CTD 第 2 部
2.2 緒言

MSD 株式会社

目次

頁
略号及び用語の定義.....2
2.2　緒言.....3

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
EU	European Union	欧州連合
GVHD	Graft versus host disease	移植片対宿主病
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
MK-5592、SCH56592	Posaconazole	ポサコナゾール

Confidential

2.2　緒言

真菌が起こす感染症を真菌症といい、主病巣が形成される局所解剖学的部位に基づいて、表在性真菌症、深在性真菌症又は深部皮膚真菌症に大別される[資料5.4: 001]。深在性真菌症は侵襲性真菌症とも呼ばれ、血液疾患領域、呼吸器内科領域及び外科・救急・集中治療領域をはじめ、幅広い領域の患者にみられる臓器又は全身性の感染症であり、早期診断・早期治療が求められる重篤な疾患である。代表的な原因真菌に *Aspergillus* 属、*Candida* 属、*Cryptococcus* 属及びムーコル目などがある。また、本邦での頻度は少ないものの、*Fusarium* 属及び *Coccidioides* 属による感染症も知られている[資料5.4: 002]。深在性真菌症を引き起こすリスク因子としては、好中球減少、同種造血幹細胞移植（HSCT）、ステロイド投与、免疫抑制薬投与、中心静脈カテーテル留置、カンジダの定着、広域抗菌薬投与、陳旧性肺結核や間質性肺炎等の肺構造の器質的変化、HIV 感染、高齢など多数がある[資料5.4: 002]。

深在性真菌症は診断が容易ではなく、発症すると予後が不良であるため、血液疾患領域では深在性真菌症の発症割合と、その後の深在性真菌症による死亡割合を減少させるために抗真菌薬が予防投与されている[資料5.4: 002]。海外の主要なガイドラインでは、急性白血病や骨髄異形成症候群の寛解導入療法、同種 HSCT では抗真菌薬の予防投与が推奨されており[資料5.4: 002]、本邦のガイドラインでも同種 HSCT 後の抗真菌薬の予防投与が推奨されている[資料5.4: 003]。

また、深在性真菌症を発症すると急速に進行して重篤化し、抗真菌治療薬が奏効しない例も多いことから[資料5.4: 004]、確定診断まで待たずに経験的治療（Empiric therapy）や、先制攻撃的治療（Preemptive therapy）又は推定治療（Presumptive therapy）を行うことが重要となる[資料5.4: 004] [資料5.4: 005]。

深在性真菌症の治療には一般的に抗真菌治療薬が投与される。また、抗真菌治療薬が奏効しない一部の深在性真菌症の病型に対しては、病巣切除やデブリードマンなどの外科的療法が併用されることがある[資料5.4: 006]。しかし、増加傾向が注目されているムーコル症や、発症頻度は低いものの注意が必要な真菌感染症であるフサリウム症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫では治療の選択肢が限られている。

ポサコナゾール（SCH56592、MK-5592）は、Schering-Plough Corporation［現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)］により創製、開発された、幅広い抗真菌スペクトルを有するアゾール系抗真菌薬であり、アムホテリシン B、フルコナゾール、ボリコナゾール又はイトラコナゾールに耐性の株を含む各種酵母様真菌及び糸状菌に対して抗真菌作用を示す。

ポサコナゾールは、これまでに種々の製剤を用いて開発が進められ、その広範な非臨床試験及び臨床試験データに基づき、多くの国や地域で3種類の製剤（経口懸濁液、新錠剤及び静注用溶液）が侵襲性真菌症に対する予防及び治療を適応症として承認され、製造販売されている。

また、米国及び EU のガイドラインでは、白血病患者における導入化学療法時、同種 HSCT 患者の移植片対宿主病（GVHD）期及びアスペルギルス等の糸状菌感染のリスクが高い患者におけ

C Confidential

る予防投与、並びに侵襲性真菌症の治療においてポサコナゾールの使用が推奨されている。

本邦でのポサコナゾールの開発は、経口懸濁液では満たされなかった医療ニーズに対応した新錠剤（食事の摂取に関係なく十分な曝露量を確保できる）及び静注用溶液（経口投与が困難な患者に対しても投与を可能とする）について進めることとした。日本人健康被験者を対象とした新錠剤及び静注用溶液の第Ⅰ相試験（P067試験）において薬物動態及び安全性を確認した後、日本人の深在性真菌症治療におけるポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の有効性、安全性及び薬物動態を評価する国内第Ⅲ相試験（P101試験）を、海外と同様の用法・用量に設定して実施した。

その結果、P101試験に参加した日本人の深在性真菌症患者で、海外での新錠剤及び静注用溶液の開発時に設定したポサコナゾールの有効性の目標曝露量を達成することが確認された。また、診断が極めて困難であり、その治療選択肢が腎毒性などの副作用が強いために十分な量を投与できないことも多いアムホテリシンB製剤しかないムーコル症の治療において、良好な治療効果を示した。

なお、輸入真菌症であるコクシジオイデス症は海外分離株の感受性データしかないが、フサリウム症、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌のポサコナゾールに対する感受性に国内外で差が認められず[2.7.3.3.2.1.1 項]、発現頻度が低いこれらの真菌症に関して海外有効性データを使用する際の条件をいずれも満たしており[2.7.3.3.2.1 項]、非日本人の真菌症患者で認められたポサコナゾールの治療効果と同様の効果が日本人の真菌症患者でも認められると考えられた。

また、上記の原因真菌に加えて、深在性真菌症のハイリスク患者での分離頻度が最も高い、*Aspergillus* 属、*Candida* 属の臨床分離株の感受性についても、国内外で明らかな差がないことが確認されている。

さらに、日本人の深在性真菌症のハイリスク患者での予防試験は実施していないが、日本人の深在性真菌症のハイリスク患者でのポサコナゾールの曝露量（C_{avg}）は非日本人のハイリスク患者と類似した分布を示すと予測され、日本人のハイリスク患者でも非日本人のハイリスク患者と同様の予防効果を示すと考えられた。

国内外のエビデンスから、造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防、並びにムーコル症、フサリウム症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫の治療におけるポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の良好な有効性及び安全性が確認されたことから、これらの適応症について製造販売承認申請をすることとした。

C Confidential