

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	4
LIST OF FIGURES	5
2.5.1. 製品開発の根拠.....	8
2.5.1.1. 深在性真菌症予防の現状	8
2.5.1.1.1. 深在性真菌症の現状.....	8
2.5.1.1.2. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症予防の意義と現状	8
2.5.1.2. ボリコナゾールの深在性真菌症予防適応の意義.....	10
2.5.1.2.1. ボリコナゾールの薬理学的分類.....	10
2.5.1.2.2. 国内外の造血器疾患における感染症予防ガイドラインとボリコナゾールの使用実態.....	10
2.5.1.3. 開発の経緯	11
2.5.1.3.1. 外国での承認・申請状況.....	11
2.5.1.3.2. 本邦での臨床開発.....	14
2.5.1.3.2.1. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	14
2.5.1.3.2.2. 小児に対する適応	15
2.5.1.3.2.3. 本邦で予定される効能・効果および用法・用量	16
2.5.1.3.3. 外国データを主要評価成績として使用可能と考える根拠	18
2.5.1.3.3.1. 外因性要因	18
2.5.1.3.3.2. 内因性要因	28
2.5.1.3.3.3. まとめ.....	30
2.5.1.3.4. 臨床データパッケージ	31
2.5.1.3.5. 規制当局によるガイダンスおよび助言	33
2.5.1.3.5.1. 医薬品申請前相談.....	33
2.5.1.4. 深在性真菌症予防に対するボリコナゾールの臨床上の位置づけ	33
2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	34
2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価.....	34
2.5.4. 有効性の概括評価.....	34
2.5.4.1. 試験デザイン	35
2.5.4.2. 解析方法	36
2.5.4.3. 対象患者	36
2.5.4.3.1. A1501073 試験.....	36

2.5.4.3.2. A1501038 試験	37
2.5.4.4. 有効性の結果	37
2.5.4.4.1. A1501073 試験	37
2.5.4.4.1.1. 主要評価項目	37
2.5.4.4.1.2. 副次評価項目	39
2.5.4.4.2. A1501038 試験	39
2.5.4.4.2.1. 主要評価項目	39
2.5.4.4.2.2. 副次評価項目	40
2.5.4.4.3. 国内第3相試験（A1501001 試験）の移植患者の部分集団解析	40
2.5.4.4.4. 使用成績調査で得られた国内成人患者の予防投与に関するデータのま とめ	40
2.5.4.4.5. 国内成人における予防投与の臨床使用実態	41
2.5.4.5. 有効性のまとめ	41
2.5.5. 安全性の概括評価	41
2.5.5.1. 安全性の評価に用いた資料	41
2.5.5.2. 治験薬の曝露状況	43
2.5.5.3. 比較的良好に見られる有害事象	43
2.5.5.3.1. A1501073 試験	43
2.5.5.3.2. A1501038 試験	45
2.5.5.3.3. A1501096 試験	45
2.5.5.3.4. 国内第3相試験（A1501001 試験）の移植症例の部分集団解析	45
2.5.5.3.5. 国内成人患者における予防投与の臨床使用実態	45
2.5.5.4. 死亡	46
2.5.5.5. その他の重篤な有害事象	46
2.5.5.6. 治験中止、投与中止に至った有害事象	46
2.5.5.7. 器官別または症候群別有害事象の解析	47
2.5.5.7.1. 肝障害（肝毒性）	47
2.5.5.7.1.1. A1501073 試験	48
2.5.5.7.1.2. A1501038 試験	48
2.5.5.7.1.3. A1501096 試験	48
2.5.5.7.2. QT 延長	49
2.5.5.7.3. 視覚障害	49

2.5.5.7.4. 光毒性.....	49
2.5.5.7.5. 末梢性ニューロパチー	50
2.5.5.7.6. 皮膚癌.....	50
2.5.5.7.7. 自殺関連事象.....	50
2.5.5.7.8. 間質性肺炎.....	50
2.5.5.8. 市販後データ	50
2.5.5.8.1. 定期的安全性最新報告（PSUR）	50
2.5.5.8.2. 国内の市販後データ	51
2.5.5.8.2.1. 発現時期別安全性.....	51
2.5.5.8.2.2. タクロリムスまたはシクロスポリン併用症例での安全性	51
2.5.5.8.2.3. 予防投与に関するデータ	52
2.5.5.9. 安全性のまとめ	52
2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論.....	53
2.5.6.1. ベネフィット	53
2.5.6.1.1. HSCT 患者に対するベネフィット.....	53
2.5.6.1.1.1. 他の抗真菌薬と比較したベネフィット	53
2.5.6.1.1.2. 製剤上のベネフィット	54
2.5.6.2. リスク	54
2.5.6.2.1. 重要な特定されたリスク	54
2.5.6.2.1.1. 肝毒性.....	54
2.5.6.2.1.2. QT 延長.....	55
2.5.6.2.1.3. 視覚的事象.....	55
2.5.6.2.1.4. 光毒性.....	56
2.5.6.2.1.5. 末梢性ニューロパチー	56
2.5.6.2.2. 重要な潜在的リスク	56
2.5.6.2.2.1. 皮膚癌.....	56
2.5.6.2.2.2. 自殺関連事象.....	57
2.5.6.2.2.3. 間質性肺炎.....	57
2.5.6.2.3. 重要な不足情報.....	57
2.5.6.2.3.1. 妊婦への影響および授乳中の曝露	57
2.5.6.2.3.2. 小児への影響.....	58
2.5.6.2.3.3. 適応外使用	58

2.5.6.2.3.4. 耐性.....	58
2.5.6.3. ベネフィットおよびリスクの全体的評価.....	58
2.5.7. 参考文献.....	60

LIST OF TABLES

Table 1. 造血幹細胞移植患者に対して予防投与が承認されている抗真菌薬の効能・効果.....	9
Table 2. 国内外の造血幹細胞移植患者における感染症予防ガイドライン.....	11
Table 3. 外国で承認されている予防適応の効能・効果.....	12
Table 4. 外国で承認されている用法・用量.....	13
Table 5. 日本；AML に対する移植の適応（成人）.....	21
Table 6. 日本；ALL に対する移植の適応（成人）.....	21
Table 7. 日本；MDS に対する移植の適応（成人）.....	22
Table 8. 欧州；Indications for SCT in Europe: Proposed classification of transplant procedures for adults-2009.....	23
Table 9. 米国；Guidelines on Recommended Timing for Transplant Consultation.....	24
Table 10. 日本・欧州・米国における造血幹細胞移植後における移植片対宿主病予防レジメン.....	25
Table 11. 本邦のガイドラインと A1501073 試験の比較.....	27
Table 12. 本邦および欧州の既承認用法・用量の比較.....	29
Table 13. 評価および参考資料一覧.....	32
Table 14. ポリコナゾールの有効性を検討した臨床試験の一覧.....	35
Table 15. 予防成功の要約〔第 180 日，MITT 集団（施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く），A1501073 試験〕.....	38
Table 16. 無作為化割り付け時の層別の予防成功の要約〔第 180 日，MITT 集団（施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く），A1501073 試験〕.....	38
Table 17. 予防投与開始から第 12 ヶ月の追跡調査来院までの確定例または臨床診断例の IFI 発症率〔MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く），A1501038 試験〕.....	40
Table 18. ポリコナゾールの安全性を検討した臨床試験の一覧.....	42
Table 19. 因果関係を問わない主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上，A1501073 試験）.....	44
Table 20. 因果関係を否定できない治験中止に至った有害事象（A1501073 試験）.....	47

LIST OF FIGURES

Figure 1.	臨床データパッケージ	31
-----------	------------------	----

略号および用語の定義一覧

略号, 用語	省略していない表現
ALL	acute lymphocytic leukemia : 急性リンパ性白血病
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia : 急性骨髄性白血病
ASBMT	American Society for Blood and Marrow Transplantation : アメリカ血液・骨髄移植学会
ASID	Australasian Society for Infectious Diseases : オーストラリア感染症学会
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve : 血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₁₂	ゼロ時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	1 日 2 回
CDC	Centers for Disease Control and Prevention : 米国疾患予防管理センター
CI	confidence interval : 信頼区間
CLL	chronic lymphocytic leukemia : 慢性リンパ性白血病
C _{max}	maximum observed concentration : 最高血漿中濃度
CML	chronic myeloid leukemia : 慢性骨髄性白血病
CYP	cytochrome P450 : チトクロム P450
EM	extensive metabolizer
ECIL-3	3 rd European Conference on Infections in Leukaemia : 第 3 回欧州白血病感染症会議
EU-RMP	EU-Risk Management Plan : 欧州のリスクマネジメントプラン
FLCZ	fluconazole : フルコナゾール
GCP	Good Clinical Practice
GVHD	graft versus host disease : 移植片対宿主病
HEM	heterozygous extensive metabolizer
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation : 造血幹細胞移植
IA	invasive aspergillosis : 侵襲性アスペルギルス症
IDSA	Infectious Diseases Society of America : 米国感染症学会
IFI	invasive fungal infection : 侵襲性真菌感染症
IPSS	International Prognostic Scoring System : 国際予後スコアリングシステム
ITCZ	itraconazole : イトラコナゾール
IV	intravenous : 静脈内投与
MDS	myelodysplastic syndromes : 骨髄異形成症候群
MIC	minimum inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度
MITT	modified intent to treat
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities : ICH 国際医薬用語集
NCCN	National Comprehensive Cancer Network : 全米総合がん情報ネットワーク
OS	Oral Solution : 内用液／液剤
PK	pharmacokinetics : 薬物動態
PM	poor metabolizer
PO	per os : 経口投与
POS	Powder for Oral Suspension : 経口懸濁液用粉末 (ドライシロップ)
PSUR	Periodic Safety Update Report : 定期的安全性最新報告

TDM	therapeutic dose monitoring
UM	ultrarapid metabolizer
q12h	12 時間間隔
VRCZ	voriconazole : ボリコナゾール

2.5.1. 製品開発の根拠

2.5.1.1. 深在性真菌症予防の現状

2.5.1.1.1. 深在性真菌症の現状

深在性真菌症という疾患名は、皮膚や粘膜などにみられる表在性真菌症に対して、真菌が肺、肝臓、脳など、体の深部に入り込んで感染を起こす真菌感染症に用いられる。深在性真菌症は多くの場合、免疫能が低下した患者に日和見感染症として発症する。血液疾患領域での化学療法施行、ステロイドの大量投与や造血幹細胞移植などが深在性真菌症発症のリスクファクターとして挙げられるが、特に、移植片対宿主病（GVHD）予防のため免疫抑制剤を投与される造血幹細胞移植（HSCT）患者が高リスクとして挙げられる。深在性真菌症を惹起する主要な原因菌はカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属であり、その他にムコール属、フサリウム属、スケドスポリウム属などがある。深在性真菌症は、診断、治療ともに困難で、特に日和見感染症として発症した場合は難治性となり、死亡率が高い疾患である。

本邦で2013年に公表された2009年までの病理剖検例に関する報告において、2009年の真菌症の発生頻度は4.6%（633/13,787）であり、そのうちアスペルギルス症が47.2%（299/633）と最も高頻度で、次いでカンジダ症が29.1%（184/633）と多く報告されている¹。特に造血器腫瘍患者では真菌症の発症頻度は高く、2005年の病理剖検例における白血病死9805例のうち深在性真菌症の頻度は23%であり、そのうち64%が重篤例で、その原因真菌としてアスペルギルスが最も多く認められた²。また、外国においては、2001～2006年での米国 Transplant-associated infection surveillance network のデータベースを用いた HSCT 患者における深在性真菌症の調査では、HSCT 患者で侵襲性真菌感染症（IFI）を発症した患者のうち、侵襲性アスペルギルス症（IA）は43%と最も多く認められた³。ドイツでの剖検例の検討においても、IFIの頻度は1993～1996年で6.6%、2001～2005年で10.4%と増加しており、アスペルギルス症の頻度が最も高いと報告されている⁴。これらの疫学データは、本邦、米国および欧州のいずれにおいても深在性真菌症のうち、アスペルギルス症が医療上重要な疾患であることを示している。

2.5.1.1.2. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症予防の意義と現状

HSCT 施行後に起こる代表的な深在性真菌症はカンジダ属とアスペルギルス属によるもので、カンジダ属による深在性真菌症の発症は、フルコナゾールの予防投与^aが行われるようになった1990年代以降、減少している⁵。

一方、HSCT 患者における侵襲性アスペルギルス症発症率は国内外で高い水準にあり、HSCT 後の易感染状態にある患者が IFI を合併すると、死亡率は極めて高く（死亡率:76%～86%⁶, 90.9%⁷）、侵襲性アスペルギルス症による死亡はその約 1/3 に及ぶことが報告されている⁷。このように、HSCT 後のアスペルギルス症の発症頻度は高く、生存率も低いことから、HSCT 患者の予後にはアスペルギルス症の予防が極めて重要であり、HSCT 患者に対する抗真菌薬の予防投与が国内外のガイドラインなどで推奨されている（2.5.1.2.2 項参照）。

^a わが国では、公知申請により2011年に承認を取得した。

2014 年 6 月現在, 本邦で HSCT 患者における深在性真菌症の予防投与が承認されているフルコナゾール, ミカファンギンおよびイトラコナゾールの効能・効果を Table 1 に示した。

Table 1. 造血幹細胞移植患者に対して予防投与が承認されている抗真菌薬の効能・効果

フルコナゾール 経口・静注	ミカファンギン 静注	イトラコナゾール 経口
【効能・効果】 カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症 真菌血症, 呼吸器真菌症, 消化管真菌症, 尿路真菌症, 真菌髄膜炎 <u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</u>	【効能・効果】 アスペルギルス属及びカンジダ属による下記感染症 真菌血症, 呼吸器真菌症, 消化管真菌症 <u>造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防</u>	【効能・効果】 1. 真菌感染症 [適応菌種] アスペルギルス属, カンジダ属, クリプトコッカス属, プラストミセス属, ヒストプラスマ属 [適応症] 真菌血症, 呼吸器真菌症, 消化器真菌症, 尿路真菌症, 真菌髄膜炎, 口腔咽頭カンジダ症, 食道カンジダ症, プラストミセス症, ヒストプラスマ症 2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は <u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</u>

HSCT での生着までの骨髄抑制期において, フルコナゾールの予防投与が 1990 年代以降行われるようになったものの, フルコナゾールにはアスペルギルス症の適応はなく, アスペルギルス属による感染症予防には限りがある。

ミカファンギンについては, 国内で製造販売されている剤形は点滴静注剤のみであるため, 外来通院での治療には適さない問題点がある。また, 「造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第 2 版⁸ IX. 真菌感染予防 9.2 予防投与」の項で, 「認可されている投与量は 50 mg/day であるため, カンジダ予防に関しては有効であるが, アスペルギルスに対する予防効果については不明である。抗アスペルギルス効果を期待してミカファンギン予防投与量を 150~300 mg/day へ増量した場合の, 有効性・安全性に関しては十分に検討されていない。」との問題点が挙げられている。

一方, イトラコナゾールについては, 消化器等への副作用が多いことから長期予防投与の忍容性と有用性に制限がある^{9, 10, 11, 12}。また, 「造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第 2 版⁸ IX. 真菌感染予防 9.2 予防投与」の項で, 「予防効果を期待するには十分な血中濃度を維持する必要があり, カプセル剤では消化管からの吸収が不良であるため, 液剤 (OS) の投与が必要となる。ただし, イトラコナゾール-OS を用いても血中濃度が至適域まで上昇しない場合もあり注意を要する。イトラコナゾール-OS の至適予防投与量や至適予防期間については十分に検討されていない。」との問題点も挙げられている。

したがって、HSCT 患者における侵襲性アスペルギルス症発症を予防するための選択肢は現在も限られている。

2.5.1.2. ボリコナゾールの深在性真菌症予防適応の意義

2.5.1.2.1. ボリコナゾールの薬理学的分類

ボリコナゾールは、カンジダ属、アスペルギルス属、フサリウム属およびスケドスポリウム属を含む広範な酵母や糸状菌に対する、強力かつ広域の *in vitro* での殺真菌作用を含む抗真菌活性を有する広域抗真菌スペクトルのトリアゾール系抗真菌薬である。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。

ボリコナゾールは、アスペルギルス属とその他の真菌に対する強力な抗真菌活性を有し、侵襲性アスペルギルス症などの深在性真菌感染症の治療薬として 116 ヶ国で承認され販売されている。本邦ではボリコナゾールを有効性成分として含有するブイフェンド錠 50 mg、ブイフェンド錠 200 mg およびブイフェンド 200 mg 静注用が成人に対して 2005 年に承認されている。特に、ボリコナゾールはアスペルギルス症に対する第一選択薬として、国内外のガイドラインで推奨されている^{13, 14, 15}。なお、本邦では 2014 年 9 月、小児およびドライシロップ製剤の適応が追加された。

2.5.1.2.2. 国内外の造血器疾患における感染症予防ガイドラインとボリコナゾールの使用実態

国内外の HSCT 患者における感染症予防ガイドラインを比較し、Table 2 に示した。

2009 年に欧州の白血病および HSCT 患者のための治療ガイドライン [3rd European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-3) によるガイドライン]¹⁶が見直され、ボリコナゾールの予防投与に関するエビデンスの蓄積から、翌 2010 年にボリコナゾールの予防投与が推奨レベル：暫定 AI の最上位エビデンスレベルに引き上げられ推奨されることとなった。また、米国感染症学会 (IDSA) の好中球減少患者の治療ガイドライン¹⁷、または全米総合がん情報ネットワーク (NCCN) のガイドライン¹⁸やアメリカ血液・骨髄移植学会 (ASBMT) の HSCT 患者の治療ガイドライン¹⁹においては、ボリコナゾールの予防投与が選択肢となることが記載されている。オーストラリア感染症学会 (ASID) を中心とした治療ガイドライン²⁰においても、HSCT 患者へのボリコナゾール予防投与が選択肢となることが記載されている。

一方、本邦においては、2012 年の日本造血細胞移植学会の「造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第 2 版」⁸によると、同種幹細胞移植後の患者に対して、現時点では抗真菌一次予防薬としての推奨レベルは確定していないが、真菌感染症の移植後再燃予防（二次予防）としてボリコナゾールが有効であったという報告があると記載されている。「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」²¹では、侵襲性アスペルギルス症に対する予防投与の選択肢の 1 つとして推奨されている。

以上のことから、国内外のガイドラインにおいてボリコナゾールは、HSCT 患者に対する予防投与の 1 つとして推奨されている。また、2.5.4.4.5 項および 2.5.5.3.5 項に示したように、既に使用実態としてボリコナゾールの予防投与が報告されている。

Table 2. 国内外の造血幹細胞移植患者における感染症予防ガイドライン

学会・団体	ガイドライン名称 (発行年)	対象患者, 治療法	推奨エビデンス レベル
日本造血細胞移植学会 ⁸	造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第2版, 2012年4月	同種幹細胞移植後の患者	- 現時点では抗真菌一次予防薬としての推奨レベルは確定していない - 真菌感染症の移植後再燃予防(二次予防)として VRCZ が有効であったという報告がある
深在性真菌症のガイドライン作成委員会 編 ²¹	深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014	HSCT 後の好中球減少症の患者	- VRCZ は一次予防; アスペルギルス対策として (推奨レベル: AI, HSCT 例) - 二次予防 (推奨レベル: BII)
欧州白血病感染症会議 ¹⁶	白血病および造血細胞移植患者における抗真菌症管理に関する欧州ガイドライン ECIL 3 要旨-2009 改訂版	同種幹細胞移植レシピエントであり, 初期の好中球減少症, または GVHD 期	VRCZ (200 mg 1日2回, 経口) 推奨レベル: 暫定 A1
米国感染症学会 ¹⁷	好中球減少症の担がん患者における抗菌薬使用ガイドライン: IDSA 2010 改訂版	同種および自家移植レシピエント, ハイリスクの場合にアスペルギルス感染症予防投与	- 既往の IA がある場合 (推奨レベル: AIII) - 好中球減少期間が2週間以上の場合 (推奨レベル: CIII) - HSCT 直前から好中球減少が持続している場合 (推奨レベル: CIII)
全米総合がん情報ネットワーク ¹⁸	NCCN ガイドラインがん関連感染症の予防および治療: 2011 年第2版	同種 HSCT 患者 (好中球減少, 重度の GVHD) に対する真菌症に対する予防投与	VRCZ (推奨レベル: 2B)
アメリカ血液・骨髄移植学会 ¹⁹	HSCT レシピエントにおける合併感染症を防止するためのガイドライン; グローバル 2009	- 真菌症感染のリスクの高い期間中は抗真菌薬による予防を考慮すること - IA に既往の患者には抗真菌薬による二次予防をすべきである	- VRCZ は FLCZ の代替薬となる (推奨レベル: BI) - VRCZ はこの適応症に対して有用であると示された (推奨レベル: AII)
オーストラリア白血病およびリンパ腫研究会, オーストラリア感染症学会, NSW がん研究所 ²⁰	オーストラリアおよびニュージーランドの血液学・腫瘍学領域における抗真菌薬使用に関する合意ガイドライン, 2008	高および中等度リスクの患者に対する予防投与	VRCZ/Posaconazole/アムホテリシン B リポゾーム製剤

HSCT = 造血幹細胞移植, GVHD = 移植片対宿主病, IA = 侵襲性アスペルギルス症, VRCZ = ポリコナゾール, FLCZ = フルコナゾール, NSW = New South Wales

2.5.1.3. 開発の経緯

2.5.1.3.1. 外国での承認・申請状況

■■■■■, オーストラリアおよび欧州において, HSCT 患者に対するポリコナゾールの予防適応に関する承認申請が行われ (オーストラリアおよび■■■■■: 2012 年 1 月, 欧州: 2013 年 6 月),

オーストラリアでは 2013 年 1 月、欧州では 2014 年 6 月に承認が得られた。 [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

オーストラリアおよび欧州でそれぞれの承認された効能・効果および用法・用量を Table 3 および Table 4 に示す。

Table 3. 外国で承認されている予防適応の効能・効果

オーストラリア	欧州
ボリコナゾールの適応は、下記の真菌感染の治療での使用である。 侵襲性アスペルギルス症 食道カンジダ症および全身性カンジダ症（肝脾カンジダ症、播種性カンジダ症およびカンジダ性敗血症）などの重症カンジダ症（ <i>C. krusei</i> 含む） <i>Scedosporium</i> spp および <i>Fusarium</i> spp に起因する重症真菌感染症 他の治療法に不耐性または不応性の重症真菌感染症 <u>侵襲性真菌感染症の発症リスクが高い患者に対する予防投与。これは造血幹細胞移植患者を含む臨床試験に基づく。</u> (下線部該当箇所)	ボリコナゾールは広域の抗真菌スペクトルを有するトリアゾール系抗真菌薬であり、成人および 2 歳以上の小児に対して下記の適応を有する。 侵襲性アスペルギルス症 非好中球減少患者におけるカンジダ症 フルコナゾール耐性の重症侵襲性カンジダ症（ <i>C. krusei</i> 含む） <i>Scedosporium</i> spp および <i>Fusarium</i> spp に起因する重症真菌感染症 本剤は進行性および生命を脅かす可能性のある感染症患者に投与する。 高リスクの同種造血幹細胞移植患者における侵襲性真菌感染症の予防 (下線部該当箇所)

Table 4. 外国で承認されている用法・用量

オーストラリア				欧州																																				
成人への投与				治療 成人																																				
静注用ポリコナゾールまたは経口ポリコナゾールはいずれも指定の負荷投与量によって投与を開始し、投与 1 日目に定常状態に近い血漿中濃度を達成すること。経口バイオアベイラビリティが高いため（96%），臨床的な適応がある場合には静脈内投与と経口投与の間で変更を行うことが可能である。食道カンジダ症の治療には静脈内投与は推奨しない。下記の表に示す推奨用量にて投与すること。				1 日目に定常状態に近い血漿中濃度を得るには、ブイフェンド静注用または経口製剤の所定の負荷投与法により投与を開始する。経口投与時のバイオアベイラビリティが高いため（96%），臨床必要とされるときに、静脈内投与と経口投与を適宜切り替えることができる。推奨用量に関する詳細を以下の表に示す。																																				
食道カンジダ症に対する推奨投与量				<table><tr><th rowspan="2"></th><th rowspan="2">静脈内投与</th><th colspan="2">経口投与</th></tr><tr><th>体重 40 kg 以上の患者*</th><th>体重 40 kg 未満の患者*</th></tr><tr><td>負荷用量（投与開始 24 時間）</td><td>6 mg/kg を 12 時間ごと</td><td>400 mg を 12 時間ごと</td><td>200 mg を 12 時間ごと</td></tr><tr><td>維持用量（投与開始 24 時間以降）</td><td>4 mg/kg 1 日 2 回</td><td>200 mg 1 日 2 回</td><td>100 mg 1 日 2 回</td></tr></table>					静脈内投与	経口投与		体重 40 kg 以上の患者*	体重 40 kg 未満の患者*	負荷用量（投与開始 24 時間）	6 mg/kg を 12 時間ごと	400 mg を 12 時間ごと	200 mg を 12 時間ごと	維持用量（投与開始 24 時間以降）	4 mg/kg 1 日 2 回	200 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回																			
	静脈内投与	経口投与																																						
		体重 40 kg 以上の患者*	体重 40 kg 未満の患者*																																					
負荷用量（投与開始 24 時間）	6 mg/kg を 12 時間ごと	400 mg を 12 時間ごと	200 mg を 12 時間ごと																																					
維持用量（投与開始 24 時間以降）	4 mg/kg 1 日 2 回	200 mg 1 日 2 回	100 mg 1 日 2 回																																					
* 15 歳以上の患者にも適用される。																																								
食道カンジダ症を除く適応症に対する推奨投与量				投与期間																																				
				投与期間は、患者の臨床効果および真菌学的効果に応じて可能な限り短くすること。180 日間（6 ヶ月間）を超える長期投与については、ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること。																																				
				小児（2 歳～12 歳未満）および体重が軽い若年青少年（12 歳～14 歳で体重 50 kg 未満）																																				
				この条件に該当する若年青少年は、ポリコナゾールの薬物動態が成人よりも小児に近いため、小児と同様に投与すること。																																				
				推奨用量を以下に示す。																																				
<table><tr><th></th><th>静脈内</th><th colspan="2">経口（錠剤／懸濁剤）</th></tr><tr><th></th><th></th><th>体重 40 kg 以上の患者</th><th>体重 40 kg 未満の患者</th></tr><tr><td>負荷投与（投与開始 24 時間）</td><td>6 mg/kg q12h（投与開始 24 時間）</td><td>400 mg または 10 mL q12h（投与開始 24 時間）</td><td>200 mg または 5 mL q12h（投与開始 24 時間）</td></tr><tr><td>維持投与（投与開始 24 時間以降）</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>重症カンジダ症</td><td>3 mg/kg q12h</td><td>200 mg または 5 mL, 1 日 2 回</td><td>100 mg または 2.5 mL, 1 日 2 回</td></tr><tr><td>侵襲性アスペルギルス症, <i>Scedosp</i> または <i>ium spp</i> および <i>Fusarium spp</i> に起因する真菌感染症, その他重症真菌感染症</td><td>4 mg/kg q12h</td><td>200 mg または 5 mL, 1 日 2 回</td><td>100 mg または 2.5 mL, 1 日 2 回</td></tr></table>					静脈内	経口（錠剤／懸濁剤）				体重 40 kg 以上の患者	体重 40 kg 未満の患者	負荷投与（投与開始 24 時間）	6 mg/kg q12h（投与開始 24 時間）	400 mg または 10 mL q12h（投与開始 24 時間）	200 mg または 5 mL q12h（投与開始 24 時間）	維持投与（投与開始 24 時間以降）				重症カンジダ症	3 mg/kg q12h	200 mg または 5 mL, 1 日 2 回	100 mg または 2.5 mL, 1 日 2 回	侵襲性アスペルギルス症, <i>Scedosp</i> または <i>ium spp</i> および <i>Fusarium spp</i> に起因する真菌感染症, その他重症真菌感染症	4 mg/kg q12h	200 mg または 5 mL, 1 日 2 回	100 mg または 2.5 mL, 1 日 2 回	<table><tr><th></th><th>静脈内投与</th><th>経口投与</th></tr><tr><td>負荷用量（投与開始 24 時間）</td><td>9 mg/kg を 12 時間ごと</td><td>推奨されない</td></tr><tr><td>維持用量（投与開始 24 時間以降）</td><td>8 mg/kg 1 日 2 回</td><td>9 mg/kg 1 日 2 回（最大 350 mg 1 日 2 回）</td></tr></table>					静脈内投与	経口投与	負荷用量（投与開始 24 時間）	9 mg/kg を 12 時間ごと	推奨されない	維持用量（投与開始 24 時間以降）	8 mg/kg 1 日 2 回	9 mg/kg 1 日 2 回（最大 350 mg 1 日 2 回）
	静脈内	経口（錠剤／懸濁剤）																																						
		体重 40 kg 以上の患者	体重 40 kg 未満の患者																																					
負荷投与（投与開始 24 時間）	6 mg/kg q12h（投与開始 24 時間）	400 mg または 10 mL q12h（投与開始 24 時間）	200 mg または 5 mL q12h（投与開始 24 時間）																																					
維持投与（投与開始 24 時間以降）																																								
重症カンジダ症	3 mg/kg q12h	200 mg または 5 mL, 1 日 2 回	100 mg または 2.5 mL, 1 日 2 回																																					
侵襲性アスペルギルス症, <i>Scedosp</i> または <i>ium spp</i> および <i>Fusarium spp</i> に起因する真菌感染症, その他重症真菌感染症	4 mg/kg q12h	200 mg または 5 mL, 1 日 2 回	100 mg または 2.5 mL, 1 日 2 回																																					
	静脈内投与	経口投与																																						
負荷用量（投与開始 24 時間）	9 mg/kg を 12 時間ごと	推奨されない																																						
維持用量（投与開始 24 時間以降）	8 mg/kg 1 日 2 回	9 mg/kg 1 日 2 回（最大 350 mg 1 日 2 回）																																						
注：2 歳～12 歳未満の小児免疫不全患者 112 例および 12 歳～17 歳未満の青少年免疫不全患者 26 例を対象としたポピュレーション薬物動態解析に基づく。																																								
侵襲性真菌感染症予防の推奨用量				投与は静脈内投与から開始して、著しい臨床的改善がみられた場合にのみ経口投与を検討することが推奨される。8 mg/kg を静脈内投与したときのポリコナゾール曝露量は、9 mg/kg を経口投与したときの約 2 倍に相当することに留意すること。																																				
<table><tr><th></th><th>静脈内</th><th colspan="2">経口（錠剤／懸濁剤）</th></tr><tr><th></th><th></th><th>体重 40 kg 以上の患者</th><th>体重 40 kg 未満の患者</th></tr><tr><td>負荷投与（投与開始 24 時間）</td><td>6 mg/kg q12h（投与開始 24 時間）</td><td></td><td></td></tr><tr><td>維持投与（投与開始 24 時間以降）</td><td>4 mg/kg q12h</td><td>200 mg または 5 mL, q12h</td><td>100 mg または 2.5 mL, q12h</td></tr></table>					静脈内	経口（錠剤／懸濁剤）				体重 40 kg 以上の患者	体重 40 kg 未満の患者	負荷投与（投与開始 24 時間）	6 mg/kg q12h（投与開始 24 時間）			維持投与（投与開始 24 時間以降）	4 mg/kg q12h	200 mg または 5 mL, q12h	100 mg または 2.5 mL, q12h	上記の小児に対する経口投与の推奨事項は、ポリコナゾールを経口懸濁液用粉末として投与した試験に基づいて決定されたものである。経口懸濁液用粉末と錠剤との生物学的同等性は小児集団においては評価されていない																				
	静脈内	経口（錠剤／懸濁剤）																																						
		体重 40 kg 以上の患者	体重 40 kg 未満の患者																																					
負荷投与（投与開始 24 時間）	6 mg/kg q12h（投与開始 24 時間）																																							
維持投与（投与開始 24 時間以降）	4 mg/kg q12h	200 mg または 5 mL, q12h	100 mg または 2.5 mL, q12h																																					
(用量調整に関する記述は割愛した)																																								

オーストラリア	欧州
(下線部該当箇所)	ない。小児患者の胃腸通過時間は短いという仮定を考慮すると、小児患者における錠剤の吸収は成人患者と異なる可能性がある。したがって、2歳～12歳未満の小児には経口懸濁液を投与することが推奨される。 その他すべての青少年(12～14歳で体重 50 kg 以上, 15～17歳は体重を問わない) 成人と同様に投与すること。 肝機能不全または腎機能不全を有する2歳～12歳未満の小児患者への投与は検討されていない。 <u>成人および小児における予防</u> <u>予防投与は移植当日に開始し、投与期間は最長 100 日間とする。投与期間は、侵襲性真菌感染症の危険因子（好中球減少症または免疫抑制）の有無に応じて可能な限り短くすること。免疫抑制状態または移植片対宿主病が持続する場合に限り、移植後 180 日間を上限に投与期間を延長することができる。</u> <u>用量</u> <u>予防のための推奨用量は各年齢集団の治療時と同じである。前出の推奨用量の表を参照すること。</u> <u>予防期間</u> <u>180 日間を超える期間にわたって投与したときのポリコナゾールの安全性および有効性は、臨床試験で十分に検討されていない。</u> <u>180 日間（6 ヶ月間）を超えるポリコナゾールによる予防については、ベネフィットとリスクのバランスを慎重に評価すること。</u> (下線部：予防適応部分)

q12h = 12 時間ごと

2.5.1.3.2. 本邦での臨床開発

2.5.1.3.2.1. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

HSCT 患者で侵襲性アスペルギルス症を発症するとその死亡率は非常に高く臨床上問題となっている（2.5.1.1.2 項参照）。また、本邦で侵襲性アスペルギルス症に対する予防投与の適応を有している抗真菌薬においてはいくつかの問題点が指摘されており、新たな予防投与の選択肢に対する医療上の必要性は依然として高い（2.5.1.1.2 項参照）。ポリコナゾールは、外国人 HSCT 患者を対象としたイトラコナゾール対照、第 3 相予防投与試験（A1501073 試験）において、対照薬イトラコナゾールとの未調整の予防成功率の差が 15.4% [95%信頼区間（CI）：6.5%～24.3%]，無作為化割り付け時の層で調整した場合（主要解析）の予防成功率の差が 16.3% (95%CI: 7.6%～25.0%) であり、非劣性および優越性が検証されている（2.5.4.4.1.1 項参照）ことから、国内外の HSCT 患者における感染症予防ガイドラインにおいて、特に侵襲性アスペルギルス症に対する予防投与の 1 つとして推奨されている（2.5.1.2.2 項参照）。また、本邦においても HSCT 患者に対

してポリコナゾールを深在性真菌症の発症予防に使用した文献（前向き臨床試験を含む）で良好な有効性・安全性が報告されている（2.5.4.4.5, 2.5.5.3.5 項参照）。

このような医療環境を鑑み、本邦においても、できるだけ早期にポリコナゾールの深在性真菌症の予防の適応を取得できるよう、外国第3相予防投与試験（A1501073 試験）を主たる評価資料とすることを検討した。その結果、国内外での医療環境や日本人と外国人の薬物動態に大きな違いはないことから、A1501073 試験を主たる評価資料としたデータパッケージの構築が可能であると考えた（2.5.1.3.3 項参照）。

上記に加え、国内臨床試験（適切な対照薬を設定した第3相検証試験）の実施可能性について検討した。その結果、2011年における本邦での HSCT 全国実績は、計 4929 件であり、急性骨髄性白血病（1372 件）、急性リンパ球性白血病（638 件）、慢性骨髄性白血病（90 件）、骨髄異形成症候群（364 件）、悪性リンパ腫（1122 件）、形質細胞性腫瘍（593 件）、固形腫瘍（242 件）などに HSCT が施行されている²²。このように、本邦での HSCT の実施件数は限られており、また、多数の施設（2012 年登録協力施設：成人 204 施設、小児 87 施設）²³で少数の移植が実施されている²⁴ことから、2.5.1.3.3.1.3 項に示した評価指針に合致するような、大規模臨床試験を本邦単独で実施することは実施可能性の観点から困難であった。

以上、評価資料とした A1501073 試験で検証した「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」を適応症として、また、本邦で既承認の治療における用法・用量で実施された A1501073 試験と同様の用法・用量（2.7.3.4 項参照）に設定可能と考える。

2.5.1.3.2.2. 小児に対する適応

HSCT 患者に対する抗真菌薬の予防的投与は、小児・成人ともに国内外で推奨されている^{8, 19}。また、本邦での HSCT に占める小児の割合は、1991 年～2011 年の年齢階級別移植総数でみると、15 歳未満が 17.0%（9334/54,761）²⁵であり、少なくない。したがって、小児の HSCT 患者に対しても、ポリコナゾールの予防的投与は、医療上の必要性があると考えられる。

欧州では、成人を対象とした臨床試験成績を小児に外挿することにより、小児における IFI に対するポリコナゾールの治療の適応は、成人と同様に承認されている。予防適応については、成人を対象とした外国第3相比較試験（A1501073 試験）成績〔12 歳以上を組み入れ可能とし、組み入れ全 489 例中 18 歳未満の被験者は 20 例（ポリコナゾール 9 例、イトラコナゾール 11 例）〕を用いて、小児に対しても予防の有効性を評価可能との考えに基づき、成人および小児に対する予防の適応の承認を 2014 年 6 月に取得した。

一方、本邦においては、小児の治療に対する適応について「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」からの開発要請を受けて、承認申請を行い、2014 年 9 月、小児の適応が追加された。予防投与においても、易感染状態の日本人小児患者で実施した薬物動態・安全性試験成績が、日本人および外国人の成人での薬物動態・安全性プロファイルと同様であったことから、成人に対する有効性を小児に対しても利用できるものと考えた。

小児の予防投与に関しては、本邦において承認された小児の臨床データパッケージと同様に、A1501073 試験の予防成績を用いて、日本人小児に対する予防の有効性を説明できると考える。

2.5.1.3.2.3. 本邦で予定される効能・効果および用法・用量

以下に添付文書案を示す。

【効能・効果】（下線部追記）

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^注，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

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

注:食道カンジダ症は経口剤のみ

【用法・用量】（申請中の小児の用法・用量およびドライシロップ製剤を含む。）

下線部：予防投与に関する記載の修正箇所

<注射剤>

成人	通常、ポ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。
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 9 mg/kg を1日2回、2日目以降は1回 8 mg/kg を1日2回点滴静注する。 なお、 <u>患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には</u> 1 mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1 mg/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 6 mg/kg を1日2回、2日目以降は1回 4 mg/kg を1日2回点滴静注する。

<錠剤>

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、 <u>患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には</u> 、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 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、 <u>患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には</u> 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 <u>投与</u> を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回 9 mg/kg を1日2回食間に経口投与する。なお、 <u>患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には</u> 1 mg/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 <u>投与</u> 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、 <u>患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には</u> 1回 300mg 1日2回まで増量できる。

<ドライシロップ>

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、 <u>患者の状態</u> 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 300mg 1 日 2 回までとする。
成人（体重 40kg 未満）	通常、ボ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、 <u>患者の状態</u> 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）	ボリコナゾール注射剤による <u>投与</u> を行った後、通常、ボリコナゾールとして 1 回 9 mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、 <u>患者の状態</u> に応じて、又は効果不十分の場合には 1 mg/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）	ボリコナゾール注射剤による <u>投与</u> を行った後、通常、ボ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、 <u>患者の状態</u> に応じて、又は効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

2.5.1.3.3. 外国データを主要評価成績として使用可能と考える根拠

ICH E5 ガイドラインに基づき、ボリコナゾールの民族的要因の影響の受けやすさを 1) 外因性要因〔HSCT 患者治療の現状、HSCT 後における移植片対宿主病（GVHD）予防レジメン、臨床分離株の薬剤感受性、外国試験での対象患者、評価方法および対照薬〕、2) 内因性要因（薬物動態：PK への影響）から評価した。

2.5.1.3.3.1. 外因性要因

2.5.1.3.3.1.1. 造血幹細胞移植患者治療の現状

本邦の HSCT は、国内外の臨床データに基づき策定された「造血幹細胞移植の適応ガイドライン²⁶」に基づいて行われている。予防投与の対象となる患者に対して、外的要因に影響すると考えられる以下の項目について国内外での相違について検討した。

1. HSCT を適応する診断基準
2. HSCT 後における GVHD 予防レジメン

2.5.1.3.3.1.1.1. 日本・欧州・米国における造血幹細胞移植を適応する診断基準

日本・欧州・米国ともに造血細胞移植の適応ガイドラインは、疾患別[急性骨髄性白血病 (AML)，急性リンパ性白血病 (ALL)，骨髄異形成症候群 (MDS)，慢性骨髄性白血病 (CML)，慢性リンパ性白血病 (CLL) など]，成人・小児別に記載されている。HSCT の主な対象であり，A1501073 試験で多く登録された成人の AML，ALL，MDS に対する HSCT 適応の診断基準について比較した。

HSCT が標準的治療あるいは積極的に推奨されると判断されている疾患，病期，幹細胞のソース (同種移植) は，日本^{26, 27, 28}，欧州²⁹，米国³⁰ のガイドラインの間にほとんど差異がみられなかった。

2.5.1.3.3.1.1.1.1. 成人 AML

日本の 2009 年のガイドラインの移植適応は病期別，幹細胞のソース別に記載されている。日本 (Table 5) および欧州 (Table 8) の 2009 年のガイドラインにおいて HSCT は，第 1 寛解期 (CR1) の中間・高リスク，第 2 寛解期 (CR2) 以降などの病期に対して同種移植 (HLA 適合同胞および HLA 適合非血縁) を標準治療として推奨している。米国のガイドライン (Table 9) においても，高リスク症例，CR1 の染色体/分子マーカーに異常のある低・中間リスクの症例，再発および CR2 以降に同種移植 (HLA 適合同胞) の適応を勧めている。

以上，成人 AML に対する日本・欧州・米国における造血幹細胞移植適応の診断基準にはほとんど差異はないと考えられた。

2.5.1.3.3.1.1.1.2. 成人 ALL

日本造血幹細胞移植学会 2002 年のガイドラインによれば，成人 ALL に対する HSCT 適応の対象は重篤な臓器障害や活動的な感染症のない患者となる。成人 ALL は小児 ALL と比べて予後不良であり，その予後不良因子として，①高年齢，②診断時白血球数高値，③Ph 染色体陽性などの染色体異常，④寛解到達に 4 週間以上が挙げられ，これらは高リスク群に分類される。日本 (Table 6)，欧州 (Table 8) および米国のガイドライン (Table 9) とともに，CR1 の高リスク群，CR2 以降などの病期に同種移植 (HLA 適合同胞および HLA 適合非血縁) を推奨している。

以上，成人 ALL に対する日本・欧州・米国における造血幹細胞移植適応が標準的な治療として推奨される診断基準には差異はないと考えられた。

2.5.1.3.3.1.1.1.3. MDS

日本造血幹細胞移植学会による 2009 年の MDS における同種造血幹細胞の適応ガイドラインでは，予後良好群から不良群まで，Low，Int-1，Int-2 および High の 4 群にグループ分けが可能である。日本 (Table 7) および米国 (Table 9) の適応ガイドラインによると，成人 MDS では，国際予後スコアリングシステム (IPSS) intermediate-II 症例の不応性貧血 (RA) /多系統の異形成を伴う不応性血球減少 (RCMD) /芽球増加を伴う不応性貧血-I (RAEB-I)，芽球増加を伴う不応性貧血-II (RAEB-II)，IPSS High 症例の RAEB-I/II に対しては同種移植 (HLA 適合同胞または HLA 適合非血縁) が標準治療として勧められている。欧州 (Table 8) におけるガイドラインにおいても RA，RAEB，CR1 および CR2 の RAEB，二次的な AML に対して同種移植 (HLA 適合同胞または HLA 適合非血縁) が標準治療として勧められている。

以上，MDS に対する日本・欧州・米国における造血細胞移植適応の診断基準にはほとんど差異はないと考えられた。

Table 5. 日本；AML に対する移植の適応（成人）

病期		同種移植			自家移植
		HLA 適合同胞	HLA 適合 非血縁	臍帯血	
急性骨髄性 白血病 AML	第 1 寛解期：低リスク	GNR	GNR	GNR	Dev
	：標準リスク	S	CO	GNR	Dev
	：高リスク	S	S	CO	Dev
	第 2 寛解期以降	S	S	S	GNR
	再発進行期/寛解導入不応	CO*	CO*	CO*	GNR
*移植を行っても治療成績は不良であるため、慎重な検討を要するという意味で CO としたが、若年患者などでは積極的に行われることが多い。HLA = ヒト白血球抗原 S = standard of care 移植が標準治療である。CO = clinical option 移植を考慮してもよい場合。Dev = developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき。GNR = generally not recommended 一般的には勧められない。 出典：http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009AML.pdf					

Table 6. 日本；ALL に対する移植の適応（成人）

	病期	同種移植		自家移植
		HLA 適合 同胞	非血縁	
急性リンパ性 白血病 ALL	第 1 寛解期（標準リスク群）	CRP	CRP	CRP
	第 1 寛解期（高リスク群）*	D/R	D/R	CRP
	第 2 寛解期以降	D	D	CRP
	再発早期	R	R	NR
	再発進行期/寛解導入不応	R/CRP	R/CRP	NR
* 高リスク群は予後不良因子を有する症例。予後不良因子として、例えば、予後不良の染色体異常 [t (9 ; 22) , t (4 ; 11) , t (1 ; 19) , +8 など] , 年齢 (30 歳以上) , 寛解までに 4~6 週以上, 診断時白血球数>30000/μL などが挙げられている。 D (definite) = 積極的に移植を勧める場合。R (in routine use for selected patients) = 移植を考慮するのが一般的な場合。CRP (to be undertaken in approved clinical research protocols) = 標準的治療法とは言えず、臨床試験として実施すべき場合。NR (not generally recommended) = 一般的には勧められない場合。 出典：http://www.jshct.com/guideline/pdf/2002.pdf				

Table 7. 日本 ; MDS に対する移植の適応 (成人)

	IPSS (risk)	病型	HLA 適合 同胞	HLA 適合 非血縁	臍帯血 移植 ⁽⁴⁾
骨髄異形成 症候群 MDS	Low	RA/RARS ⁽¹⁾	CO	CO	Dev
	intermediate-I	RA/RCMD/RS ⁽¹⁾	CO	CO	Dev
		RAEB-I ⁽¹⁾	CO	CO	Dev
	intermediate-II	RA/RCMD/RAEB-I	S	S	CO
		RAEB-II ⁽²⁾	S	S	CO
	High	RAEB-I/II ⁽²⁾	S	S	CO
	proliferative CMML ⁽³⁾		S	S	CO
	therapy-related MDS		S	S	CO
	AML transferred from primary MDS ⁽²⁾		S	S	CO
(1) 血球減少高度で血液補充療法依存性あるいは重症感染症・出血ハイリスクの症例で、他の保存的治療法無効の場合。 (2) 染色体異常が good prognosis を示す一部の症例では移植適応を慎重に考慮する。 (3) dysplastic CMML は他の MDS に準じ、IPSS による適応基準に従う。 (4) 患者年齢、臍帯血細胞数などにより CO または Dev となる。 S = standard of care 移植が標準治療である。CO = clinical option 移植を考慮してもよい場合。Dev = developmental 開発中であり、臨床試験として実施すべき。GMR = generally not recommended 一般的には勧められない。 出典 : http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009MDS.pdf					

MDS の WHO 分類

英語略	英語名称	日本語名称 (仮称)
RA	Refractory anemia	不応性貧血
RARS	Refractory anemia with ringed sideroblasts	鉄芽球性不応性貧血
RCMD-RS	Refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts	鉄芽球増加がみられる多系統の異形成を伴う不応性血球減少
RAEB-1	Refractory anemia with excess blasts-1	芽球増加を伴う不応性貧血-1
RAEB-2	Refractory anemia with excess blasts-2	芽球増加を伴う不応性貧血-2

Table 8. 欧州 ; Indications for SCT in Europe: Proposed classification of transplant procedures for adults-2009

Disease	Disease status	Sibling donor	Allogenic		Autologous
			Well-matched unrelated	mm unrelated > 1 Ag mm related	
AML	CR1 (low risk ^a)	CO/II	D/II	GNR/II	CO/I
	CR1 (intermediate ^a)	S/II	CO/II	D/II	S/I
	CR1 (high risk ^a)	S/II	S/II	CO/II	CO/I
	CR2	S/II	S/II	CO/II	CO/II
	CR3, incipient relapse	S/III	CO/III	D/III	GNR/III
	M3 molecular persistence	S/II	CO/II	GNR/III	GNR/III
	M3 molecular CR2	S/II	CO/II	GNR/III	S/II
	Relapse or refractory	CO/II	D/II	D/II	GNR
ALL	CR1 (standard/intermediate ^a)	D/II	GNR/II	GNR/III	D/III
	CR1 (high risk ^a)	S/II	S/II	CO/II	D/II
	CR2, incipient relapse	S/II	S/II	CO/II	GNR/II
	Relapse or refractory	CO/II	D/II	D/II	GNR/III
MDS	RA, RAEB	S/II	S/II	CO/II	GNR/III
	RAEBt, sAML in CR1 or CR2	S/II	S/II	CO/II	CO/II
	More advanced stages	S/II	CO/II	D/III	GNR/III
Abbreviations: CO= clinical option; can be carried after careful assessment of risks and benefits; CR1,2,3= first, second and third CR; D=developmental; further trials are needed; GNR= generally not recommended; mm=mismatched; S=standard of care; generally indicated in suitable patients; sAML= secondary AML; ^a Categories are based mainly on number of white blood cells, cytogenetics at diagnosis and molecular markers, and time to achieve remission according to international trials. This classification does not cover patients for whom a syngeneic donor is available. 出典 : http://www.nature.com/bmt/journal/v45/n2/fig_tab/bmt2009141t1.html					

Table 9. 米国 ; Guidelines on Recommended Timing for Transplant Consultation

Acute myelogenous leukemia (AML)
Early after initial diagnosis, all AML patients including: • CR1—except favorable risk AML [defined as: t (16;16); inv 16; t (8;21); t (15;17); normal cytogenetics with NPM1 or biallelic CEBPA mutation and without FLT3-ITD] • Antecedent hematological disease (e.g., myelodysplastic syndrome (MDS)) • Treatment-related leukemia • Primary induction failure or relapse • Presence of minimal residual disease after initial or subsequent therapy • CR2 and beyond, if not previously evaluated
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)
Early after initial diagnosis, all ALL patients including: • CR1 • Primary induction failure or relapse • Presence of minimal residual disease after initial or subsequent therapy • CR2 and beyond, if not previously evaluated
Myelodysplastic syndromes (MDS)
Any intermediate or high IPSS score
Any MDS with poor prognostic features, including: • Treatment-related MDS • Refractory cytopenias • Adverse cytogenetics • Transfusion dependence
These guidelines highlight disease categories that include patients at risk for disease progression and who should be referred for a consultation for autologous or allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT). 出典 : https://www.bethematchclinical.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=3545

2.5.1.3.3.1.1.2. 日本・欧州・米国における造血幹細胞移植後における移植片対宿主病予防レジメン

HSCT 後の GVHD を予防するために使用する薬剤について、日本・米国・欧州のレジメンを比較した (Table 10)。いずれの国または地域においても、推奨あるいは実際に実施されている GVHD 予防レジメンは、シクロスポリンまたはタクロリムスに他の免疫抑制剤 (メソトレキセート、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイド) の併用投与であった。なお、本邦における GVHD 予防レジメンは、欧州と比較しタクロリムスを使用した症例が多い傾向がみられた。

2.5.1.3.3.1.1.2.1. 日本

現時点での GVHD の標準的予防法は、シクロスポリンあるいはタクロリムスとメソトレキセートの 2 剤併用療法である³¹。なお、神谷ら³²が国立がんセンター中央病院 (現国立がん研究センター中央病院) で 2006 年 4 月から 2007 年 8 月までに同種 HSCT を実施した報告によると、GVHD 予防にはタクロリムス (38/60, 63%)、シクロスポリン (22/60, 37%) であり、そのうち 88% (53/60) には短期的にメソトレキセートを併用していた。Takeuchi らの報告³³ (1997~2008 年) では GVHD 予防にはタクロリムスまたはシクロスポリンとメソトレキセートを、それぞれ 8/21 (38%)、13/21 (62%) 併用していた。

2.5.1.3.3.1.1.2.2. 欧州

HSCT 後の GVHD の予防レジメンと治療は、欧州の 25 カ国 79 施設からのアンケート結果³⁴が報告されている。HSCT 後の GVHD の予防レジメンは、87%の施設においてシクロスポリン+メソトレキセートの併用投与を選択しており、シクロスポリン+ミコフェノール酸モフェチルの併用投与は 11%であった。また、シクロスポリン単独による予防投与を行った施設は 7%であった。

2.5.1.3.3.1.1.2.3. 米国

米国疾患予防管理センター（CDC）、感染症学会、血液・骨髄移植学会の HSCT 患者における日和見感染症を予防するためのガイドライン³⁵によると、HSCT 後の GVHD の標準的予防法はシクロスポリンまたはタクロリムスとメソトレキセート、ステロイド等の併用療法となっている。

Table 10. 日本・欧州・米国における造血幹細胞移植後における移植片対宿主病予防レジメン

日本 ³¹ (日本造血細胞移植学会)	欧州 ³⁴ (25 カ国 79 施設のアンケート)	米国 ³⁵ (CDC)
CSP+MTX TAC+MTX CSP+ MMF CSP+ステロイド CSP+MTX+ステロイド 等	CSP+MTX: 87%, CSP+MMF: 11%, CSP 単独: 7% TAC+MTX: 5%, TAC+MMF: 1%, TAC 単独: 1%, 等	CSP または TAC に他の免疫抑制剤 (例えば、MTX または ステロイ ド) を併用投与する。

CSP = シクロスポリン, TAC = タクロリムス, MTX = メソトレキセート, MMF = ミコフェノール酸モフェチル,
CDC = 米国疾患予防管理センター

2.5.1.3.3.1.2. 国内外の原因菌およびその感受性

以下に示すように、国内外での臨床分離株のポリコナゾールに対する感受性に大きな違いがないことから、ポリコナゾールは本邦においても外国と同様に抗真菌作用を発揮できると考えた（2.6.2.2.1 項参照）。

なお、ポリコナゾールはカンジダ属、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対しても抗真菌作用を示すが、ここでは予防投与で問題となっているアスペルギルス属について記載した。

2.5.1.3.3.1.2.1. 国内臨床分離株のポリコナゾールに対する感受性

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）より得られた国内の *Aspergillus* 属に対するポリコナゾールの抗真菌活性を 2.6.2.2.1.1 項 Table 1 に示した。

Aspergillus fumigatus では最小発育阻止濃度（MIC）範囲は $\leq 0.03 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$ を示しており、経年的にみても MIC₅₀ および MIC₉₀ に変化は認められなかった。*A. flavus* では MIC 範囲は $\leq 0.03 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ を示しており、経年的にみても MIC₅₀ および MIC₉₀ に変化は認められなかった。*A. niger* では MIC 範囲は $\leq 0.03 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ を示しており、経年的にみても MIC₅₀ および MIC₉₀ に変化は認められなかった。*A. terreus* では MIC 範囲は $\leq 0.03 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ を示しており、経年的にみても MIC₅₀ および MIC₉₀ に変化は認められなかった。

以上より *Aspergillus* 属のボリコナゾールに対する感受性は経年的に MIC₅₀ および MIC₉₀ 共に大きく変化していないことが示された (2.6.2.2.1.1 項 Table 1 参照)。

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を比較した結果、国内外で感受性に大きな差はみられなかった (2.6.2.2.1.1 項および 2.6.2.2.2 項参照)。

2.5.1.3.3.1.3. 外国試験での対象患者、評価方法および対照薬

2012 年 3 月、日本化学療法学会より「抗真菌薬臨床評価委員会 指針 最終報告(確定版)について」³⁶が公表されている。本邦の抗真菌薬臨床評価指針(予防投与)に示された必要項目について、外国人 HSCT 患者を対象としたイトラコナゾール対照、第 3 相予防投与試験(A1501073 試験)と比較し(Table 11)、適切性を検討した。

以下のことから、A1501073 試験で対象とした患者および評価方法は本邦の評価指針に合致し、対照薬として選択したイトラコナゾールも本邦において適切であると考ええる。

1. 症例の選択基準：A1501073 試験の対象患者は同種 HSCT を受けた AML, ALL, MDS 患者、悪性リンパ腫治療に失敗した患者、または CML の転化した 12 歳以上の患者であった。これらは「抗真菌薬臨床評価指針(予防投与)」の症例選択基準を満たす患者であった。
2. 症例数：A1501073 試験の症例数は対照薬イトラコナゾール群および被験薬ボリコナゾール群ともに 1 群 200 例以上であった。
3. 有効性判定基準：下記に示す「抗真菌薬臨床評価 指針」有効性判定基準を満たす判定基準が用いられた。
 - a. 治療(予防)期間中の真菌感染症の発症がないこと
 - b. 経験的抗真菌薬の投与がないこと
 - c. 抗真菌薬の副作用による脱落がないこと
 - d. 治療終了時に生存していること
4. A1501073 試験では上記の「有効性判定基準」を満たした。移植後 180 日におけるボリコナゾール予防投与による IFI の発症抑制効果は、イトラコナゾール予防投与に対して非劣性および優越性であることが確認された。
5. 安全性判定：A1501073 試験では有害事象および血液学的検査・生化学検査データを収集して、統計学的に解析した。A1501073 試験は「抗真菌薬臨床評価 指針」の安全性判定を満たした。
6. 対照薬：イトラコナゾールは本邦で既に承認されている薬剤であり、実臨床で一般的に使用されている薬剤である。A1501073 試験では、本邦で深在性真菌症の予防投与として承認されていない静脈内投与で負荷投与を実施した(第 0 および 1 日のみ)後、既承認の経口投与に移行しているものの、患者への曝露は大きく異ならないと考えられる。

Table 11. 本邦のガイドラインと A1501073 試験の比較

	日本化学療法学会 抗真菌薬臨床評価委員会指針 ³⁶ 予防投与に関する臨床試験指針	同種 HSCT 後の真菌感染症予防としての VRCZ および ITCZ の比較 (A1501073 試験)					
症例の選択基準	HSCT のレシピエントまたは急性白血病等で深在性真菌症の発症が予想される患者	同種 HSCT を受けた AML 患者, ALL 患者, MDS 患者, 悪性リンパ腫治療に失敗した患者, または CML の転化した 12 歳以上の患者が対象で, 過去 6 ヶ月間に可能性例, 臨床診断例, 確定例と定義した IFI 発症を認めないことが確認された患者					
症例数	すでに適応を有する薬剤を対照とした比較試験を行う。被験薬は 1 群 200 例以上で薬剤の特性を統計学的に検証する	無作為化比較試験, 統計学的解析を実施 対照薬 (ITCZ) : n=239 被験薬 (VRCZ) : n=223					
有効性判定基準	a. 治療 (予防) 期間中の真菌感染症の発症がないこと b. 経験的抗真菌薬の投与がないこと c. 抗真菌薬の副作用による脱落がないこと d. 治療終了時に生存していること	a. 移植後 180 日までにブレイクスルー IFI の発症を認めないこと b. 経験的または治療的な抗真菌薬の投与がないこと c. 最初の 100 日間の予防投与期間において 15 日間以上の治験薬投与中止・中断がないこと d. 移植後 180 日において生存していること 主要評価項目の評価の結果, 移植後 180 日において ITCZ 予防投与に対して VRCZ 予防投与による IFI 発症抑制効果は非劣性および優越性であることが確認された。					
安全性判定	安全性については対照薬と同等以上の安全性が認められることが原則であるが, 被験薬の有効性との兼ね合いでは相対的安全性の優位は必ずしも求めない。 有害事象および血液学的検査・生化学検査データを収集し, 評価する。 特徴的な有害事象がある場合には, 原因究明に努める。	*因果関係を否定できない有害事象 (5%以上) <table><tr><td>対照薬 (ITCZ)</td><td>被験薬 (VRCZ)</td></tr><tr><td>嘔吐 15.8%, 悪心 15.0%, 下痢 11.1%, 頭痛 5.1%</td><td>悪心 7.7%, 肝毒性 7.3%, 視力障害 6.0%, 肝機能検査異常 5.2%</td></tr></table> *血液学的検査・生化学検査, 血中薬物濃度等のデータを収集し, 評価した。		対照薬 (ITCZ)	被験薬 (VRCZ)	嘔吐 15.8%, 悪心 15.0%, 下痢 11.1%, 頭痛 5.1%	悪心 7.7%, 肝毒性 7.3%, 視力障害 6.0%, 肝機能検査異常 5.2%
対照薬 (ITCZ)	被験薬 (VRCZ)						
嘔吐 15.8%, 悪心 15.0%, 下痢 11.1%, 頭痛 5.1%	悪心 7.7%, 肝毒性 7.3%, 視力障害 6.0%, 肝機能検査異常 5.2%						
対照薬および被験薬	ITCZ 添付文書 : 内用液 : 通常, 成人には 20 mL (ITCZ として 200 mg) を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお, 患者の状態などにより適宜増減する。ただし, 1 回量の最大は 20 mL, 1 日量の最大は 40 mL とする。 VRCZ 添付文書 : 注射用 : 通常, 成人には VRCZ として初日は 1 回 6 mg/kg BID, 2 日目以降は 1 回 3 mg/kg 又は 1 回 4 mg/kg BID 点滴静注する。 錠剤 : 通常, 成人 (体重 40 kg 以上) には VRCZ として初日に 1 回 300 mg BID, 2 日目以降は 1 回 150 mg 又は 1 回 200 mg を BID 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 BID, 2 日目以降投与量の上限は 1 回 300 mg BID までとする。また, 体重 40 kg 未満の患者には, VRCZ として初日は 1 回 150 mg BID, 2 日目以降は 1 回 100 mg BID 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 150 mg BID まで増量できる。						
	*対照薬 (ITCZ) ; 注射剤 200 mg BID を第 0 および 1 日に静脈内投与し, それ以降 200 mg 内用液 BID とした。投与期間は少なくとも 100 日間とした。 *被験薬 (VRCZ) ; 静脈内投与における初回投与量は 6 mg/kg BID, それ以降の維持投与量は 4 mg/kg BID, ならびに経口投与における維持投与量は体重 40 kg 以上の患者には 200 mg BID, 体重 40 kg 未満の患者には 100 mg BID であった。投与期間は少なくとも 100 日間とした。						

IFI = 侵襲性真菌感染症, BID = 1 日 2 回, HSCT = 造血幹細胞移植, AML = 急性骨髄性白血病, ALL = 急性リンパ性白血病, MDS = 骨髄異形成症候群, CML = 慢性骨髄性白血病, VRCZ = ポリコナゾール, ITCZ = イトラコナゾール

2.5.1.3.3.2. 内因性要因

2.5.1.3.3.2.1. 薬物動態への影響

成人では、ボリコナゾールの経口投与時のバイオアベイラビリティは約 96%と高く、静脈内投与と経口投与の切り替えが可能である。ただし、高脂肪食摂取後の投与では、空腹時投与と比較して、定常状態時の血漿中濃度－時間下曲線面積（AUC）は、錠剤で 24%，ドライシロップで 37% 低下したことから、ボリコナゾールは食間投与することが推奨されている。

ボリコナゾールの定常状態での分布容積は約 4.6 L/kg と大きく、各組織に広範囲に分布することが示唆された。血漿中蛋白結合率は約 58%である。

ボリコナゾールは CYP2C9, CYP2C19 および CYP3A4 によって代謝される。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 extensive metabolizer (EM), heterozygous extensive metabolizer (HEM) および poor metabolizer (PM) に分けられ、近年では CYP2C19*17/*17 を有する ultrarapid metabolizer (UM) の存在が報告されている。CYP2C19 の遺伝子多型の発現頻度には人種差が認められ、日本人では PM が 19%を占めるのに対し、白人では EM が大多数で PM はわずか 2%程度である。この CYP2C19 の遺伝子多型は、薬物代謝の個人差の一因と考えられ、血漿中ボリコナゾール濃度は PM で高く、HEM および EM では低く、UM ではさらに低いことがわかっている。ただし、同じ遺伝子型の中でも個人間でのばらつきは大きく、患者における曝露量には体重および全身状態や併用薬などの要因も影響する。そこで、国内外の用法・用量は、体重が考慮され、患者の症状および効果に応じて用量を調整できるように用量幅が設定されている (Table 12)。

ボリコナゾールは腎排泄型ではないことから、腎機能障害を有する患者での用量調整は必要ない。一方、軽度～中等度の肝機能障害を有する患者では維持用量を半量にすることが推奨されている。重度の肝機能障害を有する患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、本剤投与の際は、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うよう注意喚起されている。

国内外で実施した第 1 相試験および臨床薬理試験から得られた日本人 64 例および外国人 172 例の血漿中ボリコナゾール濃度データについて、非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態（ポピュレーション PK 解析）を実施し、薬物動態上の民族間の差について検討した。その結果、被験者間の薬物動態の差を説明する共変量として、CYP2C19 の遺伝子多型と体重・身長を考慮した際、日本人と外国人の間に薬物動態上の差は認められなかった。また、国内での承認申請に用いた臨床試験のうち、ボリコナゾールの投与量および投与条件が同じ国内および外国で実施された第 1 相試験において、日本人および外国人におけるボリコナゾールの薬物動態を記述統計により比較した。その結果、静脈内投与および経口投与のいずれにおいても、被験者の CYP2C19 の遺伝子型が同じであれば、日本人と外国人の薬物動態は同様であることが示された (2.7.2.3.1.1 項参照)。

2.5.1.3.3.2.2. 用法・用量

本邦および欧州では類似の用法・用量が承認されている (Table 12)。日本人患者では外国人患者と比較して体重が約 20%軽いことが確認されたこと、ボリコナゾールの代謝能が低い CYP2C19 の遺伝子型が PM の頻度が日本人では高いことを考慮し、国内では、欧州と比較して、維持用量としての静脈内投与 3 mg/kg および経口投与 150 mg の低用量が含まれている。

Table 12. 本邦および欧州の既承認用法・用量の比較

	投与経路	体重	国内	欧州
初日の 負荷投与量	静脈内投与		6 mg/kg BID	6 mg/kg BID
	経口投与	40 kg 以上	300 mg BID (400 mg BID まで増量可)	400 mg BID
		40 kg 未満	150 mg BID	200 mg BID
2 日目以降の 維持投与量	静脈内投与		3 mg/kg または 4 mg/kg BID	4 mg/kg BID
	経口投与	40 kg 以上	150 mg または 200 mg BID (300 mg BID まで増量可)	200 mg BID (300 mg BID まで増量可)
		40 kg 未満	100 mg BID (150 mg BID まで増量可)	100 mg BID (150 mg BID まで増量可)

BID = 1 日 2 回

2.5.1.3.3.2.3. 薬物相互作用

ボリコナゾールは、主に CYP2C9、CYP2C19 および CYP3A4 により代謝を受け、未変化体の尿中への排泄率は 2%未満で、蛋白結合率は約 58%であることが確認されている。そのため、薬物相互作用の検討は CYP2C9、CYP2C19 および CYP3A4 の関与する薬剤を中心に行われている。併用禁忌および併用注意薬は国内と外国で同様となっている。

HSCT 患者で多く併用される免疫抑制剤シクロスポリンおよびタクロリムスとボリコナゾールの薬物相互作用試験では、シクロスポリンとボリコナゾールの併用により、シクロスポリンの C_{max} は 1.1 倍、AUC は 1.7 倍に増加し、タクロリムスとボリコナゾールの併用により、タクロリムスの C_{max} は 2.2 倍、AUC は 3.2 倍に増加した (2.7.2.3.2 項参照)。これらの薬剤については、ボリコナゾールを含むアゾール系抗真菌剤との併用時には血中濃度を測定し投与量を調節することが推奨されている。

さらに、シクロスポリンおよびタクロリムスもまた CYP3A4 の阻害作用を有することから、これらの薬剤がボリコナゾールの薬物動態に及ぼす影響について、Simcyp Population Based Simulator[®] (version 12.2) を用いてシミュレーションを実施した。その結果、in vitro 相互作用結果から予想された通り、シクロスポリンおよびタクロリムスを臨床用量で併用したとき、推定されたボリコナゾールの血漿中濃度は非併用時と同様であった。

2.5.1.3.3.2.4. 造血幹細胞移植患者治療下での薬物動態

2.5.1.3.3.2.4.1. 外国人造血幹細胞移植患者での薬物動態 (A1501073 試験)

外国人 HSCT 患者を対象とした第 3 相予防投与試験 (A1501073 試験) において、第 14 日に血漿中ボリコナゾール濃度測定のための採血を実施した。各被験者から得られた濃度データが 1 点のみであったことから、非線形混合モデルを用いたポピュレーション PK 解析は実施せず、濃度データの集計は要約統計量のみとした。治験実施計画書に採血時間についての具体的な規定はなく、第 14 日に無作為に採血した。本治験で予防投与に用いられたボリコナゾールの用法・用量は、第 1 日目に 6 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与 (負荷用量) し、続いて第 2 日目に 4 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与であった。また、必要に応じてボリコナゾール錠または経口懸濁液 200 mg の 1 日 2 回経口投与への切り替えを行った。ボリコナゾールの投与方法は予防投与期間中のほとんどの期間で経口投与であった (2.7.2.2.2 項参照)。

115 例の被験者において第 14 日のボリコナゾールの血漿中濃度が評価可能であり、このうち、33 例から得られたトラフ濃度（投与後 0 時間または投与後 10 時間から 13 時間の濃度と定義）の中央値は 0.88 µg/mL、濃度範囲は 0～4.53 µg/mL であった。一方、外国人健康成人における薬物動態試験（A1501092 試験）で、34 例の外国人健康被験者にボリコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 6.5 日間経口投与したとき、定常状態におけるトラフ濃度の中央値（範囲）は 0.46 µg/mL（0.14～4.27 µg/mL）であり、限られた情報の範囲であるものの、HSCT 予防治療患者と健康被験者でトラフ濃度に大きな差はないと考えられた。

2.5.1.3.3.2.4.2. 日本人造血幹細胞移植患者での薬物動態（A1501001 試験）

初回申請時に提出した第 3 相試験（A1501001 試験）では、国内での成人深在性真菌症患者を対象としてボリコナゾールの有効性および安全性を検討するとともに、血漿中ボリコナゾール濃度を測定し、ポピュレーション PK 解析を行った。得られた薬物動態モデルを用いて、本試験に組み入れられた日本人成人患者に既承認の用法・用量を静脈内および経口反復投与したときの、定常状態時のボリコナゾールの AUC₁₂ をシミュレーションにより推定した（2.7.2.2.1 項参照）。

CYP2C19 遺伝子型が判明している被験者（86 例）および骨髄移植により CYP2C19 遺伝子型を特定できない被験者（14 例）について、ボリコナゾールの AUC₁₂ の推定値の分布を CYP2C19 遺伝子型ごとおよび投与経路ごとに比較した結果、骨髄移植患者の AUC₁₂ の中央値および四分位範囲はいずれの投与経路においても移植を受けていない患者（CYP2C19 の遺伝子型 EM, HEM, PM）の AUC₁₂ の範囲内であった。

したがって、骨髄移植後にボリコナゾールの推奨用量を投与したときの曝露量は、治療の患者と同様であることが確認され、予防適応対象となる患者の薬物動態は治療適応の患者と同様であると考えられた。

2.5.1.3.3.3. まとめ

国内外の医療環境の差異に関しては、日本と欧米の間における HSCT の患者背景、医療環境、移植手技・治療手法に若干の違いや手技・手法の変法が存在するものの、これらの外因性要因の多くは類似していた。したがって、これらの要因の違いがボリコナゾールの深在性真菌症の予防効果に大きな影響を与えるものではないことから、外国試験データを本邦での評価資料とすることは可能であると考えた。

臨床分離株の薬剤感受性に関しては、ボリコナゾールの臨床効果は AUC/MIC に依存すると考えられており³⁷、HSCT 患者における深在性真菌症の主な原因真菌であるアスペルギルス属に対するボリコナゾールの抗菌活性は、日本と外国で同様であることから、原因真菌の薬剤感受性の観点からも、外国試験データを日本人のデータとして利用することは可能と考えた。

外国で実施された A1501073 試験で対象とした患者および評価方法は、本邦の評価指針に合致し、対照薬も本邦においても適切なものと考えられ、本試験を主たる評価資料とすることは可能と考えた。

薬物動態に関しては、CYP2C19 の遺伝子型、体重および年齢を考慮すると日本人と外国人の間に薬物動態の差は認められていないことから、薬物動態の観点から、外国試験データを日本人のデータとして利用することは可能と考えた。用法・用量に関しては、日本人患者では外国人患者

と比較して CYP2C19 の遺伝子型が PM の患者の頻度が高いこと、および体重が軽いことから、国内の用法・用量は外国と比較して下限の用量が低く設定されているものの、実臨床では、ポリコナゾールの血中濃度は therapeutic dose monitoring (TDM) によりモニタリングされており、ポリコナゾールの薬物動態は制御下にあると考える。

以上、外因性要因および内因性要因を検討した結果、外国データを計画中の本承認申請の主要評価成績として利用できると考えた。

2.5.1.3.4. 臨床データパッケージ

追加予定の効能・効果の承認申請を支持する臨床データパッケージは、評価資料である外国人 HSCT 患者を対象とした第 3 相予防投与試験 (A1501073 試験) および外国第 3 相二次予防投与試験 (A1501038 試験)、ならびに参考資料である日本人小児を対象とした薬物動態試験 (A1501096 試験) および国内の市販後使用成績調査を用いて構築した。また、公表されている論文などを本邦での使用実態として参考とした。

追加予定の効能・効果および用法・用量の承認申請を支持する臨床データパッケージを Figure 1, Table 13 に示した。

Figure 1. 臨床データパッケージ

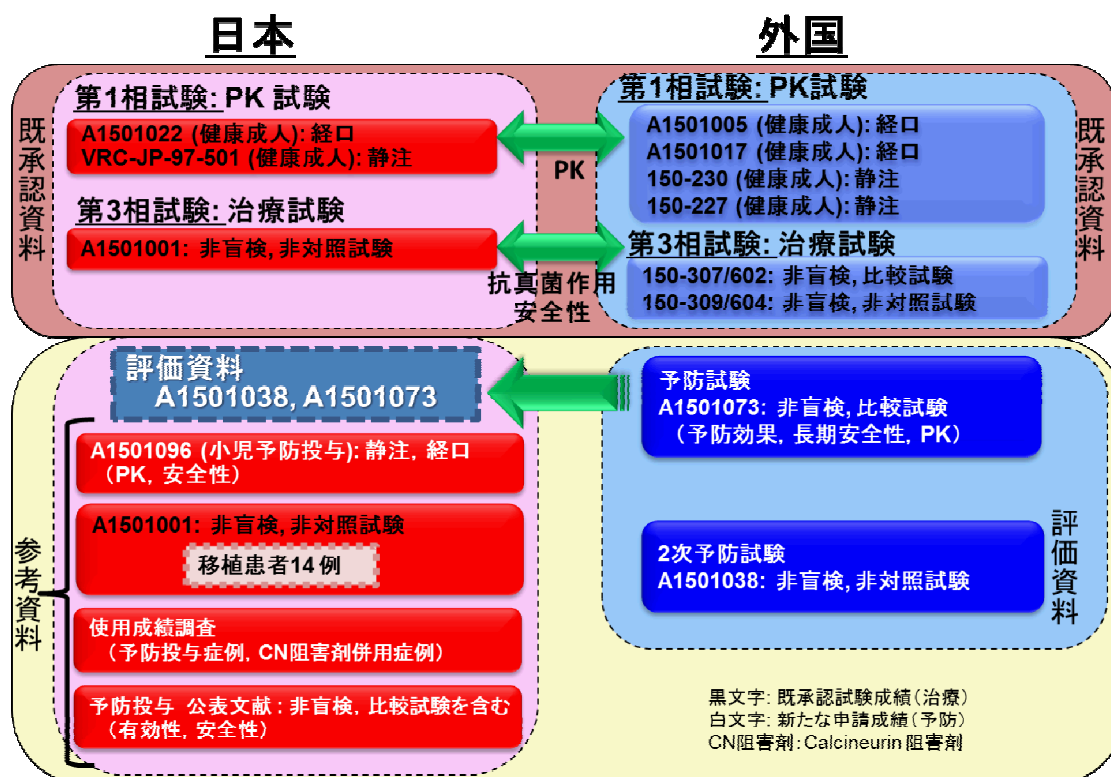


Table 13. 評価および参考資料一覧

相	試験番号	対象	用法・用量	例数	薬物動態	有効性	安全性	評価・参考
3	A1501073 (外国)	侵襲性真菌感染症の発症を認めていない同種 HSCT を受けた 12 歳以上の患者	1～2 日目（負荷投与）： 被験薬（VRCZ）6 mg/kg IV q12h 対照薬（ITCZ）200 mg IV q12h 3 日目～少なくとも移植後 100 日目（維持投与）： 被験薬（VRCZ）4 mg/kg IV q12h もしくは 200 mg PO q12h（体重 40 kg 以上の患者），100 mg PO q12h（体重 40 kg 未満の患者） 対照薬（ITCZ）200 mg 内用液 q12h	489	○	○	○	評価
3	A1501038 (外国)	侵襲性真菌感染症の発症の既往があり同種 HSCT を受けた 18 歳以上の患者	1 日目（負荷投与）：6 mg/kg IV q12h もしくは 400 mg PO q12h（体重 40 kg 以上の患者），200 mg PO q12h（体重 40 kg 未満の患者） 2 日目～少なくとも移植後 100 日目（維持投与）：4 mg/kg IV q12h もしくは 200 mg PO q12h（体重 40 kg 以上の患者），100 mg PO q12h（体重 40 kg 未満の患者）	45	○	○	○	評価
2	A1501096 (日本)	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（2 歳以上 15 歳未満）	・2 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 15 歳未満で体重 50 kg 未満 静脈内反復投与 1 日目（負荷投与）：9 mg/kg IV q12h 2～7 日目（維持投与）：8 mg/kg IV q12h 経口反復投与（POS） 1～7 日目（維持投与）：9 mg/kg PO q12h（最大 350 mg PO q12h を上限） ・12 歳以上 15 歳未満で体重 50 kg 以上 静脈内反復投与 1 日目（負荷投与）：6 mg/kg IV q12h 2～7 日目（維持投与）：4 mg/kg IV q12h 経口反復投与（POS） 1～7 日目（維持投与）：200 mg PO q12h	21	—	—	○	参考
3	A1501001 (日本)	深在性真菌症患者	注射剤：負荷投与量 6 mg/kg BID，維持投与量 3 または 4 mg/kg BID 経口剤：負荷投与量 300 mg BID，維持投与量 200（150）mg BID，体重 40 kg 未満では負荷投与量 150 mg BID，維持投与量 100 mg BID 注射剤から経口剤へのスイッチ可 最長 12 週間投与	100 (HSCT 患者 14)	○	△ _a	△ _a	参考

Table 13. 評価および参考資料一覧

相	試験番号	対象	用法・用量	例数	薬物動態	有効性	安全性	評価・参考
Ⅰ	使用成績調査	VRCZ 使用実態下の日本人患者	VRCZ 添付文書に準じた	52 (予防投与) 945 (全症例)	—	△ _b	△ _b	参考

HSCT = 造血幹細胞移植, VRCZ = ポリコナゾール, ITCZ = イトラコナゾール, IV = 静脈内投与, PO = 経口投与, POS = 経口懸濁液用粉末 (ドライシロップ), q12h = 12 時間ごと, BID = 1 日 2 回

- a. 深在性真菌症患者の有効性および安全性を参考とした。
b. 深在性真菌症発症の有無, 真菌学的検査および安全性を参考とした。

2.5.1.3.5. 規制当局によるガイダンスおよび助言

2.5.1.3.5.1. 医薬品申請前相談

本邦での申請に先立ち, 20 年 月 日に, に関して, 医薬品医療機器総合機構と相談を実施した。その結果, との助言を得た。

2.5.1.4. 深在性真菌症予防に対するポリコナゾールの臨床上の位置づけ

「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」(深在性真菌症のガイドライン作成委員会, 2014) のフローチャートに示されているように, 深在性真菌症の治療は, 1) 抗真菌薬によるハイリスク例 (通常は血液疾患領域) に対する予防投与, 2) 発症が疑われる症例に対する経験的治療/早期治療, 3) 臨床診断例への標的治療に分けられる¹³。本ガイドラインで予防投与として推奨されている抗真菌薬は, 血液疾患領域ではカンジダ症に対するアゾール系のフルコナゾール, イトラコナゾールおよびキャンディン系のミカファンギンであり, 侵襲性アスペルギルス症に対するイトラコナゾール, ポリコナゾールおよびミカファンギンである²¹。臓器移植領域や小児領域では, これらに加えてポリエンマクロライド系のアムホテリシン B も推奨されている¹³。

- ポリコナゾールは臨床問題となっているアスペルギルス属に対して強い抗真菌活性を有し, 国内外の臨床試験において侵襲性アスペルギルス症に対して優れた臨床効果を示すことから, 国内外でのガイドラインで侵襲性アスペルギルス症治療の第一選択薬として推奨されている^{13, 14, 15}。ポリコナゾールは経口投与時の消化管吸収性が良好でバイオアベイラビリティが高いことから, 静脈内投与と経口投与との間での切り替え (スイッチ療法) も可能である。「造血細胞移植ガイドライン—移植後早期の感染管理 第 2 版」⁸では, ポリコナゾールの推奨レベルは確定していないものの, 欧米の試験において, イトラコナゾールと比較して予防成功率が高いという結果が報告されており, 欧州のガイドラインでは暫定的に AI レベルで推奨されていることが記載されている。

- 2.5.1.1.2 項で示したように、HSCT 患者における侵襲性アスペルギルス症発症を予防するための選択肢が現在も限られている医療環境のなか、アスペルギルス症に対する優れた治療効果に基づいて、ボリコナゾールの予防投与が可能となることが期待されており、「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」²¹では、アスペルギルス症対策の予防投与の選択肢の 1 つとして推奨されている。したがって、ボリコナゾールは現在本邦で必要とされる侵襲性アスペルギルス症の予防に対する医療ニーズを満たすものと考ええる。

このように、国内外のガイドラインにおいて深在性真菌症，特に侵襲性アスペルギルス症に対する予防投与が推奨されており（2.5.1.2.2 項参照），既に使用実態として本邦においてもボリコナゾールの予防投与が報告されている（2.5.4.4.5 項参照）。また，国内で予防適応が承認されている抗真菌薬（フルコナゾール，ミカファンギン，イトラコナゾール）には侵襲性アスペルギルス症予防に対する懸念点もあり，医療上の必要性も十分には満たされていない（2.5.1.1.2 項参照）。したがって，本邦においても，ボリコナゾールが HSCT 患者に対する深在性真菌症予防に使用できることの臨床上の意義は大きい。

2.5.2. 生物薬剤学に関する概括評価

該当なし。

2.5.3. 臨床薬理に関する概括評価

該当なし。

2.5.4. 有効性の概括評価

本承認申請でのボリコナゾールの有効性の検討に用いた臨床試験の一覧を Table 14 に示した。

Table 14. ボリコナゾールの有効性を検討した臨床試験の一覧

治験 No (開発相, 国内外の 別)	治験 デザイン	対象患者	用法・用量	例数	評価 ・ 参考
A1501073 (第3相, 外国)	非盲検, 無作 為化, 比較対 照, 多施設共 同	IFI の発症を認めて いない同種 HSCT を 受けた 12 歳以上の 患者	1～2 日目 (負荷投与) : 被験薬 (VRCZ) 6 mg/kg IV q12h 対照薬 (ITCZ) 200 mg IV q12h 3 日目～少なくとも移植後 100 日目 (維持投与) : 被験薬 (VRCZ) 4 mg/kg IV q12h もしくは 200 mg PO q12h (体重 40 kg 以上の患者) , 100 mg PO q12h (体重 40 kg 未満の患者) 対照薬 (ITCZ) 200 mg 内用液 q12h	489	評価
A1501038 (第3相, 外国)	非盲検, 非比 較対照, 多施 設共同	IFI の発症の既往が あり同種 HSCT を受 けた 18 歳以上の患 者	1 日目 (負荷投与) : 6 mg/kg IV q12h もしくは 400 mg PO q12h (体重 40 kg 以上の患者) , 200 mg PO q12h (体重 40 kg 未満の患者) 2 日目～少なくとも移植後 100 日目 (維持投 与) : 4 mg/kg IV q12h もしくは 200 mg PO q12h (体重 40 kg 以上の患者) , 100 mg PO q12h (体 重 40 kg 未満の患者)	45	評価

IFI = 侵襲性真菌感染症, HSCT = 造血幹細胞移植, VRCZ = ボリコナゾール, ITCZ = イトラコナゾール, IV = 静脈内投与, PO = 経口投与, q12h = 12 時間間隔

本承認申請での有効性の評価は, A1501073 試験および A1501038 試験を評価資料として実施した。

上述した臨床試験の他に, 成人深在性真菌症患者を対象とした国内第3相試験 (A1501001 試験) の移植患者の部分集団解析の結果, 使用成績調査で得られた国内成人患者の予防投与に関するデータのまとめ, および国内成人患者における予防投与の臨床使用実態 (ボリコナゾール予防投与に関する公表文献) も参考資料とした。これらはそれぞれ 2.5.4.4.3 項, 2.5.4.4.4 項および 2.5.4.4.5 項に要約を示した。

2.5.4.1. 試験デザイン

A1501073 試験は, 同種 HSCT が必要な患者に対する IFI の一次予防としてボリコナゾールとイトラコナゾールを比較する, 前向き, 非盲検, 無作為化, 比較対照, 多施設共同試験として実施した。治験薬の予防投与は HSCT 開始日 (第0日) または化学療法による移植前処置完了後 48 時間以上経過してから開始し, 100～180 日間投与した。中止理由にかかわらず, すべての被験者をブレイクスルーIFI の発症および 180 日の生存が確認されるまで追跡調査した。

A1501038 試験は, 同種 HSCT が必要な患者に対する IFI の二次予防としてボリコナゾールを評価する前向き, 非盲検, 非比較対照, 多施設共同試験として実施した。予防投与は化学療法終了後 48 時間以上経過してから開始し, 移植後の 100～150 日まで継続した。

2.5.4.2. 解析方法

主要評価項目である移植後 180 日の真菌感染予防の成功について、ポリコナゾール群およびイトラコナゾール群ごとに未調整の予防成功率を算出し、その群間差（ポリコナゾール群 - イトラコナゾール群）の両側 95%信頼区間（CI）を求めた。

A1501073 試験の主要評価項目の主要解析として、割り付け時の層別因子である移植前処置、ドナー適合度・血縁関係を用いて 4 つの層とし、Fleiss 法を用いて母集団間の移植後 180 日における予防成功率の群間差を解析した。なお、Modified Intent-to-Treat (MITT) 集団（無作為化された被験者で同種 HSCT を受け、少なくとも 1 回治療薬を投与された被験者）を主要解析の対象集団とした。移植後 180 日における予防成功率の群間差（ポリコナゾール群 - イトラコナゾール群）の両側 95% CI の下限が -10% を上回る場合、非劣性を示すと判定することとした。また、両側 95% CI の下限が 0 より大きい場合、ポリコナゾールはイトラコナゾールに対して優越性を示すと判定することとした。移植後 100 日における予防成功率は同様の方法で解析した。他の 2 値変数の評価項目は各投与群の未調整の割合を算出し、割合の群間差とその両側 95% CI を示した。

A1501038 試験は非盲検の非対照試験であるため、統計学的仮説は設定しなかった。A1501038 試験の主要解析では、MITT 集団（少なくとも 1 回治療薬を投与され、組み入れ後の有効性評価が実施された被験者のうち、データレビュー委員会により IFI（確定例、臨床診断例）の既往が確認された被験者）を対象に主要評価項目である予防投与開始から第 12 ヶ月の追跡調査来院までの確定例または臨床診断例の IFI 発症率を評価した。結果は発症例数と発症率について要約し、発症率の正確な 95% CI を算出した。

2.5.4.3. 対象患者

2.5.4.3.1. A1501073 試験

A1501073 試験の対象患者は 12 歳以上の性別を問わない同種 HSCT を受けた急性骨髄性白血病（AML）患者、急性リンパ性白血病（ALL）患者、骨髄異形成症候群（MDS）患者、悪性リンパ腫治療に失敗した患者、または慢性骨髄性白血病（CML）の転化した患者で、過去 6 ヶ月間に可能性例、臨床診断例、確定例の IFI 発症がないことが確認された患者とした（2.7.3.1.4 項）。

534 例をスクリーニングし、そのうち 503 例を無作為化し、489 例（ポリコナゾール群 234 例、イトラコナゾール群 255 例）の被験者に少なくとも 1 回治療薬を投与した。Good Clinical Practice（GCP）に関連する理由により施設番号 1028 の被験者は有効性解析対象から除外した。また、医薬品医療機器総合機構による GCP 実地調査にて、3 例（ポリコナゾール群 1 例、イトラコナゾール群 2 例）が GCP 不適合（いずれもカルテの紛失）となったため、本資料では有効性および安全性解析対象から除外した。その結果はポリコナゾール群 223 例、イトラコナゾール群 239 例となった。

基礎疾患として最も多く報告された疾患は AML（ポリコナゾール群 102 例、イトラコナゾール群 118 例）で、最初の診断から経過した平均期間は 0.9～1.0 年であった。大多数の被験者〔ポリコナゾール群 177 例（76.0%）、イトラコナゾール群 194 例（76.7%）〕が末梢血型移植を受けた患者であった。ヒト白血球抗原適合同胞ドナーはポリコナゾール群 127 例（54.5%）、イトラコナゾール群 135 例（53.4%）であった。骨髄破壊の処置はポリコナゾール群 129 例（55.4%）、イトラコナゾール群 147 例（58.1%）に実施されていた

両群の人口統計学的特性に特筆すべき差異は認められなかった。安全性解析対象集団の男性の割合はポリコナゾール群 58.8%、イトラコナゾール群 60.5%であった。平均年齢は両群ともに約 43 歳、全体での年齢範囲は 11^a～70 歳、両群ともに大多数の被験者（約 90%）は 18～64 歳であった。また、両群とも約 90%が白人であった。ベースライン時の平均体重および平均身長は両群間でほぼ同様であった。

2.5.4.3.2. A1501038 試験

A1501038 試験の対象患者は同種 HSCT を受けた 18 歳以上の性別を問わない血液病の患者で、過去 12 ヶ月間に臨床診断例、確定例の IFI 発症が確認された患者とした（2.7.3.1.4 項）。

46 例をスクリーニングし、スクリーニングを完了した 45 例に治験薬を割り付けた。前述した A1501073 試験と同様に、GCP に関連する理由により施設番号 1024 のデータを有効性の解析から除外した。これにより 2 例が有効性の解析から除外された。

基礎疾患として最も多く報告されていた疾患は AML（31 例）で、最初の診断から経過した平均期間は 0.9 年であった。急性白血病（急性白血病、ALL または AML と診断）は 41 例に認められた。45 例すべてが HSCT を受けており、このうち末梢血型移植が 38 例（84.4%）と最も多く、骨髄型移植は 6 例、臍帯血型移植は 1 例であった。ドナーが血縁者の被験者は 24 例（53.3%）、ドナーが非血縁者の被験者は 21 例（46.7%）であった。

安全性解析対象集団の過半数が男性（62.2%）であった。平均年齢は 48.4 歳、年齢範囲は 22～72 歳であり、大多数の被験者（約 90%）は 18～64 歳であった。被験者の人種は調査しなかった。ベースライン時の平均体重は 73.4 kg、平均身長は 172.5 cm であった。

2.5.4.4. 有効性の結果

2.5.4.4.1. A1501073 試験

2.5.4.4.1.1. 主要評価項目

主要評価項目は移植後 180 日の真菌感染予防の成功であり、主要解析は移植後 180 日の真菌感染症の予防成功について、ポリコナゾール群のイトラコナゾール群に対する非劣性を検証することとした。予防成功とは複合評価項目（移植後 180 日ブレイクスルーIFI がなく被験者が生存していること、移植後 100 日目までに治験薬を 15 日以上投与中止・中断することなく使用していること）を満たすこととした。

予防が成功した被験者は、ポリコナゾール群 109 例（48.9%）、イトラコナゾール群 80 例（33.5%）であった。未調整の予防成功率の群間差（両側 95% CI）は 15.4%（6.5%, 24.3%）でポリコナゾール群が優れていた（Table 15）。

^a 11 歳の被験者は 12 歳になる直前であり、治験責任医師および治験依頼者の判断により本治験に参加可能とした。

Table 15. 予防成功の要約 [第 180 日, MITT 集団 (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く), A1501073 試験]

	ポリコナゾール N = 223	イトラコナゾール N = 239	割合の差 ^a ポリコナゾール-イトラコナゾール
第 180 日の予防成功被験者数(%)	109 (48.9%)	80 (33.5%)	15.4%
95% CI ^b			(6.5%, 24.3%)

引用: A1501073 試験追加解析 (5.3.5.1.2) Table 13.4.2.2.1xj

N は各投与群の MITT 集団 (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く) の被験者数で, %は N を分母として算出した。

CI = 信頼区間, MITT = modified intent-to-treat

a. 割合は%で表示した。

b. 割合の差の両側 95%CI を示した。

無作為化割り付け時の層で調整した場合 (主要解析), 予防成功率の群間差は 16.3%でポリコナゾールが優れていた (95%CI : 7.6%, 25.0%; $p = 0.0002$)。なお, p 値は自由度 1 のカイ 2 乗分布を用いて算出した。両側 95%CI の下限が-10%を上回っており, 非劣性であることが示された。また, 95%CI の下限が 0 より大きく, イトラコナゾールに対するポリコナゾールの優越性が示された (Table 16)。

Table 16. 無作為化割り付け時の層別の予防成功の要約 [第 180 日, MITT 集団 (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く), A1501073 試験]

無作為化割り付け時の層	被験者数		予防成功被験者数(%)		割合の差
	ポリコナゾール N = 223	イトラコナゾール N = 239	ポリコナゾール	イトラコナゾール	
骨髄破壊的・適合かつ血縁	66	84	39 (59.1%)	38 (45.2%)	13.9%
骨髄破壊的・不適合または非血縁	58	57	31 (53.4%)	15 (26.3%)	27.1%
骨髄非破壊的・適合かつ血縁	58	57	20 (34.5%)	16 (28.1%)	6.4%
骨髄非破壊的・不適合または非血縁	41	41	19 (46.3%)	11 (26.8%)	19.5%
割り付け時の層で調整したときの割合の群間差 ^a					16.3%
割り付け時の層で調整したときの割合の群間差の 95% CI ^a					(7.6%, 25.0%)
予防成功割合と投与群の関連性検定 ^b					0.0002
割り付け時の層における予防成功割合と投与群の均一性検定 ^c					0.3877

引用: A1501073 試験追加解析 (5.3.5.1.2) Table 13.4.2.1.1xj

N は各投与群の MITT 集団 (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く) の被験者数で, %は N を分母として算出した。

CI = 信頼区間, MITT = modified intent-to-treat

a. Fleiss 法で解析した。

b. p 値は自由度 1 のカイ 2 乗分布を用いて計算した。

c. p 値は自由度 3 のカイ 2 乗分布を用いて計算した。

2.5.4.4.1.2. 副次評価項目

第 100 日の真菌感染予防に成功した被験者数はボリコナゾール群 121 例 (54.3%) , イトラコナゾール群 96 例 (40.2%) であった。割合の群間差 (両側 95% CI) は 14.1% (5.1%, 23.1%) でボリコナゾール群が優れていた。

ブレイクスルー IFI はボリコナゾール群 3 例 (1.3%) , イトラコナゾール群 5 例 (2.1%) に認められた。

第 180 日までの死亡はボリコナゾール群が 39 例 (17.5%) で、イトラコナゾール群が 43 例 (18.0%) であった。群間差 (ボリコナゾール-イトラコナゾール) -0.5% (95% CI : -7.5% , 6.5%) であった。ボリコナゾール群の生存率 82.5%とイトラコナゾール群の 82.0%は統計学的に意味のある差は認められなかった ($p = 0.8875$) 。

ボリコナゾール群の治験薬投与中止までの平均日数は 89.0 日 (95% CI : 80.9 日, 97.1 日) で、イトラコナゾール群では 72.0 日 (95% CI : 65.4 日, 78.7 日) であった。中央値はボリコナゾール群が 98.0 日 (範囲 : 1~258 日) , イトラコナゾール群が 70.0 日 (範囲 : 3~223 日) であった (Mann-Whitney 検定, $p = 0.0032$) 。

移植後 1 年間 (365 日) でボリコナゾール群 57 例 (25.6%) , イトラコナゾール群 74 例 (31.0%) が死亡した。群間差 (ボリコナゾール-イトラコナゾール) は, -5.4% (95% CI : -13.6% , 2.8% , $p = 0.1964$) であった。両群ともに死亡の主因は原疾患の再発または進行であった (計 55 例 : ボリコナゾール群 23 例, イトラコナゾール群 32 例) 。IFI 関連での死亡はイトラコナゾール群で 1 例報告された。

2.5.4.4.2. A1501038 試験

2.5.4.4.2.1. 主要評価項目

予防投与開始から第 12 ヶ月の追跡調査来院までの確定例または臨床診断例の IFI 発症率を [Table 17](#) に示した。MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く) の完了例では、ボリコナゾール予防投与開始後の IFI 発症率は 10.7% (3/28 例) であった。

主要解析は完了例 28 例のみを対象に行った。MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く) のうち、12 例は第 12 ヶ月の追跡調査来院時の IFI の評価を受けていなかったため、完了例には含まれなかった。

Table 17. 予防投与開始から第 12 ヶ月の追跡調査来院までの確定例または臨床診断例の IFI 発症率 [MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く), A1501038 試験]

ボリコナゾール N = 40	評価例数	確定例または臨床診断例の IFI 発症例(%)	95% CI ^a
確定例または臨床診断例の IFI	28	3 (10.7)	2%, 28%

引用：総括報告書 (A1501038 試験 5.3.5.2.1) Table 6

CI = 信頼区間, IFI = 侵襲性真菌感染症, MITT = modified intent-to-treat

発症率は, 第 12 ヶ月の追跡調査来院までに IFI を発症した被験者または第 12 ヶ月の追跡調査来院時の IFI の評価を受けた被験者について算出した。

a. 発症率の正確な 95% CI (%)

2.5.4.4.2.2. 副次評価項目

予防投与開始から第 6 ヶ月の追跡調査来院までの確定例または臨床診断例の IFI 発症率の解析では, 32 例の評価例 (完了例) での IFI 発症率は低く, 9.4% (3/32 例) であった。3 例の確定例または臨床診断例の IFI はいずれも予防投与開始から 6 ヶ月以内に発症した。予防投与終了までの確定例または臨床診断例の IFI 発症率も第 6 ヶ月の IFI 発症率と同じ数値であった。

MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く, 完了例) のうち, 確定例または臨床診断例の IFI を発症せず生存している被験者の割合は, 第 6 ヶ月の追跡調査来院時で 76.3% (29/38 例), 第 12 ヶ月の追跡調査来院時で 65.8% (25/38 例) であった。

2.5.4.4.3. 国内第 3 相試験 (A1501001 試験) の移植患者の部分集団解析

A1501001 試験は, 深在性真菌症患者に対してボリコナゾールを治療投与したときの有効性および安全性の検討を目的とした多施設共同非対照試験であり, 初回申請時提出資料に含まれた。

A1501001 試験データ (合計 100 例) のうち, 14 例で今回の追加適応症の基礎疾患である HSCT が施行されていた。この 14 例は基礎疾患や HSCT の移植方法がそれぞれ異なる。また, 本試験の選択基準が真菌学的検査により原因真菌が同定され深在性真菌症と診断またはそれを強く疑われた患者とされていたことから, 病状が進行した状態にある患者が対象とされ, 14 例全体のボリコナゾール治療投与の有効率は 35.7% (5/14 例) であった。また, アスペルギルス症に対する有効率は 42.9% (3/7 例) で, HSCT 患者に対しても効果が示唆された。

2.5.4.4.4. 使用成績調査で得られた国内成人患者の予防投与に関するデータのまとめ

日本人患者を対象に集積されている使用成績調査のうち, ボリコナゾールの予防投与が施された 52 例の基礎疾患 (合併症) の種類は, 本邦でボリコナゾール予防投与を受けることが必要とされる造血器疾患が大多数であった。

有効性の判定として真菌学的検査は 52 例すべてで実施されてはいないが, 深在性真菌症の発症はいずれの患者においても確認されなかった。また, 真菌学的検査が実施された 12 例中 11 例では真菌が検出不能・陰性であった。残る 1 例は視覚障害のため 3 日目で中止され, 投与 2 日目に *Candida albicans* が検出された。

2.5.4.4.5. 国内成人における予防投与の臨床使用実態

国内のポリコナゾールの予防投与の臨床使用実態とその有用性を示すエビデンスが、近年複数の文献^{38, 39, 40, 41, 42, 43}により報告されている（2.7.3.3.2.5 Table 19）。これらの文献から、ポリコナゾールは良好な予防効果を示した。これらの予防投与の使用報告が示すように、本邦においてもポリコナゾールの長期予防投与は HSCT を必要とする患者に実施されており、有効性も良好であった。

2.5.4.5. 有効性のまとめ

A1501073 試験では同種 HSCT が必要な患者に対する IFI の一次予防としてポリコナゾールとイトラコナゾールを比較した。第 180 日目に真菌感染症の発症予防が成功したと判定された被験者数およびその割合は、ポリコナゾール群 109 例（48.9%）、イトラコナゾール群 80 例（33.5%）であった。未調整の予防成功被験者の割合の群間差は 15.4%（95% CI : 6.5%, 24.3%）であり、ポリコナゾール群が優れていた。無作為化割り付け時の層で調整した場合（主要解析）、予防成功率の群間差は 16.3%で（95%CI : 7.6%, 25.0%）であり、ポリコナゾールが優れていた。以上のとおり、ポリコナゾール予防投与のイトラコナゾール予防投与に対する非劣性が検証され、本治験の主要目的が達成された。また、ポリコナゾールはイトラコナゾールに対して優越性を示すことが確認された。

A1501038 試験では同種 HSCT が必要な患者に対する IFI の二次予防としてポリコナゾールを評価し、MITT 集団（施設番号 1024 の症例を除く）の完了例では、ポリコナゾール予防投与開始後の IFI 発症率は 10.7%（3/28 例）であった。3 例の確定例または臨床診断例の IFI はいずれも予防投与開始から 6 ヶ月以内に発症した。MITT 集団（施設番号 1024 の症例を除く、完了例）のうち、確定例または臨床診断例の IFI を発症せず生存している被験者の割合は、第 6 ヶ月の追跡調査来院時で 76.3%（29/38 例）、第 12 ヶ月の追跡調査来院時で 65.8%（25/38 例）であった。

以上の 2 試験の結果から、ポリコナゾールの予防投与による有効性が示された。

また、成人深在性真菌症患者を対象とした国内第 3 相臨床試験（A1501001 試験）の移植患者の部分集団解析、使用成績調査で得られた国内成人患者の予防投与に関するデータのまとめ、および国内成人患者における予防投与の臨床使用実態から、国内投与例でもポリコナゾールの予防投与の有効性を示唆する結果が得られた。

2.5.5. 安全性の概括評価

2.5.5.1. 安全性の評価に用いた資料

本承認申請でのポリコナゾールの安全性の検討に用いた臨床試験の一覧を Table 18 に示した。なお、A1501073 試験では医薬品医療機器総合機構による GCP 実地調査にて、3 例（ポリコナゾール群 1 例、イトラコナゾール群 2 例）が GCP 不適合（いずれもカルテの紛失）となったため、本資料では有効性および安全性解析対象から除外した。

Table 18. ポリコナゾールの安全性を検討した臨床試験の一覧

治験 No (開発相, 国内外の 別)	治験 デザイン	対象患者	用法・用量	例数	評価 ・ 参考
A1501073 (第3相, 外国)	非盲検, 無作為化, 比較対照, 多施設共同	IFI の発症を認めていない同種 HSCT を受けた 12 歳以上の患者	1～2 日目 (負荷投与) : 被験薬 (VRCZ) 6 mg/kg IV q12h 対照薬 (ITCZ) 200 mg IV q12h 3 日目～少なくとも移植後 100 日目 (維持投与) : 被験薬 (VRCZ) 4 mg/kg IV q12h もしくは 200 mg PO q12h (体重 40 kg 以上の患者), 100 mg PO q12h (体重 40 kg 未満の患者) 対照薬 (ITCZ) 200 mg 内用液 q12h	489	評価
A1501038 (第3相, 外国)	非盲検, 非比較対照, 多施設共同	IFI の発症の既往があり同種 HSCT を受けた 18 歳以上の患者	1 日目 (負荷投与) : 6 mg/kg IV q12h もしくは 400 mg PO q12h (体重 40 kg 以上の患者), 200 mg PO q12h (体重 40 kg 未満の患者) 2 日目～少なくとも移植後 100 日目 (維持投与) : 4 mg/kg IV q12h もしくは 200 mg PO q12h (体重 40 kg 以上の患者), 100 mg PO q12h (体重 40 kg 未満の患者)	45	評価
A1501096 (第2相, 国内)	非盲検, 非対照, 多施設共同	易感染状態で深在性真菌症に対してハイリスクの日本人小児患者 (2 歳以上 15 歳未満)	12 歳以上 15 歳未満で体重 50 kg 未満 静脈内反復投与 1 日目 (負荷投与) : 9 mg/kg IV q12h 2～7 日目 (維持投与) : 8 mg/kg IV q12h 経口反復投与 1～7 日目 (維持投与) : 9 mg/kg PO q12h (最大 350 mg PO q12h を上限) 12 歳以上 15 歳未満で体重 50 kg 以上 静脈内反復投与 1 日目 (負荷投与) : 6 mg/kg IV q12h 2～7 日目 (維持投与) : 4 mg/kg IV q12h 経口反復投与 1～7 日目 (維持投与) : 200 mg PO q12h	21	参考

IFI = 侵襲性真菌感染症, HSCT = 造血幹細胞移植, VRCZ = ポリコナゾール, ITCZ = イトラコナゾール, IV = 静脈内投与, PO = 経口投与, q12h = 12 時間間隔

本申請での安全性の評価は, A1501073 試験 (評価資料), A1501038 試験 (評価資料) および A1501096 試験 (参考資料) 用いて実施した。なお, 併合解析は行わず, 各試験の安全性の結果を提示した。

上述した臨床試験の他に, 成人深在性真菌症患者を対象とした国内第3相試験 (A1501001 試験) の移植症例の部分集団解析の結果 (2.5.5.3.4 項), 国内成人患者における予防投与の臨床使用実態 (ポリコナゾール予防投与に関する公表文献, 2.5.5.3.5 項), および使用成績調査で得られた国内成人患者のデータのまとめ [発現時期別 (2.5.5.8.2.1), タクロリムスまたはシクロスポリン併用症例 (2.5.5.8.2.2), 予防投与 (2.5.5.8.2.3)] も参考資料とした。

2.5.5.2. 治験薬の曝露状況

A1501073 試験の投与期間の中央値はボリコナゾール群で 97 日（範囲：1～258 日），イトラコナゾール群で 68 日（範囲：3～223 日）であった。両群ともに投与期間が 91～180 日であった被験者が最も多く，ボリコナゾール群で 97 例，イトラコナゾール群で 94 例であった。

A1501038 試験のボリコナゾールの投与期間の中央値は 94 日（範囲：5～180 日）であり，投与期間が 91 日以上の被験者は 23 例であった。

A1501096 試験のボリコナゾールの静脈内投与の投与期間の中央値は 8 日（範囲：7～21 日），経口投与の投与期間の中央値は 7 日（範囲：0～23 日），静脈内投与および経口投与の投与期間の中央値は 14 日（範囲：7～33 日）であった

2.5.5.3. 比較的によく見られる有害事象

2.5.5.3.1. A1501073 試験

有害事象は，HSCT を受けた本試験の被験者のほぼ全例（ボリコナゾール群 99.1%，イトラコナゾール群 99.6%）に認められた。治験薬との因果関係を否定できない有害事象は，約半数の被験者 [ボリコナゾール群 123 例（52.8%），イトラコナゾール群 138 例（54.5%）] に認められた。

いずれかの投与群で 10%以上にみられた因果関係を問わない有害事象を Table 19 に要約した。両群ともに高頻度に報告された有害事象（発熱，粘膜の炎症，下痢，悪心，嘔吐）は白血病またはその治療と関連しており，各群における発現率は 33.5%～55.7%であった。主な有害事象の器官別大分類は，両群とも胃腸障害，一般・全身障害および投与部位の状態であった。胃腸障害の有害事象のうち，悪心の発現率はボリコナゾール群およびイトラコナゾール群で同程度（ボリコナゾール群 36.5%およびイトラコナゾール群 37.2%）であったが，下痢（ボリコナゾール群 42.9% およびイトラコナゾール群 54.2%）および嘔吐（ボリコナゾール群 33.5%およびイトラコナゾール群 41.9%）はイトラコナゾール群で発現率が高かった。

また，ボリコナゾール群における肝機能関連の主な有害事象の発現率は，イトラコナゾール群に比べて約 2 倍（肝細胞融解性肝炎：ボリコナゾール群 6.9% およびイトラコナゾール群 3.6%，肝毒性：ボリコナゾール群 9.4%およびイトラコナゾール群 3.6%，肝機能検査異常：ボリコナゾール群 8.6% およびイトラコナゾール群 3.6%）であった。

Table 19. 因果関係を問わない主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上, A1501073 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v16.0	ボリコナゾール N = 233				イトラコナゾール N = 253			
	合計 (%)	軽度	中等度	重度	合計 (%)	軽度	中等度	重度
血液およびリンパ系障害								
貧血	31 (13.3)	5	17	9	30 (11.9)	10	14	6
発熱性好中球減少症	52 (22.3)	21	21	10	71 (28.1)	21	28	22
好中球減少症	22 (9.4)	5	6	11	30 (11.9)	11	5	14
血小板減少症	36 (15.5)	3	16	17	41 (16.2)	8	16	17
胃腸障害								
腹痛	45 (19.3)	18	24	3	51 (20.2)	21	28	2
便秘	41 (17.6)	26	15	0	20 (7.9)	13	7	0
下痢	100 (42.9)	49	46	5	137 (54.2)	69	60	8
消化不良	25 (10.7)	18	7	0	22 (8.7)	14	8	0
悪心	85 (36.5)	42	43	0	94 (37.2)	45	38	11
嘔吐	78 (33.5)	36	42	0	106 (41.9)	56	41	9
一般・全身障害および投与部位の状態								
無力症	19 (8.2)	10	6	3	30 (11.9)	11	13	6
疲労	35 (15.0)	19	15	1	21 (8.3)	8	12	1
粘膜の炎症	114 (48.9)	36	61	17	141 (55.7)	47	68	26
末梢性浮腫	37 (15.9)	21	16	0	42 (16.6)	25	17	0
発熱	119 (51.1)	51	62	6	106 (41.9)	43	56	7
免疫系障害								
移植片対宿主病 ^a	44 (18.8)	18	18	8	41 (16.2)	17	17	7
感染症および寄生虫症								
サイトメガロウイルス感染	31 (13.3)	14	14	3	26 (10.3)	7	18	1
代謝および栄養障害								
食欲不振	19 (8.2)	9	9	1	26 (10.3)	9	15	2
低カリウム血症	12 (5.2)	6	5	1	30 (11.9)	21	8	1
低マグネシウム血症	21 (9.0)	11	10	0	30 (11.9)	18	12	0
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	33 (14.2)	11	19	3	27 (10.7)	13	14	0
神経系障害								
頭痛	63 (27.0)	28	32	3	69 (27.3)	39	27	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
咳嗽	46 (19.7)	28	18	0	43 (17.0)	32	10	1
鼻出血	20 (8.6)	12	8	0	30 (11.9)	21	9	0
皮膚および皮下組織障害								
紅斑	43 (18.5)	31	12	0	39 (15.4)	26	13	0
そう痒症	25 (10.7)	22	3	0	24 (9.5)	16	8	0
発疹	49 (21.0)	42	6	1	45 (17.8)	31	14	0
血管障害								
高血圧	44 (18.9)	20	23	1	48 (19.0)	25	23	0

引用：A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.6.2.3.1j

投与群で同一被験者に同一の基本語で分類される事象が 1 つ以上発現した場合には、最も重症度の高い事象のみを採用した。

治験薬投与終了後 7 日までの間に認められた有害事象を含む。

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

a. 有害事象として報告されたもの。

器官大分類の胃腸障害で因果関係を否定できない主な有害事象（下痢、悪心、嘔吐）の発現率はボリコナゾール群（各事象約 4%～8%）に比べてイトラコナゾール群（各事象約 11%～16%）で高かった。因果関係を否定できない頭痛および発疹の発現率は両群で類似していた（各事象約

5%)。因果関係を否定できない肝機能関連の主な有害事象（肝細胞融解性肝炎、肝毒性、肝機能検査異常）は、イトラコナゾール群（各事象約 2%）に比べてポリコナゾール群（各事象約 5%～7%）で発現率が高かった。因果関係は否定できない眼障害に分類される視力障害はポリコナゾール群で 14 例（6.0%）に認められ、イトラコナゾールによる視力障害は認められなかった。因果関係を否定できない視力障害はいずれも非重篤で軽度から中等度であり、後遺症なく回復した。

2.5.5.3.2. A1501038 試験

有害事象は安全性解析対象集団の全 45 例に認められた。主な有害事象は、粘膜の炎症（17 例，37.8%），下痢および嘔吐（各 16 例，35.6%），発熱（15 例，33.3%），頭痛（14 例，31.1%）および移植片対宿主病（13 例，28.9%）であった。有害事象の発現状況は免疫力が低下したがん患者に予想されるものであった。

治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象は、肝毒性（4 例），幻覚（3 例）および頭痛（3 例）であった。

2.5.5.3.3. A1501096 試験

治験薬との因果関係を問わない有害事象は 21 例中 18 例に発現した。治験薬との因果関係を問わない主な有害事象は発熱性好中球減少症（13 例，61.9%），羞明（9 例，42.9%），発疹（4 例，19.0%），肝機能異常，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 3 例，14.3%）であった。

因果関係を否定できない主な有害事象は、羞明（9 例，42.9%）および肝機能異常（3 例，14.3%）であった。

2.5.5.3.4. 国内第 3 相試験（A1501001 試験）の移植症例の部分集団解析

A1501001 試験は、深在性真菌症患者に対してポリコナゾールを治療投与したときの有効性および安全性の検討を目的とした多施設共同非対照試験であり、初回申請時提出資料である。

HSCT 施行患者 14 例に対する投与経路は、実施計画書に規定した静脈内投与のみが 4 例、経口投与のみが 7 例、静脈内投与から経口投与へのスイッチ投与が 3 例であり、投与期間の中央値（最小～最大）は 74.0 日（22～85 日）であった。また、シクロスポリンとの併用症例は 8 例、シクロスポリン・タクロリムス併用がなかったのは 3 例、タクロリムスとの併用症例は 2 例、シクロスポリン併用後にタクロリムス併用症例は 1 例であった。

この 14 例の HSCT 施行患者における全体の安全性プロファイルは、ポリコナゾールの投与に関連した既知の視覚や肝臓に関する有害事象がほとんどであり、これまでに確認されている有害事象と著しく異なるような事象は認められなかった。

2.5.5.3.5. 国内成人患者における予防投与の臨床使用実態

国内のポリコナゾールの予防投与の臨床使用実態とその有用性を示すエビデンスが、近年複数の文献^{38, 39, 40, 41, 42, 43}により報告されている（2.7.4.2.1.1.5 Table 19）。これらの文献で報告された有害事象は、ポリコナゾールの既知の事象であり、予防投与対象となる HSCT 患者にポリコナゾールを投与したときに認められる事象と同様であった。これらの予防投与の使用報告が示すように、

本邦においてもボリコナゾールの予防投与は HSCT を必要とする患者に施されており、安全性も良好な結果が得られている臨床使用実態を推察できる。

2.5.5.4. 死亡

A1501073 試験の安全性データベースに含まれた移植後 365 日以内に死亡した被験者はボリコナゾール群 57 例 (24.5%)、イトラコナゾール群 79 例 (31.2%) であった。投与群間の死亡率の差 (ボリコナゾール - イトラコナゾール) は -6.8% (95% CI : -14.8%, 1.2%) であった。ボリコナゾール群の生存率は 75.5%、イトラコナゾール群の生存率は 68.8%であり、両群間に統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.0951$)。両群ともに死亡の主因は原疾患の再発または進行であった (計 58 例 : ボリコナゾール群 23 例、イトラコナゾール群 35 例)。IFI 関連での死亡はイトラコナゾール群で 1 例報告された。

A1501038 試験の安全性データベースおよび臨床試験データベースに含まれた移植後 365 日までの死亡は 12 例 (26.7%) で、いずれも治験薬との因果関係は否定された。死亡日は投与開始後 48~326 日であった。死因の内訳は、白血病の再発 (5 例)、原因不明の呼吸不全または肺疾患 (3 例)、GVHD (2 例)、白血病の再発に伴うセドスポリウム感染 (1 例) および敗血症 (1 例) であった。

A1501096 試験では死亡例は認められなかった。

2.5.5.5. その他の重篤な有害事象

A1501073 試験の臨床試験データベースに含まれた重篤な有害事象は 204 例 [ボリコナゾール群 110 例 (47.2%)、イトラコナゾール群 94 例 (37.2%)] に認められた。投与中止に至った重篤な有害事象は 64 例 [ボリコナゾール群 33 例 (14.2%)、イトラコナゾール群 31 例 (12.2%)] に認められた。

A1501038 試験の臨床試験データベースに含まれた重篤な有害事象は 23 例に 52 件認められた。治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 9 例に 15 件認められ、高頻度に報告された事象は肝毒性 (2 例) であった。

A1501096 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.6. 治験中止、投与中止に至った有害事象

A1501073 試験の治験中止に至った有害事象は 28 例 (ボリコナゾール群 15 例、イトラコナゾール群 13 例) に認められた。このうち治験薬との因果関係を否定できない治験中止に至った有害事象は 15 例 (ボリコナゾール群 8 例、イトラコナゾール群 7 例) であった (Table 20)。

Table 20. 因果関係を否定できない治験中止に至った有害事象（A1501073 試験）

ボリコナゾール				イトラコナゾール			
有害事象	基本語	MedDRA/J v16.0	重症度	有害事象	基本語	MedDRA/J v16.0	重症度
静脈閉塞性肝疾患			中等度	肝機能異常			中等度
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			重度	肝機能異常			中等度
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			重度	嘔吐			軽度
肝機能検査異常			重度	下痢			中等度
斑状丘疹状皮疹			軽度	肝機能検査異常			重度
視力障害			中等度	下痢 ^a			中等度
幻視			重度	悪心 ^a			軽度
真菌感染			重度	嘔吐 ^a			軽度
				急性移植片対宿主病 ^a			重度
				洞性徐脈			中等度

引用：総括報告書（A1501073 試験 5.3.5.1.1）Table 22

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

a. これら 4 事象は同一被験者に報告された。

また、治験薬の投与中止に至った因果関係を問わない有害事象（ボリコナゾール群 39.1%，イトラコナゾール群 39.5%）および因果関係を否定できない有害事象（ボリコナゾール群 25.8%，イトラコナゾール群 21.7%）の発現率はともに両群で同様であった。

A1501038 試験の治験中止に至った有害事象は 2 例（肝機能検査異常および肝毒性）であった。いずれの事象も回復し、治験責任医師により治験薬との因果関係が否定されなかった。治験中止には至らなかったが、治験薬の投与中止に至った有害事象は 19 例に認められ、このうち 12 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。19 例のうち 10 例は肝機能と関連する有害事象（血中ビリルビン増加，胆汁うっ滞，肝細胞融解性肝炎，肝機能異常，中毒性肝炎，肝毒性，肝障害，肝機能検査異常）であり，このうち 2 例（有害事象名：血中ビリルビン増加，肝機能検査異常）を除く 8 例（有害事象名：胆汁うっ滞，肝細胞融解性肝炎，肝機能異常，中毒性肝炎，肝毒性，肝障害，肝機能検査異常）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

A1501096 試験の投与中止に至った有害事象は 2 例（肝機能異常および肝機能検査異常）に認められた。この有害事象により治験も中止した。

2.5.5.7. 器官別または症候群別有害事象の解析

成人にボリコナゾールを投与したときの主な有害事象としては，肝障害や視覚障害が報告されている。ボリコナゾールの「重要な特定されたリスク」として，肝障害（肝毒性）および視覚障害の他に，QT 延長，光毒性および末梢性ニューロパチーが挙げられており，「重要な潜在的リスク」としては，皮膚癌，自殺関連事象および間質性肺炎が挙げられている。本項では A1501073 試験，A1501038 試験および A1501096 試験で認められたこれらの有害事象の発現状況をまとめた。

2.5.5.7.1. 肝障害（肝毒性）

肝障害に関する有害事象とは，MedDRA の器官別大分類の「肝胆道系障害」に分類された有害事象または器官別大分類の「臨床検査値」に含まれる高位グループ用語（High-Level Group Term）の「肝胆道系検査」に分類された有害事象と定義した。この「肝胆道系検査」とは，肝毒性を示

唆する臨床検査値のうち、治験責任医師により有害事象として報告されたものを示す。さらに、肝胆道系障害に分類された有害事象と肝胆道系検査に分類された有害事象の両方を発現した被験者を重複して集計することを避けるため、「肝胆道系障害または肝胆道系検査」という分類で集計し、これに分類された有害事象を「肝障害に関する有害事象」と表記する。

2.5.5.7.1.1. A1501073 試験

器官別大分類の肝胆道系障害に分類された有害事象の発現率はイトラコナゾール群 (20.2%) と比べてポリコナゾール群 (30.5%) で高かった。ただし、治験薬投与 30 日あたりの肝胆道系障害の平均発現率はポリコナゾール群で 0.5 例/30 日、イトラコナゾール群で 0.4 例/30 日であり、両群間で統計学的有意差は認められなかった (群間差の 95% CI: -0.2 例/30 日, 0.5 例/30 日, $p = 0.3046$)。肝胆道系障害に分類された有害事象のほとんどは軽度から中等度であった。なお、ポリコナゾール群の器官別大分類の肝胆道系障害に分類された因果関係を否定できない有害事象は肝毒性、肝細胞融解性肝炎、肝機能異常、胆汁うっ滞、高ビリルビン血症、急性胆嚢炎、慢性肝炎、中毒性肝炎、肝腫大、黄疸、 静脈閉塞性肝疾患で合計 47 例 (20.2%) であった。

肝胆道系検査に分類された有害事象の発現率は、ポリコナゾール群で 22.3%、イトラコナゾール群で 13.8% であった。治験薬投与 30 日あたりの肝胆道系検査の平均発現率は両群ともに 0.2 例/30 日であり、両群間で差は認められなかった。

肝障害に関する有害事象 (肝胆道系障害または肝胆道系検査に分類された有害事象) は、ポリコナゾール群で 110 例 (47.2%)、イトラコナゾール群で 75 例 (29.6%) に認められた。治験薬投与 30 日あたりの肝障害に関する有害事象の平均発現率は、ポリコナゾール群で 0.7 例/30 日、イトラコナゾール群で 0.5 例/30 日 (群間差の 95% CI: -0.2 例/30 日, 0.5 例/30 日, $p = 0.3194$) であった。肝障害に関する有害事象では、肝不全に至った事象は認められなかった。

2.5.5.7.1.2. A1501038 試験

器官別大分類の肝胆道系障害に分類された有害事象は 14 例 (31.1%) に 20 件認められた。これらの事象のほとんどは中等度 (15 件) であり、軽度の事象は 2 件、重度の事象は 3 件認められた。なお、器官別大分類の肝胆道系障害に分類された因果関係を否定できない有害事象 (胆道仙痛、胆汁うっ滞、肝細胞融解性肝炎、肝機能異常、中毒性肝炎、肝腫大、肝毒性および肝障害) は、11 例 (24.4%) であった。

肝胆道系検査に分類された有害事象は 7 例 (15.6%) に 8 件認められ、軽度の事象は 1 件、中等度の事象は 4 件、重度の事象は 3 件認められた。

肝障害に関する有害事象 (肝胆道系障害または肝胆道系検査に分類された有害事象) は 19 例 (42.2%) に認められた。治験薬投与 30 日あたりの肝障害に関する有害事象の平均発現率は 0.6 例/30 日 (95% CI: 0.3 例/30 日, 0.9 例/30 日) であり、A1501073 試験におけるポリコナゾール群の結果 (0.7 例/30 日) と同程度であった。肝障害に関する有害事象で、肝不全に至った事象は認められなかった。

2.5.5.7.1.3. A1501096 試験

器官別大分類の肝胆道系障害に分類された有害事象は 3 例 (14.3%)、肝胆道系検査に分類された有害事象は 4 例 (19.0%)、肝障害に関する有害事象 (肝胆道系障害または肝胆道系検査に分

類された有害事象)は7例(33.3%)に認められた。重度の肝障害に関する有害事象は2例(9.5%)に認められたが、他は軽度または中等度であった。なお、器官別大分類の肝胆道系障害に分類された因果関係を否定できない有害事象は肝機能異常が3例(14.3%)であった。

2.5.5.7.2. QT 延長

A1501073 試験では心電図をスクリーニング時、第2日、第28日に測定した。A1501038 試験ではスクリーニング時(第-5日~-2日)、第-2日~1日、第14~42日の間は2週間おき、第70~126日の間は4週間おき、予防投与終了時に測定した。A1501096 試験ではスクリーニング時、静脈内投与7日目(Day 7)の朝の点滴終了の15分前、経口投与の1日目(Day 8)および7日目(Day 14)の朝の投与後2時間、ならびに追跡期間(治験薬の最終投与日から30日間)の来院時にそれぞれ1回測定した。

A1501073 試験のQT延長に関する有害事象はポリコナゾール群で4例(1.7%)、イトラコナゾール群で3例(1.2%)に認められた。補正QT間隔の推移について、ポリコナゾール群とイトラコナゾール群でわずかな差が認められたが、統計学的に有意な差ではなかった。なお、ポリコナゾール群で認められたQT延長に関する因果関係を否定できない有害事象は心電図QT延長が2例(0.9%)であった。

A1501038 試験では不整脈が1例に認められ、因果関係は否定されなかった。

A1501096 試験ではQT延長に関する有害事象は認められなかった。

2.5.5.7.3. 視覚障害

A1501073 試験では、器官別大分類の眼障害に分類された有害事象は、ポリコナゾール群で56例(24.0%)、イトラコナゾール群で43例(17.0%)に認められた。これらの事象のほとんどは軽度または中等度であった。なお、ポリコナゾール群の因果関係を否定できない視覚障害に関する有害事象は視力障害14例(6.0%)、霧視3例(1.3%)、視力低下1例(0.4%)、色視症1例(0.4%)および後天性色盲1例(0.4%)であった。

A1501038 試験では、器官別大分類の眼障害に分類された有害事象は6例(13.3%)に認められた。これらの事象のほとんどは軽度または中等度であった。なお、因果関係を否定できない視覚障害に関する有害事象は色視症1例(2.2%)および視覚障害2例(4.4%)であった。

A1501096 試験では、器官別大分類の眼障害に分類された有害事象は10例(47.6%)に認められた。そのうち1件が中等度で他はすべて軽度であった。なお、ポリコナゾール群の因果関係を否定できない視覚障害に関する有害事象は羞明(9例, 42.9%)、色視症、霧視および色盲(各1例, 4.8%)であった。

2.5.5.7.4. 光毒性

A1501073 試験では、光毒性に関する有害事象はポリコナゾール群で3例(サンバーン2例、光線過敏性反応1例)認められた。これらはいずれも因果関係を否定された。A1501038 試験、A1501096 試験では光毒性に関する有害事象は報告されなかった。

2.5.5.7.5. 末梢性ニューロパチー

A1501073 試験では、末梢性ニューロパチーに関する有害事象は、ポリコナゾール群で錯感覚が 14 例 (6.0%)、末梢性ニューロパチーおよび筋力低下が各 5 例 (2.1%)、灼熱感および感覚鈍麻が各 3 例 (1.3%)、異常感覚、歩行障害、筋萎縮症、筋緊張低下、神経毒性および蟻走感が各 1 例 (0.4%) に認められた。重度の事象は神経毒性および筋力低下の各 1 件であった、それ以外は軽度または中等度であった。イトラコナゾール群に認められた末梢性ニューロパチーに関する有害事象は筋力低下および錯感覚が各 5 例 (2.0%)、神経毒性が 2 例 (0.8%)、異常感覚、灼熱感、筋萎縮症および感覚鈍麻が各 1 例 (0.4%) であり、重度の 2 件 (筋萎縮症および神経毒性) 以外は軽度または中等度であった。ポリコナゾール群で認められた末梢性ニューロパチーに関する因果関係を否定できない有害事象は歩行障害 1 例 (0.4%)、感覚鈍麻 1 例 (0.4%) および神経毒性 1 例 (0.4%) であった。

A1501038 試験では、軽度の末梢性ニューロパチーが 1 例に認められた。また、軽度の多発ニューロパチーおよび軽度の錯感覚が各 1 例に認められた。これらの事象のうち、錯感覚は因果関係が否定できないと判断された。

A1501096 試験では末梢性ニューロパチーに関する有害事象は報告されなかった。

2.5.5.7.6. 皮膚癌

A1501073 試験では、皮膚癌に関する有害事象としてイトラコナゾール群の 1 例に苔癬様角化症が認められたが、ポリコナゾール群では皮膚癌に関する有害事象は報告されなかった。A1501038 試験および A1501096 試験では皮膚癌に関する有害事象は報告されなかった。

2.5.5.7.7. 自殺関連事象

A1501073 試験, A1501038 試験および A1501096 試験では自殺に関する有害事象は報告されなかった。

2.5.5.7.8. 間質性肺炎

A1501073 試験, A1501038 試験および A1501096 試験では間質性肺炎に関する有害事象は報告されなかった。

2.5.5.8. 市販後データ

2.5.5.8.1. 定期的安全性最新報告 (PSUR)

ポリコナゾールは 2002 年 3 月 19 日に欧州連合で承認されて以来、116 カ国で承認され販売されている。

ポリコナゾールに対する PSUR 第 13 版 (5.3.6.1) の情報 (調査単位期間: 2012 年 3 月 1 日~2013 年 2 月 28 日)によれば, ポリコナゾールの臨床試験に参加した被験者数は累積で 6861 例であり, このうち 5354 例がポリコナゾールの投与を受けたと推定された。また, 実医療での使用経験としては, 累積で約 5,137,127 例の患者がポリコナゾールの投与を受けていた。今回の調査単位期間中では, 約 860,304 例の患者が実医療での使用経験としてポリコナゾールの投与を受けていた。

欧州のリスクマネジメントプラン (EU-RMP) version 1.3 (2012 年 11 月) では、ポリコナゾールの「重要な特定されたリスク」は、肝毒性、QT 延長、視覚障害、光毒性および末梢性ニューロパチー、「重要な潜在的リスク」は、皮膚癌（扁平上皮癌を含む）および自殺関連事象であった。「重要な不足情報」は、妊娠への影響および授乳中の曝露、小児への影響、適応外使用および耐性であった。

ポリコナゾールに関する入手可能な安全性および有効性データから、ポリコナゾールのベネフィット-リスクのプロファイルは概してベネフィットが優ると考えられた。

2.5.5.8.2. 国内の市販後データ

2005 年 12 月 1 日～2009 年 11 月 30 日に使用成績調査を実施した。安全性解析対象 945 例中、副作用は 219 例に 297 件認められ、副作用発現症例率は 23.17% (219/945 例) であった。

主な副作用の内訳は肝機能異常 (61 件, 6.46%) , 肝障害 (29 件, 3.07%) , 羞明およびγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (各 15 件, 1.59%) , 幻覚および血中アルカリホスファターゼ増加 (各 11 件, 1.16%) , 視力障害 (9 件, 0.95%) , 発疹およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (各 7 件, 0.74%) , 霧視およびアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (各 6 件, 0.63%) であった。

重篤な副作用は 24 例 29 件に認められ、2 件以上報告された重篤な副作用は、肝機能異常 (4 件, 0.42%) , 肝障害 (3 件, 0.32%) , 血小板減少症および腎不全 (各 2 件, 0.21%) であった。未知の副作用は 16 例 17 件に認められ、2 件以上報告された未知の副作用は、譫妄および腹部不快感 (各 2 件, 0.21%) であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因として診断名、不整脈用薬剤の併用、間質性肺疾患の合併が認められたが、副作用発現に影響を及ぼすと考えられる要因としては特定できなかった。本剤の安全性について特記すべき事項はないと考えられた。

使用成績調査で収集された症例中に、予防のため投与された患者が 52 例含まれた。予防投与症例で発現した副作用は、幻覚、羞明、AST 増加、ALT 増加それぞれ 1 件であり、本剤の投与により認められる症状であった。これらの症例での安全性はこれまで報告されたものと同様であった。

2.5.5.8.2.1. 発現時期別安全性

使用成績調査において 12 週間を超えてポリコナゾールが投与された成人症例は、安全性解析対象症例として 192 例を収集した。12 週間を超えて投与された症例に発現した副作用は 49 例 73 件認められ、副作用発現症例率は 25.52% (49/192 例) であり、12 週間以内の症例における発現率は 22.58% (170/753 例) であった。12 週を超えて投与された症例に発現した副作用のうち、投与 12 週間を超えた時期に発現した副作用は 4 例 4 件認められた。以上の結果から、12 週間を超えて投与した場合の安全性について特記すべき事項はないと考えた。

2.5.5.8.2.2. タクロリムスまたはシクロスポリン併用症例での安全性

日本人成人患者において集積された使用成績調査データ (合計 945 例) の中から、タクロリムス併用症例 (合計 58 例) , シクロスポリン併用症例 (合計 64 例) , タクロリムス・シクロスポリン

以外の併用薬を併用した症例（合計 778 例），併用無の症例（合計 46 例）を対比して有害事象を検討した。

有害事象を発現した症例は，タクロリムス併用症例で 31.0%（18/58 例），シクロスポリン併用症例で 78.1%（50/64 例），タクロリムス・シクロスポリン以外の併用薬を併用した症例で 51.0%（397/778 例），併用無で 32.6%（15/46 例）であり，シクロスポリン併用症例での有害事象発現頻度が最も高かったものの，タクロリムス併用症例での有害事象は，併用薬無の発現頻度と同様で，タクロリムス・シクロスポリン以外の併用薬を併用した症例よりも低い発現頻度であった。

タクロリムス，シクロスポリンいずれの添付文書においても，ポリコナゾールとの薬剤相互作用が注意喚起されており，これらの併用薬剤の減量を適切に行うことが重要であると考えた。

2.5.5.8.2.3. 予防投与に関するデータ

使用成績調査で収集された症例中に，予防のため投与された成人患者が 52 例含まれた。投与期間は，28 日以下 15 例，29 日以上 37 例（中央値：76.5 日，範囲：3～170 日）であった。なお，タクロリムスおよびシクロスポリンを投与されていた症例は，それぞれ 28 例，6 例であった。予防投与症例で発現した副作用は，幻覚，羞明，AST 増加，ALT 増加それぞれ 1 件であり，本剤の投与により認められる症状であった。これらの症例での安全性はこれまで報告されたものと同様であった。なお，タクロリムス，シクロスポリン併用症例では副作用は認められなかった。

2.5.5.9. 安全性のまとめ

A1501073 試験では高頻度に報告された有害事象（発熱，粘膜の炎症，下痢，悪心，嘔吐）は両群ともに白血病またはその治療と関連しており，各群における発現率は 33.5%～55.7%であった。高頻度に報告された有害事象の器官別大分類は，胃腸障害，一般・全身障害および投与部位の状態であった。胃腸障害の有害事象のうち，悪心の発現率はポリコナゾール群およびイトラコナゾール群で同程度であったが，下痢および嘔吐についてはイトラコナゾール群で発現率が高かった。また，ポリコナゾール群における肝機能関連の主な有害事象（肝細胞融解性肝炎，肝毒性，肝機能検査異常）の発現率は，イトラコナゾール群に比べて約 2 倍（肝細胞融解性肝炎：ポリコナゾール群 6.9%およびイトラコナゾール群 3.6%，肝毒性：ポリコナゾール群 9.4%およびイトラコナゾール群 3.6%，肝機能検査異常：ポリコナゾール群 8.6%およびイトラコナゾール群 3.6%）であった。

A1501038 試験の有害事象の発現状況は免疫力が低下したがん患者に予想されるものであった。高頻度に報告された有害事象は，粘膜の炎症（17 例，37.8%），下痢および嘔吐（各 16 例，35.6%），発熱（15 例，33.3%），頭痛（14 例，31.1%）および移植片対宿主病（13 例，28.9%）であった。

A1501096 試験の主な有害事象は発熱性好中球減少症（13 例，61.9%），羞明（9 例，42.9%），発疹（4 例，19.0%），肝機能異常，ALT 増加および AST 増加（各 3 例，14.3%）であった。

これらの 3 試験で認められたポリコナゾールの安全性および忍容性は，既知のポリコナゾールの安全性プロファイルと同様であり，問題は認められなかった。

また、国内第3相臨床試験（A1501001試験）の移植症例の部分集団解析、国内成人患者における予防投与の臨床使用実態および使用成績調査で得られた国内成人患者の予防投与に関するデータのまとめから、国内投与例でのボリコナゾールの投与時の安全性は問題なかった。

2.5.6. ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1. ベネフィット

2.5.6.1.1. HSCT 患者に対するベネフィット

2.5.6.1.1.1. 他の抗真菌薬と比較したベネフィット

ボリコナゾールは、国内外のガイドラインで深在性真菌症の予防、特に侵襲性アスペルギルス症の予防に推奨されている（2.5.1.2.2 項参照）。また、本邦で予防の適応が承認されている抗真菌薬は、フルコナゾール、ミカファンギンおよびイトラコナゾールのみであるが、以下の点については医療上満たされていない（2.5.1.1.2 項参照）。

- フルコナゾールにはアスペルギルス症に対する適応はなく、アスペルギルス属による感染症予防には限りがある。
- ミカファンギンは、国内で製造販売されている剤形は点滴静注剤のみであるため、外来通院での治療には適さない問題点がある。
- ミカファンギンは、「認可されている投与量は 50 mg/day であるため、カンジダ予防に関しては有効であるが、アスペルギルスに対する予防効果については不明である。抗アスペルギルス効果を期待してミカファンギン予防投与量を 150～300 mg/day へ増量した場合の、有効性・安全性に関しては十分に検討されていない。」との問題点が「造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第2版」に挙げられている。
- イトラコナゾールは、消化器等への副作用が多いことから長期予防投与の忍容性と有用性に制限がある。
- イトラコナゾールは、「予防効果を期待するには十分な血中濃度を維持する必要があり、カプセル剤では消化管からの吸収が不良であるため、液剤（OS）の投与が必要となる。ただし、イトラコナゾール-OS を用いても血中濃度が至適域まで上昇しない場合もあり注意を要する。イトラコナゾール-OS の至適予防投与量や至適予防期間については十分に検討されていない。」との問題点が「造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第2版」に挙げられている。

これに対し、ボリコナゾールには以下の特徴がある。

- ボリコナゾールは、錠剤、ドライシロップ、注射剤の3剤形があり、経口剤はバイオアベイラビリティが高いため注射剤から経口剤へのスイッチ療法が可能である。
- ボリコナゾールは、広範な抗真菌スペクトルを有し、アスペルギルス属とその他の真菌に対し、有効性を発揮する。

- ボリコナゾールは、侵襲性アスペルギルス症の治療と同様の用法・用量を設定しており、組織移行性に優れるため、全身での深在性真菌症、特に侵襲性アスペルギルス症の予防に寄与できる。

2.5.6.1.1.2. 製剤上のベネフィット

経口用ドライシロップは、GVHD で粘膜障害のため錠剤の嚥下が困難な患者でも服用できる可能性が高い。なお、小児患者も問題なく服薬可能であり、国内臨床試験でも服薬コンプライアンス上の問題はみられなかった。

2.5.6.2. リスク

ボリコナゾールについて、本邦では深在性真菌症の成人患者を対象に第3相試験（A1501001 試験）および易感染性の小児患者を対象とした第2相試験（A1501096 試験）を実施した（2.5.5 項参照）。この国内第2, 3 相試験を含め、これまでに国内外で実施した臨床試験成績および市販後情報を添付文書に記載している。また、ボリコナゾールの投与により肝機能障害と視覚障害の発現が多く認められること、ならびに CYP2C19, 2C9 および 3A4 の阻害作用が知られていることから、ボリコナゾール投与によるリスクを回避するため、添付文書においてこれらについて注意喚起を行っている（1.8.1 項参照）。

HSCT 患者における安全性プロファイルは深在性真菌症治療患者と類似していることから、深在性真菌症治療患者と同様のリスクについて注意を喚起する必要があると判断した。

以下に、2013 年 2 月 28 日までに得られた安全性情報（PSUR 5.3.6.1）、本邦の再審査申請資料および今回評価した A1501073 試験、A1501038 試験および国内使用成績調査の中で得られた予防投与症例から得られた情報に基づくリスクを示す。

2002 年 3 月の最初の承認から 2013 年 2 月 28 日までに、全世界で累計 5,137,127 例の患者がボリコナゾールの投与を受けたと推定される。同データカットオフ日までに、国内外の市販後の安全性情報（重篤および非重篤な副作用の自発報告、非介入臨床試験からの重篤な副作用）として 8139 例の副作用報告があった。また、国内外で治験依頼者が実施したボリコナゾールの臨床試験から 4436 例の重篤な副作用報告があった。

2.5.6.2.1. 重要な特定されたリスク

2.5.6.2.1.1. 肝毒性

国内外の市販後の安全性情報における副作用報告 8139 例のうち、肝毒性は 1759 例であった。また、臨床試験からの重篤な副作用報告 4436 例のうち肝毒性は 222 例であった（PSUR 5.3.6.1）。

国内使用成績調査における副作用は、安全性解析対象 945 例中、肝胆道系障害（黄疸、肝機能異常、肝障害、肝胆道系疾患、高ビリルビン血症）が 93 件（9.84%）であった（再審査申請資料 5.3.6.2）。

外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第3相試験（A1501073 試験）における器官別大分類の肝胆道系障害に分類された副作用（肝毒性、肝細胞融解性肝炎、肝機能異常、胆汁うっ滞、高ビリルビン血症、急性胆嚢炎、慢性肝炎、中毒性肝炎、肝腫大、黄疸、静脈閉塞性肝疾患）は、233 例中 47 例（20.2%）であった（2.5.5.7.1.1 項参照）。深在性真菌症の既

往のある外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験 (A1501038 試験) における器官別大分類の肝胆道系障害に分類された副作用 (胆道仙痛, 胆汁うっ滞, 肝細胞融解性肝炎, 肝機能異常, 中毒性肝炎, 肝腫大, 肝毒性, 肝障害) は, 45 例中 11 例 (24.4%) であった (2.5.5.7.1.2 項参照)。

肝毒性については, 添付文書の「警告」, 「用法・用量に関連する使用上の注意」, 「使用上の注意 1. 慎重投与」および「重大な副作用」の項に記載し, 注意喚起を行っている (1.8.1 項参照)。

2.5.6.2.1.2. QT 延長

国内外の市販後の安全性情報における副作用報告 8139 例のうち, QT 延長は 169 例であった。また, 臨床試験からの重篤な副作用報告 4436 例のうち QT 延長は 184 例であった (PSUR 5.3.6.1)。

国内使用成績調査において QT 延長の副作用はなかった (再審査申請資料 5.3.6.2)。

外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験 (A1501073 試験) における QT 延長に関する副作用は, 心電図 QT 延長が 233 例中 2 例 (0.9%) であった (2.5.5.7.2 項参照)。深在性真菌症の既往のある外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験 (A1501038 試験) における QT 延長に関する副作用は, 不整脈が 45 例中 1 例 (2.2%) であった (2.5.5.7.2 項参照)。

QT 延長については, 添付文書の「重大な副作用」の項に記載し, 注意喚起を行っている (1.8.1 項参照)。

2.5.6.2.1.3. 視覚的事象

国内外の市販後の安全性情報における副作用報告 8139 例のうち, 視覚的事象は 1297 例であった。また, 臨床試験からの重篤な副作用報告 4436 例のうち視覚的事象は 46 例であった (PSUR 5.3.6.1)。

国内使用成績調査における主な副作用は, 安全性解析対象 945 例中, 羞明が 15 件 (1.59%), 視力障害が 9 件 (0.95%), 霧視が 6 件 (0.63%) および色視症が 3 件 (0.32%) であった (再審査申請資料 5.3.6.2)。

外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験 (A1501073 試験) における視覚的事象に関する副作用は, 233 例中, 視力障害 14 例 (6.0%), 霧視 3 例 (1.3%), 視力低下 1 例 (0.4%), 色視症 1 例 (0.4%) および後天性色盲 1 例 (0.4%) であった (2.5.5.7.3 項参照)。深在性真菌症の既往のある外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験 (A1501038 試験) における視覚的事象に関する副作用は, 45 例中色視症 1 例 (2.2%) および視覚障害 2 例 (4.4%) であった (2.5.5.7.3 項参照)。

視覚的事象については, 添付文書の「警告」, 「重要な基本的注意」および「副作用」の項に記載し, 注意喚起を行っている (1.8.1 項参照)。

2.5.6.2.1.4. 光毒性

国内外の市販後の安全性情報における副作用報告 8139 例のうち、光毒性は 405 例であった。また、臨床試験からの重篤な副作用報告 4436 例のうち光毒性は 6 例であった（PSUR 5.3.6.1）。

国内使用成績調査における副作用は、安全性解析対象 945 例中、光線過敏性反応が 2 件（0.21%）であった（再審査申請資料 5.3.6.2）。

外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験（A1501073 試験）および深在性真菌症の既往のある外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験（A1501038 試験）において光毒性に関する副作用はなかった（2.5.5.7.4 項参照）。

光毒性については、添付文書の「重要な基本的注意」および「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を行っている（1.8.1 項参照）。

2.5.6.2.1.5. 末梢性ニューロパチー

国内外の市販後の安全性情報における副作用報告 8139 例のうち、末梢性ニューロパチーは 296 例であった。また、臨床試験からの重篤な副作用報告 4436 例のうち末梢性ニューロパチーは 23 例であった（PSUR 5.3.6.1）。

国内使用成績調査における副作用は、安全性解析対象 945 例中、末梢性ニューロパチーが 1 件（0.11%）であった（再審査申請資料 5.3.6.2）。

外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験（A1501073 試験）における末梢性ニューロパチーに関する副作用は、233 例中、歩行障害 1 例（0.4%）、感覚鈍麻 1 例（0.4%）および神経毒性 1 例（0.4%）であった（2.5.5.7.5 項参照）。深在性真菌症の既往のある外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験（A1501038 試験）における末梢性ニューロパチーに関する副作用は、45 例中、錯感覚 1 例（2.2%）であった（2.5.5.7.5 項参照）。

末梢性ニューロパチーについては、添付文書の「重大な副作用」および「その他の副作用」の項に記載し、注意喚起を行っている（1.8.1 項参照）。

2.5.6.2.2. 重要な潜在的リスク

2.5.6.2.2.1. 皮膚癌

国内外の市販後の安全性情報における副作用報告 8139 例のうち、皮膚癌は 73 例であった。また、臨床試験からの重篤な副作用報告 4436 例のうち皮膚癌は 2 例であった（PSUR 5.3.6.1）。

国内使用成績調査において皮膚癌の副作用はなかった（再審査申請資料 5.3.6.2）。

外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験（A1501073 試験）および深在性真菌症の既往のある外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験（A1501038 試験）において皮膚癌の副作用はなかった（2.5.5.7.6 項参照）。

皮膚癌については、添付文書の「その他の注意」の項に記載し、注意喚起を行っている（1.8.1 項参照）。

2.5.6.2.2.2. 自殺関連事象

国内外の市販後の安全性情報における副作用報告 8139 例のうち、自殺関連事象は 33 例であった。また、臨床試験からの重篤な副作用報告 4436 例のうち自殺関連事象は 4 例であった（PSUR 5.3.6.1）。

国内使用成績調査において自殺関連事象の副作用はなかったが、自発報告において自傷行動 1 件（重篤）の副作用報告があった（再審査申請資料 5.3.6.2）。

外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験（A1501073 試験）および深在性真菌症の既往のある外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験（A1501038 試験）において、自殺関連事象に関する副作用はなかった（2.5.5.7.7 項参照）。

自殺関連事象については、外国での臨床試験および臨床試験以外において発現頻度が低く、国内臨床試験および国内使用成績調査でも報告がないため、添付文書には記載していない。

2.5.6.2.2.3. 間質性肺炎

国内市販後（2008 年 4 月 1 日～2011 年 8 月 10 日）において、間質性肺炎の副作用報告は 5 例〔およその年間使用者数：約 3 万人（2010 年 9 月～2011 年 8 月）〕報告された⁴⁴。

この国内症例の集積状況に基づき、規制当局の専門委員の検討により、間質性肺炎を添付文書で注意喚起することが適切と判断され、「重大な副作用」の項に間質性肺炎を追記した⁴⁵。

国内使用成績調査における副作用は、間質性肺疾患が 1 件（0.11%）であった（再審査申請資料 5.3.6.2）。

外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験（A1501073 試験）および深在性真菌症の既往のある外国人 HSCT 患者を対象とした深在性真菌症の予防を目的とした第 3 相試験（A1501038 試験）において、間質性肺炎の副作用はなかった（2.5.5.7.8 項参照）。

2.5.6.2.3. 重要な不足情報

2.5.6.2.3.1. 妊婦への影響および授乳中の曝露

動物実験で催奇形性作用が報告されたため、現在、市販されているボリコナゾールでは、妊婦または妊娠している可能性のある患者を禁忌としている。また、母乳中への移行は不明であるため、授乳婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとしている。なお、再審査期間中において、妊婦および授乳婦の国内症例集積はなかった。

妊婦および授乳婦については、添付文書の「禁忌」および「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載し、注意喚起を行っている（1.8.1 項参照）。

2.5.6.2.3.2. 小児への影響

外国では、2～12 歳未満の小児 285 例（薬物動態試験：127 例，コンパッショネート使用：158 例）においてポリコナゾールの安全性が検討されており，小児患者における安全性プロファイルは成人のものと類似していた⁴⁶。なお，外国の市販後安全性報告で，小児集団では成人よりも皮膚反応の発現頻度が高い可能性が示唆された⁴⁷。

本邦では，日本人小児患者（2～15 歳未満）を対象とした臨床試験（A1501096 試験）において 21 例に対してポリコナゾールを投与し，薬物動態および安全性を検討した。日本人小児患者における薬物動態は，静脈内投与および経口投与（ドライシロップ）ともに成人患者のものと同様であった（2.7.6 項参照）。また，小児における安全性プロファイルは成人のものと類似していた（2.7.6 項参照）。

国内使用成績調査において 15 歳未満の小児の症例が，安全性解析対象症例として 6 例収集された。副作用は 1 例 1 件が認められ，副作用発現症例率は 16.67%（1/6 例）であった。その内容は，高ビリルビン血症で重篤な副作用ではなかった（再審査申請資料 5.3.6.2）。

皮膚反応について，添付文書で光線過敏性反応のリスク軽減のために強い直射日光を避けさせること〔2. 重要な基本的注意（5）〕および中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑に対処するため，皮疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと〔4. 副作用（1）重大な副作用〕の注意喚起を行っている（1.8.1 項参照）。

2.5.6.2.3.3. 適応外使用

適応外使用として，化学療法および肺移植患者等への予防投与が想定される。抗真菌薬の予防的投与は，真菌の耐性化や自然耐性株のブレイクスルー感染のリスクを伴う可能性があるため，医薬情報担当者や文献を通じた安全管理情報の収集に努め，適応外使用を監視していく。

2.5.6.2.3.4. 耐性

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）において，耐性菌が経時的に増加している傾向は認められなかった（2.6.2.2.1 項参照）。

2009 年に発表された本邦での大規模感受性サーベイランスの結果において，臨床分離されたカンジダ属（541 株），アスペルギルス属（18 株）に対する耐性の進行は認められなかった⁴⁸（2.6.2.2.3 項参照）。

しかしながら，真菌の耐性化もしくは自然耐性株のブレイクスルー感染は患者の予後に悪影響を及ぼすことから，研究論文などを通じて常に監視していく。

2.5.6.3. ベネフィットおよびリスクの全体的評価

ポリコナゾールは，外国で実施した第 3 相試験（A1501073 試験）の結果，対照薬であるイトラコナゾールに対して非劣性，優越性が検証され（2.5.4.4.1.1 項参照），HSCT 患者に対する深在性真菌症予防の臨床上的有用性が示されている。これに基づき，国内外のガイドラインにおいて深在性真菌症，特に侵襲性アスペルギルス症に対する予防投与が推奨され（2.5.1.2.2 項参照），既

に使用実態として本邦においてもボリコナゾールの予防投与が報告されている (2.5.4.4.5 項参照) ことから、本邦においても開発することとした。

ボリコナゾールは肝毒性、QT 延長、視覚的事象、光毒性、末梢性ニューロパチーなどのリスクがあることから、ボリコナゾールを使用する際には十分にリスク・ベネフィットを考慮した上で投与を開始する必要がある。

一方で、ボリコナゾールは広範な抗真菌スペクトルを有し、アスペルギルス属とその他の真菌に対し抗真菌作用を有するとともに、侵襲性アスペルギルス症の治療と同様の用法・用量を設定しており、組織移行性に優れることから、全身での深在性真菌症、特に侵襲性アスペルギルス症の予防に寄与できる。

また、国内で予防適応が承認されている抗真菌薬（フルコナゾール、ミカファンギン、イトラコナゾール）には侵襲性アスペルギルス症予防に対する懸念点もあり、医療上の必要性も十分には満たされていない (2.5.1.1.2 項参照)。したがって、わが国においても、ボリコナゾールが HSCT 患者に対する深在性真菌症予防に使用できることの臨床上の意義は大きい。

2.5.7. 参考文献

- 1 Suzuki Y, Kume H, Togano T, et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Med Mycol* 2013;51(5):522-6.
- 2 Togano T, Shibuya K, Kume H. Estimated numbers of visceral mycoses in case of leukemia and MDS in Japan: analysis of the data from the annual of the pathological autopsy cases and vital statistics in Japan. *Med Mycol J* 2012;53(1):53-8.
- 3 Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1091-100.
- 4 Lehrnbecher T, Frank C, Engels K, et al. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 2010;61(3):259-65.
- 5 Kume H, Yamazaki T, Togano T, et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: comparison of the data from 1989, 1993, 1997, 2001, 2005 and 2007 in Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. *Med Mycol J* 2011;52(2):117-27.
- 6 Kojima R, Kami M, Nannya Y, et al. Incidence of invasive aspergillosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity regimen compared with transplantation with a conventional regimen. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10(9):645-52.
- 7 Upton A, Kirby KA, Carpenter P, et al. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007;44(4):531-40.
- 8 日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会. 造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第2版. 2012. <http://www.jshct.com/guideline/pdf/kansenkanri.pdf>
- 9 Grigg AP, Brown M, Roberts AW, et al. A pilot study of targeted itraconazole prophylaxis in patients with graft-versus-host disease at high risk of invasive mould infections following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(5):447-53.
- 10 Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;138(9):705-13.
- 11 Oren I, Rowe JM, Sprecher H, et al. A prospective randomized trial of itraconazole vs fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with acute leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2006;38(2):127-34.
- 12 Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004;103(4):1527-33.
- 13 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 第1章 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート. In: 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 2014. 東京. 協和企画. 2014, 2-47.

- 14 Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46(3):327-60.
- 15 Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol 2003;82(Suppl 2):S133-40.
- 16 Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. Bone Marrow Transplant 2011;46(5):709-18.
- 17 Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011;52(4):e56-93.
- 18 National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 2.2011. (2011)
<http://www.medicine.wisc.edu/~williams/infections.pdf>
- 19 Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(10):1143-238.
- 20 Slavin MA. Introduction to the updated Australian and New Zealand consensus guidelines for the use of antifungal agents in the haematology/oncology setting, 2008. Intern Med J 2008;38(6b):457-67.
- 21 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 第1章 深在性真菌症の診断と治療のフローチャート, 血液疾患領域フローチャート. In: 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 2014. 東京, 協和企画. 2014, 2-9.
- 22 日本造血細胞移植学会 JSHCT データセンター. 表 10.1 疾患大分類別の移植件数の年次推移. In: 平成 24 年度 全国報告調査書 2013. http://www.jshct.com/report_recent/2-10-1.pdf
- 23 日本造血細胞移植学会 JSHCT データセンター. I. 全国調査の実施方法の概要. In: 平成 24 年度 全国報告調査書 2013. http://www.jshct.com/report_recent/1.pdf
- 24 日本造血細胞移植学会 JSHCT データセンター. 表 2.1 2011 年に実施された移植の診療科別報告件数. In: 平成 24 年度 全国報告調査書 2013. http://www.jshct.com/report_recent/2-2-1.pdf
- 25 日本造血細胞移植学会 JSHCT データセンター. 表 9.1 年齢階級別移植総数の推移. In: 平成 24 年度 全国報告調査書 2013. http://www.jshct.com/report_recent/2-9-1.pdf
- 26 日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会 移植の適応 作業部会. 造血幹細胞移植の適応ガイドライン. 2002. <http://www.jshct.com/guideline/pdf/2002.pdf>
- 27 日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会. 造血細胞移植ガイドライン 急性骨髄性白血病 2009. <http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009AML.pdf> (わが国における HSCT の適応のガイドラインは 2002 年, 日本造血細胞移植学会より提案され, 2009 年に改定された。
<http://www.jshct.com/guideline/>)

- 28 日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会. 造血細胞移植ガイドライン 骨髄異形成症候群 (成人) 2009. <http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009MDS.pdf> (わが国における HSCT の適応のガイドラインは 2002 年, 日本造血細胞移植学会より提案され, 2009 年に改定された。
<http://www.jshct.com/guideline/>)
- 29 Ljungman P, Bregni M, Brune M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. Bone Marrow Transplant 2010;45(2):219-34.
- 30 The American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT). Recommended timing for transplant consultation. In: Referral guidelines. Minneapolis, MN: National Marrow Donor Program (NMDP); 2013.
<https://www.bethematchclinical.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=3545>
- 31 日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会. 造血細胞移植ガイドライン GVHD. 2008.
<http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009gvhd.pdf>
- 32 神谷 しげみ, 藤 重夫, 松原 弘樹, 他. 同種造血幹細胞移植後早期の至適エネルギー投与量に関する研究. 静脈経腸栄養 2011;26(2):737-45.
- 33 Takeuchi M, Nakaseko C, Ohwada C, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary and secondary myelofibrosis: a retrospective, multicenter study of the Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). J Hematopoietic Cell Transplant 2012;1(1):15-23.
- 34 Ruutu T, van Biezen A, Hertenstein B, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD after allogeneic haematopoietic SCT: a survey of centre strategies by the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant 2012;47(11):1459-64.
- 35 Centers for Disease Control, Infectious Disease Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Cytotherapy 2001;3(1):41-54.
- 36 河野 茂, 網谷 良一, 亀井 克彦, 他. 日本化学療法学会抗真菌薬臨床評価委員会 指針. 日本化学療法学会雑誌 2012;60(3):347-353.
- 37 Andes D, Marchillo K, Stamstad T, et al. In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new triazole, voriconazole, in a murine candidiasis model. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(10):3165-9.
- 38 Hayashi Y, Kanda Y, Nakamae H, et al. Voriconazole vs. itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with GVHD: A randomized trial. Jpn J Clin Hematol 2013;54(9):1200.
- 39 森 有紀, 太田 光, 西田 彩, 他. 同種造血幹細胞移植後の侵襲性真菌症に対する新規アゾール系抗真菌薬の予防効果と血中濃度モニタリングの有用性. 臨床薬理の進歩, 2012;33:122-9.
- 40 山本 久史. 臍帯血ミニ移植患者におけるポリコナゾールの真菌感染症の予防効果の検討. 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業, 平成 20 年度総括・分担研究報告書. 2009 年 : 57-9.

- 41 Mori T, Kato J, Yamane A, et al. Drug interaction between voriconazole and tacrolimus and its association with the bioavailability of oral voriconazole in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int. J. Hematol* 2012;95(5):564-9.
- 42 Masamoto Y, Nannya Y, Kurokawa M. Voriconazole is effective as secondary antifungal prophylaxis in leukemia patients with prior pulmonary fungal disease: case series and review of literature. *J Chemother* 2011;23(1):17-23.
- 43 Takagi S, Araoka H, Uchida N, et al. A prospective feasibility study of primary prophylaxis against invasive fungal disease with voriconazole following umbilical cord blood transplantation with fludarabine-based conditioning. *Int J Hematol* 2014;99(5):652-8.
- 44 厚生労働省医薬食品局. 4. 重要な副作用等に関する情報 1. ボリコナゾール. 医薬品・医療機器等安全性情報 No.284. 2011 年 10 月.
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_anzen/file/PMDSI284.pdf#page=15
- 45 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ボリコナゾールの「使用上の注意」の改訂について. 2011 年9 月20 日.
<http://www.info.pmda.go.jp/kaitei/file/20110920frepno1.pdf>
- 46 Pfizer Clinical Overview (Fluconazole DDI, Everolimus DDI, Rifabutin DDI, EUCAST CSLI Breakpoints, DDI Table Format, Periostitis, Adult Dosing Clarification, and Pediatric Dosing update) January 2012.
- 47 Review of SOC skin and subcutaneous disorders in children_final. response to final assessment report 24 July 2008.
- 48 山口英世, 西山彌生, 内田勝久, 他. Japan Antifungal Surveillance Program による真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査(3) : 2005 年度報告. 日本臨床微生物学会雑誌 2009;19(3):128-41.