TABLE OF CONTENTS

LIST OF FIGURES....1
1. 非臨床試験計画概略....2
2. 薬理試験....3
3. 薬物動態試験....3
4. 毒性試験....3
5. 総括及び結論....4

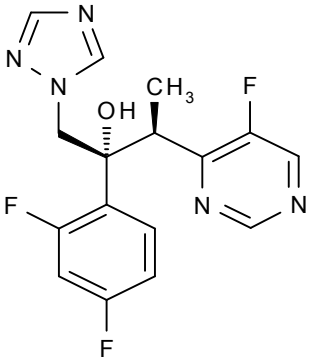
LIST OF FIGURES

Figure 1.　ボリコナゾールの構造式....2

1. 非臨床試験計画概略

ボリコナゾールは，*Candida* 属，*Aspergillus* 属，*Fusarium* 属および *Scedosporium* 属を含む広範な酵母や糸状菌に対して強力な抗真菌活性を有するトリアゾール系抗真菌薬である（Figure 1）。ボリコナゾールは，その他のアゾール系抗真菌薬と同様に，真菌細胞膜成分のエルゴステロールの合成に必須な酵素である真菌チトクローム 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作用を示す。

Figure 1.　ボリコナゾールの構造式



本申請は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に対する効能・効果および用法・用量の追加に関する一部変更承認申請である。

効力を裏付ける試験の項では，特定使用成績調査での適応真菌の感受性調査（2005 年～2006 年，2007 年～2008 年，2009 年～2010 年の計 3 回実施）および公表文献より得られた最近の国内臨床分離株に対するボリコナゾールの感受性および経年変化について示すとともに，これらの成績を初回申請時（2005 年）の感受性成績と比較した。さらに，前述の国内臨床分離株の感受性を海外臨床分離株に対するボリコナゾールの感受性（公表文献）と比較した。また，成人および小児の臨床分離株に対する感受性を比較するとともに，各主要真菌種の耐性化状況について述べた。なお，副次的薬理試験および安全性薬理試験成績は初回申請時の承認申請資料ですでに提出しているため，本申請において追加の資料はない。

予防投与におけるボリコナゾールの用法・用量は，既承認の成人に対する用法・用量および現在審査中の小児適応に関する用法・用量とそれぞれ同様である。薬物動態試験および毒性試験の成績については，成人および小児適応に関する非臨床試験成績として，初回申請時および現在審査中の小児適応に関する承認申請資料ですでに提出しているため，本申請において提出する追加の資料はない。

2. 薬理試験

本申請では効力を裏付ける試験として，初回申請時（2005 年）より現在までの国内外における臨床分離株の感受性情報を中心にまとめた。すなわち，特定使用成績調査での適応真菌の感受性調査（2005 年 9 月～2006 年 8 月，2007 年 9 月～2008 年 8 月，2009 年 9 月～2010 年 8 月の計 3 回実施）および公表文献より得られた最近の国内における臨床分離株に対する抗真菌活性を初回申請時（2005 年）の臨床分離株に対する抗真菌活性と比較したところ，いずれの菌種についてもボリコナゾールに対する感受性は高く維持されており，経年変化は認められなかった。海外の臨床分離株に対するボリコナゾールの抗真菌活性を公表文献より調査した結果，国内外の臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性に明らかな差はみられなかった。また，国内の成人および小児由来の臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性比較に際して，国内の小児由来臨床分離株について公表文献を調査したが情報は得られなかった。そこで，海外の成人と小児の感受性の差異と国内外の成人の感受性の差異を比較したところ，*Candida* 属および *Aspergillus* 属では国内の成人と小児においても感受性に大きな差はないと考えられた。さらに，主要真菌のボリコナゾールに対する耐性化はみられていないと考えられた。

なお，副次的薬理試験および安全性薬理試験成績は初回申請時の承認申請資料ですでに提出しているため，本申請において追加の資料はない。

以上のことから，成人および小児ともに，造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に際して，ボリコナゾールの有効性が期待できると考える。

3. 薬物動態試験

該当資料なし。

4. 毒性試験

該当資料なし。

5. 総括及び結論

ボリコナゾールの臨床分離株に対する抗真菌活性を，特定使用成績調査での適応真菌の感受性調査および文献報告に基づいてまとめた。いずれの菌種についてもボリコナゾールに対する感受性は高く，初回申請時の感受性成績と比較したところ，*Aspergillus* 属および *Candida* 属でボリコナゾールに対する感受性に経年変化はみられなかった。また，国内外の臨床分離株のボリコナゾールに対する感受性に明らかな差はみられなかった。さらに海外の成人および小児の感受性の差異と国内外の成人の感受性の差異を比較したところ，*Candida* 属および *Aspergillus* 属では国内の成人および小児においても感受性に大きな差はないと考えられた。国内におけるボリコナゾールに対する *Candida* 属および *Aspergillus* 属の耐性化状況について文献報告から経年的に比較したところ，*Candida* 属にボリコナゾール耐性菌が検出されるものの，その頻度については増加傾向にあるとは考えられなかった。

以上の非臨床試験結果より，成人および小児ともに，造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に際して，ボリコナゾールの有効性が期待できると考える。