 1  | 0  | 3  | 0                                    | 2   | 1  | 0  | 3  |
| 合計           | 1                  | 8   | 3  | 2  | 14 | 1                                    | 7   | 1  | 2  | 11 |

2.7.3.付録(1)Table 5.1 より引用

a) 14 例中, 3 例は 5~7 日までに投与を終了・中止した。