

審議結果報告書

平成 26 年 9 月 11 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、同 200mg 静注用、同ド
ライシロップ 2800mg
[一 般 名] ポリコナゾール
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 25 日

[審議結果]

平成 26 年 9 月 5 日に開催された医薬品第二部会において、ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、同 200mg 静注用の一部変更承認申請並びにブイフェンドド
ライシロップ 2800mg の承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛
生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。また、ブイフェンドドライシロップ
2800mg について、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特
定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

該当箇所	訂正前	訂正後
29 頁、図 4		<p>静脈内投与後定常状態 経口投与後定常状態</p>
30 頁、図 5		<p>静脈内投与後定常状態 経口投与後定常状態</p>

(下線部追記)

審査報告書

平成 26 年 8 月 26 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、②ブイフェンド 200mg 静注用、③ブイフェンドドライシロップ 2800mg
[一 般 名]	ポリコナゾール
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 25 日
[剤形・含量]	①1 錠中にポリコナゾール 50mg 又は 200mg を含有する錠剤 ②1 バイアル中にポリコナゾール 200mg を含有する注射剤 ③1 瓶 (42g) 中にポリコナゾール 2800mg を含有するドライシロップ剤
[申請区分]	①② (6) 新用量医薬品 ③ (6) 新用量医薬品、(8 の 2) 剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 8 月 26 日

- [販 売 名] ①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、②ブイフェンド 200mg 静注用、③ブイフェンドドライシロップ 2800mg
- [一 般 名] ボリコナゾール
- [申 請 者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 平成 25 年 10 月 25 日
- [審査結果]

提出された資料から、小児の重症又は難治性真菌感染症に対する本薬の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] ①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、③ブイフェンドドライシロップ 2800mg
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
- ②ブイフェンド 200mg 静注用
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
- (変更なし)

- [用法・用量] ① ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg
- ・成人（体重 40kg 以上）
通常、ボリコナゾールとして初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。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 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。
 - ・成人（体重 40kg 未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mgを1日2回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回150mg1日2回まで増量できる。

・小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。

ただし、1回350mg1日2回を上限とする。

・小児（12歳以上で体重50kg以上）

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg1日2回まで増量できる。

② ブイフェンド200mg 静注用

・成人

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

・小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回9mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8mg/kgを1日2回点滴静注する。

なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する。

・小児（12歳以上で体重50kg以上）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。

③ ブイフェンドドライシロップ2800mg

・成人（体重40kg以上）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間に経口投与する。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400mg1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg1日2回までとする。

・成人（体重40kg未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mgを1日2回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回150mg1日2回まで増量できる。

・小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。

ただし、1回350mg1日2回を上限とする。

・小児（12歳以上で体重50kg以上）

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg1日2回まで増量できる。

（下線部変更）

審査報告 (1)

平成 26 年 7 月 25 日

I. 申請品目

[販売名]	①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、②ブイフェンド 200mg 静注用、③ブイフェンドドライシロップ 2800mg
[一般名]	ポリコナゾール
[申請者名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 10 月 25 日
[剤形・含量]	①1 錠中にポリコナゾール 50mg 又は 200mg を含有する錠剤 ②1 バイアル中にポリコナゾール 200mg を含有する注射剤 ③1 瓶 (42g) 中にポリコナゾール 2800mg を含有するドライシロップ剤
[申請時効能・効果]	①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、③ブイフェンドドライシロップ 2800mg 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 ②ブイフェンド 200mg 静注用 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 (変更なし)
[申請時用法・用量]	①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg 通常、成人 (体重 40kg 以上) にはポリコナゾールとして初日に 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg 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 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。 また、体重 40kg 未満の患者には、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg 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 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。

通常、2歳以上12歳未満の小児及び12歳以上15歳未満で体重50kg未満の小児には維持投与として1回9mg/kg（ポリコナゾールとして）を1日2回食間投与する。ただし、1回350mg1日2回を上限とする。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（初期最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ増量又は減量する）。

また、12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児には維持投与として1回200mg（ポリコナゾールとして）を1日2回食間投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg1日2回まで増量できる。

②ブイフェンド200mg 静注用

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

通常、2歳以上12歳未満の小児及び12歳以上15歳未満で体重50kg未満の小児にはポリコナゾールとして初日は1回9mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8mg/kgを1日2回点滴静注する。

なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する。

また、12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児にはポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。

③ブイフェンドドライシロップ2800mg

通常、成人（体重40kg以上）にはポリコナゾールとして初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mg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400mg1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg1日2回までとする。

また、体重40kg未満の患者には、ポリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mg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日目以降の投与量を1回150mg1日2回まで増量できる。

通常、2歳以上12歳未満の小児及び12歳以上15歳未満で体重50kg未満の小児には維持投与として1回9mg/kg（ポリコナゾールとして）を1日2回食間投与する。ただし、1回350mg1日2回を上限とする。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（初期最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ増量又は減量する）。

また、12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児には維持投与として1回200mg（ポリコナゾールとして）を1日2回食間投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg1日2回まで増量できる。

（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、「ブイフェンドドライシロップ 2800mg」については、剤形追加に係る医薬品としても申請されており、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。本報告書では新用量に係る事項のみを記載するが、機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ポリコナゾール（以下、「本薬」）は、英国ファイザー社中央研究所で創製されたトリアゾール系抗真菌薬であり、真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールの生合成における真菌チトクロム P450 依存 14- α -ステロールデメチラーゼを阻害することにより抗真菌活性を示す。本邦では、ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg 及び同 200mg 静注用が 2005 年に成人の重症又は難治性真菌感染症を効能・効果として承認されている。

本薬の成人の効能・効果に含まれる侵襲性アスペルギルス症、カンジダ血症等の深在性真菌症は致命的な疾患であり、本邦では、小児の適応を有する抗真菌薬は限られており、本薬は広域の抗真菌活性を有することから、本薬の小児適応の開発が日本小児感染症学会より要望された。厚生労働省の第 3 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、本薬の小児適応は「医療上の必要性が高い」と評価され、2010 年 5 月に厚生労働省より申請者に対し開発要請がなされた（2010 年 5 月 21 日付 医政研発 0521 第 1 号・薬食審査発 0521 第 1 号）。また、低年齢児及び高齢者では錠剤の服用が困難である場合が想定されること、並びに小児における申請用法・用量は体重あたりの用量であることから、用量調節が可能な製剤としてドライシロップ剤が開発された。

今般、易感染状態の日本人小児患者に対する薬物動態試験（A1501096 試験）が実施され、本薬の薬物動態が成人と小児で類似していることが確認されたこと等を根拠として、小児適応及びドライシロップ剤の剤形追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、海外では、本薬を含有する製剤は、2014 年 6 月現在、侵襲性アスペルギルス症等の深在性真菌症の治療薬として 103 の国及び地域で販売されており、このうち、小児適応は欧州等 79 以上、ドライシロップ剤は 49 以上の国及び地域で承認されている。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていないものの、特定使用成績調査及び国内外の公表文献における国内外臨床分離株の本薬に対する感受性に関する情報が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 国内及び海外臨床分離株の感受性について

特定使用成績調査において国内成人由来臨床分離株の本薬に対する感受性が検討された（20 年 月～20 年 月、20 年 月～20 年 月、20 年 月～20 年 月の計 3 回）。本薬に対する感受性は、Clinical and Laboratory Standards Institute（以下、「CLSI」）の M38-A 法 [糸状菌 (*Aspergillus* 属、*Fusarium* 属、*Scedosporium* 属及び *Scopulariopsis* 属)] 又は M27-A2 法 [酵母様真菌 (*Candida* 属、

Cryptococcus 属及び *Trichosporon* 属] に準じた微量液体希釈法により測定された。得られた結果及び初回承認時 (2005 年) の国内感受性試験における最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration : 以下、「MIC」) は表 1 のとおりであった。

表 1 特定使用成績調査及び初回承認時における国内臨床分離株の本薬に対する感受性

菌種	調査年度	株数	MIC (µg/mL)	
			範囲	MIC ₉₀ 値
<i>Aspergillus fumigatus</i> (<i>A. fumigatus</i>)	2005 (初回承認)	10	—	0.5
	2006 ~ 2007	25	≤0.03 - 0.25	0.25
	2008 ~ 2009	25	0.125 - 0.25	0.25
	2010 ~ 2011	25	0.06 - 0.25	0.125
<i>A. fumigatus</i> 以外の <i>Aspergillus</i> spp.	2005 (初回承認)	8 ^{a, c)}	0.25 - 1	—
<i>Aspergillus flavus</i> (<i>A. flavus</i>)	2006 ~ 2007	25	≤0.03 - 0.125	0.125
	2008 ~ 2009	25	0.06 - 0.5	0.25
	2010 ~ 2011	25	≤0.03 - 0.5	0.125
<i>Aspergillus niger</i> (<i>A. niger</i>)	2006 ~ 2007	24	≤0.03 - 1	0.25
	2008 ~ 2009	25	≤0.03 - 0.25	0.25
	2010 ~ 2011	25	≤0.03 - 1	0.25
<i>Aspergillus terreus</i> (<i>A. terreus</i>)	2006 ~ 2007	24	0.06 - 0.25	0.25
	2008 ~ 2009	25	≤0.03 - 0.5	0.25
	2010 ~ 2011	24	≤0.03 - 1	0.5
<i>Candida albicans</i> (<i>C. albicans</i>)	2005 (初回承認)	54	—	0.063
	2006 ~ 2007	50	≤0.03 - 0.125	0.06
	2008 ~ 2009	50	≤0.03 - 0.25	≤0.03
	2010 ~ 2011	49	≤0.03 - 0.125	0.06
<i>Candida glabrata</i> (<i>C. glabrata</i>)	2005 (初回承認)	25	—	0.5
	2006 ~ 2007	50	0.06 - 4	0.5
	2008 ~ 2009	50	≤0.03 - 2	0.5
	2010 ~ 2011	50	≤0.03 - 8	0.5
<i>Candida guilliermondii</i> (<i>C. guilliermondii</i>)	2005 (初回承認)	2 ^{e)}	0.125	—
	2006 ~ 2007	25	≤0.03 - 0.5	0.25
	2008 ~ 2009	21	≤0.03 - 1	0.125
	2010 ~ 2011	10	0.06 - 2	0.125
<i>Candida krusei</i> (<i>C. krusei</i>)	2005 (初回承認)	5 ^{e)}	0.25 - 1	—
	2006 ~ 2007	25	0.25 - 1	0.5
	2008 ~ 2009	25	0.06 - 1	1
	2010 ~ 2011	25	0.06 - 4	0.5
<i>Candida parapsilosis</i> (<i>C. parapsilosis</i>)	2005 (初回承認)	13	—	0.125
	2006 ~ 2007	25	≤0.03	≤0.03
	2008 ~ 2009	24	≤0.03 - 0.06	≤0.03
	2010 ~ 2011	25	≤0.03 - 2	0.06
<i>Candida tropicalis</i> (<i>C. tropicalis</i>)	2005 (初回承認)	12	—	0.063
	2006 ~ 2007	25	≤0.03 - >16	8
	2008 ~ 2009	25	≤0.03 - 16	0.25
<i>Candida lusitanae</i> (<i>C. lusitanae</i>)	2010 ~ 2011	24	≤0.03 - 0.25	≤0.03
	2006 ~ 2007	21	≤0.03	≤0.03
	2008 ~ 2009	25	≤0.03 - 0.06	≤0.03
<i>Cryptococcus neoformans</i> (<i>C. neoformans</i>)	2005 (初回承認)	16	—	0.25
	2006 ~ 2007	10	0.06 - 0.125	0.125
	2008 ~ 2009	10	≤0.03 - 0.125	0.06
	2010 ~ 2011	10	≤0.03 - 0.125	0.06

菌種	調査年度	株数	MIC (µg/mL)	
			範囲	MIC ₉₀ 値
<i>Fusarium</i> spp.	2005 (初回承認)	3 ^{b,c)}	2 - >8	—
	2005 ^{a)} ~ 2005 ^{a)}	10	2 - 8	8
	2005 ^{a)} ~ 2005 ^{a)}	4 ^{c)}	1 - 4	—
	2005 ^{a)} ~ 2005 ^{a)}	8 ^{c)}	0.5 - >16	—
<i>Scedosporium apiospermum</i> (<i>S. apiospermum</i>)	2005 (初回承認)	4 ^{c)}	0.125 - 0.25	—
<i>Scedosporium</i> spp.	2005 ^{a)} ~ 2005 ^{a)}	6 ^{c)}	0.25 - 2	—
	2005 ^{a)} ~ 2005 ^{a)}	7 ^{c)}	0.125 - 2	—
	2005 ^{a)} ~ 2005 ^{a)}	4 ^{c)}	0.06 - 0.25	—
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	2005 (初回承認)	1 ^{c)}	0.5	—
<i>Trichosporon cutaneum</i>	2005 (初回承認)	5 ^{c)}	0.063 - 1	—

— : データなし

MIC : 糸状菌では当該菌株において完全な菌の発育阻止が認められる濃度、酵母様真菌では当該菌株において 50%以上の発育阻止が認められる濃度。

- a) *A. flavus* 5 株、*A. niger* 1 株及び *A. terreus* 2 株を含む。
b) *Fusarium oxysporum* 2 株、*Fusarium solani* 1 株を含む。
c) 株数が 10 株未満の場合、MIC 範囲のみ記載。

また、海外臨床分離株の本薬に対する感受性が CLSI の M38-A2 法 (*Aspergillus* 属) 又は M27-A3 法 (*Candida* 属) に準じた微量液体希釈法により測定された公表文献が提出され^{1, 2, 3)}、その概略は表 2 のとおりであった。

表 2 公表文献における海外臨床分離株の本薬に対する感受性

菌種	調査年度	株数	MIC (µg/mL)	
			範囲	MIC ₉₀ 値
<i>A. fumigatus</i>	2011 ¹⁾	71	0.25 - 1	0.5
<i>A. flavus</i> SC	2010~2011 ²⁾	19	0.5 - 2	1
<i>A. flavus</i>	2011 ¹⁾	10	0.5 - 1	1
<i>A. niger</i>	2011 ¹⁾	11	0.5 - 2	2
<i>A. terreus</i> SC	2010~2011 ²⁾	7	0.25 - 0.5	—
	2011 ¹⁾	6	0.5 - 1	—
<i>C. albicans</i>	2010~2011 ³⁾	127	0.03 - 0.125	0.125
	2011 ¹⁾	578	≤0.008 - 16	0.015
<i>C. glabrata</i>	2010~2011 ³⁾	9	0.06 - 4	—
	2011 ¹⁾	266	≤0.008 - 8	1
<i>C. guilliermondii</i>	2010~2011 ²⁾	19	0.03 - 2	1
	2010~2011 ³⁾	7	0.015 - 0.125	—
	2011 ¹⁾	8	0.06 - 1	—
<i>C. krusei</i>	2011 ¹⁾	45	0.12 - 2	0.5
<i>C. parapsilosis</i> complex	2010~2011 ³⁾	127	0.015 - 0.25	0.06
<i>C. parapsilosis</i>	2011 ¹⁾	262	≤0.008 - 0.5	0.03
<i>C. tropicalis</i>	2010~2011 ³⁾	72	0.03 - 1	1
	2011 ¹⁾	130	≤0.008 - 1	0.12
<i>C. lusitaniae</i>	2010~2011 ²⁾	55	0.007 - 0.5	0.03
	2011 ¹⁾	28	≤0.008 - 0.03	0.015
<i>C. neoformans</i>	2010~2011 ²⁾	84	0.007 - 0.12	0.06
	2011 ¹⁾	46	≤0.008 - 0.12	0.06

¹⁾ Pfaller MA et al, *J Clin Microbiol*, 51(8): 2608-2616, 2013

²⁾ Pfaller MA et al, *J Clin Microbiol*, 51(8): 2571-2581, 2013

³⁾ González GM et al, *J Antimicrob Chemother*, 68(12): 2847-2851, 2013

菌種	調査年度	株数	MIC (µg/mL)	
			範囲	MIC ₉₀ 値
<i>S. apiospermum</i>	2011 ¹⁾	3	0.12 - 0.5	—
<i>Trichosporon</i> spp.	2010~2011 ²⁾	5	0.06 - 0.12	—
	2011 ¹⁾	8 ^{a)}	0.03 - 0.5	—

SC : Species complex、— : データなし

MIC : 糸状菌では当該菌株において完全な菌の発育阻止が認められる濃度、酵母様真菌では当該菌株において 50%以上の発育阻止が認められる濃度。

a) *Trichosporon asahii* 3 株、*Trichosporon ovoides* 1 株及び種が不明の *Trichosporon* 属 4 株を含む。

国内臨床分離株では、初回承認時（2005 年）より *Aspergillus* 属、*Candida* 属及びその他の適応菌種で本薬に対する感受性に変化は認められなかった。また、国内外の臨床分離株の比較において、本薬に対する感受性に大きな差異は認められなかった。

2) 耐性頻度の経時変化について

各抗真菌薬に対する *Candida* 属の主要真菌の耐性⁴⁾ 頻度に関する国内外のサーベイランス報告⁵⁾ が提出され、その経時変化は表 3 のとおりであった。また、本邦の 11 施設において 2001~2005 年に収集された *A. fumigatus* (26 株) の本薬又はイトラコナゾールに対する耐性菌数 (耐性 : MIC \geq 4µg/mL⁶⁾) は、それぞれ 0 株及び 1 株であった。

表 3 公表文献における国内及び海外臨床分離株の本薬に対する耐性⁴⁾ 頻度

菌種	被験薬	国内			海外		
		調査年度	株数	耐性頻度 ^{a)}	調査年度	株数	耐性頻度 ^{a)}
<i>C. albicans</i>	FLCZ	2001~2002	326	2 (0.6)	2001	14,268	143 (1)
		2003	223	0	2003	20,576	288 (1.4)
		2005	333	0	2005	18,723	300 (1.6)
	本薬	2001~2002	326	2 (0.6)	2001	11,980	96 (0.8)
		2003	223	0	2003	20,570	226 (1.1)
		2005	333	0	2005	18,616	279 (1.5)
<i>C. glabrata</i>	FLCZ	2001~2002	131	5 (3.8)	2001	2,431	445 (18.3)
		2003	91	2 (2.2)	2003	3,993	675 (16.9)
		2005	107	8 (7.5)	2005	3,189	485 (15.2)
	本薬	2001~2002	131	4 (3.1)	2001	2,123	208 (9.8)
		2003	91	1 (1.1)	2003	3,991	459 (11.5)
		2005	107	2 (1.9)	2005	3,181	305 (9.6)
<i>C. guilliermondii</i>	FLCZ	2001~2002	4	0	2001	163	19 (11.7)
		2003	5	0	2003	263	21 (8)
		2005	8	0	2005	186	27 (14.5)
	本薬	2001~2002	4	0	2001	142	6 (4.2)
		2003	5	0	2003	259	12 (4.6)
		2005	8	0	2005	184	12 (6.5)
<i>C. krusei</i>	FLCZ	2001~2002	8	0	2001	544	383 (70.4)
		2003	7	4 (57.2)	2003	884	709 (80.2)
		2005	14	13 (93)	2005	678	537 (79.2)
	本薬	2001~2002	8	0	2001	474	38 (8)
		2003	7	0	2003	887	72 (8.1)
		2005	14	2 (14)	2005	683	54 (7.9)

⁴⁾ 耐性 : 2005 年に分離された国内臨床分離株については MIC \geq 4µg/mL、その他の臨床分離株は MIC \geq 2µg/mL

⁵⁾ 山口 英世, モダンメディア, 56(6): 119-138, 2010

⁶⁾ Pfaller et al, *J Clin Microbiol*, 46(8): 2568-2572, 2008

菌種	被験薬	国内			海外		
		調査年度	株数	耐性頻度 ^{a)}	調査年度	株数	耐性頻度 ^{a)}
<i>C. parapsilosis</i>	FLCZ	2001～2002	20	0	2001	1,501	63 (4.2)
		2003	27	0	2003	2,416	75 (3.1)
		2005	27	0	2005	1,588	67 (4.2)
	本薬	2001～2002	20	0	2001	1,205	23 (1.9)
		2003	27	0	2003	2,411	36 (1.5)
		2005	27	0	2005	1,577	30 (1.9)
<i>C. tropicalis</i>	FLCZ	2001～2002	57	1 (1.8)	2001	1,634	49 (3)
		2003	29	0	2003	2,504	125 (5)
		2005	46	2 (4)	2005	2,151	82 (3.8)
	本薬	2001～2002	57	1 (1.8)	2001	1,350	63 (4.7)
		2003	29	0	2003	2,490	167 (6.7)
		2005	46	1 (2)	2005	2,135	96 (4.5)
<i>C. lusitaniae</i>	FLCZ	2001～2002	6	1 (16.7)	2001	122	8 (6.6)
		2003	4	0	2003	212	5 (2.4)
		2005	4	0	2005	161	10 (6.2)
	本薬	2001～2002	6	0	2001	106	3 (2.8)
		2003	4	0	2003	211	4 (1.9)
		2005	4	0	2005	163	5 (3.1)

FLCZ：フルコナゾール

a) 耐性菌株数 (%)。耐性菌株数は、公表文献中の臨床分離株数と耐性頻度から算出。

<審査の概略>

(1) 小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性について

機構は、臨床試験成績及び公表文献等を基に、国内における小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性に関する情報をまとめ、国内における成人及び小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性の異同について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性に関する公表文献はなかったことから、国内の成人及び小児における本薬に対する感受性の異同を直接比較して説明することは困難と考える。しかしながら、① 成人及び小児における真菌感染症の原因菌種の異同、② 海外の成人及び小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性の異同並びに③ 国内外の成人由来臨床分離株の本薬に対する感受性の異同をもとに、国内の成人及び小児における本薬に対する感受性の異同を説明することは可能と考えた。

国内成人患者由来の臨床分離株⁷⁾及び小児侵襲性真菌感染症における原因菌種の調査⁸⁾では、*Candida* 属で検出された菌種は同様であり、小児における原因菌種と成人の臨床分離株に大きな違いは認められなかった。海外小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性を調査した結果、*Aspergillus* 属については本薬の海外第Ⅲ相試験 (A1501080 試験)⁹⁾、*Candida* 属については公表文献¹⁰⁾において感受性が検討されており、その結果は表4のとおりであった。表2と比較すると、*Aspergillus* 属及び *Candida* 属について、海外における成人及び小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性は、*C. tropicalis* の海外成人由来臨床分離株の MIC 値が 1µg/mL 以下であったことに対し、海外小児由来臨床分離株の1株の MIC 値が 8µg/mL であったことを除き、大きな差異はないと考えた。また、国内外の成人由来臨床分離株の感受性に大き

⁷⁾ 山口 英世 他, 日本臨床微生物学雑誌, 19(3): 128-141, 2009

⁸⁾ Mori M, *J Infect Chemother*, 19(5): 946-950, 2013

⁹⁾ 2歳以上18歳未満の免疫不全小児患者の侵襲性アスペルギルス症並びに *Scedosporium* 属及び *Fusarium* 属等の稀な真菌感染症を対象とした一次治療としての本薬の安全性及び忍容性を評価することを目的として、海外第Ⅲ相試験が実施されたが、組み入れが進まなかったため、早期に中止された (2009年5月～2013年5月)。

¹⁰⁾ Pemán J et al, *J Clin Microbiol*, 49(12): 4158-4163, 2011

な差異は認められなかった（「<提出された資料の概略>（1）効力を裏付ける試験、1）国内及び海外臨床分離株の感受性について」の項参照）。

以上より、海外の成人及び小児由来臨床分離株、並びに国内外の成人由来臨床分離株の間で本薬に対する感受性に大きな差異がないこと、国内の成人及び小児における真菌感染症の原因菌種が同様であることを踏まえると、国内においても成人及び小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性に実質的に大きな差異はないと考える。

表4 公表文献における海外小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性

菌種	株数	MIC (µg/mL)		調査年度
		範囲	MIC ₉₀ 値	
<i>A. flavus</i>	1	0.5	—	2009-2013
<i>A. fumigatus</i>	3	0.25 - 0.5	—	
<i>Aspergillus</i> spp.	1	0.125	—	
<i>C. albicans</i>	74	0.008 - 8	0.016	2009-2010 ¹⁰⁾
<i>C. glabrata</i>	8	0.03 - 0.25	—	
<i>C. guilliermondii</i>	5	0.008 - 0.12	—	
<i>C. krusei</i>	2	0.25	—	
<i>C. parapsilosis</i>	95	0.008 - 0.12	0.03	
<i>C. tropicalis</i>	12	0.03 - 8	2	
<i>C. lusitaniae</i>	4	0.008 - 0.016	—	

—：データなし

MIC：糸状菌では当該菌株において完全な菌の発育阻止が認められる濃度、酵母様真菌では当該菌株において50%以上の発育阻止が認められる濃度。

また、*Aspergillus* 属及び *Candida* 属と比較して稀な疾患の原因となる *Cryptococcus* 属、*Fusarium* 属及び *Scedosporium* 属の海外臨床分離株（由来は成人及び小児）の本薬に対する感受性（MIC 範囲）は、それぞれ、 $\leq 0.06 \sim 0.25$ 、 $0.25 \sim \geq 16$ 及び $0.0625 \sim \geq 16 \mu\text{g/mL}$ であり^{1,2,11)}、表1と比較して、国内成人由来臨床分離株の感受性と明確な差異はないと考えることから（「<提出された資料の概略>（1）効力を裏付ける試験、1）国内及び海外臨床分離株の感受性について」の項参照）、国内成人及び小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性に実質的に大きな差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性情報は得られていないものの、海外における成人及び小児由来臨床分離株並びに国内外の成人由来臨床分離株の本薬に対する感受性に大きな差異は認められないことから、国内小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性が、国内成人由来臨床分離株と実質的に大きな差異はないと考えるという申請者の説明は受け入れ可能と考える。ただし、国内小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性データは得られていないことから、引き続き最新の情報を収集する必要があると考える。

(2) 本薬に対する耐性化に関する情報について

機構は、近年の本薬に対する耐性化の状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

2006年以降を含む国内臨床分離株の本薬に対する感受性は表5のとおり報告されており、*C. tropicalis*

¹¹⁾ Pfaller MA et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 69(1): 45-50, 2011、Silva LB et al, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28(5): 633-640, 2014、Lalitha P et al, *Am J Ophthalmol*, 157(2): 318-326, 2014、Castanheira M et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 56(1): 352-357, 2012、Lackner M et al, *Mycoses*, 54 Suppl 3: 12-21, 2011、Lackner M et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 56(5): 2635-2642, 2012、Troke P et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 52(5): 1743-1750, 2012

を除き初回承認時（2005 年）及び特定使用成績調査と比較して大きな差異は認められなかった。また、2009～2010 年に分離された臨床分離株の本薬に対する感受性が測定された結果、耐性株（MIC 値が 4 μ g/mL 以上）の割合は、*C. glabrata*（152 株）及び *C. tropicalis*（74 株）でそれぞれ 5.3%及び 32.4%であったが、*C. albicans*（312 株）、*C. krusei*（4 株）及び *C. parapsilosis*（7 株）は 0%であった¹²⁾。

以上より、本薬に対する耐性株の出現は報告されているものの、2006 年以降の国内における本薬に対する耐性化の懸念は低いと考える。

表 5 公表文献における近年の国内臨床分離株の本薬に対する感受性

菌種	分離年度	株数	MIC (μ g/mL)	
			範囲	MIC ₉₀ 値
<i>A. fumigatus</i>	1994～2010 ¹³⁾	196	0.125 - 2	1
<i>C. albicans</i>	2003～2008 ¹⁴⁾	29	≤ 0.015 - 0.06	0.03
	2007～2011 ¹⁵⁾	53	≤ 0.015 - 0.03	≤ 0.015
	2010～2011 ¹⁶⁾	70	0.015	0.015
<i>C. glabrata</i>	2003～2008 ¹⁴⁾	5	0.125 - 0.5	—
	2007～2011 ¹⁵⁾	7	0.06 - 0.5	—
	2010～2011 ¹⁶⁾	12	0.125 - 4	1
<i>C. guilliermondii</i>	2003～2008 ¹⁴⁾	1	0.125	—
<i>C. krusei</i>	2010～2011 ¹⁶⁾	5	0.125 - 1	1
<i>C. parapsilosis</i>	2003～2008 ¹⁴⁾	4	≤ 0.015 - 0.06	—
	2007～2011 ¹⁵⁾	42	≤ 0.015 - 0.25	0.125
	2010～2011 ¹⁶⁾	14	< 0.015 - 0.125	0.06
<i>C. tropicalis</i>	2003～2008 ¹⁴⁾	3	0.125 - > 8	—
	2007～2011 ¹⁵⁾	4	0.03 - 0.06	—
	2010～2011 ¹⁶⁾	10	0.03 - 0.5	0.5
<i>C. lusitanae</i>	2003～2008 ¹⁴⁾	1	≤ 0.015	—
<i>Candida spp.</i>	2010～2011 ¹⁶⁾	8	0.015 - 0.25	—

—：データなし

MIC：糸状菌では当該菌株において完全な菌の発育阻止が認められる濃度、酵母様真菌では当該菌株において 50%以上の発育阻止が認められる濃度。

機構は、以下のように考える。

国内臨床分離株の本薬に対する感受性の経年的変化を確認したところ、経年的に特段の感受性低下は認められていないものの、一部の菌種において本薬に対する感受性の低下が確認されていること（「<提出された資料の概略>（1）効力を裏付ける試験、2）耐性頻度の経時変化について」の項参照）、及び近年における *Cryptococcus* 属等の本薬に対する感受性に関する情報は得られていないことを踏まえ、今後とも本薬の適応菌種の感受性について情報収集する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、幼若ラットに本薬を反復経口投与（反復経口投与毒性試験；用量設定試験 1 試験及び本試験 1 試験）した際の薬物動態が検討された。当該試験における血漿中本薬濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法（定量下限 10ng/mL）が用いられた。

¹²⁾ 今村 誠志 他, 広島県臨床検査技師会誌, 108: 4-6, 2012

¹³⁾ Tashiro M et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 56(1): 584-587, 2012

¹⁴⁾ 田代 昌代 他, 岡山医学検査, 48(1): 7-11, 2011

¹⁵⁾ 濱本 隆明 他, 埼臨技会誌, 60(1): 1-5, 2013

¹⁶⁾ 渡邊 瑠海 他, 日本化学療法学会雑誌, 61(1): 5-9, 2013

(1) 吸収 (4.2.2.2.1, 4.2.2.2.2)

幼若ラット（雌雄各3例/時点）に本薬（3～50mg/kg/日）及び anidulafungin（0又は30mg/kg/日）を反復併用投与（14又は36日間）¹⁷⁾した際の投与1日目及び最終日における薬物動態パラメータは表6のとおりであり、本薬の最高血漿中濃度（以下、「C_{max}」）及び投与後0時間から24時間までの濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC₀₋₂₄」）は、用量比を上回る増加を示した。また、14日間反復経口投与毒性試験において、反復投与によるAUC₀₋₂₄の低下が認められ、成熟ラットと同様に自己代謝誘導が生じる可能性が示唆された。

表6 本薬を経口投与及び anidulafungin を皮下投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

試験名	本薬の投与量 (mg/kg/日)	性	例数	測定日	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	累積係数 ^{a)}
14日間反復経口投与毒性試験	3 ^{b)}	雄	3	1日目	0.592	3.22	0.77
			3	14日目	0.513	2.48	
		雌	3	1日目	0.435	2.44	0.56
			3	14日目	0.342	1.36	
	10 ^{b)}	雄	3	1日目	3.39	37.1	0.73
			3	14日目	2.77	27.1	
		雌	3	1日目	3.26	32.5	0.41
			3	14日目	2.09	13.3	
	50 ^{b)}	雄	3	1日目	23.7	333	0.46
			3	14日目	11.7	153	
		雌	3	1日目	22.7	301	0.43
			3	14日目	10.8	130	
50	雄	3	1日目	22.6	320	0.57	
		3	14日目	15.7	183		
	雌	3	1日目	24.8	341	0.43	
		3	14日目	13.6	148		
36日間反復経口投与毒性試験	3 ^{b)}	雄	3	1日目	0.455	1.81	1.75
			3	36日目	0.535	3.16	
		雌	3	1日目	1.30	3.19	1.68
			3	36日目	0.866	5.36	
	10 ^{b)}	雄	3	1日目	2.82	16.6	0.92
			3	36日目	2.44	15.3	
		雌	3	1日目	3.03	24.9	0.86
			3	36日目	2.92	21.5	
	10	雄	3	1日目	3.95	19.6	0.70
			3	36日目	3.26	13.8	
		雌	3	1日目	3.21	20.4	0.95
			3	36日目	4.24	19.3	

平均値

C_{max} : 最高血漿中濃度、AUC₀₋₂₄ : 投与後0時間から24時間までの濃度－時間曲線下面積

a) 最終投与のAUC₀₋₂₄/初回投与のAUC₀₋₂₄

b) 本薬との併用下で、anidulafungin (30mg/kg/日) を皮下投与

(2) 分布

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(3) 代謝

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(4) 排泄

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

¹⁷⁾ 本薬は経口投与、anidulafungin は皮下投与され、投与量及び投与期間は、本薬及び anidulafungin をそれぞれ3及び30、10及び30、50及び30並びに50及び0mg/kg/日を14日間、3及び30、10及び30並びに10及び0mg/kg/日を36日間とされた。なお、anidulafungin は抗真菌薬である。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績について、特段の問題はないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験並びに本薬及び血漿中主要代謝物である *N*-オキシド体¹⁸⁾ の光毒性試験の成績が提出された。

なお、反復投与毒性試験では、媒体として、0.1% Tween80 を含む 0.5%メチルセルロース水溶液が用いられた。

(1) 反復投与毒性試験

本薬の反復投与毒性試験として、雌雄ラット（21 日齢）における 14 日間反復経口投与毒性試験¹⁹⁾、36 日間反復経口投与毒性試験¹⁹⁾ 並びに 2 及び 5 週間経口投与毒性試験が実施された。本薬投与に関連する主な所見として、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「GGT」）の上昇、薬物代謝酵素の誘導による適応性の変化と考えられる肝臓重量の増加、雌雄生殖器重量等への影響が認められた。

1) 幼若ラットを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（用量設定試験）（参考 4.2.3.2.1）

F344 ラット（各群雌雄 18 例）に本薬 0（媒体）及び 50mg/kg/日の用量で 14 日間経口投与された。本薬 50mg/kg/日群で一過性の体重増加抑制、肝臓及び精巣重量の増加並びに卵巣及び子宮重量の減少傾向が認められた。

2) 幼若ラットを用いた 36 日間反復経口投与毒性及び 28 日間回復試験（4.2.3.2.2）

F344 ラット（各群雌雄 20 例）に本薬 0（媒体）及び 10mg/kg/日²⁰⁾ の用量で 36 日間経口投与され、回復群として、各群雌雄 20 例のうち 10 例について、28 日間休薬後の回復性が検討された。本薬群で GGT の上昇及び肝臓相対重量の増加が認められた。いずれの所見についても回復性が認められた。なお、GGT の上昇は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）及び総ビリルビンに変化が認められず、肝臓の病理組織所見にも異常が認められないことから、肝・胆道系障害に起因する変化である可能性は低いと申請者は考察している。

3) 幼若ラットを用いた 2 及び 5 週間反復経口投与毒性及び 4 週間回復試験（4.2.3.2.3）

F344 ラット（各群雌雄 25 例）に本薬 0（媒体）、10、30 及び 50mg/kg/日の用量で 2 及び 5 週間経口投与され、5 週間投与後の 4 週間休薬による回復性が検討された。

2 週間投与では、30mg/kg/日以上群で用量依存的な体重及び体重増加率の低下が認められ、本薬投与に起因する変化と考えられている。30mg/kg/日以上群の雌雄では、GGT の上昇をともなった肝臓重量の高値が認められたが、成熟動物を用いた試験においても肝臓重量の高値が認められている。30mg/kg/日以上群の雄で前立腺重量の低値、50mg/kg/日の雄で精巣重量の低値、10mg/kg/日以上群の雌では子宮重量

¹⁸⁾ 化合物番号：PF-03846912、化合物名：UK-121,265、紫外領域に吸収極大波長（310nm）を有し、モル吸光係数は 1000L/mol・cm 超であった。

¹⁹⁾ 14 日間経口投与毒性試験及び 36 日間経口投与毒性試験では、他の抗真菌薬（anidulafungin）と本薬を併用投与したときの毒性評価も実施されたが、本項では対照群及び本薬群のみ記載した。

²⁰⁾ 当該用量は、成熟ラットを用いた 6 カ月間反復投与毒性試験（試験番号 ■085）の無毒性量（3mg/kg/日）における投与終了時の暴露量と同等かやや大きい暴露量が予想される用量である。

の減少傾向が認められたが、体重増加抑制に関連した変化と考えられている。病理組織学的検査では、30mg/kg/日以上雌及び50mg/kg/日雄で肝細胞の空胞化が認められたが、軽微で限局性であることから毒性学的意義の低い所見と考えられている。雌雄生殖器官には病理組織学的変化は認められていない。

5週間投与では、体重及び体重増加率に対する影響は認められず、10 mg/kg/日以上群でGGTの上昇を伴う肝臓重量の高値、10mg/kg/日以上雌で甲状腺/副甲状腺重量の低値、50mg/kg/日雌で卵巣重量の高値が認められたが、4週間の休薬により回復又は回復傾向が認められた。なお、雄性生殖器重量の変化は認められなかった。30mg/kg/日以上で認められたアルカリホスファターゼ及び総ビリルビン濃度の軽微な減少については、関連する病理組織学的所見が肝臓に認められていないことから、毒性学的意義は低いと考えられている。また、30mg/kg/日以上雄及び50mg/kg/日雌に認められた甲状腺上皮細胞の肥大については、軽微な変化であり、肝酵素誘導に伴う二次的な適応性変化と考えられている。雌雄生殖器官における病理組織学的変化は認められていない。以上より、本試験の無毒性量は50mg/kg/日と判断され、投与5週における本薬のAUC₀₋₂₄は99.8µg・h/mLであり、日本人小児患者における暴露量(91.6~102.2µg・h/mL)²¹⁾と比較してほぼ同程度であった。

(2) その他の毒性試験

光毒性試験（ニュートラルレッド取り込み法）(4.2.3.7.7.1)

本薬(0.065~206.5µg/mL)及びN-オキシド体(0.316~1000µg/mL)で処理したBalb/c 3T3(クローンA31)マウス線維芽細胞に対し、5J/cm²の紫外線A波及び19~22mJ/cm²の紫外線B波が照射された結果、本薬及びN-オキシド体ともに最高濃度まで細胞毒性は認められず、光毒性を有しないと判断された。

<審査の概略>

幼若動物の生殖器に対する本薬の影響について

機構は、幼若動物の生殖器に対する本薬の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

幼若ラットを用いた2及び5週間経口投与毒性試験では、2週間投与群で精巣及び前立腺重量の低値、子宮重量の低値傾向が認められたが、これらの変化は本薬投与による体重増加抑制に起因する変化と考えられた。また、当該生殖器は対照群を含むすべての動物において顕微鏡検査により未成熟であることが確認され、病理組織学的にも異常は認められていない。5週間投与群では、雌において卵巣重量の軽度な高値が認められたものの病理組織学的変化のない所見であり、また、2週間投与群で認められた体重増加抑制、精巣、前立腺及び子宮重量への影響は認められていない。以上より、幼若動物の生殖器に関する組織発達に対して本薬投与による直接的な影響はないと考える。なお、成熟動物を用いた毒性試験においても生殖器に対する影響は認められていない。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明を踏まえ、小児患者に対する本薬使用時において生殖器が毒性学的標的となる可能性は低いと判断した。また、幼若動物及び成熟動物に投与した際の本薬の毒性プロファイルは類似していること

²¹⁾ 日本人小児患者における本薬8mg/kg 静脈内投与(第7日目)及び9mg/kg 経口投与(第14日目)の投与後0時間から12時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積〔3. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 日本人小児患者を対象とした国内第II相試験〕の項参照)を2倍して算出。

から、小児患者に対する本薬使用時の安全性上の懸念は成人に本薬を使用した場合の懸念を上回るものではないと考える。以上のことから、申請された用法・用量において、本薬を小児に投与した場合のリスクは毒性学的観点から許容可能と判断した。

3. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、ドライシロップ剤の食事の影響及び錠剤とドライシロップ剤との生物学的同等性(以下、「BE」)を検討した試験(1試験)並びに錠剤とドライシロップ剤とのBE試験(1試験)の成績が提出された。

なお、血漿中本薬及び代謝物(N-オキシド体)濃度測定には、高速液体クロマトグラフィー法²²⁾及び液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法²³⁾が用いられた。

(1) 外国人健康成人を対象とした海外第I相試験(食事の影響及びBE試験)(5.3.1.2.1:A1501019試験<20██年██月~20██年██月>)

外国人健康成人男女(薬物動態評価例数24例)を対象に、ドライシロップ剤の薬物動態に与える食事の影響及び錠剤とドライシロップ剤とのBEを検討することを目的として、3処置3期クロスオーバー試験が実施された²⁴⁾。結果は表7のとおりであり、高脂肪食(50~60%脂肪/1000kcal)摂取後にドライシロップ剤を投与した場合、空腹時投与と比較してC_{max}及び投与後0時間から12時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(以下、「AUC₀₋₁₂」)は低値を示し、t_{max}は延長した。錠剤とドライシロップ剤のBEについて、AUC₀₋₁₂の幾何平均比[90%信頼区間]は、0.99[0.94,1.05]であり、BEの判定基準の範囲内[0.80,1.25]であったが、C_{max}の幾何平均比[90%信頼区間]は、1.15[1.04,1.27]であり、90%信頼区間の上限値はBEの判定基準の範囲外であり、BEは示されなかった。

表7 ドライシロップ剤及び錠剤投与時の薬物動態パラメータの比較

投与剤型	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	調整済み幾何平均比 [90%信頼区間]	
					C _{max}	AUC ₀₋₁₂
錠剤 (空腹時)	24	2.95	17.3	1.2	—	—
ドライシロップ剤 (空腹時)	24	3.39	17.2	0.6	ドライシロップ剤(空腹時)/錠剤(空腹時)	
					1.15 [1.04, 1.27]	0.99 [0.94, 1.05]
ドライシロップ剤 (高脂肪食摂取後)	24	1.42	10.8	2.1	ドライシロップ剤(高脂肪食摂取後) /ドライシロップ剤(空腹時)	
					0.42 [0.38, 0.46]	0.63 [0.60, 0.67]

調整済み幾何平均

C_{max}: 最高血漿中濃度、AUC₀₋₁₂: 投与後0時間から12時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間

a) 調整済み算術平均

(2) 外国人健康成人を対象とした海外第I相試験(BE試験)(5.3.1.2.2:A1501028試験<20██年██月~20██年██月>)

外国人健康成人男性(薬物動態評価例数42例)を対象に、錠剤とドライシロップ剤のBEを検討する

²²⁾ A1501019及びA1501028試験で用いられ、本薬の定量下限は、それぞれ10.1ng/mL及び10.0ng/mL。

²³⁾ A1501096、A1501007、A1501037、A1501088及びA1501081試験で用いられ、本薬及びN-オキシド体の定量下限は、それぞれ10.0ng/mL及び20.0ng/mL。

²⁴⁾ 各投与期には本薬が7日間反復経口投与(第1日目は400mgを1日2回、第2~6日目は200mgを1日2回、第7日目は200mgを1日1回)され、各投与期の間には少なくとも7日間の休薬期間が設定された。また、ドライシロップ剤は懸濁液として投与された。

ことを目的とした、3 剤 3 期クロスオーバー試験が実施された²⁵⁾。結果は表 8 のとおりであり、錠剤とドライシロップ剤との BE が示された。

表 8 ドライシロップ剤及び錠剤投与時の薬物動態パラメータの比較

投与剤型	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	調整済み幾何平均比 [90%信頼区間]	
					C _{max}	AUC ₀₋₁₂
錠剤	42	2.17	11.5	1.4	—	—
ドライシロップ剤 ロット 1	42	2.25	11.7	1.0	ドライシロップ剤 ロット 1/錠剤	
					1.04 [0.98, 1.11]	1.02 [0.99, 1.06]
ドライシロップ剤 ロット 2	42	2.49	12.1	0.8	ドライシロップ剤 ロット 2/錠剤	
					1.15 [1.08, 1.22]	1.05 [1.02, 1.09]

調整済み幾何平均

a) 調整済み算術平均

< 審査の概略 >

機構は、本薬のドライシロップ剤を高脂肪食後に投与した場合、空腹時投与した場合と比較して C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は低下し、t_{max} は延長することが確認されたことについて、以下のように考える。本薬の錠剤（成人）においても同様の傾向が認められるが²⁶⁾、錠剤（小児）及びドライシロップ剤（成人及び小児）の申請用法は食間投与と設定されており、成人における錠剤の承認用法も食間投与と規定されていることを踏まえると、錠剤（小児）及びドライシロップ剤（成人及び小児）の用法を食間投与と規定することに特段の問題はないと考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

本申請に際し、評価資料として、易感染状態の日本人小児患者を対象とした薬物動態試験（1 試験）の成績が提出された。また、参考資料として、外国人免疫不全小児又は青少年患者を対象とした薬物動態試験（4 試験）及び外国人健康成人を対象とした薬物動態試験（1 試験）の成績並びにこれら 5 試験に基づく母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析の結果が提出された。本項においては、小児及び青少年を対象とした薬物動態試験について主に記載する。

(1) 日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（5.3.3.2.1：A1501096 試験<2011 年 9 月～2013 年 5 月>）

深在性真菌症を発現するリスクの高い易感染状態の日本人小児患者（2 歳以上 15 歳未満；薬物動態評価例数 20 例）を対象に、本薬を静脈内投与及び静脈内投与から経口（ドライシロップ剤）投与へ切り替えた際²⁷⁾ の薬物動態が検討された。定常状態での血漿中本薬及び N-オキシド体の薬物動態パラメータは、表 9 のとおりであった。

²⁵⁾ 各投与期には本薬が空腹時に 7 日間反復経口投与（第 1 日目は 400mg を 1 日 2 回、第 2～6 日目は 200mg を 1 日 2 回、第 7 日目は 200mg を 1 日 1 回）され、各投与期の間には少なくとも 7 日間の休薬期間が設定された。ドライシロップ剤は懸濁液として投与され、ロット 1 とロット 2 は製剤のロット番号が異なっている。

²⁶⁾ 初回承認時申請資料概要 2.7.1.2（2005 年 4 月承認）

²⁷⁾ 2 歳以上 12 歳未満又は 12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 未満の被験者：第 1 日目に 9mg/kg、第 2～7 日目に 8mg/kg をそれぞれ 12 時間ごとに静脈内投与、第 8～14 日目（14 日目は朝のみ）には 9mg/kg（上限 350mg）を 12 時間ごとに経口投与することと設定された。12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 以上の被験者：第 1 日目に 6mg/kg、第 2～7 日目に 4mg/kg をそれぞれ 12 時間ごとに静脈内投与、第 8～14 日目（14 日目は朝のみ）には 200mg を 12 時間ごとに経口投与することと設定された。

経口投与は食事の 1 時間以上前又は 1 時間以上後に投与することと設定された。また、第 8 日目の時点で経口投与へ切り替えることができない場合、静脈内投与を最長 20 日間まで継続可能とされ、経口投与についても臨床的に投与継続が必要と判断された場合は薬物動態評価期間を含め最長 30 日間まで本薬の投与を継続可能と設定された。

表9 本薬を反復投与した際の血漿中本薬及びN-オキシド体の薬物動態パラメータ

分析対象	投与期 (測定日)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)
本薬	8mg/kg IV ^{b)} (第7日目)	20	7.32 (51)	51.1 (68)	2.96 [0.950, 4.20]
	9mg/kg PO ^{c)} (第14日目)	18 ^{d)}	7.22 (59)	45.8 (90)	1.04 [0.917, 3.78]
N-オキシド体	8mg/kg IV ^{b)} (第7日目)	20	6.36 (34)	65.7 (35)	5.05 [1.00, 11.8]
	9mg/kg PO ^{c)} (第14日目)	18 ^{d)}	7.78 (34)	77.9 (39)	2.07 [0.00, 7.78]

幾何平均 (CV%)

IV：静脈内投与、PO：経口投与

a) 中央値 [範囲]

b) 12歳以上、体重50kg以上の小児2例に対しては、第1日目に本薬6mg/kg、第2～7日目に4mg/kgを12時間ごとに静脈内投与。

c) 12歳以上、体重50kg以上の小児1例に対しては200mgを12時間ごとに経口投与。

d) 2例は経口投与後の薬物動態評価の前に治験を中止され、薬物動態評価は未実施。

また、CYP2C19 遺伝子型別²⁸⁾ [薬物動態評価例数：extensive metabolizer (以下、「EM」) 8例、heterozygous extensive metabolizer (以下、「HEM」) 10例及び poor metabolizer (以下、「PM」) 2例] の血漿中本薬及びN-オキシド体の薬物動態パラメータは表10のとおりであり、PMの被験者では、他の遺伝子型の被験者と比較して血漿中本薬のC_{max}及びAUC₀₋₁₂は高値を示し、血漿中N-オキシド体のC_{max}及びAUC₀₋₁₂は低値を示した。

表10 CYP2C19の遺伝子型別の血漿中本薬及びN-オキシド体の薬物動態パラメータ

分析対象	遺伝子型	投与期 (測定日)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)
本薬	EM	8mg/kg IV ^{a)} (第7日目)	8	5.32 (42)	36.0 (61)
		9mg/kg PO ^{b)} (第14日目)	6 ^{d)}	5.49 (70)	31.2 (102)
	HEM	8mg/kg IV (第7日目)	10	8.12 (37)	56.4 (50)
		9mg/kg PO (第14日目)	10	7.66 (49)	49.3 (79)
	PM	8mg/kg IV ^{c)} (第7日目)	2	15.7 (12.6, 19.6)	128 (91.8, 177)
		9mg/kg PO ^{c)} (第14日目)	2	12.3 (11.6, 13.0)	99.1 (84.0, 117)
N-オキシド体	EM	8mg/kg IV ^{a)} (第7日目)	8	6.91 (45)	72.6 (46)
		9mg/kg PO ^{b)} (第14日目)	6 ^{d)}	8.38 (51)	83.9 (59)
	HEM	8mg/kg IV (第7日目)	10	6.44 (15)	66.8 (17)
		9mg/kg PO (第14日目)	10	7.71 (19)	76.9 (26)
	PM	8mg/kg IV ^{c)} (第7日目)	2	4.27 (3.12, 5.85)	40.7 (32.1, 51.6)
		9mg/kg PO ^{c)} (第14日目)	2	6.56 (4.49, 9.58)	66.3 (46.1, 95.3)

幾何平均 (CV%)

a) 12歳以上、体重50kg以上の2例に対しては、第1日目に本薬6mg/kg、第2～7日目に4mg/kgを12時間ごとに静脈内投与。

b) 12歳以上、体重50kg以上の1例に対しては200mgを12時間ごとに経口投与。

c) 幾何平均 (個別値)

d) 2例は経口投与後の薬物動態評価の前に治験を中止

²⁸⁾ 本薬はCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4によって代謝されるが、代謝の中心となるCYP2C19には遺伝子多型が存在し、遺伝子型から推定される表現型として主にEM (extensive metabolizer)、HEM (heterozygous extensive metabolizer) 及びPM (poor metabolizer) に分類される。

年齢・体重による用法・用量の区分ごとの血漿中本薬の薬物動態パラメータは、表 11 のとおりであった。12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 未満の被験者における AUC₀₋₁₂ は 2 歳以上 12 歳未満の被験者と比較して、高値を示したが、これは 4 例中 1 例 (CYP2C19 遺伝子型: PM) の AUC₀₋₁₂ が高値 (177 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) であった影響によるものと考察されている。また、12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 以上の被験者における C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ が他の年齢・体重の被験者と比較して低値を示した要因は、2 例の被験者の CYP2C19 遺伝子型が EM であったことによるものと考察されている。

表 11 年齢・体重による用法・用量区分ごとの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

年齢・体重	投与期 (測定日)	例数	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
2 歳以上 12 歳未満	8mg/kg IV (第 7 日目)	14	7.75 (38)	51.9 (51)
	9mg/kg PO (第 14 日目)	14	7.76 (50)	48.2 (83)
12 歳以上 15 歳未満 体重 50kg 未満	8mg/kg IV (第 7 日目)	4	9.23 (55)	83.4 (56)
	9mg/kg PO (第 14 日目)	4	7.91 (45)	59.4 (67)
12 歳以上 15 歳未満 体重 50kg 以上	4mg/kg IV ^{a)} (第 7 日目)	2	3.09 (2.32, 4.12)	17.3 (14.2, 21.0)
	200mg PO (第 14 日目)	1	2.03	10.0

幾何平均 (CV%)

a) 幾何平均 (個別値)

(2) 外国人における検討

1) 外国人小児患者を対象とした海外第 I 相試験 (参考 5.3.3.2.2 : A1501007 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

全身性真菌感染症の予防的治療が必要な外国人小児患者 [2 歳以上 12 歳未満; 薬物動態評価例数 28 例 (3mg/kg 投与終了時) 又は 23 例 (4mg/kg 投与終了時)] を対象に、本薬を静脈内投与²⁹⁾ した際の薬物動態が検討された。血漿中本薬及び N-オキシド体濃度は表 12 のとおりであり、6 歳以上 12 歳未満の被験者における血漿中本薬及び N-オキシド体濃度は、いずれの時点においても 2 歳以上 6 歳未満の被験者よりも高かった。

表 12 本薬を反復投与した際の血漿中本薬及び N-オキシド体の薬物動態パラメータ

分析対象	測定日	2 歳以上 6 歳未満		6 歳以上 12 歳未満		全被験者	
		例数	血漿中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	例数	血漿中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	例数	血漿中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
本薬	第 4 日朝投与前 (3mg/kg)	12	0.167 [0.0586, 0.475]	14	0.507 [0.252, 1.02]	26	0.304 [0.165, 0.559]
	第 4 日朝投与終了時 (3mg/kg)	10	1.64 [0.610, 4.42]	12	3.84 [2.44, 6.06]	22	2.61 [1.58, 4.31]
	第 8 日投与前 (4mg/kg)	11	0.263 [0.0940, 0.738]	12	0.697 [0.304, 1.60]	23	0.437 [0.231, 0.827]
	第 8 日投与終了時 (4mg/kg)	10	2.19 [1.26, 3.82]	10	2.56 [1.38, 4.75]	20	2.37 [1.63, 3.45]
N-オキシド体	第 4 日朝投与前 (3mg/kg)	12	0.470 [0.266, 0.831]	13	0.919 [0.537, 1.57]	25	0.666 [0.452, 0.981]
	第 4 日朝投与終了時 (3mg/kg)	10	1.36 [0.792, 2.33]	12	1.80 [1.44, 2.24]	22	1.58 [1.23, 2.04]
	第 8 日投与前 (4mg/kg)	11	0.702 [0.438, 1.13]	12	1.46 [1.07, 1.98]	23	1.03 [0.761, 1.39]
	第 8 日投与終了時 (4mg/kg)	10	2.29 [1.76, 2.99]	10	2.55 [2.25, 2.89]	20	2.42 [2.11, 2.77]

幾何平均 [95%信頼区間]

²⁹⁾ 第 1 日目に本薬 6mg/kg、第 2~4 日目 (朝) に 3mg/kg、第 4 日目 (夜) ~ 第 8 日目 (朝) に 4mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与することとされた。

2) 外国人小児患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（参考 5.3.3.2.3 : A1501037 試験<2003 年 6 月～2004 年 6 月>）

全身性真菌感染症の予防的治療が必要な外国人小児患者（2 歳以上 12 歳未満；薬物動態評価例数 43 例）を対象に、本薬を静脈内投与及び静脈内投与から経口（ドライシロップ剤）投与へ切り替えた際³⁰⁾の薬物動態が検討された。定常状態での血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、本薬 6mg/kg を静脈内投与した際の AUC₀₋₁₂ は、コホート 1 と比較してコホート 2a で低値を示した。

表 13 外国人小児患者に本薬を反復投与した際の血漿中本薬の薬物動態パラメータ

コホート	投与期 (測定日)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)
1	4mg/kg IV ^{b)} (第 4 日目)	23	3.21 (67)	11.8 (75) ^{d)}	1.36 (15)
	6mg/kg IV (第 8 日目)	21	4.35 (103)	22.9 (125)	1.97 (0)
	4mg/kg PO (第 12 日目) ^{e)}	21	1.18 (70)	5.18 (71) ^{e)}	1.43 (122)
2a	6mg/kg IV (第 4 日目)	20	4.29 (85)	17.2 (80) ^{f)}	2.07 (22)
	8mg/kg IV (第 8 日目)	20	5.77 (121)	29.8 (82)	2.84 (18)
	6mg/kg PO (第 12 日目) ^{e)}	19	1.76 (57)	8.37 (80) ^{g)}	1.34 (93)

幾何平均 (CV%)

a) 算術平均 (CV%)、b) 第 1 日目は本薬 6mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与、c) 経口投与の 4 日目

d) 22 例、e) 19 例、f) 19 例、g) 18 例

3) 外国人小児患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（参考 5.3.3.2.5 : A1501088 試験<2008 年 12 月～2009 年 10 月>）

全身性真菌感染のリスクが高い免疫不全外国人小児患者 [2 歳以上 12 歳未満；薬物動態評価例数 40 例（静脈内投与）又は 34 例（経口投与）] を対象に、本薬を静脈内投与及び静脈内投与から経口（ドライシロップ剤）投与へ切り替えた際³¹⁾の薬物動態が検討された。血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 14 のとおりであり、本薬 7mg/kg を 12 時間ごとに 7 日間静脈内投与した際の血漿中本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₁₂ は、初回投与時と比較してそれぞれ 1.9 倍及び 2.6 倍に上昇した。

³⁰⁾ コホート 1：第 1 日目に本薬 6mg/kg、第 2～4 日目に 4mg/kg、第 5～8 日目に 6mg/kg をそれぞれ 12 時間ごとに静脈内投与後、第 9～12 日目に本薬 4mg/kg を 12 時間ごとに経口投与することと設定された。

コホート 2a：第 1～4 日目に本薬 6mg/kg、第 5～8 日目に 8mg/kg をそれぞれ 12 時間ごとに静脈内投与後、第 9～12 日目に本薬 6mg/kg を 12 時間ごとに経口投与することと設定された。

コホート 1 及び 2a について、第 9 日目の時点で経口投与へ切り替えることができない場合、静脈内投与を最長 20 日間まで継続可能とされ、切り替えた日にかかわらず経口投与期間は 4 日間と設定された。経口投与についても臨床的に投与継続が必要と判断された場合、最長 30 日間まで本薬の投与を継続可能と設定された。

³¹⁾ 第 1～7 日目に本薬 7mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与後、第 8～14 日目（14 日目は朝のみ）に 200mg を 12 時間ごとに経口投与することと設定された。第 8 日目の時点で経口投与へ切り替えることができない場合、静脈内投与を最長 20 日間まで継続可能とされ、切り替えた日にかかわらず経口投与期間は 7 日間（7 日目の朝まで）と設定された。経口投与についても臨床的に投与継続が必要と判断された場合、最長 30 日間まで本薬の投与を継続可能と設定された。

表 14 本薬を反復投与した際の血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与期 (測定日)	例数	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)
7mg/kg IV (第 1 日目)	33	2.15 (47)	—	7.85 (71)	2.30 [1.72, 4.08]
7mg/kg IV (第 7 日目)	36	4.26 (71)	0.61 (160)	21.4 (110)	2.30 [1.00, 4.07]
200mg PO (第 14 日目)	33	3.62 (87)	0.52 (181) ^{b)}	18.6 (134)	1.07 [0.73, 8.03]

幾何平均 (CV%)

C_{min}: 最低血漿中濃度

a) 中央値 [範囲]

b) 32 例

4) 外国人青少年患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (参考 5.3.3.2.4 : A1501081 試験<2008 年 6 月~2009 年 12 月>)

全身性真菌感染のリスクが高い免疫不全外国人青少年患者 [12 歳以上 17 歳未満 ; 薬物動態評価例数 26 例 (静脈内投与) 又は 21 例 (経口投与)] を対象に、本薬を静脈内投与及び静脈内投与から経口投与へ切り替えた際³²⁾ の薬物動態が検討された。定常状態での血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 本薬を反復投与した際の血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与期 (測定日)	例数	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)
6mg/kg IV (第 1 日目)	22	2.25 (35)	—	9.14 (48)	1.97 [1.90, 2.08]
4mg/kg IV (第 7 日目)	23	3.89 (58)	1.05 (100) ^{b)}	22.4 (73)	1.30 [1.17, 3.95]
300mg PO (第 14 日目)	19	2.35 (49)	0.72 (73)	16.7 (62)	2.00 [0.67, 8.10]

幾何平均 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

b) 21 例

5) PPK 解析 (参考 5.3.3.5.1~2)

外国人免疫不全小児患者 (2 歳以上 12 歳未満) 患者を対象とした薬物動態試験 3 試験 (A1501007、A1501037 及び A1501088 試験)、外国人免疫不全青少年患者 (12 歳以上 17 歳未満) を対象とした薬物動態試験 1 試験 (A1501081 試験) 及び外国人健康成人を対象とした薬物動態試験 1 試験 (A1501092 試験 ; 第 1 日目に 6mg/kg、第 2~7 日目に 4mg/kg をそれぞれ 12 時間ごとに静脈内投与後、第 8~14 日目に 200mg を 12 時間ごとに経口投与) から得られた血漿中濃度 (それぞれ 112 例 5803 点、26 例 1669 点及び 35 例 1693 点) を用いて PPK 解析 (NONMEM ver.6.2 及び 7.1.2) が実施された。なお、本薬の薬物動態は 2-コンパートメントモデルにより記述された。

最終モデルの式より、線形クリアランス、非線形クリアランス、コンパートメント間クリアランス、並びに中心コンパートメント及び末梢コンパートメントの分布容積は体重により記述された。

小児及び青少年患者、並びに健康成人に本薬を投与した際の、最終モデルにおける薬物動態パラメータの推定値は表 16 のとおりであった。また、健康成人の静脈内投与及び経口投与時の被験者内残差変動は、それぞれ 9.1%及び 16%と推定され、小児及び青少年患者の被験者内残差変動は投与経路によらず 37%~59%及び 37%と推定された。

³²⁾ 第 1 日目に 6mg/kg、第 2~7 日目に 4mg/kg をそれぞれ 12 時間ごとに静脈内投与後、第 8~14 日目に 300mg (体重 40kg 未満の被験者は 150mg ; 14 日目は朝のみ) を 12 時間ごとに経口投与することと設定された。第 8 日目の時点で経口投与へ切り替えることができない場合、静脈内投与を最長 20 日間まで継続可能とされ、切り替えた日にかかわらず経口投与期間は 7 日間 (7 日目の朝まで) と設定された。経口投与についても臨床上に投与継続が必要と判断された場合、最長 30 日間まで本薬の投与を継続可能と設定された。

表 16 小児、青少年及び成人における本薬の薬物動態パラメータの推定値

薬物動態パラメータ		推定値	IIV ^{a)} (CV%)
K_m (ng/mL)	—	1150	136
$V_{max,1}$ (ng/h) ^{b)}	70kg 成人	114000	79
	55kg 青少年	95100	28
	45kg 青少年/小児	81800	28/24
	20kg 小児	44600	24
$V_{max,inh}$ (%) ^{c)}	成人 UM/EM、青少年	82	ns
	成人 HEM/PM	100	ns
	小児	75	ns
T_{50} (h)	—	2.4	ns
CL (L/h) ^{b)}	70kg 成人	6.2	44
	55kg 青少年	5.1	117
	45kg 青少年/小児	4.4	117
	20kg 小児	2.4	117
V_2 (L)	70kg 被験者	79.0	14
V_3 (L)	70kg 被験者	103	77
Q (L/h)	70kg 成人	15.5	42
	55kg 青少年	21.2	42
	45kg 青少年/小児	18.2	42
	20kg 小児	9.9	42
F (%) ^{c, d)}	—	64	^{d)}
Alag (h)	成人	0.95	ns
	青少年/小児	0.12	ns
K_a (h ⁻¹)	成人	100 FIX	—
	青少年	0.46	90
	小児	1.19	90

IIV：被験者間変動 [変動係数 (%)]、 K_m ：Michaelis-Menten 定数、 $V_{max,1}$ ：投与開始後 1 時間時点での最大消失速度、 $V_{max,inh}$ ： V_{max} の最大阻害率、 T_{50} ：最大阻害の 1/2 が生じる時間、CL：線形クリアランス (V_{max}/K_m で求められる非線形クリアランス値と対照的に線形クリアランスとされた)、 V_2 ：中心コンパートメントの分布容積、 V_3 ：末梢コンパートメントの分布容積、Q：コンパートメント間クリアランス、F：経口バイオアベイラビリティ、Alag：吸収ラグタイム、 K_a ：一次吸収速度定数、ns：not supported (モデルに含まれなかった)

a) IIV 値推定モデルは、 K_m 、 $V_{max,1}$ 、CL、 V_3 及び Q のパラメータ間の共分散モデルを含む。青少年及び成人で、 K_m 及び $V_{max,1}$ の IIV は 100% 相関していた。

b) 値は相対成長率を反映している。

c) $V_{max,inh}$ 及び F はロジツスケールでモデリングを行い、1.50 (成人又は青少年の $V_{max,inh}$)、1.11 (小児の $V_{max,inh}$) 及び 0.585 (F) とそれぞれ推定された。

d) F の被験者間変動は変動効果パラメータを Box-Cox 変換し、次の式としてモデル化された；

$\text{logit}(F_i) = \text{logit}(F) + \text{TR}\eta_i$ ($\text{TR}\eta_i = ((\exp(\eta_i))^{0.367} - 1) / 0.367$)、 η_i の SD は成人及び小児で、それぞれ 0.686 及び 1.67 と推定された。

<審査の概略>

(1) 臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について

機構は、以下の 1)～3) の検討を踏まえ、外国人小児及び青少年患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき設定された欧州の小児における承認用法・用量を日本人小児患者に投与した際の薬物動態は外国人小児患者における本薬の薬物動態と大きな差異はないと考えること、及び日本人成人患者に既承認用法・用量を投与した際と同様と考えることから、薬物動態の観点から、日本人小児患者に対して本薬を表 17 の用量で 12 時間ごとに投与する用法・用量は妥当と判断した。

表 17 小児、青少年及び成人に対する本薬の用量

	静脈内負荷用量	静脈内維持用量		経口維持用量
小児 (2 歳以上 12 歳未満) 及び 青少年 (12 歳以上 15 歳未満、体重 50kg 未満)	9mg/kg	8mg/kg ^{a)}		9mg/kg ^{b)}
青少年 (12 歳以上 15 歳未満、体重 50kg 以上) 及び成人 (15 歳以上)	6mg/kg	4mg/kg	3mg/kg	200mg ^{c)}

a) 効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する。

b) 1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する (初期最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ増量又は減量する)。

c) 効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

1) 用法・用量の設定根拠について

申請者は、日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

現在欧州で承認されている小児の用法・用量は、PPK 解析結果に基づき設定されているが、その概略を示す。まず、小児及び青少年に対して種々の用量で 12 時間ごとに静脈内及び経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータをシミュレーションし、健康成人と比較した結果を図 1 に示す。

小児患者では、第 1 日目の静脈内投与は小児における 9mg/kg が成人における 6mg/kg と、静脈内投与後の定常状態は小児における 8mg/kg が成人における 4mg/kg と、また経口投与後の定常状態は小児における 9mg/kg が成人における 200mg と、それぞれ AUC_{0-12} の分布がほぼ同様であったことから、成人患者と同程度の AUC_{0-12} を得るためには、第 1 日目に 9mg/kg、維持用量として 8mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与し、続いて 9mg/kg を 12 時間ごとに経口投与することが適切であると考えた。経口投与の上限用量について、複数の投与量の上限（300mg、350mg、400mg 等）のシミュレーションを実施した結果、350mg を上限と設定することにより、健康成人に 200mg を 12 時間ごとに経口投与したときの AUC_{0-12} に最も近い値が得られた（健康成人の AUC_{0-12} の幾何平均：13.7 μ g \cdot h/mL、範囲：4.9～62 μ g \cdot h/mL）。

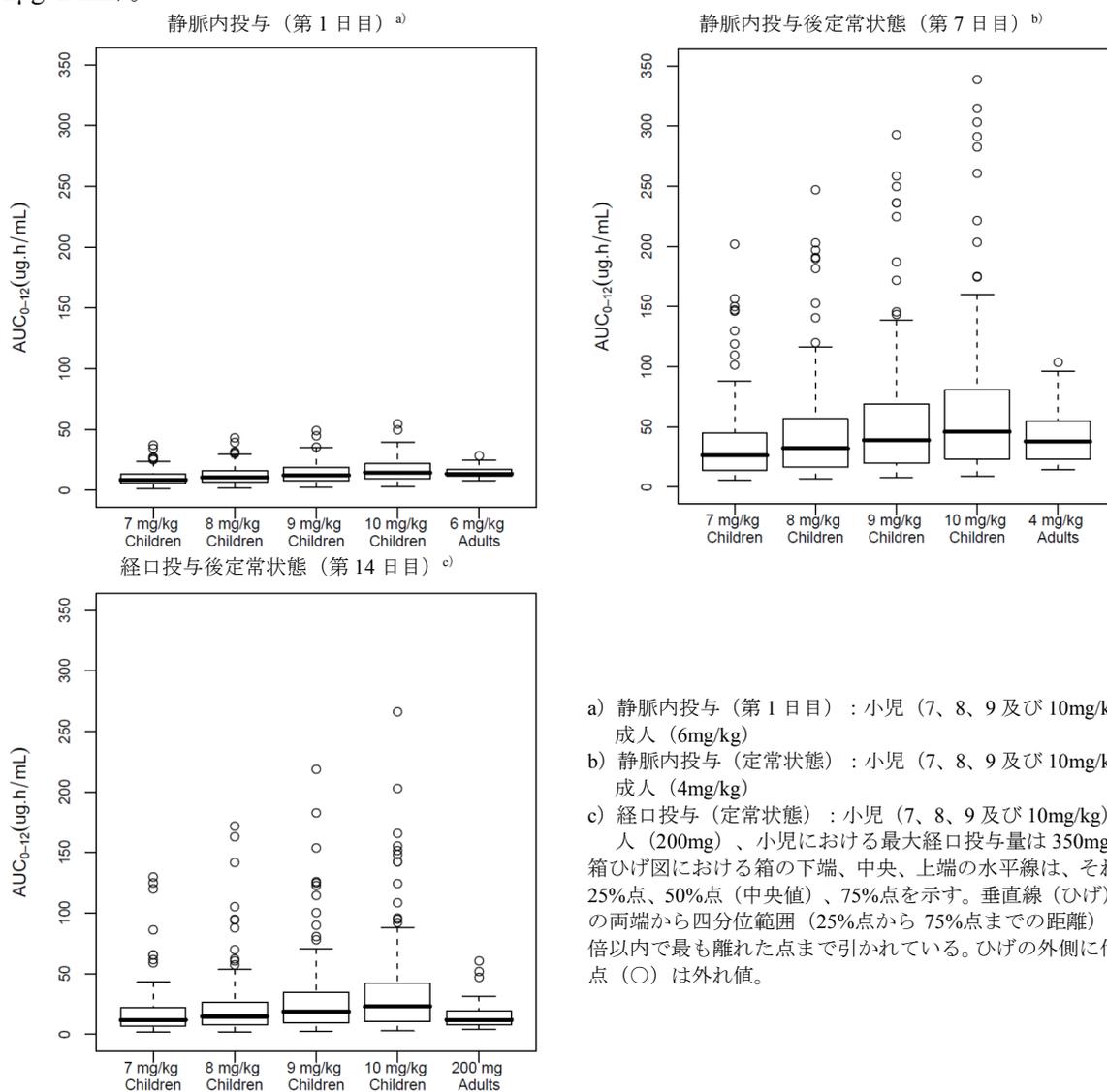


図 1 小児患者に本薬を異なる用法・用量で投与した際の AUC_{0-12} 推定値の健康成人との比較

次に、青少年患者では、外国人青少年患者（12歳以上17歳未満）を対象とした海外第Ⅱ相試験（A1501081試験）において、成人と同一の用法・用量で本薬を投与した際、年齢の移行期（12歳以上15歳未満）には、身体の成熟度が本薬の代謝に大きく影響し、12歳以上15歳未満で体重が軽い患者の本薬の代謝能は、成人よりも小児に近く、低体重患者や低年齢患者においてAUC₀₋₁₂が小さい傾向が認められたことを踏まえ、小児と同様の用量を使用すべき青少年患者のサブグループを特定するため、年齢³³⁾及び体重³⁴⁾の2つの共変量を組み合わせた14の投与条件を用いて、PPK解析結果に基づくシミュレーションを実施した。その結果、12歳以上15歳未満かつ体重50kg未満の患者に対して小児の用量を投与し、その他の青少年患者に対しては成人の用量を適用することが適切であると考えた。

以上より、小児及び青少年患者と成人患者において同様のAUC₀₋₁₂が得られると推定される用量（マッチング投与量）は表18のとおりであり、当該用量で12時間ごとに投与することを日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A1501096試験）における用法・用量として設定した。

表18 小児、青少年及び成人に対する本薬のマッチング投与量

	静脈内負荷用量	静脈内維持用量	経口維持用量
小児（2歳以上12歳未満）及び 青少年（12歳以上15歳未満、体重50kg未満）	9mg/kg	8mg/kg	9mg/kg (最大350mg)
青少年（12歳以上15歳未満、体重50kg以上） 及び成人（15歳以上）	6mg/kg	4mg/kg	200mg

機構は、小児及び青少年（12歳以上15歳未満、体重50kg未満）では、成人（15歳以上）及び青少年（12歳以上15歳未満、体重50kg以上）と比較して、同様のAUC₀₋₁₂を得るために必要な用量が大きくなった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

PPK解析により、小児、青少年及び成人における血漿中本薬濃度が5µg/mL³⁵⁾の時の体重あたりの総クリアランス（以下、「CL」）を推定した結果、小児では成人と比較して総CLが高値を示した。小児の体重あたりの総CLが成人より高くなった要因としては、本薬はCYP2C9、CYP2C19及びCYP3A4により代謝される肝代謝型薬物であり、肝臓の重量が体重に対して相対的に小児で大きいことが考えられた。小児から青少年の年齢と体重、肝重量及び体表面積の関連の検討³⁶⁾において、肝重量及び体表面積の上昇率は体重の上昇と一致せず、また、CYP分子種が主要代謝経路に係る薬剤を用い、成長に伴う体重又は肝重量で標準化したCLの変化を検討した結果、体重で標準化したCLは成長に伴い減少し、肝重量及び体表面積で標準化したCLは年齢に依存しないことが確認されていることから、本薬についても同様に、体重あたりの総CLが小児では成人より高くなったと推察できる。

以上より、小児及び青少年（12歳以上15歳未満、体重50kg未満）では、成人及び青少年（12歳以上15歳未満、体重50kg以上）と同様のAUC₀₋₁₂を得るための用量がより大きくなったと考える。

機構は、12歳以上15歳未満の青少年における体重のカットオフ値が50kgとされている一方で、成人に対する本薬経口剤（錠剤）の既承認用法・用量³⁷⁾では、カットオフ値が40kgとされていることを

³³⁾ カットオフ値：13、14、15歳

³⁴⁾ カットオフ値：40、45、50、55kg

³⁵⁾ 臨床用量を投与した際の標準的な血漿中本薬濃度範囲より設定された。

³⁶⁾ Kanamori M et al, *Int J Clin Pharmacol Ther*, 40: 485-492, 2002

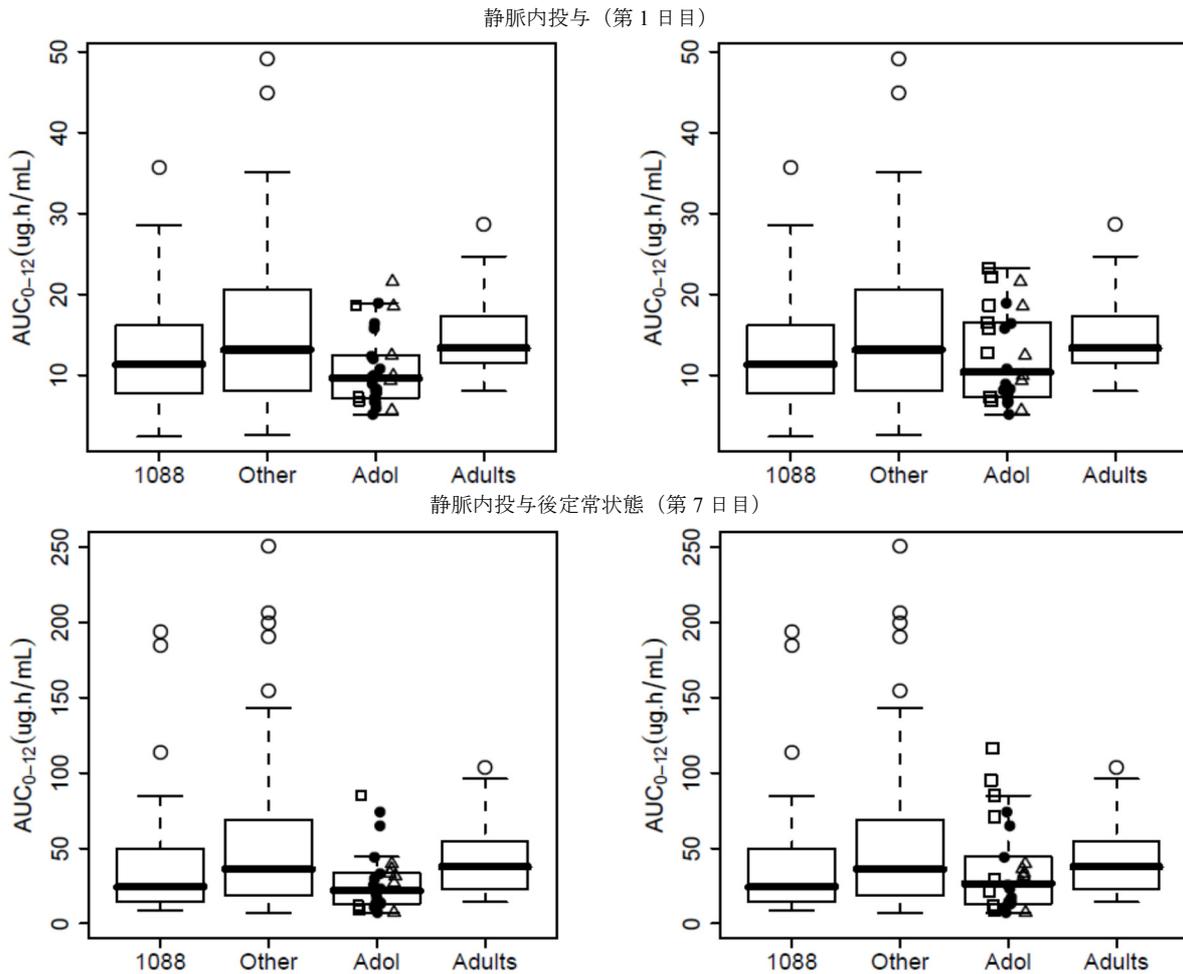
³⁷⁾ 通常、成人（体重40kg以上）にはポリコナゾールとして初日に1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回400mg1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg1日2回までとする。

また、体重40kg未満の患者には、ポリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mg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日目以降の投与量を1回150mg1日2回まで増量できる。

踏まえ、青少年と成人において異なるカットオフ値を採用することの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

小児の用量を使用すべき青少年患者のサブグループを特定するための PPK 解析結果に基づいたシミュレーションにおいて、体重 40kg 未満又は 50kg 未満の青少年に小児の用量を投与した場合、並びに体重 40kg 以上又は 50kg 以上の青少年に成人の用量を投与した場合の第 1 日目の静脈内投与後の AUC₀₋₁₂、静脈内投与後の定常状態時及び経口投与後の定常状態時の AUC₀₋₁₂ をそれぞれ比較した。その結果、体重のカットオフ値を 40kg とした場合の AUC₀₋₁₂ は、成人よりも小さい傾向が認められ、50kg とした場合は成人と同様の分布となった (図 2)。



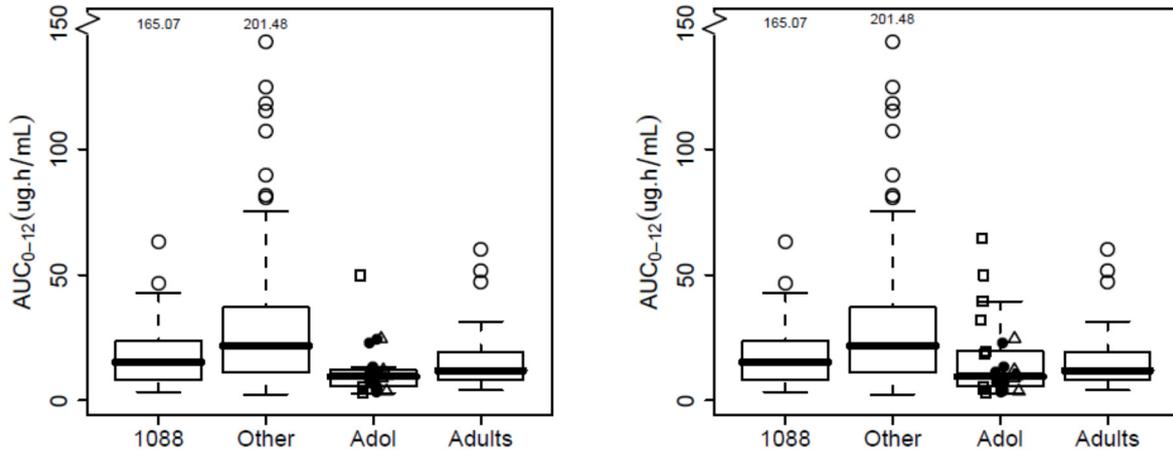


図 2 青少年における AUC₀₋₁₂ 推定値の小児及び成人との比較

1088 : A1501088 試験の小児、Other : A1501007 及び A1501037 試験の小児、Adol : A1501081 試験の青少年、Adults : A1501092 試験の成人

□ : 12 歳以上 15 歳未満、体重 40kg 未満（左図）又は 50kg 未満（右図）、● : 12 歳以上 15 歳未満、体重 40kg 以上（左図）又は 50kg 以上（右図）、△ : 15 歳以上

箱ひげ図における箱の下端、中央、上端の水平線は、それぞれ 25%点、50%点（中央値）、75%点を示す。垂直線（ひげ）は箱の両端から四分位範囲（25%点から 75%点までの距離）の 1.5 倍以内で最も離れた点まで引かれている。ひげの外側に付した点（○）は外れ値。

また、同様に PPK 解析結果に基づいたシミュレーションにより、体重 40kg 以上 50kg 未満、年齢 12 歳以上 15 歳未満の青少年患者に小児の推奨用量及び成人の用量の本薬を投与した場合の第 1 日目の静脈内投与後の AUC₀₋₁₂、静脈内投与後の定常状態時及び経口投与後の定常状態時の AUC₀₋₁₂ をそれぞれ比較した結果、体重 40kg 以上 50kg 未満の青少年患者に成人の用量を投与した際の AUC₀₋₁₂ は成人よりも小さく、一方、小児の用量を投与した際の AUC₀₋₁₂ は、成人と比較して高値を示したものの、成人の分布の範囲内であった。したがって、体重 40kg 以上 50kg 未満の患者に対しては、AUC₀₋₁₂ がほぼ成人の分布の範囲内であり、安全性には問題がないと予想されること、及び本薬の投与対象が免疫低下状態で重症、難治性の感染症患者であることを考慮すると、低暴露となることによる治療効果の低下を防止する必要性が高いと考えられたことから、小児の推奨用量を投与すべきと考えた。

さらに、体重 50kg より大きい値をカットオフ値とすることについては、以下のように考える。カットオフ値を 50kg 又は 55kg とし、体重 50kg 未満又は 55kg 未満の青少年に小児の用量を投与した場合、並びに体重 50kg 以上又は 55kg 以上の青少年に成人の用量を投与した場合の第 1 日目の静脈内投与後の AUC₀₋₁₂、静脈内投与後の定常状態時及び経口投与後の定常状態時の AUC₀₋₁₂ と、成人における AUC₀₋₁₂ をそれぞれシミュレーションした。その結果は表 19 のとおりであり、カットオフ値を 50kg とした場合の青少年における AUC₀₋₁₂ は成人と比較して、小さい一方で、カットオフ値を 55kg とした場合は成人と近い値を示した。しかしながら、静脈内投与後定常状態（第 7 日目）において、カットオフ値を 55kg とした場合の青少年における AUC₀₋₁₂ の 95%点が成人における値より約 25%大きい値を示しており、過剰となる懸念があることから、安全性を担保するため、また、カットオフ値を細かい刻みで設定することによる医療現場における混乱を低減するために、青少年における体重のカットオフ値は 50kg とすることが適切と考えた。

表 19 2つの投与条件のシミュレーションから得られた青少年の AUC₀₋₁₂の成人との比較

投与条件	幾何平均	中央値	5%点	95%点
静脈内投与（第1日目）				
成人	13.9	13.4	8.9	22.0
12～14歳、体重50kg ^{a)}	11.2	10.4	5.9	22.0
12～14歳、体重55kg ^{b)}	12.3	13.1	5.9	22.9
静脈内投与後定常状態（第7日目）				
成人	35.6	36.0	14.9	88.7
12～14歳、体重50kg ^{a)}	26.3	26.5	7.8	92.5
12～14歳、体重55kg ^{b)}	30.9	32.5	7.8	111.2
経口投与後定常状態（第14日目）				
成人	12.6	11.4	5.3	48.8
12～14歳、体重50kg ^{a)}	10.8	9.5	3.3	47.3
12～14歳、体重55kg ^{b)}	13.0	11.6	3.3	51.0

AUC₀₋₁₂単位：μg・h/mL

a) 12～14歳の青少年に対して、体重50kg未満では小児の用法・用量、体重50kg以上では成人の用法・用量を投与したときの AUC₀₋₁₂

b) 12～14歳の青少年に対して、体重55kg未満では小児の用法・用量、体重55kg以上では成人の用法・用量を投与したときの AUC₀₋₁₂

したがって、12歳以上15歳未満の青少年における体重のカットオフ値を50kgと設定することは妥当であると考えられる。

また、成人における体重のカットオフ値を40kgと設定した経緯について、成人の深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A1501001試験）において、低体重（体重40kg未満）の被験者ではその他の被験者と比較して、AUC₀₋₁₂が大きくなる可能性があったことから、低体重の基準を40kgとして、低体重（体重40kg未満）の被験者に対しその他（体重40kg以上）の被験者の半量を投与した場合に、著しい AUC₀₋₁₂の増加は認められず、また有害事象の発現率にも明らかな差異は認められなかったことから、成人患者に対する用法・用量におけるカットオフ値を40kgと設定した。

以上より、青少年患者に対する用量における体重のカットオフ値（50kg）は代謝能が異なる小児又は成人と同様の AUC₀₋₁₂を得るために設定したものであり、一方、成人患者に対する用量における体重のカットオフ値は、同じ代謝能を有する成人のうち低体重の患者で過量投与となることを防ぐために設定したものであることから、青少年と成人において、異なる体重のカットオフ値を採用することに特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A1501096試験）における静脈内投与及び経口投与の用法・用量について、海外臨床試験成績を用いた PPK 解析結果に基づき、成人患者と同様の AUC₀₋₁₂を得ることが期待できる用法・用量として設定されたことは受け入れ可能と判断した。なお、小児患者では成人患者よりも体重あたりの用量が大きくなっているが、これは体重あたりの CL が小児の方が成人より大きいためであること、青少年に対する用量における体重のカットオフ値について、シミュレーションの結果、成人における体重のカットオフ値とは異なる値を採用することが適切であったとする申請者の説明についても特段の問題はないと考える。

2) 日本人小児患者と外国人小児患者における本薬の薬物動態の異同について

機構は、日本人小児患者と外国人小児患者における本薬の薬物動態の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験（A1501096試験）と同一の用法・用量で実施された外国人小児患者を対象とした海

外第Ⅱ相試験は A1501037 試験コホート 2a（第 5～8 日目；8mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与）のみであり、当該成績を用いて日本人及び外国人小児患者の薬物動態の比較を行った。A1501096 試験及び A1501037 試験コホート 2a における血漿中本薬濃度推移を被験者ごとにプロットした結果（図 3）、血漿中本薬濃度推移はほぼ重なった。

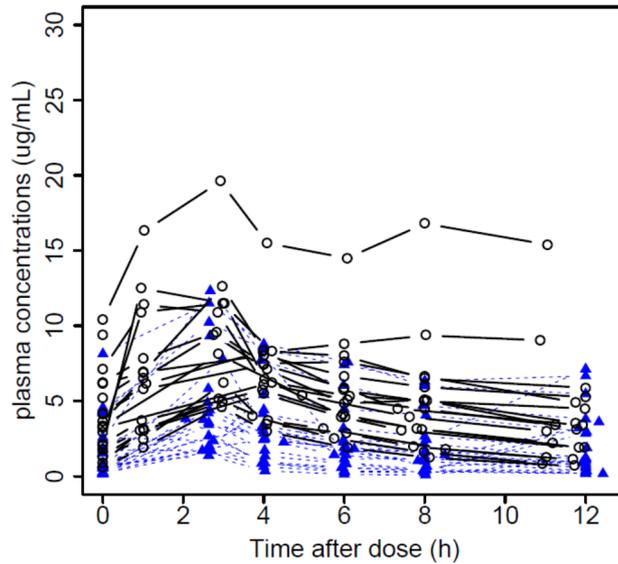


図 3 A1501096 試験及び A1501037 試験コホート 2a における血漿中本薬濃度推移

▲：A1501037 試験コホート 2a において、外国人の免疫不全小児患者（2 歳以上 12 歳未満）に対して本薬 8mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与したときの血漿中本薬濃度推移。
○：A1501096 試験において、日本人小児患者（2 歳以上 12 歳未満又は 12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 未満）に対して本薬 8mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与したときの血漿中本薬濃度推移。

また、静脈内投与後の定常状態及び経口投与後の定常状態における、外国人小児及び青少年患者の PPK 解析結果に基づいたシミュレーションから得られた AUC_{0-12} の推定値の分布と、国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）にて得られた日本人小児患者における AUC_{0-12} の実測値を重ねてプロットした結果は図 4 のとおりであり、日本人小児患者における AUC_{0-12} の実測値（51.1 及び 45.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）は、概ね外国人小児及び青少年患者のシミュレーションで得られた AUC_{0-12} の推定値の範囲内であった。

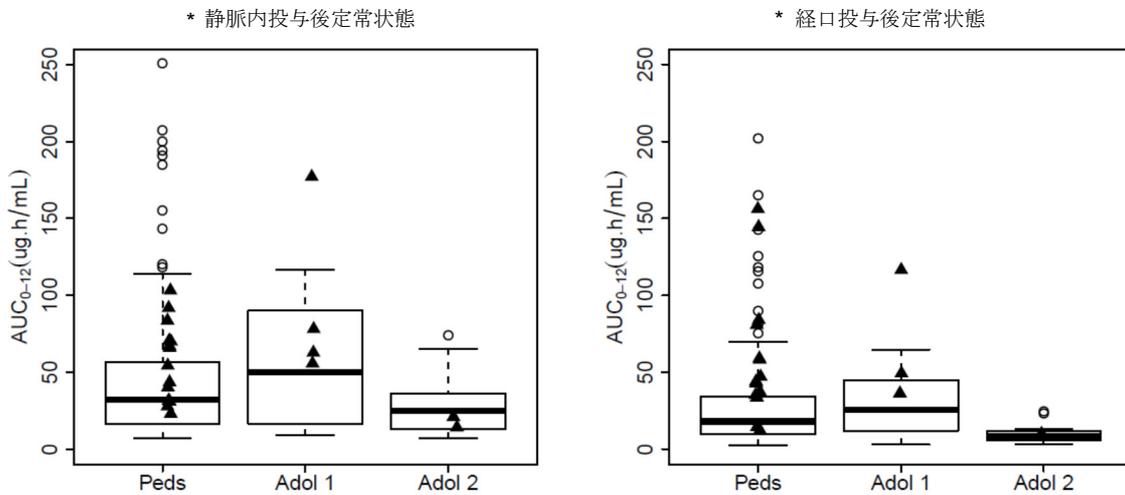


図 4 外国人小児及び青少年の AUC_{0-12} の推定値及び日本人小児の AUC_{0-12} の実測値

Peds：2 歳以上 12 歳未満の小児患者。8mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与（左図）又は 9mg/kg を 12 時間ごとに経口投与（右図）。

*：情報公表時に追加

Adol 1: 12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 未満の青少年患者。小児患者と同様に、8mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与（左図）又は 9mg/kg を 12 時間ごとに経口投与（右図）。

Adol 2: 12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 以上又は 15 歳以上の青少年患者。成人と同様に、4mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与（左図）又は 200mg を 12 時間ごとに経口投与（右図）。

外国人小児患者のシミュレーションより得られた AUC_{0-12} の推定値を箱ひげ図で示した。○は外れ値を示す。▲は日本人小児患者（A1501096 試験）から得られた AUC_{0-12} の実測値を示す。

箱ひげ図における箱の下端、中央、上端の水平線は、それぞれ 25%点、50%点（中央値）、75%点を示す。垂直線（ひげ）は箱の両端から四分位範囲（25%点から 75%点までの距離）の 1.5 倍以内で最も離れた点まで引かれている。ひげの外側に付した点（○）は外れ値。

機構は、以下のように考える。

同一の用法・用量で本薬の薬物動態が検討された日本人小児患者を対象とした国内第 II 相試験（A1501096 試験）及び外国人小児患者を対象とした海外第 I 相試験（A1501037 試験）の成績を踏まえると、国内外小児における薬物動態はほぼ同様であり、シミュレーションにより推定された外国人小児及び青少年における AUC_{0-12} の分布と国内第 II 相試験（A1501096 試験）における AUC_{0-12} （実測値）について、大きな差異が認められなかったことから、申請用法・用量にて本薬を投与した際の薬物動態に日本人小児と外国人小児とで大きな差異はないと判断することは可能と考える。

3) 日本人小児患者と日本人成人患者における本薬の薬物動態の異同について

申請者は、日本人小児患者と日本人成人患者における本薬の薬物動態の異同について、以下のように説明している。日本人の成人深在性真菌症患者を対象として実施した国内第 III 相試験（A1501001 試験）から得られた血漿中濃度（100 例 529 点）を用いて実施された PPK 解析³⁸⁾により、成人に対して既承認用法・用量³⁹⁾をそれぞれ静脈内投与及び経口投与で 13 日間反復投与した際の第 14 日目（定常状態）の AUC_{0-12} をシミュレーションし、A1501096 試験での日本人小児患者における本薬投与時の AUC_{0-12} の実測値と比較した。その結果は図 5 のとおりであり、日本人小児患者に本薬 8mg/kg を静脈内投与後の定常状態、及び 9mg/kg を経口投与後の定常状態の AUC_{0-12} （実測値）の分布は、それぞれ日本人成人患者に 4mg/kg を静脈内投与後の定常状態、及び 200mg を経口投与後の定常状態の AUC_{0-12} （推定値）の分布とほぼ同様であった。また、2~12 歳未満の免疫不全小児患者 35 例の PPK 解析⁴⁰⁾に基づき、成人の 3mg/kg の静脈内維持投与量に相当する小児の静脈内維持用量は 4mg/kg と推定された。

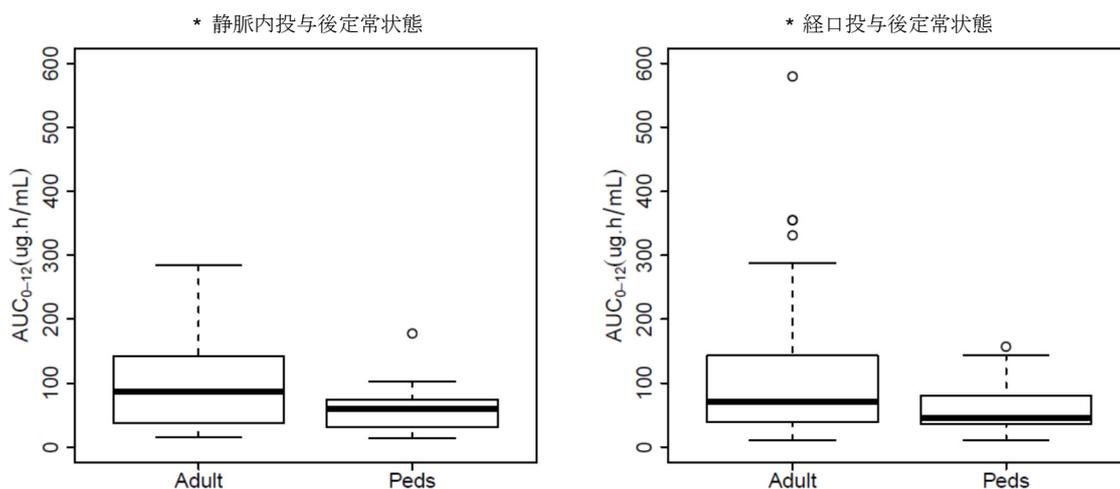


図 5 日本人成人の AUC_{0-12} の推定値及び日本人小児の AUC_{0-12} の実測値

³⁸⁾ 初回承認時申請資料概要 2.7.2.3 (2005 年 4 月承認)

³⁹⁾ 静脈内投与は 1 日目に 6mg/kg を、2 日目以降 4mg/kg を、それぞれ 12 時間ごとに投与する。経口投与は 1 日目に 300mg を、2 日目以降 200mg を、それぞれ 12 時間ごとに投与する。

⁴⁰⁾ Walsh TJ et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 48(6): 2166-2172, 2004

Adult：日本人成人患者に本薬 4mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与後定常状態での AUC₀₋₁₂ の推定値（左図）及び 200mg を 12 時間ごとに経口投与後定常状態での AUC₀₋₁₂ の推定値（右図）（A1501001 試験）

Peds：日本人小児患者に本薬 8mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与後定常状態での AUC₀₋₁₂ の実測値（左図）及び 9mg/kg を 12 時間ごとに経口投与後定常状態での AUC₀₋₁₂ の実測値（右図）（A1501096 試験）。ただし、12 歳以上で体重 50kg 以上の小児には、成人と同様に 4mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与（2 例）、及び 200mg を 12 時間ごとに経口投与（1 例）した。

箱ひげ図における箱の下端、中央、上端の水平線は、それぞれ 25%点、50%点（中央値）、75%点を示す。垂直線（ひげ）は箱の両端から四分位範囲（25%点から 75%点までの距離）の 1.5 倍以内で最も離れた点まで引かれている。ひげの外側に付した点（○）は外れ値。

さらに、日本人小児患者における本薬投与時の AUC₀₋₁₂ の実測値と日本人成人患者における AUC₀₋₁₂ の推定値について、CYP2C19 の遺伝子型ごとに比較した結果は図 6 のとおりであり、PM の被験者における血漿中本薬の AUC₀₋₁₂ は、成人患者の場合と同様に他の遺伝子型の被験者と比較して高値を示す傾向が認められるものの、いずれの遺伝子型においても小児患者における AUC₀₋₁₂（実測値）の分布は、成人患者における AUC₀₋₁₂（推定値）の分布とほぼ同様であった。

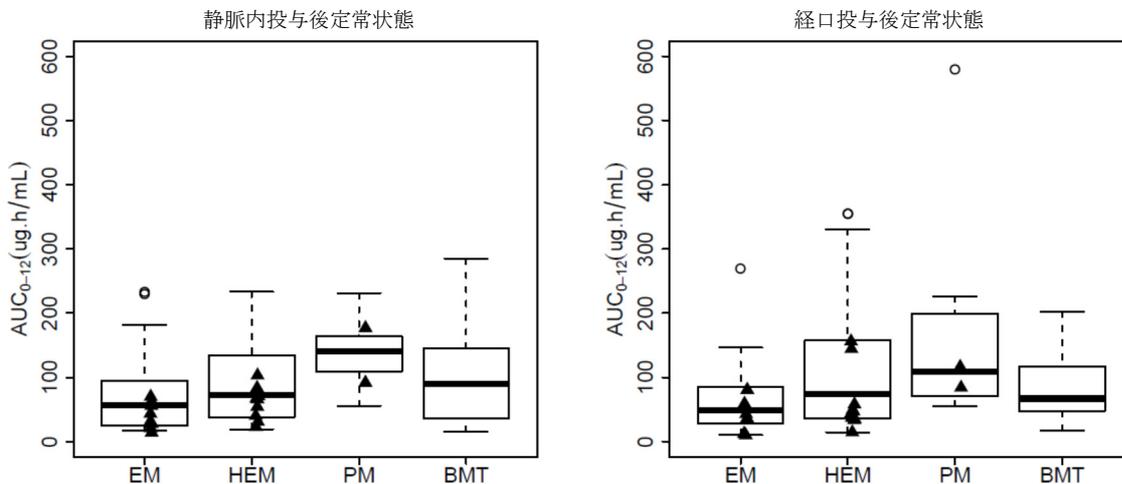


図 6 CYP2C19 遺伝子型ごとの日本人成人の AUC₀₋₁₂ の推定値及び日本人小児の AUC₀₋₁₂ の実測値

箱ひげ図により、日本人成人患者（A1501001 試験）の AUC₀₋₁₂ の推定値及び外れ値（○）が示されている。箱ひげ図における箱の下端、中央、上端の水平線は、それぞれ 25%点、50%点（中央値）、75%点を示す。垂直線（ひげ）は箱の両端から四分位範囲（25%点から 75%点までの距離）の 1.5 倍以内で最も離れた点まで引かれている。日本人小児患者（A1501096 試験）から得られた AUC₀₋₁₂ の実測値は▲で示されている。

EM：extensive metabolizer、HEM：heterozygous extensive metabolizer、PM：poor metabolizer、BMT：bone marrow transplant（骨髄移植患者であり、CYP2C19 の遺伝子型は特定されていない）

以上より、日本人小児患者に対して本薬を申請用法・用量で投与した場合、日本人成人患者に既承認用法・用量を投与した際と同様の AUC₀₋₁₂ が得られることが示された。

機構は、以下のように考える。

日本人小児患者に対して本薬を申請用法・用量で投与した場合、日本人成人患者に既承認用法・用量を投与した際と同様の AUC₀₋₁₂ が得られるとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅱ相試験（1 試験）及び海外第Ⅰ相試験（1 試験）の成績が提出された。また、参考資料として 9 試験（国内第Ⅰ相試験 2 試験、国内第Ⅲ相試験 1 試験⁴¹⁾、海外第Ⅰ相試験 3 試験及び海外第Ⅱ相試験 3 試験）の成績が提出された。本申請における評価資料及び主な参考資料の試験の概要は表 20 のとおりである。なお、有効性及び安全性の評価資料として提出さ

⁴¹⁾ プイフェンド錠 50mg、同錠 200mg 及び同 200mg 静注用の初回申請時資料として提出済み。

れた試験成績の概略を以下に記載した。

表 20 評価資料及び主な参考資料の概要

相	試験番号 (国内/海外)	試験対象	例数	投与方法 ^{a)}
評価資料				
I	A1501028 (海外)	健康成人	45	経口投与（ドライシロップ剤及び錠剤） 1 日目：400mg PO q12h 2～7（朝） 日目：200mg PO q12h
II	A1501096 (国内)	2 歳以上 15 歳未 満かつ易感染状 態で深在性真菌 症に対してハイ リスクの小児患 者	21	静脈内投与及び経口投与（ドライシロップ剤） ・2 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 未満 1 日目：9mg/kg IV q12h 2～7 日目：8mg/kg IV q12h 8～14（朝） 日目：9mg/kg（上限 350mg） PO q12h ・12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 以上 1 日目：6mg/kg IV q12h 2～7 日目：4mg/kg IV q12h 8～14（朝） 日目：200mg PO q12h
参考資料				
I	A1501007 (海外)	2 歳以上 12 歳未 満かつ全身性真 菌感染症の予防 が必要な小児患 者	28	静脈内投与 1 日目：6mg/kg IV q12h 2～4（朝） 日目：3mg/kg IV q12h 4（夜）～8（朝） 日目：4mg/kg IV q12h
II	A1501037 (海外)	2 歳以上 12 歳未 満かつ全身性真 菌感染症の予防 が必要な小児患 者	48	静脈内投与及び経口投与（ドライシロップ剤） コホート 1 1 日目：6mg/kg IV q12h 2～4 日目：4mg/kg IV q12h 5～8 日目：6mg/kg IV q12h 9～12 日目：4mg/kg PO q12 又は 6mg/kg IV コホート 2a 1 日目：6mg/kg IV q12h 2～4 日目：6mg/kg IV q12h 5～8 日目：8mg/kg IV q12h 9～12 日目：6mg/kg PO q12 又は 8mg/kg IV
	A1501081 (海外)	12 歳以上 17 歳未 満かつ易感染状 態で全身性真菌 感染症に対して ハイリスクの青 少年患者	26	静脈内投与及び経口投与（錠剤） 1 日目：6mg/kg IV q12h 2～7 日目：4mg/kg IV q12h 8～14（朝） 日目：300mg（体重 40kg 未満の場合は 150mg） PO q12h
	A1501088 (海外)	2 歳以上 12 歳未 満かつ易感染性 状態で全身性真 菌感染症に対し てハイリスクの 小児患者	40	静脈内投与及び経口投与（ドライシロップ剤） 1～7 日目：7mg/kg IV q12h 8～14（朝） 日目：200mg PO q12h
III	A1501001 (国内)	成人深在性真菌 症患者	100	静脈内投与及び経口投与（錠剤）又は経口投与（錠剤） 注射剤：負荷投与量 6mg/kg BID、維持投与量 3 又は 4mg/kg BID IV 錠剤：負荷投与量 300mg BID、維持投与量 200 又は 150mg BID、体重 40kg 未満で は負荷投与量 150mg BID、維持投与量 100mg BID PO 注射剤から経口剤へのスイッチ可 最長 12 週間投与

q12h：12 時間間隔、BID：1 日 2 回

a) A1501028 試験以外の試験において、医師の判断により投与継続が認められた。

(1) 外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (5.3.1.2.2 : A1501028 試験<2019 年 12 月～2020 年 1 月>)

外国人健康成人男性（目標例数 42 例）を対象に、ドライシロップ剤又は錠剤を反復投与した際の BE 及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検 3 剤 3 期クロスオーバー試験が英国 1 施設で実施された（薬物動態は「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要、<提出された資料の概略> (2) BE 試験」の項参照）。

用法・用量は、本薬のドライシロップ剤の経口懸濁液（200mg/5mL）のロット1、ロット2又は錠剤（200mg）のいずれかを、1日目は400mgを1日2回、2～6日目は200mgを1日2回（6日目は1回）経口投与することと設定された。各投与期の間には少なくとも7日間の休薬期間が設定された。

無作為化された48例のうち、ドライシロップ剤ロット1群43例、ドライシロップ剤ロット2群44例及び錠剤群45例が安全性解析対象集団であった。

有害事象は、ドライシロップ剤ロット1群72.1%（31/43例）、ドライシロップ剤ロット2群68.2%（30/44例）及び錠剤群68.9%（31/45例）に認められ、因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」）は、ドライシロップ剤ロット1群58.1%（25/43例）、ドライシロップ剤ロット2群56.8%（25/44例）及び錠剤群66.7%（30/45例）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用は、表21のとおりであった。

表21 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	ドライシロップ剤 ロット1		ドライシロップ剤 ロット2		錠剤	
	43例		44例		45例	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	31 (72.1)	25 (58.1)	30 (68.2)	25 (56.8)	31 (68.9)	30 (66.7)
羞明	8 (18.6)	8 (18.6)	13 (29.5)	13 (29.5)	15 (33.3)	15 (33.3)
異常な夢	6 (14.0)	6 (14.0)	1 (2.3)	1 (2.3)	7 (15.6)	7 (15.6)
視覚異常	5 (11.6)	5 (11.6)	5 (11.4)	5 (11.4)	12 (26.7)	12 (26.7)
頭痛	5 (11.6)	5 (11.6)	4 (9.1)	4 (9.1)	9 (20.0)	8 (17.8)
皮膚乾燥	5 (11.6)	4 (9.3)	6 (13.6)	3 (6.8)	7 (15.6)	3 (6.7)
咽頭炎	3 (7.0)	0	4 (9.1)	0	0	0
鼻炎	2 (4.7)	1 (2.3)	2 (4.5)	0	0	0
消化不良	2 (4.7)	1 (2.3)	0	0	1 (2.2)	1 (2.2)
傾眠	2 (4.7)	2 (4.7)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
眼痛	2 (4.7)	2 (4.7)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
排尿困難	2 (4.7)	2 (4.7)	0	0	0	0
不眠症	1 (2.3)	1 (2.3)	5 (11.4)	5 (11.4)	1 (2.2)	1 (2.2)
気道感染	1 (2.3)	0	2 (4.5)	0	1 (2.2)	0
浮動性めまい	0	0	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.2)	0
筋緊張亢進	0	0	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
そう痒症	0	0	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)

例数 (%)

死亡及び重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。なお、錠剤投与時に1例がALT上昇⁴²⁾により治験を中止しており、因果関係は否定されず、転帰は改善傾向であった。

(2) 日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（5.3.3.2.1：A1501096試験＜2011年9月～2013年5月＞）

2歳以上15歳未満の深在性真菌症を発現するリスクの高い易感染状態⁴³⁾の小児（目標例数20例）を対象に、本薬の静脈内投与及び静脈内から経口投与への変更時の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内6施設で実施された（薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (1) 日本人小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験」の項参照)。

用法・用量は、2歳以上12歳未満及び12歳以上15歳未満で体重50kg未満の被験者では、第1日目に9mg/kg、第2～7日目には8mg/kgをそれぞれ12時間ごとに静脈内投与、第8～14日目には9mg/kg（上限350mg）を12時間ごとに経口投与することと設定された。12歳以上15歳未満で体重50kg以上の被験者では、第1日目に6mg/kg、第2～7日目には4mg/kgをそれぞれ12時間ごとに静脈内投与、第

⁴²⁾ 当該事象は臨床的に懸念される検査値異常と判断されていない。

⁴³⁾ 深在性真菌症の予防治療が必要で、10日以上持続する好中球減少症（好中球数が500cells/μL未満）が発現すると見込まれる小児。

8～14日目には200mgを12時間ごとに経口投与することと設定された⁴⁴⁾。

治験薬が投与された21例⁴⁵⁾ 全例が安全性解析対象集団であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）及び副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、それぞれ85.7%（18/21例）及び57.1%（12/21例）に認められた。全体で2例以上に認められた有害事象及び副作用は、表22のとおりであった。

表22 全体で2例以上に発現した有害事象及び副作用

事象名	全体 (21例)		2歳以上12歳未満 (15例)		12歳以上15歳未満 体重50kg未満 (4例)		12歳以上15歳未満 体重50kg以上 (2例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	18 (85.7)	12 (57.1)	13 (86.7)	8 (53.3)	4 (100)	3 (75.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
発熱性好中球減少症	13 (61.9)	0	10 (66.7)	0	2 (50.0)	0	1 (50.0)	0
羞明	9 (42.9)	9 (42.9)	5 (33.3)	5 (33.3)	3 (75.0)	3 (75.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
嘔吐	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
発熱	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
肝機能異常	3 (14.3)	3 (14.3)	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
敗血症	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
ALT増加	3 (14.3)	0	1 (6.7)	0	2 (50.0)	0	0	0
AST増加	3 (14.3)	0	1 (6.7)	0	2 (50.0)	0	0	0
GGT増加	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
皮膚炎	2 (9.5)	2 (9.5)	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	0	0
発疹	4 (19.0)	1 (4.8)	3 (20.0)	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)

例数 (%)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、2例（肝機能異常及び肝機能検査異常各1例）に認められ、いずれも非重篤で治験薬との因果関係はありとされたが、転帰は回復であった。この他、重度の有害事象が4例（腹痛/ALT増加/口腔咽頭痛、発熱性好中球減少症/鼻出血、肝機能異常及び敗血症各1例）に認められ、肝機能異常以外は因果関係が否定され、転帰はALT増加を除いて回復であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

本薬は、国内外において成人の深在性真菌症患者及び海外において小児の深在性真菌症患者に対して承認されているが、機構は、日本人小児の深在性真菌症患者における本薬の有効性を検討するにあたり、成人と小児の有効性に違いを生じる可能性のある背景要因と考えられる、①重症又は難治性真菌感染症の病態、②原因菌種及び本薬に対する感受性、③真菌感染症患者の基礎疾患並びに④CYP2C19遺伝子型による本薬の薬物動態に関して、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

①重症又は難治性真菌感染症の病態について

重症又は難治性真菌感染症の主な原因菌種であるアスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属による各感染症の臨床症状及び検査所見等について、関連す

⁴⁴⁾ 経口投与は食事の1時間以上前又は1時間以上後に実施され、第8日目の時点で経口投与へ切り替えることができない場合、静脈内投与を最長20日間まで継続可能とされ、経口投与についても臨床的に投与継続が必要と判断された場合は薬物動態評価期間を含め最長30日間まで本薬の投与を継続可能とされた。実投与期間の中央値〔範囲〕は、14.0〔7, 33〕日であった。

⁴⁵⁾ 内訳は、男性9例（42.9%）、女性12例（57.1%）であり、平均年齢は9.2歳（範囲：3～14歳）、平均体重は30.4kg（範囲：11.5～55.2kg）であった。なお、易感染状態（免疫不全）を引き起こす原因となった疾患又は施術は、急性リンパ性白血病8例、急性骨髄性白血病7例、ユーイング肉腫2例、神経芽腫、骨肉腫、骨髄移植及び幹細胞移植各1例であった。

るガイドライン、成書及び公表文献等における記載^{46, 47, 48, 49, 50, 51, 52}) を小児及び成人で比較検討した。アスペルギルス症、カンジダ症及びスケトスポリウム症では、いずれも発熱、咳嗽及びC反応性タンパク上昇等、フサリウム症では発熱、皮膚病変等のように、感染臓器/部位を反映した症状又は所見が発現するとされており、小児又は成人のみに特徴的な感染臓器/部位や症状は特になく、成人と小児で真菌感染症の病態に大きな差異はないと考える。

②原因菌種及び本薬に対する感受性について

成人及び小児における真菌感染症の原因菌種に大きな差異は認められず、海外成人及び小児由来臨床分離株並びに国内外の成人由来臨床分離株の感受性の比較結果から、国内外成人及び小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性に実質的に大きな差異はないと考える(「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、< 審査の概略 > (1) 小児由来臨床分離株の本薬に対する感受性について」の項参照)。

③真菌感染症患者の基礎疾患について

小児科領域の深在性真菌症における本薬の使用実態調査⁵³) 及び小児の深在性真菌症の治療に関する全国調査⁵⁴) によると、小児真菌感染症患者の基礎疾患の多くが白血病及び悪性リンパ腫等の血液疾患や先天性免疫不全症等であった。小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(A1501096 試験)においても、急性白血病等の悪性腫瘍を基礎疾患に持つ被験者が多かった⁵⁵)。成人の深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(A1501001 試験)における基礎疾患⁵⁶) は、血液疾患及び固形癌等の悪性腫瘍が主であり、成人及び小児の真菌感染症患者における基礎疾患の傾向に大きな差異はないと考える。

④CYP2C19 遺伝子型による本薬の薬物動態について

成人の深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(A1501001 試験) 及び小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(A1501096 試験) における被験者のCYP2C19 遺伝子型の分布は表23のとおりであった。

表23 成人及び小児におけるCYP2C19 遺伝子型の割合

遺伝子型	日本人小児 (A1501096 試験)	日本人成人 (A1501001 試験)
EM	9/21 (42.9)	28/86 (32.6)
HEM	10/21 (47.6)	40/86 (46.5)
PM	2/21 (9.5)	18/86 (20.9)

例数 (%)

日本人小児と成人において、遺伝子型の割合に多少の差異が認められるものの、遺伝子型別の薬物動態データでは、日本人小児に本薬の申請用法・用量を投与した場合、日本人成人患者に本薬の推奨用量を投与したときと同様のAUC₀₋₁₂が得られている(「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、< 審査の概略 > (1) 臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について、3) 日本人小児患者

⁴⁶⁾ 深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編, 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2007, 2-33, 2007

⁴⁷⁾ 岡部 信彦 編, 小児感染症学, 486-492, 2007

⁴⁸⁾ Pickering LK et al, Red book 29th ed, 294, 2012

⁴⁹⁾ 工藤 朋子 他, 西日本皮膚科, 74(6): 623-626, 2012

⁵⁰⁾ Repiso T et al, Ped Dermatol, 13(2): 118-121, 1996

⁵¹⁾ 緒方 良 他, 日本呼吸器学会雑誌, 49(5): 388-392, 2011

⁵²⁾ Jabado N et al, Clin Infect Dis, 27(6): 1437-1441, 1998

⁵³⁾ 森 雅亮 他, 小児感染免疫, 22(1): 13-21, 2010

⁵⁴⁾ Mori M et al, J Infect Chemother, 19(5): 946-950, 2013

⁵⁵⁾ 易感染状態(免疫不全)を引き起こす原因となった疾患又は施術は、急性リンパ性白血病8例、急性骨髄性白血病7例、ユーイング肉腫2例、神経芽腫、骨肉腫、骨髄移植及び幹細胞移植各1例であった。

⁵⁶⁾ 同種骨髄移植5例、同種末梢血幹細胞移植2例、その他の血液疾患31例、ヒト免疫不全ウイルス・後天性免疫不全症候群2例、固形癌6例、高用量副腎皮質ステロイド療法・免疫抑制療法14例、その他34例及び基礎疾患なし6例

と日本人成人患者における本薬の薬物動態の異同について」の項参照)。

機構は、以下のように考える。

成人及び小児における重症又は難治性真菌感染症の病態、原因菌種及び本薬に対する感受性、真菌感染症患者の基礎疾患、CYP2C19 遺伝子型別の本薬の AUC₀₋₁₂ について、大きな差異は認められていないとの説明は受け入れ可能と考える。また、現在欧州で承認されている小児の用法・用量は、成人の AUC₀₋₁₂ と同程度になるように決定されたものであるが、日本人小児患者に本薬を投与した際の AUC₀₋₁₂ は外国人小児患者における本薬の薬物動態と大きな差異はないと考える（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 臨床薬理学的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について」の項参照)。

以上より、日本人小児の重症又は難治性真菌感染症患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 安全性について

機構は、本薬の安全性について、国内臨床試験及び海外臨床試験成績をもとに、以下の検討を行ったところ、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が認められたものの、本薬の投与対象は重症又は難治性の深在性真菌症であることを踏まえると、日本人小児深在性真菌症患者に対する本薬の安全性は忍容可能であると判断した。ただし、本薬の長期使用と皮膚癌（扁平上皮癌）発現の関連性及び光毒性の発現のリスクについて情報提供を行った上で、既に注意喚起されている事象（視覚障害、肝障害等）の発現状況も含め本薬を投与したときの安全性について製造販売後において引き続き情報収集を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

1) 本薬の安全性の概要について

申請者は、日本人小児患者での安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）及び成人の深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A1501001 試験）の安全性の概要は、表 24 のとおりであり、日本人小児において発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

表 24 日本人小児及び成人における安全性の概要

	A1501096 試験	A1501001 試験
例数	21	100
有害事象	18 (85.7)	99 (99.0)
副作用	12 (57.1)	78 (78.0)
重篤な有害事象	0	38 (38.0)
死亡	0	20 (20.0)
中止に至った有害事象	2 (9.5)	34 (34.0)
重度の有害事象	4 (19.0)	34 (34.0)

成人の深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A1501001 試験）において 10%以上に認められた有害事象は、視覚異常 30.0% (30/100 例)、羞明 26.0% (26/100 例)、発熱 19.0% (19/100 例)、頭痛 18.0% (18/100 例)、嘔吐 17.0% (17/100 例)、発疹 15.0% (15/100 例)、肝機能検査異常及び悪心各 14.0%

(14/100 例)、 γ -GTP 増加 12.0% (12/100 例)、下痢 11.0% (11/100 例) 並びに便秘及び気道感染各 10.0% (10/100 例) であり、小児において認められた有害事象と大きな差異は認められなかった。小児における主な副作用は、羞明及び肝機能異常であり、羞明の発現割合は成人よりも高かったが [小児：42.9% (9/21 例)、成人：26.0% (26/100 例)]、いずれも軽度又は中等度であり、転帰は回復であった。肝機能異常に関連する有害事象は両試験で大きな差異は認められなかった。また、小児の年齢別の有害事象の発現傾向に特段の差異は認められなかった (「<提出された資料の概略> (1) 国内第 II 相試験」の項参照)。

CYP2C19 遺伝子型別の安全性の概要は表 25 のとおりであり、遺伝子型により有害事象発現頻度が大きく異なる傾向は認められなかった。なお、遺伝子型 PM の被験者 2 例に発熱性好中球減少症が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。また、AUC₀₋₁₂ が 177 μ g·h/mL を示した遺伝子型 PM の被験者 1 例においては、ALT 上昇及び AST 上昇が認められたが、本薬との因果関係は否定され⁵⁷⁾、転帰は回復であった。

表 25 日本人小児及び成人における CYP2C19 遺伝子型別の有害事象の発現頻度

CYP2C19 遺伝子型	EM	HEM	PM
A1501096 試験			
有害事象	7/9 (77.8)	9/10 (90.0)	2/2 (100)
重篤な有害事象	0	0	0
重度の有害事象	3/9 (33.3)	1/10 (10.0)	0
中止に至った有害事象	2/9 (22.2)	0	0
A1501001 試験			
有害事象	27/28 (96.4)	40/40 (100)	18/18 (100)
重篤な有害事象	8/28 (28.6)	16/40 (40.0)	4/18 (22.2)
重度の有害事象	9/28 (32.1)	14/40 (35.0)	6/18 (33.3)
中止に至った有害事象	8/28 (28.6)	14/40 (35.0)	7/18 (38.9)

例数 (%)

以上より、日本人小児患者での安全性プロファイルは日本人の成人患者と同様であり、小児に特有な有害事象による安全性上の懸念はないと考える。

また、外国人小児を対象とした海外臨床試験 4 試験 (A1501007 試験²⁹⁾、A1501037 試験³⁰⁾、A1501081 試験³²⁾ 及び A1501088 試験³¹⁾、以下、「海外小児 4 試験」) における安全性の概要は、表 26 のとおりであった。

表 26 海外小児 4 試験における安全性の概要

	A1501007 試験	A1501037 試験		A1501081 試験	A1501088 試験
		コホート 1	コホート 2a		
例数	28	24	24	26	40
有害事象	20 (71.4) ^{a)} 24 (85.7)	24 (100)	23 (95.8)	26 (100) ^{b)} 22 (100)	39 (97.5) ^{c)} 34 (100)
副作用	4 (14.3) ^{a)} 5 (17.9)	4 (16.7)	9 (37.5)	2 (7.7) ^{b)} 2 (9.1)	8 (20.0) ^{c)} 4 (11.8)
重篤な有害事象	8 (28.6)	9 (37.5)	10 (41.7)	7 (26.9)	17 (42.5)
死亡	3 (10.7)	0	0	0	0
重度の有害事象	2 (7.1) ^{a)} 7 (25.0)	6 (25.0)	10 (41.7)	7 (26.9) ^{b)} 7 (31.8)	13 (32.5) ^{c)} 17 (50.0)
中止に至った有害事象	0 ^{a)} 4 (14.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (3.8) ^{b)} 1 (4.5)	6 (15.0) ^{c)} 0

例数 (%)

a) 上段 (6+3) mg/kg IV、下段 4mg/kg IV

b) 上段 IV (26 例)、下段 PO (22 例)

c) 上段 IV (40 例)、下段 PO (34 例)

⁵⁷⁾ 本薬経口投与 10 日目に AST : 228IU/L、ALT : 184IU/L といずれも最高値となったが、投与開始後 32 日目に回復が確認された。担当医によって、敗血症 (投与 5 日目に発症、27 日目に回復) によるものと判断された。

A1501007 試験において、被験者の 20%以上に発現した有害事象は、嘔吐 (25.0%)、粘膜障害、敗血症及び下痢 (各 21.4%) であった。A1501037 試験のいずれかのコホートにおいて、被験者の 20%以上で報告された有害事象は、粘膜障害 (コホート 1: 58.3%、コホート 2a: 29.2%、以下同順)、発熱 (33.3%、29.2%)、発疹 (29.2%、41.7%)、移植片対宿主反応 (29.2%、12.5%)、高血圧 (25.0%、37.5%)、嘔吐 (20.8%、25.0%)、敗血症及びそう痒症 (各 25.0%、8.3%)、下痢 (20.8%、16.7%)、悪心 (20.8%、4.2%)、浮腫 (8.3%、20.8%) であった。A1501081 試験において、被験者の 20%以上に発現した有害事象は、発熱 (静脈内投与: 50.0%、経口投与: 22.7%、以下同順)、粘膜の炎症 (46.2%、40.9%)、悪心 (23.1%、31.8%)、嘔吐 (19.2%、27.3%)、下痢 (19.2%、22.7%)、高血圧 (15.4%、27.3%)、体液貯留及び発疹 (各 15.4%、22.7%)、血尿及び四肢痛 (各 11.5%、22.7%)、骨痛及び低血圧 (各 7.7%、22.7%)、排尿困難 (3.8%、27.3%)、酸素飽和度低下 (3.8%、22.7%) であった。A1501088 試験のいずれかの投与期において、被験者の 20%以上で報告された有害事象は、粘膜の炎症 (静脈内投与: 50.0%、経口投与: 32.4%、以下、同順)、発熱 (40.0%、44.1%)、高血圧 (32.5%、29.4%)、そう痒症 (30.0%、29.4%)、腹痛 (22.5%、29.4%)、発疹 (20.0%、26.5%)、体液貯留 (20.0%、11.8%)、ALT 増加 (17.5%、23.5%)、AST 増加、脱毛症及び下痢 (各 15.0%、20.6%)、便秘 (12.5%、20.6%) であった。

死亡例 3 例 (いずれも A1501007 試験: 髄膜炎/敗血症⁵⁸⁾、脳出血⁵⁹⁾ 及び心肺停止⁶⁰⁾ 各 1 例) は、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な副作用は 3 例に認められ、血中ビリルビン増加 (A1501081 試験) は投与中止とされ、転帰は未回復であり、ALT 増加・AST 増加及び腎不全/低酸素症/可逆性後白質脳症候群 (A1501088 試験) は、投与一時中止とされ、転帰はいずれも回復又は回復傾向であった。

用法・用量が異なるため、発現頻度の比較は困難であるものの、海外小児 4 試験において認められた有害事象は、日本人小児又は成人患者においても同様に認められている事象であり、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

なお、国内外の製造販売後の副作用報告 8139 例のうち、自殺関連事象⁶¹⁾ が国内外の 33 例で報告されており、臨床試験における重篤な副作用報告 4436 例のうち自殺関連事象が国内外の 4 例で認められている。小児患者を対象とした国内第 II 相試験 (A1501096 試験) 及び海外小児 4 試験で自殺関連事象は認められておらず、本薬との関連及び自殺関連事象に至る機序は明らかになっていないものの、本薬の重要な潜在的リスクとして国内外において文献等で情報収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

CYP2C19 遺伝子型による安全性への影響も含め、安全性の概要において、日本人小児に特有の本薬の安全性上の懸念は特に認められないものと判断した。ただし、自殺関連事象については、引き続き情報収集する必要があると考える。

なお、成人に対する用法・用量において添付文書で既に注意喚起されている視覚障害、肝機能障害、QT 延長を含む心電図異常及び光線過敏性反応 (光毒性) 並びにシクロスポリン/タクロリムス水和物 (以下、「タクロリムス」) 併用例における神経障害 (痙攣等) について、国内外の小児における発現状況及び転帰等を確認する必要があると考えたため、以下の項で詳細に検討を行った。

⁵⁸⁾ 急性リンパ性白血病の 5 歳男児。本薬投与 8 日目に髄膜炎、敗血症、呼吸不全及び脳炎と診断され、髄液培養よりストマトコッカスが疑われた。17 日目に死亡。

⁵⁹⁾ 本薬投与 16 日目に痙攣を発症、CT 検査にて慢性硬膜下血腫及び脳ヘルニアが発見された。その後脳死状態となり翌日脳出血のため死亡。

⁶⁰⁾ 本薬を計 8 日間投与後、白血病終末期のため退院となり、23 日目に心肺停止となった。

⁶¹⁾ SMQ (狭義): 自殺/自傷に該当する事象を抽出した。

2) 視覚障害に関する有害事象について

申請者は、小児を対象とした国内外臨床試験で認められた視覚障害について、以下のように説明している。

小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）及び海外小児 4 試験における視覚障害に関する有害事象の概要は、表 27 のとおりであった。

表 27 国内臨床試験及び海外小児 4 試験における視覚障害に関する有害事象の概要

	A1501096 試験	A1501007 試験	A1501037 試験	A1501081 試験	A1501088 試験
例数	21	28	48	26	40
有害事象	10 (47.6)	7 (25.0)	9 (18.8)	10 (38.5)	12 (30.0)
重度	0	0	0	0	0
未回復	1 (4.8)	0	3 (6.3)	1 (3.8)	4 (10.0)
因果関係あり	9 (42.9)	4 (14.3)	2 (4.2)	1 (3.8)	1 (2.5)
うち中止例	0	0	0	0	0
うち未回復例	0	0	0	0	1 (2.5)

例数 (%)

国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）において未回復であった被験者 1 例は軽度の結膜炎であり、本薬との因果関係なしであった。また、本薬との因果関係ありの視覚障害は羞明（軽度 8 例及び中等度 1 例）、色視症、霧視及び色盲（各軽度 1 例）であり、いずれの事象も転帰は回復であった。失明が A1501088 試験の 1 例（投与終了後）に認められたが、副腎脳白質ジストロフィーの進行に起因すると判断された。また、A1501037 試験では、1 年間の追跡期間に組み入れられた 44 例のうち 27 例（死亡 15 例、追跡不能及び同意撤回各 1 例を除く）が追跡調査に来院し、20 例が視覚機能検査を実施したところ、視力の悪化が 4 例、眼底所見が正常から悪化に転じていた被験者が 2 例（両眼水晶体異常及び右視神経乳頭異常）に認められたが、固視検査及び色覚検査では異常所見は認められず、本薬の小児の視覚機能に対する重要な影響があるとは示唆されていないと考える。いずれの試験においても、実施された視覚機能検査、眼科的検査等の眼科的な評価において、本薬の投与によると思われる視機能への著しい影響は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

発現した視覚障害について、長期的に患者の生活に支障を生じる視機能の障害は特に認められず、忍容可能であると考えられるものの、発現時には、重篤な転帰に至る可能性は完全には否定できないものと考ええる。

現行の添付文書において、羞明、霧視及び視覚障害等の症状は本薬中止後も持続する可能性及びこれらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないことが警告欄に記載されており、引き続き、留意する必要があると考える。

3) 肝機能障害に関する有害事象について

申請者は、小児を対象とした国内外臨床試験で認められた肝機能障害について、以下のように説明している。

小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）及び海外小児 4 試験における肝機能障害に関する有害事象の概要は、表 28 のとおりであった。

表 28 国内臨床試験及び海外小児 4 試験における肝機能障害に関する有害事象の概要

	A1501096 試験	A1501007 試験	A1501037 試験	A1501081 試験	A1501088 試験
例数	21	28	48	26	40
有害事象	7 (33.3)	5 (17.9)	18 (37.5)	13 (50.0)	26 (65.0)
重度 ^{a)} 以上	2 (9.5)	0	2 (4.2)	2 (7.7)	10 (25.0)
未回復	2 (9.5)	4 (14.3)	8 (16.7)	4 (15.4)	6 (15.0)
因果関係あり	4 (19.0)	0	8 (16.7)	2 (7.7)	7 (17.5)
うち中止例	2 (9.5)	0	2 (4.2)	2 (7.7)	4 (10.0)
うち未回復例	0	0	3 (6.3) ^{b)}	1 (3.8) ^{c)}	0

例数 (%)

a) 重症度 (Grade) は、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0 をもとに判定。ALT 及び AST が正常基準値上限の 5 倍超、血中ビリルビン値が正常値上限の 3 倍超 [移植片対宿主病 (以下、「GVHD」) の場合は 6 倍以上] であった場合、重度以上 (重度又は生命の危険/活動不能)。

b) 3 例とも治験終了時点で肝機能の数値は治験責任医師が容認し得る程度に低下。

c) GVHD、細菌性敗血症及び多臓器不全のため、本薬投与中止 53 日後に死亡。

国内第 II 相試験 (A1501096 試験) において、肝機能障害に関する有害事象は 7 例 (33.3%) に認められた。治験薬との因果関係を否定できない肝機能障害に関する有害事象は肝機能異常 (3 例) 及び肝機能検査値異常 (1 例)⁶²⁾ であったが、いずれも転帰は回復であった。治験薬の投与中止に至った肝機能障害に関する有害事象は、肝機能異常及び肝機能検査値異常各 1 例であり、いずれの事象も本薬との因果関係はありとされたが、転帰は回復であった。

海外小児 4 試験において、重度で因果関係ありかつ未回復の肝機能障害が 2 例 (A1501037 試験: GGT 増加、A1501081 試験: 血中ビリルビン増加各 1 例) に認められており、A1501081 試験の 1 例は投与中止とされ、転帰は死亡であった。

機構は、以下のよう考える。

国内第 II 相試験 (A1501096 試験) 及び海外小児 4 試験において、肝機能障害が発現しており、重度で因果関係ありかつ未回復の肝機能障害が 2 例認められている。現行の添付文書においても、重篤な肝機能障害の可能性、十分な観察及び定期的な肝機能検査の実施等について、警告欄に記載されており、引き続き、留意する必要があると考える。

4) QT 延長について

申請者は、小児を対象とした国内外臨床試験成績をもとに QT 延長リスクについて、以下のように説明している。

小児患者を対象とした国内第 II 相試験 (A1501096 試験) 及び海外小児 4 試験における QT 延長に関連する有害事象⁶³⁾ として、A1501088 試験の経口投与期において心電図 QT 延長が 1 例、A1501007 試験の 4mg/kg 静脈内投与期において失神が 1 例、A1501081 試験において静脈内投与期において心電図 QT 延長が 1 例に認められた。A1501081 試験の心電図 QT 延長 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかったが、その他 2 例は治験薬との因果関係は否定された。いずれの事象も転帰は回復であった。

また、小児患者を対象とした国内第 II 相試験 (A1501096 試験) 及び海外臨床試験 (A1501081 試験及

⁶²⁾ A1501096 試験では、Hy's law (重度の薬剤性肝機能障害の可能性を評価する際に用いている予後指標) に該当する検査値異常が認められた被験者はおらず、いずれの肝機能障害も薬剤性肝機能障害とは判断されていない。

(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>) <2014 年 7 月>

⁶³⁾ 心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、先天性 QT 延長症候群、トルサード・ド・ポアント、心室性頻脈、心停止、心臓死、心細動、心肺停止、心電図再分極異常、心電図 U 波異常、意識消失、心突然死、突然死、失神、心室性不整脈、心室細動、心室粗動及び心室性頻脈性不整脈

び A1501088 試験) では、本薬の投与前、投与中及び投与終了後に心電図を測定⁶⁴⁾ しており、結果は表 29 のとおりであった。

表 29 国内臨床試験及び海外小児試験 2 試験における QTcF 間隔

試験	例数	QTcF 間隔 ^{a)} 絶対値 (msec)			QTcF 間隔 ^{a)} のベースラインからの変化 (msec)	
		450 ≤ 最大値 < 480	480 ≤ 最大値 < 500	500 ≤ 最大値	30 ≤ 最大値 < 60	60 ≤ 最大値
A1501096 試験	21	3 (14.3)	0	0	7 (33.3)	2 (9.5)
A1501081 試験	IV : 24 PO : 21	IV : 2 (8.3) PO : 0	IV : 0 PO : 0	IV : 0 PO : 0	IV : 2 (8.3) PO : 5 (23.8)	IV : 2 (8.3) PO : 0
A1501088 試験	IV : 35 ^{b)} PO : 32 ^{b)}	IV : 0 PO : 2 (6.3)	IV : 1 (2.9) PO : 0	IV : 0 PO : 0	IV : 8 (23.5) PO : 7 (24.1)	IV : 0 PO : 1 (3.4)

例数 (%)

a) QTcF (Fridericia の補正式 : $QTc = QT/RR^{0.33}$)

b) ベースラインからの変化における評価例数は IV 及び PO でそれぞれ 34 例及び 29 例。

QTcF 間隔の絶対値が最大で 500msec 以上となった被験者は認められず、QTcF 間隔のベースラインからの変化が最大で 60msec 以上となった被験者が 5 例に認められ、5 例のうち、1 例 (A1501081 試験) は本薬との因果関係を否定されなかったが、非重篤であり、転帰は回復であった。

なお、PSUR (2012 年 3 月 1 日～2013 年 2 月 28 日) では、QT 延長に関する有害事象として 18 例 23 件報告され、うち 3 例は小児であった。小児の 1 例 (QTc 延長/上室性期外収縮/心房性二段脈) は、転帰が死亡⁶⁵⁾ であった。当該症例では、本薬、リスペリドン及びシプロフロキサシンの併用による低カリウム血症が心電図変化の要因と推察している。

機構は、以下のように考える。

QT 延長は、心停止や心突然死のような重篤な転帰に至る可能性があることから、本薬投与中は、小児においても定期的な心電図検査が必要であると考え。現行の添付文書上においても、重大な副作用として、心電図 QT 延長等が記載され、定期的な心電図検査を含め十分な観察の必要性等の注意喚起がされており、今後も留意する必要があると考える。

5) 光毒性について

申請者は、本薬の光毒性について、以下のように説明している。

海外臨床試験において 0.8% (13/1655 例、うち 10 例は本薬と関連あり) に光線過敏性反応が発現した。小児患者を対象とした国内第 II 相試験 (A1501096 試験) 及び海外小児 4 試験において、光毒性に関連する有害事象 (日光性角化症、光線性皮膚症、光線過敏性反応及びサンバーン) 及び皮膚癌の発現は認められなかったが⁶⁶⁾、国内外の製造販売後において小児の光毒性の報告頻度は成人よりも高かった [成人 3.5% (307/8876 例)、小児 17% (138/804 例)]、また光毒性報告例数/推定総暴露量⁶⁷⁾ の比⁶⁸⁾

⁶⁴⁾ 心電図測定時期は、以下のとおり。

A1501096 試験：本薬投与開始前、静脈内投与 7 日目、経口投与 1 日目及び 7 日目並びに最終投与の 30 日後

A1501081 試験：本薬投与開始前、静脈内投与 7 日目、経口投与 7 日目並びに最終投与の 1 カ月後

A1501088 試験：本薬投与開始前、静脈内投与 7 日目、経口投与 1 日目及び 7 日目並びに最終投与の 1 カ月後

なお、A1501007 試験及び A1501037 試験では、本薬投与中の心電図測定は評価されなかった。

⁶⁵⁾ 薬物治療等が実施されたが、QT 延長の発現から 7 日後に、徐脈により死亡。

⁶⁶⁾ A1501007 試験では皮膚のモニタリングが実施され、スクリーニング時からの変化が 2 例 (発疹及び肛門周囲発疹/発疹各 1 例) に認められたが、いずれも軽度で本薬との因果関係は否定された。

⁶⁷⁾ 推定総暴露量は 2002 年 3 月 1 日～2014 年 2 月 28 日の IMS Health Prescribing Insights Medical のデータに基づき、0～17 歳を小児、18 歳以上を成人として集計された。

⁶⁸⁾ 成人 : (307 例/5907531) ×100=0.005、小児 : (138 例/173888) ×100=0.079

も小児の方が高かった（成人 0.005、小児 0.079）。

2014年2月28日までに、皮膚及び皮下組織障害並びに皮膚癌（扁平上皮癌）の小児例は、計239例集積（臨床試験含む）され、主な事象は、光線過敏性反応、紅斑及び発疹等であり、多くの事象は軽度から中等度であった。また、同期間に報告された光毒性に関する有害事象（臨床試験を除く）は、138例149件であり、成人と同様に男児で発現頻度が高かった。

海外の製造販売後（2002年3月19日～2010年2月28日）において皮膚癌（扁平上皮癌）が19例集積された。16/19例に光線過敏性反応が認められており、16/19例における本薬の投与期間は1年以上であった。このうち、小児の皮膚癌（扁平上皮癌）は2例⁶⁹⁾に認められ、さらに2010年3月1日以降に集積された1例（17歳 男）を加えた3例の概略は表30のとおりであった。

表30 小児における皮膚癌（扁平上皮癌）の発症例

年齢/性別	基礎疾患	光線過敏性反応	本薬投与量	投与期間	本薬以外の光感受性薬剤の使用	転帰
9歳男児	急性リンパ球性白血病	あり	150mg/日	39カ月 ^{a)}	あり	不明
11歳男児	急性リンパ芽球性白血病	あり	50mg/日	54カ月	なし	不明
17歳男	アレルギー性気管支肺アスペルギルス症/気胸	あり	400mg/日	約9年	記載なし	不明

a) 皮膚癌（扁平上皮癌）の評価・診断の6カ月前に中止。

光線過敏性反応は皮膚癌のリスク因子と考えられ、本薬の長期使用と皮膚癌（扁平上皮癌）の発現との関連が示唆されたものの、個々の患者における発癌については、基礎疾患による免疫抑制状態が交絡因子となっていることも考えられる。しかしながら、海外添付文書において、光毒性に関する注意喚起に小児を加えるとともに、皮膚癌（扁平上皮癌又はメラノーマ）と矛盾しない皮膚病変が認められた場合には、本薬の中止が検討されるべきであると注意喚起している。

機構は、以下のように考える。

本薬投与による光毒性発現のメカニズムは、現時点で解明されているものではないと理解するが、本薬の長期使用と皮膚癌（扁平上皮癌）発現との関連が、製造販売後の安全性情報及び公表文献で示唆されていること及び小児は成人よりも光毒性のリスクが高い可能性があることを添付文書において情報提供するとともに、本薬投与中の皮膚の保護や長期間にわたる本薬の使用及びそれに伴う皮膚科医等の専門家によるフォローアップ並びに本薬投与の中止検討の必要性についての注意喚起が必要であると考える。

6) シクロスポリン/タクロリムス併用時の神経系障害（痙攣等）について

本薬とシクロスポリン又はタクロリムスとの併用投与時における相互作用により、血清中シクロスポリン濃度又は血清中タクロリムス濃度が上昇することから、小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A1501096試験）では、プロトコルにおいて、シクロスポリン/タクロリムスとの併用例に対して、シクロスポリンの投与量を1/2に、タクロリムスの投与量を1/3に減量すること⁷⁰⁾及びシクロスポリン/タクロリムス血中濃度を慎重にモニタリングすることを推奨することが規定されており、海外臨床試験においてシクロスポリンとの因果関係を否定されない痙攣が2例認められていたことを踏まえ、機構は、シクロスポリン又はタクロリムスを投与中の小児に本薬を併用する際の注意喚起の必要性につ

⁶⁹⁾ Cowen EW et al, *J Am Acad Dermatol*, 62(1): 31-37, 2010

⁷⁰⁾ 外国人腎移植患者を対象とした臨床試験において、本薬との併用により、シクロスポリンのAUC_{0-12h}は1.7倍に増加し、外国人健康成人を対象とした臨床試験において、本薬との併用により、タクロリムスのAUC_{0-12h}は3.2倍に増加したことから、シクロスポリンの投与量は1/2、同じくタクロリムスは1/3と設定された。

いて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

シクロスポリン/タクロリムスの併用投与中に認められた神経系障害について、国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）において、シクロスポリン併用は1例、タクロリムス併用は2例であったが、痙攣を発症した被験者は認められなかった。海外小児4試験⁷¹⁾で認められた痙攣4例のうち、シクロスポリン併用例は3例であり、その概要は表31のとおりであった。シクロスポリン併用例は、A1501007 試験8例、A1501037 試験30例（コホート1：13例、コホート2a：17例）、A1501081 試験16例及びA1501088 試験23例であった。

表31 海外小児4試験における痙攣の発症例

年齢/ 性別	事象名	重篤性	転帰	因果 関係	CYP2C19 遺伝子型	本薬トラフ 濃度 (ng/mL) ^{a)}	備考
A1501007 試験							
11歳 女児	間代性発作	重篤	回復	なし	HEM	371	本薬投与開始29日後の発現 併用薬（シクロスポリン）によると判断
5歳 女児	痙攣	非重篤	未回復	なし	Unknown	2766	髄膜炎/脳炎に伴うものと判断（併用薬との 因果関係なし） シクロスポリン併用例
3歳 女児	痙攣	重篤	不明	なし	EM	847	慢性硬膜下血腫による可能性 シクロスポリン非併用例
A1501037 試験							
2歳 女児	強直性発作	重篤	回復	なし	EM	931	併用薬（シクロスポリン）によると判断（試験中止）

a) A1501007 試験は8日目

国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）及び海外小児4試験では、本薬とシクロスポリン/タクロリムス併用例で各薬剤の既知の有害事象以外に特徴的な事象は特に認められていない。

また、本邦における本薬の再審査期間中（2005年12月1日～2009年11月30日）に他剤との相互作用が疑われた事象は107例108件、報告されており、タクロリムス52件、シクロスポリン11件における薬物濃度増加が報告された。

本薬とシクロスポリン/タクロリムスの併用投与において、シクロスポリン/タクロリムスのAUCが増加することが注意喚起されていること、シクロスポリン/タクロリムスの投与量の減量及び血中濃度の慎重なモニタリングを実施することで新たなリスクは認められていないことから、本薬とシクロスポリン及びタクロリムスの併用について、現行の添付文書の注意喚起で問題ないとする。

その他の神経系障害について、国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）では、末梢性ニューロパチーに関係する有害事象は認められなかった。また、海外小児4試験における末梢性ニューロパチーに関係する有害事象として、A1501088 試験に灼熱感1例、A1501081 試験に灼熱感2例、末梢性ニューロパチー1例が認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定され、灼熱感はいずれも回復した。末梢性ニューロパチーはPMの13歳女児に発現し、重症度は中等度であり、転帰は未回復であった。

以上より、小児に投与した際の神経系障害についても新たな注意喚起は不要とする。

機構は、以下のように考える。

海外小児試験では、発現した痙攣4例のうち、2例でシクロスポリンとの因果関係ありと判断されており、本薬とシクロスポリン及びタクロリムスとの併用にあたっては注意を要すると考える。

本薬とシクロスポリン及びタクロリムスとの併用時は、A1501081 試験、A1501088 試験及び国内第Ⅱ

⁷¹⁾ 海外小児4試験のプロトコルでは、A1501007 試験を除く3試験ではA1501096 試験と同様のシクロスポリン/タクロリムスの投与量減量及び血中濃度の慎重なモニタリングが、A1501007 試験ではシクロスポリン/タクロリムス血中濃度の慎重なモニタリングが規定された。

相試験 (A1501096 試験) では、シクロスポリンの投与量を 1/2、同じくタクロリムスは 1/3 に減量することが目安と設定されており、多くの併用例が想定される免疫抑制剤等の血中濃度をモニタリングし、投与量を調節することが重要と考えられる。現行の本薬の添付文書上でも注意喚起は行われているものの、一般に小児では成人と比較して易痙攣性がより高いと考えられることから、薬物相互作用に関する適切な情報提供を行い、引き続き神経系障害の発現について情報収集することが必要と考える。なお、末梢性ニューロパチー等その他の神経系障害については、現在のところ特に新たに指摘すべき問題はないと判断した。

(3) 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

深在性真菌症患者は全身状態が不良であることが多く、診断確定及び原因菌種の同定を待たず、早期に適切な抗真菌薬を選択し、治療を開始することが重要である。海外では、深在性真菌症の主な原因菌はカンジダ属、アスペルギルス属及びクリプトコックス属とされており、造血幹細胞移植患者及び臓器移植患者の深在性真菌症の中で侵襲性アスペルギルス症の頻度が最も高いこと (43%)⁷²⁾ や、剖検例における深在性真菌症の中でアスペルギルス症の頻度が最も高いこと⁷³⁾ 等が報告されていることから、アスペルギルス症に対する治療の重要性が高いと考えられる。

治療薬について、アスペルギルス症治療のガイドライン⁷⁴⁾ では、侵襲性肺アスペルギルス症や中枢神経系アスペルギルス症等に対する初期治療薬として本薬が推奨されている。また、海外の成書^{75, 76)} では、小児に投与する抗真菌剤のひとつとして本薬が記載されており、すべてのアスペルギルス感染症に対する初期抗真菌療法並びにフサリウム属及びスケドスポリウム属等の真菌感染症に対する第一選択薬として、本薬の使用が推奨されている。

本邦においても、真菌感染症の中でアスペルギルス症の頻度が高いと報告されており^{77, 78)}、本邦における真菌感染症に関するガイドライン⁷⁹⁾ や成書⁴⁷⁾ では、成人の真菌感染症に対する経験的治療及び標的治療での使用と同様に、小児で有効性を期待できる治療薬のひとつとされており、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」においては、本薬は、小児のアスペルギルス症及びカンジダ症に対してそれぞれ第一選択薬及び第二選択薬とされており、成人のアスペルギルス症に対する第一選択薬、並びにカンジダ血症、播種性カンジダ症及びクリプトコックス脳髄膜炎での第二選択薬とされている。

以上より、本邦において小児の適応が承認されている抗真菌薬は限られていることを踏まえ、本薬が小児に対して成人と同様に使用できることの意義は大きいと考える。また、本薬の製剤は静注剤と経口剤があり、患者の状態によって使い分けが可能となることから、小児の真菌感染症における治療に際して利便性が向上すると考えられる。

機構は、以下のように考える。

日本人小児患者において本薬の有効性を検証することを目的とした臨床試験は実施されていないものの、成人との薬物動態比較結果等より、日本人小児の重症又は難治性真菌感染症患者に対する本薬投与

⁷²⁾ Kontoyiannis DP et al, *Clin Infect Dis*, 50(8): 1091-1100, 2010, Pappas PG et al, *Clin Infect Dis*, 50(8): 1101-1111, 2010

⁷³⁾ Lehrnbecher T et al, *J Infect*, 61(3): 259-265, 2010

⁷⁴⁾ Walsh TJ et al, *Clin Infect Dis*, 46(4): 327-360, 2008

⁷⁵⁾ Kliegman RM et al editors, *Nelson Textbook of Pediatric 19th ed*, 1053, 2011

⁷⁶⁾ Pickering LK et al, *Red book 29th ed*, 4-5, 2012.

⁷⁷⁾ Kume H et al, *Med Mycol J*, 52(2): 117-127, 2011

⁷⁸⁾ Suzuki Y et al, *Med Mycol*, 51(5): 522-526, 2013

⁷⁹⁾ 一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドライン作成委員会 編, 一般医療従事者のための深在性真菌症に対する抗真菌薬使用ガイドライン, 44-48, 2009

時の有効性は期待できると考えること、疾患の重篤性も踏まえて、本薬の安全性は忍容可能であると考えられることから、本薬は小児の深在性真菌症に対する治療選択肢のひとつとなると考える。真菌感染症の治療は、疾患の重篤性を踏まえた治療薬の選択が重要であり、本薬の小児に対する使用は、成人と同様に重症又は難治性の真菌感染症とし、カンジダ感染症の治療については、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使用を考慮することが適切と考える。

(4) 用法・用量について

静注剤から経口剤への切り替えについて

機構は、小児患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）では、本薬の静注剤を7又は8日間投与後に本薬の経口剤に変更することと設定されていたが、医療現場において日本人の小児深在性真菌症患者に本薬を投与する際の注意喚起について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）において、注射剤の申請用量の8mg/kg 静脈内投与から経口剤の申請用量の9mg/kg 経口投与に切り替えた場合の日本人小児患者（2歳以上12歳未満、12歳以上15歳未満で体重50kg未満）におけるAUC₀₋₁₂は、表32のとおりであった。

表32 日本人小児患者における本薬のAUC₀₋₁₂

用法・用量	年齢/体重区分	例数	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
8mg/kg IV	2歳以上12歳未満	14	51.9 (51)
	12歳以上15歳未満 (50kg未満)	4	83.4 (56)
9mg/kg PO	2歳以上12歳未満	14	48.2 (83)
	12歳以上15歳未満 (50kg未満)	3	59.4 (67)

幾何平均 (CV%)

日本人小児患者（2歳以上12歳未満）及び青少年患者（12歳以上15歳未満、体重50kg未満）のうち、本薬の経口投与及び静脈内投与の両投与を受けた17例の小児患者について、本薬静脈内投与後のAUC₀₋₁₂に対する経口投与後のAUC₀₋₁₂の比は表33のとおりであり、特に2歳以上12歳未満の小児患者における経口投与/静脈内投与のAUC₀₋₁₂の比が大きくばらつくことと予想されるため、経口投与時に静脈内投与と同様のAUC₀₋₁₂が得られない可能性も否定できないと考えた。

表33 日本人小児患者における本薬のAUC₀₋₁₂の比（経口投与/静脈内投与）

年齢/体重区分	例数	AUC ₀₋₁₂ の比
2歳以上12歳未満	14	1.04 [0.21, 2.15]
12歳以上15歳未満 (50kg未満)	3	0.652 [0.63, 0.66]

中央値 [範囲]

また、小児において、経口投与から治療開始又は治療開始後1週間以内で経口投与に切り替えた臨床試験は国内外で実施されておらず、治療効果を推定することは困難であるため、経口投与から治療開始すること及び臨床症状が改善していない状態で治療開始後1週間以内に経口投与に切り替えることは推奨できないと考える。

以上より、小児に対する投与に際して、「小児には、注射剤からポリコナゾールの投与を開始し、症状に応じて錠剤又はドライシロップに切り替えること。」と注意喚起する必要があると判断した。なお、小児及び青少年における本薬のAUCは、成人と比べて被験者間変動が大きく、一部の小児では推奨用量でも大きいAUCが認められたことから、2回目以降の用量・用法として、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量することを可能とした。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）における用法・用量は、2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 未満の小児患者では、第 1 日目に 9mg/kg、第 2～7 日目には 8mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与、第 8～14 日目には 9mg/kg（上限 350mg）を 12 時間ごとに経口投与し、12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 以上の小児患者では、第 1 日目に 6mg/kg、第 2～7 日目には 4mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与、第 8～14 日目には 200mg を 12 時間ごとに経口投与することと設定されており、当該用法・用量における本薬の薬物動態が、外国人小児患者における本薬の薬物動態と大きな差異はないと考えること、及び日本人成人患者に既承認用法・用量を投与した際と同様であることが示されていることから（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）臨床薬理的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について」の項参照）、本薬を使用する場合、静注剤を用いて本薬の投与を開始することが適切であり、経口投与から治療開始すること及び臨床症状が改善していない状態で治療開始後 1 週間以内に経口投与に切り替えることは推奨できないとの申請者の説明は受け入れ可能と考える。本薬の投与対象者が免疫不全状態であることが多いこと及び小児において 1 週間未満で静注剤から経口剤に変更した際の本薬の有効性及び安全性は検討されておらず、小児では経口投与時の AUC_{0-12} は静脈内投与時と比較して低くなることが懸念されることから、注射剤から本薬の投与を開始することを用法・用量に記載すること及び静注剤から経口剤へ変更する際は、臨床症状の改善を確認してから検討することを添付文書において注意喚起することが適切と考える。また、小児においては 1 週間未満で静注剤から経口剤に変更した際の本薬の有効性を検討した情報はなくとも情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査等について、以下のように説明した。

小児患者における使用実態下での有効性及び安全性の把握を目的とした、3 年間の特定使用成績調査を実施する。目標例数は、重要な特定されたリスクである肝毒性及び視覚的事象について、国内第Ⅱ相試験（A1501096 試験）における発現頻度（肝毒性 19.0%及び視覚障害 42.9%）を基に、実施可能性も考慮して 100 例を収集する。100 症例において、肝毒性は 19 例、視覚障害は 43 例の発現が推測されるが、各事象の発現頻度や重症例の頻度等、臨床試験と使用実態下の比較が可能となる例数であると考えられる。

機構は、製造販売後において、以下の点について情報収集する必要があると考える。

- 日本人小児患者における本薬を投与したときの有効性及び安全性について
- 日本人小児患者由来の臨床分離株の本薬に対する感受性について
- 成人において既知の有害事象の小児における発現状況について
- 本薬の長期使用と皮膚癌（扁平上皮癌）発現の関連性及び小児における光毒性の発現のリスクについて
- 自殺関連事象の発現状況について

以上の機構の判断については、専門協議の意見を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の申請用法・用量において期待されるベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。ただし、以下の点について引き続き情報収集する必要があると考える。

- 日本人小児患者における本薬を投与したときの有効性及び安全性について
- 日本人小児患者由来の臨床分離株の本薬に対する感受性について
- 成人において既知の有害事象の小児における発現状況について
- 本薬の長期使用と皮膚癌（扁平上皮癌）発現の関連性及び小児における光毒性の発現のリスクについて
- 自殺関連事象の発現状況について

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬の小児に対する申請用法・用量を承認して差し支えないものとする。

審査報告 (2)

平成 26 年 8 月 20 日

I. 申請品目

[販 売 名] ①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、②ブイフェンド 200mg 静注用、③ブイフェンドドライシロップ 2800mg
[一 般 名] ポリコナゾール
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 10 月 25 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 用法・用量について

日本人小児患者における用法・用量に関する機構の判断について（「審査報告 (1)、II. 3. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 臨床薬理的観点に基づく、日本人小児患者における用法・用量の適切性について」の項参照）、専門委員から以下のような追加意見が述べられた。

- 医療現場においてポリコナゾール（以下、「本薬」）の使用が想定される侵襲性アスペルギルス症については、臨床症状のみによる効果判定は困難であり、一定期間の投与を行った後の画像等による判断が必要となることを踏まえると、「効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量」との規定では数日以内に増量が繰り返され、過量投与となる懸念がある。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、以下のような検討を行い、専門委員の了解を得た。

機構は、国内第 II 相試験（A1501096 試験）では、第 8～14 日目の経口剤の用法・用量の上限が、1 回 350mg 1 日 2 回とされていたことを踏まえ、効果不十分な場合に 1mg/kg ずつ増量することも含め、経口剤の最大投与量を 1 回 350mg 1 日 2 回とする必要があると考える。また、注射剤の小児の用法・用量について、最大投与量の設定の可否を含めて、本薬を適切に使用するための方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

経口剤については、投与の上限量を 1 回 350mg 1 日 2 回と変更する。注射剤について、注射剤の投与はより重篤な病態に対する投与であること、小児及び青少年における本薬の AUC は、成人と比べて被験者間変動が大きいこと、臨床試験において小児における投与量の上限について検討されていないことから、投与の上限量を規定することは困難と考えている。ただし、過量投与とならないよう、添付文

書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「小児で用量を増減する時には、患者の状態を十分に観察し、効果及び副作用の発現を考慮して、治療上必要な最小限の増量又は減量にとどめること。ただし、原則として、投与開始後及び増量後、少なくとも3日間は増量しないこと。」と注意喚起するとともに、情報提供資材において症状及び血中濃度等に関する情報提供を行うこととする。

機構は、経口投与については投与の上限量を明確にし、注射剤については患者の状態を十分に観察した上で、治療上必要な最小限の増量又は減量にとどめる注意喚起を行うことについて受け入れ可能と考え、「Ⅲ. 総合評価」の項に記載の用法・用量を設定することが適切と判断した。

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、「審査報告(1)、Ⅱ. 3. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、製造販売後調査において、以下の点について情報収集すべきと考える。

- 日本人小児患者における本薬を投与したときの安全性及び有効性について
- 日本人小児患者由来の臨床分離株の本薬に対する感受性について
- 成人において既知の有害事象の小児における発現状況について

また、上記検討及び「CYP2C19 遺伝子多型により本薬の薬物動態に差異が認められることから、製造販売後に情報収集することが望ましい」との専門委員からの意見を踏まえ、以下の点についても製造販売後に情報収集し、適切に医療現場へ情報収集することが適切と考える。

- 本薬の長期使用と皮膚癌（扁平上皮癌）発現の関連及び小児における光毒性の発現のリスクについて
- 自殺関連事象の発現状況について
- CYP2C19 遺伝子多型と本薬投与時の有効性及び安全性に関する情報について

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 34 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 35 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、製造販売後調査(特定使用成績調査)計画の骨子（案）は表 36 のとおり提出された。

表 34 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> ・肝毒性 ・QT 延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック ・視覚的事象 ・光毒性 ・ギラン・バレー症候群等の末梢性ニューロパチー ・ショック、アナフィラキシー ・中毒性表皮壊死融解症（TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 ・腎障害 ・呼吸窮迫症候群 ・血液障害 ・偽膜性大腸炎 ・低血糖 ・間質性肺炎 ・心不全 ・痙攣 ・横紋筋融解症 ・意識障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚癌 ・自殺関連事象 	<ul style="list-style-type: none"> ・小児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・使用実態下での小児患者における有効性 ・耐性 		

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ドライシロップ剤の使用法に関する患者向け指導箋の提供 ・市販直後調査

表 36 製造販売後調査計画の骨子（案）

特定使用成績調査	
目的	小児に対する日常診療における本薬の安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬投与開始時に 15 歳未満の重症又は難治性真菌感染症患者
調査期間（観察期間）	3 年〔本薬投与開始から投与終了日（投与期間が長期に及ぶ場合は投与開始 16 週目まで）〕
予定症例数	100 例
主な調査項目	重点調査項目：肝毒性、視覚的事象 その他の調査項目：検査（真菌学的検査、血清学的検査、血漿中本薬濃度及び臨床検査）、有効性評価（臨床効果及び真菌学的効果）、有害事象等

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品に係る医薬品としての申請であることから、今回追加される小児に対する用法・用量等についての再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

〔効能・効果〕 ①ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、③ブイフェンドドライシロップ 2800mg

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

②ブイフェンド 200mg 静注用

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

(変更なし)

[用法・用量]

① ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg

・ 成人（体重 40kg 以上）

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。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 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。

・ 成人（体重 40kg 未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。

・ 小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する）。

ただし、1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。

・ 小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

② ブイフェンド 200mg 静注用

・ 成人

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

・ 小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

なお、効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する。

・小児（12歳以上で体重50kg以上）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。

③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg

・成人（体重40kg以上）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回300mgを1日2回、2日目以降は1回150mg又は1回200mgを1日2回食間に経口投与する。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400mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg 1日2回までとする。

・成人（体重40kg未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回150mgを1日2回、2日目以降は1回100mgを1日2回食間に経口投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回150mg 1日2回まで増量できる。

・小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。
ただし、1回350mg 1日2回を上限とする。

・小児（12歳以上で体重50kg以上）

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg 1日2回まで増量できる。

（下線部変更）