CTD 第 2 部
2.5 臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 4
図一覧 6
略号及び用語の定義 7
2.5　臨床に関する概括評価 9
2.5.1　製品開発の根拠 9
2.5.1.1　薬理学的分類 9
2.5.1.2　目標適応症及びその臨床的背景 9
2.5.1.2.1　目標適応症 9
2.5.1.2.2　真菌症の病態、疫学及び診断 9
2.5.1.2.3　現行の治療（深在性真菌症の予防） 14
2.5.1.2.4　現行の治療（深在性真菌症の治療） 18
2.5.1.3　ポサコナゾールの開発意義 24
2.5.1.4　臨床開発計画 25
2.5.1.4.1　臨床開発計画の概要 25
2.5.1.4.1.1　海外の開発・承認状況 25
2.5.1.4.1.1.1　経口懸濁液の開発・承認状況 26
2.5.1.4.1.1.2　新錠剤・静注用溶液の開発・承認状況 26
2.5.1.4.1.2　国内の開発 27
2.5.1.4.1.2.1　国内第III相試験 28
2.5.1.4.1.2.2　海外データの利用可能性 28
2.5.1.4.2　規制当局によるガイダンス及び助言 29
2.5.1.4.2.1　本邦規制当局（PMDA）の助言 29
2.5.1.4.3　臨床データパッケージ 31
2.5.1.5　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守 36
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 37
2.5.2.1　製剤開発 37
2.5.2.1.1　新錠剤 37
2.5.2.1.2　静注用溶液 38
2.5.2.2　バイオアベイラビリティ 38
2.5.2.3　食事の影響 39
2.5.2.4　胃内 pH 及び消化管運動に影響する薬剤との薬物相互作用 39
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 40
2.5.3.1　臨床薬理試験に関する概括評価 40
2.5.3.2　薬物動態プロファイル 41

Confidential

2.5.3.3　内因性要因及び特別集団 42
2.5.3.4　外因性要因及び薬物相互作用 44
2.5.3.4.1　ポサコナゾールに対する併用薬の影響 45
2.5.3.4.2　併用薬に対するポサコナゾールの影響 46
2.5.3.5　予防及び治療時の目標曝露量及び推奨用量 46
2.5.4　有効性の概括評価 48
2.5.4.1　有効性評価 48
2.5.4.2　国内及び海外における主要真菌の臨床分離株の薬剤感受性 49
2.5.4.3　深在性真菌症の予防（造血幹細胞移植患者及び好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者） 51
2.5.4.4　真菌症の治療 56
2.5.4.4.1　フサリウム症の治療 [2.7.3.3.2.3.2 項] 58
2.5.4.4.2　ムーコル症の治療 [2.7.3.3.2.3.3 項] 59
2.5.4.4.3　コクシジオイデス症の治療 [2.7.3.3.2.3.5 項] 60
2.5.4.4.4　クロモブラストミコーシス及び菌腫の治療 [2.7.3.3.2.3.4 項] 60
2.5.4.4.5　真菌症の治療効果のまとめ 61
2.5.5　安全性の概括評価 62
2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験 62
2.5.5.2　有害事象 66
2.5.5.2.1　経口懸濁液を投与した第III相試験（C/I98-316及び P01899試験）（非日本人） 68
2.5.5.2.2　新錠剤を投与した後期第I相／第III相試験（P05615試験）（非日本人） 69
2.5.5.2.3　静注用溶液を投与した後期第I相／第III相試験（P05520試験）（非日本人） 70
2.5.5.2.4　経口懸濁液を投与した第II相試験（P01893試験）及び第III相試験（P00041試験）（非日本人） 71
2.5.5.2.5　新錠剤及び静注用溶液を投与した第III相試験（P101試験）（日本人） 72
2.5.5.3　特に注目した有害事象 74
2.5.5.4　注射剤の安全性 76
2.5.5.4.1　注入部位に関連する有害事象 76
2.5.5.4.2　SBECD に懸念される有害事象 77
2.5.5.5　臨床検査値 78
2.5.5.6　バイタルサイン、心電図検査、その他の安全性観察項目 82
2.5.5.6.1　バイタルサイン 82
2.5.5.6.2　心電図検査 82
2.5.5.6.3　ポサコナゾール投与時の副腎皮質刺激ホルモン及びカルシウム恒常性への影響 84

Confidential

2.5.5.6.4　ポサコナゾール投与時の血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象 85
2.5.5.6.5　日本人での有害事象による投与中止の割合 86
2.5.5.7　曝露量と安全性 87
2.5.5.8　内因性要因 88
2.5.5.9　低体重高齢者における安全性プロファイル 89
2.5.5.10　薬物相互作用 90
2.5.5.11　妊娠及び授乳時の使用 91
2.5.5.12　過量投与 91
2.5.5.13　世界における市販後の使用経験 91
2.5.5.14　総括 92
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 93
2.5.6.1　治療の背景 93
2.5.6.1.1　疾患又は症状 93
2.5.6.1.2　現行の治療 93
2.5.6.2　ベネフィット 93
2.5.6.3　リスク 95
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 99
2.5.6.5　補遺 100
2.5.7　参考文献 101

Confidential

表一覧

頁

表 2.5.1-1　国内外の主な真菌症予防ガイドラインの比較 15
表 2.5.1-2　本邦で承認されている抗真菌薬の予防投与の効能・効果 18
表 2.5.1-3　フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、又はクロモブラストミコーシス及び菌腫の適応が本邦で承認されている抗真菌薬の治療適応症の効能・効果 20
表 2.5.1-4　国内外のフサリウム症の主な治療ガイドラインの比較 21
表 2.5.1-5　国内外のムーコル症の主な治療ガイドラインの比較 22
表 2.5.1-6　国内外のコクシジオイデス症の主な治療ガイドラインの比較 23
表 2.5.1-7　国内外のクロモブラストミコーシス及び菌腫の主な治療ガイドラインの比較 24
表 2.5.1-8　製造販売承認申請の臨床データパッケージ（評価資料） 33
表 2.5.1-9　製造販売承認申請の臨床データパッケージ（参考資料） 34
表 2.5.3-1　予定臨床推奨用法・用量で市販予定の新錠剤及び静注用溶液を投与した際の28日目（定常状態）のポサコナゾールの曝露量の比較 42
表 2.5.3-2　併用による薬物動態への影響 45
表 2.5.3-3　日本人治療患者及び日本人予防患者にポサコナゾールを P101試験の検討用法・用量で28日間投与した際のシミュレーションで得られた C_{avg} 及び C_{min} の要約 47
表 2.5.4-1　ポサコナゾールの有効性を評価した臨床試験（深在性真菌症の予防、真菌症の治療） 49
表 2.5.4-2　有効性の評価期間（P01899試験、C/I98-316試験） 52
表 2.5.4-3　侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率 （All Randomized Subjects）（P01899試験、C/I98-316試験） 53
表 2.5.4-4　治験薬投与65日後の生存率及び治験薬投与期間における侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率 （P01899試験、C/I98-316試験、P05615試験 300 mg コホート、P05520試験300 mg コホート） 55
表 2.5.4-5　フサリウム症、ムーコル症、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の有効性評価の要約 ［P02952試験（P00041/P02387試験）、P101試験、P01893試験、P02095試験、C/I97-280試験］ 57
表 2.5.5-1　安全性を評価した臨床試験（患者対象）の内訳 63
表 2.5.5-2　治験薬の用法・用量 64
表 2.5.5-3　有害事象の要約 67
表 2.5.5-4　投与開始1ヵ月間に発現した有害事象の要約（ポサコナゾール群） 87

Confidential

表 2.5.5-5　体重･年齢別の有害事象の要約 ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の治療試験（P101試験）（コホート1及び2併合） ポサコナゾール群（ASaT） 90

Confidential

図一覧

頁

図 2.5.3-1　日本人治療患者、日本人予防患者及び非日本人予防患者間での C_{avg} の比較.....44
図 2.5.4-1　死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線： 無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）（All Randomized Subjects）（P01899試験） 54

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
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
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
AMPH-B	Amphotericin B	アムホテリシン B
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATS	American Thoracic Society	米国胸部学会
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	Area under the concentration-time curve from 0 to time of last quantifiable concentration	投与後0時間から最終測定可能時点までの濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCS	Biopharmaceutics classification system	生物薬剤学分類システム
BID	bis in die (twice daily)	1日2回
CAC	Clinical Adjudication Committee	臨床判定委員会
Caco-2	Human colon adenocarcinoma	ヒト大腸癌由来
C_{avg}	Average concentration	平均濃度
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
C_{min}	Minimum concentration	最低濃度
CPFG	Caspofungin	カスポファンギン
CT	Computerized tomography	コンピューター断層撮影
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
CYP51	Lanosterol 14 alpha-demethylase	ラノステロール14α-脱メチル酵素
DRC	Data Review Committee	データレビュー委員会
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia	欧州白血病感染症会議
ECMM	European Confederation of Medical Mycology	欧州医真菌会議
EORTC-MSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group	－
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
ESCMID	European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases	欧州臨床微生物学会
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	－
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLCZ	Fluconazole	フルコナゾール
(F-)FLCZ	Fosfluconazole	ホスフルコナゾール
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
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
HUS	Haemolytic uraemic syndrome	溶血性尿毒症症候群
IDSA	Infectious Diseases Society of America	米国感染症学会
ITCZ	Itraconazole	イトラコナゾール
ITT	Intent-to-Treat	－
JAID/JSC	Japanese Association for Infectious Disease/ Japanese Society of Chemotherapy	日本感染症学会／日本化学療法学会
JANIS	Japan nosocomial infections surveillance	厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業
L-AMB	Liposomal Amphotericin B	アムホテリシン B リポソーム製剤

Confidential

略号	定義	
LLT	Lower level term	下層語
MCFG	Micafungin	ミカファンギン
MK-5592	Posaconazole	ポサコナゾール
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC_{90}	Minimum inhibitory concentration 90	90%以上の株の発育を阻止する濃度
MITT	Modified Intent-to-Treat	－
OS	Oral Suspension	経口懸濁液
P_{app}	Apparent permeability coefficient	膜透過性
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（機構）
POS	Posaconazole	ポサコナゾール
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred term	基本語
QD	quaque die (once daily)	1日1回
QID	quarter in die (four times daily)	1日4回
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 補正法により心拍数で補正した QT 間隔
rIFI	Refractory invasive fungal infection	難治性侵襲性真菌症
SBECD	Betadex sulfobutyl ether sodium	スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム
SCH56592	Posaconazole	ポサコナゾール
TAC	Tacrolimus	タクロリムス
TDM	Therapeutic drug monitoring	治療薬物モニタリング
TID	ter in die (three times daily)	1日3回
TRANSNET	Transplant Associated Infection Surveillance Network	移植関連感染症監視ネットワーク
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
ULN	Upper limit of normal	基準値上限
VRCZ	Voriconazole	ボリコナゾール

ポサコナゾールの血中薬物動態パラメータは血漿中パラメータを表す。

Confidential

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

ポサコナゾール（SCH56592又は MK-5592）は、Schering-Plough Corporation［現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.(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る。ポサコナゾールは、他のアゾール系抗真菌薬と同様に、真菌細胞の細胞膜を構成するエルゴステロールの生合成に必須の酵素であるラノステロール14α-脱メチル酵素（CYP51）を阻害する。臨床的に重要な国内外の糸状菌及び酵母様真菌の各種臨床分離株、約19000株に対する *in vitro* 抗真菌作用の検討では、ポサコナゾールはボリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール又はアムホテリシン B と比較して、*Aspergillus* 属（*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. niger*、*A. terreus* 等）、*Fusarium* 属、ムーコル目（*Mucor* 属、*Rhizopus* 属、*Cunninghamella* 属、*Rhizomucor* 属、*Lichtheimia* 属、*Apophysomyces* 属、*Saksenaea* 属、*Cokeromyces* 属）、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌（*Fonsecaea* 属、*Scedosporium* 属、*Pseudallescheria* 属、*Exophiala* 属、*Phialophora* 属、*Cladosporium* 属、*Cladophialophora* 属、*Alternaria* 属、*Bipolaris* 属、*Aspergillus nidulans* 等）、二形性真菌（*Histoplasma* 属、*Blastomyces* 属、*Coccidioides* 属、*Paracoccidioides* 属、*Penicillium marneffei*、*Sporothrix* 属）、皮膚糸状菌（*Trichophyton* 属、*Microsporum* 属等）、*Candida* 属（*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. guilliermondii*、*C. dubliniensis* 等）及び *Cryptococcus neoformans* の大部分に対して優れた抗真菌作用を示した。また、各種抗真菌薬に耐性又は低感受性の *A. fumigatus* 又は *Candida* 属に対してポサコナゾールは優れた抗真菌作用を示した。さらに、各種感染動物モデルを用いた抗真菌作用の検討では、ポサコナゾールの治療又は予防投与により、*Aspergillus* 属、*Fusarium solani*、ムーコル目（*Mucor* 属）、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因菌（*Fonsecaea pedrosoi*、*Exophiala dermatitidis*、*Pseudallescheria boydii*）、二形性真菌（*C. immitis*）、*Candida* 属及び *Cr. neoformans* による感染症に対して良好な抗真菌作用が確認された[2.6.2 項]。

2.5.1.2　目標適応症及びその臨床的背景

2.5.1.2.1　目標適応症

本剤の効能・効果（案）は以下のとおり設定した。

<u>効能・効果（案）</u>

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
下記の真菌症の治療

フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫

2.5.1.2.2　真菌症の病態、疫学及び診断

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

Confidential

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。表在性真菌症では、感染が皮膚の表層（表皮、特にその角層）、爪、毛髪又は皮膚に隣接する扁平上皮粘膜（口腔や膣）の表層に留まるのに対し、深在性真菌症では感染が臓器あるいは全身に及び、また深部皮膚真菌症では真菌が皮膚の深部や皮下組織に侵入する[資料5.4: 001]。

深在性真菌症の病態及び疫学

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。本邦でみられる深在性真菌症の多くは様々なリスク因子をもつ易感染患者に日和見感染として続発して発症する[資料5.4: 004]。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、高齢など多数ある[資料5.4: 002]。近年、移植医療の進歩によりこれまで HSCT の適応とならなかった高齢者やリスクの高い患者などでも HSCT が実施されるようになったことから、真菌感染症のリスクは益々多様化し、複雑化している[資料5.4: 003][資料5.4: 011]。

深在性真菌症の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。深在性真菌症の病態は真菌の種類や宿主の感染防御能によって異なるが、血液疾患領域の好中球減少患者で発症頻度の高い侵襲性アスペルギルス症では肺が感染症の好発部位であり、広域抗菌薬不応性の発熱に加え、咳嗽、胸痛、胸部 CT 画像で halo sign、air crescent sign、浸潤影等を認めることがあり、臨床経過が良い場合でも最低6～12週間の治療が推奨される重症感染症である。また、ムーコル症は、症状や所見がアスペルギルス症と類似しているが、急速に悪化して死亡する場合や生前診断が困難な場合も多い重篤な感染症である[資料5.4: 002]。

米国の23の移植施設のネットワークである TRANSNET（Transplant Associated Infection Surveillance Network）が行った調査によると、2001～2005年にネットワーク参加施設で初回 HSCT を受けた患者16,200例のうち639例で718件の深在性真菌症が報告された。内訳としては、侵襲性アスペルギルス症及び侵襲性カンジダ血症がそれぞれ41.9%（301/718件）及び30.2%（217/718件）と大半を占め、ムーコル症及びフサリウム症はそれぞれが9.2%（66/718件）及び3.1%（22/718件）と少なかった[資料5.4: 012]。

深在性真菌症の発生動向を明確に示す本邦での疫学的研究は少ないが、2016年の厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）では、血液検体より分離された真菌では *Candida albicans* が最も多く、全体の1.7%を占めていた[資料5.4: 013]。病理剖検報告に基づく報告では、2009年の剖検例の4.6%（633/13,787例）が真菌感染を伴っており、このうち58.1%（368/633）が重篤例であった[資料5.4: 014]。単一真菌による主な感染例では、*Aspergillus* 属49.0%（299/610例）、*Candida* 属30.2%（184/610例）、*Cryptococcus* 属5.7%（35/610例）及びムーコル目3.6%（22/610例）の順に頻度が高かったが、重篤例の割合はムーコル目が77.3%（17/22例）と最多であり、この傾向は、

Confidential

1989～2009年でほぼ同様であった[資料5.4: 014]。また、白血病死に占める深在性真菌症罹患者数の推計では、真菌感染の頻度はさらに高く、2005年には真菌症罹患率は20.9%（183/875例）であった。原因菌の内訳は、*Aspergillus* 属52.5%（96/183例）、*Candida* 属14.2%（26/183例）、ムーコル目12.0%（22/183例）の順に頻度が高かった。重篤例の割合は63.9%（117/183例）であり、ムーコル目が81.8%（18/22例）と最多であった[資料5.4: 015]。このように、発現頻度は低いものの重症感染症を引き起こすムーコル目であるが、本邦で血液内科を有する60施設から回答が得られたアンケート調査では、ムーコル症の経験が1993～2010年で合計28例あったが、2006年以降がそのうちの約70%を占めており、過去5年間の増加が際立っているとの報告もある[資料5.4: 016]。既存の治療法に無効又は不耐容を示す症例があることも報告されており[資料5.4: 017]、国内ガイドラインではボリコナゾール、カスポファンギン又はミカファンギン投与時のブレイクスルー真菌症としても注意が必要とされている[資料5.4: 002]。

本邦におけるフサリウム症及びコクシジオイデス症の疫学データは限られているが、フサリウム症について、2017年に報告された本邦疫学調査によると、1998～2015年に28都道府県の病院の患者から得られた *Fusarium* 分離株は73株（侵襲性フサリウム症36例、表在性フサリウム症37例より分離）のみであった[資料5.4: 018]。また、2001年に本邦63施設で HSCT を受けた症例の4.0%（37/935例）が深在性真菌症を発症したが、フサリウム症0.1%（1/935例）、ムーコル症0.1%（1/935例）であった[資料5.4: 019]。同様に、2006年1月～2008年12月に北海道22施設で実施された調査では、血液悪性腫瘍患者2,821例（うち597例が HSCT を受けていた）の1.3%（38/2,821例）が侵襲性真菌症を発症したが、フサリウム症0%（0/2,821例）、ムーコル症0.2%（6/2,821例）であった[資料5.4: 020]。このように、フサリウム症は発症頻度の極めて低い真菌症であるが、国内ガイドラインでは、近年の *Fusarium* 属による全身感染症の増加傾向に着目しており、発症後の死亡率は高く、軽快しても再発することが多い疾患であるため、注意が必要な感染症と考えられる[資料5.4: 002]。コクシジオイデス症は、原則として本邦に生息しない真菌による感染症であり、海外への渡航者が流行地で感染するなどして日本で発病がみられる輸入真菌症とも呼ばれている。原因菌である *Coccidioides* 属は感染力が強く、病原性も高いため、本邦で真菌症としては唯一の感染症法対象疾患（四類感染症）に指定されている[資料5.4: 002]。2014年8月までに本邦で報告されたコクシジオイデス症患者は累計74例のみとなっており、本邦では発症頻度の極めて低い真菌症であるが、1991～1995年の期間以降、増加傾向を示していることから、注意が必要な感染症と考えられる[資料5.4: 021]。

<u>深部皮膚真菌症の病態及び疫学</u>

深部皮膚真菌症は、土壌中や植物表面に生息する特定の真菌が、皮膚の穿刺又は創傷を介して偶発的に生体組織内へ侵入することによって引き起こされる感染症である。病巣は主に真菌の侵入部位の真皮・皮下組織及び周辺の筋膜や骨に限局するが、原因菌によっては全身感染に進展し、致死的転帰に至ることがある。スポロトリコーシス、黒色真菌感染症及び菌腫が主要な疾患である。黒色真菌感染症は、組織内の菌形態の違いによって、クロモブラストミコーシス（クロモミコーシス、黒色酵母菌症）とフェオヒフォミコーシス（黒色菌糸症）に分類される。いずれの疾

Confidential

患も熱帯地域に多発し、国内ではスポロトリコーシス以外の疾患の発生率は低く、特に菌腫はまれにしかみられない[資料5.4: 001]。クロモブラストミコーシスの原因菌は、本邦では *Fonsecaea pedrosoi*、*Phialophora verrucosa* 及び *Exophiala* (*Wangiella*) *dermatitidis* がみられ、海外では *Cladophialophora bantiana* (*Cladosporium carrionii*)、*Fonsecaea compacta*、*Rhinocladiella aquaspersa*、*Exophiala spinifera*、*Phaeosclera dermatioides* 等がみられる。また、真菌性の菌腫の原因菌は、黒色真菌である *Exophiala jeanselmei*、*Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*)、*Madurella mycetomatis*、*Madurella grisea* 等、さらに非黒色真菌である *Acremonium* 属、*Leptosphaeria senegalensis* 等がある[資料5.4: 022]。

本邦におけるクロモブラストミコーシス及び菌腫の疫学データは限られているが、発症頻度の極めて低い真菌症と考えられる。本邦で報告された黒色真菌感染症は1955～1981年に296例、1982～2004年に240例のみが確認されており、後者の期間におけるクロモブラストミコーシス：フェオヒフォミコーシスの比は5.3：1と報告されている[資料5.4: 023]。黒色真菌感染症全体の報告頻度でも、本邦では年間10例程度であり、上述のとおり、病理剖検例のみから報告されたムーコル症（年間22例）の半数未満であるため、クロモブラストミコーシスは発症頻度の極めて低い真菌症であるといえる。真菌性の菌腫の報告はさらに少なく、1940年代まで遡った本邦での報告症例は海外出身者を含めてもわずか10例程度であり[資料5.4: 024] [資料5.4: 025] [資料5.4: 026] [資料5.4: 027] [資料5.4: 028] [資料5.4: 029]、発症頻度の極めて低い真菌症である。

<u>真菌症の診断</u>

本邦（深在性真菌症の診断・治療ガイドライン及び日本皮膚科学会ガイドライン）及び海外［米国胸部学会（ATS）、欧州臨床微生物学会（ESCMID）及び欧州医真菌会議（ECMM）、欧州白血病感染症会議（ECIL）並びに米国感染症学会（IDSA）］の公式ステートメント又は各種ガイドラインにて推奨されている診断方法・診断基準について、真菌症ごとに以下に示す。複数の診断方法が推奨されている場合は、推奨度が高いものについて、主な診断方法として記載した。病原性が強い一部の真菌（コクシジオイデス）を除き、いずれの真菌症においても確定診断法（培養、鏡検又は病理組織学的検査）による真菌の同定を診断の基本としており、本邦及び海外のガイドラインで推奨されている診断方法・診断基準に概して大きな違いはないと考えられる。

フサリウム症

・ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン [資料5.4: 002]

確定診断法には培養検査が診断に用いられる。血管侵襲性があり真菌血症の頻度が40%～50%と高いため、特に血液培養で糸状菌を検出した場合にはフサリウム症を疑うべきとされている。画像検査や病理組織学的検査も用いられるが、アスペルギルス症との鑑別が必要である。

・ ESCMID/ECMM [資料5.4: 035]

直接鏡検、培養検査、病理組織学的検査及び画像診断（CT 検査）が有用とされている。フサリウム属と他の糸状菌との鑑別が病理組織学的に困難であることから、特に培養検査が重要とされている。

Confidential

・ ATS [資料5.4: 066]

気道検体の培養は種々の真菌が同定されることに留意する必要がある。これらの真菌の重要性を決定するために、正確な真菌同定及び除外診断のための精密検査が必要であり、時には感染症専門医への照会も必要である。

ムーコル症

・ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン[資料5.4: 002]

直接鏡検及び病理組織学的診断が診断に用いられ、培養検査は通常あまり有用ではない。画像診断も有用な診断法として用いられる。

・ ECIL [資料5.4: 037]

直接鏡検、培養検査及び病理組織学的検査を用いて診断される。画像診断（CT 検査）は有用であるものの、確定診断には至らない。

・ ATS [資料5.4: 066]

気道検体の培養は種々の真菌が同定されることに留意する必要がある。これらの真菌の重要性を決定するために、正確な真菌同定及び除外診断のための精密検査が必要であり、時には感染症専門医への照会も必要である。

コクシジオイデス症

・ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン[資料5.4: 002]

血清抗体・抗原価測定が有用とされている。病理組織学的検査にて特徴的な様々な成長段階の球状体を検出することも診断の根拠となる。コクシジオイデス髄膜炎を含む播種性コクシジオイデス症では抗原陽性率が高く、その他のコクシジオイデス症では抗体陽性となる。極めて危険度の高い菌であり、一般医療機関での培養検査は行うべきではなく、流行地域への渡航歴・滞在歴を含めた詳細な病歴聴取が有力な診断への手掛かりとなる。

・ IDSA [資料5.4: 038]

血清検査が有用とされており、抗コクシジオイデス抗体の測定によって診断される。また、培養検査及び病理組織学的検査も診断方法として推奨されている。コクシジオイデス髄膜炎については抗原検査も有用である。

クロモブラストミコーシス、菌腫

・ 日本皮膚科学会[資料5.4: 039]

培養検査、病理組織学的検査（直接鏡検を含む）によって診断される。通常は、痂皮の直接鏡検によって、褐色の真菌要素が見つかることが多く、膿瘍を形成している場合は、膿瘍のスメアーに褐色の真菌要素が見つかることで、黒色真菌感染症と診断できることがある。本ガイドラインでは、黒色真菌によって発症するクロモブラストミコーシス、フェオヒフォミコーシス、一部の菌腫、（手掌）黒（色）癬、黒色砂毛、アルテリナリア症も含め、広義の黒色真菌感染症として、紹介されている。

Confidential

・ ESCMID/ECMM [資料5.4: 040]

直接鏡検、病理組織学的検査及び培養検査によって診断される。本ガイドラインでは、本邦と同様、黒色真菌症（クロモブラストミコーシス、菌腫を含む）として診断方法が紹介されており、原因真菌及び病型によって、次のとおり診断される。クロモブラストミコーシスは、組織片、膿又掻把物中に muriform cell 又は sclerotic body の存在する黒色真菌を原因真菌とする慢性皮下感染症である。菌腫（真菌性菌腫）は皮膚及び皮下組織、筋膜及び骨に限局する局所感染症である。病変は膿瘍、肉芽腫及び顆粒を排出する膿瘻孔から構成される。

2.5.1.2.3　現行の治療（深在性真菌症の予防）

血液疾患領域での深在性真菌症は確定診断が困難な場合が多く、さらに発症した場合の予後は不良で死亡率は高く、特に同種 HSCT では約60%～90%に達するとの報告もある[資料5.4: 030][資料5.4: 031]。血液疾患領域では深在性真菌症の発症率と、その後の深在性真菌症による死亡率を減少させるために抗真菌薬が予防的に投与されている[資料5.4: 002]。国内外の真菌症予防の主なガイドラインの比較を[表 2.5.1-1]に示す。国内外の真菌症予防の主なガイドラインでは、患者の真菌症発症リスクに基づいて、抗真菌薬を使い分けることが推奨されており、推奨されている薬剤はおおむね同様であるため、国内外の真菌症予防の方法は類似していると考えられる。現在、本邦で深在性真菌症の予防の適応を有する薬剤は、ミカファンギン、フルコナゾール、ボリコナゾール及びイトラコナゾール内用液のみである[表 2.5.1-2]。このうちミカファンギン、フルコナゾール及びボリコナゾールの適応は、HSCT 患者に限定されており、深在性真菌症発症の高リスク因子である急性骨髄性白血病（AML）や骨髄異形成症候群（MDS）に対する導入化学療法時の予防投与については適応を有していない。また、イトラコナゾール内用液は、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者及び HSCT 患者に幅広く使用できるが、その適応は経口投与のみに限定されており、患者間における血中濃度のばらつきが大きいことや、*A. fumigatus* の耐性化が問題とされている[資料5.4: 003]。なお、米国及び欧州連合（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いて、ポサコナゾールが推奨されているのに対し、本邦では同薬剤が承認されておらず、現在利用できない状況である。このように、本邦では、血液疾患領域における深在性真菌症の発症を予防するための選択肢は現在も限られており、本邦においてもポサコナゾールが有用な選択肢になることが期待される。

Confidential

表 2.5.1-1　　国内外の主な真菌症予防ガイドラインの比較

国内：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（2014年）[資料5.4: 002]	米国：米国感染症学会（IDSA）他による HSCT 後の感染症予防ガイドライン（2009年）[資料5.4: 032]	米国：米国感染症学会（IDSA）による好中球減少の認められる悪性腫瘍患者での抗微生物薬使用に関するガイドライン（2010年）[資料5.4: 033]	EU：欧州臨床微生物学会（ESCMID）、欧州医真菌会議（ECMM）、欧州呼吸器学会（ERS）によるアスペルギルス症の診断及びマネジメントガイドライン（2017年）[資料5.4: 034]
一次予防（真菌感染症の既往のない患者の予防） カンジダ対策 ・ (F-)FLCZ 100～400 mg/回 1日1回経口又は静脈内投与［AI］ ・ ITCZ（内用液）200～400 mg/回 1日1回経口投与又は200 mg/回 1日1回点滴静注（loading dose：200 mg/回 1日2回点滴静注を2日間）［AI］ ・ MCFG 50 mg/回 1日1回点滴静注［AI：HSCT 例］ アスペルギルス対策（アスペルギルス症の高リスク症例に対して） ・ ITCZ（内用液）200～400 mg/回 1日1回経口投与又は200 mg/日 1日1回点滴静注（loading dose：200 mg/回 1日2回点滴静注を2日間）［AII］ ・ VRCZ 150～200 mg/回（loading dose：初日のみ 300 mg/回）1日2回経口投与又は4 mg/kg/回（loading dose：初日のみ6 mg/kg/回）1日2回点滴静注［AI：HSCT 例］ ・ MCFG 50 mg/回 1日1回点滴静注［AI：HSCT 例］ 二次予防（真菌感染症の既往のある患者の予防で各真菌感染症の治療に準ずる） ・ (F-)FLCZ 200～400 mg/回 1日1回経口又は静脈内投与（*C.albicans* や	真菌感染症のリスクが標準的な患者 予防投与の対象となる患者：a) 同種 HSCT 患者；又は b) 自家 HSCT 患者で強力な移植前処置、移植片操作又はプリン類似体の投与を最近受けたことにより、持続性好中球減少症及び粘膜障害がある又は予想される場合 注：移植前処置の開始時（又は、後期世代のアゾールでは移植日）から生着（HSCT 後約30日）又は好中球絶対数が1000 cells/mm^{3}を超過後7日まで予防投与する。 第一選択（成人／青年期）： FLCZ 400 mg を1日1回経口又は静脈内投与［AI］ 代替薬（成人／青年期）： FLCZ 200 mg を1日1回経口又は静脈内投与［BI］、ITCZ 内用液200 mg を1日2回経口投与［CI］、MCFG 50 mg を1日1回静脈内投与［BI］、VRCZ 4 mg/kg を1日2回静注又は200 mg を1日2回経口投与［BI］、POS 200 mg を1日3回経口投与［BI］。 糸状菌又は FLCZ 耐性 *Candida* 属による感染症の高リスク患者 持続性好中球減少症のある場合： 第一選択：MCFG 50 mg を1日1回静脈内投与［BI］	高リスク患者 ・ 次のような侵襲性カンジダ感染のリスクが高い患者ではカンジダ感染に対する予防投与が推奨される［AI］：同種 HSCT 又は急性白血病に対して強力な寛解導入療法又は救済化学療法を受けている。 FLCZ、ITCZ、VRCZ、POS、MCFG、CPFG はすべて許容できる選択肢である。 ・ 予防投与しない場合の侵襲性アスペルギルス症のリスクが大きい、AML 又は MDS に対して強力な化学療法を受けている13歳以上の選択された患者では、侵襲性アスペルギルス感染に対する POS での予防を考慮すべきである［BI］。 ・ 生着前の同種又は自家移植患者におけるアスペルギルス感染の予防が有効であることは示されていない。しかし、侵襲性アスペルギルス症の既往［AIII］、少なくとも2週間の持続性好中球減少期間が予測される［CIII］、又は HSCT の直前に好中球減少症の期間が持続する［CIII］患者では、抗糸状菌活性のある薬剤が推奨される。 低リスク患者 ・ 予測される好中球減少症の期間が7日未満の患者では、抗真菌薬の予	＜侵襲性アスペルギルス症の発現率低下を目的とした一次予防＞ 持続する高度の好中球減少症を伴う AML 等の血液疾患 ・ AML/MDS の導入期に POS 経口懸濁液200 mg を1日3回又は錠剤300 mg を1日1回［AI］ ・ AML に L-AMB 12.5 mg を週2回吸入＋FLCZ［BI］ ・ L-AMB 3 mg/kg を週3回［CIIh］、MCFG 50 mg を1日1回［CIIt］、L-AMB 10 mg/kg を7日毎［CIIu］、L-AMB 50 mg を2日毎［CIIu］、L-AMB 15 mg/kg を14日毎［CIIu］、VRCZ［CIIt］ ・ ITCZ（内用液）400 mg/日［DII］ 急性リンパ芽球性白血病、寛解導入化学療法 ・ L-AMB 5 mg/kg を週2回［DI］ 自家 HSCT 又は急性白血病以外の血液疾患 ・ 何らかの抗糸状菌作用を有する薬剤［DIII］ 同種 HSCT（好中球回復まで） ・ POS 経口懸濁液200 mg を1日3回又は錠剤300 mg を1日1回［BIIt］ ・ L-AMB 12.5 mg を週2回吸入＋FLCZ［BIIt］ ・ VRCZ 200 mg を1日2回［CI］、MCFG 50 mg/日［CI］ ・ ITCZ（内用液）400 mg/日［DI］ 同種 HSCT（好中球回復後、GVHD なし） ・ 抗真菌薬全般（有用性を示すデータなし）［DIII］ 同種 HSCT（中等度～重度の GVHD 又は高度免疫抑制） ・ POS 経口懸濁液200 mg を1日3回又は錠剤を1日1回［AI］ ・ VRCZ 200 mg を1日2回［CII］、ITCZ（内用液）400 mg/日［CII］、MCFG 50 mg/日［CIII］

Confidential

国内：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（2014年）[資料5.4: 002]	米国：米国感染症学会（IDSA）他によるHSCT後の感染症予防ガイドライン（2009年）[資料5.4: 032]	米国：米国感染症学会（IDSA）による好中球減少の認められる悪性腫瘍患者での抗微生物薬使用に関するガイドライン（2010年）[資料5.4: 033]	EU：欧州臨床微生物学会（ESCMID）、欧州医真菌会議（ECMM）、欧州呼吸器学会（ERS）によるアスペルギルス症の診断及びマネジメントガイドライン（2017年）[資料5.4: 034]
C.parapsilosis など FLCZ 感受性株による真菌症の既往があるとき）［BⅢ］ ・ ITCZ（内用液）200～400 mg/回 1日1回経口投与、又は200 mg/日 1日1回点滴静注（loading dose : 200 mg/回 1日2回点滴静注を2日間）［BⅢ］ ・ MCFG 100～150 mg/回 1日1回点滴静注［BⅢ］ ・ VRCZ 200 mg/回（loading dose：初日のみ300 mg/回）1日2回経口投与、又は4 mg/kg/回（loading dose：初日のみ6 mg/kg/回）1日2回点滴静注［BⅡ］ ・ L-AMB 1～2.5 mg/kg/回 1日1回点滴静注［BⅡ］ ・ CPFG 50 mg/回（loading dose：初日のみ70 mg/回）1日1回点滴静注［BⅢ］	GVHD のある場合： 第一選択 : POS 200 mg を1日3回経口投与［BI］ 代替薬：VRCZ［BII］ 体重40 kg 超の成人は4 mg/kg を1日2回静注又は200 mg を1日2回経口投与。 （注 : 本ガイドラインで参照した POS の用量は、経口懸濁液の用量である）	防投与は推奨されない［AIII］。	＜侵襲性アスペルギルス症による死亡率減少を目的とした一次予防＞ 同種 HSCT（好中球回復まで） ・ POS 経口懸濁液200 mg を1日3回又は錠剤300 mg を1日1回［BIIt］ 同種 HSCT（好中球回復後、GVHD なし） ・ 抗真菌薬全般（有用性を示すデータなし）［DIII］ 同種 HSCT（中等度～重度の GVHD 又は高度免疫抑制） ・ POS 経口懸濁液200 mg を1日3回又は錠剤300 mg を1日1回［AII］ ＜侵襲性アスペルギルス症の再発リスク減少を目的とした二次予防＞ 侵襲性アスペルギルス症の既往があり、同種 HSCT の実施又はアスペルギルス症の切除不能な感染巣を有したままリスク期間に突入 ・ 当該患者で効果を示した *Aspergillus* 属に有効な抗真菌薬［AII］ ・ VRCZ［AIIh］ ・ CPFG 点滴静注70 mg（1日目）、その後生着まで 50 mg/日、生着後は ITCZ 内用液400 mg［BIIh］ ・ L-AMB に続いて VRCZ［CII］ 侵襲性アスペルギルス症の既往があり、リスク期間前にアスペルギルス感染巣の切除が可能 ・ 外科的切除に加えて二次予防［BIII］

推奨度（国内ガイドライン）：
A）科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。B）科学的根拠があり、行うよう勧められる。C1）科学的根拠はないが、行うよう勧められる。C2）科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。D）無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。
推奨度（米国 IDSA ガイドライン－HSCT）：
A）有効性及び臨床的利益に関する強い根拠があり、強く推奨される。B）有効性に関する中等度の根拠がある、又は強い根拠があるが臨床的利益は限られている。一般的に推奨される。C）有効性の根拠が不十分、又は有効性の根拠が有害な影響や化学的予防法／代替手段の費用を上回らず、任意。D）無効性あるいは害を示す中等度の根拠があり、一般的に推奨されない。E）無効性あるいは害を示す強い根拠があり、絶対に推奨されない。

Confidential

国内：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（2014年）[資料5.4: 002]	米国：米国感染症学会（IDSA）他によるHSCT後の感染症予防ガイドライン（2009年）[資料5.4: 032]	米国：米国感染症学会（IDSA）による好中球減少の認められる悪性腫瘍患者での抗微生物薬使用に関するガイドライン（2010年）[資料5.4: 033]	EU：欧州臨床微生物学会（ESCMID）、欧州医真菌会議（ECMM）、欧州呼吸器学会（ERS）によるアスペルギルス症の診断及びマネジメントガイドライン（2017年）[資料5.4: 034]
推奨度（米国IDSAガイドライン－好中球減少）： A）使用推奨又は非推奨を支持する良い根拠がある。B）使用推奨又は非推奨を支持する中等度の根拠がある。C）使用推奨を支持する根拠が乏しい。 推奨度（EUガイドライン）： A）使用推奨を強く支持する。B）使用推奨を中等度で支持する。C）使用推奨をわずかに支持する。D）使用しないことを支持する。 エビデンスレベル： I）一つ以上の無作為化比較試験による証拠。II）無作為化はされていないが、よくデザインされた臨床試験；コホート又はcase-controlled解析研究（複数の施設での実施が望ましい）；多時系列；非対照試験から得られた画期的な結果、による証拠。III）専門家の意見；臨床経験に基づく証拠；記述的研究；専門委員会からの報告、による証拠。 付記表示： r）無作為化比較試験のメタアナリシス又はシステマティックレビュー。t）転用されたエビデンス、すなわち、異なる患者コホート又は類似した免疫状態下から得られた結果。h）ヒストリカルコントロール。u）非対照試験。a）国際学会／会議の抄録。 AML：急性骨髄性白血病、CPFG：カスポファンギン、(F-)FLCZ：ホスフルコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、GVHD：移植片対宿主病、HSCT：造血幹細胞移植、ITCZ：イトラコナゾール、L-AMB：アムホテリシンBリポソーム製剤、MCFG：ミカファンギン、MDS：骨髄異形成症候群、POS：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール			

Confidential

表 2.5.1-2　　本邦で承認されている抗真菌薬の予防投与の効能・効果

薬剤名	ミカファンギンナトリウム	フルコナゾール	ボリコナゾール	イトラコナゾール（内用液）
投与経路	静注	静注・経口	静注・経口	経口
効能・効果	造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

2.5.1.2.4　　現行の治療（深在性真菌症の治療）

深在性真菌症を発症すると急速に進行して重篤化し、抗真菌療法が奏効しない例も多いことから[資料5.4: 004]、予防投与の対象とならない患者であっても、確定診断までは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]。国内外の真菌症治療の主なガイドラインの比較を[表 2.5.1-4] [表 2.5.1-5] [表 2.5.1-6][表 2.5.1-7]に、ポサコナゾールで予定する治療適応症（フサリウム症、ムーコル症、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）に関連する適応を有する本邦の抗真菌薬について、効能・効果を[表 2.5.1-3]に示す。国内外の真菌症治療の主なガイドラインでは、原因真菌や患者の状態に応じて、場合によっては病巣切除やデブリードマンなどの外科的介入や基礎疾患の管理と併せて、抗真菌薬を使い分けることが推奨されている点において、国内外の治療法は類似している。国内外で推奨あるいは承認されている抗真菌薬について原因真菌別に以下で述べる。

フサリウム症の適応を本邦で有する薬剤は、ボリコナゾールのみである。また、本邦で適応はないが、アムホテリシン B の感受性や治療成功例の報告もあるため、本邦でもボリコナゾールに加えてアムホテリシン B リポソーム製剤が治療選択肢として推奨されている[資料5.4: 002]。一方、海外では、EU において、ボリコナゾール、アムホテリシン B の各種製剤に加え、救済治療としてポサコナゾールが推奨されている[資料5.4: 035]。

ムーコル症の適応を本邦で有する薬剤は、アムホテリシン B 及びアムホテリシン B リポソーム製剤のみである。アムホテリシン B は腎障害や低カリウム血症などが発現することから忍容性に問題があるとされ、リポソーム製剤では腎障害は軽減されたものの、依然として低カリウム血症、点滴注射中の発熱、悪寒、嘔吐など強い副作用が報告されているため、投与後の患者の状態を常に観察し、副作用の程度を見ながら投与量の調節をする必要がある。国内ガイドラインでは、切除やデブリードマンと共にアムホテリシン B リポソーム製剤を極量投与することを推奨しているが[資料5.4: 002][資料5.4: 036]、同時に本邦未承認であるポサコナゾールについても紹介している。一方、海外でも、EU のガイドラインにおいて、外科的介入、基礎疾患の管理及び抗真菌薬投与を併用することを推奨しており、初期治療での抗真菌薬にはアムホテリシン B の各種製剤に次いで、ポサコナゾールが挙げられており、さらに救済治療や維持治療では、経口又は注射での投与が可能なポサコナゾールを推奨している[資料5.4: 037]。

Confidential

コクシジオイデス症の適応を本邦で有する薬剤は、アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤及びミコナゾール水性注射液のみである。国内ガイドラインでは、フルコナゾール又はイトラコナゾールに加え、重症例ではアムホテリシン B リポソーム製剤を使用することが推奨されている[資料5.4: 002]。海外でも、米国感染症学会（IDSA）によるガイドラインで、フルコナゾール又はイトラコナゾールを中心としたアゾール系抗真菌薬に加え、治療失敗例ではアムホテリシン B の使用を推奨している。また、ポサコナゾールについても、他剤無効例での有効性について紹介されている[資料5.4: 038]。

クロモブラストミコーシス又は菌腫に関連する適応を本邦で有する薬剤は、イトラコナゾール（カプセル）、アムホテリシン B、アムホテリシン B リポソーム製剤、フルシトシン及びテルビナフィンである。本邦では、クロモブラストミコーシスの治療として外科的処置に加えてアゾール系抗真菌薬（イトラコナゾールなど）の経口投与、無効例に対するアムホテリシン B の静注が推奨されている[資料5.4: 039]。一方、海外でも、EU において、黒色真菌全般に対して、ボリコナゾール、イトラコナゾール及びポサコナゾールが最も一貫した *in vitro* 抗真菌活性を示すとされ、アムホテリシン B も代替薬として推奨されており、クロモブラストミコーシスの治療においてはイトラコナゾール及びテルビナフィンに加えて、代替薬としてポサコナゾールも推奨されている。また、菌腫の治療には、イトラコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾールが推奨され、テルビナフィン及びフルシトシンとの併用療法も有効であることが記されている[資料5.4: 040]。

以上より、フサリウム症、ムーコル症、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に対する治療方針は国内外で概して類似しているが、本邦での治療選択肢は限られており、特にフサリウム症やムーコル症などで、海外で推奨されている救済治療や維持治療の選択肢がない状況である。海外では、これらに対してポサコナゾールが推奨されており、本邦においても本剤が有用な治療選択肢になることが期待される。

Confidential

表 2.5.1-3　フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、又はクロモブラストミコーシス及び菌腫の適応が本邦で承認されている抗真菌薬の治療適応症の効能・効果

薬剤名	投与経路	効能・効果
ボリコナゾール	静注・ 経口	下記の重症又は難治性真菌感染症 ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・ カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・ フサリウム症 ・ スケドスポリウム症
イトラコナゾール （カプセル）	経口	［適応菌種］ 皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属 ［適応症］ ●内臓真菌症（深在性真菌症） 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎 ●深在性皮膚真菌症 スポロトリコーシス、クロモミコーシス ●表在性皮膚真菌症（爪白癬以外） 白 癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症 癜風、マラセチア毛包炎 ●爪白癬
ミコナゾール （水性注射液）	静注	クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、コクシジオイデスのうち本剤感性菌による下記感染症 真菌血症、肺真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
アムホテリシン B リポソーム製剤	静注	1.真菌感染症 アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、ムーコル属、アブシジア属、リゾプス属、リゾムーコル属、クラドスポリウム属、クラドヒアロホーラ属、ホンセカエア属、ヒアロホーラ属、エクソフィアラ属、コクシジオイデス属、ヒストプラズマ属及びブラストミセス属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症 2.真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 3.リーシュマニア症
注射用アムホテリシン B	静注	有効菌種 アスペルギルス、カンジダ、ムーコル、クリプトコックス、ブラストマイセス、ヒストプラズマ、コクシジオイデス、ホルモデンドラム、ヒアロホーラ、ホルミシチウム 適応症 上記真菌による深在性感染症
フルシトシン	経口	有効菌種 クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、ヒアロホーラ、ホンセカエア 適応症 真菌血症、真菌性髄膜炎、真菌性呼吸器感染症、黒色真菌症、尿路真菌症、消化管真菌症
テルビナフィン	経口	皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、スポロトリックス属、ホンセカエア属による下記感染症。 但し、外用抗真菌剤では治療困難な患者に限る。 1. 深在性皮膚真菌症 白癬性肉芽腫、スポロトリコーシス、クロモミコーシス
下線部：フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス又は菌腫に関する適応症		

Confidential

表 2.5.1-4　　国内外のフサリウム症の主な治療ガイドラインの比較

国内：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（2014年）[資料5.4: 002]	米国：米国胸部学会（ATS）の公式ステートメント　肺及び救命救急成人患者における真菌症の治療（2011年）[資料5.4: 066]	EU：欧州臨床微生物学会（ESCMID）及び欧州医真菌会議（ECMM）によるヒアロヒフォミコーシス（*Fusarium* 属等）の診断及びマネジメントガイドライン（2014年）[資料5.4: 035]
標的治療 ・ VRCZ 4 mg/kg/回（loading dose：初日のみ6 mg/kg/回）1日2回点滴静注［BⅢ］ ・ L-AMB 5 mg/kg/回 1日1回点滴静注［C1Ⅲ］	一次治療 ・ VRCZ、POS 又は L-AMB［BII］	初期治療 ・ VRCZ［AIIt,r］ TDM が求められる；反応率は基礎疾患の状態と感染部位に関連する ・ L-AMB［BIIt,r］ 真菌が AMPH-B 耐性の可能性がある ・ AMPH-B 脂質複合体［CIII］ 限られた症例報告 ・ AMPH-B デオキシコール酸［DIIt,u］ 真菌の AMPH-B 耐性は多い；ブレイクスルー感染が生じる可能性がある；過度の毒性 ・ エキノキャンディン［DIII］ 本来耐性 ・ 併用療法［CIII］ 限られた報告；併用療法は VRCZ 単独よりも良好ではない 救済治療 ・ POS［AII］ 総合成功率は50%；ブレイクスルー感染；TDM が求められる ・ VRCZ［AIII］ 高い有効性；TDM が求められる

推奨度（国内ガイドライン）：
A）科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。B）科学的根拠があり、行うよう勧められる。C1）科学的根拠はないが、行うよう勧められる。C2）科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。D）無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。
推奨度（米国ガイドライン）：
A）使用推奨を支持する良い根拠がある。B）使用推奨を支持する中等度の根拠がある。C）使用推奨又は使用しないことを支持する根拠が乏しい。D）使用しないことを支持する中等度の根拠がある。E）使用しないことを支持する良い根拠がある。
推奨度（EU ガイドライン）：
A）使用推奨を強く支持する。B）使用推奨を中等度で支持する。C）使用推奨をわずかに支持する。D）使用しないことを支持する。
エビデンスレベル：
I）一つ以上の無作為化比較試験による証拠。II）無作為化はされていないが、よくデザインされた臨床試験；コホート又は case-controlled 解析研究（複数の施設での実施が望ましい）；多時系列；非対照試験から得られた画期的な結果、による証拠。III）専門家の意見；臨床経験に基づく証拠；記述的研究；専門委員会からの報告、による証拠。
付記表示：
r）無作為化比較試験のメタアナリシス又はシステマティックレビュー。t）転用されたエビデンス、すなわち、異なる患者コホート又は類似した免疫状態下から得られた結果。h）ヒストリカルコントロール。u）非対照試験。a）国際学会／会議の抄録。
AMPH-B：アムホテリシン B、L-AMB：アムホテリシン B リポソーム製剤、POS：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール

Confidential

表 2.5.1-5　　国内外のムーコル症の主な治療ガイドラインの比較

国内：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（2014年）[資料5.4: 002]、日本感染症学会／日本化学療法学会（JAID/JSC）感染症治療ガイド（2014年）[資料5.4: 036]	米国：米国胸部学会（ATS）の公式ステートメント　肺及び救命救急成人患者における真菌症の治療（2011年）[資料5.4: 066]	EU：欧州白血病感染症会議（ECIL）による白血病及びHSCT患者での侵襲性カンジダ症、アスペルギルス症及びムーコル症の治療ガイドライン（2017年）[資料5.4: 037]
<u>深在性真菌症の診断・治療ガイドライン</u> 切除やデブリドマンとともに ・ L-AMB 5 mg/kg/回 1日1回点滴静注［AⅢ］ <u>JAID/JSC 感染症治療ガイド</u> ・ L-AMB 点滴静注　1回5mg/kg を1日1回	<u>一次治療</u> • L-AMB 5 mg/kg/日又はAMPH-Bデオキシコール酸0.7～1.0 mg/kg/日［BII］ <u>代替治療</u> • POS 400 mg 1日2回経口又は200 mg 1日4回経口（完全な感受性を示すのは一部の株のみ）［BII］	<u>初期治療</u> ・ 抗真菌薬治療、基礎疾患の管理及び手術を含めた管理［AII］ ・ AMPH-Bデオキシコール酸［CII］ ・ L-AMB［BII］ 1日用量：5 mg/kg。L-AMB は中枢神経系感染や腎不全で選択されるべきである。 ・ AMPH-B 脂質複合体［BII］ ・ AMPH-B コロイド状分散体［CII］ ・ POS［CIII］ 初期治療での使用を支持するデータはない。AMPH-B 各種製剤が禁忌の場合の代替薬。 ・ 併用療法［CIII］ <u>救済治療</u> ・ 抗真菌薬治療、基礎疾患の管理及び手術を含めた管理［AII］ ・ POS［BII］ ・ AMPH-B 脂質製剤及び CPFG の併用［BIII］ ・ AMPH-B 脂質製剤及び POS の併用　［BIII］ <u>維持治療</u> ・ POS［BIII］ 適切な血清中濃度を得るため、初期治療と数日間併用する。血清中濃度の観察も考慮する。（経口懸濁液の場合；錠剤では該当しない可能性あり）

推奨度（国内ガイドライン）：
A）科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。B）科学的根拠があり、行うよう勧められる。C1）科学的根拠はないが、行うよう勧められる。C2）科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。D）無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。
推奨度（米国ガイドライン）：
A）使用推奨を支持する良い根拠がある。B）使用推奨を支持する中等度の根拠がある。C）使用推奨又は使用しないことを支持する根拠が乏しい。D）使用しないことを支持する中等度の根拠がある。E）使用しないことを支持する良い根拠がある。
推奨度（EU ガイドライン）：
A）使用推奨を支持する良い根拠がある。B）使用推奨を支持する中等度の根拠がある。C）使用推奨を支持する根拠が乏しい。
エビデンスレベル：
I）一つ以上の無作為化比較試験による証拠。II）無作為化はされていないが、よくデザインされた臨床試験；コホート又は case-controlled 解析研究（複数の施設での実施が望ましい）；多時系列；非対照試験から得られた画期的な結果、による証拠。III）専門家の意見；臨床経験に基づく証拠；記述的研究；専門委員会からの報告、による証拠。
AMPH-B：アムホテリシン B、CPFG：カスポファンギン、L-AMB：アムホテリシン B リポソーム製剤、POS：ポサコナゾール

Confidential

表 2.5.1-6　　国内外のコクシジオイデス症の主な治療ガイドラインの比較

国内：深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（2014年）[資料5.4: 002]	米国：米国感染症学会（IDSA）によるコクシジオイデス症の治療ガイドライン（2016年）[資料5.4: 038]
・ FLCZ 400 mg/回 1日1回経口又は静脈内投与［AIII］ ・ ITCZ 内用液又はカプセル剤 200 mg/回 1日1～2回経口投与、あるいは200 mg/回 1日1回点滴静注（loading dose：1日2回点滴静注を2日間）［BIII］ 重症例： ・ L-AMB 2～6 mg/kg/日 1日1回点滴静注、改善がみられるまで。その後アゾール系経口薬［AIII］ ・ 慢性型で病変が限局していれば外科的切除も考慮する［BIII］ ・ 播種型で改善に乏しい場合は高用量アゾール系薬を考慮する［BIII］	・ 症候性の慢性空洞性コクシジオイデス肺炎の患者では、FLCZ や ITCZ のような経口薬を推奨する［strong、moderate］ ・ すべての肺外の軟部組織コクシジオイデス症に対して抗真菌剤による治療を推奨する；第一選択薬は、経口アゾール、特に FLCZ 又は ITCZ を推奨する；アゾール失敗の場合、特にコクシジオイデス滑膜炎では、AMPH-B の静注を推奨する［strong、moderate］ コクシジオイデス髄膜炎では主に、腎機能正常患者に対して、FLCZ 400～1200 mg/日の経口投与を初期治療として推奨する；軽快又は症状が消失した場合でも、一生涯のアゾール治療を推奨する；FLCZ での初期治療が臨床的に失敗した患者では、高用量が第一選択肢である［strong、moderate］ 注：当ガイドラインは、様々な患者の病態に応じた詳細な推奨を記載しているため、本表では、成人（非妊婦）に対する内容で、推奨度が Strong かつエビデンスレベルが Moderate 以上で、抗真菌薬の情報が記載されている推奨のみを列挙した

推奨度（国内ガイドライン）：
A）科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。B）科学的根拠があり、行うよう勧められる。C1）科学的根拠はないが、行うよう勧められる。C2）科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。D）無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。
推奨度（米国ガイドライン）：
Strong（大部分で推奨される／ほとんどの場合、政策として取り入れることが可能）又は Weak（推奨について意見が分かれるため、議論や判断の手助けが必要である）
エビデンスレベル（国内ガイドライン）：
I）一つ以上の無作為化比較試験による証拠。II）無作為化はされていないが、よくデザインされた臨床試験；コホート又は case-controlled 解析研究（複数の施設での実施が望ましい）；多時系列；非対照試験から得られた画期的な結果、による証拠。III）専門家の意見；臨床経験に基づく証拠；記述的研究；専門委員会からの報告、による証拠。
エビデンスレベル（米国ガイドライン）
試験デザイン、バイアスの有無、結果の一致性などを考慮した、4つのレベル（High/Moderate/Low/Very Low）
AMPH-B：アムホテリシン B、FLCZ：フルコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、L-AMB：アムホテリシン B リポソーム製剤

Confidential

表 2.5.1-7　　国内外のクロモブラストミコーシス及び菌腫の主な治療ガイドラインの比較

国内：日本皮膚科学会による皮膚真菌症診断・治療ガイドライン（2009年）[資料5.4: 039]	EU：欧州臨床微生物学会（ESCMID）及び欧州医真菌会議（ECMM）による黒色真菌感染症の診断及びマネジメントガイドライン（2014年）[資料5.4: 040]
クロモ（ブラスト）ミコーシス： ・ 外科的に切除することが一番確実であるが、難しい場合にはアゾール系抗真菌薬（ITCZ など）の内服を行う ・ 経口抗真菌薬無効の場合、AMPH-B などの注射用抗真菌薬の点滴を行う （菌腫の具体的な治療方針については言及なし）	菌腫： ・ 手術に加えて ITCZ 400 mg を3ヵ月以上（時に年単位）［AII］ ・ 手術に加えて VRCZ 400 mg、POS 800 mg 又はテルビナフィン250 mg［AIII］ ・ ケトコナゾール400 mg［DIII］ ・ AMPH-B 1 mg/kg［DIII］ 菌腫（再発）： ・ 抗真菌薬の組み合わせ（アゾール系とテルビナフィン又はフルシトシン）。可能な場合は手術も行う。［BIII］ クロモブラストミコーシス： ・ 手術に加えて ITCZ 400 mg を数ヵ月～数年［AII］ ・ 手術に加えてテルビナフィン250 mg 又は POS 800 mg［BIII］ ・ 凍結療法、レーザー療法、温熱療法又はヨウ化カリウム［BIII］ クロモブラストミコーシス（再発）： ・ 抗真菌薬の組み合わせ（ITCZ とテルビナフィン）［BIII］ （注：本ガイドラインで参照した POS の用量は、経口懸濁液の用量である）
推奨度（EU ガイドライン）： A）使用推奨を強く支持する。B）使用推奨を中等度で支持する。C）使用推奨をわずかに支持する。D）使用しないことを支持する。 エビデンスレベル（EU ガイドライン）： I）一つ以上の適切に計画された無作為化比較試験による証拠。II）無作為化はされていないが、よくデザインされた臨床試験；コホート又は case-controlled 解析研究（複数の施設での実施が望ましい）；多時系列；非対照試験から得られた画期的な結果、による証拠。III）専門家の意見；臨床経験に基づく証拠；記述的研究；専門委員会からの報告、による証拠。 AMPH-B：アムホテリシン B、ITCZ：イトラコナゾール、POS：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール	

2.5.1.3　　ポサコナゾールの開発意義

本邦では、深在性真菌症の治療薬として、注射用アムホテリシン B が1962年に発売されて以降、様々な抗真菌薬が開発され、臨床で使用されてきた。フルコナゾールが1989年に発売された後、カンジダ症の頻度が減少し、病理剖検例から見た深在性真菌症の発生頻度は一時的に減少したが、その後、アスペルギルス症の頻度が増加し、最新の集計では1989年付近のピーク時と同様の深在性真菌症の発生頻度となっている[資料5.4: 002][資料5.4: 014]。

特に血液疾患領域では、深在性真菌症は重篤化しやすく、発症した場合は予後の悪い疾患であるため、発症予防に重点が置かれ、抗真菌薬の予防投与が行われる。しかしながら、現在本邦で予防投与の適応を有する抗真菌薬は、HSCT 後の予防投与に限られるものや、予防投与の適応が経口剤のみの承認となっているものなど、深在性真菌症の予防投与を適切に行うためのニーズが満たされているとはいえない状況である[表 2.5.1-2]。

また、真菌症の治療においても、国内ガイドラインでは、ムーコル症の増加傾向が注目されて

Confidential

おり、「ボリコナゾールやキャンディン系などの使用によるアスペルギルス症の減少に由来する相対的な増加という側面に加え、本症の診断が極めて困難であることや治療薬が現段階ではポリエン系薬（アムホテリシン B）しかないことから、その診断・治療の方策は今後の実地的緊急性をもった重要な研究課題である」とされている[資料5.4: 002]。アムホテリシン B は最も幅広い抗真菌スペクトルを有する抗真菌薬であるが、腎毒性などの副作用が強いため十分な量を投与できないことも多く、ムーコル症の新たな治療選択肢が必要と考えられる。さらに、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は発症頻度の極めて低い真菌感染症であるが、[2.5.1.2.4 項]に記載したとおり、本邦での治療選択肢は限られており、海外で推奨されている救済治療や維持治療の選択肢が本邦ではない状況である。

ポサコナゾールは、1）HSCT 後のみではなく、血液悪性腫瘍患者における導入化学療法時の真菌症発症予防の科学的根拠を有し、2）患者の状態に応じて静注及び経口の製剤選択が可能で、3）発生頻度が高い *Aspergillus* 属及び *Candida* 属に加え、増加傾向が懸念されているムーコル目や、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原因菌に対して幅広い抗真菌活性を有することから、有用な予防及び治療の選択肢になることが期待される。

本邦では、厚生労働省の第8回未承認薬使用問題検討会議（2006年4月）において、ポサコナゾールの開発の必要性が検討され、「重篤な真菌感染症に対する薬剤の選択肢を増やすという観点からも、本剤の開発が検討されることが適切である」と検討結果報告書にも記載されている。その後に国内で発売された新有効成分の抗真菌薬は *Aspergillus* 属及び *Candida* 属に適応を有するカスポファンギンのみであり、依然として本邦における抗真菌薬の選択肢は限られている。

以上のように、新たな抗真菌薬に対する医療上の必要性は高く、ポサコナゾールの開発が望まれている。

2.5.1.4　臨床開発計画

2.5.1.4.1　臨床開発計画の概要

国内外におけるポサコナゾールの臨床開発計画の概要を以下に示す。また、本邦での製造販売承認申請のために利用した臨床試験の一覧を[表 2.5.1-8]及び[表 2.5.1-9]に、各臨床試験の詳細は[2.7.2 項][2.7.3 項][2.7.4 項]及び[2.7.6 項]に示す。

2.5.1.4.1.1　海外の開発・承認状況

ポサコナゾールではこれまで、複数の経口製剤（旧・新カプセル、旧・新錠剤、経口懸濁液、経口用懸濁粉末）及び静注用製剤（静注用懸濁液、静注用溶液）の開発が行われている。このうち、経口懸濁液、新錠剤及び静注用溶液の3種類の製剤が米国及び EU をはじめとする国と地域で侵襲性真菌症の予防及び治療薬として承認を取得している。2005年10月に EU で初めて経口懸濁液が承認され、その後、2013年11月及び2014年3月には新錠剤及び静注用溶液がそれぞれ承認された。2018年10月現在、経口懸濁液は73の国及び地域で、新錠剤は51の国及び地域で、静注用溶液は42の国及び地域でそれぞれ承認されている。本製造販売承認申請での申請製剤及び市販予定製

Confidential

剤は、新錠剤及び静注用溶液である。本項ではこれら製剤に加え、海外で最初に承認された経口懸濁液を用いた開発経緯を中心に述べる。

2.5.1.4.1.1.1　経口懸濁液の開発・承認状況

ポサコナゾールの臨床薬理試験は複数の製剤を用いて実施しており、単回及び反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態評価に加え、食事の影響、特殊集団での薬物動態及び薬物相互作用などを評価した。

患者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液の開発は、口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした治療試験で開始し、引き続き、重篤疾患であり医療上の必要性が高いと考えられた侵襲性真菌症患者を対象に有効性、安全性及び薬物動態を評価した。

侵襲性真菌症患者を対象とした主要な臨床試験としては、標準抗真菌薬が無効又は不耐容の患者を対象に第Ⅲ相治療試験を非盲検、非対照試験として実施した（P00041試験）。また、P00041試験の実施とほぼ同時期に同一医療機関において、P00041試験の選択・除外基準とほぼ同様の条件を満たす患者に対して実施された救済治療としての標準的抗真菌治療の有効性データについてレトロスペクティブに調査する P02387試験を実施した。ポサコナゾール群（P00041試験）及び外部対照群（P02387試験）の侵襲性真菌症診断を含む患者の試験組入れの適格性及び有効性を外部の独立効果判定委員会評価者が盲検下で判定し、それらを併せて P02952試験として結果をまとめることで、*Aspergillus* 属、*Fusarium* 属、*Coccidioides* 属、ムーコル目、*Candida* 属及び *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症、クロモブラストミコーシス及び菌腫等でのポサコナゾールの有効性及び安全性の評価を行った。

また、治療試験と並行して、侵襲性真菌症のハイリスク患者での予防薬としての開発も行うため、第Ⅲ相予防投与試験（C/I98-316試験及び P01899試験）を実施した。C/I98-316試験は、同種 HSCT 後の GVHD 患者を対象に二重盲検、実薬（フルコナゾール）対照試験として実施し、P01899試験は、血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症患者を対象に評価者盲検、実薬（フルコナゾール／イトラコナゾール）対照試験として実施した。

経口懸濁液は現在、海外で好中球減少症患者又は HSCT 患者における侵襲性真菌症の予防、他の治療法が無効又は不耐容の患者における真菌症の治療及び口腔咽頭カンジダ症の治療などの効能・効果で承認されている。

2.5.1.4.1.1.2　新錠剤・静注用溶液の開発・承認状況

医療上の必要性を満たすために開発された経口懸濁液であったものの、経口懸濁液投与時のポサコナゾールの吸収を向上させ、有効性を最大化させる血中濃度を達成するためには、十分量の食事か、栄養補助剤とともに服用しなければならなかった。しかし、急性期の免疫不全患者、特に活動性 GVHD 患者又は化学療法実施中の白血病患者では、激しい下痢や嘔吐等の消化管障害が生じている場合も多く、経口懸濁液を食事とともに服用することは難しいことも多い。そのため、食事の摂取に関係なく十分な曝露量を確保できる錠剤（新錠剤）、並びに、経口投与が困難な患者

Confidential

に対しても投与を可能とする静注用溶液が開発された。新錠剤としては、5種類の製剤［新錠剤 A、新錠剤 B、新錠剤 C、新錠剤 D（緑色）及び新錠剤 D（黄色：市販予定製剤）］が開発されている[2.5.2.1.1 項][2.7.1.1.2 項]。

経口懸濁液での試験結果に基づき、海外規制当局との相談のもと、ポサコナゾールの有効性の目標曝露量（定常状態での C_{avg}が90%以上の被験者で500 ng/mL 以上となること）が設定された。海外における新錠剤及び静注用溶液の開発では、この目標曝露量を考慮し、経口懸濁液での臨床試験とのブリッジングを目的として後期第 I 相／第Ⅲ相試験（P05520試験及び P05615試験）を実施した[2.7.2.1.4.1 項] [2.7.2.1.4.2 項]。

新錠剤 C 及び新錠剤 D（緑色）を使用した P05615試験及び静注用溶液（市販予定製剤）を使用した P05520試験は、いずれも血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症若しくは同種 HSCT 後の GVHD 患者を対象に、ポサコナゾール200 mg 又は300 mg を反復投与した際のポサコナゾールの安全性及び薬物動態を評価した試験である。これら試験の結果、ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液は1回300 mg を投与初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与で目標曝露量に達することが確認された。また、本試験で観察されたポサコナゾールの安全性プロファイルは、経口懸濁液の主要試験（P00041試験、P01899試験及び C/I98-316試験）の結果とおおむね類似していた。これらの試験に基づき、新錠剤及び静注用溶液は1回300 mg を投与初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与の用法・用量で承認された。適応症については、経口懸濁液の局所作用効果が有効性に寄与すると考えられた口腔咽頭カンジダ症の治療を除く効能・効果について承認を得ている。

なお、[redacted]約600例の成人侵襲性アスペルギルス症患者を対象に、ポサコナゾール新錠剤又は静注用溶液（いずれも市販予定製剤）を用いて1回300 mg を投与初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与のボリコナゾールに対する有効性の非劣性を検証する二重盲検比較試験（P06200試験／P069試験、以下 P06200試験）を海外で実施中である。

2.5.1.4.1.2　国内の開発

本邦では、旧カプセルを使用した試験を開始したが、製剤サイズが大きく服用が困難であったことから、本試験を中止した。その後、本邦でも経口懸濁液の開発に着手することとし、日本人健康被験者を対象とした経口懸濁液の第 I 相試験を3試験実施し（JPC-[redacted]-361-12試験、I-P05011試験及び I-P05014試験）、医薬品[redacted]相談[redacted]を実施した[2.5.1.4.2 項]。医薬品医療機器総合機構（機構）の助言を踏まえ、申請者は[redacted]再考した。その後、海外で新製剤（新錠剤及び静注用溶液）の開発に目処が立ったことから、本邦でもこれらの製剤で開発を進めることとし、日本人健康被験者を対象とした新錠剤及び静注用溶液（いずれも市販予定製剤）の第 I 相試験を実施した（P067試験）。日本人健康被験者と非日本人健康被験者の薬物動態は類似していることが確認できたことから、新錠剤及び静注用溶液を用いて用法・用量を海外で承認されている1回300 mg を投与初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与に設定した国内第Ⅲ相試験を計画し、医薬品[redacted]相談[redacted]を経て、深在

Confidential

性真菌症の日本人患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P101試験）を開始した [2.5.1.4.2 項]。

2.5.1.4.1.2.1　国内第Ⅲ相試験

新錠剤及び静注用溶液（いずれも市販予定製剤）を使用した P101試験は、深在性真菌症の日本人患者を対象としたポサコナゾールの安全性、有効性及び薬物動態を検討する実薬対照、非盲検第Ⅲ相試験であり、機構相談に基づいて計画した[2.5.1.4.2 項]。侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症及びムーコル症の他、慢性肺アスペルギルス症の患者も対象とし、侵襲性アスペルギルス症及び慢性肺アスペルギルス症の患者にはポサコナゾール（1回300 mg を投与初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与）又はボリコナゾールを投与し、フサリウム症又はムーコル症と診断された患者は全例にポサコナゾールを投与する計画であった。慢性肺アスペルギルス症22例（ポサコナゾール群15例、ボリコナゾール群7例）が登録された後、ポサコナゾール群で早期中止率が高い傾向がみられたため、申請者の判断で患者登録を一時中断した。予備的な薬物動態解析の結果、特に早期中止した患者でポサコナゾールの血漿中濃度が高いことが観察され、高曝露量の要因として低体重の影響が示唆された。これらの予備的なデータに基づき、[redacted]について助言を得るため、機構相談[redacted]を実施した[2.5.1.4.2 項]。体重45 kg 以上の日本人患者では、おおむね治験薬投与を完了していたことも踏まえ、保守的な安全性対策として45 kg 未満の被験者を除外する治験実施計画書の改訂を行い、中断前の集団をコホート1、治験実施計画書改訂後の集団をコホート2として P101試験を再開した。コホート2には、慢性肺アスペルギルス症74例（ポサコナゾール群49例、ボリコナゾール群25例）、侵襲性アスペルギルス症17例（ポサコナゾール群11例、ボリコナゾール群6例）及びムーコル症3例（いずれもポサコナゾール群）が登録された（試験登録時点の治験担当医師の診断に基づく症例数）。

2.5.1.4.1.2.2　海外データの利用可能性

ポサコナゾールは、1）ヒトの酵素や受容体等ではなく、真菌細胞の細胞膜を構成するエルゴステロールの生合成に必須の酵素である CYP51を阻害する抗真菌薬であること[2.6.2.2.5 項]、2）ポサコナゾールに対する主要真菌の感受性は、海外データと比較して国内データで低い傾向は確認されていないこと[2.7.3.3.2.1.1 項]、3）深在性真菌症のハイリスク患者における抗真菌薬の予防投与、並びに今回製造販売承認申請する深在性真菌症の治療に関する医療環境には国内外で大きな差がないこと [2.5.1.2.3 項] [2.5.1.2.4 項] [2.7.3.1.1 項]、4）国内第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人の深在性真菌症の治療患者で観察されたポサコナゾールの曝露量、並びに日本人の深在性真菌症のハイリスク患者で予測されるポサコナゾールの曝露量が、有効性評価に用いた海外臨床試験データに基づき設定した有効性の目標曝露量の条件（被験者の90%以上で定常状態における C_{avg} が 500 ng/mL 以上に到達していること）を満たしたこと[2.7.2.1.4.3 項]、5）ポサコナゾールの安全性プロファイルに国内外で大きな差は認められていないこと[2.5.5.6.5 項] [2.5.5.7 項] [2.5.5.8 項] [2.5.5.9 項]から、ポサコナゾールの海外臨床試験で得られた深在性真菌症の予防及び真菌症の治療に関する有効性結果を、国内での有効性評価に使用することは可能と考え、[2.5.1.4.3 項]に示す臨

Confidential

床データパッケージで、製造販売承認申請を行うこととした。

2.5.1.4.2　規制当局によるガイダンス及び助言

2.5.1.4.2.1　本邦規制当局（PMDA）の助言

本邦におけるポサコナゾールの臨床開発にあたり、機構相談を3回実施し、当局の助言を求めた［（[redacted]、対面助言による医薬品[redacted]相談）（[redacted]、対面助言による医薬品[redacted]相談）（[redacted]、対面助言による医薬品[redacted]相談）］。主な相談内容を以下に要約する。

<u>医薬品[redacted]相談[redacted]</u>

ポサコナゾールの経口懸濁液が2005年10月にEUにて承認されたこと、並びに2006年4月の未承認薬使用問題検討会にて、ポサコナゾールの開発が推奨されたことを受けて、[redacted]について相談を行った[redacted]の理由から、[redacted]を求められた。

<u>医薬品[redacted]相談[redacted]</u>

[redacted]年の相談での機構の助言を踏まえ、申請者は[redacted]を再考した。[redacted]について相談を行い、以下の助言を得た。[redacted]

1. [redacted]
2. [redacted]

[redacted]に関する主な助言：

- [redacted]は受け入れ可能。
- [redacted]に留意した上で、[redacted]については、受け入れ可能。ただし、[redacted]も踏まえ、[redacted]について、十

Confidential

分に考察する必要がある。

- [redacted]ことが確認され、添付文書に適切な記載を行うのであれば、[redacted]受け入れ可能。
- [redacted]発症するリスクが高い患者における[redacted]予防は、[redacted]であれば、[redacted]）を評価することは可能。ただし、[redacted]による安全性への影響及び[redacted]の安全性について十分な考察が必要。
- [redacted]において、[redacted]示されている必要がある。[redacted]と考えるため、[redacted]についてそれぞれ以下のように考える。
  - [redacted]の有効性及び安全性を[redacted]必要がある。評価の観点からは、[redacted]と考えたが、[redacted]を踏まえると、[redacted]受け入れ可能である。
  - [redacted]を踏まえ、評価することは可能。

[redacted]に関する主な助言：

- [redacted]に特段の問題はない。
- [redacted]が適切と考えるが、[redacted]

Confidential

の必要性、[redacted]は受け入れ可能である。[redacted]が適切である。

- [redacted]を踏まえ、[redacted]が適切であると考える。
  1) [redacted]が適切である。
  2) [redacted]を踏まえた評価について、[redacted]が適切である。

[redacted]などの助言を受けたことから、[redacted]も踏まえ [redacted]することとした。機構の助言に従い修正した治験実施計画書に基づき、国内第Ⅲ相試験（P101試験）を開始した。

<u>医薬品[redacted]相談[redacted]</u>

国内第Ⅲ相試験（P101試験）を開始したものの、[2.5.1.4.1.2 項]で述べたとおり、ポサコナゾール群で早期中止が多かったことから組入れを一時中断し、それまでに得られていた患者の薬物動態及び安全性データの評価を行った。[redacted]について機構相談を行い、以下の助言を得た。

- [redacted]する必要がある。
- [redacted]
- [redacted]する必要がある。

以上の助言を踏まえて社内で検討した結果、申請者は、P101試験の用量を変更しないものの、極端な高曝露や早期中止例を防ぐため、体重45 kg 以上の患者90例を対象とした比較試験として治験実施計画書を改訂し、コホート2として P101試験を継続することとした。

2.5.1.4.3　臨床データパッケージ

機構との相談で得られた助言[2.5.1.4.2.1 項]を踏まえ、ポサコナゾールの製造販売承認申請のた

Confidential

めに構築した臨床データパッケージを[表 2.5.1-8][表 2.5.1-9]に示す。本邦では使用上の制約の少ない新錠剤及び静注用溶液のみで承認申請を行うこととした。

臨床データパッケージには、評価資料として日本人健康被験者での新錠剤及び静注用溶液の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した第Ⅰ相単回及び反復投与試験（P067試験）及び日本人深在性真菌症患者での第Ⅲ相試験（P101試験）の他、海外で経口懸濁液の承認の根拠となった第Ⅲ相治療試験（P00041、P02387、P02952試験）及び第Ⅲ相予防投与試験（P01899、C/I98-316試験）、海外で新錠剤及び静注用溶液を用いて実施した後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615、P05520試験）を含めた。また、参考資料として、国内外で実施した第Ⅰ相試験40試験、第Ⅱ相試験2試験及び第Ⅲ相試験1試験を含めた。

[redacted]高リスク患者での真菌症の予防、並びにムーコル症をはじめとする分離頻度は低いが重症化が懸念される真菌症の治療においてポサコナゾールの医療上の必要性が高いことを鑑み、[redacted]以下の効能・効果（案）、及び用法・用量（案）について製造販売承認申請することとした。[redacted]

【効能・効果】 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 下記の真菌症の治療 　フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫
【用法・用量】 新錠剤： 　通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg を1日1回経口投与する。 静注用溶液： 　通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回300 mg を1日2回、2日目以降は300 mg を1日1回、中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注する。

Confidential

表 2.5.1-8　　製造販売承認申請の臨床データパッケージ（評価資料）

試験の種類	試験番号	試験の内容／目的	POS 使用製剤	被験者数	対象（健康被験者又は診断名）
第Ⅰ相	P067	薬物動態（単回及び反復経口投与、単回静脈内投与）の評価	新錠剤 D（黄色）、静注用溶液	32例	日本人健康被験者
後期第Ⅰ／Ⅲ相	P05615	侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした予防投与試験	新錠剤 C、新錠剤 D（緑色）	235例	侵襲性真菌症のハイリスク患者（血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症、同種 HSCT 後の GVHD）
後期第Ⅰ／Ⅲ相	P05520	侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした予防投与試験	静注用溶液、経口懸濁液	287例	侵襲性真菌症のハイリスク患者（血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症、同種 HSCT 後の GVHD）
第Ⅲ相	P01899	侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした予防投与試験	経口懸濁液	POS 群：304例 FLCZ/ITCZ 群：298例	侵襲性真菌症のハイリスク患者（血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症）
第Ⅲ相	C/I98-316	侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした予防投与試験	経口懸濁液	POS 群：301例 FLCZ 群：299例	侵襲性真菌症のハイリスク患者（同種 HSCT 後の GVHD）
第Ⅲ相	P02952	P00041試験及び P02387試験の比較試験	P00041試験及び P02387試験参照	P00041試験及び P02387試験参照	標準抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症
第Ⅲ相	P101	日本人深在性真菌症患者を対象とした治療試験	静注用溶液、新錠剤 D（黄色）	POS 群：78例 VRCZ 群：38例	日本人深在性真菌症患者
第Ⅲ相	P00041	侵襲性真菌症患者を対象とした治療試験	経口懸濁液	336例	標準抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症
第Ⅲ相	P02387	標準的抗真菌治療による有効性データをレトロスペクティブに構築するための試験	POS の投与なし	2073例（スクリーニング例）	標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症

FLCZ：フルコナゾール、GVHD：移植片対宿主病、HSCT：造血幹細胞移植、ITCZ：イトラコナゾール、POS：ポサコナゾール、VRCZ：ボリコナゾール

Confidential

表 2.5.1-9　　製造販売承認申請の臨床データパッケージ（参考資料）

試験の種類	試験番号	試験の内容／主な目的	POS 使用製剤	被験者数	対象（健康被験者又は診断名）
第Ⅰ相	P07783	薬物動態（絶対的 BA、反復経口投与）の評価	新錠剤 D（黄色）、静注用溶液	25例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	[redacted]-099	薬物動態（相対的 BA、食事の影響）の評価	旧錠剤、旧カプセル	24例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	[redacted]-099	薬物動態（相対的 BA、食事の影響）の評価	経口懸濁液、旧錠剤	20例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P04975	薬物動態（相対的 BA、食事の影響）の評価	経口懸濁液、新錠剤 A、新錠剤 B、新カプセル	16例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P07691	薬物動態（相対的 BA）の評価	新錠剤 C、新錠剤 D（黄色）、経口懸濁液	24例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P02812	薬物動態（栄養補助剤の影響）、QTc 間隔の評価	経口懸濁液	24例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P112	薬物動態（食事の影響）の評価	新錠剤 D（黄色）	18例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	JPC-[redacted]-361-12	薬物動態（単回経口投与、食事の影響）の評価	経口懸濁液	40例	日本人健康被験者
第Ⅰ相	I-P05011	薬物動態（反復経口投与）の評価	経口懸濁液	24例	日本人健康被験者
第Ⅰ相	I-P05014	薬物動態（単回経口投与）の評価	経口懸濁液	24例	日本人健康被験者
第Ⅰ相	[redacted]-098	薬物動態（単回経口投与）の評価	旧錠剤	54例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	[redacted]-089	薬物動態（反復経口投与）の評価	旧錠剤	49例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P05637	薬物動態（単回及び反復経口投与）、薬力学（副腎機能）の評価	新錠剤 C	25例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P04985	薬物動態（単回静脈内投与）の評価	静注用溶液	12例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P06356	薬物動態（単回及び反復静脈内投与）の評価	静注用溶液	90例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P04547	薬物動態（肺上皮被覆液及び肺胞上皮細胞中濃度）の評価	経口懸濁液	25例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P05270	薬物動態（皮膚中濃度）の評価	経口懸濁液	30例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	C[redacted]-104	薬物動態（マスバランス）の評価	経口懸濁液	8例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P02418	薬物動態（マスバランス）の評価	経口懸濁液	8例	非日本人健康被験者
後期第Ⅰ相	C/[redacted]-421	薬物動態（反復経口投与）の評価	経口懸濁液	31例	好中球が減少している高用量化学療法又は骨髄移植を受けた非日本人患者
後期第Ⅰ相	P117	薬物動態（反復経口投与）の評価	新錠剤 D（黄色）	65例	中国人侵襲性真菌症ハイリスク患者
第Ⅰ相	P02810	薬物動態（性別及び年齢の影響）、QTc 間隔の評価	経口懸濁液	69例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P02811	薬物動態（人種の影響）、QTc 間隔、薬理遺伝学の評価	経口懸濁液	56例	白人及びアフリカ系アメリカ人健康被験者
第Ⅰ相	P111	薬物動態（中国人の単回静脈内及び経口投与）の評価	新錠剤 D（黄色）、静注用溶液	18例	中国人健康被験者
第Ⅰ相	P01940	薬物動態（腎機能障害の影響）の評価	経口懸濁液	24例	非日本人腎機能障害者及び正常腎機能者
第Ⅰ相	[redacted]-195	薬物動態（肝機能障害の影響）の評価	経口懸濁液	16例	非日本人肝機能障害者及び正常肝機能者
第Ⅰ相	P03742	薬物動態（肝機能障害の影響）の評価	経口懸濁液	37例	非日本人肝機能障害者及び正常肝機能者
第Ⅰ相	[redacted]-016	薬物動態（CYP 薬物代謝酵素に対する影響）の評価	旧錠剤	13例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	[redacted]-207	薬物動態（リファブチンとの薬物相互作用）の評価	旧錠剤	24例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	C[redacted]-201	薬物動態（フェニトインとの薬物相互作用）の評価	旧錠剤	36例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	C[redacted]-247	薬物動態（シクロスポリンとの薬物相互作用）の評価	旧錠剤	4例	非日本人心臓移植患者

Confidential

表 2.5.1-9　　製造販売承認申請の臨床データパッケージ（参考資料）（続き）

試験の種類	試験番号	試験の内容／主な目的	POS 使用製剤	被験者数	対象（健康被験者又は診断名）
第Ⅰ相	P02862	薬物動態（タクロリムスとの薬物相互作用）、QTc 間隔の評価	経口懸濁液	54例（18例は TAC のみ投与）	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	C[redacted]-190	薬物動態（核酸系逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤との薬物相互作用）の評価	旧錠剤	17例	非日本人 HIV 感染患者
第Ⅰ相	P04490	薬物動態（ミダゾラム、シロリムス、アタザナビル又はエファビレンツとの薬物相互作用）の評価	経口懸濁液	53例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P05359	薬物動態（ミダゾラム又はシンバスタチンとの薬物相互作用）の評価	経口懸濁液	35例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P02489	薬物動態（Glipizide との薬物相互作用）、血中グルコース濃度及び QTc 間隔の評価	経口懸濁液	12例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P04931	薬物動態（カスポファンギン又はミカファンギンとの薬物相互作用）の評価	経口懸濁液	67例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	C[redacted]-120	薬物動態（Mylanta 登録商標との薬物相互作用）の評価	旧錠剤	12例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	C[redacted]-173	薬物動態（シメチジンとの薬物相互作用）の評価	旧錠剤	12例	非日本人健康被験者
第Ⅰ相	P07764	薬物動態（Mylanta 登録商標、ラニチジン、エソメプラゾール又はメトクロプラミドとの薬物相互作用）の評価	新錠剤 D（緑色）	21例	非日本人健康被験者
第Ⅱ相	P01893	難治性侵襲性真菌症患者又は発熱性好中球減少症患者を対象とした治療試験	経口懸濁液	98例	難治性侵襲性真菌症又は発熱性好中球減少症
第Ⅱ相	C/I97-280	コクシジオイデス症患者を対象とした治療試験	旧カプセル	20例	慢性活動性肺コクシジオイデス症又は非髄膜性播種性コクシジオイデス症
後期第Ⅲ相	P02095	侵襲性真菌症患者での限定アクセス治療試験	経口懸濁液	985例	臨床的に適切な治療がすべて無効又は POS を用いた維持療法の継続若しくは二次予防が必要な侵襲性真菌症

BA：バイオアベイラビリティ、CYP：チトクロム P450、GVHD：移植片対宿主病、HSCT：造血幹細胞移植、POS：ポサコナゾール、TAC：タクロリムス

Confidential

2.5.1.5　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守

本剤の製造販売承認申請に関わるすべての臨床試験は、必須文書の保管を含め、デザイン、実施、解析に関して、現行の標準的な手法に従って実施した。すべての試験は、ICH-GCP 及びヘルシンキ宣言に基づき実施した。また、評価資料とした2つの国内臨床試験（P067試験及び P101試験）は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第14条第3項及び第80条の2に規定する基準、並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」を遵守して実施した。

Confidential

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

製剤開発、各製剤の挙動、バイオアベイラビリティ及び食事の影響について明らかにするために実施した生物薬剤学試験の要約を[2.7.1 項]に示す。ポサコナゾールの物理化学的性質[2.7.1.1.1 項]、臨床開発で用いた製剤、ポサコナゾールの *in vitro* 溶出性の概要[2.7.1.1.3 項]並びに *in vivo* での挙動に関する概要[2.7.1.1.4 項]を要約する。[2.7.1.1.2 項]では、まず経口剤の開発について記載し、その後注射剤について記載する。また、血漿、尿及び組織中ポサコナゾール濃度の測定に用いた生体試料中薬物濃度分析法の要約を[2.7.1.1.5 項]に記載する。すべての生物薬剤学試験は健康被験者を対象に実施し、各試験の結果を[2.7.1.2 項]に示す。ポサコナゾールの溶出性、相対的バイオアベイラビリティ、絶対的バイオアベイラビリティ及び食事あるいは胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤がポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響の比較と考察を[2.7.1.3 項]に示す。

ポサコナゾールは生物薬剤学分類システム（BCS）クラスⅡ（低溶解性／高膜透過性）の化合物である。ポサコナゾールの溶解度は、中性 pH で0.001 mg/mL 未満、アルカリ性 pH（0.1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液）で0.001 mg/mL 及び酸性 pH（0.1 mol/L 塩酸）で0.79 mg/mL である。ポサコナゾールは、脂溶性化合物で（Log Ko/w=3.9）、膜透過性が高いことが示されている［ヒト大腸癌由来（Caco-2）細胞単層膜を用いて測定した膜透過性 $P_{app} = 3.4 \times 10^{-5}$ cm/s］[2.7.1.1.1 項]。

ポサコナゾールの製剤開発については、[2.5.2.1 項]に示す。ポサコナゾールのバイオアベイラビリティ、食事あるいは胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤がポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価した生物薬剤学試験の概括評価を、それぞれ[2.5.2.2 項]、[2.5.2.3 項]及び[2.5.2.4 項]に示す。

2.5.2.1　製剤開発

ポサコナゾールには経口製剤及び静注用製剤がある。本邦では、新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液のみを申請するが、市販予定製剤である新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液の開発過程で重要となる、経口懸濁液からの製剤開発及びブリッジング戦略を[2.7.1.1.2 項]に示す。本項では、新錠剤[2.5.2.1.1 項]及び静注用溶液[2.5.2.1.2 項]について述べる。新錠剤 D（黄色）の含量は100 mg、静注用溶液は300 mg バイアルのそれぞれ1規格である。日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（P067試験）及び日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験（P101試験）を含む新錠剤の開発プログラムでは、100 mg 錠を用いて実施した。

2.5.2.1.1　新錠剤

海外での経口懸濁液の承認取得後、より利便性に優れた錠剤の固形経口製剤を開発し、その後市販予定製剤を開発した。5種類の製剤［新錠剤 A、新錠剤 B、新錠剤 C、新錠剤 D（緑色）及び新錠剤 D（黄色：市販予定製剤）］を開発し、第Ⅰ相試験及び後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）を含む臨床開発プログラムで使用した。原薬の物理化学的性質及び生物薬剤学的性質並びに目標製品品質プロファイルに基づき、1) バイオアベイラビリティを向上させるための腸内環境での十分な原薬の溶解性、2) 吸収に対する食事の影響の抑制、3) 物理化学的な安定性及び4) 嚥下

Confidential

しやすい妥当な大きさ、を考慮して新錠剤（腸溶性製剤）を開発した。

本申請の主要な試験である、非日本人の侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした予防投与試験（P05615試験）では新錠剤 C 及び D（緑色）を使用した。市販予定製剤である新錠剤 D（黄色）では青色の色素を除いた黄色のコーティング剤を用いたが、それ以外は新錠剤 D（緑色）と新錠剤 D（黄色）は同一である。経口懸濁液から市販予定製剤までの各製剤は、臨床試験及び溶出試験によって、適切にブリッジングされている。新錠剤 D（黄色）は主要な国内第Ⅲ相試験である P101試験で使用した。また、海外で既に市販されている錠剤は、日本の市販予定製剤と同一である。新錠剤 D（黄色）は、ポサコナゾール100 mg を含む、黄色の楕円形の錠剤であり、添加剤としてヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、含水二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライⅡコーティング剤を含有する。本邦では、P101試験で100 mg 錠を使用し、海外と同様に錠剤としては100 mg 錠のみを承認申請する[2.7.1.1.2.1 項]。

2.5.2.1.2　静注用溶液

開発の初期段階で静注用溶液の製剤組成を選択し、本申請に含めたすべての臨床試験及び安定性試験を通じて、海外市販製剤と同一の薬剤を使用した。静注用溶液には、1 mL 当たり18 mg のポサコナゾールが含まれており、原薬を可溶化するためにスルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウムの他、溶液 pH を調整するための[redacted]及び[redacted]を添加した澄明な溶液である。本剤は静注前に、生理食塩液又は5%ブドウ糖液で希釈する。溶解液や使用時の容器／用具との適合性については、[2.3.P.2.6 項 - ポサコナゾール 注射剤]に示す。

健康被験者を対象に、ポサコナゾール静注用溶液200 mg を単回末梢静脈内投与した際、注射部位の不耐容が報告された（P04985試験）。これは複数の要因（静注用溶液の酸性成分、投与速度及び末梢静脈内投与したこと）によって引き起こされたと考えられた。概して、非臨床及び臨床試験の結果から、静注用溶液を患者に投与することは支持されたが、注射部位の忍容性の問題を解決するため、中心静脈内投与する必要があった。よって、後期第Ⅰ相／第Ⅲ相及び第Ⅲ相試験（P05520試験及び P101試験）では、静注用溶液を90分かけて中心静脈内投与する用法を評価し、添付文書ではこの用法を推奨することとした[2.7.1.1.2.2 項]。

2.5.2.2　バイオアベイラビリティ

ポサコナゾールの健康被験者を対象とした試験（P07783試験）に基づく市販予定製剤である新錠剤 D（黄色）の絶対的バイオアベイラビリティは51%（範囲：26%～77%）であり、第Ⅰ相、後期第Ⅰ相／第Ⅲ相及び第Ⅲ相試験のデータを用いた母集団薬物動態解析による絶対的バイオアベイラビリティは62.8%であった[2.7.1.3.2.1 項]。

新錠剤 D（黄色）を投与した際の曝露量は、他の新錠剤と類似しており、臨床的に意味のある差はなかった。また、健康被験者にポサコナゾール新錠剤を空腹時投与すると、高脂肪食ととも

Confidential

に投与した経口懸濁液と同程度のバイオアベイラビリティを示し、空腹時に経口懸濁液を投与した際の曝露量の約4倍であった（P07691試験及び P04975試験）[2.7.1.3.2.2 項]。

2.5.2.3　食事の影響

経口懸濁液200 mg を無脂肪食及び高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} は、空腹時と比較してそれぞれ約3倍及び約4倍高かった。経口懸濁液400 mg を栄養補助剤摂取後に単回経口投与した際の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は、空腹時と比較していずれも約3倍高かった。このことから、海外の経口懸濁液の添付文書では、目標曝露量に到達させるために、口腔咽頭カンジダ症以外の適応症では食事又は栄養補助剤を摂取できない場合を除き、食事又は栄養補助剤とともに1日2回又は3回投与する用法となっている。

市販予定製剤である新錠剤 D（黄色）300 mg を高脂肪食摂取後に投与した際の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は、空腹時と比較してわずかに高く、空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与（高脂肪食摂取後／空腹時）の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.51（1.33, 1.72）及び1.16（0.959, 1.41）であった（P112試験）。よって、P112試験の結果から、食事の条件を規定する必要はないことが支持された[2.7.1.3.2.3.1 項]。

また、新錠剤を空腹時投与した際の AUC 及び C_{max} は、経口懸濁液を高脂肪食摂取後投与した際と比較して同程度又はわずかに高かった。よって、新錠剤 D（黄色）は食事の条件を規定することなく1日1回の投与で目標曝露量を達成できると考えられる。

2.5.2.4　胃内 pH 及び消化管運動に影響する薬剤との薬物相互作用

新錠剤 D（緑色）と制酸剤（Mylanta 登録商標）、ラニチジン、エソメプラゾール又はメトクロプラミドを併用投与した際、これらの胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤は、ポサコナゾールの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった（P07764試験）[2.7.1.2.3.5 項]。新錠剤は、pH 制御放出製剤で、吸収を最適化し、食事の影響を抑えるように設計したことから、これらの薬剤との薬物相互作用がみられなかったと考えられる。以上より、胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤との併用投与を制限する必要はない[2.7.1.3.2.3.2 項]。

Confidential

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　臨床薬理試験に関する概括評価

ポサコナゾールの開発初期における安全性及び忍容性、並びに薬物動態を検討した臨床試験の臨床薬理に関する概要を[2.7.2 項]に示す。臨床薬理試験及び臨床薬理パートを含む第Ⅰ相、後期第Ⅰ相及び後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験は43試験あり、このうち4試験は日本人健康被験者、35試験は非日本人被験者、4試験は非日本人侵襲性真菌症ハイリスク患者（予防患者）を対象とした試験である。また、ポサコナゾールの薬物動態は開発後期の試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）7試験でも評価しており、うち1試験は日本人深在性真菌症患者（治療患者）を対象とした国内第Ⅲ相試験であった。本項で要約した計50試験を[表 2.7.2-2]にまとめた。また、第Ⅰ相試験37試験の一覧を[付録 2.7.2-1]に示す。主要な内因性要因である年齢、性別、人種（日本人、非日本人）、体重、肝機能障害、腎機能障害及び病態（健康被験者、予防患者、治療患者）の影響は健康被験者及びそれぞれの患者集団で評価した[2.7.2.3.3 項]。主たる外因性要因としてポサコナゾールが併用薬から受ける影響及び／又は併用薬に及ぼす影響を、臨床薬物相互作用試験及び *in vitro* 試験で評価した[2.7.2.3.4 項]。過量投与でのポサコナゾールの影響を評価する thorough QTc 試験は実施しなかったが、国内第Ⅰ相試験（P067試験）及び第Ⅲ相試験（P101試験）では、詳細な評価が可能なデザインで実施した心電図データ及びポサコナゾールの C_{max} 付近での QT データが得られている。P067試験及び P101試験での QTc データの評価、並びに非日本人健康被験者での薬物動態と QTc との関連性の評価は[2.7.4.4.2 項]で述べる。また、P101試験データに基づく C_{avg} と QT 延長との関係を[2.7.2.1.4.3.2 項]で検討した結果、QT 延長に関しては、血漿中ポサコナゾール濃度との関連性は認められなかった。しかしながら、QT の延長はアゾール系抗真菌薬のクラス作用として知られているため、ポサコナゾールの投与開始前及び投与中は心電図や電解質のモニターを定期的に実施し、必要に応じて電解質を補正することが推奨される[2.5.5.6.2 項]。

海外又は国内の臨床薬理試験では、健康被験者、予防患者、肝機能障害者又は腎機能障害者を対象にポサコナゾールの市販予定製剤である静注用溶液及び新錠剤 D（黄色）に加え、各種製剤（その他の新錠剤、経口懸濁液、旧錠剤等）を投与した。単回投与では50～1200 mg［新錠剤 D（黄色）で100～600 mg、静注用溶液で50～300 mg］、反復投与（定常状態）では維持用量の一日用量として50～800 mg［新錠剤 D（黄色）で200～400 mg、静注用溶液で200～300 mg］での薬物動態データが得られており、これらの臨床薬理試験で、ポサコナゾールの忍容性は概して良好であった。

ポサコナゾールの薬物動態評価は、日本人及び非日本人を対象とした第Ⅰ相、後期第Ⅰ相／第Ⅲ相及び第Ⅲ相試験で得られた健康被験者150例［うち28例は日本人（P067試験）］、患者372例［うち76例は日本人（P101試験）］のデータを用いた母集団薬物動態解析でも行った[2.7.2.2.5.2 項]。市販予定製剤を用いた国内第Ⅲ相試験（P101試験）の終了までに、2つの経口投与モデルと1つの静注モデルの計3つの母集団薬物動態モデルを海外での新錠剤と静注用溶液の申請のために構築した。その後、新たに得られた日本人データ（P067試験及び P101試験）を含めたデータセットを用いて、経口及び静注投与の両経路を組み込んだ母集団薬物動態モデルを構築した。この母集団

Confidential

薬物動態モデルを用いて、ポサコナゾールの薬物動態への内因性及び外因性要因の影響を検討した。また、日本人治療患者及び予防患者でのポサコナゾールの薬物動態をシミュレーションに基づき予測した。さらに、日本人治療患者データを用いて曝露－応答関係を評価した[2.7.2.2.5.3 項]。特に、曝露－安全性解析では、ポサコナゾールの曝露量と臨床的に注目した有害事象／副作用の関連性について評価した[2.7.2.1.4.3.2 項]。

2.5.3.2　薬物動態プロファイル

本申請の予定臨床推奨用法・用量は新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液のいずれにおいても300 mg 1日2回（1日目は負荷投与）+ 300 mg 1日1回（2日目以降は維持投与）であり、以下、この臨床推奨用法・用量の薬物動態を重点的に述べる。また、海外臨床試験で得られた経口懸濁液、錠剤及び静注用溶液を含む各種製剤を用いた重要なデータの詳細は[2.7.1 項]に記載する。

健康被験者を対象とした第 I 相試験で、日本人と非日本人のポサコナゾールの薬物動態は類似していた。日本人及び非日本人健康被験者にポサコナゾール市販予定の新錠剤及び静注用溶液を投与したとき、概して、その血漿中濃度は経口投与では投与後4～5時間（中央値）、静脈内投与では定速静注終了時で C_{max} に到達した。静脈内投与後の平均分布容積は197～236 L で、ポサコナゾールは組織へ広く分布すると考えられた。また、終末相の平均消失半減期は経口投与及び静脈内投与のいずれにおいても約22～35時間であった。ポサコナゾール300 mg を空腹時単回経口投与した際の絶対的バイオアベイラビリティは51%～60%であった。ポサコナゾールを空腹時単回経口投与した際の血漿中薬物動態は200～600 mg の用量範囲で概して用量比例性を示した。

日本人健康被験者にポサコナゾール市販予定の新錠剤200又は400 mg を反復投与した際、投与5日までには定常状態に到達し、定常状態の AUC に基づく平均累積係数は日本人で3.6～4.3であった（P067試験）。日本人治療患者を対象とした第Ⅲ相試験（P101試験）及び非日本人予防患者を対象とした後期第 I 相／第Ⅲ相試験（P05520試験及び P05615試験）では、新錠剤及び静注用溶液を臨床推奨用法・用量で反復投与した際、ポサコナゾールの血漿中薬物動態は投与8日までには概して定常状態に到達した。また、P101試験の投与8日目のポサコナゾールの平均曝露量は新錠剤投与時と静注用溶液投与時で概して類似していた［新錠剤：AUC=78612 ng･hr/mL、C_{max}=4155 ng/mL 及び最低濃度（C_{min}）=3175 ng/mL、静注用溶液：AUC=80534 ng･hr/mL、C_{max}=4840 ng/mL 及び C_{min}=3040 ng/mL］。

母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションを行い、人種（日本人、非日本人）及び病態（健康被験者、予防患者、治療患者）の違いによる4つのサブポピュレーション（日本人治療患者、非日本人予防患者、日本人健康被験者及び非日本人健康被験者）に新錠剤を予定臨床推奨用法・用量で投与した際の投与28日目の定常状態におけるポサコナゾールの曝露量を予測した[表 2.5.3-1]。その結果、新錠剤（空腹時及び食後）並びに静注用溶液投与時のいずれにおいても、日本人治療患者でポサコナゾールの曝露量が最も高く、他の集団間では曝露量は概して類似していた。この日本人治療患者の高曝露量は[2.5.3.3 項] [2.7.2.1.4.3.1 項]で述べるように主に体重と年齢の内因性要因の違いにより説明され、体重及び年齢が同程度の場合には日本人治療患者集団とその他の集団の曝露量に顕著な違いがみられないと予測された。

Confidential

さらに、母集団薬物動態解析で同一の骨格モデル（0次－1次の逐次吸収及び中央コンパートメントからの1次の消失を仮定した2-コンパートメントモデル）を用いて、これらの全ての集団の薬物動態が良く表現できたことから、ポサコナゾールの吸収、分布、代謝及び排泄（ADME）の特性は日本人治療患者、非日本人予防患者、日本人健康被験者及び非日本人健康被験者の集団間で類似していると考えられる[2.7.2.3.1 項]。したがって、他の集団で認められたポサコナゾールの薬物動態特性を本剤の適応患者集団に外挿できると考えられる。

表 2.5.3-1　予定臨床推奨用法・用量で市販予定の新錠剤及び静注用溶液を投与した際の28 日目（定常状態）のポサコナゾールの曝露量の比較

集団	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{avg} (ng/mL)	例数
経口投与（空腹時）					
非日本人健康被験者	30438 (43.5)	1574 (41.8)	944 (49.9)	1268 (43.5)	122
日本人健康被験者	30287 (47.2)	1501 (43.8)	960 (54.8)	1262 (47.2)	28
非日本人予防患者	35904 (66.4)	1931 (55.1)	1155 (82.1)	1496 (66.4)	295
日本人治療患者	71881 (75.6)	3423 (67)	2471 (93.6)	2995 (75.6)	76
経口投与（食後）					
非日本人健康被験者	37602 (43.5)	1847 (42.1)	1216 (48.5)	1567 (43.5)	122
日本人健康被験者	37415 (47.2)	1779 (44.4)	1241 (53.5)	1559 (47.2)	28
非日本人予防患者	44354 (66.4)	2239 (57)	1475 (80)	1848 (66.4)	295
日本人治療患者	88799 (75.6)	4097 (68.6)	3141 (90.5)	3700 (75.6)	76
静脈内投与					
非日本人健康被験者	46053 (38.5)	5435 (51.3)	1242 (50.6)	1919 (38.5)	122
日本人健康被験者	47262 (31)	4910 (31.8)	1263 (41.5)	1969 (31)	28
非日本人予防患者	57986 (49.7)	10197 (37.1)	1678 (71.9)	2416 (49.7)	295
日本人治療患者	88540 (56.2)	7136 (42.6)	2767 (81.6)	3689 (56.2)	76

幾何平均（%GCV）
母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより、ポサコナゾールを予定臨床推奨用法・用量［300 mg 1日2回（1日目は負荷投与）＋300 mg 1日1回（2日目以降は維持投与）］で投与した際の28日目（定常状態）におけるポサコナゾールの曝露量を算出した。
GCV：幾何平均に基づく変動係数

Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

In vitro において、ポサコナゾールはヒト血漿蛋白との結合率が高く（>98%）、大部分はアルブミンに結合した。非日本人健康被験者に^{14}C-ポサコナゾールを経口懸濁液として投与した際、放射能は主として糞中に排泄され（投与放射能の77%）、その主成分は未変化体であった（投与放射能の66%）。消失における腎排泄の寄与は小さく、投与放射能の14%が尿中に排泄された（未変化体は投与放射能の0.2%未満）。

ポサコナゾールの薬物動態プロファイル及び ADME 特性については[2.7.2.3.1 項]及び[2.7.2.3.2 項]で詳述する。

2.5.3.3　内因性要因及び特別集団

人種、年齢、性別、体重、腎機能障害、肝機能障害及び病態がポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響は主に第Ⅰ相試験の結果及び母集団薬物動態解析における共変量解析及びシミュレーシ

Confidential

ョンの結果に基づき評価した。内因性要因の影響については[2.7.2.1.4.3 項]及び[2.7.2.3.3 項]にて詳述する。

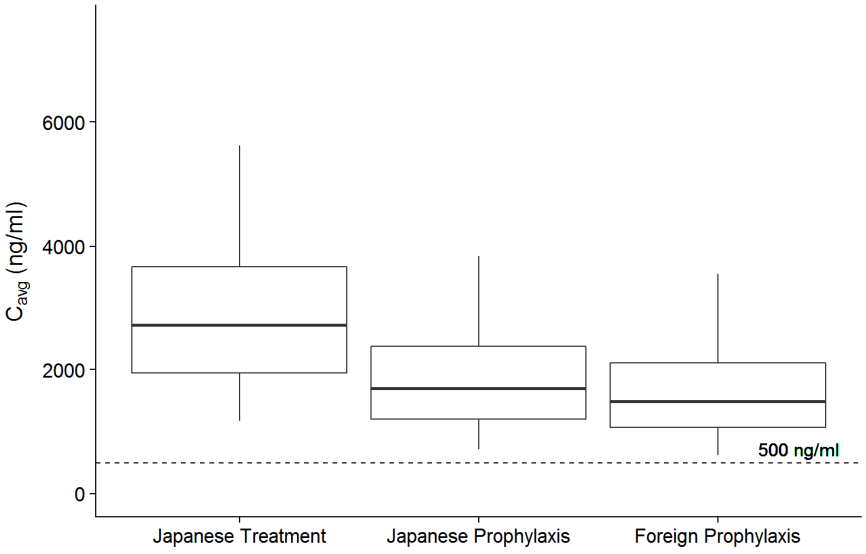
腎機能障害者や肝機能障害者において、ポサコナゾールは臨床的に意味のある薬物動態変化は認められなかったため、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者に対して、ポサコナゾールは用量を調整する必要はない。しかし、重度腎機能障害者では、ポサコナゾールの曝露量のばらつきは大きいため（変動係数：96%）、ポサコナゾールの投与中はブレイクスルー真菌感染の有無を確認することが推奨される。また、ポサコナゾールは血液透析により除去されないことが示されており、透析患者でのポサコナゾールの増量は推奨されず、過量投与時の対応として血液透析は適切ではないと考えられる。なお、静注用溶液投与時は、腎機能障害の悪化のリスクが報告されている添加剤 SBECD が腎機能低下により蓄積し、血漿中濃度が上昇するおそれがある。臨床試験では中等度以上の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス <50 mL/min）でのポサコナゾール静注用溶液の使用経験がほとんどないことから、中等度以上の腎機能障害患者では、静注用溶液の治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与することが推奨される[2.7.2.3.3.5.2 項]。

また、健康被験者において、ポサコナゾールの薬物動態は日本人と非日本人間及び男女間で類似しており[2.7.6.2.11.3 項] [2.7.2.2.2.1.1 項]、母集団薬物動態解析の結果でもこれらの内因性要因はポサコナゾールの薬物動態に対する有意な共変量ではなかった[2.7.2.2.5.2 項] [2.7.2.3.3.1 項]。母集団薬物動態解析では、体重、年齢及び病態がポサコナゾールの薬物動態に影響する内因性要因であり、体重低下、加齢、真菌感染によりポサコナゾールの曝露量が増加することが示された[2.7.2.2.5.2 項] [2.7.2.3.3.2 項] [2.7.2.3.3.3 項] [2.7.2.3.3.5.1 項]。日本人治療患者は非日本人予防患者よりも低体重及び高年齢に偏っており、患者背景（体重及び年齢）を揃えたシミュレーションでは、日本人治療患者と非日本人予防患者で概して類似した曝露量を示した。よって、日本人治療患者での高曝露量は主に体重と年齢の内因性要因の違いによることが示された[2.7.2.1.4.3.1 項]。また、体重及び年齢を揃えても、経口投与後では、日本人治療患者でポサコナゾールの曝露量の分布にわずかな高曝露量側へのシフトが認められており、病態の効果もポサコナゾールの曝露量を増大させる内因性要因の一つであることが示された[2.7.2.1.4.3.1 項]。さらに、日本人予防患者でのポサコナゾールの曝露量データは得られていないが、文献に基づく標準的な日本人予防患者背景を有する仮想集団でのシミュレーションにより、日本人予防患者は非日本人予防患者と類似した曝露分布が示された[2.7.2.1.4.3.3 項]。[図 2.5.3-1]に示すように、P101試験で検討した日本人治療患者は、日本人予防患者及び非日本人予防患者と比較して、ポサコナゾールの曝露量（C_{avg}）が最も高くなる集団であると考えられる。

既存の経口投与の母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションから、体重120 kg の非日本人予防患者の10%以上でポサコナゾールの C_{avg} が[2.5.1.4.1.1.2 項] [2.7.2.1.4.1 項]で述べた有効性の目標濃度である500 ng/mL に到達しない可能性があることが示唆された[資料5.3.3.5.3: 00VZZX] [2.7.2.3.3.3 項]。よって、体重120 kg 以上の患者では曝露量の低下によるブレイクスルー真菌感染の有無を確認することが推奨される[2.7.2.3.3.3 項]。

Confidential

図 2.5.3-1　　日本人治療患者、日本人予防患者及び非日本人予防患者間での C_{avg} の比較



箱の上端及び下端はそれぞれ75及び25パーセンタイルを示す。ひげ上端及び下端はそれぞれ95及び5パーセンタイルを示す。箱内の中央の横線は中央値を示す。破線は500 ng/mL を示す。
Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

2.5.3.4　　外因性要因及び薬物相互作用

ポサコナゾール及びプローブ薬物（代謝酵素又はトランスポーターの基質薬、阻害薬又は誘導薬）を併用薬として用い、臨床使用時にポサコナゾールが他剤に及ぼす影響及びポサコナゾールが他剤から受ける影響を評価する臨床薬物相互作用試験を行った。また、真菌感染予防及び治療の対象患者で併用される可能性のある抗 HIV 薬、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA（HMG-CoA）還元酵素阻害薬、他の抗真菌薬、制酸薬、免疫抑制薬、及び糖尿病薬とポサコナゾールの薬物相互作用を評価する臨床試験も実施した。これら臨床薬物相互作用試験の結果は、添付文書での情報提供のため、[2.7.2.3.4 項]で評価した。[表 2.5.3-2]に臨床試験及び公表文献で得られた主要な薬物相互作用についてまとめた。

Confidential

表 2.5.3-2　　併用による薬物動態への影響

併用薬	ポサコナゾールへの影響	併用薬への影響
リファブチン 300 mg QD	AUC：49%減少 C_{max}：43%減少	AUC：72%増加 C_{max}：31%増加
フェニトイン 200 mg QD	AUC：50%減少 C_{max}：41%減少	―
エファビレンツ 400 mg QD	AUC：50%減少 C_{max}：45%減少	―
ホスアンプレナビル† 700 mg BID	AUC：23%減少 C_{max}：21%減少	―
シクロスポリン	―	血中トラフ濃度上昇 （シクロスポリンの用量は最大29%減量した。）
タクロリムス 0.05 mg/kg 単回投与	―	AUC：358%増加 C_{max}：121%増加
シロリムス 2 mg 単回投与	―	AUC：788%増加 C_{max}：572%増加
ミダゾラム（静注） 0.4 mg 単回投与	―	AUC：362%～524%増加 C_{max}：30%～62%増加
ミダゾラム（経口） 2 mg 単回投与	―	AUC：359%増加 C_{max}：125%増加
シンバスタチン 40 mg 単回投与	―	AUC：465%～960%増加 C_{max}：643%～1041%増加
アタザナビル 300 mg QD	―	AUC：268%増加 C_{max}：155%増加
アタザナビル／リトナビル 300 mg/100 mg QD	―	AUC：146%増加 C_{max}：53%増加
QD：1日1回投与、BID：1日2回投与 †文献値[2.7.2.3.4.1.1 項]		

2.5.3.4.1　　ポサコナゾールに対する併用薬の影響

In vitro において、ポサコナゾールは主としてウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A4を介して代謝され、P-糖蛋白質（P-gp）の基質でもあることが示された。臨床薬物相互作用試験の結果[表 2.5.3-2]、薬物代謝酵素誘導剤として知られるリファブチン、フェニトイン又はエファビレンツとの併用によりポサコナゾールの血漿中濃度の低下が確認された[2.7.2.3.4.1.1 項]。ポサコナゾールの血漿中濃度を低下させる誘導剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみ慎重に行うべきであり、併用が必要となる場合には、ブレイクスルー真菌感染の有無を注意深くモニタリングすることが推奨される。また、P-gp 阻害剤として知られるリトナビル又はシクロスポリンとの併用では、ポサコナゾールの曝露量に有意な増加は見られなかったため、P-gp 阻害により、ポサコナゾールの薬物動態が影響を受ける可能性は低いと考えられた[2.7.2.3.4.1.1 項]。

In vitro においてポサコナゾールはチトクロム P450（CYP）3A4の基質となることが示されたが、*in vivo* データから、酸化代謝は消失全体に対して寄与が小さいと考えられた。したがって、ポサコナゾールの薬物動態が CYP3A4を介した薬物相互作用による影響を受ける可能性は低いと考えられた[2.7.2.3.4 項]。

Confidential

2.5.3.4.2　　併用薬に対するポサコナゾールの影響

ポサコナゾールは強い CYP3A4阻害作用を有している。臨床薬物相互作用試験の結果[表 2.5.3-2]から、主としてミダゾラム、シンバスタチン及びシロリムスのような CYP3A4に対して高感度な基質との併用において、併用薬の血中濃度を上昇させることが確認された[2.7.2.3.4.2.1 項]。したがって、CYP3A4基質であるピモジド、キニジン又は麦角アルカロイド、及び主に CYP3A4を介して代謝される HMG-CoA 還元酵素阻害剤とポサコナゾールとの併用は心室頻拍、麦角中毒、横紋筋融解症などを引き起こす可能性があるため禁忌とする。また、ポサコナゾールと他の CYP3A4に対して高感度な基質又は治療域の狭い CYP3A4基質との併用は、併用薬の治療域又は安全性プロファイルに応じて、併用薬の副作用を増強させる可能性があることに十分注意して実施すべきであり、必要に応じて併用薬の減量等の適切な処置をすべきである。併用時の推奨事項に関しては、[表 2.7.2-39]に要約した。

2.5.3.5　　予防及び治療時の目標曝露量及び推奨用量

非日本人治療患者及び予防患者にポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外第Ⅲ相試験（治療：P00041試験、予防：P01899及び C/I98-316試験）データにおいて、安全性に関して、特段の懸念はなく、曝露量の上限を決定する明確な根拠は得られなかったが、有効性に関しては、海外での新錠剤及び静注用溶液のポサコナゾールの用量に関する米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CHMP）との議論で、主たる目標曝露量の条件として、「被験者の90%以上で定常状態における血漿中 C_{avg} が500 ng/mL に到達していること」が合意された[2.7.2.1.4.1 項]。

海外での新錠剤及び静注用溶液の開発のために実施した後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験及び P05520試験）は、非日本人予防患者を対象に、この有効性の目標曝露量を達成できるように進めた。また、これらの試験の安全性プロファイルは、静注用溶液に特有の有害事象を除き、経口懸濁液の第Ⅲ相試験（P00041、P01899及び C/I98-316試験）での安全性プロファイルと類似しており、両試験結果からも、ポサコナゾールの曝露量の上限に関する明確な根拠は示されなかった[2.7.2.1.4.1 項] [2.7.2.1.4.2 項]。

国内では、第Ⅲ相試験の実施に先立ち、市販予定の新錠剤及び静注用溶液を用いた第Ⅰ相試験（P067試験）を行った。その結果、健康被験者において日本人と非日本人の薬物動態が類似することが示唆された。よって、国内市販予定製剤である新錠剤及び静注用溶液の海外での承認用法・用量［300 mg 1日2回（1日目は負荷投与）＋300 mg 1日1回（2日目以降は維持投与）］を用いて国内第Ⅲ相試験（P101試験）を実施した。本試験は、この用法・用量での有効性及び良好なベネフィット・リスクバランスの根拠を確認するために実施した。

母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションの結果、国内第Ⅲ相試験（P101試験）の検討用法・用量で静注用溶液及び新錠剤（食後及び空腹時）のいずれにおいても、日本人治療患者では C_{avg} 及び有効性のより保守的な評価パラメータである C_{min} はともに概して500 ng/mL 以上になることが示された[表 2.5.3-3]。日本人予防患者では空腹時経口投与時のみの結果が得られている

Confidential

が、食後投与では空腹時投与よりもバイオアベイラビリティが上昇すること[2.7.1.3.2.3 項]、また、[2.5.3.2 項]で述べたとおり、新錠剤投与時と静注用溶液投与時の定常状態の曝露量が類似していたことから、日本人予防患者でも目標曝露量を達成可能と考えられた[2.7.2.1.4.3.3 項]。

表 2.5.3-3　日本人治療患者及び日本人予防患者にポサコナゾールを P101 試験の検討用法・用量で 28 日間投与した際のシミュレーションで得られた C_{avg} 及び C_{min} の要約

ポサコナゾール濃度（ng/mL）	C_{avg} の分布（%）			C_{min} の分布（%）		
	経口投与／空腹時	経口投与／食後	静脈内投与	経口投与／空腹時	経口投与／食後	静脈内投与
日本人治療患者†						
≥ 500	99.9	100.0	100.0	99.1	100.0	99.2
< 500	0.1	0.0	0.0	0.9	0.0	0.8
日本人予防患者‡						
≥ 500	98.9	－	－	93.6	－	－
< 500	1.1	－	－	6.4	－	－

用法・用量：ポサコナゾール300 mg 1日1回投与（1日目のみ1日2回投与）
各集団は1000例でシミュレーションを実施した。
† 体重及び年齢は日本人治療患者試験（P101試験）の76例の被験者データをリサンプリングすることにより作成した（年齢と体重の中央値はそれぞれ67歳及び52.8 kg）。
‡ 日本人予防患者の体重及び年齢データは文献情報に基づいて作成した（年齢と体重の中央値はそれぞれ46.8歳及び56 kg）。

Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

また、[2.5.3.3 項]で述べたように、日本人予防患者と非日本人予防患者のポサコナゾールの曝露量分布は類似しており、P101試験で検討した日本人治療患者が最もポサコナゾールの曝露量が高くなる集団と考えられる。しかし、海外試験データと比較可能であった投与期間（投与開始1ヵ月間）に揃えて、安全性プロファイルを P101試験と海外の解析集団で比較した結果、日本人特有の安全性の懸念は認められず、日本人治療患者を対象とした P101試験の安全性プロファイルは臨床的に許容可能であった[2.7.2.1.4.3.2 項]。また、国内外の臨床試験で認められた主要な有害事象及び副作用の発現並びに各有害事象発現患者での投与中止に関して、概して曝露量との関連性は認められなかった[2.7.2.1.4.3.2 項]。

以上のことから、ポサコナゾールは予防患者及び治療患者のいずれに対しても、予定臨床推奨用法・用量である300 mg 1日2回（1日目は負荷投与）＋300 mg 1日1回（2日目以降は維持投与）で投与可能であり、患者の状態に応じて新錠剤又は静注用溶液のいずれの製剤も投与可能である。

Confidential

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価

臨床的に重要な酵母様真菌及び糸状菌の大部分の株に対して優れた抗真菌作用を示すポサコナゾール（MK-5592）は、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。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）の開発では、経口懸濁液での主要な臨床試験の結果から、有効性の目標曝露量が設定され、その目標曝露量が得られる新錠剤及び静注用溶液の用法・用量が特定された。

本邦での製造販売承認申請は、医薬品[redacted]相談[redacted]における[redacted]助言[redacted][2.5.1.4.2.1 項]を踏まえ、ポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液についてのみ、海外で得られたエビデンス、並びに日本での臨床試験で得られたエビデンスに基づいて行うこととした。ポサコナゾールの海外臨床試験で得られた深在性真菌症の予防及び真菌症の治療に関する有効性結果を、国内での有効性評価に使用することは可能と考えたため[2.5.1.4.1.2.2 項]、深在性真菌症の予防効果に関するポサコナゾールのエビデンスは、日本人患者を対象とした予防投与の臨床試験を新たに実施することなく、海外臨床試験データ（P01899試験、C/I98-316試験、P05615試験、P05520試験）に基づいた。また、製造販売承認申請する真菌症の治療に関する適応症であるフサリウム症、ムーコル症、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効果に関するポサコナゾールのエビデンスは、1）疫学情報から発症頻度が極めて低い真菌症であること[2.5.1.2.2項]、2）それらの中でも相対的に発症頻度が高いムーコル症及びフサリウム症患者を国内第Ⅲ相試験（P101試験）の対象患者としたものの、ムーコル症患者3例の組入れだけで、フサリウム症患者の組入れはなく[2.7.3.2.2.5 項]、日本人患者におけるポサコナゾールの治療効果を臨床試験で確認することは困難であることから、主に海外臨床試験データに基づいた。ポサコナゾールの有効性を評価した臨床試験（深在性真菌症の予防、真菌症の治療）の概略を[表 2.5.4-1]に示し、より詳細な内容は[表 2.7.3-1] [表 2.7.3-2]に示す。

Confidential

表 2.5.4-1　　ポサコナゾールの有効性を評価した臨床試験
（深在性真菌症の予防、真菌症の治療）

予防/治療	資料の取扱い／試験番号 試験デザイン	対象患者	検討した POS の剤形†
予防	評価資料／P01899試験 海外第Ⅲ相、無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験	侵襲性真菌症のハイリスク患者（AML/MDS に対する寛解導入化学療法による好中球減少症患者）	経口懸濁液
	評価資料／C/I98-316試験 海外第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験	侵襲性真菌症のハイリスク患者（同種 HSCT 後の GVHD 患者）	経口懸濁液
	評価資料／P05615試験 海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相、2パート、非盲検、非対照、多施設共同試験	侵襲性真菌症のハイリスク患者（AML/MDS に対する寛解導入化学療法による好中球減少症患者、HSCT 患者）	新錠剤
	評価資料／P05520試験 海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相、非盲検、多施設共同試験	侵襲性真菌症のハイリスク患者（AML/MDS に対する寛解導入化学療法による好中球減少症患者、HSCT 患者）	静注用溶液／経口懸濁液
治療	評価資料／P02952 (P00041/P02387) 試験 海外第Ⅲ相、非盲検、非対照、多施設共同試験（P00041）と海外第Ⅲ相、標準的抗真菌治療の有効性のデータベースを構築するためのレトロスペクティブ、カルテレビュー、多施設共同試験（P02387）の有効性データを盲検下で DRC が比較	標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症（侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、クロモブラストミコーシス及び菌腫、コクシジオイデス症、他）	P00041試験：経口懸濁液、P02387試験：該当なし（外部対照群）
	評価資料／P101試験 国内第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、非盲検試験	深在性真菌症（侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症、ムーコル症、フサリウム症）	新錠剤／静注用溶液
	参考資料／P01893試験 海外第Ⅱ相、非盲検、無作為化、多施設共同、用量比較試験	標準的抗真菌治療が無効の侵襲性真菌症（侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、クロモブラストミコーシス及び菌腫、他）	経口懸濁液
	参考資料／C/I97-280試験 海外第Ⅱ相、非盲検、非対照、多施設共同試験	コクシジオイデス症	旧カプセル
	参考資料／P02095試験の補助試験 海外後期第Ⅲ相、非盲検、非対照、多施設共同、限定アクセス試験	標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症（ムーコル症）	経口懸濁液

POS：ポサコナゾール、AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群、HSCT ：造血幹細胞移植、GVHD：移植片対宿主病、DRC：データレビュー委員会
† 市販予定の新錠剤を用いた試験は、P101試験。市販予定の静注用溶液を用いた試験は、P05520及び P101試験。

2.5.4.2　　国内及び海外における主要真菌の臨床分離株の薬剤感受性

深在性真菌症患者で分離される糸状菌（*Aspergillus* 属、*Fusarium* 属、ムーコル目、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌）、並びに酵母様真菌（*Candida* 属及び *Cryptococcus neoformans*）について、国内外の臨床分離株のポサコナゾールに対する感受性を比較した[表 2.7.3-32]。国内外の主要真菌の薬剤感受性データは、国内第Ⅲ相試験（P101試験）より得られた臨床分離株のうち薬剤感受性が測定されたもの[資料5.3.5.1.5: P101]及び国内において20[redacted]年～20[redacted]年に臨床検体から分離された糸状菌又は酵母様真菌[2.6.2.2.1.1 項]、海外において1990年半ばから約10年間に収集された臨床的に重要な臨床分離株[2.6.2.2.1.2 項]に対するものを用いた。

国内と海外で比較が可能であった菌種のうち、国内の臨床分離株に対するポサコナゾールの MIC_{90}値（10株未満の菌種では MIC の最高値）が海外の臨床分離株と比較して2管以上低値を示し

Confidential

た菌種が一部にあったものの、それ以外の菌種では施設間又は測定間誤差の範囲である1管以内の差であり、ポサコナゾールに対する臨床分離株の感受性に国内と海外で明らかな差は認められなかった。

国内外の臨床分離株に対するポサコナゾールの作用濃度は、糸状菌については、*Fusarium* 属、*Mucor* 属、*Rhizopus* 属、*Scedosporium apiospermum*（*Pseudallescheria boydii*）及び *Cladosporium* 属に対するポサコナゾールの MIC_{90}値が、2～32 μg/mL と比較的高値を示したが、それ以外の *Aspergillus* 属、ムーコル目、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌、並びに二形性真菌に対するポサコナゾールの MIC_{90}値又は10株未満の菌種に対する MIC の最高値は、0.06～1 μg/mL であった。酵母様真菌については、フルコナゾール等のアゾール系抗真菌薬に一次耐性を示す *C. glabrata* に対するポサコナゾールの MIC_{90}値は2～4 μg/mL であり、それ以外の *Candida* 属及び *Cr. neoformans* に対するポサコナゾールの MIC_{90}値は、0.015～1 μg/mL であった[2.6.2.6.2 項][2.7.3.3.2.1.1 項]。

Confidential

2.5.4.3　深在性真菌症の予防（造血幹細胞移植患者及び好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者）

侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象に侵襲性真菌症の予防におけるポサコナゾールの有効性を評価するため、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた2つの無作為化、実薬対照試験（P01899試験、C/I98-316試験）を実施した。これらの試験は、2つの異なる患者集団［P01899試験：急性骨髄性白血病（AML）又は骨髄異形成症候群（MDS）に対する寛解導入化学療法による好中球減少症を有する患者、C/I98-316試験：造血幹細胞移植（HSCT）後の移植片対宿主病（GVHD）患者］を対象とした。P01899試験は、海外第Ⅲ相、無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験であり、ポサコナゾール（200 mg 1日3回）又は標準的抗真菌治療（フルコナゾール経口懸濁液400 mg を1日1回又はイトラコナゾール内用液200 mg を1日2回）を化学療法のサイクルごとに、AML 及び MDS の完全寛解、好中球減少症の回復、侵襲性真菌症の発症又は治験実施計画書に規定したその他のエンドポイントに到達するまで投与し、無作為割付から最長12週間（84日間）継続することとした。一方、C/I98-316試験は、海外第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験であり、同種 HSCT 後の GVHD を有するハイリスク患者を対象に、侵襲性真菌症の予防薬としてポサコナゾール（200 mg 1日3回投与）又はフルコナゾール（400 mg 1日1回投与）を最長16週間（112日間）投与することとした。いずれの試験でも、外部専門家からなるデータレビュー委員会（DRC）が、侵襲性真菌症が疑われたすべての症例について、EORTC-MSG 基準に基づく侵襲性真菌症の判定（確定診断例、臨床診断例、疑い例又は感染なし）、感染症の発現日、主要原因真菌（フルコナゾール又はイトラコナゾール耐性菌か否かの判定を含む）を盲検下で評価した。

今回製造販売承認申請するポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を用いて行われた、ハイリスク患者を対象とした臨床試験（P05615試験、P05520試験）は、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた上記2試験でハイリスク患者に対するポサコナゾールの予防投与の有効性、安全性及び薬物動態を検討した結果に基づき、ポサコナゾールの有効性の目標曝露量を設定した上で開発を進めた[2.7.2.1.4 項]。これら2試験は、同様のハイリスク患者集団におけるポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の薬物動態及び安全性の評価を主目的とした後期第Ⅰ相／第Ⅲ相、非盲検、非対照試験として、最長28日間投与することとした。

したがって、ポサコナゾールの深在性真菌症の予防効果の評価は、主としてポサコナゾール経口懸濁液を用いた P01899試験及び C/I98-316試験に基づく[2.7.3.3.2.2 項]。なお、[2.7.2.1.4.2 項]に示すとおり、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた P01899試験及び C/I98-316試験において有効性が確認された曝露量を達成するポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の用法・用量が P05615試験、P05520試験で特定されたが、この用法・用量（1回300 mg を初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与）では、安全性プロファイルの観点から曝露量の上限に関する明確な根拠は示されなかった。

Confidential

表 2.5.4-2　　有効性の評価期間（P01899 試験、C/I98-316 試験）

	On Treatment Period： 治験薬投与期間 における評価	Fix-Time Period: 一定期間 における評価	治験実施計画書で 規定した治験薬の 最長投与期間	治験薬曝露期間 （日） 中央値（範囲）
P01899試験	無作為割付けから治験薬（経口剤）の最終投与7日後まで （Oral Treatment Phase） （主要評価時点）	無作為割付けから100日後まで （100-Day Phase） （副次評価時点）	12週間 （84日間）	POS 群： 25 (1-151) FLCZ/ITCZ 群： 21 (1-112)
C/I98-316試験	治験薬投与開始から 最終投与7日後まで （While on Treatment） （副次評価時点）	無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで （Primary Time Period） （主要評価時点）	16週間 （112日間）	POS 群： 111 (1-138) FLCZ 群： 108 (1-130)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール

主要有効性評価項目は、P01899試験及び C/I98-316試験のいずれの試験でも、All Randomized Subjects における侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率としたが、主要評価期間は両試験で異なり、P01899試験では無作為割付けから治験薬（経口剤）の最終投与7日後まで（治験薬投与期間における評価）とし、C/I98-316試験では無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）までの期間（一定期間における評価）とした[表 2.5.4-2]。また、主要目的は、P01899試験では侵襲性真菌症発症率の群間差に基づき評価し、C/I98-316試験では急性及び慢性GVHD を層別因子として Mantel-Haenszel の方法で調整した侵襲性真菌症発症率のオッズ比の信頼区間を算出して評価した。いずれの試験でも非劣性の基準を満たした場合のみ、優越性の評価を行った。また、いずれの試験でも、治験薬投与期間における評価と一定期間における評価を実施した[表 2.5.4-3]。

C/I98-316試験及び P01899試験のいずれの試験でも、治験薬投与期間及び一定期間における侵襲性真菌症発症率は、対照群（フルコナゾール群又はフルコナゾール／イトラコナゾール群）と比較してポサコナゾール群で低かった[表 2.5.4-3]。P01899試験では、主要評価項目である治験薬投与期間［無作為割付けから治験薬（経口剤）の最終投与7日後まで（Oral Treatment Phase）］における侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、フルコナゾール／イトラコナゾール群と比較してポサコナゾール群で有意に低く［ポサコナゾール群2%（7/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群8%（25/298例）、P=0.0009］、フルコナゾール／イトラコナゾール群に対するポサコナゾール群の優越性が示された。C/I98-316試験では、主要評価項目である一定期間［無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）］における侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、ポサコナゾール群5%（16/301例）、フルコナゾール群9%（27/299例）であった。侵襲性真菌症の発症率のオッズ比は0.5614と推定され、その95.01%信頼区間は0.2959～1.0651であり、95.01%信頼区間の上限が事前に規定した非劣性基準［主要評価期間に報告された侵襲性真菌症発症例数に基づき算定された最大値（患者全体の発症例数が43例の場合は1.1625）；侵襲性真菌症の発症率の15%の差に相当］を下回ったことから、ポサコナゾール群のフルコナゾール群に対する非劣性が検証された。

両試験とも、評価期間中に発症した侵襲性真菌症の原因真菌として最もよく認められたのは *Aspergillus* 属であった。各試験とも、治験薬投与期間及び一定期間のいずれの評価期間において

Confidential

も、*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）発症率は、対照群（フルコナゾール群又はフルコナゾール／イトラコナゾール群）と比較してポサコナゾール群で低かった[表 2.5.4-3]。

また、両試験とも、すべての侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の原因真菌について、DRC はフルコナゾール又はイトラコナゾールの耐性菌であるか（耐性あり／耐性なし／評価不能）を評価したが、治験薬投与期間及び一定期間のいずれの評価期間においても、フルコナゾール又はイトラコナゾール耐性菌による侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）発症率は、対照群（フルコナゾール群又はフルコナゾール／イトラコナゾール群）と比較してポサコナゾール群で低かった[表 2.5.4-3]。

表 2.5.4-3　侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率
（All Randomized Subjects）（P01899 試験、C/I98-316 試験）

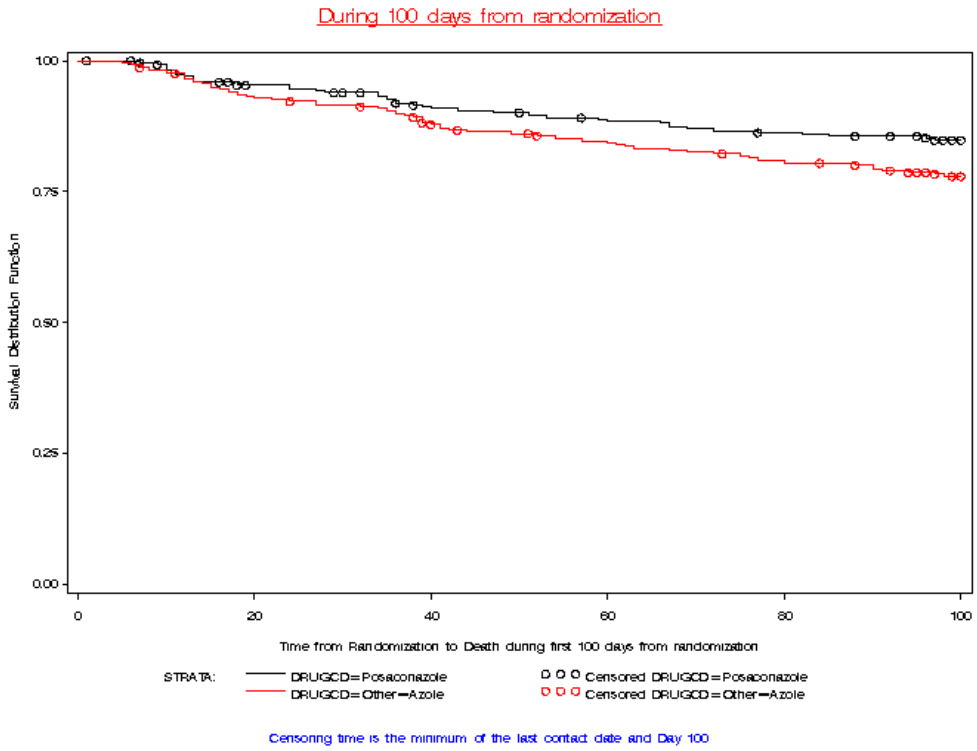
評価対象の真菌症（DRC 判定）	評価試験	On Treatment Period：治験薬投与期間における評価		Fix-Time Period：一定期間における評価†	
		POS 群	対照群‡	POS 群	対照群‡
侵襲性真菌症	P01899試験	2%（7/304例）	8%（25/298例）	5%（14/304例）	11%（33/298例）
	C/I98-316試験	2%（7/301例）	7%（22/299例）	5%（16/301例）	9%（27/299例）
Aspergillus 属による侵襲性真菌症	P01899試験	1%（2/304例）	7%（20/298例）	1%（4/304例）	9%（26/298例）
	C/I98-316試験	1%（3/301例）	6%（17/299例）	2%（7/301例）	7%（21/299例）
耐性菌§による侵襲性真菌症	P01899試験	1%（3/304例）	8%（23/298例）	2%（6/304例）	10%（29/298例）
	C/I98-316試験	5%（14/301例）	8%（24/299例）	2%（6/301例）	7%（20/299例）

POS：ポサコナゾール、DRC：データレビュー委員会
† [表 2.5.4-2]参照
‡ P01899試験：フルコナゾール／イトラコナゾール群、C/I98-316試験：フルコナゾール群
§ P01899試験：フルコナゾール／イトラコナゾール耐性菌、C/I98-316試験：フルコナゾール耐性菌
治験薬の用法・用量（QD：1日1回、BID：1日2回、TID：1日3回）
P01899試験
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与
C/I98-316試験
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

P01899試験及び C/I98-316試験では、侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率に加えて、事前に規定した一定期間[表 2.5.4-2]における死亡までの期間を評価した。P01899試験では、標準的アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール又はイトラコナゾール）に対するポサコナゾール経口懸濁液の全死亡についてのベネフィットが示されたが[図 2.5.4-1]、C/I98-316試験では明確ではなかった[図 2.7.3-3]。いずれの試験でも、侵襲性真菌症による死亡は対照群と比較してポサコナゾール群で低く、基礎疾患の進行又は合併症並びに侵襲性真菌症に関連しない有害事象による死亡の割合が両投与群で類似していたが、死因に占める基礎疾患（GVHD）の進行並びに侵襲性真菌症に関連しない有害事象による死亡の割合が、P01899試験[表 2.7.6.3.1-12]と比較して C/I98-316試験[表 2.7.6.3.2-13]では高かったことが、全死亡に対するポサコナゾールのベネフィットを希釈する一因と考えられた。

Confidential

図 2.5.4-1　　死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線：
無作為割付けから 100 日後まで（100-Day Phase）（All Randomized Subjects）（P01899 試験）



Other-Azole：フルコナゾール／イトラコナゾール
無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）生存していたすべての被験者は無作為割付けから100日終了時点で、早期中止した被験者は最終観察時点で打切りとした。
無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）の死亡率は、ポサコナゾール群15.0%、フルコナゾール／イトラコナゾール群21.9%であり、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P=0.0354）。
治験薬の用法・用量
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を1日3回経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を1日1回経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を1日2回経口投与

今回、本邦で製造販売承認申請するポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を用いた侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした臨床試験（P05615試験、P05520試験）では、ポサコナゾール新錠剤又は静注用溶液1回200 mg 又は1回300 mg を投与初日に1日2回、2日目以降は1日1回、最長28日間投与した際のポサコナゾールの薬物動態及び安全性が評価され、海外規制当局と合意した有効性の目標曝露量を達成する用法・用量として300 mg 用量を選択した[2.7.2.1.4.1 項]。ポサコナゾール新錠剤又は静注用溶液1回300 mg を投与初日に1日2回、2日目以降は1日1回投与した際の治験薬投与65日後の生存率及び侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率は、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた AML/MDS 患者を対象とした無作為化、実薬対照試験（P01899試験）並びに HSCT 患者を対象とした無作為化、実薬対照試験（C/I98-316試験）で観察された結果と同様であり[表 2.5.4-4]、ポサコナゾール経口懸濁液の主要第Ⅲ相試験で検証された侵襲性真菌症の予防効果がポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を用いた場合にも得られることが示された。

Confidential

表 2.5.4-4　　治験薬投与 65 日後の生存率
及び治験薬投与期間における侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率
（P01899 試験、C/I98-316 試験、P05615 試験 300 mg コホート、P05520 試験 300 mg コホート）

評価項目	基礎疾患	P01899試験† POS 経口懸濁液	C/I98-316試験† POS 経口懸濁液	P05615試験† POS 新錠剤 300 mg コホート	P05520試験† POS 静注用溶液 300 mg コホート
治験薬投与65日後の生存率	AML/MDS	87%（259/297例）	NA	92%（109/119例）	89%（117/131例）
	HSCT	NA	86%（250/291例）	89%（81/91例）	88%（72/82例）
侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）‡の発症率	AML/MDS	2%（7/304例）	NA	1%（1/119例）	2%（3/155例）
	HSCT	NA	2%（7/301例）	0%（0/91例）	0%（0/82例）

POS：ポサコナゾール、AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群、HSCT：造血幹細胞移植、NA：該当なし、DRC：データレビュー委員会
† 解析対象集団：P01899試験及び C/I98-316試験では All Randomized Subjects、P05615試験及び P05520試験では All Treated Subjects
‡ P01899試験及び C/I98-316試験：DRC 判定、P05615試験及び P05520試験：治験担当医師判定
治験薬の用法・用量（QD：1日1回、BID：1日2回、TID：1日3回）

P01899試験
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

C/I98-316試験
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

P05615試験300 mg コホート
・ポサコナゾール新錠剤300 mg を治験薬投与1日目は BID、2日目以降は QD 経口投与

P05520試験300 mg コホート（コホート2と3の併合）
・コホート2：ポサコナゾール静注用溶液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～14日目は QD にて中心静脈内投与、治験薬投与15日目以降は、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を BID にて14日間経口投与
・コホート3：ポサコナゾール静注用溶液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～5日目（薬物動態評価期間の延長例では10日目まで）は QD にて中心静脈内投与（同一の末梢静脈カテーテルからの投与は1回のみ可とした）、治験薬投与6日目（又は11日目）以降、切替え可能な場合は、ポサコナゾール経口懸濁液200 mg TID 又は400 mg BID にて最長23日間経口投与

日本人の予防患者へのポサコナゾールの投与経験はないが、日本人の HSCT 患者及び血液疾患を持つ好中球減少症患者などのハイリスク患者の年齢・体重の疫学情報に基づくシミュレーション結果から、想定される日本人の予防患者へのポサコナゾール300 mg 用量投与時の C_{avg} の分布は、非日本人の予防患者と類似すると予測された[2.7.2.1.4.3 項]。このため、日本人予防患者へのポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の300 mg 用量投与でも、安全性の観点からは、臨床的に許容可能な安全性プロファイルを示し[2.5.5 項]、90%以上の患者は定常状態での C_{avg} が有効性の目標曝露量である500 ng/mL 以上となり、非日本人のハイリスク患者で検証された深在性真菌症の予防効果が同様に発揮されると考えられる。

以上の点から、本邦での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において、ポサコナゾールの新錠剤又は静注用溶液として1回300 mg を初日に1日2回、2日目以降は1日1回投与することは有効であると考えられる。

Confidential

2.5.4.4　真菌症の治療

真菌症の治療におけるポサコナゾールの有効性に関するエビデンスは、主に、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］†及びポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を用いた深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P101試験）‡に基づく。これらの試験では、独立した効果判定委員会が盲検下で原因真菌別に真菌症の治療効果を評価した。いずれの試験でも *Aspergillus* 属による真菌症患者が組み入れられた被験者の大多数を占めていたが、本項では、今回製造販売承認申請するフサリウム症、ムーコル症、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の有効性を示す。なお、*Aspergillus* 属による真菌症を含め、今回製造販売承認申請する効能・効果には含めない原因真菌による真菌症の治療に関する有効性結果は、[2.7.3 項]及び各試験の[2.7.6 項]に示す。

[表 2.5.4-5]には、フサリウム症、ムーコル症、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の有効性評価の要約を示す。P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］では、*Aspergillus* 属以外の原因真菌による真菌症（フサリウム症、ムーコル症、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を含む）の評価例数が、ポサコナゾール群及び外部対照群とも少ないため、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（ITT）のうち、各真菌症について DRC が侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）と判定した被験者について記述的な評価をした。ITT のうち、各真菌症について DRC によって侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）、かつ、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容であると判定された被験者についても評価した。

なお、ポサコナゾール経口懸濁液の海外未承認の用量（P01893試験：600 mg BID 群、800 mg QD 群）、並びに海外未承認の旧カプセルを用いた臨床試験（C/I97-280試験：400 mg QD）でも、ポサコナゾールの *Aspergillus* 属以外による真菌症治療に対する有効性を支持する結果が得られている[表 2.5.4-5]。これらの用量あるいは製剤で得られたポサコナゾールの曝露量は、ポサコナゾールの有効性の目標曝露量（定常状態における C_{avg} が500 ng/mL 以上）を、旧カプセル400 mg QD（C/I97-280試験）では上回っていたが、経口懸濁液600 mg BID 群及び800 mg QD 群（P01893試験）では下回っていた[2.7.2.1.4.1 項]。

† 標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症患者では、治療の選択肢となる抗真菌薬がないため、同一試験において被験薬群と対照群の有効性データを直接比較する試験デザインを設定することが困難である。しかし、こうした患者におけるポサコナゾール経口懸濁液の有効性をより客観的に評価するため、救済治療としてポサコナゾール経口懸濁液が投与された P00041試験の実施とほぼ同時期に同一医療機関において、P00041試験の選択・除外基準とほぼ同様の条件を満たす患者に対して実施された救済治療としての標準的抗真菌治療の有効性データについてレトロスペクティブに調査する P02387試験を計画した。さらに、両試験から得られた有効性データを比較するための P02952試験を設定した。P02952試験では、評価バイアスを最小化するため、外部のデータレビュー委員会（DRC）が P00041試験と P02387試験の各被験者の適格性及び有効性の結果を盲検下で比較・評価した。

‡ 深在性真菌症の日本人患者を対象にポサコナゾールの有効性及び安全性を評価するため実施した国内第Ⅲ相、無作為化、非盲検、実薬対照試験（P101試験）では、治験担当医師により慢性肺アスペルギルス症又は侵襲性アスペルギルス症と診断された患者が2：1の比でポサコナゾール群又はボリコナゾール群に無作為に割り付けられた。治験担当医師によりムーコル症と診断された被験者3例は、すべてポサコナゾールを投与された。外部の臨床判定委員会（CAC）が各被験者の深在性真菌症診断名の妥当性並びに有効性の結果を盲検下で評価した。

Confidential

表 2.5.4-5　フサリウム症、ムーコル症、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の有効性評価の要約

［P02952 試験（P00041/P02387 試験）、P101 試験、P01893 試験、P02095 試験、C/I97-280 試験］

診断名	試験番号	POS の投与レジメン	評価項目	評価集団	有効率 % (n/N)
フサリウム症	P02952 （P00041/ P02387）	POS-OS 400 mg BID	治療終了時の総合効果†の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）	MITT	POS 群: 38.9 (7/18例) 対照群: 50.0 (2/4例)
				ITT	POS 群: 45.8 (11/24例) 対照群: 50.0 (3/6例)
	P01893	POS-OS 400 mg BID 群	治療終了時の臨床効果‡の有効率（治験担当医師判定による完全奏効及び一部奏効）	Efficacy Evaluable Subjects	POS-OS 400 mg BID 群: 2/2例
ムーコル症	P02952 （P00041/ P02387）	POS-OS 400 mg BID	治療終了時の総合効果†の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）	MITT	POS 群: 54.5 (6/11例) 対照群: 50.0 (4/8例)
				ITT	POS 群: 53.8 (7/13例) 対照群: 50.0 (5/10例)
	P101	POS 新錠剤 又は静注用溶液 初日は300 mg BID、 2日目以降は300 mg QD	Day84時点の総合効果§の有効率（CAC 判定による完全奏効又は一部奏効）	FAS	POS 群:100 (3/3例)
	P01893	POS-OS 400 mg BID 群 600 mg BID 群 800 mg QD 群	治療終了時の臨床効果‡の有効率（治験担当医師判定による完全奏効及び一部奏効）	Efficacy Evaluable Subjects	POS-OS 400 mg BID 群: 0/1例 600 mg BID 群: 1/1例 800 mg QD 群: 0/1例
	P02095	POS-OS 400 mg BID	投与4週後の無増悪例（治験薬投与4週後に生存、4週間のポサコナゾール経口懸濁液の投与を完了、治験薬投与4週後の総合効果が不変、一部奏効又は完全奏効）	適格基準に合致した治験薬投与例	POS 群:4/5例
コクシジオイデス症	P02952 （P00041/ P02387）	POS-OS 400 mg BID	治療終了時の総合効果†の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）	MITT	POS 群: 68.8 (11/16例) 対照群: 42.9 (3/7例)
				ITT	POS 群: 63.2 (12/19例) 対照群: 42.9 (3/7例)
	C/I97-280	POS 旧カプセル400 mg QD	治験薬投与6ヵ月後の臨床効果の有効率［コクシジオイデス症の標準化スコアの合計（症状スコア、病変部位スコア、血清学的スコア及び培養スコアの合計）がベースライン時と比較して50%以上減少した被験者の割合］	Protocol Evaluable Subjects	POS 群:80 (12/15例)
クロモブラストミコーシス及び菌腫	P02952 （P00041/ P02387）	POS-OS 400 mg BID	治療終了時の総合効果†の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）	MITT	POS 群: 81.8 (9/11例) 対照群: 0.0 (0/2例)
				ITT	POS 群: 81.8 (9/11例) 対照群: 0.0 (0/2例)
	P01893	POS-OS 800 mg QD 群	治療終了時の臨床効果‡の有効率（治験担当医師判定による完全奏効及び一部奏効）	Efficacy Evaluable Subjects	POS-OS 800 mg QD 群:1/1例

POS：ポサコナゾール、OS：経口懸濁液、CAC：臨床判定委員会、DRC：データレビュー委員会
MITT：DRC 判定による侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例のうち、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の被験者
ITT：治験薬を1回以上投与されたすべての被験者。各真菌症の評価では、ITT のうち、DRC が侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）と判定した被験者を評価した。
FAS：治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（Intent-to-Treat Subset：ITT）のうち、臨床判定委員会が侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）と判定し、かつ解析項目のベースラインデータを有する被験者
Efficacy Evaluable Subjects：治験薬を1回以上投与され、治療期終了時又は治験薬最終投与7日後に有効性を評価した被験者
Protocol Evaluable Subjects：治験実施計画書で定義した有効性評価集団に適合した被験者

Confidential

† 真菌症に関する症状、徴候、並びに画像及び真菌学的検査の異常所見に基づき総合効果を完全奏効、一部奏効、不変、悪化、判定不能の5段階で評価し、このうち、完全奏効及び一部奏効を有効とした。
‡ 真菌症に関する症状、徴候、並びに画像及び気管支鏡の異常所見に基づき臨床効果を完全奏効、一部奏効、不変、悪化、判定不能の5段階で評価し、このうち、完全奏効及び一部奏効を有効とした。
§ ムーコル症では、臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果に基づき総合効果を完全奏効、一部奏効、不変、悪化、判定不能の5段階で評価し、このうち、完全奏効及び一部奏効を有効とした。

治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回）

P02952試験（投与期間：最長365日間）
- POS 群（P00041試験）：入院被験者には、入院中は POS-OS 200 mg を QID、退院後は400 mg を BID、外来被験者には、POS-OS 400 mg を BID 経口投与
- 外部対照群（P02387試験）：主に P00041試験に参加した実施医療機関における P00041試験実施時期の救済治療としての標準的抗真菌療法

P101試験（投与期間：原則84日間）
- POS 群：新錠剤又は静注用溶液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2日目以降は原則84日目まで300 mg を QD にて投与。投与開始前に、患者の状態に応じて製剤（新錠剤又は静注用溶液）を選択。

P01893試験（難治性侵襲性真菌症患者の投与期間：6ヵ月間）
- 400 mg BID 群：POS 経口懸濁液を負荷用量として200 mg QID、維持用量として400 mg BID 経口投与
- 600 mg BID 群：POS 経口懸濁液を負荷用量として400 mg QID、維持用量として600 mg BID 経口投与
- 800 mg QD 群：POS 経口懸濁液を負荷用量として800 mg BID、維持用量として800 mg QD 経口投与

P02095試験（投与期間：治験担当医師が被験者ごとに適切な投与期間を判断する。ムーコル症患者では4週間以上投与。8週間を超える継続投与が必要な場合は、最長36ヵ月間又はポサコナゾールが上市されるまで。）
- 重篤な疾患を有する被験者では、POS-OS 200 mg を QID 食事又は栄養補助剤とともに経口／経腸投与され、状態が安定している外来の被験者では、POS 経口懸濁液400 mg を BID 食事又は栄養補助剤とともに経口投与

C/I97-280試験（投与期間：6ヵ月間）
- POS 旧カプセル400 mg を QD 経口投与

2.5.4.4.1　フサリウム症の治療 [2.7.3.3.2.3.2 項]

フサリウム症に対するポサコナゾールの有効性データは、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］及び海外第Ⅱ相試験（P01893試験）の2つの臨床試験から得られた。国内第Ⅲ相試験である P101試験でもフサリウム症患者におけるポサコナゾールの有効性評価を計画していたが、フサリウム症患者の組入れはなかった。

P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］では、ITT のうち、治療終了時（End of Treatment）の *Fusarium* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、ポサコナゾール群45.8%（11/24例）、外部対照群50.0%（3/6例）であった。このうち、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容例（MITT）における治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率は、ポサコナゾール群38.9%（7/18例）、外部対照群50.0%（2/4例）であった。ポサコナゾール群では組み入れられた患者の半数が播種性感染患者であるが、播種性感染患者を含めてポサコナゾールの有効性が示された。ポサコナゾール群の5例では治験薬投与開始前30日以内の培養検査で *Fusarium solani* が分離されたが、これら被験者の治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は60.0%（3/5例）であった。

免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者にポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外第Ⅱ相、非盲検、無作為化、用量比較試験である P01893試験では、治験実施計画書で定義した有効性評価集団に適合した被験者（Efficacy Evaluable Subjects）のうち、*Fusarium* 属による難治性侵襲性真菌症と

Confidential

診断されたのは2例（ポサコナゾール400 mg BID 群）であった。いずれも下気道を感染部位とする患者であるが、治療期終了時の治験担当医師判定による臨床効果は有効と判定された。

以上のように、フサリウム症患者を組み入れた臨床試験において、ポサコナゾールの投与によりフサリウム症に対する治療効果が示された。

2.5.4.4.2　ムーコル症の治療 [2.7.3.3.2.3.3 項]

ムーコル症に対するポサコナゾールの有効性データは、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］又は海外第Ⅱ相試験（P01893試験）、臨床的に適切な治療がすべて無効であった侵襲性真菌症患者又はポサコナゾールを用いた維持療法の継続若しくは二次予防が必要な侵襲性真菌症患者を対象とした海外後期第Ⅲ相限定アクセス治療試験（P02095試験）で一部の実施医療機関が参加した補助試験から得られた。ムーコル症にポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液を投与した際の有効性データは、国内第Ⅲ相試験であるP101試験に参加したムーコル症患者から得られた。

P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］では、ITT のうち、治療終了時（End of Treatment）のムーコル目による侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、ポサコナゾール群53.8%（7/13例）、外部対照群50.0%（5/10例）であった。なお、このうち、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容例（MITT）における治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率は、ポサコナゾール群54.5%（6/11例）、外部対照群50.0%（4/8例）であり、DRC のいずれかのメンバーによって副鼻腔感染が特定された被験者における総合効果の有効率も両投与群で同様であった（ポサコナゾール群2/5例、外部対照群3/5例）。

P101試験でポサコナゾール新錠剤及び／又は静注用溶液の投与を1回以上受けたムーコル症の被験者は3例であり、Day 84時点で臨床判定委員会（CAC）が判定したムーコル症の総合効果は3例とも有効であった。なお、このうちの1例では、スクリーニング時の真菌学的検査では原因真菌（*Rhizopus microsporus*）が同定されていた。

免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者にポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外第Ⅱ相、非盲検、無作為化、用量比較試験である P01893試験では、治験実施計画書で定義した有効性評価集団に適合した被験者（Efficacy Evaluable Subjects）のうち、ムーコル目による難治性侵襲性真菌症と診断されたのは3例（ポサコナゾール400 mg BID 群、600 mg BID 群及び800 mg QD 群：各1例）であった。このうちの1例（600 mg BID 群）は、治療期終了時の治験担当医師判定による臨床効果が有効と判定された。当該症例は、投与開始前の真菌学的検査で *Rhizopus* 属が分離された、副鼻腔を感染部位とする患者であった[2.7.6.3.4.7 項]。

臨床的に適切な治療がすべて無効であった侵襲性真菌症患者又はポサコナゾールを用いた維持療法の継続若しくは二次予防が必要な侵襲性真菌症患者を対象とした P02095試験の補助試験で、ムーコル症に対する有効性評価が計画された。組入れが6例のみであったことから有効性解析は行わなかったが、試験の適格性基準に合致した5例のうち、治験薬投与4週後の無増悪例（治験薬投

Confidential

与4週後に生存、4週間のポサコナゾールの投与を完了、治験薬投与4週後の総合効果が不変、一部奏効又は完全奏効）は4例（一部奏効2例、不変2例）であった。

以上のように、ムーコル症患者を組み入れた臨床試験において、ポサコナゾールの投与によりムーコル症に対する治療効果が示された。

2.5.4.4.3　コクシジオイデス症の治療 [2.7.3.3.2.3.5 項]

コクシジオイデス症に対するポサコナゾールの有効性データは、ポサコナゾール経口懸濁液を用いて標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症患者を対象にした海外第Ⅲ相試験P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］及びポサコナゾール旧カプセルを用いて一次治療の慢性活動性肺コクシジオイデス症又は非髄膜性播種性コクシジオイデス症患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験（C/I97-280試験）の2つの臨床試験から得られた。

P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］では、ITT のうち、治療終了時（End of Treatment）の *Coccidioides* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、ポサコナゾール群63.2%（12/19例）、外部対照群42.9%（3/7例）であった。このうち、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容例（MITT）における治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率は、ポサコナゾール群68.8%（11/16例）、外部対照群42.9%（3/7例）であった。

一次治療の慢性活動性肺コクシジオイデス症を対象とした C/I97-280試験では、慢性活動性肺コクシジオイデス症又は非髄膜性播種性コクシジオイデス症患者にポサコナゾール旧カプセル400 mg を1日1回、6ヵ月間経口投与した際の治験薬投与6ヵ月後の臨床効果を評価した。治験実施計画書で定義した有効性評価集団に適合した被験者（Protocol Evaluable Subjects）における臨床効果の有効率は80%（12/15例）であった。臨床効果が有効であった12例のベースライン時の疾患分類の内訳は、軟部組織疾患5例、慢性活動性肺疾患3例、骨疾患3例、並びに骨及び軟部組織疾患1例で、臨床効果が無効であった3例は、いずれも慢性活動性肺疾患であった。

以上のように、コクシジオイデス症患者を組み入れた臨床試験において、ポサコナゾールの投与によりコクシジオイデス症に対する治療効果が示された。

2.5.4.4.4　クロモブラストミコーシス及び菌腫の治療 [2.7.3.3.2.3.4 項]

クロモブラストミコーシス及び菌腫に対するポサコナゾールの有効性データは、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］及び海外第Ⅱ相試験（P01893試験）の2つの臨床試験から得られた。

P02952試験［ポサコナゾール群（P00041試験）／外部対照群（P02387試験）］に組み入れられたクロモブラストミコーシス及び菌腫患者は、全例が MITT の基準に合致し、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容に該当しない被験者はいなかった。MITT における治療終了時（End of Treatment）のクロモブラストミコーシス及び菌腫に対する総合効果の有効率（DRC 判定による

Confidential

完全奏効又は一部奏効）は、ポサコナゾール群81.8%（9/11例）であったが、外部対照群2例には有効例はいなかった。ポサコナゾール群の5例では治験薬投与開始前30日以内の培養検査で *Fonsecaea pedrosoi* が分離されたが、これらの被験者での治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は80.0%（4/5例）であった。

免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者にポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外第Ⅱ相、非盲検、無作為化、用量比較試験である P01893試験では、治験実施計画書で定義した有効性評価集団に適合した被験者（Efficacy Evaluable Subjects）のうち、クロモブラストミコーシスの原因真菌による難治性侵襲性真菌症と診断された1例（ポサコナゾール800 mg QD 群）は、治療期終了時の治験担当医師判定による臨床効果が有効と判定された。当該症例は、投与開始前の真菌学的検査で *Cladophialophora bantiana* が分離された、皮膚を感染部位とする患者であった[2.7.6.3.4.7 項]。

以上のように、クロモブラストミコーシス及び菌腫患者を組み入れた臨床試験において、ポサコナゾールの投与によりクロモブラストミコーシス及び菌腫に対する治療効果が示された。

2.5.4.4.5　真菌症の治療効果のまとめ

ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を用いた深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P101試験）では、日本人のムーコル症患者3例中3例でポサコナゾールの良好な治療効果が示され、ポサコナゾールの曝露量（C_{avg}）は有効性の目標曝露量の条件を達成していることが確認された。母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションでは、日本人の深在性真菌症患者の99%以上で定常状態の C_{avg} が500 ng/mL 以上となることが示された。また、主要真菌の臨床分離株のポサコナゾールに対する薬剤感受性が国内外で差が認められていないことから、海外臨床試験で認められたフサリウム症、ムーコル症、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に対する治療効果が日本人患者でも発揮されると考えられる。

以上のことから、本邦でのフサリウム症、ムーコル症、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いて、ポサコナゾールの新錠剤又は静注用溶液として1回300 mg を初日に1日2回、2日目以降は1日1回投与することは有効であると考えられる。

Confidential

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験

ポサコナゾールは海外で3種類の製剤（経口懸濁液、新錠剤及び静注用溶液）が承認されているが、このうち、海外で医療用医薬品として初めて製造販売承認された製剤は経口懸濁液である。この経口懸濁液はポサコナゾールの適切な曝露量を得るために食事（高脂肪食）とともに1日複数回の投与が必要であるため、食事の摂取に関係なく十分な曝露量を確保できるように設計された新錠剤が開発された。さらに、経口投与が困難な患者に対しても投与を可能とするため、静注用溶液が開発された。新錠剤及び静注用溶液における臨床推奨用量は、経口懸濁液での試験結果に基づき、有効性の目標曝露量が設定され、その目標曝露量が得られる用量を特定した[2.7.2.1.4.1 項]。本承認申請時までに安全性に関して曝露量の上限を決定する明確な根拠は得られていない。

承認内容の詳細は、国又は地域によって異なるものの、各製剤の海外で承認された用法・用量は以下のとおりである。

- 経口懸濁液[†]：200 mg 1日3回を食事とともに経口投与（侵襲性真菌症の予防投与）、200 mg 1日4回又は400 mg 1日2回を食事とともに経口投与（侵襲性真菌症の救済治療）
- 新錠剤及び静注用溶液：初日に300 mg 1日2回、2日目以降は300 mg 1日1回経口投与又は点滴静注（侵襲性真菌症の予防投与及び救済治療）

[†] 経口懸濁液は、口腔咽頭カンジダ症の治療についても多くの国及び地域で承認されている。

本邦では、食事の摂取に関係なく投与可能な新錠剤及び静注用溶液で製造販売承認申請を行うこととした。

本製造販売承認申請資料に含めたすべての臨床試験の一覧を[2.7.6.1 項]に、安全性を評価した臨床試験の内訳を、評価資料・参考資料の区別を含めて[表 2.7.4-1]に示す。このうち、患者を対象とした臨床試験の内訳を[表 2.5.5-1]に示し、各試験で用いられた治験薬の用法・用量を[表 2.5.5-2]に示す。

Confidential

表 2.5.5-1　　安全性を評価した臨床試験（患者対象）の内訳

		投与例数	参考資料／評価資料
患者を対象とした予防投与試験			
経口懸濁液	侵襲性真菌症のハイリスク患者（造血幹細胞移植患者）を対象としたポサコナゾール経口懸濁液予防投与の海外第Ⅲ相試験（C/I98-316試験） 及び 侵襲性真菌症のハイリスク患者（好中球減少症患者）を対象としたポサコナゾール経口懸濁液予防投与の海外第Ⅲ相試験（P01899試験）	ポサコナゾール605例、フルコナゾール539例、イトラコナゾール58例（非日本人）	評価資料
新錠剤	侵襲性真菌症のハイリスク患者（好中球減少症患者／造血幹細胞移植患者）を対象としたポサコナゾール新錠剤予防投与の海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）	200 mg コホート20例、300 mg コホート210例（非日本人）	評価資料
静注用溶液	侵襲性真菌症のハイリスク患者（好中球減少症患者／造血幹細胞移植患者）を対象としたポサコナゾール静注用溶液及び経口懸濁液予防投与の海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）	200 mg 反復投与21例、300 mg 反復投与237例（非日本人）	評価資料
患者を対象とした治療試験			
経口懸濁液	免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者又は発熱性好中球減少症患者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液治療の海外第Ⅱ相 用量比較試験（P01893試験） 及び 侵襲性真菌症患者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液治療の海外第Ⅲ相試験（P00041試験）	428例（非日本人）	参考資料（P01893試験） 評価資料（P00041試験）
新錠剤及び静注用溶液	深在性真菌症患者を対象としたポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液治療の国内第Ⅲ相試験（P101試験）	ポサコナゾール77例、ボリコナゾール38例（日本人）	評価資料

市販予定の新錠剤を用いた試験は、P101試験
市販予定の静注用溶液を用いた試験は、P05520及び P101試験

Confidential

表 2.5.5-2　　治験薬の用法・用量

		治験薬の用法・用量
患者を対象とした予防投与試験		
経口懸濁液	C/I98-316試験	ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与 フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤400 mg を QD 経口投与
	P01899試験	ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与 フルコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与 イトラコナゾール群：イトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与
新錠剤	P05615試験	200 mg コホート： ポサコナゾール新錠剤200 mg を治験薬投与1日目は BID、2日目以降は QD 経口投与 300 mg コホート： ポサコナゾール新錠剤300 mg を治験薬投与1日目は BID、2日目以降は QD 経口投与
静注用溶液	P05520試験	コホート0： ポサコナゾール静注用溶液200 mg 又はプラセボを単回中心静脈内投与し、その約12時間後にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を単回経口投与、その後 BID にて合計11回経口投与 コホート1： ポサコナゾール静注用溶液200 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～14日目は QD にて中心静脈内投与、治験薬投与15日目以降は、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を BID にて14日間経口投与 コホート2： ポサコナゾール静注用溶液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～14日目は QD にて中心静脈内投与、治験薬投与15日目以降は、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を BID にて14日間経口投与 コホート3： ポサコナゾール静注用溶液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～5日目（薬物動態評価期間の延長例では10日目まで）は QD にて中心静脈内投与（同一の末梢静脈カテーテルからの投与は1回のみ可とした）、治験薬投与6日目（又は11日目）以降、切替え可能な場合は、ポサコナゾール経口懸濁液200 mg TID 又は400 mg BID にて最長23日間経口投与
患者を対象とした治療試験		
経口懸濁液	P01893試験	400 mg BID 群： 負荷用量200 mg QID を2日間経口投与後、維持用量400 mg BID を経口投与 600 mg BID 群： 負荷用量400 mg QID を2日間経口投与後、維持用量600 mg BID を経口投与 800 mg QD 群： 負荷用量800 mg BID を2日間経口投与後、維持用量800 mg QD を経口投与
	P00041試験	入院被験者には、入院中はポサコナゾール経口懸濁液200 mg QID、退院後は400 mg BID、外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID を経口投与
新錠剤及び静注用溶液	P101試験	ポサコナゾール群： 新錠剤又は静注用溶液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2日目以降は原則84日目まで300 mg を QD にて投与 ボリコナゾール群： 錠剤300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2日目以降は原則84日目まで200 mg を BID にて投与、又は注射用液6 mg/kg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2日目以降は原則84日目まで4 mg/kg を BID にて投与 ボリコナゾールの血漿中トラフ濃度に基づき適宜用量調整 コホート1については、体重40 kg 未満又は軽度から中等度の肝機能低下（Child-Pugh 分類のクラス A 又は B の肝硬変に相当）の被験者も用量調整

TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回、QID：1日4回

Confidential

本製造販売承認申請でのポサコナゾールの安全性の評価は、3種類の製剤を用いた以下の海外試験及び国内試験成績を主に用いて行った。

海外試験

1) 侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液の予防投与試験（C/I98-316及び P01899試験）（予防投与併合集団）
フルコナゾール（及びイトラコナゾール）を対照薬とした無作為化比較試験により、ポサコナゾールの安全性を評価した。本併合集団では、イトラコナゾール群の組入れ例数がポサコナゾール群又はフルコナゾール群に比べて少ないため、主にポサコナゾール群とフルコナゾール群との比較を示す。

2) 侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象としたポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）
非対照試験としてポサコナゾールの安全性を評価した。本試験は後期第Ⅰ相となるパート1A 及びパート1B、並びに第Ⅲ相となるパート2の3つで構成されている。安全性評価結果は、パート1A の200 mg コホート（ポサコナゾール新錠剤200 mg を治験薬投与1日目は BID、2日目以降は QD 経口投与）、パート1B 及びパート2の300 mg コホート（ポサコナゾール新錠剤300 mg を治験薬投与1日目は BID、2日目以降は QD 経口投与）別にデータを示す。

3) 侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象としたポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）
非対照試験としてポサコナゾールの安全性を評価した。本試験は静注用溶液及び経口懸濁液を投与した試験であるが、2.5.5項及び2.7.4項では主に静注用溶液の安全性プロファイルを評価する試験として取り扱った。また、本試験は4つのコホート（コホート0～3）で構成されているが、2.5.5項及び2.7.4項では200 mg 反復静脈内投与（コホート1）（ポサコナゾール静注用溶液200 mg 反復静脈内投与+ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID 経口投与）と300 mg 反復静脈内投与［コホート2（ポサコナゾール静注用溶液300 mg 反復静脈内投与+ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID 経口投与）及び3（ポサコナゾール静注用溶液300 mg 反復静脈内投与+ポサコナゾール経口懸濁液200 mg TID 又は400 mg BID 経口投与）併合］のデータを示す。単回静脈内投与（コホート0）のデータは[2.7.6.2.23 項]に示す。

4) 侵襲性真菌症患者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）［難治性侵襲性真菌症（rIFI）併合集団］
標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の患者を対象としたため、非対照試験としてポサコナゾールの安全性を評価した。P01893試験では免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者又は抗真菌薬の経験的治療が必要な発熱性好中球減少症患者を対象とした。P00041試験では標準抗真菌治療が無効又は不耐容である侵襲性真菌症患者を対象とした。2.5.5項及び2.7.4項では、これらの試験を併合した患者集団を難治性侵襲性真菌症患者（rIFI）併合集団として示す。

Confidential

国内試験

1) 健康被験者を対象としたポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の国内第Ⅰ相試験（P067試験）
2) 深在性真菌症患者を対象としたポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の国内第Ⅲ相試験（P101試験）

   ボリコナゾールを対照薬とした無作為化、非盲検比較試験としてポサコナゾールの安全性を評価した。本試験開始後、ポサコナゾール群での早期中止例が多く認められたため、申請者の判断で組入れを中断した（コホート1）。予備的解析の結果から、早期中止例においてポサコナゾールの高い血漿中濃度が認められ、早期中止と高曝露の関連が疑われた。さらに、この高曝露の要因として低体重の影響が示唆されたことから、その後、保守的な安全性対策として、組入れ対象被験者を体重45 kg 以上のみとし、コホート2として試験を再開することとした。コホート1及び2の主な違いは体重制限の有無であり、2.5.5項及び2.7.4項ではコホート1及び2を併合したデータを示す。なお、併合データには臨床判定委員会で本治験の対象疾患外と判定された被験者のデータも含む。

国内試験（P101試験）では、試験の早期中止の割合がボリコナゾール群よりポサコナゾール群で高く、その原因が有害事象による投与中止の割合にあったことから[2.7.3.2.2.5 項]、ポサコナゾール群での有害事象による投与中止の割合の高さは、国内外の安全性の差異によるものかを評価した[2.5.5.6.5 項]。

また、曝露量と安全性に関する解析についての要約を[2.5.5.7 項]に示す。

2.5.5.2　有害事象

侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした予防投与試験［経口懸濁液を投与した第Ⅲ相試験（C/I98-316及び P01899試験）、新錠剤を投与した後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）、静注用溶液を投与した後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）］及び侵襲性真菌症患者又は深在性真菌症患者を対象とした治療試験［経口懸濁液を投与した第Ⅱ相試験（P01893試験）及び第Ⅲ相試験（P00041試験）、新錠剤及び静注用溶液を投与した第Ⅲ相試験（P101試験）］の有害事象の要約を[表 2.5.5-3]に示す。各併合解析又は試験結果の概要を[2.5.5.2.1 項]～[2.5.5.2.5 項]に示す。

健康被験者を対象とした試験結果の要約は、[2.7.4.2.1 項]に示す。ポサコナゾール静注用溶液を末梢静脈内投与した場合の注入部位反応に関連する有害事象の発現を除き[2.7.4.2.2.6.13 項]、健康被験者の試験結果からは、特段の安全性への懸念は認められなかった。

Confidential

表 2.5.5-3　　有害事象の要約

	経口懸濁液の予防投与試験（予防投与併合集団）		新錠剤の予防投与試験	静注用溶液の予防投与試験		経口懸濁液の治療試験（rIFI 併合集団）	新錠剤及び静注用溶液の治療試験	
	C/I98-316及び P01899試験 (All Randomized Subjects)		P05615試験 (All Treated Subjects)	P05520試験 (All Treated Subjects)		P01893及び P00041試験 (All Randomized Subjects)	P101試験（All Subjects as Treated）	
	ポサコナゾール（N=605）	フルコナゾール（N=539）	ポサコナゾール 300 mg コホート（N=210）	ポサコナゾール 300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）†		rIFI Pool 800 mg/day（N=397）	ポサコナゾール（N=77）	ボリコナゾール（N=38）
				静脈内投与期（N=237）	全試験期間（N=237）			
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	595 (98.3)	531 (98.5)	207 (99)	220 (93)	235 (99)	383 (96.5)	77 (100)	37 (97.4)
副作用	209 (34.5)	186 (34.5)	84 (40)	72 (30)	90 (38)	158 (39.8)	56 (72.7)	34 (89.5)
重篤な有害事象	381 (63.0)	364 (67.5)	69 (33)	27 (11)	71 (30)	275 (69.3)	30 (39.0)	5 (13.2)
重篤な副作用	59 (9.8)	33 (6.1)	6 (3)	2 (1)	3 (1)	35 (8.8)	5 (6.5)	0
死亡に至った有害事象	121 (20.0)	139 (25.8)	18 (9)	10 (4)	17 (7)	144 (36.3)	6 (7.8)	1 (2.6)
死亡に至った副作用	4 (0.7)	1 (0.2)	0	0	0	3 (0.8)	0	0
投与中止に至った有害事象	202 (33.4)	208 (38.6)	38 (18)	29 (12)	45 (19)	124 (31.2)	25 (32.5)	3 (7.9)
投与中止に至った副作用	58 (9.6)	49 (9.1)	11 (5)	8 (3)	13 (5)	23 (5.8)	18 (23.4)	3 (7.9)

rIFI：難治性侵襲性真菌症
† 静注用溶液を静脈内投与後、経口懸濁液を経口投与

Confidential

2.5.5.2.1　経口懸濁液を投与した第Ⅲ相試験（C/I98-316及び P01899試験）（非日本人）

ポサコナゾール経口懸濁液の予防投与試験（C/I98-316及び P01899試験）（予防投与併合集団）において無作為割付けされた被験者は、ポサコナゾール群605例、フルコナゾール群539例、イトラコナゾール群58例であった。本項では、イトラコナゾール群の組入れ例数がポサコナゾール群又はフルコナゾール群に比べて少ないため、ポサコナゾール群とフルコナゾール群の結果を比較した。

治験薬の曝露期間の中央値は、ポサコナゾール群50日（範囲：1～151日）及びフルコナゾール群47日（範囲：1～130日）であり、両投与群で同程度であった[2.7.4.1.2.2.1 項]。被験者の背景因子は、平均年齢がポサコナゾール群45.7歳（範囲：13～82歳）、フルコナゾール群44.8歳（範囲：13～79歳）、平均体重がポサコナゾール群73 kg（範囲：34.0～150.4 kg）、フルコナゾール群74 kg（範囲：39.0～160.0 kg）であり、両投与群で同程度であった[2.7.4.1.3.2.1 項]。その他の背景因子も概して同様であった。

有害事象は、ポサコナゾール群98.3%（595/605例）及びフルコナゾール群98.5%（531/539例）、副作用は、ポサコナゾール群34.5%（209/605例）及びフルコナゾール群34.5%（186/539例）に認められ、これらの発現割合は両投与群で同程度であった[表 2.5.5-3]。

ポサコナゾール群でよくみられた有害事象は、発熱や下痢、悪心及び嘔吐などの胃腸障害であり、フルコナゾール群でもよくみられた事象であった[2.7.4.2.2.1.1.1 2 項]。ポサコナゾール群でよくみられた重度／生命を脅かす有害事象は、血小板減少症、好中球減少症及び貧血で、フルコナゾール群でも同程度の発現割合であった。

ポサコナゾール群でよくみられた副作用は、「胃腸障害」の器官別大分類に属している悪心、嘔吐及び下痢であり、発現割合はポサコナゾール群とフルコナゾール群で同程度であった[2.7.4.2.2.1.1.1 3 項]。これらの事象のうち重度／生命を脅かす事象はごくわずかで、発現割合はいずれも1%未満であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群20.0%（121/605例）及びフルコナゾール群25.8%（139/539例）で、ポサコナゾール群よりもフルコナゾール群で高かった[2.7.4.2.2.2.1.1 項]。ポサコナゾール群でよくみられた死亡に至った有害事象は、移植片対宿主病、多臓器機能不全症候群及び呼吸不全であった。死亡に至った副作用は、ポサコナゾール群4例［脳症、各種物質毒性、高ビリルビン血症／脳症、肝不全（ただし、データベース固定後に治験担当医師が被験者の診療記録を再調査した結果、肝不全は確認できなったと報告されている。）］とフルコナゾール群1例（腎不全）のみであった。

重篤な有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群63.0%（381/605例）、フルコナゾール群67.5%（364/539例）で、フルコナゾール群でわずかに高かった[2.7.4.2.2.3.1.1 項]。ポサコナゾール群でよくみられた重篤な有害事象は、発熱及び血小板減少症であった。重篤な副作用の発現割合は、ポサコナゾール群9.8%（59/605例）、フルコナゾール群6.1%（33/539例）で、フルコナゾール群よりもポサコナゾール群でわずかに高かったが、いずれの事象も、1%未満の発現で、ポサコナゾール群で特異的に多く発現している事象はなかった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群33.4%（202/605例）、フルコナゾー

Confidential

ル群38.6%（208/539例）で、ポサコナゾール群よりもフルコナゾール群でわずかに高かった[2.7.4.2.2.4.1.1 項]。ポサコナゾール群でよくみられた投与中止に至った有害事象は、悪心及び嘔吐であった。投与中止に至った副作用の発現割合は、ポサコナゾール群9.6%（58/605例）、フルコナゾール群9.1%（49/539例）であり、ポサコナゾール群とフルコナゾール群で同程度であった。ポサコナゾール群でよくみられた投与中止に至った副作用は、悪心、嘔吐及び心電図 QT 延長であった。

以上より、侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象にポサコナゾール経口懸濁液を予防投与した際の安全性プロファイルは、国内でも承認され安全性が認められているフルコナゾールと同様であり、ポサコナゾール経口懸濁液の安全性及び忍容性が示された。

2.5.5.2.2　新錠剤を投与した後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）（非日本人）

ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）での200 mg コホートと300 mg コホートの安全性プロファイルは概して類似していたため、本項では臨床推奨用量である300 mg[2.7.3.4 項]のデータを中心に記載する。

新錠剤の予防投与試験（P05615試験）の300 mg コホートにおいて治験薬を投与された被験者は210例であった。治験薬の曝露期間の中央値は28日（範囲：1～30日）であった[2.7.4.1.2.2.2 項]。被験者の背景因子は、平均年齢51.0歳（範囲：19～78歳）、平均体重は77 kg（45～172 kg）であった[2.7.4.1.3.2.2 項]。

300 mg コホートの有害事象は99%（207/210例）、副作用は40%（84/210例）に認められた[表 2.5.5-3]。

よくみられた有害事象は、下痢、発熱、悪心、低カリウム血症及び発熱性好中球減少症であった[2.7.4.2.2.1.1.2.2 項]。よくみられた重度／生命を脅かす有害事象は、発熱性好中球減少症及び血小板減少症であった。

よくみられた副作用は、悪心及び下痢であった。重度／生命を脅かす副作用のほとんどは軽度又は中等度の事象であった[2.7.4.2.2.1.1.2.3 項]。

死亡に至った有害事象の発現割合は9%（18/210例）で、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。2例以上にみられた死亡に至った有害事象は、敗血症、敗血症性ショック及び多臓器不全であり、いずれも2～3例での発現であった[2.7.4.2.2.2.1.2 項]。

重篤な有害事象の発現割合は33%（69/210例）で、よくみられた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症、敗血症及び下痢であった。重篤な副作用の発現割合は3%（6/210例）で、その内訳は、血中クレアチニン増加、薬物相互作用、肝機能検査異常、肝毒性及び慢性腎不全であり、いずれも1～2例での発現であった[2.7.4.2.2.3.1.2 項]。

投与中止に至った有害事象の発現割合は18%（38/210例）で、2例以上にみられた事象は、悪心4例、真菌感染及び肝機能検査異常 各3例、下痢、気管支肺アスペルギルス症、急性骨髄性白血病及び呼吸窮迫 各2例であった[2.7.4.2.2.4.1.2 項]。投与中止に至った副作用の発現割合は5%（11/210例）で、2例以上にみられた事象は、肝機能検査異常3例及び悪心2例であった。

Confidential

以上より、ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）における被験者背景は、ポサコナゾール経口懸濁液を投与した予防投与併合集団（C/I98-316及び P01899試験）の被験者背景と類似しており、ポサコナゾール新錠剤の安全性プロファイルは、ポサコナゾール経口懸濁液と同様であった。

2.5.5.2.3　静注用溶液を投与した後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）（非日本人）

ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）での200 mg反復静脈内投与（コホート1）と300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）の安全性プロファイルは概して類似していたため、本項では臨床推奨用量である300 mg[2.7.3.4 項]のデータを中心に記載し、静脈内投与期及び全試験期間で評価する。

300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）において治験薬を投与された被験者は237例であった。被験者の背景因子のうち、平均年齢は、300 mg反復静脈内投与のコホート2が52.4歳（範囲：20～75歳）、コホート3が50.7歳（範囲：19～82歳）であった[2.7.6.2.23.2.3 項]。平均体重はコホート2が77 kg（57.4～102.0 kg）、コホート3が79 kg（46.4～147.6 kg）であった。

<u>静脈内投与期</u>

静脈内投与期の曝露期間の中央値は9日（範囲：2～28日）であった[2.7.6.2.23.2.4.3 項]。

300 mg反復静脈内投与（コホート2及び3併合）の静脈内投与期での有害事象は93%（220/237例）、副作用は30%（72/237例）に認められた[表 2.5.5-3]。

よくみられた有害事象は、下痢、低カリウム血症及び発熱であった[2.7.4.2.2.1.1.3.2 項]。最もよくみられた重度／生命を脅かす有害事象は、発熱性好中球減少症であった。

よくみられた副作用は、下痢、悪心及び発疹であった[2.7.4.2.2.1.1.3.3 項]。2例以上にみられた重度／生命を脅かす副作用は、下痢、高ビリルビン血症、低カリウム血症及び高血圧の各2例のみであった。

死亡に至った有害事象の発現割合は4%（10/237例）で、2例以上にみられた事象は、くも膜下出血及び急性腎不全の各2例のみであった[2.7.4.2.2.2.1.3 項]。

重篤な有害事象の発現割合は11%（27/237例）で、2例以上にみられた事象は、敗血症及び急性腎不全 各3例、呼吸窮迫、呼吸不全及びくも膜下出血 各2例であった[2.7.4.2.2.3.1.3 項]。重篤な副作用は、高ビリルビン血症及び肺真菌症の各1例のみであった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は12%（29/237例）で、2例以上にみられた事象は、急性骨髄性白血病3例、心電図 QT 延長及び発疹 各2例であった[2.7.4.2.2.4.1.3 項]。投与中止に至った副作用の発現割合は3%（8/237例）で、2例以上にみられた事象は発疹2例のみであった。

なお、注射剤の安全性については、[2.5.5.4 項]に示す。

<u>全試験期間</u>

全試験期間の曝露期間の中央値は28日（範囲：2～33日）であった[2.7.6.2.23.2.4.3 項]。

300 mg反復静脈内投与（コホート2及び3併合）の全試験期間での有害事象は99%（235/237例）、

Confidential

副作用は38%（90/237例）に認められた[表 2.5.5-3]。

よくみられた有害事象は、下痢、発熱、悪心、低カリウム血症、発疹、発熱性好中球減少症及び頭痛であった[2.7.4.2.2.1.1.3.2 項]。よくみられた重度／生命を脅かす有害事象は、発熱性好中球減少症及び血小板減少症であった。

よくみられた副作用は、下痢、悪心、発疹、嘔吐及び低カリウム血症であった[2.7.4.2.2.1.1.3.3 項]。2例以上にみられた重度／生命を脅かす副作用は、下痢、胆汁うっ滞、高ビリルビン血症、肺真菌症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、低カリウム血症、斑状丘疹状皮疹及び高血圧で、いずれも2例のみでの発現であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は7%（17/237例）で、最もよくみられた事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であった[2.7.4.2.2.2.1.3 項]。死亡に至った有害事象は、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された。

重篤な有害事象の発現割合は30%（71/237例）で、よくみられた事象は、発熱及び敗血症であった。重篤な副作用の発現割合は1%（3/237例）で、その内訳は、悪心／嘔吐、肺真菌症、高ビリルビン血症の各1例であった[2.7.4.2.2.3.1.3 項]。

投与中止に至った有害事象の発現割合は19%（45/237例）で、2例以上にみられた事象は、アスペルギルス症及び急性骨髄性白血病 各3例、発熱性好中球減少症、下痢、悪心、肺真菌症、心電図 QT 延長、肺出血、呼吸窮迫及び発疹 各2例であった[2.7.4.2.2.4.1.3 項]。投与中止に至った副作用の発現割合は5%（13/237例）で、2例以上にみられた事象は、肺真菌症及び発疹の各2例のみであった。

以上より、ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）において、静脈内投与期と比べて、全試験期間での有害事象の発現割合は高かったものの、発現した事象は同様であった。また、本試験の被験者背景は、ポサコナゾール経口懸濁液を投与した予防投与併合集団（C/I98-316及び P01899試験）の被験者背景と類似しており、注射剤特有の有害事象[2.5.5.4 項]以外では、ポサコナゾール静注用溶液の安全性プロファイルは、ポサコナゾール経口懸濁液と同様であった。

2.5.5.2.4　経口懸濁液を投与した第Ⅱ相試験（P01893試験）及び第Ⅲ相試験（P00041試験）（非日本人）

ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（rIFI 併合集団）において、治験薬を割り付けられた被験者は、428例であった。

rIFI 併合集団（428例）の曝露期間の中央値は54日（範囲：1～609日）であった[2.7.4.1.2.3.1 項]。被験者の背景因子のうち、平均年齢は45歳（範囲：8～84歳）で、平均体重は68 kg（範囲：24～125 kg）であった[2.7.4.1.3.3.1 項]。

rIFI 併合集団のうち、ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を割り付けられた被験者は397例、1,200 mg/日を割り付けられた被験者は31例であり、本項では、海外での治療に対する承認用量である800 mg/日を投与された集団での安全性を評価した。

ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者での有害事象は96.5%（383/397例）、副作

Confidential

用は39.8%（158/397例）に認められた[表 2.5.5-3]。

よくみられた有害事象は発熱、悪心、下痢、頭痛、嘔吐であった[2.7.4.2.2.1.2.1.2 項]。発熱は侵襲性真菌症患者又は侵襲性真菌症のリスク患者で一般的な症状であるため、ポサコナゾールとの関連を評価することは困難であった。よくみられた生命を脅かす有害事象は、呼吸不全、血小板減少症、心肺停止及び疾患進行であった。

よくみられた副作用は、悪心、嘔吐、頭痛及び下痢であった[2.7.4.2.2.1.2.1.3 項]。肝機能検査値上昇関連の副作用の発現割合は3%未満で、このうち、投与中止に至った副作用の発現割合は1%未満であった。心電図 QT 延長の副作用が1.5%（6/397例）に発現したが、いずれも投与中止には至らなかった。

死亡に至った有害事象の発現割合は36.3%（144/397例）で、よくみられた事象は、呼吸不全、疾患進行及び急性骨髄性白血病であった[2.7.4.2.2.2.2.1 項]。死亡に至った副作用は、3例（汎血球減少症、肝不全、死亡／心肺停止）のみに認められた。

重篤な有害事象の発現割合は69.3%（275/397例）で、よくみられた事象は、発熱及び呼吸不全であった[2.7.4.2.2.3.2.1 項]。重篤な副作用の発現割合は8.8%（35/397例）で、3例以上に発現した事象は、悪心、嘔吐及び薬物濃度増加の各3例であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は31.2%（124/397例）で、最もよくみられた事象は呼吸不全であり、発現割合2%以上の事象は本事象のみであった[2.7.4.2.2.4.2.1 項]。投与中止に至った副作用の発現割合は5.8%（23/397例）で、ほとんどの事象が1例のみでの発現であり、2例以上に報告された事象は、悪心4例、嘔吐3例、腹痛、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、浮動性めまい、痙攣発作及び発疹 各2例であった。

以上より、ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）では、体重、年齢などの被験者背景は、ポサコナゾール経口懸濁液を投与した予防投与併合集団（C/I98-316及び P01899試験）と類似していた。本試験では、rIFI 患者という複雑な基礎疾患を有する患者を対象としており、死亡に至った有害事象の発現割合が高かったものの、本試験で認められた主な事象は予防投与併合集団でも認められており、ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験と予防投与試験で同様の安全性プロファイルが示された。

2.5.5.2.5　新錠剤及び静注用溶液を投与した第Ⅲ相試験（P101試験）（日本人）

日本人を対象としたポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した治療試験（P101試験）において治験薬を割り付けられた被験者は、ポサコナゾール群77例、ボリコナゾール群38例であった。なお、本試験には、侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症及びムーコル症を含む深在性真菌症が組み入れられた。

被験者の背景因子のうち、平均年齢は、ポサコナゾール群65.8歳（範囲：32～90歳）、ボリコナゾール群62.3歳（範囲：25～86歳）であり、ポサコナゾール群では、65歳未満（30例）に比べ、65歳以上（47例）の被験者が多かった[2.7.4.1.3.3.2 項]。平均体重は、ポサコナゾール群53.5 kg（範囲：31.4～71.2 kg）、ボリコナゾール群54.2 kg（範囲：34.2～99.0 kg）であり、両投与群で同程度

Confidential

であった。

本試験の曝露期間の中央値はポサコナゾール群（77例）で78.0日（範囲：1～85日）、ボリコナゾール群（38例）で84.0日（範囲：2～86日）であり、同程度であった[2.7.4.1.2.3.2 項]。

有害事象はポサコナゾール群100%（77/77例）、ボリコナゾール群97.4%（37/38例）、副作用はポサコナゾール群72.7%（56/77例）、ボリコナゾール群89.5%（34/38例）に認められた[表 2.5.5-3]。

よくみられた有害事象は、ポサコナゾール群で発熱及び低カリウム血症、ボリコナゾール群で羞明であった[2.7.4.2.2.1.2.2.2 項]。よくみられた重度以上の有害事象は、ポサコナゾール群で肺炎、高血圧、細菌性肺炎、低カリウム血症、発熱性好中球減少症、肝機能異常及び食欲減退であり、ボリコナゾール群ではγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血小板減少症であった。

よくみられた副作用は、ポサコナゾール群では発熱であり、ボリコナゾール群では羞明であった[2.7.4.2.2.1.2.2.3 項]。よくみられた重度以上の副作用は、ポサコナゾール群では、食欲減退及び高血圧、ボリコナゾール群では、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は、ボリコナゾール群2.6%（1/38例）よりポサコナゾール群7.8%（6/77例）で高かったが、いずれの事象も治験担当医師により治験薬との因果関係はなしと判定された[2.7.4.2.2.2.2.2 項]。

重篤な有害事象の発現割合は、ボリコナゾール群13.2%（5/38例）よりポサコナゾール群39.0%（30/77例）で高く、2例以上にみられた事象は、ポサコナゾール群では肺炎9例、発熱、細菌性肺炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患及び間質性肺疾患 各2例であった[2.7.4.2.2.3.2.2 項]。ボリコナゾール群における重篤な有害事象はいずれも1例での発現であった。重篤な副作用は、ボリコナゾール群では認められず、ポサコナゾール群での発現割合は6.5%（5/77例）で、肺炎2例を除き、いずれも1例での発現であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、ボリコナゾール群7.9%（3/38例）よりポサコナゾール群32.5%（25/77例）で高かった[2.7.4.2.2.4.2.2 項]。ポサコナゾール群で、2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、発熱5例、肺炎3例、肝機能異常、食欲減退及び低カリウム血症 各2例であった。投与中止に至った副作用の発現割合は、ボリコナゾール群7.9%（3/38例）よりポサコナゾール群23.4%（18/77例）で高かった。ポサコナゾール群で、2例以上にみられた投与中止に至った副作用は、発熱、肝機能異常、肺炎及び食欲減退であった。ボリコナゾール群における投与中止に至った有害事象及び副作用は、いずれも1例での発現であった。

以上より、侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症、ムーコル症を含む日本人深在性真菌症患者を対象としたポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の治療試験（P101試験）では、被験者背景が海外試験［C/I98-316及び P01899試験（予防投与併合集団）、P05615試験、P05520試験、P01893及び P00041試験（rIFI 併合集団）］と比べ、低体重及び高齢であった。本試験で認められた安全性プロファイルでは、副作用及び投与中止に至った副作用の発現割合が海外試験と比べ高かったものの、日本人特有の安全性の懸念は認められなかった[2.5.5.6.5 項]。

Confidential

2.5.5.3　特に注目した有害事象

ポサコナゾールの薬理作用及びこれまでに得られた安全性情報に基づき、特に注目した有害事象について評価した。特に注目した有害事象は下層語（LLT）で定義した後[表 2.7.4-6]、基本語（PT）で集計した。特に注目した有害事象の解析には、データベースでコーディングされている LLT と、定義に用いられた LLT の名称が一致する事象のみが含まれるため、個々の臨床試験の集計結果とは一致しない場合がある。

包括的な安全性評価のため、経口懸濁液を投与した海外患者対象試験（計4試験：C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）並びに新錠剤及び静注用溶液を投与した海外患者対象試験［計2試験：P05615及び P05520試験（全コホート）］それぞれで、併合解析を実施した。日本人患者を対象に特に注目した有害事象の発現状況は、国内試験（P101試験）に基づき評価した。

特に注目した有害事象のうち、注入部位に関連する有害事象及びスルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）に懸念される腎機能障害に関連する有害事象は注射剤の安全性として[2.5.5.4 項]に記載する。

注入部位に関連する有害事象及び腎機能障害に関連する有害事象を除く特に注目した有害事象の中で、各集団での有害事象発現割合が10%以上だった項目を以下に示す。

<u>非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団</u>

- 代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象　22.0%（227/1033例）
- 血管（高血圧）に関連する有害事象　14.3%（148/1033例）

<u>非日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団</u>

- 代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象　24.4%（124/509例）

<u>日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団</u>

- 代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象　20.8%（16/77例）
- 肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象　19.5%（15/77例）
- 血管（高血圧）に関連する有害事象　15.6%（12/77例）

いずれの集団でも、代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の発現割合が最も高かった。

注入部位に関連する有害事象及び腎機能障害に関連する有害事象を除く特に注目した有害事象の中で、各集団での副作用発現割合が1%以上かつ2例以上だった項目を以下に示す。

<u>非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団</u>

- 肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する副作用 2.0%（21/1033例）
- 代謝（低カリウム血症）に関連する副作用　1.1%（11/1033例）

Confidential

非日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団

- 代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象　4.1%（21/509例）
- 肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する副作用 3.5%（18/509例）

日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団

- 肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する副作用 13.0%（10/77例）
- 代謝（低カリウム血症）に関連する副作用　13.0%（10/77例）
- 血管（高血圧）に関連する副作用　13.0%（10/77例）
- 心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）に関連する副作用 7.8%（6/77例）

特に注目した有害事象の解析において、全般的に発現割合の高かった項目は、肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）及び代謝（低カリウム血症）であった。臨床検査の結果からも、肝機能関連として ALT、AST、総ビリルビン、ALP の変動、代謝機能関連として低カリウム血症の変動が認められている[2.5.5.5 項]。肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象及び副作用の発現割合は、海外試験（経口懸濁液：C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験、新錠剤及び静注用溶液：P05615及び P05520試験）よりも国内試験（P101試験）で高かった。国内試験（P101試験）のポサコナゾール群において、ベースライン値が Grade 0、1又は2で、いずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者が最もよくみられた項目は ALT で、発現割合は6.5%（5/77例）であったが、この発現割合は海外試験と大きく変わらなかった。なお、Grade 4に変動した項目は認められなかった[2.5.5.5 項]。また、国内試験（P101試験）において、「ALT 又は AST が ULN の3倍以上かつ ALP が ULN の2倍以下、総ビリルビンが ULN の2倍以上、胆管閉塞のエビデンスがない」の基準に合致した被験者は認められず、ALT 以外の項目でも、海外試験でみられた発現割合と大きく変わらなかった。

新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）では、上記の項目に加えて、血管（高血圧）、心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）に関連する副作用の発現割合が相対的に高かった。

国内試験（P101試験）における血管（高血圧）に関連する有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群15.6%（12/77例）及びボリコナゾール群2.6%（1/38例）、副作用の発現割合は、ポサコナゾール群13.0%（10/77例）及びボリコナゾール群2.6%（1/38例）であり、ポサコナゾール群での発現割合が高かった。また、ベースラインからの平均変化量（上昇）は、収縮期血圧において、ボリコナゾール群に比べてポサコナゾール群で高かったものの、拡張期血圧は両群間で大きな差はなく、事前に規定した収縮期血圧及び拡張期血圧の変動範囲の基準に合致した被験者数は、両投与群で大きく異ならなかった[2.7.4.4.1.3.2 項]。

国内試験（P101試験）における心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）に関連する有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群9.1%（7/77例）及びボリコナゾール群5.3%（2/38例）で、副作用の発現割合は、ポサコナゾール群7.8%（6/77例）及びボリコナゾール群5.3%（2/38例）であり、

Confidential

ポサコナゾール群での発現割合が高かったものの、ボリコナゾール群の発現割合と大きな差は認められなかった[2.7.4.2.2.6.3.3 項]。また、投与期間中の QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量の平均値は13.0 msec、中央値は10.0 msec であり、ボリコナゾール群も同様の結果であった[2.7.4.4.2.3.2 項] [2.5.5.6.2 項]。ポサコナゾール投与後の QTcF 間隔が500 msec 以上となった被験者が4例認められているが、このうち3例は投与中止後のフォローアップ期に QTcF 間隔が500 msec 以上となっている。また、4例中3例は回復している。国内試験（P101試験）において QT 延長とポサコナゾールの曝露量（C_{avg}）との関連性を評価した結果、有害事象及び副作用の発現並びに当該事象発現患者での投与中止に関して、概して曝露量との関連性は認められなかった[2.7.2.1.4.3.2 項]。国内試験（P101試験）においてトルサード ド ポアントは報告されていない。

以上より、特に注目した有害事象として肝機能障害及び低カリウム血症に関連する有害事象が比較的高頻度に認められており、QT 延長もあらわれることがあるため、これらの項目については、添付文書において注意喚起をすることが必要と考えた。

2.5.5.4　注射剤の安全性

注射剤特有に注目した有害事象のうち、注入部位に関連する有害事象を評価した。また、静注用溶液には添加剤として SBECD が含有されており、SBECD は腎排泄され、腎機能障害のリスクが報告されていることから腎機能障害に関連する有害事象を評価した。これらの事象の評価は、静注用溶液を投与した健康被験者対象試験（P04985、P06356、P07783及び P067試験）及び患者対象試験［P05520（全コホート）及び P101試験］で行った。

2.5.5.4.1　注入部位に関連する有害事象

ポサコナゾール静注用溶液の末梢静脈内投与の安全性は、非日本人の健康被験者を対象とした試験（P04985、P06356及び P07783試験）及び日本人の健康被験者を対象とした試験（P067試験）において評価した。

ポサコナゾール静注用溶液200 mg を注入時間90分で単回末梢静脈内投与した P04985試験では、注入部位反応の発現割合は許容できないほど高かった[2.7.4.2.2.6.13.1.1 項]。ポサコナゾール静注用溶液のような pH が低く[2.3.P.1 項]、滴定酸度が高い薬剤による注入部位反応を軽減する方法の一つとして注入時間を短くすることが報告されている[資料5.4: 041] [資料5.4: 042]。そこで、P06356試験では、注入時間を90分から30分に短縮して単回静脈内投与したところ、血栓性静脈炎及び注入部位反応の発現割合が減少した[2.7.4.2.2.6.13.1.2 項]。この30分の注入時間での単回投与においても、血栓性静脈炎は発現したものの、その発現割合は低く、これらの事象は無処置で回復した。また、ポサコナゾール静注用溶液300 mg を30分かけて単回末梢静脈内投与した P07783試験においても、単回投与後の血栓性静脈炎の発現割合が低いことが確認された[2.7.4.2.2.6.13.1.3 項]。さらに、日本人健康被験者を対象にポサコナゾール静注用溶液300 mg を30分かけて単回末梢静脈内投与した P067試験では、注入部位反応に関連する有害事象は認められなかった。

Confidential

一方、P06356試験において、30分の注入時間で反復末梢静脈内投与したところ、血栓性静脈炎の発現割合が許容できないほど高いことが示されたため[2.7.4.2.2.6.13.1.4 項]、ポサコナゾール静注用溶液は、末梢静脈からの反復投与には制限が必要と考えられた。

ポサコナゾール静注用溶液の中心静脈内投与の安全性は、非日本人の侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした P05520試験及び日本人深在性真菌症患者を対象とした P101試験において評価した。

P05520試験では、ポサコナゾール静注用溶液200又は300 mg を90分かけて中心静脈内投与した際の忍容性は良好であった。注入部位反応に関連する有害事象の発現割合は11.9%（32/268例）、副作用発現割合は1.1%（3/268例）であった[2.7.4.2.2.6.13.3 項]。このうち2例が治験薬の投与中止に至ったが、重度／生命を脅かす有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。さらに、ポサコナゾール静注用溶液300 mg を10日間以上投与した部分集団（105例）の安全性プロファイルは、有害事象、重度／生命を脅かす有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合に基づき、ポサコナゾール静注用溶液300 mg 反復静脈内投与コホート全体（237例）の安全性プロファイルと類似していると考えられた[2.7.4.5.2 項]。

日本人深在性真菌症患者を対象にポサコナゾール静注用溶液300 mg を90分かけて中心静脈内投与した P101試験では、注入部位反応に関連する有害事象は認められなかった。

以上の点から、ポサコナゾール静注用溶液300 mg の注入時間90分間の中心静脈からの反復投与は忍容性があると考える。末梢静脈からの反復投与は血栓性静脈炎のリスクが高まることが考えられるため、その後の試験では中心静脈から投与が行われている旨をポサコナゾール静注用溶液の添付文書の「15.1 臨床使用に基づく情報」の項で情報提供することとした。

2.5.5.4.2　SBECD に懸念される有害事象

SBECD に懸念される有害事象として腎機能障害に関連する有害事象を評価した。

非日本人健康被験者対象試験（P04985、P06356及び P07783試験）でポサコナゾール静注用溶液を末梢静脈内投与した72例において、腎機能障害に関連する有害事象は報告されなかった。

非日本人の侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象にポサコナゾール静注用溶液200又は300 mg を中心静脈内投与した P05520試験（中等度以上の腎機能障害患者は組入れの対象外）では、腎機能障害に関連する有害事象発現割合は2.2%（6/268例）、副作用発現割合は0.4%（1/268例）であった。このうち重度／生命を脅かす有害事象、重篤な有害事象が各3例報告され、2例が死亡に至っているが、治験薬との因果関係は否定されている。

日本人健康被験者を対象にポサコナゾール静注用溶液300 mg を単回末梢静脈内投与した P067試験、日本人深在性真菌症患者を対象にポサコナゾール静注用溶液300 mg を中心静脈内投与した P101試験（重度の腎機能障害患者は組入れの対象外）において、腎機能障害に関連する有害事象

Confidential

は認められなかった。

なお、SBECD の血漿中濃度の急激な上昇に伴い懸念されるアナフィラキシー（様）反応は、静注用溶液を投与した健康被験者対象試験（P04985、P06356、P07783及び P067試験）及び患者対象試験（P05520及び P101試験）において報告されていない。

以上より、ポサコナゾール静注用溶液を用いた臨床試験の結果から、SBECD に関連する臨床上重要な懸念はないと考える。しかし、SBECD が蓄積するおそれが報告されているため、添付文書の「9.2 腎機能障害患者」の項で、情報提供するとともに、中等度以上の腎機能障害のある患者では治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを注意喚起することが必要と考えた。また、投与する場合の注意喚起として、血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には錠剤への切り替えを考慮することとした。

2.5.5.5　臨床検査値

肝機能、代謝機能及び腎機能に関連した臨床検査値を評価した結果を以下に示す[2.7.4.3 項]。

<u>肝機能関連の臨床検査値</u>

健康被験者を対象とした試験において、ALT 及び AST などに一過性で軽度から中等度の増加が認められたものの、臨床的に意義のある所見は認められなかった。

ポサコナゾール経口懸濁液の予防投与試験（C/I98-316及び P01899試験）（予防投与併合集団）において、ベースライン値が Grade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者の割合が高かった項目は ALT であり、発現割合はポサコナゾール群12%（65/560例）とフルコナゾール群11%（54/502例）で同程度であった。また、その他の項目でもポサコナゾール群（AST 4%、ALP 2%及び総ビリルビン 8%）とフルコナゾール群（AST 3%、ALP 2%及び総ビリルビン 8%）で同程度であった。

ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）の200 mg コホートにおいてベースライン値が Grade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者がみられた項目は ALT 及び ALP であり、これらの発現割合は、各5%（1/20例）であった。300 mg コホートにおいてベースライン値が Grade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者が最もよくみられた項目は ALT で、この発現割合は5%（11/208例）であった。その他の項目では、AST 2%、ALP 1%未満及び総ビリルビン 2%であった。

また、Hy's Law（ALT 又は AST が ULN の3倍以上かつ ALP が ULN の2倍以下、総ビリルビンが ULN の2倍以上、胆管閉塞のエビデンスがない）に合致した被験者は、300 mg コホートの2例のみであった。

Confidential

ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）の200 mg反復静脈内投与（コホート1）及び300 mg反復静脈内投与（コホート2及び3併合）いずれにおいても、ベースライン値がGrade 0、1又は2で、静脈内投与期のいずれかの時点でGrade 3又は4に変動した被験者が最もよくみられた項目は総ビリルビンであった。この発現割合は、200 mg反復静脈内投与（コホート1）で15%（3/20例）及び300 mg反復静脈内投与（コホート2及び3併合）で6%（14/237例）であった。その他の項目では、200 mg反復静脈内投与（コホート1）においてALT 5%、AST 5%及びALP 0%、300 mg反復静脈内投与（コホート2及び3併合）においてALT 4%、AST 3%及びALP 0%であった。

また、Hy's Law（ALT又はASTがULNの3倍以上かつALPがULNの2倍以下、総ビリルビンがULNの2倍以上、胆管閉塞のエビデンスがない）に合致した被験者は、コホート1で1例のみで、肝酵素上昇を含む一連の事象はすべて治験担当医師により治験薬との因果関係は考えにくいと判断され、治験薬に対して取られた処置はなかった。また、コホート2及び3ではそれぞれ3例及び4例がHy's Lawに合致したが、これらの被験者には、各種トランスアミナーゼ及び総ビリルビンの上昇を引き起こす敗血症又はGVHDの既往歴、若しくは肝損傷を引き起こす可能性がある別の薬剤の使用など、治験薬以外の理由がそれぞれ存在した。

ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及びP00041試験）（rIFI併合集団）では、血液生化学検査パラメータの変動が認められた被験者の割合は、非造血幹細胞移植患者よりも造血幹細胞移植患者でわずかに高く、ALPの項目で顕著であった（造血幹細胞移植患者：10%、非造血幹細胞移植患者：2%）。なお、被験者のほとんどは合併症に対する併用薬を使用していたことから、これらが肝機能関連の検査値上昇につながった可能性がある。このため、これらの要因とポサコナゾール経口懸濁液の影響を見分けることは困難であるものの、定量的な観察として、臨床的に重要な変動の発現割合が全体に比較的低く（ALT 6%、AST 5%、ALP 4%及び総ビリルビン 4%）、ポサコナゾール経口懸濁液による影響は示唆されなかった。また、これらの発現割合は、ポサコナゾール経口懸濁液の予防投与試験と同程度であった。

日本人を対象としたポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の治療試験（P101試験）では、ポサコナゾール群において、ベースライン値がGrade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点でGrade 3又は4に変動した被験者が最もよくみられた項目はALTで、発現割合は6.5%（5/77例）であった。この発現割合は海外試験と大きく変わらなかった。ALT以外では、AST 2.6%、ALP 0%及び総ビリルビン 1.3%であり、いずれの発現割合も海外試験と大きく変わらなかった。なお、Grade 4に変動した項目は認められなかった。ボリコナゾール群では、ベースライン値がGrade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点でGrade 3又は4に変動した項目は認められなかった。

また、「ALT又はASTがULNの3倍以上かつALPがULNの2倍以下、総ビリルビンがULNの2倍以上、胆管閉塞のエビデンスがない」の基準に合致した被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。

<u>代謝機能関連の臨床検査値</u>

Confidential

健康被験者を対象とした試験において、代謝機能関連の臨床検査値（カリウム及びナトリウム）に臨床的に意義のある所見は認められていない。

ポサコナゾール経口懸濁液の予防投与試験（C/I98-316及び P01899試験）（予防投与併合集団）においては、低カリウム血症のベースライン値が Grade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者の割合は、ポサコナゾール群13%（73/560例）とフルコナゾール群10%（52/507例）で類似していた。

ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）の200 mg コホート及び300 mg コホートいずれにおいても、代謝機能関連の臨床検査項目で、ベースライン値が Grade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者が最もよくみられた項目は低カリウム血症であった。この発現割合は、200 mg コホートで25%（5/20例）及び300 mg コホートで12%（26/209例）であった。

ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）の200 mg 反復静脈内投与（コホート1）及び300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）いずれにおいても、代謝機能関連の臨床検査項目で、ベースライン値が Grade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者が最もよくみられた項目は低カリウム血症であった。この発現割合は、200 mg 反復静脈内投与（コホート1）で10%（2/20例）及び300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）で9%（22/237例）であった。

日本人を対象としたポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の治療試験（P101試験）のポサコナゾール群で、ベースライン値が Grade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者が最もよくみられた項目は低カリウム血症で、発現割合は14.3%（11/77例）であった。この発現割合は海外試験と大きく変わらなかった。また、ボリコナゾール群では、ベースライン値が Grade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した低カリウム血症の発現割合は2.6%（1/38例）であった。

<u>腎機能関連の臨床検査値</u>

健康被験者を対象とした初期のポサコナゾール臨床開発プログラム（I[redacted]-098及び I[redacted]-089試験）では、腎機能への影響を評価するため、ポサコナゾール経口懸濁液の単回又は反復投与後に特別な尿検査（尿比重、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、N-アセチルグルコサミニダーゼ及び β_2ミクログロブリンの尿排泄）を実施した。その結果、持続する異常又は臨床的に意義のある所見は認められなかった。

ポサコナゾール経口懸濁液の予防投与試験（C/I98-316及び P01899試験）（予防投与併合集団）においては、クレアチニンのベースライン値が Grade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点

Confidential

で Grade 3又は4に変動した被験者の割合は、ポサコナゾール群2%（10/575例）とフルコナゾール群2%（8/515例）で、いずれも2%であった。

ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）では、クレアチニンのベースライン値が Grade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者は、200 mg コホート及び300 mg コホートそれぞれで、1例ずつ認められた。200 mg コホートの被験者には腎不全の重篤な副作用が発現した。当該被験者の腎機能検査値は、試験開始前は基準範囲内であったが、治験薬投与14日目にクレアチニンが344 μmol/L まで増加し、生命を脅かす程度の腎不全が発現した[付録 2.7.6.2.22-3]。当該被験者には、急性骨髄性白血病（AML）、好中球減少症、血小板減少症などの合併症があり、腎不全の発現前後に好中球減少症、発熱、血小板減少症などが発現していた。治験担当医師は、腎不全について、発熱発現時に投与したバンコマイシンとの因果関係をたぶんありと判定し、治験薬との因果関係をどちらともいえないと判定した。

ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）の200 mg 反復静脈内投与（コホート1）では、クレアチニンのベースライン値が Grade 0、1又は2で、静脈内投与期のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者は認められなかった。300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）では、クレアチニンのベースライン値が Grade 0、1又は2で、静脈内投与期のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者の割合は1%（3/237例）であった。

ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（rIFI 併合集団）では、クレアチニンのベースライン値が Grade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者の割合は2%（8/384例）であった。

日本人を対象としたポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の治療試験（P101試験）では、クレアチニンのベースライン値が Grade 0、1又は2で、試験期間中のいずれかの時点で Grade 3又は4に変動した被験者は、ポサコナゾール群、ボリコナゾール群のいずれでも認められなかった。

以上より、ポサコナゾール経口懸濁液の予防投与試験（C/I98-316及び P01899試験）（予防投与併合集団）において、いずれの臨床検査項目（肝機能関連、代謝機能関連及び腎機能関連）でも、Grade の変動割合はポサコナゾール群とフルコナゾール群で同程度であった。これらの発現割合は、ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）、ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）、ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）とも大きく変わらなかった。さらに、日本人を対象としたポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の治療試験（P101試験）でも、海外試験［C/I98-316及び P01899試験（予防投与併合集団）、P05615試験、P05520試験、P01893及び P00041試験（rIFI 併合集団）］と大きく変わらなかった。しかしながら、特に注目した有害事象として肝機能障害及び低カリウム血症に関連する有害事象が比較的高頻度に認められたことから[2.5.5.3 項]、添付文書の【8. 重要な基本的注意】の項で、定期的な肝機能検査及び

Confidential

電解質検査を行うことが必要と考えた。

2.5.5.6　バイタルサイン、心電図検査、その他の安全性観察項目

2.5.5.6.1　バイタルサイン

国内外いずれの臨床試験においても、臨床的に意義のある変動は認められなかった[2.7.4.4.1 項]。

2.5.5.6.2　心電図検査

心拍数で補正した心電図 QT 間隔（QTc 間隔）の延長は、重篤な心室性不整脈や死亡に至る可能性があるため、アゾール系抗真菌薬の使用時の臨床的な懸念事項となっている。そこで、ポサコナゾールが心電図の記録に及ぼす影響を慎重に評価した[2.7.4.4.2 項]。

健康被験者を対象とした P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験では、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回8～10日間反復投与し、投与前、最終投与日又はその前日に心電図を測定した。その結果、QTc 間隔延長は誘発されず、認められた変化は QTc 間隔の正常な変動の範囲内であることが示唆された。また、QTcF 間隔のベースラインからの変化量に対して、心電図測定時点のポサコナゾールの血漿中濃度をプロットした結果、QTcF 間隔の変化量はポサコナゾール曝露量に相関していないものと考えられた。

健康被験者を対象とした P05637及び P07783試験では、ポサコナゾール新錠剤200 mg、300 mg 又は400 mg を8～17日間反復投与し、治験実施計画書で規定した複数の時点で心電図を測定した。その結果、QTc 間隔がベースラインから60 msec を超えて増加した被験者は認められなかった。全体で QTc 間隔が500 msec を超えた被験者はおらず、男性で450 msec 以上又は女性で470 msec 以上の被験者もいなかった。

健康被験者を対象とした P06356試験では、ポサコナゾール静注用溶液（50 mg、100 mg、200 mg、250 mg 又は300 mg）を単回投与し、治験実施計画書で規定した複数の時点で心電図を測定した。なお、心電図に関する安全性は、投与1日目の C_{max} 付近で測定した心電図データを用いて評価した。その結果、QTc 間隔がベースラインから60 msec を超えて増加した被験者は認められなかった。全体で QTc 間隔が500 msec を超えた被験者はおらず、男性で450 msec 以上又は女性で470 msec 以上の被験者もいなかった。QTcF 間隔のベースラインからの個々の変化量についても、臨床的に意義のある QTcF 間隔の延長はないことが確認された。C_{max} の増加に伴い QTcF 間隔がより大きく変化する傾向がないことも示唆された。

日本人健康被験者を対象とした P067試験では、パート1でポサコナゾール新錠剤（200～600 mg）及び静注用溶液（300 mg）を単回投与及びパート2でポサコナゾール新錠剤（200 mg 又は400 mg）を10日間反復投与し、治験実施計画書で規定した複数の時点で心電図を測定した。その結果、いずれにおいても心電図に臨床的に意義のある変動はみられなかった。

以上のように、健康被験者を対象に、ポサコナゾール経口懸濁液、新錠剤及び静注用溶液を単回又は反復投与した試験において、心電図に関する臨床的に注目すべき所見はなかった。

Confidential

ポサコナゾール経口懸濁液の予防投与試験（C/I98-316及び P01899試験）（予防投与併合集団）では、ポサコナゾール経口懸濁液600 mg を最長151日間投与した。その結果、QTcF 間隔の延長疑いが認められた被験者の割合は、ポサコナゾール群10%（51/515例）及びフルコナゾール群10%（43/440例）で、このうち、QTcF 間隔が投与期間中に500 msec 以上となった被験者はポサコナゾール群3例及びフルコナゾール群2例であった。なお、これらの被験者は、治験薬の投与前に QTc 間隔延長の既往歴があったほか、低カリウム血症や低マグネシウム血症等の電解質失調が認められていたか、心毒性のある化学療法を受けていた。

トルサード ド ポアントは、P01899試験で2例（ポサコナゾール群1例、フルコナゾール群1例）で認められた。ポサコナゾール群の1例について、治験担当医師は治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定したが、治験依頼者は、治験薬との因果関係はどちらともいえないものの、アントラサイクリンの催不整脈性が低カリウム血症、低マグネシウム血症及び潜在的な遅発性心毒性に寄与していると考えた。フルコナゾール群の1例については、治験薬との因果関係が否定された。

ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）の200 mg コホートで、QTc 間隔が投与期間中に500 msec を超えた被験者はいなかった。300 mg コホートでは、QTcF 間隔が投与期間中に500 msec を超えた被験者が1例認められた。当該被験者は、高血圧、左脚ブロック及び初発 AML の既往歴があり、AML 対して化学療法を受け、重度の好中球減少症に対する予防投与としてポサコナゾールが投与された。

ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）の200 mg 反復静脈内投与（コホート1）で、QTc 間隔が500 msec 以上となった被験者はいなかった。300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）では、QTc 間隔が投与期間中に500 msec 以上となった被験者は2例であった。このうち、1例は投与1日目の QTcF が500 msec であった。ほかの1例は投与5日目の QTcF が542 msec で、心疾患関連の既往歴があり造血幹細胞移植後にポサコナゾールが投与された。

ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（rIFI 併合集団）で、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が60 msec 以上の被験者は6%（17/265例）、QTcF 間隔が500 msec 以上となった被験者は1%（2/288例）であった。QTcF 間隔が500 msec 以上となった被験者2例のうち、1例は、電解質失調、貧血及び血小板減少症の既往歴があり、投与165日目に自己免疫性溶血性貧血と診断された。ほかの1例は、腎不全に罹患していた。

日本人を対象としたポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の治療試験（P101試験）では、ポサコナゾール群のベースライン時の QTcF 間隔の平均値及び中央値は約410 msec であった。投与期間中の QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量の平均値は13.0 msec、中央値は10.0 msec であり、ボリコナゾール群も同様の結果であった。QTcF 間隔が500 msec 以上となった被験者は、ポサ

Confidential

コナゾール群5.2%（4/77例）及びボリコナゾール群0.0%（0/38例）であった。また、QTcF 間隔のベースラインからの変化量が60 msec 超となった被験者は、ポサコナゾール群7.8%（6/77例）及びボリコナゾール群2.6%（1/38例）であった。ポサコナゾール投与後の QTcF 間隔が500 msec 以上となった被験者が4例認められているが、このうち3例は投与中止又は休薬後に QTcF 間隔が500 msec 以上となっており（それぞれ、投与中止3日後に514 msec、休薬3日後に523 msec、投与中止5日後に527 msec）、2例はその後回復している。また、その他の1例は、投与43日目に QTcF 間隔が540 msec に上昇したため投与を中止し、その後、投与中止14日後に回復した。

本項及び[2.5.5.3 項]の結果から、ポサコナゾールの心電図 QTc 間隔に与える影響は、健康被験者では認められなかったものの、ポサコナゾールは重篤な基礎疾患を有する被験者への投与が想定され、頻度は低いものの QTc 間隔の延長が患者対象試験において報告されている。そのため、添付文書の【8.重要な基本的注意】の項で、ポサコナゾールの投与前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質検査を行い、必要に応じて電解質を補正するよう注意喚起することが必要と考えた。

2.5.5.6.3　ポサコナゾール投与時の副腎皮質刺激ホルモン及びカルシウム恒常性への影響

マウス、ラット及びイヌにおけるステロイドの合成の阻害に関連した非臨床所見、並びにラットにおける副腎皮質腫瘍所見［ポサコナゾールによりコルチコステロン合成が阻害され、血中副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）が増加し、副腎皮質への慢性的な増殖性刺激の結果として生じた二次的変化と考えられる］が認められていたことから[2.4.4.2.8 項]、健康被験者及び患者を対象とした臨床試験（健康被験者対象試験：[redacted]-098、[redacted]-089、P05637及び P067試験、患者対象試験：P05520試験）で、ステロイド生成へのポサコナゾールの影響を評価した。

健康被験者を対象とした臨床試験では、血中コルチゾール及びアルドステロンの測定、並びに ACTH 負荷後の血中コルチゾール及びアルドステロンへの影響を評価した。その結果、ポサコナゾール投与により、血中コルチゾール濃度に変化は認められなかった[2.7.4.4.3.1.1.1 項]。また、ポサコナゾール投与により、血中アルドステロン濃度の減少が認められたものの、経時的にベースライン値に回復する傾向があり、アルドステロン濃度に対するポサコナゾールの影響と用量との間にも相関性はないと思われた[2.7.4.4.3.1.1.2 項]。さらに、ACTH 負荷投与により血中アルドステロン及び血中コルチゾールの濃度が上昇していることから、ポサコナゾールによる副腎機能低下は示唆されなかった[2.7.4.4.3.1.1.2 項]。日本人健康被験者を対象とした試験（P067試験）及び非日本人のハイリスク患者を対象とした試験（P05520試験）からも、副腎機能低下は示唆されなかった[2.7.4.4.3.1.1.3 項] [2.7.4.4.3.1.2.1 項]。

一方、国内外の患者対象試験において、内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象を評価した結果、日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象は認められなかったが[2.7.4.2.2.6.4.3 項]、非日本人患者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液投与集団において、副腎機能不全0.9%（9/1,033例）、アジソン病、急性副腎皮質機能不全及びグルココルチコイド減少の有害事象が各0.1%（1/1,033例）報告され、副腎機能不全、

Confidential

急性副腎皮質機能不全及びグルココルチコイド減少の副作用が各1例（うち1例は、重篤な副作用と判定された副腎機能不全[2.7.6.4.1 項]）報告された[2.7.4.2.2.6.4.1 項]。また、非日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、内分泌（副腎機能不全）に関連する副作用は認められなかったものの、副腎機能不全の有害事象が1例報告された[2.7.4.2.2.6.4.2 項]。

これらのことから、副腎機能不全の発現リスクについて情報提供して注意喚起をすることが必要と考えた。

ラットを用いた非臨床試験で、ポサコナゾールのカルシウム恒常性への影響が示唆されたため[2.4.4.2.8 項]、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた第Ⅲ相試験において、以下の事象をカルシウム恒常性に関連する有害事象として評価した：圧迫骨折（compression fracture）、骨折（bone fracture）、低カルシウム血症（hypocalcemia）、骨折（fracture）、骨減少症（osteopenia）、骨粗鬆症（osteoporosis）、腎結石（renal calculus）、腎結石増悪（renal calculus aggravated）。また、予防投与試験では病的骨折（fracture pathological）も評価に含めた。その結果、ポサコナゾールのカルシウム恒常性への影響は認められなかった[2.7.4.4.3.2 項]。

これらのことから、本事象はラット特異的な事象と考えられた。

2.5.5.6.4　ポサコナゾール投与時の血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象

アゾール系抗真菌薬に共通してみられる毒性所見の一つである播種性血管内凝固が、ポサコナゾールのイヌを用いた毒性試験で報告されていることから[2.4.4.2.3 項]、国内外の患者対象試験（P01899、C/I98-316、P05615、P05520、P00041、P01893及び P101試験）において、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象を評価した。

その結果、日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象は認められなかったが[2.7.4.2.2.6.2.3 項]、非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団において、よくみられた血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象（発現割合1%以上）として、凝血異常及び血栓性血小板減少性紫斑病 各1.5%（15/1,033例）並びに溶血性尿毒症症候群1.0%（10/1,033例）が報告され、副作用（発現割合0%超）として、溶血性尿毒症症候群及び血栓性血小板減少性紫斑病 各0.1%（1/1,033例）が報告された[2.7.4.2.2.6.2.1 項]。また、非日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する副作用は認められなかったものの、有害事象（発現割合0%超）として、凝血異常0.4%（2/509例）、出血性素因、微小管症性溶血性貧血及び血栓性血小板減少性紫斑病 各0.2%（1/509例）が報告された[2.7.4.2.2.6.2.2 項]。

以上より、これらの事象の発現リスクについて情報提供して注意喚起をすることが必要と考えた。

Confidential

2.5.5.6.5　日本人での有害事象による投与中止の割合

国内試験（P101試験）では、試験の早期中止の割合がボリコナゾール群よりポサコナゾール群で高く、その原因は有害事象による投与中止の割合にあった[2.7.3.2.2.5 項]。そこで、P101試験のポサコナゾール群での有害事象による投与中止の割合の高さは、国内外の安全性の差異によるものかを評価した。さらに、P101試験のポサコナゾール群で有害事象による投与中止の割合がボリコナゾール群より高くなった要因についても評価した。

国内外の試験ではそれぞれ異なる投与期間が設定されていることから、国内外の安全性の比較では、比較可能であった投与開始1ヵ月間での安全性プロファイルを国内外で比較した[2.7.4.4.3.3 項]。各集団での有害事象の要約を[表 2.5.5-4]に示す。なお、ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）及びポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）では、投与期間が約28日に設定されていたため、再解析は行わず試験結果をそのまま用いた。

その結果、投与開始1ヵ月間での投与中止に至った有害事象の発現割合に、国内外で大きな差はなかった。さらに、投与開始1ヵ月間での有害事象、重篤な有害事象及び重篤な副作用の発現割合も、国内外で大きな差はなかった。一方、副作用の発現割合及び投与中止に至った副作用の発現割合は、海外試験の解析集団と比べ国内試験で高かった[表 2.5.5-4]。しかしながら、国内試験でみられた副作用のうち、相対的に発現割合が高かった発熱、肝機能異常、食欲減退及び高血圧のほとんどは軽度又は中等度で、重篤なものは少なく、日本人特有に発現しているものではなかった。また、国内試験で投与中止に至った副作用のうち、最も多かった事象は発熱の5例であったが、いずれも軽度又は中等度で、それ以外の事象はすべて2例以下での発現であった。

以上より、副作用の発現割合及び投与中止に至った副作用の発現割合は、海外試験と比べ国内試験で高かったものの、国内試験と海外試験で安全性プロファイルに大きな差はないと考えられた。

P101試験での投与中止に至った有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群32.5%（25/77例）であり、ボリコナゾール群7.9%（3/38例）より高値であった[2.7.4.2.2.1.2.2.1 項]。しかしながら、ボリコナゾールの承認申請時に実施した治験（深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験A1501001試験）での投与中止に至った有害事象の発現割合（有害事象又は臨床検査値異常による中止の割合）が34.0%（34/100例）であったことを考慮すると［ボリコナゾール審査報告書（製造販売承認年月日：2005年4月11日）］、まず、ボリコナゾールの十分な市販後経験が、P101試験での投与中止に至った有害事象の発現割合の差異に影響したと考えられる。ボリコナゾールは、市販後10年以上経っており、治験担当医師は実臨床でのボリコナゾールの使用経験が豊富であり、有害事象が発現した場合でも、有害事象の程度をみながら適切なタイミングで投与を中止することが可能であった。一方、ポサコナゾールは、治験担当医師に使用経験がないため、有害事象が発現した場合には、被験者の安全性を考慮し、早期に投与中止を判断した可能性が考えられた。また、ボリコナゾールの添付文書では血中薬物濃度のモニタリングが推奨されており、P101試験では非盲検下でボリコナゾールの血漿中トラフ濃度に基づき適宜用量調整を行うこととしていた。実際、P101試験のボリコナゾール群では38例中18例が用量調整を実施しており（[資料5.3.5.1.5:

Confidential

P101] 14.1.5 項)、この用量調整によって早期中止を回避できていた可能性も考えられた。これらの要因により、P101試験での投与中止に至った有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群で高く、ボリコナゾール群で低くなった可能性が考えられる。なお、前述のように、ポサコナゾールの安全性プロファイルは国内外で大きな差はないと考えられた。

以上より、国内試験（P101試験）でのポサコナゾールの安全性プロファイルは海外試験と大きく異ならなかった。さらに、国内試験（P101試験）において、ポサコナゾール群での投与中止に至った有害事象の発現割合は、ボリコナゾール群と比べ高かったものの、これは、ボリコナゾールの実臨床での豊富な使用経験及び試験デザイン（非盲検試験でボリコナゾールの血中薬物濃度のモニタリングが可能）が影響したものと考えられた。

表 2.5.5-4　　投与開始 1 ヵ月間に発現した有害事象の要約（ポサコナゾール群）

試験番号	P101	C/I98-316	P01899	P05615 （300 mg コホート）	P05520 （300 mg 反復 静脈内投与）†	P01893	P00041
対象	日本人	非日本人					
試験目的	治療	予防投与		予防投与	予防投与	治療	
剤形	新錠剤及び 静注用溶液	経口懸濁液		新錠剤	静注用溶液‡	経口懸濁液	
併合解析集団	-	予防投与併合集団		-	-	rIFI 併合集団	
症例数	77例	588例		210例	237例	428例	
有害事象	98.7%（76例）	95.6%（562例）		99%（207例）	99%（235例）	89.0%（381例）	
副作用	66.2%（51例）	27.2%（160例）		40%（84例）	38%（90例）	28.7%（123例）	
重篤な有害事象	29.9%（23例）	41.2%（242例）		33%（69例）	30%（71例）	39.7%（170例）	
重篤な副作用	6.5%（5例）	7.3%（43例）		3%（6例）	1%（3例）	4.7%（20例）	
投与中止に至った有害事象	27.3%（21例）	23.5%（138例）		18%（38例）	19%（45例）	15.4%（66例）	
投与中止に至った副作用	18.2%（14例）	7.3%（43例）		5%（11例）	5%（13例）	3.3%（14例）	

† コホート2及び3併合
‡ 静注用溶液を静脈内投与後、経口懸濁液を経口投与
P101試験：All Subjects as Treated
C/I98-316及び P01899試験：All Treated Subjects
P05615試験：All Treated Subjects（300 mg コホート）
P05520試験：All Treated Subjects［300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）］
P01893及び P00041試験：All Randomized Subjects（rIFI Pool All Doses）

2.5.5.7　　曝露量と安全性

海外では、ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を開発するにあたり、非日本人患者を対象にポサコナゾール経口懸濁液を投与した第Ⅲ相試験（治療：P00041試験、予防：P01899及び C/I98-316試験）の曝露量と有効性及び安全性の関係が評価された。これらの試験では、安全性に関して曝露量の上限を決定する明確な根拠は得られておらず、有効性に関するポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の目標曝露量が設定された[2.7.2.1.4.1 項]。その後、非日本人予防患者を対象とした後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験［新錠剤：P05615試験、静注用溶液：P05520試験］を実施し、この有効性

Confidential

の目標曝露量を達成することが可能であることを確認し、有効性及び安全性の結果に基づき海外市販予定製剤（新錠剤及び静注用溶液）の用法・用量（300 mg）の妥当性を確認した[2.7.2.1.4.2 項]。

日本人治療患者（P101試験）の C_{avg}は非日本人予防患者と比べ、同程度からより高曝露な範囲に分布していたが[2.7.2.1.4.3.1 項]、国内外の試験結果を比較可能であった投与開始1ヵ月間で比較したところ、国内試験（P101試験）と海外試験で安全性プロファイルに大きな差はないと考えられた[2.5.5.6.5 項]。また、国内外の臨床試験で認められた主要な有害事象（QT 延長、低カリウム血症、高血圧、食欲減退、発熱、肝機能異常、ALT 増加、AST 増加、悪心、下痢、嘔吐、発疹及び浮動性めまい）について、P101試験で認められたポサコナゾールの曝露量（C_{avg}）との関連性を検討したところ、主要な有害事象及び副作用の発現並びに各有害事象発現患者での投与中止に関して、概して曝露量との関連性は認められなかった[2.7.2.1.4.3.2 項]。なお、確立した経口投与及び静脈内投与の母集団薬物動態モデル及びシミュレーションの結果から、主に低体重と高年齢がポサコナゾールの高曝露量につながり、バイオアベイラビリティに関する病態の効果も曝露量を増加させる内因性要因の一つであることが示された[2.7.2.1.4.3.1 項]。これを受け、低体重高齢者における安全性を国内外の試験で評価した。この結果については、[2.5.5.9 項]に示す。

日本人予防患者については、想定される日本人予防患者に近い体重及び年齢を仮定し、母集団薬物動態の最終モデルを用いて新錠剤及び静注用溶液のシミュレーションを行った[2.7.2.1.4.3.3 項]。その結果、日本人治療患者の C_{avg}及び C_{min}は日本人予防患者よりも高く、日本人予防患者の分布は非日本人予防患者と概して類似していた。これらの集団の中では日本人治療患者集団で最もポサコナゾールの曝露量が高くなると考えられるが、P101試験において日本人治療患者でのポサコナゾールの忍容性が認められ[2.5.5.2.5 項] [2.5.5.6.5 項]、また、C_{avg}の分布が類似している非日本人予防患者での安全性も認められていることから[2.5.5.2.1 項] [2.5.5.2.2 項] [2.5.5.2.3 項]、日本人予防患者でのポサコナゾールの安全性プロファイルも臨床的に許容可能と考えられる。

2.5.5.8　内因性要因

海外試験［ポサコナゾール経口懸濁液の予防投与試験（C/I98-316及び P01899試験）（予防投与併合集団）、ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）、ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）、ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（rIFI 併合集団）］の部分集団間の比較で、年齢別、性別、体重別の有害事象のプロファイルは概して類似していた[2.7.4.5.1.1 項] [2.7.4.5.1.2 項] [2.7.4.5.1.4 項]。人種別の部分集団間の比較（非日本人）は、ポサコナゾール経口懸濁液の予防投与試験（C/I98-316及び P01899試験）（予防投与併合集団）、ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（rIFI 併合集団）で実施したが、人種別の有害事象プロファイルは概して類似していた[2.7.4.5.1.3 項]。基礎疾患別では、ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）及びポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）共に、副作用の発現割合が HSCT 集団よりも急性骨髄性白血病／骨髄異形成症候群（AML/MDS）集団で高かった[2.7.4.5.1.5 項]。個別の事象では、下痢が HSCT 集団よりも AML/MDS 集団で高かったが、重度／生命を脅かす副作用の発現割合は、両集団間で同程度であった。

Confidential

国内試験［ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の治療試験（P101試験）］においては、全般的に副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合が高齢者（70歳以上）で高く、副作用の発現割合が低体重患者（60 kg 以下）で高かったものの、有害事象プロファイルは年齢や体重間で概して類似していた[2.7.4.5.1.1 項] [2.7.4.5.1.4 項]。主に低体重と高年齢がポサコナゾールの高曝露量につながると示唆されたことから評価した低体重高齢者における安全性については、[2.5.5.9 項]に示した。性別では、組入れ患者のほとんどが男性であったため、性別間で比較することは困難であった[2.7.4.5.1.2 項]。

肝機能障害者、腎機能障害者及び好中球減少症患者を対象とした海外第 I 相試験の結果、ポサコナゾールの忍容性は概して良好であった[2.7.4.5.1.8 項] [2.7.4.5.1.9 項] [2.7.4.5.1.10 項]。

2.5.5.9　低体重高齢者における安全性プロファイル

国内試験（P101試験）開始後、ポサコナゾール群15例中11例が早期中止例となったため（[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.1 項）、申請者の判断で組入れを中断した（コホート1）。早期中止例11例中7例は有害事象による投与中止で、このうち4例が体重45 kg未満65歳以上の低体重高齢者であった（[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.1 項及び16.2.4.2 項）。また、日本人治療患者（P101試験）の C_{avg}は非日本人予防患者と比べ、同程度からより高曝露な範囲に分布しており[2.7.2.1.4.3.1 項]、P101試験コホート2の終了後に行った母集団薬物動態モデル及びシミュレーションの結果から、主に低体重と高年齢がポサコナゾールの高曝露量につながり、バイオアベイラビリティに関する病態の効果も曝露量を増加させる内因性要因の一つであることが示された[2.7.2.1.4.3.1 項]。一方、年齢又は体重それぞれの内因性要因では、ポサコナゾールの安全性プロファイルに大きな差は認められておらず[2.7.4.5.1 項]、例数が限られていることから解釈には注意が必要であるものの、P101試験（コホート1及び2併合）及び海外試験（C/I98-316、P01899、P05615、P05520、P01893、P00041試験）における、低体重及び高年齢（体重45 kg 未満65歳以上）被験者での安全性プロファイルを評価した[2.7.4.5.1.6 項]。

P101試験（コホート1及び2併合）の結果、体重45 kg 未満65歳以上の被験者集団6例での有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現割合は、ほかの被験者集団（体重45 kg 以上65歳以上の被験者及び体重45 kg 以上65歳未満の被験者）と概して類似していた[表 2.5.5-5]。また、体重45 kg 未満65歳以上の被験者で2例以上に発現した有害事象は、発熱3例、並びに便秘、食欲減退及び低カリウム血症 各2例であった。これらの有害事象はポサコナゾール投与時によくみられる事象であり、いずれも非重篤で、発熱の1例以外は投与中又は投与中止後に回復した。また2例以上に発現した副作用は、発熱の3例であった。重篤な有害事象は、細菌性肺炎及び敗血症 各1例で、いずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。なお、敗血症は、フォローアップ時に発現した死亡に至った有害事象であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、体重45 kg 未満65歳以上の被験者で66.7%（4/6例）で、ほかの被験者集団［体重45 kg 以上65歳以上の被験者36.6%（15/41例）及び体重45 kg 以上65歳未満の被験者17.2%（5/29例）］よりも高かった。しかしながら、4例の投与中止に至った有害事象は発熱、敗血症、心電図 ST 部分上昇及び低カリウム血症が各1例であり、体重45 kg 未満65歳以上の

Confidential

被験者集団に高頻度にみられた個別の事象はなく、敗血症以外は、いずれも非重篤で、投与中止により回復した。

一方、海外試験では、体重45 kg 未満65歳以上の被験者は、ポサコナゾール経口懸濁液の予防投与試験（P01899試験）及びポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P00041試験）で各1例のみであった。これらの被験者では、重篤な有害事象を含むいくつかの有害事象が報告されているものの、特定の事象で高頻度に認められたものではなく、ほとんどの事象は、治験薬との因果関係はなしと判定された。

以上より、国内試験では海外試験に比べて体重45 kg 未満65歳以上の低体重高齢者が多く、例数が限られていることから解釈には注意が必要であるものの、国内外の低体重高齢者の安全性プロファイルに、特定の傾向は認められなかった。

表 2.5.5-5　　体重・年齢別の有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の治療試験（P101 試験）（コホート 1 及び 2 併合）
ポサコナゾール群（ASaT）

	65歳未満				65歳以上			
	45 kg 未満		45 kg 以上		45 kg 未満		45 kg 以上	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
症例数	1		29		6		41	
有害事象	1	(100.0)	29	(100.0)	6	(100.0)	41	(100.0)
副作用†	1	(100.0)	18	(62.1)	5	(83.3)	32	(78.0)
重篤な有害事象	1	(100.0)	10	(34.5)	2	(33.3)	17	(41.5)
重篤な副作用	0	(0.0)	1	(3.4)	0	(0.0)	4	(9.8)
投与中止‡に至った有害事象	1	(100.0)	5	(17.2)	4	(66.7)	15	(36.6)
投与中止に至った副作用	1	(100.0)	3	(10.3)	2	(33.3)	12	(29.3)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.

2.5.5.10　　薬物相互作用

In vitro 及び *in vivo* のデータから、臨床的に重要と考えられるポサコナゾールの薬物相互作用については[2.5.3.4 項]に示す。ポサコナゾールは主として UGT1A4を介して代謝され、P-gp の基質でもあり、薬物代謝酵素誘導剤として知られるリファブチン、フェニトイン、エファビレンツとの併用によるポサコナゾールの血漿中濃度の低下が確認された[2.7.2.3.4.1.1 項]。また、ポサコナゾールは強い CYP3A4阻害作用を有しており、主としてミダゾラム、シンバスタチン及びシロリムスのような CYP3A4に対して高感度な基質との併用において、併用薬の血漿中濃度を上昇させることが確認された[2.7.2.3.4.2.1項]。なお、ポサコナゾールの薬物相互作用試験の結果、ポサコナゾールとの相互作用の影響はみられたものの、忍容性は概して良好であった[2.7.2.3.4 項] [2.7.6.2 項]。

Confidential

2.5.5.11　妊娠及び授乳時の使用

妊婦でのポサコナゾールの使用経験は十分に得られていない。

ラットにおいて、臨床曝露量（AUC）と同程度の曝露量で、分娩障害、出生児数の減少、生存率低下及び催奇形性が認められた[2.4.4.5 項] [2.6.6.6.2.1 項] [2.6.6.6.2.2 項]。ウサギでは、臨床曝露量（AUC）を上回る曝露量で、吸収胚の増加及び胎児数の減少が認められた[2.4.4.5 項] [2.6.6.6.2.3 項] [2.6.6.6.2.4 項]。ヒトでの潜在的リスクは不明である。妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとした。

また、ポサコナゾールはラットで乳汁中への移行が報告されている[2.6.4.6.2 項]。ヒト乳汁中への移行は検討していない。ポサコナゾールの授乳婦への投与は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することとした。

2.5.5.12　過量投与

臨床試験において、ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液での過量投与は報告されていない。

2.5.5.13　世界における市販後の使用経験

定期的安全性最新報告（PSUR）（調査単位期間：2018年8月2日から2019年2月1日）に基づき記載する。

ポサコナゾールは、海外において、経口懸濁液、新錠剤及び静注用溶液が承認及び販売されている。承認内容の詳細は国又は地域によって異なるが、好中球減少症患者又は HSCT 患者における真菌感染症の予防、他の治療法が無効又は不耐容の患者における侵襲性真菌症の治療及び口腔咽頭カンジダ症の治療などを適応としている。

経口懸濁液は2005年10月25日に EU で初めて承認された。2019年2月1日現在、73の国及び地域で承認及び販売されており、累積出荷数に基づく使用患者数は180,547人と推定される。

新錠剤は、経口懸濁液の欠点（食事とともに投与する条件など）を克服するために開発された。2014年4月23日に新錠剤が EU で承認され、2019年2月1日現在、52の国及び地域で承認及び販売されており、累積出荷数に基づく使用患者数は199,964人と推定される。

静注用溶液は、患者が経口剤を服用できない期間の医学的ニーズを満たす目的で開発された。2014年9月18日に EU で承認され、2019年2月1日現在、42の国及び地域で承認及び販売されており、累積出荷数に基づく使用患者数は21,094人と推定される。

安全性上の理由によってポサコナゾールの製造販売承認が取り消し又は取り下げられた記録はない。

ポサコナゾールの良好なベネフィット・リスクプロファイルは確立しており、PSUR（調査単位期間：2018年8月2日から2019年2月1日）の調査単位期間に収集された有効性及び安全性データによって再確認された[2.7.4.6項]。

Confidential

2.5.5.14　総括

侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした予防投与試験、侵襲性真菌症患者又は深在性真菌症患者を対象とした治療試験において、ポサコナゾールの忍容性は概して良好であった。海外での市販後の経験からもポサコナゾールの良好なベネフィット・リスクプロファイルが確立している。国内試験（P101試験）には、低体重高齢者が多く含まれていたが、低体重高齢者の安全性プロファイルに特定の傾向はみられず、また、非日本人と比較して日本人特有の安全性上の懸念も認められなかった。ポサコナゾールには、心臓障害や肝機能障害等に関連する有害事象が報告されているが、定期的な検査等を行うことにより、ポサコナゾールの投与は管理可能と考えられた。

Confidential

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

深在性真菌症並びに深部皮膚真菌症の病態及び疫学の詳細は[2.5.1.2.2 項]に記載した。

2.5.6.1.2　現行の治療

深在性真菌症の予防並びにフサリウム症、ムーコル症、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の詳細は、それぞれ[2.5.1.2.3 項] [2.5.1.2.4 項]に記載した。

2.5.6.2　ベネフィット

1) ポサコナゾールは、造血幹細胞移植（HSCT）患者だけでなく、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者のいずれの深在性真菌症ハイリスク患者においても良好な予防効果を示す。

　血液疾患領域での深在性真菌症は確定診断が困難な場合が多く[資料5.4: 002]、さらに発症した場合の予後は不良で死亡率は高く、特に同種 HSCT では約60%～90%に達するとの報告もある[資料5.4: 030] [資料5.4: 031]。血液疾患領域では深在性真菌症の発症率と、その後の深在性真菌症による死亡率を減少させるために抗真菌薬が予防的に投与されている[資料5.4: 002]。国内外の真菌症予防の主なガイドラインでは、患者の真菌症発症リスクに基づいて、抗真菌薬を使い分けることが推奨されているが、現在、本邦で深在性真菌症の予防の適応を有する薬剤は、ミカファンギン、フルコナゾール、ボリコナゾール及びイトラコナゾール内用液のみで、HSCT 患者に対する予防投与の適応はこれらのいずれの薬剤にもあるが、急性骨髄性白血病（AML）や骨髄異形成症候群（MDS）に対する化学療法導入により好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者及び HSCT 患者に対する適応を有している薬剤は、イトラコナゾール内用液のみである。

　ポサコナゾールは、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者（P01899試験）及び HSCT 患者（C/I98-316試験）のいずれの深在性真菌症のハイリスク患者においても、深在性真菌症の発症率に関して、フルコナゾール／イトラコナゾールに対する優越性（P01899試験）、フルコナゾール（C/I98-316試験）に対する非劣性が検証されている[2.5.4.3 項]。深在性真菌症の原因菌として最もよく報告されている *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症の発症率についても、対照群（フルコナゾール群、フルコナゾール又はイトラコナゾール群）と比較してポサコナゾール群で低く、また、*Candida* 属による侵襲性真菌症の発症率は、ポサコナゾール群と対照群で同様で、低い発症率であった[2.7.3.2.1 項]。ベネフィットの2）項にも示すように、ポサコナゾールは広範な糸状菌及び酵母に対して良好な抗真菌活性を有しており、このことが深在性真菌症のハイリスク患者における予防効果に寄与していると考えられる。ポサコナゾール経口懸濁液で確立された予防効果が得られる曝露量（被験者の90%以上で定常状態における C_{avg} が500 ng/mL 以上に到達していること）が設定され[2.7.2.1.4.1 項]、これを達成する新錠剤及び静注用溶液の用法・用量（新錠剤及び静注用溶液とも、1

Confidential

回300 mgを投与初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与）が特定された[2.5.4.3 項] [2.7.3.3.2.2 項] [2.7.2.1.4.2 項]。この用法・用量では、安全性に関して曝露量の上限を決定する明確な根拠は得られていない[2.5.5.2.2 項] [2.5.5.2.3 項] [2.7.2.1.4.2 項]。これらのエビデンスに基づき、米国及び欧州のガイドラインでは、深在性真菌症の予防の選択肢としてポサコナゾールの使用が推奨されている[表 2.5.1-1]。

日本人の予防患者へのポサコナゾールの投与経験はないが、日本人の HSCT 患者及び血液疾患を持つ好中球減少症患者などのハイリスク患者の年齢・体重の疫学情報に基づくシミュレーション結果から、想定される日本人の予防患者へのポサコナゾール300 mg用量投与時の C_{avg}の分布は、非日本人の予防患者と類似することが示された[2.7.2.1.4.3 項]。このため、日本人予防患者へのポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の300 mg 用量投与でも、安全性の観点からは、臨床的に許容可能な安全性プロファイルを示し[2.5.5 項]、90%以上の患者は定常状態での C_{avg}が有効性の目標濃度である500 ng/mL 以上となり、非日本人のハイリスク患者で検証された深在性真菌症の予防効果が同様に発揮されると考えられる[2.5.4.3 項]。

2) ポサコナゾールは、重篤例の占める割合が高いムーコル目による真菌症を含め、選択肢となる抗真菌薬が十分でないフサリウム症、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に対して良好な治療効果を示す。

増加傾向が懸念され、さらに、重篤例の占める割合が他の真菌より高いムーコル目による真菌症や、発症頻度は高くないものの、治療選択肢が限定的なフサリウム症、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いて、ポサコナゾールの投与が良好な治療効果を示すことが国内外の臨床試験によって確認された[2.5.4.4 項]。なお、海外で実施した主要な治療試験（P00041試験）は、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の患者を対象としていたことから、同一試験内に対照群を設置することができなかったが、P00041試験の実施とほぼ同一時期に P00041試験の大部分の実施医療機関から標準的抗真菌治療の有効性データを収集する外部対照群（P02387試験）を設定し、また、真菌症治療の専門家から構成されるデータレビュー委員会（DRC）が各被験者の適格性及び総合評価の判定を盲検下で実施する等、評価バイアスを最小限にする工夫を施して、有効性の評価結果が得られたものである（P02952試験）[2.7.3.2.2 項]。こうして得られたエビデンスを基に、これらの真菌症の治療へのポサコナゾールの使用は、欧州、オーストラリアを含む複数の国々で承認されており、また、欧米で広く利用されている各真菌症の治療ガイドラインにおいても、ポサコナゾールの使用が推奨されている[2.5.1.2.4 項]。

日本人深在性真菌症に対するポサコナゾールの治療効果の直接的なエビデンスは、ムーコル症患者3例から得られたデータしかないものの、1）真菌症治療の専門家からなる盲検下の臨床判定委員会（CAC）が判定した総合効果は、ポサコナゾールの投与を受けた3例全員が有効であったこと[2.5.4.4.2 項]、2）約19,000株の臨床的に重要な酵母様真菌及び糸状菌の大部分の株に対して、ポサコナゾールは、フルコナゾール、イトラコナゾール、ボリコ

Confidential

ナゾール及びアムホテリシン B よりも優れた抗真菌作用し、また、ポサコナゾールに対する臨床分離株の感受性に国内と海外で明らかな差は認められなかったこと[2.5.4.2 項]、3）日本人深在性真菌症患者へのポサコナゾール新錠剤／静注用溶液の300 mg 用量での投与では、定常状態での C_{avg} が有効性の目標濃度である500 ng/mL 以上を99%以上の被験者で達成していることから[2.7.2.1.4.3.1 項]、ムーコル症以外の真菌症（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）に対しても、非日本人患者で認められた良好な治療効果が同様に示されると考えられる。

3) ポサコナゾールは、患者の状態に応じて静注用及び経口投与用の製剤の選択が可能である。

急性期の免疫不全患者、特に同種 HSCT 後の移植片対宿主病（GVHD）患者又は化学療法実施中の白血病患者では、激しい下痢や嘔吐等の消化管障害が生じている場合も多く、経口薬を服薬又は吸収することが難しく、静注製剤が選択されることがある。一方で、移植後中期以降の外来管理や、深在性真菌症や深部皮膚真菌症の維持療法など、外来での治療が行われる状況では経口製剤が選択されることが多いと考えられる。

上項でも示したとおり、ポサコナゾール経口懸濁液で示された良好な予防効果及び治療効果が得られるポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液の用法・用量（新錠剤及び静注用溶液とも、1回300 mg を投与初日は1日2回、2日目以降は1日1回投与）が特定された[2.5.4.3 項] [2.5.4.4 項] [2.7.2.1.4 項]。なお、ポサコナゾール経口懸濁液で確立された安全性プロファイルは、リスク7）の項で述べる静注用溶液を静脈内投与した場合の注入部位反応を除き、臨床用量の新錠剤及び／又は静注用溶液を投与した際にも同様であった[2.5.5.2.2項] [2.5.5.2.3 項]。

リスク6）の項で示すとおり、中等度以上の腎機能障害患者へのポサコナゾールの静注用溶液投与の際に注意が必要であるが、ポサコナゾールは患者の状態に応じて静注用及び経口投与用の製剤の選択が可能である。

2.5.6.3　リスク

1) ポサコナゾールを投与した際に心室頻拍（トルサード ド ポアントを含む）や QT 延長が発現することがある。

アゾール系抗真菌薬では、心室頻拍（トルサード ド ポアントを含む）及び心電図 QT／QTc 延長との関連が知られていることから、ポサコナゾールの心電図 QTc 間隔に与える影響について国内外の臨床試験や海外での市販後使用経験の情報を集積し、評価している。

非日本人健康被験者にポサコナゾール［経口懸濁液：海外臨床用量400 mg 1日2回の反復（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験）、新錠剤：最高1回400 mg（海外承認用量1回300 mg）の反復（P05637、P07783試験パート2）、静注用溶液：海外臨床用量300 mg の単回（P06356試験）］を投与した際に QTc 間隔の臨床的に意味のある変動は認められず、経口懸濁液を投与した際（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験）のポサコナゾール血漿中濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量との間には相関関係は確認さ

Confidential

れず、また、静注用溶液を投与した際には（P06356試験）、ポサコナゾールの C_{max} の増加に伴う QTcF 間隔の延長傾向は認めなかった。日本人健康被験者へのポサコナゾールの単回（新錠剤：最高600 mg、静注用溶液：300 mg）又は新錠剤（最高400 mg 1日1回）反復投与の際にも、臨床的に意味のある心電図の変動は認めなかった[2.7.4.4.2.1 項]。

また、国内外の患者対象の臨床試験では、心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）関連の有害事象[表 2.7.4-6]について評価した。その結果、日本人患者へポサコナゾールの新錠剤／静注用溶液を投与した際の心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）関連の有害事象及び副作用の全般的発現割合は、非日本人患者へポサコナゾールの経口懸濁液、新錠剤／静注用溶液を投与した際と比較して、数値的に高いものの、対照群としたボリコナゾール群の発現割合と大きな差は認められず、ポサコナゾールの QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量の平均値（13.0 msec）も対照群と同程度であった[2.5.5.3 項] [2.7.4.2.2.6.3 項] [2.7.4.4.2 項]。また、心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）関連の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は、国内試験では認められなかったが（投与中止に至った心電図 QT 延長の副作用を発現した1例を除く）、海外の予防投与及び治療試験では発現割合は低いものの報告されている[2.7.4.2.2.6.3 項][2.7.4.2.2.2 項] [2.7.4.2.2.3 項] [2.7.4.2.2.4 項]。なお、国内試験（P101試験）において QT 延長とポサコナゾールの曝露量（C_{avg}）との関係を評価した結果、QT 延長の有害事象（副作用）の発現と曝露量、並びに QT 延長による投与中止と曝露量の間に明確な関係性は認められなかった[2.7.2.1.4.3.2 項]。

ポサコナゾールは、重篤な基礎疾患を有する患者への投与が想定され、ポサコナゾールの患者対象の臨床試験や市販後使用経験では、心室頻拍（トルサード ド ポアントを含む）や QT 延長が報告されているため、本薬の添付文書の「8.重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項で、これらの事象の発現リスクについて情報提供するとともに、本薬の投与前及び投与中は心電図検査及び電解質検査を行い、必要に応じて電解質を補正するよう注意喚起することとした。

2) ポサコナゾールを投与した際に肝機能障害があらわれることがある。

アゾール系抗真菌薬では、肝機能障害との関連が知られていることから、ポサコナゾールを投与した際の肝胆道系障害について国内外の臨床試験や海外での市販後使用経験の情報を集積し、評価している。

日本人患者へポサコナゾールの新錠剤／静注用溶液を投与した際の肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する[表 2.7.4-6]有害事象及び副作用の全般的発現割合は、非日本人患者へポサコナゾールの経口懸濁液、新錠剤／静注用溶液を投与した際と比較して、数値的に高いものの、対照群としたボリコナゾール群の発現割合と同程度で、主な事象（ALT 増加、AST 増加、肝機能異常）の発現割合も対照群と同程度であった。肝関連の死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は、国内試験では認められなかった。海外の予防投与及び治療試験では肝関連の死亡に至った有害事象、重篤な

Confidential

有害事象、投与中止に至った有害事象が低い発現割合で報告されているが、対象患者の背景による影響が考えられた[2.7.4.2.2.6.1 項][2.7.4.2.2.2 項] [2.7.4.2.2.3 項] [2.7.4.2.2.4 項][2.7.4.6.3 項]。

ポサコナゾールの対象疾患は重症又は難治性真菌症、並びに深在性真菌症の予防を必要とするハイリスク患者であって、一般的に免疫能が低下していて予後の悪い患者に使用されることが少なくなく、ポサコナゾールの患者対象の臨床試験や市販後使用経験では、重篤な基礎疾患（血液悪性腫瘍等）のある患者で致死的な肝障害が報告されているため、本薬の添付文書の「8. 重要な基本的注意」「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項で、これらの事象の発現リスクについて情報提供するとともに、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察するよう注意喚起することとした。

3) ポサコナゾールを投与した際に血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）があらわれることがある。

アゾール系抗真菌薬に共通してみられる毒性所見の一つである播種性血管内凝固が、ポサコナゾールのイヌを用いた毒性試験で報告されていることから[2.4.4.2.3 項]、国内外の患者対象の臨床試験（P01899、C/I98-316、P05615、P05520、P00041、P01893及び P101試験）では、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）関連の有害事象[表 2.7.4-6]について評価した。その結果、患者対象の臨床試験では、ポサコナゾールの投与中止に至った重篤な副作用と判定された血栓性血小板減少性紫斑病及び溶血性尿毒症症候群を発現した1例[2.7.6.3.2 項]を含め、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）関連の有害事象の報告があったことから[2.7.4.2.2.6.2 項]、本薬の添付文書の「11.1 重大な副作用」の項で、これらの事象の発現リスクについて情報提供して注意喚起することとした。

4) ポサコナゾールを投与した際に副腎機能不全があらわれることがある。

マウス、ラット及びイヌにおけるステロイドの合成の阻害に関連した非臨床所見、並びにラットにおける副腎皮質腫瘍所見［ポサコナゾールによりコルチコステロン合成が阻害され、血中副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）が増加し、副腎皮質への慢性的な増殖性刺激の結果として生じた二次的変化と考えられる］が認められていたことから[2.4.4.2.8 項]、国内外の患者対象の臨床試験（P01899、C/I98-316、P05615、P05520、P00041、P01893及び P101試験）では、内分泌（副腎機能不全）関連の有害事象[表 2.7.4-6]について評価した。その結果、患者対象の臨床試験では、ポサコナゾールの副作用と判定された副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全及びグルココルチコイド減少が各1例（うち1例は、ポサコナゾールとの因果関係がどちらともいえない重篤な副作用と判定された副腎機能不全[2.7.6.4.1 項]）報告されていることから[2.7.4.2.2.6.4 項]、本薬の添付文書の「11.1 重大な副作用」の項で、これらの事象の発現リスクについて情報提供して注意喚起することとした。

Confidential

5) ポサコナゾールを投与した際に低カリウム血症があらわれることがある。

低カリウム血症は、患者に自覚症状があらわれない段階から代謝に影響を及ぼし、組織の機能障害をもたらす可能性がある。国内外の患者対象の臨床試験（P01899、C/I98-316、P05615、P05520、P00041、P01893及び P101試験）では、低カリウム血症関連の有害事象[表 2.7.4-6]について評価した。患者対象の臨床試験では、ポサコナゾールの投与中止に至った低カリウム血症の有害事象が2例報告のみで、そのうちの1例は、ポサコナゾールとの因果関係が否定されていた[2.7.4.2.2.6.5 項]。また、フルコナゾール／イトラコナゾール群、あるいはフルコナゾール群を対照薬とした無作為化、比較試験（P01899、C/I98-316試験）では、ポサコナゾール群の低カリウム血症の有害事象、重度／生命を脅かす有害事象、副作用、重度／生命を脅かす副作用、重篤な有害事象の発現割合は、対照群と同程度であり、投与中止に至った有害事象は認められなかった[2.7.6.3.1 項] [2.7.6.3.2 項]。

低カリウム血症の程度によっては、患者の健康に大きな影響を及ぼすこともあるため、本薬の添付文書の「11.1 重大な副作用」の項で情報提供して注意喚起することとした。

6) 中等度以上の腎機能障害のある患者では、ポサコナゾール静注用溶液は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する必要がある。

腎機能障害のリスクが報告されているスルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム（SBECD）が、ポサコナゾール静注用溶液の添加剤として含有されている。国内外の患者対象の臨床試験（P05520及び P101試験）では、腎機能障害関連の有害事象[表 2.7.4-6]について評価した。ポサコナゾール静注用溶液を投与した患者では、腎機能関連の有害事象は P101試験（重度の腎機能障害患者は組入れの対象外）では報告がなかったが、P05520試験（中等度以上の腎機能障害患者は組入れの対象外）で報告があった。ただし、その発現割合、程度などは、これまでにポサコナゾールの経口懸濁液や新錠剤で報告されているものと同様であり、SBECD に関連した腎機能障害やアナフィラキシー（様）反応の懸念は報告されていない[2.5.5.4.2 項]。

しかし、SBECD が蓄積するおそれが報告されているため、本薬の添付文書の「9.2 腎機能障害患者」の項で、情報提供するとともに、中等度以上の腎機能障害のある患者では治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することを注意喚起することとした。また、投与する場合の注意喚起として、血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には錠剤への切り替えを考慮することとした。

7) ポサコナゾール静注用溶液は、中心静脈から緩徐に90分かけて点滴静注する必要がある。

酸性溶液（pH 2.3～2.9）であるポサコナゾール静注用溶液を、健康被験者に末梢静脈から緩徐に90分かけて単回点滴静注した際に許容できない割合で注入部位反応が認められたが（P04985試験）、注入時間を30分に短縮した際には、注入部位反応及び血栓性静脈炎は発現しなかったか（P067試験）、発現した場合でも発現割合は低下し、その症状は投与を中止することなく回復したことが確認されている（P06356試験パート1、P07783試験パート1）。

Confidential

しかし、注入時間を30分に短縮しても、同一の末梢静脈ラインから繰り返して投与した際には血栓性静脈炎が許容できない割合で認められた（P06356試験パート2）[2.5.5.4.1 項][2.7.4.2.2.6.13 項]。一方で、ポサコナゾール静注用溶液を、中心静脈から緩徐に90分かけて点滴静注した患者対象試験（P05520試験、P101試験）では、注入部位の忍容性は良好であることが確認されている。P05520試験では、治験実施計画書で許容した末梢静脈からの単回投与を9例が受けたが、注入部位反応の発現は治験薬との因果関係が否定された注入部位の疼痛1例のみであった。一方で、治験実施計画書に違反して9日間連続で末梢静脈からポサコナゾール静注用溶液を投与された1例では血栓性静脈炎が発現している[2.5.5.4.1 項][2.7.4.2.2.6.13 項]。

ポサコナゾール静注用溶液は、中心静脈から緩徐に90分かけて点滴静注する必要があるが、末梢静脈カテーテルから投与した際の主なデータについては、ポサコナゾール静注用溶液の添付文書の「15.1 臨床使用に基づく情報」の項で情報提供することした。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

ポサコナゾールは、アゾール系抗真菌薬で既知の心電図 QT／QTc 延長や心室頻拍（トルサード ド ポアントを含む）、肝機能障害やそれ以外の有害作用等が発現するリスクがあるものの、定期的な検査を含め観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う体制をとることにより、これらのリスクの発生を最小限に抑え、投与を継続することが可能と考えられる。

一方で、ポサコナゾールは、重篤化しやすく、予後不良の疾患である深在性真菌症の発症予防において、HSCT 患者だけでなく、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者のいずれの深在性真菌症ハイリスク患者にも良好な予防効果を示す。また、注射剤及び経口剤のいずれを用いた場合にも同様の予防効果を得ることができ、深在性真菌症に対する予防投与のニーズが満たせる薬剤である。

増加傾向が注目されているムーコル症は、診断が極めて困難であり、また、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ポリエン系薬しかない。ムーコル症の治療において良好な治療効果を示したポサコナゾールは、その治療において新しい選択肢となるものと考えられる。また、発症頻度は低いものの、注意が必要な真菌感染症であり、かつ海外で推奨されている救済治療や維持治療の選択肢が本邦には存在していないフサリウム症、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いても、ポサコナゾールは良好な治療効果を示すことが確認されている。このようなことから、厚生労働省の未承認薬使用薬検討会から開発要望があげられ、医療現場からのニーズが高いと考えられるポサコナゾールは、日本人患者にベネフィットをもたらすと考えられる。

以上のことから、HSCT 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、並びにフサリウム症、ムーコル症、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いて、ポサコナゾールの新錠剤又は静注用溶液として1回300 mg を初日に1日2回、2日目以降は1日1回投与することが推奨される。

Confidential

2.5.6.5　補遺

該当なし。

Confidential

2.5.7　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 001]	病原真菌と真菌症 改訂4版 Ⅲ 真菌症の疫学と感染機序	山口英世	南山堂
[資料5.4: 002]	深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014	深在性真菌症のガイドライン作成委員会	協和企画
[資料5.4: 003]	造血細胞移植ガイドライン 真菌感染症の予防と治療（2017年9月）.	日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編.	https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_04_shinkin.pdf
[資料5.4: 004]	病原真菌と真菌症 改訂4版 Ⅵ 日和見感染型深在性真菌症	山口英世	南山堂
[資料5.4: 005]	抗菌薬不応性発熱性患者における抗真菌治療開始のタイミング	吉田稔	日本化学療法学会雑誌. 2005; 53: 673-8.
[資料5.4: 011]	造血細胞移植ガイドライン 造血細胞移植後の感染管理（第4版）（2017年9月）.	日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編.	https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_01_kansenkanri_ver04.pdf
[資料5.4: 012]	Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database.	Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al.	Clin Infect Dis. 2010; 50: 1091-100.
[資料5.4: 013]	公開情報2016年1～12月年報（全集計対象医療機関）院内感染対策サーベイランス 検査部門.	厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）.	https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_201600.pdf
[資料5.4: 014]	Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan.	Suzuki Y, Kume H, Togano T, et al.	Med Mycol. 2013; 51: 522-6.
[資料5.4: 015]	白血病死に占める深在性真菌症罹患者数の推計 ー病理剖検輯報による疫学調査成績からの解析ー.	栂野富輝、渋谷和俊、久米光.	Med Mycol J. 2012; 53: 53-8.
[資料5.4: 016]	わが国における接合菌症の現状―アンケート調査から―.	亀井克彦、渡辺哲、掛屋弘、他.	感染症学雑誌; 2011; 85: 448.
[資料5.4: 017]	Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases.	van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al.	Clin Infect Dis. 2006; 42: e61-5.
[資料5.4: 018]	Epidemiological study of *Fusarium* species causing invasive and superficial fusariosis in Japan.	Muraosa Y, Oguchi M, Yahiro M, et al.	Med Mycol J. 2017; 58: E5-E13.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 019]	A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan.	Imataki O, Kami M, Kim SW, et al.	Bone Marrow Transplant. 2004; 33: 1173-9.
[資料5.4: 020]	Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies.	Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, et al.	Int J Hematol. 2012; 96: 748–57.
[資料5.4: 021]	輸入真菌症の現状と対策.	渡辺哲、亀井克彦.	日本内科学会雑誌. 2014; 103: 2674-9.
[資料5.4: 022]	病原真菌と真菌症改訂4版　IX 主な深部皮膚真菌症.	山口英世.	南山堂　2007. p248-58.
[資料5.4: 023]	上腕に小型の皮疹を生じた *Fonsecaea pedrosoi* によるクロモミコーシスの1例：症例報告及び本邦における黒色真菌感染症報告例のまとめ.	菊地夕子、近藤真帆、矢口均、他.	Jpn J Med Mycol. 2007; 48: 85-9.
[資料5.4: 024]	Mycetoma of foot: a rare case report and review of the literature.	Sakayama K, Kidani T, Sugawara Y, et al.	Foot Ankle Int. 2004; 25: 763-7.
[資料5.4: 025]	真菌性下腿菌腫.	木村雅友、古田朋子、前倉俊治、他.	臨床病理. 1997; 45: 801-4.
[資料5.4: 026]	*Madurella grisea* による足菌腫の1例.	赤松まゆみ、石井康子、松尾聿朗、他.	Jpn J Med Mycol. 1995; 36: 321-5.
[資料5.4: 027]	Madura Foot の1例.	森將晏.	岡山外科病理雑誌. 1992; 29: 54-5.
[資料5.4: 028]	真菌による mycetoma の1例.	高橋利明、高沢晴夫、鈴木峻、他.	関東整形災害外科学会雑誌. 1984; 15: 262-4.
[資料5.4: 029]	Eumycetoma caused by *Trichophyton* species successfully treated with terbinafine and surgery.	Namba HD, Umemura H, Asagoe K.	J Dermatol. 2017; 44: e97-8.
[資料5.4: 030]	Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients.	Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, et al.	Bone Marrow Transplant. 1997; 19: 801-8.
[資料5.4: 031]	Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients.	Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, et al.	Clin Infect Dis. 2001; 32: 1319-24.
[資料5.4: 032]	Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective.	Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al.	Biol Blood Marrow Transplant. 2009; 15: 1143-238.
[資料5.4: 033]	Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America.	Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al.	Clin Infect Dis. 2011; 52: e56-93.

Confidential

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 034]	Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline.	Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al.	Clin Microbiol Infect. 2018; 24: e1-38.
[資料5.4: 035]	ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others.	Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, et al.	Clin Microbiol Infect. 2014; 20 Suppl 3: 27–46.
[資料5.4: 036]	JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014.	JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編.	ライフサイエンス出版 2014. p117-9.
[資料5.4: 037]	ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients.	Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al.	Haematologica. 2017; 102: 433-44.
[資料5.4: 038]	2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis.	Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al.	Clin Infect Dis. 2016; 63: e112-46.
[資料5.4: 039]	日本皮膚科学会ガイドライン 皮膚真菌症診断・治療ガイドライン.	渡辺晋一、望月隆、五十棲健、他.	日本皮膚科学会雑誌. 2009; 119: 851-62.
[資料5.4: 040]	ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi.	Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, et al.	Clin Microbiol Infect. 2014; 20 Suppl 3: 47-75.
[資料5.4: 041]	Experimental infusion thrombophlebitis. Importance of the infusion rate.	Hessov I, Bojsen-Møller M.	Eur J Intensive Care Med. 1976 Sep;2(2):103-5.
[資料5.4: 042]	Experimental infusion thrombophlebitis. Importance of the pH of glucose solutions.	Hessov I, Bojsen-Møller M.	Eur J Intensive Care Med. 1976 Sep;2(2):97-101.
[資料5.4: 066]	An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients.	Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al.; American Thoracic Society Fungal Working Group	Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):96-128.

Confidential