

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	1
LIST OF FIGURES	2
2.7.2.1. 背景および概観	4
2.7.2.2. 個々の試験結果の要約.....	5
2.7.2.2.1. 日本人患者での薬物動態（A1501001 試験）	5
2.7.2.2.2. 外国人患者を対象とした第3相予防投与試験（A1501073 試験）	6
2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....	8
2.7.2.3.1. 日本人と外国人の薬物動態の比較（初回申請資料から再掲）	8
2.7.2.3.1.1. 血漿中ポリコナゾール濃度推移.....	8
2.7.2.3.1.2. 分布.....	13
2.7.2.3.1.3. 代謝および排泄.....	13
2.7.2.3.2. 薬物相互作用	13
2.7.2.3.2.1. シクロスポリンとの薬物相互作用.....	14
2.7.2.3.2.2. タクロリムスとの薬物相互作用.....	14
2.7.2.4. 特別な試験	15
2.7.2.5. 参考文献	15

LIST OF TABLES

Table 1.	小児の用法・用量.....	5
Table 2.	全血漿中ポリコナゾール濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）の集計（ $n = 115$ ）	8
Table 3.	血漿中ポリコナゾールのトラフ濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）の集計（ $n = 33$ ）	8
Table 4.	日本人および外国人健康成人男性にポリコナゾール1回 200 mg を1日2回反復経口投与したときの定常状態におけるポリコナゾールの薬物動態パラメータ平均値の比較	9
Table 5.	日本人および外国人健康成人男性にポリコナゾール1回 3 mg/kg を1日2回反復点滴静脈内投与したときの定常状態におけるポリコナゾールの薬物動態パラメータ平均値の比較.....	11
Table 6.	日本人および外国人健康成人男性にポリコナゾール1回 4 mg/kg を1日2回反復点滴静脈内投与したときの定常状態におけるポリコナゾールの薬物動態パラメータ平均値の比較.....	12
Table 7.	日本人および外国人健康成人男性にポリコナゾールを反復投与したときの定常状態における尿中排泄率の比較（VRC-JP-96-503 試験, VRC-JP-97-501 試験, 150-220 試験）	13

LIST OF FIGURES

Figure 1.	日本人成人患者に静脈内投与（左図）または経口投与（右図）したときの定常状態時のボリコナゾールの AUC_{12} 推定値の CYP2C19 の遺伝子型ごとの分布	6
Figure 2.	外国人 HSCT 患者に第 1 日目にボリコナゾール 6 mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与した後、4 mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与および 200 mg を 12 時間ごとに経口投与したときの第 14 日目の血漿中ボリコナゾール濃度（A1501073 試験）（上図：投与後 13.5 時間以内に濃度データが得られた被験者，下図：全被験者）	7
Figure 3.	日本人および外国人健康成人男性にボリコナゾール 1 回 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態におけるボリコナゾールの C_{max} および AUC_{12} の分布 ..	10
Figure 4.	日本人および外国人健康成人男性にボリコナゾール 1 回 3 mg/kg を 1 日 2 回反復点滴静脈内投与したときの定常状態におけるボリコナゾールの C_{max} および AUC_{12} の分布	11
Figure 5.	日本人および外国人健康成人男性にボリコナゾール 1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回反復点滴静脈内投与したときの定常状態におけるボリコナゾールの C_{max} および AUC_{12} の分布	12

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
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₁₂	0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMT	bone marrow transplant：骨髄移植患者
C _{max}	最高血漿中濃度
CV	変動係数
CYP	チトクロム P450
EM	extensive metabolizer
HEM	heterozygous extensive metabolizer
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation：造血幹細胞移植
IC ₅₀	50% inhibitory concentration：50%阻害率
IV	静脈内投与
NC	not calculated：算出せず
PK	薬物動態
PO	経口投与
PM	poor metabolizer
q12h	12 時間ごと
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間
UM	ultrarapid metabolizer

2.7.2.1. 背景および概観

ボリコナゾールは、トリアゾール系抗真菌薬であり、侵襲性アスペルギルス症などの深在性真菌症の治療薬として、本邦ではボリコナゾールを有効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 2005 年に承認されている。本邦で承認されている効能・効果および用法・用量は、いずれも成人が対象であり、小児に対する適応を 2013 年 10 月に承認申請した。

成人の薬物動態

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る。血漿中蛋白結合率は約 58%である。

ボリコナゾールはチトクロム P450 (CYP) 2C9, CYP2C19 および 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 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¹。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^{2,3}。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 で低く、UM ではさらに低いことがわかっている¹。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。また、ボリコナゾールは CYP2C9, CYP2C19 および CYP3A4 の基質および阻害薬であり、多くの薬物と相互作用を示す。

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の必要はない。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望ましい。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。

成人には、負荷用量として投与初日に 1 回 6 mg/kg を 12 時間ごとに 1 日 2 回静脈内投与し、維持用量として 2 日目以降に 1 回 3 または 4 mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与が推奨されている。経口投与の場合には負荷用量として 300 mg, 維持用量として 150 または 200 mg が適当とされ、体重 40 kg 未満の場合には半量に減量する必要がある。

小児の薬物動態

小児患者を対象とした薬物動態試験、青少年患者を対象とした薬物動態試験および健康成人被験者を対象とした薬物動態試験のデータを用いて母集団薬物動態 (ポピュレーション PK) 解析を行い、最終モデルを用いてボリコナゾールの総曝露量を示す 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC₁₂) をシミュレーションした。その結果を標準的な用法・用量で静脈内および経口投与を受けた成人の AUC₁₂ と比較し、小児および青少年の推奨用量を導いた (Table 1)。

Table 1. 小児の用法・用量

年齢と体重の区分	負荷投与 (投与開始後 24 時間)	維持投与 (投与開始後 24 時間以降)	
	静脈内投与	静脈内投与	経口投与
2 歳以上 12 歳未満または 12 歳以上 15 歳未満で体重 50 kg 未満	9 mg/kg q12h	8 mg/kg q12h	9 mg/kg q12h (最大 350 mg q12h)
12 歳以上 15 歳未満で体重 50 kg 以上	6 mg/kg q12h	4 mg/kg q12h	200 mg q12h

q12h = 12 時間ごと

本邦では、深在性真菌感染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を対象として、新しい用法・用量（Table 1）を用いた薬物動態試験（A1501096 試験）を実施し、日本人小児患者に新しい用法・用量でポリコナゾールを投与したときの薬物動態を評価した。日本人小児患者から得られた薬物動態成績を日本人および外国人成人健康被験者、日本人患者および外国人小児患者の薬物動態成績と比較し、小児用量の適切性が確認された。

2.7.2.2. 個々の試験結果の要約

本項には、今回新たに提出する試験または成績についてのみ記載した。

2.7.2.2.1. 日本人患者での薬物動態（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ポ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、血漿中ポリコナゾール濃度を測定し（患者 100 例から全 529 サンプル、平均 5.3 サンプル/例）、成人患者での薬物動態をポピュレーション PK 解析により検討した。

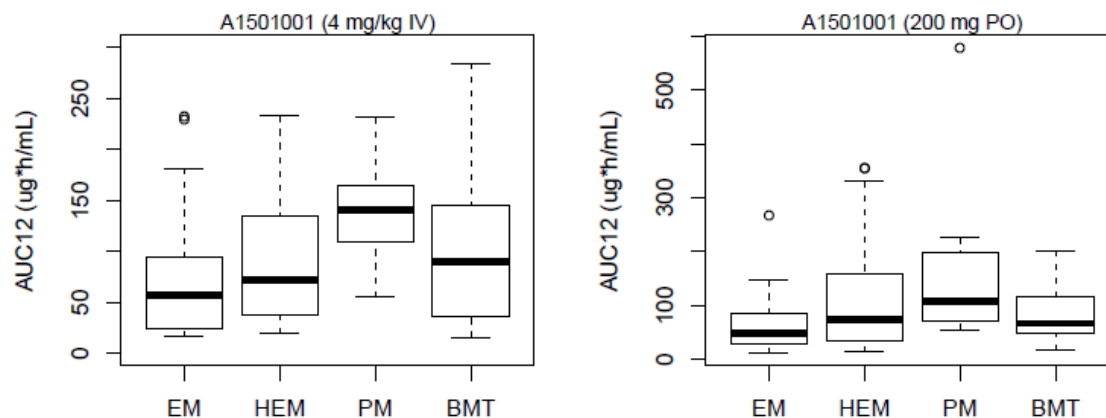
本解析で得られた成人患者の薬物動態モデルおよび被験者ごとの薬物動態パラメータ推定値から、国内第 3 相試験に組み入れられた患者について、成人に対する既承認の用法・用量を反復投与したときの、定常状態時のポリコナゾールの AUC_{12} をシミュレーションにより推定した。静脈内投与後の定常状態時での曝露量として、投与初日にポリコナゾール 1 回 6 mg/kg を 12 時間ごとに負荷投与し、2 日目以降 1 回 4 mg/kg を 12 時間ごとに 13 日間反復静脈内投与後の第 14 日目の AUC_{12} の推定値を用いた。経口投与後の定常状態時での曝露量としては、初日にポリコナゾール 1 回 300 mg を 1 日 2 回負荷投与し、2 日目以降 1 回 200 mg を 12 時間ごとに 13 日間反復経口投与後の第 14 日目の AUC_{12} の推定値を用いた〔初回申請時 CTD2.7.2.3 (4) 2) 国内第 3 相試験におけるポピュレーション PK の項参照〕。

シミュレーションは 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）について実施し、ポリコナゾールの AUC_{12} 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示した（Figure 1）。

骨髄移植患者の AUC_{12} 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 AUC_{12} の範囲内であった。

骨髄移植後にポリコナゾールの推奨用量を投与したときの曝露量は、深在性真菌症患者と同様であることが確認された。

Figure 1. 日本人成人患者に静脈内投与（左図）または経口投与（右図）したときの定常状態時のボリコナゾールの AUC₁₂ 推定値の CYP2C19 の遺伝子型ごとの分布



箱ひげ図について：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いている。

箱ひげ図により，AUC₁₂ の推定値および外れ値（○）を示す。

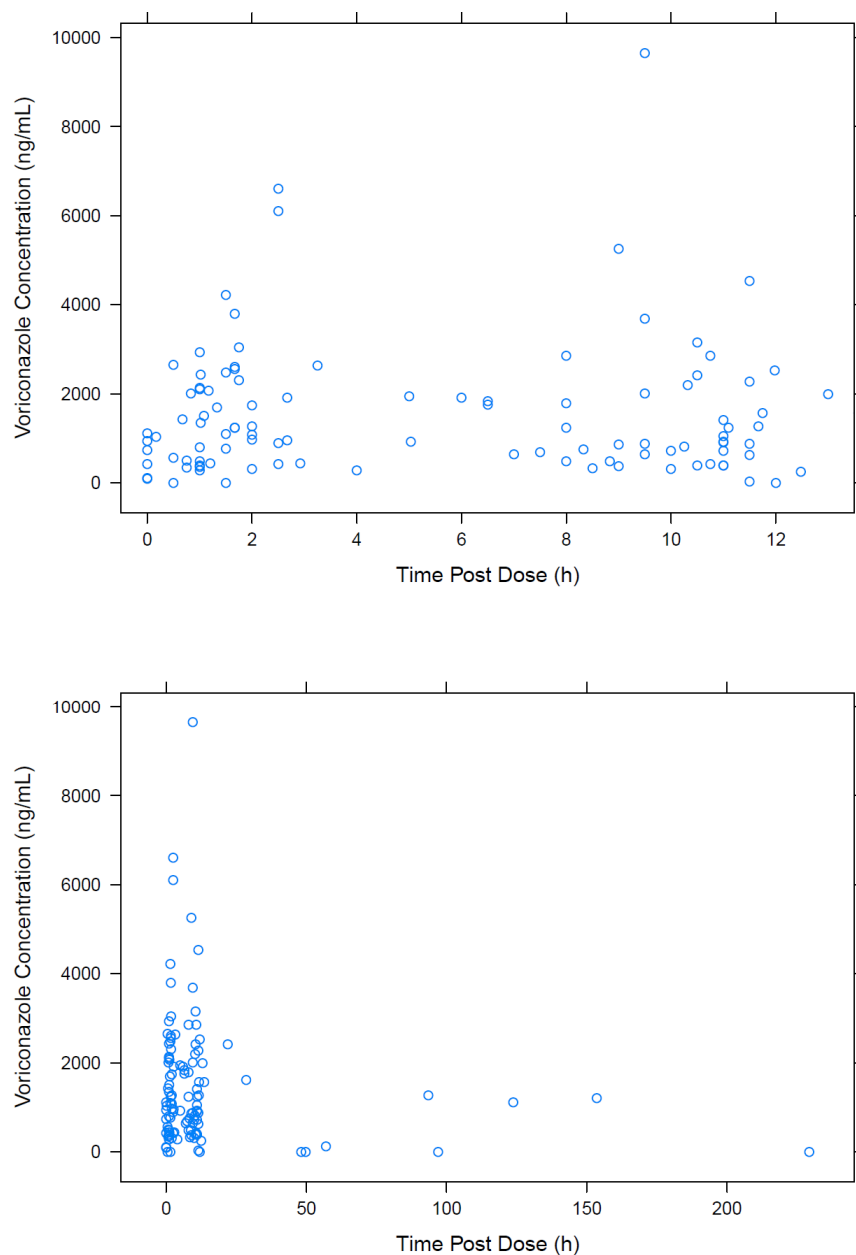
CYP = チトクロム P450, EM = extensive metabolizer (28 例), HEM = heterozygous extensive metabolizer (40 例), PM = poor metabolizer (18 例), BMT = bone marrow transplant (骨髄移植患者, CYP2C19 の遺伝子型が特定できない, 14 例)

2.7.2.2.2. 外国人患者を対象とした第 3 相予防投与試験（A1501073 試験）

外国人造血幹細胞移植（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 日に任意に採血した。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 日目以降に 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。

投与後 13.5 時間以内に血漿中濃度が得られた被験者および全被験者の血漿中ボリコナゾール濃度を Figure 2 に示す。

Figure 2. 外国人 HSCT 患者に第 1 日目にボリコナゾール 6 mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与した後、4 mg/kg を 12 時間ごとに静脈内投与および 200 mg を 12 時間ごとに経口投与したときの第 14 日目の血漿中ボリコナゾール濃度 (A1501073 試験)
(上図：投与後 13.5 時間以内に濃度データが得られた被験者、下図：全被験者)



引用：A1501073 試験 薬物動態解析報告書 (A1501073 試験 総括報告書 5.3.5.1.1) , Figure 1
HSCT = 造血幹細胞移植

115 例の被験者において第 14 日の血漿中ポリコナゾール濃度が評価可能であったが、治験薬投与後の任意な時間にこれらのサンプルを採取したことから、得られた濃度範囲は極めて広範に及んだ (Table 2)。

Table 2. 全血漿中ポリコナゾール濃度 (µg/mL) の集計 (n = 115)

最小値	25%点	中央値	平均値	75%点	最大値
0	0.459	1.08	1.46	2.01	9.66

引用：A1501073 試験 薬物動態解析報告書 (A1501073 試験 総括報告書 5.3.5.1.1)，Table 3

115 例から得られたサンプルのうち、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 (Table 3)。

Table 3. 血漿中ポリコナゾールのトラフ濃度 (µg/mL) の集計 (n = 33)

25%点	中央値	平均値	75%点
0.395	0.878	1.14	1.41

引用：A1501073 試験 薬物動態解析報告書 (A1501073 試験 総括報告書 5.3.5.1.1)，Table 4
トラフ濃度は、投与後 0 時間または投与後 10 時間から 13 時間の濃度と定義した

トラフ濃度が得られた 33 例のうち、22 例 (66.7%) が 0.5 µg/mL 以上、13 例 (39.4%) が 1 µg/mL 以上のトラフ濃度を示した。本治験から得たポリコナゾールの曝露量データは限られているものの、HSCT 予防投与患者例で確認した血漿中トラフ濃度の範囲は、ポリコナゾールを同様の用法・用量 (200 mg を 1 日 2 回経口投与) で健康被験者に投与したときと同様であった。例えば、外国人健康成人における薬物動態試験 (A1501092 試験) において、34 例の外国人健康被験者にポリコナゾール 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、トラフ濃度が 0.5 µg/mL を下回る被験者が 50%以上であると考えられる。本治験において、ポリコナゾール 200 mg を 1 日 2 回経口投与した 20 例のうち 7 例が 0.5 µg/mL を下回り、全体の 35%であった。

以上の結果から、限られた情報であるものの、HSCT 予防治療患者で認められたトラフ濃度範囲は、ポリコナゾールの同様の用法・用量を投与した健康被験者と大きな差はないと考えられた。

2.7.2.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1. 日本人と外国人の薬物動態の比較 (初回申請資料から再掲¹⁾)

2.7.2.3.1.1. 血漿中ポリコナゾール濃度推移

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 例の血漿中ポ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・身長共変量を考慮した際、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 (解析結果の詳細は、初回申請時 CTD2.7.2.3 項 (4) 1) 健康成人におけるポピュレーション PK 参照)。

¹ 用語、略語および単位は本申請の書式に合わせて改変

また、国内での承認申請に用いた臨床試験のうち、ポ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ポリコナゾールの薬物動態の記述統計による比較を経口剤と静注剤のそれぞれで実施した。

経口投与後の薬物動態の比較のために、国内試験である A1501022 試験と外国試験である A1501005 試験および A1501017 試験について、ポリコナゾール市販用錠剤を健康成人男性に1回200 mg を1日2回7日間反復経口投与（初日に1回400 mg を1日2回負荷投与後、2～6日目に1回200 mg を1日2回投与、7日目に1回200 mg を1日1回投与）したときの、反復投与7日目の空腹時投与の薬物動態パラメータを Table 4 に要約し、最高血漿中濃度（ C_{max} ）および投与間隔（12 時間）における AUC_{12} の分布を Figure 3 に示した。

A1501022 試験では被験者を CYP2C19 の遺伝子型別に組み入れたため、全体の被験者数に対する各遺伝子型の被験者数の割合は、日本人における各遺伝子型の発現頻度とは大きく異なった。このため、薬物動態の比較は遺伝子型ごとに行った。この結果、日本人における血漿中ポリコナゾールの薬物動態パラメータは、いずれの遺伝子型においても外国人での成績とよく似ていた。

Table 4. 日本人および外国人健康成人男性にポリコナゾール1回200 mg を1日2回反復経口投与したときの定常状態におけるポリコナゾールの薬物動態パラメータ平均値の比較

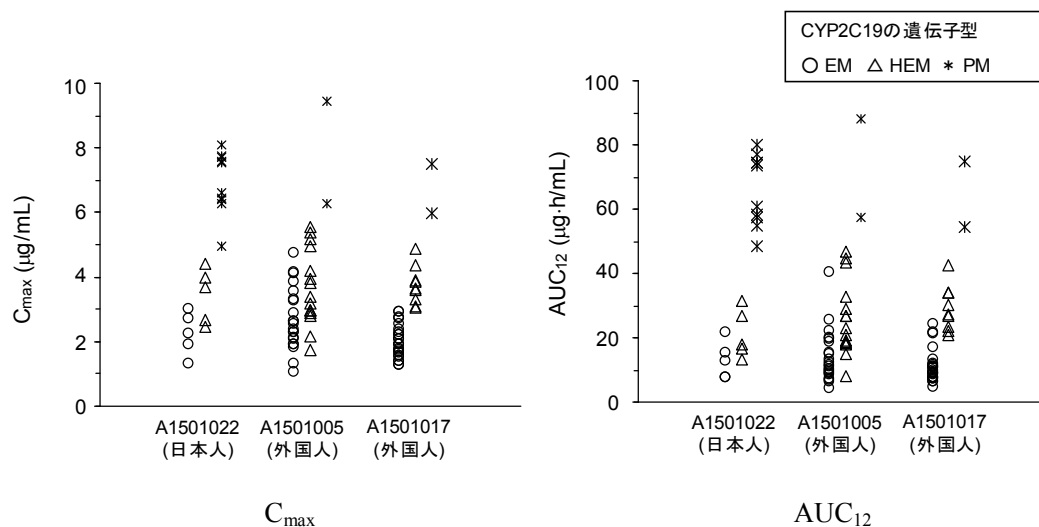
CYP2C19 遺伝子型	日本人 (A1501022 試験)			外国人 (A1501005 試験)			外国人 (A1501017 試験)		
	EM (n=5)	HEM (n=5)	PM (n=10)	EM (n=21)	HEM (n=15)	PM (n=2)	EM (n=25)	HEM (n=9)	PM (n=2)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.15 (30)	3.36 (24)	6.87 (14)	2.54 (36)	3.48 (32)	7.70 (NC)	1.95 (25)	3.70 (16)	6.70 (NC)
AUC_{12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	12.0 (45)	20.0 (37)	65.0 (17)	12.3 (58)	23.7 (44)	71.1 (NC)	10.1 (46)	28.3 (24)	64.0 (NC)
T_{max} (h)	1.40 (39)	1.60 (68)	1.55 (47)	1.07 (77)	1.17 (45)	1.00 (NC)	1.60 (47)	1.78 (32)	1.50 (NC)
体重 (kg)	58 (52-68)	66 (62-71)	61 (57-72)	76 (60-93)	79 (67-89)	84 (79-89)	73 (62-88)	74 (67-84)	72 (67-76)

n = 解析対象例数, NC = 算出せず,

AUC_{12} = 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度, T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間, CV = 変動係数, CYP = チトクロム P450, EM = extensive metabolizer, HEM = heterozygous extensive metabolizer, PM = poor metabolizer

C_{max} および AUC_{12} : 幾何平均値 (%CV), T_{max} : 算術平均値 (%CV), 体重: 算術平均値 (範囲)

Figure 3. 日本人および外国人健康成人男性にポリコナゾール 1 回 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態におけるポリコナゾールの $C_{\max}$ および AUC_{12} の分布



$C_{\max}$ = 最高血漿中濃度, AUC_{12} = 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積, CYP = チトクロム P450, EM = extensive metabolizer, HEM = heterozygous extensive metabolizer, PM = poor metabolizer

静脈内投与後の薬物動態の比較は, 国内試験である VRC-JP-97-501 試験と外国試験である 150-230 および 150-227 試験について行った。健康成人男性に 1 回 3 mg/kg または 4 mg/kg を, 1 日 2 回 7 日間または 10 日間反復経口投与 (初日に 1 回 6 mg/kg を 1 日 2 回負荷投与後, 2~10 日目に 1 回 3 mg/kg または 4 mg/kg を 1 日 2 回投与, ただし最終日は 1 回 3 mg/kg または 4 mg/kg を 1 日 1 回投与) したときの, 反復投与最終日 (7 日目または 10 日目) の薬物動態パラメータを Table 5 および Table 6 に要約し, 3 mg/kg および 4 mg/kg 投与時の $C_{\max}$ および AUC_{12} の分布をそれぞれ Figure 4 および Figure 5 に示した。静脈内投与後のデータについても薬物動態の比較を遺伝子型ごとに行ったところ, 日本人における血漿中ポリコナゾールの薬物動態パラメータは経口投与時の結果と同様に, いずれの遺伝子型においても外国人での成績とよく似ていた。

Table 5. 日本人および外国人健康成人男性にボリコナゾール 1 回 3 mg/kg を 1 日 2 回反復点滴静脈内投与したときの定常状態におけるボリコナゾールの薬物動態パラメータ平均値の比較

	日本人 (VRC-JP-97-501 試験) ^a			外国人 (150-230 試験) ^b			外国人 (150-227 試験) ^c		
CYP2C19 遺伝子型	EM (n=2)	HEM (n=2)	PM ^d (n=2)	EM (n=9)	HEM (n=5)	PM (n=0)	EM (n=1)	HEM (n=1)	PM (n=0)
C _{max} (μg/mL)	2.83 (NC)	3.86 (NC)	5.56 (NC)	2.81 (17)	3.39 (23)	–	3.13 (NC)	2.72 (NC)	–
AUC ₁₂ (μg·h/mL)	11.4 (NC)	28.8 (NC)	46.3 (NC)	11.2 (34)	20.5 (43)	–	8.41 (NC)	15.3 (NC)	–
T _{max} (h)	1.00 (NC)	1.00 (NC)	1.50 (NC)	1.08 (12)	1.05 (11)	–	1.00 (NC)	1.00 (NC)	–
体重 (kg)	61 (60-62)	65 (62-69)	53 (52-53)	80 (69-91)	77 (66-85)	–	79 –	73 –	–

n = 解析対象例数, NC = 算出せず, – = 該当せず

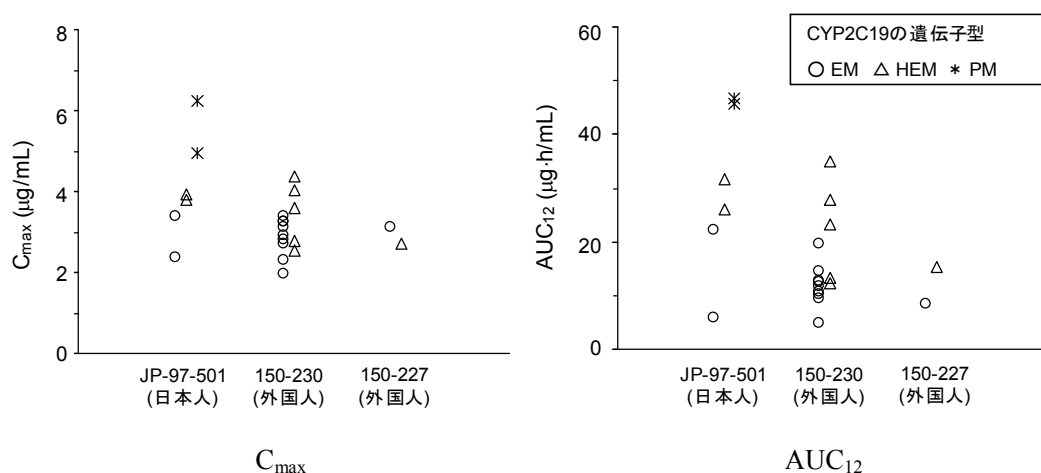
C_{max} = 最高血漿中濃度, AUC₁₂ = 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積, T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間, CV = 変動係数, CYP = チトクロム P450, EM = extensive metabolizer, HEM = heterozygous extensive metabolizer, PM = poor metabolizerC_{max} および AUC₁₂: 幾何平均値 (%CV), T_{max}: 算術平均値 (%CV), 体重: 算術平均値 (範囲)

a. 反復投与 10 日目の薬物動態パラメータ

b. 反復投与 7 日目の薬物動態パラメータ

c. 反復投与 10 日目の薬物動態パラメータ。CYP2C19 の遺伝子多型が判明している 2 例のデータのみ記載した。

d. 遺伝子解析で「PM または HEM」に分類された被験者を PM として平均値を算出した。

Figure 4. 日本人および外国人健康成人男性にボリコナゾール 1 回 3 mg/kg を 1 日 2 回反復点滴静脈内投与したときの定常状態におけるボリコナゾールの C_{max} および AUC₁₂ の分布C_{max} = 最高血漿中濃度, AUC₁₂ = 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積, CYP = チトクロム P450, EM = extensive metabolizer, HEM = heterozygous extensive metabolizer, PM = poor metabolizer

VRC-JP-97-501 および 150-227 試験は反復投与 10 日目の値, 150-230 試験は反復投与 7 日目の値を示した。

VRC-JP-97-501 試験では, 遺伝子解析で「PM または HEM」に分類された被験者を PM として示した。また, 150-227 試験に関しては, CYP2C19 の遺伝子多型が判明している 2 例のデータのみ記載した。

Table 6. 日本人および外国人健康成人男性にポリコナゾール 1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回反復点滴静脈内投与したときの定常状態におけるポリコナゾールの薬物動態パラメータ平均値の比較

CYP2C19 遺伝子型	日本人 (VRC-JP-97-501 試験) ^a			外国人 (150-230 試験) ^b		
	EM (n=2)	HEM (n=4)	PM (n=0)	EM (n=4)	HEM (n=2)	PM (n=1)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	4.53 (NC)	5.70 (32)	–	4.49 (31)	6.03 (NC)	9.09 (NC)
AUC_{12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	18.9 (NC)	37.3 (40)	–	19.7 (67)	40.8 (NC)	76.6 (NC)
T_{max} (h)	1.00 (NC)	1.00 (0)	–	0.94 (13)	1.13 (NC)	1.25 (NC)
体重 (kg)	62 (57-67)	58 (53-60)	–	74 (69-83)	73 (68-78)	69 –

n = 解析対象例数, NC = 算出せず, – = 該当せず

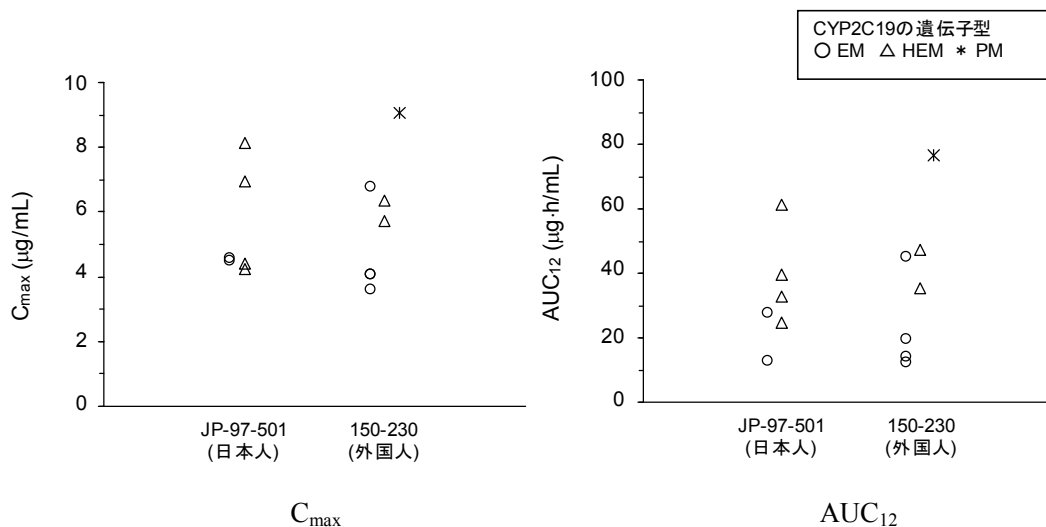
C_{max} = 最高血漿中濃度, AUC_{12} = 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積, T_{max} = 最高血漿中濃度到達時間, CV = 変動係数, CYP = チトクロム P450, EM = extensive metabolizer, HEM = heterozygous extensive metabolizer, PM = poor metabolizer

C_{max} および AUC_{12} : 幾何平均値 (%CV), T_{max} : 算術平均値 (%CV), 体重: 算術平均値 (範囲)

a. 反復投与 10 日目の薬物動態パラメータ

b. 反復投与 7 日目の薬物動態パラメータ

Figure 5. 日本人および外国人健康成人男性にポリコナゾール 1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回反復点滴静脈内投与したときの定常状態におけるポリコナゾールの C_{max} および AUC_{12} の分布



C_{max} = 最高血漿中濃度, AUC_{12} = 0 時間から 12 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積, CYP = チトクロム P450, EM = extensive metabolizer, HEM = heterozygous extensive metabolizer, PM = poor metabolizer
VRC-JP-97-501 試験は反復投与 10 日目の値, 150-230 試験は反復投与 7 日目の値を示した。

以上の結果から、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。

2.7.2.3.1.2. 分布

ポリコナゾールを健康成人男性に投与したときのポリコナゾールの血漿蛋白結合率は、日本人および外国人でそれぞれ47.8～62.7%(国内 VRC-JP-96-503 および VRC-JP-97-501 試験)および53.6～55.0% (外国 150-237 および 150-238 試験) とよく似ており、in vitro 試験におけるポリコナゾールの血漿蛋白結合率 58%とも一致した。

2.7.2.3.1.3. 代謝および排泄

ポリコナゾールを健康成人男性に反復経口投与したときの、定常状態におけるポリコナゾール投与後 1 時間の血漿中ポリコナゾール濃度に対する血漿中 UK-121,265 濃度の比の平均値は、日本人で 1.79 (EM 2.33, HEM 1.95, PM 0.40) (国内 VRC-JP-96-503 試験), 外国人で 1.89 (外国 150-220 試験) とほぼ同じであった。

日本人健康成人男性における反復投与時の定常状態における尿中代謝物 (未変化体であるポリコナゾールを含む) の割合を外国人健康成人男性のデータとともに Table 7 に示す。尿中のポリコナゾールおよび主要代謝物の割合は、日本人と外国人の間でほぼ一致した (国内 VRC-JP-96-503 および VRC-JP-97-501 試験, 外国 150-220 試験)。

Table 7. 日本人および外国人健康成人男性にポリコナゾールを反復投与したときの定常状態における尿中排泄率の比較 (VRC-JP-96-503 試験, VRC-JP-97-501 試験, 150-220 試験)

	ポリコナ ゾール 1 回 投与量	CYP2C19 遺伝子多型	N	ポリコナ ゾール	UK-121,265	UK-215,364 グルクロン 酸抱合体	ポリコナ ゾール グルクロン 酸抱合体
日本人	PO 200 mg	全体	5	1.1	16.2	11.4	1.1
		EM	2	0.7	17.8	15.4	0.5
		HEM	2	1.1	14.3	8.5	0.8
		PM	1	1.8	16.7	9.3	3.1
	IV 3 mg/kg	全体	6	1.1	11.2	6.9	0.9
		EM	2	0.8	11.0	6.1	0.2
		HEM	2	1.0	13.3	8.9	0.8
		PM ^a	2	1.6	9.3	5.8	1.6
外国人	200 mg または 3 mg/kg	全体	6	1.5	21.1	19.6	<1.0

N = 被験者数, PO = 経口投与, IV = 静脈内投与, CYP = チトクロム P450, EM = extensive metabolizer, HEM = heterozygous extensive metabolizer, PM = poor metabolizer

a. 遺伝子解析で「PM または HEM」に分類された被験者を PM として平均値を算出した。

2.7.2.3.2. 薬物相互作用

ポリコナゾールは、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。そこで、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日本と外国で同様に設定されている。

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ポリコナゾールの薬物相互作用試験では、シクロスポリンとポ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、タクロリムスとポ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（注射用ポリコナゾールおよびポリコナゾール錠国内添付文書参照）。これらの薬剤については、ポ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。

2.7.2.3.2.1. シクロスポリンとの薬物相互作用

ポリコナゾールが CYP3A4 の基質であるシクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響については、臨床試験の結果から、シクロスポリンの C_{max} は 1.1 倍、AUC は 1.7 倍に増加することが確認された。一方、シクロスポリンがポリコナゾールの薬物動態に及ぼす影響については、*in vitro* 薬物相互作用試験結果より、シクロスポリンのポリコナゾールへの阻害能を示す 50%阻害率 (IC_{50}) の値 ($IC_{50} > 100 \mu\text{mol/L}$, $120 \mu\text{g/mL}$) から影響を受けないことが推測されるが、臨床データを含め *in vivo* で確認されていない。そこで、臨床用量でシクロスポリンおよびポリコナゾールを併用したときのポリコナゾールの曝露量の変化について、Simcyp Population Based Simulator® (version 12.2) を用いてシミュレーションを実施し、*in vivo* での影響を検討した（5.3.2.2.1 項参照）。

シクロスポリン 600 mg を 1 日 2 回 6 日間経口投与およびポリコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 6 日間経口投与したときの血漿中ポリコナゾール濃度をシミュレーションにより推定した。ポリコナゾールは主に CYP2C19、CYP3A4 および CYP2C9 による代謝を受けることから、CYP3A4 を介する相互作用の寄与率は CYP2C19 の遺伝子型が PM の被験者で大きくなることが予想される。ポリコナゾールの薬物動態に及ぼすシクロスポリンの影響を、CYP2C19 の遺伝子型を問わない母集団と CYP2C19 の遺伝子型が PM の集団についてそれぞれ推定した。その結果、シクロスポリン併用時の非併用時に対するポリコナゾールの AUC 比 (90%信頼区間) は、それぞれ 1.10 (1.09-1.11) および 1.13 (1.12-1.14) であった。

シクロスポリンの用量には通常用量 150 mg の 4 倍量を用い、さらに CYP2C19 の遺伝子型が PM を対象とした、相互作用がより大きいと予測される条件下で推定された AUC 比 (90%信頼区間) が 1.13 (1.12-1.14) であったことから、ポリコナゾールの曝露量はシクロスポリンとの併用により臨床的に意味のある影響を受けないと予想された。

2.7.2.3.2.2. タクロリムスとの薬物相互作用

ポリコナゾールが CYP3A4 の基質であるタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響については、臨床試験の結果から、タクロリムスの C_{max} は 2.2 倍、AUC は 3.2 倍に増加することが確認された。一方、タクロリムスがポリコナゾールの薬物動態に及ぼす影響については、*in vitro* 薬物相互作用試験結果よりタクロリムスのポリコナゾールへの阻害能 ($IC_{50} = 19 \mu\text{mol/L}$, $15.3 \mu\text{g/mL}$) から影響を受けないことが推測されるが、臨床データを含め *in vivo* で確認されていない。そこで、臨床用量でタクロリムスおよびポリコナゾールを併用したときのポリコナゾールの曝露量の変化について、Simcyp Population Based Simulator® (version 12.2) を用いてシミュレーションを実施し、*in vivo* での影響を検討した（5.3.2.2.2 項参照）。

タクロリムス 0.2 mg/kg を 1 日 1 回 6 日間経口投与およびポリコナゾール 200 mg を 1 日 2 回 6 日間経口投与したときの血漿中ポリコナゾール濃度を、CYP2C19 の遺伝子型を問わない母集団と CYP2C19 の遺伝子型が PM の集団についてシミュレーションにより推定した。その結果、いずれの母集団についても、タクロリムス併用時および非併用時の血漿中ポリコナゾール濃度推移曲線はほぼ重なった。したがって、ポリコナゾールの曝露量はタクロリムスとの併用により影響を受けないと予想された。

2.7.2.4. 特別な試験

該当なし

2.7.2.5. 参考文献

- ¹ Wang G, Lei HP, Li Z, et al. The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. Eur J Clin Pharmacol 2009;65(3):281-5.
- ² Kubota T, Chiba K, Ishizaki T. Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. Clin Pharmacol Ther 1996;60(6):661-6.
- ³ Xie HG, Stein CM, Kim RB, et al. Allelic, genotypic and phenotypic distributions of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. Pharmacogenetics 1999;9(5):539-49.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	2
LIST OF FIGURES	3
2.7.3.1. 背景および概観.....	5
2.7.3.1.1. 臨床的有効性の背景	5
2.7.3.1.2. 臨床的有効性の主張に用いた試験の概観.....	5
2.7.3.1.3. 試験デザイン	6
2.7.3.1.4. 対象患者	6
2.7.3.1.5. 用法・用量	7
2.7.3.1.6. 有効性評価項目	7
2.7.3.1.7. 統計解析	9
2.7.3.1.7.1. 症例数の設定.....	9
2.7.3.1.7.1.1. A1501073 試験	9
2.7.3.1.7.1.2. A1501038 試験	9
2.7.3.1.7.2. 解析対象集団.....	9
2.7.3.1.7.2.1. A1501073 試験	9
2.7.3.1.7.2.2. A1501038 試験	9
2.7.3.1.7.3. 解析方法.....	10
2.7.3.1.7.3.1. A1501073 試験	10
2.7.3.1.7.3.2. A1501038 試験	10
2.7.3.2. 個々の試験結果の要約.....	10
2.7.3.2.1. A1501073 試験.....	10
2.7.3.2.2. A1501038 試験.....	11
2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析.....	11
2.7.3.3.1. 試験対象集団	12
2.7.3.3.1.1. A1501073 試験	12
2.7.3.3.1.2. A1501038 試験	15
2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討.....	18
2.7.3.3.2.1. A1501073 試験	18
2.7.3.3.2.1.1. 治験薬の曝露	18
2.7.3.3.2.1.2. 主要評価項目	19
2.7.3.3.2.1.3. 副次評価項目	20

2.7.3.3.2.1.4. その他の有効性評価項目	24
2.7.3.3.2.2. A1501038 試験	24
2.7.3.3.2.2.1. 治験薬の曝露	24
2.7.3.3.2.2.2. 主要評価項目	25
2.7.3.3.2.2.3. 副次評価項目	25
2.7.3.3.2.3. 国内第3相試験（A1501001 試験）の移植患者の部分集団解析	27
2.7.3.3.2.4. 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	28
2.7.3.3.2.5. 国内成人患者における予防投与の臨床使用実態	28
2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較	32
2.7.3.3.3.1. A1501073 試験	32
2.7.3.3.3.2. A1501038 試験	32
2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	33
2.7.3.4.1. 推奨用法・用量（案）	33
2.7.3.4.2. HSCT 患者における深在性真菌症予防に対する用法・用量の設定根拠	35
2.7.3.4.2.1. 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	36
2.7.3.4.2.2. 有効性に基づく用法・用量の設定根拠	37
2.7.3.4.2.3. 安全性に基づく用法・用量の設定根拠	37
2.7.3.4.2.4. 国内成人における予防投与の臨床使用実態	38
2.7.3.4.2.5. 投与終了時期の目安および投与期間	38
2.7.3.4.3. 小児に対する予防投与の適応	39
2.7.3.4.4. HSCT 患者に対する深在性真菌症の予防投与における用法・用量の結論	39
2.7.3.5. 効果の持続，耐薬性	40
2.7.3.6. 付録	40
2.7.3.7. 参考文献	41

LIST OF TABLES

Table 1.	ポリコナゾールの有効性を検討した臨床試験の一覧	6
Table 2.	有効性評価項目の概略：A1501073 試験，A1501038 試験	8
Table 3.	被験者の内訳（A1501073 試験）	13
Table 4.	基礎疾患，基礎疾患診断からの経過期間および幹細胞移植の型（安全性解析対象集団，A1501073 試験）	14
Table 5.	人口統計学的特性（安全性解析対象集団，A1501073 試験）	15

Table 6.	被験者の内訳（A1501038 試験）	16
Table 7.	基礎疾患，基礎疾患診断からの経過期間および幹細胞移植の型（安全性解析対象集団，A1501038 試験）	17
Table 8.	人口統計学的特性（安全性解析対象集団，A1501038 試験）	18
Table 9.	治験薬の投与日数（安全性解析対象集団，A1501073 試験）	18
Table 10.	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〕	19
Table 11.	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〕	20
Table 12.	予防成功の要約〔第 100 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〕	21
Table 13.	EORTC/MSG Worksheets に含まれた IFI の要約〔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〕	22
Table 14.	臨床試験データベースに含まれた IFI の要約〔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〕	22
Table 15.	第 100 日以前に予防投与日数が不足した被験者〔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〕	23
Table 16.	治験薬の投与日数（安全性解析対象集団，A1501038 試験）	25
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〕	25
Table 18.	最終診断名別総合効果有効率（FAS 集団，A1501001 試験）	28
Table 19.	ポリコナゾール予防投与に関する国内文献報告の要約	29
Table 20.	移植後 180 日における真菌感染予防の成功	39

LIST OF FIGURES

Figure 1.	過去に既往した IFI と同じ原因真菌による IFI の再発が発症した時期〔日数，MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く），A1501038 試験〕	26
Figure 2.	過去に既往した IFI とは異なる原因真菌による IFI の再発が発症した時期〔日数，MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く），A1501038 試験〕	27

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
AML	acute myeloid leukemia : 急性骨髄性白血病
AUC	area under the concentration-time curve : 血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	1 日 2 回
CI	confidence interval : 信頼区間
CML	chronic myeloid leukemia : 慢性骨髄性白血病
DRC	Data Review Committee : データレビュー委員会
EORTC/MSG	European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group
FAS	full analysis set : 最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice
GVHD	graft versus host disease : 移植片対宿主病
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation : 造血幹細胞移植
IFI	invasive fungal infection : 侵襲性真菌感染症
ITCZ	itraconazole : イトラコナゾール
ITT	intent-to-treat
IV	静脈内投与
MDS	myelodysplastic syndrome : 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
PD	pharmacodynamics : 薬力学
PK	pharmacokinetics : 薬物動態
PM	poor metabolizer
PO	経口投与
PP	per protocol
q12h	12 時間間隔
SD	standard deviation : 標準偏差
TAC	tacrolimus : タクロリムス
TDM	therapeutic dose monitoring
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication
VRCZ	voriconazole : ボリコナゾール

2.7.3.1. 背景および概観

2.7.3.1.1. 臨床的有効性の背景

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して強力な抗真菌活性を有しており、侵襲性アスペルギルス症などの深在性真菌症の治療薬として 116 カ国で承認され販売されている。また、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^{1, 2, 3}。

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⁴。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⁵。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造血幹細胞移植 (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、アスペルギルス症は 43% と最も多く認められた⁶。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、その中でアスペルギルス症の頻度は最も高いと報告されている⁷。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。

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%⁸, 90.9%⁹)、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⁹。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、医療ニーズは高いと考える。

以上のことから、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) データを中心とした臨床データパッケージを用いて「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の効能・効果を追加する一部変更承認申請を行った。

2.7.3.1.2. 臨床的有効性の主張に用いた試験の概観

本申請でボリコナゾールの有効性を検討した臨床試験の一覧を [Table 1](#) に示した。

Table 1. ポ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 = 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 (ポ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 2.7.3.3.2.3 項, 2.7.3.3.2.4 項および 2.7.3.3.2.5 項に詳細を示した。

2.7.3.1.3. 試験デザイン

A1501073 試験は, 同種 HSCT が必要な患者に対する IFI の一次予防としてポ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 の二次予防としてポ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 100～150 日まで継続した。

2.7.3.1.4. 対象患者

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, 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) の急性転化した患者で, 過去 6 ヶ月間の IFI 発症 (可能性例, 臨床診断例, 確定例) がないことが確認された患者とした。可能性例, 臨床診断例, 確定例の IFI の定義は European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses

Study Group (EORTC/MSG)による Updated: EORTC/MSG Consensus Revised definitions draft VI¹⁰に基づいた。

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。臨床診断例、確定例の IFI は EORTC/MSG が 2002 年に発表した定義¹¹を用いた。

2.7.3.1.5. 用法・用量

A1501073 試験では、第 0 日および第 1 日の負荷投与はボリコナゾールまたはイトラコナゾールを静脈内投与し、第 2 日から維持投与に切り替えた。ボリコナゾールの負荷投与量は 6 mg/kg を 12 時間ごとに 2 回投与した。維持投与の投与量として、静脈内投与の場合には 4 mg/kg を 1 日 2 回、経口投与の場合には体重 40 kg 以上の被験者に対して 200 mg を 1 日 2 回とし、体重 40 kg 未満の被験者に対しては 100 mg を 1 日 2 回投与した。ボリコナゾール錠を服用できない、または服用を好まない被験者に対しては、経口懸濁液を使用した。イトラコナゾールの静脈内負荷投与量は 200 mg を 1 日 2 回とした。維持投与におけるイトラコナゾールの主な製剤は内用液（200 mg 1 日 2 回、食事 1 時間前）であった。内用液を服用できないまたは服用を好まない被験者に対しては、イトラコナゾールカプセル（200 mg 1 日 2 回、食直後）を服用できることとし、1 回につき 5 日分（最大 14 日分）処方した。いずれの治験薬においても、粘膜炎、経口吸収に障害がある移植片対宿主病（GVHD）の被験者に対しては静脈内注射剤を使用した。

A1501038 試験では、治験薬として全被験者にボリコナゾールを投与した。静脈内投与の負荷投与は 6 mg/kg を 12 時間ごとに 2 回投与し、維持投与は 4 mg/kg を 12 時間ごとに投与した。体重 40 kg 以上の被験者では、経口投与の負荷投与は 400 mg を 12 時間ごとに 2 回投与し、維持投与は 200 mg を 12 時間ごとに投与した。体重 40 kg 未満の被験者では、経口投与の負荷投与は 200 mg を 12 時間ごとに 2 回投与し、維持投与は 100 mg を 12 時間ごとに投与した。負荷投与の終了後、治験責任医師の判断により、被験者の状態に応じて経口投与と静脈内投与を切り替えることを可能とした。

2.7.3.1.6. 有効性評価項目

評価資料 A1501073 試験および評価資料 A1501038 試験の有効性評価項目の概略を Table 2 に示した。

Table 2. 有効性評価項目の概略：A1501073 試験, A1501038 試験

	評価資料	評価資料
治験 No	A1501073	A1501038
主要評価項目	移植後 180 日の真菌感染予防の成功	移植後 12 ヶ月までの確定例または臨床診断例の IFI 発症率
副次評価項目	移植後 100 日の真菌感染予防の成功 ブレイクスルーIFI までの期間 ブレイクスルーIFI の発症率 移植後 180 日の生存 治験薬投与中止までの期間 移植後 1 年の生存	移植後 6 ヶ月までの確定例または臨床診断例の IFI 発症率 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 過去に既往した IFI と同じ原因真菌による IFI 再発までの期間 過去に既往した IFI とは異なる原因真菌による IFI 再発までの期間 移植後 6 ヶ月, 12 ヶ月での IFI 発症 (確定例または臨床診断例) がない被験者の生存率
その他の有効性評価項目	治験薬の投与期間 経験的治療の割合 他の全身性抗真菌薬の使用 治験薬投与中止の理由 被験者評価による治験薬の忍容性 医療資源の利用	なし

IFI = 侵襲性真菌感染症

なお、A1501073 試験の主要評価項目である移植後 180 日の真菌感染症の予防成功には以下の項目をすべて満たすこととした。

- 生存例であること
- ブレイクスルー確定例または臨床診断例の IFI がないこと
- 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 (イトラコナゾール群に無作為に割り付けられた被験者については、Visit 7 までのイトラコナゾールカプセル投与期間が 14 日間以下である。)

また、いずれの試験もデータレビュー委員会 (DRC) が設けられた。A1501073 試験の DRC は放射線科医 1 名と治験責任医師 5 名から構成された。治験中すべての真菌感染が疑われる被験者および死亡例の匿名化された資料 (レントゲン画像、真菌感染が疑われる被験者についてガラクトマンナン抗原試験結果および症例報告書のデータリスト、死亡例については重篤な有害事象報告書など) を評価し、確定例、臨床診断例の IFI であるか、および死亡例の死因を検証した。DRC は、これらの診断に関する治験責任医師の判定を覆す権限があり、データベース中の第 100 日または第 180 日の成功または不成功の判定を修正することも可能であった。

A1501038 試験の DRC は放射線科医 1 名、調整医師 1 名および治験責任医師 3 名から構成された。DRC は治験中すべての真菌感染が疑われる被験者の症例報告書、匿名化されたレントゲンおよび CT スキャンの資料を評価し、確定例、臨床診断例の IFI を決定した。

2.7.3.1.7. 統計解析

2.7.3.1.7.1. 症例数の設定

2.7.3.1.7.1.1. A1501073 試験

目標症例数は、有効性の主要評価項目である同種 HSCT 後 180 日の真菌感染症予防の成功に基づき設定した。

ボリコナゾールとイトラコナゾールの真の予防成功率の差を 5%～13%と仮定した。真の予防成功率をボリコナゾール群 50%、イトラコナゾール群 45%と仮定すると、事前に規定した-10%の非劣性マージンを用いて、ボリコナゾールのイトラコナゾールに対する非劣性の検証を 90%の検出力で行うために必要な症例数は各群 232 例であった。

また、各群 232 例の症例数では、真の予防成功率をボリコナゾール群 57%、イトラコナゾール群 44%と仮定すると、ボリコナゾールのイトラコナゾールに対する優越性の検証を 80%以上の検出力で行うことが可能であると考えられた。

以上より、適格例 464 例を確保するため、最大 500 例を登録することとした。

2.7.3.1.7.1.2. A1501038 試験

目標症例数は登録可能な症例数の予測に基づき設定した。56 例の症例数において IFI 発症率を 10%、20%、30%と仮定したときの 95%信頼区間 (CI) は、それぞれ $\pm 7.9\%$ 、 $\pm 10.5\%$ 、 $\pm 12.0\%$ であった。約 10%の被験者が評価不能となると仮定して 63 例を登録することとし、最大でも 70 例を超えないこととした。

予定の期間内に十分な数の適格例を確保することが困難であることが判明したが、目標とした 63 例を確保するための登録期間の延長は行わなかった。目標症例数は登録可能な症例数の予測に基づき設定されたものであり、統計学的な仮説に基づくものではないことから、実際の症例数が投与例 45 例に減少したことは評価に対する大きな影響は認められないと考えられた。

2.7.3.1.7.2. 解析対象集団

2.7.3.1.7.2.1. A1501073 試験

有効性の主要な解析集団は modified intent-to-treat (MITT) 集団とした。MITT 集団は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とした。

intent-to-treat (ITT) 集団は少なくとも 1 回治療薬を投与された被験者とした。per protocol (PP) 集団は MITT 集団の被験者のうち重大なプロトコル違反がない被験者とした。

2.7.3.1.7.2.2. A1501038 試験

有効性の主要な解析集団は MITT 集団とした。MITT 集団は ITT 集団のうち、DRC により IFI (確定例、臨床診断例) の既往が確認された被験者とした。ITT 集団は少なくとも 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とした。PP 集団は MITT 集団の被験者のうち重大なプロトコル違反がない被験者とした。

2.7.3.1.7.3. 解析方法

2.7.3.1.7.3.1. A1501073 試験

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、ボ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（ボリコナゾール群 - イトラコナゾール群）の両側 95% CI を求めた。

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、MITT 集団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（ボリコナゾール群 - 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、ボ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。主要評価項目のロジスティック回帰モデルによる解析も実施した。移植後 100 日における予防成功率も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。Time to Event 型の解析は Kaplan-Meier 法を用いた。

2.7.3.1.7.3.2. A1501038 試験

本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。主要解析では、MITT 集団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。Time to Event 型の解析は Kaplan-Meier 法を用いた。

2.7.3.2. 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1. A1501073 試験

本試験は 12 歳以上の性別を問わない同種 HSCT を受けた AML 患者、ALL 患者、MDS 患者、リンパ腫治療に失敗した患者、または CML の急性転化した患者を対象とした非盲検、無作為化、比較対照、多施設共同試験として実施した。

被験者はボリコナゾール群またはイトラコナゾール群に無作為に割り付けられた。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た。ボリコナゾールまたはイトラコナゾールは最短 100 日間、最長 180 日間投与された。全被験者はブレイクスルー IFI 発症までおよび 180 日間、中止理由にかかわらず追跡調査された。

534 例の被験者をスクリーニングし、そのうち 503 例を無作為化し、489 例（ボリコナゾール群 234 例、イトラコナゾール群 255 例）の被験者に少なくとも 1 回治験薬を投与した。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（ボリコナゾール群 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、有効性の解析対象はボリコナゾール群 223 例、イトラコナゾール群 239 例であった。

第 180 日の時点で真菌感染の予防が成功した被験者は、ボリコナゾール群 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は 15.4% (95% CI: 6.5%, 24.3%) であり、ボ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% (95% CI: 7.6%, 25.0%) であり、ボリコナゾール群が優れていた。95% CI の下限が -10% を上回っており、ボリコナゾールはイトラコナゾールに対して

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、ボ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。第 100 日の時点での予防成功率の群間差は、ボリコナゾールはイトラコナゾールに対して統計学的に有意であった（割り付け時の層別因子で調整した群間差：15.3%，95% CI：6.4%，24.1%）。

安全性は有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図を評価した。A1501073 試験で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。主な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、悪心の発現率はボ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、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。安全性の結果の詳細は 2.7.4 項に記載した。

2.7.3.2.2. A1501038 試験

本試験は 18 歳以上の性別を問わない同種 HSCT を受けた血液病の患者で、過去 12 ヶ月間に臨床診断例または確定例の IFI 発症が確認された患者を対象とした非盲検、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た。ボリコナゾールは最短 100 日間、最長 150 日間投与された。被験者は移植後 6 ヶ月および 12 ヶ月に追跡調査された。

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。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 例を有効性の解析から除外した。

MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）の完了例（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に IFI の評価を受けた被験者）では、予防投与開始から第 12 ヶ月の追跡調査来院までの IFI 発症率は 10.7%（3/28 例）であった。これらの 3 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 の被験者を除く）の全被験者における移植後の IFI 発症率は 7.5%（3/40 例）であった。アスペルギルス属による確定例または臨床診断例の IFI の既往歴があった 31 例では、治験期間中にアスペルギルス属による IFI は認められなかった。

安全性は有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図を評価した。A1501038 試験の有害事象の発現状況は免疫力が低下した癌患者に予想されるものであった。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。安全性の結果の詳細は 2.7.4 項に記載した。

2.7.3.3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では評価資料の A1501073 試験、評価資料の A1501038 試験の結果を示す。この 2 試験は主要評価項目および対象患者が異なるため、統合せずに個々の結果を示した。

また、上記の他に参考資料である国内第 3 相臨床試験（A1501001 試験）の移植患者の部分集団解析の結果を 2.7.3.3.2.3 項、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

まとめを [2.7.3.3.2.4](#) 項および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）を [2.7.3.3.2.5](#) 項に示した。

2.7.3.3.1. 試験対象集団

2.7.3.3.1.1. A1501073 試験

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 回治験薬を投与した。被験者は移植前処置（骨髄破壊的または骨髄非破壊的）およびドナーの適合度（適合/血縁または不適合/非血縁）により層別無作為化した。なお、英国医学総会は施設番号 1028 の治験責任医師が臨床研究を実施することを制限した。また、ファイザー社が施設監査を行ったところ、治験責任医師の過失行為が指摘された。そのため、当該施設の被験者 24 例（ポリコナゾール群 10 例、イトラコナゾール群 14 例）は全有効性評価項目の解析から除外したが、安全性解析にはこれらの被験者を含めた。さらに、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、本資料ではこの 3 例を有効性および安全性解析対象から除外した。

MITT 集団（施設番号 1028 および GCP 不適合例を除く）の被験者数はポリコナゾール群 223 例、イトラコナゾール群 239 例であった。PP 集団（施設番号 1028 および GCP 不適合例を除く）の被験者数はポリコナゾール群 184 例、イトラコナゾール群 197 例であった（[Table 3](#)）。

Table 3. 被験者の内訳（A1501073 試験）

	被験者数 (%)	
	ポリコナゾール	イトラコナゾール
スクリーニング例		534
無作為化例		503
無作為化例	243	260
投与例	234	255
完了例 ^a	176 (75.2)	175 (68.6)
中止例（第 180 日の来院まで） ^b	57 (24.4)	79 (31.0)
ITT	234 (100.0)	255 (100.0)
MITT	234 (100.0)	255 (100.0)
PP	195 (83.3)	213 (83.5)
有効性解析集団 ^c		
ITT（施設番号 1028 の被験者および GCP 不適 合例を除く）	223 (95.3)	239 (93.7)
MITT（施設番号 1028 の被験者および GCP 不 適合例を除く）	223 (95.3)	239 (93.7)
PP（施設番号 1028 の被験者および GCP 不適 合例を除く）	184 (78.6)	197 (77.3)
安全性解析対象集団 ^d	233 (99.6)	253 (99.2)
有害事象	233 (99.6)	253 (99.2)
臨床検査値 ^e	220 (94.0)	234 (91.8)

引用：総括報告書（A1501073 試験 5.3.5.1.1）Table 5, A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.1.1j, Table 13.1.1xj, Table 13.1.2j

ITT = intent-to-treat, MITT = modified intent-to-treat, PP = per protocol

- 施設番号1028の被験者（ポリコナゾール群の完了例7例，イトラコナゾール群の完了例9例）および医薬品医療機器総合機構によるGCP実地調査でGCP不適合となったイトラコナゾール群の完了例1例（10461021）を含む
- 施設番号1028の被験者（イトラコナゾール群の死亡による中止1例）を含む。安全性のみ評価された。医薬品医療機器総合機構によるGCP実地調査でGCP不適合となった3例（ポリコナゾール群1例，イトラコナゾール群2例）は除外した。
- 施設番号1028の被験者24例（ポリコナゾール群10例，イトラコナゾール群14例）および医薬品医療機器総合機構によるGCP実地調査でGCP不適合となった3例（ポリコナゾール群1例，イトラコナゾール群2例）は除外した。
- 医薬品医療機器総合機構によるGCP実地調査でGCP不適合となった3例（ポリコナゾール群1例，イトラコナゾール群2例）は除外した。
- 臨床検査値の解析はベースライン値と投与後の値がある被験者を含めた。

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。骨髓破壊的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。被験者背景（一次診断，経過期間，幹細胞移植の型）を Table 4 に示した。

Table 4. 基礎疾患，基礎疾患診断からの経過期間および幹細胞移植の型（安全性解析対象集団，A1501073 試験）

基礎疾患 ^a	ボリコナゾール N = 233	イトラコナゾール N = 253
ALL（例数）	42	43
最初の診断からの平均期間（年）	2.1	2.0
範囲	0.2～18.4	0.3～15.4
AML（例数）	102	118
最初の診断からの平均期間（年）	0.9	1.0
範囲	0.2～6.3	0.2～6.1
MDS（例数）	35	30
最初の診断からの平均期間（年）	1.5	1.3
範囲	0.3～8.8	0.2～6.0
リンパ腫 ^b （例数）	45	47
最初の診断からの平均期間（年）	3.2	4.1
範囲	0.0～13.8	0.1～17.6
CML 急性転化期	6	13
最初の診断からの平均期間（年）	1.1	1.5
範囲	0.3～3.6	0.2～7.4
移植の型 ^c		
骨髄	41 (17.6)	46 (18.2)
末梢血	177 (76.0)	194 (76.7)
臍帯血	15 (6.4)	13 (5.1)

引用：A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.2.2j, Table 13.13.1.1j

ALL = 急性リンパ性白血病，AML = 急性骨髄性白血病，MDS = 骨髄異形成症候群，CML = 慢性骨髄性白血病

a. プロトコールに規定されていない基礎疾患名が 5 例（ボリコナゾール群 3 例，イトラコナゾール群 2 例）に認められた。本表にはプロトコールに規定された基礎疾患名のみ記載した。

b. リンパ腫治療失敗（治療不成功）として分類

c. 被験者数 (%) %の分母は投与例数

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（Table 5）。安全性解析集団の男性の割合はボリコナゾール群 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ともにほぼ同様であった。

^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 5. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団，A1501073 試験）

人口統計学的特性	ポリコナゾール N = 233	イトラコナゾール N = 253
性別 (例数, %)		
男性	137 (58.8)	153 (60.5)
女性	96 (41.2)	100 (39.5)
年齢 (歳;例数, %)		
<18	9 (3.9)	11 (4.3)
18~44	105 (45.1)	117 (46.2)
45~64	104 (44.6)	115 (45.5)
≥65	15 (6.4)	10 (4.0)
平均値 (SD)	43.4 (14.3)	42.8 (14.5)
範囲	11~70	13~70
人種 (例数, %)		
白人	216 (92.7)	231 (91.3)
黒人	0	2 (0.8)
アジア人	2 (0.9)	3 (1.2)
その他	15 (6.4)	17 (6.7)
体重 (kg)		
平均値 (SD)	73.9 (16.5)	75.7 (17.3)
範囲	32.0~116.0	30.0~138.0
身長 (cm) ^a		
平均値 (SD)	169.9 (10.2)	170.5 (10.1)
範囲	135.0~195.0	142.0~203.0

引用：A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.2.1j

SD = 標準偏差

a. 身長のデータ数はポリコナゾール群 232 例，イトラコナゾール群 252 例

2.7.3.3.1.2. A1501038 試験

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。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 例を有効性の解析から除外した。

ITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）の被験者数は 43 例，MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）の被験者数は 40 例，PP 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）の被験者数は 32 例であった（Table 6）。

Table 6. 被験者の内訳 (A1501038 試験)

	ポリコナゾール 被験者数
スクリーニング例	46
割り付け例	45
投与例	45
完了例 (12 ヶ月の来院まで) ^{a, b}	29
中止例 (12 ヶ月の来院まで)	16
ITT	45
MITT	42
PP	34
有効性解析集団 ^c	
ITT (施設番号 1024 の被験者を除く)	43
MITT (施設番号 1024 の被験者を除く)	40
PP (施設番号 1024 の被験者を除く)	32
安全性解析集団	45

引用：総括報告書 (A1501038 試験 5.3.5.2.1) Table 2

ITT = intent-to-treat, MITT = modified intent-to-treat, PP = per protocol.

- a. 施設番号 1024 の被験者 2 例は安全性のみ評価された。
- b. 被験者 10131001 は完了したが、12 ヶ月の来院の後死亡した。
- c. 施設番号 1024 の被験者 2 例は安全性のみ評価された。

基礎疾患，診断からの経過期間および幹細胞移植の型を [Table 7](#) に示した。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。

Table 7. 基礎疾患，基礎疾患診断からの経過期間および幹細胞移植の型（安全性解析対象集団，A1501038 試験）

基礎疾患 ^a	ボリコナゾール N = 45
急性白血病（例数）	3
最初の診断からの平均期間（年）	2.9
範囲	0.3～7.7
ALL（例数）	7
最初の診断からの平均期間（年）	1.1
範囲	0.5～2.3
AML（例数）	31
最初の診断からの平均期間（年）	0.9
範囲	0.2～4.7
慢性リンパ性白血病（例数）	1
最初の診断からの平均期間（年）	3.3 ^a
範囲	3.3～3.3
菌状息肉症（例数）	1
最初の診断からの平均期間（年）	2.0 ^a
範囲	2.0～2.0
CML 急性転化期（例数）	2
最初の診断からの平均期間（年）	0.4
範囲	0.4～0.5
移植の型 ^b	
骨髄	6 (13.3)
末梢血	38 (84.4)
臍帯血	1 (2.2)

引用：総括報告書（A1501038 試験 5.3.5.2.1）Table 13.2.2, Table 13.13.4.1

N は投与例数。

最初の診断からの第 1 日までの期間（年）

ALL = 急性リンパ性白血病，AML = 急性骨髄性白血病，CML = 慢性骨髄性白血病

a. N=1 の場合は個々の値

b. 被験者数（%）。%の分母は投与例数。

人口統計学的特性を Table 8 に示した。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。

Table 8. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団，A1501038 試験）

人口統計学的特性	ポリコナゾール N = 45
性別（例数，％）	
男性	28 (62.2)
女性	17 (37.8)
年齢（歳；例数，％）	
< 18	0
18～44	18 (40.0)
45～64	22 (48.9)
≥ 65	5 (11.1)
平均値（SD）	48.4 (14.1)
範囲	22～72
人種（例数，％）	調査せず
体重（kg）	
平均値（SD）	73.4 (14.8)
範囲	53.0～120.0
身長（cm）	
平均値（SD）	172.5 (9.3)
範囲	157.0～194.0

引用：総括報告書（A1501038 試験 5.3.5.2.1）Table 5, Table 13.2.1
SD＝標準偏差

2.7.3.3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1. A1501073 試験

2.7.3.3.2.1.1. 治験薬の曝露

投与期間の中央値はポリコナゾール群で 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，ポリコナゾール群で 97 例，イトラコナゾール群で 94 例であった（Table 9）。

Table 9. 治験薬の投与日数（安全性解析対象集団，A1501073 試験）

	ポリコナゾール (N = 233)	イトラコナゾール (N = 253)
投与日数（日）		
≤1	3	0
2～14	26	34
15～28	26	47
29～90	50	69
91～180	97	94
181～364	31	9
≥365	0	0
投与期間の中央値〔範囲〕（日）	97.0 [1～258]	68.0 [3～223]

引用：A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.3.1.1j

2.7.3.3.2.1.2. 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、ボ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、ボリコナゾール群 109 例（48.9%）、イトラコナゾール群 80 例（33.5%）であった。予防成功率の群間差（両側 95% CI）は 15.4%（6.5%, 24.3%）でボリコナゾール群が優れていた（Table 10）。

Table 10. 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]

	ボリコナゾール N = 223	イトラコナゾール N = 239	割合の差 ^a ボリコナゾール-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%でボ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ボリコナゾールの優越性が示された（Table 11）。

Table 11. 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	イトラコ ナゾール	ポリコナ ゾール	イトラコ ナゾール	
	N = 223	N = 239			
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。

イトラコナゾールに対するポリコナゾールのオッズ比は，共変量に投与群，移植前処置，ドナーの適合度，国を含んだロジスティック回帰モデルより算出した。オッズ比は 1.99（95% CI：1.35, 2.94；p = 0.001）であった。第 180 日での予防成功のオッズ比は 1 を超えており，ポリコナゾールの予防成功のオッズはイトラコナゾールのオッズを上回ったことから，ポリコナゾールがイトラコナゾールより優れていることが示された。

2.7.3.3.2.1.3. 副次評価項目

2.7.3.3.2.1.3.1. 移植後 100 日の真菌感染予防の成功

第 100 日の真菌感染予防に成功した被験者数はポリコナゾール群 121 例（54.3%），イトラコナゾール群 96 例（40.2%）であった（Table 12）。割合の群間差（両側 95% CI）は 14.1%（5.1%, 23.1%）で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，予防成功率の群間差（両側 95% CI）は 15.3%（6.4%, 24.1%）でポリコナゾール群が優れていた。共変量に投与群，移植前処置，ドナーの適合度，国を含めたロジスティック回帰モデルで算出したオッズ比は移植後 180 日の結果と同様であった。第 100 日の予防成功のイトラコナゾールに対するポリコナゾールのオッズ比は 1.82（95% CI：1.24, 2.66；p = 0.002）であった。

Table 12. 予防成功の要約 [第 100 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 100 日の予防 成功被験者数(%)	121 (54.3%)	96 (40.2%)	14.1%
95% CI ^b			(5.1%, 23.1%)

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。

2.7.3.3.2.1.3.2. ブレイクスルーIFI

予防投与開始から第 180 日までのブレイクスルー確定例または臨床診断例の IFI の発症例は総計 8 例であった。IFI の判定は盲検化され, DRC により判定された。ブレイクスルーIFI はポリコナゾール群 3 例 (1.3%), イトラコナゾール群 5 例 (2.1%) に認められた。イトラコナゾール群の 1 例 (被験者 ID: 10561001) は, 第 14 日に治験薬投与を中止しており, 第 100 日より前に死亡したため, 症例報告書に IFI の評価を記載できず, 臨床試験データベースには IFI として記録されていない。ポリコナゾール群では治療によって発現 (治験薬投与中または治験薬投与中止後 7 日以内に発現したものと定義) したと考えられる確定例または臨床診断例の IFI は認められなかったが, イトラコナゾール群では治療によって発現したと考えられる IFI が 2 例に認められた。

確定例または臨床診断例 IFI 被験者について, その原因真菌および感染部位に関する情報を [Table 13](#) に要約した。

Table 13. EORTC/MSG Worksheets に含まれた IFI の要約 [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]

投与群 被験者 ID	検査結果	治療により発現 ^a	原因真菌	IFI 感染部位
ボリコナゾール				
10051002	臨床診断例	No	<i>Aspergillus fumigatus</i>	肺
10311001	確定例	No	<i>Candida krusei</i>	血液
10431008	確定例	No	<i>Candida parapsilosis</i>	血液
イトラコナゾール				
10181011	臨床診断例	Yes	<i>Aspergillus</i> species	肺
10311002	確定例	No	<i>Aspergillus fumigatus</i>	肺
10321026	臨床診断例	Yes	<i>Aspergillus</i> species	肺
10401003	臨床診断例	No	<i>Aspergillus</i> species	肺
10561001 ^b	臨床診断例	No	<i>Aspergillus fumigatus</i>	肺

引用：総括報告書（A1501073 試験 5.3.5.1.1）Table 15

IFI = 侵襲性真菌感染症, EORTC/MSG = European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group, MITT = modified intent-to-treat

a. 治療により発現した IFI とは、治験薬投与中または治療中止後 7 日以内に発現した症例

b. 第 14 日に治験薬投与を中止しており、第 100 日より前に死亡したため、症例報告書に IFI の評価を記載できず、臨床試験データベースには IFI として記録されていない。

被験者 10561001 以外の臨床試験データベースに IFI と記録されている 7 例について、ブレイクスルーIFI の結果の要約を Table 14 に示した。IFI 発症までの期間はイトラコナゾール群（平均 77.0 日）の方がボリコナゾール群（平均 119.0 日）より短かった。IFI の発症日は確定例または臨床診断例と記録された来院日の最も早い日とした。

Table 14. 臨床試験データベースに含まれた IFI の要約 [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]

	被験者数	
	ボリコナゾール N = 223	イトラコナゾール N = 239
確定例または臨床診断例のIFI被験者数(%)	3 (1.3%)	4 (1.7%)
IFI 発症までの日数		
平均(SD)	119.0 (28.58)	77.0 (77.08)
95% CI	(48.0%, 190.0%)	(0.0%, 199.6%)
中央値 (最小, 最大)	103.0 (102, 152)	60.5 (11, 176)

引用：A1501073試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.4.4.1xj

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。

IFI発症までの日数は臨床試験データベースでIFIと記録された情報から算出した。

IFI = 侵襲性真菌感染症, SD = 標準偏差

2.7.3.3.2.1.3.3. 移植後 180 日の死亡率

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）は、-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 ($p = 0.8875$)。なお、MITT (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く) のうち完了例を評価対象とすると、第 180 日での死亡はポリコナゾール群が 39 例 (17.7%) で、イトラコナゾール群が 43 例 (19.0%) であり、統計学的に意味のある差は認められなかった ($p = 0.652$)

2.7.3.3.2.1.3.4. 治験薬の投与中止

ポ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。中央値はポリコナゾール群が 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, $p = 0.0032$)。

ポリコナゾール群で予防投与日数が不足していた被験者数およびその割合は 103 例 (46.2%) であった (Table 15)。イトラコナゾール群で予防投与日数が不足していた被験者数およびその割合は 145 例 (60.7%) であり、割合の群間差は -14.5% (95% CI : -23.5%, -5.5% ; $p = 0.0016$) であった。

Table 15. 第100日以前に予防投与日数が不足した被験者 [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 ^c ポリコナゾール-イトラコナゾール
被験者数 (%) ^a	103 (46.2%)	145 (60.7%)	-14.5%
95% CI ^b			(-23.5%, -5.5%)
割合の差のp値			0.0016

引用 : A1501073試験追加解析 (5.3.5.1.2) Table 13.4.3.2x.j

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. 次の事項に該当した場合には本割合を算出する際の分子に含めた:

- 第 100 日の来院以前に、15 日間以上予防投与の服薬を忘れた、
- 第 100 日の来院以前に、予防投与の服薬が 86 日間に満たない、
- 第 100 日の来院以前に、イトラコナゾールカプセルを 15 日以上服用、(イトラコナゾールに割り付け)
- 既に治験から脱落し、第 100 日に来院しなかった

b. 割合の差の両側 95%CI を示した。

c. 割合は%で表示した。

ポリコナゾール群では予防投与日数を満たした被験者数は120例 (53.8%) であり、イトラコナゾール群の94例 (39.3%) と比較して多かった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数は両群で同様であった [ポリコナゾール群: 67 例 (30.0%) , イトラコナゾール群: 54 例 (22.6%)] が、イトラコナゾール群では不耐性という理由で投与中止となった患者が多かった [ポリコナゾール群: 15 例 (6.7%) , イトラコナゾール群: 52 例 (21.8%)] [A1501073 試験追加解析 (5.3.5.1.2) Table 13.4.8.1xj]。

イトラコナゾールに対するポリコナゾールのオッズ比は、共変量に投与群、移植前処置、ドナーの適合度、国を含んだロジスティック回帰モデルより算出した。オッズ比は 0.54 (95% CI: 0.37, 0.79; $p = 0.002$) であった。第 100 日までで予防投与日数が不足した被験者のオッズ比は 1 未満で

あり、ポリコナゾールはイトラコナゾールと比較してオッズが下回ったことから、予防投与日数が不足した被験者がより少ないことを示した。

2.7.3.3.2.1.3.5. 移植後 1 年の生存

移植後1年間（365日）でポリコナゾール群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（ポリコナゾール-イトラコナゾール）は-5.4%（95% CI:-13.6%, 2.8%, $p = 0.1964$ ）であった。

2.7.3.3.2.1.4. その他の有効性評価項目

2.7.3.3.2.1.4.1. 治験薬の投与期間、治験薬投与中止理由

[2.7.3.3.2.1.3.4](#) 参照。

2.7.3.3.2.1.4.2. 経験的治療の割合

経験的治療を受けた被験者総数は 203 例、ポリコナゾール群で 88 例（40.0%）、イトラコナゾール群で 113 例（48.1%）であった（割合の差：-8.1%； $p = 0.0814$ ）。経験的治療の定義は、ブレイクスルー確定例または臨床診断例の IFI を認めない被験者に対して第 1 回目の治験薬投与後に追加的な抗真菌薬（全身的または非全身的）を投与することとした。この算出に用いた IFI は臨床試験データベースを参照した。

2.7.3.3.2.1.4.3. 他の全身性抗真菌薬の使用

経験的または治療的な抗真菌薬療法を受けた被験者総数は 208 例（45.0%）であり、ポリコナゾール群で 91 例（40.8%）、イトラコナゾール群で 117 例（49.0%）であった（割合の差：-8.1%； $p = 0.0774$ ）であった。臨床試験データベースに記録されたブレイクスルー確定例または臨床診断例の IFI の被験者は、他の抗真菌薬により治療的薬物療法を受けたとして評価した。

2.7.3.3.2.1.4.4. 被験者評価による治験薬の忍容性

第 14 日に Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM)¹²により被験者の治療に対する満足度を調べた。このアンケート調査票は 14 項目で構成され、薬物療法に対する満足度（副作用、有効性の認知、利便性など）を測定するための、標準的、精神測定学的に妥当かつ有効な調査法である。第 14 日および第 14 日以降の最終観察時点での TSQM 平均スコアは、ポリコナゾール群はイトラコナゾール群に比べて 4 分野（副作用、有効性、利便性および全体的満足）すべてで好ましい結果を示し、有効性、利便性、全体的満足の分野において統計学的な有意差が認められた。

2.7.3.3.2.1.4.5. 医療資源の利用 (Use of health care resources)

入院患者の平均入院日数はポリコナゾール群が 54.1 日（95%CI：50.1 日，58.0 日）、イトラコナゾール群が 57.3 日（95%CI：52.6 日，62.0 日）であり、同様の結果であった。

2.7.3.3.2.2. A1501038 試験

2.7.3.3.2.2.1. 治験薬の曝露

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（[Table 16](#)）。

Table 16. 治験薬の投与日数（安全性解析対象集団， A1501038 試験）

	ポリコナゾール (N = 45)
投与日数（日）	
≤1	0
2～7	2
8～14	3
15～28	5
29～60	7
61～90	5
≥91	23
投与期間の中央値 [範囲]（日）	94.0 [5～180]

引用：総括報告書（A1501038 試験 5.3.5.2.1） Table 13.3.1

2.7.3.3.2.2.2. 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、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。

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]

ポリコナゾール N = 40	評価例数	確定例または臨床診断例の IFI 発症率(%)	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 (%)

2.7.3.3.2.2.3. 副次評価項目

2.7.3.3.2.2.3.1. 移植後 6 ヶ月までの確定例または臨床診断例の IFI 発症率

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。

2.7.3.3.2.2.3.2. 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

2.7.3.3.2.2.3.1 項に記載した結果と同じ結果であった。すなわち、32 例の評価例（完了例）の IFI 発症率は 9.4%（3/32 例）であった。

2.7.3.3.2.3.3. 移植後 6 ヶ月、12 ヶ月に確定例または臨床診断例の IFI 発症がない生存率

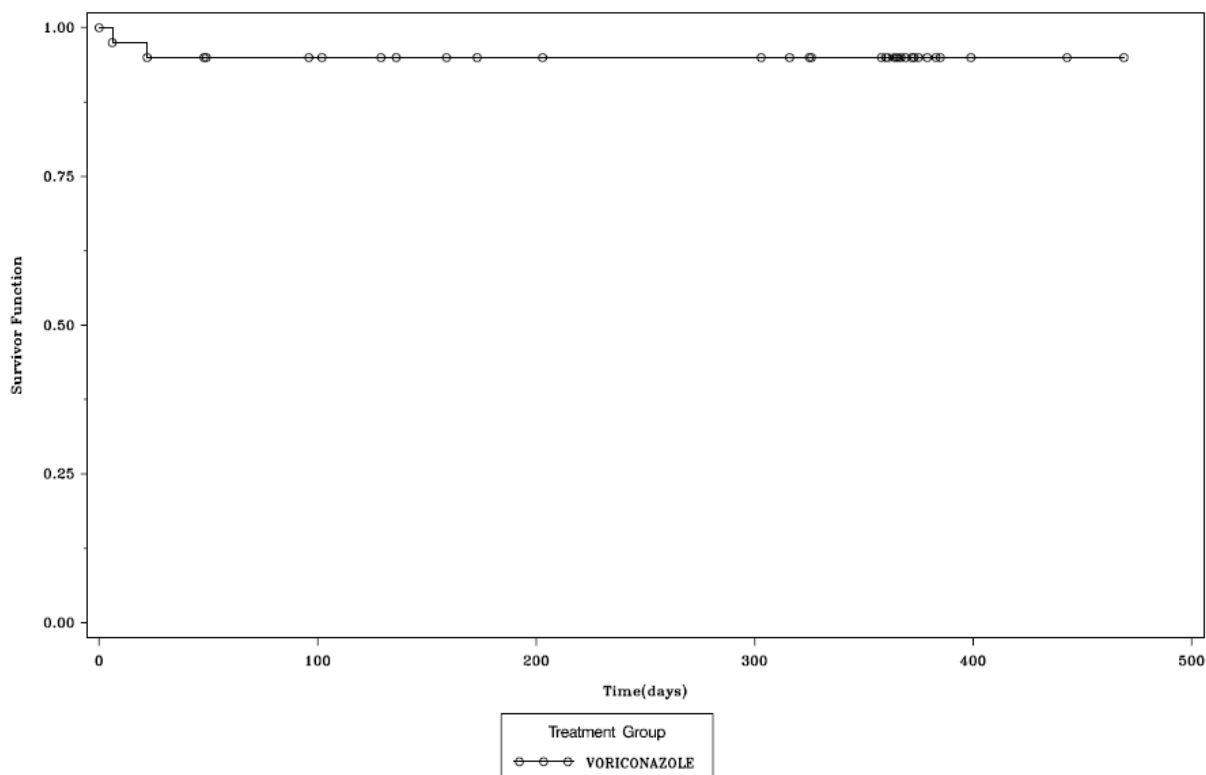
MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く、完了例）のうち、確定例または臨床診断例の IFI を発症せず生存している被験者の割合は、第 6 ヶ月の追跡調査来院時で 76.3%（29/38 例）、第 12 ヶ月の追跡調査来院時で 65.8%（25/38 例）であった。

2.7.3.3.2.3.4. IFI の再発が発症した時期

MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）の移植後の IFI 発症率は 7.5%（3/40 例）であった。培養データに基づくと、3 例の確定例または臨床診断例の IFI は移植後 3 日、16 日、66 日に発症した。IFI の原因真菌は *Candida albicans*、*Scedosporium prolificans* および接合菌であった。これらの IFI の 3 例中 2 例は過去の IFI の再発であった。

過去に既往した IFI と同じ原因真菌による IFI の再発が発症した時期を Figure 1 に、過去に既往した IFI とは異なる原因真菌による IFI の再発が発症した時期を Figure 2 に示した（Kaplan-Meier 法による生存曲線）。いずれの図も第 1 日目を予防投与開始日とした。

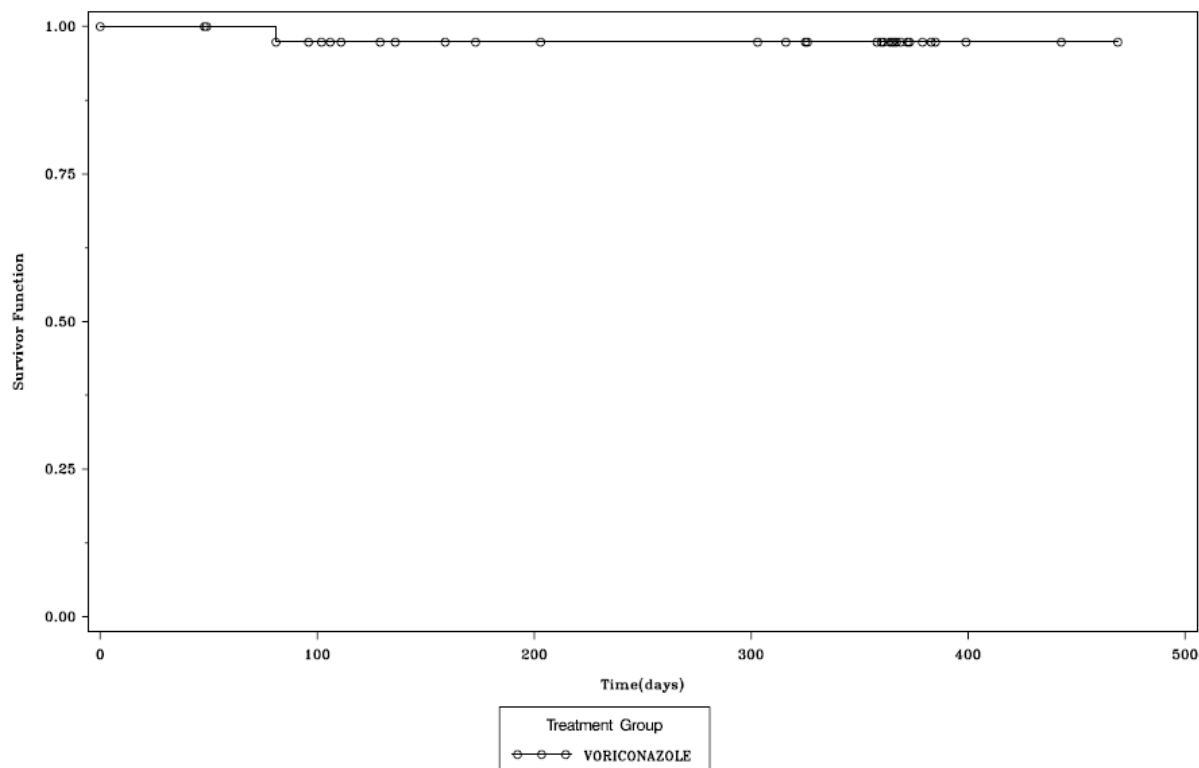
Figure 1. 過去に既往した IFI と同じ原因真菌による IFI の再発が発症した時期 [日数, MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）, A1501038 試験]



引用：総括報告書（A1501038 試験 5.3.5.2.1）Figure 14.1.2.x

MITT = modified intent-to-treat, ○ = 打ち切り

Figure 2. 過去に既往した IFI とは異なる原因真菌による IFI の再発が発症した時期 [日数, MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く), A1501038 試験]



引用：総括報告書 (A1501038 試験 5.3.5.2.1) Figure 14.1.3.x
MITT = modified intent-to-treat, ○ = 打ち切り

2.7.3.3.2.3. 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、今回の追加適応症の基礎疾患である HSCT が施行された被験者は 14 例含まれていた。日本人 HSCT 患者を対象としたボリコナゾール使用経験の貴重なデータであるため、この 14 例について部分集団解析を別途行い、その結果を以下に示した。

A1501001 試験における有効性の主要評価項目の評価の結果として、最大の解析対象集団 (FAS) における診断名 (DRC 判定) 別の総合効果を [Table 18](#) に示した。

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であった。さらに少数例の部分集団解析であることから、有効性の結果にばらつきがあるものの、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。

Table 18. 最終診断名別総合効果有効率（FAS 集団，A1501001 試験）

最終診断名 ^a		総合効果判定 ^a	有効	無効	判定 不能	有効率 (%)
アスペルギルス症	侵襲性肺アスペルギローマ		3	3	0	3/6 (50.0)
	播種性アスペルギルス症		0	1	0	0/1 (0.0)
	小計		3	4	0	3/7 (42.9)
カンジダ症	カンジダ血症		0	0	1	0/1 (0.0)
	小計		0	0	1	0/1 (0.0)
クリプトコックス症	クリプトコックス髄膜炎		1	0	0	1/1 (100.0)
	小計		1	0	0	1/1 (100.0)
その他	深在性真菌症疑い		1	0	3	1/4 (25.0)
	全身性フサリウム・ソラニ感染症		0	1	0	0/1 (0.0)
	小計		1	1	3	1/5 (20.0)
合計			5	5	4	5/14 (35.7)

引用：総括報告書（A1501001 試験）Table 5.2.3

FAS = 最大の解析対象集団，DRC = データレビュー委員会

a. 最終診断名及び総合効果判定は DRC 判定を用いた。

2.7.3.3.2.4. 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中から、ボリコナゾールの予防投与が施された 52 例のデータを 5.3.6.4 項に示した。

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を必要とする造血器疾患が大多数であり、AML が 20 例，ALL が 7 例，悪性リンパ腫が 5 例，多発性骨髄腫が 4 例，成人 T 細胞白血病が 3 例，MDS が 2 例，再生不良性貧血が 2 例，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が 2 例，その他〔急性白血病，ホジキンリンパ腫，非ホジキンリンパ腫，T 細胞リンパ芽球性リンパ腫，濾胞性リンパ腫，血球貪食症候群，高脂血症（既往歴：悪性リンパ腫）が各 1 例〕であった。

ボリコナゾールの投与経路は、経口投与のみの患者が 38 例，静注から経口へのスイッチ療法を受けた患者が 9 例，静脈投与のみの患者が 5 例であった。また，使用成績調査に用いられた平均投与量は，おおむね 150～200 mg/body，体重換算で 3～5 mg/kg であった。ボリコナゾールの予防投与期間の中央値（最小～最大）は 76.5 日（3～170 日）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。

2.7.3.3.2.5. 国内成人患者における予防投与の臨床使用実態

国内のボ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，近年複数の文献により報告されている（Table 19）。これらの文献から，ボ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，本邦においてもボ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。

Table 19. ボリコナゾール予防投与に関する国内文献報告の要約

著者, 公表年 文献No.	対象疾患, 症例数, 年齢	用法・用量, 投与期間(日), 併用薬	有効性	薬物動態 血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
Hayashi Y, et al 2013 ¹³	HSCT 後 GVHD 発症患者 16歳以上 66例 VRCZ:33例 ITCZ:33例	VRCZ (錠剤) 体重 40 kg 以上の患者: 1 回 200 mg を BID 食間 投与, 体重 40 kg 未満の患者: 1 回 100 mg を BID 食間投与 VRCZ (注射剤) 1 回 4 mg/kg を BID, IV ITCZ (内用液) 1 回 2.5 mg/kg を BID, 空腹時投与 ITCZ (注射剤) 1 日 1 回 200 mg を IV	投与開始後 60 日目における深 在性真菌症発症予防成功率 VRCZ: 29/33 (88%) ITCZ: 31/33 (94%) 群間差 -6.1%, 95%CI -20~7.7%	記載なし
森ら 2012 ¹⁴	急性白血病, MDS など, HSCT 後, 50 例 (男性 28 例, 女性 22 例, 24~74 歳)	真菌感染症予防に VRCZ: 初日 300 mg, BID, それ 以降 150~200 mg, BID を PO。内服継続困難時 4 mg/kg を BID, IV。 投与継続期間の中央値: 34 日 (範囲: 6~100 日)。	移植後 100 日の侵襲性真菌感染 症の予防成功率は 69.5%	VRCZ の血中濃度は低い傾 向にあり, VRCZ $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$ に達した のは約 1/3 程度であった。
山本ら 2009 ¹⁵	造血器疾患, 臍帯血ミニ移植患 者, 29 例 (男性 17 例, 女性 12 例, 22~82 歳)	用法・用量は添付文書に準じた。 投与期間の中央値: 32 日 (範囲: 0~279 日)	VRCZ 投与中の臨床診断例の 侵襲性真菌症は 29 例中 2 例 (6.9%) のみ。良好な予防効果。	Day -10: 2.27 (0.77~2.59) Day 0 (移植日): 0.89 (0.14~4.21) Day 10: 1.82 (0~7.18) Day 20: 1.23 (0~6.26) Day 30: 1.10 (0~3.28) Day 40: 1.48 (0.36~4.08)
Mori T, et al. 2012 ¹⁶	HSCT 後, 25 例 (男性 9 例, 女性 16 例, 19~62 歳)	侵襲性アスペルギルス症の治療および予防目 的で VRCZ は 200 mg を BID, TAC と同時に PO (中 央値: 移植後 41 日に投与開始)。	記載なし	TAC の濃度/用量比の中央 値は VRCZ 投与開始後に 172.8 から 537.5 (ng/mL)/(mg/kg) に上昇。
Masamoto Y, et al. 2011 ¹⁷	肺真菌症既往歴のある急性白血 病患者の二次予防投与, 15 例 (中央値: 50 歳)	真菌感染症の二次予防に VRCZ 200 mg, BID, PO 投与期間の中央値: 169 日 (範囲: 93~425 日)	侵襲性真菌症の再発率: 0/15 例	記載なし

Table 19. ボリコナゾール予防投与に関する国内文献報告の要約

著者, 公表年 文献No.	対象疾患, 症例数, 年齢	用法・用量, 投与期間(日), 併用薬	有効性	薬物動態 血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	
				平均濃度	患者数
Takagi S, et al. 2014 ¹⁸	フルダラビン処置臍帯血移植後 患者における侵襲性真菌症の一 次予防 20歳以上, VRCZ:52例	VRCZ: 100~200 mg POまたは3~4 mg/kg IVを q12h投与 負荷投与は実施せず VRCZの予防投与期間は平均132日(範囲: 1~769日)	移植後50例(移植前にVRCZ投 与を中止した2例を除いた)の 患者にVRCZを予防投与し, 第 71日に侵襲性アスペルギルス 症疑診患者臨床診断例 1例を 認めた。 侵襲性真菌症累積頻度は第180 日目で4.5%。 カンジダおよび接合菌による ブレイクスルー感染症は認め られなかった。	<1.0	8
				1.0~2.0	14
				2.0~3.0	11
				3.0~4.0	5
				4.0~5.5	1
				≥ 5.5	0
				血漿中平均VRCZ濃度が 1.0 $\mu\text{g/mL}$ 未満の患者は 8/39例(21%)であった。	

HSCT = 造血幹細胞移植, GVHD = 移植片対宿主病, VRCZ = ボリコナゾール, BID = 1日2回, ITCZ = イトラコナゾール, PO = 経口投与, IV = 静脈内投与, MDS = 骨髄異形成症候群, TAC = タクロリムス, q12h = 12時間間隔

2013 年に Hayashi らが報告した [平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「治療関連合併症を減少させて同種 HSCT 後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究」班] の研究では¹³, 日本人の HSCT 後に GVHD 発症患者に対するアゾール系抗真菌薬 (ポリコナゾール, イトラコナゾール) の予防投与の有用性が前向きに検討された。本研究では, 真菌感染症の臨床診断例または確定診断がされていない 16 歳以上の HSCT 患者を対象とし, GVHD 発症後にポリコナゾールあるいはイトラコナゾールを原則経口投与とし, 内服困難な場合には静注投与に変更可能とした。ポリコナゾールの用法・用量は, 国内添付文書に従った (ただし, 負荷投与は実施なし)。イトラコナゾール内用液の用法・用量は外国添付文書に従い, 静注投与は国内添付文書に従った (ただし, 負荷投与は実施なし)。投与期間は, 原則として投与後 60 日目まで投与を継続することとしたが, 深在性真菌症を発症した場合, 試験薬剤に起因すると思われる重篤な副作用が出現した場合, 患者の死亡, 患者の意思または主治医の判断による中止の場合は除外した。主要評価項目は, 投与後 60 日の深在性真菌症の予防成功率 (深在性真菌症を発症していない, 生存していること, 60 日目まで規定どおり投与継続していること) とした。

背景因子は, 両群ともほぼ同様で, 予防成功率も同様であった [ポリコナゾール群: 29/33 (88%), イトラコナゾール群: 31/33 (94%), 群間差: -6.1%, 95%CI: -20%, 7.7%]。イトラコナゾール群で深在性真菌症の発症および, 同意撤回による投与中止をそれぞれ 1 例に認めた。ポリコナゾール群では深在性真菌症の発症は認められなかったものの, AML による死亡, 血球減少, 心房粗動, カテーテル関連感染症のため 4 例が試験を中止した。いずれの薬剤も, GVHD 発症患者の深在性真菌症予防に有用と考えられた。

2012 年に公表された森らの研究では¹⁴, 日本人成人の同種 HSCT 患者における IFI に対する新規アゾール系抗真菌薬 (ポリコナゾール, イトラコナゾール: 無作為化比較ではないことから, 独立した研究として報告) の予防投与の有用性および薬物血中濃度モニタリングの意義を評価した結果が報告された。この報告でポリコナゾールについて, 真菌感染症の臨床診断例または確定診断がされていない 20 歳以上の HSCT 患者を対象とし, 移植日より 1 週間以上前から移植後 100 日目まで添付文書に従った投与方法 (原則, 経口投与) とした。主要評価項目は, 移植後 100 日における IFI の予防成功率とした。

49 例 (移植前にポリコナゾール投与継続が不能となった 1 例を除く) の移植後の投与継続期間の中央値 (最小～最大) は 34 (6～100) 日で, 移植後 100 日のポリコナゾールの IFI の予防成功率は 69.5%であり, ポリコナゾールは同種 HSCT 患者における IFI に対して良好な予防効果を有することが確認された。また, 各投与経路における血中濃度の中央値は, 点滴下 1.16 (<0.09～11.16) $\mu\text{g/mL}$ および内服下 1.61 (<0.09～7.82) $\mu\text{g/mL}$ で, 両者の血中濃度に明らかな有意差を認めなかった ($p=0.12$)。ポリコナゾールの血中濃度は主にチトクロム P450 により規定され, 剤形により血中濃度の差異を認めないことから, 患者のコンプライアンスにより移植後早期から内服薬の使用が可能である。臨床診断例 (*Aspergillus lentulus* による侵襲性アスペルギルス症) の発症を認めた 1 例のポリコナゾールの血中濃度は, 移植前は内服下で 0.71 $\mu\text{g/mL}$, 移植後 1 週間は点滴投与下で 1.81 $\mu\text{g/mL}$ といずれも低値を示したことから, 最大限の効果を発揮するためには定期的な血中濃度モニタリングが必要かつ重要であることが示唆された。

2009 年に報告された山本らの研究班 [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)] により, 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予防効果の検討結果が報告された¹⁵。この研究は, 臍帯血ミニ移植を施行された 16 歳以上の造血器疾患の患者 29 例に, ポリコナゾールが国内添付文書記載の用法・用量に準じて予防投与された臨床試験の有効性, 安全性, 薬物動態を検討した。ポリコナゾールの予防投与期間は, 移植前処置開始時期から投与を開始し, 免疫抑制剤が使用されている間もしくは移植後 100 日までとされ, 投与

期間の中央値が 32 日間（最大値 279 日間）であった。その結果、2 例のみに IFI ブレイクスルーをきたしたものの、全体としては良好な予防効果を示した。

2014 年に Takagi らが報告した臨床研究では、フルダラビン処置後臍帯血移植で侵襲性真菌症の前病歴のない 20 歳以上の 52 名の患者について、ボリコナゾールの一次予防の有効性、安全性および血中濃度を検討した¹⁸。移植前処置の開始時から、ボリコナゾールの用量は経口投与では 100~200 mg、静脈内投与では 3~4 mg/kg とし、これを 12 時間毎に投与した。ボリコナゾールの投与は臍帯血移植後、総 6884 患者入院日数であった。移植後ボリコナゾールの平均投与期間は 132 日（範囲：1~769 日）であり、移植後 60 日間を超えてボリコナゾールを予防投与された患者は 22 例（44%）であった。移植後 50 例の患者に対して VRCZ の予防投与を行い、第 71 日目に侵襲性アスペルギルス症臨床診断例 1 例を認めた。侵襲性真菌症の累積発現頻度は第 180 日目で 4.5%であった。カンジダおよび接合菌によるブレイクスルー感染症は認められなかった。40 例の患者から血漿中濃度を平均 4.5 時点（範囲：0~10 時点）測定し、患者ごとに平均値を算出した。血漿中の平均 VRCZ 濃度について、1.0 µg/mL 未満の患者は 8/39 例（21%）であった。

2.7.3.3.3. 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1. A1501073 試験

主要評価項目および主な副次評価項目について PP 集団（施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く、MITT 集団の被験者のうち重大なプロトコル違反がない被験者と定義）で解析したところ、MITT 集団（施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く）での結果と同様であった。

PP 集団（施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く）の主要評価項目の解析では、移植後 180 日の真菌感染の予防成功の割合の投与群間差は 16.1%（95% CI：6.3%，25.9%）であり、ボリコナゾール群の方が優れていた。無作為化割り付け時の層で調整した場合、割合の群間差は 17.2%（95% CI：7.6%，26.9%）でボリコナゾール群の方が優れた結果であり、ロジスティック回帰モデルによるイトラコナゾールに対するボリコナゾールのオッズ比は 2.05（95% CI: 1.34, 3.14；p = 0.001）であった。

PP 集団（施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く）の主な副次評価項目の解析も、同様の結果であった。移植後 100 日の真菌感染の予防成功の割合の投与群間差は 14.4%（95% CI：4.4%，24.3%）であり、ボリコナゾール群の方が優れていた。無作為化割り付け時の層で調整した場合、割合の群間差は 16.0%（95% CI：6.2%，25.7%）でボリコナゾール群の方が優れた結果であり、ロジスティック回帰モデルによるイトラコナゾールに対するボリコナゾールのオッズ比は 1.87（95% CI: 1.23, 2.84; p = 0.003）であった。

2.7.3.3.3.2. A1501038 試験

PP 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）の完了例では、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 発症率は 13.0%（3/23 例，95% CI：3%~34%）であった。ITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）では 10.3%（3/29 例，95% CI：2%~27%）であった。いずれの集団も MITT（施設番号 1024 の被験者を除く）と同様の結果であった。

2.7.3.4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1. 推奨用法・用量（案）

以下に、本剤における推奨用法・用量（案）および用法・用量に関連する使用上の注意（案）を記載する。「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の用法・用量（案）は、治療投与の用法・用量と同様である。なお、予防投与に関する記載の修正箇所は下線を付けて示した。

<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</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</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、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</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）	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</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）	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</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。

<ドライシロップ>

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</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、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</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）	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</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）	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</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。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（案）

(6)* 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、好中球数が 500 個/mm³ 以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。〔臨床試験において、180 日間を超えた投与の有効性及び安全性は確立されていない。〕

*:ドライシロップは (7)

2.7.3.4.2. HSCT 患者における深在性真菌症予防対する用法・用量の設定根拠

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、本申請では外国第 3 相予防投与試験（A1501073 試験）を主たる評価資料とした。併せて、外国第 3 相 2 次予防投与試験（A1501038 試験）、国内第 3 相臨床試験（A1501001 試験）の移植症例（14 例）、市販後使用成績調査の安全性データ（予防投与例：52 例など）および国内成人における予防投与の臨床使用実態として公表された文献を参考資料とし、推奨用法・用量（案）（2.7.3.4.1 項参照）について、以下に基づき設定した。

- ICH E5 ガイドラインに基づき、ポ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 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、外国データを主要評価成績として使用可能と考えた（2.7.3.4.2.1 項参照）。

- ボリコナゾールは、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% 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（2.7.3.4.2.2 項参照）。
- 安全性においては、HSCT 患者を対象とした外国試験（A1501073 試験および A1501038 試験）で、予防投与での安全性リスクは治療投与と比較して増大しなかった。本邦でも、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に対する予防投与（A1501096 試験）、HSCT 患者での治療投与（A1501001 試験の部分集団）、および市販後使用成績調査で報告された予防投与またはシクロスポリン・タクロリムス併用投与について検討したところ、安全性リスクは治療投与と比較して増大しないと考えた（2.7.3.4.2.3 項参照）。
- 国内成人における予防投与の臨床使用実態として公表された文献においても、良好な有効性および安全性が示されており、その用法・用量は本邦で承認された添付文書に準じたものであった（2.7.3.4.2.4 項参照）。

2.7.3.4.2.1. 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

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¹⁹、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、ボ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、ボ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。

2.7.3.4.2.2. 有効性に基づく用法・用量の設定根拠

外国第3相予防投与試験（A1501073試験）では移植後180日における予防成功の割合の群間差（ボリコナゾール群－イトラコナゾール群）の両側95%CIの下限が-10%を上回る場合に非劣性であることとした。また、95%CIの下限値が0より大きい場合、ボリコナゾールはイトラコナゾールに対して優越性を示したとした。予防の成功は、移植後180日において生存していること、ブレイクスルーIFIの発症を認めないこと、および最初の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・中断がないことと定義した。

主要評価項目である移植後180日で抗真菌薬による予防投与の成功例と判定された被験者数（割合）は、ボリコナゾール群で109/223例（48.9%）、イトラコナゾール群で80/239例（33.5%）であった。このように、2群間の予防成功率の差は15.4%（95%CI：6.5%～24.3%）であり、ボリコナゾール群の予防成功率はイトラコナゾール群に対し非劣性であることが認められた。また、95%CIの下限値が0より大きく、ボ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（2.7.3.3.2.1.2項参照）。

また、深在性真菌症の治療におけるボリコナゾールの有効性は、日本人成人において既に確認されている。ボリコナゾールの有効性に関する薬物動態・薬力学（PK-PD）パラメータはAUC/MIC¹⁹であり、ボリコナゾールの有効性はAUCに依存することから、死亡の危険性の高い深在性真菌症予防のためには、深在性真菌症の予防においても治療投与で有効性を発揮できる用量と同様の用量が必要と考える。

2.7.3.4.2.3. 安全性に基づく用法・用量の設定根拠

ボリコナゾールの日本人HSCT患者における安全性および忍容性を、評価資料である外国第3相予防投与試験（A1501073試験）および外国第3相2次予防試験（A1501038試験）に加え、参考資料である易感染状態の日本人小児患者を対象として実施した薬物動態試験（A1501096試験）、日本人深在性真菌症患者を対象として実施した第3相試験（A1501001試験）のうち14例のHSCT患者、および本邦で実施した使用成績調査のうち52例の予防投与症例から得られた安全性データより評価した。

外国第3相予防投与試験（A1501073試験）において、報告の多い有害事象（発熱、粘膜の炎症、下痢、悪心、嘔吐）は、ボリコナゾール群およびイトラコナゾール群ともに白血病またはその治療に関連しており、その発現頻度は33.5%～55.7%の範囲内で、ボリコナゾールの忍容性は良好であった。因果関係を否定できない有害事象については、ボリコナゾールにおいて肝機能障害および視覚障害の発現がより多く認められ、イトラコナゾールにおいては消化管障害がより多く認められ、それぞれの薬剤の既知の安全性プロファイルと同様の結果が示された（2.7.4.2.1.1.1項参照）。

外国第3相2次予防投与試験（A1501038試験）の安全性結果は、ほとんどの被験者が急性骨髄性白血病を基礎疾患として有していたことおよびHSCTの合併症を伴う状態を反映したものであった（2.7.4.2.1.1.2項参照）。

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）を対象に実施した薬物動態・安全性試験（A1501096試験）において認められた有害事象も、ボリコナゾールの既知の有害事象と同様に視覚や肝臓に関するものがほとんどであった（2.7.4.2.1.1.3項参照）。

国内第3相臨床試験（A1501001試験）の移植症例（14例）および市販後使用成績調査の安全性データ（予防投与例：52例）は、これまでのボリコナゾールの安全性プロファイルとは異なっておらず、ボリコナゾール投与において既に知られている視覚や肝臓に関する有害事象がほとんど

であった（2.7.4.2.1.1.4 項および 2.7.4.6.2.1.3 項参照）。また、市販後使用成績調査において 12 週間を超えてポリコナゾールを投与した 192 症例において、投与 12 週間を超えた時期に発現した副作用は 4 例 4 件認められたのみであり、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（2.7.4.6.2.1.1 項参照）。

市販後使用成績調査の中で、HSCT 患者で多く使用されポリコナゾールとの薬物相互作用があるタクロリムスおよびシクロスポリンの併用症例での有害事象を検討したところ、認められたものは、肝臓や腎臓に関するものであり、ポリコナゾール、タクロリムスおよびシクロスポリンいずれの薬剤でも発現する可能性のある有害事象であるが、添付文書において注意喚起されているように併用時には留意が必要であると考えた（2.7.4.6.2.1.2 項参照）。

本邦で公表された文献で報告された安全性データも、ポリコナゾールでこれまで知られているものと同様であり、上記の成績を支持するものとする（2.7.4.2.1.1.5 項参照）。

以上のことから、日本人の HSCT 患者に対してポリコナゾールを予防投与することによって、新たな有害事象や安全性リスクは生じないと考えられ、本邦においても外国と同様に、予防投与での安全性リスクは治療投与と比較して増大しないとする。

2.7.3.4.2.4. 国内成人における予防投与の臨床使用実態

Table 19 に示した文献 [13 (5.4.38) ~ 18 (5.4.43) 参照] のポリコナゾールの予防投与の用法・用量は、添付文書に準じたものであった [注射剤：成人には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。ポリコナゾール錠：成人（体重 40 kg 以上）にはポリコナゾールとして初日に 1 回 300 mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150 mg 又は 200 mg を 1 日 2 回食間投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400 mg を 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300 mg 1 日 2 回までとする]。一次予防としてポリコナゾールの投与期間の中央値（最小～最大）は、34 日 [（6～100 日），5.4.39 参照]¹⁴、32 日 [（0～279 日），5.4.40 参照]¹⁵、また、投与期間の平均値（最小～最大）は 132 日 [（1～769 日），5.4.43 参照]¹⁸であった。二次予防としてポリコナゾールの投与期間の中央値（最小～最大）は、169 日 [（93～425 日），5.4.42 参照]¹⁷であった。

2.7.3.4.2.5. 投与終了時期の目安および投与期間

A1501073 試験において、以下の基準に該当する被験者は、真菌感染症の発症リスクが持続することが予想されるため、第 100 日以降、免疫抑制剤中止または移植片対宿主病（GVHD）回復まで、治験薬予防投与を継続可能とした（移植後最長 180 日間）。

- プレドニゾロン（0.2 mg/kg 超）、OKT3（ムロモナブ- CD3）またはミコフェノール酸モフェチル、インフリキシマブ、daclizumab、Campath 1H（alemtuzumab）の投与を受けている。
- 抗胸腺細胞グロブリン（ATG）の投与を受けている、または第 100 日の前 4 週間以内に ATG の投与を受けた。
- 好中球減少（多形核好中球数 500/mm³ 未満）またはリンパ球減少（リンパ球絶対数 500/mm³ 未満）が認められる、または第 100 日の前 10 日以内（または第 100 日から第 180 日の間）に好中球減少またはリンパ球減少が認められた。
- GVHD または第 100 日以降の真菌感染症の発症リスクが持続すると予想されるような、その他の免疫抑制の原因が認められる。

ポリコナゾール群で 100 日以降投与を継続した症例（継続例：100 例）および 100 日で投与を終了した症例（終了例：18 例）の移植後 180 日における真菌感染予防の成功の有無について検討した。移植後 180 日に予防成功した患者の割合は、継続例および終了例で、それぞれ 91.0%および 100%であった（Table 20）。投与開始（移植前処理後）100 日で IFI 発症リスクが低い場合には、180 日においても予防失敗はなく、以下の通り「用法・用量に関連する使用上の注意」に投与終了の目安を記載する。

- 好中球数が 500 個/mm³ 以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了すること。

また、投与期間についても、A1501073 試験は 180 日を最大の投与期間として実施していることから、以下のとおり記載する。

- 臨床試験において、180 日を超えた投与の有効性及び安全性は確立されていない。

Table 20. 移植後 180 日における真菌感染予防の成功

		継続例	終了例
症例数		100*	18
予防成功		91 (91.0%)	18 (100%)
予防失敗		9 (9.0%)	0 (0%)
理由a	死亡	6 (6.0%)	0 (0%)
	ブレイクスルー	1 ** (1.0%)	0 (0%)
	真菌感染症		
	投与日数不足 (15日以上休薬)	7 (7.0%)	0 (0%)

a: 予防失敗理由は重複がある症例を含む

*:施設 1028 の症例を除いた、**:ブレイクスルーIFI 例は治験薬の投与中止後に発現した

2.7.3.4.3. 小児に対する予防投与の適応

本邦においては、小児の治療に対する適応は「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、現在、承認申請中である。当該承認申請においては、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、現在、本邦において承認申請中の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ものとする。

2.7.3.4.4. HSCT 患者に対する深在性真菌症の予防投与における用法・用量の結論

以上のことから、日本人においても、現在本邦で承認されている用法・用量で、外国予防試験での有効性と同様なものが期待でき、予防投与での安全性プロファイルは治療投与と大きな違いはなく、HSCT 患者への予防投与により安全性のリスクは増大しないと考えことから、推奨用法・用量（案）を 2.7.3.4.1 項のとおりを設定した。

2.7.3.5. 効果の持続，耐薬性

予防投与ではボリコナゾールの投与期間は患者の免疫状態によって異なる。予防投与では耐薬性は検討されなかった。

2.7.3.6. 付録

該当なし

2.7.3.7. 参考文献

- 1 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, 2-57.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 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.
- 10 Ascioglu S, Rex JH, De Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. Clin Infect Dis 2002;34:7-14. Updated: EORTC/MSG Consensus Revised definitions draft VI.
- 11 Ascioglu S, Rex JH, De Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. Clin Infect Dis 2002;34:7-14.
- 12 Atkinson M, Sinha A, Haas S, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. Health Qual Life Outcomes 2004;2:12.
- 13 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.

- 14 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.
- 15 山本 久史. 臍帯血ミニ移植患者におけるボ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 (2008 年) 年度 : 57-9.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 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.
- 19 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.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	3
2.7.4.1. 医薬品への曝露.....	7
2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	7
2.7.4.1.1.1. 安全性評価に用いた試験.....	7
2.7.4.1.1.2. 安全性の評価方法.....	8
2.7.4.1.1.2.1. 有害事象.....	8
2.7.4.1.1.2.2. 重篤な有害事象.....	8
2.7.4.1.1.2.3. 臨床検査値.....	9
2.7.4.1.1.2.4. バイタルサイン.....	9
2.7.4.1.1.2.5. 心電図.....	9
2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況.....	10
2.7.4.1.2.1. A1501073 試験.....	10
2.7.4.1.2.2. A1501038 試験.....	10
2.7.4.1.2.3. A1501096 試験.....	11
2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性.....	11
2.7.4.1.3.1. A1501073 試験.....	11
2.7.4.1.3.2. A1501038 試験.....	13
2.7.4.1.3.3. A1501096 試験.....	15
2.7.4.2. 有害事象.....	17
2.7.4.2.1. 有害事象の解析.....	17
2.7.4.2.1.1. 比較的良好とみられる有害事象.....	17
2.7.4.2.1.1.1. A1501073 試験.....	17
2.7.4.2.1.1.2. A1501038 試験.....	23
2.7.4.2.1.1.3. A1501096 試験.....	25
2.7.4.2.1.1.4. 国内第3相試験（A1501001 試験）の移植症例の部分集団解析.....	27
2.7.4.2.1.1.5. 国内成人患者における予防投与の臨床使用実態.....	28
2.7.4.2.1.2. 死亡.....	32
2.7.4.2.1.2.1. A1501073 試験.....	32
2.7.4.2.1.2.2. A1501038 試験.....	32
2.7.4.2.1.2.3. A1501096 試験.....	33

2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象.....	33
2.7.4.2.1.3.1. A1501073 試験.....	33
2.7.4.2.1.3.2. A1501038 試験.....	33
2.7.4.2.1.3.3. A1501096 試験.....	33
2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象.....	33
2.7.4.2.1.4.1. 1501073 試験.....	33
2.7.4.2.1.4.2. 1501038 試験.....	34
2.7.4.2.1.4.3. 1501096 試験.....	34
2.7.4.2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析.....	34
2.7.4.2.1.5.1. 肝障害（肝毒性）.....	35
2.7.4.2.1.5.2. QT 延長.....	45
2.7.4.2.1.5.3. 視覚障害.....	45
2.7.4.2.1.5.4. 光毒性.....	47
2.7.4.2.1.5.5. 末梢性ニューロパチー.....	47
2.7.4.2.1.5.6. 皮膚癌.....	48
2.7.4.2.1.5.7. 自殺関連事象.....	48
2.7.4.2.1.5.8. 間質性肺炎.....	48
2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明.....	48
2.7.4.3. 臨床検査値の評価.....	49
2.7.4.3.1. A1501073 試験.....	49
2.7.4.3.2. A1501038 試験.....	50
2.7.4.3.3. A1501096 試験.....	51
2.7.4.4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目.....	51
2.7.4.4.1. A1501073 試験.....	51
2.7.4.4.2. A1501038 試験.....	52
2.7.4.4.3. A1501096 試験.....	52
2.7.4.5. 特別な患者集団および状況下における安全性.....	54
2.7.4.5.1. 内因性要因.....	54
2.7.4.5.2. 外因性要因.....	54
2.7.4.5.3. 薬物相互作用.....	54
2.7.4.5.4. 妊娠および授乳時の使用.....	54
2.7.4.5.5. 過量投与.....	54

2.7.4.5.6. 薬物乱用	55
2.7.4.5.7. 離脱症状および反跳現象.....	55
2.7.4.5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害	55
2.7.4.6. 市販後データ	55
2.7.4.6.1. PSUR	55
2.7.4.6.2. 国内の市販後データ	56
2.7.4.6.2.1. 使用成績調査.....	56
2.7.4.6.2.1.1. 発現時期別安全性.....	57
2.7.4.6.2.1.2. 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	57
2.7.4.6.2.1.3. 予防投与に関するデータ	58
2.7.4.7. 付録.....	59
2.7.4.8. 参考文献.....	60

LIST OF TABLES

Table 1.	ポリコナゾールの安全性を検討した臨床試験の一覧	7
Table 2.	治験薬の投与日数（安全性解析対象集団， A1501073 試験）	10
Table 3.	治験薬の投与日数（安全性解析対象集団， A1501038 試験）	11
Table 4.	治験薬の投与日数（安全性解析対象集団， A1501096 試験）	11
Table 5.	基礎疾患，基礎疾患経過期間および幹細胞移植の型（安全性解析対象集団， A1501073 試験）	12
Table 6.	人口統計学的特性（安全性解析対象集団， A1501073 試験）	13
Table 7.	基礎疾患，基礎疾患からの経過期間および幹細胞移植の型（安全性解析対象集 団， A1501038 試験）	14
Table 8.	人口統計学的特性（安全性解析対象集団， A1501038 試験）	15
Table 9.	易感染状態（免疫不全）を引き起こす原因となった疾患または施術（安全性解 析対象集団， A1501096 試験）	16
Table 10.	人口統計学的特性（安全性解析対象集団， A1501096 試験）	17
Table 11.	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）	19
Table 12.	肝臓における GVHD の発症率（A1501073 試験）	20
Table 13.	因果関係を否定できない主な有害事象（いずれかの投与群で 2%以上， A1501073 試験）	22
Table 14.	因果関係を問わない主な有害事象（10%以上， A1501038 試験）	24

Table 15.	因果関係を否定できない主な有害事象（2 例以上， A1501038 試験）	25
Table 16.	因果関係を問わない主な有害事象（2 例以上， A1501096 試験）	26
Table 17.	因果関係を否定できない主な有害事象（2 例以上， A1501096 試験）	26
Table 18.	治験薬との因果関係を否定できない有害事象（A1501001 試験）	28
Table 19.	ポリコナゾール予防投与に関する国内文献報告の要約	29
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）	34
Table 21.	器官別大分類の肝胆道系障害に分類された有害事象（A1501073 試験）	36
Table 22.	高位グループ用語の肝胆道系検査に分類された有害事象（A1501073 試験）	37
Table 23.	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（A1501073 試験）	38
Table 24.	肝機能検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない， A1501073 試験）	39
Table 25.	被験者 10051013 の肝機能検査値（A1501073 試験）	40
Table 26.	器官別大分類の肝胆道系障害に分類された有害事象（A1501038 試験）	41
Table 27.	高位グループ用語の肝胆道系検査に分類された有害事象（A1501038 試験）	41
Table 28.	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（A1501038 試験）	42
Table 29.	肝機能検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない， A1501038 試験）	43
Table 30.	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（A1501096 試験）	44
Table 31.	肝機能検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない， A1501096 試験）	45
Table 32.	高位グループ用語の視覚障害に分類された有害事象（A1501073 試験）	46
Table 33.	眼障害に関する有害事象（A1501096 試験）	47
Table 34.	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有害事象 （A1501073 試験）	48
Table 35.	臨床検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない， A1501073 試験）	49
Table 36.	臨床検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない， A1501038 試験）	50
Table 37.	臨床検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない， A 1501096 試験）	51
Table 38.	治験薬との因果関係を否定できない心電図に関連する有害事象（A1501073 試験）	52
Table 39.	バイタルサインおよび体重のベースラインからの最大変化量（A1501096 試験）	53
Table 40.	補正 QT 間隔（A1501096 試験）	54
Table 41.	副作用発現症例.....	58

Table 42. 予防投与で発現した副作用.....	59
-----------------------------	----

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
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	1 日 2 回
CDS	Core Data Sheet : 企業中核データシート
CI	confidence interval : 信頼区間
CML	chronic myeloid leukemia : 慢性骨髄性白血病
COSTART	Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms
CYP	cytochrome P450 : チトクロム P450
EM	extensive metabolizer
EU-RMP	EU-Risk Management Plan : 欧州のリスクマネージメントプラン
GGT	γ -glutamyltransferase : γ -グルタミルトランスフェラーゼ
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
IFI	invasive fungal infection : 侵襲性真菌感染症
ITCZ	itraconazole : イトラコナゾール
IV	静脈内投与
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LLN	lower limit of normal : 正常基準値下限
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MDS	myelodysplastic syndrome : 骨髄異形成症候群
PM	poor metabolizer
PO	経口投与
PSUR	Periodic Safety Update Report : 定期的安全性最新報告
QTcB	Bazett の補正式による補正 QT 間隔
QTcF	Fridericia の補正式による補正 QT 間隔
q12h	12 時間間隔
RSI	reference safety information : 安全性参照情報
SD	standard deviation : 標準偏差
TAC	tacrolimus : タクロリムス
ULN	upper limit of normal : 正常基準値上限
UM	ultrapid metabolizer
VRCZ	voriconazole : ポリコナゾール

2.7.4.1. 医薬品への曝露

2.7.4.1.1. 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1. 安全性評価に用いた試験

本申請でポリコナゾールの安全性を検討した臨床試験の一覧を Table 1 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, 本資料ではこの 3 例を有効性および安全性解析対象から除外した。

Table 1. ポリコナゾールの安全性を検討した臨床試験の一覧

試験 No (開発相, 国内外の 別)	試験 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)	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 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。これらの試験で認められた重篤な有害事象は, 安全性データベースのデータに基づ

き、死亡は安全性データベースおよび臨床試験データベースのデータに基づき一覧表を作成し 2.7.4.7 項に示した。

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（2.7.4.2.1.1.4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、2.7.4.2.1.1.5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（2.7.4.6.2.1.1）、タクロリムスまたはシクロスポリン併用症例（2.7.4.6.2.1.2）、予防投与（2.7.4.6.2.1.3）〕も参考資料とした。

2.7.4.1.1.2. 安全性の評価方法

A1501073試験、A1501038試験およびA1501096試験の安全性解析対象集団はいずれも治験薬を投与されたすべての被験者を対象とした。主な安全性の評価項目は、有害事象、死亡、重篤な有害事象、有害事象による中止、臨床検査、バイタルサインおよび心電図であった。

2.7.4.1.1.2.1. 有害事象

有害事象は、治験薬が投与された被験者に認められたあらゆる好ましくない医療上の事象と定義し、重症度、治験薬との因果関係等の情報を収集した。因果関係の判定は治験責任医師が行い、「なし」「あり／不明」で判定し、「あり／不明」と判定された事象を治験薬との因果関係を否定できない有害事象として集計した。いずれの試験も重症度は、重度、中等度、軽度で評価した。

A1501073試験の有害事象の報告期間は、初回投与日から最終投与の7日後までとした。ただし、重篤な有害事象については文書による同意取得時から治験薬の最終投与の28日後とし、報告期間終了後であっても治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は報告することとした。

A1501038試験の有害事象の報告期間は、初回投与日から最終来院までとした。ただし、重篤な有害事象については文書による同意取得時から治験薬の最終投与の28日後とし、報告期間終了後であっても治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は報告することとした。

A1501096試験の有害事象の報告期間は、初回投与日から追跡期間（治験薬の最終投与日から30日間）までの間までとした。ただし、重篤な有害事象については文書による同意取得時から治験薬の最終投与の28日後または追跡期間中の来院日のいずれか遅い日とし、報告期間終了後であっても重篤な有害事象を治験責任医師が知り得た場合は速やかに報告することとした。

これらの有害事象は、治験責任医師が症例報告書に記載した有害事象名を基本語に読み替えて表記・集計した。基本語への読み替えには、A1501073試験は Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version12.0、A1501038試験は MedDRA version11.0 および A1501096試験は国内試験では MedDRA version16.0 を用いた。いずれの試験も MedDRA/J (ver.16.0) を用いて日本語に翻訳した。

2.7.4.1.1.2.2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、以下に該当するあらゆる好ましくない医療上のできごととした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（死亡の危険に直面したもの）
- 入院または入院期間の延長が必要となるもの

- 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの（通常の生活機能遂行能力を大きく損なうもの）
- 先天異常・先天性欠損を来すもの

A1501073 試験および A1501038 試験では、同種造血幹細胞移植（HSCT）を受けた患者を対象とした。被験者に発現する骨髄抑制は化学療法による移植前処置を受け、造血幹細胞を移植された患者に一般的に認められる予期された事象である。したがって、合併症を伴わない骨髄抑制は、治験に登録する全適格被験者にみられることが予期されたため、重篤な有害事象として報告しなかった。

2.7.4.1.1.2.3. 臨床検査値

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）を治験実施計画書にて規定した時点で実施し、評価基準より算出した臨床検査値異常を集計した。

検査値異常を有害事象として報告すべきか否かの判定基準は以下のとおりとした。

- 検査結果が症状を伴う場合
- 追加検査が必要な場合、または内科的・外科的治療が必要な場合
- 治験薬の投与量変更、治験中止の場合、もしくは臨床的に意味のある併用薬またはその他の治療を追加した場合
- 治験責任医師または治験依頼者が有害事象と判断した場合

単に再検査実施だけで、上述した基準のいずれにも該当しない場合は、有害事象とみなさないとした。検査エラーと判断される異常値は有害事象として報告する必要はないこととした。

2.7.4.1.1.2.4. バイタルサイン

A1501073 試験では血圧、脈拍数をすべての来院日で測定した。ベースライン値はスクリーニング時の値とした。

A1501038 試験では血圧、脈拍、体温、体重をすべての来院日で測定した。ベースライン値はスクリーニング時の値とした。

A1501096 試験では血圧、脈拍および体温をスクリーニング時、静脈内投与 1 日目（Day 1）の朝の投与開始直前、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。ベースライン値は投与直前の値とした。

2.7.4.1.1.2.5. 心電図

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。いずれの試験でも補正 QT 間隔で 500 msc を超えた場合または補正 QT 間隔がベースラインから 60 msc を超えて変化した場合はその被験者は治験を中止することとした。

A1501096 試験ではクリーニング時、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。

2.7.4.1.2. 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1. A1501073 試験

本試験の用法・用量は Table 1 に示した。移植片対宿主病 (GVHD) または粘膜炎のためボリコナゾールまたはイトラコナゾールの静脈内投与への切り替えが必要となった被験者では、クレアチニンクリアランスを測定し、クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上であることを必要とした。

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 (Table 2)。

Table 2. 治験薬の投与日数 (安全性解析対象集団, A1501073 試験)

	ボリコナゾール N = 233	イトラコナゾール N = 253
投与日数 (日)		
≤1	3	0
2~14	26	34
15~28	26	47
29~90	50	69
91~180	97	94
181~364	31	9
≥365	0	0
投与期間の中央値 [範囲] (日)	97.0 [1~258]	68.0 [3~223]

引用: A1501073 試験追加解析 (5.3.5.1.2) Table 13.3.1.1j

2.7.4.1.2.2. A1501038 試験

本試験の用法・用量は Table 1 に示した。負荷投与の終了後、治験責任医師の判断により、被験者の状態に応じて経口投与と静脈内投与を切り替えることを可能とした。

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 (Table 3)。

Table 3. 治験薬の投与日数（安全性解析対象集団，A1501038 試験）

	ポリコナゾール N = 45
投与日数（日）	
≤1	0
2～7	2
8～14	3
15～28	5
29～60	7
61～90	5
≥91	23
投与期間の中央値 [範囲]（日）	94.0 [5～180]

引用：総括報告書（A1501038 試験 5.3.5.2.1）Table 13.3.1

2.7.4.1.2.3. A1501096 試験

本試験の用法・用量は Table 1 に示した。

ポ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（Table 4）。

Table 4. 治験薬の投与日数（安全性解析対象集団，A1501096 試験）

	ポリコナゾール IV ^a N = 21	ポリコナゾール PO ^b N = 21	ポリコナゾール IV ^a およびPO ^b N = 21
投与日数（日）			
0	0	2	0
1～7	8	14	1
8～14	12	3	14
15～21	1	1	3
22～28	0	1	1
29～35	0	0	2
≥36	0	0	0
投与期間の中央値 [範囲]（日）	8.0 [7～21]	7.0 [0～23]	14.0 [7～33]

引用：総括報告書（A1501096 試験 5.3.3.2.1）Table 14.4.1

IV = 静脈内投与，PO = 経口投与

- 第 8 日目に経口投与へ切り替えることができない場合は，静脈内投与で最長 20 日間（第 20 日目）まで継続投与可能とした。
- 経口投与の 7 日目（第 14 日目）には朝のみ経口投与した。臨床的に投与継続が必要と判断される場合は，薬物動態評価期間を合わせて合計で最長 30 日間（第 30 日目）まで治験薬の投与を継続できるものとした。

2.7.4.1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

2.7.4.1.3.1. A1501073 試験

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，本資料ではこの 3 例を有効

性および安全性解析対象から除外した。534 例の被験者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 回治験薬を投与した。治験薬の投与を受けたすべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

基礎疾患、基礎疾患診断からの経過期間および幹細胞移植の型を Table 5 に示した。基礎疾患で最も多く報告されていた疾患は急性骨髄性白血病（AML、ポリコナゾール群 102 例、イトラコナゾール群 118 例）で、基礎疾患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ていた。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。骨髄破壊的処置を受けていた被験者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%）であった。

Table 5. 基礎疾患、基礎疾患経過期間および幹細胞移植の型（安全性解析対象集団, A1501073 試験）

基礎疾患 ^a	ポリコナゾール N = 233	イトラコナゾール N = 253
ALL（例数）	42	43
最初の診断からの平均期間（年）	2.1	2.0
範囲	0.2～18.4	0.3～15.4
AML（例数）	102	118
最初の診断からの平均期間（年）	0.9	1.0
範囲	0.2～6.3	0.2～6.1
MDS（例数）	35	30
最初の診断からの平均期間（年）	1.5	1.3
範囲	0.3～8.8	0.2～6.0
リンパ腫 ^b （例数）	45	47
最初の診断からの平均期間（年）	3.2	4.1
範囲	0.0～13.8	0.1～17.6
CML 急性転化期（例数）	6	13
最初の診断からの平均期間（年）	1.1	1.5
範囲	0.3～3.6	0.2～7.4
移植の型 ^c		
骨髄	41 (17.6)	46 (18.2)
末梢血	177 (76.0)	194 (76.7)
臍帯血	15 (6.4)	13 (5.1)

引用：A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.2.2j, Table 13.13.1.1j

ALL = 急性リンパ性白血病, AML = 急性骨髄性白血病, MDS = 骨髄異形成症候群, CML = 慢性骨髄性白血病

a. プロトコールに規定されていない基礎疾患が 5 例（ポリコナゾール群 3 例、イトラコナゾール群 2 例）に認められた。本表にはプロトコールに規定された基礎疾患名のみ記載した。

b. リンパ腫治療失敗（治療不成功）として分類。

c. 被験者数（%）、%の分母は投与例数。

人口統計学的特性を Table 6 に示した。両群の人口統計学的特性に注目すべき差は認められなかった。安全性解析対象集団の過半数が男性（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 歳であり，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（ポリコナゾール群 73.9 kg，イトラコナゾール群 75.7 kg）および平均身長（ポリコナゾール群 169.9 cm，イトラコナゾール群 170.5 cm）は両群で同様であった。

Table 6. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団，A1501073 試験）

人口統計学的特性	ポリコナゾール N = 233	イトラコナゾール N = 253
性別（例数，%）		
男性	137 (58.8)	153 (60.5)
女性	96 (41.2)	100 (39.5)
年齢（歳；例数，%）		
<18	9 (3.9)	11 (4.3)
18～44	105 (45.1)	117 (46.2)
45～64	104 (44.6)	115 (45.5)
≥65	15 (6.4)	10 (4.0)
平均値（SD）	43.4 (14.3)	42.8 (14.5)
範囲	11～70	13～70
人種（例数，%）		
白人	216 (92.7)	231 (91.3)
黒人	0	2 (0.8)
アジア人	2 (0.9)	3 (1.2)
その他	15 (6.4)	17 (6.7)
体重（kg）		
平均値（SD）	73.9 (16.5)	75.7 (17.3)
範囲	32.0～116.0	30.0～138.0
身長（cm） ^a		
平均値（SD）	169.9 (10.2)	170.5 (10.1)
範囲	135.0～195.0	142.0～203.0

引用：A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.2.1j

SD = 標準偏差

a. 身長のデータ数はポリコナゾール群 232 例，イトラコナゾール群 252 例。

2.7.4.1.3.2. A1501038 試験

A1501038 試験では，46 例の被験者をスクリーニングし，スクリーニングを完了した 45 例に治験薬を投与した。

基礎疾患，基礎疾患診断からの経過期間および幹細胞移植の型を Table 7 に示した。一次診断で最も多く報告されていた疾患は AML（31 例）であった。急性白血病〔急性白血病，急性リンパ性白血病（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，骨髓型移植は 6 例（13.3%），臍帯血

^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。

型移植は 1 例 (2.2%) 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。すべての被験者を安全性解析対象集団に含めた。

Table 7. 基礎疾患, 基礎疾患からの経過期間および幹細胞移植の型 (安全性解析対象集団, A1501038 試験)

基礎疾患	ポリコナゾール N = 45
急性白血病 (例数)	3
最初の診断からの平均期間 (年)	2.9
範囲	0.3~7.7
ALL (例数)	7
最初の診断からの平均期間 (年)	1.1
範囲	0.5~2.3
AML (例数)	31
最初の診断からの平均期間 (年)	0.9
範囲	0.2~4.7
慢性リンパ性白血病 (例数)	1
最初の診断からの平均期間 (年)	3.3 ^a
範囲	3.3~3.3
菌状息肉症 (例数)	1
最初の診断からの平均期間 (年)	2.0 ^a
範囲	2.0~2.0
CML 急性転化期 (例数)	2
最初の診断からの平均期間 (年)	0.4
範囲	0.4~0.5
移植の型 ^b	
骨髄	6 (13.3)
末梢血	38 (84.4)
臍帯血	1 (2.2)

引用: 総括報告書 (A1501038 試験 5.3.5.2.1) Table 13.2.2, Table 13.13.4.1

最初の診断からの第 1 日までの期間 (年)

ALL = 急性リンパ性白血病, AML = 急性骨髄性白血病, CML = 慢性骨髄性白血病

a. N = 1 の場合は個々の値。

b. 被験者数 (%), % の分母は投与例数。

人口統計学的特性を Table 8 に示した。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。

Table 8. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団，A1501038 試験）

人口統計学的特性	ボリコナゾール N = 45
性別（例数，％）	
男性	28 (62.2)
女性	17 (37.8)
年齢（歳；例数，％）	
< 18	0
18～44	18 (40.0)
45～64	22 (48.9)
≥ 65	5 (11.1)
平均値（SD）	48.4 (14.1)
範囲	22～72
人種（例数，％）	調査せず ^a
体重（kg）	
平均値（SD）	73.4 (14.8)
範囲	53.0～120.0
身長（cm）	
平均値（SD）	172.5 (9.3)
範囲	157.0～194.0

引用：総括報告書（A1501038 試験 5.3.5.2.1）Table 5

SD = 標準偏差

2.7.4.1.3.3. A1501096 試験

易感染状態（免疫不全）を引き起こす原因となった疾患または施術は，ALL（8 例，38.1%），AML（7 例，33.3%），ユーイング肉腫（2 例，9.5%），神経芽腫，骨肉腫，骨髄移植および幹細胞移植（各 1 例，4.8%）であった（Table 9）。

Table 9. 易感染状態（免疫不全）を引き起こす原因となった疾患または施術（安全性解析対象集団，A1501096 試験）

	ボリコナゾール N = 21
ALL（例数）	8
最初の診断から第1日目までの平均期間（月）	4.4
範囲	1.1～7.5
AML（例数）	7
最初の診断から第1日目までの平均期間（月）	3
範囲	0.5～5.6
ユーイング肉腫（例数）	2
最初の診断から第1日目までの平均期間（月）	6
範囲	5.9～6.0
神経芽腫（例数）	1
最初の診断から第1日目までの平均期間（月）	1.5 ^a
範囲	1.5～1.5
骨肉腫（例数）	1
最初の診断から第1日目までの平均期間（月）	11.3 ^a
範囲	11.3～11.3
骨髄移植（例数）	1
最初の診断から第1日目までの平均期間（月）	0 ^a
範囲	0～0
幹細胞移植（例数）	1
最初の診断から第1日目までの平均期間（月）	0.1 ^a
範囲	0.1～0.1

引用：総括報告書（A1501096 試験 5.3.3.2.1）Table 14.1.2.2.1

ALL = 急性リンパ性白血病，AML = 急性骨髄性白血病

a. N = 1 の場合は個々の値。

人口統計学的特性を Table 10 に示した。安全性解析対象集団の 21 例のうち、男性は 9 例（42.9%），女性は 12 例（57.1%）であった。全例がアジア人（日本人）であった。年齢別では 2 歳以上 12 歳未満が 71.4%（15/21 例），12 歳以上 15 歳未満が 28.6%（6/21 例）であり，平均年齢は 9.2 歳（範囲：3～14 歳）であった。平均体重は 30.4 kg（範囲：11.5～55.2 kg），平均身長は 132.3cm であった。ボリコナゾールは主にチトクロム P450（CYP）2C19 によって代謝される。CYP2C19 の遺伝子型には ultrarapid metabolizer（UM），extensive metabolizer（EM），heterozygous extensive metabolizer（HEM）および poor metabolizer（PM）があり，ボリコナゾールの代謝経路におけるこの遺伝子多型がボリコナゾールの血漿中濃度のバラツキの要因になると考えられている。そのため，被験者の遺伝子多型の解析を行った。CYP2C19 の遺伝子型は，EM が 9 例（42.9%），HEM が 10 例（47.6%），PM が 2 例（9.5%）であった。UM の被験者はいなかった。

Table 10. 人口統計学的特性（安全性解析対象集団， A1501096 試験）

人口統計学的特性	ボリコナゾール N = 21
性別（例数， %）	
男性	9 (42.9)
女性	12 (57.1)
年齢（歳；例数， %）	
2～6	5 (23.8)
7～11	10 (47.6)
12～14	6 (28.6)
平均値（SD）	9.2 (3.4)
範囲	3～14
人種（例数， %）	
アジア人（日本人）	21 (100.0)
体重（kg）	
平均値（SD）	30.4 (12.7)
範囲	11.5～55.2
Body Mass Index（kg/m ² ）	
平均値（SD）	16.6 (3.0)
範囲	11.9～22.9
身長（cm）	
平均値（SD）	132.3 (22.6)
範囲	89.0～166.1
CYP2C19の遺伝子型（例数， %）	
UM	0
EM	9 (42.9)
HEM	10 (47.6)
PM	2 (9.5)

引用：総括報告書（A1501096 試験 5.3.3.2.1） Table 14.1.2.1.1, Table 14.1.2.1.2

Body Mass Index = 体重 / (身長 × 0.01)²

SD = 標準偏差, UM = ultrarapid metabolizer, EM = extensive metabolizer, HEM = heterozygous extensive metabolizer, PM = poor metabolizer

2.7.4.2. 有害事象

2.7.4.2.1. 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1. 比較的良好にみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1. 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 11 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 11. 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 (18.9)	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。

因果関係を問わない有害事象について、治験薬投与 30 日間あたりの発現率を解析した。投与期間 30 日あたりに発現した平均有害事象数はボリコナゾール群 10.8 件/30 日 [95%信頼区間 (CI) : 8.7 件/30 日, 12.8 件/30 日] , イトラコナゾール群 11.9 件/30 日 (95%CI : 10.0 件/30 日,

13.9 件/30 日)であった。投与群間の差は-1.2 であり、統計学的有意差は認められなかった ($p = 0.4120$)。

ポリコナゾール群 44 例 (18.9%) およびイトラコナゾール群 41 例 (16.2%) の被験者に有害事象として移植片対宿主病が報告された (Table 11)。さらに、治験期間中に発症した GVHD は症例報告書に記録されており、GVHD 発症例はポリコナゾール群 102 例 (43.8%)、イトラコナゾール群 106 例 (41.9%) であった。発症率の差は 1.9% (95% CI: -6.9%, 10.7%) であり、有意差は認められなかった ($p = 0.6757$)。治験期間中の肝臓における GVHD の発症率について、両群間で有意差は認められなかった (Table 12)。

Table 12. 肝臓における GVHD の発症率 (A1501073 試験)

	ポリコナゾール N = 233	イトラコナゾール N = 253	発症率の差 ポリコナゾール-イトラコナゾール
急性一肝臓 ^a			
被験者数 (%)	20 (8.6)	19 (7.5)	1.1%
95% CI			(-3.8%, 5.9%)
p 値, 発症率の差			0.6633
限局型慢性一慢性 GVHD による肝障害 ^b			
被験者数 (%)	6 (2.6)	5 (2.0)	0.6%
95% CI			(-2.0%, 3.2%)
p 値, 発症率の差			0.6575
広範囲慢性一肝組織像 (慢性活動性肝炎, 架橋性壊死または肝硬変 ^c を示す)			
被験者数 (%)	0	0	-
95% CI			-
p 値, 発症率の差			-
肝臓に影響を及ぼす GVHD ^d			
被験者数 (%)	24 (10.3)	23 (9.1)	1.2%
95% CI			(-4.1%, 6.5%)
p 値, 発症率の差			0.6522

引用: A1501073 試験追加解析 (5.3.5.1.2) Table 13.13.3.2j

N は各投与群の安全性解析対象集団の被験者数で, %は N を分母として算出した。

発症率は%で表示した。

発症率の差の両側 95% CI を算出した。

GVHD = 移植片対宿主病, CI = 信頼区間

- 最低 1 回の来院で, 急性 GVHD で肝臓に影響がみられる被験者を発症率の分子に入れ計算した。
- 最低 1 回の来院で, 慢性 GVHD のため限局型 GVHD の肝機能異常を示す被験者を発症率の分子に入れ計算した。
- 最低 1 回の来院で, 広範囲慢性 GVHD で慢性活動性肝炎, 架橋性壊死または肝硬変の肝組織像を示す被験者を発症率の分子に入れ計算した。
- 最低 1 回の来院で, 上記の 3 カテゴリーの少なくとも 1 つに該当する被験者は発症率の分子に入れ計算した。

治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象 (いずれかの投与群で 2%以上) を Table 13 に示した。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) の発現率はポリコナゾール群 (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。因果関係を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%）に認められたが，イトラコナゾールで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。

Table 13. 因果関係を否定できない主な有害事象（いずれかの投与群で2%以上、A1501073 試験）

器官別大分類		ポリコナゾール N = 233				イトラコナゾール N = 253			
基本語	MedDRA/J v16.0	合計 (%)	軽度	中等度	重度	合計 (%)	軽度	中等度	重度
眼障害									
	視力障害	14 (6.0)	9	5	0	0	0	0	0
胃腸障害									
	腹痛	5 (2.1)	2	3	0	8 (3.2)	5	3	0
	便秘	5 (2.1)	1	4	0	1 (0.4)	1	0	0
	下痢	10 (4.3)	4	6	0	28 (11.1)	15	13	0
	消化不良	5 (2.1)	3	2	0	3 (1.2)	0	3	0
	悪心	18 (7.7)	8	10	0	38 (15.0)	10	20	8
	嘔吐	9 (3.9)	2	7	0	40 (15.8)	19	13	8
一般・全身障害および投与部位の状態									
	薬物不耐性	0	0	0	0	6 (2.4)	5	0	1
	疲労	5 (2.1)	2	2	1	1 (0.4)	0	1	0
	末梢性浮腫	4 (1.7)	3	1	0	6 (2.4)	3	3	0
	発熱	9 (3.9)	1	8	0	5 (2.0)	2	3	0
肝胆道系障害									
	胆汁うっ滞	7 (3.0)	2	3	2	4 (1.6)	2	2	0
	肝細胞融解性肝炎	11 (4.7)	1	7	3	5 (2.0)	1	2	2
	肝機能異常	8 (3.4)	0	6	2	3 (1.2)	0	3	0
	肝毒性	17 (7.3)	0	15	2	6 (2.4)	1	5	0
	高ビリルビン血症	5 (2.1)	2	2	1	4 (1.6)	0	2	2
臨床検査									
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (3.0)	0	3	4	4 (1.6)	0	2	2
	血中ビリルビン増加	2 (0.9)	0	2	0	5 (2.0)	2	2	1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.1)	1	2	2	0	0	0	0
	免疫抑制剤濃度増加	4 (1.7)	0	4	0	6 (2.4)	0	6	0
	肝機能検査異常	12 (5.2)	1	8	3	6 (2.4)	1	4	1
代謝および栄養障害									
	食欲不振	0	0	0	0	6 (2.4)	1	3	2
	低カリウム血症	2 (0.9)	0	2	0	6 (2.4)	2	4	0
	低リン酸血症	5 (2.1)	1	4	0	4 (1.6)	1	3	0
筋骨格系および結合組織障害									
	背部痛	5 (2.1)	1	4	0	4 (1.6)	2	2	0
神経系障害									
	頭痛	11 (4.7)	4	6	1	13 (5.1)	7	4	2
精神障害									
	幻視	5 (2.1)	1	1	3	1 (0.4)	1	0	0
	不眠症	5 (2.1)	2	3	0	1 (0.4)	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害									
	咳嗽	5 (2.1)	3	2	0	6 (2.4)	6	0	0
皮膚および皮下組織障害									
	発疹	10 (4.3)	10	0	0	12 (4.7)	11	1	0

引用：A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.6.3.3.1j

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

2.7.4.2.1.1.2. A1501038 試験

安全性の結果は本試験の対象集団の重篤な基礎疾患（ほとんどは AML）および幹細胞移植の合併症を反映したものであった。また、45 例の被験者すべてが、本試験の対象集団の多様な疾患に応じた併用薬の投与を受けていた。

有害事象は安全性解析対象集団の全 45 例に認められた。治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 26 例に認められた。因果関係を問わない主な有害事象は、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（Table 14）。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。これらの主な有害事象は全体的に被験者の合併症または併用薬と関連していた。

主な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。

Table 14. 因果関係を問わない主な有害事象（10%以上，A1501038 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v16.0	合計 (%)	ポリコナゾール N = 45		
		軽度	中等度	重度
血液およびリンパ系障害				
貧血	7 (15.6)	0	5	2
発熱性好中球減少症	8 (17.8)	3	4	1
血小板減少症	8 (17.8)	1	2	5
胃腸障害				
腹痛	8 (17.8)	2	6	0
上腹部痛	6 (13.3)	3	3	0
便秘	5 (11.1)	5	0	0
下痢	16 (35.6)	7	9	0
悪心	6 (13.3)	3	3	0
嘔吐	16 (35.6)	11	5	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
悪寒	5 (11.1)	1	4	0
粘膜の炎症	17 (37.8)	2	9	6
末梢性浮腫	5 (11.1)	4	1	0
発熱	15 (33.3)	5	9	1
肝胆道系障害				
肝毒性	5 (11.1)	0	5	0
免疫系障害				
移植片対宿主病	13 (28.9)	7	5	1
感染症および寄生虫症				
サイトメガロウイルス感染	5 (11.1)	2	3	0
神経系障害				
頭痛	14 (31.1)	12	2	0
精神障害				
不眠症	7 (15.6)	5	2	0
皮膚および皮下組織障害				
紅斑	5 (11.1)	3	1	1
発疹	6 (13.3)	4	2	0
血管障害				
高血圧	9 (20.0)	6	3	0

引用：総括報告書（A1501038 試験 5.3.5.2.1）Table 13.6.2.3

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

治験薬との因果関係を否定できない有害事象のほとんどは、軽度または中等度であった。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（Table 15）。

Table 15. 因果関係を否定できない主な有害事象（2 例以上，A1501038 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v16.0	合計 (%)	ボリコナゾール N = 45		
		軽度	中等度	重度
眼障害				
視覚障害	2 (4.4)	2	0	0
胃腸障害				
嘔吐	2 (4.4)	2	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	2 (4.4)	1	1	0
肝胆道系障害				
胆汁うっ滞	2 (4.4)	0	1	1
肝細胞融解性肝炎	2 (4.4)	0	2	0
肝毒性	4 (8.9)	0	4	0
臨床検査				
肝機能検査異常	2 (4.4)	0	1	1
神経系障害				
頭痛	3 (6.7)	3	0	0
意識消失	2 (4.4)	2	0	0
精神障害				
幻覚	3 (6.7)	1	1	1
皮膚および皮下組織障害				
多汗症	2 (4.4)	1	1	0
血管障害				
高血圧	2 (4.4)	1	1	0

引用：総括報告書（A1501038 試験 5.3.5.2.1）Table 13.6.3.3

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

2.7.4.2.1.1.3. 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（85.7%），治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 12 例（57.1%）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（Table 16）。

有害事象の多くは軽度または中等度であった。治験薬との因果関係を問わない重度の有害事象は 4 例（腹痛，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加および口腔咽頭痛が 1 例，発熱性好中球減少症および鼻出血が 1 例，肝機能異常が 1 例，敗血症が 1 例）に認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加を除き，重度の有害事象はいずれも回復が確認された。

Table 16. 因果関係を問わない主な有害事象（2 例以上，A1501096 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v16.0	合計 (%)	ポリコナゾール N = 21		
		軽度	中等度	重度
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	13 (61.9)	6	6	1
眼障害				
羞明	9 (42.9)	8	1	0
胃腸障害				
嘔吐	2 (9.5)	1	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	2 (9.5)	1	1	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	3 (14.3)	1	1	1
感染症および寄生虫症				
敗血症	2 (9.5)	0	1	1
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (14.3)	1	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (14.3)	1	2	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (9.5)	1	1	0
皮膚および皮下組織障害				
皮膚炎	2 (9.5)	2	0	0
発疹	4 (19.0)	4	0	0

引用：総括報告書（A1501096 試験 5.3.3.2.1）Table 14.3.1.2.6.1

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。

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

因果関係を否定できない主な有害事象は、羞明（9 例，42.9%），肝機能異常（3 例，14.3%）および皮膚炎（2 例，9.5%）であった（Table 17）。治験薬との因果関係を否定できない重度の有害事象は肝機能異常（1 例）のみであった。本事象は治験薬投与中止後、回復が確認されている。

Table 17. 因果関係を否定できない主な有害事象（2 例以上，A1501096 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v16.0	合計 (%)	ポリコナゾール N = 21		
		軽度	中等度	重度
眼障害				
羞明	9 (42.9)	8	1	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	3 (14.3)	1	1	1
皮膚および皮下組織障害				
皮膚炎	2 (9.5)	2	0	0

引用：総括報告書（A1501096 試験 5.3.3.2.1）Table 14.3.1.3.6.1

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。

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.7.4.2.1.1.4. 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、本邦で実施した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及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。

A1501001試験データ（合計100例）のうち、HSCTが施行され、ポリコナゾールによる治療投与を受けた被験者が14例含まれていた。日本人HSCT患者でのポリコナゾール使用経験として貴重なデータであるため、この14例について部分集団解析を別途行い、その結果を以下に示した。

HSCT施行患者14例に対する投与経路は、治験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。

安全性解析対象集団での治験薬との因果関係を否定できない有害事象をTable 18に示した。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。

Table 18. 治験薬との因果関係を否定できない有害事象（A1501001 試験）

器官分類（COSTART）	有害事象名	合計 N = 14
	基本語（MedDRA/J v16.0）	
全身	背部痛	1
	薬物相互作用	2
	疼痛	1
消化管	肝機能検査値異常	2
代謝・栄養	アルカリホスファターゼ増加	2
	ビリルビン血症	1
	クレアチニン増加	1
	酵素異常	1
	（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）	
	低カリウム血症	1
	乳酸脱水素酵素増加	1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2
神経	離人症	1
	複視	1
	幻覚	2
	会話障害	1
呼吸器	喀血	1
皮膚・皮膚付属器	湿疹	2
	剥脱性皮膚炎	1
	発疹	1
特殊感覚器	視覚異常	1
	調節異常	1
	色視症	1
	流涙障害	1
	視神経乳頭浮腫	1
	羞明	7
	網膜剥離	1
	網膜障害	1
	視野欠損	1
合計		42

COSTART = Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.7.4.2.1.1.5. 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、近年複数の文献により報告されている（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、本邦においてもポ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。

Table 19. ボリコナゾール予防投与に関する国内文献報告の要約

著者, 公表年 文献No.	対象疾患, 症例数, 年齢	用法・用量, 投与期間(日), 併用薬	薬物動態 血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	安全性
Hayashi Y, et al 2013 ¹	HSCT 後 GVHD 発症患者 16歳以上 66例 VRCZ:33例 ITCZ:33例	VRCZ (錠剤) 体重 40 kg 以上の患者: 1 回 200 mg を BID 食間投与, 体重 40 kg 未満の 患者: 1 回 100 mg を BID 食間投与 VRCZ (注射剤) 1 回 4 mg/kg を BID, IV ITCZ (内用液) 1 回 2.5 mg/kg を BID, 空腹時投与 ITCZ (注射剤) 1 日 1 回 200 mg IV	記載なし	Grade 3/4 肝障害 (VRCZ: 15% ^a , ITCZ: 12%) Grade 3/4 消化器症状 (VRCZ: 0%, ITCZ: 6%)
森ら 2012 ²	急性白血病, MDS など, HSCT 後, 50 例 (男性 28 例, 女性 22 例, 24~74 歳)	真菌感染症予防に VRCZ: 初日 300 mg, BID, それ以降 150~200 mg, BID, PO。内服継続困難時 4 mg/kg を BID, IV。 投与継続期間の中央値: 34 日 (範囲: 6~100 日)。	VRCZ の血中濃度は低い傾向にあり, VRCZ $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$ に達したのは約 1/3 程度であった。	VRCZ に起因すると思われる重篤な副作用を認めた症例はなかった。
山本ら 2009 年 ³	造血器疾患, 臍帯血ミニ移植患者, 29 例 (男性 17 例, 女性 12 例, 22~82 歳)	用法・用量は添付文書に準じた。 投与期間の中央値: 32 日 (範囲: 0~279 日)	Day -10: 2.27 (0.77~2.59) Day 0 (移植日): 0.89 (0.14~4.21) Day 10: 1.82 (0~7.18) Day 20: 1.23 (0~6.26) Day 30: 1.10 (0~3.28) Day 40: 1.48 (0.36~4.08)	肝障害: 3 例 (10.3%) 視覚異常: 7 例 (24.1%) 投与中止: 2/29 例 (肝障害, 横紋筋融解疑い)
Mori T, et al. 2012 ⁴	HSCT 後, 25 例 (男性 9 例, 女性 16 例, 19~62 歳)	侵襲性アスペルギルス症の治療および予防目的で VRCZ は 200 mg を BID, TAC と同時に PO (中央値: 移植後 41 日に投与開始)。	TAC の濃度/用量比の中央値は VRCZ 投与開始後に 172.8 から 537.5 (ng/mL)/(mg/kg) に上昇。	記載なし
Masamoto Y, et al. 2011 ⁵	肺真菌症既往歴のある急性白血病患者の二次予防投与, 15 例 (中央値: 50 歳)	真菌感染症の二次予防に VRCZ 200 mg, BID, PO 投与期間の中央値: 169 日 (範囲: 93~425 日)	記載なし	VRCZ に対する忍容性は良好 (軽度の肝障害および一過性の視覚障害のみ)

Table 19 ボリコナゾール予防投与に関する国内文献報告の要約

著者, 公表年 文献No.	対象疾患, 症例数, 年齢	用法・用量, 投与期間（日）, 併用薬	薬物動態 血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)		安全性
Takagi S, et al. 2014 ⁶	フルダラビン処置臍帯血移植後患者における侵襲性真菌症の一次予防 20歳以上, VRCZ:52例	VRCZ：100～200 mg POまたは3～4 mg/kg IVをq12h投与 負荷投与は実施せず VRCZの予防投与期間は平均132日（範囲：1～769日）	平均濃度	患者数	移植前VRCZによる有害事象のため2例でVRCZ投与中止（grade 2肝胆道系障害1例, grade 2視覚障害1例） 肝損傷3例（grade 1=2例, grade 2=1例） 視覚障害12例（grade 1=11例, grade 2=1例）
			<1.0	8	
			1.0～2.0	14	
			2.0～3.0	11	
			3.0～4.0	5	
			4.0～5.5	1	
			≥5.5	0	
			血漿中平均VRCZ濃度が1.0 $\mu\text{g/mL}$ 未満の患者は8/39例（21%）であった。		

HSCT = 造血幹細胞移植, GVHD = 移植片対宿主病, VRCZ = ボリコナゾール, BID = 1日2回, ITCZ = イトラコナゾール, PO = 経口投与, MDS = 骨髄異形成症候群, IV = 静脈内投与, TAC = タクロリムス, q12h = 12時間間隔

a. 抄録集には15%とあるが, 第75回日本血液学会（2013年10月12日）での口演では, 18%（6/33）であった。

2013年にHayashiらが報告した〔平成19年度厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業「治療関連合併症を減少させて同種HSCT後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究」班〕の研究では¹、日本人のHSCT後にGVHD発症患者に対するアゾール系抗真菌薬（ボリコナゾール、イトラコナゾール）の予防投与の有用性が前向きに検討された。本研究では、真菌感染症の臨床診断例または確定診断がされていない16歳以上のHSCT患者を対象とし、GVHD発症後にボリコナゾールあるいはイトラコナゾールを原則経口投与とし、内服困難な場合には静注投与に変更可能とした。ボリコナゾールの用法・用量は、国内添付文書に従った（ただし、負荷投与は実施なし）。イトラコナゾール内用液の用法・用量は外国添付文書に従い、静注投与は国内添付文書に従った（ただし、負荷投与は実施なし）。投与期間は、原則として投与後60日目まで投与を継続することとしたが、深在性真菌症を発症した場合、試験薬剤に起因すると思われる重篤な副作用が出現した場合、患者の死亡、患者の意思または主治医の判断による中止の場合は除外した。主要評価項目は、投与後60日の深在性真菌症の予防成功率（深在性真菌症を発症していない、生存していること、60日目まで規定どおり投与継続していること）とした。

背景因子は、両群ともほぼ同様で、予防成功率も同様であった〔ボリコナゾール群: 29/33 (88%)、イトラコナゾール群: 31/33 (94%)、群間差 -6.1%, 95%CI -20%, 7.7%〕。イトラコナゾール群に深在性真菌症の発症および、同意撤回による投与中止をそれぞれ1例に認めた。発現頻度の高かったGrade 3/4の有害事象は、肝障害（ボリコナゾール群: 15%^b、イトラコナゾール群: 12%）および消化器症状（ボリコナゾール群: 0%、イトラコナゾール群: 6%）であった。イトラコナゾール群では、14日を超えた静脈内投与を必要とした症例が4例認められたが、ボリコナゾール群では認められなかった。他の抗真菌薬の全身投与を必要とした症例はボリコナゾール群 9%、イトラコナゾール群 3%であった。

2012年に公表された森らの研究では²、日本人成人の同種HSCT患者におけるIFIに対する新規アゾール系抗真菌薬（ボリコナゾール、イトラコナゾール：無作為化比較ではないことから、独立した研究として報告）の予防投与の有用性および薬物血中濃度モニタリングの意義を評価した結果が報告された。この報告でボリコナゾールについて、真菌感染症の臨床診断例または確定診断がされていない20歳以上のHSCT植患者を対象とし、移植日より1週間以上前から移植後100日目まで添付文書に従った投与方法（原則、経口投与）とした。主要評価項目は、移植後100日におけるIFIの予防成功率とした。

肝機能障害またはビリルビンの上昇により他剤への変更となった症例が6例あったが、いずれもGVHDや血球貪食症候群などによるものであり、ボリコナゾールに起因すると思われる重篤な副作用は認められなかった。

2009年に山本ら研究班の〔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）〕により、臍帯血ミニ移植患者におけるボリコナゾールの真菌感染症予防効果の検討結果が報告された³。この研究は、臍帯血ミニ移植を施行された16歳以上の造血器疾患の患者29例に、ボリコナゾールが国内添付文書記載の用法・用量に準じて予防投与された臨床試験の有効性、安全性、薬物動態を検討した。ボリコナゾールの予防投与期間は、移植前処置開始時期から投与を開始し、免疫抑制剤が使用されている間もしくは移植後100日までとされ、投与期間の中央値が32日間（最大値279日間）であった。安全性は主に視覚障害が7例、肝障害が3例、投与中止が

^b 抄録集には15%とあるが、第75回日本血液学会（2013年10月12日）での口演では、18%（6/33）であった。

2 例（肝障害、横紋筋融解疑い）認められたが、予期・忍容できる範囲の有害事象の発現のみだった。

2014 年に Takagi らが報告した臨床研究では、フルダラビン処置後臍帯血移植で侵襲性真菌症の前病歴のない 20 歳以上の 52 例の患者について、ボリコナゾールの一次予防の有効性、安全性および血中濃度を検討した⁶。移植前処置の開始時から、ボリコナゾールの用量は経口投与では 100～200 mg、静脈内投与では 3～4 mg/kg とし、これを 12 時間ごとに投与した。負荷用量は投与されなかった。ボリコナゾールは臍帯血移植後に総 6884 患者入院日数投与された。移植後ボリコナゾールの平均投与期間は 132 日（範囲：1～769 日）であり、移植後 60 日間を超えてボリコナゾールを予防投与された患者は 22 例（44%）であった。2 例の患者が移植前にボリコナゾールの投与を中止した。その理由はボリコナゾール投与関連によることが疑われる肝損傷（grade 2）または視覚障害（grade 2）であった。ボリコナゾール投与関連の有害事象は肝損傷 3 例（grade 1=2 例，grade 2=1 例）または視覚障害 12 例（grade 1=11 例，grade 2=1 例）であった。40 例の患者から血漿中濃度を平均 4.5 時点（範囲：0～10 時点）測定し、患者ごとに平均値を算出した。平均血漿中ボリコナゾール濃度（トラフ値）が 1.0 µg/mL 未満の患者は 8/39 例（21%）であった。

2.7.4.2.1.2. 死亡

本項では A1501073 試験および A1501038 試験の最終来院である第 12 ヶ月（移植後 365 日まで）までに認められた死亡について記載した。A1501073 試験および A1501038 試験の総括報告書では、第 12 ヶ月までの死亡に加え、第 12 ヶ月より後に治験依頼者に報告された死亡についても記載している。2.7.4.7 項には治験後も含めて、安全性データベースおよび臨床試験データベースに報告された全ての死亡例の一覧を示した。

A1501096 試験では死亡例は認めらなかった。

2.7.4.2.1.2.1. A1501073 試験

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）。次いで多く報告された死因は真菌感染症以外の感染症（敗血症性ショックを含む：計 20 例：ボリコナゾール群 8 例，イトラコナゾール群 12 例）および GVHD（計 19 例：ボリコナゾール群 8 例，イトラコナゾール群 11 例）であった。他の単一の死因が計 14 例（ボリコナゾール群 7 例，イトラコナゾール群 7 例）に報告された。死因としてそれほど多くないが、多臓器不全は 5 例（ボリコナゾール群 2 例，イトラコナゾール群 3 例），サイトメガロウイルス/エプスタイン・バーウイルス感染は 4 例（ボリコナゾール群 2 例，イトラコナゾール群 2 例）に報告された。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。14 例（ボリコナゾール群 7 例，イトラコナゾール群 7 例）の被験者の死因は複数であった。イトラコナゾール群の 1 例の死因は不明であった。

2.7.4.2.1.2.2. A1501038 試験

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。

2.7.4.2.1.2.3. A1501096 試験

A1501096 試験では死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3. その他の重篤な有害事象

本項目では臨床試験データベースに含まれた 2.7.4.1.1.2.2 項に記載した基準に該当した重篤な有害事象について記述した。安全性データベースのデータに基づく重篤な有害事象は一覧表とし、2.7.4.7 項に示した。

2.7.4.2.1.3.1. A1501073 試験

重篤な有害事象は 204 例 [ポリコナゾール群 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 [ポリコナゾール群 33 例 (14.2%)、イトラコナゾール群 31 例 (12.2%)] に認められた。

重篤な肝胆道系障害は 17 例 [ポリコナゾール群 14 例 (6.0%)、イトラコナゾール群 3 例 (1.2%)] に認められた。このうち治験薬との因果関係が否定できない事象はポリコナゾール群では 9 例 (3.9%) であり、その内訳は急性胆嚢炎 1 例、肝毒性 3 例、慢性肝炎/肝機能異常 1 例、肝機能異常 1 例、高ビリルビン血症 1 例、肝細胞融解性肝炎 1 例、中毒性肝炎 1 例であった。イトラコナゾール群では 2 例 (0.8%) であり、肝細胞融解性肝炎および肝毒性が各 1 例であった。これらの結果は、肝胆道系の臨床検査に関する重篤な有害事象の結果と類似していた。

2.7.4.2.1.3.2. A1501038 試験

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。

投与期間中に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、胆汁うっ滞、下痢、紅斑、幻覚、頭痛、中毒性肝炎、肝腫大、肝毒性、高血圧、肝機能検査異常、意識消失、喀痰培養陽性、静脈閉塞性疾患および嘔吐であった。

このうち投与終了後も持続していた事象は、胆汁うっ滞、中毒性肝炎、肝腫大、肝毒性、肝機能検査異常、喀痰培養陽性および静脈閉塞性疾患であった。

2.7.4.2.1.3.3. A1501096 試験

A1501096 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.4. その他の重要な有害事象

本項では治験中止、治験薬投与中止などの処置を必要とした有害事象について記載した。

2.7.4.2.1.4.1. 1501073 試験

治験中止に至った有害事象は 28 例（ポリコナゾール群 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（ポリコナゾール群 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。

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。治験薬の減量または投与の一時中止に至った有害事象は 111 例に認められ、その内訳はボリコナゾール群 45 例（19.3%），イトラコナゾール群 66 例（26.1%）であり、このうち治験薬との因果関係を否定できない事象はボリコナゾール群 22 例（9.4%），イトラコナゾール群 25 例（9.9%）であった。

2.7.4.2.1.4.2. 1501038 試験

治験中止に至った重篤な有害事象は 2 例に認められ、内訳は肝機能検査異常および肝毒性が各 1 例であった。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（A1501038 試験追加解析（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1, Listing 2.2.1）。治験薬の減量または投与の一時中止に至った有害事象は 7 例に認められた。

2.7.4.2.1.4.3. 1501096 試験

21 例中 2 例（9.5%）が有害事象によりボリコナゾールの投与を中止し、治験も中止した。ボリコナゾールの投与中止に至った有害事象は、肝機能異常および肝機能検査異常（各 1 例）であった。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係を否定されなかった。いずれの事象も回復が確認された。有害事象により減量または投与を一時中止した被験者はいなかった。

2.7.4.2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

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。ボリコナゾールの最新の定期的安全性最新報告（PSUR）第 13 版（5.3.6.1）では「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、皮膚癌および自殺関連事象が挙げられている。また、間質性肺炎についても、国内症例の集積状況に基づき^{7, 8}、「重要な潜在的リスク」と考えた。これらの事象については、HSCT 患者に対する予防投与においても、ボリコナゾールに関連して特に注意すべき有害事象と考え、本項にて評価を行った。

2.7.4.2.1.5.1. 肝障害（肝毒性）

2.7.4.2.1.5.1.1. A1501073 試験

肝障害に関する有害事象

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。臨床検査値異常を有害事象として報告する基準については 2.7.4.1.1.2.3 項参照。

肝障害に関する有害事象と定義した 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および器官別大分類の「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についてそれぞれ以下に示す。

器官別大分類の肝胆道系障害に分類された有害事象を Table 21 に示した。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%）と比べてボリコナゾール群（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ボリコナゾール群で 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、ボ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。ボリコナゾール群で肝胆道系障害に分類された因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の一覧をそれぞれ A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Listing 2.1.3, Listing 2.1.4 に示した。

Table 21. 器官別大分類の肝胆道系障害に分類された有害事象（A1501073 試験）

器官別大分類 基本語 MedDRA/J v16.0	被験者数 (%)	
	ポリコナゾール N = 233	イトラコナゾール N = 253
肝胆道系障害	71 (30.5)	51 (20.2)
胆道仙痛	1 (0.4)	0
胆嚢炎	2 (0.9)	0
急性胆嚢炎	2 (0.9)	0
胆石症	1 (0.4)	1 (0.4)
胆汁うっ滞	14 (6.0)	10 (4.0)
慢性肝炎	1 (0.4)	0
肝細胞融解性肝炎	16 (6.9)	9 (3.6)
肝機能異常	10 (4.3)	4 (1.6)
肝出血	1 (0.4)	0
肝臓痛	1 (0.4)	3 (1.2)
肝炎	0	2 (0.8)
中毒性肝炎	2 (0.9)	0
肝腫大	5 (2.1)	4 (1.6)
肝腎症候群	1 (0.4)	0
肝脾腫大	1 (0.4)	2 (0.8)
肝毒性	22 (9.4)	9 (3.6)
高ビリルビン血症	7 (3.0)	14 (5.5)
黄疸	3 (1.3)	6 (2.4)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (0.4)
静脈閉塞性肝疾患	9 (3.9)	2 (0.8)

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

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（Table 22）。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。ポリコナゾール群で肝胆道系検査に分類された因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の一覧をそれぞれ A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Listing 2.2.3, Listing 2.2.4 に示した。

Table 22. 高位グループ用語の肝胆道系検査に分類された有害事象（A1501073 試験）

高位グループ用語 基本語 MedDRA/J v16.0	被験者数 (%)	
	ポリコナゾール N = 233	イトラコナゾール N = 253
肝胆道系検査	52 (22.3)	35 (13.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (5.2)	7 (2.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.1)	4 (1.6)
血中ビリルビン増加	7 (3.0)	11 (4.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (3.9)	1 (0.4)
肝酵素上昇	8 (3.4)	6 (2.4)
肝機能検査異常	20 (8.6)	9 (3.6)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	3 (1.2)

引用：A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.6.2.3.2.1j
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

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た。例えば、基本語の「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」と「肝炎」の両方を発現した被験者は、「肝胆道系障害」と「肝胆道系検査」で 1 回ずつ集計されるが、「肝胆道系障害または肝胆道系検査」では当該被験者は 1 回のみ集計することとした。本項では、以後「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を「肝障害に関する有害事象」と表記する。

肝障害に関する有害事象は、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（Table 23）。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 [A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.6.2.4.5j]。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。治験薬の投与中止に至った肝障害に関する有害事象はポリコナゾール群で 50 例（21.5%）、イトラコナゾール群で 18 例（7.1%）に認められた（Table 23）。

Table 23. 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（A1501073 試験）

MedDRA/J v16.0	合計	被験者数 (%)				投与中止 ^b
		ボリコナゾール N = 233			イトラコナゾール N = 253	
		軽度/中等度/重度 ^a	投与中止 ^b	合計	軽度/中等度/重度 ^a	投与中止 ^b
肝胆道系障害	71 (30.5)	10/46/15	36 (15.5)	51 (20.2)	19/23/9	11 (4.3)
肝胆道系検査	52 (22.3)	11/27/14	16 (6.9)	35 (13.8)	11/15/9	7 (2.8)
肝胆道系障害または肝胆道系検査	110 (47.2)	19/64/27	50 (21.5)	75 (29.6)	25/32/18	18 (7.1)

引用：A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 14.3.1.7.1.3j

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

a. 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。

b. 治験薬の投与中止に至った事象であり、治験中止の有無は問わない。

試験期間中に肝障害に関する有害事象を発現したほとんどの被験者で合併症（GVHD またはその疑い，静脈閉塞性肝疾患，エプスタイン・バーウイルス感染，腹膜炎など），免疫抑制剤の増量または複数の併用薬が認められた。

重篤な肝障害に関する有害事象（治験薬投与下で発現していない事象を含む）は，ポリコナゾール群で 19 例（8.2%），イトラコナゾール群で 6 例（2.4%）に認められた。治験薬投与 30 日あたりの重篤な肝障害に関する有害事象の平均発現率について，両群間で差は認められなかった（群間差の 95% CI：0.0 例／30 日，0.1 例／30 日， $p=0.0257$ ） [A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.6.2.4.7j]。

肝機能検査値

試験期間中の肝機能検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない）の発現率を Table 24 に示した。肝機能検査値異常の発現率は，総ビリルビンおよび総蛋白についてはポリコナゾール群と比べてイトラコナゾール群で高かったが，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）およびアルカリホスファターゼについてはイトラコナゾール群と比べてポリコナゾール群で高かった。有害事象と同様に，臨床的に意味のある肝機能検査値異常についても，治験薬投与中または治験薬投与終了後 7 日までに認められた異常を集計した。したがって，肝機能検査値異常の発現率の群間差を評価する際には，ポリコナゾール群の方がイトラコナゾール群よりも投与期間が長いため，肝機能検査値異常の観察期間も長くなっていることに留意する必要がある。

Table 24. 肝機能検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない，A1501073 試験）

検査項目	単位	基準	被験者数 (%)			
			ポリコナゾール N = 220		イトラコナゾール N = 234	
			N	n (%)	N	n (%)
総ビリルビン	mg/dL	$>1.5 \times \text{ULN}$	220	48 (22)	233	65 (28)
直接ビリルビン	mg/dL	$>1.5 \times \text{ULN}$	220	66 (30)	233	70 (30)
AST	IU/L	$>3.0 \times \text{ULN}$	220	23 (10)	233	6 (3)
ALT	IU/L	$>3.0 \times \text{ULN}$	220	32 (15)	233	16 (7)
アルカリホスファターゼ	IU/L	$>3.0 \times \text{ULN}$	220	10 (5)	233	3 (1)
総蛋白	g/dL	$<0.8 \times \text{LLN}$	220	23 (10)	233	38 (16)
アルブミン	g/dL	$<0.8 \times \text{LLN}$	220	8 (4)	233	8 (3)

引用：A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.7.3.1j

治験薬投与終了後 7 日までの間に認められた異常を含む。

N = 臨床検査値異常評価例数，n = 臨床検査値異常に該当した例数，ULN = 正常基準値上限，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ，LLN = 正常基準値下限

米国食品医薬品局による Hy's Law の基準に該当する被験者はいなかった。ただし，Hy's Law に該当する検査値が認められたものの，治験薬以外の原因と考えられた被験者が 1 例認められた。当該被験者は 34 歳の白人女性で，AML の既往を有する同種 HSCT 患者であり，ポリコナゾールの投与中に以下の肝機能検査値が認められた（Table 25）。

Table 25. 被験者 10051013 の肝機能検査値 (A1501073 試験)

検査項目 (基準範囲)	第 3 日	第 1 日	第 26 日	第 46 日
ALT (0~48 IU/L)	27	28	1004	192
AST (0~42 IU/L)	22	17	334	58
総ビリルビン (0~1.2848 mg/dL)	1.46	0.9344	3.9712	1.752
アルカリホスファターゼ (20~125 IU/L)	82	71	156	223

引用：総括報告書 (A1501073 試験 5.3.5.1.1) 15 項 Subject 10051013

AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ

第 14 日に有害事象として「軽度かつ一過性の肝出血」が認められたが、肝機能検査は実施されなかった。被験者はポリコナゾールの投与を 38 日間継続した後に「光視症」を発現し、「肝毒性」および「光視症」のため治験薬の投与を中止した。被験者は第 180 日までの生存が確認された。当該被験者の詳細な叙述は A1501073 試験総括報告書 (5.3.5.1.1) 15 項 Subject 10051013 に示した。

2.7.4.2.1.5.1.2. A1501038 試験

肝障害に関する有害事象

肝障害に関する有害事象の集計方法については 2.7.4.2.1.5.1.1 項に記載した。臨床検査値異常を有害事象として報告する基準については 2.7.4.1.1.2.3 項参照。

試験期間中に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 (Table 26)。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, 肝障害) は, 11 例 (24.4%) であった。肝胆道系障害に分類された因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の一覧をそれぞれ A1501038 試験追加解析 (5.3.5.2.2) Listing 2.1.1, Listing 2.1.2 に示した。

Table 26. 器官別大分類の肝胆道系障害に分類された有害事象（A1501038 試験）

器官別大分類		ポリコナゾール N = 45		
基本語 MedDRA/J v16.0	合計 (%)	軽度	中等度	重度
肝胆道系障害	14 (31.1)			
胆道仙痛	1 (2.2)	0	1	0
胆嚢炎	1 (2.2)	0	0	1
胆汁うっ滞	4 (8.9)	1	2	1
肝細胞融解性肝炎	2 (4.4)	0	2	0
肝機能異常	1 (2.2)	0	1	0
中毒性肝炎	1 (2.2)	0	0	1
肝腫大	1 (2.2)	0	1	0
肝毒性	5 (11.1)	0	5	0
高ビリルビン血症	1 (2.2)	0	1	0
黄疸	2 (4.4)	1	1	0
肝障害	1 (2.2)	0	1	0
肝胆道系障害の発現件数	20	2	15	3

引用：総括報告書（A1501038 試験 5.3.5.2.1）Table 13.6.2.3, A1501038 試験追加解析（5.3.5.2.2）Listing 2.1.1
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

肝胆道系検査に分類された有害事象は 7 例（15.6%）に 8 件認められた（Table 27）。肝胆道系検査に分類された因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の一覧をそれぞれ A1501038 試験追加解析（5.3.5.2.2）Listing 2.2.1, Listing 2.2.2 に示した。

Table 27. 高位グループ用語の肝胆道系検査に分類された有害事象（A1501038 試験）

高位グループ用語		ポリコナゾール N = 45		
基本語 MedDRA/J v16.0	合計 (%)	軽度	中等度	重度
肝胆道系検査	7 (15.6)	0	4	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	1	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	1	0	0
血中ビリルビン増加	1 (2.2)	0	0	1
肝酵素上昇	1 (2.2)	0	1	0
肝機能検査異常	4 (8.9)	0	2	2
肝胆道系検査の発現件数	8	1	4	3

引用：A1501038 試験追加解析（5.3.5.2.2）Table 13.6.2.3.2.1
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

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（Table 28）。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 [A1501038 試験追加解析（5.3.5.2.2）Table 13.6.2.4]，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 [A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.6.2.4.5j]。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。治験薬の投与中止に至った肝障害に関する有害事象は 12 例 (26.7%) に認められた (Table 28)。

Table 28. 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 (A1501038 試験)

MedDRA/J v16.0	合計 (%)	ポリコナゾール N = 45	
		軽度/中等度/重度 ^a	投与中止 (%) ^b
肝胆道系障害	14 (31.1)	1/10/3	8 (17.8)
肝胆道系検査	7 (15.6)	0/4/3	4 (8.9)
肝胆道系障害または肝胆道系検査	19 (42.2)	1/12/6	12 (26.7)

引用：A1501038 試験追加解析 (5.3.5.2.2) Table 14.3.1.7.1.4

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

- a. 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。
- b. 治験薬の投与中止に至った事象であり、治験中止の有無は問わない。

試験期間中に肝障害に関する有害事象を発現したほとんどの被験者で合併症 (GVHD, 基礎疾患の悪化, 敗血症など) が認められ、複数の併用薬 (化学療法および免疫抑制剤) が投与されていた。

重篤な肝障害に関する有害事象は 6 例 (13.3%) に認められた。治験薬投与 30 日あたりの重篤な肝障害に関する有害事象の平均発現率は 0.2 例/30 日 (95% CI : 0.0 例/30 日, 0.3 例/30 日) であり [A1501038 試験追加解析 (5.3.5.2.2) Table 13.6.2.6], A1501073 試験におけるポリコナゾール群の結果 (0.1 例/30 日, 95% CI : 0.0 例/30 日, 0.1 例/30 日) と同程度であった [A1501073 試験追加解析 (5.3.5.1.2) Table 13.6.2.4.7]。

肝機能検査値

試験期間中の肝機能検査値異常 (ベースラインの基準範囲内外を問わない) の発現率を Table 29 に示した。有害事象と同様に、肝機能検査値異常についても、治験薬投与中または治験薬投与終了後 7 日までに認められた異常を集計した。

Table 29. 肝機能検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない, A1501038 試験）

検査項目	単位	基準	N	ポリコナゾール
				n (%)
総ビリルビン	mg/dL	$>1.5 \times \text{ULN}$	44	13 (29.5)
直接ビリルビン	mg/dL	$>1.5 \times \text{ULN}$	21	12 (57.1)
AST	IU/L	$>3.0 \times \text{ULN}$	42	8 (19.0)
ALT	IU/L	$>3.0 \times \text{ULN}$	42	14 (33.3)
アルカリホスファターゼ	IU/L	$>3.0 \times \text{ULN}$	41	2 (4.9)
総蛋白	g/dL	$<0.8 \times \text{LLN}$	38	7 (18.4)
	g/dL	$>1.2 \times \text{ULN}$	38	1 (2.6)
アルブミン	g/dL	$<0.8 \times \text{LLN}$	41	7 (17.1)
	g/dL	$>1.2 \times \text{ULN}$	41	1 (2.4)

引用：総括報告書（A1501038 試験 5.3.5.2.1）Table 13.7.3

治験薬投与終了後 7 日までの間に認められた異常を含む。

N = 臨床検査値異常評価例数, n = 臨床検査値異常に該当した例数, ULN = 正常基準値上限, AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ, LLN = 正常基準値下限

2.7.4.2.1.5.1.3. A1501096 試験

肝障害に関する有害事象

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）を Table 30 に示した。臨床検査値異常を有害事象として報告する基準については 2.7.4.1.1.2.3 項参照。肝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が否定できない肝障害に関する有害事象は肝機能異常（3 例, 14.3%），肝機能検査異常（1 例, 4.8%）であったが、いずれも回復が確認された。治験薬との因果関係を否定できない肝機能異常が報告された被験者（被験者 ID 10041004, 10041005, 10071003）および肝機能検査異常が報告された被験者（被験者 ID 10071001）の易感染状態（免疫不全）を引き起こす原因となった疾患は、それぞれ AML, ALL, 骨肉腫および AML であり、いずれの被験者も抗がん剤の投与を受けていた。

Table 30. 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 (A1501096 試験)

被験者 ID (年齢/性別)	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	重症度	治験薬との 因果関係	処置		転帰
				治験薬	その他	
10021003 (12 歳/男性)	アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加 (肝胆道系検査)	軽度	なし	なし	なし	回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ増加 (肝胆道系検査)	軽度	なし	なし	なし	回復
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (肝胆道系検査)	軽度	なし	なし	なし	回復
10031001 (9 歳/女性)	アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加 (肝胆道系検査)	重度	なし	なし	あり	未回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ増加 (肝胆道系検査)	中等度	なし	なし	あり	未回復
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 (肝胆道系検査)	中等度	なし	なし	あり	未回復
10031002 (12 歳/男性)	アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加 (肝胆道系検査)	中等度	なし	なし	なし	回復
	アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ増加 (肝胆道系検査)	中等度	なし	なし	なし	回復
10041004 (9 歳/女性)	肝機能異常 (肝胆道系障害)	軽度	あり	なし	あり	回復
10041005 (13 歳/女性)	肝機能異常 (肝胆道系障害)	重度	あり	投与中止	あり	回復
10071001 (11 歳/女性)	血中ビリルビン増加 (肝胆道系検査)	軽度	なし	なし	なし	回復
	肝機能検査異常 (肝胆道系検査)	中等度	あり	投与中止	あり	回復
	肝機能検査異常 (肝胆道系検査)	軽度	なし	なし ^a	あり	未回復
10071003 (10 歳/女性)	肝機能異常 (肝胆道系障害)	中等度	あり	なし	なし	回復

引用：総括報告書 (A1501096 試験 5.3.3.2.1) Table 16.2.7.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

a. 投与中止後に発現した有害事象のため治験薬に関する処置はない。

重篤な肝障害に関する有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った肝障害に関する有害事象は、肝機能異常および肝機能検査異常（各 1 例、4.8%）であった（2.7.4.2.1.4.3 項参照）。

肝機能検査値

試験期間中の肝機能検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない）の発現率を Table 31 に示した。

Table 31. 肝機能検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない, A1501096 試験）

検査項目	単位	基準	ポリコナゾール	
			N	n (%)
AST	IU/L	>3.0 × ULN	21	6 (28.6)
ALT	IU/L	>3.0 × ULN	21	6 (28.6)
GGT	IU/L	>3.0 × ULN	21	8 (38.1)

引用：総括報告書（A1501096 試験 5.3.3.2.1）Table 14.3.4.1.1

N = 臨床検査値異常評価例数, n = 臨床検査値異常に該当した例数

AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ULN = 正常基準値上限, ALT = アラニン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

2.7.4.2.1.5.2. QT 延長

2.7.4.2.1.5.2.1. A1501073 試験

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（平均値）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。QT 延長を示唆する可能性のある他の心臓関連の有害事象は認められなかった。心室性頻脈、心室性期外収縮または torsades de pointes は認められなかった。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。

2.7.4.2.1.5.2.2. A1501038 試験

不整脈が 1 例に認められ、因果関係は否定されなかった。心室性頻脈、心室性期外収縮、torsades de pointes または QT 延長は認められなかった。QT 延長を示唆する可能性のある他の心臓関連の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.2.3. A1501096 試験

QT 延長を示唆する可能性のある心臓関連の有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.5.3. 視覚障害

2.7.4.2.1.5.3.1. A1501073 試験

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。眼障害のうち視覚障害に関する有害事象（眼の構造よりも視覚に関連している事象）は、ほとんどが視力障害および霧視であった（Table 32）。ほとんどの視覚障害は軽度であり、重度の視力低下がポリコナゾール群で 1 例、重度の霧視がイトラコナゾール群で 1 例に認められた。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。ポリコナゾール群で眼障害に分類された因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の一覧をそれぞれ A1501073 試験追加解析 (5.3.5.1.2) Table 16.2.7.5, Table 16.2.7.6 に示した。

Table 32. 高位グループ用語の視覚障害に分類された有害事象（A1501073 試験）

基本語 MedDRA/J v16.0	被験者数 (%)	
	ポリコナゾール N = 233	イトラコナゾール N = 253
色視症	1 (0.4)	0
後天性色盲	1 (0.4)	0
霧視	4 (1.7)	6 (2.4)
視力低下	3 (1.3)	1 (0.4)
視力障害	15 (6.4)	2 (0.8)

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

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.7.4.2.1.5.3.2. A1501038 試験

器官別大分類の眼障害に分類された有害事象は色視症，結膜刺激，結膜炎，眼部腫張，乾性角結膜炎，黄疸眼，視覚障害の 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。このうち視覚障害に関する有害事象は 3 件のみであった。軽度の色視症（医師報告用語：色覚の変化）および軽度の視覚障害（医師報告用語：光覚の変化）が 1 例に認められ，3 日後に後遺症なく回復した。また，軽度の視覚障害（医師報告用語：視覚障害）が別の 1 例に認められ，約 2 週間後に後遺症なく回復した。これらの事象はいずれも因果関係を否定されなかった。眼障害に分類された因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の一覧をそれぞれ A1501038 試験追加解析（5.3.5.2.2）Table 16.2.7.1，Table 16.2.7.2 に示した。

2.7.4.2.1.5.3.3. A1501096 試験

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（Table 33）。このうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は，羞明（9 例，42.9%），色視症，霧視および色盲（各 1 例，4.8%）であったが，いずれも回復が確認された。

Table 33. 眼障害に関する有害事象（A1501096 試験）

被験者 ID	年齢 (歳)	性別	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	重症度	治験薬との 因果関係	処置		転帰
						治験薬	その他	
10021003	12	男性	角膜炎	軽度	なし	なし	あり	回復
10031002	12	男性	色視症	軽度	あり	なし	なし	回復
			羞明	中等度	あり	なし	なし	回復
			霧視	軽度	あり	なし	なし	回復
10041003	10	女性	羞明	軽度	あり	なし	なし	回復
10041004	9	女性	羞明	軽度	あり	なし	なし	回復
10041005	13	女性	結膜炎	軽度	なし	なし	あり	未回復
			羞明	軽度	あり	なし	なし	回復
10041006	13	女性	羞明	軽度	あり	なし	なし	回復
10071001	11	女性	羞明	軽度	あり	なし	なし	回復
10081004	14	女性	羞明	軽度	あり	なし	なし	回復
10081005	8	男性	羞明	軽度	あり	なし	なし	回復
10081007	5	女性	色盲	軽度	あり	なし	なし	回復
			羞明	軽度	あり	なし	なし	回復
			羞明	軽度	なし	なし	なし	回復

引用：総括報告書（A1501096 試験 5.3.3.2.1）Table 16.2.7.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.7.4.2.1.5.4. 光毒性

A1501073 試験では、光毒性に関する有害事象はボリコナゾール群で 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。

2.7.4.2.1.5.5. 末梢性ニューロパチー**2.7.4.2.1.5.5.1. A1501073 試験**

末梢性ニューロパチー（基本語）はボリコナゾール群で 5 例（2.1%）に認められたが，イトラコナゾール群では認められなかった。これらの事象のうち，1 例は軽度，4 例は中等度であった。ボ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有害事象を Table 34 に示した。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。ボ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。

Table 34. 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有害事象 (A1501073 試験)

基本語 MedDRA/J v16.0	合計 (%)	軽度	中等度	重度
異常感覚	1 (0.4)	1	0	0
末梢性ニューロパチー	5 (2.1)	1	4	0
歩行障害	1 (0.4)	1	0	0
灼熱感	3 (1.3)	3	0	0
筋萎縮症	1 (0.4)	0	1	0
筋緊張低下	1 (0.4)	1	0	0
感覚鈍麻	3 (1.3)	3	0	0
神経毒性	1 (0.4)	0	0	1
蟻走感	1 (0.4)	1	0	0
筋力低下	5 (2.1)	3	1	1
錯感覚	14 (6.0)	11	3	0

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

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.7.4.2.1.5.5.2. A1501038 試験

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。

2.7.4.2.1.5.5.3. A1501096 試験

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

2.7.4.2.1.5.6. 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。

2.7.4.2.1.5.7. 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。

2.7.4.2.1.5.8. 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。

2.7.4.2.2. 個別有害事象の文章による説明

A1501073 試験および A1501038 試験では、死亡に至った重篤な有害事象、因果関係が否定できない重篤な有害事象および中止に至った重篤な有害事象の叙述を各総括報告書（第 5 部）に提示した。A1501096 試験では肝障害に関する有害事象、視覚障害に関する有害事象および中止に至った有害事象の叙述を総括報告書（第 5 部）に提示した。

2.7.4.3. 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1. A1501073 試験

本試験は HSCT 患者を対象にしており、主な臨床検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない）は、両群ともに血液学的検査値（ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、リンパ球数、好中球数）の異常であった（Table 35）。血液学的検査値よりも頻度は低かったが、肝機能検査値（総ビリルビン、直接ビリルビン）およびマグネシウムの異常が比較的高い頻度で認められた。肝機能検査の詳細は 2.7.4.2.1.5.1.1 項に示した。

Table 35. 臨床検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない、A1501073 試験）

		ポリコナゾール N = 220		イトラコナゾール N = 234	
臨床検査値異常発現例数 (%)		213 (97)		231 (99)	
検査項目 (単位)	基準	N	n (%)	N	n (%)
ヘモグロビン (g/dL)	<0.8 × LLN	211	147 (70)	229	174 (76)
ヘマトクリット (%)	<0.8 × LLN	211	152 (72)	229	184 (80)
血小板数 (10 ³ /mm ³)	<0.5 × LLN	208	121 (58)	227	141 (62)
白血球数 (10 ³ /mm ³)	<0.6 × LLN	208	150 (72)	227	167 (74)
	>1.5 × ULN	208	5 (2)	227	6 (3)
リンパ球数 (10 ³ /mm ³)	<0.8 × LLN	203	162 (80)	217	185 (85)
	>1.2 × ULN	203	1 (0)	217	2 (1)
好中球数 (10 ³ /mm ³)	<0.8 × LLN	203	125 (62)	217	143 (66)
	>1.2 × ULN	203	26 (13)	217	21 (10)
好酸球数 (10 ³ /mm ³)	>1.2 × ULN	202	12 (6)	217	11 (5)
単球数 (10 ³ /mm ³)	>1.2 × ULN	203	25 (12)	217	9 (4)
総ビリルビン (mg/dL)	>1.5 × ULN	220	48 (22)	233	65 (28)
直接ビリルビン (mg/dL)	>1.5 × ULN	220	66 (30)	233	70 (30)
AST (IU/L)	>3.0 × ULN	220	23 (10)	233	6 (3)
ALT (IU/L)	>3.0 × ULN	220	32 (15)	233	16 (7)
アルカリホスファターゼ (IU/L)	>3.0 × ULN	220	10 (5)	233	3 (1)
総蛋白 (g/dL)	<0.8 × LLN	220	23 (10)	233	38 (16)
アルブミン (g/dL)	<0.8 × LLN	220	8 (4)	233	8 (3)
血中尿素窒素 (mg/dL)	>1.3 × ULN	220	42 (19)	233	26 (11)
クレアチニン (mg/dL)	>1.3 × ULN	220	16 (7)	233	11 (5)
ナトリウム (mEq/L)	<0.95 × LLN	220	13 (6)	233	5 (2)
	>1.05 × ULN	220	0 (0)	233	1 (0)
カリウム (mEq/L)	<0.9 × LLN	220	9 (4)	233	33 (14)
	>1.1 × ULN	220	7 (3)	233	3 (1)
クロール (mEq/L)	<0.9 × LLN	220	1 (0)	233	0 (0)
	>1.1 × ULN	220	2 (1)	233	1 (0)
カルシウム (mg/dL)	<0.9 × LLN	220	24 (11)	233	39 (17)
	>1.1 × ULN	220	2 (1)	233	0 (0)
マグネシウム (mg/dL)	<0.9 × LLN	220	45 (20)	233	60 (26)
	>1.1 × ULN	220	8 (4)	233	10 (4)

引用：A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.7.3.1j

N = 臨床検査値異常評価例数, n = 臨床検査値異常に該当した例数, LLN = 正常基準値下限, ULN = 正常基準値上限, AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ

2.7.4.3.2. A1501038 試験

主な臨床検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない）は、血液学的検査値（血小板数、白血球数、リンパ球数、リンパ球、好中球数、単球）、肝機能検査値（直接ビリルビン、ALT）およびマグネシウムの異常であった（Table 36）。肝機能検査の詳細は 2.7.4.2.1.5.1.2 項に示した。

Table 36. 臨床検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない，A1501038 試験）

		ポリコナゾール	
		N = 45	
臨床検査値異常発現例数 (%)		45 (100)	
検査項目 (単位)	基準	N	n (%)
ヘモグロビン (g/dL)	<0.8 × ベースライン	38	8 (21.1)
ヘマトクリット (%)	<0.8 × ベースライン	41	9 (22.0)
血小板数 (10 ³ /mm ³)	<75	32	30 (93.8)
	>700	32	3 (9.4)
白血球数 (10 ³ /mm ³)	<2.5	34	28 (82.4)
	>17.5	34	4 (11.8)
リンパ球数 (10 ³ /mm ³)	<0.8 × LLN	29	24 (82.8)
	>1.2 × ULN	29	3 (10.3)
リンパ球 (%)	<0.8 × LLN	29	23 (79.3)
	>1.2 × ULN	29	3 (10.3)
好中球数 (10 ³ /mm ³)	<0.8 × LLN	31	22 (71.0)
	>1.2 × ULN	31	6 (19.4)
好中球 (%)	<0.8 × LLN	29	11 (37.9)
	>1.2 × ULN	29	7 (24.1)
好塩基球数 (10 ³ /mm ³)	>1.2 × ULN	29	1 (3.4)
好塩基球 (%)	>1.2 × ULN	29	7 (24.1)
好酸球数 (10 ³ /mm ³)	>1.2 × ULN	29	6 (20.7)
好酸球 (%)	>1.2 × ULN	29	8 (27.6)
単球数 (10 ³ /mm ³)	>1.2 × ULN	29	8 (27.6)
単球 (%)	>1.2 × ULN	29	25 (86.2)
総ビリルビン (mg/dL)	>1.5 × ULN	44	13 (29.5)
直接ビリルビン (mg/dL)	>1.5 × ULN	21	12 (57.1)
AST (IU/L)	>3.0 × ULN	42	8 (19.0)
ALT (IU/L)	>3.0 × ULN	42	14 (33.3)
アルカリホスファターゼ (IU/L)	>3.0 × ULN	41	2 (4.9)
総蛋白 (g/dL)	<0.8 × LLN	38	7 (18.4)
	>1.2 × ULN	38	1 (2.6)
アルブミン (g/dL)	<0.8 × LLN	41	7 (17.1)
	>1.2 × ULN	41	1 (2.4)
血中尿素窒素 (mg/dL)	>1.3 × ULN	32	10 (31.3)
クレアチニン (mg/dL)	>1.3 × ULN	45	9 (20.0)
ナトリウム (mEq/L)	<0.95 × LLN	45	2 (4.4)
	>1.05 × ULN	45	1 (2.2)
カリウム (mEq/L)	<0.9 × LLN	45	5 (11.1)
	>1.1 × ULN	45	5 (11.1)
カルシウム (mg/dL)	<0.9 × LLN	44	7 (15.9)
	>1.1 × ULN	44	2 (4.5)
マグネシウム (mg/dL)	<0.9 × LLN	38	18 (47.4)
	>1.1 × ULN	38	2 (5.3)

引用：総括報告書（A1501038 試験 5.3.5.2.1）Table 13.7.3

N = 臨床検査値異常評価例数，n = 臨床検査値異常に該当した例数，LLN = 正常基準値下限，ULN = 正常基準値上限，AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ

2.7.4.3.3. A1501096 試験

すべての被験者で、治験中に1つ以上の臨床検査値異常が認められた (Table 37)。被験者の基礎疾患およびその治療薬から予想されるとおり、血液学的検査値異常の発現頻度が高かった。血液学的検査値以外の主な臨床検査値異常 (発現率 20%以上) は、C 反応性蛋白増加 (76.2%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 増加 (38.1%)、AST 増加 (28.6%)、ALT 増加 (28.6%) であった。肝機能検査の詳細は 2.7.4.2.1.5.1.3 項に示した。

Table 37. 臨床検査値異常 (ベースラインの基準範囲内外を問わない, A 1501096 試験)

ボリコナゾール N = 21			
臨床検査値異常発現例数 21 (100)			
検査項目 (単位)	基準	N	n (%)
ヘモグロビン (g/dL)	$<0.8 \times \text{LLN}$	21	18 (85.7)
ヘマトクリット (%)	$<0.8 \times \text{LLN}$	21	21 (100.0)
赤血球数 ($10^6/\text{mm}^3$)	$<0.8 \times \text{LLN}$	21	21 (100.0)
血小板数 ($10^3/\text{mm}^3$)	$<0.5 \times \text{LLN}$	21	18 (85.7)
白血球数 ($10^3/\text{mm}^3$)	$<0.6 \times \text{LLN}$	21	20 (95.2)
リンパ球 (%)	$<0.8 \times \text{LLN}$	21	13 (61.9)
	$>1.2 \times \text{ULN}$	21	14 (66.7)
好中球数 ($10^3/\text{mm}^3$)	$<0.8 \times \text{LLN}$	2	2 (100.0)
好中球 (%)	$<0.8 \times \text{LLN}$	19	17 (89.5)
	$>1.2 \times \text{ULN}$	19	5 (26.3)
好塩基球 (%)	$>1.2 \times \text{ULN}$	21	4 (19.0)
好酸球 (%)	$>1.2 \times \text{ULN}$	21	8 (38.1)
単球 (%)	$>1.2 \times \text{ULN}$	21	19 (90.5)
AST (IU/L)	$>3.0 \times \text{ULN}$	21	6 (28.6)
ALT (IU/L)	$>3.0 \times \text{ULN}$	21	6 (28.6)
GGT (IU/L)	$>3.0 \times \text{ULN}$	21	8 (38.1)
カリウム (mEq/L)	$<0.9 \times \text{LLN}$	21	2 (9.5)
マグネシウム (mg/dL)	$<0.9 \times \text{LLN}$	21	1 (4.8)
	$>1.1 \times \text{ULN}$	21	1 (4.8)
血清重炭酸塩 (mEq/L)	$<0.9 \times \text{LLN}$	8	1 (12.5)
アミラーゼ (U/L)	$>1.5 \times \text{ULN}$	21	1 (4.8)
リパーゼ (U/L)	$>1.5 \times \text{ULN}$	16	2 (12.5)
C 反応性蛋白 (mg/dL)	$>1.25 \times \text{ULN}$	21	16 (76.2)
尿 pH	>8	21	3 (14.3)
尿ケトン体 (定性)	≥ 1	21	2 (9.5)
尿潜血 (定性)	≥ 1	21	4 (19.0)

引用：総括報告書 (A1501096 試験 5.3.3.2.1) Table 33, Table 14.3.4.1.1

N = 臨床検査値異常評価例数, n = 臨床検査値異常に該当した例数, LLN = 正常基準値下限, ULN = 正常基準値上限, AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT = アラニン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

2.7.4.4. バイタルサイン, 身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1. A1501073 試験

バイタルサインまたは心電図に治験薬との因果関係を否定できない臨床的に重要な変化は認められなかった。

バイタルサイン

座位収縮期血圧および拡張期血圧のベースラインから最終評価時までの変化量の中央値は、ポリコナゾール群ではそれぞれ 8.0 および 6.0 mmHg（評価例数 224 例）、イトラコナゾール群ではそれぞれ 10.0 および 5.0 mmHg（評価例数 243 例）であった。座位脈拍数のベースラインから最終評価時までの変化量の中央値は、ポリコナゾール群では 4.5 bpm（評価例数 222 例）、イトラコナゾール群では -1.0 bpm（評価例数 241 例）であった。

収縮期血圧上昇がイトラコナゾール群に 1 例認められた。重症度は軽度であり、回復が確認された。

心電図

補正 QT 間隔のベースラインからの平均変化量について、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、臨床的に意味のある差ではなかった。治験薬との因果関係を否定できない心電図と関連する有害事象の発現率は低かった（ポリコナゾール群 3 例、イトラコナゾール群 5 例、Table 38）。

Table 38. 治験薬との因果関係を否定できない心電図と関連する有害事象（A1501073 試験）

基本語 MedDRA/J v16.0	例数 (%)	
	ポリコナゾール N = 233	イトラコナゾール N = 253
心電図QT延長	2 (0.9)	2 (0.8)
心電図異常T波	0	1 (0.4)
心電図T波逆転	1 (0.4)	0
心電図異常	0	1 (0.4)
心拍数不整	0	1 (0.4)

引用：A1501073 試験追加解析（5.3.5.1.2）Table 13.6.3.3.1j

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.7.4.4.2. A1501038 試験

バイタルサイン

ポリコナゾールの投与後の血圧または脈拍数に臨床的に重要な変化は認められなかった。

心電図

心電図が測定された 39 例のうち、基準範囲外の所見は 10 例で認められた。臨床的に重要な心電図所見のほとんどは頻脈または徐脈であった。

2.7.4.4.3. A1501096 試験

バイタルサイン

バイタルサインのベースラインからの最大変化量を Table 39 に示した。有害事象として報告されたバイタルサインの異常はなかった。

Table 39. バイタルサインおよび体重のベースラインからの最大変化量 (A1501096 試験)

	評価例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
ベースライン						
収縮期血圧 (mmHg)	21	100.2	12.9	98.0	80	122
拡張期血圧 (mmHg)	21	58.5	12.0	60.0	38	86
脈拍 (bpm)	21	99.1	20.2	102.0	61	128
体温 (°C)	21	36.75	0.47	36.70	36	38.2
体重 (kg)	21	30.38	12.71	31.50	11.5	55.2
ベースラインからの最大増加量						
収縮期血圧 (mmHg)	16	15.4	9.5	20.0	0	27
拡張期血圧 (mmHg)	15	15.0	9.9	12.0	0	34
脈拍 (bpm)	17	18.2	10.6	17.0	3	35
体温 (°C)	17	0.83	0.88	0.50	0	3.1
体重 (kg)	14	1.27	1.58	0.70	0	6
ベースラインからの最大減少量						
収縮期血圧 (mmHg)	15	-11.1	7.2	-10.0	-24	0
拡張期血圧 (mmHg)	15	-11.3	7.6	-12.0	-22	0
脈拍 (bpm)	18	-20.6	14.6	-19.5	-56	-1
体温 (°C)	20	-0.47	0.40	-0.35	-1.5	0
体重 (kg)	17	-0.89	0.69	-0.80	-2.7	0

引用：総括報告書 (A1501096 試験 5.3.3.2.1) Table 14.3.4.2.3

心電図

補正 QT 間隔について [Table 40](#) に要約した。

Bazett の補正式による補正 QT 間隔 (QTcB) が 450 msec 以上 480 msec 未満の被験者は 9 例, 480 msec 以上 500 msec 未満の被験者は 1 例, 500 msec 以上の被験者は 1 例認められた。QTcB のベースラインからの最大変化量が 30 msec 以上 60 msec 未満の被験者は 7 例, 60 msec 以上の被験者は 2 例認められた。

Fridericia の補正式による補正 QT 間隔 (QTcF) が 450 msec 以上 480 msec 未満の被験者は 3 例認められ, 480 msec 以上の被験者は認められなかった。QTcF のベースラインからの最大変化量が 30 msec 以上 60 msec 未満の被験者は 7 例, 60 msec 以上の被験者は 2 例認められた。

有害事象として報告された心電図の異常はなかった。

Table 40. 補正 QT 間隔 (A1501096 試験)

カテゴリ区分	評価例数	Bazett の補正式による 補正 QT 間隔 例数 (%)	Fridericia の補正式に よる補正 QT 間隔 例数 (%)
投与後の補正QT間隔			
450 ≤ 最大値 < 480 (msec)	21	9 (42.9)	3 (14.3)
480 ≤ 最大値 < 500 (msec)	21	1 (4.8)	0
最大値 ≥ 500 (msec)	21	1 (4.8)	0
ベースラインからの最大変化量			
30 ≤ 最大値 < 60 (msec)	21	7 (33.3)	7 (33.3)
最大値 ≥ 60 (msec)	21	2 (9.5)	2 (9.5)

引用：総括報告書 (A1501096 試験 5.3.3.2.1) Table 14.3.4.3.4.1, 14.3.4.3.4.2

2.7.4.5. 特別な患者集団および状況下における安全性

2.7.4.5.1. 内因性要因

A1501073 試験では特別な患者集団および状況下での安全性は評価しなかった。

2.7.4.5.2. 外因性要因

特記事項なし。

2.7.4.5.3. 薬物相互作用

ポリコナゾールは薬物代謝酵素の CYP2C19, CYP2C9 および CYP3A4 により代謝され、またこれら薬物代謝酵素の阻害作用を有する。これらの薬物代謝酵素の阻害剤または誘導剤は、それぞれポリコナゾールの血漿中濃度を上昇または下降させ、また、ポリコナゾールはこれらの薬物代謝酵素により代謝される基質の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

ポリコナゾールは QT 間隔を延長させることが知られている薬剤と併用する場合は注意が必要である。また、ポリコナゾールは CYP3A4 により代謝される基質の血漿中濃度を増加させる可能性があるため、併用投与は禁忌である。

2.7.4.5.4. 妊娠および授乳時の使用

妊婦または妊娠している可能性のある患者に対しての投与は禁忌である。授乳中の婦人への投与に関する安全性は確立されておらず、また、ヒト母乳中への移行は不明である。やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。

2.7.4.5.5. 過量投与

外国で健康成人に本剤（錠剤）を 1600 mg 単回投与した際、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、幻覚、不眠症、羞明等が認められた。本剤に対する解毒剤は明らかでないため、本剤の過量投与時には、患者の臨床状態を観察するなど一般的な支持療法及び対症療法を行うこと。必要に応じて、胃洗浄等を行うなどして未吸収の薬剤を除去すること。

2.7.4.5.6. 薬物乱用

薬物乱用に関する新たな知見は得られていない。

2.7.4.5.7. 離脱症状および反跳現象

離脱症状や反跳現象を検討した臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

羞明，霧視，視覚障害等の症状があらわれ，本剤投与中止後も症状が持続することがある。本剤投与中および投与中止後も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ように十分注意する。

2.7.4.6. 市販後データ

2.7.4.6.1. PSUR

ポリコナゾールに対する PSUR 第 13 版（5.3.6.1）では，調査単位期間（2012 年 3 月 1 日～2013 年 2 月 28 日）に得られた安全性情報を要約した。以下にその概要を示す。

ポリコナゾールは，静脈内投与用の溶液のためのポリコナゾール粉末 200 mg を含む使い捨てのバイアル，ポリコナゾールを 50 mg または 200 mg を含有するフィルムコート錠およびポリコナゾール 40 mg/mL を含む経口懸濁液用粉末（ドライシロップ：国内未承認）として入手可能である。

累積では，全世界で治験依頼者が開始したポリコナゾールの臨床試験に参加した被験者は 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，累積では，実医療での使用経験として約 5,137,127 例の患者がポリコナゾールの投与を受けた。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た。

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。

本 PSUR に対する安全性参照情報 (RSI) は 2013 年 2 月 19 日付のポリコナゾールの企業中核データシート (CDS) version 17.0 である。本調査単位期間中の安全性に関連した変更点は，低ナトリウム血症および末梢性ニューロパチーの追加である。ポリコナゾールに関しては，規制当局または治験依頼者による安全性に関する措置は取られなかった。

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。

本調査単位期間中，ポリコナゾールのリスクに関する新規の重要な安全性情報は得られなかった。ポリコナゾールの使用に関連するすべての重要なリスクは，ポリコナゾールの安全な使用を支持するための RSI 中の関連情報を提供することにより最小化することが可能である。特定されたり

スクの肝毒性および潜在的リスクの皮膚癌（扁平上皮癌を含む）に対しては、製造販売承認取得者は、欧州の製品概要の改訂ならびに医療従事者および患者に対する教育・コミュニケーションプログラムを構成する EU-RMP version 1.3（2012 年 11 月）に新規のリスク最小化の手段の追加を提案した。リスクは、製品について列挙されたベネフィットとの関連で評価されている。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に基づくと、ポリコナゾールのベネフィット-リスクのプロファイルにおいては、概してベネフィットが優るものと考えられる。現時点では、ポリコナゾールの CDS の変更はなかった。

2.7.4.6.2. 国内の市販後データ

2.7.4.6.2.1. 使用成績調査

2005 年 4 月に承認を得た本剤について、使用成績調査を実施した。以下に、その概要を示す。詳細はブイフェンド再審査申請資料（5.3.6.2）に示す。

2005 年 12 月 1 日～2009 年 11 月 30 日を調査期間として、①未知の副作用の把握、②使用実態下における副作用発生状況の把握、③安全性・有効性等に影響を与えられと考えられる要因の検討の 3 点を目的とし、連続調査方式にて可能な限り 1000 例を収集する計画で使用成績調査を実施した。

契約を締結した 139 施設のうち 114 施設において 1050 例が登録され、1002 例の調査票を回収した。安全性解析対象症例は契約違反、連続調査違反、再調査不能および投与経験ありの計 57 例を除外した 945 例であった。

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。多く認められた器官別大分類別の副作用は、肝胆道系障害（9.84%）、臨床検査（4.66%）、眼障害（3.60%）であり、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増加（各 6 件、0.63%）であった。承認時までの国内臨床試験の副作用発現症例率は 80.00%（80/100 例）であり、本調査における副作用の発現症例率は、臨床試験時と比較して低率であった。また、臨床試験時に多く認められた器官別大分類別の副作用は眼障害（56.00%）、胃腸障害（22.00%）、臨床検査（21.00%）、神経系障害（19.00%）、肝胆道系障害、一般・全身障害および投与部位の状態（各 15.00%）、皮膚および皮下組織障害（13.00%）、精神障害（11.00%）であり、本調査においても本剤の特徴的な副作用と考えられる眼障害および肝胆道系障害の類似の事象名の頻度が高く、同様な傾向を示した。

重篤な副作用は 24 例 29 件に認められ、内訳は、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%）、抗利尿ホルモン不適合分泌、高アンモニア血症、低ナトリウム血症、肝性脳症、浮動性めまい、羞明、間質性肺疾患、喀血、肺塞栓症、肺障害、肺胞出血、黄疸、急性腎不全、腎機能障害、腎障害、薬物相互作用、肝酵素上昇および血中アルカリホスファターゼ増加（各 1 件、0.11%）であった。

未知の副作用は 16 例 17 件に認められ、内訳は、譫妄および腹部不快感（各 2 件、0.21%）、抗利尿ホルモン不適合分泌、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、失見当識、記憶障害、浮動性

めまい、末梢性ニューロパチー、眼瞼障害、肺塞栓症、喀血、水疱、急性腎不全および腎不全（各 1 件、0.11%）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。

2.7.4.6.2.1.1. 発現時期別安全性

使用成績調査において 12 週間を超えてボ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。

2.7.4.6.2.1.2. 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（5.3.6.5 参照）。

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。シクロスポリン併用症例での発現頻度が 5.0% を超えていた有害事象は、肝機能異常 [21.9% (14/64 例)、タクロリムス併用症例 6.9% (4/58 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 12.5% (97/778 例)]、肝障害 [6.3% (4/64 例)、タクロリムス併用症例 3.5% (2/58 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 3.9% (30/778 例)]、腎機能障害 [9.4% (6/64 例)、タクロリムス併用症例 5.2% (3/58 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 2.2% (17/778 例)]、高ビリルビン血症 [7.8% (5/64 例)、タクロリムス併用症例 1.7% (1/58 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 0.1% (1/778 例)]、LDH 増加 [7.8% (5/64 例)、タクロリムス併用症例 0% (0/58 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 2.2% (17/778 例)] であった。これらの有害事象は、ボリコナゾールおよびシクロスポリンいずれの薬剤でも発現する可能性のある有害事象であり、シクロスポリンとの併用時には留意が必要であると考えられた。

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、ボ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。

2.7.4.6.2.1.3. 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。日本人患者において集積された使用成績調査データの中から、ポリコナゾールの予防投与が実施されていた症例（合計 52 例）のデータを予防投与以外（合計 893 例）と対比した結果を 5.3.6.4 に示した。

なお、この 52 例の使用成績調査データの解析結果は、診断名または疾患名の記載の中にポリコナゾールの予防投与を何らかの形で受けたことが確認できた患者をすべて抽出した解析対象集団について集計し、安全性データについて要約したものである。

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。

副作用発現症例および予防投与で発現した副作用をそれぞれ Table 41 および Table 42 に示した。予防投与症例で発現した副作用は、幻覚、羞明、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加それぞれ 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。

Table 41. 副作用発現症例

副作用	予防投与	予防投与以外	合計
対象症例数	52 (5.50)	893 (94.50)	945
副作用発現症例数 (%)	3 (5.77)	216 (24.19)	219 (23.17)
副作用発現件数	4	293	297
重篤な副作用発現症例数 (%)	0 (0.00)	24 (2.69)	24 (2.54)
副作用発現に対する本剤の処置：投与量変更なし	1 (33.33)	95 (43.98)	96 (43.84)
副作用発現に対する本剤の処置：増量	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
副作用発現に対する本剤の処置：減量	0 (0.00)	14 (6.48)	14 (6.39)
副作用発現に対する本剤の処置：中断	0 (0.00)	8 (3.70)	8 (3.65)
副作用発現に対する本剤の処置：中止	2 (66.67)	99 (45.83)	101 (46.12)
副作用発現に対する本剤の処置：不明	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

引用：市販後使用調査に関する報告書（5.3.6.4）

MedDRA/J15.1 の基本語で集計した。

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

Table 42. 予防投与で発現した副作用

副作用名	併用薬剤				全体
	タクロリムス	シクロスポリン	タクロリムス・シクロスポリン以外	無	
対象症例数	28	6	18	0	52
副作用発現症例数(%)	-	-	3 (16.67)	-	3 (5.77)
副作用発現件数	-	-	4	-	4
精神障害	-	-	1 (5.56)	-	1 (1.92)
幻覚	-	-	1 (5.56)	-	1 (1.92)
眼障害	-	-	1 (5.56)	-	1 (1.92)
羞明	-	-	1 (5.56)	-	1 (1.92)
臨床検査	-	-	1 (5.56)	-	1 (1.92)
AST 増加	-	-	1 (5.56)	-	1 (1.92)
ALT 増加	-	-	1 (5.56)	-	1 (1.92)

引用：市販後使用調査に関する報告書（5.3.6.4）

MedDRA/J15.1 の基本語で集計した。

AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

2.7.4.7. 付録

安全性データベースに含まれた死亡例および重篤な有害事象の一覧を以下に示す。

死亡例一覧（A1501096 試験では死亡例はなし）

- Table 1.1 死亡例一覧：A1501073 試験
- Table 1.2 死亡例一覧：A1501038 試験

重篤な有害事象発現例一覧（A1501096 試験では重篤な有害事象発現例はなし）

- Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧：A1501073 試験
- Table 2.2 重篤な有害事象発現例一覧：A1501038 試験

2.7.4.8. 参考文献

- 1 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.
- 2 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.
- 3 山本 久史. 臍帯血ミニ移植患者におけるボ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.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 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, 676.
- 7 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
- 8 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/kaitei2011.html>

Table 1.1 死亡例一覧（A1501073試験）

投与群	症例番号	年齢	性別	人種	最終投与日 ^a	死亡日 ^a	最終投与から死亡までの日数	死因	死因「その他」の場合 具体的記載（報告者用語）
ポリコナゾール	10011007	61	男	白人	97	168	72	その他	移植片対宿主病（GVHD）
ポリコナゾール	10021002	66	男	白人	22	69	48	その他	疾患進行（PROGRESSION DISEASE）
ポリコナゾール	10021009	51	男	白人	92	103	12	その他	疾患進行（PROGRESSION DISEASE）
ポリコナゾール	10021010	38	女	白人	28	134	107	その他	サイトメガロウイルス感染（CITOMEGALOVIRUS INFECTION）
ポリコナゾール	10021012	44	女	アジア人	23	143	121	その他	移植後エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫（POST TRANSPLANT LYMPHOMA ASSOCIATED TO EPSTEIN BARR VIRUS）
								その他	移植後エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫（POST TRANSPLANT LYMPHOMA ASSOCIATED TO EPSTEIN BARRR VIRUS）
ポリコナゾール	10041003	46	男	白人	12	223	212	その他	呼吸器感染（RESPIROTORY INFECTION）
ポリコナゾール	10041004	57	男	白人	29	215	187	その他	AREBII再発および腸管移植片対宿主病（RELAPSE AREBII AND INTESTINAL GVHD）
ポリコナゾール	10041006	49	男	白人	49	163	115	その他	基礎疾患の再発（RELAPSE OF UNDERLINGING DISEASE）
ポリコナゾール	10051005	53	男	白人	28	169	142	その他	サイトメガロウイルス性消化管感染，肝，皮膚および消化管移植片対宿主病（グレードIV）（CYTOMEG ALOVIRUS GASTROINTESTINAL INFECTION, HEPATIC, CUTANEOUS AND GASTROINTESTINAL GVHD (GRADE IV)）
ポリコナゾール	10051010	62	男	白人	105	118	14	その他	皮膚，肝，腸管移植片対宿主病およびサイトメガロウイルス感染（CUTANEOUS, HEPATIC, INTESTINAL GVHD AND CMV INFECTION）
ポリコナゾール	10051013	34	女	白人	38	249	212	その他	敗血症性ショックおよび肺炎（SEPTIC SHOCK + PNEUMONIA）
ポリコナゾール	10061009	63	男	白人	51	259	209	治験対象疾患	
ポリコナゾール	10091004	24	女	白人	57	161	105	その他	再発・進行（RELAPSE/PROGRESSION）
ポリコナゾール	10101006	14	女	白人	104	119	16	その他	再発急性骨髄性白血病のための導入化学療法後の死亡（THE PATIENT DIED AFTER INDUCTION CHEMOTHERAPY FOR RELEAPSE ACUTE MYELUID LEUKEMIA.）
ポリコナゾール	10121009	19	男	その他 ^b	44	45	2	その他	管理不能な移植片対宿主病（UNCONTROLLED GVHD）
ポリコナゾール	10121010	47	男	その他 ^b	182	225	44	その他	管理不能な急速進行性呼吸困難（UNCONTROLLED AGGRESSIVE DYSPNOEA）
ポリコナゾール	10121014	32	男	その他 ^b	46	68	23	治験対象疾患	

Table 1.1 死亡例一覧 (A1501073試験)

投与群	症例番号	年齢	性別	人種	最終投与日 ^a	死亡日 ^a	最終投与から死亡までの日数	死因	死因「その他」の場合 具体的記載（報告者用語）
ポリコナゾール	10131012	68	女	白人	1	163	163	その他	敗血症およびサイトメガロウイルス再燃（SEPSIS AND CMV REACTIVAT）
ポリコナゾール	10131014	27	女	白人	123	188	66	その他	アデノウイルスによる進行性炎症性肺疾患（ADENO VIRUS INDUCED PROGRESSIVE INFLAMMATORY LUNG DISEASE）
ポリコナゾール	10151002	16	男	白人	21	359	339	その他	再発急性骨髄性白血病（RELAPSE AML）
ポリコナゾール	10161012	37	男	白人	44	122	79	有害事象 その他	BKウイルス脳炎（B K ENCEPHALITIS）
ポリコナゾール	10181003	24	男	白人	14	16	3	その他	非ホジキンリンパ腫進行（PROGRESSION OF NHL）
ポリコナゾール	10181008	57	男	白人	19	23	5	その他	非ホジキンリンパ腫（NHL）
ポリコナゾール	10191002	39	男	白人	184	314	131	その他	白血病再発（LEUKEMIA RELAPS）
ポリコナゾール	10191003	42	男	白人	181	210	30	その他	白血病再発（LEUKEMIA RELAPS）
ポリコナゾール	10191005	56	女	白人	184	311	128	その他	移植片対宿主病（GVHD）
ポリコナゾール	10191013	31	女	白人	66	66	1	その他	出血（HAEMORRHAGE）
ポリコナゾール	10191014	42	女	白人	181	354	174	その他	移植片対宿主病（GVHD）
ポリコナゾール	10201010	41	男	白人	55	75	21	その他	移植片対宿主病（GRAFT VERSUS HOST DISEASE）
ポリコナゾール	10201015	53	女	白人	7	228	222	その他	移植片対宿主病（GRAFT VERSUS HOST DISEASE）
ポリコナゾール	10201016	25	女	白人	11	43	33	その他	呼吸不全に至る呼吸器感染（RESPIRATORY INFECTION LEADING TO RESPIRATORY FAILURE）
ポリコナゾール	10221010	47	男	白人	85	136	52	その他	エンテロバクター・クロアカエ 腹膜炎の合併症（COMPLICATIONS OF SPONTANEOUS ENTEROBACTER CLOACAE PERITONITIS）
ポリコナゾール	10221011	43	女	白人	167	170	4	その他	頭蓋内出血（INTRACRANIAL HEMORRHAGE）
ポリコナゾール	10251001	56	男	白人	99	167	69	その他	再発急性骨髄性白血病（RELAPSE OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA）
ポリコナゾール	10251004	40	男	白人	34	201	168	その他	移植片対宿主病（GRAFT VERSUS HOST）
ポリコナゾール	10251028	46	男	白人	181	374	194	その他	移植片対宿主病および神経系合併症（GRAFT VERSUS MOST DISEASE AND NEUROLOGICAL COMPLICATION）
ポリコナゾール	10301006	48	女	白人	23	172	150	その他	急性骨髄性白血病，グラム陰性敗血症（ACUTE MYELOID LEUKAEMIA, GRAM NEGATIVE SEPSIS）

Table 1.1 死亡例一覧（A1501073試験）

投与群	症例番号	年齢	性別	人種	最終投与日 ^a	死亡日 ^a	最終投与から死亡までの日数	死因	死因「その他」の場合 具体的記載（報告者用語）
ボリコナゾール	10311001	20	男	白人	27	117	91	その他	白血病再発（LEUKEMIA RELAPSE）
ボリコナゾール	10321020	63	男	白人	112	216	105	その他	疾患進行（リンパ腫再発）（DISEASE PROGRESSION (LYMPHOMA RELAPSE)）
ボリコナゾール	10321027	54	男	白人	34	322	289	その他	脳症（ENCEPHALOPATHY）
ボリコナゾール	10321036	21	男	白人	40	79	40	その他	白血病進行（PROGRESSION OF LEUKEMIA）
ボリコナゾール	10331005	17	男	白人	30	70	41	その他	移植片対宿主病（GVHD）
ボリコナゾール	10351002	31	女	その他 ^c	19	88	70	その他 その他	疾患進行（DISEASE PROGRESSION） 疾患進行（PROGRESSION OF DISEASE）
ボリコナゾール	10351007	58	男	白人	39	68	30	その他	疾患進行（DISEASE PROGRESSION）
ボリコナゾール	10371010	49	男	白人	101	334	234	治験対象疾患	
ボリコナゾール	10401006	42	男	白人	76	85	10	その他	神経疾患NOSおよび多臓器不全（NEUROLOGICAL DISORDER NOS & MULTI-ORGAN FAILURE）
ボリコナゾール	10431003	45	女	白人	53	126	74	その他	疾患進行（PROGRESSION DISEASE）
ボリコナゾール	10431006	59	男	白人	67	[256]	190	その他	肺疾患（PNEUMOPATHY）
ボリコナゾール	10431008	64	男	白人	104	152	49	その他	急性呼吸窮迫（ACUTE RESPIRATORY DISTRESS）
ボリコナゾール	10461013	70	女	白人	9	68	60	その他	白血病再発（LEUKEMIA RELAPSE）
ボリコナゾール	10461015	50	女	白人	39	432	394	その他	基礎疾患（UNDERLYING DISEASE）
ボリコナゾール	10461018	61	男	白人	71	195	125	その他	基礎疾患（UNDERLYING DISEASE）
ボリコナゾール	10471004	51	女	白人	74	83	10	その他	白血病再発（RE-EMERGENCE OF LEUKAEMIA）
ボリコナゾール	10491004	58	男	白人	44	44	1	その他	緑膿菌性肺炎による敗血症性ショック（SEPTIC SHOCK DUE TO PSEUDOMONAS AERUGINOSA PNEUMONIA）
ボリコナゾール	10501002	69	男	白人	109	164	56	その他	多臓器不全（MULTIORGAN FAILURE）
ボリコナゾール	10501007	58	女	白人	98	103	6	その他	多臓器不全（MULTI-ORGAN FAILURE）
ボリコナゾール	10561002	12	男	白人	147	152	6	その他	移植片対宿主病による多臓器不全および心不全（MULTI ORGAN FAILURE AND CARDIAC FAILURE DUE TO GVH DISEASE）
ボリコナゾール	10571005	39	男	白人	13	158	146	その他	心タンポナーデ（CARDIAC TAMPONADE）
ボリコナゾール	10601001	52	男	白人	74	74	1	その他	アシネトバクター感染，敗血症（ACINETOBACTER INFECTION, SEPSIS）
イトラコナゾール	10011005	38	男	白人	101	688	588	その他	白血病再発（LEUKEMIC RELAPSE）
イトラコナゾール	10021001	64	男	白人	101	114	14	その他	腸管移植片対宿主病（INTESTINAL GRAFT VERSUS HOST DISEASE）
イトラコナゾール	10021011	30	男	白人	23	222	200	その他	間質性肺炎（INTERSTITIAL PNEUMONIA）

Table 1.1 死亡例一覧 (A1501073試験)

投与群	症例番号	年齢	性別	人種	最終投与日 ^a	死亡日 ^a	最終投与から死亡までの日数	死因	死因「その他」の場合 具体的記載（報告者用語）
イトラコナゾール	10021013	40	女	白人	22	108	87	基礎疾患 その他	基礎疾患（UNDERLYING DISEASE）
イトラコナゾール	10031002	58	男	白人	47	307	261	その他	呼吸器感染（RESPIRATORY INFECTION）
イトラコナゾール	10031006	38	男	白人	16	150	135	その他	腸管移植片対宿主病（INTESTINAL GVHD）
イトラコナゾール	10041001	40	女	白人	62	160	99	その他	敗血症性ショック（SHOCK SEPTIC）
イトラコナゾール	10051001	44	男	白人	69	362	294	治験対象疾患	
イトラコナゾール	10051004	40	女	白人	9	9	1		敗血症性ショック（SEPTIC SHOCK）
イトラコナゾール	10051006	41	男	白人	104	214	111	その他	移植片対宿主病（EICH）
イトラコナゾール	10061002	64	女	白人	103	283	181	その他	脳リンパ腫（CEREBRAL LYMPHOMA）
イトラコナゾール	10061007	41	男	白人	28	131	104	その他	頭蓋内出血（INTRACRANIAL HEMORRHAGE）
								その他	実質内出血（INTRAPARENCHYMATOSA HEMORRHAGE）
イトラコナゾール	10091006	58	女	白人	12	15	4	基礎疾患 その他	白血病進行（LEUKEMIA PROGRESSION）
イトラコナゾール	10091009	54	女	白人	58	128	71	その他	移植片対宿主病（GRAFT VERSUS HOST DISEASE）
イトラコナゾール	10101012	55	男	白人	108	301	194	治験対象疾患	
イトラコナゾール	10101014	38	女	白人	40	90	51	その他	再発（RELAPSE）
イトラコナゾール	10121004	25	男	その他 ^b	141	148	8	その他	管理不能な急性移植片対宿主病（UNCONTROLLED ACUTE GVHD）
イトラコナゾール	10121023	39	男	その他 ^b	92	93	2	その他	管理不能な移植片対宿主病（UNCONTROLLED GRAFT VERSUS HOST DISEASE）
イトラコナゾール	10131006	47	女	白人	14	31	18	その他	血栓性血小板減少性紫斑病（THROMBOTIC THROMBOCYTOPAENIC PURPURA）
イトラコナゾール	10131011	50	男	白人	124	124	1	基礎疾患 その他	治験対象疾患（DISEASE UNDER STUDY）
イトラコナゾール	10131013	58	男	白人	70	78	9	基礎疾患 その他	基礎疾患（UNDERLYING DISEASE）
イトラコナゾール	10181005	53	女	白人	93	95	3	その他	クレブシエラ菌性敗血症および両側性肺炎- 起炎菌：クレブシエラ属（KLEBSIELLA SP. SEPSIS AND BILATERAL PNEUMONIA - ETIOLOGY KLEBSIELLA SP.）
イトラコナゾール	10181007	53	男	白人	114	209	96	その他	移植片対宿主病（GVHD）
イトラコナゾール	10191010	34	女	白人	68	325	258	その他	ウイルス感染-サイトメガロウイルス（INFECTION VIRAL - CMV）

Table 1.1 死亡例一覧 (A1501073試験)

投与群	症例番号	年齢	性別	人種	最終投与日 ^a	死亡日 ^a	最終投与から死亡までの日数	死因	死因「その他」の場合 具体的記載（報告者用語）
イトラコナゾール	10191015	52	女	白人	29	168	140	その他	敗血症性ショック（SEPTIC SHOCK）
イトラコナゾール	10191017	50	女	白人	100	350	251	その他	白血病再発（LEUKEMIA RELAPS）
イトラコナゾール	10201004	34	女	白人	39	44	6	有害事象 その他	肺出血の続発を伴うサイトメガロウイルス反応（CMV REACTION, WITH SUBSEQUENT PULMONARY HAEMORRHAGE）
イトラコナゾール	10201007	55	男	白人	223	409	187	その他	移植後合併症・移植片対宿主病，糖尿病（TRANSPLANT COMPLICATIONS GVHD, DIABETES MELLITUS）
イトラコナゾール	10201012	24	男	白人	19	218	200	不明	
イトラコナゾール	10201013	41	女	白人	138	445	308	治験対象疾患	再発急性骨髄性白血病（RELAPSED AML）
イトラコナゾール	10201014	27	女	白人	174	260	87	治験対象疾患	再発ホジキン病（RELAPSED HODGKINS DISEASE）
イトラコナゾール	10201017	57	女	白人	20	186	167	その他	気道感染（RESPIRATORY TRACT INFECTION）
イトラコナゾール	10221002	46	男	白人	141	171	31	その他	再発急性骨髄性白血病（RELAPSED ACUTE MYELOID LEUKEMIA）
イトラコナゾール	10221009	60	女	白人	79	276	198	その他	進行性リンパ腫（PROGRESSIVE LYMPHOMA）
イトラコナゾール	10221014	28	女	白人	41	316	276	その他	進行性神経学的機能不全（PROGRESSIVE NEUROLOGICAL DYSFUNCTION）
イトラコナゾール	10251003	21	女	白人	74	130	57	その他	重度移植片対宿主病（GRAFT VERSUS HOST DISEASE SEVERE）
イトラコナゾール	10251029	49	女	白人	22	345	324	その他	移植片対宿主病（GRAFT VERSUS MOST DISEASE）
イトラコナゾール	10271009	65	男	白人	22	76	55	その他	疾患進行（DISEASE PROGRESSION）
イトラコナゾール	10271013	31	男	白人	26	273	248	治験対象疾患	
イトラコナゾール	10271014	33	女	黒人	16	316	301	治験対象疾患	
イトラコナゾール	10281004	44	女	白人	21	168	148	その他	再発急性骨髄性白血病（RELAPSED AML (ACUTE MYELOID LEUKEMIA)）
イトラコナゾール	10281009	61	男	白人	125	247	123	その他	再発急性骨髄性白血病（RELAPSED AML）
イトラコナゾール	10281016	46	男	白人	89	100	12	その他	急性骨髄性白血病（AML）
イトラコナゾール	10281026	36	女	白人	10	39	30	その他	死亡診断書：1A多臓器不全，1B急性リンパ芽球性リンパ腫（DEATH CERT: 1A MULTI ORGAN FAILURE 1B ACUTE LYMPHOBLASTIC LYMPHOMA）
イトラコナゾール	10281029	55	男	白人	61	350	290	その他	1A.両側性肺炎，1B.再発急性骨髄性白血病（1A. BILATERAL PNEUMONIA 1B. RELAPSED AML. (ACUTE MYELOID LEUKEMIA)）
イトラコナゾール	10291006	44	男	白人	63	229	167	治験対象疾患	

Table 1.1 死亡例一覧 (A1501073試験)

投与群	症例番号	年齢	性別	人種	最終投与日 ^a	死亡日 ^a	最終投与から死亡までの日数	死因	死因「その他」の場合 具体的記載（報告者用語）
イトラコナゾール	10291007	53	女	白人	14	150	137	治験対象疾患	
イトラコナゾール	10291008	31	男	白人	78	275	198	治験対象疾患	
イトラコナゾール	10301007	64	男	白人	31	141	111	その他	急性骨髄性白血病（ACUTE MYELOID LEUKAEMIA）
イトラコナゾール	10301008	58	男	白人	8	186	179	その他	肝硬変，多臓器不全（CIRRHOSIS OF LIVER MULTI ORGAN FAILURE）
イトラコナゾール	10311002	55	男	白人	19	214	196	その他	慢性移植片対宿主病の合併症（COMPLICATION OF CHRONIC GVHD）
イトラコナゾール	10311005	63	女	白人	58	176	119	その他	敗血症性ショック（SEPTIC SHOCK）
イトラコナゾール	10321008	66	女	白人	3	147	145	その他	多臓器不全を伴う脳症（ENCEPHALOPATHY ASSOCIATED WITH MULTI ORGAN FAILURE）
イトラコナゾール	10321018	59	女	白人	7	167	161	その他	進行性疾患（PROGRESSIVE DISEASE）
イトラコナゾール	10321030	61	男	白人	15	319	305	その他	進行性疾患（急性骨髄性白血病）（PROGRESSION DISEASE (MYELOID ACUTE LEUKEMIA)）
イトラコナゾール	10321033	55	男	白人	25	67	43	その他	急性移植片対宿主病（消化管）（ACUTE GVH DISEASE (GI)）
イトラコナゾール	10321037	54	女	白人	80	150	71	その他	多臓器不全（MULTI ORGAN FAILURE）
イトラコナゾール	10351001	49	男	白人	71	160	90	その他	敗血症性ショック（SEPTIC SHOCK）
イトラコナゾール	10351004	57	男	その他 ^b	100	155	56	その他	疾患進行（PROGRESSION OF DISEASE）
イトラコナゾール	10351006	59	男	白人	30	123	94	その他 その他	急性大腸炎（ACUTE COLITIS） 心粗動（CARDIAC FLUTTER）
イトラコナゾール	10361001	54	男	白人	77	157	81	治験対象疾患	
イトラコナゾール	10391002	15	男	白人	103	254	152	その他	呼吸不全-成人呼吸窮迫症候群（RESPIRATORY FAILURE - ARDS (ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME)）
イトラコナゾール	10411001	52	女	白人	73	321	249	治験対象疾患	
イトラコナゾール	10431002	55	男	白人	68	147	80	その他	再発急性骨髄性白血病（AML RELAPSE）
イトラコナゾール	10431005	41	男	白人	178	232	55	その他	急性呼吸窮迫（ACUTE RESPIRATORY DISTRESS）
イトラコナゾール	10431012	47	男	白人	100	207	108	その他	敗血症性ショック（SEPTIC SHOCK）
イトラコナゾール	10431016	48	男	白人	7	83	77	有害事象 その他	移植片対宿主病（GRAFT VERSUS HOST DISEASE）
イトラコナゾール	10461005	46	男	白人	127	128	2	その他	再発急性骨髄性白血病および急性移植片対宿主病（ACUTE MYELOID LEUKEMIA RELAPSE & ACUTE GVHD）

Table 1.1 死亡例一覧（A1501073試験）

投与群	症例番号	年齢	性別	人種	最終投与日 ^a	死亡日 ^a	最終投与から死亡までの日数	死因	死因「その他」の場合 具体的記載（報告者用語）
イトラコナゾール	10461008	52	男	白人	180	391	212	治験対象疾患	
イトラコナゾール	10461009	56	男	白人	18	94	77	その他	基礎疾患（UNDERLYING DISEASE）
イトラコナゾール	10461017	57	女	白人	15	228	214	その他	白血病（LEUKEMIA）
イトラコナゾール	10471001	59	女	白人	100	116	17	その他	呼吸不全（RESPIRATORY FAILURE）
イトラコナゾール	10481004	48	女	白人	19	317	299	治験対象疾患	
イトラコナゾール	10481007	32	男	白人	109	605	497	その他	基礎疾患の再発（RELAPSE OF PRIMARY DISEASE）
イトラコナゾール	10491006	46	男	白人	72	190	119	その他	2007年7月27日の急性リンパ性白血病の再発（RELAPSE OF ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA ON 27-JULY-2007）
イトラコナゾール	10491009	27	女	白人	42	101	60	その他	多臓器不全を伴う治療不応性重度急性移植片対宿主病（SEVERE ACUTE GRAFT VERSUS HOST DISEASE, WITH MULTIORGAN FAILURE, UNRESPONSE TO TREATMENT）
イトラコナゾール	10491013	34	女	白人	26	111	86	その他	敗血症性ショックによる多臓器不全（MULTIORGANIC FAILURE DUE TO SEPTIC SHOCK）
イトラコナゾール	10501005	46	男	白人	14	30	17	その他	多臓器不全（MULTIORGANIC FAILURE）
イトラコナゾール	10501008	51	女	白人	70	84	15	疾患進行	
イトラコナゾール	10551006	62	男	その他 ^d	93	260	168	治験対象疾患	
イトラコナゾール	10561001	35	男	白人	14	88	75	その他	アスペルギルス感染（INFECTION TO ASPERGILLUS）
イトラコナゾール	10561003	47	男	白人	37	44	8	その他	細菌性肺疾患（BACTERIAL PNEUMOPATHY）
イトラコナゾール	10571001	69	男	白人	32	288	257	治験対象疾患	
イトラコナゾール	10571002	36	男	白人	9	88	80	その他	肺炎，移植片対宿主病，未分化大細胞型リンパ腫（PNEUMONIA, GRAFT VERSUS HOST DISEASE, ANAPLASTIC LARGE CELL LYMPHOMA）

Source：総括報告書 Amended 2（A1501073試験5.3.5.1.1）A10.13.2, B2.1

[]：部分的な日付から算出した。

a. 治験薬投与開始からの日数。投与開始日を1日目とした。

b. その他（CAUCASIAN）

c. その他（NA）

d. その他（NA-FRENCH LAWS）

Table 1.2 死亡例一覧（A1501038試験）

投与群	症例番号	年齢	性別	最終投与日 ^a	死亡日 ^a	最終投与から 死亡までの日数	死因 (報告者用語)
ポリコナゾール	10021004	42	男	80	136	57	急性白血病の再発 (RELAPSE OF ACUTE LEUKAEMIA)
ポリコナゾール	10021005	36	男	49	68	20	疾患進行 (DISEASE PROGRESSION)
ポリコナゾール	10031001	50	男	94	325	232	再発急性骨髄性白血病 (RELAPSE AML)
ポリコナゾール	10031002	56	男	18	129	112	急性肺水腫 (ACUTE PULMONARY EDEMA)
ポリコナゾール	10041002	49	女	22	106	85	<i>Scedosporium prolificans</i> 感染 (SCEDOSPORIUM PROLIFICANS INFECTION)
ポリコナゾール	10051002	51	男	8	159	152	移植片対宿主病 (GVHD)
ポリコナゾール	10071001	67	男	104	326	223	慢性広範肺移植片対宿主病 (EXTENSIVE PULMONARY CHRONIQUE GVH)
ポリコナゾール	10071002	32	男	101	203	103	肺疾患の疑い (SUSPECTED PNEUMOPATHY)
ポリコナゾール	10111002	65	女	38	96	59	敗血症 (SEPSIS)
ポリコナゾール	10131001	24	女	81	466	386	移植片対宿主病 (GRAFT VERSUS HOST DISEASE)
				81	466	386	敗血症 (SEPSIS)
ポリコナゾール	10151003	58	女	6	111	106	白血病 (LEUKEMIA)
ポリコナゾール	10171002	23	男	37	48	12	L再発 (L RELAPSE)
ポリコナゾール	10171006	54	男	101	303	203	呼吸不全 (RESPIRATORY FAILURE)

Source：総括報告書Amended 2（A1501038試験5.3.5.2.1）B13.10.2, B2.1

a. 治験薬投与開始からの日数。投与開始日を1日目とした。

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
不明 治験薬投与なし	10161008	不明	不明	不明	アナフィラキシー反応	N/A	回復	なし	投与中止
不明 (被疑薬：ポリコナゾール)	10181001	不明	不明	不明	治療薬毒性	N/A	回復	なし	投与量変更なし
不明 ランダム化前	10401001	不明	不明	不明	敗血症 心拍数増加 血圧低下 体温上昇	N/A N/A N/A N/A	回復 回復 回復 回復	なし なし なし なし	投与量変更なし 投与量変更なし 投与量変更なし 投与量変更なし
不明 治験薬投与なし	10401001	不明	不明	不明	胸水 好中球減少性敗血症 真菌性肺炎	N/A N/A N/A	回復 回復 回復	なし なし なし	投与量変更なし 投与量変更なし 投与量変更なし
不明 ランダム化前	10431018	不明	不明	不明	脳出血	N/A	死亡	なし	投与量変更なし
不明 (被疑薬：ポリコナゾール)	A1501073	不明	不明	不明	発熱 発疹 ブドウ球菌感染	N/A N/A N/A	回復 回復 回復	なし なし なし	投与量変更なし 投与量変更なし 投与量変更なし
不明 (被疑薬：イトラコナゾール)	A1501073	不明	不明	不明	サイトメガロウイルス感染	N/A	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10011001	女	31 歳	白人	大腸炎 口腔ヘルペス カテーテル関連感染	68 40 157	回復 回復 回復	なし なし なし	投与量変更なし 投与量変更なし 投与量変更なし
イトラコナゾール	10011006	女	53 歳	白人	移植片対宿主病	49	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10021001	男	65 歳	白人	急性腸管移植片対宿主病	101	未回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10021005	女	61 歳	白人	ブドウ球菌感染 発熱	28 44	回復 回復	なし なし	投与量変更なし 投与量変更なし
イトラコナゾール	10031002	男	59 歳	白人	移植片対宿主病 敗血症性ショック	31 45	回復 回復	なし なし	投与中止 投与中止
イトラコナゾール	10031003	女	41 歳	白人	カテーテル関連感染	72	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10041001	女	41 歳	白人	ヘモグロビン減少 ヘマトクリット減少 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 血中アルカリホスファターゼ増加 帯状疱疹	55 55 54 54 54 52	回復 回復 回復 回復 回復 回復	なし なし あり あり あり なし	投与中止 投与中止 投与中止 投与中止 投与中止 投与中止
イトラコナゾール	10051001	男	45 歳	白人	敗血症	66	回復	なし	投与中止

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
					移植片対宿主病	66	回復	なし	投与中止
					食道炎	66	回復	なし	投与中止
					錯乱状態	72	回復	なし	投与量変更なし
					中毒性肝炎	42	回復	あり	投与量変更なし
イトラコナゾール	10051004	女	41 歳	白人	盲腸炎	6	未回復	なし	投与中止
					粘膜の炎症	3	未回復	なし	投与中止
					気胸	-6	回復	なし	投与中止
					下痢	1	未回復	なし	投与中止
					悪心	1	未回復	なし	投与中止
					シュードモナス性菌血症	2	未回復	なし	投与中止
					敗血症性ショック	9	死亡	なし	投与中止
イトラコナゾール	10051006	男	41 歳	白人	レッチング	67	回復	なし	投与量変更なし
					嘔吐	67	回復	なし	投与量変更なし
					下痢	74	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10051008	男	31 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	28	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10051011	男	21 歳	白人	錯乱状態	72	回復	なし	投与量変更なし
					パーキンソニズム	90	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10061006	男	27 歳	白人	ホジキン病	80	未回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10081002	女	33 歳	白人	嘔吐	50	回復	なし	投与終了後
					感染	59	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10091005	女	52 歳	白人	くも膜下出血	12	回復	なし	投与終了後
					肺炎	28	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10091006	女	58 歳	白人	肺感染	14	死亡	なし	投与中止
イトラコナゾール	10091008	男	58 歳	白人	移植片対宿主病	127	軽快	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10091009	女	55 歳	白人	移植片対宿主病	57	死亡	なし	投与中断
イトラコナゾール	10101003	女	14 歳	白人	白血病再発	65	回復	なし	投与中止
イトラコナゾール	10101012	男	56 歳	白人	下痢	97	回復	なし	投与中止
					疲労	97	回復	なし	投与中止
					移植片対宿主病	98	回復	なし	投与中止
					真菌感染	164	軽快	なし	投与中止
					薬効欠如	164	軽快	なし	投与中止
イトラコナゾール	10121004	男	26 歳	その他 ^c	移植片対宿主病	139	死亡	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10121015	男	25 歳	その他 ^c	糖尿病性ケトアシドーシス	101	未回復	なし	投与中止
					肺炎	102	未回復	なし	投与中止
イトラコナゾール	10121023	男	40 歳	その他 ^c	急性移植片対宿主病	93	死亡	なし	投与量変更なし

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
イトラコナゾール	10131005	男	51 歳	黒人	サイトメガロウイルス感染	27	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10131006	女	48 歳	白人	血栓性血小板減少性紫斑病	22	死亡	なし	投与終了後
					痙攣	23	回復	なし	投与終了後
					肺出血	29	未回復	なし	投与終了後
					心房細動	31	回復	なし	投与終了後
					肺水腫	31	未回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10131011	男	51 歳	白人	腹痛	33	回復	なし	投与量変更なし
					胸痛	33	回復	なし	投与量変更なし
					好中球減少性敗血症	33	回復	なし	投与量変更なし
					好中球減少性敗血症	52	未回復	なし	投与量変更なし
					RSウイルス感染	74	回復	なし	投与量変更なし
					敗血症性ショック	124	死亡	なし	投与量変更なし
					多臓器不全	124	死亡	なし	投与量変更なし
					播種性大細胞型リンパ腫	124	死亡	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10131013	男	59 歳	白人	白血病再発	48	死亡	なし	投与量変更なし
					好中球減少性敗血症	44	死亡	なし	投与量変更なし
					多臓器不全	78	死亡	なし	投与量変更なし
					呼吸不全	76	死亡	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10141002	男	37 歳	白人	移植拒絶反応	33	未回復	なし	投与中止
イトラコナゾール	10161002	男	19 歳	白人	嘔吐	N/A	回復	あり	投与中断
					発熱	51	回復	なし	投与中断
イトラコナゾール	10161003	男	30 歳	白人	発熱性好中球減少症	12	回復	なし	投与中止
イトラコナゾール	10161011	男	48 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	47	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10181005	女	54 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	45	不明	なし	投与量変更なし
					肺炎	72	死亡	なし	投与中止
					気管支肺炎アスペルギルス症	93	未回復	あり	投与中止
イトラコナゾール	10181007	男	53 歳	白人	移植片対宿主病	36	回復	なし	投与量変更なし
			54 歳	白人	急性肝移植片対宿主病	111	死亡	なし	投与量変更なし
					急性腸管移植片対宿主病	111	死亡	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10181011	男	43 歳	白人	アスペルギルス症	11	回復	なし	投与中止
イトラコナゾール	10191010	女	35 歳	白人	サイトメガロウイルス症候群	83	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10191011	女	59 歳	白人	急性呼吸窮迫症候群	22	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10191017	女	50 歳	白人	呼吸不全	12	回復	なし	投与中断
			51 歳	白人	発熱性好中球減少症	100	回復	なし	投与中止
					移植	135	回復	なし	投与中止

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
イトラコナゾール	10201002	男	44 歳	白人	カテーテル関連感染	26	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10201004	女	34 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	28	死亡	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10201007	男	56 歳	白人	敗血症	34	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10201008	男	57 歳	白人	悪心	19	回復	なし	投与量変更なし
					嘔吐	19	回復	なし	投与量変更なし
					下痢	19	回復	なし	投与量変更なし
					呼吸困難	19	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10201009	男	19 歳	アジア人	移植片対宿主病	27	回復	なし	投与中止
イトラコナゾール	10201013	女	42 歳	白人	ブドウ球菌感染	110	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10201014	女	27 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	66	回復	なし	投与量変更なし
					関節痛	56	回復	なし	投与量変更なし
					発疹	52	回復	なし	投与量変更なし
					腎機能障害	56	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10221002	男	46 歳	白人	急性腸管移植片対宿主病	25	回復	なし	投与量変更なし
					出血性膀胱炎	41	回復	なし	投与量変更なし
					腸閉塞	58	回復	なし	投与量変更なし
					腹痛	80	回復	なし	投与中止
					疼痛	106	不明	なし	投与中止
					薬剤離脱症候群	80	回復	なし	投与中止
					脊椎骨折	113	回復	なし	投与中止
					汎血球減少症	121	不明	なし	投与中止
					再発急性骨髄性白血病	134	死亡	なし	投与中止
イトラコナゾール	10221009	女	60 歳	白人	汎血球減少症	62	回復	なし	投与中止
					肺炎	68	回復	なし	投与中止
					シェー ドモナス感染	65	回復	なし	投与中止
					気管支肺アスペルギルス症	68	回復	なし	投与中止
					再発T細胞性リンパ腫	99	死亡	なし	投与中止
イトラコナゾール	10221014	女	28 歳	白人	高ビリルビン血症	2	回復	なし	投与中断
イトラコナゾール	10221016	男	26 歳	白人	発熱	45	回復	なし	投与終了後
					発熱	52	回復	なし	投与終了後
					腎不全	52	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10251003	女	21 歳	白人	移植片対宿主病	18	死亡	なし	投与中止
イトラコナゾール	10251010	男	27 歳	白人	肺浸潤	29	回復	なし	投与中止
イトラコナゾール	10261003	女	42 歳	白人	発熱	21	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10261007	女	21 歳	白人	血栓症	6	回復	なし	投与量変更なし

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
					肺塞栓症	6	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10261009	男	42 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	23	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10271005	男	36 歳	白人	トキソプラズマ症	65	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10281007	女	31 歳	白人	発熱性好中球減少症	7	回復	なし	投与量変更なし
					水疱性皮膚炎	8	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10281016	男	46 歳	白人	発熱	48	回復	なし	投与量変更なし
					細菌感染	48	回復	なし	投与量変更なし
					急性骨髄性白血病	71	死亡	なし	投与量変更なし
					下気道感染	64	回復	なし	投与量変更なし
					好中球減少性敗血症	83	回復	なし	投与中止
			47 歳		発熱	98	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10281018	男	24 歳	白人	ウイルス感染	82	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10281020	男	66 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	51	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10281026	女	36 歳	白人	肺炎	11	回復	なし	投与中断
					多臓器不全	22	死亡	なし	投与終了後
					肺炎	22	死亡	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10281028	女	28 歳	白人	頭痛	33	回復	なし	投与終了後
					サイトメガロウイルス感染	33	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10291008	男	32 歳	白人	敗血症	102	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10301001	男	58 歳	白人	疲労	53	回復	なし	投与中断
					悪心	53	軽快	なし	投与中断
					咳嗽	53	回復	なし	投与中断
					呼吸不全	70	回復	なし	投与中止
イトラコナゾール	10301007	男	64 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	42	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10301008	男	59 歳	白人	シェードモナス性敗血症	8	回復	なし	投与中止
イトラコナゾール	10301009	女	42 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	39	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10311002	男	56 歳	白人	嘔吐	19	回復	あり	投与中止
					薬物不耐性	19	回復	あり	投与中止
					移植片対宿主病	30	死亡	なし	投与終了後
					発熱	30	回復	なし	投与終了後
					悪心	30	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10311004	女	29 歳	白人	発熱	32	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10311005	女	64 歳	白人	気管支炎	57	未回復	なし	投与中止
					出血性膀胱炎	56	回復	なし	投与中止
					副鼻腔炎	56	回復	なし	投与中止

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
					サイトメガロウイルス抗原陽性	27	回復	なし	投与中止
					敗血症性ショック	175	死亡	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10321002	男	22 歳	白人	発熱	63	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10321008	女	67 歳	白人	脳症	147	死亡	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10321018	女	60 歳	白人	疾患進行	146	死亡	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10321021	女	30 歳	白人	発疹	8	回復	なし	投与量変更なし
					そう痒性皮疹	45	回復	なし	投与量変更なし
					肺障害	57	回復	なし	投与中止
イトラコナゾール	10321030	男	62 歳	白人	疾患進行	277	死亡	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10321033	男	55 歳	白人	移植片対宿主病	60	死亡	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10321037	女	55 歳	白人	出血性膀胱炎	52	回復	なし	投与中断
					多臓器不全	150	死亡	なし	投与中断
イトラコナゾール	10331002	男	27 歳	白人	外傷性肺損傷	46	回復	なし	投与中断
					肺障害	46	回復	なし	投与中断
					急性皮膚移植片対宿主病	35	回復	なし	投与量変更なし
					腎不全	34	回復	なし	投与量変更なし
					体液貯留	37	回復	なし	投与量変更なし
					骨髄機能不全	73	回復	なし	投与量変更なし
					ヘルペスウイルス感染	73	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10331012	男	33 歳	白人	移植片対宿主病	31	回復	なし	投与中断
					肺障害	33	回復	なし	投与中断
イトラコナゾール	10351001	男	50 歳	白人	食欲減退	11	回復	あり	投与中止
					敗血症性ショック	158	死亡	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10351004	男	58 歳	その他 ^c	疾患進行	78	死亡	なし	投与中止
					全身健康状態低下	113	死亡	なし	投与中止
イトラコナゾール	10351005	女	45 歳	白人	呼吸窮迫	19	回復	なし	投与量変更なし
					胸水	26	回復	あり	投与量変更なし
					気胸	26	回復	なし	投与量変更なし
			46 歳		心不全	26	回復	なし	投与量変更なし
					呼吸窮迫	39	回復	なし	投与終了後
					気胸	39	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10351006	男	60 歳	白人	下痢	9	回復	あり	投与中止
					無力症	9	回復	あり	投与中止
					活動状態低下	26	回復	あり	投与中止
					悪心	1	回復	あり	投与中止

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
					嘔吐	26	回復	あり	投与中止
					食欲減退	2	回復	あり	投与中止
					うつ病	N/A	未回復	なし	投与量変更なし
					食欲減退	2	未回復	あり	投与量変更なし
					活動状態低下	36	未回復	なし	投与量変更なし
					大腸炎	85	未回復	なし	投与終了後
					脳症	43	未回復	なし	投与終了後
					心粗動	123	死亡	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10361001	男	55 歳	白人	好中球減少症	118	不明	なし	投与終了後
					血管炎	118	回復	なし	投与終了後
					胃腸出血	136	回復	なし	投与終了後
					多臓器不全	157	死亡	なし	投与終了後
					非ホジキンリンパ腫	N/A	死亡	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10361003	女	51 歳	アジア人	失寸前寸の状態	2	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10361006	女	50 歳	白人	気道感染	124	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10361007	男	44 歳	白人	失神	93	回復	なし	投与量変更なし
					嘔吐	90	回復	なし	投与量変更なし
					低血圧	90	回復	なし	投与量変更なし
					悪心	130	回復	なし	投与量変更なし
					嘔吐	130	軽快	なし	投与量変更なし
					下痢	130	軽快	なし	投与量変更なし
					体重減少	130	未回復	なし	投与量変更なし
					発熱	141	回復	なし	投与量変更なし
					筋攣縮	148	回復	なし	投与量変更なし
					脳炎	169	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10371004	男	16 歳	白人	発熱	49	回復	なし	投与量変更なし
					クロストリジウム感染	53	回復	なし	投与量変更なし
					体重減少	50	回復	なし	投与量変更なし
					発熱	82	回復	なし	投与終了後
					耳痛	82	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10391001	男	14 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	30	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10391002	男	16 歳	白人	移植片対宿主病	63	回復	なし	投与量変更なし
					出血性膀胱炎	34	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10391003	男	18 歳	白人	移植片対宿主病	45	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10401005	女	62 歳	白人	RSウイルス感染	23	回復	なし	投与量変更なし

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
					発熱	75	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10411001	女	53 歳	白人	下痢	23	未回復	あり	投与中断
					白血病再発	77	未回復	なし	投与中断
					細菌叢異常症	78	未回復	なし	投与中断
イトラコナゾール	10431002	男	56 歳	白人	下痢	57	回復	なし	投与量変更なし
					移植片対宿主病	57	回復	なし	投与量変更なし
					呼吸不全	147	死亡	なし	投与中止
					再発急性骨髄性白血病	28	死亡	なし	投与中止
					心不全	147	死亡	なし	投与中止
イトラコナゾール	10431005	男	42 歳	白人	意識消失	33	回復	なし	投与量変更なし
					移植片対宿主病	25	回復	なし	投与量変更なし
					敗血症性ショック	26	回復	なし	NO DATA
			43 歳		急性呼吸窮迫症候群	232	死亡	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10431007	女	64 歳	白人	状態悪化	97	回復	なし	投与終了後
					呼吸不全	25	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10431009	男	58 歳	白人	糖尿病	35	回復	なし	投与量変更なし
					認知障害	66	回復	なし	投与量変更なし
					敗血症	120	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10431012	男	48 歳	白人	肝細胞融解性肝炎	64	回復	あり	投与量変更なし
					サイトメガロウイルス感染	71	回復	なし	投与終了後
					敗血症性ショック	206	死亡	なし	投与終了後
					血尿	113	未回復	なし	投与終了後
					敗血症	102	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10431016	男	48 歳	白人	急性移植片対宿主病	10	死亡	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10461005	男	46 歳	白人	急性骨髄性白血病	46	死亡	なし	投与量変更なし
					移植片対宿主病	60	死亡	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10461007	男	20 歳	白人	出血性膀胱炎	52	回復	なし	投与量変更なし
					血尿	82	回復	なし	投与終了後
					サイトメガロウイルス検査陽性	80	回復	なし	投与終了後
					サイトメガロウイルス感染	35	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10461008	男	53 歳	白人	移植片対宿主病	41	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10461009	男	57 歳	白人	移植片対宿主病	39	死亡	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10461017	女	58 歳	白人	気管炎	38	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10471001	女	60 歳	白人	霧視	31	未回復	なし	投与量変更なし
					サイトメガロウイルス感染	21	回復	なし	投与量変更なし

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
					細菌感染	79	回復	なし	投与量変更なし
					代謝性アシドーシス	95	回復	なし	投与中止
					呼吸不全	95	死亡	なし	投与中止
イトラコナゾール	10471003	男	46 歳	白人	悪心	70	軽快	なし	投与終了後
					嘔吐	70	回復	なし	投与終了後
					下痢	68	回復	なし	投与終了後
					発熱	88	回復	なし	投与終了後
					腹痛	88	回復	なし	投与終了後
					上気道感染	136	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10481002	男	45 歳	白人	出血性膀胱炎	58	回復	なし	投与中断
					肝機能検査異常	39	回復	あり	投与中断
					慢性移植片対宿主病	83	回復	なし	投与中断
					血清フェリチン増加	83	軽快	なし	投与中断
					耳感染	172	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10481005	女	28 歳	白人	真菌感染	11	回復	あり	投与中止
イトラコナゾール	10491006	男	47 歳	白人	再発急性リンパ性白血病	126	不明	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10491007	女	58 歳	白人	移植拒絶反応	22	回復	なし	投与中断
イトラコナゾール	10491009	女	28 歳	白人	発熱	75	回復	なし	投与終了後
					下痢	75	未回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10491013	女	35 歳	白人	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26	不明	なし	投与中止
					移植片対宿主病	26	未回復	なし	投与中止
イトラコナゾール	10501003	女	58 歳	白人	発熱	31	回復	なし	投与量変更なし
					移植片対宿主病	43	回復	なし	投与量変更なし
					サイトメガロウイルス感染	48	回復	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10501005	男	46 歳	白人	発熱性好中球減少症	10	未回復	なし	投与中止
					多臓器不全	10	死亡	なし	投与中止
イトラコナゾール	10501008	女	52 歳	白人	疾患進行	43	死亡	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10551001	男	38 歳	その他 ^d	高熱	109	回復	なし	投与終了後
					下痢	107	回復	なし	投与終了後
					悪寒	109	回復	なし	投与終了後
					悪心	103	回復	なし	投与終了後
					腹痛	109	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10551003	男	48 歳	その他 ^d	呼吸窮迫	44	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10551005	女	65 歳	その他 ^d	浮腫	198	回復	なし	投与終了後
					心不全	226	回復	なし	投与終了後

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
イトラコナゾール	10551006	男	62 歳	その他 ^d	有熱性骨髄無形成 異形成	96	回復	なし	投与量変更なし
						40	死亡	なし	投与量変更なし
イトラコナゾール	10561001	男	35 歳	白人	アスペルギルス症 トキシプラズマ症	80	死亡	なし	投与終了後
						43	回復	なし	投与終了後
イトラコナゾール	10561003	男	48 歳	白人	肺線維症 疾患進行	19	未回復	なし	投与中断
						N/A	死亡	なし	投与中断
イトラコナゾール	10571003	男	70 歳	白人	好中球減少性敗血症 腎機能障害 好中球減少性敗血症	51	回復	なし	投与量変更なし
						61	回復	なし	投与終了後
						70	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10011007	男	61 歳	白人	移植片対宿主病 視神経炎	55	死亡	なし	投与終了後
						41	未回復	NO DATA	投与量変更なし
ポリコナゾール	10011010	女	38 歳	白人	急性胆嚢炎 大腸菌性菌血症	35	回復	あり	投与中止
						51	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10021002	男	67 歳	白人	疾患進行	45	死亡	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10021004	女	55 歳	白人	急性呼吸不全	71	回復	なし	NO DATA
ポリコナゾール	10021009	男	52 歳	白人	急性腸管移植片対宿主病 急性皮膚移植片対宿主病 疾患進行	42	回復	なし	投与量変更なし
						37	回復	なし	投与量変更なし
						91	死亡	なし	投与中止
ポリコナゾール	10021012	女	45 歳	アジア人	サイトメガロウイルス感染 上腹部痛 低ナトリウム血症 肝毒性	44	回復	なし	投与量変更なし
						34	回復	なし	投与量変更なし
						23	回復	なし	投与中止
						23	回復	あり	投与中止
ポリコナゾール	10031009	男	31 歳	白人	発熱 下痢 血小板減少症 血小板減少症 好中球減少症	48	回復	なし	投与量変更なし
						157	回復	なし	投与量変更なし
						145	回復	なし	投与量変更なし
						210	未回復	なし	投与量変更なし
						210	未回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10041003	男	47 歳	白人	急性肺水腫	12	回復	なし	投与中止
ポリコナゾール	10041006	男	49 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	46	回復	なし	投与量変更なし
			50 歳	白人	発熱	73	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10051002	男	45 歳	白人	移植片対宿主病 肝毒性	68	回復	なし	投与中止
						11	軽快	あり	投与中止
ポリコナゾール	10051005	男	54 歳	白人	幻視 横紋筋融解症	21	回復	あり	投与中止
						35	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10051010	男	62 歳	白人	クレブシエラ感染	23	回復	なし	投与量変更なし

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
			63 歳	白人	急性皮膚移植片対宿主病	99	死亡	なし	投与中止
					急性腸管移植片対宿主病	99	死亡	なし	投与中止
					急性肝移植片対宿主病	99	死亡	なし	投与中止
					サイトメガロウイルス性胃腸炎	110	死亡	なし	投与中止
ポリコナゾール	10051013	女	35 歳	白人	光視症	38	回復	あり	投与中止
					肝毒性	25	未回復	あり	投与中止
					悪心	54	回復	なし	投与終了後
					嘔吐	54	回復	なし	投与終了後
					大腸菌感染	59	回復	なし	投与終了後
					サイトメガロウイルス感染	60	回復	なし	投与終了後
					移植片対宿主病	54	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10061003	女	61 歳	白人	発熱	39	回復	なし	投与終了後
					蕁麻疹	42	回復	なし	投与終了後
					発熱	50	回復	なし	投与終了後
					移植片対宿主病	83	軽快	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10061005	女	62 歳	白人	発熱	102	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10061009	男	64 歳	白人	移植片対宿主病	50	回復	なし	投与中止
					出血性膀胱炎	43	回復	なし	投与中止
ポリコナゾール	10091003	男	32 歳	白人	急性腸管移植片対宿主病	52	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10091011	女	51 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	59	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10101001	女	44 歳	白人	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	回復	なし	投与中断
ポリコナゾール	10101004	男	26 歳	白人	肺炎	11	回復	なし	投与中止
ポリコナゾール	10101006	女	15 歳	白人	再発急性骨髄性白血病	103	死亡	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10101016	女	41 歳	白人	移植片対宿主病	49	回復	なし	投与中止
					出血性膀胱炎	52	回復	なし	投与中止
					静脈閉塞性疾患	55	回復	なし	投与中止
ポリコナゾール	10121009	男	20 歳	その他 ^c	急性移植片対宿主病	15	死亡	なし	投与中断
					肝機能異常	15	死亡	なし	投与中断
ポリコナゾール	10121010	男	49 歳	その他 ^c	呼吸困難	225	死亡	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10121014	男	33 歳	その他 ^c	急性移植片対宿主病	65	死亡	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10131002	男	47 歳	白人	急性腎不全	49	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10131003	女	50 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	50	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10131007	女	56 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	55	軽快	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10131008	女	43 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	34	回復	なし	投与終了後
					シェー ドモナス性敗血症	34	回復	なし	投与終了後

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
ポリコナゾール	10131014	女	28 歳	白人	急性皮膚移植片対宿主病	145	未回復	なし	投与量変更なし
					体重減少	116	未回復	なし	投与量変更なし
					下気道感染	144	軽快	なし	投与量変更なし
					呼吸不全	144	軽快	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10131020	女	41 歳	白人	下痢	22	回復	なし	投与量変更なし
					腹部圧痛	24	回復	なし	投与量変更なし
					サイトメガロウイルス感染	27	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10151002	男	16 歳	白人	ヘルペス性髄膜脳炎	21	回復	なし	投与中止
					痙攣	21	回復	なし	投与中止
ポリコナゾール	10161001	男	28 歳	白人	移植不全	37	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10161005	女	43 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	43	回復	なし	投与中止
ポリコナゾール	10161012	男	38 歳	白人	脳炎	67	死亡	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10161013	男	46 歳	白人	下痢	66	回復	なし	投与量変更なし
					脱水	66	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10181003	男	24 歳	白人	新生物進行	14	死亡	なし	投与中止
ポリコナゾール	10181004	男	24 歳	白人	肝機能検査異常	48	回復	あり	投与中断
ポリコナゾール	10181006	男	32 歳	白人	肝機能検査異常	97	回復	あり	投与中断
ポリコナゾール	10181008	男	58 歳	白人	非ホジキンリンパ腫	22	死亡	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10181009	女	51 歳	白人	発熱	67	回復	なし	投与量変更なし
					汎血球減少症	67	回復	なし	投与量変更なし
			52 歳	白人	腎症	134	回復	なし	投与量変更なし
					貧血	134	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10181010	男	51 歳	白人	心電図QT延長	3	回復	あり	投与中止
ポリコナゾール	10191003	男	43 歳	白人	肺炎	209	死亡	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10191005	女	57 歳	白人	移植片対宿主病	44	回復	なし	投与量変更なし
					感染	59	回復	なし	投与量変更なし
					腎不全	91	回復	なし	投与量変更なし
					嘔吐	194	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10191012	女	34 歳	白人	血栓症	29	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10191013	女	31 歳	白人	白血病再発	52	死亡	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10191014	女	43 歳	白人	体重減少	182	回復	なし	投与終了後
					溶血	182	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10191016	女	33 歳 不明	白人	移植片対宿主病	170	回復	なし	投与終了後
				白人	下痢	N/A	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10201003	男	53 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	52	回復	なし	投与量変更なし

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
					サイトメガロウイルス感染	118	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10201005	女	52 歳	白人	呼吸困難	131	回復	なし	投与量変更なし
					咳嗽	131	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10201010	男	41 歳	白人	移植片対宿主病	42	死亡	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10201011	女	41 歳	白人	悪寒	42	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10201018	女	50 歳	白人	発熱	62	回復	なし	投与量変更なし
					サイトメガロウイルス感染	62	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10201019	男	63 歳 64 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	18	回復	なし	投与量変更なし
					ステノトロフォモナス感染	182	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10221005	男	47 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	26	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10221010	男	48 歳	白人	高ビリルビン血症	5	回復	なし	投与中断
					肝機能検査異常	5	回復	なし	投与中断
					下痢	47	回復	なし	投与中止
					血中クレアチニン増加	64	回復	なし	投与中止
					急性腎不全	82	回復	なし	投与中止
					肝腎症候群	82	回復	なし	投与中止
					汎血球減少症	73	未回復	なし	投与中止
					細菌性腹膜炎	125	死亡	なし	投与中止
					慢性肝炎	82	回復	あり	投与中止
					肝酵素異常	82	回復	あり	投与中止
ポリコナゾール	10221011	女	44 歳	白人	呼吸不全	20	回復	なし	投与中止
					高ビリルビン血症	14	回復	あり	投与中止
					肺炎	15	回復	なし	投与中止
					ブドウ球菌感染	68	回復	なし	投与量変更なし
					呼吸困難	88	回復	なし	投与量変更なし
					閉塞性細気管支炎	141	回復	なし	投与量変更なし
					汎血球減少症	157	不明	あり	投与中止
					筋力低下	154	未回復	なし	投与中止
					頭蓋内出血	169	死亡	なし	投与中止
					肺炎	167	不明	なし	投与中止
					クレブシエラ感染	162	不明	なし	投与中止
					移植片対宿主病	144	不明	なし	投与中止
ポリコナゾール	10251001	男	57 歳	白人	急性骨髄性白血病	86	死亡	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10251002	女	57 歳	白人	血栓性静脈炎	44	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10251016	男	30 歳	白人	胃腸炎	40	回復	なし	投与量変更なし

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
ポリコナゾール	10251018	男	54 歳	白人	肺炎	119	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10251024	男	44 歳	白人	発熱	48	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10251025	女	55 歳	白人	移植片対宿主病	44	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10251027	男	50 歳	白人	下痢	41	回復	なし	投与量変更なし
					排尿困難	41	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10261004	女	50 歳	白人	肺塞栓症	55	回復	あり	投与量変更なし
ポリコナゾール	10271003	男	55 歳	白人	腹部癒着	92	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10271006	男	61 歳	白人	高熱	108	回復	なし	投与量変更なし
					肝機能検査異常	108	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10271010	男	70 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	78	回復	なし	投与中止
ポリコナゾール	10281010	女	32 歳	白人	発熱	47	回復	なし	投与量変更なし
					低血圧	67	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10281011	女	67 歳	白人	背部痛	20	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10281017	男	66 歳	白人	発熱	44	回復	なし	投与中断
ポリコナゾール	10281021	男	17 歳	白人	筋骨格痛	36	回復	なし	投与量変更なし
					上気道感染	161	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10281022	男	42 歳	白人	下気道感染	69	回復	なし	投与終了後
					関節痛	81	回復	なし	投与終了後
					筋痙攣	81	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10281023	男	25 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	16	回復	なし	投与量変更なし
					RSウイルス感染	62	回復	なし	投与量変更なし
					サイトメガロウイルス血症	91	回復	なし	投与量変更なし
					サイトメガロウイルス感染	132	回復	なし	投与量変更なし
					サイトメガロウイルス感染	178	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10301005	男	24 歳	白人	発熱	49	回復	なし	投与量変更なし
					嗜眠	49	回復	なし	投与量変更なし
					下痢	50	回復	なし	投与量変更なし
					発熱	62	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10301006	女	48 歳	白人	上室性頻脈	24	回復	なし	投与終了後
					誤嚥	36	回復	なし	投与終了後
					ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	28	回復	なし	投与終了後
					疾患進行	N/A	死亡	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10311001	男	21 歳	白人	白血病再発	26	死亡	なし	投与中止
ポリコナゾール	10321001	女	51 歳	白人	発熱	103	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10321006	女	50 歳	白人	移植片対宿主病	63	回復	なし	投与量変更なし

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
					発熱	63	回復	なし	投与量変更なし
					腎不全	63	回復	なし	投与量変更なし
					髄膜出血	72	未回復	なし	投与中止
					痙攣	82	回復	なし	投与中止
ポリコナゾール	10321007	女	57 歳	白人	麻痺	80	回復	なし	投与量変更なし
					労作性呼吸困難	91	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10321009	女	38 歳	白人	急性肺水腫	9	回復	なし	投与中断
ポリコナゾール	10321014	男	60 歳	白人	発熱性好中球減少症	69	回復	なし	投与量変更なし
					サイトメガロウイルス感染	69	回復	なし	投与量変更なし
					大腸菌感染	69	回復	なし	投与量変更なし
					ヒトヘルペスウイルス6感染	98	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10321020	男	63 歳	白人	再発非ホジキンリンパ腫	55	死亡	なし	投与量変更なし
					心障害	70	死亡	なし	投与量変更なし
					全身健康状態低下	55	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10321036	男	22 歳	白人	白血病	26	死亡	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10331003	女	18 歳	白人	移植片機能不全	44	回復	なし	投与中止
ポリコナゾール	10331005	男	17 歳	白人	呼吸停止	2	回復	なし	投与中断
					意識消失	2	回復	なし	投与中断
					移植片対宿主病	61	死亡	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10331009	女	27 歳	白人	糖尿病	57	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10351007	男	58 歳	白人	疾患進行	33	死亡	なし	投与中止
					全身健康状態低下	52	回復	なし	投与終了後
					栄養障害	52	回復	なし	投与終了後
					脱水	52	回復	なし	投与終了後
					神経系障害	52	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10351009	男	50 歳	白人	移植片対宿主病	33	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10361002	女	55 歳	白人	筋力低下	14	回復	なし	投与量変更なし
					血小板減少症	34	未回復	なし	投与量変更なし
					骨髄移植拒絶反応	30	未回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10361008	女	55 歳	白人	浮動性めまい	66	回復	なし	投与量変更なし
					悪心	78	回復	なし	投与量変更なし
					発熱	78	回復	なし	投与量変更なし
					急性胆嚢炎	115	回復	なし	投与終了後
					好中球減少性敗血症	128	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10371001	女	39 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	42	未回復	なし	投与量変更なし

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
ポリコナゾール	10371002	男	55 歳	白人	発熱	57	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10371005	男	43 歳	白人	発熱	39	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10371008	女	40 歳	白人	頭痛	41	回復	なし	投与量変更なし
					硬膜下血腫	43	軽快	なし	投与量変更なし
					失語症	46	回復	なし	投与量変更なし
					不全片麻痺	46	軽快	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10401004	男	68 歳	白人	幻視	10	回復	あり	投与中止
					発熱	29	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10401006	男	42 歳	白人	発熱	63	未回復	なし	投与量変更なし
					肝機能検査異常	75	未回復	あり	投与中止
					四肢壊死	69	未回復	あり	投与中止
					神経系障害	77	死亡	なし	投与中止
					多臓器不全	75	死亡	なし	投与中止
ポリコナゾール	10401007	女	26 歳	白人	鎖骨下静脈血栓症	7	回復	なし	投与量変更なし
					静脈閉塞性肝疾患	8	回復	なし	投与中止
					肝機能異常	8	回復	あり	投与中止
ポリコナゾール	10401008	女	47 歳	白人	カテーテル関連感染	44	回復	なし	投与量変更なし
					サイトメガロウイルス感染	33	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10401009	男	50 歳	白人	尿路感染	26	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10431001	男	51 歳	白人	細菌感染	105	回復	なし	投与終了後
					白血病再発	121	回復	なし	不明
ポリコナゾール	10431003	女	45 歳	白人	移植片合併症	112	死亡	なし	投与量変更なし
					移植拒絶反応	43	回復	なし	投与中止
					血液量減少性ショック	81	死亡	なし	投与終了後
					出血性ショック	81	未回復	なし	投与終了後
					白質脳症	43	未回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10431004	男	52 歳	白人	敗血症	42	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10431006	男	59 歳	白人	アナフィラキシー反応	-4	回復	なし	不明
					頭痛	64	回復	あり	投与中止
					頭痛	48	回復	あり	投与終了後
					頭痛	783	回復	あり	投与終了後
					肺障害	N/A	死亡	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10431008	男	65 歳	白人	外科手術	51	回復	なし	投与量変更なし
					急性呼吸窮迫症候群	152	死亡	なし	投与終了後
					移植片対宿主病	123	未回復	なし	投与終了後

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
					菌血症	126	未回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10431017	男	24 歳	白人	肝細胞融解性肝炎	15	回復	あり	投与中止
ポリコナゾール	10451001	女	50 歳	白人	発熱	38	回復	なし	投与量変更なし
					皮膚乾燥	29	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10461003	女	38 歳	白人	サイトメガロウイルス感染	38	回復	なし	投与量変更なし
					胆嚢炎	145	回復	なし	投与量変更なし
					胆道仙痛	160	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10461010	女	29 歳	白人	中心静脈カテーテル感染	18	回復	なし	投与量変更なし
					発熱	31	回復	なし	投与量変更なし
					移植片対宿主病	31	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10461011	女	41 歳	白人	出血性膀胱炎	25	回復	なし	投与量変更なし
					サイトメガロウイルス感染	91	回復	なし	投与量変更なし
					移植片対宿主病	89	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10461013	女	70 歳	白人	急性腸管移植片対宿主病	29	死亡	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10461016	男	48 歳	白人	下痢	88	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10461018	男	62 歳	白人	腎不全	28	回復	なし	投与量変更なし
					頻脈	30	回復	なし	投与量変更なし
					発熱性好中球減少症	63	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10461019	男	59 歳	白人	気道感染	32	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10471004	女	52 歳	白人	白血病再発	60	死亡	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10481003	男	49 歳	白人	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	66	回復	あり	投与中断
					アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	66	回復	あり	投与中断
					血清フェリチン増加	66	回復	なし	投与中断
					移植片対宿主病	71	軽快	なし	投与中断
			50 歳		急性胆嚢炎	122	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10481006	男	39 歳	白人	真菌感染	36	回復	あり	投与中止
ポリコナゾール	10481008	男	25 歳	白人	発熱	21	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール (ランダム化前)	10481013	男	34 歳	白人	てんかん	-2	回復	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10491004	男	59 歳	白人	敗血症性ショック	44	死亡	なし	投与中止
					シェードモナス菌性肺感染	44	死亡	なし	投与中止
ポリコナゾール	10501002	男	69 歳	白人	発熱	112	未回復	なし	投与中止
					多臓器不全	N/A	死亡	なし	投与中止
ポリコナゾール	10501007	女	59 歳	白人	移植片対宿主病	97	未回復	なし	投与量変更なし
					大腸菌性敗血症	99	未回復	なし	投与量変更なし

Table 2.1 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501073試験)

実際の投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
					多臓器不全	102	死亡	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10501009	女	29 歳	白人	中毒性肝炎	30	回復	あり	投与中止
ポリコナゾール	10561002	男	13 歳	白人	急性肝移植片対宿主病	120	死亡	なし	投与量変更なし
ポリコナゾール	10571006	男	40 歳	白人	シェードモナス性菌血症	35	回復	なし	投与終了後
					サイトメガロウイルス症候群	35	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10581003	男	22 歳	白人	肝毒性	15	未回復	なし	投与中止
					移植片対宿主病	33	未回復	なし	投与中止
ポリコナゾール	10601001	男	52 歳	白人	イレウス	48	回復	なし	投与量変更なし
					肺感染	52	死亡	なし	投与量変更なし
					菌血症	58	死亡	なし	投与量変更なし
					敗血症	65	死亡	なし	投与量変更なし
					心肺停止	74	死亡	なし	投与量変更なし

Source: 総括報告書 (A1501073試験amended 2 5.3.5.1.1) Table 13.6.5

報告期間：2010年3月2日までの集積

Coding：MedDRA v12.1，日本語訳MedDRA/J v16.0

a. 投与開始日からの日数＝発現日（安全性データベース）－投与開始日（臨床試験データベース）＋1

b. 治験責任医師の判定

c. CAUCASIAN

d. NA-CAUSE FRENCH LAWS

Table 2.2 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501038試験)

投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
ポリコナゾール	10011001	女	53 歳	不明	肺炎	13	回復	なし	再投与
ポリコナゾール	10021002	女	25 歳	白人	悪心 嘔吐 発熱	40 40 46	回復 回復 回復	なし なし なし	処置なし 処置なし 処置なし
ポリコナゾール	10021005	男	36 歳	白人	肝毒性 疾患進行	41 48	未回復 死亡	あり なし	処置なし 投与中止
ポリコナゾール	10031001	男	50 歳	白人	再発急性骨髄性白血病	93	死亡	なし	投与中止
			51 歳	白人	血液毒性 発熱性好中球減少症	115 125	回復 回復	なし なし	処置なし 処置なし
ポリコナゾール	10051001	男	34 歳	白人	不全片麻痺	77	回復	なし	処置なし
ポリコナゾール	10051002	男	51 歳	不明	胆汁うっ滞 低血圧 体重増加 肺水腫 敗血症 急性皮膚移植片対宿主病 移植片対宿主病	1 -2 1 0 -6 23 23	回復 回復 回復 回復 回復 死亡 死亡	あり なし なし なし なし なし なし	投与中止 処置なし 処置なし 処置なし 処置なし 投与終了後 投与終了後
ポリコナゾール	10051003	男	64 歳	白人	血栓性静脈炎 発熱	75 68	回復 回復	なし なし	投与終了後 投与終了後
ポリコナゾール	10071001	男	68 歳	不明	肺障害 慢性移植片対宿主病	N/A 197	死亡 死亡	なし なし	処置なし 処置なし
ポリコナゾール	10071002	男	32 歳	白人	意識消失 頭痛 高血圧 肺障害	35 35 35 200	回復 回復 回復 死亡	あり あり あり なし	処置なし 処置なし 処置なし 処置なし
ポリコナゾール	10101001	女	37 歳	白人	肝機能検査異常 上腹部痛 微小血管症性溶血性貧血	49 49 83	回復 回復 回復	なし なし なし	再投与 処置なし 処置なし
ポリコナゾール	10101002	女	36 歳	白人	肝機能検査異常 肝腫大 腹痛	20 52 45	回復 回復 回復	あり あり なし	投与中止 処置なし 処置なし
ポリコナゾール	10101004	男	67 歳	白人	敗血症	32	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10111002	女	65 歳	白人	脳炎 敗血症 原発性異型肺炎	32 93 87	死亡 死亡 未回復	なし なし なし	投与中止 投与終了後 投与終了後

Table 2.2 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501038試験)

投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
ポリコナゾール	10121001	男	57 歳	白人	頻脈	73	回復	なし	再投与
					心電図異常	73	回復	なし	再投与
					心房細動	74	回復	なし	再投与
					高血糖	45	回復	なし	処置なし
ポリコナゾール	10131001	女	24 歳	白人	ムコール症	81	回復	なし	投与中止
					湿性咳嗽	N/A	回復	なし	処置なし
					筋肉痛	N/A	回復	なし	処置なし
					眼部腫脹	N/A	回復	なし	処置なし
			25 歳		副鼻腔炎	167	回復	なし	投与終了後
					急性肝移植片対宿主病	N/A	未回復	なし	投与終了後
					下気道感染	230	回復	なし	投与終了後
					大発作痙攣	262	回復	なし	投与終了後
					咳嗽	N/A	不明	なし	投与終了後
					頭痛	373	未回復	なし	投与終了後
					耳痛	373	不明	なし	投与終了後
					敗血症	N/A	死亡	なし	投与終了後
					移植片対宿主病	N/A	死亡	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10131002	男	26 歳	白人	下痢	53	回復	なし	処置なし
ポリコナゾール	10131003	男	40 歳	白人	静脈閉塞性肝疾患	11	回復	なし	投与中止
ポリコナゾール	10131004	女	42 歳	白人	急性腸管移植片対宿主病	68	回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10161001	男	57 歳	白人	感染性下痢	25	回復	なし	処置なし
ポリコナゾール	10161002	男	42 歳	白人	腎不全	11	回復	なし	処置なし
ポリコナゾール	10171001	男	72 歳	白人	肝毒性	38	回復	あり	投与中止
ポリコナゾール	10171002	男	23 歳	白人	急性リンパ性白血病	37	死亡	なし	投与中止
					敗血症	37	不明	なし	投与中止
ポリコナゾール	10171003	女	62 歳	白人	汎血球減少症	151	回復	なし	投与終了後
					嘔吐	151	回復	なし	投与終了後
					血小板減少症	151	未回復	なし	投与終了後
ポリコナゾール	10171005	女	55 歳	白人	移植片対宿主病	29	回復	なし	処置なし
			56 歳		サイトメガロウイルス感染	125	回復	なし	処置なし
ポリコナゾール	10181002	男	22 歳	白人	下痢	28	回復	あり	処置なし
					嘔吐	28	回復	あり	処置なし
					紅斑	28	回復	あり	処置なし
					中毒性肝炎	71	回復	あり	投与中止
ポリコナゾール	10241001	男	69 歳	白人	幻覚	9	回復	あり	投与中止

Table 2.2 重篤な有害事象発現例一覧 (A1501038試験)

投与群	症例番号	性別	年齢	人種	有害事象基本語 (MedDRA/J v16.0)	発現日 ^a (日)	転帰	因果関係 ^b	治験薬に 対する処置
ポリコナゾール	10241002	男	62 歳	白人	発熱	27	回復	なし	処置なし
					動悸	39	回復	なし	処置なし
					血中クレアチニン増加	50	回復	なし	処置なし
ランダム化前	10151001	男	64 歳	白人	劇症肝炎	N/A	回復	なし	処置なし

Source: 総括報告書 (A1501038試験amended 2 5.3.5.2.1) Table 13.6.5

報告期間：2008年6月6日までの集積

Coding：MedDRA v11.0, 日本語訳MedDRA/J v16.0

a. 治験薬投与開始日を1日目とした。

b. 治験責任医師の判定

TABLE OF CONTENTS

1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法.....	2
2. 2.7.2 臨床薬理試験	2
3. 2.7.3 臨床の有効性	2
4. 2.7.4 臨床的安全性	2

1. 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

該当なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験

[2.7.2.5 項 参考文献](#)

3. 2.7.3 臨床の有効性

[2.7.3.7 項 参考文献](#)

4. 2.7.4 臨床的安全性

[2.7.4.8 項 参考文献](#)

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES	4
LIST OF FIGURES	6
臨床試験一覧表	7
1. A1501096 試験（参考試験：添付資料番号 5.3.3.2.1）	9
1.1. 試験概要	9
1.1.1. 目的	9
1.1.2. 治験デザイン	9
1.1.3. 診断および主な組み入れ基準	10
1.1.4. 治験薬，投与量および投与方法	10
1.1.4.1. 治験薬	10
1.1.4.2. 投与量および投与方法	10
1.1.5. 評価項目	11
1.1.5.1. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目	11
1.1.5.2. 有効性の評価項目	12
1.1.5.3. 安全性の評価項目	12
1.1.6. 統計解析方法	12
1.2. 試験結果	13
1.2.1. 被験者の内訳	13
1.2.2. 人口統計学的特性	14
1.2.3. 薬物動態の結果	14
1.2.4. ファーマコゲノミクスの結果	17
1.2.5. 有効性の結果	17
1.2.6. 安全性の結果	17
1.2.6.1. 有害事象	17
1.2.6.2. 死亡	22
1.2.6.3. 重篤な有害事象	22
1.2.6.4. 有害事象による中止	22
1.2.6.5. バイタルサイン，心電図，臨床検査およびその他の検査	23
1.3. 結論	24
2. A1501073 試験（添付資料番号 5.3.5.1.1）	25
2.1. 試験概要	25

2.1.1. 目的.....	25
2.1.2. 治験デザイン.....	26
2.1.3. 診断および主な組み入れ基準.....	26
2.1.4. 治験薬, 投与方法および投与量, 投与期間.....	27
2.1.4.1. 治験薬.....	27
2.1.4.2. 投与方法および投与量.....	28
2.1.5. 評価項目.....	28
2.1.5.1. 薬物動態またはその他の評価項目.....	28
2.1.5.2. 有効性の評価項目.....	28
2.1.5.3. 安全性の評価項目.....	30
2.1.6. 統計解析方法.....	30
2.1.6.1. 症例数の設定.....	31
2.1.6.2. 解析対象集団.....	31
2.2. 試験結果.....	32
2.2.1. 被験者の内訳および特性.....	32
2.2.2. 人口統計学的特性.....	33
2.2.3. 薬物動態の結果.....	34
2.2.4. 有効性の結果.....	35
2.2.5. 安全性の結果.....	38
2.2.5.1. 有害事象.....	38
2.2.5.2. 死亡.....	42
2.2.5.3. 重篤な有害事象.....	42
2.2.5.4. 有害事象による中止.....	43
2.2.5.5. 臨床検査およびその他の検査.....	44
2.3. 結論.....	45
3. A1501038 試験（評価試験：添付資料番号 5.3.5.2.1）.....	74
3.1. 試験概要.....	74
3.1.1. 目的.....	74
3.1.2. 治験デザイン.....	75
3.1.3. 診断および主な組み入れ基準.....	75
3.1.4. 治験薬, 投与方法および投与量, 投与期間.....	75
3.1.4.1. 治験薬.....	75

3.1.4.2. 投与方法および投与量	75
3.1.5. 評価項目	76
3.1.5.1. 薬物動態またはその他の評価項目	76
3.1.5.2. 有効性の評価項目	76
3.1.5.3. 安全性の評価項目	76
3.1.6. 統計解析方法	77
3.1.6.1. 症例数の設定	77
3.2. 試験結果	77
3.2.1. 被験者の内訳および特性	77
3.2.2. 人口統計学的特性	78
3.2.3. 薬物動態の結果	79
3.2.4. 有効性の結果	79
3.2.5. 安全性の結果	81
3.2.5.1. 有害事象	81
3.2.5.2. 死亡	83
3.2.5.3. 重篤な有害事象	83
3.2.5.4. 有害事象による中止	84
3.2.5.5. 臨床検査およびその他の検査	84
3.3. 結論	85
4. 症例の叙述 (A1501073 試験)	86
4.1. 被験者 ID : 10011007 (安全性参照番号 : 2007057596)	86
4.2. 被験者 ID : 10021002 (安全性参照番号 : 2006100198)	87
4.3. 被験者 ID : 10021009 (安全性参照番号 : 2007045138)	88
4.4. 被験者 ID : 10051010 (安全性参照番号 : 2007093517)	89
4.5. 被験者 ID : 10101006 (安全性参照番号 : 2007002773)	91
4.6. 被験者 ID : 10121009 (安全性参照番号 : 2007103905)	92
4.7. 被験者 ID : 10121010 (安全性参照番号 : 2008062039)	93
4.8. 被験者 ID : 10121014 (安全性参照番号 : 2008031089)	94
4.9. 被験者 ID : 10161012 (安全性参照番号 : 2008157023)	95
4.10. 被験者 ID : 10181003 (安全性参照番号 : 2006061660)	96
4.11. 被験者 ID : 10181008 (安全性参照番号 : 2006152117)	97
4.12. 被験者 ID : 10191003 (安全性参照番号 : 2007027180)	98

4.13. 被験者 ID : 10191013 (安全性参照番号 : 2007076605)	99
4.14. 被験者 ID : 10201010 (安全性参照番号 : 2007032966)	100
4.15. 被験者 ID : 10221010 (安全性参照番号 : 2007105829)	101
4.16. 被験者 ID : 10221011 (安全性参照番号 : 2008028900)	103
4.17. 被験者 ID : 10251001 (安全性参照番号 : 2006129913)	105
4.18. 被験者 ID : 10301006 (安全性参照番号 : 2007103509)	106
4.19. 被験者 ID : 10311001 (安全性参照番号 : 2007007135)	108
4.20. 被験者 ID : 10321020 (安全性参照番号 : 2007067510)	109
4.21. 被験者 ID : 10321036 (安全性参照番号 : 2008077713)	110
4.22. 被験者 ID : 10331005 (安全性参照番号 : 2007024370)	111
4.23. 被験者 ID : 10351007 (安全性参照番号 : 2007084213)	112
4.24. 被験者 ID : 10401006 (安全性参照番号 : 2008034702)	113
4.25. 被験者 ID : 10431003	115
4.25.1. 安全性参照番号 : 2007045015	115
4.25.2. 安全性参照番号 : 2007054426	116
4.26. 被験者 ID : 10431006 (安全性参照番号 : 2008157258)	117
4.27. 被験者 ID : 10431008 (安全性参照番号 : 2008008565)	118
4.28. 被験者 ID : 10461013 (安全性参照番号 : 2008054799)	119
4.29. 被験者 ID : 10471004 (安全性参照番号 : 2006152074)	120
4.30. 被験者 ID : 10491004 (安全性参照番号 : 2006153439)	121
4.31. 被験者 ID : 10501002 (安全性参照番号 : 2007015255)	122
4.32. 被験者 ID : 10501007 (安全性参照番号 : 2008013925)	123
4.33. 被験者 ID : 10561002 (安全性参照番号 : 2008082003)	124
4.34. 被験者 ID : 10601001 (安全性参照番号 : 2008014637)	125

LIST OF TABLES

Table 1-1. 治験薬 (A1501096 試験)	10
Table 1-2. ポリコナゾールの投与スケジュール (A1501096 試験)	11
Table 1-3. 被験者の内訳 (A1501096 試験)	13
Table 1-4. 人口統計学的特性 (年齢と体重の区分ごと) (A1501096 試験)	14
Table 1-5. 血漿中ポリコナゾールの薬物動態パラメータ (年齢と体重の区分ごと) (A1501096 試験)	15

Table 1-6.	血漿中ポリコナゾールの薬物動態パラメータ (CYP2C19 の遺伝子型ごと) (A1501096 試験)	16
Table 1-7.	有害事象の要約 (年齢と体重の区分ごと) (A1501096 試験)	17
Table 1-8.	有害事象の要約 (CYP2C19 の遺伝子型ごと) (A1501096 試験)	17
Table 1-9.	有害事象 (年齢と体重の区分ごと) (A1501096 試験)	18
Table 1-10.	有害事象の要約 (CYP2C19 の遺伝子型ごと) (A1501096 試験)	20
Table 1-11.	静脈内投与期間中に発現した有害事象 (年齢と体重の区分ごと) (A1501096 試験)	21
Table 1-12.	有害事象による中止一覧 (A1501096 試験)	22
Table 2-1.	治験薬 (A1501073 試験)	27
Table 2-2.	ポリコナゾール用量 (12 歳以上の被験者) (A1501073 試験)	28
Table 2-3.	被験者の内訳 (A1501073 試験)	33
Table 2-4.	人口統計学的特性 (安全性解析対象集団) (A1501073 試験)	34
Table 2-5.	第 180 日の真菌感染予防の成功 [MITT 集団 (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く), 未調整] (A1501073 試験)	35
Table 2-6.	第 180 日の真菌感染予防の成功 [MITT 集団 (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く), 無作為化割り付け時の層で調整] (A1501073 試験)	36
Table 2-7.	第 100 日の真菌感染予防の成功 [MITT 集団 (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く), 未調整] (A1501073 試験)	36
Table 2-8.	第 100 日の真菌感染予防の成功 [MITT 集団 (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く), 無作為化割り付け時の層で調整] (A1501073 試験)	37
Table 2-9.	有害事象の要約 (A1501073 試験)	38
Table 2-10.	因果関係を問わない有害事象 (いずれかの投与群で 10%超) の発現頻度 (A1501073 試験)	41
Table 2-11.	有害事象による中止一覧 (A1501073 試験)	43
Table 2-12.	治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)	47
Table 2-13.	治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (A1501073 試験)	68
Table 3-1.	治験薬 (A1501038 試験)	75
Table 3-2.	被験者の内訳 (A1501038 試験)	78
Table 3-3.	人口統計学的特性 (A1501038 試験)	79
Table 3-4.	ポリコナゾール予防投与開始から 12 ヶ月追跡調査来院までの IFI 発症率 [MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く)] (A1501038 試験)	79
Table 3-5.	ポリコナゾール予防投与開始から 6 ヶ月追跡調査来院までの IFI 発症率 [MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く)] (A1501038 試験)	80

Table 3-6.	有害事象の要約（安全性解析対象集団）（A1501038 試験）	82
Table 3-7.	主な有害事象（6 例以上に発現，安全性解析対象集団）（A1501038 試験）	83
Table 3-8.	有害事象による治験中止例一覧（A1501038 試験）	84

LIST OF FIGURES

Figure 1-1.	試験デザインと薬物動態測定用の採血ポイントの概要（A1501096 試験）	10
Figure 3-1.	ポリコナゾール予防投与開始から IFI（確定例または臨床診断例）発症までの期間 （日） [MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）]（A1501038 試験）	81

ポリコナゾール 予防
2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表

試験の種類 (資料の取扱い)	治験 No. (実施国)	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験 者数 ^a	被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 [添付資料番号]
第2相試験 (参考資料)	A1501096 (日本)	薬物動態, 安全性および 忍容性	非盲検, 多施設共同	静脈内投与から経口投与に切り替え: 静注用製剤 2歳以上12歳未満または12歳以上15歳未満 (体重50 kg未満) 9 mg/kg q12h→8 mg/kg q12h 12歳以上15歳未満 (体重50 kg以上) 6 mg/kg q12h→4 mg/kg q12h 静脈内投与 ドライシロップ (経口懸濁液) 2歳以上12歳未満または12歳以上15歳未満 (体重50 kg未満) 9 mg/kg q12h 12歳以上15歳未満 (体重50 kg以上) 200 mg q12h 経口投与	21	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	反復投与: 静脈内投与 7日間 (20日間まで延長可), 経口投与 6.5日間	完了 完全な報告書 [5.3.3.2.1]
第3相試験 (評価資料)	A1501073 (カナダ, チェコ, エジプト, フランス, ギリシャ, ヨルダン, ポルトガル, ロシア, スペイン, スイス, トルコ, 英国)	有効性, 安全性および 忍容性	非盲検, 無作為 化, 比較対照, 多施設共同	静脈内投与から経口投与に切り替え: 静注用製剤 被験薬 (VRCZ) 6 mg/kg q12h→4 mg/kg q12h 対照薬 (ITCZ) 200 mg q12h 静脈内投与 錠剤またはドライシロップ (経口懸濁液) 被験薬 (VRCZ) 200 mg q12h (体重40 kg以上の患者), 100 mg q12h (体重40 kg未満の患者) 経口投与 内服液またはカプセル 対照薬 (ITCZ) 200 mg q12h 経口投与	489	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	反復投与: 100~180日	完了 完全な報告書 [5.3.5.1.1]

ポリコナゾール 予防
2.7.6 個々の試験のまとめ

試験の種類 (資料の取扱い)	治験 No. (実施国)	試験の目的	試験デザイン および 対照の種類	治験薬 投与方法 投与経路	被験 者数 ^a	被験者	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 [添付資料番号]
第3相試験 (評価資料)	A1501038 (ベルギー, フランス, ドイツ, ポル トガル, スペ イン, ス ウェーデン, スイス, 英 国)	有効性, 安全性および 忍容性	非盲検, 多施設 共同	静脈内投与から経口投与に切り替え (任意) : 静注用製剤 6 mg/kg q12h→4 mg/kg q12h 静脈内投与 錠剤 400 mg q12h→200 mg q12h (体重 40 kg 以上 の患者) 200 mg q12h→100 mg q12h (体重 40 kg 未満 の患者) 経口投与	45	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	反復投与 : 100～150 日	完了 完全な報告書 [5.3.5.2.1]

q12h = 12 時間間隔, VRCZ = ポリコナゾール, ITCZ = イトラコナゾール, HSCT = 造血幹細胞移植

a. 投与例数

1. A1501096 試験 (参考試験：添付資料番号 5.3.3.2.1)

治験の表題：深在性真菌感染症を発現するリスクの高い易感染状態の小児 (2～15 歳未満) を対象としたポリコナゾールの静脈内投与および静脈内から経口投与へ切り替えたときの薬物動態、安全性および忍容性を評価する多施設共同、非盲検、非比較対照、第 2 相試験

1.1. 試験概要

治験責任医師：██████ 他、計 6 名

治験実施施設：6 施設 (日本)

公表文献：なし

治験期間：2011 年 9 月 20 日～2013 年 5 月 11 日

開発段階：第 2 相

1.1.1. 目的

主要目的：深在性真菌感染症 (以降、深在性真菌症) を発現するリスクの高い易感染状態の小児 (2～15 歳未満) を対象に、ポリコナゾールの静脈内投与および静脈内から経口投与へ切り替えたときの薬物動態、安全性および忍容性を評価する。

副次目的：ポリコナゾールの全身曝露量に及ぼす潜在的な共変量 (CYP2C19 の遺伝子型、年齢、体重、性別等) の影響を検討する。

1.1.2. 治験デザイン

本治験は、深在性真菌症を発現するリスクの高い易感染状態の小児 (2～15 歳未満) を対象とした、ポリコナゾールの静脈内投与および静脈内から経口投与へ切り替えたときの薬物動態、安全性および忍容性を評価する、多施設共同、非盲検、非比較対照、第 2 相試験として実施した。

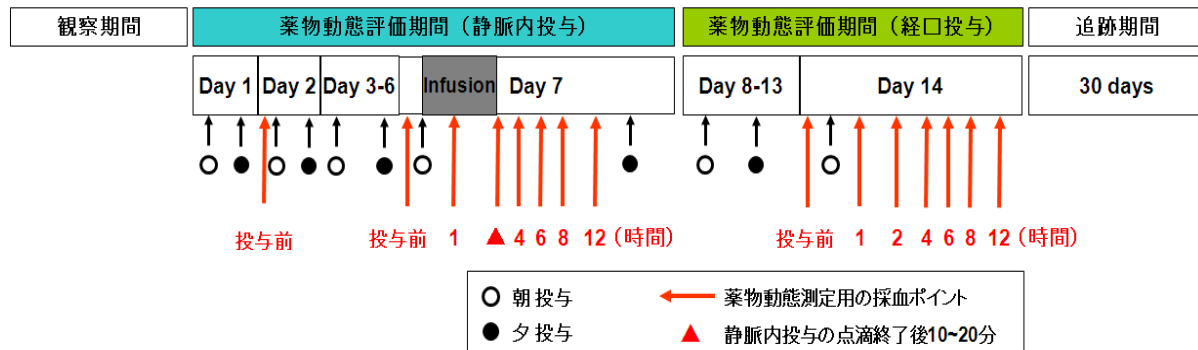
本治験は、薬物動態評価期間 (静脈内および経口投与)、薬物動態評価期間後の延長投与期間、追跡期間により構成された。 (Figure 1-1)。

薬動態評価期間：静脈内投与開始～経口投与の 7 日目。静注用注射剤の 7 日間投与および経口懸濁液用粉末 (ドライシロップ) の懸濁液の 6.5 日間投与 (経口投与の 7 日目の朝まで) の期間であるが、経口投与の 1 日目 (第 8 日目) に経口投与へ切り替えることができない場合、静脈内投与で最長 20 日間 (第 20 日目) まで継続投与可能とした。

薬物動態評価期間後の延長投与期間：好中球減少症 (好中球絶対数が 500 cell/ μ L 未満) が持続し、深在性真菌症を発現するリスクが依然高く、臨床的に延長投与が必要と判断される場合の延長投与期間。静脈内投与または経口投与の 7 日目までの薬物動態評価期間を超えた期間で、それまでの薬物動態評価期間を合わせた合計で最長 30 日間 (第 30 日目) までの投与期間。

追跡期間：治験薬の最終投与日から 30 日間 (± 7 日)

Figure 1-1. 試験デザインと薬物動態測定用の採血ポイントの概要（A1501096 試験）



注）静脈内投与の7日目（第7日目）（またはそれ以降の日）の“点滴終了後 10～20 分”の採血は、治験実施計画書の最終版（2012 年 6 月 14 日版）以前の版では“点滴終了後 2 分（許容時間：点滴終了後の 2～17 分の間）”としていたが、点滴終了後 2～3 分で採血された被験者の血中ポリコナゾール濃度が極めて高く、点滴に用いたポリコナゾール注射剤が採血時に混入したと推察されたため、治験実施計画書を改訂し、“点滴終了後 10～20 分”に採血を行うこととした（総括報告書 9.5.4.1.項より追記）。

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

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（好中球絶対数が 500 cells/ μ L 未満）が発現すると見込まれ、7～20 日間のポリコナゾール点滴静脈内投与後の経口投与に切り替え可能な、2～15 歳未満の男児または女児

1.1.4. 治験薬、投与量および投与方法

1.1.4.1. 治験薬

治験薬の詳細を Table 1-1 に示した。

Table 1-1. 治験薬（A1501096 試験）

薬剤	ロット番号	処方番号
ポリコナゾール静注用 200 mg/バイアル （ブイフェンド 200 mg 静注用）	11-002892	A1100017
ポリコナゾール経口懸濁液用粉末（ドライシロップ） [経口懸濁液用粉末（ドライシロップ）の懸濁液：40 mg/mL]	11-001368, 11-010680, 12-004729	A0701016

1.1.4.2. 投与量および投与方法

ポリコナゾールは、Table 1-2 に示した用法・用量で投与された。

Table 1-2. ポリコナゾールの投与スケジュール (A1501096 試験)

	負荷投与用量		維持投与用量	
	静脈内投与		静脈内投与	経口投与 ^a
	1日目		2～7日目	1～7日目
	第1日目		第2日目～第7日目	第8日目 ^b ～第14日目 ^c
2歳以上12歳未満の被験者 12歳以上15歳未満 (体重50 kg未満) の被験者	9 mg/kg IV q12h (投与開始24時間)		8 mg/kg IV q12h	9 mg/kg PO q12h (最大350 mg PO q12h を上限とする)
12歳以上15歳未満 (体重50 kg以上) の被験者	6 mg/kg IV q12h (投与開始24時間)		4 mg/kg IV q12h	200 mg PO q12h

IV＝静脈内投与, PO＝経口投与, q12h＝12 時間間隔

- 経口投与は食事の 1 時間以上前または 1 時間以上後に実施した。1 日 2 回経口投与する際の 12 時間間隔の許容時間を±1 時間とした。
- 経口投与の 1 日目 (第 8 日目) に経口投与へ切り替えることができない場合、静脈内投与で最長 20 日間 (第 20 日目) まで継続投与可能とした。
- 経口投与の 7 日目 (第 14 日目) には朝の経口投与のみを行った。しかし、臨床的に投与継続が必要と判断される場合は、薬物動態評価期間を合わせて合計で最長 30 日間 (第 30 日目) まで治験薬の投与を継続できるものとした。

ポリコナゾール静脈内投与用量は、1 時間に体重 1 kg あたり約 3 mg の投与速度 (3 mg/kg/h) , 9 mg/kg 用量は 180 分間, 8 mg/kg 用量は 160 分間, 6 mg/kg 用量は 120 分間, 4 mg/kg 用量は 80 分間かけて静脈内投与した。ポリコナゾールの静脈内投与と同時に別の薬剤を投与する場合には、異なる点滴投与ラインを使用することとした。ポリコナゾールの経口投与は、食事の 1 時間以上前または 1 時間以上後に投与し、1 日 2 回経口投与する際の 12 時間間隔の許容時間を±1 時間とした。

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 薬物動態、薬力学またはその他の評価項目

薬物動態：薬物動態学的評価の主要評価項目を以下に示した。

- 静脈内および経口投与後のポリコナゾールの定常状態における薬物動態パラメータ：定常状態における投与間隔での血漿中濃度－時間曲線下面積 ($AUC_{12,ss}$) , 定常状態での最高血漿中濃度 ($C_{max,ss}$) および C_{max} 到達時間 (T_{max})
- 血漿中ポリコナゾール濃度 [静脈内投与の 2 日目 (第 2 日目) : 朝の投与開始直前, 静脈内投与の 7 日目 (第 7 日目) : 朝の投与開始直前, 投与開始後 1 時間, 点滴終了後 10～20 分¹, 投与開始後 4, 6, 8 および 12 時間の時点, 経口投与の 7 日目 (第 14 日目) : 朝の投与開始直前, 投与後 1, 2, 4, 6, 8 および 12 時間]

¹ 静脈内投与の 7 日目 (第 7 日目) (またはそれ以降の日) の“点滴終了後 10～20 分”の採血は、治験実施計画書の最終版 (2012 年 6 月 14 日版) 以前の版では“点滴終了後 2 分 (許容時間：点滴終了後の 2～17 分の間)”としていたが、点滴終了後 2～3 分で採血された被験者の血中ポリコナゾール濃度が極めて高く、点滴に用いたポリコナゾール注射剤が採血時に混入したと推察されたため、治験実施計画書を改訂し、“点滴終了後 10～20 分”に採血を行うこととした (総括報告書 9.5.4.1.項参照)。

副次評価項目を以下に示した。

- 静脈内投与後の $AUC_{12,ss}$ に対する経口投与後の $AUC_{12,ss}$ の比
- 静脈内および経口投与後の主代謝物 UK-121,265 (N-オキシド体) の定常状態における薬物動態パラメータ: $AUC_{12,ss}$, $C_{max,ss}$ および T_{max} (パラメータを算出可能な血漿中濃度データが得られた場合)

血漿中ポリコナゾールおよび UK-121,265 の濃度測定は、バリデートされた液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法を用いて実施した。

ファーマコゲノミクス: すべての被験者について CYP2C19 遺伝子型を同定した。

1.1.5.2. 有効性の評価項目

該当なし

1.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象を治験薬の静脈内投与 1 日目 (第 1 日目) から追跡期間 (30 日) までの間観察し、症例報告書へ記録した。重篤な有害事象の報告期間は同意取得時から治験薬の最終投与 28 日後または追跡期間 (30 日) 中の来院日 (最長で最終投与日の 37 日後) のいずれか長い日までとした。臨床検査, 近見視力検査, 色覚検査および視覚症状の質問票による評価は, スクリーニング時, 静脈内投与の 7 日目 (第 7 日目), 経口投与の 1 日目 (第 8 日目, 近見視力検査, 色覚検査および視覚症状の評価のみ), 経口投与の 7 日目 (第 14 日目), 追跡期間 (30 日) の来院時にそれぞれ 1 回実施した。体温, 脈拍数, 血圧, 12 誘導心電図は, スクリーニング時, 静脈内投与 1 日目 (第 1 日目) の朝の投与開始直前, 静脈内投与 7 日目 (第 7 日目) の朝の点滴終了の 15 分前, 経口投与の 1 日目 (第 8 日目) および 7 日目 (第 14 日目) の朝の投与後 2 時間, ならびに追跡期間 (30 日) の来院時にそれぞれ 1 回測定した。

1.1.6. 統計解析方法

症例数設定根拠¹: 本治験は統計学的な有意差を検証する試験ではないことから, 統計的仮説に基づく症例数設計は行わなかった。治験依頼者の調査により, 本治験で予定されている選択・除外基準に該当する被験者については, 年間 20 例程度の組み入れが上限であることが想定された。本薬剤の小児適応は医療上の必要性が高く, 速やかな開発が求められており, 1 年間で収集可能と考えられる被験者数である 20 例を安全性評価対象例とした。薬物動態評価対象例は, 海外における小児を対象とした試験の脱落率 (A1501081 試験²: 19%, A1501088 試験³: 15%) および国内小児患者における原疾患の悪化やその症状に起因する要因等の可能性を鑑み, 脱落率を約 20% として, 16 例とした。

¹ 総括報告書本文 9.7.2 項より追記

² 全身性真菌感染症にハイリスクな免疫不全の 12 歳以上 17 歳未満の青少年を対象として, ポリコナゾールの静脈内投与から経口投与に切り替えて反復投与したときの薬物動態, 安全性および忍容性を検討する非盲検試験

³ 全身性真菌感染症にハイリスクな免疫不全の 2 歳以上 12 歳未満の小児を対象として, ポリコナゾールの静脈内投与から経口投与に切り替えて反復投与したときの薬物動態, 安全性および忍容性を検討する非盲検試験

薬物動態：薬物濃度解析は、治験薬が投与され、静脈内投与または経口投与の血漿中濃度が測定されたすべての被験者を対象とした。血漿中ポリコナゾール濃度および主代謝物 UK 121,265 (N-オキシド体) について、投与からの所定採血時間ごとの記述統計量を算出した。

薬物動態パラメータ解析は、治験薬が投与されたすべての被験者のうち、少なくとも 1 つの薬物動態パラメータを算出した被験者を対象とした。静脈内投与 7 日目、経口投与 7 日目の $AUC_{12,ss}$, $C_{max,ss}$, T_{max} の記述統計量を算出した。静脈内投与後の $AUC_{12,ss}$ に対する経口投与後の $AUC_{12,ss}$ の比の記述統計量を算出した。

安全性：安全性解析は、治験薬が投与されたすべての被験者を対象とした安全性解析対象集団に対して実施した。安全性評価項目は、ファイザー社の社内基準である Pfizer Data Standards に準拠して作成した。有害事象名は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 16.0 に従い、器官別大分類と基本語に読み替えを行った。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳

本治験では 21 例が割り付けられ、治験薬の投与を受けた。16 例が治験を完了し、5 例が中止した。5 例中 2 例は経口投与への切り替え前に中止した。中止理由は、治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (2 例)、その他 (追跡期間中に市販のポリコナゾールによる治療が必要となったため) (2 例)、同意撤回 (1 例) であった。

治験薬を投与された全 21 例を安全性および薬物濃度の解析対象集団とした。1 例 [被験者 ID 10071001, 2 歳以上 12 歳未満および extensive metabolizer (EM)] は第 7 日目に治験を中止し、第 7 日目の薬物濃度用採血は 1 時点のみであったことから薬物動態パラメータの解析対象集団に含めず、その結果、20 例を薬物動態パラメータの解析対象集団とした。

被験者の内訳を Table 1-3 に示した。

Table 1-3. 被験者の内訳 (A1501096 試験)

	全体
割り付け例	21
投与例	21
完了例	16 (76.2)
中止例	5 (23.8)
因果関係を否定できない有害事象	2 (9.5)
同意撤回	1 (4.8)
その他	2 (9.5) ^a
薬物動態評価例	
薬物濃度	21 (100)
薬物動態パラメータ	20 (95.2)
安全性評価例	
有害事象	21 (100)
臨床検査	21 (100)
a. 追跡期間中に市販のポリコナゾールによる治療が必要となったため。	(%)

1.2.2. 人口統計学的特性

全 21 例のうち、男性は 9 例 (42.9%)、女性は 12 例 (57.1%) であった。平均年齢は 9.2 歳 (範囲：3～14 歳)、平均体重は 30.4 kg (範囲：11.5～55.2 kg)、平均 Body Mass Index は 16.6 kg/m² (範囲：11.9～22.9 kg/m²) であった。

被験者の人口統計学的特性 (年齢と体重の区分ごと) を Table 1-4 に示した。

Table 1-4. 人口統計学的特性 (年齢と体重の区分ごと) (A1501096 試験)

	全体 (N=21)	2歳以上12歳未満 (N=15)	12歳以上15歳未満 かつ体重50 kg未満 (N=4)	12歳以上15歳未満 かつ体重50 kg以上 (N=2)
性別				
男	9 (42.9)	6 (40.0)	2 (50.0)	1 (50.0)
女	12 (57.1)	9 (60.0)	2 (50.0)	1 (50.0)
人種				
アジア人	21 (100)	15 (100)	4 (100)	2 (100)
年齢 (歳)				
2～6	5 (23.8)	5 (33.3)	0	0
7～11	10 (47.6)	10 (66.7)	0	0
12～14	6 (28.6)	0	4 (100)	2 (100)
平均値±標準偏差	9.2±3.4	7.7±2.8	12.5±0.6	14.0±0.0
範囲	3～14	3～11	12～13	14～14
体重 (kg)				
平均値±標準偏差	30.4±12.7	25.3±10.1	38.0±5.6	53.5±2.4
範囲	11.5～55.2	11.5～43.0	31.5～44.7	51.8～55.2
Body Mass Index (kg/m ²)				
平均値±標準偏差	16.6±3.0	16.2±3.0	15.8±1.1	20.6±2.6
範囲	11.9～22.9	11.9～22.9	14.5～16.9	18.8～22.5
身長 (cm)				
平均値±標準偏差	132.3±22.6	122.4±18.4	154.9±9.1	161.4±6.7
範囲	89.0～166.1	89.0～146.9	143.5～165.2	156.6～166.1

引用：総括報告書本文 Table 11

(%)

Body Mass Index = 体重 / (身長 × 0.01)²

易感染状態 (免疫不全) を引き起こす原因となった疾患または施術は、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、骨髄移植および幹細胞移植 (各 1 例) であった。

1.2.3. 薬物動態の結果

ポリコナゾールの薬物動態パラメータについて、すべての被験者および年齢と体重の区分ごとに Table 1-5 に要約した。

静脈内投与では、概して点滴終了時点、経口投与では、投与後約 1 時間でポリコナゾールの血漿中濃度は C_{max,ss} に到達した。個々の被験者の T_{max} は静脈内投与および経口投与のいずれも 1～4 時間であった。

薬物動態パラメータ解析集団全体の静脈内投与後の AUC_{12,ss} の平均は 51.13 μg•hr/mL、経口投与後の AUC_{12,ss} の平均は 45.76 μg•hr/mL であった。年齢と体重による区分では、最も例数の多かった集団は、2 歳以上 12 歳未満の患者集団 (14 例) で、静脈内投与後の AUC_{12,ss} の平均は

51.92 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, 経口投与後の $\text{AUC}_{12,ss}$ の平均は 48.23 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。12 歳以上 15 歳未満かつ体重 50 kg 未満の患者集団 (4 例) の $\text{AUC}_{12,ss}$ の平均は、同じ用法・用量が用いられた 2 歳以上 12 歳未満の患者と比較して、特に静脈内投与で高い値を示した。これは 4 例中 1 例 (被験者 ID 10021003) の $\text{AUC}_{12,ss}$ が高い値 (静脈内投与: 177 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, 経口投与: 117 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) を示したことによる影響であり、残り 3 例の曝露量は 2 歳以上 12 歳未満の患者集団と同様であった。他の集団よりも低い用量 (成人と同じ用法・用量) が投与された 12 歳以上 15 歳未満かつ体重 50 kg 以上の患者集団 (2 例) の $\text{AUC}_{12,ss}$ は静脈内投与および経口投与ともに他の集団と比べて低い値を示した。ポリコナゾールの $\text{C}_{\text{max},ss}$ の結果は、 $\text{AUC}_{12,ss}$ で認められた結果と同様であった。

Table 1-5. 血漿中ポリコナゾールの薬物動態パラメータ (年齢と体重の区分ごと) (A1501096 試験)

投与経路	パラメータ (単位)	年齢と体重の区分	N	幾何平均 (変動係数%)	中央値 ^a (範囲)
IV	$\text{AUC}_{12,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	全体	20	51.13 (68)	59.25 (14.2~177)
		2歳以上12歳未満	14	51.92 (51)	60.15 (23.0~103)
		12歳以上15歳未満で50 kg未満	4	83.39 (56)	70.45 (55.7~177)
		12歳以上15歳未満で50 kg以上	2	17.27 (28)	17.60 (14.2~21.0)
	$\text{C}_{\text{max},ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	全体	20	7.323 (51)	7.715 (2.32~19.6)
		2歳以上12歳未満	14	7.753 (38)	8.205 (4.62~12.6)
		12歳以上15歳未満で50 kg未満	4	9.233 (55)	7.715 (6.24~19.6)
		12歳以上15歳未満で50 kg以上	2	3.092 (42)	3.220 (2.32~4.12)
	T_{max} (hr)	全体	20	NA	2.96 (0.950~4.20)
		2歳以上12歳未満	14	NA	2.96 (0.950~4.00)
		12歳以上15歳未満で50 kg未満	4	NA	4.00 (2.92~4.20)
		12歳以上15歳未満で50 kg以上	2	NA	1.34 (1.00~1.67)
PO	$\text{AUC}_{12,ss}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	全体	18	45.76 (90)	45.60 (10.0~156)
		2歳以上12歳未満	14	48.23 (83)	45.60 (12.4~156)
		12歳以上15歳未満で50 kg未満	3	59.42 (67)	49.40 (36.3~117)
		12歳以上15歳未満で50 kg以上	1	NA	10.00 ^a
	$\text{C}_{\text{max},ss}$ ($\mu\text{g/mL}$)	全体	18	7.222 (59)	6.475 (2.03~18.3)
		2歳以上12歳未満	14	7.755 (50)	6.695 (3.58~18.3)
		12歳以上15歳未満で50 kg未満	3	7.910 (45)	6.210 (6.13~13.0)
		12歳以上15歳未満で50 kg以上	1	NA	2.030 ^a
	T_{max} (hr)	全体	18	NA	1.04 (0.917~3.78)
		2歳以上12歳未満	14	NA	1.09 (0.917~3.78)
		12歳以上15歳未満で50 kg未満	3	NA	1.00 (0.950~2.03)
		12歳以上15歳未満で50 kg以上	1	NA	1.00 ^a

T_{max} は中央値 (範囲) のみを示す。N=1 の場合は要約統計量を算出していない。

N=要約統計量算出に用いた被験者数, NA=該当なし, IV=静脈内投与, PO=経口投与, $\text{AUC}_{12,ss}$ =定常状態でのゼロ時間から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, $\text{C}_{\text{max},ss}$ =定常状態での最高血漿中濃度, $\text{T}_{\text{max}}=\text{C}_{\text{max}}$ 到達時間

a. N=1 の場合は個々の値

ポリコナゾールの薬物動態を CYP2C19 の遺伝子型ごとに Table 1-6 に要約した。

CYP2C19 の遺伝子型の内訳は, extensive metabolizer (EM) が 8 例, heterozygous extensive metabolizer (HEM) が 10 例, poor metabolizer (PM) が 2 例であった。2 例の PM のうち, 1 例 (被験者 ID 10021003) は静脈内投与後の $\text{AUC}_{12,ss}$ および $\text{C}_{\text{max},ss}$ で最高値を示し, 別の 1 例は静脈内投与および経口投与後ともに $\text{AUC}_{12,ss}$ および $\text{C}_{\text{max},ss}$ が高いレベルにあった。

Table 1-6. 血漿中ポリコナゾールの薬物動態パラメータ (CYP2C19 の遺伝子型ごと) (A1501096 試験)

投与経路	パラメータ (単位)	CYP2C19 の 遺伝子型	N	幾何平均 (変動係数%)	中央値 (範囲)
IV	AUC _{12,ss} (μg·hr/mL)	EM	8	35.96 (61)	37.60 (14.2~70.0)
		HEM	10	56.44 (50)	66.55 (23.0~103)
		PM	2	127.5 (49)	134.4 (91.8~177)
	C _{max,ss} (μg/mL)	EM	8	5.321 (42)	5.965 (2.32~8.31)
		HEM	10	8.116 (37)	8.745 (4.62~12.5)
		PM	2	15.71 (32)	16.10 (12.6~19.6)
	T _{max} (hr)	EM	8	NA	3.49 (1.00~4.20)
		HEM	10	NA	2.88 (0.950~4.00)
		PM	2	NA	2.95 (2.92~2.97)
PO	AUC _{12,ss} (μg·hr/mL)	EM	6	31.19 (102)	39.60 (10.0~80.8)
		HEM	10	49.34 (79)	45.60 (14.5~156)
		PM	2	99.14 (24)	100.5 (84.0~117)
	C _{max,ss} (μg/mL)	EM	6	5.489 (70)	5.925 (2.03~11.0)
		HEM	10	7.657 (49)	6.475 (4.45~18.3)
		PM	2	12.28 (8)	12.30 (11.6~13.0)
	T _{max} (hr)	EM	6	NA	1.50 (0.950~3.78)
		HEM	10	NA	1.05 (0.917~2.17)
		PM	2	NA	1.02 (0.950~1.08)

T_{max} は中央値 (範囲) のみを示す。

CYP=チトクロム P450, N=要約統計量算出に用いた被験者数, NA=該当なし, IV=静脈内投与, PO=経口投与, AUC_{12,ss}=定常状態でのゼロ時間から 12 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積, C_{max,ss}=定常状態での最高血漿中濃度, T_{max}=C_{max}到達時間, EM=extensive metabolizer, HEM=heterozygous extensive metabolizer, PM=poor metabolizer

ポリコナゾールの曝露量の個体間変動は大きく、個々の AUC_{12,ss} の値は、静脈内投与後で 14.2~177 μg·hr/mL、経口投与後で 10.0~156 μg·hr/mL と 10 倍以上の変動範囲を示した。

ポリコナゾール静脈内投与後の AUC_{12,ss} に対する経口投与後 AUC_{12,ss} の比の平均は、2 歳以上 12 歳未満の患者集団 (14 例) では約 1.0、12 歳以上 15 歳未満かつ体重 50 kg 未満の患者集団 (3 例) では約 0.6 であった。12 歳以上 15 歳未満かつ体重 50 kg 以上の患者集団 (1 例) の静脈内投与に対する経口投与の比は約 0.5 であった。CYP2C19 の遺伝子型ごとの AUC_{12,ss} の静脈内投与に対する経口投与の比は、CYP2C19 の遺伝子型が EM (6 例) および HEM の被験者 (10 例) では約 1.0、PM の被験者 (2 例) では約 0.8 であった。個々の AUC_{12,ss} の比の値は 0.21~2.15 の範囲であった。

ポリコナゾールの N-オキシド代謝物である UK-121,265 濃度の T_{max} の中央値は、経口投与時 (2 時間) よりも静脈内投与時 (4~5 時間) で遅かったが、投与間隔 12 時間を通して血漿中 UK-121,265 濃度推移は比較的平坦であり、個々の T_{max} の範囲は 0~11.8 時間であった。UK-121,265 の曝露量 (AUC_{12,ss} および C_{max,ss}) は、概してポリコナゾールの曝露量について記載した結果と同様であった。

1.2.4. ファーマコゲノミクスの結果¹

投与例 21 例のうち、CYP2C19 の遺伝子型は、EM が 9 例（42.9%）、HEM が 10 例（47.6%）、PM が 2 例（9.5%）であった。

1.2.5. 有効性の結果

該当なし

1.2.6. 安全性の結果

1.2.6.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 1-7（年齢と体重の区分ごと）および Table 1-8（CYP2C19 の遺伝子型ごと）に示した。

Table 1-7. 有害事象の要約（年齢と体重の区分ごと）（A1501096 試験）

治験薬との因果関係	全体 (N=21)		2 歳以上 12 歳未満 (N=15)		12 歳以上 15 歳未満			
	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	体重 50 kg 未満 (N=4)		体重 50 kg 以上 (N=2)	
有害事象発現件数	80	19	50	11	26	6	4	2
有害事象発現例数	18 (85.7)	12 (57.1)	13 (86.7)	8 (53.3)	4 (100)	3 (75.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	4 (19.0)	1 (4.8)	2 (13.3)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0
有害事象による中止例数	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
有害事象による減量または 一時中止例数	0	0	0	0	0	0	0	0

(%)

Table 1-8. 有害事象の要約（CYP2C19 の遺伝子型ごと）（A1501096 試験）

治験薬との因果関係	EM (N=9)		HEM (N=10)		PM (N=2)	
	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない
有害事象発現件数	42	13	29	6	9	0
有害事象発現例数	7 (77.8)	6 (66.7)	9 (90.0)	6 (60.0)	2 (100)	0
重篤な有害事象発現例数	0	0	0	0	0	0
重度の有害事象発現例数	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (10.0)	0	0	0
有害事象による中止例数	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	0	0
有害事象による減量または 一時中止例数	0	0	0	0	0	0

EM=extensive metabolizer, HEM=heterozygous extensive metabolizer, PM=poor metabolizer

(%)

¹ 総括報告書本文 11.4.1.2 項より追記

被験者全体では、治験薬との因果関係を問わない有害事象は 18/21 例 (85.7%) に 80 件、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は 12/21 例 (57.1%) に 19 件認められた。有害事象の発現傾向は年齢と体重の区分、CYP2C19 の遺伝子型による明らかな違いは認められなかった。静脈内投与時は全体と比べて肝障害関連の有害事象の発現率が低かった。

治験薬との因果関係を問わない主な有害事象 (全体で発現率 10%以上) 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 (ALT) 増加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 3 例, 14.3%) 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 (全体で発現率 10%以上) は、羞明 (9 例, 42.9%) , 肝機能異常 (3 例, 14.3%) であった。有害事象の多くは軽度または中等度であった。治験薬との因果関係を問わない重度の有害事象は 4 例 (腹痛, ALT 増加および口腔咽頭痛が 1 例, 発熱性好中球減少症および鼻出血が 1 例, 肝機能異常が 1 例, 敗血症が 1 例) に認められた。治験薬との因果関係を否定できない重度の有害事象は 1 例 (肝機能異常) に認められた。ALT 増加 1 例を除き, 重度の有害事象はいずれも回復が確認された。

有害事象 (年齢と体重の区分ごと) を Table 1-9, 有害事象 (CYP2C19 の遺伝子型ごと) を Table 1-10 に示した。また, 静脈内投与期間中に発現した有害事象 (年齢と体重の区分ごと) を Table 1-11 に示した。

Table 1-9. 有害事象 (年齢と体重の区分ごと) (A1501096 試験)

器官別大分類, 基本語 MedDRA/J v16.0	全体 (N=21)		2 歳以上 12 歳未満 (N=15)		12 歳以上 15 歳未満			
					体重 50 kg 未満 (N=4)		体重 50 kg 以上 (N=2)	
治験薬との因果関係	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない
有害事象発現例数	18 (85.7)	12 (57.1)	13 (86.7)	8 (53.3)	4 (100)	3 (75.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
血液およびリンパ系障害	13 (61.9)	0	10 (66.7)	0	2 (50.0)	0	1 (50.0)	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
食食細胞性組織球症	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
先天性, 家族性および遺伝性 障害	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
色盲	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
眼障害	10 (47.6)	9 (42.9)	5 (33.3)	5 (33.3)	4 (100)	3 (75.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
色視症	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
結膜炎	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
角膜炎	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	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)
霧視	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
胃腸障害	6 (28.6)	0	3 (20.0)	0	2 (50.0)	0	1 (50.0)	0
腹痛	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
肛門直腸障害	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (50.0)	0
下痢	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
口唇乾燥	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
排便痛	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
口内炎	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
歯痛	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
嘔吐	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
発熱	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0

Table 1-9. 有害事象 (年齢と体重の区分ごと) (A1501096 試験)

器官別大分類, 基本語 MedDRA/J v16.0	全体 (N=21)		2 歳以上 12 歳未満 (N=15)		12 歳以上 15 歳未満			
					体重 50 kg 未満 (N=4)		体重 50 kg 以上 (N=2)	
治験薬との因果関係	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない
肝胆道系障害	3 (14.3)	3 (14.3)	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (25.0)	1 (25.0)	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
感染症および寄生虫症	3 (14.3)	0	2 (13.3)	0	1 (25.0)	0	0	0
膀胱炎	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
肺炎	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
敗血症	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
転倒	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
脛骨骨折	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
臨床検査	4 (19.0)	1 (4.8)	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (50.0)	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
血中ビリルビン増加	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
血圧上昇	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
GGT増加	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
肝機能検査異常	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
体重減少	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
関節痛	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
背部痛	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
四肢痛	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
神経系障害	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
頭痛	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
鼻出血	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
低酸素症	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (33.3)	3 (14.3)	5 (33.3)	2 (13.3)	1 (25.0)	0	1 (50.0)	1 (50.0)
皮膚炎	2 (9.5)	2 (9.5)	2 (13.3)	2 (13.3)	0	0	0	0
湿疹	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
そう痒症	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
発疹	4 (19.0)	1 (4.8)	3 (20.0)	0	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)
血管障害	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
充血	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0

引用:総括報告書 Table 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.3.1.1, 14.3.1.2.6.1, 14.3.1.3.6.1

(%)

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

Table 1-10. 有害事象の要約 (CYP2C19 の遺伝子型ごと) (A1501096 試験)

器官別大分類, 基本語 MedDRA/J v16.0	EM (N=9)		HEM (N=10)		PM (N=2)	
治験薬との因果関係	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない
有害事象発現例数	7 (77.8)	6 (66.7)	9 (90.0)	6 (60.0)	2 (100)	0
血液およびリンパ系障害	5 (55.6)	0	6 (60.0)	0	2 (100)	0
発熱性好中球減少症	5 (55.6)	0	6 (60.0)	0	2 (100)	0
食食細胞性組織球症	1 (11.1)	0	0	0	0	0
先天性, 家族性および遺伝性障害	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
色盲	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
眼障害	6 (66.7)	6 (66.7)	3 (30.0)	3 (30.0)	1 (50.0)	0
色視症	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
結膜炎	1 (11.1)	0	0	0	0	0
角膜炎	0	0	0	0	1 (50.0)	0
羞明	6 (66.7)	6 (66.7)	3 (30.0)	3 (30.0)	0	0
霧視	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
胃腸障害	3 (33.3)	0	2 (20.0)	0	1 (50.0)	0
腹痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0
肛門直腸障害	1 (11.1)	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1 (10.0)	0	0	0
口唇乾燥	0	0	1 (10.0)	0	0	0
排便痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	1 (50.0)	0
歯痛	0	0	0	0	1 (50.0)	0
嘔吐	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の 状態	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0
発熱	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
肝機能異常	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	1 (50.0)	0
膀胱炎	0	0	1 (10.0)	0	0	0
肺炎	1 (11.1)	0	0	0	0	0
敗血症	1 (11.1)	0	0	0	1 (50.0)	0
傷害, 中毒および処置合併症	0	0	1 (10.0)	0	0	0
転倒	0	0	1 (10.0)	0	0	0
脛骨骨折	0	0	1 (10.0)	0	0	0
臨床検査	2 (22.2)	1 (11.1)	1 (10.0)	0	1 (50.0)	0
ALT増加	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	1 (50.0)	0
AST増加	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	1 (50.0)	0
血中ビリルビン増加	1 (11.1)	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	1 (11.1)	0	0	0	0	0
血圧上昇	1 (11.1)	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (11.1)	0	0	0	0	0
GGT増加	0	0	1 (10.0)	0	1 (50.0)	0
肝機能検査異常	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
体重減少	1 (11.1)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (10.0)	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	1 (10.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	0	0
関節痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0
背部痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0

Table 1-10. 有害事象の要約 (CYP2C19 の遺伝子型ごと) (A1501096 試験)

器官別大分類, 基本語 MedDRA/J v16.0	EM (N=9)		HEM (N=10)		PM (N=2)	
	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない
治験薬との因果関係						
四肢痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (11.1)	0	0	0	0	0
頭痛	1 (11.1)	0	0	0	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	0	0
鼻出血	1 (11.1)	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	1 (10.0)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (44.4)	1 (11.1)	3 (30.0)	2 (20.0)	0	0
皮膚炎	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0
湿疹	1 (11.1)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	0	1 (10.0)	0	0	0
発疹	3 (33.3)	1 (11.1)	1 (10.0)	0	0	0
血管障害	1 (11.1)	0	0	0	0	0
充血	1 (11.1)	0	0	0	0	0

引用: 総括報告書 Table 14.3.1.2.1.2, 14.3.1.3.1.2, 14.3.1.2.6.2, 14.3.1.3.6.2 (%)

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, EM=extensive metabolizer, GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ, HEM=heterozygous extensive metabolizer, PM=poor metabolizer

Table 1-11. 静脈内投与期間中に発現した有害事象 (年齢と体重の区分ごと) (A1501096 試験)

器官別大分類, 基本語 MedDRA/J v16.0	全体 (N=21)		2 歳以上 12 歳未満 (N=15)		12 歳以上 15 歳未満			
					体重 50 kg 未満 (N=4)		体重 50 kg 以上 (N=2)	
治験薬との因果関係	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない
有害事象発現例数	14 (66.7)	8 (38.1)	9 (60.0)	4 (26.7)	4 (100)	3 (75.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
血液およびリンパ系障害	8 (38.1)	0	6 (40.0)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0
発熱性好中球減少症	8 (38.1)	0	6 (40.0)	0	1 (25.0)	0	1 (50.0)	0
眼障害	9 (42.9)	8 (38.1)	4 (26.7)	4 (26.7)	4 (100)	3 (75.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
色視症	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
結膜炎	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
角膜炎	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
羞明	8 (38.1)	8 (38.1)	4 (26.7)	4 (26.7)	3 (75.0)	3 (75.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
霧視	1 (4.8)	1 (4.8)	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
胃腸障害	3 (14.3)	0	1 (6.7)	0	2 (50.0)	0	0	0
腹痛	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
下痢	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
口唇乾燥	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
嘔吐	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位 の状態	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
発熱	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
敗血症	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
臨床検査	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0

Table 1-11. 静脈内投与期間中に発現した有害事象（年齢と体重の区分ごと）（A1501096 試験）

器官別大分類，基本語 MedDRA/J v16.0	全体 (N=21)		2 歳以上 12 歳未満 (N=15)		12 歳以上 15 歳未満			
					体重 50 kg 未満 (N=4)		体重 50 kg 以上 (N=2)	
治験薬との因果関係	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない
血中カリウム減少	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
血圧上昇	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (6.7)	1 (6.7)	0	0	0	0
体重減少	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
関節痛	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
四肢痛	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
神経系障害	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
頭痛	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
鼻出血	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
低酸素症	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (9.5)	0	1 (6.7)	0	1 (25.0)	0	0	0
湿疹	1 (4.8)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
そう痒症	1 (4.8)	0	1 (6.7)	0	0	0	0	0

引用：総括報告書 Table 14.3.1.4.1.1, 14.3.1.5.1.1, 14.3.1.4.6.1, 14.3.1.5.6.1

(%)

1.2.6.2. 死亡

本治験では，死亡例は認められなかった。

1.2.6.3. 重篤な有害事象

本治験では，重篤な有害事象は認められなかった。

1.2.6.4. 有害事象による中止

有害事象による中止は 2 例（肝機能異常および肝機能検査異常が各 1 例）に認められた。これらの事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。また，いずれの事象も治療を要したが，回復が確認された。

有害事象による中止一覧を Table 1-12 に示した。

Table 1-12. 有害事象による中止一覧（A1501096 試験）

被験者 ID	年齢 (歳)	性別	投与 経路	投与量	有害事象基本語 MedDRA/J v16.0	発現日 (日)	消失日 (日)	重症度	転帰	因果 関係	重篤度
10041005	13	女性	PO	324 mg	肝機能異常	10	38	重度	回復	あり	非重篤
10071001	11	女性	IV	320 mg (8 mg/kg)	肝機能検査異常	7	15	中等度	回復	あり	非重篤

引用：総括報告書本文 Table 28, Table 16.2.5.1

IV＝静脈内投与，PO＝経口投与

有害事象により治験薬の投与量を減量または投与を一時中止した被験者はいなかった。

1.2.6.5. バイタルサイン、心電図、臨床検査およびその他の検査

1.2.6.5.1. バイタルサイン

本治験では有害事象として報告されたバイタルサイン異常はなかった。

1.2.6.5.2. 心電図

本治験では有害事象として報告された心電図異常はなかった。

1.2.6.5.3. 臨床検査

被験者の原疾患およびその治療薬から予想される通り、血液学的検査値異常の発現率が高かった。血液学的検査値以外の主な臨床検査値異常 (発現率 20%以上) は、C 反応性蛋白 (CRP) 増加 (76.2%)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 増加 (38.1%)、AST 増加 (28.6%)、ALT 増加 (28.6%) であった。

1.2.6.5.4. その他の検査¹

その他の検査として、近見視力検査、固視検査、色覚検査および質問票による視覚症状の評価を行った。

近見視力検査：規定外来院時の近見視力検査で臨床的に問題となる悪化が 1 例 (被験者 ID 10021003) に認められた。本被験者のスクリーニング時の視力は、右眼が 0.6、左眼が 0.7 であったが、第 3 日目の視力は右眼が 0.5、左眼が 0.4 であった。この被験者は第 2 日目に軽度の角膜炎が有害事象として報告されていた。角膜炎は併用薬の影響により発現しており、治験薬との因果関係は否定され、投薬治療の後、第 23 日目に回復が確認された。

固視検査：固視検査では臨床的に問題となる変化は認められなかった。

色覚検査：静脈内投与 7 日目の色覚検査で左眼の青黄異常が 1 例 (被験者 ID 10031002) に認められた。この被験者は第 1 日目に中等度の羞明、軽度の色視症および霧視が有害事象として報告されていた。いずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、治療を要することなく、第 32 日目に回復が確認された。

質問票による視覚症状の評価：

質問 1 (これまでの 2 日間で、本の中の文字がはっきり見えなくて、本が読みづらかったようなことはありましたか?) に対して「はい」と回答した被験者は、規定外来院時に 1 例 (被験者 ID 10021003) に認められた。

質問 2 (これまでの 2 日間で、文字がはっきり見えなくて、壁の看板などが読みづらかったようなことはありましたか?) に対して「はい」と回答した被験者は、規定外来院時に 1 例 (被験者 ID 10021003) に認められた。

¹ 総括報告書本文 12.5.4 項より追記

質問 3 (これまでの 2 日間で、テレビの画像がはっきり見えなくて、テレビが見つらなかったようなことはありましたか?) に対して「はい」と回答した被験者は、スクリーニング時に 1 例 (被験者 ID 10081004) 認められた。

質問 4 (今日は、周りの物の色が、以前とは異なった色に見えるようなことはありますか?) に対して「はい」と回答した被験者は、静脈内投与 7 日目に 1 例 (被験者 ID 10031002), 経口投与 1 日目に 1 例 (被験者 ID 10041006), 経口投与 7 日目に 2 例 (被験者 ID 10031002 および 10081007) 認められた。

質問 5 (これまでの 2 日間で、周りの物で同じ色を持つ物の色の濃さを識別するのが難しかったことはありましたか?) に対して「はい」と回答した被験者は、経口投与 7 日目に 1 例 (被験者 ID 10081007), 規定外来院時に 1 例 (被験者 ID 10021003) 認められた。

質問 6 (これまでの 2 日間で、周りの物で異なった色を持つ物の色の違いを識別するのが難しかったことはありましたか?) に対して「はい」と回答した被験者は、経口投与 7 日目に 1 例 (被験者 ID 10081007) 認められた。

質問 7 (今日は、いつも以上に明るさを感じて、周りがまぶしいなど、いつもと違って気になるようなことはありますか?) に対して「はい」と回答した被験者は、静脈内投与 7 日目に 2 例 (被験者 ID 10031002 および 10041006), 経口投与 1 日目に 1 例 (被験者 ID 10041006), 経口投与 7 日目に 2 例 (被験者 ID 10031002 および 10081007), 経口投与 14 日目に 1 例 (被験者 ID 10081007), 投与終了時に 1 例 (被験者 ID 10081007), 規定外来院時に 1 例 (被験者 ID 10021003) 認められた。

1.3. 結論

- 深在性真菌症を発現するリスクの高い易感染状態の小児 (2~15 歳未満) を対象に、本治験で規定した用法・用量でポリコナゾールを投与したとき、静脈内投与および経口投与後の定常状態におけるポリコナゾールの平均の曝露量 ($AUC_{12,ss}$) は、それぞれ $51.13 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ および $45.76 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。
- CYP2C19 の遺伝子型が PM の被験者 2 例のポリコナゾールの曝露量は、他の遺伝子型 (EM および HEM) を有する被験者と比較して高い値を示した。年齢と体重の区分によるポリコナゾールの曝露量の差は明確ではなかった。
- ポリコナゾールの静脈内投与時および静脈内から経口投与へ切り替えたときの安全性および忍容性は良好であり、既存の安全性プロファイルとの明らかな違いはなかった。有害事象の多くは軽度または中等度であった。治験薬との因果関係を否定できない主な有害事象は、羞明および肝機能異常であった。有害事象による中止は 2 例に認められたが、いずれも回復が確認された。重篤な有害事象は認められなかった。

2. A1501073 試験 (添付資料番号 5.3.5.1.1)

治験の標題：同種造血幹細胞移植 (HSCT) 患者を対象として、侵襲性真菌感染症 (IFI) の発症の一次予防についてポリコナゾールとイトラコナゾールを比較する、前向き、多施設共同、非盲検、比較試験

2.1. 試験概要

治験責任医師： ██████████ 他、計 47 名

治験実施施設：47 施設 (カナダ、チェコ、エジプト、フランス、ギリシャ、ヨルダン、ポルトガル、ロシア、スペイン、スイス、トルコ、英国)

公表文献：Marks D, Pagliuca A, Kibbler C, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. Br J Haematol 2011.

治験期間：2006 年 3 月 8 日 (最初の同意取得日) ~ 2009 年 2 月 10 日 (最後の検査・観察日)

開発段階：第 3b 相

2.1.1. 目的

主要目的：移植後 180 日の真菌感染予防の成功について、ポリコナゾールとイトラコナゾールを比較する。この予防成功は、複合評価項目 [移植後 180 日までブレイクスルーIFI がなく生存していること、移植後 100 日までの予防投与期間において治験薬投与を 15 日間以上中止していないこと] を用いて評価する。

副次目的：移植後 100 日の真菌感染予防の成功 (上記の定義による) および以下の項目について、ポリコナゾールとイトラコナゾールを比較する。

- ブレイクスルーIFI までの期間
- ブレイクスルーIFI の発症率
- 移植後 180 日の生存
- ポリコナゾールとイトラコナゾール投与の安全性および忍容性
- 治験薬投与中止までの期間
- 治験薬投与期間 (経口固形剤または内用液および静注用製剤) および経験的治療の割合
- 経験的治療または治療としての他の全身性抗真菌薬投与
- 治験薬投与中止の理由
- 移植 1 年後の生存
- 被験者評価による治験薬の忍容性
- 医療資源の利用 (Use of health care resource)

2.1.2. 治験デザイン

本治験は、HSCT を必要とし、組み入れ基準を満たした 12 歳以上の患者を対象として、ポリコナゾールまたはイトラコナゾール予防投与に 1 : 1 の割合で割り付ける、前向き、多施設共同、非盲検、無作為化、比較試験として実施した。

無作為化時に、患者を移植前処置（骨髄破壊的または骨髄非破壊的）とドナー適合性・血縁関係（適合かつ血縁と、不適合または非血縁）で以下の 4 層に層別化した。

- 骨髄破壊的・適合かつ血縁
- 骨髄破壊的・不適合または非血縁
- 骨髄非破壊的・適合かつ血縁
- 骨髄非破壊的・不適合または非血縁

また、無作為化は治験実施施設別にブロックした。

化学療法による移植前処置終了後 48 時間以内の HSCT 開始日（第 0 日）に予防投与を開始し、すべての被験者にポリコナゾールまたはイトラコナゾールを最短 100 日間から最長 180 日間投与した。投与中止の有無およびその理由にかかわらず、すべての被験者について 180 日間の追跡調査を行った。

以下の基準に該当する被験者には、第 100 日以降、免疫抑制中止または移植片対宿主病（GVHD）発症まで移植後最長 180 日間、治験薬予防投与を継続可能とした。

- プレドニゾン（0.2 mg/kg 超）、OKT3（ムロモナブ- CD3）またはミコフェノール酸モフェチル、インフリキシマブ、daclizumab、Campath 1H（alemtuzumab）の投与を受けている。
- 抗胸腺細胞グロブリン（ATG）の投与を受けている、または第 100 日前 4 週間以内に ATG の投与を受けた。
- 好中球減少（多形核好中球数 500/mm³ 未満）またはリンパ球減少（リンパ球絶対数 500/mm³ 未満）が認められる、または第 100 日前 10 日間（または第 100 日から第 180 日の間）に好中球減少またはリンパ球減少が認められた。
- GVHD または第 100 日以降の真菌感染症の発症リスクが持続すると予想される、その他の免疫抑制の原因が認められる（「その他」の原因については治験実施計画書の医師が評価した）。

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

患者は、急性白血病〔急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）または骨髄異形成症候群〕、リンパ腫治療失敗、または慢性骨髄性白血病（CML）の転化のいずれかのために同種 HSCT を受けている 12 歳以上の男女とした¹。妊娠可能な女性については、スクリーニング時

¹ ほぼ 12 歳の患者（11 歳）および急性白血病のその他の病型の患者を例外で組み入れた〔総括報告書 (abbreviated) 本文 5.2 項より追記〕。

に血清β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査陰性であることとし、治験期間中、承認された避妊方法を使用することとした。

2.1.4. 治験薬、投与方法および投与量、投与期間

2.1.4.1. 治験薬

治験薬は治験依頼者が提供した。ポリコナゾールの静注用製剤は 25 mL バイアルにポリコナゾール 200 mg を含有する溶解用凍結乾燥品として提供した。ポリコナゾールの経口製剤は 50 mg 錠および 200 mg 錠として提供した。治験薬の詳細を Table 2-1 に示した。

Table 2-1. 治験薬 (A1501073 試験)

治験薬	ロット番号	処方番号
ポリコナゾール 200 mg 静注用凍結乾燥品 (溶解用 200 mg/バイアル)	03-005285	J00156BC
ポリコナゾール 200 mg フィルムコート錠	05-025057	D0501848
ポリコナゾール 50 mg フィルムコート錠	05-026708	D0501902
静注用凍結乾燥品 (溶解用 10 mg/mL) ポリコナゾール 200 mg/バイアル	05-026941	D0401506
ポリコナゾール 50 mg 錠	05-027200	D0501979
ポリコナゾール 200 mg フィルムコート錠	05-027219	D0501901
ポリコナゾール POS 製剤 40 mg/mL	05-028384	D0501978
ポリコナゾール 200 mg/バイアル 静注用凍結乾燥品 (溶解用 10 mg/mL)	05-028915	D0401506
イトラコナゾール 100 mg ブリスターカプセル	05-032200	D0501971
イトラコナゾール 10 mg/mL 静注用アンプル入り液剤	05-032285	D0501980
イトラコナゾール 10 mg/mL 静注用アンプル入り液剤	05-032286	D0501980
イトラコナゾール 10 mg/mL ボトル入り液剤	05-032585	D0501981
イトラコナゾール 10 mg/mL ボトル入り液剤	05-032586	D0501981
ポリコナゾール 50 mg フィルムコート錠	05-033356	D0501902
フィルムコート錠ポリコナゾール 200 mg	05-033357	D0501848
ポリコナゾール 200 mg フィルムコート錠	06-034719	D0501901
ポリコナゾール 200 mg/バイアル 静注用凍結乾燥品 (溶解用 10 mg/mL)	06-034720	D0401506
ポリコナゾール POS 製剤 40 mg/mL	06-037187	D0501978
ポリコナゾール POS 製剤 40 mg/mL	06-046040	D0501978
ポリコナゾール 50 mg フィルムコート錠	06-046856	D0501902
フィルムコート錠ポリコナゾール 200 mg	06-047809	D0501848
イトラコナゾール 10 mg/mL 静注用アンプル入り液剤	06-048777	D0501980
イトラコナゾール 10 mg/mL ボトル入り液剤	06-048871	D0501981
イトラコナゾール 10 mg/mL ボトル入り液剤	07-050018	D0501981
イトラコナゾール 10 mg/mL 静注用アンプル入り液剤	07-050030	D0501980
イトラコナゾール 10 mg/mL 静注用アンプル入り液剤	07-051781	D0501980
イトラコナゾール 10 mg/mL 静注用アンプル入り液剤	07-055958	D0501980
フィルムコート錠ポリコナゾール 200 mg	07-056786	D0501848
ポリコナゾール 50 mg フィルムコート錠	07-061091	D0501902
イトラコナゾール 10 mg/mL ボトル入り液剤	08-063025	D0501981
イトラコナゾール 100 mg ブリスターカプセル	08-063027	D0501971
イトラコナゾール 10 mg/mL 静注用アンプル入り液剤	08-063052	D0501980
ポリコナゾール 200 mg/バイアル 静注用凍結乾燥品 (溶解用 10 mg/mL)	08-063188	D0401506
イトラコナゾール 10 mg/mL 静注用アンプル入り液剤	08-063423	D0501980
ポリコナゾール 200 mg/バイアル 静注用凍結乾燥品 (溶解用 10 mg/mL)	08-063910	D0401506
ポリコナゾール POS 製剤 40 mg/mL	08-064583	D0501978
イトラコナゾール 10 mg/mL 静注用アンプル入り液剤	6EBK000	D0501980
イトラコナゾール 10 mg/mL 静注用アンプル入り液剤	6EBK001	D0501980
イトラコナゾール 10 mg/mL 静注用アンプル入り液剤	6ABK001	D0501980

POS = powder for oral suspension (経口懸濁液用粉末: ドライシロップ)

2.1.4.2. 投与方法および投与量

至適血中濃度に速やかに到達させるために、ボリコナゾールまたはイトラコナゾールを2日間静脈内投与し、予防第2日に経口投与に切り換えた。

被験者がボリコナゾール錠を服用できないかまたは錠剤の服用を望まない場合は、経口懸濁液を使用することとし、錠剤と経口懸濁液の切り換えを認めた。また、経口吸収の障害となる粘膜炎または消化管 GVHD が認められた場合には、静注用製剤での投与を認めた。被験者が100日間以上確実にボリコナゾールの使用を継続できるよう努めた。

Table 2-2. ボリコナゾール用量 (12歳以上の被験者) (A1501073 試験)

	静脈内投与	経口投与	
		錠剤または経口懸濁液 (体重40kg以上の 被験者)	錠剤または経口懸濁液 (体重40kg未満の 被験者)
負荷投与 (投与開始24時間)	6 mg/kg 12時間ごと	N/A	N/A
維持投与 (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

引用：治験実施計画書 (A1501073 試験 5.3.5.1.1) Table 1

最初に選択するイトラコナゾール製剤は内用液 (200 mg, 食事1時間前に1日2回経口投与) とした。被験者が内用液を服用できないかまたは服用継続を望まない場合は、イトラコナゾールカプセル (200 mg, 食事の直後に1日2回投与) の短期間の服用 (5日間未満を推奨) を許可したが、カプセル剤の総投与期間は最長14日間とした。第0日および第1日に負荷投与として、静注用製剤 200 mg 1日2回投与した。また、経口吸収の障害となる粘膜炎または消化管 GVHD が認められた場合には、静注用製剤 200 mg 1日1回の投与を認めた。被験者が100日間以上確実にイトラコナゾールの使用 (主に内用液) を継続できるよう努めた。

GVHD または粘膜炎のため、ボリコナゾールまたはイトラコナゾールの静脈内投与に切り換える必要がある被験者では、クレアチニークリアランス (CL_{cr}) を推定し、その許容する最低値を 50 mL/min とした。

2.1.5. 評価項目**2.1.5.1. 薬物動態またはその他の評価項目**

第14日に治験薬の血漿中濃度を測定するため採血した。ブレイクスルーIFIが認められた場合、追加で採血し、治験薬の血漿中濃度を測定することとした。イトラコナゾールに関しても、該当する場合はカプセル剤投与後に採血した。

2.1.5.2. 有効性の評価項目

主要目的は、移植後180日 (Visit 9) における真菌感染予防の成功についてボリコナゾールとイトラコナゾールを比較することである。したがって、主要評価項目は Visit 9 における真菌感染予防の成功とした。

移植後 180 日 (Visit 9) における真菌感染予防の成功とは、次の 3 条件すべてに適合することとした。すなわち、生存していること、ブレイクスルーIFI が認められないこと (確定例、臨床診断例を問わない)、および移植後 100 日 (Visit 7) に成功と判断されていることである。

移植後 100 日 (Visit 7) における真菌感染症の予防成功 (主要な副次評価項目) とは、次の 3 条件すべてに適合することとした。すなわち、生存していること、ブレイクスルーIFI が認められないこと (確定例、臨床診断例を問わない)、および予定していた 100 日間の治験薬投与期間 (すなわち Visit 7 まで) が以下の 2 条件を満たしていることである。

- 理由を問わず、Visit 7 までに 15 日間以上の治験薬の投与中断がない (経験的治療、代替予防法および非予防法を含む)。
- イトラコナゾール群に無作為に割り付けられた被験者については、Visit 7 までのイトラコナゾールカプセル投与期間が 14 日間以下である。

各 Visit においてそれぞれの基準を満たさない場合は、当該 Visit の評価は不成功とした。

データレビュー委員会 (DRC) は治験責任医師 5 名と放射線科医 1 名で構成され、治験中すべての真菌感染が疑われる被験者および死亡例の匿名化された資料 (レントゲン画像、真菌感染が疑われる被験者についてガラクトマンナン抗原試験結果および症例報告書のデータリスト、死亡例については重篤な有害事象報告書など) を評価し、確定例、臨床診断例の IFI であるか、および死亡例の死因を検証した。DRC は、これらの診断に関する治験責任医師の判定を覆す権限があり、データベース中の第 100 日または第 180 日の成功または不成功の判定を修正することも可能であった。

副次評価項目は以下のとおりである。

- 移植後 100 日における真菌感染予防の成功 (上記の定義による)
- ブレイクスルーIFI 発症までの期間
- ブレイクスルーIFI の発症率
- 移植後 180 日までの生存
- 治験薬投与中止までの期間
- 移植 1 年後の生存

追加の有効性評価項目は以下のとおりである。

- 治験薬投与期間 (経口固形剤または内用液および静注用製剤) および経験的治療の割合
- 経験的治療または治療としての他の全身性抗真菌薬投与
- 治験薬投与中止の理由
- 被験者評価による治験薬の忍容性
- 医療資源の利用 (Use of health care resources)

2.1.5.3. 安全性の評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン測定値および心電図検査結果を評価した。

2.1.6. 統計解析方法

主要解析：modified intent-to-treat (MITT) 集団（定義：無作為化された被験者で同種 HSCT を受け、少なくとも 1 回治験薬を投与された被験者）を対象として、主要評価項目である第 180 日 (Visit 9) における真菌感染予防の成功について解析した。割り付け時の層別因子である移植前処置、ドナー適合性・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予防成功率の群間差を解析した。主要評価項目が欠測の被験者は不成功とみなした。

主要解析の目的は、移植後 180 日における真菌感染予防の成功率について、イトラコナゾールに対するポリコナゾールの非劣性を証明することであった。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%信頼区間（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。さらに、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。

主要解析結果の解釈を支持するために、per protocol (PP) 集団を対象として上記と同一の解析を実施した。なお、intent-to-treat (ITT) 集団は MITT 集団と同様の結果であることが予想されることから、この集団を用いた解析は実施しなかった。

また、主要解析結果の解釈をさらに支持するために、ロジスティック回帰モデルを用いて主要評価項目の解析を行った。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。

副次解析：MITT 集団および PP 集団を対象として、主要な副次評価項目である第 100 日 (Visit 7) における真菌感染症の予防成功率について解析した。その他の副次評価項目については、主要解析の結果に集団間で顕著な差が認められない限り、MITT 集団を対象として解析を実施した。主要解析の結果に顕著な差が認められた場合には、治験依頼者の判断により、PP 集団を用いた追加解析も実施した。治験実施計画書に、すべての副次評価項目について ITT 集団を用いた解析も行くと記載しているが、ITT 集団と MITT 集団は例数がほぼ同じになることが予想され、ITT 集団を用いた副次評価項目の解析は新たな価値ある結果を導かないと考えられる。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。Time to Event 型の解析は Kaplan-Meier 法を用いた。

安全性¹：PDS (Pfizer Data Standards) で規定されているアルゴリズムおよび形式に従って安全性データの要約表および一覧表を作成した。標準以外の集計として、治験薬投与 30 日間あたりの有害事象発現件数について、平均値、標準偏差、中央値、範囲、使用した解析対象集団の投与群別の被験者数、平均値の差（ポリコナゾール群－イトラコナゾール群）、その差の 95% CI、平均値の差は 0 であるという帰無仮説を検定するための p 値を示した。

¹ 総括報告書本文 5.10.4 項より追記

2.1.6.1. 症例数の設定¹

目標症例数は、有効性の主要評価項目である同種 HSCT 後 180 日間の予防成功率に基づいて算出した。

ポリコナゾールとイトラコナゾールとの真の予防成功率の差を 5%~13%であると仮定した。真の予防成功率をポリコナゾール群 50%、イトラコナゾール群 45%とそれぞれ仮定した場合、症例数は各群 232 例で、事前に規定した非劣性マージン-10%を用いて、イトラコナゾールに対するポリコナゾールの非劣性を 90%の検出力で示すことが可能である。

さらに、この症例数であれば、ポリコナゾール群の真の予防成功率が 57%、イトラコナゾール群の真の予防成功率が 44%と仮定した場合、イトラコナゾールに対するポリコナゾールの優越性を 80%の検出力で示すことが可能であると考えられた。

以上のことから、464 例の適格症例を得るために最大 500 例の被験者を登録することとした。

2.1.6.2. 解析対象集団²

有効性解析対象集団を以下の基準により定義した。有効性の主要な解析対象集団は MITT とした。

1. intent-to-treat (ITT)

無作為化され、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた被験者とした。本資料では施設番号 1028 の被験者および医薬品医療機器総合機構による GCP 実地調査で GCP 不適合となった 3 例は除外し、その集団を ITT (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く) とした。

2. modified intent-to-treat (MITT)

同種 HSCT を受け、無作為化され、少なくとも 1 回治験薬の投与を受けた被験者とした。本資料では施設番号 1028 の被験者および医薬品医療機器総合機構による GCP 実地調査で GCP 不適合となった 3 例は除外し、その集団を MITT (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く) とした。

3. per protocol (PP)

MITT 集団の被験者で、重大な治験実施計画書逸脱のないものとした。PP 集団から除外する被験者の理由はデータベース固定前に決定した。本資料では施設番号 1028 の被験者および医薬品医療機器総合機構による GCP 実地調査で GCP 不適合となった 3 例は除外し、その集団を PP (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く) とした。

安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回の治験薬投与を受けたすべての被験者 (本資料については医薬品医療機器総合機構による GCP 実地調査で GCP 不適合となった 3 例は除外、施設番号 1028 の被験者を含む) で構成した。

¹ 総括報告書本文5.10.1項より追記

² 総括報告書本文6.3項より追記

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を [Table 2-3](#) に示した。スクリーニングを受けた 534 例のうち、503 例が無作為化され、489 例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた。ポリコナゾールの投与を受けた被験者は 234 例で、イトラコナゾールの投与を受けた被験者は 255 例であった。ポリコナゾール群では、安全性解析対象集団の 75.5% (176/233 例) が本治験を完了 (第 180 日の来院まで試験を継続) した。イトラコナゾール群では 68.8% (174/253 例) が本治験を完了した。第 180 日の来院前の死亡により治験を中止した被験者の割合は、両群で同程度 (約 15%) であった。一部の被験者が死亡以外の理由で治験を中止してから死亡 (第 180 日以前) したことから、その後の有効性および安全性結果において示された第 180 日における総死亡率は 15% より高かった。有害事象により治験を中止した被験者の割合は両群で同程度で、約 6% であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象により中止した被験者の割合は両群とも約 3% であった。

英国医学総会は施設番号 1028 の治験責任医師が臨床研究を実施することを制限した。また、ファイザー社が施設監査を行ったところ、治験責任医師の過失行為が指摘された。そのため、当該施設の被験者をすべての有効性評価項目の解析から除外したが、安全性解析には含めた。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、本資料ではこの 3 例を有効性および安全性解析対象から除外した。

施設番号 1028 におけるすべての重篤な有害事象の評価を行い、データベース固定前には安全性情報データベースに含まれていなかった、治験薬との因果関係が否定された 5 例 8 件の重篤な有害事象 (1 件の死亡を含む) が確認された。これらは関連する倫理委員会および規制当局に報告した。特に明記しない限り、本報告書に示された重篤な有害事象の結果は臨床試験データベースに基づいている。

Table 2-3. 被験者の内訳 (A1501073 試験)

	被験者数 (%)	
	ポリコナゾール	イトラコナゾール
スクリーニング例		534
治験薬投与への割り付け例		503
割り付け例	243	260
投与例	234	255
完了例 ^a	176 (75.2)	175 (68.6)
第 180 日までの中止例 ^b	57 (24.4)	79 (31.0)
死亡 ^c	34 (14.5)	37 (14.5)
有害事象 – 治験薬との因果関係を否定できない	8 (3.4)	7 (2.7)
有害事象 – 治験薬との因果関係がない	7 (3.0)	6 (2.4)
予防失敗	1 (0.4)	1 (0.4)
ブレイクスルー IFI	0	1 (0.4)
追跡不能	0	1 (0.4)
その他の理由 ^d	5 (2.1)	14 (5.5)
同意撤回	2 (0.9)	12 (4.7)
intent-to-treat (ITT)	234 (100.0)	255 (100.0)
modified intent-to-treat (MITT)	234 (100.0)	255 (100.0)
per protocol (PP)	195 (83.3)	213 (83.5)
有効性の解析対象集団 ^e		
ITT (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く)	223 (95.3)	239 (93.7)
MITT (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く)	223 (95.3)	239 (93.7)
PP (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く)	184 (78.6)	197 (77.3)
有害事象の解析 (安全性解析対象集団) ^f	233 (99.6)	253 (99.2)
臨床検査値の解析 ^{f,g}	220 (94.0)	234 (91.8)

- a. 施設番号 1028 の被験者 (ポリコナゾール群 7 例, イトラコナゾール群 9 例) および医薬品医療機器総合機構による GCP 実地調査で GCP 不適合となったイトラコナゾール群 1 例 (10461021) を含む。
- b. 施設番号 1028 の被験者 (イトラコナゾール群の 1 例が死亡のため治験中止) を含む。医薬品医療機器総合機構による GCP 実地調査で GCP 不適合となった 3 例 (ポリコナゾール群 1 例, イトラコナゾール群 2 例) は除外した。
- c. 死亡以外の理由で中止し, その後第 180 日までに死亡した被験者が記録された。
- d. その他の理由による中止: 他の臨床試験への参加, 同種移植再発, 経験的抗真菌薬投与を 15 日間以上受けた, 新たに移植を受けた, 真菌感染症の疑い例, 来院未完了, および治験責任医師の判断
- e. 施設番号 1028 の 24 例の被験者 (ポリコナゾール群 10 例, イトラコナゾール群 14 例) および医薬品医療機器総合機構による GCP 実地調査で GCP 不適合となった 3 例 (ポリコナゾール群 1 例, イトラコナゾール群 2 例) は除外した。
- f. 医薬品医療機器総合機構による GCP 実地調査で GCP 不適合となった 3 例 (ポリコナゾール群 1 例, イトラコナゾール群 2 例) は除外した。
- g. ベースライン値および投与後少なくとも 1 回の臨床検査値が得られた被験者を解析対象とした。

2.2.2. 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を Table 2-4 に示した。安全性解析対象集団では, ポリコナゾール群 (233 例) とイトラコナゾール群 (253 例) とともに被験者の過半数が男性であった (それぞれ 58.8% および 60.5%)。両群とも平均年齢は約 43 歳であり, その範囲は 11 歳~70 歳であった (最年少

の被験者は、ほぼ 12 歳であり、治験責任医師および治験依頼者の判断により本治験への組み入れが許可された)。両群とも被験者の大部分 (約 90%) は 18 歳～64 歳であった。また、両群とも被験者の約 90% が白人であった。ベースライン時の体重の平均値は、ボリコナゾール群とイトラコナゾール群で同程度であり (それぞれ 73.9 kg および 75.7 kg)、身長 の平均値も同程度であった (それぞれ 169.9 cm および 170.5 cm)。

Table 2-4. 人口統計学的特性 (安全性解析対象集団) (A1501073 試験)

人口統計学的特性	ボリコナゾール (N = 233)	イトラコナゾール (N = 253)
性別		
男性	137 (58.8)	153 (60.5)
女性	96 (41.2)	100 (39.5)
年齢 (歳)		
<18	9 (3.9)	11 (4.3)
18～44	105 (45.1)	117 (46.2)
45～64	104 (44.6)	115 (45.5)
≥65	15 (6.4)	10 (4.0)
平均値 (標準偏差)	43.4(14.3)	42.8 (14.5)
範囲	11～70	13～70
人種		
白人	216 (92.7)	231 (91.3)
黒人	0	2 (0.8)
アジア人	2 (0.9)	3 (1.2)
その他	15 (6.4)	17 (6.7)
体重 (kg)		
平均値 (標準偏差)	73.9 (16.5)	75.7 (17.3)
範囲	32.0～116.0	30.0～138.0
身長 (cm) ^a		
平均値 (標準偏差)	169.9 (10.2)	170.5 (10.1)
範囲	135.0～195.0	142.0～203.0

引用: A1501073 試験追加解析 (5.3.5.1.2) Table 13.2.1j (%)

a. 身長のデータ数はボリコナゾール群 232 例, イトラコナゾール群 252 例

2.2.3. 薬物動態の結果

第 14 日に治験薬の血漿中濃度を測定するため採血した。IFI が発症した場合、追加で採血し、治験薬の血漿中濃度を測定することとした。薬物動態パラメータの評価は実施していない。ボリコナゾールおよびイトラコナゾール (それぞれの代謝物 UK-121,265 および 2-ヒドロキシイトラコナゾール) の血漿中濃度は一覧表で提示した¹。また、薬物濃度評価についての報告書を別途作成した。

¹ 総括報告書 (abbreviated) 試験概要より追記

2.2.4. 有効性の結果

第 180 日の真菌感染予防の成功について Table 2-5 に要約した。第 180 日に予防が成功した被験者数およびその割合（予防成功率）は、ボリコナゾール群 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は 15.4%（95% CI : 6.5%, 24.3%）であり、ボリコナゾール群が優れていた。

Table 2-5. 第180日の真菌感染予防の成功 [MITT集団（施設番号1028の被験者およびGCP不適合例を除く），未調整]（A1501073試験）

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

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. 割合の差の両側 95% CI を示した。

b. 割合は%で表示した。

無作為化割り付け時の層別に第 180 日の真菌感染予防の成功について Table 2-6 に要約した（主要解析）。予防成功被験者を割り付け時の層で調整した場合，予防成功率の群間差は 16.3%（95% CI : 7.6%, 25.0%）でボリコナゾール群が優れており，その 95% CI の下限は-10%を上回っていることから，イトラコナゾールに対するボリコナゾールの非劣性が示された。また，95% CI の下限値が 0 より大きいことから，ボリコナゾールの優越性が確認された。

Table 2-6. 第 180 日の真菌感染予防の成功 [MITT 集団（施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く），無作為化割り付け時の層で調整]（A1501073 試験）

無作為化割り付け時の層	被験者数(n)		予防成功被験者数(%)		割合の差
	ボリコナゾール (N = 223)	イトラコナゾール (N = 239)	ボリコナゾール	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 (25.3)	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。

第 100 日の真菌感染予防の成功について Table 2-7 に要約した。第 100 日に予防が成功した被験者数およびその割合（予防成功率）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。未調整の予防成功率の群間差は 14.1%（95% CI：5.1%，23.1%）であり，ボリコナゾール群が優れていた¹。

Table 2-7. 第 100 日の真菌感染予防の成功 [MITT 集団（施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く），未調整]（A1501073 試験）

	ボリコナゾール (N = 223)	イトラコナゾール (N = 239)	割合の差 ^b ボリコナゾール-イトラコナゾール
第 100 日			
予防成功被験者数	121 (54.3%)	96 (40.2%)	14.1%
95% CI ^a			(5.1%, 23.1%)

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. 割合の差の両側 95% CI を示した。

b. 割合は%で表示した。

¹ 総括報告書本文 7.3.1 項より追記

無作為化割り付け時の層別に第 100 日の真菌感染予防の成功について Table 2-8 に要約した。予防成功被験者を割り付け時の層で調整した場合、予防成功率の群間差は 15.3% (95% CI : 6.4%, 24.1%) でポリコナゾール群が優れていた¹。

Table 2-8. 第 100 日の真菌感染予防の成功 [MITT 集団 (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く), 無作為化割り付け時の層で調整] (A1501073 試験)

無作為化割り付け時の層	被験者数(n)		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	85	43 (65.2)	43 (51.2)	14.0%
骨髄破壊的・不適合または非血縁	58	57	33 (56.9)	16 (28.1)	28.8%
骨髄非破壊的・適合かつ血縁	58	57	25 (43.1)	22 (38.6)	4.5%
骨髄非破壊的・不適合または非血縁	41	41	20 (48.8)	15 (36.6)	12.2%
割り付け時の層で調整したときの割合の群間差 ^a					15.3%
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					(6.4%, 24.1%)
予防成功割合と投与群の関連性検定 ^b					0.0007
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					0.2777

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。

主な有効性の副次評価項目 : 規定の治験薬投与期間 (予防投与日数) を満たした被験者は、ポリコナゾール群 (120 例, 53.8%) のほうがイトラコナゾール群 (94 例, 39.3%) より多く、その割合の群間差は 14.5% (95% CI : 5.5%, 23.5%, $p = 0.0016$) であった。

第 180 日における死亡率 [MITT 集団 (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く) を母集団として算出] および完了例の死亡率 [第 100 日 (第 180 日) までに、死亡したか生存が確認された被験者を母集団として算出] はポリコナゾール群 (死亡例 : 39 例, 死亡率 : 17.5%, 完了例の死亡率 : 17.7%) とイトラコナゾール群 (死亡例 : 43 例, 死亡率 : 18.0%, 完了例の死亡率 : 19.0%) との間に意義のある差はなかった。予防投与開始から第 180 日までの IFI 発症率にもポリコナゾール群 (3 例, 1.3%) とイトラコナゾール群 (5 例, 2.1%) に意義のある差はなかった。このイトラコナゾール群 5 例には、European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) 基準のワークシートのみにおいて IFI が検出された 1 例が含まれている。本治験で報告された IFI に致死性 IFI は認められなかったが、イトラコナゾール群の 1 例がアスペルギルス感染によりその後死亡した。

その他の副次評価項目 : 予防投与開始から治験薬投与中止までの日数の中央値は、ポリコナゾール群 (98.0 日) のほうがイトラコナゾール群 (70.0 日) より長かった (Mann-Whitney $p = 0.0032$)。経験的治療を受けた被験者の割合はイトラコナゾール群 (48.1%) のほうがポリコナゾール群 (40.0%) より多かった ($p = 0.0814$)。また、入院被験者の平均入院日数は両群で同程度 (約 55 日) であった。Visit 4 (第 14 日) における Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) の有効性、利便性および全体的満足の分野の平均スコアは、ポリコナゾール群のほうがイトラコナゾール群より有意に高かった。

施設番号 1028 の被験者の除外は本治験の有効性の結論に影響を及ぼさなかった。

<移植 1 年後の生存率>¹

移植後 1 年以内に死亡した被験者数およびその割合は、ボリコナゾール群が 57 例 (25.6%)、イトラコナゾール群が 74 例 (31.0%) であった。移植後 1 年以内に死亡した被験者の割合の群間差 (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。移植 1 年後の生存率はボリコナゾール群が 74.4%、イトラコナゾール群が 69.0% であった。

施設番号 1028 の被験者を含めた場合、移植後 1 年以内に死亡した被験者数およびその割合は、ボリコナゾール群が 57 例 (24.5%)、イトラコナゾール群が 79 例 (31.2%) であった。移植後 1 年以内に死亡した被験者の割合の群間差 (ボリコナゾール-イトラコナゾール) は-6.8% (95% CI: -14.8%, 1.2%, $p=0.0951$) であった。移植 1 年後の生存率はボリコナゾール群が 75.5%、イトラコナゾール群が 68.8% であった。

2.2.5. 安全性の結果

2.2.5.1. 有害事象

有害事象の要約を Table 2-9 に示した。

Table 2-9. 有害事象の要約 (A1501073 試験)

	被験者数(%)	
	ボリコナゾール (N = 233)	イトラコナゾール (N = 253)
治験薬との因果関係を問わない有害事象		
評価例数	233	253
有害事象発現件数	3227	3301
有害事象発現例数	231 (99.1)	252 (99.6)
重篤な有害事象の発現例数	110 (47.2)	94 (37.2)
重度の有害事象の発現例数	124 (53.2)	132 (52.2)
有害事象による中止例数	91 (39.1)	100 (39.5)
有害事象による減量または一時中止例数	45 (19.3)	66 (26.1)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象		
評価例数	233	253
有害事象発現件数	387	412
有害事象発現例数	123 (52.8)	138 (54.5)
重篤な有害事象の発現例数	19 (8.2)	13 (5.1)
重度の有害事象の発現例数	32 (13.7)	31 (12.3)
有害事象による中止例数	60 (25.8)	55 (21.7)
有害事象による減量または一時中止例数	22 (9.4)	25 (9.9)

引用: A1501073 試験追加解析 (5.3.5.1.2) Tables 13.6.2.1j, Table 13.6.3.1j

治験薬の最終投与終了後 7 日までのデータを含む。

有害事象数を除いて、各行の各投与群で被験者を 1 回のみ計数した。

重篤な有害事象は治験責任医師の評価に基づく。

この表中の有害事象により中止した被験者数は治験薬投与中止を意味し、必ずしも治験の中止ではない。

¹ 総括報告書 (abbreviated) 試験概要より追記

HSCT を受けた被験者を対象とした本試験では、ボリコナゾール群およびイトラコナゾール群ともに、ほぼ全例（それぞれ 99.1% および 99.6%）で有害事象が認められ、約半数の被験者（それぞれ 52.8%, 54.5%）に治験薬との因果関係を否定できない有害事象が認められた。同様に、重篤な有害事象（それぞれ 47.2%, 37.2%）および重度の有害事象（それぞれ 53.2%, 52.2%）の報告も多かったが、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は少なかった（重篤な有害事象はそれぞれ 8.2% および 5.1%, 重度の有害事象はそれぞれ 13.7% および 12.3%）。有害事象により試験全体で計 28 例の被験者が治験を中止した（ボリコナゾール群 15 例, イトラコナゾール群 13 例）。このうち 15 例が治験薬との因果関係を否定できない有害事象による中止であり、その群別の内訳はボリコナゾール群 8 例, イトラコナゾール群 7 例であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者割合は、因果関係を問わない有害事象および治験薬との因果関係を否定できない有害事象ともに両群で同様であった（ボリコナゾール群：それぞれ 39.1% および 25.8%, イトラコナゾール群：それぞれ 39.5% および 21.7%）。治験薬の減量および中断に至った被験者割合も、因果関係を問わない有害事象と治験薬との因果関係を否定できない有害事象で同様の傾向が認められた（ボリコナゾール群：それぞれ 19.3% および 9.4%, イトラコナゾール群：それぞれ 26.1% および 9.9%）。両群で報告の多かった有害事象は白血病またはその治療に関連しており（発熱, 粘膜の炎症, 下痢, 悪心, 嘔吐）, 両群における発現被験者の割合は 33.5%~55.7% の範囲であった。胃腸関連の有害事象（因果関係を問わない）については、ボリコナゾール群およびイトラコナゾール群で、悪心（36.5% vs. 37.2%）は同程度であったが、下痢（42.9% vs. 54.2%）および嘔吐（33.5% vs. 41.9%）についてはイトラコナゾール群で発現頻度が高かった。肝関連の有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度は、ボリコナゾール群のほうがイトラコナゾール群より約 2 倍高かった（肝細胞融解性肝炎：6.9% vs 3.6%, 肝毒性：9.4% vs 3.6%, 肝機能検査異常：8.6% vs 3.6%）

治験薬との因果関係を否定できない胃腸障害（特に下痢, 悪心, 嘔吐）が発現した被験者の割合は、ボリコナゾール群（各有害事象約 4~8%）よりイトラコナゾール群（各有害事象約 11%~16%）で高かった。治験薬との因果関係を否定できない頭痛および発疹が発現した被験者の割合は、両群で同程度であった（各有害事象約 5%）。治験薬との因果関係を否定できないと判断された肝機能に関連する有害事象（肝細胞融解性肝炎, 肝毒性, 肝機能検査異常）が発現した被験者の割合は、ボリコナゾール群（各有害事象約 4~8%）のほうがイトラコナゾール群（各有害事象約 2%）より高かった。眼障害については、ボリコナゾール群の 14 例（6.0%）で視力障害がボリコナゾール投与との因果関係を否定できないと判断されたが、イトラコナゾールとの因果関係を否定できないと判断された視力障害はなかった。報告された視力障害の重症度はすべて軽度から中等度であり、重篤な事象はなく、後遺症なく回復した。

最もよくみられた治験薬と関連のある有害事象を器官別大分類でみると、ボリコナゾール群では肝胆道系障害（20.2%）, イトラコナゾール群では胃腸障害（32.4%）であった。治験薬との因果関係を否定できない眼障害（器官別大分類）は、ボリコナゾール群で 28 例（12.0%）, イトラコナゾール群で 7 例（2.8%）に認められた。ボリコナゾール群で最も多くみられた眼障害は視力障害（14 例）であった。そのほかボリコナゾール群では、霧視（3 例）, 結膜充血, 眼乾燥および羞明（各 2 例）, 眼精疲労, 色視症, 後天性色盲, 黄疸眼, 光視症および視力低下（各 1 例）に認められた。これらの有害事象の重症度は、視力低下の重度 1 例を除き、すべて軽度から中等度であった。

全体として、肝胆道系の臨床検査に関する有害事象は、イトラコナゾール群（13.8%）に比べてボリコナゾール群（22.3%）で多く報告されたが、治験薬との因果関係を否定できないものではボリコナゾール群 11.6%, イトラコナゾール群 6.3% となり、その群間差は小さくなった。ボリコ

ナゾール投与期間がイトラコナゾール投与期間より有意に長かったため治験薬曝露期間で調整すると、投与期間 30 日あたりの肝胆道系の臨床検査に関する有害事象の平均発現件数は両群で同程度であった (因果関係を問わない有害事象：各群 0.2 例/30 日，治験薬との因果関係を否定できない有害事象：各群 0.1 例/30 日)。

施設番号 1028 に関する治験後の治験依頼者による再評価により、5 例 (ポリコナゾール群の 3 例およびイトラコナゾール群の 2 例) において追加の 8 件の重篤な有害事象が確認された (1 年間の追跡期間の生存率データ中で既に確認されていた 1 件の致死的事象を含む)。これらはすべて治験薬と関連なしと判断された。5 例の被験者全員について、データベース中に以前に報告された有害事象が確認された。これらの被験者のうち 1 例 (ポリコナゾール群) は、臨床試験データベースまたは安全性データベースのいずれにも重篤な有害事象の発現歴はなかった。

いずれかの投与群で 10%以上に発現した因果関係を問わない有害事象を [Table 2-10](#) に示した。また、治験薬との因果関係を問わない有害事象を [Table 2-12](#)，治験薬との因果関係を否定できない有害事象を [Table 2-13](#) に示した。

Table 2-10. 因果関係を問わない有害事象 (いずれかの投与群で 10%超) の発現頻度 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J 16.0)	被験者数 (%)	
	ボリコナゾール (N = 233)	イトラコナゾール (N = 253)
血液およびリンパ系障害		
貧血	31 (13.3)	30 (11.9)
発熱性好中球減少症	52 (22.3)	71 (28.1)
好中球減少症	22 (9.4)	30 (11.9)
血小板減少症	36 (15.5)	41 (16.2)
胃腸障害		
腹痛	45 (19.3)	51 (20.2)
便秘	41 (17.6)	20 (7.9)
下痢	100 (42.9)	137 (54.2)
消化不良	25 (10.7)	22 (8.7)
悪心	85 (36.5)	94 (37.2)
嘔吐	78 (33.5)	106 (41.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	19 (8.2)	30 (11.9)
疲労	35 (15.0)	21 (8.3)
粘膜の炎症	114 (48.9)	141 (55.7)
末梢性浮腫	37 (15.9)	42 (16.6)
発熱	119 (51.1)	106 (41.9)
免疫系障害		
移植片対宿主病 ^a	44 (18.9)	41 (16.2)
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)	26 (10.3)
代謝および栄養障害		
食欲不振	19 (8.2)	26 (10.3)
低カリウム血症	12 (5.2)	30 (11.9)
低マグネシウム血症	21 (9.0)	30 (11.9)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	33 (14.2)	27 (10.7)
神経系障害		
頭痛	63 (27.0)	69 (27.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	46 (19.7)	43 (17.0)
鼻出血	20 (8.6)	30 (11.9)
皮膚および皮下組織障害		
紅斑	43 (18.5)	39 (15.4)
そう痒症	25 (10.7)	24 (9.5)
発疹	49 (21.0)	45 (17.8)
血管障害		
高血圧	44 (18.9)	48 (19.0)

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

被験薬の最終投与終了後 7 日までのデータを含む。

a. 有害事象として報告された。

2.2.5.2. 死亡

第 180 日までに計 85 例の被験者が死亡した。投与群別の内訳はボリコナゾール群 39 例 (16.7%)、イトラコナゾール群 46 例 (18.2%) であった¹。第 180 日までに死亡した被験者の割合は両群で同程度であった。

<移植後 365 日以内の死亡>²

移植後 365 日以内に死亡した被験者数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。両群ともに死亡の主因は基礎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)。次いで多く報告された死因は真菌感染症以外の感染症 (敗血症性ショックを含む) (計 20 例: ボリコナゾール群 8 例, イトラコナゾール群 12 例) および GVHD (計 19 例: ボリコナゾール群 8 例, イトラコナゾール群 11 例) であった。他に単一死因が計 14 例 (ボリコナゾール群 7 例, イトラコナゾール群 7 例) に報告された。死因としての報告数は多くないが、多臓器不全が 5 例 (ボリコナゾール群 2 例, イトラコナゾール群 3 例)、サイトメガロウイルス/エプスタイン・バーウイルス感染が 4 例 (ボリコナゾール群 2 例, イトラコナゾール群 2 例) 報告された。IFI 関連での死亡は、イトラコナゾール群で 1 例に報告された。14 例 (ボリコナゾール群 7 例, イトラコナゾール群 7 例) の被験者の死因は複数であった。イトラコナゾール群の 1 例の死因は不明であった。

施設番号 1028 の被験者は、GCP 関連事項の理由のため有効性解析から最終的に除外したが、治験期間中に計 5 例 (全例がイトラコナゾール群) が死亡した。そのうち、3 例は基礎疾患の再発/進行、2 例は複数の死因により死亡した。

<移植後 365 日以降の死亡>

移植後 365 日以降、治験依頼者に死亡例が 7 例報告された。投与群別の内訳はボリコナゾール群 2 例, イトラコナゾール群 5 例であった。報告された死因は、再発または疾患進行 5 例 (ボリコナゾール群 1 例, イトラコナゾール群 4 例)、GVHD および神経系合併症 1 例 (ボリコナゾール群)、移植合併症/GVHD/糖尿病 1 例 (イトラコナゾール群) であった。

死亡例一覧を CTD 2.7.4.7 項に示した。

2.2.5.3. 重篤な有害事象³

本治験期間中、204 例の被験者 [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%)] に重篤な有害事象が認められた。このうち 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%)] が重篤な有害事象により投与を中止した。

本試験期間中、肝胆道系障害の重篤な有害事象が 17 例 [ボリコナゾール群 14 例 (6.0%)、イトラコナゾール群 3 例 (1.2%)] に認められた。これらの重篤な有害事象で治験薬との因果関係を否定できないと判断された事象はボリコナゾール群で 9 例 (3.9%) に報告され、その内訳は急性胆嚢炎 1 例、肝毒性 3 例、慢性肝炎/肝機能異常 1 例、肝機能異常 1 例、高ビリルビン血症 1 例、

¹ 総括報告書本文 9.3.1 項より追記

² 総括報告書 (abbreviated) 試験概要より追記

³ 総括報告書本文 9.3.2 項より追記

肝細胞融解性肝炎 1 例, 中毒性肝炎 1 例) であった。イトラコナゾール群では 2 例 (0.8%) であり, その内訳は肝細胞融解性肝炎および肝毒性, 各 1 例であった。肝胆道系の臨床検査に関する重篤な有害事象についての結果も同様であった。

重篤な有害事象発現例一覧を CTD 2.7.4.7 項に示した。

2.2.5.4. 有害事象による中止¹

有害事象により試験全体で 28 例の被験者が治験を中止した (ボリコナゾール群 15 例, イトラコナゾール群 13 例)。このうち 15 例が治験薬との因果関係を否定できない有害事象による中止であり, その投与群別の内訳はボリコナゾール群 8 例, イトラコナゾール群 7 例であった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は, 因果関係を問わない有害事象と治験薬との因果関係を否定できない有害事象で同程度であった (ボリコナゾール群: それぞれ 39.1% および 25.8%, イトラコナゾール群: それぞれ 39.5% および 21.7%)。治験薬の減量および中断に至った有害事象についても, 因果関係を問わない有害事象と治験薬との因果関係を否定できない有害事象で同程度であった (ボリコナゾール群: それぞれ 19.3% および 9.4%, イトラコナゾール群: それぞれ 26.1% および 9.9%)。

有害事象による中止一覧を Table 2-11 に示した。

Table 2-11. 有害事象による中止一覧 (A1501073 試験)

被験者 ID	性別	年齢	中止に至った有害事象	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度	重篤性	転帰
ボリコナゾール									
10091004	女	24	静脈閉塞性肝疾患	21	46	あり	中等度	非重篤	回復
10091010	男	54	発熱性好中球減少症	13	15	なし	中等度	非重篤	回復
10101004	男	25	肺炎	11	60	なし	重度	重篤	回復
10101016	女	41	静脈閉塞性肝疾患	55	128	なし	重度	重篤	回復
			移植片対宿主病	49	128	なし	重度	重篤	回復
			出血性膀胱炎	52	128	なし	重度	重篤	回復
10141004	女	30	中毒性肝炎	7	>15	なし	中等度	非重篤	未回復
10181008	男	57	血中ビリルビン増加	17	>22	なし	中等度	非重篤	未回復
			肝機能検査異常	17	>22	なし	中等度	非重篤	未回復
			非ホジキンリンパ腫	22	>22	なし	重度	重篤	未回復
10201011	女	40	ALT 増加	120	>139	なし	重度	非重篤	未回復
			血中 ALP 増加	120	204	なし	中等度	非重篤	回復
10231001	女	46	GGT 増加	42	56	あり	重度	非重篤	回復
10231002	女	47	GGT 増加	72	131	あり	重度	非重篤	回復
10231004	男	38	肝機能検査異常	27	61	あり	重度	非重篤	回復
10281006	男	44	斑状丘疹状皮疹	96	132	あり	軽度	非重篤	回復
10281008	男	68	視力障害	3	21	あり	中等度	非重篤	回復
10281011	女	67	幻視	8	17	あり	重度	非重篤	回復
10461015	女	50	移植不全	36	>40	なし	重度	非重篤	未回復
10481006	男	38	真菌感染	36	57	あり	重度	重篤	回復

¹ 総括報告書本文9.2.2項より追記

Table 2-11. 有害事象による中止一覧 (A1501073 試験)

被験者 ID	性別	年齢	中止に至った有害事象	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度	重篤性	転帰
イトラコナゾール									
10051004	女	40	敗血症性ショック	9	10	なし	重度	重篤	回復
10091005	女	51	肝機能異常	8	>29	なし	中等度	非重篤	未回復
10091009	女	54	肝機能異常	57	90	あり	中等度	非重篤	回復
10101003	女	13	白血病再発	65	113	なし	重度	重篤	回復
10101012	男	55	下痢	97	121	なし	重度	重篤	回復
			疲労	97	105	なし	重度	重篤	回復
			移植片対宿主病	97	217	なし	重症	重篤	回復
10101014	女	38	肝機能異常	7	16	あり	中等度	非重篤	回復
			移植片対宿主病	22	>56	なし	重症	非重篤	未回復
10201012	男	24	嘔吐	18	18	あり	軽度	非重篤	回復
10231005	男	33	肝機能検査異常	97	>97	なし	中等度	非重篤	未回復
10281004	女	44	下痢	18	21	あり	中等度	非重篤	回復
10291007	女	53	大葉性肺炎	14	25	なし	中等度	非重篤	回復
10361001	男	54	肝機能検査異常	77	91	あり	重度	非重篤	回復
10491013	女	34	下痢	26	>26	あり	中等度	非重篤	未回復
			悪心	26	27	あり	軽度	非重篤	回復
			嘔吐	26	27	あり	軽度	非重篤	回復
			無力症	26	>26	なし	中等度	非重篤	未回復
			急性移植片対宿主病	26	>26	あり	重度	重篤	未回復
			ALT増加	26	>26	なし	重度	重篤	不明
10491016	女	57	洞性徐脈	3	11	あり	中等度	非重篤	回復

引用：総括報告書Table 13.6.1.1

GGT=γ-グルタミルトランスフェラーゼ, ALP=アルカリホスファターゼ, ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ

2.2.5.5. 臨床検査およびその他の検査

2.2.5.5.1. 臨床検査

両群において、よく認められた臨床検査値異常（ベースライン値が異常かどうかを問わない）は血液学的検査（ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、白血球数、リンパ球絶対数および総好中球）に関連するものであった。臨床検査値異常の頻度は、肝機能（総ビリルビンおよび直接ビリルビン）および電解質（マグネシウム）において低かった。血液学的検査（血小板、白血球、リンパ球、単球、総好中球）および肝酵素〔アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ〕に関して、注目に値するベースラインからの増加（中央値）が認められた。血液学的検査の変化量の程度は、両群で同程度であった（ただし、血小板数の増加量はボリコナゾール群のほうが3倍大きかった）。肝酵素の増加量はボリコナゾール群のほうが大きかった。

2.2.5.5.2. その他の検査（バイタルサイン、心電図等）

バイタルサイン測定値または心電図検査の結果に、治験薬と関連のある臨床的に重要な変化は認められなかった。本治験期間中に記録された GVHD 発現率に統計学的に有意な群間差は認められなかった。

施設番号 1028 の被験者の除外および再確認により当該施設で新たに特定された重篤な有害事象 8 件は、本治験の安全性の結論に影響を及ぼさなかった。

2.3. 結論

- 移植後 180 日における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示され、本治験の主要目的が達成された。第 180 日に真菌感染症の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。未調整の予防成功率の群間差は 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。
- 真菌感染予防が成功した被験者を、割り付け時の層で調整したときの割合の群間差は 16.3% (95% CI : 7.6%, 25.0%) でポリコナゾール群が優れており、その 95% CI の下限は-10%上回っていることから、イトラコナゾールに対するポリコナゾールの非劣性が示された。また、95% CI の下限値が 0 より大きいことから、ポリコナゾールの優越性が確認された。
- 第 100 日において真菌感染予防が成功した被験者の割合についても、ポリコナゾール群はイトラコナゾール群に対して統計学的に有意であった (割り付け時の層で調整したときの割合の群間差 : 15.3%, , 95% CI : 6.4%, 24.1%)。
- 規定の治験薬投与期間 (予防投与日数) を満たした被験者は、ポリコナゾール群 (120 例, 53.8%) のほうがイトラコナゾール群 (94 例, 39.3%) より多く、その割合の群間差は 14.5% でポリコナゾール群に好ましい結果であった (95% CI : 5.5%, 23.5%, $p = 0.0016$)。
- MITT 集団 (施設番号 1028 の被験者および GCP 不適合例を除く) の第 180 日における死亡率および完了例の死亡率において、ポリコナゾール群 (死亡例 : 39 例, 死亡率 : 17.5%, 完了例の死亡率 : 17.7%) とイトラコナゾール群 (死亡例 : 43 例, 死亡率 : 18.0%, 完了例の死亡率 : 19.0%) は同程度であった。
- 予防投与開始から第 180 日までの IFI 発症率についてポリコナゾール群 (3 例, 1.3%) とイトラコナゾール群 (5 例, 2.1%) に意義のある差はなかった。このイトラコナゾール群 5 例には、EORTC/MSG 基準ワークシートのみにおいて IFI が検出された 1 例が含まれている。本治験で報告された IFI に致死性 IFI は認められなかったが、イトラコナゾール群の 1 例がアスペルギルス感染により死亡したが、試験治療期間外 (non-treatment emergent) に分類された。
- 予防投与開始から治験薬投与中止までの日数の中央値は、ポリコナゾール群 (98.0 日) のほうがイトラコナゾール群 (70.0 日) より長かった ($p = 0.0032$)。ブレイクスルー IFI が認められなかった被験者 (確定例か推定例かを問わない) において、治験薬投与開始日以降に経験的治療 (すべての抗真菌薬) を受けた被験者の割合は、イトラコナゾール群 (48.1%) のほうがポリコナゾール群 (40.0%) より多かった ($p = 0.0814$)。また、入院被験者の平均入院日数は両群で同程度 (約 55 日) であった。Visit 4 (第 14 日) における TSQM の有効性、利便性および全体的満足分野の平均スコアは、ポリコナゾール群のほうがイトラコナゾール群より有意に高かった。
- HSCT 患者集団においてポリコナゾールの忍容性は良好であった。報告の多かった有害事象は、両群ともに白血病またはその治療に関連しており (発熱、粘膜の炎症、下痢、悪心、嘔吐)、両群における発現被験者の割合は 33.5%~55.7%の範囲であった。

- 治験薬との因果関係を否定できない胃腸障害（特に下痢，悪心，嘔吐）が発現した被験者の割合は，ボリコナゾール群（各有害事象約4～8%）よりイトラコナゾール群（各有害事象約11%～16%）で高かった。治験薬との因果関係を否定できない頭痛および発疹が発現した被験者の割合は，両群で同程度であった（各有害事象約5%）。治験薬との因果関係を否定できないと判断された肝機能に関連する有害事象（肝細胞融解性肝炎，肝毒性，肝機能検査異常）が発現した被験者の割合は，ボリコナゾール群（各有害事象約4～8%）のほうがイトラコナゾール群（各有害事象約2%）より高かった。眼障害については，ボリコナゾール群の14例（6.0%）で視力障害がボリコナゾール投与との因果関係を否定できないと判断されたが，イトラコナゾールとの因果関係を否定できないと判断された視力障害はなかった。報告された視力障害の重症度はすべて軽度から中等度であり，重篤な事象はなく，後遺症なく回復した。
- 治験薬との因果関係を否定できない眼障害（器官別大分類）は，ボリコナゾール群で28例（12.0%），イトラコナゾール群で7例（2.8%）に認められた。ボリコナゾール群で最も多くみられた眼障害は視力障害（14例）であった。そのほかボリコナゾール群では，霧視（3例），結膜充血，眼乾燥および羞明（各2例），眼精疲労，色視症，後天性色盲，黄疸眼，光視症および視力低下（各1例）に認められた。これらの有害事象の重症度は視力低下の重度1例を除き，すべて軽度から中等度であった。
- これまでに肝胆道系障害はボリコナゾール投与に起因することが報告されている。本治験において，肝胆道系の臨床検査に関する有害事象は，イトラコナゾール群（13.8%）に比べてボリコナゾール群（22.3%）で多く報告されたが，治験薬との因果関係を否定できないものではボリコナゾール群11.6%，イトラコナゾール群6.3%となり，その群間差は小さくなった。ボリコナゾール投与期間がイトラコナゾール投与期間より有意に長かったため治験薬曝露期間で調整すると，投与期間30日あたりの肝胆道系の臨床検査に関する有害事象の平均発現件数は両群で同程度であった（因果関係を問わない有害事象：各群0.2例／30日，治験薬との因果関係を否定できない有害事象：各群0.1例／30日）。

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
血液およびリンパ系障害	110 (47.2)	130 (51.4)
貧血	31 (13.3)	30 (11.9)
赤芽球癆	0	1 (0.4)
自己免疫性血小板減少症	1 (0.4)	0
骨髄機能不全	1 (0.4)	3 (1.2)
骨髄毒性	1 (0.4)	3 (1.2)
凝血異常	2 (0.9)	2 (0.8)
発熱性好中球減少症	52 (22.3)	71 (28.1)
溶血	1 (0.4)	3 (1.2)
溶血性貧血	0	1 (0.4)
溶血性尿毒症症候群	1 (0.4)	2 (0.8)
凝固亢進	0	1 (0.4)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (0.4)	0
白血球増加症	1 (0.4)	3 (1.2)
白血球減少症	3 (1.3)	3 (1.2)
リンパ節症	1 (0.4)	2 (0.8)
微小血管症性溶血性貧血	1 (0.4)	0
好中球減少症	22 (9.4)	30 (11.9)
汎血球減少症	10 (4.3)	10 (4.0)
血小板減少症	36 (15.5)	41 (16.2)
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.4)	0
心臓障害	31 (13.3)	25 (9.9)
不整脈	1 (0.4)	0
心房細動	5 (2.1)	4 (1.6)
心房粗動	1 (0.4)	0
徐脈	4 (1.7)	2 (0.8)
心障害	1 (0.4)	0
心不全	0	2 (0.8)
うっ血性心不全	1 (0.4)	0
心肺停止	1 (0.4)	0
心拡大	0	1 (0.4)
心肺不全	0	1 (0.4)
期外収縮	1 (0.4)	0
僧帽弁閉鎖不全症	0	1 (0.4)
心筋心膜炎	0	1 (0.4)
動悸	2 (0.9)	0
心膜嚢胞	1 (0.4)	0
心嚢液貯留	3 (1.3)	1 (0.4)
心膜線維症	1 (0.4)	0
心膜摩擦音	1 (0.4)	0
心膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)
胸膜心膜炎	0	1 (0.4)
洞性徐脈	2 (0.9)	3 (1.2)
上室性頻脈	1 (0.4)	0

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ポリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
頻脈	14 (6.0)	6 (2.4)
発作性頻脈	0	1 (0.4)
心室性不整脈	0	1 (0.4)
心室性期外収縮	0	1 (0.4)
心室壁運動低下	1 (0.4)	0
先天性, 家族性および遺伝性障害	0	2 (0.8)
形成不全	0	2 (0.8)
耳および迷路障害	11 (4.7)	20 (7.9)
耳垢栓塞	0	1 (0.4)
難聴	2 (0.9)	0
片耳難聴	0	1 (0.4)
耳の障害	0	1 (0.4)
耳出血	1 (0.4)	0
耳痛	2 (0.9)	5 (2.0)
外耳痛	0	1 (0.4)
聴覚障害	0	1 (0.4)
聴力低下	0	2 (0.8)
乗物酔い	1 (0.4)	2 (0.8)
耳漏	0	1 (0.4)
耳鳴	0	2 (0.8)
鼓膜穿孔	0	2 (0.8)
回転性めまい	6 (2.6)	5 (2.0)
内分泌障害	4 (1.7)	3 (1.2)
副腎機能不全	2 (0.9)	0
クッシング症候群	1 (0.4)	0
クッシング様	0	2 (0.8)
性腺機能低下	1 (0.4)	0
甲状腺機能低下症	0	1 (0.4)
眼障害	56 (24.0)	43 (17.0)
眼精疲労	1 (0.4)	0
眼瞼炎	0	1 (0.4)
白内障	1 (0.4)	0
網脈絡膜症	0	1 (0.4)
色視症	1 (0.4)	0
後天性色盲	1 (0.4)	0
結膜出血	2 (0.9)	1 (0.4)
結膜充血	3 (1.3)	0
結膜炎	4 (1.7)	7 (2.8)
眼乾燥	8 (3.4)	10 (4.0)
上強膜炎	0	1 (0.4)
眼脂	1 (0.4)	0
眼の障害	1 (0.4)	1 (0.4)
眼出血	3 (1.3)	1 (0.4)
眼刺激	5 (2.1)	2 (0.8)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
眼球浮腫	0	2 (0.8)
眼痛	3 (1.3)	1 (0.4)
眼そう痒症	1 (0.4)	2 (0.8)
眼瞼浮腫	1 (0.4)	3 (1.2)
眼瞼そう痒症	1 (0.4)	0
角膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)
乾性角結膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)
流涙増加	6 (2.6)	3 (1.2)
黄斑浮腫	0	1 (0.4)
飛蚊症	0	1 (0.4)
眼部不快感	1 (0.4)	0
眼充血	3 (1.3)	3 (1.2)
黄疸眼	2 (0.9)	0
虚血性視神経症	1 (0.4)	0
羞明	2 (0.9)	0
光視症	1 (0.4)	0
網膜浮腫	0	1 (0.4)
強膜出血	0	1 (0.4)
乾燥症候群	1 (0.4)	0
ブドウ膜炎	1 (0.4)	0
霧視	4 (1.7)	6 (2.4)
視力低下	3 (1.3)	1 (0.4)
視力障害	15 (6.4)	2 (0.8)
眼球乾燥症	0	1 (0.4)
胃腸障害	189 (81.1)	216 (85.4)
腹部不快感	12 (5.2)	5 (2.0)
腹部膨満	4 (1.7)	8 (3.2)
腹部腫瘤	1 (0.4)	0
腹痛	45 (19.3)	51 (20.2)
下腹部痛	0	1 (0.4)
上腹部痛	23 (9.9)	21 (8.3)
腹部圧痛	3 (1.3)	3 (1.2)
異常便	2 (0.9)	0
裂肛	1 (0.4)	0
痔瘻	1 (0.4)	0
肛門そう痒症	0	1 (0.4)
肛門痙攣	0	1 (0.4)
肛門潰瘍	1 (0.4)	0
肛門直腸不快感	1 (0.4)	1 (0.4)
肛門直腸障害	1 (0.4)	2 (0.8)
アフタ性口内炎	1 (0.4)	1 (0.4)
腹水	2 (0.9)	1 (0.4)
呼気臭	0	1 (0.4)
盲腸炎	2 (0.9)	1 (0.4)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ポリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
口唇のひび割れ	2 (0.9)	0
口唇炎	1 (0.4)	0
大腸炎	0	1 (0.4)
便秘	41 (17.6)	20 (7.9)
下痢	100 (42.9)	137 (54.2)
細菌叢異常症	0	1 (0.4)
口内乾燥	10 (4.3)	11 (4.3)
十二指腸胃逆流	0	1 (0.4)
消化不良	25 (10.7)	22 (8.7)
嚥下障害	5 (2.1)	9 (3.6)
小腸炎	2 (0.9)	2 (0.8)
心窩部不快感	2 (0.9)	1 (0.4)
変色便	0	1 (0.4)
硬便	1 (0.4)	0
鼓腸	2 (0.9)	0
排便回数増加	0	1 (0.4)
胃障害	0	1 (0.4)
胃炎	4 (1.7)	1 (0.4)
胃腸障害	2 (0.9)	8 (3.2)
胃腸出血	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸の炎症	0	1 (0.4)
消化器痛	3 (1.3)	1 (0.4)
胃腸毒性	2 (0.9)	3 (1.2)
消化管粘膜変色	0	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	5 (2.1)	6 (2.4)
歯肉肥厚	1 (0.4)	0
歯肉痛	3 (1.3)	0
歯肉炎	0	6 (2.4)
舌炎	0	1 (0.4)
舌痛	1 (0.4)	0
吐血	1 (0.4)	1 (0.4)
血便排泄	2 (0.9)	0
痔出血	1 (0.4)	0
痔核	12 (5.2)	10 (4.0)
胃酸過多	1 (0.4)	0
口の感覚鈍麻	1 (0.4)	0
イレウス	1 (0.4)	0
麻痺性イレウス	1 (0.4)	0
鼠径ヘルニア	1 (0.4)	0
腸閉塞	1 (0.4)	1 (0.4)
口唇障害	0	1 (0.4)
口唇浮腫	1 (0.4)	0
口唇痛	1 (0.4)	1 (0.4)
口唇潰瘍	2 (0.9)	1 (0.4)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
巨大結腸	0	1 (0.4)
メレナ	1 (0.4)	0
口腔内出血	3 (1.3)	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	8 (3.4)	8 (3.2)
悪心	85 (36.5)	94 (37.2)
好中球減少性大腸炎	1 (0.4)	0
嚥下痛	5 (2.1)	5 (2.0)
口腔浮腫	0	2 (0.8)
食道不快感	1 (0.4)	0
食道痛	1 (0.4)	2 (0.8)
食道痙攣	0	1 (0.4)
食道炎	2 (0.9)	5 (2.0)
口腔内不快感	1 (0.4)	0
口腔障害	6 (2.6)	3 (1.2)
口腔扁平苔癬	0	1 (0.4)
口腔粘膜萎縮	1 (0.4)	0
口腔内痛	15 (6.4)	12 (4.7)
口蓋障害	1 (0.4)	1 (0.4)
口の錯感覚	1 (0.4)	2 (0.8)
耳下腺腫大	1 (0.4)	1 (0.4)
腸壁気腫症	0	1 (0.4)
肛門周囲痛	8 (3.4)	7 (2.8)
直腸出血	3 (1.3)	5 (2.0)
逆流性食道炎	1 (0.4)	0
レッチング	0	1 (0.4)
唾液腺障害	0	2 (0.8)
唾液腺腫大	0	1 (0.4)
唾液腺痛	1 (0.4)	0
流涎過多	1 (0.4)	4 (1.6)
口内炎	17 (7.3)	17 (6.7)
舌萎縮	0	1 (0.4)
舌水疱形成	2 (0.9)	0
舌苔	3 (1.3)	0
舌変色	2 (0.9)	2 (0.8)
舌障害	2 (0.9)	3 (1.2)
舌潰瘍	3 (1.3)	1 (0.4)
歯痛	2 (0.9)	2 (0.8)
上部消化管出血	1 (0.4)	1 (0.4)
嘔吐	78 (33.5)	106 (41.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	187 (80.3)	207 (81.8)
医薬品副作用	0	2 (0.8)
無力症	19 (8.2)	30 (11.9)
腋窩痛	0	1 (0.4)
カテーテル合併症	11 (4.7)	13 (5.1)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
カテーテル留置部位分泌物	0	2 (0.8)
カテーテル留置部位びらん	1 (0.4)	0
カテーテル留置部位紅斑	16 (6.9)	10 (4.0)
カテーテル留置部位血腫	2 (0.9)	0
カテーテル留置部位出血	1 (0.4)	1 (0.4)
カテーテル留置部位炎症	1 (0.4)	1 (0.4)
カテーテル留置部位浮腫	2 (0.9)	0
カテーテル留置部位疼痛	4 (1.7)	5 (2.0)
カテーテル留置部位関連反応	2 (0.9)	0
カテーテル関連血栓症	2 (0.9)	1 (0.4)
胸部不快感	3 (1.3)	3 (1.2)
胸痛	13 (5.6)	12 (4.7)
悪寒	18 (7.7)	23 (9.1)
捻髪音	1 (0.4)	0
嚢胞	1 (0.4)	0
不快感	0	1 (0.4)
疾患進行	1 (0.4)	1 (0.4)
薬物相互作用	0	1 (0.4)
薬物不耐性	0	7 (2.8)
薬剤離脱症候群	0	1 (0.4)
早期満腹	0	1 (0.4)
顔面浮腫	7 (3.0)	10 (4.0)
顔面痛	1 (0.4)	0
疲労	35 (15.0)	21 (8.3)
冷感	1 (0.4)	1 (0.4)
熱感	3 (1.3)	0
歩行障害	1 (0.4)	0
全身健康状態低下	3 (1.3)	1 (0.4)
全身性浮腫	1 (0.4)	6 (2.4)
高熱	2 (0.9)	3 (1.2)
低体温	0	2 (0.8)
不明確な障害	0	1 (0.4)
埋込み部位紅斑	0	1 (0.4)
炎症	0	3 (1.2)
インフルエンザ様疾患	1 (0.4)	1 (0.4)
注入に伴う反応	0	1 (0.4)
注入部位紅斑	0	1 (0.4)
注入部位痂皮	0	1 (0.4)
注入部位熱感	1 (0.4)	0
局所腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)
限局性浮腫	1 (0.4)	0
倦怠感	3 (1.3)	1 (0.4)
粘膜乾燥	0	1 (0.4)
粘膜出血	1 (0.4)	1 (0.4)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
粘膜の炎症	114 (48.9)	141 (55.7)
多臓器不全	3 (1.3)	3 (1.2)
小結節	0	1 (0.4)
浮腫	13 (5.6)	14 (5.5)
末梢性浮腫	37 (15.9)	42 (16.6)
疼痛	3 (1.3)	9 (3.6)
活動状態低下	0	1 (0.4)
製品の汚染	1 (0.4)	0
発熱	119 (51.1)	106 (41.9)
腫脹	1 (0.4)	0
温度変化不耐症	0	1 (0.4)
圧痛	0	1 (0.4)
肝胆道系障害	71 (30.5)	51 (20.2)
胆道仙痛	1 (0.4)	0
胆嚢炎	2 (0.9)	0
急性胆嚢炎	2 (0.9)	0
胆石症	1 (0.4)	1 (0.4)
胆汁うっ滞	14 (6.0)	10 (4.0)
慢性肝炎	1 (0.4)	0
肝細胞融解性肝炎	16 (6.9)	9 (3.6)
肝機能異常	10 (4.3)	4 (1.6)
肝出血	1 (0.4)	0
肝臓痛	1 (0.4)	3 (1.2)
肝炎	0	2 (0.8)
中毒性肝炎	2 (0.9)	0
肝腫大	5 (2.1)	4 (1.6)
肝腎症候群	1 (0.4)	0
肝脾腫大	1 (0.4)	2 (0.8)
肝毒性	22 (9.4)	9 (3.6)
高ビリルビン血症	7 (3.0)	14 (5.5)
黄疸	3 (1.3)	6 (2.4)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (0.4)
静脈閉塞性肝疾患	9 (3.9)	2 (0.8)
免疫系障害	76 (32.6)	78 (30.8)
急性移植片対宿主病	14 (6.0)	21 (8.3)
急性腸管移植片対宿主病	11 (4.7)	9 (3.6)
急性肝移植片対宿主病	10 (4.3)	3 (1.2)
急性皮膚移植片対宿主病	7 (3.0)	10 (4.0)
骨髄移植拒絶反応	1 (0.4)	0
慢性移植片対宿主病	7 (3.0)	5 (2.0)
薬物過敏症	1 (0.4)	0
生着症候群	0	2 (0.8)
移植片対宿主病	44 (18.9)	41 (16.2)
過敏症	3 (1.3)	3 (1.2)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
低γグロブリン血症	0	2 (0.8)
移植拒絶反応	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	123 (52.8)	135 (53.4)
アデノウイルス感染	2 (0.9)	3 (1.2)
肛門膿瘍	0	1 (0.4)
肛門感染	1 (0.4)	0
肛門性器疣贅	0	1 (0.4)
肛門直腸蜂巣炎	1 (0.4)	0
アスペルギルス症	0	1 (0.4)
BK ウイルス感染	0	1 (0.4)
菌血症	4 (1.7)	2 (0.8)
細菌性下痢	0	1 (0.4)
細菌感染	1 (0.4)	4 (1.6)
細気管支炎	1 (0.4)	2 (0.8)
気管支炎	2 (0.9)	1 (0.4)
気管支肺炎アスペルギルス症	0	3 (1.2)
カンジダ症	0	2 (0.8)
カテーテル関連感染	7 (3.0)	7 (2.8)
カテーテル敗血症	1 (0.4)	0
カテーテル留置部位蜂巣炎	1 (0.4)	3 (1.2)
カテーテル留置部位感染	3 (1.3)	1 (0.4)
蜂巣炎	1 (0.4)	4 (1.6)
中心静脈カテーテル感染	7 (3.0)	4 (1.6)
クロストリジウム感染	3 (1.3)	3 (1.2)
クロストリジウム性大腸炎	1 (0.4)	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.4)	2 (0.8)
細菌性結膜炎	1 (0.4)	1 (0.4)
コリネバクテリウム感染	1 (0.4)	0
膀胱炎	2 (0.9)	2 (0.8)
ウイルス性膀胱炎	1 (0.4)	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (0.4)
サイトメガロウイルス性消化管感染	1 (0.4)	0
サイトメガロウイルス感染	31 (13.3)	26 (10.3)
サイトメガロウイルス血症	2 (0.9)	3 (1.2)
耳感染	1 (0.4)	2 (0.8)
腸球菌性菌血症	1 (0.4)	0
腸球菌感染	4 (1.7)	2 (0.8)
喉頭蓋炎	0	1 (0.4)
エプスタイン・バーウイルス感染	2 (0.9)	2 (0.8)
大腸菌性菌血症	0	1 (0.4)
大腸菌感染	3 (1.3)	1 (0.4)
大腸菌性敗血症	1 (0.4)	1 (0.4)
大腸菌性尿路感染	0	1 (0.4)
毛包炎	12 (5.2)	11 (4.3)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
真菌感染	3 (1.3)	3 (1.2)
せつ	1 (0.4)	0
胃腸炎	2 (0.9)	2 (0.8)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.4)	1 (0.4)
シュードモナス菌性胃腸炎	0	1 (0.4)
消化管感染	2 (0.9)	0
陰部ヘルペス	1 (0.4)	0
単径部膿瘍	0	1 (0.4)
痔核感染	1 (0.4)	2 (0.8)
ヘリコバクター感染	0	1 (0.4)
B 型肝炎	0	1 (0.4)
単純ヘルペス	5 (2.1)	2 (0.8)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.4)
帯状疱疹	4 (1.7)	6 (2.4)
麦粒腫	1 (0.4)	0
ヒトヘルペスウイルス 6 感染	1 (0.4)	2 (0.8)
ヒトポリオーマウイルス感染	2 (0.9)	0
感染	1 (0.4)	2 (0.8)
インフルエンザ	2 (0.9)	3 (1.2)
クレブシエラ性菌血症	1 (0.4)	0
クレブシエラ感染	2 (0.9)	1 (0.4)
クレブシエラ性敗血症	2 (0.9)	1 (0.4)
乳酸桿菌感染	1 (0.4)	0
喉頭炎	0	2 (0.8)
大葉性肺炎	0	2 (0.8)
下気道感染	2 (0.9)	1 (0.4)
肺感染	1 (0.4)	1 (0.4)
シュードモナス菌性肺感染	1 (0.4)	0
リンパ管炎	1 (0.4)	1 (0.4)
ヘルペス性髄膜脳炎	1 (0.4)	0
メタニューモウイルス感染	0	1 (0.4)
鼻咽頭炎	8 (3.4)	11 (4.3)
好中球減少性感染	1 (0.4)	0
好中球減少性敗血症	2 (0.9)	9 (3.6)
口腔カンジダ症	7 (3.0)	5 (2.0)
口腔真菌感染	1 (0.4)	0
口腔ヘルペス	5 (2.1)	2 (0.8)
骨髄炎	0	1 (0.4)
中耳炎	0	1 (0.4)
パラインフルエンザウイルス感染	0	1 (0.4)
爪囲炎	0	1 (0.4)
耳下腺炎	0	1 (0.4)
咽頭炎	0	1 (0.4)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.4)	0

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
肺炎	10 (4.3)	8 (3.2)
シュードモナス性菌血症	0	2 (0.8)
シュードモナス性敗血症	0	1 (0.4)
シュードモナス感染	0	1 (0.4)
腎盂腎炎	0	1 (0.4)
RS ウイルス感染	2 (0.9)	2 (0.8)
気道感染	3 (1.3)	1 (0.4)
鼻炎	5 (2.1)	3 (1.2)
ライノウイルス感染	0	1 (0.4)
陰囊膿瘍	0	1 (0.4)
敗血症	10 (4.3)	8 (3.2)
敗血症性ショック	1 (0.4)	5 (2.0)
唾液腺炎	0	1 (0.4)
副鼻腔炎	7 (3.0)	6 (2.4)
皮膚感染	1 (0.4)	3 (1.2)
軟部組織感染	1 (0.4)	0
ブドウ球菌性菌血症	3 (1.3)	1 (0.4)
ブドウ球菌感染	9 (3.9)	10 (4.0)
ブドウ球菌性敗血症	0	1 (0.4)
ステノトロフォモナス感染	1 (0.4)	0
レンサ球菌感染	1 (0.4)	3 (1.2)
皮下組織膿瘍	0	1 (0.4)
汗腺感染	1 (0.4)	0
扁桃炎	0	1 (0.4)
歯膿瘍	1 (0.4)	0
上気道感染	12 (5.2)	8 (3.2)
尿路感染	7 (3.0)	6 (2.4)
細菌性尿路感染	2 (0.9)	0
ブドウ球菌性尿路感染	0	1 (0.4)
ウイルス血症	1 (0.4)	0
ウイルス感染	0	1 (0.4)
ウイルス性上気道感染	2 (0.9)	0
外陰腔真菌感染	0	1 (0.4)
傷害, 中毒および処置合併症	22 (9.4)	15 (5.9)
腹部創離開	0	1 (0.4)
肛門損傷	1 (0.4)	0
骨髄移植合併症	0	1 (0.4)
挫傷	1 (0.4)	1 (0.4)
医療機器破損	0	1 (0.4)
挿入医療機器の移動	1 (0.4)	0
耳部損傷	1 (0.4)	0
擦過傷	3 (1.3)	0
転倒	2 (0.9)	2 (0.8)
切開部位出血	0	1 (0.4)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
関節捻挫	1 (0.4)	0
腰椎骨折	0	1 (0.4)
肺損傷	0	1 (0.4)
過量投与	1 (0.4)	0
眼窩周囲血腫	1 (0.4)	0
処置後血腫	0	1 (0.4)
処置後出血	0	1 (0.4)
処置後腫脹	1 (0.4)	0
処置後局所反応	0	1 (0.4)
放射線皮膚損傷	0	1 (0.4)
引っかき傷	2 (0.9)	0
皮膚損傷	1 (0.4)	0
皮膚裂傷	0	1 (0.4)
硬膜下血腫	0	1 (0.4)
サンバーン	2 (0.9)	0
縫合関連合併症	1 (0.4)	0
治療薬毒性	1 (0.4)	1 (0.4)
舌損傷	0	1 (0.4)
輸血反応	0	2 (0.8)
移植不全	4 (1.7)	2 (0.8)
創傷	0	1 (0.4)
臨床検査	107 (45.9)	106 (41.9)
ALT 増加	12 (5.2)	7 (2.8)
AST 増加	5 (2.1)	4 (1.6)
血中細菌検出	4 (1.7)	3 (1.2)
便細菌検出	5 (2.1)	6 (2.4)
尿中細菌検出	0	1 (0.4)
細菌培養陽性	0	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (2.6)	2 (0.8)
血中アミラーゼ増加	1 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	7 (3.0)	11 (4.3)
血中カルシウム減少	0	1 (0.4)
血中コレステロール増加	0	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	12 (5.2)	10 (4.0)
血液培養陽性	3 (1.3)	1 (0.4)
血中ブドウ糖増加	1 (0.4)	1 (0.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.7)	0
血中マグネシウム減少	8 (3.4)	12 (4.7)
血中リン減少	1 (0.4)	0
血中リン増加	3 (1.3)	1 (0.4)
血中カリウム減少	5 (2.1)	9 (3.6)
血中カリウム増加	4 (1.7)	3 (1.2)
血圧低下	2 (0.9)	2 (0.8)
血圧上昇	9 (3.9)	10 (4.0)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
収縮期血圧上昇	0	1 (0.4)
血中尿素増加	1 (0.4)	1 (0.4)
血中尿酸増加	1 (0.4)	0
体温上昇	8 (3.4)	7 (2.8)
呼吸音	0	1 (0.4)
C-反応性蛋白増加	3 (1.3)	2 (0.8)
CSF ウイルス検出	0	1 (0.4)
強心剤濃度増加	1 (0.4)	0
胸部 X 線異常	1 (0.4)	0
咽頭培養陽性	0	1 (0.4)
サイトメガロウイルス抗原陽性	3 (1.3)	4 (1.6)
サイトメガロウイルス検査	3 (1.3)	5 (2.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	6 (2.6)	4 (1.6)
駆出率減少	0	1 (0.4)
心電図 QT 延長	4 (1.7)	3 (1.2)
心電図異常 T 波	0	1 (0.4)
心電図 T 波逆転	1 (0.4)	0
心電図異常	0	2 (0.8)
臨床検査結果偽陽性	1 (0.4)	0
真菌血清学的検査陽性	0	2 (0.8)
真菌喀痰検査陽性	0	1 (0.4)
便真菌検出	1 (0.4)	2 (0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (3.9)	1 (0.4)
胃内 pH 低下	0	1 (0.4)
グラム染色陽性	0	2 (0.8)
ヘマトクリット減少	0	1 (0.4)
血液学的検査異常	0	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	13 (5.6)	9 (3.6)
心拍数不整	0	1 (0.4)
肝酵素上昇	8 (3.4)	6 (2.4)
免疫抑制剤濃度減少	1 (0.4)	0
免疫抑制剤濃度増加	5 (2.1)	8 (3.2)
INR 増加	3 (1.3)	5 (2.0)
リパーゼ増加	1 (0.4)	0
肝機能検査異常	20 (8.6)	9 (3.6)
好中球数減少	0	2 (0.8)
酸素飽和度低下	4 (1.7)	11 (4.3)
血小板数減少	5 (2.1)	9 (3.6)
呼吸数減少	1 (0.4)	0
RS ウイルス検査陽性	1 (0.4)	0
網状赤血球数減少	0	1 (0.4)
血清フェリチン増加	2 (0.9)	1 (0.4)
ブドウ球菌検出試験陽性	1 (0.4)	0
甲状腺機能検査異常	0	1 (0.4)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
総肺気量減少	0	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.4)	3 (1.2)
尿検査異常	1 (0.4)	1 (0.4)
尿量減少	1 (0.4)	3 (1.2)
ウイルス血清学的検査	0	1 (0.4)
体重	0	1 (0.4)
体重減少	11 (4.7)	9 (3.6)
体重増加	10 (4.3)	13 (5.1)
白血球数増加	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	88 (37.8)	104 (41.1)
食欲不振	19 (8.2)	26 (10.3)
食欲障害	1 (0.4)	0
細胞死	1 (0.4)	1 (0.4)
食欲減退	9 (3.9)	18 (7.1)
脱水	5 (2.1)	2 (0.8)
糖尿病	12 (5.2)	13 (5.1)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (0.4)
脂質異常症	1 (0.4)	0
電解質失調	1 (0.4)	5 (2.0)
体液平衡失調	2 (0.9)	3 (1.2)
水分過負荷	4 (1.7)	17 (6.7)
体液貯留	14 (6.0)	18 (7.1)
痛風	0	1 (0.4)
高カルシウム血症	1 (0.4)	0
高クロール血症	2 (0.9)	0
高血糖	11 (4.7)	9 (3.6)
高カリウム血症	8 (3.4)	3 (1.2)
高脂血症	1 (0.4)	0
高ナトリウム血症	1 (0.4)	0
高リン酸塩血症	1 (0.4)	0
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0
血液量増加症	1 (0.4)	0
低アルブミン血症	5 (2.1)	2 (0.8)
低カルシウム血症	2 (0.9)	1 (0.4)
低クロール血症	1 (0.4)	0
低血糖症	3 (1.3)	0
低カリウム血症	12 (5.2)	30 (11.9)
低マグネシウム血症	21 (9.0)	30 (11.9)
低ナトリウム血症	4 (1.7)	1 (0.4)
過小食	6 (2.6)	4 (1.6)
低リン酸血症	11 (4.7)	7 (2.8)
低蛋白血症	1 (0.4)	3 (1.2)
食欲亢進	1 (0.4)	0
鉄過剰	4 (1.7)	0

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ポリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
栄養障害	0	3 (1.2)
代謝性アシドーシス	0	1 (0.4)
多飲症	1 (0.4)	0
テタニー	0	1 (0.4)
ビタミン B12 欠乏	0	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	80 (34.3)	77 (30.4)
筋萎縮症	1 (0.4)	1 (0.4)
関節痛	18 (7.7)	23 (9.1)
関節炎	1 (0.4)	0
関節障害	0	1 (0.4)
背部痛	33 (14.2)	27 (10.7)
骨痛	12 (5.2)	8 (3.2)
側腹部痛	1 (0.4)	1 (0.4)
肩径部痛	2 (0.9)	0
関節滲出液	0	1 (0.4)
関節硬直	0	1 (0.4)
関節腫脹	0	1 (0.4)
関節熱感	1 (0.4)	0
四肢不快感	1 (0.4)	0
筋痙縮	11 (4.7)	8 (3.2)
筋攣縮	0	4 (1.6)
筋力低下	5 (2.1)	5 (2.0)
筋骨格系胸痛	3 (1.3)	2 (0.8)
筋骨格痛	8 (3.4)	5 (2.0)
筋骨格硬直	0	1 (0.4)
筋肉痛	7 (3.0)	1 (0.4)
ミオパチー	3 (1.3)	0
筋炎	1 (0.4)	1 (0.4)
頸部腫瘍	1 (0.4)	0
頸部痛	2 (0.9)	3 (1.2)
四肢痛	21 (9.0)	24 (9.5)
横紋筋融解	1 (0.4)	0
強皮症	1 (0.4)	0
腱痛	1 (0.4)	0
腱鞘炎	1 (0.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞 およびポリープを含む)	15 (6.4)	17 (6.7)
急性白血病	1 (0.4)	0
急性骨髄性白血病	1 (0.4)	1 (0.4)
再発急性骨髄性白血病	2 (0.9)	4 (1.6)
骨新生物	2 (0.9)	0
播種性大細胞型リンパ腫	0	1 (0.4)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ 増殖性障害	2 (0.9)	0

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
肝臓血管腫	0	1 (0.4)
ホジキン病	0	1 (0.4)
腹腔内血管腫	0	1 (0.4)
白血病	1 (0.4)	0
白血病再発	2 (0.9)	3 (1.2)
リンパ腫	1 (0.4)	1 (0.4)
悪性黒色腫	0	1 (0.4)
多発性骨髄腫	1 (0.4)	0
骨髄異形成症候群	0	1 (0.4)
非ホジキンリンパ腫	2 (0.9)	0
皮膚乳頭腫	0	3 (1.2)
神経系障害	100 (42.9)	100 (39.5)
健忘	1 (0.4)	0
運動失調	0	1 (0.4)
平衡障害	1 (0.4)	1 (0.4)
灼熱感	3 (1.3)	1 (0.4)
中枢神経系病変	0	1 (0.4)
間代	0	1 (0.4)
認知障害	0	1 (0.4)
痙攣	4 (1.7)	2 (0.8)
協調運動異常	0	1 (0.4)
浮動性めまい	14 (6.0)	9 (3.6)
異常感覚	1 (0.4)	1 (0.4)
味覚異常	5 (2.1)	3 (1.2)
ジスキネジー	0	1 (0.4)
脳炎	0	1 (0.4)
脳症	1 (0.4)	1 (0.4)
てんかん	1 (0.4)	0
蟻走感	1 (0.4)	0
頭蓋内出血	1 (0.4)	0
頭部不快感	1 (0.4)	0
頭痛	63 (27.0)	69 (27.3)
知覚過敏	0	3 (1.2)
感覚鈍麻	3 (1.3)	1 (0.4)
味覚減退	0	1 (0.4)
筋緊張低下	1 (0.4)	0
脳圧低下	1 (0.4)	0
嗜眠	5 (2.1)	5 (2.0)
白質脳症	1 (0.4)	0
意識消失	1 (0.4)	1 (0.4)
髄膜出血	1 (0.4)	0
精神的機能障害	1 (0.4)	0
代謝性脳症	1 (0.4)	0
片頭痛	1 (0.4)	0

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
単麻痺	1 (0.4)	0
神経系障害	2 (0.9)	0
末梢性ニューロパチー	5 (2.1)	0
神経毒性	1 (0.4)	2 (0.8)
錯感覚	14 (6.0)	5 (2.0)
パーキンソニズム	0	1 (0.4)
睡眠の質低下	1 (0.4)	0
ヘルペス後神経痛	1 (0.4)	1 (0.4)
失神寸前の状態	3 (1.3)	3 (1.2)
精神運動亢進	0	1 (0.4)
下肢静止不能症候群	1 (0.4)	1 (0.4)
坐骨神経痛	1 (0.4)	1 (0.4)
鎮静	0	1 (0.4)
感覚障害	0	1 (0.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (0.4)
傾眠	7 (3.0)	4 (1.6)
くも膜下出血	0	1 (0.4)
失神	3 (1.3)	1 (0.4)
振戦	11 (4.7)	18 (7.1)
精神障害	59 (25.3)	49 (19.4)
異常な夢	3 (1.3)	1 (0.4)
感情不安定	1 (0.4)	0
激越	0	2 (0.8)
不安	15 (6.4)	17 (6.7)
不安障害	0	1 (0.4)
錯乱状態	4 (1.7)	7 (2.8)
譫妄	1 (0.4)	3 (1.2)
抑うつ気分	4 (1.7)	3 (1.2)
うつ病	7 (3.0)	5 (2.0)
失見当識	1 (0.4)	0
感情的苦悩	1 (0.4)	0
恐怖	1 (0.4)	0
幻覚	6 (2.6)	7 (2.8)
幻視	6 (2.6)	2 (0.8)
不眠症	23 (9.9)	16 (6.3)
躁病	1 (0.4)	0
気分変化	0	1 (0.4)
神経過敏	1 (0.4)	1 (0.4)
強迫観念	0	1 (0.4)
パニック発作	1 (0.4)	0
精神運動制止遅滞	0	1 (0.4)
睡眠障害	2 (0.9)	0
離脱症候群	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	60 (25.8)	55 (21.7)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ポリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
無尿	2 (0.9)	0
膀胱壁肥厚	0	1 (0.4)
膀胱痛	1 (0.4)	2 (0.8)
膀胱痙縮	1 (0.4)	1 (0.4)
着色尿	1 (0.4)	3 (1.2)
出血性膀胱炎	5 (2.1)	10 (4.0)
排尿困難	13 (5.6)	15 (5.9)
血尿	11 (4.7)	10 (4.0)
尿路出血	1 (0.4)	0
水腎症	0	1 (0.4)
中毒性ネフロパシー	2 (0.9)	2 (0.8)
夜間頻尿	1 (0.4)	0
乏尿	0	1 (0.4)
頻尿	6 (2.6)	0
多尿	0	3 (1.2)
腎不全	19 (8.2)	12 (4.7)
急性腎不全	5 (2.1)	2 (0.8)
慢性腎不全	1 (0.4)	0
腎機能障害	7 (3.0)	6 (2.4)
腎臓痛	1 (0.4)	0
腎尿細管障害	0	1 (0.4)
腹圧性尿失禁	0	1 (0.4)
尿道痛	0	1 (0.4)
尿道狭窄	0	1 (0.4)
排尿躊躇	0	1 (0.4)
尿閉	3 (1.3)	4 (1.6)
尿異常	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	19 (8.2)	27 (10.7)
亀頭包皮炎	0	1 (0.4)
乳房腫瘍	0	1 (0.4)
乳房痛	0	2 (0.8)
月経困難症	0	2 (0.8)
精巣上体炎	0	1 (0.4)
性器紅斑	2 (0.9)	1 (0.4)
性器発疹	0	1 (0.4)
月経過多	0	1 (0.4)
不正子宮出血	3 (1.3)	3 (1.2)
乳頭痛	0	1 (0.4)
骨盤痛	0	2 (0.8)
陰茎痛	1 (0.4)	0
前立腺障害	0	1 (0.4)
陰部そう痒症	0	2 (0.8)
陰囊紅斑	5 (2.1)	1 (0.4)
陰囊刺激症状	0	1 (0.4)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ポリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
陰嚢浮腫	0	1 (0.4)
陰嚢痛	3 (1.3)	0
陰嚢腫脹	1 (0.4)	0
精巣痛	0	1 (0.4)
膣分泌物	0	1 (0.4)
膣出血	3 (1.3)	5 (2.0)
女性外陰部潰瘍	0	1 (0.4)
外陰膣不快感	0	1 (0.4)
外陰膣乾燥	2 (0.9)	0
外陰膣痛	1 (0.4)	0
外陰膣そう痒症	2 (0.9)	2 (0.8)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	102 (43.8)	104 (41.1)
急性肺水腫	2 (0.9)	0
無気肺	1 (0.4)	0
徐呼吸	0	1 (0.4)
気管支反応性亢進	1 (0.4)	0
気管支痙攣	2 (0.9)	1 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	0
咳嗽	46 (19.7)	43 (17.0)
呼吸困難	18 (7.7)	14 (5.5)
労作性呼吸困難	10 (4.3)	6 (2.4)
鼻出血	20 (8.6)	30 (11.9)
喀血	2 (0.9)	3 (1.2)
しゃっくり	5 (2.1)	9 (3.6)
高炭酸ガス血症	1 (0.4)	0
低換気	0	1 (0.4)
低酸素症	1 (0.4)	3 (1.2)
喉頭浮腫	1 (0.4)	0
肺硬化	1 (0.4)	0
肺障害	2 (0.9)	7 (2.8)
肺浸潤	2 (0.9)	1 (0.4)
鼻閉	6 (2.6)	2 (0.8)
鼻乾燥	1 (0.4)	1 (0.4)
非心原性肺水腫	0	1 (0.4)
閉塞性細気管支炎	2 (0.9)	0
閉塞性気道障害	0	1 (0.4)
器質化肺炎	2 (0.9)	1 (0.4)
口腔咽頭水疱形成	4 (1.7)	1 (0.4)
口腔咽頭不快感	1 (0.4)	0
口腔咽頭痛	21 (9.0)	22 (8.7)
口腔咽頭プラーケ	2 (0.9)	1 (0.4)
副鼻腔分泌過多	0	1 (0.4)
咽頭紅斑	2 (0.9)	2 (0.8)
咽頭の炎症	0	1 (0.4)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
咽頭浮腫	0	2 (0.8)
胸水	6 (2.6)	7 (2.8)
胸膜炎	0	1 (0.4)
胸膜痛	2 (0.9)	0
気胸	0	1 (0.4)
湿性咳嗽	2 (0.9)	3 (1.2)
肺胞出血	1 (0.4)	0
肺うっ血	0	1 (0.4)
肺塞栓症	2 (0.9)	1 (0.4)
肺水腫	2 (0.9)	1 (0.4)
ラ音	7 (3.0)	8 (3.2)
呼吸停止	1 (0.4)	0
呼吸障害	1 (0.4)	2 (0.8)
呼吸窮迫	0	1 (0.4)
呼吸不全	2 (0.9)	6 (2.4)
拘束性肺疾患	1 (0.4)	0
鼻漏	16 (6.9)	16 (6.3)
低音性連続性ラ音	3 (1.3)	0
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	1 (0.4)
咽喉刺激感	1 (0.4)	1 (0.4)
扁桃障害	3 (1.3)	0
上気道うっ血	0	1 (0.4)
喘鳴	3 (1.3)	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	114 (48.9)	119 (47.0)
ざ瘡	1 (0.4)	3 (1.2)
脱毛症	2 (0.9)	0
水疱	4 (1.7)	2 (0.8)
血性水疱	1 (0.4)	0
皮膚炎	1 (0.4)	1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	0
水疱性皮膚炎	0	1 (0.4)
剥脱性皮膚炎	1 (0.4)	0
皮膚乾燥	17 (7.3)	12 (4.7)
斑状出血	1 (0.4)	0
湿疹	1 (0.4)	2 (0.8)
紅斑	43 (18.5)	39 (15.4)
多形紅斑	0	1 (0.4)
剥脱性発疹	0	1 (0.4)
全身紅斑	1 (0.4)	1 (0.4)
男性型多毛症	0	1 (0.4)
多汗症	2 (0.9)	2 (0.8)
多毛症	1 (0.4)	0
間擦疹	2 (0.9)	0
白斑症	0	1 (0.4)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ポリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
扁平苔癬	0	2 (0.8)
苔癬様角化症	0	1 (0.4)
網状皮斑	0	1 (0.4)
寝汗	2 (0.9)	4 (1.6)
皮膚疼痛	0	1 (0.4)
手掌紅斑	4 (1.7)	6 (2.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.4)	3 (1.2)
眼窩周囲浮腫	0	3 (1.2)
点状出血	7 (3.0)	13 (5.1)
光線過敏性反応	1 (0.4)	0
足底紅斑	0	2 (0.8)
多形皮膚萎縮症	1 (0.4)	0
痒疹	0	4 (1.6)
そう痒症	25 (10.7)	24 (9.5)
全身性そう痒症	1 (0.4)	1 (0.4)
紫斑	0	2 (0.8)
発疹	49 (21.0)	45 (17.8)
紅斑性皮疹	1 (0.4)	6 (2.4)
毛孔性皮疹	0	3 (1.2)
全身性皮疹	1 (0.4)	3 (1.2)
斑状皮疹	2 (0.9)	5 (2.0)
斑状丘疹状皮疹	7 (3.0)	4 (1.6)
丘疹性皮疹	7 (3.0)	4 (1.6)
そう痒性皮疹	1 (0.4)	0
小水疱性皮疹	1 (0.4)	0
癢痕痛	1 (0.4)	0
脂漏	1 (0.4)	0
皮膚変色	4 (1.7)	5 (2.0)
皮膚不快感	1 (0.4)	0
皮膚障害	2 (0.9)	0
皮膚剥脱	2 (0.9)	2 (0.8)
皮膚出血	1 (0.4)	0
皮膚色素過剰	2 (0.9)	1 (0.4)
皮膚刺激	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚病変	5 (2.1)	8 (3.2)
皮膚反応	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚潰瘍	1 (0.4)	0
顔面腫脹	1 (0.4)	1 (0.4)
中毒性皮疹	2 (0.9)	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)	4 (1.6)
外科および内科処置	2 (0.9)	0
硬膜下血腫除去	1 (0.4)	0
治療方式変更	1 (0.4)	0
血管障害	76 (32.6)	73 (28.9)

Table 2-12. 治験薬との因果関係を問わない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
毛細血管漏出症候群	2 (0.9)	0
四肢壊死	1 (0.4)	0
潮紅	4 (1.7)	3 (1.2)
血腫	3 (1.3)	3 (1.2)
出血	1 (0.4)	2 (0.8)
ほてり	2 (0.9)	0
高血圧	44 (18.9)	48 (19.0)
高血圧クリーゼ	1 (0.4)	1 (0.4)
低血圧	17 (7.3)	19 (7.5)
頸静脈血栓症	1 (0.4)	1 (0.4)
微小血管症	1 (0.4)	0
起立性低血圧	4 (1.7)	1 (0.4)
蒼白	3 (1.3)	0
静脈炎	2 (0.9)	1 (0.4)
二次性高血圧	0	1 (0.4)
ショック	1 (0.4)	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.4)	0
表在性血栓性静脈炎	0	2 (0.8)
血栓症	2 (0.9)	1 (0.4)
血管閉塞	0	1 (0.4)
大静脈血栓症	1 (0.4)	0
静脈閉塞性疾患	3 (1.3)	1 (0.4)
静脈血栓症	1 (0.4)	0

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

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,

INR = 国際標準比

Table 2-13. 治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
血液およびリンパ系障害	8 (3.4)	5 (2.0)
貧血	1 (0.4)	0
凝血異常	0	1 (0.4)
発熱性好中球減少症	4 (1.7)	1 (0.4)
リンパ節症	1 (0.4)	0
好中球減少症	1 (0.4)	1 (0.4)
汎血球減少症	1 (0.4)	0
血小板減少症	2 (0.9)	2 (0.8)
心臓障害	6 (2.6)	2 (0.8)
心房細動	1 (0.4)	0
心房粗動	1 (0.4)	0
徐脈	1 (0.4)	0
うっ血性心不全	1 (0.4)	0
期外収縮	1 (0.4)	0
心嚢液貯留	2 (0.9)	0
心膜線維症	1 (0.4)	0
洞性徐脈	0	2 (0.8)
頻脈	2 (0.9)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.4)
回転性めまい	0	1 (0.4)
内分泌障害	1 (0.4)	0
副腎機能不全	1 (0.4)	0
眼障害	28 (12.0)	7 (2.8)
眼精疲労	1 (0.4)	0
色視症	1 (0.4)	0
後天性色盲	1 (0.4)	0
結膜充血	2 (0.9)	0
眼乾燥	2 (0.9)	3 (1.2)
眼の障害	0	1 (0.4)
眼刺激	0	1 (0.4)
黄斑浮腫	0	1 (0.4)
飛蚊症	0	1 (0.4)
黄疸眼	1 (0.4)	0
羞明	2 (0.9)	0
光視症	1 (0.4)	0
霧視	3 (1.3)	1 (0.4)
視力低下	1 (0.4)	0
視力障害	14 (6.0)	0
胃腸障害	29 (12.4)	82 (32.4)
腹部不快感	1 (0.4)	0
腹部膨満	0	3 (1.2)
腹痛	5 (2.1)	8 (3.2)
下腹部痛	0	1 (0.4)
上腹部痛	2 (0.9)	3 (1.2)

Table 2-13. 治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ポリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
腹部圧痛	2 (0.9)	1 (0.4)
便秘	5 (2.1)	1 (0.4)
下痢	10 (4.3)	28 (11.1)
口内乾燥	2 (0.9)	0
消化不良	5 (2.1)	3 (1.2)
嚥下障害	0	1 (0.4)
心窩部不快感	1 (0.4)	0
胃障害	0	1 (0.4)
胃腸障害	0	3 (1.2)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.4)
痔核	3 (1.3)	0
口唇痛	0	1 (0.4)
口腔内潰瘍形成	2 (0.9)	1 (0.4)
悪心	18 (7.7)	38 (15.0)
食道不快感	1 (0.4)	0
口腔障害	1 (0.4)	0
口腔内痛	1 (0.4)	2 (0.8)
口の錯感覚	1 (0.4)	0
腸壁気腫症	0	1 (0.4)
肛門周囲痛	2 (0.9)	0
唾液腺腫大	0	1 (0.4)
口内炎	0	2 (0.8)
嘔吐	9 (3.9)	40 (15.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (6.9)	25 (9.9)
無力症	0	2 (0.8)
カテーテル合併症	1 (0.4)	1 (0.4)
カテーテル留置部位紅斑	1 (0.4)	0
胸部不快感	1 (0.4)	0
胸痛	0	2 (0.8)
悪寒	1 (0.4)	1 (0.4)
不快感	0	1 (0.4)
薬物相互作用	0	1 (0.4)
薬物不耐性	0	6 (2.4)
顔面浮腫	0	1 (0.4)
疲労	5 (2.1)	1 (0.4)
歩行障害	1 (0.4)	0
全身性浮腫	1 (0.4)	2 (0.8)
低体温	0	1 (0.4)
粘膜の炎症	2 (0.9)	1 (0.4)
小結節	0	1 (0.4)
末梢性浮腫	4 (1.7)	6 (2.4)
疼痛	0	3 (1.2)
活動状態低下	0	1 (0.4)
発熱	9 (3.9)	5 (2.0)

Table 2-13. 治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
肝胆道系障害	47 (20.2)	28 (11.1)
急性胆嚢炎	1 (0.4)	0
胆石症	0	1 (0.4)
胆汁うっ滞	7 (3.0)	4 (1.6)
慢性肝炎	1 (0.4)	0
肝細胞融解性肝炎	11 (4.7)	5 (2.0)
肝機能異常	8 (3.4)	3 (1.2)
肝臓痛	0	1 (0.4)
肝炎	0	1 (0.4)
中毒性肝炎	1 (0.4)	0
肝腫大	1 (0.4)	1 (0.4)
肝脾腫大	0	1 (0.4)
肝毒性	17 (7.3)	6 (2.4)
高ビリルビン血症	5 (2.1)	4 (1.6)
黄疸	1 (0.4)	3 (1.2)
胆汁うっ滞性黄疸	0	1 (0.4)
静脈閉塞性肝疾患	1 (0.4)	1 (0.4)
免疫系障害	1 (0.4)	2 (0.8)
急性移植片対宿主病	0	1 (0.4)
急性肝移植片対宿主病	0	1 (0.4)
薬物過敏症	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	8 (3.4)	10 (4.0)
細気管支炎	1 (0.4)	1 (0.4)
気管支肺炎アスペルギルス症	0	1 (0.4)
カテーテル敗血症	1 (0.4)	0
サイトメガロウイルス性大腸炎	0	1 (0.4)
サイトメガロウイルス感染	0	1 (0.4)
毛包炎	1 (0.4)	0
真菌感染	1 (0.4)	2 (0.8)
胃腸炎	0	1 (0.4)
鼻咽頭炎	1 (0.4)	1 (0.4)
肺炎	1 (0.4)	0
鼻炎	0	1 (0.4)
敗血症	0	1 (0.4)
ブドウ球菌感染	1 (0.4)	0
上気道感染	1 (0.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4)	0
擦過傷	1 (0.4)	0
臨床検査	34 (14.6)	29 (11.5)
ALT 増加	7 (3.0)	4 (1.6)
AST 増加	3 (1.3)	4 (1.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.9)	1 (0.4)
血中アミラーゼ増加	1 (0.4)	0
血中ビリルビン増加	2 (0.9)	5 (2.0)

Table 2-13. 治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	0
血中カリウム減少	0	1 (0.4)
収縮期血圧上昇	0	1 (0.4)
血中尿酸増加	1 (0.4)	0
C-反応性蛋白増加	1 (0.4)	0
強心剤濃度増加	1 (0.4)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	0	1 (0.4)
心電図 QT 延長	2 (0.9)	2 (0.8)
心電図異常 T 波	0	1 (0.4)
心電図 T 波逆転	1 (0.4)	0
心電図異常	0	1 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.1)	0
心拍数不整	0	1 (0.4)
肝酵素上昇	3 (1.3)	1 (0.4)
免疫抑制剤濃度減少	1 (0.4)	0
免疫抑制剤濃度増加	4 (1.7)	6 (2.4)
INR 増加	2 (0.9)	4 (1.6)
リパーゼ増加	1 (0.4)	0
肝機能検査異常	12 (5.2)	6 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.4)
尿量減少	0	2 (0.8)
体重減少	0	2 (0.8)
体重増加	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	8 (3.4)	14 (5.5)
食欲不振	0	6 (2.4)
食欲減退	2 (0.9)	0
水分過負荷	1 (0.4)	1 (0.4)
体液貯留	1 (0.4)	1 (0.4)
高カリウム血症	1 (0.4)	0
低カリウム血症	2 (0.9)	6 (2.4)
低マグネシウム血症	1 (0.4)	3 (1.2)
過小食	1 (0.4)	1 (0.4)
低リン酸血症	5 (2.1)	4 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	9 (3.9)	9 (3.6)
関節痛	2 (0.9)	2 (0.8)
背部痛	5 (2.1)	4 (1.6)
骨痛	1 (0.4)	1 (0.4)
筋痙攣	0	1 (0.4)
筋骨格系胸痛	2 (0.9)	1 (0.4)
筋骨格痛	2 (0.9)	1 (0.4)
筋肉痛	1 (0.4)	0
四肢痛	2 (0.9)	3 (1.2)

Table 2-13. 治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞 およびポリープを含む)	0	1 (0.4)
肝臓血管腫	0	1 (0.4)
腹腔内血管腫	0	1 (0.4)
神経系障害	15 (6.4)	15 (5.9)
運動失調	0	1 (0.4)
間代	0	1 (0.4)
浮動性めまい	2 (0.9)	3 (1.2)
味覚異常	0	1 (0.4)
ジスキネジー	0	1 (0.4)
頭痛	11 (4.7)	13 (5.1)
感覚鈍麻	1 (0.4)	0
神経毒性	1 (0.4)	0
傾眠	1 (0.4)	0
振戦	1 (0.4)	1 (0.4)
精神障害	17 (7.3)	4 (1.6)
異常な夢	2 (0.9)	0
不安	1 (0.4)	0
抑うつ気分	1 (0.4)	1 (0.4)
うつ病	2 (0.9)	0
幻覚	4 (1.7)	1 (0.4)
幻視	5 (2.1)	1 (0.4)
不眠症	5 (2.1)	1 (0.4)
パニック発作	1 (0.4)	0
腎および尿路障害	3 (1.3)	4 (1.6)
膀胱壁肥厚	0	1 (0.4)
膀胱痛	0	1 (0.4)
排尿困難	1 (0.4)	1 (0.4)
血尿	1 (0.4)	1 (0.4)
腎不全	0	1 (0.4)
腎機能障害	1 (0.4)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	6 (2.4)
乳房腫瘍	0	1 (0.4)
乳頭痛	0	1 (0.4)
骨盤痛	0	1 (0.4)
陰嚢紅斑	1 (0.4)	0
陰嚢刺激症状	0	1 (0.4)
膺分泌物	0	1 (0.4)
外陰膺そう痒症	0	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (5.6)	13 (5.1)
無気肺	1 (0.4)	0
咳嗽	5 (2.1)	6 (2.4)
呼吸困難	2 (0.9)	1 (0.4)
労作性呼吸困難	0	1 (0.4)

Table 2-13. 治験薬との因果関係を否定できない有害事象 (A1501073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v16.0)	ボリコナゾール群 (N = 233)	イトラコナゾール群 (N = 253)
有害事象発現例数 (%)		
鼻出血	0	1 (0.4)
しゃっくり	1 (0.4)	0
肺硬化	1 (0.4)	0
鼻乾燥	1 (0.4)	0
非心原性肺水腫	0	1 (0.4)
閉塞性細気管支炎	1 (0.4)	0
口腔咽頭痛	1 (0.4)	1 (0.4)
咽頭浮腫	0	1 (0.4)
胸水	1 (0.4)	1 (0.4)
肺塞栓症	2 (0.9)	0
肺水腫	0	1 (0.4)
呼吸障害	1 (0.4)	0
鼻漏	1 (0.4)	1 (0.4)
副鼻腔うっ血	1 (0.4)	0
咽喉刺激感	0	1 (0.4)
喘鳴	1 (0.4)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	18 (7.7)	21 (8.3)
水疱	0	1 (0.4)
皮膚乾燥	2 (0.9)	1 (0.4)
紅斑	4 (1.7)	4 (1.6)
剥脱性発疹	0	1 (0.4)
寝汗	1 (0.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.4)	0
そう痒症	0	4 (1.6)
全身性そう痒症	0	1 (0.4)
発疹	10 (4.3)	12 (4.7)
紅斑性皮膚疹	1 (0.4)	1 (0.4)
毛孔性皮膚疹	0	2 (0.8)
全身性皮膚疹	1 (0.4)	1 (0.4)
斑状皮膚疹	0	3 (1.2)
斑状丘疹状皮膚疹	2 (0.9)	1 (0.4)
丘疹性皮膚疹	1 (0.4)	0
皮膚変色	0	1 (0.4)
血管障害	10 (4.3)	7 (2.8)
四肢壊死	1 (0.4)	0
潮紅	0	2 (0.8)
出血	1 (0.4)	1 (0.4)
高血圧	3 (1.3)	1 (0.4)
低血圧	4 (1.7)	3 (1.2)
頸静脈血栓症	0	1 (0.4)
起立性低血圧	1 (0.4)	0

引用: A1501073 試験追加解析 (5.3.5.1.2) Table 13.6.3.3.1j

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,

INR = 国際標準比

3. A1501038 試験 (評価試験：添付資料番号 5.3.5.2.1)

治験の標題：同種幹細胞移植 (SCT) 患者を対象とした、ボリコナゾールによる侵襲性真菌感染症 (IFI) の二次予防に関する、前向き、多施設共同、非盲検、非比較対照試験

3.1. 試験概要

治験責任医師：[REDACTED] 他、計 17 名

治験実施施設：17 施設 (ベルギー、フランス、ドイツ、ポルトガル、スペイン、スウェーデン、スイス、英国)

公表文献：Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infection in allogeneic stem cell transplant recipients; results of the VOSIFI study. *Haematologica* 2010; 95(10):1762-68.

治験期間：2005 年 2 月 7 日 (最初の同意取得日) ~ 2008 年 4 月 4 日 (最後の検査・観察日)

開発段階：第 3 相

3.1.1. 目的

主要目的：基礎疾患に血液学的疾患を有し、侵襲性真菌感染症 (IFI) ¹ の既往のある同種幹細胞移植 (SCT) 患者を対象として、ボリコナゾール予防投与開始から 12 ヶ月追跡調査来院までの IFI の発症率に基づいて、ボリコナゾールの二次予防効果を評価する。

副次目的：

- ボリコナゾール予防投与開始から 6 ヶ月追跡調査来院までの IFI の発症率により、ボリコナゾールの二次予防効果を評価する。
- ボリコナゾール予防投与開始から予防投与終了時来院までの IFI の発症率により、ボリコナゾールの二次予防効果を評価する。
- ボリコナゾール予防投与開始から IFI (過去の IFI と同じ原因真菌) 再発までの期間を評価する。
- ボリコナゾール予防投与開始から新規 IFI 発症 (過去の IFI と異なる原因真菌) までの期間を評価する。
- ボリコナゾール予防投与開始から移植 12 ヶ月後までに IFI を再発した被験者および新規 IFI を発症した被験者の割合を評価する。
- 移植 6 ヶ月後および 12 ヶ月後に IFI を発症することなく生存していた被験者の割合を評価する。
- 同種 SCT 後の二次予防としてのボリコナゾール投与の安全性および忍容性を評価する。

¹ 本試験の 276 では、特に明記しない限り、IFI は確定例または臨床診断例の両方を含む。

3.1.2. 治験デザイン

本治験は、SCT を受けた被験者に対し IFI の二次予防のためにポリコナゾールを投与する、12 ヶ月間の、前向き、国際共同、多施設共同、非盲検、非比較対照、第 3 相試験として実施した。本治験では、基礎疾患の血液学的疾患に対する SCT が予定されていて、過去 12 ヶ月間に IFI の既往がある被験者を最大 70 例組み入れることとした。8 ヶ国の 21 施設において被験者を登録することとした。

本治験は、スクリーニング期、予防投与期および追跡期の 3 期で構成された。組み入れ基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない被験者に対し、化学療法終了後 48 時間以上経過してから予防投与を開始した。安全性および有効性を評価した。被験者は予防投与終了後の移植 6 ヶ月後および 12 ヶ月後に追跡調査のために来院した。

個々の被験者における治験薬の最長曝露期間は 153 日間で、追跡期間を含む本治験の最長期間は 12 ヶ月間とした。

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験では、血液学的疾患に対する同種 SCT を受け、過去 12 ヶ月間に IFI の既往がある 18 歳以上の男女を組み入れた。妊娠可能な女性については、血清β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-HCG）妊娠検査が陰性であることとし、有効な避妊方法を実施することとした。

3.1.4. 治験薬、投与方法および投与量、投与期間

3.1.4.1. 治験薬

治験依頼者が治験薬を提供した。治験薬の詳細を Table 3-1 に示した。

Table 3-1. 治験薬（A1501038 試験）

治験薬	ロット番号	処方番号	含量	製剤のタイプ
ポリコナゾール	06-040285	D0602525	50 mg	錠剤
ポリコナゾール	8625-127C-G1	S00354AH	50 mg	錠剤
ポリコナゾール	8625-142A-G1	S00350AF	200 mg	錠剤
ポリコナゾール	06-040284	D0602524	200 mg	錠剤
ポリコナゾール	1E2797-G1	80120	200 mg/バイアル	凍結乾燥製剤
ポリコナゾール	ED-O-056-305	D0401506	200 mg/mL	凍結乾燥製剤
ポリコナゾール	ED-O-242-Y04	D0401506	200 mg/バイアル	凍結乾燥製剤

3.1.4.2. 投与方法および投与量

すべての被験者にポリコナゾール（治験薬）を予防投与した。静脈内投与では、負荷投与として 12 時間ごとに 6 mg/kg を 2 回投与し、維持投与として 12 時間ごとに 4 mg/kg を投与した。経口投与では、被験者の体重が 40 kg 以上の場合は、負荷投与として 12 時間ごとに 400 mg を 2 回投与し、維持投与として 12 時間ごとに 200 mg を投与した。被験者の体重が 40 kg 未満の場合は、負荷投与として 12 時間ごとに 200 mg を 2 回投与し、維持投与として 12 時間ごとに 100 mg を投与した。

移植後、少なくとも 100 日間はポリコナゾールを予防投与し、以下のいずれかの臨床的状態が認められた場合はさらに最長 50 日間投与を継続した。

- プレドニゾン (0.2 mg/kg 以上) , OKT3 (ムロモナブ-CD3) またはミコフェノール酸モフェチルの投与を受けている。
- 抗胸腺細胞グロブリン (ATG) の投与を受けている、または第 100 日前 4 週間に ATG の投与を受けた。
- 好中球減少 (多形核好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満) が認められる、または第 100 日前 10 日間に好中球減少が認められた。

被験者の状態に応じて、負荷投与終了後、ポリコナゾールの経口用製剤 (錠剤) と静注用製剤を切り換えてもよいこととし、静脈内投与または経口投与のいずれを使用するかは治験責任医師が判断することとした。

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 薬物動態またはその他の評価項目

該当なし

3.1.5.2. 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目は、ポリコナゾール予防投与開始から 12 ヶ月追跡調査来院までの IFI 発症率とした。

副次評価項目は以下のとおりとした。

- ポリコナゾール予防投与開始から 6 ヶ月追跡調査来院までの IFI 発症率
- ポリコナゾール予防投与開始から予防投与終了時来院までの IFI 発症率
- ポリコナゾール予防投与開始から IFI (過去の IFI と同じ原因真菌) 再発までの期間
- ポリコナゾール予防投与開始から新規 IFI 発症 (過去の IFI と異なる原因真菌) までの期間
- 6 ヶ月および 12 ヶ月追跡調査来院時に IFI の発症がない被験者の生存率

3.1.5.3. 安全性の評価項目¹

安全性の評価は、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン測定値に加え、体温、体重、IFI の臨床徴候および症状、移植片対宿主病の徴候、画像評価 [肺浸潤, halo sign または三日月状の空気像 (gas crescent sign) , 胸水, 洞または乳突壁の破壊] , 心電図検査結果により実施した。

¹ 総括報告書本文 5.8 項より追記

3.1.6. 統計解析方法

本試験は非盲検、非比較対照試験であることから、統計的仮説は定義しなかった。

modified intent-to-treat (MITT) 集団 (定義: 少なくとも 1 回治験薬を投与され、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 の既往が確認された被験者) における、ポリコナゾール予防投与開始から 12 ヶ月追跡調査来院までの IFI 発症率 (主要評価項目) について、有効性の主要解析を行った。発症例数、割合および割合に対する正確な 95% 信頼区間 (CI) を算出した。また、主要解析結果を確認するために per protocol (PP) 集団 (定義: MITT 集団の被験者のうち重大なプロトコル違反がない被験者) および intent-to-treat (ITT) 集団 (定義: 少なくとも 1 回治験薬を投与され、組み入れ後の有効性評価が実施された被験者) を対象とした解析も実施した。

副次解析は MITT 集団を対象として実施した。

安全性の解析は、治験薬投与を少なくとも 1 回受けたすべての被験者を対象とした。

3.1.6.1. 症例数の設定¹

目標症例数は登録可能な症例数の予測に基づき設定した。56 例の症例数において IFI 発症率を 10%, 20%, 30% と仮定したときの 95% 信頼区間 (CI) は、それぞれ $\pm 7.9\%$, $\pm 10.5\%$, $\pm 12.0\%$ であった。約 10% の被験者が評価不能となると仮定して 63 例を登録することとし、最大でも 70 例を超えないこととした。

予定の期間内に十分な数の適格例を確保することが困難であることが判明したが、目標とした 63 例を確保するための登録期間の延長は行わなかった。目標症例数は登録可能な症例数の予測に基づき設定されたものであり、統計学的な仮説に基づくものではないことから、実際の症例数が投与例 45 例に減少したことは評価に対する大きな影響は認められないと考えられた。

3.2. 試験結果

3.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 3-2 に示した。スクリーニングを受けた 46 例のうち、45 例が適格と判断され、治験薬の投与を受けた。16 例が本治験を中止し (すなわち、12 ヶ月追跡調査来院まで試験を継続しなかった被験者)、このうち 11 例は死亡による中止であった。死亡例はこのほかに 2 例報告されており、1 例は中止 (追跡不能) 後、第 12 ヶ月前に、もう 1 例は本治験完了後、第 12 ヶ月以降に死亡した。

英国医学総会は施設番号 1024 の治験責任医師が臨床研究を実施することを制限した。また、ファイザー社が施設監査を行ったところ、では治験責任医師の過失行為が指摘された。そのため、当該施設の被験者をすべての有効性評価項目の解析から除外したが、安全性解析には含めた。そのため、当該施設の被験者をすべての有効性評価項目の解析から除外したが、安全性解析には含めた。関連する倫理委員会および規制当局に報告した。

¹ 総括報告書本文 5.10.1 項より追記

Table 3-2. 被験者の内訳（A1501038 試験）

	ボリコナゾール 被験者数
スクリーニング	46 ^a
割付け例	45
投与例	45
完了例（12 ヶ月追跡調査来院まで） ^{b, c}	29
安全性解析対象集団の中止例（12 ヶ月追跡調査来院前）	16
死亡	11
有害事象	2
追跡不能 ^d	1
その他	1
同意撤回	1
ITT	45
MITT	42
PP	34
解析対象集団	
ITT（施設番号 1024 の被験者を除く） ^e	43
MITT（施設番号 1024 の被験者を除く） ^e	40
PP（施設番号 1024 の被験者を除く） ^e	32
安全性	45

ITT = intent-to-treat, MITT = modified intent-to-treat, PP = per protocol

- a. 臨床試験データベースにスクリーニング時のデータがある被験者数。スクリーニング不適格例はデータベースに追加されないことがあるため、他にスクリーニングを受けた被験者がいた可能性がある。
- b. 安全性解析には含めたが、有効性解析には含めなかった、施設番号 1024 の被験者 2 例を含む。
- c. 1 例（被験者 ID 10131001）は治験を完了し、第 12 ヶ月以後に死亡した。
- d. 1 例（被験者 ID 10021005）は中止（追跡不能）した後、第 12 ヶ月前に死亡した。
- e. 施設番号 1024 の被験者 2 例は有効性の解析から除外した。

3.2.2. 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性を [Table 3-3](#) に示した。治験薬（ボリコナゾール）の投与を受けた被験者の過半数が男性であった。被験者の人種の詳細は不明であった。平均年齢は約 48 歳であり、年齢の範囲は 22 歳～72 歳であった。

Table 3-3. 人口統計学的特性 (A1501038 試験)

	ボリコナゾール		合計
	男性	女性	
被験者数	28	17	45
年齢 (歳)			
<18	0	0	0
18~44	11	7	18
45~64	13	9	22
≥65	4	1	5
平均値 (標準偏差)	48.9 (14.3)	47.5 (14.2)	48.4 (14.1)
範囲	22-72	24-65	22-72
人種			
詳細不明	28	17	45
体重 (kg)			
平均値 (標準偏差)	79.3 (13.6)	63.6 (11.4)	73.4 (14.8)
範囲	58.0-120.0	53.0-90.0	53.0-120.0
BMI			
平均値 (標準偏差)	25.3 (4.0)	23.4 (3.7)	24.6 (4.0)
範囲	18.1-35.5	18.7-30.4	18.1-35.5
身長 (cm)			
平均値 (標準偏差)	177.3 (8.0)	164.7 (4.8)	172.5 (9.3)
範囲	160.0-194.0	157.0-172.0	157.0-194.0

引用：総括報告書 Table 13.2.1

BMI = body mass index

3.2.3. 薬物動態の結果

該当なし

3.2.4. 有効性の結果

主要評価項目

本治験の主要目的は、IFI の既往歴がある同種 SCT 患者に、二次予防としてボリコナゾールを投与したときの IFI の発症率を評価することである。ボリコナゾール予防投与開始から 12 ヶ月追跡調査来院までの IFI 発症率を Table 3-4 に示した。

Table 3-4. ボリコナゾール予防投与開始から 12 ヶ月追跡調査来院までの 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)	評価可能被験者数	IFI 発症例 (%)	95% CI ^a
IFI (確定例または臨床診断例)	28	3 (10.7)	2, 28

注：12 ヶ月追跡調査来院までに IFI を発症したか、または 12 ヶ月追跡調査来院時に IFI の評価を受けた被験者のみを割合の計算に含めた。

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

a. 割合に対する正確な 95%CI, %表示

有効性の主要評価項目の結果は、施設番号 1024 の被験者を含めた場合と、含めなかった場合で意味のある差は認められなかった。施設番号 1024 の 2 例の被験者はいずれも IFI を発症しなかった。

前治療に基づいた IFI の推定発症率は最大 30%であるが、本治験の被験者（完了例）における IFI 発症率は 10.7%であった [MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）の被験者であって、第 12 ヶ月までに IFI を発症したか、12 ヶ月追跡調査来院時に IFI の評価を受けた 28 例中 3 例]。これら 3 例の IFI 発症はすべて予防投与開始後 6 ヶ月までに起きた。また、MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）における IFI の発症率は 7.5% [MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）] の被験者 40 例中 3 例であった。

副次評価項目¹

有効性の副次評価項目 [MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）] 以外の集団の第 12 ヶ月、および MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）のその他の評価時点における完了例での解析）では、IFI 発症率は 9.4%～13.0%であった。

PP 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）において、ポリコナゾール予防投与開始から 12 ヶ月追跡調査来院までの IFI 発症率を評価したところ、MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）と同様の結果が認められ、IFI 発症率は 13.0%（評価可能被験者 23 例中 3 例）、95% CI は 3%～34%であった。ITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）でも同様の結果が認められた（いずれも完了例での解析）。

MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）においてポリコナゾール予防投与開始から 6 ヶ月追跡調査来院までの IFI 発症率を Table 3-5 に、ポリコナゾール予防投与開始から IFI 発症までの期間を Figure 3-1 に示した。これらの結果は、Table 3-4 に示した 3 例の IFI はすべて予防投与開始後 6 ヶ月以内に発症したこと、および 32 例の評価可能被験者における IFI 発症率は低い（9.4%）ことを示している（この割合も 6 ヶ月追跡調査の完了例を用いて評価した。すなわち、6 ヶ月追跡調査来院までに IFI を発症したか、または 6 ヶ月追跡調査来院時に IFI の評価を受けた被験者のみを割合の計算に含めた）。

また、ポリコナゾール予防投与開始から予防投与終了時来院までの IFI 発症率を評価した場合にも同様の結果が認められた [MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）、完了例での解析]。

Table 3-5. ポリコナゾール予防投与開始から 6 ヶ月追跡調査来院までの IFI 発症率 [MITT 集団（施設番号 1024 の被験者を除く）]（A1501038 試験）

ポリコナゾール (N=40)	評価可能被験者数	IFI 発症例 (%)	95% CI ^a
IFI（確定例または臨床診断例）	32	3 (9.4)	2, 25

引用：総括報告書本文 Table 7

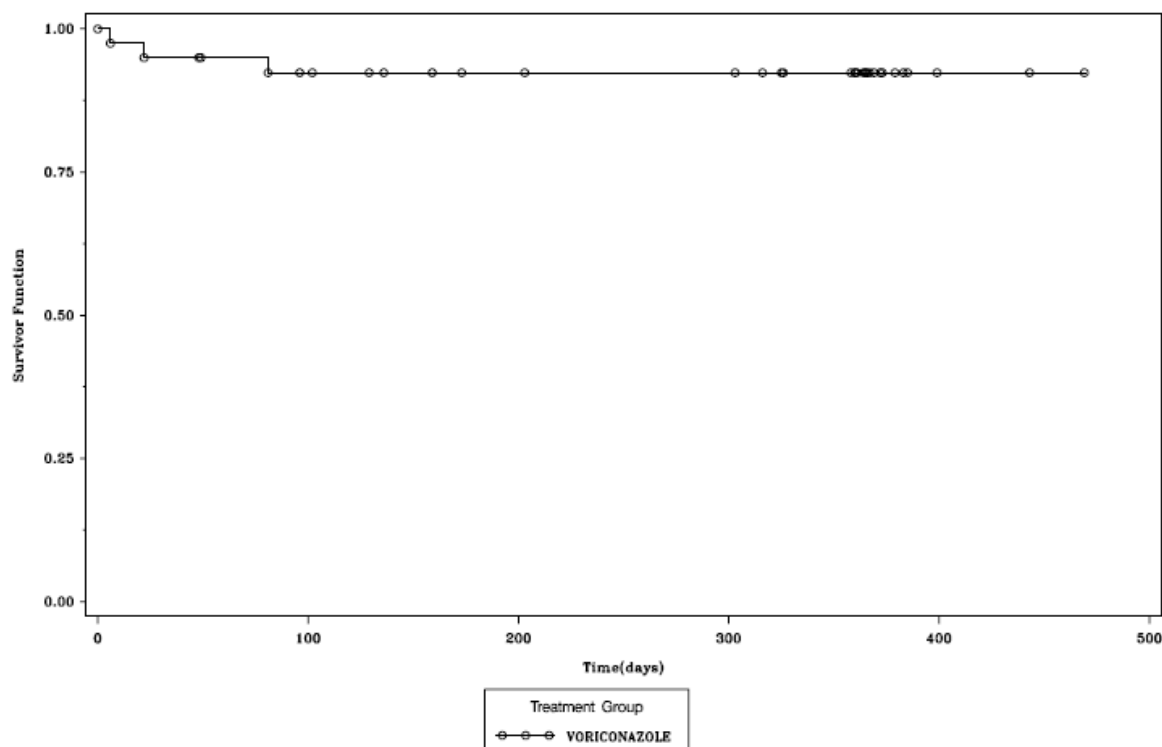
注：6 ヶ月追跡調査来院までに IFI を発症したか、または 6 ヶ月追跡調査来院時に IFI の評価を受けた被験者のみを割合の計算に含めた。

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

a. 割合に対する正確な 95% CI, %表示

¹ 総括報告書本文 7.3 項より追記

Figure 3-1. ボリコナゾール予防投与開始から IFI (確定例または臨床診断例) 発症までの期間 (日) [MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く)] (A1501038 試験)



引用：総括報告書本文 Figure 1

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

MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く) において、被験者の 76% (完了例に基づく割合) が IFI を発症せずに 6 ヶ月追跡調査来院まで生存していた。12 ヶ月追跡調査来院時において IFI を発症していない被験者の割合は 66% (完了例に基づく割合) であった。完了例に基づく割合には各追跡調査来院時に IFI の評価を受けたか、当該来院前に死亡したか、または当該来院前に IFI を発症した被験者のみを含めた。生存率 [MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く) の被験者数に基づく割合] は、ボリコナゾール予防投与開始 180 日後で 80%、予防投与開始 1 年後では 70% であった。

3.2.5. 安全性の結果

3.2.5.1. 有害事象

有害事象の要約を [Table 3-6](#) に示した。

Table 3-6. 有害事象の要約（安全性解析対象集団）（A1501038 試験）

	被験者数 (%) ポリコナゾール (N=45)
治験薬との因果関係を問わない有害事象	
評価例数	45
有害事象発現件数	445
有害事象発現例数	45 (100)
重篤な有害事象の発現例数	23 (51.1)
重度の有害事象の発現例数	24 (53.3)
有害事象による中止例数	2 ^a (4.4)
有害事象による減量または一時中止例数	7 (15.6)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象	
評価例数	45
有害事象発現件数	59
有害事象発現例数	26 (57.8)
重篤な有害事象の発現例数	9 (20.0)
重度の有害事象の発現例数	6 (13.3)
有害事象による中止例数	2 ^b (4.4)
有害事象による減量または一時中止例数	2 (4.4)

引用：総括報告書本文 Table 8

有害事象発現件数を除いて、各行の各投与群で被験者を1回のみ計数した。

重篤な有害事象は治験責任医師の評価に基づく。

a. このほか19例が治験薬の投与を中止したが、治験は中止しなかった。

b. このほか12例が治験薬の投与を中止したが、治験は中止しなかった。

本治験の有害事象に関するデータには被験者の基礎疾患の重篤性（大部分が急性骨髄性白血病）およびSCTの合併症が反映されていた。また、45例全員に併用薬が投与されており、併用薬はこの被験者集団の多岐にわたる病状を反映していた。

本治験では45例（100%）に445件の有害事象が報告され、約半数の被験者に重篤な有害事象または重度の有害事象が認められた。主な有害事象は、粘膜の炎症、下痢、嘔吐、発熱、頭痛および移植片対宿主病であった。有害事象の多くは治験責任医師により治験薬との因果関係を否定され、被験者自身の病状または併用薬に起因すると判断された。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の大部分は軽度または中等度であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象で、主な事象は肝毒性（4例）、幻覚（3例）および頭痛（3例）であり、器官別大分類では、肝胆道系障害（11例）であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象として、眼障害（器官別大分類）が2例3件報告された。1例では視覚障害および色視症、他の1例では視覚障害のみが認められた。これら3件の有害事象はすべて軽度および非重篤であり、後遺症なく回復した。

施設番号1024では、2例に20件の有害事象が認められた。これらのうち、治験中止に至った有害事象はなく、致死的な有害事象もなかった。臨床試験データベースに基づき、この2例の被験者に少なくとも1件の重篤な有害事象が認められた。1例に治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象として幻覚が認められ、治験薬投与中止に至った。

6例以上に発現した有害事象を Table 3-7 に示した。

Table 3-7. 主な有害事象（6 例以上に発現，安全性解析対象集団）（A1501038 試験）

基本語 (MedDRA/J v16.0)	被験者 45 例
粘膜の炎症	17
下痢	16
嘔吐	16
発熱	15
頭痛	14
移植片対宿主病	13
高血圧	9
腹痛	8
発熱性好中球減少症	8
血小板減少症	8
貧血	7
不眠症	7
上腹部痛	6
悪心	6
発疹	6

引用：総括報告書本文 Table 9

3.2.5.2. 死亡¹

試験全体で 13 例の死亡が報告された。このうち治験期間中に死亡したのは 11 例（24%）で、その期間はボリコナゾール予防投与開始 48 日目から 326 日目までだった。死亡例はこのほかに 2 例報告されており、1 例（被験者 ID 10021005）は本治験中止（追跡不能）後、第 12 ヶ月前に、もう 1 例（被験者 ID 10131001）は本治験完了から 1 年以上経過してから死亡した。死亡はすべて治験薬との因果関係を否定された。死因は、白血病再発（5 例）、呼吸不全または原因不明の肺症（3 例）、移植片対宿主病（2 例）、白血病再発下での *Scedosporium prolificans* 感染（1 例）および敗血症（1 例）であった。1 例（被験者 ID 10131001）で 2 件の死因（移植片対宿主病および敗血症）が報告された。

死亡例一覧を CTD 2.7.4.7 項に示した。

3.2.5.3. 重篤な有害事象²

本治験期間中、23 例に 52 件の重篤な有害事象が認められた。このうち 9 例に 15 件の治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象が認められた。主な重篤な有害事象は肝毒性（2 例）であった。

重篤な有害事象発現例一覧を CTD 2.7.4.7 項に示した。

¹ 総括報告書本文 9.3.1 項より追記² 総括報告書本文 9.3.2 項より追記

3.2.5.4. 有害事象による中止

有害事象により 2 例が治験を中止した（Table 3-8）。いずれの有害事象も重篤かつ治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

Table 3-8. 有害事象による治験中止例一覧（A1501038 試験）

被験者ID	性別	年齢	治験中止に至った有害事象	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	転帰
10101002	女	36	肝機能検査異常	否定できない	中等度	重篤	回復
10171001	男	72	肝毒性	否定できない	中等度	重篤	回復

引用：総括報告書 Table 13.6.1.1

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 19 例（治験の中止には至らなかった）で、このうち 12 例では有害事象と治験薬との因果関係を否定されなかった。また、19 例中 10 例が肝関連事象（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）¹により治験薬の投与を中止し、このうち 8 件は治験薬との因果関係を否定されなかった。

また、有害事象により治験薬の投与を一時中止または減量した患者は 7 例で、一時中止または減量に至った有害事象は、血中ボリコナゾール濃度増加の 1 例（被験者 ID 10111002）および過量投与（ボリコナゾール）の 1 例（被験者 ID 10091002）を除き、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定された²。

3.2.5.5. 臨床検査およびその他の検査

3.2.5.5.1. 臨床検査

臨床検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない）は被験者の 33%以上に認められ、その主なものは、血液学的検査（血小板、白血球数、リンパ球絶対数および総好中球）、肝機能検査（直接ビリルビンおよびアラニントランスアミナーゼ）および電解質（マグネシウム）に関連するものであった。

血液学的検査（白血球数、リンパ球および単球）、肝機能検査（直接ビリルビン、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、アラニントランスアミナーゼおよびアルカリホスファターゼ）および腎機能検査（血中尿素窒素）に関して、注目すべき、ベースラインからの増加（中央値）が認められた。

3.2.5.5.2. その他の検査（バイタルサイン、心電図等）

心電図検査が 39 例に行われた。このうち正常範囲外の心電図検査結果（大部分は頻脈または徐脈）が 1 件以上認められた患者は 10 例であった。

バイタルサイン測定値に臨床的に重要な治験薬と関連のある変化は認められなかった。

¹ 総括報告書本文9.2.2項より追記

² 総括報告書本文9.2.3項より追記

3.3. 結論

- 主要目的は、IFI の既往歴がある同種 SCT 患者に、二次予防としてポリコナゾールを投与したときの IFI の発症率を評価することであった。完了例での解析において、IFI の発症率は 10.7%であった [MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く) の被験者であって、第 12 ヶ月までに IFI を発症したか、12 ヶ月追跡調査来院時に IFI の評価を受けた 28 例中 3 例]。
- MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く、完了例に限らない) における IFI の発症率は 7.5% [MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く) の 40 例中 3 例] であった。
- 3 例の IFI 発症はすべて予防投与開始後 6 ヶ月までに起こった。
- 有効性の副次評価項目 [MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く) 以外の集団の第 12 ヶ月、および MITT 集団 (施設番号 1024 の被験者を除く) のその他の評価時点における完了例での解析] の結果では、IFI 発症率は 9.4%~13.0%であった。
- 主に骨髄性白血病患者からなる本治験の患者集団において、ポリコナゾールの忍容性は良好であった。12 ヶ月追跡調査来院前に 12 例が死亡し、さらに第 12 ヶ月以降に 1 例が死亡したが、死亡と治験薬との因果関係は否定されており、全例が被験者の基礎疾患 (直接的または間接的に) に起因する死亡と判断された。
- 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 例に認められた。主な重篤な有害事象は肝毒性 (2 例) であった。主な有害事象は、粘膜の炎症、下痢、嘔吐、発熱、頭痛および移植片対宿主病であった。有害事象の多くは被験者自身の病状または併用薬に起因すると判断された。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の大部分は軽度または中等度であり、主な事象は肝毒性 (4 例)、幻覚 (3 例) および頭痛 (3 例) であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象として、眼障害 (器官別大分類) が 2 例 3 件報告された。1 例では視覚障害および色視症、他の 1 例では視覚障害のみが認められた。これら 3 件の有害事象はすべて軽度および非重篤であり、後遺症なく回復した。
- 有害事象により 2 例が治験を中止した (それぞれ肝毒性および肝機能検査異常)。いずれの有害事象も重篤かつ治験薬との因果関係を否定できないと判断された。また、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は 19 例 (治験の中止には至らなかった) で、このうち 12 例では有害事象と治験薬との因果関係を否定されなかった。また、19 例中 10 例が肝関連事象により治験薬の投与を中止し、このうち 8 件は治験薬との因果関係を否定されなかった。

4. 症例の叙述（A1501073 試験）

評価試験である A1501073 試験（外国試験）の総括報告書において CIOMS が作成されている、ボリコナゾール群の死亡例について叙述（日本語）を作成し、以下に提示した。

4.1. 被験者 ID：10011007（安全性参照番号：2007057596）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	移植片対宿主病
	治験薬投与量・投与経過	ボリコナゾール：390 mg/日，2006/12/14 650 mg/日，2006/12/15 用量不明，2006/12/16～2007/03/20
男・61 歳・ 白人	経過・処置	61 歳男性患者。病歴として慢性リンパ性白血病を有していた。2006/12/14，真菌感染予防としてボリコナゾールの投与が開始された。患者は夕方にボリコナゾール 390 mg の静脈内投与を受けた。2006/12/15，ボリコナゾールの投与を朝 390 mg，夕方 260 mg 受けた。2006/12/16，朝にボリコナゾール 260 mg の経口投与を受けた。2007/02/06，prednisone の経口投与が開始された。同日の臨床検査値は，クレアチニン 1.51 mg/dL（基準値 0.6～1.30），トリグリセリド 284 mg/dL（基準値 50～160），AST 40 UI/L（基準値 0～37），ALT 56 UI/L（基準値 0～40），GGT 171 UI/L（基準値 11～50），ALP 154 UI/L（基準値 40～129）であった。2007/03/20，ボリコナゾールの最終投与を受けた。2007/03/26，ボリコナゾール投与中止から 6 日後に進行性の急性移植片対宿主病（progressive acute GVHD）のため入院した。ステロイド療法への反応がなく，グレード 4 の肝および腸管移植片対宿主病（hepatic and gastrointestinal GVHD）が発現した。健康状態が悪化し，コアグラゼ陰性ブドウ球菌およびアシネトバクターによる感染性の合併症が発現した。2007/05/30，患者は進行性の急性移植片対宿主病のため死亡した。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象（移植片対宿主病）と治験薬との因果関係について，合理的な可能性はなく，因果関係はない。剖検は行われなかったが，患者の死因は急性移植片対宿主病である可能性が最も高い。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，本症例で発現した重篤な有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係はないと考える。追加情報が入手された場合には，追加情報を加味し本症例について再評価する。
	治験担当医師の見解	移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	病歴	慢性リンパ性白血病
	併用薬	lorazepam, ciclosporin, pantoprazol, valganciclovir, immunoglobulins, sulfamethoxazole/ trimethoprim, septrin, folic acid, magnesium

4.2. 被験者 ID : 10021002（安全性参照番号 : 2006100198）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名 : (MedDRA 基本語)	疾患進行
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール : 400 mg/日, 2006/06/28~2006/07/19
男・66歳・ 白人	経過・処置	66歳男性患者。病歴として糖尿病, 胆石症, 胆石性急性膵炎 (1997年), 消化性潰瘍を有していた。 2006/06/28, 患者はポリコナゾール試験に登録され, ランダム割付された (ランダム化番号 526)。真菌感染予防としてポリコナゾールの経口投与が開始された。 2006/07/19, ポリコナゾールの投与を終了した。 2006/07/24, 芽球の 50%で骨髄形成不全 (bone medular aplasia) が認められ, 輸血を要した。臨床検査値は, ヘモグロビン 87 g/dL, 血小板 $6 \times 10^9/L$, 白血球 $1.5 \times 10^9/L$, 好中球絶対数 $0.5 \times 10^9/L$, 芽球 44%, ALP 352 U/L, AST 24 U/L, ALT 20 U/L, 総ビリルビン 24 $\mu\text{mol/L}$, クレアチニン 115 $\mu\text{mol/L}$であった。 2006/08/11, 血尿, 発熱, 全身状態悪化 (bad general status) のため入院した。治験責任医師は, すべての症状は疾患進行に伴うものであると報告した。 2006/09/04, 治験責任医師は, 患者が疾患進行のため死亡したと報告した。患者は疾患進行のため再入院しており, 緩和ケアを受けていた。剖検は行われなかった。 治験責任医師は, 白血病が進行したためポリコナゾールの投与を中止し, その後, 再投与は行わなかったと報告した。発熱, 血尿, 骨髄形成不全は重篤な有害事象と判断されなかった。 治験責任医師の評価: 重篤な有害事象と治験薬との因果関係はない。重篤な有害事象は治験対象疾患との因果関係を否定できないとした。基礎疾患の進行は骨髄異形成症候群との因果関係を否定できない。血尿, 発熱, 骨髄形成不全は基礎疾患の症状である。 治験依頼者の評価: 本報告で得られた情報に基づき, 本症例で発現した重篤な有害事象がポリコナゾールに起因するとは考えない。
		治験担当医師の見解
		疾患進行: 治験薬との因果関係なし
		治験依頼者の見解
		疾患進行: 治験薬との因果関係なし
	病歴	胆石症, 消化性潰瘍, 急性膵炎, 2型糖尿病, 膀胱癌, 胃出血, 貧血
	併用薬	insulin, lorazepam, ondansetron, ibuprofen

4.3. 被験者 ID : 10021009（安全性参照番号 : 2007045138）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名 : (MedDRA 基本語)	疾患進行
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール : 400 mg/日, 2006/10/27~2007/01/26
男・51歳・ 白人	経過・処置	51歳男性患者。 2006/10/27 から 2006/10/28 まで、患者は真菌感染予防のためポリコナゾールの静脈内投与（1日量 400 mg）を受けた。 2006/10/29 から 2006/11/09 まで、ポリコナゾール 200 mg の1日2回静脈内投与（1日量 400 mg）を受けた。 2006/11/10 から 2007/01/26 まで、ポリコナゾール 200 mg の1日2回経口投与（1日量 400 mg）を受けた。 2007/01/26、ポリコナゾールの投与が中止された。 2007/02/01、浮腫、呼吸困難、嚥下痛により、患者は入院した。 2007/02/01 から 2007/02/06 まで、鎮痛薬による対症療法を受けた。 2007/02/06、患者は死亡した。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象と治験薬との因果関係について、合理的な可能性はない。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき、治験責任医師の意見に同意し、重篤な有害事象が治験薬または治験実施手順との因果関係はないと考える。追加情報が入手された場合には追加情報を加味し、本症例について再評価する。
		治験担当医師の見解
		疾患進行：治験薬との因果関係なし
		治験依頼者の見解
		疾患進行：治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	prednisone, sulfamethoxazole/trimethoprim, folic acid, aciclovir, ciprofloxacin, magnesium, ciclosporin

4.4. 被験者 ID : 10051010（安全性参照番号 : 2007093517）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	急性皮膚移植片対宿主病，急性腸管移植片対宿主病，急性肝移植片対宿主病，サイトメガロウイルス性胃腸炎
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：510 mg/日，2007/07/23 850 mg/日，2007/07/24 540 mg/日，2007/07/25 400 mg/日，2007/07/26～2007/11/04
男・62歳・ 白人	経過・処置	62歳男性患者。アレルギーなし，15年前からタバコ20本/日を喫煙していた元喫煙者で，病歴として hydrochlorothiazide 投与下での動脈高血圧，食事療法下での脂質異常症（dyslipemia），抗糖尿病薬の経口投与下での2型糖尿病，右下肢深部静脈血栓症（2006/07），角膜移植（3年前），肩の良性腫瘍のための切除術（benign tumour surgery），18歳時の虫垂切除，鼠径および臍ヘルニアのための外科手術，パニオン手術，半月板骨折（meniscus fracture）を有していた。 2007/02，患者は2005年からの血小板減少症（thrombopenia）および白血球減少症を原因とする，国際予後スコアリングシステム（IPSS）1.5（intermediate-2）で複雑核型の多血球系異形成（multiline dysplasia），鉄欠乏およびビタミン B₁₂ 欠乏を伴う不応性貧血（refractory anaemia）と診断された。 2007/07/23，fludarabine および busulfan の静脈内投与による骨髄非破壊的前処置を受けた後，血縁者同種造血幹細胞移植（related allogeneic haematopoietic stem cell transplant）（姉妹）を受けた。真菌感染予防としてポリコナゾールの投与が開始され，ポリコナゾール 510 mg の静脈内投与を1回受けた。その他の予防措置として acyclovir，pentamidine 吸入，多特異性免疫グロブリンの投与を開始され，GVHD 予防のため ciclosporin および methotrexate（4回分）の静脈内投与を開始された。移植時，基礎疾患の動脈高血圧の代償不全が認められ，そのため腎臓科で診察を受けたところ，治療の調整を要した。 2007/07/24，ポリコナゾール 510 mg の静脈内投与を1回，340 mg の静脈内投与を1回受けた。 2007/07/25，ポリコナゾール 340 mg の静脈内投与を1回と 200 mg の経口投与を1回受けた。 2007/07/26 から 2007/11/04 まで，ポリコナゾール 200 mg の12時間間隔経口投与を受けた（1日 400 mg）。 2007/08/14，クレブシエラ・ニューモニエによる敗血症のため入院した。カテーテル感染が疑われたためカテーテルを除去され，piperacilline-tazobactam および amikacin による抗菌薬療法が開始された。クレブシエラ・ニューモニエの piperacilline 耐性のため，抗菌薬を cefuroxime へ変更した。患者の臨床経過は良好であった。 2007/09/03，再検査で骨髄検査を受けたところ，骨髄異形成が持続しており，4%の異常免疫表現型があり，細胞遺伝学的研究において，混合キメラの診断と類似した複雑な細胞遺伝学的異常が認められた。免疫抑制療法（ciclosporin）が急遽中止された。1週間前までは，患者に GVHD やサイトメガロウイルス感染は認められなかった。 2007/10/29，患者は急性 GVHD による嘔吐，下痢，発疹（cutaneous rash）のため別の科で診察を受け，12時間間隔で prednisone 60 mg（2 mg/kg/日）の経験的経口投与が開始された。 患者は血液科に入院した。黄疸とともに，下痢および発疹が持続していた。腸管，皮膚，肝の GVHD が疑われ，絶対食および非経口栄養療法とともに，免疫療法に mycophenolate mofetil を追加した。liposomal amphotericin B および foscarnet の投与も受けた。骨髄検査が行われ，骨髄異形成症候群—同種移植からの寛解と，完全ドナーキメラを達成した。GVHD およびサイトメガロウイルス感染についての診断的胃内視鏡検査が行われた。

		2007/11/01, 倦怠感, 1 日約 2 回の頻度で持続した嘔吐, 代償不全 (decomposition) (1 日 2~3 回), 食物および医薬品に対する完全な不耐容のため救急外来へ来院した。静注投与による治療のため, および経口投与への忍容性を確認するため, 血液科への入院が決定した。同日夕方, 患者の発熱は持続していた。救急外来での診断は以下のとおり: 同種移植後の再発状態での多血球系異形成 (multiline dysplasia) と複雑核型を伴う不応性貧血, およびステロイド 1.5 mg/kg/日投与にも関わらず部分寛解のグレード III の急性移植片対宿主病 (GVHD)。患者は腸管および皮膚 GVHD のため入院した。治療薬は以下のとおり: omeprazole 40 mg/12 時間の静脈内投与, voriconazole 200 mg/12 時間の経口投与 (A1501073 試験), 2007/09/07 からの sulfamethoxazole/trimetoprim 1 錠/12 時間の火曜日および水曜日投与, methylprednisolone 60 mg/12 時間の静脈内投与, folic acid 10 mg/日の 1 年間の経口投与, ondansetron 8 mg/8 時間の静脈内投与, chlorpromazine 0.5 アンブル/12 時間の静脈内投与, budesonide 3 錠/日の朝経口投与, loperamide 1 錠の各排便後投与 (最大で 1 日 6 回), codeine 1 錠/6 時間の経口投与, astringent diet, insulin および protein supplements。 2007/11/03, ビリルビン値は 4.2 mg/dL であった。高ビリルビン血症 (hyperbilirubinemia) は GVHD の症状であると判断された。 2007/11/04, ポリコナゾールの投与を中止された。 2007/11/17 の午前 6 時 30 分, 治療にもかかわらず, 患者の臨床状態および検査値は悪化し死亡した。報告された死因は, 皮膚, 腸管および肝臓の GVHD とサイトメガロウイルスによる腸管感染であった。退院時報告書に記載された最終診断: 複雑核型の多血球系異形成を伴う不応性貧血, 骨髓非破壊的前処置を用いた血縁者同種移植, グレード IV の GVHD (腸管, 肝臓, 皮膚), サイトメガロウイルスによる腸管感染。GVHD に対しては prednisone および mycophenolate mofetil を, 感染に対しては imipenem, amikacin, liposomal amphotericin B を, サイトメガロウイルスには foscarnet を用いて薬物治療を行った。 治験責任医師の評価: 腸管・皮膚・肝臓の GVHD およびサイトメガロウイルスによる腸管感染と治験薬との因果関係について, 合理的な可能性はない。同種移植が GVHD の原因として最も可能性が高く, 免疫抑制がサイトメガロウイルスによる腸管感染の原因として最も可能性が高い。 治験依頼者の評価: 本報告で得られた情報に基づき, 本症例で発現した重篤な有害事象はポリコナゾールとの因果関係はないと考える。
	治験担当医師の見解	急性皮膚移植片対宿主病: 治験薬との因果関係なし 急性腸管移植片対宿主病: 治験薬との因果関係なし 急性肝移植片対宿主病: 治験薬との因果関係なし サイトメガロウイルス性胃腸炎: 治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	急性皮膚移植片対宿主病: 治験薬との因果関係なし 急性腸管移植片対宿主病: 治験薬との因果関係なし 急性肝移植片対宿主病: 治験薬との因果関係なし サイトメガロウイルス性胃腸炎: 治験薬との因果関係なし
	病歴	クレブシエラ感染, 不応性貧血, 元喫煙者, 高血圧, 脂質異常症, 2 型糖尿病, 深部静脈血栓症, 角膜移植, 外科手術, 骨折, 虫垂切除, ヘルニア, パニオン手術, 異形成, 幹細胞移植
	併用薬	hydrochlorothiazide, omeprazole, glimepiride, metformin, olmesartan, pentamidine, folic acid

4.5. 被験者 ID : 10101006（安全性参照番号 : 2007002773）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	再発急性骨髄性白血病
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：400 mg/日，2006/09/04～2006/12/16
女・14 歳・ 白人	経過・処置	14 歳女性患者。 2006/09/04，真菌感染予防としてポリコナゾールの投与が開始された。 2006/12/15，患者は再発急性骨髄性白血病に罹患していた。 2006/12/16（第 100 日後），ポリコナゾールの投与は中止され，患者は治験を終了した。 2006/12/21，患者は出血性胞隔炎（haemorrhagic alveolitis）と診断された。 2006/12/31，再発急性骨髄性白血病の治療中，患者は出血性胞隔炎のため死亡した。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象（急性骨髄性白血病）とポリコナゾールまたは治験実施手順との因果関係について，合理的な可能性はない。化学療法が有害事象の原因として最も可能性が高い。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，治験責任医師の意見に同意し，報告された有害事象とポリコナゾールまたは治験実施手順との因果関係はないと考える。
	治験担当医師の見解	再発急性骨髄性白血病：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	再発急性骨髄性白血病：治験薬との因果関係なし
	病歴	胞隔炎
	併用薬	cytarabine, fludarabine, idarubicin, granulocyte colony stimulating factor

4.6. 被験者 ID : 10121009（安全性参照番号 : 2007103905）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	肝機能異常，急性移植片対宿主病
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：950 mg/日，2007/11/25 640 mg/日，2007/11/26～2007/11/27 400 mg/日，2007/11/28～2007/12/01 640 mg/日，2007/12/02～2007/12/09 400 mg/日，2007/12/16～2007/12/30 640 mg/日，2007/12/31～2008/01/07
男・19歳・ その他（白人）	経過・処置	19歳男性患者。病歴として骨髄異形成症候群（2007/03/08から），腎不全（透析により改善）（2007/06のcyclosporin Aによる），溶血による軽度の肝機能障害を有していた。 2007/11/25，患者はポリコナゾール投与群にランダム割付された。真菌感染予防としてポリコナゾール475 mgの1日2回静脈内投与が開始された。 2007/11/26，ポリコナゾール320 mgの1日2回静脈内投与を2日間受けた。 2007/11/28，ポリコナゾール200 mgの1日2回経口投与を受けた（2007/12/01まで）。 2007/12/02，ポリコナゾール320 mgの1日2回静脈内投与を受けた。 2007/12/09，重度の肝機能障害を伴う皮膚および肝臓の急性移植片対宿主病（GVHD）が発現した。総ビリルビン9.9 mg/dL，直接ビリルビン8.3 mg/dL，AST 805 U/L，ALT 1150 U/Lであった。GVHD治療のためのmethylprednisoloneは2 mg/kg/日（約80 mgの1日2回投与）に増量された。 2007/12/10，真菌感染予防としてポリコナゾールの代わりにamphotericin Bの投与が開始された。本報告時，患者は未回復であった。 2007/12/11，levofloxacinの静脈内投与が中止された。 2007/12/14，15，16に行われた臨床検査の結果，肝酵素が顕著に減少しており，患者は2007/12/17に急性移植片対宿主病（GVHD）および肝機能障害から軽快したと判断された。 2007/12/16，amphotericin Bおよびvancomycinの静脈内投与が中止され，ポリコナゾール200 mgの1日2回経口投与が再開された。 2007/12/21，vancomycinの静脈内投与が再開された。 2007/12/25，silymarinの経口投与が中止された。 2007/12/26，mycophenolate mofetilの経口投与が中止された。 2007/12/31，ポリコナゾール320 mgの1日2回静脈内投与に変更された。 2008/01/08の早朝午前7時30分，患者は死亡した。治験分担当医師の意見では，死因はコントロールできない急性移植片対宿主病であった。治験責任医師は，ポリコナゾール320 mgの1日2回静脈内投与の最終投与日は2008/01/07であることを確認した。 治験責任医師の評価：有害事象の急性GVHDと重度の肝機能障害は治験薬との関連性はなく，骨髄移植の合併症である。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，治験責任医師の意見に同意する。
	治験担当医師の見解	肝機能異常：治験薬との因果関係なし 急性移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	肝機能異常：治験薬との因果関係なし 急性移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	病歴	骨髄異形成症候群，腎不全，腎機能障害，肝機能異常
	併用薬	ciclosporin, mycophenolate mofetil, aciclovir, ranitidine, cefoperazone/sulbactam, amikacin, vancomycin, levofloxacin, metronidazole, dopamine, methylprednisolone, silymarin, ursodeoxycholic acid, pantoprazole, imipenem, octreotide, その他の治療薬

4.7. 被験者 ID : 10121010（安全性参照番号 : 2008062039）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	呼吸困難
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：840 mg/日，2007/12/09 560 mg/日，2007/12/10～2007/12/25 400 mg/日，2007/12/26～2008/06/07
男・48歳・ その他（白人）	経過・処置	48歳男性患者。病歴として急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia）（2007/03/11）を有していた。 2007/12/09，患者はポリコナゾール投与群にランダム割付された。真菌感染予防としてポリコナゾール 420 mg の1日2回静脈内投与が開始された。 2007/12/10 から 2007/12/25 まで，ポリコナゾール 280 mg の1日2回静脈内投与を受けた。 2007/12/26 から 2008/06/07 まで，ポリコナゾール 200 mg 錠の1日2回投与を受けた。 有害事象発現時，患者は180日間の投与を完了していた。治験実施計画書にて180日を超えるポリコナゾール投与が認められていないため，ポリコナゾール投与を受けていなかった。 2008/06/30，胸部感染を伴う肺の進行性慢性移植片対宿主病（GVHD）（progressive chronic GVHD involving the lung with chest infection）のため入院した。免疫抑制療法として solumedrol 1 mg/kg/日の静脈内投与，抗菌薬として tazobactam 4.5 gm/日の8時間間隔静脈内投与，抗真菌剤として diflucan 300 mg/日の静脈内投与，抗菌薬として azithromycin 500 mg/日の静脈内投与，trimethoprim/sulphamethoxazole 20 mg/kg 錠の1日1回投与を受けた。臨床検査の結果，全血球計算値および血液化学検査値は基準値内であった。胸部 CT にて両側間質浸潤，血液ガスおよび低酸素血症（blood gases & hypoxemia）（PO₂は 85 mmHg）が認められた。 2008/07/20，コントロールできない悪性の呼吸困難が発現し，高用量パルスステロイド療法として solumedrol 1 gm/日の静脈内投与が行われた。患者は同日死亡した。 治験分担医師の評価：死因はコントロールできない進行性慢性 GVHD（uncontrolled progressive chronic GVHD）によるものである。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，本症例で発現した重篤な有害事象と被験薬（ポリコナゾール）との因果関係について，合理的な可能性はないと考える。追加情報が入手された場合には，追加情報を加味し本症例について再評価する。
	治験担当医師の見解	呼吸困難：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	呼吸困難：治験薬との因果関係なし
	病歴	急性骨髄性白血病
	併用薬	methylprednisolone sodium succinate, tazobactam, fluconazole, azithromycin, sulfamethoxazole/trimethoprim

4.8. 被験者 ID : 10121014（安全性参照番号 : 2008031089）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	急性移植片対宿主病
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：1060 mg/日，2008/02/03 700 mg/日，2008/02/04～2008/02/23 400 mg/日，2008/02/24～2008/03/19
男・32歳・ その他（白人）	経過・処置	32歳男性患者。病歴として急性骨髄性白血病（2007/04/15 から）を有していた。 2008/02/03，患者はポリコナゾール投与群にランダム割付された。治験実施計画書に従い幹細胞移植を受け，真菌感染予防としてポリコナゾール 530 mg の1日2回投与が開始された。 2008/02/04，ポリコナゾール 350 mg の1日2回投与を受けた。 2008/02/24 から 2008/03/19 まで，ポリコナゾール 200 mg 錠の1日2回投与を受けた。 2008/03/19，中等度の急性移植片対宿主病（GVHD）（医師の報告によると重篤でない有害事象）が発現したため，ポリコナゾールの投与が中止された。mycophenolate mofetil と prednisolone が GVHD の治療薬として投与された。 2008/03/31，医師はポリコナゾール投与を継続するよう患者に勧めた。臨床検査値は総ビリルビン 153 $\mu\text{mol/L}$，直接ビリルビン 73 $\mu\text{mol/L}$，AST 46 U/L，ALT 15 U/L であった。 2008/04/07，14 日間を超えてポリコナゾールの服用を中断していたため，患者は治験実施計画書に従い治験中止となった。同日，コントロールできない肝臓および胃腸管の急性移植片対宿主病（GVHD）が発現した。抗真菌薬として fluconazole の投与が決定された。 2008/04/10 の午前 11 時 30 分，患者は死亡した。 治験分担医師の意見では，死因はコントロールできない急性移植片対宿主病（GVHD）である。 治験分担医師の評価：GVHD は骨髄移植合併症である。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，本症例で発現した有害事象と被験薬（ポリコナゾール）との因果関係について，合理的な可能性はないと考える。
	治験担当医師の見解	急性移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	急性移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	病歴	急性骨髄性白血病
	併用薬	acyclovir, sulfamethoxazole/trimethoprim, ciclosporin, その他の治療薬, tramadol, methotrexate, folinic acid, piperacillin sodium/tazobactam sodium, amikacin, imipenem/cilastatin, mycophenolate mofetil, prednisolone

4.9. 被験者 ID : 10161012（安全性参照番号 : 2008157023）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	脳炎
	治験薬投与量・投与経過	ボリコナゾール：880 mg/日，2008/06/24 580 mg/日，2008/06/25 400 mg/日，2008/06/26～2008/07/10， 2008/07/15～2008/08/01 200 mg/日，2008/08/05～2008/08/06
男・36歳・ 白人	経過・処置	36歳男性患者。 2008/06/24，真菌感染予防のため，患者はボリコナゾール 440 mg の1日2回静脈内投与を受けた。 2008/06/25，ボリコナゾール 290 mg の1日2回静脈内投与を受けた。 2008/06/26，ボリコナゾールは 200 mg 1日2回経口投与に変更された。 2008/08/05，ボリコナゾール 200 mg の1日1回経口投与を受けた。 2008/08/06，ボリコナゾールは一時中断（理由不明）された。患者はほかに多数の詳細不明の併用薬投与を受けていたと報告された。 2008/08/29，BK ウイルス脳炎が発現したため，患者は入院延長となった。ボリコナゾールに対する措置はとられなかった。 2008/10/06，ボリコナゾールの投与は中止された（理由不明）。 2008/10/23，患者は死亡した。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象とボリコナゾールまたは治験実施手順との因果関係について，合理的な可能性はない。BK ウイルス血症が原因として最も可能性が高い。詳細情報は入手できなかった。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，治験責任医師の意見に同意し，重篤な有害事象とボリコナゾールまたは治験実施手順との因果関係はないと考える。
	治験担当医師の見解	脳炎：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	脳炎：治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	薬物（詳細不明）

4.10. 被験者 ID : 10181003（安全性参照番号 : 2006061660）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名 : (MedDRA 基本語)	新生物進行
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール : 1 日 2 回投与, 2006/04/25~2006/04/26 400 mg, 2006/04/27~2006/05/08
男・24 歳・ 白人	経過・処置	24 歳男性非ホジキンリンパ腫（NHL）患者。 患者は同種造血幹細胞移植（allogenic haematopoietic stem cell transplantation）および血縁者末梢血幹細胞移植（related peripheral blood stem cells transplantation）を受け、2006/04/19、同意説明文書に署名した。 2006/04/25、ポリコナゾールの投与が開始された。 2006/05/03、以前から同日まで感染が原因ではない日中の発熱が続いていた。 2006/05/04、体液貯留（fluid retention）および不応性の血小板減少症が発現し、静脈閉塞性疾患疑いと診断された。 2006/05/07、精神変化、喀血が発現し、集中治療室へ移送された。 2006/05/08、呼吸困難進行と診断された。 2006/05/09、リンパ節腫脹進行と診断された。複数の合併症と、NHL の進行（高用量の化学療法にもかかわらず）のため、根治治療から対症療法に変更された。余命が短いため、ポリコナゾールの投与を中止された。 2006/05/10、午前 10 時 55 分、NHL 進行による呼吸不全のため死亡した。 2006/05/11、剖検が行われ、以下の結果を得た：「T 細胞型非ホジキンリンパ腫（T-NHL）の 24 歳男性患者は、基礎疾患（NHL）進行のため死亡した。その他の所見—汎血球減少症、静脈閉塞性疾患、胸部体液貯留（fluidothorax）、腹水、末期気管支肺炎、真菌由来の原因は認められなかった」。死亡と治験薬との関連性はない。 報告医師の評価：重篤な有害事象と治験薬との因果関係について、合理的な可能性はない。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき、本症例で発現した重篤な有害事象とポリコナゾールとの因果関係はないと考える。
	治験担当医師の見解	新生物進行：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	新生物進行：治験薬との因果関係なし
	病歴	発熱、体液貯留、静脈閉塞性疾患、吐血、呼吸困難
	併用薬	thiethylperazine, diclofenac, dexamethazone, omeprazole, etamsilate, metoclopramide, その他の治療薬, zolpidem, tramadol, calcium chlorate, paracetamol, morphine, ciprofloxacin, albumin human, defibrotide, plasma, naloxone, diazepam, sulfamethoxazole/trimethoprim, heparine, allopurinol, ursodeoxycholic acid, chlorhexidine, ambroxol, metamizole, cefepime, furosemide, methylprednisolone, dipyridamole, erythromycin stearate, hydrocortisone, potassium chloride, magnesium sulfate, amikacin, ciclosporin, acyclovir, glucose/amino acids nos/electrolytes nos, glycerol/soya oil/lecithin, ascorbic acid/pyridoxine hydrochloride/tocopheryl acetate/thiamine hydrochloride/cyanocobalamin/retinol palmitate/riboflavin/nicotinamide/calcium pantothenate/rutoside, insulin, filgrastim, terlipressin, aminophylline, meropenem, flunitrazepam

4.11. 被験者 ID : 10181008（安全性参照番号 : 2006152117）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	非ホジキンリンパ腫
	治験薬投与量・投与経過	ボリコナゾール：1020 mg/日，2006/11/14 680 mg/日，2006/11/15 400 mg/日，2006/11/16～2006/12/02
男・57歳・ 白人	経過・処置	57歳男性患者。 2006/11/14（0日目）から，患者は侵襲性真菌感染（IFI）予防としてボリコナゾール 510 mg の1日2回静脈内投与を受けた。 2006/11/15，ボリコナゾール 340 mg の1日2回静脈内投与を受けた。 2006/11/16 から 2006/12/02 まで，ボリコナゾール 200 mg 錠の1日2回投与を受けた。造血幹細胞移植（HSCT）後，発熱性好中球減少症が発現し，抗菌薬への反応がなかった。 2006/11/30 から，肝機能検査値（LFT）が上昇し始めた。 2006/12/02，腹部超音波検査で，胆嚢壁肥厚（gallbladder wall thickening）が認められ，この結果，抗菌薬が経験的に変更され，また，IFI 予防のために投与されていたボリコナゾールに代わり，経験的抗真菌薬治療として caspofungin へ変更された。LFT 上昇と発熱が持続していた。 2006/12/05，LFT 上昇と発熱再発の原因として，非ホジキンリンパ腫の進行と診断された。治療は緩和治療へ変更され，ボリコナゾールの投与を再開する予定はなかった。患者は治験を中止する予定であった。同日夕方，患者自身の希望により退院した。 2006/12/06 の午後4時，患者の家族に電話をかけたところ，患者の妻から，患者が同日午前2時に突然死したとの情報が得られた。死因として非ホジキンリンパ腫の進行が認められた。家族の同意が得られないため，剖検は行われない予定。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象と治験薬との因果関係について，合理的な可能性はない。死因は非ホジキンリンパ腫の進行である。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，有害事象とボリコナゾールまたは治験実施手順との因果関係はないと考える。追加情報が入手された場合には追加情報を加味し，本症例について再評価する。
		治験担当医師の見解
		治験依頼者の見解
		病歴
		併用薬
		非ホジキンリンパ腫：治験薬との因果関係なし
		非ホジキンリンパ腫：治験薬との因果関係なし
		不明
		—

4.12. 被験者 ID : 10191003（安全性参照番号 : 2007027180）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名 : (MedDRA 基本語)	肺炎
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール : 1120 mg/日, 2006/09/07~2006/09/08 740 mg/日, 2006/09/08~2006/09/09 400 mg/日, 2006/09/09~2006/09/11 740 mg/日, 2006/09/11~2006/09/19 400 mg/日, 2006/09/20~2007/03/06
男・43歳・ 白人	経過・処置	43歳男性患者。 2006/09/07, 真菌感染予防のためポリコナゾールの投与が開始された。 2006/09/07~2006/09/08, 患者はポリコナゾール 560 mg の1日2回静脈内投与（1日量 1120 mg）を受けた。 2006/09/08~2006/09/09, ポリコナゾール 370 mg の1日2回静脈内投与（1日量 740 mg）を受けた。 2006/09/09~2006/09/11, ポリコナゾールカプセル 200 mg の1日2回経口投与（1日量 400 mg）を受けた。 2006/09/11~2006/09/19, ポリコナゾール 370 mg の1日2回静脈内投与（1日量 740 mg）を受けた。 2006/09/20~2007/03/06, ポリコナゾールカプセル 200 mg の1日2回経口投与（1日量 400 mg）を受けた。 本有害事象発現時, 患者は治験実施計画書で定められた治療を完了していた。 治療抵抗性の急性骨髄性白血病のため D+208 の同種幹細胞移植を行った。完全寛解に到達した。サイトメガロウイルス感染再燃（CMV reactivation）を合併した（抗ウイルス薬により治療 : cidofovir の不足のため foscavir に変更したが, それにより連続投与を要し, 2007/03/23 に入院した）。 2007/03/31, 肺炎の初期症状が発現した。 2007/04/03, 肺炎に細菌重複感染を合併し, 状態が悪化し機械的換気を要した。重篤な有害事象として肺炎の悪化が報告され, 重症度は生命を脅かすと報告された。さらに, 比較骨髄検査（芽球 65%）により急性骨髄性白血病再燃と診断された。治験実施計画書に従いポリコナゾールは既に投与完了していたため, ポリコナゾールに対する措置はなかった。有害事象に対して行われた治療は, 細菌重複感染治療と機械的換気であった。骨髄検査結果と, 悪性疾患の化学療法抵抗性の既往および直近のドナーリンパ球輸注療法（DLI）により, その他の治療延長は認められず, catecholamines を漸減した。 2007/04/04, 患者は死亡した。死因として急性骨髄性白血病再燃（AML relaps）が挙げられた。 治験責任医師の評価 : 重篤な有害事象とポリコナゾールまたは治験実施手順との因果関係について, 合理的な可能性はない。 治験依頼者の評価 : 本報告で得られた情報に基づき, 治験責任医師の意見に同意し, 有害事象とポリコナゾールまたは治験実施手順との因果関係はないと考える。
	治験担当医師の見解	肺炎 : 治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	肺炎 : 治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	その他の治療薬, interleukin-2, foscarnet sodium, amphotericin B/liposome, vancomycin, omeprazole, furosemide, itraconazole, clarithromycin, sulfamethoxazole/trimethoprim

4.13. 被験者 ID : 10191013（安全性参照番号 : 2007076605）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	白血病再発
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：800 mg, 2007/07/24 520 mg, 2007/07/25～2007/08/07 400 mg, 2007/08/07～2007/09/27
女・31歳・ 白人	経過・処置	31歳女性患者。 2007/07/24, 真菌感染予防のためポリコナゾールの投与が開始された。患者は移植後白血病の早期再発で精密検査を実施するため入院した。入院中, ポリコナゾールの予防投与とともに化学療法が継続されていた。2007/09/11, 有害事象発現に対して骨髓細胞診が実施され, 結果は単芽球 42%であった。 （日付不明）, 敗血症性ショックと出血が発現した。 2007/09/27, 患者は死亡し, 死因は出血であった。剖検が行われた。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象と治験実施手順との関連性はない。重篤な有害事象と治験薬との因果関係について, 合理的な可能性はない。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき, 報告された有害事象と治験薬のポリコナゾールとの因果関係について, 合理的な可能性はないと判断した治験責任医師の意見に同意する。
	治験担当医師の見解	白血病再発：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	白血病再発：治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	metamizole sodium, alprazolam/amoxicillin/clavulanic acid, aciclovir, omeprazole, citalopram hydrobromide

4.14. 被験者 ID : 10201010（安全性参照番号 : 2007032966）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名 : (MedDRA 基本語)	移植片対宿主病
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール : 400 mg/日, 2007/03/02~2007/04/25
男・41 歳・ 白人	経過・処置	41 歳男性患者。病歴として環状鉄芽球を伴う貧血（2004/07/01 から）、骨髄非破壊的前処置後の兄弟姉妹間同種移植（2007/03/02）があった。臨床検査データはなかった。 2007/03/02, 真菌感染予防としてポリコナゾール 200 mg の 1 日 2 回投与が開始された。 2007/04/12, 下痢が発現した。この下痢は 5 日間持続した。 2007/04/17, 患者は下痢のため入院した。1 晩で 10 回を上回る下痢を起こし、軟便および水様便であった。急性移植片対宿主病と診断された（発現日は 2007/04/12）。治療として budesonide 経口投与, prednisolone および methylprednisolone の静脈内投与, paracetamol の経口投与, morphine sulphate, cotrimoxazole, zopiclone, hyoscine butylbromide の静脈内投与が行われた。本事象への対応としてポリコナゾールに対する措置はとられなかった。 2007/04/25, ポリコナゾールの投与が中止された。 2007/05/15, 移植片対宿主病の合併症のため死亡した。 治験責任医師の評価：有害事象と治験実施手順との関連性はない。重篤な有害事象と治験薬との因果関係について、合理的な可能性はなく、有害事象の原因として最も可能性が高いものは治験対象疾患と移植片対宿主病である。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき、治験責任医師の意見に同意し、有害事象とポリコナゾールまたは治験実施手順との因果関係はないと考える。追加情報が入手された場合には、追加情報を加味し、本症例について再評価する。
		治験担当医師の見解
		移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
		治験依頼者の見解
		移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	病歴	鉄芽球性貧血, 移植手術における合併症
	併用薬	ursodeoxycholic acid, その他の治療薬, lansoprazole, aciclovir, ciclosporin

4.15. 被験者 ID : 10221010（安全性参照番号 : 2007105829）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名 : (MedDRA 基本語)	慢性肝炎, 肝酵素異常, 細菌性腹膜炎, 下痢, 血中クレアチニン増加, 急性腎不全, 肝腎症候群, 汎血球減少症
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール : 1032 mg, 2007/10/11~2007/10/12 688 mg, 2007/10/12~2007/10/13 400 mg, 2007/10/13~2007/10/19 688 mg, 2007/10/20~2007/10/22 400 mg, 2007/10/30~2008/01/03
男・47歳・ 白人	経過・処置	47歳男性患者。 2007/10/11, 患者は HLA 型不適合非血縁者間造血幹細胞移植を受けた。真菌感染予防のためポリコナゾールの投与が開始された。肝酵素増加（非重篤事象）のため約1週間, 投与が中断された。 2007/10/30, ポリコナゾール 200 mg 錠の1日2回経口投与が再開された。 2007/11/20, 患者は退院した。 2007/11/26, 軟便 (loose stools) が発現し始め, 当初は軽度の移植片対宿主病と考えられていたが, 下痢の量と回数が増加していた。下痢は消失し, 精密検査ではクロストリジウム・ディフィシル陰性であった。血清クレアチニンは増加し続け, 腹水が増悪した。血清クレアチニン値 188 mmol/L (基準値 44~106 mmol/L)。 2007/11/29, 血清クレアチニン値 172 mmol/L。 2007/12/03, 血清クレアチニン値 168 mmol/L。 2007/12/06, 血清クレアチニン値 172 mmol/L。 2007/12/10, 血清クレアチニン値 196 mmol/L。 2007/12/13, 血清クレアチニン値 240 mmol/L。 2007/12/14, 検便の結果, クロストリジウム・ディフィシルの毒素に陽性であった。便培養の結果, サルモネラ, 赤痢菌, カンピロバクター, エルシニア, 大腸菌, O157 は単離されなかった。血清クレアチニン値 251 mmol/L。 2007/12/15, 管理および経過観察のため患者は入院となった。血清クレアチニン値 242 mmol/L。 2007/12/16, 血清クレアチニン値 248 mmol/L。 2007/12/17, 血清クレアチニン値 236 mmol/L。 2007/12/22, 汎血球減少症が発現した。 2007/12/31, 慢性肝炎 (mixed chronic hepatitis) と肝機能異常 (cholestatic enzymopathy) を併発した。治験責任医師は, 両事象とも医学的に重要で, これにより入院延長となったと考えた。 仮の鑑別診断は, 自己免疫性肝炎に続発した, 初期の肝硬変を併発した肝腎症候群であった。この診断は肝機能検査値悪化, 新たな高ビリルビン血症, 持続性で多量の腹水, 急性腎不全および 2007/12/31 に行われた経頸静脈的肝生検の結果に基づいている。血清クレアチニンも増加し始め, おそらく脱水によるものと思われた。 治験責任医師は, 急性腎不全および肝腎症候群の両事象を, 生命を脅かす重要な医学的事象と判断した。治験責任医師は, 初期の肝硬変および汎血球減少症を重要な医学的事象と判断した。 2008/01/02, 血液透析を開始された。 2008/01/03, 下痢, クレアチニン増加 (increased creatinine), 急性腎不全, 肝腎症候群, 汎血球減少症への処置として, ポリコナゾールに対する措置はとられなかった。慢性肝炎および肝機能異常に対する処置としてポリコナゾールの投与は中止された。 患者は下痢から回復, クレアチニン増加からは後遺症を伴い回復していたが, 急性腎不全, 肝腎症候群, 初期の肝硬変, 汎血球減少症からは未回復であった。 2008/01/28, 急性腎不全から後遺症を伴い回復した。急性腎不全の重篤度分類は, 生命を脅かす, 入院を要す, 医学的に重要であった。

2.7.6 付録（重篤な有害事象が発現した症例の叙述）

		2008/02/09, 肝腎症候群, 慢性肝炎, 肝機能異常から回復した。 2008/02/12, エンテロバクター・クロアカエ腹膜炎が発現した。 2008/02/23, 患者は特発性のエンテロバクター・クロアカエ腹膜炎を合併したため死亡した。患者は入院中に死亡したため, 退院したことはなかった。肝腎症候群および汎血球減少症の転帰はその他の有害事象による死亡であった。 2008/04/09, 既報の「初期の肝硬変」は肝腎症候群および慢性肝炎の両事象の後遺症であると考えられたため削除した。 治験責任医師の評価：下痢, クレアチニン増加, 急性腎不全, 初期の肝硬変, 肝腎症候群および汎血球減少症とポリコナゾールとの因果関係について, いずれも合理的な可能性はない。下痢はクロストリジウム・ディフィシル感染によるもので, クレアチニン増加は下痢によるもので, 急性腎不全は肝腎症候群および tacrolimus への薬物反応によるもので, 初期の肝硬変は自己免疫性肝炎および tacrolimus 毒性によるもので, 肝腎症候群および汎血球減少症の原因は不明であった。これらの重篤な有害事象と治験実施手順との因果関係について, 合理的な可能性はない。有害事象の慢性肝炎および肝機能異常と治験薬との因果関係について, 合理的な可能性はない。慢性肝炎, 肝機能異常の原因として最も可能性が高いものは, その他の疾患（鑑別診断の GVHD, 自己免疫性肝疾患, 医薬品副作用, ウイルス感染）であった。慢性肝炎と肝機能異常の因果関係評価については, 複数の薬剤（tacrolimus, prednisone, ポリコナゾール）からの潜在的な医薬品副作用を含む鑑別診断であるため, これらの有害事象の明確な因果関係評価は不可能である。エンテロバクター・クロアカエ腹膜炎と治験薬との因果関係について, 合理的な可能性はない。エンテロバクター・クロアカエ腹膜炎は, 汎血球減少症, 経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）が原因であった。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき, 治験責任医師の評価に同意する。
	治験担当医師の見解	慢性肝炎：治験薬との因果関係を否定できない 肝酵素異常：治験薬との因果関係を否定できない 細菌性腹膜炎：治験薬との因果関係なし 下痢：治験薬との因果関係なし 血中クレアチニン増加：治験薬との因果関係なし 急性腎不全：治験薬との因果関係なし 肝腎症候群：治験薬との因果関係なし 汎血球減少症：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	慢性肝炎：治験薬との因果関係を否定できない 肝酵素異常：治験薬との因果関係を否定できない 細菌性腹膜炎：治験薬との因果関係なし 下痢：治験薬との因果関係なし 血中クレアチニン増加：治験薬との因果関係なし 急性腎不全：治験薬との因果関係なし 肝腎症候群：治験薬との因果関係なし 汎血球減少症：治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	metronidazole, rabeprazole, loperamide hydrochloride

4.16. 被験者 ID : 10221011（安全性参照番号 : 2008028900）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	汎血球減少症，頭蓋内出血，筋力低下，肺炎，クレブシエラ感染，移植片対宿主病
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：1308 mg/日，2007/10/19～2007/10/20 872 mg/日，2007/10/20～2007/10/21 400 mg/日，2007/10/21～2007/10/31 832 mg/日，2007/11/01～2007/11/03 400 mg/日，2007/11/04～2007/11/05 400 mg/日，2007/11/16～2008/04/02
女・44歳・ 白人	経過・処置	44歳女性患者。 2007/10/19，9/10HLA 型適合非血縁者間造血幹細胞移植を受けた。 2007/10/19，真菌感染予防のためポリコナゾールの経口投与が開始された。 その後の患者の経過：2007/11/18 の皮膚移植片対宿主病および tacrolimus，mycophenolate mofetil，prednisone による治療，2007/11/20 からのステロイド誘発性糖尿病，2007/12/25 からの表皮ブドウ球菌血流感染（S. epidermidis BSI），2007/12/28 の CL 除去，2007/12/29 からの単純ヘルペスウイルス性粘膜炎再発および valacyclovir による抑制療法，2007/11/29 からの眼の移植片対宿主病および prednisolone 点眼液と眼軟膏による治療，2008/01/14 からの息切れで 2008/01/14 から 2008/01/25 までの入院，2008/02/14 のクレブシエラ・ニューモニエによる尿路感染および levofloxacin による治療，2008/03/06 の閉塞性細気管支炎で 2008/03/06 から 2008/03/12 まで入院があった。 2008/03/10，患者に肝移植片対宿主病がみられたが，これは不適合移植が原因であると考えられた。 2008/03/20，筋力低下の悪化が発現した。本事象はステロイド療法が原因であると考えられた。 2008/03/23，汎血球減少症が発現した。本事象は，ポリコナゾールおよびおそらく移植の失敗の両方が原因であると考えられた。 2008/03/27，急性汎血球減少症およびステロイド増量に関連した筋力低下の悪化と診断され，移植病棟に再入院した。ポリコナゾールの投与は継続された。 2008/03/28，肺炎桿菌による血流感染症（K. pneumoniae BSI）が発現したが，これは汎血球減少症および免疫抑制が原因であると考えられた。末梢部位ならびに中心静脈カテーテル（PICC）ラインのレッドルーメンおよびホワイトルーメンからの血液培養を行った結果，クレブシエラ・ニューモニエ（肺炎桿菌）が認められた。PICC ラインの血液培養の結果は陰性であった。 2008/04/02，肺炎が発現し，これは汎血球減少症および免疫抑制が原因であると考えられた。ポリコナゾールの投与は中止された。 2008/04/03，胸部 CT スキャンで，反応性の左肺門リンパ節腫脹およびわずかな胸水および心嚢液貯留を伴う，腫瘤様の初期の左上葉肺炎が認められた。発現した症状は，主に腫瘤様の肺浸潤の液状変性を伴う初期の肺膿瘍と一致していた。数回の検査で，AST，ALT，GGT，LDH，白血球，ヘモグロビン，血小板の値はすべて異常であった。 2008/04/04，頭蓋内出血があり，これは汎血球減少症が原因であると考えられた。脳の CT スキャンで，急性出血を示す広範囲の高吸収域が右前頭葉を中心に，右視床にも拡大して認められ，わずかに右後側頭葉にも拡大していた。軽度から中等度の右から左への正中偏位があった。左前頭葉に低吸収領域が認められ，出血と関連する領域がわずかに認められた。 2008/04/05，頭蓋内出血（intracranial haemorrhage）のため死亡した。詳細情報は入手できなかった。

2.7.6 付録（重篤な有害事象が発現した症例の叙述）

		治験責任医師の評価：有害事象の「汎血球減少症」と治験薬との因果関係について、合理的な可能性があり、因果関係を否定できない。有害事象の「筋力低下」とボリコナゾールとの関連性はないが、ステロイド療法との関連性は否定できない。有害事象と治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はない。有害事象の頭蓋内出血と治験薬との因果関係について、合理的な可能性はないが、有害事象の汎血球減少症との因果関係について、合理的な可能性があり、因果関係を否定できない。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき、治験責任医師の評価に同意する。
	治験担当医師の見解	汎血球減少症：治験薬との因果関係を否定できない 頭蓋内出血：治験薬との因果関係なし 筋力低下：治験薬との因果関係なし 肺炎：治験薬との因果関係なし クレブシエラ感染：治験薬との因果関係なし 移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	汎血球減少症：治験薬との因果関係を否定できない 頭蓋内出血：治験薬との因果関係なし 筋力低下：治験薬との因果関係なし 肺炎：治験薬との因果関係なし クレブシエラ感染：治験薬との因果関係なし 移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	病歴	移植，移植片対宿主病，糖尿病，ブドウ球菌感染，粘膜の炎症，移植片対宿主病，呼吸困難，尿路感染，閉塞性細気管支炎
	併用薬	mycophenolate mofetil, tacrolimus, rabeprazole, その他の治療薬, nifedipine, dexamethazon, magnesium sulfate, folic acid, prednisolone acetate, metoprolol, insulin injection/isophane, calcium carbonate, dapsone, salbutamol, ipratropium bromide, lorazepam, ergocalciferol, azithromycin

4.17. 被験者 ID : 10251001（安全性参照番号 : 2006129913）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名 : (MedDRA 基本語)	急性骨髄性白血病
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール : 450 mg/日, 2006/06/20 650 mg/日, 2006/06/21 400 mg/日 (200 mg 経口, 200 mg 静脈内), 2006/06/22 400 mg/日, 2006/06/23~2006/09/25 200 mg/日, 2006/09/26
男・57歳・ 白人	経過・処置	57歳男性患者。 2006/06/20 から 2006/06/21 まで、患者はポリコナゾール 450 mg の 1 日 1 回静脈内投与を受けた。 2006/06/21 から 2006/06/22 まで、ポリコナゾール 200 mg の 1 日 1 回静脈内投与を受けた。 2006/06/22, ポリコナゾール 200 mg の 1 日 1 回経口投与を受けた。 2006/06/23 から 2006/09/25 まで、ポリコナゾール 200 mg の 1 日 2 回経口投与を受けた。 2006/09/26, ポリコナゾール 200 mg 経口投与を 1 回受けた。 2006/09/13, 急性骨髄性白血病が再発した。患者は治療期間を完了してから入院したため、入院時にポリコナゾールはすでに投与中止されていた。 2006/10/19, 一部圧挫を伴い、髄質組織の適度の転位を伴う中程度の深さの骨髄検体を用いて骨髄生検が行われた。骨髄細胞密度は保存状態の良い領域のほとんどにおいて 80%を超えていた。未熟または芽球成分の 30%超が CD34+であることが認められ、これは細胞成分の 90%超に相当することから、急性白血病が示唆された。赤血球または巨核球成分はほとんど分離されなかった。大量の含鉄沈着物を伴う軽度から中等度のレンチクリン骨髄線維症 (1~2+) から、基礎疾患として骨髄異形成症候群の可能性が示唆された。同日、患者は退院した。支持療法として、患者は定期的に血液および血小板輸血を受けた。 2006/12/03, 患者は自宅にて死亡した。剖検は行われなかったが、治験責任医師は基礎疾患の再発が死因である可能性が高いと判断した。詳細情報は入手できなかった。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象とポリコナゾールまたは治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はなく、有害事象の原因として最も可能性が高いものは治験の対象疾患である。詳細情報は入手できなかった。 治験依頼者の評価：本事象と治験薬との因果関係はない。
	治験担当医師の見解	急性骨髄性白血病：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	急性骨髄性白血病：治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	folic acid, perindopril, rosuvastatin, risperidone, trazodone hydrochloride, salbutamol, magnesium, pentamidine, ursodeoxycholic acid, pantoprazole

4.18. 被験者 ID : 10301006（安全性参照番号 : 2007103509）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	上室性頻脈，誤嚥，ニューモシスティスジロヴェシ肺炎，疾患進行
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：400 mg/日，2007/11/14～2007/11/23 200 mg/日，2007/12/06
女・48歳・ 白人	経過・処置	48歳女性患者。病歴として急性骨髄性白血病（2007/04/19から）と，それによる骨髄移植（2007/11/14），電解質失調，発熱，肝機能検査異常，頻脈を有していた。 2007/11/14，真菌感染予防としてポリコナゾールの投与が開始された。2007/11/14から2007/11/16まで，患者はポリコナゾールの静脈内投与を受けた。 2007/11/16から2007/11/23まで，200 mgの1日2回経口投与を受けた。2007/11/23，予定外の肝機能検査を受けたことが判明し（日付不明），そのためポリコナゾールの投与が中止された。 この間，発熱，頻脈の有害事象が発現し，緩慢性濾胞性リンパ腫（IFL：indolent follicular lymphoma）の検査を受けた。患者は発熱および頻脈から回復した（日付不明）。 2007/12/01から2007/12/04まで，ポリコナゾールに代わる抗真菌薬として caspofungin の投与が行われた。 2007/12/06，ポリコナゾールの再投与が決定したが，200 mgの投与が1回のみ行われ，ポリコナゾールの投与中止が決定された。その後治験フェーズを終了する患者として治療された。胸部 CT スキャンで真菌感染が疑われ，ポリコナゾールに代わる抗真菌薬として ambisone 投与が開始された。 2007/12/07，マグネシウム低値およびカリウム低値を伴う上室性頻脈（supraventricular tachycardia）が発現した。患者は重症患者管理室へ移送され，心電図モニターをつけられた。 2007/12/08，上室性頻脈に対して心臓除細動が行われ，成功した。 2007/12/11からニューモシスティスカリニ肺炎（pneumocystis carinii pneumonia）も発現した。患者は冠疾患集中治療室で治療を受けていた。 2007/12/14，持続的気道陽圧（CPAP）装置が使用された。 2007/12/18，患者は成人の呼吸窮迫症候群から未回復であった。 2007/12/19，誤嚥が発現した。患者は意識不明となり，気道から胃内容物が流入するのを防ぐことができなかった。患者は挿管された。 2007/12/20，二相性陽圧換気法（BiPAP）により換気された。 2008/01/03，患者は火災のため重症管理室から移送されていたため，診療記録へのアクセスおよび続報は遅れる可能性があるとして報告された。 2008/01/11，患者は誤嚥およびニューモシスティスカリニ肺炎から回復したと判断された。 2008/05/03，AML 進行のため死亡した。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象の上室性頻脈と治験薬との因果関係について，合理的な可能性はない。上室性頻脈の原因として最も可能性が高いものは，詳細不明のその他の疾患であった。発熱および頻脈は重篤な有害事象とはみなさない。発熱および頻脈の原因として最も可能性が高いものは，電解質失調であった。詳細情報は入手できなかった。成人の呼吸窮迫症候群と治験薬との因果関係はなし。成人の呼吸窮迫症候群の原因として最も可能性が高いものは感染であるが，ベータ遮断薬導入も原因の可能性はある。ベータ遮断薬の名称や正確な投与開始日および終了日は不明であった。重篤な有害事象の誤嚥と治験薬との因果関係について，合理的な可能性はない。誤嚥の原因として最も可能性が高いものは，詳細不明のその他の疾患であった。有害事象のニューモシスティスカリニ肺炎および疾患進行と治験薬または治験実施手順との因果関係について，合理的な可能性はない。有害事象のニューモシスティ

2.7.6 付録（重篤な有害事象が発現した症例の叙述）

		スカリニ肺炎の原因として最も可能性が高いものは、細菌感染であった。有害事象の疾患進行の原因として最も可能性が高いものは、治験の対象疾患であった。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき、報告された有害事象とボリコナゾールとの因果関係について、合理的な可能性はないと判断した。
	治験担当医師の見解	上室性頻脈：治験薬との因果関係なし 誤嚥：治験薬との因果関係なし ニューモシスティスジロヴェシ肺炎：治験薬との因果関係なし 疾患進行：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	上室性頻脈：治験薬との因果関係なし 誤嚥：治験薬との因果関係なし ニューモシスティスジロヴェシ肺炎：治験薬との因果関係なし 疾患進行：治験薬との因果関係なし
	病歴	肝機能検査異常，発熱，頻脈，急性骨髄性白血病，電解質失調
	併用薬	—

4.19. 被験者 ID : 10311001（安全性参照番号 : 2007007135）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名 : (MedDRA 基本語)	白血病再発
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール : 800 mg/日, 2006/12/01~2006/12/02 400 mg/日, 2006/12/08 400 mg/日, 2006/12/09~2006/12/13 400 mg/日, 2006/12/14~2006/12/27
男・20歳・ 白人	経過・処置	20歳男性患者。病歴として急性リンパ芽球性白血病（2006/06/26から、移植前に部分寛解、本報告時まで持続）、アスパラギナーゼアレルギー（asparaginase allergy）（2006/11/23から）、不安（2006/11/23から、bromazepamにより治療）、兄弟姉妹間の骨髄移植（2006/12/01）を有していた。 2006/12/01から2006/12/02まで、患者はポリコナゾール 400 mg の1日2回（1日量 800 mg）の静脈内投与を受けた。 2006/12/08, ポリコナゾール 200 mg 錠の1日2回（1日量 400 mg）の経口投与を受けた。 2006/12/09から2006/12/13まで、ポリコナゾール 200 mg 1日2回（1日量 400 mg）の経口投与（シロップ剤）を受けた。 2006/12/14から2006/12/27まで、ポリコナゾール 200 mg 錠の1日2回（1日量 400 mg）の経口投与を受けた。 2006/12/27, 血液検査の結果、芽球比率は 30%（N : 0）であった。同日、患者は白血病の再発のため入院（開始または延長）し、ポリコナゾールの投与は中止された。骨髄移植を要した。治験実施施設のスタッフは、骨髄移植後の再発としてはあまりに早いと報告した。 2007/03/27, 本事実により患者は死亡した。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はない。本有害事象の原因として最も可能性が高いものは治験の対象疾患であった。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき、有害事象とポリコナゾールまたは治験実施手順との因果関係はないと考える。追加情報が入手された場合には、追加情報を加味し本症例について再評価する。
	治験担当医師の見解	白血病再発：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	白血病再発：治験薬との因果関係なし
	病歴	急性リンパ性白血病, 骨髄移植, 過敏症, 不安
	併用薬	bromazepam, sodium bicarbonate/sodium alginate, heparin, ondansetron hydrochloride, tacrolimus, omeprazole, aciclovir, cefepime, morphine, econazole, bromazepam, nifuroxazide, tramadol, phenoxymethylpenicillin

4.20. 被験者 ID : 10321020（安全性参照番号 : 2007067510）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名 : (MedDRA 基本語)	再発非ホジキンリンパ腫, 心障害, 全身健康状態低下
	治験薬投与量・投与経過	ボリコナゾール : 300 mg/日, 2007/06/05 500 mg/日, 2007/06/06 200 mg/日, 2007/06/07 400 mg/日, 2007/06/08~2007/08/12 400 mg/日, 2007/08/16~2007/09/24
男・63歳・ 白人	経過・処置	63歳男性患者。病歴としてびまん性非ホジキンリンパ腫（NHL）（1998年から、4回再発、同種移植反応）、診断された NHL に対する 1998 年の虫垂切除術（appendectomy）、脾摘、リンパ節切除（adenectomy）を有していた。 2007/06/05, 真菌感染予防としてボリコナゾール 300 mg/日の静脈内投与が開始された。 2007/06/06, 患者はボリコナゾール 300 mg + 200 mg（それぞれ 1 日 1 回）の静脈内投与を受けた。 2007/06/07, ボリコナゾール 200 mg の 1 日 1 回静脈内投与を受けた。 2007/06/08, ボリコナゾール 400 mg/日の経口投与に変更された。 2007/06/08 から 2007/08/12 まで, 200 mg の 1 日 2 回（1 日量 400 mg）の経口投与を受けた。 2007/07/29, 非ホジキンリンパ腫再発とともに健康状態低下が発現したため、同日に入院することとなった。入院時、胸腹部および骨盤の X 線検査が行われ、リンパ腫再発が認められた。これらの事象への処置として、ボリコナゾールに対する措置はなかった。 2007/08/10, 患者は健康状態低下から回復し、退院した。 2007/08/13, リンパ腫による心臓の状態悪化のため、再入院した。 2007/08/16 から 2007/09/24 まで, 200 mg の 1 日 2 回（1 日量 400 mg）経口投与を受けた。 2007/09/24, ボリコナゾールは投与中止されたが、治験責任医師は、本事象への対応としてボリコナゾールに対する措置はとられなかったと判断した。この時、患者は入院したままであった。 2008/01/06, 非ホジキンリンパ腫再発および心臓の状態悪化（worsening of heart status）のため死亡した。 治験責任医師の評価：有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はない。有害事象の原因として最も可能性が高いものは非ホジキンリンパ腫である。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき、報告された有害事象とボリコナゾールとの因果関係はないと考える。
	治験担当医師の見解	再発非ホジキンリンパ腫：治験薬との因果関係なし 心障害：治験薬との因果関係なし 全身健康状態低下：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	再発非ホジキンリンパ腫：治験薬との因果関係なし 心障害：治験薬との因果関係なし 全身健康状態低下：治験薬との因果関係なし
	病歴	非ホジキンリンパ腫, 虫垂切除, 脾摘
	併用薬	darbepoetin alfa, ursodeoxycholic acid, ciclosporin, ganciclovir sodium, valaciclovir, amoxicillin trihydrate, sulfamethoxazole/trimethoprim, esomeprazole, rituximab

4.21. 被験者 ID : 10321036（安全性参照番号 : 2008077713）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	白血病
	治験薬投与量・投与経	ボリコナゾール：720 mg/日，2008/03/06 600 mg/日，2008/03/07 800 mg/日，2008/03/08～2008/04/14
男・21 歳・ 白人	経過・処置	21 歳男性患者。 2008/03/06，患者は真菌感染予防として，ボリコナゾール 360 mg/日の静脈内投与が 12 時間間隔で行われた。 2008/03/07，ボリコナゾール 600 mg の静脈内投与が 12 時間間隔で行われた（360 mg バイアルの後 240 mg バイアルの計 2 回投与）。 2008/03/08，ボリコナゾール 400 mg 錠を 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した（2008/04/14 まで）。 2008/03/31，白血病の進行が発現した。 2008/04/14，治験の対象疾患であるアスペルギルス症が発症したため，治験実施計画書不遵守によりボリコナゾールを投与中止された。その後白血病の進行のため患者は死亡した。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係はないと考える。
	治験担当医師の見解	白血病：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	白血病：治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	—

4.22. 被験者 ID : 10331005（安全性参照番号：2007024370）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	移植片対宿主病（Digestive Gvhd） 移植片対宿主病（Hepatic Gvhd）
	治験薬投与量・投与経過	ボリコナゾール：660 mg/日，2006/11/23 200 mg/日，2006/12/06 400 mg/日，2006/12/07～2006/12/17 800 mg/日，2006/12/18～2006/12/22
男・17歳・ 白人	経過・処置	17歳男性患者。病歴として急性リンパ芽球性白血病（2004/12/31 から），血小板輸血に対するアレルギー（アナフィラキシーショック），副鼻腔炎（2006/11/26 から），移植片対宿主病（GVHD）（2006/11/30 から），糖尿病（2006/12/01 から）を有していた。 2006/11/23，患者はアスペルギルス症予防のため，ボリコナゾール 660 mg の1日1回静脈内投与を受けた。 2006/12/06，ボリコナゾール 200 mg 錠の1日1回経口投与を受けた。 2006/12/07 から 2006/12/17 まで，ボリコナゾール 200 mg の1日2回経口投与を受けた。 2006/12/18 から 2006/12/22 まで，ボリコナゾール 400 mg の1日2回静脈内投与を受けた。 2007/01/22，消化管および肝移植片対宿主病が発現し，生命を脅かすと判断された。 2007/01/31，患者は消化管および肝移植片対宿主病により死亡した。 治験責任医師の評価：両有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係について，合理的な可能性はない。両有害事象とドナーTリンパ球活性化との因果関係について，合理的な可能性があり，因果関係は否定できない。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，治験責任医師の意見に同意し，報告された有害事象とボリコナゾールまたは治験実施手順との因果関係はないと考える。
	治験担当医師の見解	移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし 移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし 移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	病歴	急性リンパ性白血病，過敏症
	併用薬	enalapril maleate, nicardipine hydrochloride, losartan potassium, omeprazole, ceftriaxone, clorazepate dipotassium, amitriptyline hydrochloride, furosemide, imipenem, methylprednisolone, ursodeoxycholic acid, insulin, dexchlorpheniramine, hydrocortisone, phloroglucinol, aciclovir, sulfamethoxazole/trimethoprim, irbesartan, その他の治療薬, urapidil, etanercept, lidocaine, cidofovir, imipenem, methylprednisolone

4.23. 被験者 ID : 10351007（安全性参照番号 : 2007084213）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名 : (MedDRA 基本語)	疾患進行
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール : 462 mg/日, 2007/06/21 308 mg/日, 2007/06/22 508 mg/日 (静脈内 308 mg, 経口 200 mg), 2007/06/23 400 mg/日, 2007/06/24~2007/07/03 200 mg/日, 2007/07/04 400 mg/日, 2007/07/05~2007/07/29
男・58 歳・ 白人	経過・処置	58 歳男性患者。病歴として骨髄腫 (2003/09/16 から), 高血圧 (2003/07 から), 関節症 (arthrosis), bortezomib による顎麻痺 (2007/02/21 から), bortezomib による第一趾麻痺 (2007/04 から), 急性背部痛, 2007/06/21 の移植歴を有していた。併用薬は投与されていなかった。臨床検査データは入手できなかった。 2007/06/21, 患者は真菌感染予防のため, ポリコナゾール 462 mg の 1 日 1 回静脈内投与 (1 日量 462 mg) を受けた。 2007/06/22 から 2007/06/23 まで, ポリコナゾール 308 mg の 1 日 1 回静脈内投与 (1 日量 308 mg) を受けた。 2007/06/23, ポリコナゾール 200 mg 錠の 1 日 1 回経口投与を受けた。 2007/06/24 から 2007/07/03 まで, ポリコナゾール 200 mg の 1 日 2 回経口投与 (1 日量 400 mg) を受けた。 2007/07/04, ポリコナゾール 200 mg の 1 日 1 回経口投与 (1 日量 200 mg) を受けた。 2007/07/05 から 2007/07/29 まで, ポリコナゾール 200 mg の 1 日 2 回経口投与 (1 日量 400 mg) を受けた。 2007/07/23, 疾患進行 (神経髄膜疾患再発) が発現した。 2007/07/29, 有害事象への対応として治験薬は投与中止されたが, 投与中止による事象消失はなかった。 2007/08/27, 患者は疾患進行により死亡した。 治験責任医師の評価: 重篤な有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係について, 合理的な可能性はないが, 有害事象と治験の対象疾患との因果関係には合理的な可能性がある。 治験依頼者の評価: 本報告で得られた情報に基づき, 報告された有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係について, 合理的な可能性はなく, 治験の対象疾患が有害事象の原因として最も可能性が高いと判断した。
	治験担当医師の見解	疾患進行: 治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	疾患進行: 治験薬との因果関係なし
	病歴	多発性骨髄腫 (multiple myeloma), 高血圧, 変形性関節症, 麻痺, 錯感覚, 背部痛, 移植, 腎不全, 複視
	併用薬	chlorhexidine, amphotericin B, irbesartan, omeprazole, nifuroxazide, colistin, ciclosporin, valaciclovir, mycophenolic acid sodium salt, heparin, amlodipine, sulfamethoxazole/trimethoprim, phenoxymethylpenicillin, paracetamol, magnesium

4.24. 被験者 ID : 10401006（安全性参照番号 : 2008034702）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	四肢壊死，肝機能検査異常，多臓器不全，神経系障害
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：400 mg/日，2008/01/25～2008/04/09
男・42歳・ 白人	経過・処置	42歳男性患者。 2008/01/25，T細胞性急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）のリスクが高いため，患者は適合非血縁者ドナーからの末梢血幹細胞移植を受けた。cyclophosphamide および全身照射による前治療を受けた。A1501073試験に組み入れられ，真菌感染に対してポリコナゾール 200 mg の1日2回経口投与が開始された。 2008/02/08，グレード2の移植片対宿主病（GVHD）が発現した。軽度のALP上昇およびAST上昇が発現し，当初はGVHDが原因であると考えられた。 皮膚GVHDが回復したにもかかわらず，ALPおよびASTは変動していた。ALPおよびAST増加は，ポリコナゾールによるものであると判断された。 2008/02/12に投与開始されたprednisolone 1 mg/kg/日投与後に，発疹は当初改善した。発疹はその後悪化し，ステロイドをmethylprednisolone 1 g/日の静脈内投与に変更された。発疹は改善し，ステロイドは漸減された。 2008/03/11，舌および硬口蓋の病変が認められ，ポリメラーゼ連鎖反応法を用いたスワブ検査で，単純ヘルペスウイルス1型が認められた。aciclovir 予防投与の用量を800 mgの1日5回に増量された。 2008/04/01，肝臓の超音波スキャンで，血泥を伴う胆嚢の膨張が認められ，肝内胆管拡張は認められなかった。 2008/04/02，右親指に壊死性病変が認められたため，スワブ検査を行ったところ結果は陰性であった。 2008/04/09に生検を行い結果待ちの状態であった。同日，胸部の高分解能CTが行われ，同日行われた腹部・骨盤CTスキャンの結果と同様に正常であった。髄液は正常であった（日付不明）。ciclosporinは先に投与中止されており，不明な日付から3 mg/kg/日で投与されていたamphotericin Bは1 mg/kg/日に減量された。ポリコナゾールの投与は2008/04/01からのALP，ASTおよびビリルビンの漸増ならびに2008/04/08のビリルビンの高度増加（$>2.5 \times \text{ULN}$）により中止された。ポリコナゾールを中止したにもかかわらず，肝機能検査値の悪化は持続した。 2008/04/10，高用量のaciclovir投与にもかかわらず病変が悪化したため，foscarnetに投与変更された。神経機能の低下が認められ，言葉による指示に対する適切な反応や運動性発語はほぼ完全に欠けていた。進行性の悪化のため，腎代替療法および非侵襲性換気補助を要した。 2008/04/18，多臓器不全および神経機能障害（neurological dysfunction）のため死亡した。剖検結果は報告待ちの状態であった。 2008/04/24，患者が神経機能障害により死亡したかどうかを確認するため，剖検報告書の入手を待っている。 治験責任医師の評価：有害事象の肝機能検査値上昇（raised liver function tests）および右親指壊死（necrotic right thumb）とポリコナゾールとの因果関係について，合理的な可能性がある。有害事象の神経機能障害および多臓器不全とポリコナゾールとの因果関係について，合理的な可能性はない。神経機能障害の原因として最も可能性が高いものは単純ヘルペスウイルス脳炎疑いであるが，多臓器不全の原因として最も可能性が高いものは，amphotericin B および foscarnet の投与および詳細不明の感染症であった。 治験依頼者の評価：本報告で入手されている情報の不足を考慮すると，医薬品と有害事象との独立した因果関係評価を行うことは困難である。

2.7.6 付録（重篤な有害事象が発現した症例の叙述）

		交絡因子としては、併用した多剤投与もあった。本報告で得られた情報に基づき、報告された有害事象とポリコナゾール投与との直接的な因果関係は、おそくなしと判断した。潜在的な危険因子/素因（T-ALL, GVHD）が、有害事象発現の主な原因であると評価されている。追加情報が入手された場合には、追加情報を加味し本症例について再評価する。 2008/03/31 までに受理した症例に関するファイザー社の安全性データベースの再検討で、依頼に基づく非自発的な症例で、ポリコナゾールについて報告した臨床試験または盲検試験から、MedDRA（バージョン 10.1）の PT「四肢壊死」の 1 件の重篤症例が確認された。当該症例では、治験責任医師または治験依頼者により、有害事象とファイザー社の被疑薬との因果関係があると判断されなかった。同じ期間に、ポリコナゾールに関する臨床試験以外の情報源からの 1 件の症例報告があった。本報告に含まれる情報により、現行のリスク・ベネフィット評価が変更されることはなく、治験実施計画も変更される予定はない。
	治験担当医師の見解	四肢壊死：治験薬との因果関係を否定できない 肝機能検査異常：治験薬との因果関係を否定できない 多臓器不全：治験薬との因果関係なし 神経系障害：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	四肢壊死：治験薬との因果関係なし 肝機能検査異常：治験薬との因果関係を否定できない 多臓器不全：治験薬との因果関係なし 神経系障害：治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	—

4.25. 被験者 ID : 10431003

4.25.1. 安全性参照番号 : 2007045015

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： (MedDRA 基本語)	移植片合併症
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：840 mg/日，2007/01/02 560 mg/日，2007/01/03 400 mg/日，2007/01/04～2007/01/13 200 mg/日，2007/01/14 400 mg/日，2007/01/15～2007/01/22 200 mg/日，2007/01/23 400 mg/日，2007/01/24～2007/02/23
女・45歳・ 白人	経過・処置	45歳女性患者。病歴として急性骨髄性白血病（2006/02/18から），甲状腺機能低下症（2001年から），不安，胆汁うっ滞（2007年から）を有していた。 2007/01/02，患者は侵襲性真菌感染（IFI）に対して，ポリコナゾール 420 mg の1日2回静脈内投与を受けた。 2007/01/03，ポリコナゾール 280 mg の1日2回静脈内投与を受けた。 2007/01/04から2007/01/13まで，ポリコナゾール 200 mg 錠の1日2回経口投与を受けた。 2007/01/14，200 mg の1日1回経口投与を受けた。 2007/01/15から2007/01/22まで，200 mg の1日2回経口投与を受けた。 2007/01/23，200 mg の1日1回経口投与を受けた。 2007/01/24から2007/02/23まで，200 mg の1日2回経口投与を受けた。 2007/04/01，患者は入院した。 2007/04/23，出血の合併症（hemorrhagic complication）が発現した。治験薬の投与は有害事象発現前の2007/02/23に中止されていたため，投与中止による事象消失や投与再開による事象再発は該当なしであった。 2007/05/07，出血の合併症のため患者は入院中に死亡した。 治験責任医師の評価：有害事象の出血の合併症と治験薬または治験実施手順との因果関係について，合理的な可能性はない。 重篤な有害事象と移植との因果関係について，合理的な可能性がある。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，報告された有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係はないと考える。
	治験担当医師の見解	移植片合併症：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	移植片合併症：治験薬との因果関係なし
	病歴	急性骨髄性白血病，甲状腺機能低下症，不安，白質脳症，血液量減少性ショック，貧血，血小板減少症，関節炎，移植，溶血，胆汁うっ滞，敗血症
	併用薬	colistin mesilate sodium, neomycin sulfate, vancomycin hydrochloride, ursodeoxycholic acid, levothyroxine sodium, bromazepam, aciclovir, esomeprazole, folinic acid, 薬物（詳細不明）, defibrotide

4.25.2. 安全性参照番号：2007054426

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： (MedDRA 基本語)	血液量減少性ショック，出血性ショック
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：840 mg/日，2007/01/02 560 mg/日，2007/01/03 400 mg/日，2007/01/04～2007/01/13 200 mg/日，2007/01/14 400 mg/日，2007/01/15～2007/01/22 200 mg/日，2007/01/23 400 mg/日，2007/01/24～2007/02/23
女・45歳・ 白人	経過・処置	45歳女性患者。 2007/01/02，患者は侵襲性真菌感染（IFI）予防のため，ポリコナゾール 420 mg の1日2回静脈内投与（1日量 840 mg）を受けた。 2007/01/03，ポリコナゾール 280 mg の1日2回静脈内投与（1日量 560 mg）を受けた。 2007/01/04 から 2007/01/13 まで，ポリコナゾール 200 mg の1日2回経口投与（1日量 400 mg）を受けた。 2007/01/14，ポリコナゾール 200 mg の1日1回経口投与を受けた。 2007/01/15 から 2007/01/22 まで，ポリコナゾール 200 mg の1日2回経口投与（1日量 400 mg）を受けた。 2007/01/23，ポリコナゾール 200 mg の1日1回経口投与を受けた。 2007/01/24 から 2007/02/23 まで，ポリコナゾール 200 mg の1日2回経口投与（1日量 400 mg）を受けた。 2007/03/23，血液量減少性ショック（hypovolemic shock）疑いおよび出血性ショック（hemorrhagic shock）疑いが発現したが，死亡には至らなかった。 2007/04/01 から 2007/05/07 まで，患者は他院に入院していた。 2007/05/07，移植片合併症のため患者は死亡した。治験薬に対する措置はとられなかった。死亡時，患者は血液量減少性ショックおよび出血性ショック疑いの両事象から未回復であった。 治験責任医師の評価：両有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係について，合理的な可能性はない。重篤な有害事象は移植との因果関係について，合理的な可能性がある。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，治験責任医師の意見に同意し，有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係はないと考える。
	治験担当医師の見解	血液量減少性ショック：治験薬との因果関係なし 出血性ショック：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	血液量減少性ショック：治験薬との因果関係なし 出血性ショック：治験薬との因果関係なし
	病歴	急性骨髄性白血病，甲状腺機能低下症，不安，関節炎，白質脳症，貧血，血小板減少症，髄膜炎，腹痛，頭痛
	併用薬	ursodeoxycholic acid, levothyroxine sodium, colistin, neomycin sulfate, vancomycin, bromazepam, aciclovir, esomeprazole magnesium, folic acid, dexchlorpheniramine maleate, magnesium, phloroglucinol/trimethylphloroglucinol, amoxicillin trihydrate, ethambutol dihydrochloride, rifampicin, amphotericin B/liposome, paracetamol, clorazepate dipotassium, isoniazide, albumin human, gentamicin, domperidone, nefopam hydrochloride

4.26. 被験者 ID : 10431006（安全性参照番号 : 2008157258）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	肺障害
	治験薬投与量・投与経過	ボリコナゾール：912 mg/日，2007/01/19 610 mg/日，2007/01/20 400 mg/日，2007/01/21～2007/01/28 528 mg/日，2007/01/29～2007/02/07 464 mg/日（静脈内 264 mg，経口 200 mg），2007/02/08 400 mg/日，2007/02/09～2007/03/13 400 mg/日，2007/03/23～2007/03/26
男・59 歳・ 白人	経過・処置	59 歳男性患者。 2007/01/19，患者は侵襲性真菌感染（IFI）予防のため，ボリコナゾール 456 mg の 1 日 2 回静脈内投与を受けた。 2007/01/20，ボリコナゾール 305 mg の 1 日 2 回静脈内投与を受けた。 2007/01/21 から 2007/01/28 まで，ボリコナゾール 200 mg 錠の 1 日 2 回経口投与を受けた。 2007/01/29 から 2007/02/07 まで，ボリコナゾール 264 mg の 1 日 2 回静脈内投与を受けた。 2007/02/08，ボリコナゾール 264 mg の 1 日 1 回静脈内投与と 200 mg 錠の 1 日 1 回経口投与を受けた。 2007/02/09 から 2007/03/13 まで，ボリコナゾール 200 mg 錠の 1 日 2 回経口投与を受けた。 2007/03/23 から 2007/03/26 まで，ボリコナゾール 200 mg 錠の 1 日 2 回経口投与を受けた。 2007/10，肺疾患（pneumopathy）のため患者は死亡したが，死亡診断書はなかった。患者は 2006/12（スクリーニング期以前）から肺疾患を患っていたことが判明した。肺疾患発現前に，ボリコナゾールを投与中止されていた。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象とボリコナゾールまたは治験実施手順との因果関係について，合理的な可能性はないが，有害事象とその他の原因（本報告時には不明）との因果関係には合理的な可能性がある。 治験依頼者の評価：入手された情報に基づき，有害事象と治験薬との因果関係について，合理的な可能性はないと判断した治験責任医師の意見に同意する。
	治験担当医師の見解	肺障害：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	肺障害：治験薬との因果関係なし
	病歴	肺障害
	併用薬	—

4.27. 被験者 ID : 10431008（安全性参照番号 : 2008008565）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名 : (MedDRA 基本語)	急性呼吸窮迫症候群
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール : 400 mg/日, 2007/08/24~2007/12/05
男・64 歳・ 白人	経過・処置	64 歳男性患者。病歴として急性リンパ球性白血病（2007/04/19 から）、腰部変形性関節症、不安、耳鳴を有していた。 2007/08/24、侵襲性真菌感染（invasive fungal infection）予防のため、ポリコナゾール 200 mg 錠の 1 日 2 回経口投与が開始された。 2007/12/05、ポリコナゾールの投与が中止された。 2008/01/22、急性呼吸窮迫が発現し、患者は死亡した。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係について、合理的な可能性はない。有害事象と治験の対象疾患との因果関係には、合理的な可能性がある。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき、有害事象の急性呼吸窮迫症候群と被疑治験薬との因果関係について、合理的な可能性はないと判断した報告者の意見に同意する。
	治験担当医師の見解	急性呼吸窮迫症候群：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	急性呼吸窮迫症候群：治験薬との因果関係なし
	病歴	急性リンパ性白血病、変形性脊椎症、不安、耳鳴、貧血、呼吸困難、急性腸管移植片対宿主病、全身性カンジダ、不明確な障害、ヘルペスウイルス感染
	併用薬	bromazepam, valaciclovir, sulfamethoxazole, trimethoprim/folic acid, omeprazole, magnesium chloride anhydrous, tramadol hydrochloride, ciclosporin, insulin, metoclopramide, phloroglucinol/trimethylphloroglucinol, trimebutine, octreotide, lenograstim, methylprednisolone, その他の治療薬, albumin human, imipenem/cilastatin, caspofungin acetate, foscarnet sodium, imatinib mesilate, amikacin, loperamide oxide, morphine hydrochloride, nefopam hydrochloride, clorazepate dipotassium, teicoplanin, mycophenolate mofetil, atovaquone

4.28. 被験者 ID : 10461013（安全性参照番号 : 2008054799）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	急性腸管移植片対宿主病
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：636 mg/日，2007/11/20 424 mg/日，2007/11/21～2007/11/27 212 mg/日，2007/11/28
女・70歳・ 白人	経過・処置	70歳女性患者。 2007/11/20，患者は真菌感染予防として，ポリコナゾール 318 mg の1日2回静脈内投与を受けた。 2007/11/21 から 2007/11/27 まで，ポリコナゾール 212 mg の1日2回静脈内投与が行われた。 2007/11/28，ポリコナゾール 212 mg の投与が1回行われた。 2007/12/18，下痢および胃痛（gastric pain）が発現した。 2007/12/21，患者は入院した。患者は発熱を呈していた。 2007/12/23，直腸痛および嘔吐が発現した。グレード4の腸管の移植片対宿主病（GVHD in intestine）と診断された。 2007/12/24 から 2008/01/01 までの octreotide 皮下投与（3回/日）の投与量は1包（blister）であった。 2008/01/01 から，etanercept および daclizumab により3週間治療された。 2008/01/01，05，09 の etanercept 皮下投与の投与量は 25 mg，2008/01/01，4，8，15 の daclizumab 静脈投与の投与量は 60 mg であった。 2008/01/02 から 2008/01/16 までの octreotide 皮下投与（2回/日）の投与量は1包（blister）であった。 2008/01/02，CMV 感染が発現したが細菌感染はなく，本事象を重篤な有害事象とはみなさなかった。 2008/01/16，白血病が再発した（leukaemia relapse）。本事象を重篤な有害事象とはみなさなかった。 2008/01/26，患者は白血病再発により死亡した。 治験責任医師の評価：有害事象（腸管の移植片対宿主病）と治験薬または治験実施手順との因果関係について，合理的な可能性はない。有害事象の原因として最も可能性が高いものは同種移植であった。下痢，胃痛（gastric pain），発熱，直腸痛（rectalgia）および嘔吐は，腸管の移植片対宿主病の症状であった。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，有害事象と被疑治験薬との使用との因果関係について，合理的な可能性はないと判断した報告者の意見に同意する。
	治験担当医師の見解	急性腸管移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	急性腸管移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	病歴	不明
	併用薬	sodium fluoride/chlorhexidine gluconate, nistatin, omeprazole, sulfamethoxazole/trimethoprim, ciclosporin, magnesium, folic acid, lactulose, paracetamol, tramadol, metoclopramide hydrochloride

4.29. 被験者 ID : 10471004（安全性参照番号 : 2006152074）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	白血病再発
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：400 mg/日，2006/09/29～2006/12/11
女・51歳・ 白人	経過・処置	51歳女性患者。病歴として急性骨髄性白血病（2006/03 から），骨髄抑制（2006/09/24），幹細胞移植（2006/09/29），椎弓切除（1980 年），菌血症（2006/09/21）を有していた。 2006/09/29 から，患者は真菌感染に対してポリコナゾール 200 mg の 1 日 2 回経口投与を受けた。 2006/10/26，骨髄検査が行われ，その結果から白血病再発が確認されていた。 2006/11/27，白血病が再発した。臨床検査が行われ，血液塗抹検査で循環血液中に白血病芽球細胞の兆候が認められ，免疫表現型分類で確認された。 苦痛緩和治療が開始された。 2006/12/11，ポリコナゾールの投与を中止した。 2006/12/20，患者は急性骨髄性白血病再発により死亡した。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象と治験薬との因果関係について，合理的な可能性はない。有害事象の原因として最も可能性が高いものは，治験の対象疾患であった。詳細情報は入手できなかった。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，治験責任医師の意見に同意し，有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係はないと考える。追加情報が入手された場合には，追加情報を加味し本症例について再評価する。
	治験担当医師の見解	白血病再発：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	白血病再発：治験薬との因果関係なし
	病歴	急性骨髄性白血病，幹細胞移植，骨髄機能不全，脊椎椎弓切除，サイトメガロウイルス血症，菌血症
	併用薬	ciprofloxacin, clarithromycin, aciclovir, lansoprazole, benzylpenicillin, ciclosporin, sulfamethoxazole/trimethoprim, folinic acid, ondansetron, ganciclovir

4.30. 被験者 ID : 10491004（安全性参照番号 : 2006153439）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	敗血症性ショック，シュードモナス菌性肺感染（lung infection pseudomonal）
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：800 mg/日，2006/10/31～2006/11/01 400 mg/日，2006/11/02～2006/12/13
男・58歳・ 白人	経過・処置	58歳男性患者（ランダム化番号＝565）。病歴として，気管支拡張症，COPD，重度の気道閉塞を伴う気管支炎，3回目の完全寛解に達した急性骨髄性白血病（同種移植の既往）を有していた。患者は自家移植およびその他の同種移植を受けていた。 2006/10/31 から 2006/11/01 まで，真菌感染予防として患者はポリコナゾールの静脈内投与（1日量 800 mg）を受けた。 2006/11/02，ポリコナゾール錠の投与を開始された（1日量 400 mg）。2006/12/13，劇症型の敗血症性ショックが発現した。ポリコナゾールの投与は中止された。重度の呼吸不全が発現し，その症状として低血圧および乏尿があったが発熱はなかった。気管吸引が行われ，その結果，緑膿菌が認められた。治験責任医師はシュードモナス菌性肺炎（pneumonia pseudomonal）の発現を報告した。有害事象に対する治療は，piperacilin-tazobactam 4 g/6 時間の静脈内投与，amikacin 1 g/日静脈内投与，dopamine（静注），dobutamine（静注），noradrenaline（静注），高流量の酸素と挿管，機械的換気（2006/12/13 に処方）であった。また，呼吸不全に対する治療の2時間後，患者は集中治療室へ入院し，そこで挿管され機械的換気を要した。colistin 2 MUI/8 時間の静脈内投与と，hydrocortisone 100 mg/8 時間の静脈内投与を開始された。腎不全へ進行し，その後多臓器不全となった。同日午後6時，患者は死亡した。 治験責任医師の評価：シュードモナス菌性肺炎は重篤な有害事象である。本有害事象の重篤度分類は「生命を脅かす」で，本事象により患者は死亡した。有害事象の敗血症性ショックおよびシュードモナス菌性肺炎と治験薬との因果関係について，合理的な可能性はない。有害事象の「シュードモナス菌性肺炎」は，緑膿菌による院内感染である。シュードモナス菌性肺炎は同種移植との因果関係を否定できない。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係はないと考える。追加情報が入手された場合には，追加情報を加味し本症例について再評価する。
	治験担当医師の見解	敗血症性ショック：治験薬との因果関係なし シュードモナス菌性肺感染：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	敗血症性ショック：治験薬との因果関係なし シュードモナス菌性肺感染：治験薬との因果関係なし
	病歴	気管支拡張症，慢性閉塞性肺疾患，急性骨髄性白血病
	併用薬	sodium chloride, normal saline, insulin, methylprednisolone, ciclosporin, colistin, phosphorus, mycophenolic acid, ursodeoxycholic acid, omeprazole, magnesium, lorazepam, acetylcysteine, fluticasone propionate/salmeterol xinafoate, salbutamol, tiotropium, magnesium gluconate/metoclopramide hydrochloride

4.31. 被験者 ID : 10501002（安全性参照番号 : 2007015255）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	多臓器不全
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：400 mg/日，2006/10/30～2007/02/15
男・69歳・ 白人	経過・処置	69歳男性患者。病歴として慢性リンパ増殖性障害を有していた。2006/10/30，患者は非破壊的末梢血同種移植を受け，ポリコナゾールの経口投与が開始された。 2007/01/09，皮膚生検が行われ，GVHDと一致する毛包拡張を伴う境界部皮膚炎（interface dermatitis）が認められた。 2007/01/25，直腸生検が行われ，グレード1のアポトーシス性結腸疾患の変化が直腸粘膜に認められた。 2007/02/16，投与開始から100日以上経過し，真菌感染の徴候がないため，治験実施計画書に従いポリコナゾールの投与を中止された。 2007/02/20，初期症状として発熱，下痢，骨髄毒性（myelotoxicity），肝機能障害（hepatic dysfunction）および栄養障害を伴う多臓器不全のため，被験者は入院した。医師は，この重篤な有害事象はGVHDによるものであると判断した。患者は重度の免疫抑制状態にあり，感染症や複数の薬物毒性があった。動脈圧 80/60，心拍数 92 bpm，体温 36.9°C，酸素飽和度 93%，重症の印象はない蒼白，心音－呼吸音は左胸郭に吸気性クラックルあり，右肺底肺胞音の軽度低下，皮膚損傷はないが，脱水状態であるように思われた（利尿薬を1週間前に減量）。X線検査を受け，浸潤や滲出はないと評価された。血液検査で，白血球 2.43，好中球 0.81，リンパ球 1.53，ヘモグロビン 11.5，血小板 18，クレアチニン 0.85，ナトリウム 124，カリウム 3.8。気体定量の結果は，pH 7.55，酸素ガス分圧 52，炭酸ガス分圧 23，酸素飽和度 91.5%であった。凝固検査の結果は，PT 88%，APTT 27 sec，フィブリノゲン 522であった。入院中，患者は以下の薬物治療を受けた：saline serum，ClK 15 mEq/500 mL，ciclosporin 50 mg/12時間の経口投与，prednisone 20 mg/24時間の2日間投与とその後のprednisone 10 mg/24時間投与，budesonide 9 mgの経口投与，ranitidine 150/12時間の経口投与，valganciclovir 450 mg/12時間，Septrim forte[®]，Aranesp[®] 150/週の皮下投与，neupogen[®] 30の皮下投与，paracetamol 1 g/8時間，neurontin[®] 300 mg/12時間の経口投与，tiorfan[®] 100 mg/8時間，meropenem 1 g/8時間，levofloxacin 500 mg/24時間，urokinase[®] 10000 UI，血小板輸血を要する場合は，事前に放射線照射を行った。 2007/03/13，カテーテルの血液検査が行われ，拡張型β-ラクタマーゼを伴うグラム陰性桿菌が認められた。 2007/03/21，血液検査が行われ，結果はCMVpp65陽性であった。 2007/04/11，患者は多臓器不全のため死亡した。入院中に真菌感染の徴候はなかった。剖検は行われなかった。 治験責任医師の評価：有害事象と治験薬との因果関係について，合理的な可能性はないが，その他の疾患（GVHD）または併用薬（valcyte[®]）との因果関係については，合理的な可能性がある。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，治験責任医師の意見に同意し，有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係はないと考える。追加情報が入手された場合には，追加情報を加味し本症例について再評価する。
	治験担当医師の見解	多臓器不全：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	多臓器不全：治験薬との因果関係なし
	病歴	リンパ増殖性障害
	併用薬	sodium citrate/ammonium acetate, sodium nitrite/camphor water, sulfamethoxazole/trimethoprim, darbepoetin alfa, filgrastim, paracetamol, gabapentin, acetorphan, meropenem, levofloxacin, urokinase, acyclovir

4.32. 被験者 ID : 10501007（安全性参照番号 : 2008013925）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名 : (MedDRA 基本語)	移植片対宿主病, 大腸菌性敗血症, 多臓器不全
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール : 400 mg/日, 2007/10/22~2007/10/23 400 mg/日, 2007/10/24~2007/11/26 400 mg/日, 2007/11/29~2008/01/24 200 mg/日, 2008/01/25~2008/01/27
女・58歳・ 白人	経過・処置	58歳女性患者。病歴として肝炎（1976年）、帯状疱疹（2005年）、左下肢静脈血栓症（2006年）を有していた。 2007/10/22 から 2007/10/23 まで、患者は真菌感染予防としてポリコナゾール 200 mg 12 時間毎の静脈内投与を受けた。 ポリコナゾールは、2007/10/24 から 2007/11/26 まで 200 mg を 12 時間毎に経口投与、2007/11/29 から 2008/01/24 まで 200 mg を 12 時間毎に経口投与、2008/01/25 から 2008/01/27 まで 200 mg を 24 時間毎に静脈内投与した。 2008/01/28 の血球数は、赤血球 $1.70 \times \text{mil}/\mu\text{L}$（基準値 4.00~5.20）、ヘモグロビン 5.9 g/dL（基準値 12.0~16.0）、ヘマトクリット 16.7 %（基準値 36.0~46.0）、血小板 $16 \times 1000/\mu\text{L}$（基準値 150~500）、血小板クリット 0.02 %（基準値 0.15~0.50）、白血球 $3.90 \times 1000/\mu\text{L}$（基準値 4.50~11.00）、リンパ球絶対数 $0.18 \times 1000/\mu\text{L}$（基準値 1.05~4.80）、好酸球絶対数 $0.05 \times 1000/\mu\text{L}$（基準値 0.14~0.30）、1~2 分裂赤血球/field、ある程度の球状赤血球の自己凝集が認められ、その他の検査値は正常であった。凝固検査の結果は、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 27.0（基準値 28.0~40.0）、フィブリノゲン 454 mg/dL（基準値 200~400）であった。 2008/02/01、患者は死亡した。剖検結果：成人呼吸窮迫症候群（adult respiratory distress syndrome）を伴う肥満女性。血管破裂（venopuncture）の徴候（両心室、右鼠径部、前尺側）、全歯欠損（total lack of dental pieces）、約 200 mL の心膜液（黄色、透き通っていて血清様）を呈していた。患者には軽度の両心室肥大（左室壁の厚さ 1.8 cm；正常値 1~1.5 cm；右室壁厚さ 0.9 cm；正常値 0.5 cm）。大動脈僧帽弁および三尖弁に軽度狭窄も認められた。腹水（600 mL）が確認され、液体の色は黄色、透き通っていて血清様であった。最終報告書で、うっ血性脾腫（congestive splenomegaly）（220 g、基準値 150 g~200 g）、直径 0.5 cm 未満の単純性被膜下腎嚢胞（simple subcapsular renal cysts）および出血性ポリープ状膀胱炎（hemorrhagic polypoid cystitis）が判明した。 治験責任医師の評価：有害事象と治験薬との因果関係について、合理的な可能性はない。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき、治験責任医師の意見に同意し、有害事象とポリコナゾールとの因果関係について、合理的な可能性はない。
	治験担当医師の見解	移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし 大腸菌性敗血症：治験薬との因果関係なし 多臓器不全：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし 大腸菌性敗血症：治験薬との因果関係なし 多臓器不全：治験薬との因果関係なし
	病歴	肝炎、帯状疱疹、静脈血栓症
	併用薬	acyclovir, ciclosporin, lorazepam, paracetamol, prednisone, cefixime, metoclopramide, loperamide, i.v. solutions, ranitidine, その他の治療薬, metronidazole, valganciclovir, meprednisone, hyoscine butylbromide, albumin normal human serum, furosemide

4.33. 被験者 ID：10561002（安全性参照番号：2008082003）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	急性肝移植片対宿主病
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：720 mg/日，2007/11/02 480 mg/日，2007/11/03～2007/11/30 400 mg/日，2007/12/01～2008/03/27
男・12歳・ 白人	経過・処置	12歳男性患者。 2007/11/02，患者はポリコナゾール 360 mg 溶液の1日2回静脈内投与を受けた。 2007/11/03 から 2007/11/30 まで，240 mg の1日2回静脈内投与を受けた。 2007/12/01 から 2008/03/27 まで，200 mg の1日2回経口投与を受けた。 2008/02/29，肝移植片対宿主病（GVH hepatic disease）が発現した。 2008/04/01，患者は肝移植片対宿主病のため死亡した。本事象への対応として，ポリコナゾールに対する措置はとられなかった。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係について，合理的な可能性はない。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき，治験責任医師の意見に同意し，有害事象と治験薬または治験実施手順との因果関係はないと考える。
	治験担当医師の見解	急性肝移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	急性肝移植片対宿主病：治験薬との因果関係なし
	病歴	高血圧，貧血，移植片対宿主病，血中カリウム減少，クロストリジウム感染，移植片対宿主病
	併用薬	sulfamethoxazole/trimethoprim, nicardipine hydrochloride, darbepoetin alfa, cefuroxime axetil, valaciclovir hydrochloride, budesonide, tacrolimus, potassium chloride, metronidazole

4.34. 被験者 ID : 10601001（安全性参照番号 : 2008014637）

性別・年齢 人種	重篤な有害事象名： （MedDRA 基本語）	イレウス、肺感染、菌血症、敗血症、心肺停止
	治験薬投与量・投与経過	ポリコナゾール：400 mg/日、2007/12/28～2008/03/10
男・53歳・ 白人	経過・処置	53歳男性患者。 2007/12/28、侵襲性真菌感染（invasive fungal infection）の一次予防のため、ポリコナゾールの静脈内投与が開始された。治験下での同種幹細胞移植のため、患者は入院した。 投与開始から2日目まで、ポリコナゾールの静脈内投与を受けた。 投与2日目から39日目まで、ポリコナゾール経口投与を受けたが、それ以降は下痢のためポリコナゾールの静脈内投与を受けていた。 2008/02/13、イレウスが発現した。 （日付不明）、患者は肺感染のため人工呼吸器が必要で集中治療室へ移送となった。気管支鏡検査（bronchoscopy）が行われた。気管支肺胞洗浄（BAL）液を得た。直接顕微鏡検査では酵母菌形態を認めたが、BAL培養で増殖は認められなかった。アスペルギルスの形態ではなかった。本症例はFORTC/MSG基準に準拠して、IFIとして評価されなかった。 2008/02/20、BAL CMV PCRは陽性で、その値は4.84×100000 コピー/mLであった。 （日付不明）、菌血症が報告された。血液培養でエンテロコッカス・フェシウムが検出され、右大腿のカテーテルから採取された検体の血液培養で、アシネトバクターが検出された。 2008/03/10、患者はアシネトバクター感染（肺感染、菌血症、敗血症）および心肺停止（cardiopulmonary arrest）のため死亡した。有害事象のイレウスの転帰は、GVHDおよびCMV感染による可能性があるその他の事象による死亡として報告された。菌血症から敗血症へ転換した正確な日付は不明。 治験責任医師の評価：重篤な有害事象の「イレウス」および「肺感染」と治験薬との因果関係について、合理的な可能性はなく、イレウスの原因として最も可能性が高いものはGVHDまたはCMV感染で、肺感染の原因はCMV（CMV肺炎）の可能性はある。感染源として細菌またはウイルスが疑われた。有害事象の「菌血症」と治験薬との因果関係について、合理的な可能性はなく、菌血症の原因として最も可能性の高いものはカテーテルであった。重篤な有害事象「敗血症」と治験薬との因果関係について、合理的な可能性はなく、敗血症の原因として最も可能性が高いものは、アシネトバクター感染であった。 治験依頼者の評価：本報告で得られた情報に基づき、報告者の意見に同意し、有害事象とポリコナゾールとの因果関係について、合理的な可能性はないと判断した。
	治験担当医師の見解	イレウス：治験薬との因果関係なし 肺感染：治験薬との因果関係なし 菌血症：治験薬との因果関係なし 敗血症：治験薬との因果関係なし 心肺停止：治験薬との因果関係なし
	治験依頼者の見解	イレウス：治験薬との因果関係なし 肺感染：治験薬との因果関係なし 菌血症：治験薬との因果関係なし 敗血症：治験薬との因果関係なし 心肺停止：治験薬との因果関係なし
	病歴	サイトメガロウイルス感染、呼吸困難、移植片対宿主病、下痢
	併用薬	omeprazole, lansoprazole, ganciclovir, metronidazole, prednisolone, filgrastim, albumin normal human serum, furosemide, captopril, mycophenolate mofetil,

2.7.6 付録（重篤な有害事象が発現した症例の叙述）

		doxazosin, sulfamethoxazole/trimethoprim, salbutamol/ipratropium, ursodeoxycholic acid, ciclosporin, hydrochlorothiazide/lisinopril, heparin, paracetamol, midazolam, diltiazem, doxazosin, amlodipine, fentanyl, immunoglobulins, metoprolol, erythromycin, metoclopramide
--	--	---