CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 3
図一覧 5
付録一覧 6
略号及び用語の定義 7
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 8
2.7.1.1　背景及び概観 8
2.7.1.1.1　物理化学的性質 9
2.7.1.1.2　製剤開発の概要 10
2.7.1.1.2.1　新錠剤 10
2.7.1.1.2.2　静注用溶液 12
2.7.1.1.3　ポサコナゾールの溶出性の概要 13
2.7.1.1.3.1　溶出性 13
2.7.1.1.4　ポサコナゾールの *in vivo* での挙動に関する概要 14
2.7.1.1.5　ヒト生体試料中の薬物濃度測定法 16
2.7.1.1.5.1　ポサコナゾールの薬物濃度測定法 16
2.7.1.1.5.2　併用薬の薬物濃度測定法 17
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 27
2.7.1.2.1　絶対的バイオアベイラビリティ試験 27
2.7.1.2.1.1　非日本人健康被験者を対象とした新錠剤 D（黄色）の絶対的バイオアベイラビリティ及び反復経口投与試験（P07783試験、パート1） 27
2.7.1.2.2　相対的バイオアベイラビリティ試験 28
2.7.1.2.2.1　非日本人健康被験者を対象とした経口懸濁液、新カプセル及び新錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（P04975試験） 28
2.7.1.2.2.2　非日本人健康被験者を対象とした経口懸濁液及び2種類の新錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（P07691試験） 30
2.7.1.2.3　ポサコナゾールの薬物動態に対する食事の影響試験並びに胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤との薬物相互作用試験 32
2.7.1.2.3.1　非日本人健康被験者を対象とした栄養補助剤の影響を評価した経口懸濁液の単回及び反復経口投与試験（P02812試験） 32
2.7.1.2.3.2　非日本人健康被験者を対象とした市販予定製剤の食事の影響試験（P112試験） 32
2.7.1.2.3.3　非日本人健康被験者を対象とした制酸剤との薬物相互作用試験（C[redacted]-120試験） 33
2.7.1.2.3.4　非日本人健康被験者を対象としたシメチジンとの薬物相互作用試験

Confidential

（C[redacted]-173試験）.....34
2.7.1.2.3.5　非日本人健康被験者を対象とした胃内 pH 及び消化管運動に影響する薬剤との薬物相互作用試験（P07764試験）.....34
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....35
2.7.1.3.1　ポサコナゾールの溶出性.....35
2.7.1.3.2　全試験を通しての *in vivo* バイオアベイラビリティの要約.....35
2.7.1.3.2.1　絶対的バイオアベイラビリティ.....35
2.7.1.3.2.2　相対的バイオアベイラビリティ.....36
2.7.1.3.2.3　食事の影響及び薬物相互作用.....39
2.7.1.4　結論.....40
2.7.1.5　付録.....41

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.1-1　臨床試験に使用した製剤一覧（新錠剤）.....11
表 2.7.1-2　新錠剤の製剤処方.....12
表 2.7.1-3　臨床試験に使用した製剤一覧（静注用溶液）.....13
表 2.7.1-4　静注用溶液（ポサコナゾール18 mg/mL）の製剤処方.....13
表 2.7.1-5　生物薬剤学試験（絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験）の一覧.....15
表 2.7.1-6　生物薬剤学試験（食事あるいは胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤の影響）の一覧.....15
表 2.7.1-7　ポサコナゾールのヒト血漿中、尿中及び血漿限外ろ過液中濃度測定法に関するバリデーションの概要.....18
表 2.7.1-8　各臨床試験で使用したポサコナゾールの濃度測定法及びその測定性能.....19
表 2.7.1-9　測定法に関するパラメータ及びバリデーション基準.....22
表 2.7.1-10　併用薬のヒト血漿中、全血中及び尿中濃度測定法に関するバリデーションの概要.....23
表 2.7.1-11　各臨床試験で使用した併用薬又は代謝物の濃度測定法及びその測定性能.....25
表 2.7.1-12　ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）の絶対的バイオアベイラビリティの要約（P07783試験パート1）.....28
表 2.7.1-13　非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 A 又は B、新カプセルあるいは経口懸濁液100 mg を空腹時に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較（P04975試験）.....29
表 2.7.1-14　非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 A 又は B、新カプセルあるいは経口懸濁液100 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較（P04975試験）.....29
表 2.7.1-15　非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 A 又は B、新カプセルあるいは経口懸濁液100 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較（P04975試験）.....30
表 2.7.1-16　非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 C 又は D（黄色）100 mg を空腹時に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較（P07691試験）.....31
表 2.7.1-17　非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）を空腹時又は経口懸濁液100 mg を高脂肪摂取後に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較（P07691試験）.....32
表 2.7.1-18　非日本人健康被験者にポサコナゾール D（黄色、市販予定製剤）300 mg を 空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の薬物動態パラメータの比較（P112試験）.....33
表 2.7.1-19　非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg と胃内 pH 又

Confidential

は消化管運動に影響を与える薬剤と併用した際の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の比較（P07764試験）.....35
表 2.7.1-20　相対的バイオアベイラビリティ試験でポサコナゾール100 mg を 新錠剤として空腹時、経口懸濁液として空腹時又は高脂肪食摂取後に投与した際の 薬物動態パラメータの要約.....37
表 2.7.1-21　非日本人健康被験者に新錠剤を単回経口投与した際の薬物動態パラメータの比較.....38
表 2.7.1-22　ポサコナゾールを空腹時又は食後に単回経口投与した際の 製剤及び食事条件ごとの薬物動態パラメータの要約.....39

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.1-1　ポサコナゾールの化学構造 9
図 2.7.1-2　市販予定製剤を含む新錠剤（100 mg 錠）の溶出プロファイル 14
図 2.7.1-3　ポサコナゾールの開発プログラムで用いた主要な経口製剤及び製剤のブリッジング戦略の概略図 16

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.1-1　生物薬剤学試験の要約 41
付録 2.7.1-2　生物薬剤学試験の薬物動態パラメータの要約 42
付録 2.7.1-3　臨床試験に使用した製剤一覧（旧製剤） 45
付録 2.7.1-4　旧錠剤の製剤処方 47
付録 2.7.1-5　旧カプセル剤の製剤処方 47
付録 2.7.1-6　経口懸濁液の製剤処方 47
付録 2.7.1-7　種々の製剤の検討に用いた溶出試験方法の概略 48
付録 2.7.1-8　相対的バイオアベイラビリティ試験で用いた製剤の平均溶出率（%） 48
付録 2.7.1-9　経口懸濁液のオリジナル処方（処方番号[redacted]、pH[redacted]）及び海外市販製剤（処方番号[redacted]、pH[redacted]）の溶出プロファイルの比較 48

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与後0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-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
$AUC_{0-12\ hr}$	Area under the concentration-time curve from 0 to 12 hours postdose	投与後0から12時間までの濃度－時間曲線下面積
BCS	Biopharmaceutics classification system	生物薬剤学分類システム
Caco-2	Human colon adenocarcinoma	ヒト大腸癌由来
C_{avg}	Average concentration	平均濃度
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
CRO	Contract Research Organization	開発業務受託機関
CYP51	Lanosterol 14 alpha-demethylase	ラノステロール14α-脱メチル酵素
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
Log Ko/w	Octanol/water partition coefficient	オクタノール／水分配係数
P_{app}	Apparent permeability coefficient	膜透過性
pKa	Acid dissociation constant	酸解離定数
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間

Confidential

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

ポサコナゾールは、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。以下のような生物薬剤学的特徴を有する。

- 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。
- ポサコナゾールの健康被験者を対象とした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%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。
- 市販予定製剤である新錠剤 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。
- 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倍である。したがって、新錠剤には、経口懸濁液のような食後投与という制約がない。
- ポサコナゾールを新錠剤 D（緑色）として投与した際に、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曝露量に影響しない。

ポサコナゾールの臨床開発の過程で、9種類の経口製剤及び1種類の静注用製剤を用いた[表 2.7.1-1] [表 2.7.1-3] [付録 2.7.1-3]。本申請での申請製剤及び市販予定製剤は、新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液である。臨床試験を開始するために初期製剤を開発し、その後、後期開発及び市販に向けて製剤を最適化した。ポサコナゾールの開発に用いた経口剤については、相対的バイオアベイラビリティ及び溶出データに基づき、適切にブリッジングされている[図 2.7.1-3]。経口製剤の新錠剤 D（黄色）は、第Ⅲ相試験（P101試験）及び他の試験（第Ⅰ相及び後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験）で使用され[表 2.7.1-1]、海外の市販製剤及び本邦での市販予定製剤と同一である。静注用溶液についても、第Ⅲ相試験（P101試験）及び他の試験（第Ⅰ相、後期第Ⅰ相及び後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験）で使用された[表 2.7.1-3]。さらに、第Ⅰ相、後期第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の結果から、市販予定製剤の臨床推奨用量・用法の投与により有効性の目標曝露量［90%以上の被験者で定常状態における血漿中の平均濃度（C_{avg}）が500 ng/mL］に到達することが確認され、また、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 項]。

本項では、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* 溶解性及び溶出性の概要[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

Confidential

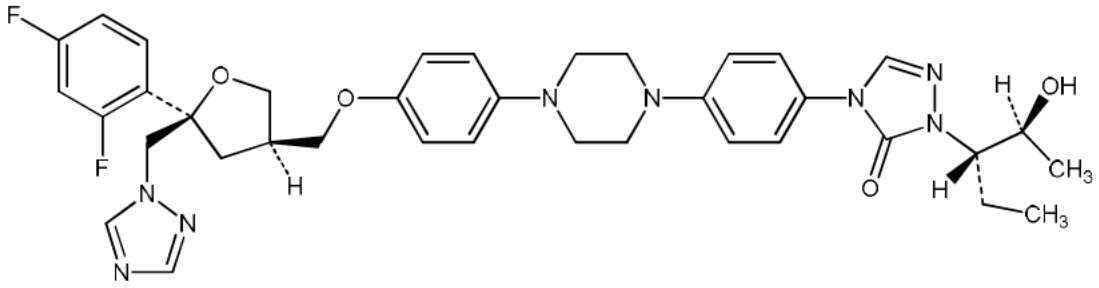
載する。また、血漿、尿、血漿限外ろ過液及び組織中ポサコナゾール濃度の定量に用いた生体試料中薬物濃度分析法の要約は[2.7.1.1.5 項]、絶対的バイオアベイラビリティ試験1試験の詳細は[2.7.1.2.1 項]、経口剤で実施した相対的バイオアベイラビリティ試験2試験の詳細は[2.7.1.2.2 項]、食事あるいは胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤がポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響は[2.7.1.2.3 項]にそれぞれ記載する。ポサコナゾールの溶出性、相対的バイオアベイラビリティ、絶対的バイオアベイラビリティ及び食事あるいは胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤がポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響の比較と考察を[2.7.1.3 項]に示す。

2.7.1.1.1　　物理化学的性質

ポサコナゾールの構造式を[図 2.7.1-1]に示す。ポサコナゾールは4個（*RRSS* 体）の不斉中心を有し、その分子式は $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$（分子量：700.79）である。ポサコナゾールは白色の粉末で、融点は約168°C である。

ヒト、イヌ、ラット及びサルにポサコナゾールを単回経口投与後に、血漿又は血清中にポサコナゾールの光学異性体は認められなかったことから、ポサコナゾールは *in vivo* で光学異性化は起こらないことが示唆された[2.6.4.5.3 項]。

図 2.7.1-1　　ポサコナゾールの化学構造



Data source: [2.3.S.1.2 項]

ポサコナゾールは弱塩基性化合物であり、ピペラジン環の窒素及びトリアゾール環の窒素の pKa は、それぞれ3.6及び4.6である。ポサコナゾールの溶解度は、中性 pH で1 µg/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（オクタノール／水分配係数 Log Ko/w = 3.9）、膜透過性が高いことが示されており［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］、BCS クラス II に分類される。

BCS ガイダンスでは、ヒトでの吸収が85%以上の場合、高膜透過性と分類されるが、ポサコナゾールの健康被験者を対象とした試験[2.7.1.2.1.1 項]に基づく新錠剤 D（黄色）の絶対的バイオア

C Confidential

ベイラビリティは51%であり、第Ⅰ相、後期第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。また、*in vitro* の Caco-2細胞単層膜を用いて測定した結果、高い膜透過性がみられた[2.3.P.2.1.1 項-ポサコナゾール　錠剤]。

2.7.1.1.2　　製剤開発の概要

[2.7.1.1 項]に記載したとおり、ポサコナゾールの開発に当たって経口製剤及び静注用製剤を開発した。以下に、新錠剤及び静注用溶液の開発概要について記載した。経口懸濁液の製剤開発の過程で評価した初期製剤（旧錠剤、旧カプセル及び経口懸濁液）に関する情報については、[付録 2.7.1-3] [付録 2.7.1-4] [付録 2.7.1-5] [付録 2.7.1-6] [付録 2.7.1-7] [付録 2.7.1-8] [付録 2.7.1-9]に記載した。

ポサコナゾールの臨床開発では9種類の経口製剤及び1種類の静注用製剤を用いた。国内では、市販予定製剤である新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液を用いて、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）を実施した。旧錠剤及び旧カプセルは、開発初期の臨床試験を開始するために、ヒト初回投与試験の用量範囲でポサコナゾールの低い水溶性に対処できるよう開発した[付録 2.7.2-1]。これらの初期製剤は、申請製剤ではないため、本項では詳述しない。製剤の大きさ及び全身曝露が低いことなどの初期製剤での制限事項に対処するために、経口懸濁液を開発し、その後の海外での初回承認申請のための臨床試験に用いた[2.5 項]。ポサコナゾール経口懸濁液を高脂肪食摂取後に投与した際の曝露量は空腹時投与と比較して、2.8～3.9倍であった。そのため、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。このことから、食事の制限がなく、1日1回投与で目標曝露量への到達が可能な、経口懸濁液より利点のある新錠剤を開発した。また、静注用溶液は経口投与ができない患者にも投与できるように開発した。

2.7.1.1.2.1　　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固形経口製剤として、錠剤を開発した。製剤開発の詳細は[2.3.P.2 項-ポサコナゾール　錠剤]に示す。5種類の製剤を開発し、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[表 2.7.1-1]。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[2.3.P.2 項-ポサコナゾール　錠剤]に基づき、以下の事項を考慮し、新錠剤（腸溶錠）を開発した。

- 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
- 吸収に対する食事の影響の抑制
- 物理化学的に安定な錠剤

Confidential

- 嚥下しやすい妥当な大きさの錠剤

表 2.7.1-1　　臨床試験に使用した製剤一覧（新錠剤）

剤形	含量	処方番号	試験の相	試験番号
新錠剤 A	100 mg	[redacted]	第Ⅰ相	P04975
新錠剤 B	100 mg	[redacted]	第Ⅰ相	P04975
新錠剤 C	100 mg	[redacted]	後期第Ⅰ／Ⅲ相	P05615
		[redacted]	第Ⅰ相	P05637
		[redacted]	第Ⅰ相	P07691
新錠剤 D（緑色）	100 mg	[redacted]	第Ⅰ相	P07764
		[redacted]	後期第Ⅰ／Ⅲ相	P05615
市販予定製剤［新錠剤 D（黄色）］	100 mg	[redacted]	第Ⅰ相	P07691
		[redacted]	第Ⅰ相	P07783
		[redacted]	第Ⅰ相	P067
		[redacted]	第Ⅲ相	P101
		[redacted]	第Ⅰ相	P111
		[redacted]	第Ⅰ相	P112
		[redacted]	後期第Ⅰ相	P117

Data source: [資料5.3.1.2.3: P04975] [資料5.3.3.2.2: P05615] [資料5.3.3.1.7: P05637] [資料5.3.1.2.4: P07691] [資料5.3.3.4.13: P07764] [資料5.3.1.1.1: P07783] [資料5.3.3.1.4: P067] [資料5.3.5.1.5: P101] [資料5.3.3.3.3: P111] [資料5.3.1.1.3: P112] [資料5.3.3.2.4: P117]

新錠剤の製剤処方を[表 2.7.1-2]に示す。新錠剤 C は、新錠剤 A 及び新錠剤 B の物理的特性を改善し、緑色のコーティング剤を加えることにより、外観品質を向上させた。新錠剤 D は、フィルムコーティング工程中での[redacted]を減少させることを目的として，[redacted]を増加させた。

新錠剤 D には、2種類のオパドライコーティング剤（緑色及び黄色）を用いた。市販予定製剤である新錠剤 D（黄色）は、緑色のコーティング剤の代わりに青色の色素を除いた黄色のコーティング剤を用いたこと以外は、新錠剤 D（緑色）と同一であり、溶出プロファイルは類似していた[2.3.P.2.2 項-ポサコナゾール　錠剤]。新錠剤 D（黄色）は主要な第Ⅲ相試験である P101試験で使用した。海外での市販製剤は、新錠剤 D（黄色）であり、本邦の市販予定製剤と同一である。P101試験では、100 mg 錠のみを使用し、本邦では海外と同様、100 mg 錠のみを承認申請し、市販する予定である。

Confidential

表 2.7.1-2　　新錠剤の製剤処方

成分	配合目的	1製剤中の分量（mg）			
		新錠剤 A	新錠剤 B	新錠剤 C	新錠剤 D
[redacted]					
ポサコナゾール	有効成分	100.0	100.0	100.0	100.0
ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	－	－
添加剤					
ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
結晶セルロース	[redacted]	[redacted]	－	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	－
ヒドロキシプロピルセルロース	[redacted]	－	－	－	[redacted]
含水二酸化ケイ素	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	－	－	－
クロスカルメロースナトリウム	[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
素錠の質量		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
コーティング剤					
オパドライⅡ緑（[redacted]）		－	－	[redacted]	[redacted] †
オパドライⅡ黄（[redacted]）		－	－	－	
錠剤の総質量		[redacted]	[redacted]	[redacted]	624

† 緑色又は黄色

Data source: [2.3.P.2.2 項-ポサコナゾール　錠剤]

2.7.1.1.2.2　　静注用溶液

臨床用量を支持する十分な原薬の溶解性を有する物理化学的に安定した製剤とすること、静注前の市販希釈液との適合性を確認すること、を目的として静注用溶液の製剤を開発した。開発の初期段階で製剤組成を選択し、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製剤を使用したため、初期の製剤については本項で述べない。

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[表 2.7.1-4]。本剤は静注前に、生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液で希釈する。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に、注入部位の不耐容（紅斑、硬結、圧痛及び腫脹）が報告された（P04985試験）。この注入部位の不耐容は複数の要因（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）の組み合わせによって引き起こされたと考えられた。概して、非臨床試験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、注入部位の忍容性の問題を解決するために、中心静脈

C Confidential

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。

臨床開発期間中に用いた静注用溶液の製剤を[表 2.7.1-3]に示す。

表 2.7.1-3　　臨床試験に使用した製剤一覧（静注用溶液）

剤形	含量	試験の相	試験番号
静注用溶液	18 mg/mL（100 mg/vial）	第Ⅰ相	P04985
		後期第Ⅰ／Ⅲ相	P05520
		第Ⅰ相	P06356
		第Ⅰ相	P07783
		第Ⅰ相	P067
		第Ⅲ相	P101
		第Ⅰ相	P111

Data source: [資料5.3.3.1.8: P04985] [資料5.3.3.2.3: P05520] [資料5.3.3.1.9: P06356] [資料5.3.1.1.1: P07783] [資料5.3.3.1.4: P067] [資料5.3.5.1.5: P101] [資料5.3.3.3.3: P111]

表 2.7.1-4　　静注用溶液（ポサコナゾール 18 mg/mL）の製剤処方

成分	配合目的	1 mL 中の分量（mg）
ポサコナゾール	有効成分	18
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	溶解補助剤	400
エデト酸ナトリウム水和物	キレート剤	0.2
[redacted]†	pH 調節剤	適量
[redacted]†	pH 調節剤	適量
注射用水	溶剤	適量（全量1 mL）
† pH を2.3～2.9に調整する。		

Data source: [2.3.P.1 項-ポサコナゾール　注射剤]

2.7.1.1.3　　ポサコナゾールの溶出性の概要

2.7.1.1.3.1　　溶出性

[図 2.7.1-2]に示すとおり、新錠剤 A、新錠剤 B、新錠剤 C 及び新錠剤 D（緑色又は黄色）の溶出プロファイルは類似しており、いずれも[redacted]分以内に完全に溶出した。

Confidential

図 2.7.1-2　　市販予定製剤を含む新錠剤（100 mg 錠）の溶出プロファイル



Tablet A：新錠剤 A（Batch No.:[redacted]）、Tablet B：新錠剤 B（Batch No.:[redacted]）、
Tablet C：新錠剤 C（Batch No.:[redacted]）、Tablet D-green：新錠剤 D（緑色）（Batch No.:[redacted]）、Tablet D-yellow：新錠剤 D（黄色）（Batch No.:[redacted]）
試験条件：[3.2.P.2.3.4.2 項-ポサコナゾール 錠剤]の Previous Method

Data source: [2.3.P.2.2 項-ポサコナゾール　錠剤]

2.7.1.1.4　　ポサコナゾールの *in vivo* での挙動に関する概要

ポサコナゾールの臨床開発で生物薬剤学試験を実施し、市販予定製剤［新錠剤 D（黄色）］の絶対的バイオアベイラビリティ及び各製剤の相対的バイオアベイラビリティ[表 2.7.1-5]、並びに食事あるいは胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤がポサコナゾールの曝露量に与える影響[表 2.7.1-6]を評価した。ポサコナゾールの臨床開発の過程で評価した主要な製剤を[図 2.7.1-3]に示す。主に新錠剤及び静注用溶液を評価した生物薬剤学試験並びに食事あるいは胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤がポサコナゾールの曝露量に与える影響を評価した個々の試験の結果を[2.7.1.2 項]、これらの試験結果の比較を[2.7.1.3 項]に示す。

Confidential

表 2.7.1-5　　生物薬剤学試験（絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験）の一覧

試験の種類	試験番号	試験内容	使用製剤
絶対的及び相対的バイオアベイラビリティ試験	[redacted]-099	単回投与、食事の影響試験	旧錠剤
			旧カプセル
	[redacted]-099	単回投与、食事の影響試験	経口懸濁液
			旧錠剤
	P04975	単回投与、食事の影響試験	新錠剤 A
			新錠剤 B
			経口懸濁液
			新カプセル
	P07691	単回投与試験	新錠剤 C
			新錠剤 D（黄色）
			経口懸濁液
	P07783	単回及び反復投与試験	新錠剤 D（黄色）
			静注用溶液

Data source: [資料5.3.1.2.1: [redacted]_099] [資料5.3.1.2.2: [redacted]_099] [資料5.3.1.2.3: P04975] [資料5.3.1.2.4: P07691] [資料5.3.1.1.1: P07783]

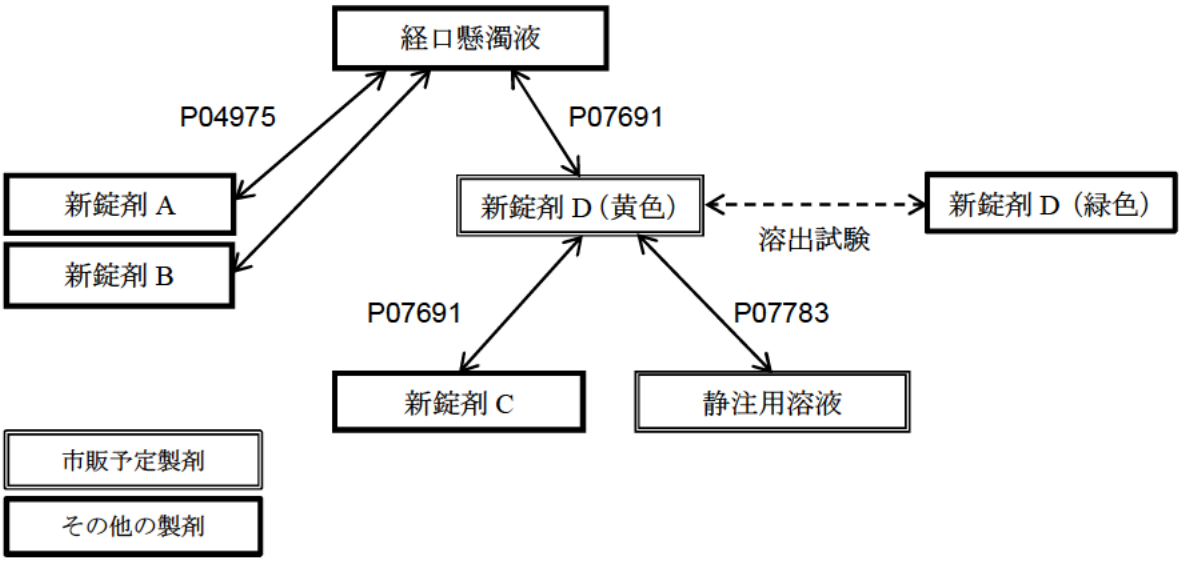
表 2.7.1-6 生物薬剤学試験（食事あるいは胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤の影響）の一覧

試験の種類	試験番号	試験内容	使用製剤
食事の影響試験	P02812	単回及び反復投与、栄養補助剤の影響試験	経口懸濁液
	P112	単回投与、食事の影響試験	新錠剤 D（黄色）
薬物相互作用試験（胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤）	C[redacted]-120	Mylanta 登録商標との薬物相互作用試験	旧錠剤
	C[redacted]-173	シメチジンとの薬物相互作用試験	旧錠剤
	P07764	Mylanta 登録商標、ラニチジン、エソメプラゾール及びメトクロプラミドとの薬物相互作用試験	新錠剤 D（緑色）

Data source: [資料5.3.1.1.2: P02812] [資料5.3.1.1.3: P112] [資料5.3.3.4.12: C[redacted]_120] [資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173] [資料5.3.3.4.13: P07764]

Confidential

図 2.7.1-3　　ポサコナゾールの開発プログラムで用いた主要な経口製剤及び製剤のブリッジング戦略の概略図



Data source: [資料5.3.1.2.3: P04975] [資料5.3.1.2.4: P07691] [資料5.3.1.1.1: P07783] [2.3.P.2.2 項-ポサコナゾール 錠剤]

生物薬剤学試験の結果の要約

市販予定製剤である新錠剤 D（黄色）を空腹時に経口投与した際の曝露量は、新錠剤 A、B、C 及び D（緑色）を経口投与した際と類似しており、臨床的に意味のある差はなかった。新錠剤 D（黄色）の絶対的バイオアベイラビリティは51%であった。ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を単回経口投与した際の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の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）の幾何平均比はそれぞれ1.51及び1.16であり、患者に食事の制限なく投与できることが支持された。市販予定製剤である新錠剤 D（黄色）を空腹時に投与した際の曝露量は、経口懸濁液を高脂肪食摂取後に投与した際と概して類似していた。ポサコナゾールを新錠剤 D（緑色）として投与した際に、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曝露量に影響しなかった。

2.7.1.1.5　　ヒト生体試料中の薬物濃度測定法

2.7.1.1.5.1　　ポサコナゾールの薬物濃度測定法

ヒト生体試料中の薬物濃度測定のために開発したポサコナゾールの血漿中濃度測定法（SN[redacted]367、SN[redacted]362、SN[redacted]021、SN[redacted]130、DM27496、DM27904、15BAS0106及び Oa11-01/-02）、尿中濃度測定法（SN[redacted]048、SN[redacted]038及び Oa12-01）及び血漿の限外ろ過液中濃度測定法（SN[redacted]512）のバリデーションを当時の規制当局のガイダンスに従って実施した。初期試験では高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法による測定法を用いたが、その後、より特異性の高い液体クロマトグ

Confidential

ラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法による測定法（SN[redacted]021、SN[redacted]130、DM27496、DM27904、15BAS0106、SN[redacted]038及び SN[redacted]512）を使用した。DM27496、DM27904及び15BAS0106は異なる開発業務受託機関（CRO）での測定法番号で、いずれも同じ測定法である。このうち、DM27496及び DM27904の測定法に関しては、P05520試験及び P05615試験でこれらの測定法を用いて複数の CRO（Schering-Plough Research Institute 及び[redacted]）で検体を測定したため、クロスバリデーションを実施した。

HPLC 法による血漿中濃度測定法 SN[redacted]367及び SN[redacted]362はそれぞれ[redacted]及び[redacted]で使用した。また、HPLC 法による血漿中濃度測定法 Oa11-01/-02及び尿中濃度測定法 Oa12-01はそれぞれ[redacted]で使用した。LC-MS/MS 法による血漿中濃度測定法 SN[redacted]021及び DM27904は[redacted]、SN[redacted]130及び DM27496は Schering-Plough Research Institute、15BAS0106は[redacted]で使用した。各測定法の概要は[表 2.7.1-7]に示した。

各臨床試験で使用したポサコナゾールの濃度測定法の測定間の分析真度及び精度を[表 2.7.1-8]にまとめた。

DM27496、DM27904及び15BAS0106の濃度測定法はほとんどの試験の血漿検体中の濃度測定で使用している。これら測定法に関するパラメータ及びバリデーション基準を[表 2.7.1-9]に示した。なお、臨床開発で用いたこれら以外の濃度測定法に関する情報は、治験総括報告書に添付した濃度測定報告書や本申請資料に含めたバリデーション報告書に記載した。

2.7.1.1.5.2　　併用薬の薬物濃度測定法

臨床開発で用いた併用薬の濃度測定法に関する情報は、治験総括報告書に添付した濃度測定報告書や本申請資料に含めたバリデーション報告書に記載した。これら濃度測定法に関するバリデーションの概要を[表 2.7.1-10]にまとめた。

各臨床試験で使用した併用薬又は代謝物の濃度測定法の測定間の分析真度及び精度を[表 2.7.1-11]に示す。

Confidential

表 2.7.1-7　　ポサコナゾールのヒト血漿中、尿中及び血漿限外ろ過液中濃度測定法に関するバリデーションの概要

測定法番号	マトリックス	測定方法	測定施設†	内部標準物質	定量範囲（ng/mL）	資料番号
SN[redacted]367 (P-6216;[redacted]-RD-233)	血漿	HPLC（UV 262 nm）	[redacted]	シクロベンザプリン塩酸塩	5.00～5000	[資料5.3.1.4.1: 00TNTS]
SN[redacted]362 (P-6483;[redacted] 6377-149)	血漿	HPLC（UV 262 nm）	[redacted]	シクロベンザプリン塩酸塩	5.00～5000	[資料5.3.1.4.2: 0050QM]
SN[redacted]021 ([redacted] LCMS 140)	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[redacted]	1.00～4000	[資料5.3.1.4.3: 00JLV3]
SN[redacted]512 ([redacted] LCMS 140.1)	血漿限外ろ過液	LC-MS/MS	[redacted]	[redacted]	0.250～250	[資料5.3.1.4.4: 0056BL]
DM27904 (LCMSC 549)	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[$^{15}N_2$,^{13}C]-ポサコナゾール	5.00～5000	[資料5.3.1.4.5: 04GR6J]
SN[redacted]038 ([redacted] LCMS 140.1)	尿	LC-MS/MS	[redacted]	[redacted]	25.0～1000	[資料5.3.1.4.6: 004G50]
SN[redacted]048 (P-6848)	尿	HPLC（UV 262 nm）	SPRI-K	[redacted]	25.0～1000	[資料5.3.1.4.7: 0032YD]
SN[redacted]130 (CB20[redacted].003)	血漿	LC-MS/MS	SPRI-S	[redacted]	5.00～5000	[資料5.3.1.4.8: 00FG7T]
DM27496 (Method 20[redacted].021)	血漿	LC-MS/MS	SPRI-S	[$^{15}N_2$,^{13}C]-ポサコナゾール d_4-ポサコナゾール	5.00～5000	[資料5.3.1.4.9: 00P6RQ]
15BAS0106 (15BASM043V1)	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	d_4-ポサコナゾール	5.00～5000	[資料5.3.1.4.10: 04CY5L]
Oa11-01/-02	血漿	HPLC（UV 262 nm）	[redacted]	シクロベンザプリン塩酸塩	5.00～5000	[資料5.3.1.4.11: JPC[redacted]_361_12_BA1]
Oa12-01	尿	HPLC（UV 262 nm）	[redacted]	NA	20.0～1000	[資料5.3.1.4.12: JPC[redacted]_361_12_BA2]

† [redacted] Japan [redacted] The Netherlands, [redacted]、SPRI-K = Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, New Jersey、SPRI-S = Schering-Plough Research Institute, Summit, New Jersey、[redacted] China.
HPLC：高速液体クロマトグラフィー、LC-MS/MS：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析、NA：該当なし、UV：紫外線

C Confidential

表 2.7.1-8　　各臨床試験で使用したポサコナゾールの濃度測定法及びその測定性能

試験番号	測定法番号	マトリックス	真度† (%)	精度† (%)	資料番号	測定施設‡
[redacted]-098	P-6216 (SN[redacted]367)	血漿	-6.4～-3.7	≤9.5	[資料5.3.3.1.5: [redacted]_098]	[redacted]
[redacted]-099	P-6216 (SN[redacted]367)	血漿	-1.7～1.4	≤9.0	[資料5.3.1.2.1: [redacted]_099]	[redacted]
[redacted]-089	P-6216 (SN[redacted]367)	血漿	-2.8～-1.2	≤12.9	[資料5.3.3.1.6: [redacted]_089]	[redacted]
[redacted]-099	P-6216 (SN[redacted]367)	血漿	-2.5～5.2	≤9.9	[資料5.3.1.2.2: [redacted]_099]	[redacted]
C[redacted]-104	P-6483 (SN[redacted]362)	血漿	-8.4～1.4	≤11.3	[資料5.3.3.1.12: C[redacted]_104]	[redacted]
	P-6848	尿	-14.4～15.8	未算出	[資料5.3.3.1.12: C[redacted]_104]	SPRI-K
C[redacted]-120	P-6483 (SN[redacted]362)	血漿	-6.1～-4.4	≤8.1	[資料5.3.3.4.12: C[redacted]_120]	[redacted]
C[redacted]-173	P-6483 (SN[redacted]362)	血漿	-9.5～-4.0	≤7.4	[資料5.3.1.4.27: 04ZDNL]	[redacted]
C[redacted]-190	P-6483 (SN[redacted]362)	血漿	-5.7～-1.1	≤13.2	[資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190]	[redacted]
C[redacted]-201	P-6216 (SN[redacted]367)	血漿	-2.2～9.9	≤20.6	[資料5.3.1.4.28: C[redacted]_201_BA]	[redacted]
C[redacted]-247	P-6483 (SN[redacted]362)	血漿	-17.3～2.7	≤13.4	[資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247]	[redacted]
[redacted]-207	P-6483 (SN[redacted]362)	血漿	-6.3～11.7	≤9.3	[資料5.3.3.4.3: [redacted]_207]	[redacted]
C/[redacted]-421	P-6483 (SN[redacted]362)	血漿	-8.0～-4.4	≤7.3	[資料5.3.1.4.37: 006DF2]	[redacted]
[redacted]-016	P-6216 (SN[redacted]367)	血漿	-9.3～-3.4	≤7.9	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	[redacted]
[redacted]-195	P-6483 (SN[redacted]362)	血漿	4.8～7.8	≤12.3	[資料5.3.3.3.5: [redacted]_195]	[redacted]
C/I97-280	P-6483 (SN[redacted]362)	血漿	-4.6～9.6	≤9.4	[資料5.3.5.2.3: CI97_280]	[redacted]
C/I98-316	SN[redacted]021	血漿	-5.92～-1.68	≤15.0	[資料5.3.5.1.2: CI98_316]	[redacted]
JPC-[redacted]-361-12	Oa11-01/-02	血漿	-5.4～-2.5	≤9.9	[資料5.3.1.4.11: JPC[redacted]_361_12_BA1]	[redacted]
	Oa12-01	尿	2.5～4.9	≤ 6.1	[資料5.3.1.4.12: JPC[redacted]_361_12_BA2]	[redacted]
P00041	SN[redacted]021	血漿	-9.64～-0.616	≤13.4	[資料5.3.1.4.44: 0086F5]	[redacted]
P01893	SN[redacted]021	血漿	-8.19～-2.03	≤14.7	[資料5.3.1.4.43: 006Z9Y]	[redacted]
P01899	SN[redacted]021	血漿	-9.81～-1.73	≤14.7	[資料5.3.1.4.45: 00D2ZJ]	[redacted]
P01940	SN[redacted]021	血漿	-5.79～-0.163	≤18.8	[資料5.3.1.4.21: 006N40]	[redacted]
	SN[redacted]038	尿	1.39～6.97	≤7.64	[資料5.3.1.4.22: 006NJJ]	[redacted]
	SN[redacted]512	血漿限外ろ過液	-6.34～4.39	≤8.34	[資料5.3.1.4.23: 007YSL]	[redacted]
P02095	SN[redacted]021	血漿	-2.74～8.17	≤23.1	[資料5.3.1.4.46: 00J9BK]	[redacted]
	SN[redacted]130	血漿	-1.5～7.4	≤10.6	[資料5.3.1.4.47: 00KG4Q]	SPRI-S

Confidential

表 2.7.1-8　　各臨床試験で使用したポサコナゾールの濃度測定法及びその測定性能（続き）

試験番号	測定法番号	マトリックス	真度† (%)	精度† (%)	資料番号	測定施設‡
P02418	SN[redacted]021	血漿	-4.18～0.909	≤10.6	[資料5.3.3.1.13: P02418]	[redacted]
	SN[redacted]038	尿	-17.2～-8.70	≤7.46	[資料5.3.3.1.13: P02418]	
P02489	SN[redacted]021	血漿	-7.41～-3.05	≤12.2	[資料5.3.1.4.29: 006NP0]	
P02810	SN[redacted]021	血漿	-6.87～9.94	≤16.5	[資料5.3.1.4.24: 006NF5]	
P02811	SN[redacted]021	血漿	-5.29～-3.67	≤15.7	[資料5.3.1.4.25: 006NF7]	
P02812	SN[redacted]021	血漿	-6.86～-2.48	≤11.5	[資料5.3.1.4.16: 006N2X]	
P02862	SN[redacted]021	血漿	-2.98～2.03	≤13.3	[資料5.3.1.4.30: 006NVK]	
P03742	SN[redacted]130	血漿	1.0～4.7	≤11.8	[資料5.3.1.4.26: 00JD0W]	SPRI-S
P04490 (Cohort 1-2)	SN[redacted]130	血漿	-3.3～5.8	≤7.9	[資料5.3.1.4.31: 00FYJ7]	SPRI-S
(Cohort 3)	SN[redacted]130	血漿	2.3～10.7	≤11.7	[資料5.3.1.4.32: 00H53Q]	SPRI-S
(Cohort 4)	SN[redacted]130	血漿	3.5～36.7 （外れ値を含む）	≤73.2 （外れ値を含む）	[資料5.3.1.4.33: 00H5X8]	SPRI-S
P04547	SN[redacted]021	血漿、肺吸引液及び細胞沈渣	-4.17～12.8	≤14.8	[資料5.3.3.1.10: P04547]	[redacted]
P04931	SN[redacted]130	血漿	-0.5～5.8	≤7.4	[資料5.3.1.4.34: 00JJQQ]	SPRI-S
P04975	DM27496	血漿	0.8～5.0	≤13.1	[資料5.3.1.4.17: 00MJDM]	SPRI-S
P04985	DM27496	血漿	-2.8～0.0	≤8.1	[資料5.3.3.1.8: P04985]	SPRI-S
P05011	SN[redacted]130	血漿	-0.6～5.3	≤28.8	[資料5.3.1.4.13: 00J9S5]	SPRI-S
P05014	SN[redacted]130	血漿	-1.3～2.0	≤6.5	[資料5.3.1.4.14: 00J9ZL]	SPRI-S
P05270	DM27496	血漿	-0.3～5.3	≤10.7	[資料5.3.3.1.11: P05270]	SPRI-S
P05359	DM27496	血漿	-7.3～-0.7	≤10.7	[資料5.3.1.4.35: 00LHCS]	SPRI-S
P05520	LCMSC 549 V 1.00 (DM27904)	血漿	-2.41～0.00471	≤5.59	[資料5.3.1.4.38: 03TXK6]	[redacted]
	DM27496	血漿	0.0～1.3	≤5.3	[資料5.3.1.4.39: 00TKNP]	SPRI-S
P05615	DM27496	血漿	- 4.7～4.3	≤6.1	[資料5.3.1.4.40: 00VLV2]	SPRI-S
	LCMSC 549 V 1.00 (DM27904)	血漿	-0.959～0.974	≤4.44	[資料5.3.1.4.41: 03JF6H]	[redacted]
P05637	DM27496	血漿	-11.8～3.3	≤6.6	[資料5.3.1.4.15: 00N243]	SPRI-S
P06356	LCMSC 549 V 1.00 (DM27904)	血漿	-0.119～5.18	≤7.79	[資料5.3.3.1.9: P06356]	[redacted]

C Confidential

表 2.7.1-8　　各臨床試験で使用したポサコナゾールの濃度測定法及びその測定性能（続き）

試験番号	測定法番号	マトリックス	真度† (%)	精度† (%)	資料番号	測定施設‡
P07691	LCMSC 549 V 1.00 (DM27904)	血漿	-2.81～2.22	≤4.39	[資料5.3.1.4.18: 03JPGB]	[redacted]
P07764	LCMSC 549 V 1.00 (DM27904)	血漿	-7.22～4.43	≤6.44	[資料5.3.1.4.36: 00TKBD]	[redacted]
P07783	LCMSC 549 V 1.00 (DM27904)	血漿	-2.73～3.35	≤5.96	[資料5.3.1.4.19: 03JPH2]	[redacted]
P067	LCMSC 549 V 1.00 (DM27904)	血漿	-4.88～1.03	≤5.23	[資料5.3.3.1.4: P067]	[redacted]
P101	LCMSC 549 V 1.00 (DM27904)	血漿	-0.908～3.63	≤8.90	[資料5.3.5.1.5: P101]	[redacted]
P111	15BAS0106	血漿	-2.7～4.8	≤6.3	[資料5.3.1.4.10: 04CY5L]	[redacted]
P112	LCMSC 549 V 1.00 (DM27904)	血漿	-5.79～4.76	≤7.42	[資料5.3.1.4.20: 03TSP8]	[redacted]
P117	15BAS0106	血漿	-10.8～1.8	≤6.5	[資料5.3.1.4.42: 04JSL6]	[redacted]

† 真度及び精度は測定管理基準を満たした測定バッチの品質管理検体から得られたすべての濃度データに基づき算出した。
‡ [redacted] Japan、[redacted] The Netherlands、[redacted]、SPRI-K = Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, New Jersey、SPRI-S = Schering-Plough Research Institute, Summit, New Jersey、[redacted] China

Confidential

表 2.7.1-9　　測定法に関するパラメータ及びバリデーション基準

測定法番号	DM27496	DM27904†	15BAS0106
使用する試料	ヒト血漿50 µL	ヒト血漿50 µL	ヒト血漿50 µL
回帰方法	1／（濃度）^{2}での重み付けによる二次回帰	1／（濃度）^{2}での重み付けによる二次回帰	1／（濃度）^{2}での重み付けによる二次回帰
検量線範囲	5.00～5000 ng/mL	5.00～5000 ng/mL	5.00～5000 ng/mL
内部標準物質	[$^{15}N_2$,^{13}C]-ポサコナゾール	[$^{15}N_2$,^{13}C]-ポサコナゾール	d_4-ポサコナゾール
品質管理検体	5.00（定量下限）、15.0（QC 低濃度）、150（QC 低～中濃度）、400（QC 中濃度）、4000（QC 高濃度）、25000（希釈域上限）ng/mL	5.00（定量下限）、15.0（QC 低濃度）、150（QC 低～中濃度）、400（QC 中濃度）、4000（QC 高濃度）、25000（希釈域上限）ng/mL	5.00（定量下限）、15.0（QC 低濃度）、150（QC 低～中濃度）、400（QC 中濃度）、4000（QC 高濃度）ng/mL
抽出法	固相抽出	固相抽出	固相抽出
検出法	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
検体保存温度	-20 C	-20 C	-20 C 及び-70 C
品質保証検体による日内変動			
精度（%）	≤3.3	≤9.12	≤2.9
真度（%）	1.3～4.0	-5.15～1.09	4.0～10.8
品質保証検体による日間変動			
精度（%）	≤8.7	≤5.85	≤3.4
真度（%）	-4.6～2.8	-4.46～2.38	1.8～8.3
希釈域	25000 ng/mL	25000 ng/mL	25000 ng/mL
安定性			
保存溶液中（メタノール）	室温 6時間、冷蔵庫 135日間‡	－	室温 22.58時間、2～8 C 180日間
血漿中凍結保存安定性	349日間（-20 C）‡	932日間（-20 C）	111日間（-20 C 及び-70 C）
血漿中短期保存安定性	24時間（室温）‡	－	24時間（室温）
凍結融解安定性	5回繰り返し（-20 C）‡	－	5回繰り返し（-20 C 及び-70 C）
前処理後の AS 中の安定性	140.3時間（冷蔵保存）	－	5日間（冷蔵保存）
回収率（%）			
測定対象化合物	83.4～90.9	－	88.2～90.0
内部標準物質	－	－	96.9

AS：オートサンプラー、QC：品質管理、LC-MS/MS：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
† DM27496及び DM27904のクロスバリデーションは基準に適合した。
‡ SN[redacted]130に基づくデータ

C Confidential

表 2.7.1-10　　併用薬のヒト血漿中、全血中及び尿中濃度測定法に関するバリデーションの概要

測定対象化合物	試験番号	マトリックス	測定方法	測定施設‡	資料番号
Zidovudine	SN[redacted]628, P-6504	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.48: 004ZVV]
Lamivudine	SN[redacted]628, P-6504	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.48: 004ZVV]
Indinavir	SN[redacted]647, P-6505; [redacted]6377-170	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.49: 004ST5]
Ritonavir	SN[redacted]647, P-6505; [redacted]6377-170	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.49: 004ST5]
Phenytoin	SN[redacted]260, P-6704; [redacted]972183	血漿	HPLC（UV 210 nm）	[redacted]	[資料5.3.1.4.50: 006DSH]
Glipizide	SN[redacted]539; LCMS2 137	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.51: 0047ZM]
Rifabutin	P-6493; HWI6105-607	血漿	HPLC（UV 275 nm）	[redacted]	[資料5.3.1.4.52: 004X42]
Cyclosporin	P-6754; ARCYC1	全血	LC-API/MS/M	[redacted]	[資料5.3.1.4.53: 004X3Z]
Tacrolimus	SN[redacted]194	全血	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.54: 005CDN]
Caffeine	[redacted]0396/[001]	血漿	HPLC（UV 274 nm）	[redacted]	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]
1,7- Dimethylxanthine	[redacted]0396/[001]	血漿	HPLC（UV 274 nm）	[redacted]	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]
Chlorzoxazone	[redacted]0396/004	血漿	HPLC（UV 283 nm）	[redacted]	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]
6-Hydroxychlorzoxazone	[redacted]0396/004	血漿	HPLC（UV 283 nm）	[redacted]	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]
Midazolam	[redacted]0396	血清／血漿†	GC-MS	[redacted]	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]
6- Hydroxychlorzoxazone	[redacted]0396/006	尿	HPLC（UV 283 nm）	[redacted]	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]
Dextromethorphan	[redacted]0468/008	尿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]
Dextrorphan	[redacted]0468/008	尿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]
3-Methoxymorphinan	[redacted]0468/008	尿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]
Tolbutamide	[redacted]0468/009	尿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]
Carboxytolbutamide	[redacted]0468/009	尿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]
4-Hydroxytolbutamide	[redacted]0468/009	尿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]
Efavirenz	SN[redacted]931; LC346	血漿	HPLC UV	[redacted]	[資料5.3.1.4.55: 00B2PX]
Ketoconazole	DM27339; LCMSB 202	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.56: 00FY5W]
Rapamycin	DM27359; [redacted]RABH	全血	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.57: 00GGDY]
Atazanavir	DM27310; [redacted]2100-771	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.58: 00LRR0]
Ritonavir	DM27402; [redacted]2100-620	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.59: 00H0HG]
Midazolam	SN[redacted]501; LCMS 97	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.60: 00LJ5D]
Midazolam	DM27577; method 2008.004	血漿	LC-MS/MS	SPRI-S	[資料5.3.1.4.61: 00NSFP]
1-Hydroxymidazolam	DM27577; method 2008.004	血漿	LC-MS/MS	SPRI-S	[資料5.3.1.4.61: 00NSFP]
4-Hydroxymidazolam	DM27577; method 2008.004	血漿	LC-MS/MS	SPRI-S	[資料5.3.1.4.61: 00NSFP]

C Confidential

表 2.7.1-10　　併用薬のヒト血漿中、全血中及び尿中濃度測定法に関するバリデーションの概要（続き）

測定対象化合物	試験番号	マトリックス	測定方法	測定施設‡	資料番号
Simvastatin	DM27430; LCMSC 367	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.62: 00LJBD]
Simvastatin Acid	DM27430; LCMSC 367	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.62: 00LJBD]
Fluconazole	DM27222; ADPH.P791.00	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.63: 00CSYG]
Itraconazole	DM27223; AANV.P476.00	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.64: 00CT5M]
2-Hydroxyitraconazole	DM27223; AANV.P476.00	血漿	LC-MS/MS	[redacted]	[資料5.3.1.4.64: 00CT5M]

† バリデーションは血清を用いて実施し、血清中と血漿中で同様の結果が得られることを示した。
‡ [redacted] The Netherlands、[redacted]、[redacted]、SPRI-S = Schering-Plough Research Institute, Summit, New Jersey
HPLC：高速液体クロマトグラフィー、LC-MS/MS：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析、GC-MS：ガスクロマトグラフィー・質量分析

Confidential

表 2.7.1-11　　各臨床試験で使用した併用薬又は代謝物の濃度測定法及びその測定性能

試験番号	測定対象化合物	測定法番号	マトリックス	定量範囲 (ng/mL)	真度† (%)	精度† (%)	資料番号	測定施設‡
C[redacted]-190	Zidovudine	SN[redacted]628	血漿	10.0～5000	-5.3～-2.3	≤12.8	[資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190]	[redacted]
	Lamivudine	SN[redacted]628	血漿	10.0～5000	-5.0～2.5	≤9.8	[資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190]	
	Ritonavir	SN[redacted]647	血漿	2.00～400	-1.4～9.6	≤8.2	[資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190]	
	Indinavir	SN[redacted]647	血漿	2.00～400	-1.4～2.5	≤11.6	[資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190]	
C[redacted]-201	Phenytoin	P-6704	血漿	100～5000	-8.5～-6.6	≤7.7	[資料5.3.1.4.28: C[redacted]_201_BA]	[redacted]
[redacted]-207	Rifabutin	P-6493	血漿	5.00～600	-2.0～9.2	≤9.7	[資料5.3.3.4.3: [redacted]_207]	[redacted]
C[redacted]-247	Cyclosporine	P-6754	全血	1.00～1000	0.3～2.6	－	[資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247]	[redacted]
[redacted]-016	Midazolam	[redacted]0396	血漿	10.09～498.79	-7.96～5.30	≤8.48	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	[redacted]
	Dextromethorphan	[redacted]0468/008	尿	0.25～20.01	-2.00～8.29	≤20.07	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	
	Dextrorphan	[redacted]0468/008	尿	9.88～501.60	0.93～14.03	≤20.04	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	
	3-Methoxymorphinan	[redacted]0468/008	尿	0.25～20.00	-5.50～6.41	≤16.90	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	
	Tolutamide	[redacted]0468/009	尿	4.96～398.25	3.88～8.34	≤10.92	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	
	Carboxytolbutamide	[redacted]0468/009	尿	4910～100060	-6.67～12.96	≤3.72	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	
	Hydroxytolbutamide	[redacted]0468/009	尿	1010～50870	-10.06～6.39	≤5.36	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	
	Caffeine	[redacted]0396/001	血漿	1000～9760	-2.00～3.03	≤3.80	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	
	1,7-Dimethylxanthine	[redacted]0396/001	血漿	250～5000	-4.44～-2.25	≤4.84	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	
	Chlorzoxazone	[redacted]0396/004	血漿	100～3030	1.72～9.15	≤4.75	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	
	6-Hydroxychlorzoxazone	[redacted]0396/004	血漿	100～3010	-5.00～8.12	≤6.08	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	
	6-Hydroxychlorzoxazone	[redacted]0396/006	尿	3920～400500	-4.31～0.30	≤5.21	[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	
P01899	Fluconazole	ADPH. P791.00	血漿	20.0～10000	-6.40～-1.59	≤5.11	[資料5.3.1.4.76: 00D3S6]	[redacted]
	Itraconazole	AANV. P476.00	血漿	0.500～100	-2.84～15.3	≤11.1	[資料5.3.1.4.77: 00DBXQ]	
	2-Hydroxyitraconazole	AANV. P476.00	血漿	0.500～100	-0.858～14.5	≤8.88	[資料5.3.1.4.77: 00DBXQ]	
P02489	Glipizide	SN[redacted]539	血漿	1.00～500	4.20～7.29	≤9.08	[資料5.3.1.4.65: 006N7X]	[redacted]
P02862	Tacrolimus	SN[redacted]194	全血	0.250～100	-0.0328～2.47	≤6.90	[資料5.3.1.4.66: 006P0Y]	
P04490	Efavirenz	SN[redacted]931	血漿	100～10000	0.0727～2.12	≤1.96	[資料5.3.1.4.67: 00HC05]	
	Ketoconazole	DM27339	血漿	100～20000	-5.08～-1.07	－	[資料5.3.1.4.68: 00FZ96]	
	Rapamycin	DM27359	全血	0.250～100	-11.3～-1.60	≤5.43	[資料5.3.1.4.69: 00G7DQ]	
	Atazanavir	6377-571	血漿	1.00～1000	-9.07～4.33	≤8.48	[資料5.3.1.4.70: 00H5ZW]	
	Ritonavir	6377-571	血漿	10.0～2000	-8.43～7.86	≤14.4	[資料5.3.1.4.70: 00H5ZW]	
	Midazolam	SN[redacted]501	血漿	0.100～100	-1.08～4.06	≤4.89	[資料5.3.1.4.71: 00G36M]	
P04931	Caspofungin	[資料5.4: 043]	血漿	150～10000	4.47～7.78	≤13.1	[資料5.3.1.4.72: 00KWXR]	[redacted]
	Micafungin	[資料5.4: 044]	血漿	50.0～25000	2.81～5.81	≤11.3	[資料5.3.1.4.73: 00KYD2]	

C Confidential

表 2.7.1-11　　各臨床試験で使用した併用薬又は代謝物の濃度測定法及びその測定性能（続き）

試験番号	測定対象化合物	測定法番号	マトリックス	定量範囲 (ng/mL)	真度† (%)	精度† (%)	資料番号	測定施設‡
P05359	Midazolam	DM27577	血漿	0.100～100	-0.1～3.0	≤4.0	[資料5.3.1.4.74: 00LCQT]	SPRI-S
	1-Hydroxymidazolam	DM27577	血漿	0.100～100	-1.5～2.0	≤4.8	[資料5.3.1.4.74: 00LCQT]	SPRI-S
	4-Hydroxymidazolam	DM27577	血漿	0.100～100	-4.6～3.3	≤8.9	[資料5.3.1.4.74: 00LCQT]	SPRI-S
	Simvastatin	DM27430	血漿	0.100～50.0	0.477～3.12	≤4.59	[資料5.3.1.4.75: 00LLM8]	[redacted]
	Simvastatin acid	DM27430	血漿	0.100～50.0	1.72～6.11	≤3.67	[資料5.3.1.4.75: 00LLM8]	[redacted]

† 真度及び精度は測定管理基準を満たした測定バッチの品質管理検体から得られたすべての濃度データに基づき算出した。
‡ [redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、The Netherlands、[redacted]、[redacted]、SPRI-S = Schering-Plough Research Institute, Summit, New Jersey、[redacted]

Confidential

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

ポサコナゾールの生物薬剤学試験は、7試験実施されており、主要な生物薬剤学試験の結果を本項に要約する。本申請で用いた生物薬剤学試験及びその薬物動態データについては、[付録 2.7.1-1]及び[付録 2.7.1-2]に示す。主要な相対的バイオアベイラビリティ試験を[2.7.1.2.2 項]に要約したが、P04975試験については、食事の影響に関する結果も含めた。生物薬剤学試験の試験間の比較、結論及び考察については、個々の試験のまとめではなく、[2.7.1.3 項]に示す。

カプセルの大きさを最適化したカプセル及び旧錠剤の相対的バイオアベイラビリティを評価した P[redacted]-172試験、並びにポサコナゾール経口懸濁液800 mg を1日1回、1日2回又は1日4回に分けて投与した際の相対的バイオアベイラビリティを評価した C[redacted]-444試験は、過去の海外の規制当局への承認申請の際に提出したが、これらの試験は古い製剤の製剤開発又は用法の評価に関する健康被験者を対象とした試験であり、本邦での市販予定製剤での用法・用量、有効性、安全性及び薬物動態のプロファイルに関する情報提供にほとんど寄与しないことから、本申請資料のデータパッケージには含めなかった。なお、P[redacted]-172試験及び C[redacted]-444試験では、安全性に関する問題はなく、最高曝露量は他の臨床薬理試験で得られた曝露量の範囲内であった。

ポサコナゾールの用量比例性、患者でのポサコナゾールの薬物動態を含む臨床薬理試験の結果については、[2.7.2 項]に示す。

2.7.1.2.1　　絶対的バイオアベイラビリティ試験

2.7.1.2.1.1　　非日本人健康被験者を対象とした新錠剤 D（黄色）の絶対的バイオアベイラビリティ及び反復経口投与試験（P07783試験、パート1）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、無作為化、2期クロスオーバー、単回投与試験（パート1）であり、ポサコナゾール静注用溶液の単回末梢静脈内投与と比較したポサコナゾール新錠剤 D（黄色、市販予定製剤）の単回経口投与の絶対的バイオアベイラビリティを推定した。本項には、パート1のみを示す。反復投与（パート2）については、[2.7.2.2.1.2.4 項]に示す。

パート1には合計13例の被験者を組み入れた。2期の間に少なくとも10日間の休薬期間を設け、被験者は処置 A として新錠剤 D（黄色）300 mg（100 mg×3錠）の空腹時単回経口投与又は処置 B として静注用溶液300 mg の単回末梢静脈内投与のいずれかを受けた。被験者は2つの投与順序（処置 A→処置 B 又は処置 B→処置 A）のいずれかに割り付けられた。

結果：健康被験者にポサコナゾール静注用溶液又は新錠剤 D（黄色）300 mg を単回末梢静脈内又は経口投与した際のポサコナゾール新錠剤 D（黄色）の絶対的バイオアベイラビリティの要約を[表 2.7.1-12]に示す。$AUC_{0-\infty}$から算出した、ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg 投与後の絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均（変動係数）は、0.51（37%）であった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.1.1.1: P07783]及び[付録 2.7.1-2]に記載する。

C Confidential

表 2.7.1-12　　ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）の絶対的バイオアベイラビリティの要約（P07783 試験パート 1）

	絶対的バイオアベイラビリティ n = 13
算術平均（%CV）	0.537 (32)
標準偏差	0.171
中央値（範囲）	0.618 (0.261 - 0.767)
幾何平均（%GCV）	0.509 (37)
絶対的バイオアベイラビリティ＝経口投与時 $AUC_{0-\infty}$／静注時 $AUC_{0-\infty}$ CV：変動係数、GCV：幾何平均に基づく変動係数	

Data source: [資料5.3.1.1.1: P07783]

2.7.1.2.2　　相対的バイオアベイラビリティ試験

2.7.1.2.2.1　　非日本人健康被験者を対象とした経口懸濁液、新カプセル及び新錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（P04975試験）

非日本人健康被験者を対象とする、100 mg の用量で、ポサコナゾールの経口懸濁液、ポサコナゾール新カプセル及び2種類のポサコナゾール新錠剤（新錠剤 A 及び B）を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与する、非盲検、部分無作為化、2パート、4期クロスオーバー試験であり、経口懸濁液とその他の製剤で薬物動態を比較した。本試験には被験者16例を組み入れた。パート1では空腹時、パート2では高脂肪食摂取後にそれぞれの製剤を投与した。その際、各パートですべての被験者が第1期に経口懸濁液、第4期に新カプセルの投与を受け、第2期及び第3期には新錠剤 A 又は新錠剤 B のいずれかに無作為に割り付けられた。各期の間に7～10日間の休薬期間を設けた。

結果：

<u>パート1：空腹時投与</u>

健康被験者にポサコナゾール新錠剤 A 又は B、新カプセルあるいは経口懸濁液100 mg を空腹時に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較を[表 2.7.1-13]に示す。AUC 及び C_{max} の幾何平均比及び90%信頼区間から、新錠剤 A 及び B 並びに新カプセル投与後の曝露量は経口懸濁液投与後と比較して高く、経口固形製剤の開発継続が支持された。また、いずれの剤形の T_{max} の範囲も同程度で、$t_{1/2}$の算術平均も25.0～29.2時間と同程度であった。

Confidential

表 2.7.1-13　非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 A 又は B、新カプセルあるいは経口懸濁液 100 mg を空腹時に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較（P04975 試験）

薬物動態パラメータ†	n	新錠剤 A／経口懸濁液		新錠剤 B／経口懸濁液		新カプセル／経口懸濁液	
		GMR	90% CI	GMR	90% CI	GMR	90% CI
$AUC_{0\text{-last}}$	16	4.13	(3.30, 5.17)	4.05	(3.22, 5.08)	3.89	(2.90, 5.23)
$AUC_{0\text{-}\infty}$	16	3.74	(3.05, 4.57)	3.66	(2.98, 4.48)	3.54	(2.68, 4.66)
C_{max}	16	5.21	(3.92, 6.93)	4.90	(3.68, 6.52)	4.52	(3.13, 6.53)

CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† 自然対数変換値に対する線形混合効果モデルから得られた最小二乗平均より算出

Data source: [資料5.3.1.2.3: P04975]

パート2：高脂肪食摂取後投与

健康被験者にポサコナゾール新錠剤 A 又は B、新カプセルあるいは経口懸濁液100 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較を[表 2.7.1-14]に示す。高脂肪食摂取後投与でも、新錠剤 A、新錠剤 B 及び新カプセル投与後の AUC 及び C_{max} は、経口懸濁液投与後と比較して高く、経口懸濁液の推奨用法で得られる目標曝露量を達成することが示唆された。

表 2.7.1-14　非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 A 又は B、新カプセルあるいは経口懸濁液 100 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較（P04975 試験）

薬物動態パラメータ†	n	新錠剤 A／経口懸濁液		新錠剤 B／経口懸濁液		新カプセル／経口懸濁液	
		GMR	90% CI	GMR	90% CI	GMR	90% CI
$AUC_{0\text{-last}}$	15	1.38	(1.18, 1.61)	1.43	(1.23, 1.66)	1.41	(1.10, 1.81)
$AUC_{0\text{-}\infty}$	15	1.36	(1.17, 1.58)	1.42	(1.22, 1.64)	1.40	(1.09, 1.78)
C_{max}	15	1.33	(1.11, 1.59)	1.38	(1.15, 1.66)	1.30	(0.96, 1.76)

CI：信頼区間、GMR：幾何平均比
† 自然対数変換値に対する線形混合効果モデルから得られた最小二乗平均より算出

Data source: [資料5.3.1.2.3: P04975]

食事の影響

健康被験者にポサコナゾール新錠剤 A 及び B、新カプセル並びに経口懸濁液100 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較を[表 2.7.1-15]に示す。各製剤での空腹時と高脂肪食摂取後投与の比較から、経口固形製剤の開発継続が支持された。

Confidential

表 2.7.1-15　非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 A 又は B、新カプセルあるいは経口懸濁液 100 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較（P04975 試験）

薬物動態パラメータ†	空腹時			高脂肪食摂取後			高脂肪食摂取後／空腹時	
	n	GM	95% CI	n	GM	95% CI	GMR	90% CI
経口懸濁液								
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	16	2670	(1940, 3660)	15	8150	(6780, 9790)	3.06	(2.51, 3.73)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	16	3020	(2270, 4020)	15	8440	(7050, 10100)	2.79	(2.35, 3.32)
C_{max} (ng/mL)	16	71.4	(49.2, 104)	15	238	(198, 288)	3.34	(2.58, 4.32)
新錠剤 A								
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	16	11000	(9590, 12600)	15	11300	(9800, 12900)	1.02	(0.92, 1.13)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	16	11300	(9860, 12900)	15	11500	(10000, 13200)	1.02	(0.92, 1.13)
C_{max} (ng/mL)	16	372	(323, 429)	15	316	(273, 365)	0.85	(0.75, 0.96)
新錠剤 B								
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	16	10800	(9580, 12100)	15	11700	(10100, 13400)	1.08	(0.98, 1.19)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	16	11000	(9840, 12400)	15	12000	(10400, 13800)	1.08	(0.98, 1.19)
C_{max} (ng/mL)	16	350	(311, 393)	15	330	(280, 389)	0.94	(0.83, 1.07)
新カプセル								
$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	16	10400	(8540, 12600)	15	11500	(9390, 14100)	1.11	(0.99, 1.24)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	16	10700	(8850, 12900)	15	11800	(9660, 14400)	1.10	(0.99, 1.23)
C_{max} (ng/mL)	16	323	(258, 404)	15	310	(245, 393)	0.96	(0.83, 1.11)

CI：信頼区間、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比
† 自然対数変換値に対する線形混合効果モデルから得られた最小二乗平均より算出

Data source: [資料5.3.1.2.3: P04975]

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.1.2.3: P04975]及び[付録 2.7.1-2]に記載する。

2.7.1.2.2.2　非日本人健康被験者を対象とした経口懸濁液及び2種類の新錠剤の相対的バイオアベイラビリティ試験（P07691試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、無作為化、6投与順序、3期クロスオーバー、単回投与試験であり、3種類の製剤［ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）、新錠剤 C 及び経口懸濁液］を用いて、新錠剤 D（黄色）及び C（共に空腹時投与）、並びに新錠剤 D（黄色）（空腹時投与）及び経口懸濁液（高脂肪食摂取後投与）の間でそれぞれ相対的バイオアベイラビリティを評価した。本試験には被験者24例を組み入れた。

本治験では、以下の通り治験薬を投与した。

- 処置 A：新錠剤 C 100 mg（100 mg×1錠）を空腹時に単回経口投与
- 処置 B：新錠剤 D（黄色）100 mg（100 mg×1錠）を空腹時に単回経口投与
- 処置 C：経口懸濁液100 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与

C Confidential

新錠剤 C 及び D（黄色）（処置 A 及び B）は空腹時投与し、経口懸濁液（処置 C）は高脂肪朝食の摂取直後（20分以内）に投与した。各期の間には少なくとも10日間の休薬期間を設定した。

結果：健康被験者にポサコナゾール新錠剤 C 又は D（黄色）100 mg を空腹時に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較を[表 2.7.1-16]に示す。空腹時に新錠剤 D（黄色）100 mg を単回投与した際の AUC 及び C_{max} は、新錠剤 C 100 mg を単回投与した際の値よりもわずかに低かったが、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間の下限値がそれぞれ0.799及び0.748であったことを除き、生物学的同等性の判定基準の範囲内であり、この差は小さいと考えられた。

表 2.7.1-16　非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 C 又は D（黄色）100 mg を空腹時に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較（P07691 試験）

薬物動態パラメータ†		$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)
新錠剤 C n=23	GM	9210	8770	310
	90% CI	(8210, 10300)	(7800, 9870)	(271, 354)
新錠剤 D（黄色） n=22	GM	8240	7720	265
	90% CI	(7250, 9350)	(6730, 8860)	(229, 307)
新錠剤 D（黄色）／新錠剤 C	GMR	0.894	0.880	0.856
	90% CI	(0.821, 0.975)	(0.799, 0.970)	(0.748, 0.980)

CI：信頼区間、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比
† 自然対数変換値に対する線形混合効果モデルから得られた最小二乗平均より算出

Data source: [資料5.3.1.2.4: P07691]

また、健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）を空腹時又は経口懸濁液100 mg を高脂肪摂取後に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間は生物学的同等性の基準（0.80, 1.25）の範囲内であり、新錠剤 D（黄色）を空腹時及び経口懸濁液を高脂肪食摂取後に投与した際の両製剤間の AUC 及び C_{max} は類似していた[表 2.7.1-17]。

C Confidential

表 2.7.1-17　非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）を空腹時又は経口懸濁液 100 mg を高脂肪摂取後に単回経口投与した際の AUC 及び C_{max} の比較（P07691 試験）

薬物動態パラメータ†		$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)
経口懸濁液、高脂肪食摂取後 n=23	GM	8110	7630	242
	90% CI	(7300, 9020)	(6800, 8550)	(221, 264)
新錠剤 D（黄色）、空腹時 n=22	GM	8240	7720	265
	90% CI	(7250, 9350)	(6730, 8860)	(229, 307)
新錠剤 D（黄色）／経口懸濁液	GMR	1.02	1.01	1.10
	90% CI	(0.933, 1.11)	(0.920, 1.12)	(0.970, 1.24)

CI：信頼区間、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比
† 自然対数変換値に対する線形混合効果モデルから得られた最小二乗平均より算出

Data source: [資料5.3.1.2.4: P07691]

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.1.2.4: P07691]及び[付録 2.7.1-2]に記載する。

2.7.1.2.3　ポサコナゾールの薬物動態に対する食事の影響試験並びに胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤との薬物相互作用試験

2.7.1.2.3.1　非日本人健康被験者を対象とした栄養補助剤の影響を評価した経口懸濁液の単回及び反復経口投与試験（P02812試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、無作為化、2期クロスオーバー（単回投与期）、単回及び反復経口投与試験であり、ポサコナゾール経口懸濁液を栄養補助剤摂取後に単回経口投与した際の薬物動態並びに反復経口投与した際の薬物動態及び薬力学（心電図パラメータ）を評価した。本試験には被験者24例を組み入れた。単回投与期に、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を空腹時又は高脂肪栄養補助剤（Boost Plus 登録商標）摂取後に単回経口投与した。2期の間に14日間の休薬期間を設けた。その後の反復投与期で、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回8日間投与した。

結果：高脂肪栄養補助剤摂取により、ポサコナゾールの経口バイオアベイラビリティへの有意な影響が認められた。C_{max} 及び AUC_{0-last} の空腹時投与に対する栄養補助剤摂取後投与（栄養補助剤摂取後／空腹時）の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ3.35（2.74, 4.10）及び2.63（2.26, 3.07）であった。ポサコナゾールは単回投与後4～5時間（T_{max} の中央値）で吸収され、消失は緩徐であった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.1.1.2: P02812]及び[付録 2.7.1-2]に記載する。

2.7.1.2.3.2　非日本人健康被験者を対象とした市販予定製剤の食事の影響試験（P112試験）

非日本人健康被験者を対象とする、ポサコナゾール新錠剤 D（黄色、市販予定製剤）の薬物動態に対する食事の影響を評価する、非盲検、無作為化、2期クロスオーバー、単回投与試験である。本試験には被験者18例を組み入れた。2期の間に少なくとも7日間の休薬期間を空け、被験者には

C Confidential

新錠剤 D（黄色）300 mg（100 mg×3錠）を空腹時又は高脂肪食摂取後のいずれかで投与した。

結果：健康被験者にポサコナゾール D（黄色、市販予定製剤）300 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の薬物動態パラメータの比較を[表 2.7.1-18]に示す。高脂肪食摂取後に新錠剤 D（黄色）300 mg を単回投与した際の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} は、空腹時投与と比較して幾分高かった。高脂肪食摂取により、T_{max} の中央値は空腹時投与での5時間から高脂肪食摂取後投与での6時間に延長した。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.1.1.3: P112]及び[付録 2.7.1-2]に記載する。

表 2.7.1-18　　非日本人健康被験者にポサコナゾール D（黄色、市販予定製剤）300 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の薬物動態パラメータの比較（P112 試験）

薬物動態パラメータ	空腹時（n=14†）		高脂肪食摂取後（n=16‡）		高脂肪食摂取後／空腹時		被験者内 %CV§
	GM	95%CI	GM	95%CI	GMR	90%CI	
C_{max}‖ (ng/mL)	893	(731, 1090)	1040	(915, 1180)	1.16	(0.96, 1.41)	29.4
$AUC_{0\text{-}last}$‖ (ng·hr/mL)	25600	(21500, 30400)	38700	(35000, 42700)	1.51	(1.33, 1.72)	17.2
T_{max}¶ (hr)	5.00	(3.00 - 8.00)	6.00	(5.00 - 24.00)	-	-	-

CI：信頼区間、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比
† 1例の被験者が試験を中止した。他の3例の被験者は、第2期（空腹時）の投与前値が C_{max} の5%超であったため除外した。
‡ 1例の被験者が試験を中止した。別の1例の被験者は、第2期（高脂肪食摂取後）の投与前値が C_{max} の5%超であったため除外した。
§ 被験者内%CV＝$100\times(\sqrt{(\hat{\sigma}_A^2+\hat{\sigma}_B^2-2\hat{\sigma}_{AB})/2})$。$\hat{\sigma}_A^2$及び$\hat{\sigma}_B^2$は両処置の対数尺度上の分散の推定値、$\hat{\sigma}_{AB}$はその共分散の推定値であり、いずれも線形混合効果モデルから求めた。
‖ 自然対数変換値を用いて線形混合効果モデルで求めた最小二乗平均及び信頼区間を逆変換した値
¶ 中央値（範囲）

Data source: [資料5.3.1.1.3: P112]

2.7.1.2.3.3　　非日本人健康被験者を対象とした制酸剤との薬物相互作用試験（C[redacted]-120試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、無作為化、4期クロスオーバー試験であり、ポサコナゾール旧錠剤を制酸剤と共に単回経口投与した際の胃内 pH 依存的な薬物動態学的薬物相互作用が生じる可能性を評価した。本試験には被験者12例を組み入れた。各期の間には少なくとも7日間の休薬期間を設け、被験者には旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）を制酸剤［Mylanta 登録商標20 mL（5 mL あたりの酸中和容量25.4 mEq)］と併用及び非併用で、高脂肪食摂取後及び空腹時に単回経口投与した。

結果：空腹時又は高脂肪食摂取後にポサコナゾール旧錠剤を制酸剤と併用投与しても、バイオアベイラビリティは統計的に有意な影響を受けなかった。空腹時での、ポサコナゾール単独投与に対するポサコナゾールと制酸剤併用投与（ポサコナゾール＋制酸剤／ポサコナゾール単独）の幾何平均比（90%信頼区間）は、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ でそれぞれ1.07（0.82, 1.39）及び1.15（0.92, 1.43）で、高脂肪食摂取後に投与した際は、それぞれ0.836（0.64, 1.09）及び0.884（0.71, 1.10）であった。

C Confidential

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.12: C[redacted]_120]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.1.2.3.4　非日本人健康被験者を対象としたシメチジンとの薬物相互作用試験（C[redacted]-173試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、無作為化、2期クロスオーバー、反復投与試験であり、ポサコナゾール旧錠剤とシメチジンの薬物相互作用を評価した。本試験には被験者12例を組み入れた。シメチジン400 mg 1日2回10日間反復経口投与と併用又は単独で、ポサコナゾール旧錠剤200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回反復経口投与した。

結果：健康被験者にポサコナゾール旧錠剤200 mg を1日1回、又はポサコナゾール旧錠剤200 mg 1日1回とシメチジン400 mg 1日2回を併用で、10日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した際のポサコナゾール単独投与に対するポサコナゾールとシメチジン併用投与（ポサコナゾール＋シメチジン／ポサコナゾール単独）の幾何平均比（90%信頼区間）は、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ でそれぞれ0.608（0.53, 0.70）及び0.609（0.54, 0.69）であった。
詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.1.2.3.5　非日本人健康被験者を対象とした胃内 pH 及び消化管運動に影響する薬剤との薬物相互作用試験（P07764試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、無作為化、5期クロスオーバー、単回投与試験であり、胃内 pH 及び消化管運動に影響を与える併用薬がポサコナゾール新錠剤 D（緑色）経口投与後のポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価した。本試験には被験者21例を組み入れた。本試験では治験薬を空腹時に以下の通り投与した。

- 処置 A：ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg の単回経口投与
- 処置 B：制酸剤（Mylanta 登録商標）20 mL 単回経口投与直後に、ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg の単回経口投与
- 処置 C：ラニチジン150 mg を朝に単回経口投与した1時間後に、ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg の単回経口投与、朝の投与の12時間後にラニチジン150 mg の単回経口投与
- 処置 D：エソメプラゾール40 mg の1日1回5日間（-4～1日目）反復経口投与、1日目にポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg の単回経口投与
- 処置 E：メトクロプラミド15 mg を1日4回2日間（-1～1日目、食前又は就寝時）反復経口投与、1日目の朝にポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg の単回経口投与

結果：健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg と胃内 pH 又は消化管運動に影響を与える薬剤と併用した際の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の比較を[表 2.7.1-19]に示す。ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）と胃内 pH 又は消化管運動に影響を与える薬剤と併用した各処置をポサコナゾール新

Confidential

錠剤 D（緑色）単独投与と比較すると、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間は、消化管運動に影響を与える薬剤（メトクロプラミド）との併用を除き、生物学的同等性の判定基準（0.80, 1.25）の範囲内にあった。消化管運動に影響を与える薬剤との併用では C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間の下限値が0.80を下回ったが、治験実施計画書で規定した、0.5～2.0の範囲内にあり、臨床的に意味はないと考えられた。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.13: P07764]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

表 2.7.1-19　非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg と胃内 pH 又は消化管運動に影響を与える薬剤と併用した際の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の比較（P07764 試験）

薬物動態パラメータ†	処置 B／処置 A n=21/20		処置 C／処置 A n=20/20		処置 D／処置 A n= 20/20		処置 E／処置 A n= 20/20	
	GMR	90% CI	GMR	90% CI	GMR	90% CI	GMR	90% CI
$AUC_{0\text{-last}}$	1.04	(0.90,1.20)	0.97	(0.84,1.12)	1.02	(0.88,1.17)	0.93	(0.80,1.07)
C_{max}	1.06	(0.90,1.26)	1.04	(0.88,1.23)	1.05	(0.89,1.24)	0.86	(0.73,1.02)

CI：信頼区間、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比
処置 A：ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg の単回経口投与
処置 B：ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg の単回経口投与と Mylanta 登録商標20 mL 単回経口投与の併用
処置 C：ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg の単回経口投与とラニチジン150 mg 単回経口投与（2回）の併用
処置 D：ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg の単回経口投与とエソメプラゾール40 mg の1日1回5日間反復経口投与の併用
処置 E：ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg の単回経口投与とメトクロプラミド15 mg の1日4回2日間反復経口投与の併用
† 自然対数変換値に対する混合効果モデルから得られた最小二乗平均及び信頼区間を逆変換

Data source: [資料5.3.3.4.13: P07764]

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　ポサコナゾールの溶出性

日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験（P101試験）を含む、第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験で評価したすべての新錠剤は腸溶錠であった。本邦の市販予定製剤の新錠剤 D（黄色）は、P101試験で使用された製剤及び海外での市販製剤と同一である。また、溶出試験の結果から、非日本人の後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験で使用された新錠剤 D（緑色）と新錠剤 D（黄色）は類似していることが示された[2.7.1.1.3 項]。

2.7.1.3.2　全試験を通しての *in vivo* バイオアベイラビリティの要約

2.7.1.3.2.1　絶対的バイオアベイラビリティ

非日本人健康被験者でのポサコナゾール新錠剤 D（黄色、市販予定製剤）300 mg 投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、51%であった（P07783試験）。また、日本人健康被験者（P067試験）及び中国人健康被験者（P111試験）を対象とした第Ⅰ相試験の結果から推定した絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ60%及び42.2%であった。第Ⅰ相試験7試験、後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験2試験及び第Ⅲ相試験1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

C Confidential

リティは62.8%であり、第 I 相試験（P07783試験）での推定値と同様であった[2.7.2.3.2.1 項] [資料5.3.3.5.1: 050M69]。

2.7.1.3.2.2　　相対的バイオアベイラビリティ

[2.7.1.1 項]で述べたとおり、ポサコナゾールの製剤開発は大きく2段階で進めた。海外ではポサコナゾールの経口懸濁液が最初に承認され、その後固形錠剤及び静注製剤を開発した。そのため、新錠剤及び静注用溶液の開発では、これら製剤の曝露量を経口懸濁液と比較することにより評価した。

本項では、新錠剤と経口懸濁液、又は新錠剤間の比較について述べ、経口懸濁液以前の製剤（旧錠剤、旧カプセル、新カプセル及び経口懸濁液）間の比較については述べない。

P04975試験及び P07691試験で、ポサコナゾールの新錠剤と経口懸濁液間あるいは新錠剤間の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

2.7.1.3.2.2.1　　新錠剤と経口懸濁液の相対的バイオアベイラビリティ

単回経口投与時の新錠剤と経口懸濁液の相対的バイオアベイラビリティを P07691試験［新錠剤 C 又は D（黄色）を空腹時に単回経口投与と経口懸濁液を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティの比較］及び P04975試験（新錠剤 A 及び B 並びに経口懸濁液を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティの比較）で検討した。

P07691試験で、本邦での市販予定製剤の新錠剤 D（黄色）と海外にて最初に製造販売の承認を得た経口懸濁液での曝露量を比較した。主要な評価パラメータである C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の経口懸濁液（高脂肪食摂取後投与）に対する新錠剤 D（黄色）（空腹時投与）［新錠剤 D（黄色）／経口懸濁液］の幾何平均比を[表 2.7.1-17]に示す。AUC 及び C_{max} は、新錠剤 D（黄色）を空腹時投与した時と経口懸濁液を高脂肪食摂取後投与した時で同程度であった。新錠剤 D（黄色）の空腹時投与と経口懸濁液の高脂肪食摂取後投与の曝露量が生物学的に同等であることを確認するためにデザインされた試験ではなかったが、AUC 及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準である0.80～1.25の範囲に収まっていた。

P04975試験で、新錠剤 A 及び B を空腹時に投与した際の AUC は、経口懸濁液を空腹時に投与した際の約4倍であった。新錠剤 A 及び B については、空腹時投与と高脂肪食摂取後投与との間に曝露量の差はなく、経口固形製剤の開発継続が支持された。P04975試験での比較の結果を[表 2.7.1-13]、[表 2.7.1-14]及び[表 2.7.1-15]に示す。

両試験とも、新錠剤を空腹時投与した際の曝露量は、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。主要な薬物動態パラメータを[表 2.7.1-20]に示す。

C Confidential

表 2.7.1-20　　相対的バイオアベイラビリティ試験でポサコナゾール 100 mg を新錠剤として空腹時、経口懸濁液として空腹時又は高脂肪食摂取後に投与した際の薬物動態パラメータの要約

試験番号	製剤（用法）	n	C_{max} (ng/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
P04975	新錠剤 A（空腹時）	16	385 (28)	5.00 (3.00 - 6.00)	11400 (26)	11700 (26)	26.1 (28)
	新錠剤 B（空腹時）	16	358 (23)	5.00 (2.00 - 8.00)	11000 (22)	11300 (22)	25.0 (25)
	経口懸濁液（空腹時）	16	84.0 (62)	4.00 (2.00 - 8.00)	2970 (50)	3420 (44)‡	29.2 (31)‡
	経口懸濁液（高脂肪食摂取後）	15	243 (18)	6.00 (5.00 - 12.00)	8470 (25)	8750 (24)	25.1 (35)
P07691	新錠剤 C（空腹時）	23	329 (33)	4.00 (2.00 - 6.00)	9200 (31)	9630 (31)	26.6 (24)
	新錠剤 D（黄色）（空腹時）	22	288 (40)	5.00 (3.00 - 12.00)	8330 (34)	8790 (33)	27.0 (27)
	経口懸濁液（高脂肪食摂取後）	23	249 (25)	5.00 (4.00 - 12.00)	8020 (32)	8480 (31)	26.2 (26)

算術平均（%CV）
CV：変動係数
† 中央値（範囲）
‡ n=15

Data source: [資料5.3.1.2.3: P04975] [資料5.3.1.2.4: P07691]

2.7.1.3.2.2.2　　新錠剤間の相対的バイオアベイラビリティ

非日本人健康被験者で新錠剤のバイオアベイラビリティを直接比較した2試験（P04975試験及びP07691試験）、並びに健康被験者に新錠剤を単回経口投与した試験（P05637、P07764及び P07783試験）の薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び $t_{1/2}$）を[表 2.7.1-21]に示す。

Confidential

表 2.7.1-21　　非日本人健康被験者に新錠剤を単回経口投与した際の薬物動態パラメータの比較

試験、製剤及び用量	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)		$t_{1/2}$ (hr)	
P04975						
	空腹時	食後	空腹時	食後	空腹時	食後
新錠剤 A 100 mg†	385 (28)	327 (23)	11700 (26)	11900 (23)	26.1 (28)	23.7 (21)
新錠剤 B 100 mg†	358 (23)	348 (32)	11300 (22)	12400 (25)	25.0 (25)	25.3 (24)
P05637						
新錠剤 C 200 mg‡	778 (29)		24000 (23)		25.1 (20)	
新錠剤 C 400 mg§	1290 (29)		46600 (35)‖		26.1 (22)‖	
P07691						
新錠剤 C 100 mg¶	329 (33)		9630 (31)		26.6 (24)	
新錠剤 D（黄色）100 mg#	288 (40)		8790 (33)		27.0 (27)	
P07783						
新錠剤 D（黄色）300 mg††	614 (38)		23600 (48)		28.1 (26)	
P07764						
新錠剤 D（緑色）400 mg‡‡	1090 (43)		42400 (49)		27.3 (37)	

算術平均（%CV）
CV：変動係数
† 空腹時：n=16、食後：n=15
‡ n=10
§ n=9
‖ n=8
¶ n=23
# n=22
†† n=13
‡‡ n=20

Data source: [資料5.3.1.2.3: P04975] [資料5.3.3.1.7: P05637] [資料5.3.1.2.4: P07691] [資料5.3.1.1.1: P07783] [資料5.3.3.4.13: P07764]

市販予定製剤の新錠剤D（黄色）と新錠剤Cの比較について、主要な評価パラメータであるC_{max}、AUC_{0-last}及び$AUC_{0-\infty}$の新錠剤Cに対する新錠剤D（黄色）［新錠剤D（黄色）／新錠剤C］の幾何平均比及びその90%信頼区間を[表 2.7.1-16]に示す。P07691試験では、AUC及びC_{max}は、新錠剤D（黄色）の方が新錠剤Cよりもわずかに低かった。しかし、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均比の90%信頼区間は0.80～1.25の範囲であったため、この差は臨床的に意味がないと考えられる。また、AUC_{0-last}及びC_{max}の幾何平均比の90%信頼区間の下限は0.799及び0.748であり、0.80をわずかに下回っていたが、臨床的に意味がないと考えられた。

健康被験者での単回投与後の結果を比較した結果、新錠剤 D（黄色）投与後の曝露量は、新錠剤A、B、C及びD（緑色）と類似しており、臨床的に意味のある違いはなかった。さらに、新錠剤 D（黄色）を空腹時に投与した際の曝露量は、経口懸濁液を高脂肪食摂取後に投与した際と類似していた。また、市販予定製剤である新錠剤 D（黄色）及び新錠剤 D（緑色）を含む新錠剤間の溶出プロファイルは類似していた[2.7.1.1.3 項]。

2.7.1.3.2.2.3　　静注用溶液の相対的バイオアベイラビリティ

臨床試験で使用された静注用溶液は市販予定製剤であり、市販される製剤と同じ成分である。

C Confidential

よって、薬物動態の比較の対象となる他の静注用製剤はない。

2.7.1.3.2.3　　食事の影響及び薬物相互作用

2.7.1.3.2.3.1　　食事の影響

2.7.1.3.2.3.1.1　　経口懸濁液

市販予定製剤［新錠剤 D（黄色）］及び経口懸濁液を使用して食事の影響を評価した試験の結果を、食事の内容及び製剤ごとに[表 2.7.1-22]に示す。ポサコナゾール経口懸濁液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。ポサコナゾール経口懸濁液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。

表 2.7.1-22　　ポサコナゾールを空腹時又は食後に単回経口投与した際の製剤及び食事条件ごとの薬物動態パラメータの要約

試験番号	食事条件	用量	C_{max} (ng/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)
経口懸濁液					
[redacted]-099	空腹時‡	200 mg	132 (50)	3.50 (1.50 - 36.00)	4180 (31)§
P02812	空腹時‖	400 mg	121 (75)	4.00 (2.00 - 12.00)	5260 (48)¶
P02812	栄養補助剤‖,#	400 mg	355 (43)	5.00 (4.00 - 8.00)	11300 (40)¶
[redacted]-099	無脂肪食‡	200 mg	378 (43)	4.00 (3.00 - 5.00)	10800 (35)§
[redacted]-099	高脂肪食‡	200 mg	512 (34)	5.00 (4.00 - 5.00)	15100 (26)§
新錠剤 D（黄色、市販予定製剤）					
P112	空腹時††	300 mg	935 (34)	5.00 (3.00 - 8.00)	26200 (28)‡‡
P112	高脂肪食§§	300 mg	1060 (25)	6.00 (5.00 - 24.00)	38400 (18)‡‡

算術平均（%CV）
CV：変動係数
† 中央値（範囲）
‡ n=20
§ n=15
‖ n=23
Boost Plus 登録商標
¶ n=10
†† n=14
‡‡ $AUC_{0\text{-}last}$
§§ n=16

Data source: [資料5.3.1.2.2: [redacted]_099] [資料5.3.1.1.2: P02812] [資料5.3.1.1.3: P112]

Confidential

2.7.1.3.2.3.1.2　　市販予定製剤［新錠剤 D（黄色）］

市販予定製剤［新錠剤 D（黄色）］投与後のポサコナゾールの薬物動態への食事の影響を P112 試験で評価した[表 2.7.1-18]。P112試験の結果から、第Ⅲ相試験（P101試験）では新錠剤 D（黄色）を食事の制限なく投与する用法を設定した。ポサコナゾール新錠剤 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。

2.7.1.3.2.3.2　　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

ポサコナゾールは弱塩基性化合物であるため、溶解度は胃内 pH によって大きく異なる。したがって、ポサコナゾールと胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤と併用した際の薬物相互作用について健康被験者で評価した。

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に、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[2.7.1.2.3.5 項]。新錠剤は、pH 制御放出製剤であり、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[2.3.P.2 項-ポサコナゾール錠剤]、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、ポサコナゾールを新錠剤として投与した際に、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曝露量に影響しない。よって、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。

2.7.1.4　　結論

- ポサコナゾールは BCS クラスⅡ（低溶解性／高膜透過性）の化合物である。
- ポサコナゾールの健康被験者を対象とした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%であり、第Ⅰ相、後期第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。
- 市販予定製剤である新錠剤 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。
- 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倍である。したがって、新錠剤には、経口懸濁液のような食後投与という制約がない。
- ポサコナゾールを新錠剤 D（緑色）として投与した際に、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曝露量に影響しない。

C Confidential

2.7.1.5　付録

付録 2.7.1-1　生物薬剤学試験の要約

治験実施計画書番号	薬物動態及び薬力学に関する試験の目的	試験デザイン ［対象被験者］	ポサコナゾールの 用法・用量及び投与期間	組入例数（例） ［年齢の範囲（歳）］
[redacted]-099	薬物動態（旧錠剤及び旧カプセルの相対的 BA、食事の影響）	非盲検、無作為化、4期クロスオーバー ［非日本人健康被験者］	旧錠剤及び旧カプセル200 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与	24 ［18 - 60］
[redacted]-099	薬物動態（経口懸濁液及び旧錠剤の相対的 BA、食事の影響）	非盲検、無作為化、4期クロスオーバー ［非日本人健康被験者］	経口懸濁液200 mg を空腹時並びに高脂肪食及び無脂肪食摂取後に単回経口投与 旧錠剤200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与	20 ［22 - 45］
P02812	薬物動態（栄養補助剤の影響）、薬力学（QTc）	非盲検、無作為化、2期クロスオーバー（単回投与時のみ） ［非日本人健康被験者］	経口懸濁液400 mg を空腹時又は栄養補助剤摂取後に1日目及び15日目に単回経口投与 経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回8日間（18～25日目、ただし25日目は朝投与のみ）反復経口投与	24 ［24 - 53］
P04975	薬物動態（2種類の新錠剤、新カプセル及び経口懸濁液の相対的 BA、食事の影響）	非盲検、部分無作為化、2パート、4期クロスオーバー ［非日本人健康被験者］	経口懸濁液、新錠剤 A、新錠剤 B 及び新カプセル100 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与	16 ［19 - 45］
P07691	薬物動態（2種類の新錠剤及び経口懸濁液の相対的 BA）	非盲検、無作為化、3期クロスオーバー、6投与順序 ［非日本人健康被験者］	新錠剤 C 及び新錠剤 D（黄色）100 mg を空腹時、経口懸濁液100 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与	24 ［23 - 59］
P07783	薬物動態［新錠剤 D（黄色）の絶対的 BA、反復経口投与］	パート1：非盲検、無作為化、2期クロスオーバー パート2：非盲検、1期 ［非日本人健康被験者］	パート1：新錠剤 D（黄色）300 mg を空腹時に単回経口投与 静注用溶液300 mg を空腹時に30分かけて単回末梢静脈内投与 パート2：新錠剤 D（黄色）300 mg を空腹時に1日1回8日間［1日目は1日2回（初回は空腹時、2回目は食後）］反復経口投与	パート1：13 ［20 - 61］ パート2：12 ［19 - 55］
P112	薬物動態［新錠剤 D（黄色）の食事の影響］	非盲検、無作為化、2期クロスオーバー ［非日本人健康被験者］	新錠剤 D（黄色）300 mg を空腹時及び高脂肪食摂取後に単回経口投与	18 ［19 - 65］

新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液は市販予定製剤
BA：バイオアベイラビリティ、QTc：補正した QT 間隔

Confidential

付録 2.7.1-2　　生物薬剤学試験の薬物動態パラメータの要約

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max} 比	AUC 比	試験条件／対照条件
[redacted]-099 [資料5.3.1.2.1: [redacted]_099]	薬物動態（旧錠剤及び旧カプセルの相対的 BA、食事の影響）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、4期クロスオーバー	旧錠剤 POS 200 mg SD PO（空腹）	POS	1	21	85.4 (38)	4.00 (1.50-8.00)	3580 (35)	29.0 (29)	62.8 (36)	1.18 (0.97-1.42)	0 997 (0.87-1.15)	空腹時：旧カプセル／旧錠剤
			旧錠剤 POS 200 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	21	432 (28)	5.00 (4.00-12.00)	12500 (38)	25.5 (30)	18.6 (42)	5.14 (4.25-6.21)	3.43 (2.99-3.95)	旧錠剤：高脂肪食／空腹
			旧カプセル POS 200 mg SD PO（空腹）	POS	1	21	102 (39)	3.00 (2.00-8.00)	3590 (37)	28.7 (26)	63.0 (35)	1.22 (1.01-1.47)	1.15 (1.00-1.32)	食後：旧カプセル／旧錠剤
			旧カプセル POS 200 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	21	531 (32)	5.00 (4.00-8.00)	14300 (38)	26.1 (29)	16.2 (41)	5.31 (4.39-6.42)	3.96 (3.44-4.55)	旧カプセル：高脂肪食／空腹
[redacted]-099 [資料5.3.1.2.2: [redacted]_099]	薬物動態（経口懸濁液及び旧錠剤の相対的 BA、食事の影響）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、4期クロスオーバー	経口懸濁液 POS 200 mg SD PO（空腹）	POS	1	20	132 (50)	3.50 (1.50-36.00)	4180 (31)[a]	23.5 (25)[a]	51.5 (25)[a]	-	-	-
			経口懸濁液 POS 200 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	20	512 (34)	5.00 (4.00-5.00)	15100 (26)[a]	23.0 (19)[a]	14.1 (24)[a]	4.17 (3.52-4.93)	3.92 (3.43-4.48)†	高脂肪食／空腹
			経口懸濁液 POS 200 mg SD PO（無脂肪食）	POS	1	20	378 (43)	4.00 (3.00-5.00)	10800 (35)[a]	22.2 (18)[a]	21.0 (39)[a]	2.96 (2.50-3.50)	2.64 (2.31-3.02)†	無脂肪食／空腹
			旧錠剤 POS 200 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	20	413 (33)	5.00 (3.00-12.00)	10300 (39)[a]	21.1 (15)[a]	21.7 (30)[a]	1.23 (1.04-1.46)	1.37 (1.19-1.56)†	経口懸濁液／旧錠剤
P02812 [資料5.3.1.1.2: P02812]	薬物動態（栄養補助剤の影響）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、2期クロスオーバー	経口懸濁液 POS 400 mg SD PO（空腹）	POS	1	23	121 (75)	4.00 (2.00-12.00)	5260 (48)[b]	27.3 (26)[b]	91.2 (40)[b]	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg SD PO（栄養補助剤）	POS	1	23	355 (43)	5.00 (4.00-8.00)	11300 (40)[b]	26.0 (19)[b]	42.6 (56)[b]	3.35 (2.74-4.10)	2.63 (2.26-3.07)†	栄養補助剤／空腹時
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO（高脂肪食）	POS	8	23	3210 (33)	5.00 (1.00-8.00)	31800 (33)	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.1-2　　生物薬剤学試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max} 比	AUC 比	試験条件／対照条件
P04975 [資料5.3.1.2.3: P04975]	薬物動態（2種類の新錠剤、新カプセル及び経口懸濁液の相対的 BA、食事の影響）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、部分無作為化、2パート、4期クロスオーバー	経口懸濁液 POS 100 mg SD PO（空腹）	POS	1	16	84.0 (62)	4.00 (2.00-8.00)	3420 (44)[a]	29.2 (31)[a]	34.0 (38)[a]	-	-	-
			経口懸濁液 POS 100 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	15	243 (18)	6.00 (5.00-12.00)	8750 (24)	25.1 (35)	12.1 (26)	3.34 (2.58-4.32)	2.79 (2.35-3.32)	高脂肪食／空腹
			新錠剤 A POS 100 mg SD PO（空腹）	POS	1	16	385 (28)	5.00 (3.00-6.00)	11700 (26)	26.1 (28)	9.16 (29)	5.21 (3.92-6.93)	3.74 (3.05-4.57)	空腹時：新錠剤 A／経口懸濁液
			新錠剤 A POS 100 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	15	327 (23)	8.00 (3.00-24.00)	11900 (23)	23.7 (21)	8.97 (32)	1.33 (1.11-1.59)	1.36 (1.17-1.58)	食後：新錠剤 A／経口懸濁液
												0.85 (0.75-0.96)	1.02 (0.92-1.13)	高脂肪食／空腹
			新錠剤 B POS 100 mg SD PO（空腹）	POS	1	16	358 (23)	5.00 (2.00-8.00)	11300 (22)	25.0 (25)	9.25 (22)	4.90 (3.68-6.52)	3.66 (2.98-4.48)	空腹時：新錠剤 B／経口懸濁液
			新錠剤 B POS 100 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	15	348 (32)	6.00 (3.00-24.00)	12400 (25)	25.3 (24)	8.64 (32)	1.38 (1.15-1.66)	1.42 (1.22-1.64)	食後：新錠剤 B／経口懸濁液
												0.94 (0.83-1.07)	1.08 (0.98-1.19)	高脂肪食／空腹
			新カプセル POS 100 mg SD PO（空腹）	POS	1	16	335 (27)	5.00 (4.00-8.00)	11000 (25)	25.1 (27)	9.67 (26)	4.52 (3.13-6.53)	3.54 (2.68-4.66)	空腹時：新カプセル／経口懸濁液
			新カプセル POS 100 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	15	330 (34)	8.00 (5.00-24.00)	12300 (28)	23.1 (21)	8.85 (34)	1.30 (0.96-1.76)	1.40 (1.09-1.78)	食後：新カプセル／経口懸濁液
												0.96 (0.83-1.11)	1.10 (0.99-1.23)	高脂肪食／空腹
P07691 [資料5.3.1.2.4: P07691]	薬物動態（2種類の新錠剤及び経口懸濁液の相対的 BA）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、3期クロスオーバー、6投与順序	新錠剤 C POS 100 mg SD PO（空腹）	POS	1	23	329 (33)	4.00 (2.00-6.00)	9630 (31)	26.6 (24)	11.5 (35)	-	-	-
			新錠剤 D（黄色） POS 100 mg SD PO（空腹）	POS	1	22	288 (40)	5.00 (3.00-12.00)	8790 (33)	27.0 (27)	12.7 (37)	0.856 (0.748-0.980)	0.894 (0.821-0.975)	新錠剤 D（黄色）／新錠剤 C
			経口懸濁液 POS 100 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	23	249 (25)	5.00 (4.00-12.00)	8480 (31)	26.2 (26)	12.9 (31)	1.10 (0.970-1.24)	1.02 (0.933-1.11)	新錠剤 D（黄色）／経口懸濁液

Confidential

付録 2.7.1-2　　生物薬剤学試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max} 比	AUC 比	試験条件／対照条件
P07783 [資料5.3.1.1.1: P07783]	薬物動態[新錠剤 D（黄色）の絶対的 BA]	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、2期クロスオーバー（パート1）、及び非盲検、1期（パート2）	新錠剤 D（黄色） POS 300 mg SD PO（空腹）	POS	1	13	614 (38)	5.00 (2.98-6.00)	23600 (48)	28.1 (26)	15.4 (46)	-	-	-
			静注用溶液 POS 300 mg SD IV（空腹）	POS	1	13	4260 (19)	0.50 (0.25-0.50)	44400 (32)	28.8 (28)	7.61 (41)	0.137 (0.112-0.168)	0.511 (0.427-0.612)	新錠剤 D（黄色）／静注用溶液
P112 [資料5.3.1.1.3: P112]	薬物動態[新錠剤 D（黄色）の食事の影響]	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、2期クロスオーバー	新錠剤 D（黄色） POS 300 mg SD PO（空腹）	POS	1	14	935 (34)	5.00 (3.00-8.00)	26200 (28)†	-	-	-	-	-
			新錠剤 D（黄色） POS 300 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	16	1060 (25)	6.00 (5.00-24.00)	38400 (18)†	-	-	1.16 (0.959-1.41)	1.51 (1.33-1.72)†	高脂肪食／空腹

T_{max} は中央値（範囲）、それ以外の各薬物動態パラメータは算術平均（%CV）、比は幾何平均比（90%信頼区間）を示す。
CL/F：静脈内投与では CL、AUC：単回投与では $AUC_{0-\infty}$、1日2回投与では $AUC_{0-12\ hr}$
新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液は市販予定製剤
BA：バイオアベイラビリティ、BID：1日2回、IV：静脈内投与、PO：経口投与、POS：ポサコナゾール、SD：単回投与
[a]　n=15
[b]　n=10
†　AUC_{0-last}

Confidential

付録 2.7.1-3　　臨床試験に使用した製剤一覧（旧製剤）

剤形	含量	処方番号	試験番号
旧錠剤	50 mg	[redacted]	[redacted]-098 (RSD) [redacted]-089 (RMD)
	100 mg	[redacted]	[redacted]-098 (RSD) [redacted]-089 (RMD) [redacted]-099 (RBA/FE) [redacted]-099 (RBA/FE) C[redacted]-120 (DI) C[redacted]-173 (DI) [redacted]-207 (DI) C[redacted]-201 (DI) C[redacted]-247 (DI, Pt†) C[redacted]-190 (DI. Pt‡) [redacted]-016 (DI)
旧カプセル剤	100 mg	[redacted]	[redacted]-099 (RBA/FE)
	100 mg		C/I97-280 (P2; Cocci)
新カプセル剤	100 mg	[redacted]	P04975 (RBA, FE)
経口懸濁液	40 mg/mL	[redacted]	[redacted]-099 (RBA/FE) [redacted]-195 (HD) P01940 (RD) C/I[redacted]-421 (P1b; Pt) P01893 (P2; rIFI/FN) P00041 (P3; rIFI) C/I98-316 (P3b; Proph) JPC-[redacted]-361-12 (J, RSD, FE)
	40 mg/mL	[redacted] （海外市販製剤）	P02812 (FE) P02489 (DI) P02862 (DI) P02810 (A/G) P02811 (E) I-P05011 (J, RMD) I-P05014 (J, RSD) P04547 (Lung) P05270 (Skin) P03742 (HD) P04490 (DI) P04931 (DI) P05359 (DI) P04975 (RBA, FE) P07691 (RBA) P01893 (P2; rIFI/FN) P00041 (P3; rIFI) C/I98-316 (P3; Proph) P01899 (P3; Proph) P02095 (P3b; Tx Use) P05520 (P1b/P3, Pt)
^{14}C-懸濁液	40 mg/mL (75 μCi)	[redacted]	C[redacted]-104 (AME)
^{14}C-懸濁液	40 mg/mL (81.7 μCi)	[redacted]	P02418 (AME)

Confidential

付録 2.7.1-3　　臨床試験に使用した製剤一覧（旧製剤）（続き）

A/G=年齢及び性別、AME=吸収、代謝、消失、Cocci=コクシジオイデス症、DI=薬物相互作用、E=人種、FE=食事の影響、FN=発熱性好中球減少症、HD=肝機能障害、HIV=ヒト免疫不全ウイルス、J=日本人、P1b=後期第Ⅰ相、P2=第Ⅱ相、P3=第Ⅲ相、P3b=後期第Ⅲ相、Proph=予防、Pt.=患者、RBA=相対的バイオアベイラビリティ試験、RD=腎機能障害、rIFI=難治性侵襲性真菌感染症、RMD=用量漸増反復投与、RSD=用量漸増単回投与、Tx=治療。
† 心臓移植患者
‡ HIV 患者
注： 別途記載のない限り、試験は第 I 相試験である

Data source: [資料5.3.3.1.5: I[redacted]_098] [資料5.3.3.1.6: I[redacted]_089] [資料5 3 1 2 1: I[redacted]_099] [資料5.3.1.2.2: I[redacted]_099] [資料5.3.3.4.12: C[redacted]_120] [資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173] [資料5.3.3.4.3: I[redacted]_207] [資料5.3.3.4.4: C[redacted]_201] [資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247] [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190] [資料5.3.3.4.1: I[redacted]_016] [資料5.3.5.2.3: CI97_280] [資料5.3.1.2.3: P04975] [資料5.3.3.3.5: I[redacted]_195] [資料5 3 3 3.4: P01940] [資料5.3.3.2.1: C[redacted]_421] [資料5.3.5.1.4: P01893] [資料5.3.5.2.1: P00041] [資料5.3.5.1.2: CI98_316] [資料5.3.3.1.1: JPC_[redacted]_361_12] [資料5.3.1.1.2: P02812] [資料5.3.3.4.10: P02489] [資料5.3.3.4.6: P02862] [資料5.3.3.3.1: P02810] [資料5.3.3.3.2: P02811] [資料5.3.3.1.2: I_P05011] [資料5.3.3.1.3: I_P05014] [資料5.3.3.1.10: P04547] [資料5.3.3.1.11: P05270] [資料5.3.3.3.6: P03742] [資料5.3.3.4.8: P04490] [資料5.3.3.4.11: P04931] [資料5.3.3.4.9: P05359] [資料5.3.1.2.3: P04975] [資料5.3.1.2.4: P07691] [資料5.3.5.1.1: P01899] [資料5.3.5.2.4: P02095] [資料5.3.3.2.3: P05520] [資料5.3.3.1.12: C[redacted]_104] [資料5.3.3.1.13: P02418]

Confidential

付録 2.7.1-4　　旧錠剤の製剤処方

成分	配合目的	1錠中の分量（mg）	
		処方番号[redacted]	処方番号[redacted]
ポサコナゾール	有効成分	50	100
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	－	－
錠剤質量		[redacted]	[redacted]

付録 2.7.1-5　　旧カプセル剤の製剤処方

成分	配合目的	1カプセル中の分量（mg）	
		処方番号[redacted]（開発カプセル）	処方番号[redacted]（最適化カプセル）
ポサコナゾール	有効成分	100	100
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	－	－
充てん質量（[redacted]色[redacted]の[redacted]カプセル[redacted]号）		[redacted]	－
充てん質量（[redacted]色[redacted]の[redacted]カプセル[redacted]号）		－	[redacted]

付録 2.7.1-6　　経口懸濁液の製剤処方

成分	配合目的	1 mL 当たりの分量（mg）	
		処方番号[redacted]（オリジナル処方）pH[redacted]	処方番号[redacted]（海外市販製剤）pH[redacted]
ポサコナゾール	有効成分	40.0	40.0
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	適量（[redacted] mL）	適量（[redacted] mL）

C Confidential

付録 2.7.1-7　　種々の製剤の検討に用いた溶出試験方法の概略

製剤	条件
旧錠剤	パドル法（　回転）、900 mL の　%　／　mol/L　、37.0 ± 0.5°C、紫外可視吸光度測定法（　nm）、　分間の Q 値　%
旧カプセル剤	回転バスケット法（　回転）、900 mL の　%　／水、37.0 ± 0.5°C、紫外可視吸光度測定法（　nm）、　分間の Q 値　%
経口懸濁液	パドル法（　回転：　%～　%　、　回転：　%　）、37.0 ± 0.5°C、紫外可視吸光度測定法（　nm）、　分間の Q 値　%

付録 2.7.1-8　　相対的バイオアベイラビリティ試験で用いた製剤の平均溶出率（%）

試験番号	処方番号（ロット番号）	剤形	試験数	平均溶出率（最小～最大）			
				15分	30分	45分	60分
-099	（　）	100 mg（旧錠剤）		（～）	（～）	（～）	（～）
	（　）	100 mg（旧カプセル剤）		（～）	（～）	（～）	（～）
				5分	10分	15分	30分
-099	（　）	40 mg/mL（経口懸濁液）		（～）	（～）	（～）	（～）
				15分	30分	45分	60分
	（　）	100 mg（旧錠剤）		（～）	（～）	（～）	（～）

付録 2.7.1-9　　経口懸濁液のオリジナル処方（処方番号　、pH　）及び海外市販製剤（処方番号　、pH　）の溶出プロファイルの比較

ロット番号	†（処方番号　、pH　）	†（処方番号　、pH　）	‡（処方番号　、pH　）
試験条件	%　回転		%　回転
試験時間	平均溶出率（%）		
5分			
10分			
15分			
30分			
45分			試験せず
60分			試験せず

† n =
‡ n =　（分析法バリデーションの併行精度及び室内再現精度の一部として、分析者　名が n =　をそれぞれ試験した）

Confidential

CTD 第 2 部
2.7 臨床概要
2.7.2 臨床薬理試験

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧 4
図一覧 8
付録一覧 9
略号及び用語の定義 10
2.7.2　臨床薬理試験 12
2.7.2.1　背景及び概観 12
2.7.2.1.1　背景 12
2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 14
2.7.2.1.2.1　血漿蛋白結合 14
2.7.2.1.2.2　ポサコナゾールの体内動態に関与する代謝酵素及びトランスポーター 14
2.7.2.1.2.3　ポサコナゾールの阻害及び誘導作用 15
2.7.2.1.3　臨床薬理試験の概観 15
2.7.2.1.3.1　薬物動態 22
2.7.2.1.3.2　内因性要因及び特別集団 25
2.7.2.1.3.3　外因性要因：薬物相互作用 26
2.7.2.1.4　用量設定の根拠 28
2.7.2.1.4.1　海外の経口懸濁液開発時データに基づく曝露－応答解析 28
2.7.2.1.4.2　海外における新錠剤及び静注用溶液の臨床推奨用量 31
2.7.2.1.4.3　日本人患者の臨床推奨用量の根拠 33
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 47
2.7.2.2.1　健康被験者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験 47
2.7.2.2.1.1　日本人健康被験者を対象とした試験 47
2.7.2.2.1.2　非日本人被験者を対象とした新錠剤及び静注用溶液の試験 49
2.7.2.2.1.3　非日本人被験者を対象とした旧錠剤の試験 52
2.7.2.2.1.4　非日本人健康被験者を対象とした組織の薬物動態を評価した試験 53
2.7.2.2.1.5　非日本人健康被験者を対象としたマスバランス試験（C[redacted]-104試験及びP02418試験） 54
2.7.2.2.2　内因性要因を検討した試験 56
2.7.2.2.2.1　性別及び年齢の影響 56
2.7.2.2.2.2　人種の影響 57
2.7.2.2.2.3　腎機能障害の影響 58
2.7.2.2.2.4　肝機能障害の影響 60
2.7.2.2.3　外因性要因を検討した試験 61
2.7.2.2.3.1　非日本人健康被験者を対象とした CYP 基質との薬物相互作用試験

Confidential

（I[redacted]-016試験）.....62
2.7.2.2.3.2　非日本人健康被験者を対象としたリファブチンとの薬物相互作用試験（I[redacted]-207試験）.....63
2.7.2.2.3.3　非日本人健康被験者を対象としたフェニトインとの薬物相互作用試験（C[redacted]-201試験）.....64
2.7.2.2.3.4　非日本人心臓移植患者を対象としたシクロスポリンとの薬物相互作用試験（C[redacted]-247試験）.....65
2.7.2.2.3.5　非日本人健康被験者を対象としたタクロリムスとの薬物相互作用試験（P02862試験）.....66
2.7.2.2.3.6　非日本人 HIV 感染患者を対象とした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試験（C[redacted]-190試験）.....67
2.7.2.2.3.7　非日本人健康被験者を対象としたミダゾラム、シロリムス、アタザナビル／リトナビル及びエファビレンツとの薬物相互作用試験（P04490試験）.....68
2.7.2.2.3.8　非日本人健康被験者を対象としたミダゾラム又はシンバスタチンとの薬物相互作用試験（P05359試験）.....74
2.7.2.2.3.9　非日本人健康被験者を対象とした glipizide との薬物相互作用試験（P02489試験）.....77
2.7.2.2.3.10　非日本人健康被験者を対象としたカスポファンギン及びミカファンギンとの薬物相互作用試験（P04931試験）.....78
2.7.2.2.4　患者を対象とした薬物動態試験.....79
2.7.2.2.4.1　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治療とボリコナゾール治療の安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相非盲検試験（P101試験）.....79
2.7.2.2.4.2　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が確認又は予測される患者並びに同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の治療又は予防患者）を対象としたポサコナゾール新錠剤予防投与の後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）.....80
2.7.2.2.4.3　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が確認又は予測される患者並びに同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の治療又は予防患者）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後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）.....82
2.7.2.2.4.4　侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者を対象とした反復経口投与試験（P117試験）.....83
2.7.2.2.5　複数試験の統合解析の要約.....84
2.7.2.2.5.1　統合解析.....84

C Confidential

2.7.2.2.5.2　母集団薬物動態解析 84
2.7.2.2.5.3　曝露－応答関係 86
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 87
2.7.2.3.1　ポサコナゾールの薬物動態特性 88
2.7.2.3.2　ヒトの ADME プロファイル 93
2.7.2.3.2.1　吸収 93
2.7.2.3.2.2　分布 96
2.7.2.3.2.3　代謝 97
2.7.2.3.2.4　排泄 99
2.7.2.3.3　内因性要因 100
2.7.2.3.3.1　性別 100
2.7.2.3.3.2　年齢 100
2.7.2.3.3.3　体重 101
2.7.2.3.3.4　人種 103
2.7.2.3.3.5　病態 104
2.7.2.3.4　ポサコナゾールの薬物相互作用（外因性要因） 109
2.7.2.3.4.1　併用薬がポサコナゾールに及ぼす影響 110
2.7.2.3.4.2　ポサコナゾールが併用薬に及ぼす影響 112
2.7.2.3.5　薬力学 116
2.7.2.3.5.1　QTc 間隔 116
2.7.2.4　特別な試験 116
2.7.2.5　結論 117
2.7.2.6　付録 119

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.2-1　海外で承認された製剤、適応症及び用法・用量のまとめ.....13
表 2.7.2-2　臨床薬理試験及び薬物動態評価を含む後期臨床試験の一覧.....17
表 2.7.2-3　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.....24
表 2.7.2-4　*In vitro* 試験データに基づく臨床における薬物相互作用の可能性の評価.....27
表 2.7.2-5　主要な治療及び予防試験でのポサコナゾール投与時の有効性に関する曝露量（C_{avg}）の四分位値による要約.....29
表 2.7.2-6　主要な予防試験でのポサコナゾール投与時の安全性（副作用発現割合）に関する曝露量（C_{avg}）の四分位値による要約（C/I98-316及び P01899試験）.....30
表 2.7.2-7　日本人治療患者にポサコナゾールを予定臨床推奨用法・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} の分布（28日目）.....35
表 2.7.2-8　体重及び年齢を揃えた日本人治療患者及び非日本人予防患者にポサコナゾールを予定臨床推奨用法・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（28日目）.....37
表 2.7.2-9　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予定臨床推奨用法・用量で28日間経口投与又は8日間静脈内投与した際のシミュレーションで得られた薬物動態パラメータの要約.....46
表 2.7.2-10　日本人予防患者、非日本人予防患者及び日本人治療患者にポサコナゾールを予定臨床推奨用法・用量で28日間経口投与（空腹時）した際のシミュレーションで得られた C_{avg} 及び C_{min} の分布.....46
表 2.7.2-11　非日本人健康若年並びに高齢男性及び女性被験者にポサコナゾール400 mgを高脂肪食摂取後に1日2回反復経口投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の性別及び年齢別の比較（P02810試験）.....57
表 2.7.2-12　白人及びアフリカ系アメリカ人健康被験者にポサコナゾール400 mgを高脂肪食摂取後に1日2回反復経口投与した際の8日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の薬物動態パラメータの比較（P02811試験）.....58
表 2.7.2-13　非日本人軽度、中等度及び重度腎機能障害者並びに正常腎機能者にポサコナゾール400 mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC の比較（P01940試験）.....60
表 2.7.2-14　非日本人軽度、中等度及び重度肝機能障害者並びに正常肝機能者にポサコナゾール400 mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC の比較（P03742試験）.....61
表 2.7.2-15　非日本人健康被験者にポサコナゾール200 mgを高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復投与した際のポサコナゾールが CYP 代謝活性に及ぼす影響

C Confidential

（[redacted]-016試験）.....63
表 2.7.2-16　非日本人健康被験者にポサコナゾール200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与、又はリファブチン300 mg を食後に1日1回7日間反復経口投与後、ポサコナゾール200 mg 及びリファブチン300 mg を高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与した際の10日目のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（[redacted]-207試験）.....64
表 2.7.2-17　非日本人健康被験者にリファブチン300 mg を食後に1日1回7日間反復経口投与後、ポサコナゾール200 mg 及びリファブチン300 mg を高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与した際のリファブチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（[redacted]-207試験）.....64
表 2.7.2-18　非日本人健康被験者にポサコナゾール200 mg を単独、フェニトイン200 mg を単独、又はポサコナゾール200 mg とフェニトイン200 mg を併用で1日1回10日間高脂肪朝食摂取後に反復経口投与した際の1日目及び10日目のポサコナゾール及びフェニトインの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（C[redacted]-201試験）.....65
表 2.7.2-19　非日本人心臓移植患者に高脂肪食摂取後にシクロスポリン1日2回を単独投与又はポサコナゾール200 mg 1日1回と併用投与した際のシクロポリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の比較（C[redacted]-247試験）.....66
表 2.7.2-20　非日本人健康被験者に空腹時にタクロリムス0.05 mg/kg を単独単回経口投与（1日目）又はポサコナゾール400 mg 1日2回8日間反復経口投与と併用（14日目）した際のタクロリムスの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の比較（P02862試験）.....67
表 2.7.2-21　非日本人 HIV 感染患者にジドブジン、ラミブジン及びリトナビル又はインジナビルと併用してポサコナゾール200 mg を1日1回14日間食後反復経口投与した際のポサコナゾール非併用時に対するポサコナゾール併用時のジドブジン、ラミブジン、リトナビル及びインジナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} の比較（C[redacted]-190試験）.....68
表 2.7.2-22　非日本人健康被験者にミダゾラム2 mg を単独単回経口投与、あるいはポサコナゾール200 mg 又は400 mg 1日2回反復経口投与かケトコナゾール400 mg 1日1回反復経口投与を併用した際のミダゾラムの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の比較（P04490試験、パート1）.....70
表 2.7.2-23　非日本人健康被験者にミダゾラム0.4 mg を単独単回静脈内投与、あるいはポサコナゾール200 mg 又は400 mg 1日2回反復経口投与かケトコナゾール400 mg 1日1回反復経口投与を併用した際のミダゾラムの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の比較（P04490試験、パート1）.....71
表 2.7.2-24　非日本人健康被験者にシロリムス2 mg を単独単回経口投与又はポサコナゾール400 mg 1日2回16日間反復経口投与と併用した際のシロリムスの AUC 及び C_{max} の比較（P04490試験、パート2）.....72
表 2.7.2-25　非日本人健康被験者にアタザナビル300 mg 1日1回7日間単独反復経口投与、

C Confidential

並びにリトナビル100 mg 1日1回及び／又はポサコナゾール400 mg 1日2回を併用で7日間反復経口投与した際のアタザナビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の比較（P04490試験、パート3）.....73
表 2.7.2-26　非日本人健康被験者にリトナビル100 mg及びアタザナビル300 mgを併用で1日1回7日間反復経口投与、又はポサコナゾール400 mg 1日2回反復経口投与を加え、3剤併用で7日間反復経口投与した際のリトナビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の比較（P04490試験、パート3）.....73
表 2.7.2-27　非日本人健康被験者にエファビレンツ400 mg 1日1回10日間単独反復経口投与又はポサコナゾール400 mg 1日2回10日間反復経口投与と併用した際のエファビレンツの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の比較（P04490試験、パート4）.....74
表 2.7.2-28　非日本人健康被験者にポサコナゾール400 mg 1日2回10日間単独反復経口投与又はエファビレンツ400 mg 1日1回10日間反復経口投与と併用した際のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\,hr}$ の比較（P04490試験、パート4）.....74
表 2.7.2-29　非日本人健康被験者に空腹時にミダゾラム2 mgを単独単回経口投与又はポサコナゾール（50、100又は200 mg 1日1回13日間反復経口投与）と併用した際のミダゾラムの AUC 及び C_{max} の比較（P05359試験）.....75
表 2.7.2-30　非日本人健康被験者に空腹時にシンバスタチン40 mgを単独単回経口投与又はポサコナゾール（50、100又は200 mg 1日1回13日間反復経口投与）と併用した際のシンバスタチンの AUC 及び C_{max} の比較（P05359試験）.....76
表 2.7.2-31　非日本人健康被験者に空腹時にシンバスタチン40 mgを単独単回経口投与又はポサコナゾール（50、100又は200 mg 1日1回13日間反復経口投与）と併用した際のシンバスタチン酸の AUC 及び C_{max} の比較（P05359試験）.....77
表 2.7.2-32　非日本人健康被験者に高脂肪食摂取後に glipizide 10 mgを単独単回経口投与（1日目）又はポサコナゾール400 mgの1日2回反復経口投与を併用（11日目）した際の glipizide の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の比較（P02489試験）.....78
表 2.7.2-33　非日本人健康被験者に高脂肪食摂取後にポサコナゾール400 mgを単独で1日2回反復経口投与（10日目）又は glipizide 10 mgの単回経口投与を併用（11日目）した際のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\,hr}$ の比較（P02489試験）...78
表 2.7.2-34　非日本人健康被験者に高脂肪食摂取後にカスポファンギン70 mg（1日目）又は50 mg（2日目以降）を単独で1日1回14日間反復静脈内投与、又はポサコナゾール400 mg 1日2回14日間反復経口投与と併用した際のカスポファンギンの14日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の比較（P04931試験）.....79
表 2.7.2-35　非日本人健康被験者に高脂肪食摂取後にミカファンギン150 mgを単独で1日1回7日間反復静脈内投与、又はポサコナゾール400 mg 1日2回7日間反復経口投与と併用した際のミカファンギンの7日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の比較（P04931試験）.....79
表 2.7.2-36　臨床薬理試験及び薬物動態評価を含む後期臨床試験での検討用量の範囲.....88

C Confidential

表 2.7.2-37　各集団におけるポサコナゾールの薬物動態パラメータ.....90
表 2.7.2-38　ポサコナゾール及びボリコナゾールの静注用溶液を投与したときの SBECD 用量の比較.....108
表 2.7.2-39　ポサコナゾールの主要な臨床薬物相互作用試験の要約.....115

Confidential

図一覧

頁

図 2.7.2-1　日本人治療患者（P101試験）及び非日本人予防患者（P05615試験及び P117試験）にポサコナゾールを予定臨床推奨用法・用量で8日間投与した際の C_{avg} 及び C_{min} の観測値及び予測値 34
図 2.7.2-2　日本人治療患者（P101試験）及び非日本人予防患者（P05615試験及び P117試験）にポサコナゾールを予定臨床推奨用法・用量で8日間投与した際の C_{avg} 予測値の分布 34
図 2.7.2-3　母集団薬物動態解析のデータセットにおける年齢の分布 35
図 2.7.2-4　母集団薬物動態解析のデータセットにおける体重の分布 36
図 2.7.2-5　母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションで得られたポサコナゾールを予定臨床推奨用法・用量で28日間投与した際の C_{avg} の分布の比較（非日本人予防患者及び非日本人予防患者と体重及び年齢を揃えた日本人治療患者） 37
図 2.7.2-6　P101試験における各種有害事象又は副作用発現症例及び有害事象非発現症例間でのポサコナゾールの C_{avg} の比較 40
図 2.7.2-7　P101試験における各種有害事象を発現した中止症例又は完了症例及び有害事象非発現症例間でのポサコナゾールの C_{avg} の比較 42
図 2.7.2-8　日本人及び非日本人予防患者のシミュレーションに用いた被験者背景（体重及び年齢） 45
図 2.7.2-9　日本人予防患者及び日本人治療患者のシミュレーションに用いた被験者背景（体重及び年齢） 45
図 2.7.2-10　日本人健康被験者に市販予定の新錠剤200～600 mg、静注用溶液300 mg を単回投与した際の平均濃度推移（P067試験） 91
図 2.7.2-11　母集団薬物動態解析に含まれる臨床試験及び集団 92
図 2.7.2-12　日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色、市販予定製剤）を200～600 mg で単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max}（P067試験） 94
図 2.7.2-13　日本人真菌症患者におけるポサコナゾールの平均血漿中トラフ濃度推移（P101試験、コホート2） 95
図 2.7.2-14　ポサコナゾールの推定代謝経路 99
図 2.7.2-15　非日本人予防患者にポサコナゾール静注用溶液を投与した際の血漿中濃度に対する体重の影響 102
図 2.7.2-16　母集団薬物動態モデルの V_c、V_p 及び F1に対する病態の影響 106

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の一覧表 119
付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約 126
付録 2.7.2-3　ポサコナゾールが CYP 代謝活性に及ぼす影響（[redacted]-016試験） 148
付録 2.7.2-4　Serial PK 評価対象集団における C_{avg} の四分位ごとの副作用発現例数（%）（発現割合2%以上）（P05520試験） 149
付録 2.7.2-5　Serial PK 評価対象コホートでポサコナゾール新錠剤200 mg 及び300 mg を反復経口投与した際の8日目の C_{min} に対する C_{avg} の個別値のプロット（68例）（パート1及びパート2、P05615試験） 151
付録 2.7.2-6　C_{min} を評価した全被験者における pC_{avg} の四分位ごとの副作用発現例数（%）（発現割合2%以上）（ポサコナゾール新錠剤200 mg 及び300 mg コホートを統合、P05615試験） 152
付録 2.7.2-7　母集団薬物動態の最終モデルのパラメータ 153
付録 2.7.2-8　日本人予防患者の年齢及び体重 154

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AC	Alveolar cell	肺胞上皮細胞
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収、分布、代謝及び排泄
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myelogenous leukemia	急性骨髄性白血病
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the concentration-time curve from 0 to infinity	投与後0時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-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
$AUC_{0-\tau}$	Area under the concentration-time curve for dosing interval	投与間隔の濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-x\ hr}$	Area under the concentration-time curve from 0 to x hours postdose	投与後0から x 時間までの濃度－時間曲線下面積
$C_{x\ hr}$	Concentration at x hr postdose	投与後 x 時間の濃度
Caco-2	Human colon adenocarcinoma	ヒト大腸癌由来
C_{avg}	Average concentration	平均濃度
CD4	Cluster of different 4	－
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品委員会
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL_{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
C_{min}	Minimum concentration	最低濃度
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
D1	Duration of zero-order absorption into depot compartment	0次吸収時間
ELF	Epithelial-lining fluid	肺上皮被覆液
F1	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HSCT	Hematopoietic stem cell transplant	造血幹細胞移植
IC_{50}	50%-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
KA	Absorption rate constant	吸収速度定数
Ki	Inhibition constant	阻害定数
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限

C Confidential

略号	定義	
MDR	Multi-drug resistance protein	多剤耐性蛋白質
MDS	Myelodysplastic syndromes	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
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
pC_{avg}	Predicted C_{avg} based on C_{min}	C_{min} から予測した C_{avg}
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
POS	Posaconazole	ポサコナゾール
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
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
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
V_c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V_d	Volume of distribution	分布容積
V_d/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V_p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態分布容積
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

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

2.7.2.1.1　背景

ポサコナゾール（MK-5592又はSCH56592）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）を阻害し、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。臨床的に重要な国内外の各種臨床分離株、19000株に対する *in vitro* 抗真菌作用の検討では、多くの菌種に対し、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、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での良好な抗真菌作用が確認された[2.6.2.1.1 項]。海外では、好中球減少患者又は造血幹細胞移植（HSCT）患者における真菌症の予防、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が承認されており、本邦においても、本薬は 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薬、及びフサリウム症、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薬として期待されている。なお、深在性真菌症は、血流感染や播種により全身に広がった真菌症や、もともと内臓に病変が認められる真菌症を意味しており、侵襲性真菌症とも呼ばれている[2.7.3.1.1 項]。

市販予定製剤である錠剤及び静注用溶液を用いた最初の国内臨床試験は、第 I 相試験である P067試験で、20[redacted]年に実施した。これら市販予定製剤の国内開発に先行して、海外ではポサコナゾールの開発を開始していた。当初、海外では経口懸濁液で開発を進め、2005年に侵襲性真菌症の治療で最初の承認を取得し、イトラコナゾールやアムホテリシン B での治療に対し難治性を示す侵襲性アスペルギルス症患者、又はこれらの薬剤に不耐容である患者に適用された。その後、適応は拡大し、移植片対宿主病（GVHD）を発症した HSCT 患者、急性骨髄性白血病（AML）又は骨髄異形成症候群（MDS）による好中球減少患者へも感染症予防のために投与が可能となった。

ポサコナゾールの経口懸濁液の承認用法・用量は適応症ごとに異なっており、400 mg 1日2回又は200 mg 1日4回投与では、難治性侵襲性真菌症の救済治療における有効性及び安全性が示された。また、ポサコナゾールの経口懸濁液200 mg 1日3回投与は免疫不全患者、特に GVHD を発症した HSCT 患者や、AML 又は MDS 治療中の好中球減少症患者における侵襲性真菌感染予防に効果を示した。海外で承認されている侵襲性真菌症に対する予防及び治療の適応症を、製剤ごとに用法・用量とともに[表 2.7.2-1]に要約した。

以下、本項では深在性真菌症（侵襲性真菌症とも呼ばれている[2.7.3.1.1 項]）のハイリスク患者を「予防患者」、真菌症患者を「治療患者」と記載する。

ポサコナゾールの評価のために実施した後期第 I 相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（後期第 I 相／第Ⅲ相試験を含む）で、予防患者を対象とした試験は C/I[redacted]-421試験、C/I98-316試験、P01899試験、P05520試験、P05615試験及び P117試験、治療患者を対象とした試験は C/I97-280試験、P01893試

C Confidential

験、P02095試験、P02952試験（P00041試験、P02387試験）及びP101試験で、有効性及び安全性に関する主要な試験の一覧をそれぞれ[表 2.5.4-1]及び[表 2.5.5-1]に示す。

表 2.7.2-1　　海外で承認された製剤、適応症及び用法・用量のまとめ

製剤	適応症	用法・用量
経口懸濁液†	侵襲性真菌症の予防	200 mg 1日3回を食事とともに経口投与
	侵襲性真菌症の救済治療	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
新錠剤‡	侵襲性真菌症の予防及び救済治療	投与初日は300 mg 1日2回、2日目からは300 mg 1日1回
静注用溶液‡	侵襲性真菌症の予防及び救済治療	投与初日は300 mg 1日2回、2日目からは300 mg 1日1回

適応症及び用法・用量の承認内容の詳細は、国及び地域によって異なる。
† 海外において、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。
‡ 国内市販予定製剤と同一の製剤で、国内における臨床推奨用量は海外承認用法・用量と同じである。国内で予定している適応症は深在性真菌症（侵襲性真菌症とも呼ばれている）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である。

ポサコナゾールは水に非常に溶けにくいため、経口懸濁液で適切な曝露量を得るためには、1日に複数回の服薬が必要であり、食事（高脂肪食）又は栄養補助剤と服用しなければならなかった。また、真菌症予防を要する患者の中には、化学療法による副作用で重度の悪心又は嘔吐、GVHDの合併症で重度の粘膜炎又は下痢を起こしている患者がいるため、至適なポサコナゾールの曝露量を得るための適切な摂食が難しいと考えられた。

そのため、海外では経口懸濁液の開発に続き、国内市販予定の本申請製剤である静注用溶液及び新規の固形経口製剤（新錠剤）の開発に着手した。

静注用溶液は経口製剤を服薬できない患者に有用である。静注用溶液の開発において、有効性を主要評価とした臨床試験は実施せず、海外では、先に実施した経口懸濁液での臨床試験のブリッジング試験としてデザインした後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）に基づき申請を行った。P05520試験では薬物動態を主要評価としており、得られた曝露量をあらかじめ設定した曝露量条件に基づき評価した。なお、静注用溶液は溶解補助剤として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）を含む水溶液である。同じ溶解補助剤は他の抗真菌症薬（注射用ボリコナゾール）の静注用製剤中でも使用されている。

また、ポサコナゾールの難溶性は経口懸濁液のみではなく、開発初期に使用していた旧錠剤及び旧カプセル剤でも認められた。新錠剤は旧経口製剤で認められた難溶性を改善した製剤で、ポサコナゾールは小腸で溶出し、吸収が最大化するように設計されている。新錠剤では、食事摂取を要せずに、1日1回投与（初日は1日2回）でポサコナゾールの治療曝露量を達成できる。新錠剤の市販候補製剤には新錠剤 A～C、D（緑色）及び D（黄色）があり、開発中の検討を通して、これらの錠剤はすべて類似の溶出プロファイルを示すことを確認した[2.7.1.1.3.1 項]。最終的に錠剤の市販予定製剤には新錠剤 D（黄色）を選択した。なお、新錠剤 D（緑色）と新錠剤 D（黄色）

C Confidential

の違いはコーティングの色のみであり、*in vivo* での製剤特性に違いはないと考えている。

第Ⅰ相試験5試験（[redacted]-099試験、[redacted]-099試験、P04975試験、P07691試験及びP07783試験）では、ポサコナゾールを異なる製剤、食事条件で投与し、絶対的及び相対的バイオアベイラビリティを評価した。P112試験では市販予定製剤で食事の影響を評価した。ポサコナゾールの新錠剤C及びD（緑色）を用いた後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）では、好中球減少症患者（AML及びMDS患者）及びGVHD治療中のHSCT患者における薬物動態と安全性及び忍容性を主要評価とし、経口懸濁液で既に承認された患者集団と同じ患者集団で、同様の曝露量及び安全性・忍容性を示すかを確認するデザインとした。

海外で経口懸濁液、新錠剤D（黄色）及び静注用溶液は既に市販されており、このうち、新錠剤D（黄色）と静注用溶液が国内申請製剤（国内市販予定製剤）と同じ製剤である。この2つの海外市販製剤を国内第Ⅰ相試験（P067試験）及び国内第Ⅲ相試験（P101試験）で使用した。両製剤の予定臨床推奨用法・用量は同一で、いずれも1回量300 mgで投与1日目に1日2回投与（負荷用量）し、投与2日目以降は1日1回投与（維持用量）する。なお、静注用溶液は約90分かけて点滴静注する。また、患者の状況に応じて投与開始後に投与製剤を切り替えることが可能であり、予防及び治療の目的にかかわらず、この推奨用法・用量は共通で、いずれも食事の制限なく投与が可能である。

2.7.2.1.2　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料を用いてポサコナゾールの *in vitro* 試験を実施し、血漿蛋白結合、代謝経路及び代謝酵素、輸送に関与するトランスポーター、並びにそれらを介した薬物相互作用を検討した。これらの結果の詳細は[2.6.4.4.2 項]、[2.6.4.5 項]及び[2.6.4.7 項]に記載した。また、ヒトの *in vitro* 及び *in vivo* におけるポサコナゾールの生体内変化を[2.6.4.5 項]に詳述し、非臨床試験動物種のデータと比較した。非臨床試験の概要表は試験報告書の所在とともに[2.6.5 項]に示した。

2.7.2.1.2.1　血漿蛋白結合

ポサコナゾールのヒト血漿蛋白結合率は高く（平均98.5%）、ポサコナゾールは主にアルブミンに結合した。0.05～20 μg/mLの検討濃度範囲において、ヒト血漿蛋白結合率はポサコナゾール濃度に非依存的であった。また、腎機能障害の重症度に依存した変化はみられなかった[2.6.4.4.2 項]。臨床試験（[redacted]-104試験）において、放射能の血中／血漿中曝露量比は0.70であり、ポサコナゾールはあまり血球へ移行しないことが示唆された[2.7.2.3.2.2 項]。

2.7.2.1.2.2　ポサコナゾールの体内動態に関与する代謝酵素及びトランスポーター

ヒト生体試料を用いたポサコナゾールの *in vitro* 試験の結果、ウリジン5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A4及びチトクロムP450（CYP）3A4はポサコナゾールの消失に関与する代謝酵素であり、CYP1A1、CYP3A5及びCYP2J2による代謝も認められた[2.6.4.5.2 項]。また、ポサコナゾールはP-糖蛋白質（P-gp）の基質であることが示された[2.6.4.7.1.1 項]。*In vivo* 試験の結果か

C Confidential

らは、ポサコナゾールの消失における酸化代謝の寄与は小さく、ポサコナゾールは P-gp 阻害の影響を受けにくいことが示唆された[2.7.2.3.4.1.1 項]。

なお、*in vitro* 試験で、ポサコナゾールは有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1及び OATP1B3の基質ではなかった[2.6.4.7.1.2 項]。ヒト大腸癌由来（Caco-2）細胞単層膜を用いた *in vitro* 試験では、ポサコナゾールは高い膜透過性（透過係数：3.4×10^{-5} cm/sec）を示し[2.7.1.1.1 項]、ポサコナゾールの吸収は膜透過性によって制限されないことが示唆された。

2.7.2.1.2.3　　ポサコナゾールの阻害及び誘導作用

ポサコナゾールは CYP3A4の強い阻害剤である［阻害定数（K_i）：294 ng/mL（0.42 μM）］。*In vitro* でポサコナゾールは UGT1A1［K_i：7010 ng/mL（10 μM）］及び P-gp［50%阻害濃度（IC_{50}）：2700～8900 ng/mL（約4～13 μM）］も阻害した[2.6.4.7.2.1 項] [2.6.4.7.2.3 項]が、OATP1B1及び OATP1B3 の阻害剤ではなかった[2.6.4.7.2.4 項]。ポサコナゾールの誘導作用に関しては、ヒト生体試料を用いた *in vitro* での検討は実施していない。しかしながら、臨床薬物相互作用試験（[redacted]-016試験）において、ポサコナゾールを主要な CYP 分子種のプローブ基質と併用した際、ミダゾラム（CYP3A4）の曝露量に増加が認められ、ポサコナゾールは CYP3A4を阻害することが確認された。しかしながら、カフェイン（CYP1A2）、トルブタミド（CYP2C8/9）、デキストロメトルファン（CYP2D6）及びクロルゾキサゾン（CYP2E1）の代謝に変化は認められず、ポサコナゾールはこれら CYP 分子種を阻害及び誘導しないことが示された[2.7.2.3.4.2.1 項]。

2.7.2.1.3　　臨床薬理試験の概観

本項では、臨床薬理試験43試験で評価したポサコナゾールの初期安全性、忍容性及び薬物動態の概観を述べる。これらの試験は健康男性及び女性被験者、肝機能障害者、腎機能障害者、並びに予防患者を対象として実施した。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（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、臨床薬物動態試験及び *in vitro* 試験で評価した[2.7.2.3.4 項]。この中には HSCT 患者に一般的に用いられる免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス及びシロリムス）との薬物相互作用を評価した第 I 相試験も含まれる。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又は最高濃度付近での 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、及び非日本人健康被験者で薬物動態と 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平均濃度（C_{avg}）と QT 延長との関係は[2.7.2.1.4.3.2 項]で検討した。QT 延長に関しては国内添付文書で注意喚起を行う。

また、ポサコナゾールの第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験7試験でも、薬物動態、用量設定又は曝露－応答に関するデータが得られており、これらの後期試験も本概要に含めた。

C Confidential

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（後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験及びP07783試験パート2を含む）の薬物動態パラメータを[付録 2.7.2-2]及び[付録 2.7.2-3]に示す。第Ⅰ相試験7試験（P07783試験パート1を含む）は生物薬剤学試験であり、その薬物動態パラメータは[付録 2.7.1-2]に示した。

ポサコナゾールの生物薬剤学試験の詳細は[2.7.1 項]に述べた。臨床薬理試験ではポサコナゾールの各種製剤を使用しており、経口懸濁液、新錠剤及び静注用溶液の薬物動態を[2.7.1.3.2 項]で比較した。これらの結果を考慮して、ポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液の海外臨床試験（P05615試験及びP05520試験）では、先行して開発した経口懸濁液と同程度の曝露量であることを示すようデザインした[2.7.2.1.4.2 項]。また、これら経口製剤の食事の影響は[2.7.1.3.2.3.1 項]で評価した。静注用溶液、経口懸濁液及び新錠剤以外の製剤に関しては、忍容性及び外因性要因の影響を評価する海外の初期臨床薬理試験で、開発初期錠剤（旧錠剤）を使用した。旧錠剤を含む上記製剤の薬物動態パラメータは[付録 2.7.1-2]及び[付録 2.7.2-2]に示した。

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] [資料5.3.3.5.1: 050M69]。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[資料5.3.3.5.3: 00VZZX] [資料5.3.3.5.5: 04JKHG]と1つの静注モデル[資料5.3.3.5.4: 03HPSR]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開発した。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日本人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、曝露－応答関係の評価を行い、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／副作用の関連性を、日本人治療患者データを用いて評価した[2.7.2.1.4.3 項]。

以降、市販予定製剤である新錠剤 D（黄色）又は静注用溶液を、日本人の予防患者及び治療患者の予定臨床推奨用法・用量（1回量300 mg で初日は負荷投与として1日2回投与、2日目以降は維持投与として1日1回投与）で投与した際の薬物動態について重点的に述べる。

なお、本項では、特に定義しない限り、海外臨床試験に組み入れた健康被験者又は患者は中国人を含めすべて「非日本人」と記載する。

C Confidential

表 2.7.2-2　　臨床薬理試験及び薬物動態評価を含む後期臨床試験の一覧

試験の種類	試験番号	試験内容	被験者	使用製剤	ポサコナゾールの検討用法・用量
第Ⅰ相試験					
薬物動態及び初期忍容性	[redacted]-098	用量漸増単回投与試験	非日本人健康被験者	旧錠剤	50、100、200、400、800、1200 mg 単回投与
	[redacted]-089	用量漸増反復投与試験	非日本人健康被験者	旧錠剤	50、100、200、400 mg 1日2回14日間反復投与
	C[redacted]-104	単回投与マスバランス試験	非日本人健康被験者	経口懸濁液	409 mg 単回投与（^{14}C 標識体）
	JPC-[redacted]-361-12	用量漸増単回・食事の影響試験	日本人健康被験者	経口懸濁液	50、100、200、400、600 mg 単回投与 （200 mg で食事の影響検討）
	P02418	単回投与マスバランス試験	非日本人健康被験者	経口懸濁液	399 mg 単回投与（^{14}C 標識体）
	P04547	反復投与試験、肺上皮被覆液及び肺胞上皮細胞中濃度の検討	非日本人健康被験者	経口懸濁液	400 mg 1日2回8日間反復投与（1日目及び8日目は1日1回投与）
	P04985	単回投与試験	非日本人健康被験者	静注用溶液†	200 mg 単回投与
	I-P05011	用量漸増反復投与試験	日本人健康被験者	経口懸濁液	200、400 mg 1日2回14日間反復投与（14日目は1日1回投与）
	I-P05014	用量漸増単回投与試験	日本人健康被験者	経口懸濁液	100、200、400 mg 単回投与
	P05270	反復投与試験、皮膚中濃度の検討	非日本人健康被験者	経口懸濁液	400 mg 1日2回8日間反復投与（8日目は1日1回投与）
	P05637	用量漸増単回・反復投与試験	非日本人健康被験者	新錠剤 C	200、400 mg 単回投与 200、400 mg 1日1回9日間反復投与‡ （200 mg では続けて10日目から1日2回8日間反復投与）
	P067	用量漸増単回・反復投与試験	日本人健康被験者	新錠剤 D（黄色）	200、300、400、600 mg 単回投与 200、400 mg 1日1回10日間反復投与‡
				静注用溶液	300 mg 単回投与
	P06356	用量漸増単回・反復投与試験	非日本人健康被験者	静注用溶液	50、100、200、250、300 mg 単回投与 100 mg 1日1回5日間反復投与‡
バイオアベイラビリティ及び食事の影響	[redacted]-099	製剤間の相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響試験	非日本人健康被験者	旧錠剤	200 mg 単回投与
				旧カプセル	200 mg 単回投与
	[redacted]-099	製剤間の相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響試験	非日本人健康被験者	経口懸濁液	200 mg 単回投与
				旧錠剤	200 mg 単回投与
	P02812	単回・反復投与、栄養補助剤の影響試験	非日本人健康被験者	経口懸濁液	400 mg 単回投与 400 mg 1日2回8日間反復投与（8日目は1日1回投与）

C Confidential

表 2.7.2-2　　臨床薬理試験及び薬物動態評価を含む後期臨床試験の一覧（続き）

試験の種類	試験番号	試験内容	被験者	使用製剤	ポサコナゾールの検討用法・用量
バイオアベイラビリティ及び食事の影響（続き）	P04975	製剤間の相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響試験	非日本人健康被験者	新錠剤 A	100 mg 単回投与
				新錠剤 B	100 mg 単回投与
				新カプセル	100 mg 単回投与
				経口懸濁液	100 mg 単回投与
	P07691	製剤間の相対的バイオアベイラビリティ試験	非日本人健康被験者	新錠剤 D（黄色）	100 mg 単回投与
				新錠剤 C	100 mg 単回投与
				経口懸濁液	100 mg 単回投与
	P07783	絶対的バイオアベイラビリティ、単回・反復投与試験	非日本人健康被験者	新錠剤 D（黄色）	300 mg 単回投与 300 mg 1日1回8日間反復投与‡
				静注用溶液	300 mg 単回投与
	P112	食事の影響試験	非日本人健康被験者	新錠剤 D（黄色）	300 mg 単回投与
内因性要因	[redacted]-195	単回投与試験	非日本人肝機能障害者及び正常肝機能者	経口懸濁液	200 mg 単回投与
	P01940	単回投与試験	非日本人腎機能障害者及び正常腎機能者	経口懸濁液	400 mg 単回投与
	P02810	反復投与試験	非日本人若年（18～45歳、男女）及び高齢（65歳以上、男女）健康被験者	経口懸濁液	400 mg 1日2回8日間反復投与（8日目は1日1回投与）
	P02811	反復投与試験	白人及びアフリカ系アメリカ人健康被験者	経口懸濁液	400 mg 1日2回8日間反復投与（8日目は1日1回投与）
	P03742	単回投与試験	非日本人肝機能障害者及び正常肝機能者	経口懸濁液	400 mg 単回投与
	P111	単回投与、食事の影響試験	中国人健康被験者	新錠剤 D（黄色）	300 mg 単回投与
				静注用溶液	300 mg 単回投与
外因性要因（薬物相互作用）	C[redacted]-120	Mylanta 登録商標 との併用試験	非日本人健康被験者	旧錠剤	200 mg 単回投与
	C[redacted]-173	シメチジンとの併用試験	非日本人健康被験者	旧錠剤	200 mg 1日1回10日間反復投与
	C[redacted]-190	核酸系逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤との併用試験	非日本人ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染者	旧錠剤	200 mg 1日1回14日間反復投与
	C[redacted]-201	フェニトインとの併用試験	非日本人健康被験者	旧錠剤	200 mg 1日1回10日間反復投与

C Confidential

表 2.7.2-2　　臨床薬理試験及び薬物動態評価を含む後期臨床試験の一覧（続き）

試験の種類	試験番号	試験内容	被験者	使用製剤	ポサコナゾールの検討用法・用量
外因性要因（薬物相互作用）（続き）	C[redacted]-247	シクロスポリンとの併用試験	非日本人心移植患者	旧錠剤	200 mg 1日1回10日間反復投与[§]
	[redacted]-207	リファブチンとの併用試験	非日本人健康被験者	旧錠剤	200 mg 1日1回10日間反復投与
	[redacted]-016	ミダゾラム及び CYP プローブ基質との併用試験	非日本人健康被験者	旧錠剤	200 mg 1日1回10日間反復投与
	P02489	Glipizide との併用試験	非日本人健康被験者	経口懸濁液	400 mg 1日2回10日間反復投与
	P02862	タクロリムスとの併用試験	非日本人健康被験者	経口懸濁液	400 mg 1日2回8日間反復投与（8日目のみ1日1回投与）
	P04490	ミダゾラム、シロリムス、アタザナビル／リトナビル又はエファビレンツとの併用試験	非日本人健康被験者	経口懸濁液	200 mg 1日2回7日間+400 mg 1日2回7日間の計14日間反復投与 400 mg 1日2回7、10又は16日間反復投与
	P04931	カスポファンギン又はミカファンギンとの併用試験	非日本人健康被験者	経口懸濁液	400 mg 1日2回7又は14日間反復投与
	P05359	ミダゾラム又はシンバスタチンとの併用試験	非日本人健康被験者	経口懸濁液	50、100、200 mg 1日1回13日間反復投与
	P07764	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併用試験	非日本人健康被験者	新錠剤 D（緑色）	400 mg 単回投与

Confidential

表 2.7.2-2　　臨床薬理試験及び薬物動態評価を含む後期臨床試験の一覧（続き）

試験の種類	試験番号	試験内容	被験者	使用製剤	ポサコナゾールの検討用法・用量
後期第Ⅰ相及び後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験					
	C/I[redacted]-421	薬物動態、安全性	化学療法又は骨髄移植を受けた非日本人好中球減少症患者	経口懸濁液	200、400 mg 1日1回7～14日間反復投与 200 mg 1日4回7～14日間反復投与
	P05520	薬物動態、安全性、有効性	侵襲性真菌症のハイリスク非日本人患者	静注用溶液	1）200 mg 単回投与 2）200又は300 mg 1日1回14日間反復投与‡ 3）300 mg 1日1回10日間以上反復投与‡
				経口懸濁液	1）400 mg 1日2回7日間反復投与（1日目及び7日目は1日1回投与） 2）400 mg 1日2回14日間反復投与 3）200 mg 1日3回又は400 mg 1日2回最長23日間反復投与 （上段の静注用溶液の投与後に続けて、同じ対応する番号の投与を実施した。）
	P05615	薬物動態、安全性、有効性	侵襲性真菌症のハイリスク非日本人患者	新錠剤C	200、300 mg 1日1回最長28日間反復投与‡
				新錠剤D（緑色）	300 mg 1日1回最長28日間反復投与‡
	P117	薬物動態、安全性	侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者	新錠剤D（黄色）	300 mg 1日1回8～28日間反復投与‡
第Ⅱ相試験					
	C/I97-280	薬物動態、安全性、有効性	非日本人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	旧カプセル	400 mg 1日1回6ヵ月間反復投与
	P01893	薬物動態、安全性、有効性	非日本人難治性侵襲性真菌症又は発熱性好中球減少症患者	経口懸濁液	200 mg 1日4回2日間+400 mg 1日2回8日間反復投与 400 mg 1日4回2日間+600 mg 1日2回8日間反復投与 800 mg 1日2回2日間+800 mg 1日1回8日間反復投与 （上記は薬物動態評価期間10日間の用法・用量）

C Confidential

表 2.7.2-2　　臨床薬理試験及び薬物動態評価を含む後期臨床試験の一覧（続き）

試験の種類	試験番号	試験内容	被験者	使用製剤	ポサコナゾールの検討用法・用量
第Ⅲ相試験					
	C/I98-316	薬物動態、安全性、有効性	非日本人侵襲性真菌症ハイリスク患者［同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者］	経口懸濁液	200 mg 1日3回16週間又は侵襲性真菌症の発症まで反復投与
	P00041	薬物動態、安全性、有効性	標準抗菌治療が無効又は不耐容の非日本人侵襲性真菌症患者	経口懸濁液	200 mg 1日4回反復投与（入院時） 400 mg 1日2回反復投与（退院後及び外来時） （14又は28日間以上、最長365日間）
	P01899	薬物動態、安全性、有効性	非日本人侵襲性真菌症ハイリスク患者（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患者）	経口懸濁液	200 mg 1日3回最長84日間反復投与
	P02095	薬物動態‖、安全性	臨床的に適切な治療がすべて無効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非日本人侵襲性真菌症患者	経口懸濁液	200 mg 1日4回28日間以上反復投与（状態安定後は400 mg 1日2回投与へ変更可）
	P101	薬物動態、安全性、有効性	日本人深在性真菌症患者	新錠剤D（黄色）	300 mg 1日1回84日間反復投与‡
				静注用溶液	300 mg 1日1回84日間反復投与‡ ［9日目以降に新錠剤D（黄色）への切り替え可］

新錠剤D（黄色）及び静注用溶液は市販予定製剤
† 試験中止のため、経口懸濁液及び新錠剤Cの投与は実施しなかった。
‡ 1日目は1日2回投与
§ 1日目はシクロスポリン投与後12時間でポサコナゾールを投与した。
‖ P02095試験では治験計画改訂に伴い、十分な薬物動態データは得られなかったため、薬物動態評価は行わなかった。

Data source: [資料5.3.3.1.5: I[redacted]_098] [資料5.3.3.1.6: I[redacted]_089] [資料5.3.3.1.12: C[redacted]_104] [資料5.3.3.1.1: JPC[redacted]_361_12] [資料5.3.3.1.13: P02418] [資料5.3.3.1.10: P04547] [資料5.3.3.1.8: P04985] [資料5.3.3.1.2: I_P05011] [資料5.3.3.1.3: I_P05014] [資料5.3.3.1.11: P05270] [資料5.3.3.1.7: P05637] [資料5.3.3.1.4: P067] [資料5.3.3.1.9: P06356] [資料5.3.1.2.1: I[redacted]_099] [資料5.3.1.2.2: I[redacted]_099] [資料5.3.1.1.2: P02812] [資料5.3.1.2.3: P04975] [資料5.3.1.2.4: P07691] [資料5.3.1.1.1: P07783] [資料5.3.1.1.3: P112] [資料5.3.3.3.5: I[redacted]_195] [資料5.3.3.3.4: P01940] [資料5.3.3.3.1: P02810] [資料5.3.3.3.2: P02811] [資料5.3.3.3.6: P03742] [資料5.3.3.3.3: P111] [資料5.3.3.4.12: C[redacted]_120] [資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173] [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190] [資料5.3.3.4.4: C[redacted]_201] [資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247] [資料5.3.3.4.3: I[redacted]_207] [資料5.3.3.4.1: I[redacted]_016] [資料5.3.3.4.10: P02489] [資料5.3.3.4.6: P02862] [資料5.3.3.4.8: P04490] [資料5.3.3.4.11: P04931] [資料5.3.3.4.9: P05359] [資料5.3.3.4.13: P07764] [資料5.3.3.2.1: C[redacted]_421] [資料5.3.3.2.3: P05520] [資料5.3.3.2.2: P05615] [資料5.3.3.2.4: P117] [資料5.3.5.2.3: CI97_280] [資料5.3.5.1.4: P01893] [資料5.3.5.1.2: CI98_316] [資料5.3.5.2.1: P00041] [資料5.3.5.1.1: P01899] [資料5.3.5.2.4: P02095] [資料5.3.5.1.5: P101]

C Confidential

2.7.2.1.3.1　　薬物動態

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を対象とした試験である。また、開発後期の試験（第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験）7試験でもポサコナゾールの薬物動態データが得られており、うち1試験は日本人治療患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P101試験）であった。日本人予防患者を対象とした臨床試験は実施しておらず、日本人予防患者ではポサコナゾールの薬物動態データは得られていない。

臨床薬理試験において、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いる。また、[表 2.7.2-2]の試験一覧には、薬物動態データが得られた後期試験の検討用量も含めた。

2.7.2.1.3.1.1　　吸収及び血漿中薬物動態

ポサコナゾール経口懸濁液を非日本人健康被験者に200又は400 mg で単回投与した際、食後投与時のポサコナゾールの AUC は高く、空腹時投与の約3～4倍であった[2.7.1.3.2.3.1.1 項]。食後投与における経口懸濁液の AUC は、市販予定の新錠剤を空腹時投与した際の AUC と同程度であった[2.7.1.3.2.2.1 項]。

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際、経口投与では投与後約4～5時間（中央値）で、静脈内投与では投与終了時（投与開始後30分）で概して C_{max} に到達した[表 2.7.2-37]。終末相における $t_{1/2}$（算術平均）は経口投与及び静脈内投与で約22～25時間であり[表 2.7.2-37]、1日1回投与は妥当と考えられた。市販予定の新錠剤を日本人健康被験者に空腹時単回経口投与した際、200～600 mg（最高検討用量600 mg）の用量範囲でポサコナゾールの血漿中薬物動態は概して用量比例性を示した[2.7.2.3.2.1.1.1 項]。ポサコナゾールの市販予定の新錠剤300 mg を日本人健康被験者に空腹時単回経口投与した際、絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均（90%信頼区間）は60%（49%, 74%）であった[2.7.2.3.2.1 項]。また、日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤200又は400 mg を1日1回投与（初日は1日2回投与）で反復投与した際、投与5日目までに定常状態に到達した。定常状態における $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ に基づく累積係数の平均値は3.6～4.3であった[2.7.2.3.2.1.2 項]。

一方、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際、ポサコナゾールの薬物動態は日本人と非日本人の間で概して類似した挙動を示した。非日本人健康被験者への経口投与では投与後約4～5時間（中央値）で、静脈内投与では日本人健康被験者と同様に投与終了時（投与開始後30分）で概して C_{max} に到達した[表 2.7.2-37]。また、非日本人健康被験者において、終末相における $t_{1/2}$の算術平均は経口投与及び静脈内投与で約25～35時間であった[表 2.7.2-37]。ポサコナゾールの市販予定の新錠剤300 mg を空腹時単回経口投与した際、絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均（幾何平均に基づく変動係数）は51%（37%）であった[2.7.1.2.1.1 項]。非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 C を200又は400 mg で1日1回反復投

Confidential

与したとき、投与8日目までに定常状態に到達し、定常状態における $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に基づく累積係数の平均値は3.1～3.2であった（P05637試験）[2.7.2.3.2.1.2 項]。さらに定常状態到達時間に関しては、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／Ⅲ相試験（P05520試験及び P05615試験）で新錠剤 C、D（緑色）又は D（黄色）、並びに静注用溶液を予定臨床推奨用法・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いずれにおいても投与8日までには概して定常状態に到達していた[2.7.2.3.2.1.3 項]。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 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・用量で空腹時及び食後投与した際の、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 2.7.2-3]。また、同様に静注用溶液を投与した際の曝露量も予測した。その結果、いずれの投与方法でも、日本人治療患者でポサコナゾールの曝露量は最も高く、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での高曝露量は[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。

さらに、母集団解析で同一の骨格モデル（0次－1次の逐次吸収及び中心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、これらのすべ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。

日本人健康被験者及び非日本人健康被験者の間でポサコナゾールの薬物動態は概して類似しており、市販予定製剤の食事の影響は日本人健康被験者で検討していない。非日本人健康被験者に市販予定の新錠剤300 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、空腹時投与と比べポサコナゾールの $AUC_{0\text{-}last}$ は約1.5倍に増加した（P112試験）。しかしながら、日本人治療患者を対象とした第Ⅲ相試験（P101試験）では食事の制限を設けずに実施しており、臨床的に許容可能な安全性プロファイルが認められたことから[2.7.2.1.4.3.2 項]、食事の制限なく投与可能と考えられた。

C Confidential

表 2.7.2-3　　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]

2.7.2.1.3.1.2　　分布

静脈内投与後の分布容積（V_d）の算術平均は日本人健康被験者で197 L、非日本人健康被験者で236 L であり、ポサコナゾールは組織へ広く分布すると考えられる[2.7.2.3.2.2 項]。なお、ポサコナゾールは肺へ分布することも確認されており[2.7.2.2.1.4.1 項]、日本人治療患者を対象としたP101試験では慢性肺アスペルギルス症患者も組み入れられた。

2.7.2.1.3.1.3　　代謝及び排泄

ポサコナゾールは主として UGT1A4によって代謝される。^{14}C 標識ポサコナゾール（^{14}C-ポサコナゾール）409 mg（79.3 μCi）を単回経口投与した際、ポサコナゾールの主要な血漿中代謝物は未変化体のグルクロン酸抱合体であり、血漿中総放射能の23.5%を占めていた（C[redacted]-104試験）。すべてのヒト血漿中代謝物は動物の尿又は糞中にも認められており、これら代謝物は薬理活性を示さないと考えられている[2.6.4.5.1 項] [資料5.4: 045]。ポサコナゾールの推定代謝経路を[図 2.7.2-14]に示す。

また、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）[2.7.2.3.2.4 項]。ヒト排泄物中で認められたポサコナゾールのグルクロン酸抱合体は投与量の4%未満で、尿及び糞中に排泄された代謝物の総量は投与量の約17%であった

C Confidential

[2.7.2.3.2.3 項]。

なお、これらのデータの解釈に際しては、[2.7.2.3.2.3 項]で述べるように、グルクロン酸抱合体は不安定であること、ポサコナゾールの消失に対するグルクロン酸抱合化及び腸管分泌の寄与の程度はヒトで評価できないことに注意する必要がある。

ポサコナゾールの薬物動態及び ADME については[2.7.2.3.1 項]及び[2.7.2.3.2 項]で詳述する。

2.7.2.1.3.2　　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［予防患者（AML／MDS、HSCT）、及び治療患者（真菌症）］がポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を個々の臨床試験の結果、第Ⅰ相、後期第Ⅰ相／第Ⅲ相及び／又は第Ⅲ相試験の広範なデータに基づく統合解析並びに母集団薬物動態モデルでの共変量解析及びシミュレーションにより評価した。内因性要因の影響については[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、ポサコナゾールの薬物動態に臨床的に意味のある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（CL_{cr}）<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[資料5.3.3.1.4: P067] [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]。

本申請において、日本人及び非日本人健康被験者や患者にポサコナゾールを経口又は静脈内投与したとき、いずれの投与経路でもポサコナゾールの薬物動態を良好に表現する母集団薬物動態モデルを構築した。このモデルでは、年齢及び体重がクリアランス（CL）に、体重及び病態（健康被験者／治療患者、予防患者の2つのカテゴリ）が定常状態分布容積（V_{ss}）に、病態（治療患者、健康被験者／予防患者の2つのカテゴリ）がバイオアベイラビリティに対し有意な内因性要因の共変量であり、低体重、高年齢及び治療患者集団でポサコナゾールの曝露量は高くなることが示された[2.7.2.2.5.2 項] [2.7.2.3.3 項]。しかしながら、サブグループ解析を行った臨床試験の各解析結果において、これら年齢、人種、性別、体重及び病態の内因性要因は安全性に対し臨床的に有意な影響を示さなかった[2.7.4.5.1 項]。

体重に関しては、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

C Confidential

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[2.7.2.1.4.1 項]で述べる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 項]。

全般的に内因性要因に対して、ポサコナゾールの用量調整に関する推奨事項はなかった。

2.7.2.1.3.3　　外因性要因：薬物相互作用

ポサコナゾールは*in vitro*でUGT1A4、CYP3A4及びP-gpの基質であることが示されており、[表2.7.2-4]で、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドラインについて」（平成30年7月23日、薬生薬審発0723第4号）[資料5.4: 046]に基づき、臨床における薬物相互作用の可能性について評価した。本評価の結果、UGT1A4及びP-gpの阻害薬又は誘導薬との併用によってポサコナゾールの薬物動態が影響を受ける可能性があると考えられた[2.7.2.3.4 項]。しかしながら、UGT1A4に関しては確立した評価系は見いだせず[資料5.4: 046]、UGT1A4阻害薬との併用による検討は実施していない。また、CYP3A4に加え、*in vitro*で CYP1A1、2J2及び3A5によるポサコナゾールの代謝もみられたが、ヒトのマスバランスデータ（P02418試験）から酸化代謝による消失はポサコナゾールの消失全体の17%未満であることが示されており、その寄与は小さいと考えられた。よって、臨床使用において、ポサコナゾールの薬物動態がCYP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[2.6.4.7.1.3 項] [2.7.2.3.4 項]。本開発プログラムにおいては、*in vivo*で P-gp 阻害薬として知られるリトナビル及びシクロスポリン[資料5.4: 046] [資料5.4: 047]との臨床薬物相互作用試験、誘導薬として知られるリファブチン、フェニトイン及びエファビレンツとの臨床薬物相互作用試験を実施している。

一方、ポサコナゾールは*in vitro*データに基づく評価では、CYP3A4、UGT1A1及びP-gpを阻害することが示唆された[2.7.2.3.4 項]。前述の評価において、ポサコナゾールの臨床使用時は、CYP3A4を強力に阻害すると考えられた。また、腸管の P-gp の阻害は否定できないと考えられる[表 2.7.2-4]。本開発プログラムでは、CYP3A4及び／又は P-gp の典型的基質であるミダゾラム、シンバスタチン及びシロリムスとの臨床薬物相互作用試験を実施している[2.7.2.3.4.2 項]。

臨床試験から得られたポサコナゾールの主要な薬物相互作用については[表 2.7.2-39]にまとめた。

Confidential

表 2.7.2-4　　*In vitro* 試験データに基づく臨床における薬物相互作用の可能性の評価

基質	*In vitro*	臨床での相互作用の可能性
UGT1A4	有り	有り
CYP3A4	有り	無し
P-gp	有り	有り
阻害作用	*In vitro* IC_{50}	臨床での相互作用の可能性
CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6	>210000 ng/mL（>300 μM）	無し†
CYP3A4	140～911 ng/mL（0.2～1.3 μM） K_i = 294 ng/mL（0.42 μM）	有り（全身性）† 有り（腸管内）‡
UGT1A1	K_i = 7010 ng/mL（10 μM）	無し†
P-gp	2700～8900 ng/mL（約4～13 μM）	有り§

以下の計算において、C_{max} は P101試験で得られた C_{max} の中央値である4490 ng/mL、非結合分画は0.015を用いた。
† R_1値（$R_1 = 1 + C_{max,\,unbound} / K_i$、$K_i = IC_{50}/2$）に基づき、$R_1 \geq 1.02$のとき相互作用の可能性有り。
‡ R_2値（R_2＝1＋腸管内の理論上の最高濃度$[I]_{gut}$／K_i、$[I]_{gut}$＝投与量／250 mL）に基づき、$R_2 \geq 11$のとき腸管内で相互作用の可能性有り。
§ $[I]_{gut} / IC_{50}$が≥10のとき腸管内で相互作用の可能性有り。

Data source: [2.6.5.7C 項] [2.6.5.7D 項] [2.6.5.10C 項] [2.6.5.10D 項] [2.6.5.10G 項] [2.7.2.3.4.2 項] [資料5.4: 046] [資料5.3.3.5.1: 050M69]

2.7.2.1.3.3.1　　併用薬から受ける影響

ポサコナゾールは主としてグルクロン酸抱合を介して代謝され、P-gp の基質でもある。薬物代謝酵素誘導剤として知られるリファブチン、フェニトイン及びエファビレンツとの非日本人健康被験者を対象とした臨床薬物相互作用試験において、これら薬剤の併用によりポサコナゾールの血漿中 AUC は非併用時の約50%に減少した（[redacted]-207試験、C[redacted]-201試験及び P04490試験）[2.7.2.3.4.1.1 項]。これらの誘導剤は UGT や P-gp を誘導すると考えられており[2.7.2.3.4.1.1 項]、ポサコナゾールの消失経路に対する誘導剤はポサコナゾールの血漿中曝露量を低下させるおそれがある。このような誘導剤との併用は、併用によるベネフィットがそのリスクを上回らなければ避けるべきであり、併用中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を推奨する。

また、リトナビル又はシクロスポリン併用によりポサコナゾールの曝露量は有意に増加しないと考えられたことから、P-gp 阻害による影響は受けにくいことが示唆された[2.7.2.3.4.1.1 項]。これらは CYP3A4の阻害剤でもあり、CYP3A4阻害によりポサコナゾールの薬物動態が影響を受けにくいことも支持される。

2.7.2.1.3.3.2　　併用薬に及ぼす影響

非日本人健康被験者を対象とした臨床試験（P04490試験）で、ポサコナゾールの併用によりミダゾラムの AUC は約5倍以上に増加したことから、ポサコナゾールは臨床使用時において、強い CYP3A4阻害作用を有していることが示された。したがって、CYP3A4に対し高感度の基質となる薬物は、ポサコナゾールの併用により曝露量が増加するおそれがある。実際に、CYP3A4基質であるタクロリムス、シロリムス、アタザナビル、シンバスタチン及びミダゾラム[資料5.4: 046] [資料

C Confidential

5.4: 047] [資料5.4: 049]と併用した臨床薬物相互作用試験において、これら併用薬の曝露量は顕著に増大した（P02862試験、P04490試験及びP05359試験）。CYP3A4基質であるピモジド、キニジン、麦角アルカロイド（エルゴタミン含有製剤、ジヒドロエルゴタミン及びエルゴメトリン）、又は主にCYP3A4を介して代謝されるHMG-CoA還元酵素阻害剤（シンバスタチン及びアトルバスタチン）とポサコナゾールとの併用はQT延長やトルサードドポアント、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、免疫抑制剤、ビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤、ベンゾジアゼピン系薬剤、抗HIV剤及びカルシウム拮抗剤等のCYP3A4に対し高感度の基質又は治療域の狭いCYP3A4基質とポサコナゾールの併用は、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、併用薬の治療域又は安全性プロファイルに応じて、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。

また、シロリムスはCYP3A4の基質であり、P-gpの典型的な基質でもある[資料5.4: 046] [資料5.4: 047]。ポサコナゾールの併用により、シロリムスのC_{max}への顕著な増加が認められており（P04490試験）、シロリムスの初回通過効果が減弱していると考えられた。ポサコナゾールはCYP3A4の強力な阻害剤であり、そのほとんどはCYP3A4阻害によるものと考えられるが、腸管でのP-gpの阻害の影響を排除することはできない[2.7.2.3.4.2.2 項]。

2.7.2.1.4　　用量設定の根拠

国内第Ⅲ相試験（P101試験）は市販予定の静注用溶液及び新錠剤D（黄色）に対し選択した用法・用量[2.7.2.1.4.2.3 項]のベネフィット・リスクの根拠を得るために実施した。

日本人患者に対する市販予定製剤の用量の妥当性は、海外の経口懸濁液開発時の非日本人患者データに基づく有効性及び安全性の曝露－応答解析[2.7.2.1.4.1 項]、海外での新錠剤及び静注用溶液開発時の非日本人予防患者データに基づく曝露量分布及び曝露－応答解析[2.7.2.1.4.2 項]、並びに国内第Ⅲ相試験の日本人治療患者データに基づく非日本人予防患者とのポサコナゾール曝露量の比較[2.7.2.1.4.3.1 項]、安全性に関する曝露－応答解析[2.7.2.1.4.3.2 項]、及び日本人予防患者の曝露量予測[2.7.2.1.4.3.3 項]を用いて評価した。

本項で以下に詳述するこれらの解析を通じて、静注用溶液及び新錠剤のいずれの投与でも、1日1回300 mg（1日目のみ負荷用量として1日2回投与）の用法・用量により、日本人治療患者及び予防患者で非日本人患者のデータに基づき設定された有効性の目標曝露量の条件を達成可能であると考えられた。また、日本人治療患者集団は最も高い曝露量を示すと考えられ、当該集団で臨床的に許容可能な安全なプロファイルが認められた。したがって、日本人治療患者及び日本人予防患者において、静注用溶液及び新錠剤のいずれの投与も、1日1回300 mg（1日目のみ負荷用量として1日2回投与）の用法・用量が妥当性であることが確認された。

2.7.2.1.4.1　　海外の経口懸濁液開発時データに基づく曝露－応答解析

当初、海外では経口懸濁液を用いてポサコナゾールを開発し、その後、次なる海外市販予定製剤（新錠剤及び静注用溶液）を用いた海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験を開始する前に、米国食品医

C Confidential

薬品局（FDA）又は欧州医薬品委員会（CHMP）との相談において、ポサコナゾールの有効性と曝露量の関連性が検討された。本相談を通じて、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第Ⅲ相試験（治療：P00041試験、予防：P01899及び C/I98-316試験）の有効性データは C_{avg} の四分位値に基づいて解析された[表 2.7.2-5] [資料5.4: 009] [資料5.4: 010]。その結果、最も曝露量が低いグループでは有効率は低かったが、それ以外の曝露量がより高いグループでは良好な有効性が示された。

また、安全性と曝露量との関係についても、ポサコナゾールに関連した主要な有害事象（副作用）は、曝露量データ（C_{avg}）の四分位値に基づいて解析された。その結果、非日本人予防患者を対象とした同試験において、ポサコナゾールの副作用発現割合に、曝露量の変化による明確な違いは認められなかった[表 2.7.2-6] [資料5.4: 010]。また、[表 2.7.2-5]で C_{avg} の分布は P00041試験と P01899試験の間で類似しており、P00041試験の C_{avg} の分布は P01899試験及び C/I98-316試験を併合した C_{avg} の全体の範囲に含まれていた。よって、より多くの症例を対象とした P00041試験の安全性評価症例でも、C_{avg} は P01899試験及び C/I98-316試験と類似した分布を示すと考えられる。P00041試験でポサコナゾールの忍容性は確認されており、安全性に関する特段の懸念はなかった[2.7.6.4.1 項]。

以上の結果において、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。海外の新錠剤及び静注用溶液の開発におけるポサコナゾールの用量選択について、FDA 又は CHMP と議論し、有効性の観点からポサコナゾールの目標曝露量に関して以下の主たる合意を得た。

- 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

表 2.7.2-5　主要な治療及び予防試験でのポサコナゾール投与時の有効性に関する曝露量（C_{avg}）の四分位値による要約

	P00041試験 (Treatment of refractory aspergillosis)		P01899試験 (Prophylaxis in AML/MDS)		C/I98-316試験 (Prophylaxis in GVHD)	
	C_{avg} Mean (%CV) (ng/mL)	Response% (n/N)	C_{avg} Range (ng/mL)	Response% (n/N)	C_{avg} Range (ng/mL)	Response% (n/N)
Quartile 1	134 (45)	24 (4/17)	89.65-322	45.3 (24/53)	21.5-557	55.6 (35/63)
Quartile 2	411 (21)	53 (9/17)	322-490	63.0 (34/54)	557-915	79.4 (50/63)
Quartile 3	719 (12)	53 (9/17)	490-733.5	53.7 (29/54)	915-1563	82.5 (52/63)
Quartile 4	1250 (28)	75 (12/16)	733.5-2200	72.2 (39/54)	1563-3650	82.5 (52/63)

治験薬の用法・用量
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 を QID で、退院後は400 mg を BID で経口投与
外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を BID で経口投与
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200 mg を TID で経口投与
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 で経口投与
AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群、GVHD：移植片対宿主病、BID：1日2回、TID：1日3回、QID：1日4回、CV：変動係数、Response%：P00041試験では総合効果判定で有効と判定された割合（%）とした。また、P01899及び C/I98-316試験では［100%－治療失敗と判定された割合（%）］により算出した。

Data source: [資料5.4: 009] [資料5.4: 010]

Confidential

表 2.7.2-6　　主要な予防試験でのポサコナゾール投与時の安全性（副作用発現割合）に関する曝露量（C_{avg}）の四分位値による要約（C/I98-316 及び P01899 試験）

薬物動態パラメータ	Quartile 1 (n=119)	Quartile 2 (n=121)	Quartile 3 (n=120)	Quartile 4 (n=120)	P 値‡
C_{avg} (ng/mL)†	205±105 (21.5-355)	498±77.1 (355-626)	835±138 (626-1118)	1751±538 (1118-3650)	
副作用	副作用発現割合				
下痢	3.4%	5.0%	8.3%	6.7%	0.44
悪心	7.6%	6.6%	10.0%	12.5%	0.37
嘔吐	3.4%	5.0%	7.5%	6.7%	0.46
高ビリルビン血症	1.7%	3.3%	4.2%	3.3%	0.48
血清 GOT 増加	1.7%	2.5%	4.2%	3.3%	0.40
血清 GPT 増加	1.7%	3.3%	5.0%	3.3%	0.49
肝酵素上昇	1.7%	3.3%	4.2%	3.3%	0.48
低カリウム血症	0.8%	1.7%	4.2%	2.5%	0.48
発疹	0.8%	1.7%	4.2%	3.3%	0.17

治験薬の用法・用量
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 で経口投与
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 で経口投与
有害事象名は WHO-ART を用いて記載した。
TID：1日3回、GOT：グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、GPT：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
† 平均値±標準偏差（範囲）
‡ 副作用発現割合と C_{avg} に関するロジスティック回帰

Data source: [資料5.4: 010]

以下に述べる2試験の結果も目標曝露量が適切であることを支持していた。

第Ⅱ相試験 C/I97-280試験では非日本人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 を食事とともに1日1回反復経口投与した際の血漿中曝露量が得られた。試験期間中の血漿中トラフ濃度（算術平均）は960～1342 ng/mL であり、上述の有効性の目標曝露量である C_{avg} として500 ng/mL を超えて推移していると考えられた。本試験で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のいずれにおいても、臨床効果の有効率が70%を超える良好な有効性が確認された[2.7.6.4.3 項]。

また、第Ⅱ相試験 P01893試験では非日本人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にポサコナゾール経口懸濁液を投与した。400 mg 1日2回、600 mg 1日2回、800 mg 1日1回の3つの投与群で、C_{avg} の算術平均が有効性の目標曝露量である500 ng/mL 以上であったのは400 mg 1日2回群のみ［723 ng/mL（変動係数=86%）］で、他の2群では C_{avg} の算術平均は500 ng/mL 未満であった。いずれの投与群でも発熱性好中球減少症の臨床効果の有効率は70%を超えていたが、難治性侵襲性真菌症の臨床効果の有効率は17%～56%で、400 mg 1日2回群の有効率が最も高かった[2.7.6.3.4 項]。

また、重要な点として、マウス播種性カンジダ症モデルでフルコナゾールを含むアゾール系抗真菌薬で有効性と相関する薬物動態パラメータは AUC/最小発育阻止濃度（MIC）であることが報告されている。同モデルにおいて、ポサコナゾールの抗真菌作用は遊離体曝露量の評価から、

C Confidential

$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/MIC 及び C_{max}/MIC と良好な相関が示された（R^2=0.83及び0.85）が、投与間隔に対し遊離体の血漿中濃度が MIC を上回る時間の割合（%）（%T>MIC）との相関は低下した（R^2=0.65）[2.6.2.2.4 項]。また、これらの経口懸濁液のデータに基づく解析で C_{avg} を選択した理由は以下のとおりである。経口懸濁液投与後のポサコナゾールは長い $t_{1/2}$ で緩徐に消失するため、予防投与時は8時間ごと、難治性侵襲性真菌症の治療投与時は6～12時間ごとに反復投与した場合、定常状態ではポサコナゾールの血漿中濃度は平均濃度付近でわずかな変動で推移し、実質的に平坦な血漿中濃度推移を示すことになる。よって、本解析のための曝露量として C_{avg} を選択した。

2.7.2.1.4.2　海外における新錠剤及び静注用溶液の臨床推奨用量

海外における新錠剤及び静注用溶液の開発では、先に実施した経口懸濁液の臨床試験のブリッジング試験としてデザインした後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験及び P05615試験）を実施した。これらの試験では薬物動態を主要評価としており、経口懸濁液開発時のデータに基づいて海外当局と合意した有効性の目標曝露量（被験者の90%以上で C_{avg} が500 ng/mL に到達していること）[2.7.2.1.4.1 項]を考慮して、得られたポサコナゾールの曝露量を評価した。

これら試験の薬物動態の評価パラメータとして C_{avg} を選択した。ポサコナゾールの真菌に対する有効性と%T>MIC との関連性は明確ではないため、より保守的な評価として C_{min} による評価も行った。

2.7.2.1.4.2.1　新錠剤

P05615試験のパート1B 及びパート2の併合データにおいて、ポサコナゾール新錠剤 C 及び D（緑色）300 mg 投与時の定常状態での C_{avg} の算術平均は1580 ng/mL であった。300 mg 投与時では、薬物動態評価のための頻回採血が可能であったすべての患者（50例中50例）の C_{avg} が海外当局の同意が得られた有効性の目標曝露量である500 ng/mL 以上であった。また、より保守的な有効性の評価として、少数時点でしか採血しなかった患者も含め、186例の患者で得られた C_{min} の分布を検討したところ、5%の患者の C_{min} は500 ng/mL 未満であったが、90%以上の患者の C_{min} は500 ng/mL 以上であった[2.7.6.2.22 項]。

また、数例の HSCT 患者で、経口懸濁液の第Ⅲ相試験で認められた曝露量[表 2.7.2-5] [表 2.7.2-6]よりも高い曝露量がみられた。しかしながら、P05615試験と経口懸濁液を用いた海外の主要な臨床試験（P00041、P01899及び C/I98-316試験）の安全性プロファイルは類似していた[2.5.5.2.2 項] [2.5.5.2.4 項]。

さらに、本試験データに基づき、C_{avg} と C_{min} の間で良好な相関が確認されており[付録 2.7.2-5]、主要な副作用に対する四分位解析を、205例の患者の C_{min} から予測した C_{avg}（pC_{avg}）を用いて実施した。その結果、ポサコナゾールの血漿中濃度の違いに、安全性プロファイルに特段問題となるような明らかな傾向はなかった[付録 2.7.2-6]。

したがって、本試験の結果において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。

C Confidential

2.7.2.1.4.2.2　　静注用溶液

P05520試験のコホート2及び3の併合データにおいて、ポサコナゾール静注用溶液300 mg 投与時の定常状態での C_{avg} の算術平均は1500 ng/mL であった。すべての患者（49例中49例）の C_{avg} が海外当局の同意が得られた有効性の目標曝露量である500 ng/mL 以上であり、また、C_{avg} が経口懸濁液の第Ⅲ相試験で認められた曝露量の範囲[表 2.7.2-5] [表 2.7.2-6]を超える被験者はいなかった。200及び300 mg の用量の反復投与により、いずれも目標曝露量を維持したが、ポサコナゾールの200 mg 1日1回投与では C_{avg} が目標曝露量の下限である500 ng/mL 付近となる患者が300 mg 1日1回投与よりも相対的に多かった。したがって、静注用溶液の用法・用量は200 mg 1日1回投与よりも300 mg 1日1回投与が適切であると考えられた。また、保守的な有効性の評価として、コホート3で300 mg を1日1回投与した患者において、少数時点のみでしか採血しなかった患者のデータも加え、56～169例の患者の C_{min} の分布を検討したところ、投与3日目以降の評価可能時点で5%～7%の患者が500 ng/mL 未満の C_{min} を示したが、90%以上の患者は500 ng/mL 以上であった[2.7.6.2.23 項]。

P05520試験でポサコナゾールの静注用溶液を200又は300 mg 1日1回（1日目は1日2回）の用量で投与した際の忍容性は良好であった。ポサコナゾール静注用溶液300 mg の 1日1回（1日目は1日2回）投与時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いた[2.5.5.2.3 項] [2.5.5.2.4 項]。

さらに、本試験データに基づき、主要な副作用の四分位解析を64例の患者の C_{avg} を用いて実施した。その結果、ポサコナゾールの血漿中濃度の違いによって、安全性プロファイルに特有の傾向はなかった[付録 2.7.2-4]。

P05520試験で認められたポサコナゾールの曝露量はこれまでの臨床試験で観察された曝露量の範囲を超えていなかった。したがって、本試験の結果でも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。

2.7.2.1.4.2.3　　国内第Ⅲ相試験の検討用量

海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験及び P05615試験）の結果に基づき、ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液の非日本人患者の臨床推奨用法・用量として、300 mg 1日1回（1日目は1日2回）の妥当性が確認された。

本邦でも海外で承認された国内市販予定製剤［新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液］を用いた開発を開始し、第Ⅰ相試験（P067試験）を実施した。国内及び海外第Ⅰ相試験（P067試験、P05637試験及び P06356試験）成績を用いた薬物動態の比較では、日本人と非日本人健康被験者の間でポサコナゾールの薬物動態が類似していることが示された[資料5.3.3.1.4: P067]。

以上のことから、深在性真菌症患者を対象とした日本人の第Ⅲ相試験（P101試験）では海外臨床推奨用法・用量と同じ300 mg 1日1回（1日目は1日2回）を選択した。

C Confidential

2.7.2.1.4.3　　日本人患者の臨床推奨用量の根拠

2.7.2.1.4.3.1　　日本人治療患者と非日本人予防患者の曝露量の比較

市販予定製剤であるポサコナゾール静注用溶液及び新錠剤 D（黄色）の、日本人治療患者及び予防患者に対する予定臨床推奨用量はいずれも300 mg 1日1回［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、各臨床試験で得られた日本人及び非日本人の健康被験者及び患者の広範なデータに基づいて決定した。国内第Ⅲ相試験（P101試験）は安全性を主要評価項目として、日本人治療患者を対象に予定臨床推奨用法・用量を検討し、血漿中濃度についても評価した。

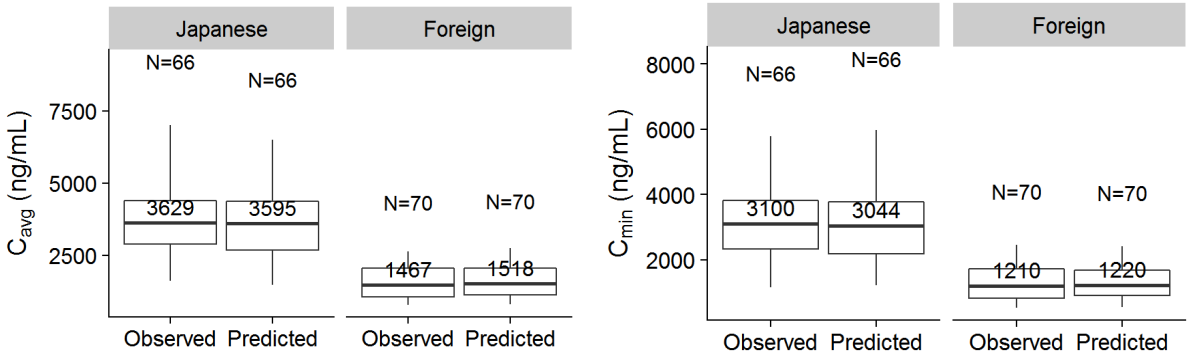
P101試験、P117試験及び P05615試験では、定常状態であると考えられる投与8日目で多時点の血漿中濃度を得ており、ノンコンパートメントモデル解析によって日本人治療患者及び非日本人予防患者の薬物動態パラメータを算出した。その結果、日本人治療患者の C_{avg} 及び C_{min} の中央値は非日本人予防患者より高く、約2.5倍に相当した[図 2.7.2-1]。また、ノンコンパートメントモデル解析からの推定値と母集団薬物動態モデルに基づく予測値を比較したところ、C_{avg} 及び C_{min} の分布に違いはみられず、最終モデルにより良好な予測が可能であることが示された[資料5.3.3.5.1: 050M69]。[図 2.7.2-2]に日本人治療患者（P101試験）と非日本人予防患者（P117試験及び P05615試験）で得られた C_{avg}（予測値）の分布を示す。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た。

また、最終モデルを用いて日本人治療患者にポサコナゾールを予定臨床推奨用法・用量で28日間経口投与した際のシミュレーションを静注用溶液投与時、新錠剤空腹時投与及び食後投与時の3つの投与条件で行った。その結果、投与28日における定常状態の C_{avg} 及び C_{min} はいずれも99%以上の患者で有効性の目標濃度である500 ng/mL 以上になることが示された[表 2.7.2-7]。

よって、300 mg 1日1回［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）］の用法・用量は、日本人深在性真菌症患者で良好な有効性を示すと考えられる。

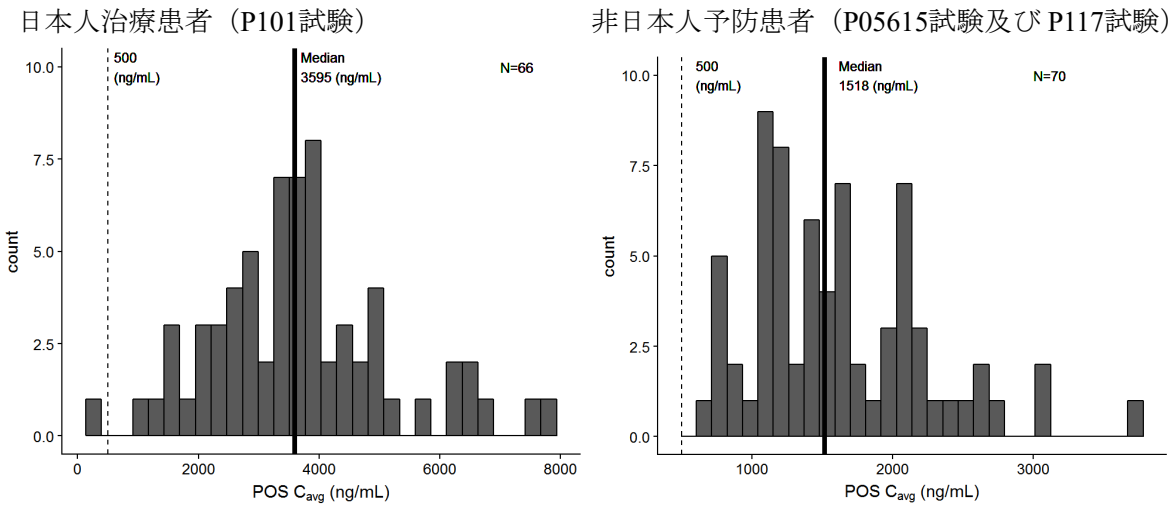
Confidential

図 2.7.2-1　　日本人治療患者（P101 試験）及び非日本人予防患者（P05615 試験及び P117 試験）にポサコナゾールを予定臨床推奨用法・用量で 8 日間投与した際の C_{avg} 及び C_{min} の観測値及び予測値



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。上側のひげ上端は95パーセンタイル、下側のひげ下端は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。
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）
Observed：ノンコンパートメントモデルで算出した個体別値に基づく。
Predicted：最終母集団薬物動態モデルを用いて予測したポサコナゾールの血漿中濃度（IPRED）から算出した個体別値に基づく。
Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

図 2.7.2-2　　日本人治療患者（P101 試験）及び非日本人予防患者（P05615 試験及び P117 試験）にポサコナゾールを予定臨床推奨用法・用量で 8 日間投与した際の C_{avg} 予測値の分布



各被験者の C_{avg}（個体別の予測値）は最終母集団薬物動態モデルを用いて予測したポサコナゾールの血漿中濃度（IPRED）に基づき算出した。
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）
Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

Confidential

表 2.7.2-7　　日本人治療患者にポサコナゾールを予定臨床推奨用法・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} の分布（28 日目）

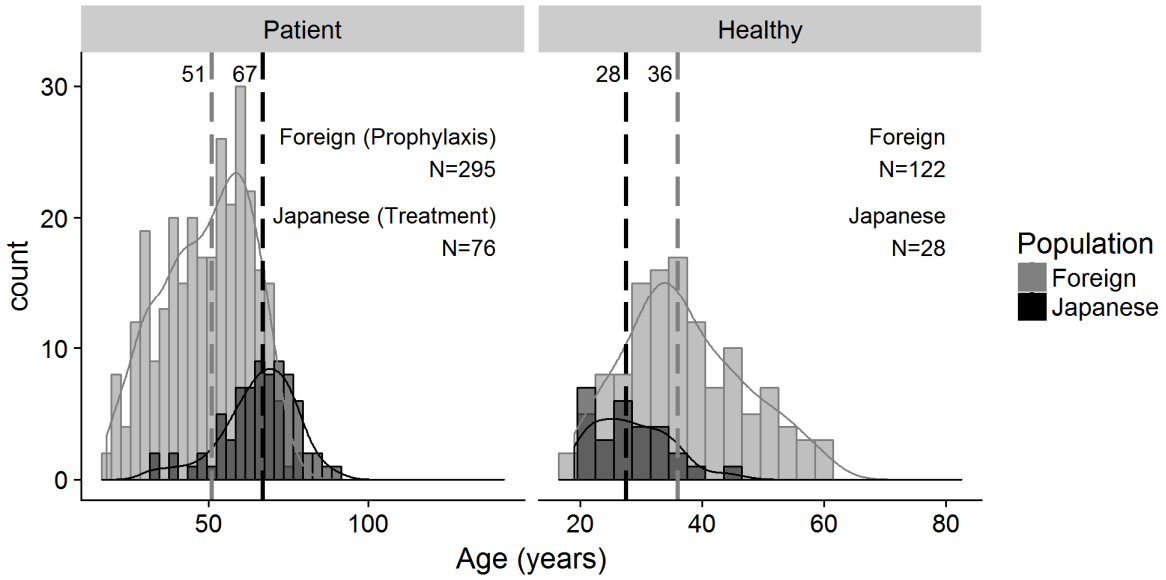
ポサコナゾール濃度（ng/mL）	C_{avg} の分布の割合（%）			C_{min} の分布の割合（%）		
	経口投与／空腹時	経口投与／食後	静脈内投与	経口投与／空腹時	経口投与／食後	静脈内投与
＞3750	25.3	41.1	45.1	17.8	31.5	24.4
2500 - 3750	33.4	32.0	35.2	24.7	28.8	27.0
500 - 2500	41.2	26.9	19.7	56.6	39.7	47.8
＜500	0.1	0.0	0.0	0.9	0.0	0.8
用法・用量: ポサコナゾール300 mg 1日1回投与（1日目のみ1日2回投与） 各投与条件で仮想集団1000例でのシミュレーションを実施した。被験者背景データは、日本人治療患者の臨床試験（P101試験）に組み入れられた被験者の背景データをリサンプリングすることにより作成した。						

Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

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から、体重の低下及び加齢がポサコナゾールの曝露量を増加させる主要な内因性要因であることが示された。

P101試験の日本人治療患者の体重［中央値（範囲）：52.8 kg（31.8～71.2 kg)］は非日本人予防患者［中央値（範囲）：72 kg（45～172 kg)］と比べ低く、また、年齢に関しては日本人治療患者［中央値（範囲）：67歳（32～90歳)］は非日本人予防患者［中央値（範囲）：51歳（18～78歳)］と比べ高齢で、人種とこれら内因性要因に交絡が認められた[図 2.7.2-3] [図 2.7.2-4]。また、これら患者データでは人種（日本人、非日本人）及び病態（治療患者、予防患者）の交絡もあるが、日本人と非日本人の間で健康被験者のポサコナゾールの薬物動態は類似していたことから、人種は有意な影響を及ぼさないと考えられた。

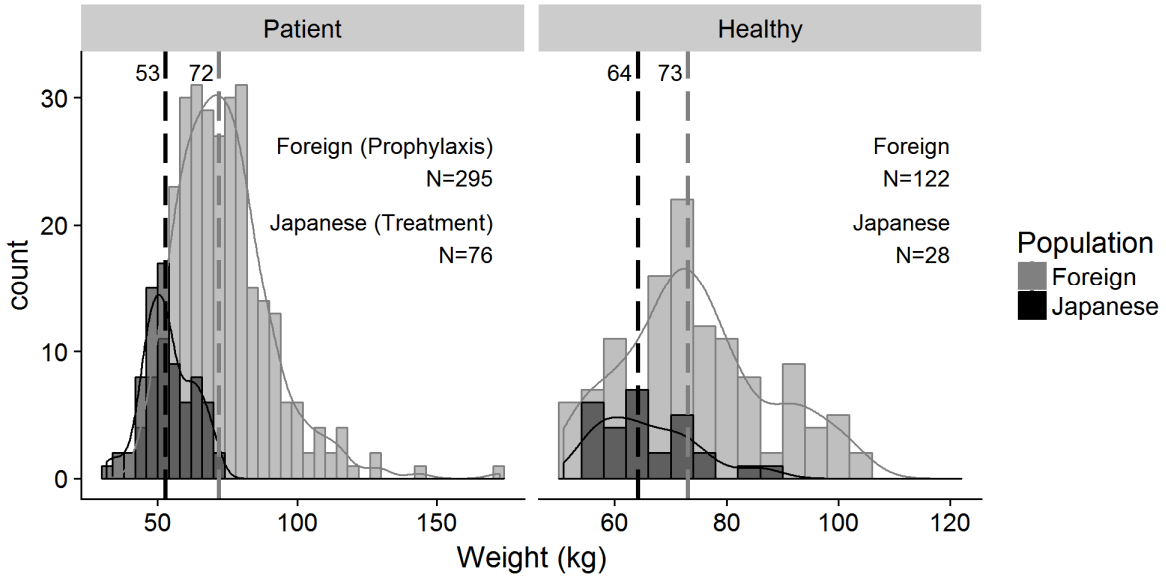
図 2.7.2-3　　母集団薬物動態解析のデータセットにおける年齢の分布



図中の破線は中央値を示す。
Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

C Confidential

図 2.7.2-4　　母集団薬物動態解析のデータセットにおける体重の分布



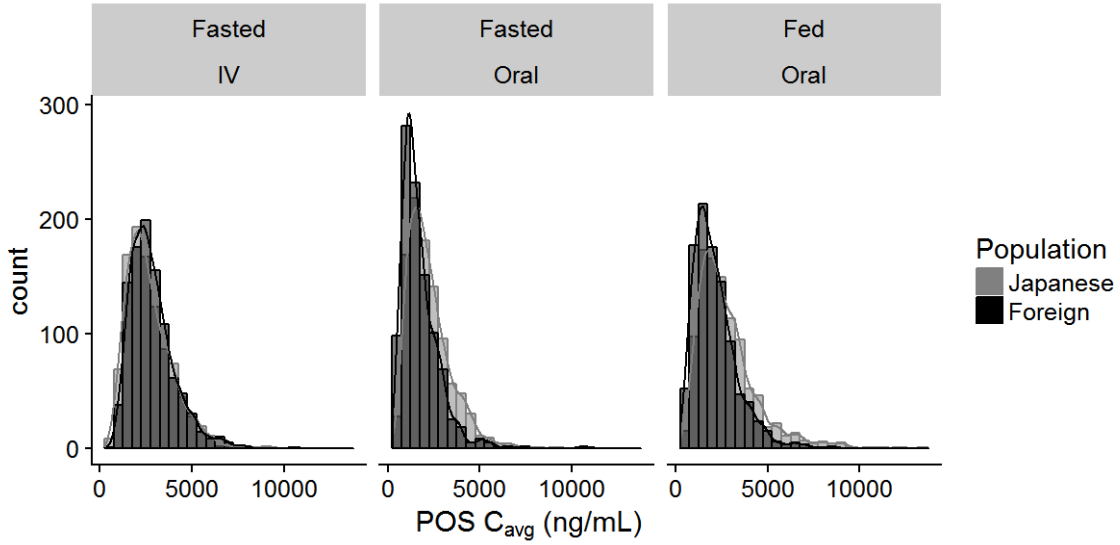
図中の破線は中央値を示す。
Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

さらに、ポサコナゾールの薬物動態への体重及び年齢の影響をシミュレーションにより検討した。非日本人予防患者の被験者背景データからサンプリングして、体重及び年齢を揃えた日本人治療患者と非日本人予防患者の仮想集団データ（各1000例）を作成し、シミュレーションを行った。その結果、体重と年齢を揃えた日本人治療患者と非日本人予防患者の C_{avg} の分布は、静注用溶液投与後は同程度であった。また、空腹時及び食後に新錠剤を投与した際は、これら集団間でバイオアベイラビリティが異なる可能性があり、日本人治療患者でわずかに高曝露側に分布がシフトした[図 2.7.2-5]。非日本人予防患者の典型的な体重及び年齢に近似した日本人治療患者集団では、C_{avg} が500 ng/mL 未満となった患者はいずれの投与条件（空腹時経口投与、食後経口投与、静脈内投与）でも全体の0.2%以下と予測され、いずれの投与条件でも99%以上の患者は有効性の目標濃度である500 ng/mL 以上となると予測された。また、C_{min} についても投与条件によらず95%以上の患者で500 ng/mL 以上となると予測された[表 2.7.2-8]。

以上、日本人治療患者の高曝露量は主に体重と年齢によって説明され、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大させる内因性要因の一つであることが示された。人種については、健康被験者で曝露量が類似していたことを考慮すると、ポサコナゾールの薬物動態に影響する因子ではないと考えられた。

Confidential

図 2.7.2-5　　母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションで得られたポサコナゾールを予定臨床推奨用法・用量で 28 日間投与した際の C_{avg} の分布の比較
（非日本人予防患者及び非日本人予防患者と体重及び年齢を揃えた日本人治療患者）



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）
条件（人種、投与経路及び食事条件）ごとに1000例でシミュレーションを実施した。
シミュレーションのために作成した仮想の日本人治療患者と非日本人予防患者の体重及び年齢は、いずれも非日本人予防患者試験（P05615試験及び P117試験）の被験者背景データをリサンプリングすることにより作成しており、両集団間で同じ分布を示す。
Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

表 2.7.2-8　　体重及び年齢を揃えた日本人治療患者及び非日本人予防患者にポサコナゾールを予定臨床推奨用法・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（28 日目）

ポサコナゾール濃度（ng/mL）	C_{avg} の分布の割合（%）			C_{min} の分布の割合（%）		
	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†						
＞3750	11.1	19.3	18.5	6.3	13.7	8.1
2500 - 3750	21.4	28.0	28.5	15.6	22.3	18.6
500 - 2500	67.3	52.7	53.0	75.1	62.3	69.2
＜500	0.2	0.0	0.0	3.0	1.7	4.1
非日本人予防患者						
＞3750	4.3	9.8	18.0	2.6	6.2	7.0
2500 - 3750	13.8	20.6	35.1	8.1	13.8	17.2
500 - 2500	80.1	68.5	46.9	80.3	75.4	73.8
＜500	1.8	1.1	0.0	9.0	4.6	2.0

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）
各集団及び各投与条件で仮想集団1000例でのシミュレーションを実施した。日本人治療患者及び非日本人予防患者の被験者背景データ（体重及び年齢）は、非日本人予防患者（P05615試験及び P117試験）の背景データをリサンプリングすることにより作成した。したがって、両集団間で体重及び年齢は同じ分布を示す。
† 非日本人予防患者と同じ体重及び年齢の日本人治療患者

Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

Confidential

2.7.2.1.4.3.2　　日本人治療患者における安全性の曝露－応答関係

日本人治療患者（P101試験）と非日本人患者の安全性の結果を比較可能な同じ投与期間（投与開始1ヵ月間）で比較した[2.7.4.4.3.3 項]。日本人治療患者（P101試験）の曝露量は、安全性結果の比較対象とした非日本人患者の曝露量と比べ、高曝露側に分布したが、投与開始1ヵ月間で、有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合は、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。しかしながら、国内試験でよくみられた副作用のほとんどは軽度又は中等度で、重篤又は投与中止に至った事象は少なく、日本人特有に発現している事象ではなかった[2.7.4.4.3.3 項]。以上のように、日本人治療患者でポサコナゾールの曝露量は非日本人患者よりも高曝露側に分布していたものの、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、日本人治療患者で認められた安全性プロファイルは臨床的に許容可能であった。

国内試験及び海外試験で認められた主要な有害事象［心電図 QT 延長（QT 延長）、低カリウム血症、高血圧、食欲減退、発熱、肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（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との関連性を検討した。なお、これら有害事象名は MedDRA ver 20.1に基づく記載である。

[図 2.7.2-6]には有害事象ごとに治療に関連した有害事象（副作用）を発現した患者、治療と関連性のない有害事象を発現した患者、及び有害事象を発現しなかった患者でのポサコナゾールの曝露量を示した。このうち、悪心と発疹に関しては、副作用発現患者の C_{avg}（中央値）は非発現患者よりも高かったが、副作用発現患者はいずれも4例のみであり、ポサコナゾールによる治療によるものかどうかは明らかではなかった。概して有害事象又は副作用を発現した患者と有害事象非発現患者の C_{avg} の分布は完全に、あるいは大部分が重なっており、日本人治療患者の C_{avg} の分布は広範囲であったものの、C_{avg} とこれら有害事象又は副作用発現の間に明らかな関連性は認められなかった。

また、[図 2.7.2-7]に有害事象ごとに当該有害事象発現患者で投与中止になった患者、当該有害事象発現患者で投与完了した患者、及び当該有害事象非発現患者のポサコナゾールの曝露量を示した。悪心の発現患者で投与中止になった2例はいずれも高曝露量を示したが、ポサコナゾール濃度と中止の間に明らかな関連性はなかった。概して特定の傾向は認められず、各有害事象において有害事象発現患者で投与中止になった患者と投与を完了した患者の間で、ポサコナゾールの C_{avg} に概して明確な違いは認められなかった。

以上、日本人治療患者では非日本人患者に比べポサコナゾールは高い曝露量を示すと考えられるが、日本人治療患者で臨床的に許容可能な安全性プロファイルが示された。また、ポサコナゾール投与時に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。

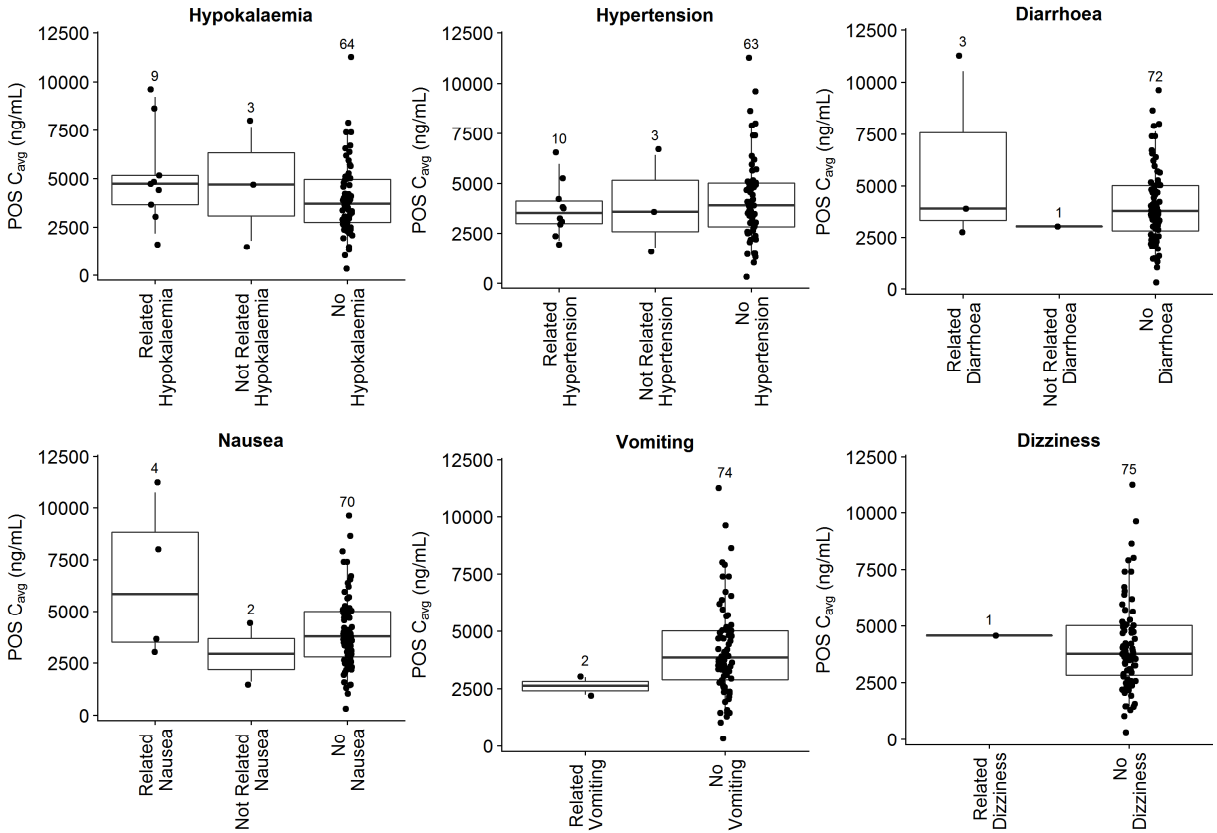
特に、QT 延長に関しては、ポサコナゾール濃度との関連性は認められなかったが、発現例が認められたことを考慮し、ポサコナゾールの投与開始前及び投与中に心電図や電解質のモニタリン

C Confidential

グを定期的に実施することを添付文書にて注意喚起することを考えており、臨床的に管理可能と考えている[2.5.5.6.2 項]。

Confidential

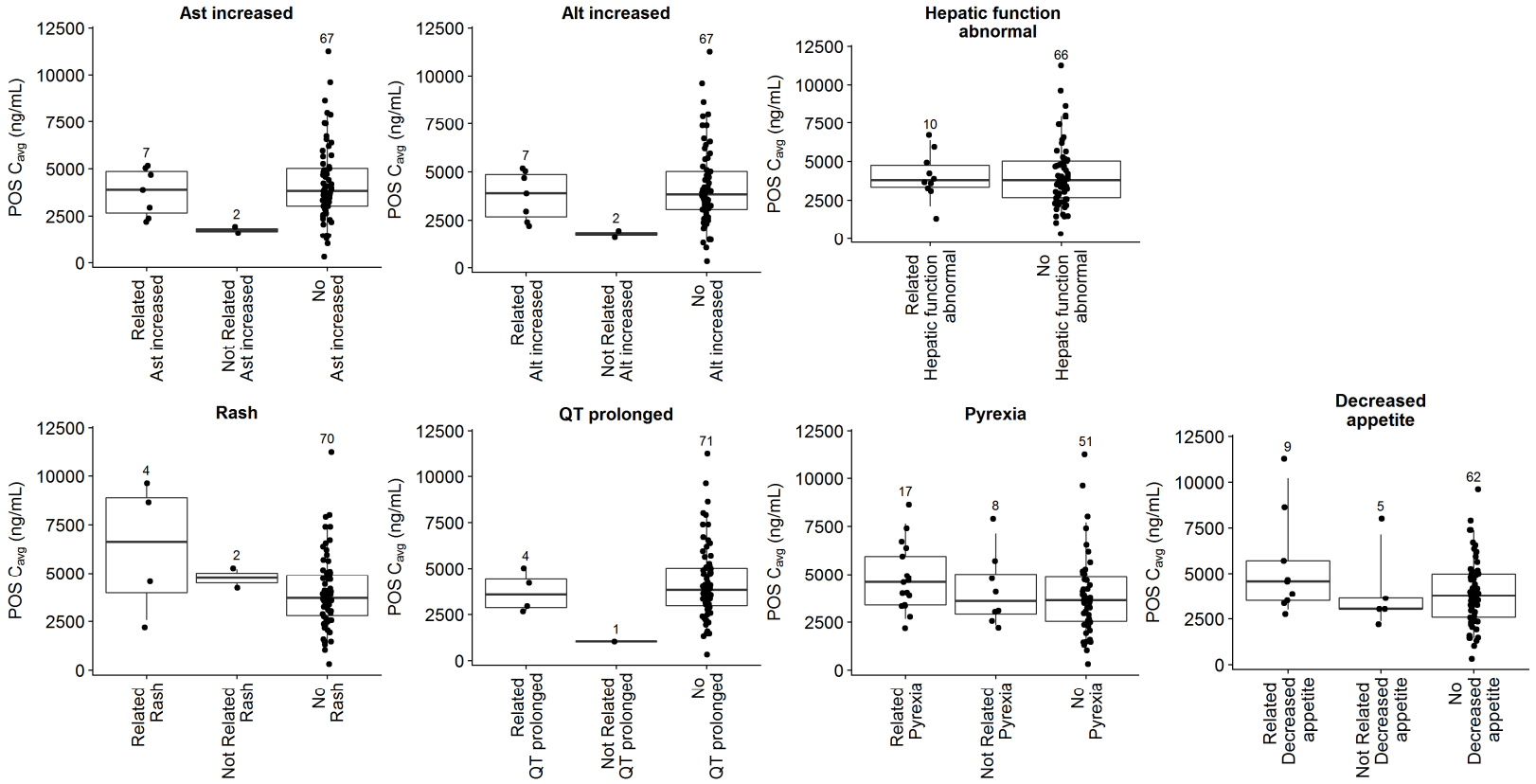
図 2.7.2-6　　P101 試験における各種有害事象又は副作用発現症例及び有害事象非発現症例間でのポサコナゾールの C_{avg} の比較



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）
Related+有害事象：当該副作用発現症例、Not Related+有害事象：当該有害事象発現症例（当該副作用発現症例を除く）、No+有害事象：当該有害事象非発現症例

Confidential

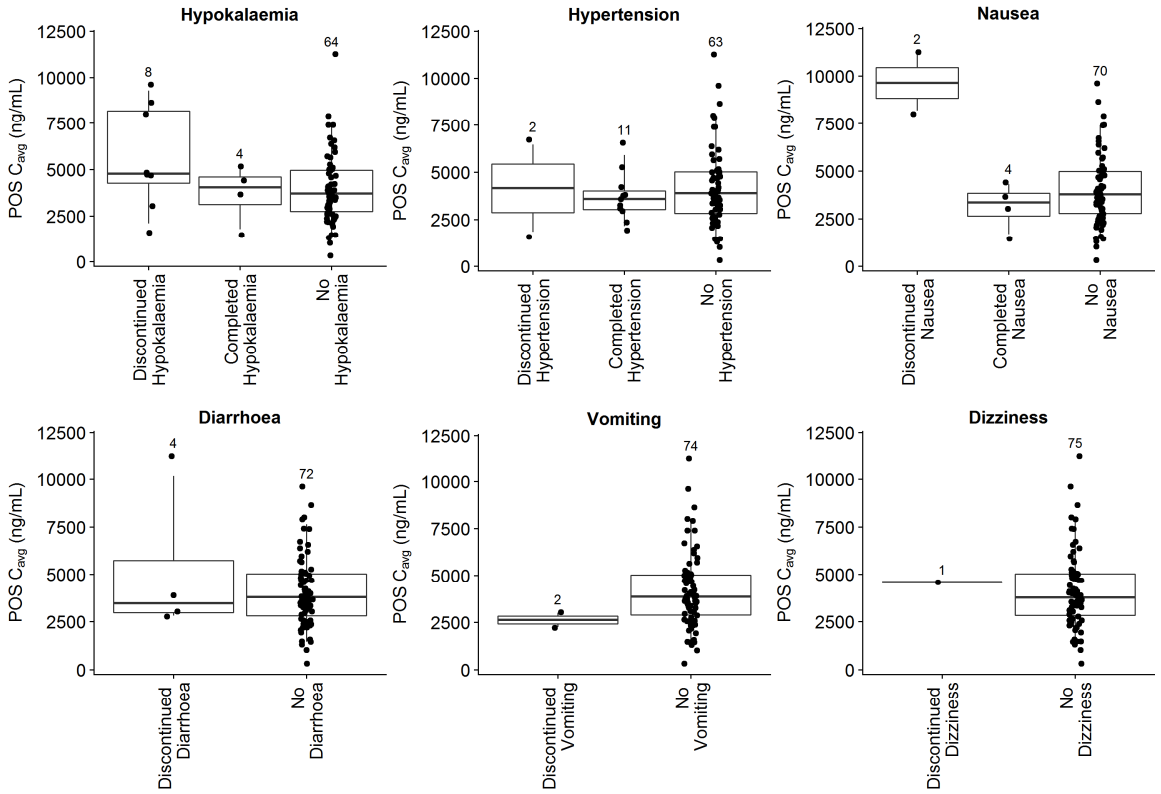
図 2.7.2-6　　P101 試験における各種有害事象又は副作用発現症例及び有害事象非発現症例間でのポサコナゾールの C_{avg} の比較（続き）



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）
Related+有害事象：当該副作用発現症例、Not Related+有害事象：当該有害事象発現症例（当該副作用発現症例を除く）、No+有害事象：当該有害事象非発現症例
Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

Confidential

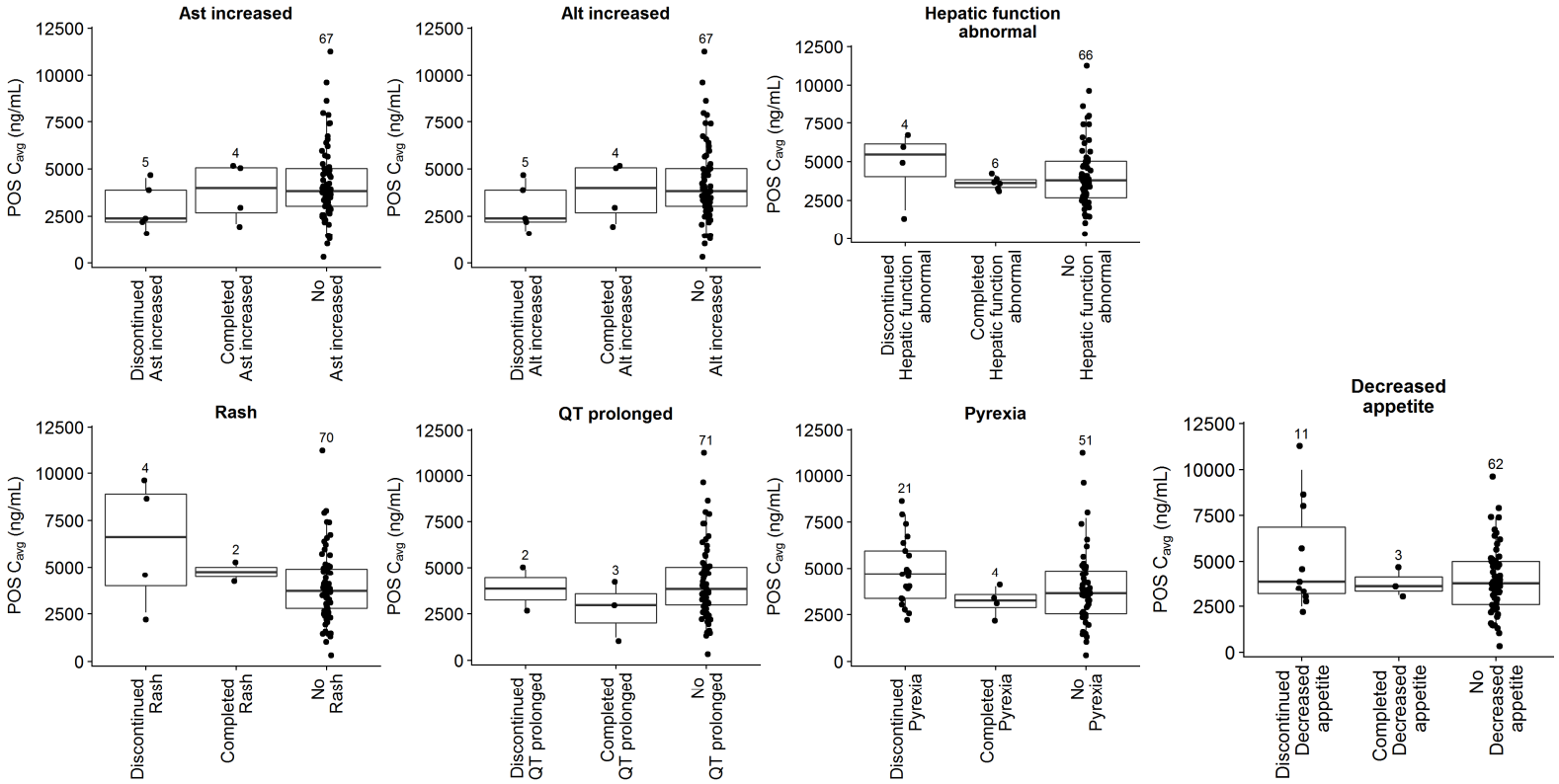
図 2.7.2-7　　P101 試験における各種有害事象を発現した中止症例又は完了症例及び有害事象非発現症例間でのポサコナゾールの C_{avg} の比較



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）
Discontinued+有害事象：当該有害事象発現患者で投与中止となった患者、Completed+有害事象：当該有害事象発現患者で投与を完了した患者、No+有害事象：当該有害事象非発現患者

Confidential

図 2.7.2-7　　P101 試験における各種有害事象を発現した中止症例又は完了症例及び有害事象非発現症例間でのポサコナゾールの C_{avg} の比較（続き）



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）
Discontinued+有害事象：当該有害事象発現患者で投与中止となった患者、Completed+有害事象：当該有害事象発現患者で投与を完了した患者、No+有害事象：当該有害事象非発現患者
Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

Confidential

2.7.2.1.4.3.3　　日本人予防患者における曝露量

日本人患者での真菌症予防のため、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。

文献情報[付録 2.7.2-8]に基づく日本人予防患者集団の平均年齢は46.8歳、平均体重は56 kg であった。シミュレーションのための日本人予防患者の仮想集団における年齢及び体重データは、[図 2.7.2-8]に示すように、文献から得られた値が平均値（46.8歳、56 kg）となるように、スケーリングによって非日本人予防患者の体重及び年齢の分布を適用して作成した。日本人予防患者は非日本人予防患者（52歳、72 kg）と比べると低年齢・低体重[図 2.7.2-8]で、P101試験の日本人治療患者（67歳、53 kg）と比べると低年齢・高体重[図 2.7.2-9]であった。

[表 2.7.2-9]にポサコナゾールを予定臨床推奨用法・用量で28日間経口投与又は8日間静脈内投与した際のシミュレーションで得られた薬物動態パラメータの予測値を示した。その結果、同じ投与条件でポサコナゾールを投与した場合、C_{avg} 及び C_{min} はいずれも日本人予防患者よりも日本人治療患者で高く、検討した3つの投与条件（新錠剤の空腹時投与及び食後投与、静注用溶液投与）において、新錠剤空腹時投与の C_{avg} 及び C_{min} が最も低くなると予測された。

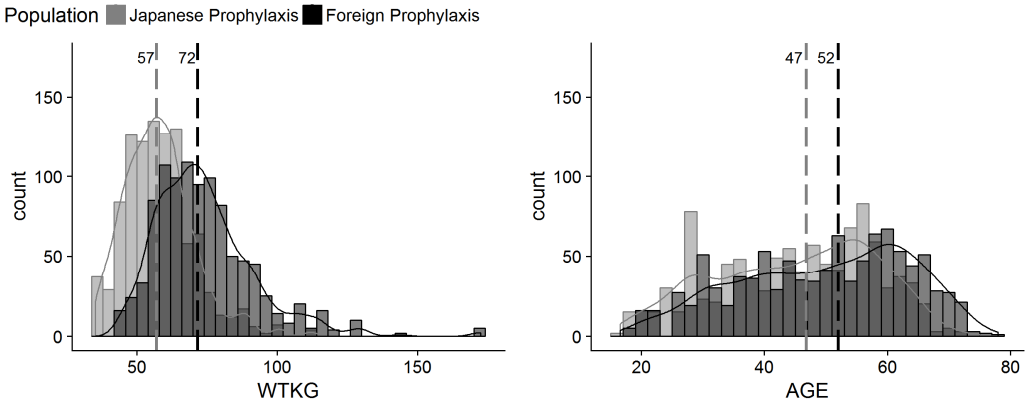
この C_{avg} 及び C_{min} が最も低くなると予測された新錠剤空腹時投与で、非日本人予防患者についてもシミュレーションを実施し、予測された C_{avg} 及び C_{min} の分布を日本人予防患者及び日本人治療患者でのシミュレーションの結果と併せて、[表 2.7.2-10]に示した。これらの集団の比較において、日本人予防患者の C_{avg} 及び C_{min} の分布は、いずれも日本人治療患者よりも低曝露側にシフトした分布を示し、非日本人予防患者の分布とは概して類似していた[表 2.7.2-10]。新錠剤の空腹時投与及び食後投与、静注用溶液投与のうち、C_{avg} 及び C_{min} が最も低い曝露分布を示すと予測される新錠剤空腹時投与時でも、日本人予防患者で98%以上の患者は C_{avg} が有効性の目標値である500 ng/mL 以上になると予測され、C_{min} は93%以上の患者で500 ng/mL 以上になると予測された[表 2.7.2-10]。

以上の結果から、日本人治療患者集団はポサコナゾールが最も高い曝露量を示す集団であると考えられ、非日本人予防患者での結果に加え、P101試験の日本人治療患者の結果に基づく安全性評価により、日本人予防患者でのポサコナゾールの安全性も臨床的に許容可能と考えられる。

以上、日本人治療患者及び日本人予防患者のポサコナゾールの予定臨床推奨用法・用量は静注用溶液及び新錠剤ともに300 mg 1日1回投与（1日目のみ1日2回投与）であることが確認された。

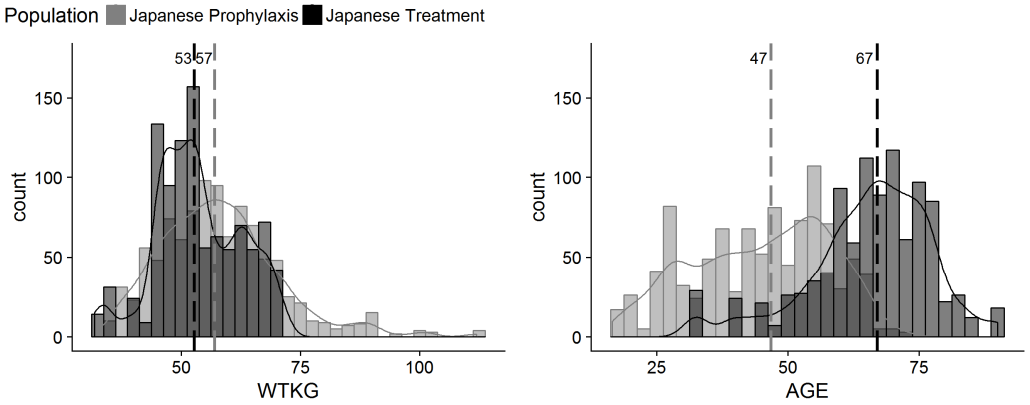
C Confidential

図 2.7.2-8　　日本人及び非日本人予防患者のシミュレーションに用いた被験者背景（体重及び年齢）



Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

図 2.7.2-9　　日本人予防患者及び日本人治療患者のシミュレーションに用いた被験者背景（体重及び年齢）



Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

Confidential

表 2.7.2-9　　日本人治療患者及び日本人予防患者にポサコナゾール
を予定臨床推奨用法・用量で 28 日間経口投与又は 8 日間静脈内投与した際の
シミュレーションで得られた薬物動態パラメータの要約

日本人集団	投与経路／食事条件	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{avg} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)
治療患者	経口投与／食後	78244 (61.4)	3675 (56.5)	3260 (61.4)	2690 (71.0)
	経口投与／空腹時	62389 (63.5)	3064 (58.9)	2600 (63.5)	2062 (74.3)
	静脈内	83037 (50.5)	7849 (63.9)	3460 (50.5)	2420 (74.1)
予防患者	経口投与／食後	49590 (65.8)	2535 (58.7)	2066 (65.8)	1619 (77.2)
	経口投与／空腹時	40971 (61.6)	2229 (55.5)	1707 (61.6)	1299 (73.1)
	静脈内投与	70519 (47.0)	12897 (78.2)	2938 (47.0)	1812 (71.9)

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）
幾何平均（%GCV）
各集団は1000例でシミュレーションを実施した。
GCV：幾何平均に基づく変動係数
† 体重及び年齢は日本人治療患者試験（P101試験）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（年齢と体重の平均値はそれぞれ46.8歳及び56 kg）。

Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

表 2.7.2-10　　日本人予防患者、非日本人予防患者及び日本人治療患者にポサコナゾール
を予定臨床推奨用法・用量で 28 日間経口投与（空腹時）した際の
シミュレーションで得られた C_{avg} 及び C_{min} の分布

ポサコナゾール濃度 (ng/mL)	C_{avg} の分布の割合（%）			C_{min} の分布の割合（%）		
	日本人予防患者†	非日本人予防患者‡	日本人治療患者§	日本人予防患者†	非日本人予防患者‡	日本人治療患者§
＞3750	5.9	4.0	25.1	3.6	1.7	17.8
2500 - 3750	17.2	13.0	33.5	10.0	10.1	24.7
500 - 2500	75.8	81.1	41.3	80.0	80.2	56.6
＜500	1.1	1.9	0.1	6.4	8.0	0.9

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。
† 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（年齢と体重の平均値はそれぞれ46.8歳及び56 kg）。
‡ 体重及び年齢は非日本人予防患者試験（P05615試験及び P117試験）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52歳及び72 kg）。
§ 体重及び年齢は日本人治療患者試験（P101試験）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）。

Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

C Confidential

2.7.2.2　　個々の試験結果の要約

ポサコナゾールの臨床薬理プログラムには、安全性、忍容性、単回及び反復投与後の吸収、バイオアベイラビリティ、代謝及び排泄、並びに内因性要因及び外因性要因の影響を評価した臨床薬理試験43試験と薬物動態を評価した第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験7試験が含まれる。本項では、主要な薬物動態の結果及び母集団薬物動態解析を含む複数試験の統合解析の結果について述べ、[2.7.2.3 項]でデータに関して考察する。また、薬物動態パラメータの一覧は[付録 2.7.2-2]及び[付録 2.7.2-3]に添付する。これらの試験の安全性については、[2.7.4 項]に含めた。

本項で要約する試験は、19[redacted]年から20[redacted]年の間に、複数の治験依頼者により実施されており、統一した記載とするため、治験総括報告書で報告された薬物動態パラメータの名称、数値、単位から変更及び換算している場合がある。ポサコナゾールの全般的な臨床薬理学的特徴及び用法用量の設定については、個々の試験から得られたデータのまとめに基づき、本項ではなく、[2.7.2.1 項]又は[2.7.2.3 項]に述べる。

2.7.2.2.1　　健康被験者を対象とした薬物動態及び初期忍容性試験

2.7.2.2.1.1　　日本人健康被験者を対象とした試験

2.7.2.2.1.1.1　　日本人健康被験者を対象とした単回及び反復経口投与並びに単回静脈内投与試験（P067試験）

日本人健康被験者を対象とする、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、交互パネル、用量漸増試験で、ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）を単回経口投与及び反復経口投与並びにポサコナゾール静注用溶液を単回末梢静脈内投与した際の薬物動態を評価した。

パート1には16例を組み入れた。パネル A（8例）には、各投与期にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）200 mg、400 mg 又はプラセボ（実薬6例、プラセボ2例）を単回経口投与し、静注用溶媒（SBECD）（6例）又はポサコナゾール静注用溶液のプラセボ（5%ブドウ糖注射液）（2例）を30分かけて単回末梢静脈内投与した。パネル B（8例）には、各投与期にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg、600 mg 又はプラセボを単回経口投与し、ポサコナゾール静注用溶液300 mg 又はプラセボ（5%ブドウ糖注射液）を30分かけて単回末梢静脈内投与した（実薬6例、プラセボ2例）。

パート2には、16例を組み入れた。パネル C 及びパネル B では、それぞれ被験者8例にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）200 mg、400 mg 又はプラセボを1日1回（1日目は1日2回）10日間反復経口投与した（実薬6例、プラセボ2例）。

結果：

<u>パート1</u>

日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）200～600 mg を空腹時に単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$は検討した用量範囲において、概して用量に比例して増加することが示された［傾きの推定値（95%信頼区間）：1.08（0.70, 1.47）］。T_{max} の中央値は4.00～5.50時間、$t_{1/2}$の算術平均の

C Confidential

範囲は21.9～23.4時間であった。見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V_d/F）の算術平均の範囲はそれぞれ10.8～16.1 L/hr 及び339～535 L であった。これらのパラメータでは、検討した用量範囲で用量依存的な明らかな傾向は認められなかった。

日本人健康被験者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際、投与終了時に C_{max} に到達した。$t_{1/2}$の算術平均は21.8時間で、単回経口投与時の値と同程度であった。絶対的バイオアベイラビリティについて、$AUC_{0-\infty}$の静脈内投与に対する経口投与（経口投与／静脈内投与）の幾何平均比（90%信頼区間）は、0.60（0.49, 0.74）であった。

<u>パート2</u>

日本人健康被験者に新錠剤 D（黄色）200 mg 又は400 mg を空腹時に1日1回（1日目は1日2回）10日間反復経口投与した際、$AUC_{0-12\,hr}$の1日目に対する10日目（10日目／1日目）の累積係数（90%信頼区間）は、それぞれ3.55（2.79, 4.51）及び4.31（3.34, 5.57）であり、$C_{12\,hr}$でも同様の累積係数が認められた。1日目と10日目で T_{max} の中央値（4.00～4.50時間）は類似していた。また、10日目の $t_{1/2}$の算術平均（24.5～25.0時間）は、パート1の200～600 mg の単回経口投与時と同程度であった。200 mg 及び400 mg の反復経口投与5日目にはすべての被験者で $C_{24\,hr}$ が定常状態の90%に到達した。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.1.4: P067]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.1.1.2　日本人健康被験者を対象とした単回経口投与及び食事の影響試験（JPC-[redacted]-361-12試験）

日本人健康被験者を対象とする、単盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増試験で、ポサコナゾール経口懸濁液を単回経口投与した際の薬物動態及び食事の影響を評価した。本試験には被験者40例を組み入れた。各用量で、被験者8例に3:1の割合で、ポサコナゾール経口懸濁液50～600 mg 又はプラセボを食後に単回経口投与した。また、食事の影響を検討するため、200 mg はクロスオーバーデザインで空腹時にも投与した。

結果：日本人健康被験者にポサコナゾール経口懸濁液50～600 mg を食後に単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$は50～200 mg の用量範囲では概して用量比に応じて増加したが、400 mg を超える用量では明らかな吸収の頭打ちが確認された。T_{max} の中央値は4.5～5.5時間、$t_{1/2}$の算術平均は17.9～24.5時間の範囲であった。また、CL/F 及び V_d/F の算術平均の範囲はそれぞれ15.2～49.8 L/hr 及び387～1258 L であった。

C_{max}、AUC_{0-last}及び $AUC_{0-\infty}$の食後投与に対する空腹時投与（空腹時／食後）の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ0.254（0.181, 0.358）、0.246（0.176, 0.343）及び0.267（0.196, 0.365）であった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.1.1: JPC_[redacted]_361_12]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

C Confidential

2.7.2.2.1.1.3　　日本人健康被験者を対象とした反復経口投与試験（I-P05011試験）

日本人健康被験者を対象とする、単盲検、プラセボ対照、並行群間、用量漸増試験で、ポサコナゾール経口懸濁液を反復経口投与した際の薬物動態を評価した。本試験には被験者24例を組み入れた。各用量で、被験者12例に2:1の割合で、ポサコナゾール経口懸濁液200 mg 及び400 mg 又はプラセボを食後に1日2回14日間（14日目は1日1回）反復経口投与した。

結果：日本人健康被験者にポサコナゾール経口懸濁液200 mg 及び400 mg を食後に1日2回14日間反復経口投与した際、$AUC_{0\text{-}12\ hr}$の1日目に対する14日目（14日目／1日目）の累積係数は、それぞれ8.73及び8.20であった。1日目と14日目でT_{max}の中央値（4.00～5.00時間）は類似していた。また、200 mg 及び400 mg を投与した際の$t_{1/2}$の算術平均は、それぞれ19.2時間及び21.8時間であった。血漿中ポサコナゾール濃度は8日目までに定常状態に到達した。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.1.2: I_P05011]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.1.1.4　　日本人健康被験者を対象とした単回経口投与試験（I-P05014試験）

日本人健康被験者を対象とする非盲検、並行群間試験で、ポサコナゾール経口懸濁液を単回経口投与した際の薬物動態を評価した。本試験には被験者24例を組み入れた。各用量で、被験者8例にポサコナゾール経口懸濁液100、200及び400 mg を空腹時に単回経口投与した。

結果：日本人健康被験者にポサコナゾール経口懸濁液100、200及び400 mg を空腹時に単回経口投与した際、C_{max}及び AUC について、用量依存的な増加は認められなかった。また、CL/F 及びV_d/F は用量間で異なっており、薬物動態の非線形性が示唆された。T_{max}は用量間でほぼ同様で（中央値：3.00～3.50時間）、$t_{1/2}$も用量間に明らかな違いは認められなかった（算術平均：19.8～26.1時間）。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.1.3: I_P05014]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.1.2　　非日本人被験者を対象とした新錠剤及び静注用溶液の試験

2.7.2.2.1.2.1　　非日本人健康被験者を対象とした単回及び反復静脈内投与試験（P04985試験）

非日本人健康被験者を対象とする、二重盲検（処置 A 及び B）、無作為化、プラセボ対照（処置 A 及び B）試験で、ポサコナゾール静注用溶液を単回及び反復末梢静脈内投与した際の薬物動態を評価した。

本試験は、コホート1の処置 A においてポサコナゾール静注用溶液200 mg 又はプラセボの単回末梢静脈内投与後に認められた局所的な注入部位反応のために早期に中止した。本試験では、被験者12例を組み入れ、3:1の割合で、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 又はプラセボを90分かけて単回末梢静脈内投与した。

C Confidential

結果:健康被験者にポサコナゾール静注用溶液200 mgを90分かけて単回末梢静脈内投与した際、投与開始後1時間（中央値）でC_{max}［算術平均（変動係数）: 1470 ng/mL（24%）］に到達し、$AUC_{0-\infty}$の算術平均（変動係数）は28100 ng·hr/mL（26%）であった。CLの算術平均（変動係数）は、7.46 L/hr（20%）、$t_{1/2}$の算術平均は24.3時間であった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.1.8: P04985]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.1.2.2　非日本人健康被験者を対象とした単回及び反復静脈内投与試験（P06356試験）

非日本人健康被験者を対象とする、二重盲検、無作為化、2パート、プラセボ対照、用量漸増試験で、ポサコナゾール静注用溶液を単回及び反復末梢静脈内投与した際の安全性及び忍容性を評価した。

パート1（用量漸増単回投与）：被験者72例を各12例（実薬9例、プラセボ3例）で構成された6つのコホートの一つに無作為に割り付けし、静注用溶媒（SBECD 含有、ポサコナゾール非含有、コホート1）又はポサコナゾール静注用溶液50、100、200、250及び300 mg（コホート2～6）又はプラセボ（5%ブドウ糖注射液）を30分かけて単回末梢静脈内投与した。

パート2（用量漸増反復投与）：反復投与後の注入部位の有害事象により、100 mg投与後に早期に中止した。被験者18例を組み入れ、10例の被験者（静注用溶媒8例、プラセボ2例）が試験を完了した。

結果：

<u>パート1（用量漸増単回投与）</u>

健康被験者にポサコナゾール静注用溶液50～300 mg を30分かけて単回末梢静脈内投与した際、ポサコナゾールは体内から緩徐に消失した。$t_{1/2}$は、高用量（200 mg以上）（算術平均：23.6～26.0時間）の方が低用量（50 mg 及び100 mg）（算術平均：18.7～19.6時間）より長かった。ポサコナゾール静注用溶液50～300 mgを30分かけて単回末梢静脈内投与した際、0.50～0.60時間（T_{max}の中央値）で、C_{max}（算術平均:313～2840 ng/mL）に到達し、$AUC_{0-\infty}$の算術平均は、4890～46400 ng·hr/mL（変動係数：26%～50%）であった。CL は、200 mg 以上の用量（算術平均：6.54～6.90 L/hr）の方が低用量（算術平均：9.40～10.9 L/hr）より低値を示した。V_d は、200 mg 以上の用量（算術平均：226～245 L）の方が低用量（算術平均：262～294 L）より小さかった。ポサコナゾールが血漿中に検出されたのは、低用量（50 mg及び100 mg）では投与開始後120時間までであったのに対し、高用量では投与開始後168時間までであった。ただし、このことは用量比例性に関する結論に影響しなかった。

用量比例性を探索的に評価するパワーモデルで得られた傾きの推定値及び90%信頼区間から、C_{max}、AUC_{0-last}及び $AUC_{0-\infty}$が用量比例性を上回る増加を示した（C_{max}、AUC_{0-last}及び $AUC_{0-\infty}$の傾き：1.159、1.328及び1.302）。

C Confidential

パート2（用量漸増反復投与）

健康被験者5例にポサコナゾール静注用溶液100 mg を30分かけて反復末梢静脈内投与した（コホート8）。

C_{max} の算術平均（変動係数）は1000 ng/mL（41%）であり、$AUC_{0-\infty}$の算術平均（変動係数）は35300 ng·hr/mL（34%）であった。T_{max} の中央値（範囲）は0.50（0.50～0.60）時間、$t_{1/2}$の算術平均は、約27時間であった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.1.9: P06356]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.1.2.3　非日本人健康被験者を対象とした単回及び反復経口投与試験（P05637試験）

非日本人健康被験者を対象とする、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増試験で、ポサコナゾール新錠剤 C を反復投与（主要目的）及び単回投与（副次目的）した際の薬物動態を評価した。被験者25例を組み入れ、2つのコホートのうち一つに無作為に割り付けた。

コホート1では、1日目の朝にポサコナゾール新錠剤 C 200 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。6日目の朝及び夜にポサコナゾール新錠剤 C 200 mg 又はプラセボを1日2回、7～14日目に1日1回反復経口投与した。また、15～22日目の朝及び夜にポサコナゾール新錠剤 C 200 mg 又はプラセボを1日2回反復経口投与した。

コホート2では、1日目の朝にポサコナゾール新錠剤 C 400 mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与した。6日目の朝及び夜にポサコナゾール新錠剤 C 400 mg 又はプラセボを1日2回、7～14日目に1日1回反復経口投与した。

結果：

単回投与

健康被験者にポサコナゾール新錠剤 C 200 mg 及び400 mg を空腹時に単回経口投与した際の曝露量は、用量に依存して増加した。ポサコナゾール新錠剤 C 400 mg 投与後の用量補正した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、200 mg 投与後のそれぞれ83%及び94%であった。ポサコナゾール200 mg 及び400 mg 投与後、それぞれ4.00時間及び5.00時間（T_{max} の中央値）で C_{max}（算術平均：778 ng/mL 及び1290 ng/mL）に到達した。$t_{1/2}$の算術平均は、200 mg 及び400 mg 投与時で類似していた（25.1及び26.1時間）。200 mg 及び400 mg を投与した際の曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の算術平均は、それぞれ24000 ng·hr/mL 及び46600 ng·hr/mL で、AUC の変動係数は23%～35%の範囲であった。

反復投与

健康被験者にポサコナゾール新錠剤 C 200 mg を1日1回及び1日2回並びに400 mg を1日1回8日間反復経口投与した際の各投与群の曝露量は用量に依存して増加した。ポサコナゾール新錠剤 C 400 mg 投与後の用量補正した C_{max} 及び $AUC_{0-24\,hr}$ は、200 mg 1日1回投与後のそれぞれ76%及び81%であった。投与後3.50時間～5.00時間（T_{max} の中央値）で、C_{max} に到達し、$t_{1/2}$の算術平均は26.6時

C Confidential

間（400 mg 投与時）及び31.4時間（200 mg 1日2回投与時）であった。400 mg を1日1回投与した際の曝露量のばらつきは、200 mg 投与時よりも大きかった（AUC の変動係数：54%）。200 mg を1日1回及び1日2回並びに400 mg を1日1回反復投与した際の累積係数は、それぞれ3.14、4.75及び3.16であった。ポサコナゾールの C_{min} を、12、13及び14日目の投与前（0時間）に測定した。ポサコナゾールは13日目［1日1回（6日目の1日2回投与を含む）反復経口投与8日目］までには定常状態に到達していると考えられた。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.1.7: P05637]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.1.2.4　非日本人健康被験者を対象とした新錠剤 D（黄色）の絶対的バイオアベイラビリティ及び反復経口投与試験（P07783試験、パート2）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検試験で、ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）を反復投与した際の薬物動態を評価した。本項には、パート2の結果を示す。パート1については、[2.7.1.2.1.1項]に示す。

パート2には被験者12例を組み入れた。1日目にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を朝は空腹時、晩は食後に1日2回投与し（負荷用量）、2～8日目の朝に1日1回空腹時に投与した。

結果：健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を反復経口投与した際、投与後3.98時間（T_{max} の中央値）で C_{max}［算術平均（変動係数）：2760 ng/mL（21%）］に到達した。定常状態の C_{avg} の算術平均（変動係数）は2150 ng/mL（25%）、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の算術平均（変動係数）は51600 ng·hr/mL（25%）であった。定常状態の CL/F 及び V_d/F の算術平均は、それぞれ6.17 L/hr 及び294 L であった。$t_{1/2}$の算術平均は34.9時間であった。

6日目までに定常状態に達した（ただし、それ以前のトラフ検体は採取していない）。6、7、8日目の血漿中トラフ濃度の幾何平均は、1650～1750 ng/mL であった。6、7、8日目の対比較の幾何平均比（90%信頼区間）は1.05（0.93, 1.19）及び0.98（0.92, 1.05）であった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.1.1.1: P07783]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.1.3　非日本人被験者を対象とした旧錠剤の試験

2.7.2.2.1.3.1　非日本人健康被験者を対象とした用量漸増単回経口投与試験（[redacted]-098試験）

非日本人健康被験者を対象とする、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増試験で、ポサコナゾール旧錠剤を単回経口投与した際の薬物動態プロファイルを検討した。本試験では被験者54例を組み入れた。各投与群で、被験者9例を実薬（6例）又はプラセボ（3例）のいずれかに無作為に割り付け、ポサコナゾール旧錠剤50～1200 mg 又はプラセボを高脂肪食摂取後に投与した。

結果：健康被験者にポサコナゾール旧錠剤50～1200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した

C Confidential

際の血漿中ポサコナゾール濃度は50～800 mg で概して用量に比例して増加したが、1200 mg を投与した際は増加しなかった。経口投与した際、ポサコナゾールは5.00～7.00時間（T_{max} の中央値）で吸収され、緩やかに消失した。200～1200 mg を経口投与した際の $t_{1/2}$の算術平均は、約25時間であった。CL/F は用量に依存せず、16.5～35.1 L/hr（算術平均）の範囲であった。V_d/F の算術平均は、431～1340 L であった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.1.5: [redacted]_098]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.1.3.2　非日本人健康被験者を対象とした用量漸増反復経口投与試験（[redacted]-089試験）

非日本人健康被験者を対象とする、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増試験で、ポサコナゾール旧錠剤を反復投与した際の薬物動態プロファイルを検討した。本試験には被験者49例を組み入れた。各投与群で、被験者9例を実薬（6例）又はプラセボ（3例）のいずれかに無作為に割り付け、ポサコナゾール旧錠剤50、100、200及び400 mg 又はプラセボを高脂肪朝食又は標準的夕食摂取後に1日2回14日間反復経口投与した。

結果：健康被験者にポサコナゾール旧錠剤50～400 mg を高脂肪朝食又は標準的夕食摂取後に1日2回反復経口投与した際、4.00～5.00時間（T_{max} の中央値）で吸収され、緩やかに消失し、曝露量は用量に比例して増加した。10日目までに定常状態に到達し、10～14日目の C_{min} に統計的に有意な増加は認められなかった（P≥0.155）。CL/F の算術平均は10.3～13.9 L/hr、V_d/F は大きかった（算術平均：343～486 L）。$t_{1/2}$（算術平均：19.2～31.0時間）に基づく予測よりも、$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の実測値に基づく累積係数（14日目／1日目）（6.61～8.26）は高かった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.1.6: [redacted]_089]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.1.4　非日本人健康被験者を対象とした組織の薬物動態を評価した試験

2.7.2.2.1.4.1　非日本人健康被験者を対象に肺上皮被覆液及び肺胞上皮細胞内の薬物動態を評価した反復経口投与試験（P04547試験）

非日本人健康被験者を対象とする非盲検試験で、ポサコナゾール経口懸濁液を反復投与した際の規定した時点での血漿、肺上皮被覆液（ELF）及び肺胞上皮細胞（AC）中濃度を測定した。本試験では被験者25例を組み入れた。被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後（8日目は空腹時）に1日2回8日間（1日目及び8日目は1回投与のみ）経口投与した。被験者を1:1:1:1:1の割合で、気管支鏡検査法及び気管支肺胞洗浄の実施スケジュールごとに分けた5つの処置群のうちの一つに割り付けた。

結果：健康被験者にポサコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回反復経口投与した際、血漿中ポサコナゾール濃度は投与後3.00時間（T_{max} の中央値）で C_{max} に到達した。平均血漿中ポサコナゾール濃度は12時間の投与間隔を通して *Aspergillus* 属に対する90%以上の株の発育を阻止す

C Confidential

る濃度（MIC_{90}）（500 ng/mL）を超え、投与終了後24時間でも MIC_{90}を超えていた。2例の被験者で血漿中濃度が MIC_{90}を超えなかったが、AC 中ポサコナゾール濃度は MIC_{90}よりも極めて高かった。ELF 及び AC 中のポサコナゾール濃度は投与後5.00時間に C_{max} に到達した。血漿及び ELF 中ポサコナゾール濃度は類似していたが、AC 中ポサコナゾール濃度は、血漿及び ELF 中濃度と比べかなり高かった。また、AC 中ポサコナゾール濃度は、12時間の投与間隔を通して、投与終了後24時間まで MIC_{90}より数倍高かった。血漿、ELF 及び AC の MIC_{90}に対する AUC の比（AUC / MIC_{90}）はそれぞれ、88、73及び2860であった（$AUC_{0\text{-}12\,hr}$×2より算出した $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ に基づく）。血漿、ELF 及び AC 中ポサコナゾール濃度は比較的平坦な推移を示しており、ポサコナゾールの濃度が維持され、消失が遅いことが示唆された。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.1.10: P04547]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.1.4.2　非日本人健康被験者を対象に皮膚中薬物濃度を評価した反復経口投与試験（P05270試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、無作為化試験で、ポサコナゾール経口懸濁液を反復投与した際のポサコナゾールの皮膚中濃度を評価した。本試験では被験者30例を組み入れた。被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回8日間（8日目は朝投与のみ）反復経口投与した。

結果：健康被験者にポサコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回反復経口投与した際、8日目では投与後5.00時間（T_{max} の中央値）で C_{max} に到達した。12時間の投与間隔を通して、ポサコナゾールの平均血漿中濃度は *Aspergillus* 属に対する MIC_{90}（500 ng/mL）を超えた。1日目及び8日目の血漿中 AUC に対する皮膚中 AUC の比（皮膚／血漿）は、それぞれ0.485及び1.26であった。

皮膚中のポサコナゾールに関しては、8日目では投与後3.00時間（T_{max}）で C_{max} に到達した。12時間の投与間隔を通して、皮膚中ポサコナゾール濃度は MIC_{90}（500 ng/mL）より数倍高かった。8日目の血漿中及び皮膚中 $AUC_{0\text{-}12\,hr}$/MIC_{90}は、それぞれ37.3及び46.8であった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.1.11: P05270]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.1.5　非日本人健康被験者を対象としたマスバランス試験（C[redacted]-104試験及び P02418試験）

C[redacted]-104試験は、非日本人健康被験者を対象とする非盲検試験で、^{14}C-ポサコナゾール経口懸濁液を単回経口投与した際の吸収、代謝及び排泄の特徴を明らかにした。本試験には被験者8例を組み入れた。被験者には、^{14}C-ポサコナゾール経口懸濁液409 mg（約79.3 μCi）を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

P02418試験は、非日本人健康被験者を対象とする、非盲検試験で、^{14}C-ポサコナゾール経口懸濁液を単回経口投与した際に C[redacted]-104試験と比べて投与放射能排泄率が改善するか検討した。本

C Confidential

試験には被験者8例を組み入れた。被験者には、^{14}C-ポサコナゾール経口懸濁液399 mg（81.7 μCi）を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。検体［尿、糞、血液（血漿）及び糞便ワイプ］を投与後336時間まで（C[redacted]-104試験では168時間まで）採取した。

結果：C[redacted]-104試験では、健康被験者に^{14}C-ポサコナゾールを単回経口投与した際、7.88～8.50時間（血漿中ポサコナゾール、血漿中及び全血中放射能の T_{max} の算術平均）で吸収され、緩やかに消失した。尿中及び糞中の平均総放射能排泄率（0～168時間）は、それぞれ9.73%及び70.6%であった。薬物由来の放射能に対するポサコナゾールの比から、血漿中の放射能の大部分（63%）が未変化体であることが示された。また、血漿中放射能に対する血中総放射能の比から、ポサコナゾールの赤血球へほとんど移行しないことが示唆された（血中／血漿中＝0.696）。多くの被験者において尿中ポサコナゾール濃度は定量下限（LLOQ）付近か、又は下回り、ポサコナゾールの腎クリアランスが低いことが示唆された。

血漿中の主要な代謝物は、ポサコナゾールのグルクロン酸抱合体のみであった（血漿中総放射能の23.5%）。糞中には主に未変化体として排泄された。尿中代謝物は主にグルクロン酸抱合体で、ポサコナゾールの未変化体はわずかであった。

被験者全体の総放射能排泄率の算術平均は80.4%（範囲：42.4%～111%）であった。8例中3例の被験者では低い排泄率が認められており、糞中総放射能排泄率（算術平均：48.4%）は他の5例（算術平均：84.0%）と比べ、有意に低かった。糞中への放射能の排泄は投与後168時間においても8例全例で認められた。投与放射能の排泄が不完全であったのは、検体採取期間が短かったことによる可能性がある。

P02418試験では、健康被験者に^{14}C-ポサコナゾールを単回経口投与した際、10時間（血漿中ポサコナゾール及び血漿中放射能の T_{max} の中央値）で吸収され、緩やかに消失した。多くの被験者で、尿中ポサコナゾール濃度は LLOQ 未満であったことから、ポサコナゾールの主要な消失経路は腎クリアランスではないことが示唆された。

平均総放射能排泄率（0～336時間）は、尿中で14.0%、糞中で76.9%、尿及び糞中の合計で91.1%（範囲：72.1%～99.0%）であった。

血漿中総放射能に対する未変化体の比に基づくと、ポサコナゾールの血漿中曝露量は総放射能の血漿中曝露量の約半分であったことから、血漿中には代謝物が存在することが示唆された。代謝物プロファイルの結果から、主な血漿中代謝物はポサコナゾールのモノグルクロン酸抱合体で、血漿中総放射能の18%～28%であった。また、投与後24時間の血漿中にはジグルクロン酸抱合体及び酸化代謝物がみられ、それぞれ血漿中総放射能の9%及び8%であった。血中総放射能濃度はほとんどが LLOQ を下回ったため、赤血球への分配は評価できなかった。尿中には、2種類のモノグルクロン酸抱合体及び1種類のジグルクロン酸抱合体が検出されたが、合わせても投与量の4%未満であった。その他の尿中放射能は、多数の酸化代謝物又は未知のピークであった。糞中には主に未変化体として排泄され［糞中総放射能の93.8%、投与量の66.3%（プールした値、n=8）］、わず

C Confidential

かに酸化代謝物もみられた。また、尿及び糞中に排泄された代謝物の総量は投与量の約17%であった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.1.12: C[redacted]_104]及び[資料5.3.3.1.13: P02418]、並びに[付録2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.2　内因性要因を検討した試験

2.7.2.2.2.1　性別及び年齢の影響

2.7.2.2.2.1.1　非日本人健康若年及び高齢被験者を対象とした反復経口投与試験（P02810試験）

非日本人健康若年（18～45歳）及び高齢（65歳以上）男性及び女性被験者を対象とする、二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験で、ポサコナゾール経口懸濁液を反復経口投与した際の薬物動態に対する性別及び年齢の影響を評価した。本試験には被験者69例を組み入れた。被験者にはポサコナゾール400 mg 又はプラセボを高脂肪食摂取後に1日2回8日間（8日目は朝投与のみ）反復経口投与した。

結果：非日本人健康若年及び高齢男性及び女性被験者にポサコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回反復経口投与した際の C_{max} 及び AUC の性別及び年齢別の比較を[表 2.7.2-11]に示す。

<u>性別</u>

性別は定常状態におけるポサコナゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。高齢被験者では、1日目にポサコナゾールの薬物動態に対する統計的に有意な性別の影響がみられたが、この影響は反復投与後には認められなかった。健康若年男性及び女性並びに高齢男性及び女性にポサコナゾールを反復経口投与した際、5.00時間（1日目の T_{max} の中央値）で吸収された。また、ポサコナゾールは8日目には定常状態に到達していることが確認された。累積係数の算術平均は男女間で類似しており、5.50～8.46であった。

<u>年齢</u>

定常状態におけるポサコナゾールの薬物動態に性別の影響がみられなかったことから、男女の薬物動態データを統合し、年齢に関する解析の検出力を高めた。高齢被験者の曝露量は統計的に有意に高かった。健康若年及び高齢被験者（男女を統合）にポサコナゾールを反復経口投与した際、5.00時間（1日目の T_{max} の中央値）で吸収された。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.3.1: P02810]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

C Confidential

表 2.7.2-11　非日本人健康若年並びに高齢男性及び女性被験者にポサコナゾール 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回反復経口投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の性別及び年齢別の比較（P02810 試験）

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比（90%信頼区間）
1日目		
C_{max}	若年女性／若年男性 高齢女性／高齢男性 高齢者／若年者†	1.01 (0.79, 1.29) 0.706 (0.55, 0.90) 1.20 (1.00, 1.43)
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$	若年女性／若年男性 高齢女性／高齢男性 高齢者／若年者†	0.989 (0.79, 1.24) 0.761 (0.61, 0.95) 1.13 (0.96, 1.33)
8日目		
C_{max}	若年女性／若年男性 高齢女性／高齢男性 高齢者／若年者†	1.00 (0.77, 1.29) 1.07 (0.83, 1.38) 1.26 (1.06, 1.50)
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$	若年女性／若年男性 高齢女性／高齢男性 高齢者／若年者†	0.981 (0.75, 1.28) 1.12 (0.87, 1.46) 1.29 (1.08, 1.55)
† 男性被験者と女性被験者の併合		

Data source: [資料5.3.3.3.1: P02810]

2.7.2.2.2.2　人種の影響

2.7.2.2.2.2.1　非日本人健康被験者を対象とした反復経口投与試験（P02811試験）

白人及びアフリカ系アメリカ人健康被験者を対象とする非盲検、並行群間試験で、ポサコナゾール経口懸濁液を反復経口投与した際の薬物動態を評価した。本試験には被験者56例（白人28例、アフリカ系アメリカ人28例）を組み入れた。被験者にはポサコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回8日間（8日目は朝投与のみ）反復経口投与した。また、多剤耐性蛋白質（MDR）1遺伝子の配列及び遺伝子型測定、並びに RNA 分離を行った。

結果：白人及びアフリカ系アメリカ人健康被験者にポサコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回反復経口投与した際の8日目の C_{max} 及び AUC の比較を[表 2.7.2-12]に示す。ポサコナゾールを単回投与（1日目）及び反復投与（定常状態）した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の幾何平均に白人とアフリカ系アメリカ人の間で統計的な有意差は認められなかった。

MDR1遺伝子の mRNA 量又は遺伝子型とポサコナゾールの曝露量に相関はみられなかった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.3.2: P02811]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

Confidential

表 2.7.2-12　白人及びアフリカ系アメリカ人健康被験者に
ポサコナゾール 400 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 2 回反復経口投与した際の
8 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の薬物動態パラメータの比較（P02811 試験）

薬物動態 パラメータ	幾何平均比 （90%信頼区間） ［アフリカ系アメリカ人／白人］
C_{max}	0.844 (0.70, 1.01)
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$	0.842 (0.70, 1.01)

Data source: [資料5.3.3.3.2: P02811]

2.7.2.2.2.2.2　中国人健康被験者を対象とした単回経口及び単回静脈内投与試験（P111試験）

中国人健康被験者を対象とする、非盲検、無作為化、3期クロスオーバー試験で、ポサコナゾール静注用溶液及び新錠剤 D（黄色）を単回投与した際の薬物動態を評価した。本試験には被験者18例を組み入れた。被験者には、ポサコナゾール静注用溶液300 mg を空腹時に30分かけて単回末梢静脈内投与、並びに新錠剤 D（黄色）300 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

結果：中国人健康被験者にポサコナゾール静注用溶液を30分かけて単回末梢静脈内投与した際、T_{max} の中央値は投与終了時であった。ポサコナゾールは一相性の消失を示し、$t_{1/2}$の幾何平均は25.76時間であった。また、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均（幾何変動係数）は、それぞれ59900 ng·hr/mL（36%）及び4000 ng/mL（29%）であった。

中国人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）を空腹時に単回経口投与した際の T_{max} の中央値は4.00時間、$t_{1/2}$の幾何平均は25.2時間であった。また、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の幾何平均（幾何変動係数）は、それぞれ25300 ng·hr/mL（40%）及び675 ng/mL（30%）であった。

中国人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）を単回経口投与した際のポサコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティの幾何平均は空腹時投与で42.2%、高脂肪食摂取後投与で87.1%であった。

ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）投与時のポサコナゾールの曝露量は、高脂肪食により約2倍に増加した。$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} の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2.06（1.86, 2.30）及び1.95（1.65, 2.31）であった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.3.3: P111]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.2.3　腎機能障害の影響

2.7.2.2.2.3.1　非日本人腎機能障害者を対象とした単回投与試験（P01940試験）

非日本人軽度、中等度及び血液透析を必要とする重度腎機能障害者並びに正常腎機能者を対象とする、非盲検、多施設共同試験で、ポサコナゾール経口懸濁液を単回経口投与した際の薬物動態を評価した。本試験には、被験者24例を組み入れ、下記に示す CL_{cr} に従って、被験者を4つの群

C Confidential

（各群6例）に分類した。

第1群、正常腎機能者：>80 mL/min/1.73m^2

第2群、軽度腎機能障害者：50～80 mL/min/1.73m^2

第3群、中等度腎機能障害者：20～49 mL/min/1.73m^2

第4群、血液透析を必要とする重度腎機能障害者：<20 mL/min/1.73m^2

10時間以上絶食後に高脂肪食を摂取し、ポサコナゾール400 mg を単回経口投与した。血液透析を必要とする重度腎機能障害者では、血液透析の非施行日にポサコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に経口投与し（第1期）、初回投与の約2～3週間後に施行する血液透析の約6時間前に、ポサコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に経口投与した（第2期）。

結果：非日本人軽度、中等度及び重度腎機能障害者並びに正常腎機能者にポサコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC の比較を[表 2.7.2-13]に示す。腎機能障害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。また、血液透析によりポサコナゾールは消失しなかった。腎機能障害の程度又は血液透析はポサコナゾールの蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。

血液透析を必要とする重度腎機能障害者の第1期（初回投与後の非透析期）の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の算術平均は、第2期（2回目の投与後の透析期）の値よりわずかに高かったが、被験者間の血漿中濃度のばらつきを考慮すると、第1期と第2期のポサコナゾールの曝露量間に臨床的に意味のある差はないと考えられた。また、動脈と静脈中ポサコナゾール濃度の差はわずか約3%であり、このことからポサコナゾールが血液透析により消失しないことが示された。

腎機能障害の有無又は腎機能障害の程度はポサコナゾールの蛋白結合率に影響を及ぼさなかった。正常腎機能者並びに軽度及び中等度腎機能障害者におけるポサコナゾールの蛋白結合率の算術平均は、それぞれ98.5%、98.6%及び98.5%であった。また、透析は重度腎機能障害者の蛋白結合率に影響しなかった。透析前後の蛋白結合率の算術平均は、それぞれ98.4%及び98.2%であった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.3.4: P01940]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

C Confidential

表 2.7.2-13　非日本人軽度、中等度及び重度腎機能障害者並びに正常腎機能者にポサコナゾール 400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC の比較（P01940 試験）

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比	90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	第2群／第1群	0.926	(0.49, 1.74)
	第3群／第1群	1.03	(0.55, 1.94)
	第4群†／第1群	0.432	(0.21, 0.88)
AUC_{0-last}	第2群／第1群	0.911	(0.43, 1.93)
	第3群／第1群	1.00	(0.47, 2.13)
	第4群／第1群	0.686	(0.32, 1.45)
C_{max}	第2群／第1群	1.12	(0.54, 2.31)
	第3群／第1群	0.872	(0.42, 1.80)
	第4群／第1群	0.937	(0.45, 1.93)

第1群：正常腎機能者、第2群：軽度腎機能障害者、第3群：中等度腎機能障害者、
第4群：血液透析を必要とする重度腎機能障害者
† n=4、第4群の2例の被験者で終末消失相を評価できず、$AUC_{0-\infty}$は算出できなかった。
第1群に対する第4群のポサコナゾールの $AUC_{0-72\,hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は0.788（0.37, 1.67）であった。

Data source: [資料5.3.3.3.4: P01940]

2.7.2.2.2.4　肝機能障害の影響

2.7.2.2.2.4.1　非日本人肝機能障害者を対象とした単回投与試験（[redacted]-195試験及び P03742試験）

[redacted]-195試験は、非日本人軽度、中等度及び重度肝機能障害者並びに正常肝機能者を対象とする非盲検試験で、ポサコナゾール経口懸濁液を単回経口投与した際の薬物動態を評価した。本試験には、軽度肝機能障害者4例（Child-Pugh スコア5～6）、中等度肝機能障害者4例（Child-Pugh スコア7～9）、重度肝機能障害者4例（Child-Pugh スコア10～15）、並びに対照群として正常肝機能者4例の計16例を組み入れた。被験者にはポサコナゾール200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

P03742試験は、非日本人軽度、中等度及び重度肝機能障害者並びに人種、年齢、身長、体重及び性別でマッチングさせた正常肝機能者を対象とする非盲検試験で、ポサコナゾール経口懸濁液を単回経口投与した際の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を評価した。本試験には、正常肝機能者18例（第1群）、軽度肝機能障害者6例（第2群、Child-Pugh スコア5～6）、中等度肝機能障害者7例（第3群、Child-Pugh スコア7～9）、重度肝機能障害者6例（第4群、Child-Pugh スコア10～15）の計37例を組み入れた。被験者にはポサコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

結果：非日本人軽度、中等度及び重度肝機能障害者並びに正常肝機能者にポサコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC の比較（P03742試験）を[表 2.7.2-14]に

Confidential

示す。中等度肝機能障害者の C_{max} は正常肝機能者より高く、重度肝機能障害者では低かった。肝機能障害者の曝露量（$AUC_{0\text{-}last}$）は、正常肝機能者と比べ高かった。

P03742試験では、正常肝機能者の T_{max} の中央値は約5時間であったが、軽度及び重度肝機能障害者の T_{max} の中央値はそれぞれ6.50時間及び9.00時間に遅延した。同様の傾向が、I[redacted]-195試験でもみられた。また、P03742試験の軽度及び重度肝機能障害者の $t_{1/2}$ の算術平均は、正常肝機能者の約27時間と比較して、それぞれ約39時間及び約43時間に延長し、I[redacted]-195試験でも、肝機能の低下に従い、$t_{1/2}$ は延長した。しかし、正常肝機能者と比較して、特に重度肝機能障害者でも、$t_{1/2}$ の延長は AUC に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.3.5: I[redacted]_195]及び[資料5.3.3.3.6: P03742]、並びに[付録 2.7.2-2]に記載する。

表 2.7.2-14　非日本人軽度、中等度及び重度肝機能障害者並びに正常肝機能者にポサコナゾール 400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の C_{max} 及び AUC の比較（P03742 試験）

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比	90%信頼区間
C_{max}	軽度肝機能障害者／正常肝機能者	0.97	(0.60, 1.54)
	中等度肝機能障害者／正常肝機能者	1.80	(0.95, 3.40)
	重度肝機能障害者／正常肝機能者	0.67	(0.42, 1.07)
$AUC_{0\text{-}last}$	軽度肝機能障害者／正常肝機能者	1.36	(0.96, 1.94)
	中等度肝機能障害者／正常肝機能者	1.51	(0.89, 2.54)
	重度肝機能障害者／正常肝機能者	1.23	(0.74, 2.06)
正常肝機能者及び肝機能障害者（統合）			
C_{max}	肝機能障害者／正常肝機能者	1.05	(0.79, 1.41)
$AUC_{0\text{-}last}$	肝機能障害者／正常肝機能者	1.36	(1.08, 1.72)

Data source: [資料5.3.3.3.6: P03742]

2.7.2.2.3　外因性要因を検討した試験

薬物相互作用試験13試験を実施し、25種類の薬剤との薬物相互作用を評価した。ほとんどの試験は旧錠剤又は経口懸濁液を用いて実施したが、胃内 pH 及び消化管運動に影響する薬剤がポサコナゾールの曝露量に及ぼす影響を検討する試験1試験（P07764試験）では新錠剤 D（緑色）を用いた。胃内 pH 及び消化管運動に影響する薬剤がポサコナゾールの曝露量に及ぼす影響を評価した3試験（P07764試験、C[redacted]-120試験及び C[redacted]-173試験）のデータを[2.7.1.2.3 項]に示す。これらの試験の結果及び推奨事項について[表 2.7.2-39]に要約する。

Confidential

2.7.2.2.3.1　非日本人健康被験者を対象としたCYP基質との薬物相互作用試験（[redacted]-016試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、無作為化、2期クロスオーバー、反復投与試験であり、ポサコナゾールが薬物代謝酵素活性（CYP1A2、2C8/9、2E1、2D6及び3A4）に及ぼす影響を評価した。本試験には被験者13例を組み入れた。被験者の CYP2D6表現型検査を行い、CYP2D6低代謝能者（デブリソキン尿中代謝比12.6超）を除外した。処置 A では、ポサコナゾール200 mgを1日1回朝に高脂肪食摂取後に10日間反復経口投与した。処置 B では、1～8日目に処置は行わなかった。処置 A（ポサコナゾール併用）及び処置 B（ポサコナゾール非併用）ともに、9日目及び10日目に、ポサコナゾール投与後2時間に（処置 A のみ）、各種 CYP プローブ基質を混合したカクテル［デキストロメトルファン30 mg（CYP3A4及び CYP2D6）、カフェイン200 mg（CYP1A2）、トルブタミド500 mg（CYP2C8/9）及びクロルゾキサゾン250 mg（CYP2E1）］を単回経口投与及びミダゾラム0.05 mg/kg（CYP3A4）を30分かけて単回静脈内投与した。

結果：健康被験者にポサコナゾール200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復投与した際のポサコナゾールが CYP 代謝活性に及ぼす影響を[表 2.7.2-15]に示す。ポサコナゾールは CYP1A2、2C8/9、2D6又は2E1を阻害しなかった。しかし、ミダゾラムの $AUC_{0\text{-}last}$ は、ポサコナゾール非併用時と比較して、併用時に増加し、ポサコナゾールは CYP3A4を阻害することが示唆された［併用時：90.4 ng·hr/mL、非併用時：49.3 ng·hr/mL（幾何平均）］。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]、[付録 2.7.2-2]及び[付録 2.7.2-3]に記載する。

C Confidential

表 2.7.2-15　非日本人健康被験者にポサコナゾール 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回 10 日間反復投与した際のポサコナゾールが CYP 代謝活性に及ぼす影響（[redacted]-016 試験）

CYP 分子種	プローブ基質	幾何平均比（ポサコナゾール併用／非併用）又は平均差（ポサコナゾール併用－非併用）	
		点推定値†	90%信頼区間‡
CYP3A4	ミダゾラム	1.83§	(1.57, 2.14)
	デキストロメトルファン	1.19‖	(-1.14, 3.52)
CYP1A2	カフェイン	0.0588¶	(-0.0255, 0.143)
		0.0212††	(-0.0928, 0.135)
CYP2C8/9	トルブタミド	13.9‡‡	-§§
CYP2D6	デキストロメトルファン	-0.0033‖‖	(-0.0125, 0.0058)
CYP2E1	クロルゾキサゾン	0.198¶¶	(0.0057, 0.390)
		36700†††	(-9410, 82700)

処置 A：ポサコナゾール200 mg を1日1回朝に高脂肪食摂取後に10日間反復経口投与。9日目のポサコナゾール投与2時間後に、CYP プローブ基質カクテル（デキストロメトルファン30 mg、カフェイン200 mg、トルブタミド500 mg、クロルゾキサゾン250 mg）を単回経口投与。10日目のポサコナゾール投与2時間後に、ミダゾラム0.05 mg/kg を30分かけて単回静脈内投与
処置 B：1～8日目は無処置。9日目に、CYP プローブ基質カクテル（デキストロメトルファン30 mg、カフェイン200 mg、トルブタミド500 mg、クロルゾキサゾン250 mg）を単回経口投与。10日目に、ミダゾラム0.05 mg/kg を30分かけて単回静脈内投与
† ミダゾラムは幾何平均比、ミダゾラム以外は平均差を示す。
‡ ミダゾラムは幾何平均比の90%信頼区間、ミダゾラム以外は平均差の90%信頼区間を示す。
§ ミダゾラムの $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均比
‖ 投与後12時間の尿中濃度比（デキストロメトルファン／3-メトキシモルフィナン）の平均差
¶ 投与後6時間の血漿中濃度比（1,7-ジメチルキサンチン／カフェイン）の平均差
†† 血漿中 $AUC_{0\text{-last}}$ の比（1,7-ジメチルキサンチン／カフェイン）の平均差
‡‡ 投与後24時間の尿中濃度比［(4-ヒドロキシトルブタミド＋カルボキシトルブタミド）／トルブタミド］の平均差
§§ 被験者数が少ないため算出しなかった。
‖‖ 投与後12時間の尿中濃度比（デキストロメトルファン／デキストロルファン）の平均差
¶¶ 投与後4時間の血漿中濃度比（6-ヒドロキシクロルゾキサゾン／クロルゾキサゾン）の平均差
††† 投与後12時間までの6-ヒドロキシクロルゾキサゾンの尿中排泄量（μg）の平均差
CYP：チトクロム P450

Data source: [資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]

2.7.2.2.3.2　非日本人健康被験者を対象としたリファブチンとの薬物相互作用試験（[redacted]-207 試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、非無作為化、並行群間、反復投与試験であり、ポサコナゾールとリファブチンの薬物相互作用を評価した。本試験には被験者24例を組み入れた。処置 A では、ポサコナゾール200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与、処置 B ではリファブチン300 mg を食後に1日1回7日間反復経口投与し、その後、ポサコナゾール200 mg 及びリファブチン300 mg を併用で高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与した。

結果：健康被験者にポサコナゾール200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与、又はリファブチン300 mg を食後に1日1回7日間反復経口投与後、ポサコナゾール200 mg 及びリファブチン300 mg を高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与した際のポサコナゾール及びリファ

Confidential

ブチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較を[表 2.7.2-16]及び[表 2.7.2-17]に示す。ポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、リファブチンと併用投与した際に減少した。一方、リファブチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、ポサコナゾールと併用投与した際に増加した。このリファブチンの曝露量増加は、リファブチンの CL/F の約40%の減少と相関した（CL/F の算術平均、単独投与：78.0 L/hr、併用投与：45.5 L/hr）。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.3: [redacted]_207]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

表 2.7.2-16　非日本人健康被験者にポサコナゾール 200 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与、又はリファブチン 300 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後、ポサコナゾール 200 mg 及びリファブチン 300 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際の 10 日目のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（[redacted]-207 試験）

薬物動態 パラメータ	幾何平均比 (90%信頼区間) ［併用／ポサコナゾール単独］
C_{max}	0.567 (0.43, 0.75)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	0.514 (0.37, 0.71)

Data source: [資料5.3.3.4.3: [redacted]_207]

表 2.7.2-17　非日本人健康被験者にリファブチン 300 mg を食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与後、ポサコナゾール 200 mg 及びリファブチン 300 mg を高脂肪食摂取後に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した際のリファブチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（[redacted]-207 試験）

薬物動態 パラメータ	幾何平均比 (90%信頼区間) ［併用（10日目）／リファブチン単独（-1日目）］
C_{max}	1.31 (1.10, 1.57)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	1.72 (1.51, 1.95)

Data source: [資料5.3.3.4.3: [redacted]_207]

2.7.2.2.3.3　非日本人健康被験者を対象としたフェニトインとの薬物相互作用試験（C[redacted]-201 試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、無作為化、並行群間、反復投与試験であり、ポサコナゾールとフェニトインの薬物相互作用を評価した。本試験には被験者36例を組み入れた。処置 A では、ポサコナゾール200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与した。処置 B ではフェニトイン200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与した。処置 C では、ポサコナゾール200 mg 及びフェニトイン200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与した。

Confidential

結果：健康被験者にポサコナゾール200 mg を単独、フェニトイン200 mg を単独、又はポサコナゾール200 mg とフェニトイン200 mg を併用で1日1回10日間高脂肪朝食摂取後に反復経口投与した際の1日目及び10日目のポサコナゾール及びフェニトインの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較を[表 2.7.2-18]に示す。ポサコナゾールとフェニトインを併用で反復投与したとき、定常状態（10日目）のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ が減少した。また、ポサコナゾールとフェニトインを併用で反復投与したとき、定常状態（10日目）のフェニトインの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ が増加した。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.4: C[redacted]_201]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

表 2.7.2-18　非日本人健康被験者にポサコナゾール 200 mg を単独、フェニトイン 200 mg を単独、又はポサコナゾール 200 mg とフェニトイン 200 mg を併用で 1 日 1 回 10 日間高脂肪朝食摂取後に反復経口投与した際の 1 日目及び 10 日目のポサコナゾール及びフェニトインの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（C[redacted]-201 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均比（90%信頼区間）［併用／ポサコナゾール又はフェニトイン単独］
ポサコナゾール	
1日目	
C_{max}	0.911 (0.68, 1.21)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	0.924 (0.69, 1.24)
10日目	
C_{max}	0.592 (0.44, 0.79)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	0.504 (0.36, 0.71)
フェニトイン	
1日目	
C_{max}	0.940 (0.81, 1.09)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	1.01 (0.88, 1.16)
10日目	
C_{max}	1.16 (0.85, 1.57)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	1.16 (0.84, 1.59)

Data source: [資料5 3 3.4.4: C[redacted]_201]

2.7.2.2.3.4　非日本人心臓移植患者を対象としたシクロスポリンとの薬物相互作用試験（C[redacted]-247試験）

非日本人心臓移植患者を対象とする、非盲検、反復投与試験であり、ポサコナゾールとシクロスポリンの薬物相互作用を評価した。本試験には被験者4例を組み入れた。シクロスポリン1日2回投与と併用して、ポサコナゾール200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回10日間反復経口投与した（1日目のみシクロスポリン投与後12時間の採血後に投与）。シクロスポリンは、ポサコナゾール投与開始15ヵ月以上前に投与が開始され、6週間以上前から一定の用量で投与されていることとした。

結果：心臓移植患者に高脂肪食摂取後にシクロスポリン1日2回を単独投与又はポサコナゾール

C Confidential

200 mg 1日1回と併用投与した際のシクロポリンのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}12\,hr}$の比較を[表 2.7.2-19]に示す。被験者4例中3例がシクロスポリンの用量を調整し、スクリーニング時にそれぞれ、175、175及び150 mg であった用量は、投与終了時にはそれぞれ125、150及び125 mg であった。ポサコナゾールは、反復投与10日目までに定常状態に達した。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

表 2.7.2-19　非日本人心臓移植患者に高脂肪食摂取後にシクロスポリン１日２回を単独投与又はポサコナゾール 200 mg 1 日 1 回と併用投与した際のシクロポリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\,hr}$ の比較（C[redacted]-247 試験）

薬物動態 パラメータ	幾何平均比 (90%信頼区間) [併用／シクロスポリン単独]
C_{max}†	1.11 (0.99, 1.24)
$AUC_{0\text{-}12\,hr}$†	1.22 (1.01, 1.49)
ポサコナゾール200 mg を1日目は夜投与（シクロスポリン投与後12時間の採血後）、2日目から10日目は朝投与により高脂肪食摂取後に1日1回反復経口投与した。 シクロスポリンは1日2回反復投与した。 シクロスポリンの薬物動態パラメータは1日目（シクロスポリン単独）及び10日目（併用）の朝投与後のデータ。 † 用量補正した値 投与被験者4例中3例でシクロスポリンの用量調整（減量）を行った。 被験者 A（1日目：175 mg、10日目：125 mg） 被験者 B（1日目：175 mg、10日目：150 mg） 被験者 C（1日目：150 mg、10日目：125 mg） 被験者 D（1日目：125 mg、10日目：125 mg）	

Data source: [資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247]

2.7.2.2.3.5　非日本人健康被験者を対象としたタクロリムスとの薬物相互作用試験（P02862 試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、反復経口投与試験であり、ポサコナゾールとタクロリムスの薬物相互作用を評価した。タクロリムス0.05 mg/kg を1日目及び14日目に空腹時に単回経口投与し、ポサコナゾール400 mg を7～14日目（14日目は朝のみ投与）に高脂肪食摂取後（14日目のみ空腹時）に1日2回8日間反復経口投与した。本試験には被験者54例を組み入れたが、18例は1日目のタクロリムスの血液検体の処理が不適切であったため、1日目のタクロリムス投与後に中止し、残り36例に7日目以降の投与を行った。

結果：健康被験者に空腹時にタクロリムス0.05 mg/kg を単独単回経口投与（1日目）又はポサコナゾール400 mg 1日2回8日間反復経口投与と併用（14日目）した際のタクロリムスの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の比較を[表 2.7.2-20]に示す。ポサコナゾールとの併用投与により、タクロリムスの曝露量

C Confidential

は増加した。タクロリムスの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は増加したが、T_{max} は変化しなかった。タクロリムスとポサコナゾールを併用投与した際に、タクロリムス単独投与時と比較して、タクロリムスの $t_{1/2}$（算術平均）は約7時間延長し、CL/F（算術平均）は80%減少しており、ポサコナゾールがタクロリムスの消失に影響を及ぼしたことが示された。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.6: P02862]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

表 2.7.2-20　非日本人健康被験者に空腹時にタクロリムス 0.05 mg/kg を単独単回経口投与（1 日目）又はポサコナゾール 400 mg 1 日 2 回 8 日間反復経口投与と併用（14 日目）した際のタクロリムスの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比較（P02862 試験）

薬物動態 パラメータ	幾何平均比 （90%信頼区間） ［併用（14日目）／タクロリムス単独（1日目）］
C_{max}	2.21 (2.01, 2.42)
$AUC_{0-\infty}$	4.58 (4.03, 5.19)

Data source: [資料5.3.3.4.6: P02862]

2.7.2.2.3.6　非日本人 HIV 感染患者を対象とした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試験（C[redacted]-190試験）

非日本人 HIV 感染患者を対象とする、非盲検、非無作為化、並行群間、反復経口投与試験であり、ポサコナゾールとジドブジン、ラミブジン及びプロテアーゼ阻害薬との薬物相互作用を評価した。本試験には CD4数が200/mm^3超の HIV 感染患者17例を組み入れた。核酸系逆転写酵素阻害薬（ジドブジン200 mg 1日3回又は300 mg 1日2回、及びラミブジン150 mg 1日2回又は他の核酸系逆転写酵素阻害薬）及びプロテアーゼ阻害薬（リトナビル600 mg 1日2回又はインジナビル800 mg 1日3回）と併用して、ポサコナゾール200 mg を1日1回14日間、食後に反復経口投与した。核酸系逆転写酵素阻害薬及びプロテアーゼ阻害薬の投与は、ポサコナゾールの投与を開始する2日前（-2日目）から開始した。

結果：HIV 感染患者にジドブジン、ラミブジン及びリトナビル又はインジナビルと併用してポサコナゾール200 mg を1日1回14日間食後反復経口投与した際のポサコナゾール非併用時に対するポサコナゾール併用時のジドブジン、ラミブジン、リトナビル及びインジナビルの $AUC_{0-24\,hr}$ 及び C_{max} の比較を[表 2.7.2-21]に示す。ポサコナゾールはジドブジン、ラミブジン及びインジナビルの薬物動態に影響を及ぼさなかったが、リトナビルの曝露量は、ポサコナゾール併用後にわずかに増加したが、臨床的に意味のある変化ではなかった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

C Confidential

表 2.7.2-21　非日本人 HIV 感染患者にジドブジン、ラミブジン及びリトナビル又はインジナビルと併用してポサコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 14 日間食後反復経口投与した際のポサコナゾール非併用時に対するポサコナゾール併用時のジドブジン、ラミブジン、リトナビル及びインジナビルの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} の比較（C[redacted]-190 試験）

併用薬	薬物動態パラメータ	幾何平均比 （90%信頼区間） ［ポサコナゾール併用／ポサコナゾール非併用］
ジドブジン	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	1.12 (0.93, 1.34)
	C_{max}	1.20 (0.88, 1.64)
ラミブジン	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	1.07 (0.93, 1.23)
	C_{max}	0.99 (0.83, 1.18)
リトナビル	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	1.30 (1.05, 1.59)
	C_{max}	1.16 (0.95, 1.42)
インジナビル	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	1.16 (0.82, 1.64)
	C_{max}	1.14 (0.68, 1.91)

Data source: [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190]

2.7.2.2.3.7　非日本人健康被験者を対象としたミダゾラム、シロリムス、アタザナビル／リトナビル及びエファビレンツとの薬物相互作用試験（P04490試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、4パート、反復投与試験であり、ポサコナゾールがミダゾラム、シロリムス、アタザナビル、リトナビル及びエファビレンツの薬物動態に与える影響及びエファビレンツがポサコナゾールの薬物動態に与える影響を評価した。

<u>パート1（ミダゾラムに及ぼす影響）</u>

健康被験者を対象とした、2投与順序、3期クロスオーバー、反復投与試験であった。被験者を6例ずつ、2つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。投与順序1では処置 P、処置 A1、処置 A2、休薬（28日間）、処置 P、処置 B の順で、投与順序2では処置 P、処置 B、休薬（28日間）、処置 P、処置 A1、処置 A2の順で投与を行った。各処置は以下のとおりであり、投与順序1及び2のいずれにおいても、-2日目と-1日目に処置 P を行い、その翌日を1日目として起算した。

処置 P：ミダゾラム2 mg を高脂肪食摂取後に経口投与し、翌日ミダゾラム0.4 mg を空腹時に30分かけて静脈内投与

処置 A1：ポサコナゾール200 mg を高脂肪食摂取後に1日2回7日間反復経口投与し、その6日目と7日目に処置 P によるミダゾラムの併用投与

処置 A2：ポサコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回7日間反復経口投与し、その6日目と7日目に処置 P によるミダゾラムの併用投与

処置 B：ケトコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に1日1回7日間反復経口投与し、その6日目と7日目に処置 P によるミダゾラムの併用投与

C Confidential

パート2（シロリムスに及ぼす影響）

健康被験者を対象とした、2期、投与順序固定、反復投与試験であった。被験者を12例組み入れた。1日目にシロリムス2 mgを空腹時に単回経口投与し（処置C）、30～45日目にポサコナゾール400 mgを高脂肪食摂取後に1日2回16日間反復経口投与し（処置D）、36日目にシロリムス2 mgを空腹時に単回経口投与した（処置E）。

パート3（アタザナビル並びにアタザナビルとリトナビル併用時のアタザナビル及びリトナビルに及ぼす影響）

健康被験者を対象とした、2投与順序、4期クロスオーバー、反復投与試験であった。被験者を6例ずつ、2つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けた。投与順序1では、処置F1、処置F2、休薬（28日間）、処置G1、処置G2の順で、投与順序2では、処置G1、処置G2、休薬（28日間）、処置F1、処置F2、の順で投与を行った。各処置は以下のとおりとした。ポサコナゾールは高脂肪食摂取後、アタザナビルは食後、リトナビルは空腹時に投与した。

処置F1：アタザナビル300 mg及びリトナビル100 mgを併用により、1日1回7日間反復経口投与
処置F2：アタザナビル300 mg及びリトナビル100 mgを1日1回、ポサコナゾール400 mgを1日2回で併用により7日間反復経口投与
処置G1：アタザナビル300 mgを1日1回7日間反復経口投与
処置G2：アタザナビル300 mgを1日1回、ポサコナゾール400 mgを1日2回で併用により7日間反復経口投与

パート4（エファビレンツとの薬物相互作用）

健康被験者を対象とした、2投与順序、3期クロスオーバー、反復投与試験であった。被験者を投与順序1に8例、投与順序2に9例無作為に割り付けた。投与順序1では、処置H、処置I、休薬（28日間）、処置Jの順で、投与順序2では、処置J、処置I、休薬（28日間）、処置Hの順で投与を行った。各処置は以下のとおりとした。

処置H：エファビレンツ400 mgを空腹時に1日1回10日間反復経口投与
処置I：エファビレンツ400 mgを空腹時に1日1回、ポサコナゾール400 mgを高脂肪食摂取後に1日2回で併用により10日間反復経口投与
処置J：ポサコナゾール400 mgを高脂肪食摂取後に1日2回10日間反復経口投与

結果：

パート1（ミダゾラムに及ぼす影響）

健康被験者にミダゾラム2 mgを単独単回経口又は0.4 mgを静脈内投与、あるいはポサコナゾール200 mg又は400 mg 1日2回反復経口投与又はケトコナゾール400 mg 1日1回反復経口投与と併用した際のミダゾラムの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の比較を[表 2.7.2-22]及び[表 2.7.2-23]に示す。

C Confidential

ミダゾラム2 mg を単回経口投与によりポサコナゾール200 mg 又は400 mg と併用した際のミダゾラムの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は、単独投与時と比較して増加した。ポサコナゾール又はケトコナゾールの併用投与により、ミダゾラムの T_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の算術平均は単独投与時と比較して延長し、V_d/F 及び CL/F は単独投与時と比較して減少した。

ミダゾラム0.4 mg を単回静脈内投与によりポサコナゾール200 mg 又は400 mg と併用した際のミダゾラムの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} は、単独投与時と比較して増加した。ポサコナゾール又はケトコナゾールの併用投与により、ミダゾラムの $t_{1/2}$ の算術平均は単独投与時と比較して延長し、V_d 及び CL は単独投与時と比較して減少した。

表 2.7.2-22　非日本人健康被験者にミダゾラム 2 mg を単独単回経口投与、あるいはポサコナゾール 200 mg 又は 400 mg 1 日 2 回反復経口投与かケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回反復経口投与を併用した際のミダゾラムの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の比較（P04490 試験、パート 1）

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比	90%信頼区間
$AUC_{0\text{-last}}$	Pre-Keto/Pre-POS	0.94	(0.84, 1.04)
	POS 200 mg/Pre-POS	4.59	(4.12, 5.11)
	POS 400 mg/Pre-POS	4.97	(4.46, 5.54)
	Keto/Pre-Keto	7.52	(6.75, 8.38)
	POS 200 mg/Keto	0.65	(0.58, 0.72)
	POS 400 mg/Keto	0.70	(0.63, 0.78)
	POS 400 mg/POS 200 mg	1.08	(0.97, 1.21)
C_{max}	Pre-Keto/Pre-POS	0.96	(0.86, 1.07)
	POS 200 mg/Pre-POS	2.26	(2.02, 2.53)
	POS 400 mg/Pre-POS	2.38	(2.13, 2.66)
	Keto/Pre-Keto	2.79	(2.50, 3.13)
	POS 200 mg/Keto	0.84	(0.75, 0.94)
	POS 400 mg/Keto	0.89	(0.79, 0.99)
	POS 400 mg/POS 200 mg	1.05	(0.94, 1.18)

Pre-POS：ミダゾラム単独投与（ポサコナゾール投与前）、POS 200 mg：ミダゾラム＋ポサコナゾール200 mg、POS 400 mg：ミダゾラム＋ポサコナゾール400 mg、Pre-Keto：ミダゾラム単独投与（ケトコナゾール投与前）、Keto：ミダゾラム＋ケトコナゾール400 mg

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490]

Confidential

表 2.7.2-23　非日本人健康被験者にミダゾラム 0.4 mg を単独単回静脈内投与、あるいはポサコナゾール 200 mg 又は 400 mg 1 日 2 回反復経口投与かケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回反復経口投与を併用した際のミダゾラムの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の比較（P04490 試験、パート 1）

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比	90%信頼区間
$AUC_{0\text{-last}}$	Pre-Keto/Pre-POS	1.04	(0.90, 1.19)
	POS 200 mg/Pre-POS	4.62†	(4.02, 5.30)
	POS 400 mg/Pre-POS	6.24†	(5.43, 7.16)
	Keto/Pre-Keto	8.19†	(7.13, 9.40)
	POS 200 mg/Keto	0.54	(0.47, 0.62)
	POS 400 mg/Keto	0.73	(0.64, 0.84)
	POS 400 mg/POS 200 mg	1.35	(1.18, 1.55)
C_{max}	Pre-Keto/Pre-POS	1.12	(0.98, 1.28)
	POS 200 mg/Pre-POS	1.30†	(1.13, 1.48)
	POS 400 mg/Pre-POS	1.62†	(1.41, 1.86)
	Keto/Pre-Keto	1.59†	(1.39, 1.82)
	POS 200 mg/Keto	0.73	(0.63, 0.83)
	POS 400 mg/Keto	0.91	(0.79, 1.04)
	POS 400 mg/POS 200 mg	1.25	(1.09, 1.43)

Pre-POS：ミダゾラム単独投与（ポサコナゾール投与前）、POS 200 mg：ミダゾラム＋ポサコナゾール200 mg、POS 400 mg：ミダゾラム＋ポサコナゾール400 mg、
Pre-Keto：ミダゾラム単独投与（ケトコナゾール投与前）、Keto：ミダゾラム＋ケトコナゾール400 mg
† ミダゾラムの静脈内投与前日にミダゾラムを経口投与時のポサコナゾール又はケトコナゾール併用による影響を検討し、ミダゾラム経口投与後の $t_{1/2}$ の延長がみられたことから、ミダゾラム静脈内投与時の C_{max} 及び AUC はキャリーオーバーによる過大評価の可能性がある。

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490]

パート2（シロリムスに及ぼす影響）

健康被験者にシロリムス2 mg を単独単回経口投与又はポサコナゾール400 mg 1日2回16日間反復経口投与と併用した際のシロリムスの AUC 及び C_{max} の比較を[表 2.7.2-24]に示す。ポサコナゾール併用によりシロリムスの曝露量は有意に増加した。

Confidential

表 2.7.2-24　非日本人健康被験者にシロリムス 2 mg を単独単回経口投与又はポサコナゾール 400 mg 1 日 2 回 16 日間反復経口投与と併用した際のシロリムスの AUC 及び C_{max} の比較（P04490 試験、パート 2）

薬物動態パラメータ	幾何平均比 （90%信頼区間） ［併用／シロリムス単独］
$AUC_{0\text{-last}}$	8.88 (7.26, 10.9)
$AUC_{0\text{-}\infty}$	9.16 (7.76, 10.8)
C_{max}	6.72 (5.62, 8.03)

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490]

パート3（アタザナビル並びにアタザナビルとリトナビル併用時のアタザナビル及びリトナビルに及ぼす影響）

健康被験者にアタザナビル300 mg 1日1回7日間単独反復経口投与、並びにリトナビル100 mg 1日1回及び／又はポサコナゾール400 mg 1日2回を併用で7日間反復経口投与した際のアタザナビル又はリトナビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較を[表 2.7.2-25]及び[表 2.7.2-26]に示す。

ポサコナゾール併用によりアタザナビルの曝露量は有意に増加し、アタザナビルの T_{max} の中央値は、単独投与時と比較して、ポサコナゾールの併用投与により延長した。また、リトナビルブースト下でもポサコナゾール併用によりアタザナビルの曝露量は有意に増加し、リトナビルブースト下のアタザナビルの T_{max} の中央値はポサコナゾールの併用により延長した。

ポサコナゾール併用によりリトナビルの曝露量は有意に増加し、ポサコナゾールとの併用により、リトナビルの T_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の算術平均は延長した。

Confidential

表 2.7.2-25　非日本人健康被験者にアタザナビル 300 mg 1 日 1 回 7 日間単独反復経口投与、並びにリトナビル 100 mg 1 日 1 回及び／又はポサコナゾール 400 mg 1 日 2 回を併用で 7 日間反復経口投与した際のアタザナビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P04490 試験、パート 3）

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比（90%信頼区間）［ポサコナゾール併用／ポサコナゾール非併用］
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	ATV + RTV + POS/ATV+RTV	2.46 (1.93, 3.13)
	ATV + POS/ATV	3.68 (2.89, 4.70)
C_{max}	ATV + RTV + POS/ATV+RTV	1.53 (1.13, 2.07)
	ATV + POS/ATV	2.55 (1.89, 3.45)
ATV：アタザナビル300 mg 1日1回7日間反復経口投与、POS：ポサコナゾール400 mg 1日2回7日間反復経口投与、RTV：リトナビル100 mg 1日1回7日間反復経口投与		

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490]

表 2.7.2-26　非日本人健康被験者にリトナビル 100 mg 及びアタザナビル 300 mg を併用で 1 日 1 回 7 日間反復経口投与、又はポサコナゾール 400 mg 1 日 2 回反復経口投与を加え、3 剤併用で 7 日間反復経口投与した際のリトナビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P04490 試験、パート 3）

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比（90%信頼区間）［ポサコナゾール併用／ポサコナゾール非併用］
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	ATV + RTV + POS/ATV + RTV	1.80 (1.39, 2.31)
C_{max}	ATV + RTV + POS/ATV + RTV	1.49 (1.04, 2.15)
ATV：アタザナビル300 mg 1日1回7日間反復経口投与、POS：ポサコナゾール400 mg 1日2回7日間反復経口投与、RTV：リトナビル100 mg 1日1回7日間反復経口投与		

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490]

パート4（エファビレンツとの薬物相互作用）

健康被験者にエファビレンツ400 mg 1日1回10日間反復経口投与、ポサコナゾール400 mg 1日2回10日間反復経口投与をそれぞれ単独又は併用した際のエファビレンツ及びポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 又は $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の比較を[表 2.7.2-27]及び[表 2.7.2-28]に示す。

ポサコナゾール併用はエファビレンツの曝露量に影響を及ぼさなかった。エファビレンツの薬物動態プロファイルはポサコナゾール併用時と単独投与時で類似していたが、エファビレンツの吸収は2時間から4時間に遅延した。また、エファビレンツとの併用はポサコナゾールの曝露量を

C Confidential

有意に低下させた。

表 2.7.2-27　非日本人健康被験者にエファビレンツ 400 mg 1 日 1 回 10 日間単独反復経口投与又はポサコナゾール 400 mg 1 日 2 回 10 日間反復経口投与と併用した際のエファビレンツの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P04490 試験、パート 4）

薬物動態パラメータ	幾何平均比 （90%信頼区間） ［併用／エファビレンツ単独］
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	0.996 (0.944, 1.05)
C_{max}	1.13 (1.04, 1.23)

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490]

表 2.7.2-28　非日本人健康被験者にポサコナゾール 400 mg 1 日 2 回 10 日間単独反復経口投与又はエファビレンツ 400 mg 1 日 1 回 10 日間反復経口投与と併用した際のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の比較（P04490 試験、パート 4）

薬物動態 パラメータ	幾何平均比 （90%信頼区間） ［併用／ポサコナゾール単独］
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$	0.504 (0.426, 0.596)
C_{max}	0.555 (0.467, 0.660)

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490]

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.8: P04490]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.3.8　非日本人健康被験者を対象としたミダゾラム又はシンバスタチンとの薬物相互作用試験（P05359試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、無作為化、投与順序固定、並行群間、反復投与試験であり、ポサコナゾールのミダゾラム又はシンバスタチンの薬物動態に対する影響を評価した。本試験には被験者35例を組み入れた。被験者をポサコナゾール50、100又は200 mg 投与群のいずれかに無作為割り付けした。-9日目にミダゾラム2 mg及び-6日目にシンバスタチン40 mg を空腹時に単回経口投与した。1～13日目に、ポサコナゾール50、100又は200 mg を1日1回13日間反復経口投与した。8日目にポサコナゾールと併用してミダゾラム2 mg を単回経口投与し、11日目にポサコナゾールと併用してシンバスタチン40 mg を単回経口投与した。併用投与は空腹時（8日目及び

C Confidential

11日目)、ポサコナゾール単独投与は高脂肪食摂取後に行った。

結果：健康被験者に空腹時にミダゾラム2 mgを単独単回経口投与又はポサコナゾール（50、100又は200 mg 1日1回13日間反復経口投与）と併用した際のミダゾラムのAUC及びC_{max}の比較を[表2.7.2-29]に示す。また、空腹時にシンバスタチン40 mgを単独単回経口投与又はポサコナゾール（50、100又は200 mg 1日1回13日間反復経口投与）と併用した際のシンバスタチン及びシンバスタチン酸のAUC及びC_{max}の比較を[表2.7.2-30]及び[表2.7.2-31]に示す。ポサコナゾールの併用はミダゾラムの曝露量を有意に増加させた。また、ポサコナゾールの併用はシンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露量を有意に増加させた。ポサコナゾールはCYP3A4の阻害により、ミダゾラム、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の消失を阻害することが示唆された。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.9: P05359]及び[付録2.7.2-2]に記載する。

表2.7.2-29　非日本人健康被験者に空腹時にミダゾラム2 mgを単独単回経口投与又はポサコナゾール（50、100又は200 mg 1日1回13日間反復経口投与）と併用した際のミダゾラムのAUC及びC_{max}の比較（P05359試験）

用量（mg）	薬物動態パラメータ	幾何平均比（90%信頼区間）［併用／ミダゾラム単独］
50	$AUC_{0-\infty}$	3.04 (2.57, 3.60)
	AUC_{0-last}	3.05 (2.57, 3.62)
	C_{max}	1.96 (1.65, 2.32)
100	$AUC_{0-\infty}$	3.95 (3.05, 5.11)
	AUC_{0-last}	3.99 (3.06, 5.19)
	C_{max}	2.38 (1.96, 2.89)
200	$AUC_{0-\infty}$	6.00 (5.15, 6.98)
	AUC_{0-last}	5.70 (4.82, 6.74)
	C_{max}	2.69 (2.46, 2.93)

Data source: [資料5.3.3.4.9: P05359]

Confidential

表 2.7.2-30　非日本人健康被験者に空腹時にシンバスタチン 40 mg を単独単回経口投与又はポサコナゾール（50、100 又は 200 mg 1 日 1 回 13 日間反復経口投与）と併用した際のシンバスタチンの AUC 及び C_{max} の比較（P05359 試験）

用量 (mg)	薬物動態 パラメータ	幾何平均比 (90%信頼区間) ［併用／シンバスタチン単独］
50	$AUC_{0-\infty}$	5.36 (4.17, 6.88)
	AUC_{0-last}	5.65 (4.43, 7.22)
	C_{max}	7.43 (5.65, 9.76)
100	$AUC_{0-\infty}$	9.61 (7.71, 12.0)
	AUC_{0-last}	10.3 (8.40, 12.7)
	C_{max}	9.41 (7.13, 12.4)
200	$AUC_{0-\infty}$	10.1 (8.19, 12.4)
	AUC_{0-last}	10.6 (8.63, 13.0)
	C_{max}	11.4 (7.99, 16.3)

Data source: [資料5.3.3.4.9: P05359]

Confidential

表 2.7.2-31　非日本人健康被験者に空腹時にシンバスタチン 40 mg を単独単回経口投与又はポサコナゾール（50、100 又は 200 mg 1 日 1 回 13 日間反復経口投与）と併用した際のシンバスタチン酸の AUC 及び C_{max} の比較（P05359 試験）

用量 (mg)	薬物動態 パラメータ	幾何平均比 (90%信頼区間) [併用／シンバスタチン単独]
50	$AUC_{0-\infty}$	4.99 (3.74, 6.65)
	AUC_{0-last}	5.35 (4.18, 6.84)
	C_{max}	5.52 (4.31, 7.08)
100	$AUC_{0-\infty}$	6.84 (5.45, 8.58)
	AUC_{0-last}	7.34 (5.82, 9.25)
	C_{max}	9.17 (7.36, 11.4)
200	$AUC_{0-\infty}$	7.45 (6.45, 8.60)
	AUC_{0-last}	8.48 (7.04, 10.2)
	C_{max}	9.51 (8.15, 11.1)

Data source: [資料5 3 3.4 9: P05359]

2.7.2.2.3.9　非日本人健康被験者を対象とした glipizide との薬物相互作用試験（P02489試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、反復経口投与試験であり、ポサコナゾールと glipizide の薬物相互作用を評価した。本試験には被験者12例を組み入れた。1日目及び11日目に glipizide 10 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与し、2～11日目にポサコナゾール400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回10日間反復経口投与した。

結果：健康被験者に高脂肪食摂取後に glipizide 10 mg を単独単回経口投与、ポサコナゾール400 mg を単独で1日2回反復経口投与又は glipizide 10 mg の単回経口投与とポサコナゾール400 mg の1日2回反復経口投与を併用した際の glipizide 及びポサコナゾールの C_{max} 及び AUC の比較を[表 2.7.2-32]及び[表 2.7.2-33]に示す。ポサコナゾールと glipizide の併用投与による、glipizide 及びポサコナゾールの薬物動態への影響は、いずれもわずかであった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.10: P02489]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

C Confidential

表 2.7.2-32　非日本人健康被験者に高脂肪食摂取後に glipizide 10 mg を単独単回経口投与（1 日目）又はポサコナゾール 400 mg の 1 日 2 回反復経口投与を併用（11 日目）した際の glipizide の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の比較（P02489 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均比（90%信頼区間）［併用（11日目）／glipizide 単独（1日目）］
C_{max}	1.02 (0.88, 1.17)
$AUC_{0-\infty}$	1.18 (1.08, 1.28)

Data source: [資料5.3.3.4.10: P02489]

表 2.7.2-33　非日本人健康被験者に高脂肪食摂取後にポサコナゾール 400 mg を単独で 1 日 2 回反復経口投与（10 日目）又は glipizide 10 mg の単回経口投与を併用（11 日目）した際のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0-12\ hr}$ の比較（P02489 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均比（90%信頼区間）［併用（11日目）／ポサコナゾール単独（10日目）］
C_{max}	0.917 (0.86, 0.98)
$AUC_{0-12\ hr}$	0.907 (0.85, 0.97)

Data source: [資料5.3.3.4.10: P02489]

2.7.2.2.3.10　非日本人健康被験者を対象としたカスポファンギン及びミカファンギンとの薬物相互作用試験（P04931試験）

非日本人健康被験者を対象とする、非盲検、無作為化、並行群間、反復投与試験であり、ポサコナゾールがカスポファンギン又はミカファンギンの薬物動態に及ぼす影響を評価した。本試験には被験者67例を組み入れた。本試験は、2コホートで実施した。コホート1では、処置1でカスポファンギン70 mg（1日目）又は50 mg（2日目以降）を60分かけて1日1回14日間単独反復静脈内投与し、処置2でカスポファンギン70 mg（1日目）又は50 mg（2日目以降）を60分かけて1日1回14日間反復静脈内投与とポサコナゾール400 mg 1日2回14日間反復経口投与を高脂肪食摂取後に併用した。また、コホート2では、処置1でミカファンギン150 mg を60分かけて1日1回7日間単独反復静脈内投与し、処置2でミカファンギン150 mg を60分かけて1日1回7日間反復静脈内投与とポサコナゾール400 mg 1日2回7日間反復経口投与を高脂肪食摂取後に併用した。

結果：健康被験者に高脂肪食摂取後にカスポファンギン70 mg（1日目）又は50 mg（2日目以降）を単独で1日1回14日間反復静脈内投与、又はポサコナゾール400 mg 1日2回14日間反復経口投与と併用した際のカスポファンギンの14日目の C_{max} 及び $AUC_{0-24\ hr}$ の比較を[表 2.7.2-34]、健康被験者に高脂肪食摂取後にミカファンギン150 mg を単独で1日1回7日間反復静脈内投与、又はポサコナゾール400 mg 1日2回7日間反復経口投与と併用した際のミカファンギンの7日目の C_{max} 及び

Confidential

$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の比較を[表 2.7.2-35]に示す。ポサコナゾールの400 mg 1日2回反復投与の併用は、カスポファンギン及びミカファンギンのいずれの薬物動態にも影響を及ぼさなかった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.4.11: P04931]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

表 2.7.2-34　非日本人健康被験者に高脂肪食摂取後にカスポファンギン 70 mg（1 日目）又は 50 mg（2 日目以降）を単独で 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与、又はポサコナゾール 400 mg 1 日 2 回 14 日間反復経口投与と併用した際のカスポファンギンの 14 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P04931 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均比（90%信頼区間）［併用／カスポファンギン単独］
C_{max}	0.898 (0.825, 0.978)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	0.975 (0.885, 1.07)

Data source: [資料5.3.3.4.11: P04931]

表 2.7.2-35　非日本人健康被験者に高脂肪食摂取後にミカファンギン 150 mg を単独で 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与、又はポサコナゾール 400 mg 1 日 2 回 7 日間反復経口投与と併用した際のミカファンギンの 7 日目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P04931 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均比（90%信頼区間）［併用／ミカファンギン単独］
C_{max}	1.04 (0.947, 1.15)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	1.09 (0.985, 1.21)

Data source: [資料5.3.3.4.11: P04931]

2.7.2.2.4　患者を対象とした薬物動態試験

2.7.2.2.4.1　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治療とボリコナゾール治療の安全性及び有効性を検討する第Ⅲ相非盲検試験（P101試験）

深在性真菌症の日本人患者を対象とする、無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、第Ⅲ相非盲検試験であり、ポサコナゾールとボリコナゾールの安全性及び有効性並びにポサコナゾールの薬物動態プロファイルを検討した。フサリウム症又はムーコル症と診断された被験者は、すべてポサコナゾール群に割り付けられるが、アスペルギルス症と診断された被験者は、2：1の比

C Confidential

でポサコナゾール群又はボリコナゾール群に割り付けられた。

侵襲性アスペルギルス症の被験者は、無作為化時の診断区分（確定診断例及び臨床診断例／疑い例）を層別因子として、ポサコナゾール群又はボリコナゾール群に2 : 1の比で割り付けられた。慢性肺アスペルギルス症の被験者は、層別せずにポサコナゾール群又はボリコナゾール群に2：1の比で割り付けられた。ポサコナゾールの薬物動態プロファイルを評価するため、ポサコナゾール群ではスパースサンプリングを実施した。

ポサコナゾール又はボリコナゾールを原則84日間、経口又は静脈内投与した。ポサコナゾール群の被験者には、ポサコナゾール300 mg を1日1回（1日目のみ1日2回）反復経口投与又は1.5時間かけて反復中心静脈内投与した。ボリコナゾール群の被験者には、ボリコナゾール200 mg（1日目のみ300 mg）を1日2回反復経口投与又は4 mg/kg（1日目のみ6 mg/kg）を1日2回反復静脈内投与した。本治験では当初組み入れた被験者をコホート1、治験実施計画書改訂後に組み入れた被験者をコホート2とした[2.7.6.3.5.2.1 項]。コホート1の22例のうち、15例がポサコナゾール、7例がボリコナゾールの投与を受けた。またコホート2の94例のうち、62例がポサコナゾール、31例がボリコナゾールの投与を受けた。

結果 : 定常状態と考えられる投与8日目において C_{avg} 及び C_{min} の母集団薬物動態モデルに基づく予測値が66例で得られており、いずれのパラメータも65例（98%）で500 ng/mL 以上であり、1例のみが500 ng/mL 未満であった。

母集団薬物動態解析に基づく各被験者のポサコナゾールの薬物動態パラメータの詳細を[資料5.3.3.5.1: 050M69]に記載する。

2.7.2.2.4.2　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が確認又は予測される患者並びに同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の治療又は予防患者）を対象としたポサコナゾール新錠剤予防投与の後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）

非日本人の侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とする、2パート、非盲検、非対照、多施設共同、後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験であり、ポサコナゾール新錠剤を予防投与した際の薬物動態及び安全性を評価した。本試験は2パートからなり、パート1は後期第Ⅰ相試験、パート2は第Ⅲ相試験であった。本試験では、230例にポサコナゾールを投与し、そのうち、パート1A では、20例にポサコナゾール200 mg、パート1B 及びパート2では、210例（パート1B : 34例、パート2 : 176例）にポサコナゾール300 mg を投与した。治療歴に基づくベースライン時の基礎疾患別の被験者の割合は、初発 AML が48%（110/230例）、初回再発 AML が9%（20/230例）、MDS が4%（9/230例）及び HSCT が40%（91/230例）であった。治験薬は、食事にかかわらず、1日目に1日2回投与したのち、2日目以降は1日1回投与した。パート1では新錠剤 C を、パート2では新錠剤 D（緑色）を使用した。パート1及びパート2では投与期間を最長28日とし、最短治療期間を8日、最長治療期間を28日とした。

C Confidential

- パート1：AML 又は MDS で化学療法を受けている好中球減少症患者を組み入れた。ポサコナゾールの薬物動態プロファイルを評価するため、2つの連続する用量漸増コホート（パート1A：200 mg、パート1B：300 mg）で頻回採血を行い、評価した（Serial PK 評価対象集団）。用量漸増及びパート2に進む判断は、パート1でのポサコナゾールの曝露量及び安全性に基づいて行った。
- パート2：AML 又は MDS で化学療法を受けている好中球減少症患者及び同種 HSCT 患者を組み入れた。パート2では、スパースサンプリングを実施した（C_{min} PK 評価対象集団）。また、約30例の HSCT 患者を対象に頻回採血を行い、ポサコナゾールの薬物動態プロファイルを評価した（Serial PK 評価対象集団）。

結果：

ポサコナゾール新錠剤200 mg コホート（Serial PK 評価対象集団、パート1A）

ポサコナゾール新錠剤200 mg コホートの Serial PK 評価対象集団（18例）における治験薬投与8日目の T_{max} の中央値は4.00時間で、定常状態の C_{avg} の算術平均は981 ng/mL であった。定常状態の C_{avg}（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$/24 hr）は378 ng/mL から1830 ng/mL の範囲であり、2500 ng/mL 以上の被験者はいなかった。定常状態の C_{avg} が200 ng/mL 以上500 ng/mL 未満の被験者は3例（17%）で、500 ng/mL 以上2500 ng/mL 未満の被験者は15例（83%）であった。

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホート（Serial PK 評価対象集団、パート1B 及びパート2）

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートの Serial PK 評価対象集団（50例）における治験薬投与8日目の T_{max} の中央値は3.97時間で、定常状態の C_{avg} の算術平均は1580 ng/mL であった。定常状態の C_{avg} は510 ng/mL から3450 ng/mL の範囲であり、3750 ng/mL 以上の被験者はいなかった。定常状態の C_{avg} は、500 ng/mL 以上2500 ng/mL 未満の被験者は45例（90%）、2500 ng/mL 以上3750 ng/mL 未満の被験者は5例（10%）であり、500 ng/mL 未満の被験者及び3750 ng/mL 以上の被験者はいなかった。また、定常状態の C_{min} については、被験者47例（94%）が500 ng/mL 以上であった。

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートの Serial PK 評価対象集団のうち、33例が AML/MDS 患者であり、17例が HSCT 患者であった。HSCT 患者の C_{avg} は AML/MDS 患者と比較してわずかに高かった（AML/MDS 患者：1440 ng/mL、HSCT 患者：1870 ng/mL）。また、C_{min} については、AML/MDS 患者で30例（91%）及びすべての HSCT 患者が500 ng/mL 以上であった。

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホート（C_{min} PK 評価対象集団、パート1B 及びパート2）

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートの pC_{avg} の算術平均（変動係数）は、1970 ng/mL (56%) であった。

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートの C_{min} PK 評価対象集団（186例）では、pC_{avg} が200 ng/mL 以上500 ng/mL 未満の被験者は1例（0.5%）で、500 ng/mL 以上2500 ng/mL 未満の被験者は151例

C Confidential

（81%）、2500 ng/mL 以上3750 ng/mL 未満の被験者は27例（15%）であった。pC_{avg} が3750 ng/mL 以上の被験者は7例（4%）であった。また、平均 C_{min}（8～28日目の C_{min} の算術平均）については、176例（95%）が500 ng/mL 以上であった。基礎疾患別の内訳は、AML/MDS 患者（107例）では、pC_{avg} が200 ng/mL 以上500 ng/mL 未満の被験者は1例（1%）、500 ng/mL 以上2500 ng/mL 未満の被験者は96例（90%）、2500 ng/mL 以上3750 ng/mL 未満の被験者は9例（8%）であった。pC_{avg} が3750 ng/mL 以上の被験者は、1例（1%）であった。また平均 C_{min} については、99例（93%）が500 ng/mL 以上であった。HSCT 患者（79例）では、pC_{avg} が500 ng/mL 以上2500 ng/mL 未満の被験者は55例（70%）で、2500 ng/mL 以上3750 ng/mL 未満の被験者は18例（23%）であった。pC_{avg} が3750 ng/mL 以上の被験者は6例（8%）であった。また、平均 C_{min} については、77例（97%）が500 ng/mL 以上であった。

詳細は、[2.7.6.2.22 項]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.4.3　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が確認又は予測される患者並びに同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病の治療又は予防患者）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後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）

非日本人の侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とする、非盲検、多施設共同、後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験であり、ポサコナゾール静注用溶液を予防投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。本試験は4つのコホートで構成され、後期第Ⅰ相試験（コホート0～2）及び第Ⅲ相試験（コホート3）の順に実施した。279例の被験者を組み入れ、268例が1回以上ポサコナゾール静注用溶液の投与を受けた。1回以上ポサコナゾール静注用溶液の投与を受けた被験者のベースライン時の基礎疾患は、AML が66%（177/268例）、MDS が3%（9/268例）及び HSCT が31%（82/268例）であった。

- コホート0（10例）：ポサコナゾール静注用溶液200 mg を90分かけて単回中心静脈内投与
- コホート1（21例）：ポサコナゾール静注用溶液200 mg を90分かけて1日1回（1日目のみ1日2回）14日間反復中心静脈内投与
- コホート2（24例）：ポサコナゾール静注用溶液300 mg を90分かけて1日1回（1日目のみ1日2回）14日間反復中心静脈内投与
- コホート3（213例）：ポサコナゾール静注用溶液300 mg を90分かけて1日1回（1日目のみ1日2回）5日間以上反復中心静脈内投与

ポサコナゾール静注用溶液200 mg Serial PK 評価対象集団（コホート1）は15例、300 mg Serial PK 評価対象集団（コホート2及び3）は49例であった。

C Confidential

結果：

ポサコナゾール静注用溶液200 mg コホート（Serial PK 評価対象集団、コホート1）

ポサコナゾール静注用溶液200 mg を1日1回（1日目のみ1日2回）14日間反復中心静脈内投与した際の T_{max} の中央値は投与1日目で1.48時間（範囲：1.00～3.97時間）、投与14日目で1.00時間（範囲：1.00～4.02時間）であった。定常状態での C_{avg} の算術平均は1180 ng/mL であった。定常状態での C_{avg} の分布は15例中14例（93%）で500 ng/mL 以上2500 ng/mL 以下の範囲であり、残り1例（7%）は2500 ng/mL 超3650 ng/mL 以下の範囲であった。C_{min} の分布は500 ng/mL 以上2500 ng/mL 以下の範囲の被験者は11例（73%）で、200 ng/mL 以上500 ng/mL 未満の範囲の被験者は3例（20%）、2500 ng/mL 超3650 ng/mL 以下の範囲の被験者は1例（7%）であった。

ポサコナゾール静注用溶液300 mg コホート（Serial PK 評価対象集団、コホート2及び3）

ポサコナゾール静注用溶液300 mg を1日1回（1日目のみ1日2回）反復中心静脈内投与（コホート2では投与14日目、コホート3では投与10日目まで静脈内反復投与）した際に、コホート2及び3の併合データにおいて、T_{max} の中央値は1.50時間（範囲：0.98～4.00時間）であった。定常状態の C_{avg} の算術平均は1500 ng/mL であった。定常状態での C_{avg} の分布は49例中46例（94%）で500 ng/mL 以上2500 ng/mL 以下の範囲であり、残り3例（6%）は2500 ng/mL 超3650 ng/mL 以下の範囲であった。基礎疾患別の C_{avg} の分布は、AML/MDS 患者と HSCT 患者で類似していた。C_{min} の分布は500 ng/mL 以上2500 ng/mL 以下の範囲の被験者は44例（90%）で、200 ng/mL 以上500 ng/mL 未満の範囲の被験者は5例（10%）、2500 ng/mL を超えた被験者はいなかった。

ポサコナゾール静注用溶液300 mg コホート（C_{min} PK 評価対象集団、コホート3）

ポサコナゾール静注用溶液300 mg を1日1回（1日目のみ1日2回）6日間以上（108例）及び8日間以上（56例）反復中心静脈内投与した際に、6日目及び8日目の C_{min} はそれぞれ約1320 ng/mL 及び約1300 ng/mL であった。5%～6%の被験者で、C_{min} が500 ng/mL 未満であった。

詳細は、[2.7.6.2.23 項]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.4.4　侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者を対象とした反復経口投与試験（P117試験）

中国人の侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とする、非盲検、単一投与群、2サブグループ、多施設共同試験であり、ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）の薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。AML 又は MDS のため化学療法を受けている好中球減少症患者を対象に65例を組み入れ、最初の20例をサブグループ1、次の45例をサブグループ2に割り付けた。ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を1日1回（1日目のみ1日2回）8～28日間、食事の摂取にかかわらず反復経口投与した。なお、サブグループ1では1日目及び8日目は空腹時（投与の前後4時間絶食）に投与した。

C Confidential

サブグループ1では1日目及び8日目に頻回採血を行い、サブグループ1及び2ではスパースサンプリングを実施した。全例が AML の患者であった。

結果：ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を1日1回（1日目のみ1日2回）8日間反復経口投与した際、T_{max} の中央値は4.04時間で、サブグループ1の薬物動態評価可能被験者18例における8日目の C_{avg} の算術平均は1610 ng/mL であった。定常状態の C_{avg} は683 ng/mL から3100 ng/mL の範囲であった。

サブグループ1及び2のいずれの被験者の pC_{avg} も500 ng/mL を超えており、500 ng/mL 超2500 ng/mL 以下、2500 ng/mL 超3750 ng/mL 以下及び3750 ng/mL 超はそれぞれ、64例中59例（92.2%）、4例（6.3%）及び1例（1.6%）であった。

詳細は、治験総括報告書[資料5.3.3.2.4: P117]及び[付録 2.7.2-2]に記載する。

2.7.2.2.5　複数試験の統合解析の要約

2.7.2.2.5.1　統合解析

ポサコナゾールの薬物動態の特性、並びに内因性及び外因性要因によるポサコナゾールの薬物動態への影響を検討するため、海外第 I 相試験7試験及び後期第 I 相／第Ⅲ相試験2試験のデータに基づき、統合解析を実施した。このうち、市販予定製剤を含む新錠剤 A～D を用いた試験は6試験、市販予定の静注用溶液を用いた試験は4試験（うち1試験はこれら両製剤を用いた試験）であった。本解析は、これら薬物動態データ（新錠剤：100～400 mg、静注用溶液：50～300 mg）を用いて被験者集団（健康被験者あるいは予防患者）や使用製剤（新錠剤あるいは静注用溶液）ごとに実施した。主要な評価パラメータは AUC 及び C_{max} とした。すべての薬物動態パラメータは用量100 mg に補正後、自然対数変換し、線形混合効果モデルで評価した。統合解析の詳細は[資料5.3.5.3.1: Composite_tab] [資料5.3.5.3.2: Composite_IV]に示す。

2.7.2.2.5.2　母集団薬物動態解析

臨床開発を通して母集団薬物動態解析を実施し、ポサコナゾールの薬物動態特性、各対象集団及び各投与製剤での推奨用量を評価した。国内第Ⅲ相試験（P101試験）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構築し、新錠剤及び静注用溶液の海外申請で利用した。すなわち、最初の母集団薬物動態モデルは新錠剤の申請用に構築し[資料5.3.3.5.3: 00VZZX]、次いで、静注用溶液の申請用のモデルを構築した[資料5.3.3.5.4: 03HPSR]。さらに中国での申請用に、中国人健康被験者及び患者のデータを組み込んで、新錠剤の母集団薬物動態モデルを更新した[資料5.3.3.5.5: 04JKHG]。各薬物動態モデルの詳細は、各モデリング＆シミュレーション報告書 [資料5.3.3.5.3: 00VZZX] [資料5.3.3.5.4: 03HPSR] [資料5.3.3.5.5: 04JKHG]に示した。

本申請に際しては、非日本人健康被験者及び非日本人予防患者のデータに加え、国内臨床試験（P067試験及び P101試験）で新たに得られた日本人データを含めたデータセットを用いて、経口

C Confidential

投与及び静脈内投与の両投与経路を組み込んだモデルを開発した。本母集団薬物動態解析は合計522被験者（健康被験者150例及び患者372例）から得られた8615点の血漿中濃度データに基づき実施した。このうち、104例は日本人被験者（健康被験者28例及び患者76例）、418例は非日本人被験者（健康被験者122例及び患者296例）で、非日本人被験者には83例の中国人被験者（健康被験者18例及び患者65例）を含んでいた。詳細は母集団薬物動態解析報告書[資料5.3.3.5.1: 050M69]に示す。

母集団薬物動態解析の目的は、既存のモデルを日本人データ（P067試験及びP101試験）を含む新たなデータセットで再構築し、評価すること、及びシミュレーションを実施し、日本人治療患者のポサコナゾールの薬物動態プロファイル及び曝露量の分布を検討することであった。これらの検討を進めるにあたり、日本人及び非日本人の健康被験者及び患者にポサコナゾールを経口及び静脈内投与した際の両方に共通して用いることができる母集団薬物動態モデルを構築した。

母集団薬物動態解析は非線形混合効果モデルを用いて実施した。共変量の探索では、年齢、製剤、食事及び病態等の因子について検討した。モデルは対数尤度基準、Goodness of fitプロット及び科学的な妥当性に基づいて選択した。共変量の選択にはステップワイズ法を用いた。最終モデルの妥当性は診断プロット、Visual predictive check及びブートストラップ法により確認した。シミュレーションのために、仮想の日本人治療患者集団（1000例）及び非日本人予防患者集団（1000例）を発生させ、ポサコナゾール300 mgを1日目に1日2回投与し、その後28日目まで1日1回投与した場合のシミュレーションを実施した。この際、体重と年齢は対応するサブポピュレーションからリサンプリングした。

モデル構築の結果、ポサコナゾールの経口投与後における日本人被験者の薬物動態は0次－1次の逐次吸収及び中心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によって良く表現することができた。このモデルではバイオアベイラビリティ（F1）、吸収速度定数（KA）、0次吸収時間（D1）、CL、中心コンパートメントの分布容積（V_c）、末梢コンパートメントの分布容積（V_p）、コンパートメント間クリアランス（Q）をパラメータ化している。最終モデルのパラメータ推定値を[付録 2.7.2-7]に示す。

共変量解析の後、CLに年齢及び体重、Qに体重、F1に食事、製剤及び病態（治療患者、健康被験者／予防患者）、V_c及びV_pに体重及び病態（治療患者／健康被験者、予防患者）が共変量として組み込まれた。この最終モデルを用いて人種の影響を検討したが有意な共変量ではなかった。また、各パラメータの個体間変動に加え、KA、D1及びF1に対しては時期間変動を組み込んだ。残差変動は第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験からそれぞれ推定した。

[図 2.7.2-2]に示したように、最終モデルに基づく日本人治療患者のC_{avg}の予測値は、非日本人予防患者と同程度からより高曝露側までのより広い範囲に分布した。日本人治療患者と非日本人予防患者間のポサコナゾールの薬物動態の違いをより詳細に検討するため、これらの仮想患者集団（それぞれ1000例）でシミュレーションを行った。シミュレーションを行った仮想集団では、非日本人予防患者の被験者背景データから体重と年齢を一緒にサンプリングし、日本人治療集団

C Confidential

及び非日本人予防集団に共通の体重及び年齢データを適用した。その結果、静注用溶液投与後のポサコナゾールの曝露量の分布は日本人治療集団と非日本人予防集団で同程度となった。新錠剤投与時は日本人治療患者でわずかに高曝露側に分布がシフトした[図 2.7.2-5]。

日本人予防患者へポサコナゾールを投与するための検討として、日本人予防集団の年齢及び体重の分布に近い被験者背景を有する仮想の日本人予防患者集団（1000例）を発生させ、最終モデルを用いてシミュレーションを実施し、非日本人予防患者集団及び日本人治療患者集団（各1000例）のシミュレーション結果と比較した。文献調査から、日本人予防患者の平均年齢及び平均体重は46.8歳及び56 kg であり、年齢は P101試験の日本人治療患者（中央値67歳）よりも低く、非日本人予防患者（中央値51歳）と同程度であった。体重は日本人治療患者（中央値52.8 kg）と同程度であり、非日本人予防患者（中央値72 kg）より低かった。シミュレーションの結果、日本人予防患者のポサコナゾールの曝露量分布は日本人治療患者より低曝露側にシフトして分布し、非日本人予防患者での分布とは類似していた[表 2.7.2-9]。

詳細については母集団薬物動態報告書[資料5.3.3.5.1: 050M69]に記載する。

2.7.2.2.5.3　　曝露－応答関係

日本人治療患者を対象とした第Ⅲ相試験（P101試験）の曝露－応答解析を実施し、推奨用量[2.7.2.1.4.2.2 項]及び臨床でのベネフィット・リスク[2.5.6 項]の評価に用いた。

副作用と関連する可能性のある曝露量として C_{avg} を用い、有害事象との関係を事後的に検討した。なお、C_{avg} の算出には最終の母集団薬物動態モデルを用いた。有害事象として、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、浮動性めまい、発疹を選択した。曝露量と各有害事象、副作用及び中止例との関連について解析を行った。その結果、有害事象を発現した患者と発現していない患者でポサコナゾールの C_{avg} の分布は大部分が重なっていた。また、各有害事象又は副作用の発現や中止の有無により、ポサコナゾールの C_{avg} に明らかな違いはなかった。

また、C_{avg} 及び C_{min} の分布を評価し、P101試験や種々の集団及び投与条件で有効性の目標曝露量である500 ng/mL 以上となる被験者の割合を確認した。シミュレーションの結果から、ポサコナゾール300 mg 1日1回投与（1日目は1日2回投与）により最大28日間経口投与した際、静注用溶液及び新錠剤のいずれにおいても、日本人治療患者及び日本人予防患者のほとんどで（全体の90%超）、C_{avg} 及び C_{min} は500 ng/mL 以上となることが示された[表 2.7.2-7] [表 2.7.2-9]。

詳細については母集団薬物動態報告書[資料5.3.3.5.1: 050M69]に記載する。

C Confidential

2.7.2.3　　全試験を通しての結果の比較と解析

臨床薬理の検討に用いた試験は、日本人及び非日本人の健康被験者及び患者を対象とした50試験（薬物動態に関するデータが得られている後期試験7試験を含む）である[表 2.7.2-2]。これら試験のポサコナゾールの検討用量を[表 2.7.2-36]に示す。本項では、これらの試験について統合的に要約する。

ポサコナゾールの開発で使用した新錠剤、経口懸濁液を含む経口製剤間の関係は、相対バイオアベイラビリティ又は溶出データによって適切に示されている [2.7.1 項]。海外市販製剤と日本の申請製剤は新錠剤及び静注用溶液ともに同一の製剤であり、市販予定の新錠剤は国内第Ⅲ相試験（P101試験）の他、第Ⅰ相及び後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験6試験で、市販予定の静注用溶液は国内第Ⅲ相試験（P101試験）の他、第Ⅰ相及び後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験5試験で使用した[表 2.7.2-2]。

ポサコナゾールの薬物動態パラメータは日本人及び非日本人の健康被験者及び患者（予防及び治療）で得られており、集団内及び集団間での比較が可能である。ポサコナゾールの薬物動態及び ADME の特性については、[2.7.2.3.1 項]及び[2.7.2.3.2 項] で評価する。

また、新錠剤及び静注用溶液投与時のデータに基づく母集団薬物動態解析を実施し、ポサコナゾールの血漿中薬物動態を評価した。この結果を踏まえ、特に内因性要因については、年齢及び体重がポサコナゾールの薬物動態を説明する上で重要な要因であること、人種（日本人及び非日本人）及び病態（健康、治療及び予防）の違いによる薬物動態への影響について述べる[2.7.2.3.3 項]。

臨床薬物相互作用試験の結果及び併用投与に関する推奨事項については、[2.7.2.3.4 項]に記載する。

ポサコナゾールの吸収、分布、代謝、排泄の基本的な特性は集団間で類似していると考えられ、臨床試験の対象集団で得られた薬物動態に関する解釈を他の集団に外挿することが可能である。

本項ではポサコナゾールの国内市販予定製剤の薬物動態について重点的に述べる。

Confidential

表 2.7.2-36　臨床薬理試験及び薬物動態評価を含む後期臨床試験での検討用量の範囲

集団	経口投与				静脈内投与	
	新錠剤（市販予定製剤を含む）		その他の経口投与製剤		静注用溶液（市販予定製剤）	
	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与	単回投与	反復投与
非日本人 健康被験者	100～400 mg	200～400 mg QD 200 mg BID	50～1200 mg	50～200 mg QD 50～400 mg BID	50～300 mg	100 mg QD
日本人 健康被験者	200～600mg	200～400 mg QD	100～400 mg	200～400 mg BID	300 mg	－
非日本人 治療患者	－	－	－	400～800 mg QD 400～600 mg BID 200 mg QID	－	－
日本人 治療患者	－	300 mg QD	－	－	－	300 mg QD
非日本人 予防患者	－	200～300 mg QD	－	200～400 mg QD 400 mg BID 200 mg TID 200 mg QID	200 mg	200～300 mg QD
日本人 予防患者	－	－	－	－	－	－

各臨床薬理試験で用いた製剤には市販予定製剤の静注用溶液及び新錠剤 D（黄色）、新錠剤 A、B、C 及び D（緑色）、経口懸濁液並びに旧錠剤を含む。用量には負荷用量は含まない。
QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、TID：1日3回投与、QID：1日4回投与

Data source: [資料5.3.3.1.5: I[redacted]_098] [資料5.3.3.1.6: I[redacted]_089] [資料5.3.3.1.12: C[redacted]_104] [資料5.3.3.1.1: JPC_[redacted]_361_12] [資料5.3.3.1.13: P02418] [資料5.3.3.1.10: P04547] [資料5.3.3.1.8: P04985] [資料5.3.3.1.2: I_P05011] [資料5.3.3.1.3: I_P05014] [資料5.3.3.1.11: P05270] [資料5.3.3.1.7: P05637] [資料5.3.3.1.4: P067] [資料5.3.3.1.9: P06356] [資料5.3.1.2.1: I[redacted]_099] [資料5.3.1.2.2: I[redacted]_099] [資料5.3.1.1.2: P02812] [資料5.3.1.2.3: P04975] [資料5.3.1.2.4: P07691] [資料5.3.1.1.1: P07783] [資料5.3.1.1.3: P112] [資料5.3.3.3.5: I[redacted]_195] [資料5.3.3.3.4: P01940] [資料5.3.3.3.1: P02810] [資料5.3.3.3.2: P02811] [資料5.3.3.3.6: P03742] [資料5.3.3.3.3: P111] [資料5.3.3.4.12: C[redacted]_120] [資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173] [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190] [資料5.3.3.4.4: C[redacted]_201] [資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247] [資料5.3.3.4.3: I[redacted]_207] [資料5.3.3.4.1: I[redacted]_016] [資料5.3.3.4.10: P02489] [資料5.3.3.4.6: P02862] [資料5.3.3.4.8: P04490] [資料5.3.3.4.11: P04931] [資料5.3.3.4.9: P05359] [資料5.3.3.4.13: P07764] [資料5.3.3.2.1: C[redacted]_421] [資料5.3.3.2.3: P05520] [資料5.3.3.2.2: P05615] [資料5.3.3.2.4: P117] [資料5.3.5.2.3: CI97_280] [資料5.3.5.1.4: P01893] [資料5.3.5.1.2: CI98_316] [資料5.3.5.2.1: P00041] [資料5.3.5.1.1: P01899] [資料5.3.5.2.4: P02095] [資料5.3.5.1.5: P101]

2.7.2.3.1　ポサコナゾールの薬物動態特性

日本人及び非日本人被験者を対象に実施した第 I 相試験で得られたデータから健康成人におけるポサコナゾールの薬物動態を評価した。また、第 I 相試験で得られた150例の健康被験者のデータ［P04975試験、P05637試験、P07691試験、P07764試験、P07783試験、P111試験（非日本人被験者122例）及び P067試験（日本人被験者28例)］及び後期第 I 相試験、後期第 I 相／第Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験371例の患者のデータ［P05615試験及び P117試験（非日本人予防患者295例)、P101試験（日本人治療患者76例)］をポサコナゾールの母集団薬物動態解析に含めた。

日本人健康被験者（経口及び静脈内投与試験、P067試験）及び非日本人健康被験者（経口投与試験 : P111試験、P112試験、P05637試験及び P07783試験、静脈内投与試験 : P06356試験及び P07783試験）を対象とした第 I 相試験で市販予定製剤の新錠剤及び静注用溶液のポサコナゾールを健康被験者に投与したときのポサコナゾールの薬物動態を[表 2.7.2-37]に要約した。なお、日本人健康被験者を対象とした静注用溶液の反復投与試験は実施していない。また、市販予定の新錠剤300 mg

C Confidential

を反復投与した試験は健康被験者では実施していないため、この用量に最も近い200 mg 及び400 mg のデータを掲載した。

日本人及び非日本人健康被験者に新錠剤を投与した際、概して、ポサコナゾールの T_{max} の中央値は、新錠剤を投与したとき4～5時間、非日本人予防患者に静脈内投与したときの T_{max} は投与終了時であった。$t_{1/2}$の平均値は、経口及び静脈内投与のいずれも約22～35時間であり、経口及び静脈内投与のいずれの投与経路においても1日1回投与とすることが支持された。同じ用量で経口及び静脈内投与したときのポサコナゾールの曝露量は日本人と非日本人の健康被験者間で概して類似していた。なお、非日本人予防患者のポサコナゾールの平均 AUC は、健康被験者の AUC よりも低かった。

代表的なポサコナゾールの血漿中濃度推移として、P067試験で日本人健康被験者に市販予定の新錠剤200～600 mg、静注用溶液300 mg を単回投与した際の平均濃度推移を[図 2.7.2-10]に示す。

Confidential

表 2.7.2-37　各集団におけるポサコナゾールの薬物動態パラメータ

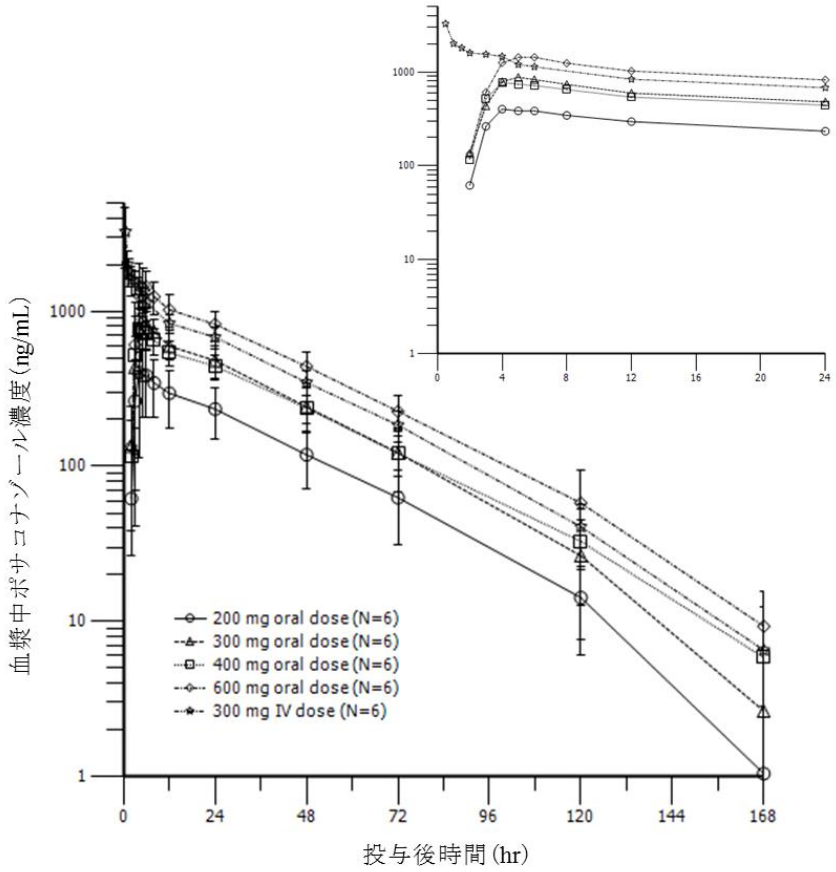
被験者集団	用量 (mg)	単回／反復	例数	AUC (μg･hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	$C_{24\,hr}$ (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
新錠剤 D（黄色）（単回）								
日本人健康被験者（P067）	300	単回	6	29.9 (27)	0.896 (21)	483 (25)	5.00 (4.00-6.00)	21.9 (12)
非日本人健康被験者（P07783）	300	単回	13	23.6 (48)	0.614 (38)	NA	5.00 (2.98-6.00)	28.1 (26)
非日本人健康被験者（P112）	300	単回	17	26.6 † (29)	0.883 (35)	NA	5.00 (3.00-8.00)	NA
中国人健康被験者（P111）	300	単回	18	27.1 (40)	0.700 (27)	NA	4.00 (2.00-6.00)	25.9 (25)
新錠剤 C 又は新錠剤 D（緑色）又は新錠剤 D（黄色）（反復）								
日本人健康被験者（P067）	200	反復	6	31.7 (22)	1.84 (30)	1177 (25)	4.50 (3.00-6.00)	24.5 (23)
	400	反復	6	52.6 (20)	2.82 (20)	2004 (26)	4.00 (4.00-6.00)	25.0 (30)
非日本人健康被験者（P05637）	200	反復	8	31.4 (32)	1.80 (31)	NA	5.02 (2-8)	NA
	400	反復	8	56.6 (54)	2.94 (46)	NA	5.0 (0-12)	26.6 (15)
非日本人健康被験者（P07783）	300	反復	11	51.6 (25)	2.76 (21)	1785 (29)	3.98 (3.00-6.03)	34.9 (40)
非日本人予防患者（P05615）	200	反復	18	23.5 (49)	1.31 (47)	812 (55)	4 (2.0-8.1)	NA
	300	反復	50	37.9 (42)	2.09 (38)	1310 (50)	4 (1.3-8.3)	NA
中国人予防患者（P117）	300	反復	18	38.6 (43)	2.15 (44)	1310 (44)	4.04 (0.00-8.00)	NA
静注用溶液（単回及び反復）								
日本人健康被験者（P067）	300	単回	6	48.4 (15)	3.30 (41)	682 (15)	0.50 (0.50-1.00)	21.8 (13)
非日本人健康被験者（P06356）	300	単回	9	46.4 (26)	2.84 (30)	NA	0.50 (0.50-1.00)	24.6 (20)
非日本人健康被験者（P07783）	300	単回	13	44.4 (32)	4.26 (19)	NA	0.50 (0.25-0.50)	28.8 (28)
中国人健康被験者（P111）	300	単回	18	63.0 (29)	4.13 (23)	NA	0.50 (0.25-0.50)	26.5 (24)
非日本人予防患者（P05520）	300	反復	49	36.1 (35)	3.28 (74)	1090 (44)	1.50 (0.98-4.00)	NA

算術平均（%CV）、新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液は市販予定製剤
T_{max}：中央値（範囲）、AUC：単回投与では $AUC_{0-\infty}$、反復投与では $AUC_{0-24\,hr}$、NA： 該当無し、CV：変動係数
† AUC_{0-last}

Data source: [資料5.3.3.1.4: P067] [資料5.3.1.1.1: P07783] [資料5.3.1.1.3: P112] [資料5.3.3.3.3: P111] [資料5.3.3.1.7: P05637] [資料5.3.3.2.2: P05615] [資料5.3.3.2.4: P117] [資料5.3.3.1.9: P06356] [資料5.3.3.2.3: P05520]

C Confidential

図 2.7.2-10　日本人健康被験者に市販予定の新錠剤 200～600 mg、静注用溶液 300 mg を単回投与した際の平均濃度推移（P067 試験）



算術平均±標準偏差
静脈内投与は30分かけて単回末梢静脈内投与した。
Data source: [資料5.3.3.1.4: P067]

母集団薬物動態解析に用いたデータセット中のサブポピュレーションを[図 2.7.2-11]に示す。これらサブポピュレーションの中で日本人治療患者が最も低体重で、高年齢の集団であった。

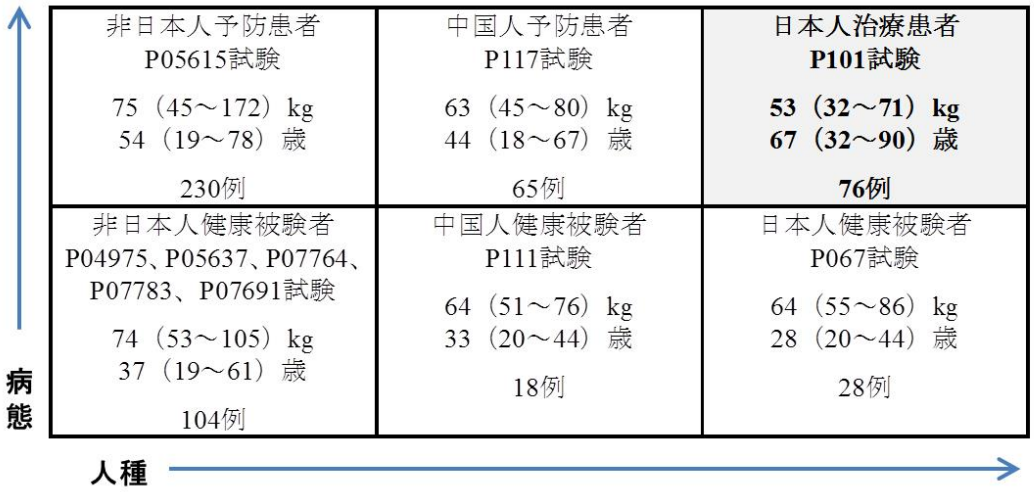
P101試験、P117試験及び P05615試験ではポサコナゾールは300 mg 1日1回投与（1日目のみ1日2回投与）した際に定常状態に到達していると考えられる投与8日で多時点の血漿中濃度が得られており、これらの試験から、日本人治療患者、中国人予防患者及び非日本人予防患者のノンコンパートメントモデル解析による薬物動態パラメータが得られた。これら薬物動態パラメータを比較した結果[図 2.7.2-1]、日本人治療患者の平均 C_{avg} 及び C_{min} はそれぞれ3629 ng/mL 及び3100 ng/mL で、非日本人予防患者（中国人予防患者を含めた）（C_{avg}=1467 ng/mL、C_{min}=1210 ng/mL）と比べ高く、約2.5倍に相当していた。また、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）の各被験者で、新錠剤空腹時投与を仮定

Confidential

して、投与28日目の薬物動態パラメータをシミュレーションで予測したところ、ノンコンパートメントモデル解析と同様に日本人治療患者で他の集団に比べ曝露量が最も高く、非日本人予防患者の約2倍になることが示唆されたが、他の集団間ではポサコナゾールの曝露量は概して類似していた[表 2.7.2-3]。また、ポサコナゾールの曝露量に対して、体重、年齢及び病態は有意な内因性要因であり、日本人治療患者が高い曝露量を示す要因であると考えられた。[2.7.2.3.3.4項]で述べるように、日本人治療患者の高曝露量はこのうち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。さらに、母集団解析で同一の骨格モデル（0次－1次の逐次吸収及び中心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、これらのすべ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 ADME 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。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、上記4つの集団のある集団で認められた内因性及び外因性要因による相対的な変化は他の集団と類似すると考えられる。

経口投与後のポサコナゾールは十分なバイオアベイラビリティを示す。吸収されたポサコナゾールの大部分は未変化体及び／又はグルクロン酸抱合体の消化管分泌及び胆汁中排泄を介して消失し、グルクロン酸抱合体の生成には主に UGT1A4が関与すると考えられる。このようなポサコナゾールのヒトにおける ADME の特性に関しては[2.7.2.3.2 項]で、さらに、内因性要因によるポサコナゾールの薬物動態への影響に関しては[2.7.2.3.3 項]で、個々の試験及び母集団薬物動態解析のより広範な結果に基づいて、詳細に議論する。

図 2.7.2-11　母集団薬物動態解析に含まれる臨床試験及び集団



Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

C Confidential

2.7.2.3.2　ヒトの ADME プロファイル

2.7.2.3.2.1　吸収

静注用溶液の投与では吸収過程（バイオアベイラビリティ100%）がないため、以下、新錠剤投与時の吸収について述べる。

ポサコナゾール新錠剤を単回及び反復経口投与した際、非日本人患者及び健康被験者のポサコナゾールの T_{max}（中央値）は4～5時間であり、日本人健康被験者も同程度であった。非日本人健康被験者を対象に新錠剤の市販予定製剤で食事の影響を検討した P112試験では、食後（高脂肪朝食）投与時の T_{max}（中央値）は6時間でわずかに遅延し、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ空腹時の1.16及び1.51倍に増加した。

ポサコナゾール新錠剤の市販予定製剤での絶対的バイオアベイラビリティ［幾何平均（90%信頼区間）］は日本人健康被験者を対象とした P067試験で60%（49%, 74%）であった。これは、非日本人健康被験者を対象とした P07783試験の成績と同程度（51%）であった。また、母集団薬物動態モデルによる F1の推定値は62.8%で、これは第 I 相試験でみられた健康被験者における値と類似していた。

市販予定の新錠剤を用いてポサコナゾール200又は400 mg を日本人健康被験者に1日1回（1日目は1日2回）10日間反復経口投与した際（P067試験）、定常状態における $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ の幾何平均（95%信頼区間）はそれぞれ31.1（25.8, 37.5）及び51.8（42.2, 63.6）μg·hr/mL であった。同試験において、ポサコナゾール静注用溶液（市販予定製剤）300 mg を日本人健康被験者に単回静脈内投与した際の $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均（95%信頼区間）は、48.9（37.5, 63.6）μg·hr/mL であった。さらに、非日本人侵襲性真菌症ハイリスク患者に予定臨床推奨用法・用量で新錠剤（P05615試験）及び静注用溶液（P05520試験）を投与した際の定常状態におけるポサコナゾールの血漿中曝露量［C_{avg} の算術平均（変動係数）は、それぞれ1580 ng/mL（42%）及び1500 ng/mL（35%）］は、両投与経路で類似していた。また、P101試験の日本人治療患者でも、定常状態と考えられる投与8日目の血漿中濃度（実測値）に基づく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 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では病態（健康被験者／予防患者、治療患者）がポサコナゾールの F1に対する有意な共変量として同定された。さらに当該モデルでは CL に体重と年齢が共変量として含まれた。したがって、低体重及び高齢者が多い P101試験の日本人治療患者では、健康被験者及び予防患者と比べ、相対的にポサコナゾールの曝露量が高くなると示唆された。

2.7.2.3.2.1.1　用量比例性

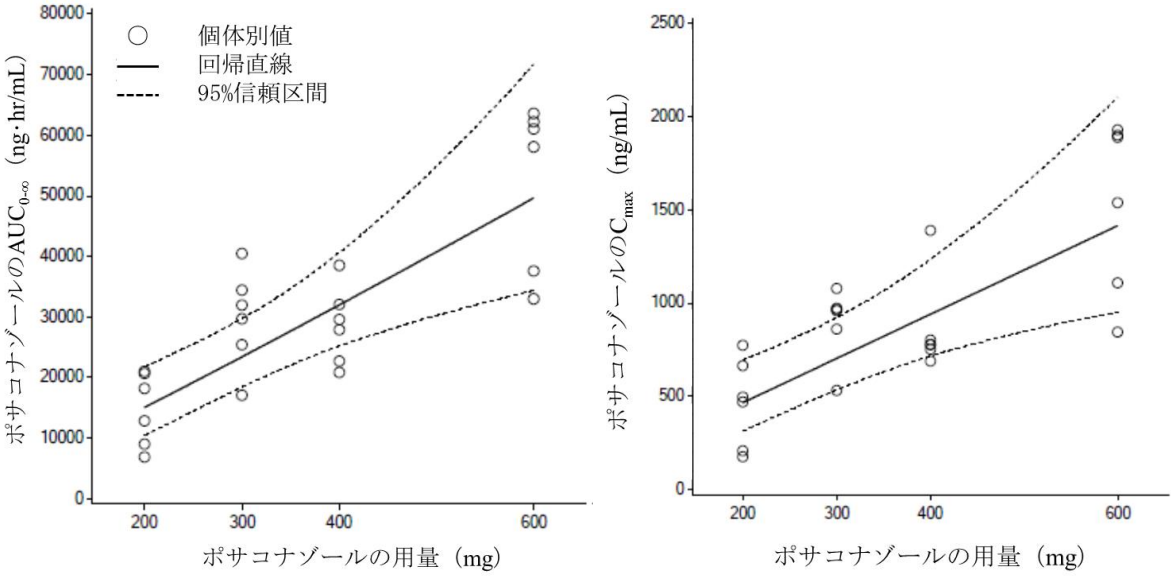
2.7.2.3.2.1.1.1　新錠剤

日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色、市販予定製剤）を200～600 mg の用量範

C Confidential

囲で単回経口投与した際（P067試験）、血漿中曝露量（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）は用量の増加に伴い増大した。パワーモデルを用いて AUC 又は C_{max} の用量比例性を評価した結果、傾きの点推定値（95%信頼区間）は、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} でそれぞれ1.08（0.70, 1.47）及び1.01（0.58, 1.43）であり、いずれも概して用量に比例して増加することが示唆された[図 2.7.2-12]。

図 2.7.2-12　日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色、市販予定製剤）を 200～600 mg で単回経口投与した際の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}（P067 試験）



Data source: [資料5.3.3.1.4: P067]

また、日本人健康被験者を対象とした P067試験でポサコナゾール新錠剤 D（黄色、市販予定製剤）を200及び400 mg で空腹時反復経口投与した際、血漿中曝露量（AUC 及び C_{max}）は用量比を下回る増加を示した[表 2.7.2-37]。

2.7.2.3.2.1.1.2　静注用溶液

日本人健康被験者（P067試験）及び日本人治療患者（P101試験）での薬物動態データは300 mg 投与時のデータのみであり、用量比例性に関する評価は日本人では実施していない。

2.7.2.3.2.1.2　線形性（時間依存性）

ポサコナゾール新錠剤 C 又は D（黄色、市販予定製剤）を健康被験者に8～10日間で反復経口投与した際（P067試験及び P05637試験）、CL/F は単回経口投与時に比べ幾分低かった［日本人：10.4

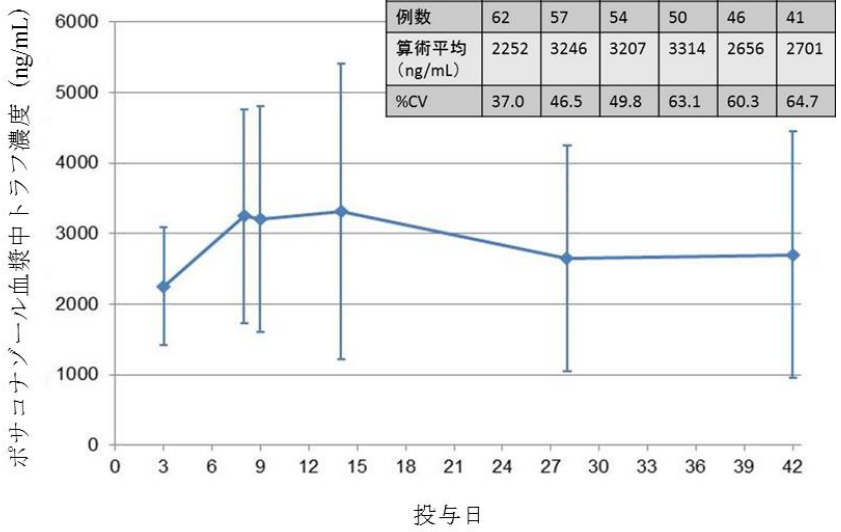
C Confidential

～14.7 L/hr（単回経口投与時）、6.43～7.72 L/hr（反復経口投与時）、非日本人：10.8 L/hr（単回経口投与時）、7.5 L/hr（反復経口投与時）]。$t_{1/2}$は概して単回投与時と反復投与時で類似していた［日本人：22時間（単回経口投与時）、24時間（反復経口投与時）、非日本人：28時間（単回経口投与時）、27～35時間（反復経口投与時）]。これらの新錠剤を200又は400 mg の用量で定常状態まで反復投与した際、AUC に基づく累積係数は日本人健康被験者で3.6～4.3、非日本人健康被験者で3.1～3.2で、予測された蓄積の程度よりも高かった。上述したように、CL/F は単回投与時と比べ反復投与では低下した。ポサコナゾールは自己阻害する可能性があり、時間の経過とともにクリアランスが低下した可能性がある。

なお、母集団薬物動態の最終モデルからは吸収過程にランダムな時期間変動があることが示唆されている。日本人治療患者に市販予定製剤であるポサコナゾール新錠剤 D（黄色）又は静注用溶液を予定臨床推奨用法・用量で投与した際（P101試験）、個体間変動は大きいものの、投与8日目以降のポサコナゾールの平均血漿中トラフ濃度は2656～3314 ng/mL で、時間に依存した顕著な変動及び特定の変動傾向はみられなかった[図 2.7.2-13]。

図 2.7.2-13　日本人真菌症患者におけるポサコナゾールの平均血漿中トラフ濃度推移（P101 試験、コホート 2）

投与日	3	8	9	14	28	42
例数	62	57	54	50	46	41
算術平均（ng/mL）	2252	3246	3207	3314	2656	2701
%CV	37.0	46.5	49.8	63.1	60.3	64.7



Data source: [資料5.3.5.1.5: P101]

2.7.2.3.2.1.3　　定常状態

ポサコナゾール新錠剤 D（黄色、市販予定製剤）200又は400 mg を日本人健康被験者に1日1回（1日目は1日2回）8日間反復経口投与した際、ポサコナゾールの血漿中薬物動態は投与5日目までに概して定常状態に到達した。非日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色、市販予定

Confidential

製剤）を300 mg 及び新錠剤 C を200又は400 mg で反復経口投与した際、投与8日目までに概して定常状態に到達した。

また、[2.7.2.3.2.1.2 項]で述べたように、日本人治療患者（P101試験）において、投与8日目以降の平均血漿中トラフ濃度に顕著な変動及び特定の変動傾向はみられなかった。よって、日本人治療患者においてもポサコナゾールの血漿中薬物動態は概して投与8日目までに定常状態に到達することが示唆された。

非日本人においても、健康被験者にポサコナゾール新錠剤200又は400 mg（P05637試験）を1日1回（1日目は1日2回）反復経口投与した際、また、予防患者に新錠剤（P05615試験）及び静注用溶液（P05520試験）300 mg を1日1回（1日目は1日2回）反復経口投与した際、得られた血漿中トラフ濃度に基づき、ポサコナゾールの血漿中薬物動態は投与8日目までに定常状態に到達することが示唆された。

2.7.2.3.2.2　　分布

ポサコナゾールはヒト血漿蛋白に対して高い結合率（>98%、*in vitro* 超遠心法）を示し、0.05～20 µg/mL の範囲でポサコナゾール濃度に依存しなかった。また、ポサコナゾール（2.5 µg/mL）の血清蛋白結合率と血漿蛋白結合率に差はみられなかった。ポサコナゾールのヒト血清アルブミン（HSA）に対する結合率は、生理的条件下で4% HSA（96.4%）であったのと比較して、生理学的条件より低い HSA 濃度のときでは、わずかに低かった（3% HSA のとき95.7%及び2% HSA のとき95.0%）。HSA 及び0.1% α_1-酸性糖蛋白の共存下での蛋白結合率は HSA のみの場合と類似していたことから、アルブミンが主要な血漿中結合蛋白であることが示唆された。また、ポサコナゾールの血漿蛋白結合率は腎機能障害の重症度（軽度、中等度及び重度）及び血液透析の有無により影響を受けず、98.2%～98.6%であった（P01940試験）[2.6.4.4.2 項]。

血漿中放射能に対する全血中放射能の AUC 比は0.70であり、ポサコナゾールはあまり血球に移行しないことが示唆された（C[redacted]-104試験）。

日本人健康被験者（P067試験）及び非日本人健康被験者（P06356試験）において、静注用溶液300 mg を単回投与した際のポサコナゾールの V_d の算術平均（変動係数）はそれぞれ、197 L（17%）及び236 L（17%）であり、細胞外溶液量を超える分布容積が認められた。

ポサコナゾールの母集団薬物動態モデルは中心コンパートメントと末梢コンパートメントの2つのコンパートメントからなり、それぞれの分布容積（V_c 及び V_p）の推定値は35.7 L 及び241 L であった。当該モデルにおいて、体重及び病態は定常状態における分布容積（$V_{ss}=V_c+V_p$）の有意な共変量であった。母集団薬物動態モデルに基づく、分布容積に対する体重及び病態の影響について、それぞれ[2.7.2.3.3.3 項]及び[2.7.2.3.3.5.1 項]に述べる。

健康被験者にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回8日間合計14回反復経口投与（1日目及び8日目は1日1回投与。8日目朝のみ空腹時投与）した際（P04547試験）、ポサコナゾールは ELF 及び AC へ移行することが確認された。8日目では血漿中濃度は投与後3時間（中

C Confidential

央値)、ELF 及び AC 中濃度は投与後5時間（平均値）で最高濃度に到達した。血漿及び ELF 中ポサコナゾール濃度は類似していたが、AC 中ポサコナゾール濃度は、血漿中濃度と比べて、かなり高く、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$（$AUC_{0\text{-}12\ hr}$を2倍した）の比（ELF／血漿及び AC／血漿）は、それぞれ0.84及び32.6であった。これは、ポサコナゾールの高い脂溶性及び高い膜透過性と一貫していると考えられる。また、AC 中ポサコナゾール濃度は投与間隔の間、*Aspergillus* 属に対する MIC_{90}（500 ng/mL）より極めて高かった。血漿、ELF 及び AC の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$／MIC_{90}の比はそれぞれ、88、73及び2860であった。ELF 及び AC 中のポサコナゾール濃度推移は比較的平坦な推移を示しており、消失が緩やかであることが示唆された。

また、非日本人健康被験者に高脂肪食摂取後にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回8日間合計14回反復経口投与した際（P05270試験)、ポサコナゾールは皮膚中に分布することが確認された。投与8日目では投与後5時間及び3時間で、それぞれ血漿中及び皮膚中濃度は最高濃度に到達した。12時間の投与間隔を通してポサコナゾールの平均皮膚中濃度は *Aspergillus* 属に対する MIC_{90}（500 ng/mL）より数倍高かった。MIC_{90}に対する8日目の血漿中及び皮膚中の $AUC_{0\text{-}12\ hr}$の比は、それぞれ37.3及び46.8であった。

以上のように、ポサコナゾールの分布容積は大きく、ポサコナゾールは広く分布することが示唆された。これは、ラットに^{14}C-ポサコナゾールを経口投与した際、組織中への広範な分布が認められた組織内分布試験の結果と矛盾しなかった。消化管及びその内容物以外では、ポサコナゾール由来の放射能は副腎及び肝中で高濃度（血漿中濃度に対する組織中濃度の比は>10）であったが、脳及び脊髄での濃度は低く（血漿中濃度に対する組織中濃度の比は<0.11)、血液－脳関門の通過性が制限されていることが示唆された[2.6.4.4.1 項]。

また、ラットを用いた非臨床試験では、ポサコナゾールは胎盤を通過すること[2.6.4.4.3 項]、及び乳汁移行性があることが示された[2.6.4.6.2 項]。

2.7.2.3.2.3　　代謝

高脂肪食摂取後に^{14}C-ポサコナゾール約400 mg を単回投与する試験（P02418試験及び C[redacted]-104試験）で、ヒトにおける代謝プロファイルを検討した。当該試験データにより新錠剤及び静注用溶液を投与した際の適切な曝露量を得ることができると考えられたため、市販予定製剤である新錠剤及び静注用溶液で追加の代謝試験は実施しなかった。また、ポサコナゾール経口投与後において、活性代謝物は認められなかった[資料5.4: 045]。

ポサコナゾールの CL は低く（6.9 L/hr、1.9 mL/min/kg)、肝血流量20 mL/min/kg の約10%に相当した（P06356試験)。よって、初回通過による肝抽出はわずかであると考えられる。

In vitro において、ポサコナゾールの代謝には UGT1A4及び CYP3A4が関与していることが示唆された。また、CYP1A1、CYP3A5及び CYP2J2によるポサコナゾールの代謝もみられた[2.6.4.5 項]。しかしながら、ポサコナゾールの主要な代謝酵素は UGT1A4であり、ポサコナゾールの消失において酸化代謝の寄与は小さい[2.6.4.5.1.5 項]。

C Confidential

ポサコナゾールの推定代謝経路を[図 2.7.2-14]に示す。ポサコナゾールを経口投与した際、投与量の大部分（投与量の66%で、糞中総放射能の94%に相当）が未変化体として糞中に排泄された。尿中から2種類のモノグルクロン酸抱合体及び1種類のジグルクロン酸抱合体が確認されたが、これらを併せても投与量の4%未満に過ぎず、未変化体は投与量の0.2%未満であった。また、尿及び糞中に排泄された代謝物の総量は投与量の約17%であった[2.6.5.6L 項] [資料5.3.3.1.13: P02418]。血漿中代謝物の大部分はポサコナゾールのモノグルクロン酸抱合体（M8）であった。これ以外にヒト血漿中で認められた代謝物は脱アルキル化体（M2）及びジグルクロン酸抱合体（M5）で、いずれも血漿中の薬物関連物質の総曝露量の10%未満であった。ヒト血漿、尿及び糞中に認められたすべての代謝物はラット、イヌ及び／又はサルでも認められた[2.6.4.5.1 項] [2.6.4.5.2 項]。

また、胆管カニュレーション処置したラット及びイヌに静脈内投与した際、ポサコナゾールのグルクロン酸抱合体の胆汁中への排泄が認められたが、カニュレーション無処置のラット及びイヌで、糞中にグルクロン酸抱合体は検出されなかった。このことから、グルクロン酸抱合体は不安定で、消化管で未変化体に加水分解されることが示唆された[2.6.4.5.1 項]。胆管カニュレーション処置したラット及びイヌに静脈内投与した際、それぞれ投与した放射能の約48%～64%及び37%が糞中に排泄され[2.6.5.9E 項] [2.6.5.9G 項]、全身循環から消化管に未変化体又は代謝物が直接排泄されることが示唆された。

グルクロン酸化及び腸管分泌による消失は、最終的には、いずれも未変化体としての糞中排泄に含まれると考えられるため、ポサコナゾールの消失において、グルクロン酸化及び腸管分泌の寄与の程度を評価できない。ヒトでポサコナゾールを経口投与した際のマスバランスを検討した試験で、投与放射能の66%が未変化体として糞中に排泄されたが、この中には未吸収のポサコナゾール、不安定なグルクロン酸抱合体が加水分解されて生成したポサコナゾール、全身循環から直接腸管に排泄されたポサコナゾールを含んでいると考えられる[2.6.4.6.1 項]。

Confidential

図 2.7.2-14　　ポサコナゾールの推定代謝経路



Data source: [2.6.5.8 項]

2.7.2.3.2.4　　排泄

ポサコナゾールのマスバランス試験では、^{14}C-ポサコナゾールを経口懸濁液で投与した。ポサコナゾールは大部分（投与した放射能の77%）が糞中に排泄され、その主要成分は未変化体で投与した放射能の66%に相当した。腎排泄による消失への寄与は低く、投与した放射能の14%が尿中に排泄され、尿中の未変化体排泄率は0.2%未満であった[2.7.2.2.1.5 項] [2.6.4.6 項]。なお、ポサコナゾールのマスバランスは市販予定製剤では検討していない。

日本人健康被験者（P067試験）及び非日本人健康被験者（P06356試験）にポサコナゾール静注用溶液を投与した際、ポサコナゾールの終末相における $t_{1/2}$は、それぞれ21.8時間及び24.6時間で、CL はそれぞれ6.32 L/hr 及び6.90 L/hr であった。

また、日本人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）を反復投与した際、CL/F は単回投与時に比べ幾分低かった（単回投与時：10.8～16.1 L/hr、反復投与時：6.54～7.84 L/hr）が、$t_{1/2}$は単回投与時と反復投与時で概して類似していた（単回投与時：21.9～23.4時間、反復投与時：24.5～25.0時間）（P067試験）。

母集団薬物動態モデルに基づいたポサコナゾールの CL は、5.10 L/hr と推定され、これは健康被験者でみられた CL と類似していた。

C Confidential

2.7.2.3.3　　内因性要因

[2.7.2.1.4.2 項]で述べたように、ポサコナゾールの曝露量は日本人健康被験者、非日本人健康被験者、非日本人予防患者より日本人治療患者で大きかった。本項では個々の臨床試験、統合解析及び母集団薬物動態モデル解析に含まれている内因性要因の結果について総合的に論述する。

ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与後のポサコナゾールの薬物動態への内因性要因［年齢、性別、人種、体重及び特別な集団（肝障害、腎障害及び病態）］の影響を各臨床試験成績、臨床試験間の比較、複数試験データに基づく統合解析及び母集団薬物動態解析で評価した。また、統合解析に基づく結果は基本的には母集団薬物動態解析の結果と一致するが、母集団解析における内因性要因に関する検討は、統合解析よりもロバストな評価である。したがって、以下の項では母集団薬物動態解析の結果について主に述べる。統合解析の詳細については、[資料5.3.5.3.1: Composite_tab]及び[資料5.3.5.3.2: Composite_IV]を参照のこと。

概して、内因性要因に関連して、用量の調整に関する特定の推奨事項はなかった。体重はポサコナゾールの曝露量に影響を及ぼすため、体重120 kg 以上の患者へのポサコナゾール投与中は、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を推奨し、体重が45 kg 未満の患者に対してはデータが限定的であることに留意すること[2.7.2.3.3.3 項]。以上の有効性及び安全性に関する推奨事項は、直接的なエビデンスによるものではなく、これらの患者で、予測される低及び高曝露量と有効性、安全性及び忍容性に関する十分な臨床経験がないことによるものである。

2.7.2.3.3.1　　性別

経口投与及び静脈内投与の既存の母集団薬物動態モデルを用いて、ポサコナゾールの薬物動態に対する性別の影響を解析したところ[資料5.3.3.5.3: 00VZZX] [資料5.3.3.5.4: 03HPSR]、これらの解析では、性別は有意な共変量ではなかった。したがって、新たに構築した母集団薬物動態モデルでは[資料5.3.3.5.1: 050M69]、性別についての共変量解析は実施しなかった。

2.7.2.3.3.2　　年齢

[2.7.2.3.1 項]で述べたように、日本人健康被験者、非日本人健康被験者及び非日本人予防患者のポサコナゾールの曝露量は概して類似していたが、日本人治療患者の曝露量はこれらの集団よりも高かった。

母集団薬物動態モデル[資料5.3.3.5.1: 050M69]では、年齢は新錠剤及び静注用溶液投与時のポサコナゾールの CL に対する有意な共変量であり、加齢によりポサコナゾールの CL は低下し、曝露量は増加することが示唆された。ポサコナゾールの曝露量の予測値は加齢により増加し、65歳から70歳及び75歳に年齢が高くなると、ポサコナゾールの曝露量（定常状態の AUC）はそれぞれ約3%及び6%増加すると予測された。日本人治療患者の年齢の範囲を用いた予測では、65歳から最大値90歳に年齢が高くなると、ポサコナゾールの曝露量は約14%増大し、最小値32歳に年齢が低下

C Confidential

すると、ポサコナゾールの曝露量は約25%減少すると予測される。母集団薬物動態モデルのデータセットの年齢の分布を[図 2.7.2-3]に示す。健康被験者では、日本人（中央値：27.5歳）の方が非日本人（中央値：36歳）より若かったが、患者では日本人（中央値：67歳）の方が非日本人（中央値：51歳）より高齢であり、かつ人種間の年齢差は健康成人より大きく、分布もより大きく異なっていた。したがって、CL の有意な共変量である年齢はポサコナゾールの曝露量に影響するため、日本人治療患者と非日本人予防患者間のポサコナゾールの曝露量の差を説明する因子の一つであると考えられる。しかしながら、日本人治療患者で C_{avg} が有効性の目標曝露量である500 ng/mL 以上になると予測され[2.7.2.1.4.3.1 項]、ポサコナゾールの有害事象プロファイルは年齢間で概して類似していたことから[2.7.4.5.1.1 項]、年齢によるポサコナゾールの用量調整は必要ない。

2.7.2.3.3.3　　体重

母集団薬物動態モデル[資料5.3.3.5.1: 050M69]では、新錠剤及び静注用溶液投与時のいずれにおいても、体重はポサコナゾールの分布容積（V_c及び V_p）及び CL に対する共変量であり、体重の増加とともにポサコナゾールの V_c、V_p及び CL は増加し、曝露量は低下することが示唆された。ポサコナゾールの曝露量（定常状態の AUC）は、非日本人予防患者の標準体重70 kg を基準として、体重が60 kg 及び50 kg に低下すれば、ポサコナゾールの曝露量は約12%及び29%増加すると予測された。日本人治療患者の体重の範囲を用いた予測では、70 kg から最小値31.8 kg に体重が低下すると、ポサコナゾールの曝露量は約81%増加する。日本人治療患者の体重の最大値71.2 kg では、ポサコナゾールの曝露量に影響はない。母集団薬物動態モデルのデータセットの体重の分布を[図 2.7.2-4]に示す。日本人健康被験者（中央値：64.1 kg）と非日本人健康被験者（中央値：73.1 kg）の間でみられた体重差よりも日本人治療患者（中央値：52.8 kg）と非日本人予防患者（中央値：72 kg）間の方が大きく、日本人治療患者の体重が最も低かった。また、健康被験者よりも患者において、人種間で分布はより大きく異なった。したがって、CL の有意な共変量である体重はポサコナゾールの曝露量に影響するため、日本人治療患者と非日本人予防患者間のポサコナゾールの曝露量の差を説明する因子の一つであると考えられる。しかしながら、日本人治療患者で C_{avg} が有効性の目標曝露量である500 ng/mL 以上になると予測され[2.7.2.1.4.3.1 項]、ポサコナゾールの有害事象プロファイルは体重間で概して類似していたことから[2.7.4.5.1.4 項]、体重によるポサコナゾールの用量調整は必要ない。

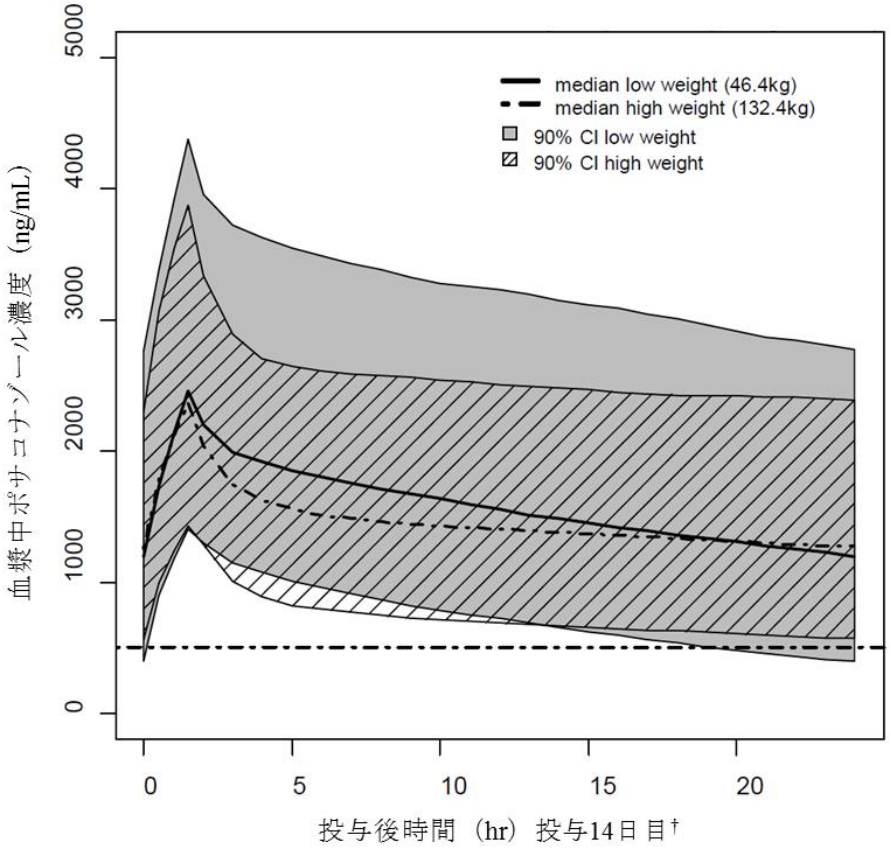
なお、日本人治療患者を対象とした P101試験のコホート2には体重45 kg 未満の患者は組み入れられなかったため、45 kg 未満の患者のデータが限定的であることには留意が必要である。

さらに、静脈内投与の既存のモデルで体重は CL に対する共変量ではなかったが、V_p に対しては有意な共変量であった。当該モデルを用いて、体重範囲46.4～132.4 kg（母集団薬物動態データセットの最小及び最大体重）で静脈内投与時のシミュレーションを実施した。その結果、[図 2.7.2-15]に示すように、体重の違いによって、ポサコナゾールの薬物動態プロファイルは臨床的に

C Confidential

意味のある影響を受けないことが示唆された。すなわち、体重ごとに発生させた1000例の仮想被験者でのシミュレーションの結果、予定臨床推奨用法・用量（300 mg を1日目に1日2回、2日目以降は1日1回）で反復静脈内投与した際、体重46.4 kg 及び132.4 kg の被験者集団で、定常状態の平均濃度－時間プロファイルは類似しており、90%信頼区間は大部分が重なっていた。さらにいずれの集団でも、90%超の被験者は、C_{avg}が有効性の目標曝露量である500 ng/mL 以上になると予測された[資料5.3.3.5.4: 03HPSR]。一方、経口投与の既存の母集団薬物動態モデルは F1に対する有意な共変量として体重が含まれていた。この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、体重120 kg の非日本人予防患者では、10%以上の患者で C_{avg}が500 ng/mL を下回ると予測された[資料5.3.3.5.3: 00VZZX]。よって、不十分な曝露量により治療不成功のリスクが増加する可能性を考慮し、体重が120 kg を超える患者では、ポサコナゾールの投与中は、ブレイクスルー真菌症の有無をモニタリングすることが推奨される。

図 2.7.2-15　非日本人予防患者にポサコナゾール静注用溶液を投与した際の血漿中濃度に対する体重の影響



† 1日目は300 mg 1日2回投与、その後13日間は1日1回投与
Data source: [資料5.3.3.5.4: 03HPSR]

Confidential

2.7.2.3.3.4　　人種

ポサコナゾールの新錠剤 C 及び D と静注用溶液を投与した際に日本人健康被験者（経口投与及び静脈内投与：P067試験）及び非日本人健康被験者（経口投与： P05637試験、P07783試験、P111試験及び P112試験；静脈内投与：P06356試験及び P07783試験）で得られた薬物動態パラメータを[表 2.7.2-37]に示す。300 mg の新錠剤を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$の算術平均は日本人健康被験者及び非日本人健康被験者で類似していた。また、新錠剤を200及び400 mg で反復投与した際の $AUC_{0-24\ hr}$の算術平均は日本人健康被験者及び非日本人健康被験者で類似していた。また、静注用溶液300 mg を単回投与した際の $AUC_{0-\infty}$の算術平均も日本人健康被験者及び非日本人健康被験者で類似していた。

また、中国人を含む非日本人予防患者を対象とした試験間（P05520試験、P05615試験及び P117試験）でポサコナゾールの曝露量は類似していた[表 2.7.2-37]が、日本人治療患者のポサコナゾールの曝露量は非日本人予防患者よりも高かった[図 2.7.2-1]。

新錠剤及び静注用溶液投与時のデータに基づく最終母集団薬物動態モデルでは、病態はポサコナゾールの分布容積（V_c 及び V_p）と F1に対する有意な共変量の一つであった。人種はこのモデルにおいて有意な共変量ではなく、当該モデルで日本人及び中国人を含む非日本人のポサコナゾールの薬物動態を表現することが可能であった。

[2.7.2.3.3.2 項]及び[2.7.2.3.3.3 項]で述べたように、年齢及び体重はポサコナゾールの曝露量の有意な共変量である。[図 2.7.2-3]及び[図 2.7.2-4]に示すように、P101試験の日本人治療患者の年齢と体重は、非日本人予防患者と比べて高年齢及び低体重に偏った分布をしていた。そのため、日本人治療患者で認められた高曝露量には、この年齢及び体重の偏りが影響している可能性が考えられた。したがって、年齢及び体重以外の他の因子（人種を含む）によるポサコナゾールの薬物動態への影響をより詳細に検討するため、シミュレーションを実施した。本シミュレーションでは、年齢及び体重の影響を排除するため、日本人治療集団と非日本人予防集団の両集団に年齢と体重を揃えた共通の被験者背景を適用した。各集団でそれぞれ1000例のデータを発生させ、体重と年齢のデータは非日本人予防集団の被験者背景からのサンプリングによって発生させた。その結果、静脈内投与時のポサコナゾールの曝露量の分布は同じ体重及び年齢の分布を有するこれら集団間で類似していた。新錠剤の経口投与では、日本人治療患者で高曝露量側にわずかに分布がシフトしており、これらの集団間でバイオアベイラビリティが異なる可能性が示唆された[表 2.7.2-8] [図 2.7.2-5]。

母集団薬物動態解析のデータで病態と人種に交絡がみられるものの（患者データでは日本人は治療患者データのみ、非日本人は予防患者データのみ）、日本人と非日本人健康被験者間でポサコナゾールの薬物動態が類似していたことを考慮すれば、人種の影響はわずかで、年齢と体重を揃えた仮想集団において新錠剤経口投与後のシミュレーションでみられた曝露量のわずかな差は、F1に対する病態の影響によるものと考えられる。

P101試験で認められた日本人治療患者のポサコナゾールの曝露量は、非日本人予防患者の分布

C Confidential

範囲より高曝露量側にも分布したが、当該試験で得られた日本人治療患者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]。したがって、非日本人患者での新錠剤及び静注用溶液の承認済み用法・用量と同じである P101試験の用法・用量は、日本人治療患者の臨床用法・用量として推奨される。

また、人種はポサコナゾールの薬物動態に影響しないと考えられ、したがって、人種間で薬物動態特性は一貫していると考えられる。よって、非日本人被験者を対象として実施した臨床試験での部分集団間での解釈、及び内因性及び外因性要因による薬物動態の相対的変化は、人種にかかわらず日本人患者に外挿することが可能と考える。

2.7.2.3.3.5　　病態

本項では腎機能障害（P01940試験）及び肝機能障害（[redacted]-195試験及び P03742試験）のポサコナゾールの薬物動態への影響について述べる。また、予防患者及び治療患者での薬物動態について考察する。

2.7.2.3.3.5.1　　病態（予防患者、治療患者）

[表 2.7.2-37]に示したように、非日本人において、健康被験者（P05637試験及び P06356試験）におけるポサコナゾールの定常状態での曝露量は予防患者（P05520試験及び P05615試験）よりもわずかに高かった。

予防患者を対象とした P05615試験及び P05520試験では AML／MDS 患者並びに HSCT 患者で薬物動態を検討した。これら患者間で統計的比較は行っていないが、新錠剤300 mg を反復投与した際、定常状態時の曝露量（C_{avg}）は、AML/MDS 患者よりも HSCT 患者で幾分高かった（HSCT 患者：1870 ng/mL、AML/MDS 患者：1440 ng/mL）。また、静注用溶液投与時でも AML 患者と比べ HSCT 患者でわずかにポサコナゾールの C_{avg} が高かった。しかしながら、[資料5.4: 050]では、新錠剤を投与した際、HSCT 患者と非 HSCT 患者間でトラフ濃度に有意な差はなかったことから、ポサコナゾールの吸収は移植に伴う粘膜炎の影響を受けないことが示唆されている。よって、AML/MDS 患者に比べ HSCT 患者でポサコナゾールの曝露量が高かった理由は不明であるが、急性疾患に潜在する要因がポサコナゾールの吸収及び定常状態での曝露量に影響を及ぼした可能性が考えられる。化学療法を受けている AML/MDS 患者は重症患者であり、HSCT 患者では侵襲性真菌症のリスクがあるものの、病状としては AML/MDS 患者よりも軽いため、これらのサブポピュレーションで食事摂取状態が異なっていたことが影響している可能性も考えられる。

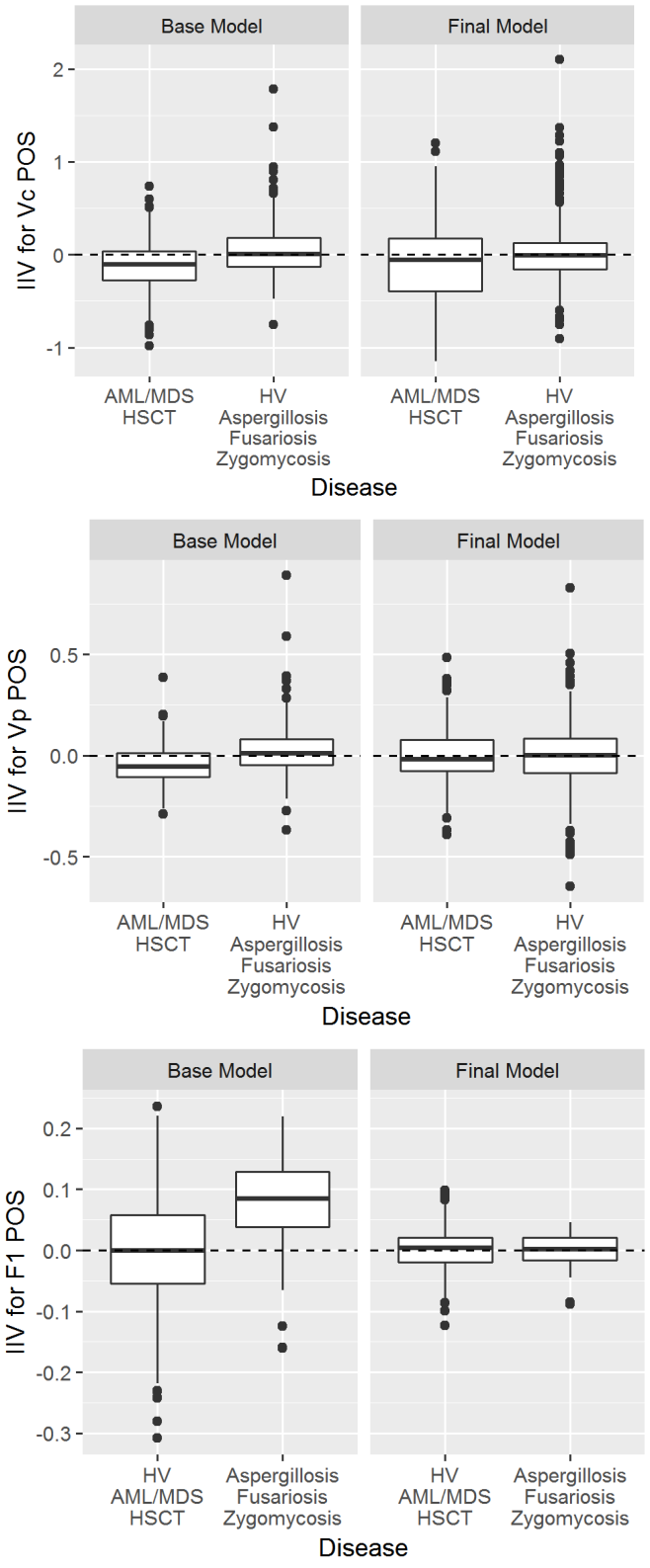
母集団薬物動態モデルの共変量解析では、病態を4つの集団（健康被験者、AML/MDS 患者、HSCT 患者及び治療患者）に分けてポサコナゾールの薬物動態に対する病態の影響を検討した。その結果、病態は V_c 及び V_p（健康被験者／治療患者と予防患者）と F1（治療患者と健康被験者／予防患者）の有意な共変量であった。V_c、V_p 及び F1への病態の影響を[図 2.7.2-16]に示す治療及び予防患者の個体間変動パラメータである ETA の分布に基づきさらに検討した。最終モデルへ病態を

Confidential

組み込んだことで、これらパラメータの ETA の分布に視覚的な改善がみられ、特に F1で明らかな視覚的改善がみられた。当該モデルから、健康被験者と予防患者の違いはポサコナゾールの曝露量に影響せず、予防患者間においても AML/MDS 及び HSCT の病態の違いはポサコナゾールの曝露量に影響しないことが示唆された。

Confidential

図 2.7.2-16　母集団薬物動態モデルの V_c、V_p 及び F1 に対する病態の影響



Data source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

Confidential

また、日本人治療患者ではポサコナゾールの曝露量は非日本人予防患者と比べて高かった。しかしながら、[2.7.2.3.3.4 項]で述べたとおり、シミュレーションに基づくと、体重と年齢を揃えた仮想集団におけるポサコナゾールの C_{avg} の分布は静脈内投与、空腹時経口投与及び食後経口投与のいずれにおいても、ほぼ重なっており、日本人治療患者での高曝露量は主として体重及び年齢で説明できると考えられた。経口投与では、日本人治療患者の C_{avg} の分布が、非日本人予防患者よりもわずかに高曝露側にシフトしたが、[2.7.2.3.3.4 項]で述べたとおり、病態の違いがバイオアベイラビリティに影響している可能性が考えられる。

ポサコナゾールの曝露量を増加させる内因性要因（体重及び年齢）の複合的な影響を、母集団薬物動態モデルを用いて検討した。その結果、体重45 kg、年齢78歳の患者（非日本人予防患者の最低体重と最高齢）の CL の低下の程度は、72 kg、51歳（非日本人予防患者の体重及び年齢の中央値）と比べ、点推定値で41%と予測された。同様に、体重53 kg、年齢67歳（平均体重及び年齢）の日本人治療患者の CL は非日本人予防患者と比べ29%低下すると予測された。

2.7.2.3.3.5.2　　腎機能障害

腎機能障害の影響はポサコナゾール経口懸濁液を用いた臨床薬理試験で検討しており、新錠剤及び静注用溶液を用いた臨床薬理試験では検討していない。静注用溶液の添加剤である SBECD は腎機能に影響する可能性があることが知られているが、ポサコナゾール投与時の SBECD 量は既に市販されているボリコナゾールの静注用製剤（ブイフェンド登録商標 200mg 静注用）の使用経験の範囲を超えないため、当該添加剤に関する追加検討は実施していない。

ポサコナゾール経口懸濁液を単回投与した際、軽度（6例、CL_{cr} ≥50～<80 mL/min/1.73 m^2）及び中等度（6例、CL_{cr} ≥20～<50 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害者の薬物動態は、正常腎機能者に比べて明らかな差はみられず、軽度及び中等度の腎機能障害が及ぼすポサコナゾールの薬物動態への影響はなかった。したがって、軽度及び中等度の腎機能障害者に対して、用量調整は不要である。重度腎機能障害者（6例; CL_{cr} <20 mL/min/1.73 m^2）ではポサコナゾールの曝露量の変動係数が96%で、軽度及び中等度の腎機能障害者（変動係数：≤32%）に比べ、ばらつきは大きかった。しかしながら、ポサコナゾールの消失において、腎排泄の寄与はわずかであり、重度腎機能障害患者においてもポサコナゾールの薬物動態は影響を受けにくいと考えられる。よって、重度腎機能障害患者でもポサコナゾールの用量調整は不要である。ただし、曝露量のばらつきが大きいことから、重度腎機能障害患者に本剤の投与中、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。

透析患者において、非透析時にポサコナゾールを投与した際の静脈内平均 $AUC_{0-\infty}$ は透析中投与と同程度（それぞれ14800及び14700 ng·hr/mL）であった。また、透析中における動脈内及び静脈内のポサコナゾール曝露量は類似していた。よって、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た。透析患者において、ポサコナゾールの増量は推奨されず、過量投与時の処置としても血液透析は適切ではないと考えられる。

C Confidential

ポサコナゾールの静注用溶液は SBECD を含有しており、SBECD の薬物動態を評価する臨床試験は実施していないが、SBECD を含有するボリコナゾールの静注用溶液では臨床使用経験がある。そこで、ボリコナゾールとポサコナゾールの静注用溶液に含有される SBECD の含有量を比較した。体重60 kg（ポサコナゾールの静注用溶液を用いた P05520試験に組み入れられた高リスク患者の体重の76%に相当）の被験者に臨床用量でポサコナゾール及びボリコナゾールの静注用溶液を投与したときの SBECD の量を[表 2.7.2-38]に示す。ポサコナゾール静注用溶液を投与した際の SBECD の量は、市販のボリコナゾールの静注用溶液投与時の量を下回った。

腎機能障害者ではシクロデキストリンが蓄積し、血漿中濃度が上昇することが知られている。したがって、中等度から重度腎機能障害を有する患者は静注用溶液を用いた海外後期第 I 相／第Ⅲ相試験（P05520試験）では除外した。中等度以上の腎機能障害を有する患者（CL_{cr} <50 mL/min）では静注用溶液投与時のデータはほとんど得られていないため、中等度以上の腎機能障害を有する患者には、ポサコナゾール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。

表 2.7.2-38　ポサコナゾール及びボリコナゾールの静注用溶液を投与したときの SBECD 用量の比較

投与薬液		1回の投与量	SBECD の投与量	SBECD の1日投与量
ボリコナゾール静注用溶液	Day 1	6 mg/kg、1日2回（360 mg）	5760 mg	11520 mg
ポサコナゾールの静注用溶液	Day 1	300 mg、1日2回	6680 mg	13360 mg
ボリコナゾール静注用溶液	Day 2～	4 mg/kg、1日2回（240 mg）	3840 mg	7680 mg
ポサコナゾールの静注用溶液	Day 2～	300 mg、1日1回	6680 mg	6680 mg
体重60 kg の患者に投与した場合を想定				

2.7.2.3.3.5.3　肝機能障害

肝機能障害の影響はポサコナゾール経口懸濁液を用いた臨床薬理試験で検討しており、新錠剤及び静注用溶液を用いた臨床薬理試験では検討していない。

[redacted]-195試験において、ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を単回経口投与し、重症度の異なる肝機能障害者（Child-Pugh スコア：5～15）でのポサコナゾールの薬物動態を検討したところ、肝機能障害者でのポサコナゾールの曝露量の分布は健康被験者（肝機能正常者）と大部分が重なっていた。肝機能障害によりポサコナゾールの $t_{1/2}$に延長がみられ、肝機能正常者、並びに軽度、中等度及び重度肝機能障害者の平均 $t_{1/2}$はそれぞれ22.1、26.6、35.3及び46.1時間であった。また、肝機能正常者より肝機能障害者のポサコナゾールの曝露量（$AUC_{0-\infty}$）が高くなる傾向があったが、肝機能障害の異なる重症度間では有意な差はみられなかった。ポサコナゾールの曝露量には大きなばらつきが認められているが、肝機能障害者と肝機能正常者間の曝露量の違いは比較的小さかっ

Confidential

たため、肝機能障害はポサコナゾールの曝露量に対し、臨床的に意味のある影響はないと考えられた。

その後、実施したP03742試験では、用量を400 mgに増量し、経口懸濁液を重症度の異なる肝機能障害者（Child-Pughスコア：5～15）に単回経口投与した。その結果、200 mgでの検討と同様に肝機能障害者でのポサコナゾールの曝露量の分布は健康被験者（肝機能正常者）と大部分が重なっており、肝機能障害はポサコナゾールの曝露量に対し、臨床的に意味のある影響はないと考えられた。

ポサコナゾール経口懸濁液200及び400 mg の単回投与は、肝機能障害の有無によらず、良好な忍容性を示した。よって、肝機能障害患者へのポサコナゾールの用量調整は不要である。

2.7.2.3.4　　ポサコナゾールの薬物相互作用（外因性要因）

臨床薬物相互作用試験は全部で13試験実施し、合計で27種の薬物との薬物相互作用の可能性を評価した。大部分の臨床薬物相互作用試験はポサコナゾール経口懸濁液及び旧錠剤を用いて実施した。経口懸濁液及び旧錠剤を用いた臨床薬物相互作用試験ではポサコナゾールは食後投与した。市販予定である新錠剤 D（黄色）の空腹時単回経口投与時の曝露量は経口懸濁液の食後単回経口投与時と概して類似しており[2.7.1.1.4項]、経口懸濁液及び旧錠剤を食後単回経口投与した際の曝露量に概して顕著な違いは認められなかった[付録2.7.1-2]。また、臨床薬物相互作用試験1試験（P07764試験）では新錠剤を用いており、胃内 pH や胃の運動性に影響を及ぼす薬剤の併用によるポサコナゾールの薬物動態への影響を検討した。

これら臨床薬物相互作用試験13試験の一部は、*in vivo* でのポサコナゾールの基質認識性及び阻害作用を確認するために実施した。*In vitro* において、ポサコナゾールは UGT1A4、CYP3A4及びP-gp の基質であることが確認されたため、これらの薬物代謝酵素及びトランスポーターについて、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成30年7月23日、薬生薬審発0723第4号）[資料5.4: 046]に基づき、臨床使用時の薬物相互作用の可能性を評価した[表 2.7.2-4]。酸化代謝に関しては、CYP3A4に加え、*in vitro* で CYP1A1、2J2及び3A5によるポサコナゾールの代謝も認められたが、ヒトのマスバランスデータ（P02418試験）から CYP 代謝による消失はポサコナゾールの消失全体の17%未満と寄与が小さいことが示された。よって、臨床において、ポサコナゾールの薬物動態がCYPを介した薬物相互作用により顕著な影響を受ける可能性は低いと考えられた[2.6.4.7.1.3 項]。UGT1A4及び P-gp に関しては、臨床において、これらの阻害薬又は誘導薬の併用によってポサコナゾールの薬物動態が影響を受ける可能性があると考えられた。しかしながら、UGT1A4阻害に関しては確立した評価系は見いだせず[資料5.4: 046]、UGT1A4阻害薬との併用による検討は実施していない。本開発プログラムでは、*in vivo* で P-gp 阻害薬として知られるリトナビル及びシクロスポリン[資料5.4: 046] [資料5.4: 047]との臨床薬物相互作用試験、誘導薬として知られるリファブチン、フェニトイン及びエファビレンツ[資料5.4: 046] [資料5.4: 047] [資料5.4: 048]との臨床薬物相互作用試験を実施している[2.7.2.3.4.1.1 項]。

Confidential

また、*in vitro* において、ポサコナゾールは CYP3A4、UGT1A1及び P-gp の阻害作用を示すことが確認された。しかしながら、先に述べたガイドライン[資料5.4: 046]に基づく評価では、ポサコナゾールを臨床で使用した場合、CYP3A 及び腸管の P-gp を阻害する可能性はあるが、UGT1A1は阻害しないことが示唆された。本開発プログラムでは、CYP3A4及び／又は P-gp の典型的基質であるミダゾラム、シンバスタチン及びシロリムス[資料5.4: 046] [資料5.4: 047]との臨床薬物相互作用試験を実施している[2.7.2.3.4.2 項]。

その他、HSCT 患者には免疫抑制剤（シクロスポリン、タクロリムス及びシロリムス）が一般的に使用される。このような、本剤の適応患者で一般的に使われる薬物との相互作用も評価した。

また、薬物相互作用試験は経口投与で実施したが、静注用溶液では吸収過程での薬物相互作用を無視できるため、併用薬によるポサコナゾール静注用溶液投与時の薬物動態への影響は、ポサコナゾール経口剤投与時に認められた影響と同程度、又は小さくなると考えられる。よって、これら臨床薬物相互作用試験に基づくポサコナゾール投与時の推奨事項は新錠剤及び静注用溶液投与時のいずれにも適用することは可能と考える。

主要な臨床薬物相互作用試験で得られた結果と推奨事項を[表 2.7.2-39]にまとめた。

なお、P04490試験で総ビリルビン濃度の上昇が認められたが、本申請のために実施したすべての臨床薬物相互作用試験で、概して良好な忍容性が示された。P04490試験で認められた総ビリルビン濃度上昇については以下に述べるように肝機能障害によるものではないと考えている。

総ビリルビン濃度の上昇は当該試験のパート3でアタザナビル又はアタザナビルとリトナビルを併用投与した際に認められた。さらにポサコナゾールを併用すると、さらなる総ビリルビン値の上昇が認められたが、投与終了後は概して正常値に回復した。ビリルビンは肝取込みトランスポーターである OATP1B[資料5.4: 051]及び薬物代謝酵素である UGT1A1[資料5.4: 052] [資料5.4: 049]の基質であるが、ポサコナゾールは臨床使用において OATP1B 及び UGT1A1の阻害剤ではないことが示唆されている[2.7.2.3.4.2.2 項]。一方、アタザナビル／リトナビルは OATP1B の阻害作用を有しており[資料5.4: 046] [資料5.4: 047]、アタザナビルは UGT1A1の阻害作用を有している[資料5.4: 049]。また、アタザナビルの投与中は無症候性の高ビリルビン血症が現れるおそれがあることが報告されている[資料5.4: 049]。アタザナビルとリトナビルはいずれも CYP3A4の基質でもあるため、CYP3A4の強い阻害作用を有するポサコナゾール併用下では、アタザナビルとリトナビルの血漿中曝露量の増大が認められており、アタザナビルとリトナビルのビリルビン消失阻害を増強させると考えられる。したがって、本試験でポサコナゾール併用時に認められた総ビリルビン濃度の上昇は、肝機能障害によるものではなく、アタザナビル及びリトナビルの OATP1B 及び UGT1A1阻害に起因している可能性が示唆される。

2.7.2.3.4.1　　併用薬がポサコナゾールに及ぼす影響

2.7.2.3.4.1.1　　代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用

In vitro 試験において、ポサコナゾールの消失には UGT1A4及び CYP3A4、並びに P-gp が関与し

Confidential

ていることが示された。したがって、これらの消失経路の阻害剤又は誘導剤はポサコナゾールの血漿中濃度に影響する可能性がある。

しかしながら、ポサコナゾールの消失において酸化代謝による消失は寄与の小さい経路であり、*in vitro* 試験で CYP3A4に加え、CYP1A1、CYP2J2及び CYP3A5による代謝も認められたが、ポサコナゾールの血漿中濃度は CYP の阻害剤及び／又は誘導剤により影響を受けないと考えられる。CYP 阻害剤の併用時及び非併用時でポサコナゾールの薬物動態を直接比較する薬物相互作用試験は実施していないが、C[redacted]-190試験ではリトナビルと併用した際のポサコナゾールの薬物動態データが得られており、他試験で得られたポサコナゾール単独投与時の成績と比較した。リトナビルは強力な CYP3A4阻害薬であり、P-gp も阻害する[資料5.4: 046] [資料5.4: 047]。ポサコナゾールを14日間リトナビルと食後（無脂肪食）併用反復投与した際のポサコナゾールの曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は、他の試験で同用量（200 mg）のポサコナゾールを単独で食後（無脂肪食）単回投与した際の曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$）（[redacted]-099試験）と大きな違いはなかった［リトナビル、ジドブジン及びラミブジン併用反復投与時（C[redacted]-190試験）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（変動係数）＝7400 ng·hr/mL（36%）、ポサコナゾール単独単回投与時（[redacted]-099試験）の $AUC_{0\text{-}\infty}$（変動係数）＝10800 ng·hr/mL（35%）］。これらの結果はポサコナゾールの CYP3A4による代謝が限定的であることを示唆するものであり、ヒトの ADME 試験（P02418試験）で排泄物中や血漿中に認められた酸化代謝物が少量であったことと一貫していた。また、ポサコナゾールは P-gp 阻害の影響を受けにくいことも示唆された。これは、CYP3A4、P-gp 及び OATP1B の阻害剤であるシクロスポリン[資料5.4: 046] [資料5.4: 047]の投与を受けている患者で、ポサコナゾールの曝露量が有意に増加しなかったこと［シクロスポリン併用食後（高脂肪食）反復投与時（C[redacted]-247試験）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（変動係数）＝9940 ng·hr/mL（102%）、ポサコナゾール単独食後（高脂肪食）反復投与時（[redacted]-201試験及び [redacted]-207試験）の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$（変動係数）＝8690 ng·hr/mL（57%）及び12600 ng·hr/mL（43%）］からも支持され、*in vitro* データでポサコナゾールが OATP1B1及び OATP1B3の基質ではないことが示されたこととも一貫していた。

薬物代謝酵素誘導薬として知られるエファビレンツ（P04490試験）、リファブチン（[redacted]-207試験）及びフェニトイン（C[redacted]-201試験）[資料5.4: 046] [資料5.4: 047] [資料5.4: 048]との併用により、ポサコナゾールのクリアランスは増加し、ポサコナゾールの血漿中曝露量は約50%に低下した。これら誘導薬は UGT や P-gp を誘導すると考えられている[資料5.4: 048] [資料5.4: 053] [資料5.4: 056] [資料5.4: 057]。また、主にグルクロン酸抱合によって消失するオキサゼパムのクリアランスは、フェニトインとの併用投与により約2倍に増加したとの報告がある[資料5.4: 053]。これら誘導剤との併用によるポサコナゾールのクリアランスの増加は、主として UGT 活性の誘導によりポサコナゾールの消失が亢進されたためであると考えられた。

また、ホスアンプレナビルとの薬物相互作用が文献に記載されており、ホスアンプレナビル700 mg の1日2回10日間反復投与により、ポサコナゾールの C_{max} 及び AUC はそれぞれ21%及び23%低下した[資料5.4: 054]。

ポサコナゾールの血漿中濃度を低下させる誘導薬との併用は、治療上の有益性が危険性を上回

C Confidential

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を推奨する。

さらに、リファブチンとポサコナゾールの併用においては、ポサコナゾールの CYP3A4阻害作用により、すべての被験者でリファブチン濃度が上昇した（[redacted]-207試験）。したがって、リファブチンとポサコナゾールの併用投与を行う場合には、リファブチン濃度上昇に関連する副作用（ぶどう膜炎等）についても注意深くモニタリングすることが推奨される。

2.7.2.3.4.1.2　胃内 pH 及び消化管運動を介した薬物相互作用

初期薬物相互作用試験では、旧錠剤を用いて制酸剤（C[redacted]-120試験）及びH_2受容体拮抗剤（C[redacted]-173試験）の影響を検討した。その結果、制酸剤（Mylanta 登録商標）との併用ではポサコナゾールの曝露量変化はみられなかったが、H_2受容体拮抗剤（シメチジン）との併用でポサコナゾールの曝露量の減少が認められた。しかしながら、その後、P07764試験で制酸剤やH_2受容体拮抗剤を含む胃内 pH 又は消化管運動に影響する薬剤との薬物相互作用を新錠剤 D（緑色）で評価した結果、新錠剤投与時において、胃内 pH 又は消化管運動に影響を及ぼす併用薬はポサコナゾールの血漿中曝露量に影響しないことが確認された。この詳細なデータは[2.7.1.2.3.4 項]に示す。

2.7.2.3.4.2　ポサコナゾールが併用薬に及ぼす影響

2.7.2.3.4.2.1　CYP を介した薬物相互作用

In vitro 試験より、ポサコナゾールは CYP3A4の阻害作用を有することが示された（K_i＝290 ng/mL）。推定したポサコナゾールの消化管濃度［1.2 mg/mL（300 mg/250 mL）；300 mg 投与時で完全に溶解したと仮定］及び日本人治療患者における遊離体濃度でのポサコナゾールの平均C_{max}（67 ng/mL ; 血漿中蛋白結合率を98.5%とした）を用いて、薬物相互作用ガイドライン[資料5.4: 046]に基づいて評価したところ、臨床において、ポサコナゾールの CYP3A4阻害により薬物相互作用が引き起こされる可能性があることが示唆された[表 2.7.2-4]。ミダゾラム、シンバスタチン及びシロリムスはいずれも代表的な CYP3A4のプローブ基質である[資料5.4: 046] [資料5.4: 047]。ポサコナゾールの開発プログラムでは、これらの薬剤との臨床薬物相互作用試験を実施しており、*in vivo* でのポサコナゾールの CYP3A4阻害作用を評価した。その結果、ポサコナゾールの併用により、これらの CYP3A4基質の曝露量は概して5倍以上に著しく増大した（P04490試験及び P05359試験）。よって、臨床使用時において、ポサコナゾールは CYP3A4に対し強い阻害作用を有していることが確認された。また、タクロリムス又はシクロスポリンはいずれも CYP3A4により代謝される薬物であり[資料5.4: 047] [資料5.4: 055]、これらをポサコナゾールと併用した際も、タクロリムス及びシクロスポリンの臨床的に意味のある血中曝露量の上昇が認められた。また、ポサコナゾールの併用によって、リファブチンの血漿中C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24\,hr}$はそれぞれ約31%及び72%、フェニトインの血漿中曝露量は15.5%増大した。これはポサコナゾールの CYP3A4阻害により併用薬のクリアランスが低下したためと考えられる。

C Confidential

第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（難治性の非日本人侵襲性真菌症患者を対象とした P00041試験及び予防患者を対象とした C/I98-316試験）の有害事象プロファイルに基づくと、臨床的に意味のある多くの薬物相互作用が認められた。これらの試験の中で、シクロスポリン、タクロリムス及びジギタリスとの併用症例では、併用薬の濃度上昇が認められ、治療に関連していると考えられる重篤な有害事象がみられた。したがって、CYP3A4で代謝される治療域の狭い薬物との併用の際は、十分に注意して併用薬の濃度をモニタリングし、必要に応じて用量調整することが推奨される。これらの相互作用は予測可能であり、ポサコナゾールは CYP であまり代謝されないため他のアゾール系抗真菌薬より管理しやすいと考えられる。

In vitro 又は *in vivo* で検討していないが、CYP3A4基質であるピモジド、キニジン又は麦角アルカロイド[資料5.4: 057]との併用では、ポサコナゾールは QT 延長を引き起こすレベルまでこれら併用薬の血漿中濃度を上昇させ、まれに心室性不整脈や麦角中毒を引き起こす可能性があるため、ポサコナゾールとこれらの併用薬は併用禁忌である。また、主に CYP3A4を介して代謝される HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用では、ポサコナゾールは併用薬の血漿中濃度を上昇させ、横紋筋融解症を引き起こす可能性がある。よって、ポサコナゾールと主に CYP3A4を介して代謝される HMG-CoA 還元酵素阻害剤（シンバスタチン及びアトルバスタチン）の併用は禁忌である。

その他にもビンカアルカロイド系抗悪性腫瘍剤（ビンクリスチン、ビンブラスチン等）ベンゾジアゼピン系薬剤（ミダゾラム、トリアゾラム、アルプラゾラム等）、HIV プロテアーゼ阻害剤（アタザナビル等）、カルシウム拮抗剤（ベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピン等）等は CYP3A4を介して代謝されることが知られており[資料5.4: 057]、ポサコナゾールと併用すると、その CYP3A4阻害作用により、これらの併用薬の曝露量が増大するおそれがあるため、併用する際には併用薬に関連した副作用や毒性に十分注意すべきである。

また、*in vitro* 試験で得られた CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19及び CYP2D6など他のヒト CYP 分子種に対するポサコナゾールの K_i は210000 ng/mL 以上で、臨床使用での血漿中濃度よりはるかに高値であったため、これら CYP 分子種を介した相互作用は臨床では起こらないと考えられた。*In vitro* の結果に基づくこの予測は、*in vivo* でのプローブ基質試験（[redacted]-016試験）で得られた結果と一貫していた。すなわち、健康被験者を対象とした当該臨床薬物相互作用試験でポサコナゾールはカフェイン（CYP1A2）、トルブタミド（CYP2C8/9）、デキストロメトルファン（CYP2D6）、及びクロルゾキサゾン（CYP2E1）[資料5.4: 046] [資料5.4: 058]の代謝に変化は認められなかった。よって、ポサコナゾールはこれらの CYP 分子種を阻害及び誘導しないことが示唆された。

2.7.2.3.4.2.2　　その他の機序による薬物相互作用

CYP2C9の基質である glipizide（国内未発売）とポサコナゾールを併用した場合について評価した結果、薬物動態学的な相互作用はみられなかった（P02489試験）。しかしながら、若干の薬力学的影響が認められ、glipizide 単独投与と比較して、ポサコナゾール併用投与後では、すべての被

C Confidential

験者ではないが、一部の被験者で血漿中グルコース濃度が大幅に低下した。この作用の機序は不明であり、糖尿病患者にポサコナゾールと glipizide を併用投与する場合、標準的な血糖値のモニタリングが推奨される。

ポサコナゾールは *in vitro* において UGT1A1（K_i＝7.0 μg/mL）及び P-gp（IC_{50}＝2.7～8.9 μg/mL）を阻害することが示されている。ポサコナゾールの非結合型血漿中濃度に基づくと UGT1A1を介した阻害は起こらないと考えられる[表 2.7.2-4]。また、日本人治療患者（P101試験）では概して UGT1A1の基質であるビリルビン[資料5.4: 052] [資料5.4: 049]の濃度上昇は認められておらず、ポサコナゾールの UGT1A1阻害作用は臨床的に意味のある影響を示さないことが示唆された。ポサコナゾールが完全に吸収されたと仮定すると、ポサコナゾール300 mg を経口投与したとき消化管上皮でのポサコナゾールの濃度は最大で1.2 mg/mL（300 mg/250 mL）になると推定される。よって、ポサコナゾールが消化管で P-gp を阻害することは否定できない。シロリムスは CYP3A4の基質であり、P-gp の典型的な基質でもある。ポサコナゾールの併用により、シロリムスの C_{max} はポサコナゾール非併用時の約6.7倍に増加したことから、シロリムスの初回通過効果が減弱していると考えられた。ポサコナゾールは CYP3A4の強力な阻害剤であり、そのほとんどは CYP3A4阻害によるものと考えられるが、腸管での P-gp の阻害の影響を排除することはできない。

また、ジゴキシンとの臨床薬物相互作用試験は実施していないが、他のアゾール系抗真菌薬ではジゴキシン濃度上昇との関連が報告されている[資料5.4: 059]。したがって、ポサコナゾール併用時も血漿中ジゴキシン濃度を上昇させるおそれがあり、ポサコナゾールとの併用開始時と終了時にはジゴキシン濃度をモニタリングする必要がある。

C Confidential

表 2.7.2-39　ポサコナゾールの主要な臨床薬物相互作用試験の要約

併用薬	併用薬のカテゴリ	ポサコナゾールの BA への影響	併用薬の BA への影響	結論及び推奨事項
新錠剤				
Mylanta 登録商標（P07764試験）	制酸薬	影響なし	ND	臨床的に意味のある相互作用無し
ラニチジン（P07764試験）	H_2受容体拮抗薬	影響なし	ND	
エソメプラゾール（P07764試験）	プロトンポンプ阻害薬	影響なし	ND	
メトクロプラミド（P07764試験）	消化管運動促進薬	影響なし	ND	
経口懸濁液／旧錠剤				
シンバスタチン（P05359試験）	HMG-CoA 還元酵素阻害薬	ND	AUC 465%～960%↑ C_{max} 643%～1041 %↑ （POS 50～200 mg）	主として CYP3A4を介して代謝される HMG-CoA 還元酵素阻害剤（シンバスタチン、アトルバスタチン）と POS の併用は禁忌
ミダゾラム静脈内（P04490試験）	催眠鎮静剤	ND	AUC 362%↑、C_{max} 30%↑ （POS 200 mg） AUC 524%↑、C_{max} 62%↑ （POS 400 mg）	CYP3A4を介して代謝されるベンゾジアゼピン系薬剤（例：トリアゾラム、アルプラゾラム）との併用は、明らかに併用が必要な場合に限ること。併用時はベンゾジアゼピン系薬剤の用量調整を考慮することを推奨する。
ミダゾラム経口（P04490試験）	－	ND	AUC 359%↑、C_{max} 125%↑ （POS 200 mg） AUC 397%↑、C_{max} 138%↑ （POS 400 mg）	
リファブチン（[redacted]-207試験）	抗抗酸菌薬	AUC 49%↓ C_{max} 43%↓	AUC 72%↑、C_{max} 31%↑	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、リファブチンの薬剤と POS の併用は避けること。併用する場合は、全血球数及びリファブチンの血漿中濃度上昇に伴う副作用（ぶどう膜炎など）を注意深くモニタリングすることが推奨される。
エファビレンツ（P04490試験）	HIV 非核酸系逆転写酵素阻害薬	AUC 50%↓ C_{max} 45%↓	影響なし	治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、これらの薬剤と POS の併用は避けること。併用する場合は、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。
フェニトイン（C[redacted]-201試験）	抗けいれん薬	AUC 50%↓ C_{max} 41%↓	AUC 16%↑、C_{max} 16%↑	
タクロリムス（P02862試験）	免疫抑制薬	ND	AUC 358%↑、C_{max} 121%↑	タクロリムスを既に投与している患者に POS 併用治療を開始するときは、タクロリムスを減量すること（例：治療中の用量の約1/3量）。ポサコナゾールとの併用中及び中止時にはタクロリムスの血中濃度をモニタリングし、タクロリムスの用量を調整すること。
シクロスポリン（C[redacted]-247試験）	免疫抑制薬	ND	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。）	シクロスポリンを既に投与している患者に POS 併用治療を開始するときは、シクロスポリンを減量すること（例：治療中の用量の約3/4量）。ポサコナゾールとの併用中及び中止時にはシクロスポリンの血中濃度をモニタリングし、シクロスポリンの用量を調整すること。

C Confidential

表 2.7.2-39 ポサコナゾールの主要な臨床薬物相互作用試験の要約（続き）

併用薬	併用薬のカテゴリ	ポサコナゾールの BA への影響	併用薬の BA への影響	結論及び推奨事項
シロリムス （P04490試験）	免疫抑制薬	ND	AUC 788%↑、C_{max} 572 %↑	シロリムスを既に投与している患者に POS 併用治療を開始するときは、シロリムスを減量すること（例：治療中の用量の約1/10量）。シロリムスとの併用中及び中止時にはシロリムスの血中濃度をモニタリングし、シロリムスの用量を調整すること。
ジドブジン（AZT） ラミブジン（3TC） リトナビル インジナビル （C[redacted]-190試験）	抗 HIV 薬	ND	ジドブジン 影響なし ラミブジン 影響なし リトナビル AUC 30%↑ インジナビル 影響なし	臨床的に意味のある相互作用無し
Glipizide［国内未発売］ （P02489試験）	経口血糖降下薬	影響なし	影響なし	薬物動態学的な相互作用無し 血糖値が低下するおそれがある。糖尿病患者では血糖値の測定を推奨する。
アタザナビル （P04490試験）	HIV プロテアーゼ阻害薬	ND	AUC 268%↑、C_{max} 155%↑ リトナビルブースト時† C_{max} 53%↑、AUC 146%↑	CYP3A4の基質である抗レトロウイルス薬を POS と併用する際は、抗レトロウイルス薬に関連した有害事象や毒性を頻繁にモニタリングすることを推奨する。
各種 CYP のプローブ基質（C[redacted]-016試験） カフェイン （CYP1A2） デキストロメトルファン（CYP2D6） トルブタミド （CYP2C8/9） クロルゾキサゾン （CYP2E1） ミダゾラム （CYP3A4）	－	ND	 カフェイン 影響なし デキストロメトルファン 影響なし トルブタミド 影響なし クロルゾキサゾン 影響なし ミダゾラム AUC 83%↑	POS は CYP1A2、CYP2D6、CYP2C8/9、及び CYP2E1を阻害及び誘導しない。POS は CYP3A4の阻害薬である。
BA：バイオアベイラビリティ、ND：評価していない、POS：ポサコナゾール † アタザナビル300 mg＋リトナビル100 mg 1日1回7日間				

Data source: [資料5.3.3.4.13: P07764] [資料5.3.3.4.9: P05359] [資料5.3.3.4.8: P04490] [資料5.3.3.4.3: [redacted]_207] [資料5.3.3.4.4: C[redacted]_201] [資料5.3.3.4.6: P02862] [資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247] [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190] [資料5.3.3.4.10: P02489] [資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]

2.7.2.3.5　薬力学

2.7.2.3.5.1　QTc 間隔

臨床薬理試験を含む臨床試験で得られた QTc 間隔に関する解析方法、結果及び考察は[2.7.4.4.2 項]で述べる。

2.7.2.4　特別な試験

該当無し

C Confidential

2.7.2.5　　結論

各臨床薬理試験の結果からポサコナゾールの薬物動態を十分に特徴付けられた。ポサコナゾールの薬物動態の要点を以下に示す。

- 日本人健康被験者に、ポサコナゾール新錠剤300 mg を投与した際、ポサコナゾールの最高血漿中濃度は投与後4～5時間に到達した。経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約60%であり、200～600 mg の用量範囲で単回投与したときポサコナゾールの薬物動態は概して線形性を示した。
- 日本人健康被験者において、ポサコナゾール300 mg を静注用溶液で静脈内投与した際、ポサコナゾールの V_d は197 L であり、細胞外液に分布することが示された。ポサコナゾールの CL は低く、6.26 L/hr であった。終末相の $t_{1/2}$ は21.6時間であった。
- ポサコナゾールを反復投与した際、予想された曝露量よりも高い曝露量が得られた。予定推奨用法・用量での投与により、ポサコナゾールは投与8日目に定常状態に到達することが示された。
- ポサコナゾールの蛋白結合率は98%超と高かった。
- 循環血中の主要代謝物はポサコナゾールのグルクロン酸抱合体であり、CYP 代謝によって生成した代謝物も認められた。
- 投与したポサコナゾールのほとんど（投与放射能の77%）は糞中に排泄され、主要構成成分はポサコナゾール未変化体（投与放射能の66%）であった。ポサコナゾールの消失に対する腎排泄の関与は小さく、投与した放射能の14%が尿中に排泄された（尿中に排泄された未変化体は投与放射能の0.2%未満）。
- 経口及び静脈内投与の母集団薬物動態モデルの最終モデルにおいて、体重、年齢、病態、食事の摂取（経口投与時のみ）は、ポサコナゾールの薬物動態に影響を及ぼす共変量であった。
- 日本人治療患者を対象とした第Ⅲ相試験において、ポサコナゾールの曝露量は、非日本人予防患者より高曝露量を示した。日本人治療患者での高曝露量は、主に年齢と体重による影響によって説明可能であった。
- 肝機能障害患者及び腎機能障害患者において市販予定製剤である新錠剤及び静注用溶液の用量調整は必要ない。しかしながら、静注用溶液の添加剤であるシクロデキストリンは腎機能障害により蓄積し、中等度以上の腎機能障害患者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ため、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。
- 臨床用量でポサコナゾールは CYP3A4の阻害剤であり、腸管での P-gp 阻害の可能性は排除できない。ポサコナゾールの新錠剤又は静注用溶液を CYP3A4の基質と併用投与するとき、注意が必要である。ポサコナゾールは主に UGT1A4によって代謝され、P-gp の基質でもある。したがって、これらの消失経路の阻害剤又は誘導剤はポサコナゾールの血漿中濃度に

Confidential

影響を及ぼす可能性がある。

Confidential

2.7.2.6　付録

付録 2.7.2-1　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の一覧表

試験番号（国内／海外）	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数（例）／［年齢の範囲（歳）］	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間
JPC-[redacted]-36 1-12（国内）	薬物動態（単回経口投与及び食事の影響）、安全性及び忍容性	単盲検、プラセボ対照、並行群間、2期クロスオーバー（ステップ3のみ）	ステップ1、2、4及び5：ポサコナゾール（経口懸濁液）50、100、400及び600 mg 又はプラセボを食後に経口投与 ステップ3：ポサコナゾール（経口懸濁液）200 mg 又はプラセボを食後及び空腹時に経口投与	40 ［20 - 39］	日本人健康被験者	単回
I-P05011（国内）	薬物動態（反復経口投与）、安全性及び忍容性	単盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間	ポサコナゾール（経口懸濁液）200、400 mg 又はプラセボを食後に1日2回経口投与（14日目は朝投与のみ）	24 ［21 - 34］	日本人健康被験者	反復（14日間）
I-P05014（国内）	薬物動態（単回経口投与）、安全性及び忍容性	非盲検、並行群間	ポサコナゾール（経口懸濁液）100、200及び400 mg を空腹時に経口投与	24 ［20 - 44］	日本人健康被験者	単回
P067（国内）	薬物動態（単回及び反復経口投与、単回末梢静脈内投与）、安全性及び忍容性	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、交互パネル（パート1）及び逐次パネル（パート2）、用量漸増	パート1：ポサコナゾール［新錠剤 D（黄色）］200、300、400及び600 mg 又はプラセボを空腹時に経口投与 ポサコナゾール（静注用溶液）300 mg 及び静注用溶媒又はプラセボを空腹時に30分かけて末梢静脈内投与 パート2：ポサコナゾール［新錠剤 D（黄色）］200 、400 mg 又はプラセボを空腹時に1日1回（1日目1日2回、2回目の投与のみ食後投与）経口投与	パート1：16 ［21 - 44］ パート2：16 ［20 - 36］	日本人健康被験者	パート1：単回 パート2：反復（10日間）
[redacted]-098（海外）	薬物動態（単回経口投与）、安全性及び忍容性	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増	ポサコナゾール（旧錠剤）の50、100、200、400、800及び1200 mg 又はプラセボを高脂肪食摂取後に経口投与	54 ［18 - 44］	非日本人健康被験者	単回
[redacted]-089（海外）	薬物動態（反復経口投与）、安全性及び忍容性	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増	ポサコナゾール（旧錠剤）の50、100、200及び400 mg 又はプラセボを高脂肪朝食又は標準的夕食摂取後に1日2回経口投与	49 ［19 - 43］	非日本人健康被験者	反復（14日間）
P05637（海外）	薬物動態（単回及び反復経口投与）、薬力学（副腎機能）、安全性及び忍容性	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増	ポサコナゾール（新錠剤 C）200 mg（コホート1）、400 mg（コホート2）又はプラセボを空腹時に単回（1日目）並びに1日2回（6日目、コホート1のみ15～22日目も）及び1日1回（7～14日目）経口投与	25 ［31 - 59］	非日本人健康被験者	単回及び反復（コホート1：17日間、コホート2：9日間）

C Confidential

付録 2.7.2-1　　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の一覧表（続き）

試験番号（国内／海外）	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数（例）／［年齢の範囲（歳）］	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間
P07783 （海外）	薬物動態［新錠剤 D（黄色）の絶対的 BA、反復経口投与］、安全性及び忍容性	パート1：非盲検、無作為化、2期クロスオーバー パート2：非盲検、1期	パート1：ポサコナゾール［新錠剤 D（黄色）］300 mg を空腹時に経口投与 ポサコナゾール（静注用溶液）300 mg を空腹時に30分かけて末梢静脈内投与 パート2：ポサコナゾール［新錠剤 D（黄色）］300 mg を空腹時に1日1回［1日目1日2回（初回は空腹時、2回目は食後）］経口投与	パート1：13 ［20 - 61］ パート2：12 ［19 - 55］	非日本人健康被験者	パート1：単回 パート2：反復（8日間）
P04985 （海外）	薬物動態（静注用溶液、新錠剤 C 及び経口懸濁液の相対的 BA、単回及び反復末梢静脈内投与）、薬力学（副腎機能）、安全性及び忍容性	二重盲検（処置 A 及び B）及び非盲検（処置 C 及び D）、無作為化、プラセボ対照（処置 A 及び B）、用量漸増	コホート1：ポサコナゾール（静注用溶液）200 mg 又はプラセボを空腹時に90分かけて1日1回（1日目及び7～14日目）及び1日2回（6日目）末梢静脈内投与（処置 A） コホート2：ポサコナゾール（静注用溶液）400 mg 又はプラセボを空腹時に2時間かけて1日1回（1日目及び7～14日目）及び1日2回（6日目）末梢静脈内投与（処置 B） ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg を高脂肪食摂取後に経口投与（処置 C） ポサコナゾール（新錠剤 C）400 mg を空腹時に経口投与（処置 D） （コホート1で認められた投与部位の不耐容により、コホート1の単回末梢静脈内投与のみ実施）	12 ［30 - 65］	非日本人健康被験者	単回（コホート1の単回のみ実施）
P06356 （海外）	薬物動態（単回及び反復末梢静脈内投与）、安全性及び忍容性	二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2パート、用量漸増	パート1：ポサコナゾール（静注用溶媒及び静注用溶液）0、50、100、200、250及び300 mg 又はプラセボを空腹時に30分かけて末梢静脈内投与 パート2：ポサコナゾール（静注用溶媒及び静注用溶液）0、100、200及び300 mg 又はプラセボを空腹時に30分かけて1日1回（1日目1日2回）末梢静脈内投与 （反復投与後の注入部位の有害事象により、パート2は100 mg 投与後に中止）	パート1：72 ［18 - 65］ パート2：18 ［19 - 64］	非日本人健康被験者	パート1：単回 パート2：反復（10日間）（パート2は100 mg 及びプラセボ投与のみ実施）
P04547 （海外）	薬物動態（ELF 及び AC 中濃度）、安全性及び忍容性	非盲検	ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg を高脂肪食摂取後（8日目は空腹時）に1日2回経口投与（1日目は夜投与及び8日目は朝投与のみ）	25 ［21 - 47］	非日本人健康被験者	反復（8日間）
P05270 （海外）	薬物動態（皮膚中濃度）、安全性及び忍容性	非盲検、無作為化	ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回経口投与（8日目は朝投与のみ）	30 ［18 - 60］	非日本人健康被験者	反復（8日間）
C[redacted]-104 （海外）	薬物動態（マスバランス）、安全性及び忍容性	非盲検	^{14}C-ポサコナゾール（経口懸濁液）の409 mg（79.3 μCi）を高脂肪食摂取後に経口投与	8 ［26 - 44］	非日本人健康被験者	単回
P02418 （海外）	薬物動態（マスバランス）、安全性及び忍容性	非盲検	^{14}C-ポサコナゾール（経口懸濁液）399 mg（81.7 μCi）を高脂肪食摂取後に経口投与	8 ［22 - 43］	非日本人健康被験者	単回
C/[redacted]-421 （海外）	薬物動態（反復経口投与）、安全性、忍容性及び有効性	非盲検、多施設共同、用量漸増	ポサコナゾール（経口懸濁液）200 mg を食後に1日1回経口投与 ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg を食後に1日1回経口投与 ポサコナゾール（経口懸濁液）200 mg を食後に1日4回経口投与	31 ［26 - 66］	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	反復（7～14日間）

C Confidential

付録 2.7.2-1　　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の一覧表（続き）

試験番号（国内／海外）	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数（例）／［年齢の範囲（歳）］	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間
P05615（海外）	薬物動態、安全性、忍容性及び有効性の評価	非盲検、非対照、2パート、多施設共同	ポサコナゾール［新錠剤 C 及び D（緑色）］ ・200 mg コホート（パート1A） 新錠剤 C200 mg を1日1回（治験薬投与1日目は1日2回）、食事条件を規定せず経口投与 ・300 mg コホート（パート1B 及びパート2） 新錠剤 C（パート1B）又は D（緑色）（パート2）300 mg を1日1回（治験薬投与1日目は1日2回）、食事条件を規定せず経口投与	200 mg コホート：20 ［30 - 69］ 300 mg コホート：210 ［19 - 78］	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、同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病）	反復（8日間以上最長28日間）
P05520（海外）	薬物動態、安全性、忍容性及び有効性の評価	非盲検、多施設共同	ポサコナゾール（静注用溶液）、ポサコナゾール（経口懸濁液）、プラセボ（5%ブドウ糖溶液） ・コホート0 静注用溶液200 mg 又はプラセボ（5%ブドウ糖溶液）を治験薬投与1日目に90分かけて単回中心静脈内投与、その約12時間後に経口懸濁液400 mg を単回経口投与、2日目以降は経口懸濁液400 mg を1日2回合計11回経口投与 ・コホート1 静注用溶液200 mg を治験薬投与1日目は1日2回、2～14日目は1日1回90分かけて中心静脈内投与、15日目以降は経口懸濁液400 mg を1日2回経口投与 ・コホート2 静注用溶液300 mg を治験薬投与1日目は1日2回、2～14日目は1日1回90分かけて中心静脈内投与、15日目以降は経口懸濁液400 mg を1日2回経口投与 ・コホート3 静注用溶液300 mg を治験薬投与1日目は1日2回、2～5日目（薬物動態評価期間の延長例では10日目まで）は1日1回90分かけて中心静脈内投与、6日目（又は11日目）以降は経口懸濁液200 mg を1日3回又は400 mg を1日2回経口投与。ただし6日以降も経口投与できない場合は可能になるまで中心静脈内投与を継続又は間欠投与。 なお、いずれのコホートとも経口懸濁液は、食後又は経口液体栄養補助剤摂取後10分以内に投与、食事又は経口液体栄養補助剤が摂れない場合は低 pH の炭酸飲料とともに投与	コホート0：ポサコナゾール静注用溶液200 mg 群：10 ［18 - 75］ プラセボ群：11 ［34 - 76］ コホート1：21 ［18 - 75］ コホート2及び3：237 ［19 - 82］	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、同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病）	反復 ・コホート0 約7日間 ・コホート1 約28日間 ・コホート2 約28日間 ・コホート3 約28日間

C Confidential

付録 2.7.2-1　　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の一覧表（続き）

試験番号（国内／海外）	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数（例）／［年齢の範囲（歳）］	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間
P117 （海外）	薬物動態（反復経口投与）、安全性及び忍容性	非盲検、多施設共同、単一投与群、2サブグループ	ポサコナゾール［新錠剤 D（黄色）］300 mg を食事の有無にかかわらず1日1回（1日目1日2回）経口投与（サブグループ1：1日目及び8日目は空腹時投与）	サブグループ1：20 ［22 - 67］ サブグループ2：45 ［18 - 66］	中国人侵襲性真菌症のハイリスク患者	反復（8～28日間）
P02810 （海外）	薬物動態（性別及び年齢の影響）、薬力学（QTc 間隔）、安全性及び忍容性	二重盲検、無作為化、プラセボ対照	ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg 又はプラセボを高脂肪食摂取後に1日2回経口投与（8日目は朝投与のみ）	若年男性：18 ［19 - 43］ 若年女性：18 ［18 - 44］ 高齢男性：17 ［65 - 83］ 高齢女性：16 ［64 - 85］	非日本人健康被験者	反復（8日間）
P02811 （海外）	薬物動態（人種の影響）、薬力学（QTc 間隔）、薬理遺伝学、安全性及び忍容性	非盲検、並行群間	ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回経口投与（8日目は朝投与のみ）	白人：28 ［18 - 45］ アフリカ系アメリカ人：28 ［24 - 45］	白人及びアフリカ系アメリカ人健康被験者	反復（8日間）
P111 （海外）	薬物動態（単回末梢静脈内及び経口投与、食事の影響）、安全性及び忍容性	非盲検、無作為化、3期クロスオーバー	ポサコナゾール［新錠剤 D（黄色）］300 mg を空腹時に経口投与 ポサコナゾール（静注用溶液）300 mg を空腹時に30分かけて末梢静脈内投与 ポサコナゾール［新錠剤 D（黄色）］300 mg を高脂肪食摂取後に経口投与	18 ［20 - 44］	中国人健康被験者	単回
P01940 （海外）	薬物動態（腎機能障害の影響）、安全性及び忍容性	非盲検、多施設共同	ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg を高脂肪食摂取後に経口投与（血液透析を必要とする重度腎機能障害者は血液透析非施行日） 血液透析を必要とする重度腎機能障害者には初回投与約2～3週間後の血液透析の約6時間前にポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg を高脂肪食摂取後に経口投与	正常腎機能者：6 ［22 - 58］軽度：6 ［52 - 76］ 中等度：6 ［50 - 72］ 血液透析を必要とする重度：6 ［27 - 62］	非日本人腎機能障害者及び正常腎機能者	単回
[redacted]-195 （海外）	薬物動態（肝機能障害の影響）、安全性及び忍容性	非盲検	ポサコナゾール（経口懸濁液）200 mg を高脂肪食摂取後に経口投与	正常肝機能者：4 ［40 - 44］軽度：4 ［41 - 60］ 中等度：4 ［47 - 63］ 重度：4 ［47 - 56］	非日本人肝機能障害者及び正常肝機能者	単回

C Confidential

付録 2.7.2-1　　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の一覧表（続き）

試験番号（国内／海外）	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数（例）／［年齢の範囲（歳）］	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間
P03742（海外）	薬物動態（肝機能障害の影響）、安全性及び忍容性	非盲検	ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg を高脂肪食摂取後に経口投与	正常肝機能者：18［34 - 70］ 軽度：6［31 - 66］ 中等度：7［40 - 64］ 重度：6［43 - 64］	非日本人肝機能障害者及び正常肝機能者	単回
[redacted]-016（海外）	薬物動態（CYP 薬物代謝酵素に対する影響）、安全性及び忍容性	非盲検、無作為化、2期クロスオーバー	ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回経口投与（1～10日目）、9日目のポサコナゾール投与後2時間に、CYP プローブ基質（デキストロメトルファン30 mg、カフェイン200 mg、トルブタミド500 mg、クロルゾキサゾン250 mg）の混合カクテルを単回経口投与、10日目のポサコナゾール投与後2時間に、ミダゾラム0.05 mg/kg を単回静脈内投与 1～8日目は無処置、9日目に各種 CYP プローブ基質の混合カクテルを単回経口投与、10日目にミダゾラム0.05 mg/kg を単回静脈内投与	13［22 - 33］	非日本人健康被験者	反復（10日間）
[redacted]-207（海外）	薬物動態（リファブチンとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非盲検、非無作為化、並行群間	ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回経口投与 リファブチン300 mg を食後（-1日目のみ高脂肪食摂取後）に1日1回経口投与し（-7～-1日目）、ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回とリファブチン300 mg の1日1回経口投与を併用（1～10日目）	24［20 - 40］	非日本人健康被験者	反復（10日間）
C[redacted]-201（海外）	薬物動態（フェニトインとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非盲検、無作為化、並行群間	ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回経口投与 フェニトイン200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回10日間経口投与 ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回とフェニトイン200 mg の1日1回経口投与を併用	36［20 - 45］	非日本人健康被験者	反復（10日間）
C[redacted]-247（海外）	薬物動態（シクロスポリンとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非盲検	ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回とシクロスポリンの1日2回経口投与を併用（1日目はポサコナゾールの朝投与はなく、シクロスポリン投与後12時間の採血終了後に投与）	4［41 - 62］	非日本人心臓移植患者	反復（10日間）
P02862（海外）	薬物動態（タクロリムスとの薬物相互作用）、薬力学（QTc 間隔）、安全性及び忍容性	非盲検	タクロリムス0.05 mg/kg を単回経口投与（1日目） ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回（7～14日目）（14日目は空腹時に朝投与のみ）とタクロリムス0.05 mg/kg の単回経口投与を併用（14日目）	54（18例はタクロリムスのみ投与）［20 - 40］	非日本人健康被験者	反復（8日間）
C[redacted]-190（海外）	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）、安全性及び忍容性	非盲検、非無作為化、並行群間	ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を食後に（-1、1及び14日目は無脂肪食）1日1回経口投与（1～14日目）、並びに核酸系逆転写酵素阻害薬（ジドブジン200 mg 1日3回又は300 mg 1日2回、ラミブジン150 mg 1日2回又は他の核酸系逆転写酵素阻害薬）及びプロテアーゼ阻害剤（リトナビル600 mg 1日2回又はインジナビル800 mg 1日3回）の経口投与（-2～14日目）と併用 ただし、1例はジドブジンの代わりにジダノシン100 mg を1日2回投与	17［24 - 57］	非日本人 HIV 感染患者	反復（14日間）

C Confidential

付録 2.7.2-1　　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の一覧表（続き）

試験番号（国内／海外）	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数（例）／［年齢の範囲（歳）］	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間
P04490 （海外）	薬物動態（ミダゾラム、シロリムス、リトナビル・ブースト・アタザナビル又はエファビレンツとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非盲検、4パート（パート1：3期、2投与順序、クロスオーバー、パート2：2期、投与順序固定、パート3：4期、2投与順序、クロスオーバー、パート4：3期、2投与順序、クロスオーバー）	パート1：ミダゾラム2 mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与（ポサコナゾール投与開始前2日） ミダゾラム0.4 mgを空腹時に単回静脈内投与（ポサコナゾール投与開始前1日） ポサコナゾール（経口懸濁液）200 mgを高脂肪食摂取後に1日2回（ポサコナゾール投与開始後1～7日目）とミダゾラム2 mgの単回経口投与（ポサコナゾール投与開始後6日目）及び0.4 mg（ポサコナゾール投与開始後7日目）の単回静脈内投与を併用 ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mgを高脂肪食摂取後に1日2回（ポサコナゾール投与開始後8～14日目）とミダゾラム2 mgの単回経口投与（ポサコナゾール投与開始後13日目）及び0.4 mg（ポサコナゾール投与開始後14日目）の単回静脈内投与を併用 ミダゾラム2 mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与（ケトコナゾール投与開始前2日） ミダゾラム0.4 mgを空腹時に単回静脈内投与（ケトコナゾール投与開始前1日） ケトコナゾール400 mgを高脂肪食摂取後に1日1回（ケトコナゾール投与開始後1～7日目）とミダゾラム2 mgの単回経口投与（ケトコナゾール投与開始後6日目）及び0.4 mg（ケトコナゾール投与開始後7日目）の単回静脈内投与を併用 パート2：シロリムス2 mgを空腹時に単回経口投与（1日目） ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mgを高脂肪食摂取後に1日2回（30～45日目）とシロリムス2 mgの単回経口投与（36日目）を併用 パート3：食後にアタザナビル300 mg及び空腹時にリトナビル100 mgを1日1回7日間経口投与 ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mgを高脂肪食摂取後に1日2回とアタザナビル300 mg及びリトナビル100 mgの1日1回経口投与を併用 アタザナビル300 mgを食後に1日1回7日間経口投与 ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mgを高脂肪食摂取後に1日2回とアタザナビル300 mgの1日1回経口投与を併用 パート4：エファビレンツ400 mgを空腹時に1日1回10日間経口投与 ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mgを高脂肪食摂取後に1日2回とエファビレンツ400 mgの1日1回経口投与を併用 ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mgを高脂肪食摂取後に1日2回経口投与	パート1：12 ［28 - 53］ パート2：12 ［22 - 54］ パート3：12 ［27 -54］ パート4：17 ［22 - 54］	非日本人健康被験者	パート1：反復（14日間） パート2：反復（16日間） パート3：反復（7日間） パート4：反復（10日間）
P05359 （海外）	薬物動態（ミダゾラム及びシンバスタチンとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非盲検、無作為化、投与順序固定、並行群間	ミダゾラム2 mgを空腹時に単回経口投与（-9日目） シンバスタチン40 mgを空腹時に単回経口投与（-6日目） ポサコナゾール（経口懸濁液）50、100又は200 mgを1日1回（1～13日目）とミダゾラム2 mg（8日目）及びシンバスタチン40 mg（11日目）の単回経口投与を併用（1～7、9～10及び12～13日目は高脂肪食摂取後、8日目及び11日目は空腹時投与）	35 ［18 - 55］	非日本人健康被験者	反復（13日間）

C Confidential

付録 2.7.2-1　　臨床薬理試験及び薬物動態を解析した臨床試験の一覧表（続き）

試験番号（国内／海外）	試験の目的	試験デザイン	治験薬 投与方法 投与経路	被験者数（例）／［年齢の範囲（歳）］	対象（健康被験者又は診断名）	投与期間
P02489 （海外）	薬物動態（glipizide との薬物相互作用）、薬力学（血中グルコース濃度及び QTc 間隔）、安全性及び忍容性	非盲検	glipizide 10 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与（1日目） ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回（2～11日目）と glipizide 10 mg の単回経口投与（11日目）を併用	12 ［21 - 38］	非日本人健康被験者	反復（10日間）
P04931 （海外）	薬物動態（カスポファンギン及びミカファンギンとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非盲検、無作為化、並行群間	コホート1：カスポファンギン50 mg（1日目70 mg）を高脂肪食摂取後に1日1回14日間静脈内投与 ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回経口投与とカスポファンギン50 mg（1日目70 mg）の1日1回静脈内投与を併用 コホート2：ミカファンギン150 mg を高脂肪食摂取後に1日1回7日間静脈内投与 ポサコナゾール（経口懸濁液）400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回経口投与とミカファンギン150 mg の1日1回静脈内投与を併用	コホート1：35 ［18 - 43］ コホート2：32 ［20 - 44］	非日本人健康被験者	コホート1：反復（14日間） コホート2：反復（7日間）
C[redacted]-120 （海外）	薬物動態（制酸剤との薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非盲検、無作為化、4期クロスオーバー	ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を空腹時に経口投与 ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を空腹時に経口投与と Mylanta 登録商標20 mL の単回経口投与を併用 ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を高脂肪食摂取後に経口投与と Mylanta 登録商標20 mL の単回経口投与を併用 ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を高脂肪食摂取後に経口投与	12 ［20 - 44］	非日本人健康被験者	単回
C[redacted]-173 （海外）	薬物動態（シメチジンとの薬物相互作用）、安全性及び忍容性	非盲検、無作為化、2期クロスオーバー	ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回経口投与 ポサコナゾール（旧錠剤）200 mg を高脂肪食摂取後に1日1回とシメチジン400 mg の1日2回経口投与を併用	12 ［26 - 44］	非日本人健康被験者	反復（10日間）
P07764 （海外）	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）、安全性及び忍容性	非盲検、無作為化、5期クロスオーバー	ポサコナゾール［新錠剤 D（緑色）］400 mg を空腹時に経口投与 Mylanta 登録商標20 mL の単回経口投与直後にポサコナゾール［新錠剤 D（緑色）］400 mg を空腹時に経口投与と併用 ラニチジン150 mg を空腹時に単回経口投与後1時間にポサコナゾール［新錠剤 D（緑色）］400 mg を空腹時に経口投与し、ラニチジン投与後12時間にラニチジン150 mg を空腹時に単回経口投与 エソメプラゾール40 mg を空腹時に1日1回経口投与（-4～1日目）とポサコナゾール［新錠剤 D（緑色）］400 mg の経口投与を併用（1日目） メトクロプラミド15 mg を食前30分又は就寝前に1日4回経口投与（-1日目及び1日目）とポサコナゾール［新錠剤 D（緑色）］400 mg を経口投与と併用（1日目の朝）	21 ［24 - 53］	非日本人健康被験者	単回

AC：（気管支肺胞洗浄液の遠心分離で得られた）肺胞上皮細胞、BA：バイオアベイラビリティ、CYP：チトクロム P450、ELF：肺上皮被膜液（気管支肺胞洗浄液から肺胞上皮細胞を遠心分離した上清）、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、QD：1日1回、BID：1日2回

C Confidential

付録 2.7.2-2　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
C/[redacted]-421 [資料5.3.3.2.1: C[redacted]_421]	薬物動態（反復経口投与）	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を対象とした非盲検、多施設共同、用量漸増	経口懸濁液 POS 200 mg QD PO（標準朝食）	POS	1	7	118 (62)	7.64 (39)†	1960 (57)	-	-	-	-	-
				POS	LSD	7	263 (77)	3.88 (43)†	4400 (66)	-	-	-	2.71 (75)‡	LSD／1日目
			経口懸濁液 POS 400 mg QD PO（標準朝食）	POS	1	15	186 (68)	8.20 (62)†	2960 (68)	-	-	-	-	-
				POS	LSD	14	352 (47)	6.48 (56)†	6190 (47)	-	-	-	2.41 (58)‡	LSD／1日目
			経口懸濁液 POS 200 mg QID PO（食後）	POS	1	8	209 (28)	19.8 (37)†	3020 (38)§	-	-	-	-	-
				POS	LSD	8	548 (30)	9.41 (103)†	9700 (28)[a]§	-	-	-	3.91 (53)‡	LSD／1日目
C[redacted]-104 [資料5.3.3.1.12: C[redacted]_104]	薬物動態（マスバランス）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検	経口懸濁液 ^{14}C-POS 409 mg (79.3 μCi) SD PO（高脂肪食）	血漿中 POS	1	8	739 (25)	7.88 (46)†	33300 (33)	31 1 (24)	13.2 (26)	-	-	-
				血漿中 放射能	1	8	1140 (26)	8.50 (17)†	-	-	-	-	-	-
				血中 放射能	1	8	768 (20)	8.00 (19)†	-	-	-	-	-	-
C[redacted]-120 [資料5.3.3.4.12: C[redacted]_120]	薬物動態（制酸剤との薬物相互作用）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、4期クロスオーバー	旧錠剤 POS 200 mg SD PO（空腹時）	POS	1	12	92.5 (46)	9.00 (4.00-16.00)	3480 (34)[a]	19.0 (29)[a]	63.7 (35)[a]	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg SD PO+Mylanta 登録商標 20 mL SD PO（空腹時）	POS	1	12	94.6 (36)	9.00 (4.00-16.00)	3220 (22)[a]	17 9 (38)[a]	64.3 (18)[a]	1.07 (0.82-1.39)	1.15 (0.92-1.43)‖	空腹時：併用時／非併用時
			旧錠剤 POS 200 mg SD PO+Mylanta 登録商標 20 mL SD PO（高脂肪食）	POS	1	12	326 (47)	7.00 (5.00-16.00)	10800 (33)[a]	20 3 (21)[a]	20.7 (40)[a]	0.836 (0.64-1.09)	0.884 (0.71-1.10)‖	食後：併用時／非併用時
			旧錠剤 POS 200 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	12	366 (28)	6.00 (5.00-16.00)	10900 (25)[a]	18.6 (15)[a]	19.4 (26)[a]	-	-	-

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
C[redacted]-173 [資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173]	薬物動態（シメチジンとの薬物相互作用）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、2期クロスオーバー	旧錠剤 POS 200 mg QD PO 10日間（高脂肪食）	POS	10	12	1430 (43)	5.50 (5.00-16.00)	27600 (45)	35.4 (23)	3.02 (48)	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg QD PO+シメチジン 400 mg BID PO 10日間（高脂肪食）	POS	10	12	841 (36)	6.00 (4.00-12.00)	16300 (38)	32.0 (21)	5.20 (45)	0.608 (0.53-0.70)	0.609 (0.54-0.69)	併用／非併用
C[redacted]-190 [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190]	薬物動態（核酸系逆転写酵素阻害薬及びプロテアーゼ阻害薬との薬物相互作用）	非日本人 HIV 感染患者を対象とした非盲検、非無作為化、並行群間	旧錠剤 POS 200 mg QD PO 14日間+AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+RTV 600 mg BID PO 16日間¶（無脂肪食）	POS	1	8	199 (61)	5.00 (3.25-6.17)	1410 (65)[#]	-	-	-	-	-
				POS	14	8	427 (32)	4.98 (2.18-6.17)	7400 (36)	35.6 (42)[a]	30.0 (33)	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg QD PO 14日間+AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+IND 800 mg TID PO 16日間（無脂肪食）	POS	1	7	125 (30)	5.00 (3.00-6.00)	953 (26)[#]	-	-	-	-	-
				POS	14	7	287 (48)	5.00 (3.00-8.00)	5530 (54)	31 5 (36)	45.1 (47)	-	-	-
			AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+RTV 600 mg BID PO 16日間（無脂肪食）	AZT	2	4	221 (22)	1.00 (1.00-2.00)	1160 (16)[§]	0.89 (40)	528 (17)	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg QD PO 14日間+AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+RTV 600 mg BID PO 16日間（無脂肪食）	AZT	16	4	417 (90)	1.50 (1.08-3.00)	1560 (33)[§]	0.97 (31)	414 (30)	-	-	-
			AZT 300 mg BID+3TC 150 mg BID+RTV 600 mg BID PO 16日間（無脂肪食）	AZT	2	3	907 (37)	0.50 (0.50-0.50)	1800 (27)[§]	1.11 (14)	350 (29)	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg QD PO 14日間+AZT 300 mg BID+3TC 150 mg BID+RTV 600 mg BID PO 16日間（無脂肪食）	AZT	16	3	1110 (38)	0.50 (0.50-0.50)	1990 (31)[§]	1.47 (15)	326 (36)	-	-	-

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
C[redacted]-190 [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190]（続き）			AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+IND 800 mg TID PO 16日間（無脂肪食）	AZT	2	7	572 (58)	1.00 (1.00-2.00)	3000 (43)§	1.69 (26)	236 (43)	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg QD PO 14日間+AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+IND 800 mg TID PO 16日間（無脂肪食）	AZT	16	7	640 (101)	1.00 (0.83-2.00)	3010 (52)§	1.40 (29)	244 (43)	1.20 (0.88-1.64)	1.12 (0.93-1.34)§	AZT：併用／非併用
			AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+RTV 600 mg BID PO 16日間¶（無脂肪食）	3TC	2	8	1620 (47)	1.00 (0.50-1.50)	12700 (45)§	4.12 (19)[a]	29.1 (56)	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg QD PO 14日間+AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+RTV 600 mg BID PO 16日間¶（無脂肪食）	3TC	16	8	1600 (33)	1.00 (0.50-2.18)	13800 (31)§	4.18 (14)	24.1 (38)	-	-	-
			AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+IND 800 mg TID PO 16日間（無脂肪食）	3TC	2	7	1320 (30)	2.00 (0.50-3.00)	12400 (29)§	4.07 (36)	27.3 (47)	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg QD PO 14日間+AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+IND 800 mg TID PO 16日間（無脂肪食）	3TC	16	7	1250 (35)	1.83 (1.00-3.00)	12000 (24)§	3.33 (23)[b]	26.3 (26)	0.99 (0.83-1.18)	1.07 (0.93-1.23)§	3TC：併用／非併用
			AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+RTV 600 mg BID PO 16日間¶（無脂肪食）	RTV	2	8	9070 (31)	3.00 (2.00-5.00)	119000 (33)[a§]	4.13 (37)[a]	11.3 (40)[a]	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg QD PO 14日間+AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+RTV 600 mg BID PO 16日間¶（無脂肪食）	RTV	16	8	10200 (23)	2.50 (0.00-5.00)	152000 (31)[a§]	5.86 (38)	8.57 (31)[a]	1.16 (0.95-1.42)	1.30 (1.05-1.59)§	RTV：併用／非併用
			AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+IND 800 mg TID PO 16日間（無脂肪食）	IND	2	7	6810 (48)	1.50 (0.50-3.00)	44000 (43)§	1.38 (25)	61.4 (31)	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
C[redacted]-190 [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190]（続き）			旧錠剤 POS 200 mg QD PO 14日間+AZT 200 mg TID+3TC 150 mg BID+IND 800 mg TID PO 16日間（無脂肪食）	IND	16	7	7720 (46)	1.50 (0.50-2.83)	50200 (31)§	1.33 (18)	53.3 (42)	1.14 （0.68-1.91)	1.16 (0.82-1.64)§	IND：併用／非併用
C[redacted]-201 [資料5.3.3.4.4: C[redacted]_201]	薬物動態（フェニトインとの薬物相互作用）	非日本人健康被験者を対象とした、非盲検、無作為化、並行群間	旧錠剤 POS 200 mg QD PO 10日間（高脂肪食）	POS	1	12	319 (46)	6.00 (5.00-10.00)	4770 (45)	-	-	-	1.87 (39)‡	PHT 非併用時：10日目／1日目
			旧錠剤 POS 200 mg QD+PHT 200 mg QD PO 10日間（高脂肪食）	POS	1	12	281 (33)	6.00 (5.00-12.00)	4210 (29)	-	-	0.911 (0.68-1.21)	0 924 (0.69-1.24)	1日目：併用／非併用
			旧錠剤 POS 200 mg QD PO 10日間（高脂肪食）	POS	10	12	513 (53)	6.00 (5.00-12.00)	8690 (57)	26 1 (29)	30.3 (53)	-	0.98 (27)‡	PHT 併用時：10日目／1日目
			旧錠剤 POS 200 mg QD+PHT 200 mg QD PO 10日間（高脂肪食）	POS	10	12	285 (33)	6.00 (5.00-12.00)	4140 (44)	11.4 (58)c	57.4 (44)	0.592 (0.44-0.79)	0 504 (0.36-0.71)	10日目：併用／非併用
			PHT 200 mg QD PO 10日間（高脂肪食）	PHT	1	12	2690 (18)	5.50 (5.00-16.00)	38600 (17)	-	-	-	1.77 (20)‡	POS 非併用時：10日目／1日目
			旧錠剤 POS 200 mg QD+PHT 200 mg QD PO 10日間（高脂肪食）	PHT	1	12	2540 (24)	5.00 (4.00-24.00)	39200 (22)	-	-	0.940 (0.81-1.09)	1.01 (0.88-1.16)	1日目：併用／非併用
			PHT 200 mg QD PO 10日間（高脂肪食）	PHT	10	12	4030 (22)	6.00 (4.00-10.00)	67500 (22)	7.96 (35)	3.12 (24)	-	2.17 (49)‡	POS 併用時：10日目／1日目
			旧錠剤 POS 200 mg QD+PHT 200 mg QD PO 10日間（高脂肪食）	PHT	10	12	5300 (60)	5.00 (4.00-16.00)	90500 (66)	11 5 (48)c	3.04 (52)	1.16 (0.85-1.57)	1.16 (0.84-1.59)	10日目：併用／非併用
C[redacted]-247 [資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247]	薬物動態（シクロスポリンとの薬物相互作用）	非日本人心臓移植患者を対象とした非盲検	CsA BID PO（高脂肪食）	CsA	1	4	4.27 (34)††	2.75 (1.50-5.00)	20.8 (34)††	4.75 (38)	44.0 (43)	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg QD+CsA BID PO 10日間‡‡（高脂肪食）	CsA	10	4	4.82 (42)††	2.50 (1.50-3.00)	26.1 (40)††	5.66 (34)	34.3 (47)	1.11 (0.99-1.24)	1.22 (1.01-1.49)	併用／非併用
				POS	10	4	554 (100)	5.00 (0.00-6.00)	9940 (102)	33 9 (27)	15.9 (77)	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
[redacted]-098 [資料5.3.3.1.5: [redacted]_098]	薬物動態（単回経口投与）	非日本人健康被験者を対象とした、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増	旧錠剤 POS 50 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	6	113 (46)	5.00 (3.00-12.00)	2500 (45)	15 9 (18)	23.4 (40)	-	-	-
			旧錠剤 POS 100 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	6	235 (26)	7.00 (5.00-12.00)	6360 (27)	18.4 (13)	16.5 (21)	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	6	332 (21)	5.00 (5.00-10.00)	10900 (31)	24 5 (22)	20.4 (40)	-	-	-
			旧錠剤 POS 400 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	6	611 (31)	5.00 (5.00-12.00)	20300 (33)	24 1 (24)	21.8 (35)	-	-	-
			旧錠剤 POS 800 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	6	1320 (26)	5.00 (5.00-12.00)	49800 (43)	24.4 (33)	19.2 (48)	-	-	-
			旧錠剤 POS 1200 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	6	933 (28)	5.50 (5.00-24.00)	45300 (44)	28 5 (26)	35.1 (73)	-	-	-
[redacted]-089 [資料5.3.3.1.6: [redacted]_089]	薬物動態（反復経口投与）	非日本人健康被験者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間、用量漸増	旧錠剤 POS 50 mg BID PO	POS	1	9	108 (33)	5.00 (5.00-5.00)	687 (31)	-	-	-	-	-
			14日間（高脂肪朝食及び標準的夕食）	POS	14	9	457 (38)	5.00 (4.00-5.00)	4450 (37)	19 2 (16)	13.5 (34)	-	6.61 (29)‡	14日目／1日目
			旧錠剤 POS 100 mg BID PO	POS	1	9	271 (35)	5.00 (4.00-5.00)	1710 (34)	-	-	-	-	-
			14日間（高脂肪朝食及び標準的夕食）	POS	14	9	1140 (37)	5.00 (4.00-12.00)	11600 (40)	24 1 (20)	10.3 (32)	-	6.89 (27)‡	14日目／1日目
			旧錠剤 POS 200 mg BID PO	POS	1	9	368 (33)	5.00 (4.00-5.00)	2410 (33)	-	-	-	-	-
			14日間（高脂肪朝食及び標準的夕食）	POS	14	9	1750 (27)	4.00 (4.00-5.00)	16800 (26)	23 9 (26)	13.9 (34)	-	7.59 (37)‡	14日目／1日目
			旧錠剤 POS 400 mg BID PO	POS	1	9	761 (32)	5.00 (4.00-5.00)	5030 (30)	-	-	-	-	-
			14日間（高脂肪朝食及び標準的夕食）	POS	14	9	4150 (20)	5.00 (4.00-5.00)	39200 (20)	31.0 (46)	11.5 (25)	-	8.26 (32)‡	14日目／1日目

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
[redacted]-207 [資料5.3.3.4.3: [redacted]_207]	薬物動態（リファブチンとの薬物相互作用）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、非無作為化、並行群間	旧錠剤 POS 200 mg QD PO 10日間（高脂肪食）	POS	10	12	766 (37)	5.00 (5.00-5.00)	12600 (43)	27.4 (20)	18.4 (37)	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg QD+RBT 300 mg QD PO 10日間（高脂肪食）	POS	10	8	428 (29)	7.00 (3.00-10.00)	6390 (38)	15 9 (19)	35.7 (41)	0.567 (0.43-0.75)	0 514 (0.37-0.71)	併用／非併用
			RBT 300 mg QD PO 7日間（高脂肪食）	RBT	7	8	438 (23)	4.50 (2.00-6.00)	3970 (20)	-	78.0 (19)	-	-	-
			旧錠剤 POS 200 mg QD+RBT 300 mg QD PO 10日間（高脂肪食）	RBT	10	8	569 (20)	5.00 (2.00-12.00)	6830 (21)	36 9 (27)	45.5 (19)	1.31 (1.10-1.57)	1.72 (1.51-1.95)	併用／非併用
[redacted]-016 [資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]	薬物動態（CYP 薬物代謝酵素に対する影響）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、2期クロスオーバー プローブ基質の血漿中薬物動態パラメータ及び代謝物の尿中排泄比については[付録 2.7.2-3]に示す。	旧錠剤 POS 200 mg QD PO+CYP プローブ基質 SD PO（9日目）+MID SD IV（10日目） 10日間（高脂肪食）	POS	10	12	1070 (31)	6.93 (21)[†]	19500 (32)	-	11.3 (34)	-	-	-
[redacted]-195 [資料5.3.3.3.5: [redacted]_195]	薬物動態（肝機能障害の影響）	非日本人肝機能障害者及び正常肝機能者を対象とした非盲検	正常肝機能者 経口懸濁液 POS 200 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	4	508 (35)	7.50 (5.00-12.00)	18900 (51)	22 1 (22)	12.5 (42)	-	-	-
			軽度肝機能障害者 経口懸濁液 POS 200 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	4	545 (34)	5.00 (5.00-6.00)	25800 (60)[d]	26.6 (32)[d]	9.61 (50)[d]	1.08 (0.74-1.56)	1.33 (0.67-2.63)	軽度肝機能障害者／正常肝機能者
			中等度肝機能障害者 経口懸濁液 POS 200 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	4	414 (16)	11.00 (10.00-24.00)	23500 (41)[d]	35 3 (55)[d]	9.65 (45)[d]	0.846 (0.58-1.23)	1.28 (0.65-2.52)	中等度肝機能障害者／正常肝機能者
			重度肝機能障害者 経口懸濁液 POS 200 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	4	347 (28)	18.00 (5.00-36.00)	30500 (-)[e]	46 1 (-)[e]	6.91 (-)[e]	0.694 (0.48-1.01)	1.72 (0.79-3.71)	重度肝機能障害者／正常肝機能者

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max} 比	AUC 比	試験条件／対照条件
I-P05011 [資料5.3.3.1.2: I_P05011]	薬物動態（反復経口投与）	日本人健康被験者を対象とした単盲検、プラセボ対照、用量漸増、並行群間	経口懸濁液 POS 200 mg BID PO 14日間（食後）	POS	1	8	563 (42)	5.00 (4.00-8.00)	3610 (29)	-	-	-	-	-
				POS	14	7	3350 (26)	5.00 (2.00-12.0)	32100 (24)	19 2 (25)	6.58 (26)	6.10 (27)‡	8.73 (14)‡	14日目／1日目
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 14日間（食後）	POS	1	7	526 (23)	5.00 (4.00-8.00)	4150 (19)	-	-	-	-	-
				POS	14	7	3230 (20)	4.00 (3.00-6.00)	33700 (22)	21.8 (8)	12.4 (21)	6.29 (20)‡	8.20 (18)‡	14日目／1日目
I-P05014 [資料5.3.3.1.3: I_P05014]	薬物動態（単回経口投与）	日本人健康被験者を対象とした非盲検、並行群間	経口懸濁液 POS 100 mg SD PO（空腹時）	POS	1	8	123 (45)	3.50 (2.00-6.00)	3690 (44)	26 1 (46)	32.8 (48)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 200 mg SD PO（空腹時）	POS	1	7	97.5 (34)	3.00 (2.00-6.00)	2950 (29)	24 5 (26)	71.8 (22)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg SD PO（空腹時）	POS	1	8	248 (70)	3.00 (2.00-4.00)	5880 (72)	19.8 (21)	108 (67)	-	-	-
JPC-[redacted]-361-12 [資料5.3.3.1.1: JPC_[redacted]_361_12]	薬物動態（単回経口投与及び食事の影響）	日本人健康被験者を対象とした単盲検、プラセボ対照、並行群間、2期クロスオーバー［ステップ3（200 mg又はプラセボ）のみ］	経口懸濁液 POS 50 mg SD PO（食後）	POS	1	5	128 (43)	5 (3-6)	3150 (42)	20.0 (15)	19.7 (60)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 100 mg SD PO（食後）	POS	1	6	276 (12)	4.5 (3-6)	6710 (13)	17 9 (18)	15.2 (15)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 200 mg SD PO（食後）	POS	1	6	429 (45)	5 (4-8)	11000 (41)	18 2 (15)	20.3 (33)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 200 mg SD PO（空腹時）	POS	1	6	109 (43)	4 (3-5)	2910 (35)	23.0 (33)	75.2 (29)	0.254 (0.181-0.358)	0 267 (0.196-0.365)	空腹時／食後
			経口懸濁液 POS 400 mg SD PO（食後）	POS	1	6	501 (39)	4.5 (3-6)	16100 (43)	24 5 (18)	30.3 (54)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 600 mg SD PO（食後）	POS	1	6	547 (35)	5.5 (5-6)	14400 (44)	17 9 (15)	49.8 (46)	-	-	-

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P01940 [資料5.3.3.3.4: P01940]	薬物動態（腎機能障害の影響）	非日本人腎機能障害者及び正常腎機能者を対象とした非盲検、多施設共同	正常腎機能者 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	6	555 (40)	5.50 (5.00-8.00)	18400 (42)	24 1 (22)	25.3 (42)	-	-	-
			軽度腎機能障害者 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	6	631 (47)	5.00 (5.00-6.00)	16300 (27)	28 1 (22)	26.2 (30)	1.12 (0.54-2.31)	0 926 (0.49-1.74)	軽度腎機能障害者／正常腎機能者
			中等度腎機能障害者 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	6	486 (37)	8.00 (5.00-12.00)	18600 (34)	29.6 (17)	24.4 (45)	0.872 (0.42-1.80)	1.03 (0.55-1.94)	中等度腎機能障害者／正常腎機能者
			重度腎機能障害者（非透析日） 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	6	809 (93)	5.00 (5.00-7.00)	14800 (140)[f]	23.4 (23)[f]	84.9 (81)[f]	0.937 (0.45-1.93)	0.432 (0.21-0.88)	重度腎機能障害者／正常腎機能者
			重度腎機能障害者（透析日） 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO（高脂肪食）	POS	1	6	548 (84)	5.5 (4-6.5)	14700 (115)[g]	-	98.3 (105)[g]	-	-	-
P02418 [資料5.3.3.1.13: P02418]	薬物動態（マスバランス）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検	経口懸濁液 ^{14}C-POS 399 mg (81.7 µCi) SD PO（高脂肪食）	POS	1	8	654 (19)	10 (6-12)	26100 (26)	20 (19)	16.3 (30)	-	-	-
				総放射能	1	8	1260 (18)	10 (8-16)	-	-	-	-	48 (14)[‡,§]	POS／総放射能
P02489 [資料5.3.3.4.10: P02489]	薬物動態（glipizide との薬物相互作用）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検	GLIP 10 mg SD PO（高脂肪食）	GLIP	1	11	848 (23)	2.50 (1.00-8.00)	5520 (37)[h]	4.38 (28)[h]	2.01 (33)[h]	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID 10日間+GLIP 10 mg SD PO（高脂肪食）	GLIP	1	11	856 (20)	4.00 (1.50-5.00)	6360 (29)[h]	4. 65 (30)[h]	1.69 (27)[h]	1.02 (0.88-1.17)	1.18 (1.08-1.28)	併用／非併用
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 10日間（高脂肪食）	POS	9	12	3190 (34)	5.00 (2.00-6.00)	32400 (35)	-	-	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID 10日間+GLIP 10 mg SD PO（高脂肪食）	POS	10	12	2940 (39)	3.00 (0.00-6.00)	29300 (37)	-	-	0.917 (0.86-0.98)	0 907 (0.85-0.97)	併用／非併用

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P02810 [資料5.3.3.3.1: P02810]	薬物動態（性別及び年齢の影響）	非日本人若年及び高齢健康被験者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照	若年男性健康被験者 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	1	13	606 (30)	5.00 (4.00-6.00)	4710 (29)	-	-	-	-	-
			若年女性健康被験者 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	1	11	603 (24)	5.00 (5.00-12.00)	4630 (24)	-	-	1.01 (0.79-1.29)	0 989 (0.79-1.24)	若年：女性／男性
			高齢男性健康被験者 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	1	12	901 (36)	5.00 (5.00-6.00)	6270 (34)	-	-	-	-	-
			高齢女性健康被験者 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	1	12	628 (38)	5.00 (4.00-12.00)	4740 (38)	-	-	0.706 (0.55-0.90)	0.761 (0.61-0.95)	高齢：女性／男性
			若年男性健康被験者 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	8	13	2680 (51)	4.00 (4.00-8.00)	27800 (51)	31 3 (21)[h]	33.5 (35)	-	5.87 (30)[‡]	8日目／1日目
			若年女性健康被験者 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	8	11	2520 (18)	5.00 (4.00-8.00)	25500 (20)	31 9 (14)[i]	32.6 (22)	-	5.68 (20)[‡]	8日目／1日目
												1.00 (0.77-1.29)	0 981 (0.75-1.28)	若年：女性／男性
			高齢男性健康被験者 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	8	12	3250 (36)	5.00 (0.00-6.00)	33000 (35)	37.7 (21)[b]	28.1 (45)	-	5.50 (31)[‡]	8日目／1日目
			高齢女性健康被験者 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	8	12	3500 (40)	6.00 (0.00-12.00)	37900 (43)	42.4 (-)[e]	25.4 (46)	-	8.46 (49)[‡]	8日目／1日目
												1.07 (0.83-1.38)	1.12 (0.87-1.46)	高齢：女性／男性
			若年健康被験者 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	1	24	605 (27)	5.00 (4.00-12.00)	4670 (26)	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P02810 [資料5.3.3.3.1: P02810]（続き）			高齢健康被験者 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	1	24	764 (41)	5.00 (4.00-12.00)	5500 (38)	-	-	1.20 (1.00-1.43)	1.13 (0.96-1.33)	高齢／若年
			若年健康被験者 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	8	24	2610 (40)	5.00 (4.00-8.00)	26700 (40)	31.6 (18)[j]	33.1 (29)	-	-	-
			高齢健康被験者 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	8	24	3370 (38)	5.00 (0.00-12.00)	35400 (39)	41.8 (27)[k]	26.7 (45)	1.26 (1.06-1.50)	1.29 (1.08-1.55)	高齢／若年
P02811 [資料5.3.3.3.2: P02811]	薬物動態（人種の影響）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、並行群間	白人 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	1	28	621 (39)	5.50 (5.00-8.00)	4980 (40)	-	-	-	-	-
			アフリカ系アメリカ人 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	1	28	646 (52)	5.00 (4.00-8.00)	5190 (48)	-	-	0.998 (0.81-1.24)	1.02 (0.82-1.26)	アフリカ系アメリカ人／白人
			白人 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	8	28	2860 (36)	5.00 (4.00-8.00)	30100 (37)	37 3 (24)[j]	31.7 (50)	-	6.75 (46)[‡]	8日目／1日目
			アフリカ系アメリカ人 経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	8	28	2400 (36)	5.00 (2.00-12.00)	25100 (36)	32 2 (24)[l]	37.0 (44)	-	5.30 (32)[‡]	8日目／1日目
												0.844 (0.70-1.01)	0.842 (0.70-1.01)	アフリカ系アメリカ人／白人
P02862 [資料5.3.3.4.6: P02862]	薬物動態（タクロリムスとの薬物相互作用）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、1投与順序	TAC 0.05 mg/kg SD PO （空腹時）	TAC	1	34	24.2 (31)	1.50 (1.00-3.00)	207 (52)[m]	29.0 (15)[m]	21.4 (56)[m]	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間+TAC 0.05 mg/kg SD PO （空腹時）	TAC	1	34	51.7 (18)	1.50 (1.00-3.00)	875 (27)[m]	35 9 (10)[m]	4.31 (30)[m]	2.21 (2.01-2.42)	4.58 (4.03-5.19)	併用／非併用
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS	7	35	2710 (31)	5.00 (0.00-12.00)	28300 (30)	-	-	-	-	-

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P03742 [資料5.3.3.3.6: P03742]	薬物動態（肝機能障害の影響）	非日本人肝機能障害者及び正常肝機能者を対象とした非盲検	正常肝機能者（軽度肝機能障害者とマッチング） 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO （高脂肪食）	POS	1	6	689 (30)	5.00 (5.00-6.00)	23400 (20)[g]	26 9 (19)[g]	17.7 (19)[g]	-	-	-
			軽度肝機能障害者 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO （高脂肪食）	POS	1	6	694 (41)	6.50 (5.00-12.00)	31700 (39)[g]	38 5 (28)[g]	14.4 (40)[g]	0.97 (0.60-1.54)	1.36 (0.96-1.94)[l]	軽度肝機能障害者／正常肝機能者
			正常肝機能者（中等度肝機能障害者とマッチング） 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO （高脂肪食）	POS	1	6	517 (80)	5.50 (4.00-8.00)	22300 (59)[g]	26 5 (22)[g]	25.1 (67)[g]	-	-	-
			中等度肝機能障害者 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO （高脂肪食）	POS	1	6	724 (15)	5.00 (4.00-6.00)	25700 (24)[g]	27 3 (24)[g]	16.1 (19)[g]	1.80 (0.95-3.40)	1.51 (0.89-2.54)[l]	中等度肝機能障害者／正常肝機能者
			正常肝機能者（重度肝機能障害者とマッチング） 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO （高脂肪食）	POS	1	6	608 (35)	5.00 (5.00-6.00)	18700 (40)[g]	27.6 (20)[g]	26.0 (58)[g]	-	-	-
			重度肝機能障害者 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO （高脂肪食）	POS	1	6	403 (31)	9.00 (6.00-24.00)	24400 (37)	43 1 (43)	18.6 (41)	0.67 (0.42-1.07)	1.23 (0.74-2.06)[l]	重度肝機能障害者／正常肝機能者
			全正常肝機能者 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO （高脂肪食）	POS	1	18	605 (47)	5.00 (4.00-8.00)	21500 (40)[n]	27.0 (19)[n]	22.9 (56)[n]	-	-	-
			全肝機能障害者 経口懸濁液 POS 400 mg SD PO （高脂肪食）	POS	1	18	607 (38)	6.00 (4.00-24.00)	27100 (35)[o]	36.7 (39)[o]	16.5 (35)[o]	1.05 (0.79-1.41)	1.36 (1.08-1.72)[l]	全肝機能障害者／全正常肝機能者

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P04490 [資料5.3.3.4.8: P04490]	薬物動態（ミダゾラム、シロリムス、リトナビル・ブースト・アタザナビル、エファビレンツとの薬物相互作用）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、4パート（パート1：3期、2投与順序、クロスオーバー、パート2：2期、投与順序固定、パート3：4期、2投与順序、クロスオーバー、パート4：3期、2投与順序、クロスオーバー）	MID 2 mg SD PO（POS 200 mg 投与前）	MID	1	12	7.03 (32)	1.00 (0.50-4.00)	31.9 (39)	4.00 (53)	71.4 (37)	0.96 (0.86-1.07)	0.94 (0.84-1.04)[l]	KCZ 投与前／POS 投与前
			経口懸濁液 POS 200 mg BID PO 7日間（高脂肪食）+MID 2 mg SD PO（6日目）	MID	1	12	15.4 (20)	2.00 (0.50-4.00)	159 (34)	8.51 (27)	13.9 (33)	2.26 (2.02-2.53)	4.59 (4.12-5.11)[l]	POS 200 mg：併用／非併用
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 7日間（高脂肪食）+MID 2 mg SD PO（6日目）	MID	1	12	16.3 (22)	2.50 (1.00-4.00)	168 (25)[h]	10 5 (26)[h]	12.6 (26)[h]	2.38 (2.13-2.66)	4.97 (4.46-5.54)[l]	POS 400 mg：併用／非併用
												1.05 (0.94-1.18)	1.08 (0.97-1.21)[l]	POS 400 mg 併用／POS 200 mg 併用
			MID 2 mg SD PO（KCZ 投与前）	MID	1	12	6.62 (25)	0.58 (0.50-2.00)	30.1 (39)	3.38 (45)	75.8 (38)	2.79 (2.50-3.13)	7.52 (6.75-8.38)[l]	KCZ：併用／非併用
			KCZ 400 mg QD PO 7日間+MID 2 mg SD PO（6日目）	MID	1	12	18.1 (11)	3.00 (1.00-4.00)	230 (15)[k]	8.37 (20)[k]	8.91 (17)[k]	0.84 (0.75-0.94)	0.65 (0.58-0.72)[l]	POS 200 mg 併用／KCZ 併用
												0.89 (0.79-0.99)	0.70 (0.63-0.78)[l]	POS 400 mg 併用／KCZ 併用
			MID 0.4 mg SD IV（POS 200 mg 投与前）	MID	2	12	5.62 (19)	0.50 (0.50-0.58)	11.6 (30)	3.69 (32)	37.4 (31)	1.12 (0.98-1.28)	1.04 (0.90-1.19)[l]	KCZ 投与前／POS 投与前
			経口懸濁液 POS 200 mg BID PO 7日間（高脂肪食）+MID 0.4 mg SD IV（7日目）	MID	2	12	7.32 (23)	0.50 (0.50-1.00)	51.3 (43)[k]	8.48 (22)[k]	9.01 (38)[k]	1.30 (1.13-1.48)	4.62 (4.02-5.30)[l]	POS 200 mg：併用／非併用
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 7日間（高脂肪食）+MID 0.4 mg SD IV（7日目）	MID	2	12	9.35 (29)	0.50 (0.50-2.00)	72.3 (46)[i]	8.51 (34)[i]	6.54 (41)[i]	1.62 (1.41-1.86)	6.24 (5.43-7.16)[l]	POS 400 mg：併用／非併用
												1.25 (1.09-1.43)	1.35 (1.18-1.55)[l]	POS 400 mg 併用／POS 200 mg 併用
			MID 0.4 mg SD IV（KCZ 投与前）	MID	2	12	6.31 (21)	0.50 (0.50-0.50)	12.1 (29)	3.84 (34)	35.4 (26)	1.59 (1.39-1.82)	8.19 (7.13-9.40)[l]	KCZ：併用／非併用
			KCZ 400 mg QD PO 7日間+MID 0.4 mg SD IV（7日目）	MID	2	12	10.1 (29)	0.50 (0.50-0.50)	95.2 (27)[i]	9.78 (15)[i]	4.50 (28)[i]	0.73 (0.63-0.83)	0.54 (0.47-0.62)[l]	POS 200 mg 併用／KCZ 併用
												0.91 (0.79-1.04)	0.73 (0.64-0.84)[l]	POS 400 mg 併用／KCZ 併用
			SIR 2 mg SD PO	SIR	1	12	4.90 (38)	3.00 (1.00-8.00)	186 (42)[h]	65.0 (29)[h]	12.5 (43)[h]	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P04490 [資料5.3.3.4.8: P04490]（続き）			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 16日間（高脂肪食）+SIR 2 mg SD PO（7日目）	SIR	1	12	31.2 (16)	4.00 (1.00-8.00)	1470 (24)[c]	99.0 (12)[c]	1.42 (22)[c]	6.72 (5.62-8.03)	8.88 (7.26-10.9)[‖]	併用／非併用
			ATV 300 mg+RTV 100 mg QD PO 7日間	ATV	7	12	3930 (35)	2.00 (1.00-4.00)	35400 (30)	9.02 (26)[i]	9.16 (29)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO（高脂肪食）+ATV 300 mg+RTV 100 mg QD PO 7日間	ATV	7	12	5780 (18)	4.00 (2.00-4.00)	85000 (18)	-	3.64 (18)	1.53 (1.13-2.07)	2.46 (1.93-3.13)	ATV+RTV+POS/ATV+RTV
			ATV 300 mg QD PO 7日間	ATV	7	12	1660 (44)	1.50 (1.00-4.00)	10800 (58)	5.85 (28)	49.7 (127)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO（高脂肪食）+ATV 300 mg QD PO 7日間	ATV	7	12	3570 (26)	2.00 (1.00-4.00)	33400 (27)	11.1 (20)[d]	9.61 (27)	2.55 (1.89-3.45)	3.68 (2.89-4.70)	ATV+POS/ATV
			ATV 300 mg+RTV 100 mg QD PO 7日間	RTV	7	12	1190 (58)	2.00 (1.00-8.00)	7850 (53)	4.27 (38)[c]	17.5 (64)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO（高脂肪食）+ATV 300 mg+RTV 100 mg QD PO 7日間	RTV	7	12	1510 (27)	4.00 (2.00-4.00)	12800 (35)	5.54 (35)	8.58 (28)	1.49 (1.04-2.15)	1.80 (1.39-2.31)	ATV+RTV+POS/ATV+RTV
			EFV 400 mg QD PO 10日間	EFV	10	10	3280 (29)	2.00 (1.00-4.00)	49400 (34)	-	9.18 (45)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO（高脂肪食）+EFV 400 mg QD PO 10日間	EFV	10	11	3640 (25)	4.00 (2.00-4.00)	48800 (33)	-	9.21 (42)	1.13 (1.04-1.23)	0 996 (0.944-1.05)	併用／非併用
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO（高脂肪食）10日間	POS	10	13	3000 (27)	4.00 (4.00-12.00)	33300 (28)	-	13.1 (35)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO（高脂肪食）+EFV 400 mg QD PO 10日間	POS	10	11	1790 (41)	4.00 (4.00-4.00)	18000 (44)	-	26.1 (41)	0.555 (0.467-0.660)	0 504 (0.426-0.596)	併用／非併用
P04547 [資料5.3.3.1.10: P04547]	薬物動態（ELF 及び AC 中濃度）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検	経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（1～7日目高脂肪食、8日目空腹時）	POS（血漿）	8	21	2080 (45)	3.00 (0.00-12.0)	21900 (47)	-	-	-	-	-
				POS（ELF）[§§]	8	21	1860	5.00	18300	-	-	-	0.836	ELF[§§]／血漿中[†]
				POS（AC）[§§]	8	21	87700	5.00	715000	-	-	-	32.6	AC[§§]／血漿中[†]

Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P04931 [資料5.3.3.4.11: P04931]	薬物動態（カスポファンギン及びミカファンギンとの薬物相互作用）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、並行群間	CAS 50 mg QD IV（1日目70 mg）14日間（高脂肪食）	CAS	1	16	11.9 (12)[III]	1.00 (1.00-1.25)	96 (13)[III]	-	-	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO+CAS 50 mg QD IV（1日目70 mg）14日間（高脂肪食）	CAS	1	19	10.9 (11)[III]	1.00 (1.00-1.50)	86 (14)[III]	-	-	0.914 (0.857-0.974)	0.893 (0.828-0.963)	併用／非併用
			CAS 50 mg QD IV（1日目70 mg）14日間（高脂肪食）	CAS	14	16	9.8 (12)[III]	1.00 (1.00-1.25)	87 (15)[III]	-	0.588 (16)	0.82‡	0.91‡	14日目／1日目
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO+CAS 50 mg QD IV（1日目70 mg）14日間（高脂肪食）	CAS	14	15	8.8 (15)[III]	1.00 (0.00-1.50)	85 (16)[III]	-	0.603 (16)	0.81‡	0.99‡	14日目／1日目
												0.898 (0.825-0.978)	0 975 (0.885-1.07)	併用／非併用
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO+CAS 50 mg QD IV（1日目70 mg）14日間（高脂肪食）	POS	1	19	674 (29)	5.00 (4.00-12.0)	5230 (29)	-	-	-	-	-
				POS	14	15	3590 (35)	5.00 (3.00-12.00)	36800 (37)	-	-	-	-	-
			MICA 150 mg QD IV 7日間（高脂肪食）	MICA	1	16	11.7 (19)[III]	1.00 (1.00-1.25)	116 (19)[III]	-	-	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO+MICA 150 mg QD IV 7日間（高脂肪食）	MICA	1	16	12.8 (13)[III]	1.00 (1.00-1.00)	124 (11)[III]	-	-	1.11 (0.997-1.23)	1.09 (0.981-1.21)	併用／非併用
			MICA 150 mg QD IV 7日間（高脂肪食）	MICA	7	15	15.6 (17)[III]	1.00 (1.00-1.00)	182 (19)[III]	-	0.853 (19)	1.3‡	1.6‡	7日目／1日目
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO+MICA 150 mg QD IV 7日間（高脂肪食）	MICA	7	16	16.3 (14)[III]	1.00 (1.00-1.25)	197 (14)[III]	-	0.777 (15)	1.3‡	1.6‡	7日目／1日目
												1.04 (0.947-1.15)	1.09 (0.985-1.21)	併用／非併用
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO+MICA 150 mg QD IV 7日間（高脂肪食）	POS	1	16	734 (29)	10.0 (5.00-12.0)	5240 (27)	-	-	-	-	-
				POS	7	16	3150 (42)	5.0 (0.0-12.0)	31900 (36)	-	-	-	-	-

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P04985 [資料5.3.3.1.8: P04985]	薬物動態（静注用溶液、新錠剤 C 及び経口懸濁液の相対的 BA、単回及び反復末梢静脈内投与） （ただし、コホート1で認められた投与部位の不耐容により、コホート1の処置 A で単回末梢静脈内投与のみ実施）	非日本人健康被験者を対象とした二重盲検（処置 A 及び B）及び非盲検（処置 C 及び D）、無作為化、プラセボ対照（処置 A 及び B）、用量漸増	静注用溶液 POS 200 mg SD IV（末梢）（空腹）	POS	1	9	1470 (24)	1.00 (1.00-4.00)	28100 (26)	24 3 (22)	7.46 (20)	-	-	-
P05270 [資料5.3.3.1.11: P05270]	薬物動態（皮膚中濃度）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化	経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 8日間（高脂肪食）	POS（血漿）	1	30	453 (46)	8.00 (3.00-12.0)	3630 (46)	-	-	-	-	-
				POS（血漿）	8	27	1740 (51)	5.00 (3.00-12.0)	18600 (53)	-	-	-	-	-
				POS（皮膚）§§	1	30	328¶¶	12.0	1760¶¶	-	-	-	0.485	皮膚§§／血漿†
				POS（皮膚）§§	8	27	2610¶¶	3.00	23400¶¶	-	-	-	1.26	皮膚§§／血漿†
P05359 [資料5.3.3.4.9: P05359]	薬物動態（ミダゾラム及びシンバスタチンとの薬物相互作用）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、投与順序固定、並行群間	MID 2 mg SD PO（空腹時）［POS 50 mg 非併用時］	MID	1	13	9.75 (29)	0.50 (0.47-1.00)	25.7 (42)	3.90 (38)	88.4 (35)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 50 mg QD PO 13日間+MID 2 mg SD PO（空腹時）	MID	1	11	18.6 (18)	1.00 (0.50-1.00)	76.2 (24)	6.79 (30)	27.9 (29)	1.96 (1.65-2.32)	3.04 (2.57-3.60)	併用／非併用
			MID 2 mg SD PO（空腹時）［POS 100 mg 非併用時］	MID	1	13	10.0 (44)	1.00 (0.50-1.00)	33.8 (63)	4.26 (51)	81.0 (53)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 100 mg QD PO 13日間+MID 2 mg SD PO（空腹時）	MID	1	12	22.7 (28)	0.53 (0.50-1.00)	126 (46)	8.74 (43)	19.9 (55)	2.38 (1.96-2.89)	3.95 (3.05-5.11)	併用／非併用
			MID 2 mg SD PO（空腹時）［POS 200 mg 非併用時］	MID	1	12	9.68 (37)	0.50 (0.50-1.00)	26.9 (61)ᶜ	4.21 (46)ᶜ	97.2 (45)ᶜ	-	-	-

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P05359 [資料5.3.3.4.9: P05359]（続き）			経口懸濁液 POS 200 mg QD PO 13日間+MID 2 mg SD PO（空腹時）	MID	1	12	25.2 (18)	0.53 (0.50-1.00)	147 (44)	10.7 (40)	16.0 (40)	2.69 (2.46-2.93)	6.00 (5.15-6.98)	併用／非併用
			SMV 40 mg SD PO（空腹時）［POS 50 mg 非併用時］	SMV	1	13	10.1 (54)	1.00 (0.50-2.00)	49.8 (56)[p]	8.41 (40)[p]	1050 (55)[p]	-	-	-
			経口懸濁液 POS 50 mg QD PO 13日間+SMV 40 mg SD PO（空腹時）	SMV	1	11	67.8 (42)	1.00 (1.00-4.00)	252 (43)	5.92 (32)	191 (46)	7.43 (5.65-9.76)	5.36 (4.17-6.88)	併用／非併用
			SMV 40 mg SD PO（空腹時）［POS 100 mg 非併用時］	SMV	1	12	16.3 (70)	1.00 (0.50-2.00)	54.8 (69)[c]	5.60 (61)[c]	1610 (118)[c]	-	-	-
			経口懸濁液 POS 100 mg QD PO 13日間+SMV 40 mg SD PO（空腹時）	SMV	1	12	121 (52)	1.50 (1.00-3.00)	436 (55)	4.96 (30)	150 (91)	9.41 (7.13-12.4)	9.61 (7.71-12.0)	併用／非併用
			SMV 40 mg SD PO（空腹時）［POS 200 mg 非併用時］	SMV	1	12	15.1 (116)	2.00 (0.50-6.00)	54.6 (68)	6.80 (52)	1180 (73)	-	-	-
			経口懸濁液 POS 200 mg QD PO 13日間+SMV 40 mg SD PO（空腹時）	SMV	1	12	133 (51)	1.00 (1.00-3.00)	539 (64)	6.22 (33)	117 (79)	11.4 (7.99-16.3)	10.1 (8.19-12.4)	併用／非併用
			SMV 40 mg SD PO（空腹時）［POS 50 mg 非併用時］	SMV 酸	1	13	1.80 (46)	4.00 (4.00-8.00)	20.3 (41)[k]	5.28 (39)[k]	-	-	-	-
			経口懸濁液 POS 50 mg QD PO 13日間+SMV 40 mg SD PO（空腹時）	SMV 酸	1	11	10.6 (48)	3.00 (2.00-6.00)	94.2 (46)	4.42 (42)	-	5.52 (4.31-7.08)	4.99 (3.74-6.65)	併用／非併用
			SMV 40 mg SD PO（空腹時）［POS 100 mg 非併用時］	SMV 酸	1	12	2.59 (71)	4.00 (3.00-12.00)	27.2 (59)[h]	4.58 (21)[h]	-	-	-	-
			経口懸濁液 POS 100 mg QD PO 13日間+SMV 40 mg SD PO（空腹時）	SMV 酸	1	12	23.0 (54)	4.00 (2.00-8.00)	189 (49)	3.87 (18)	-	9.17 (7.36-11.4)	6.84 (5.45-8.58)	併用／非併用

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P05359 [資料5.3.3.4.9: P05359]（続き）			SMV 40 mg SD PO（空腹時）［POS 200 mg 非併用時］	SMV 酸	1	12	2.00 (72)	4.00 (3.00-8.00)	26.9 (59)[i]	6.25 (54)[i]	-	-	-	-
			経口懸濁液 POS 200 mg QD PO 13日間+SMV 40 mg SD PO（空腹時）	SMV 酸	1	12	17.7 (57)	4.00 (2.00-6.00)	178 (67)[c]	5.13 (39)[c]	-	9.51 (8.15-11.1)	7.45 (6.45-8.60)	併用／非併用
P05520 [資料5.3.3.2.3: P05520]	薬物動態（単回及び反復中心静脈内及び経口投与）	非日本人侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした非盲検、多施設共同	コホート0											
			静注用溶液 POS 200 mg SD IV（中心）	POS	1	10	881 (38)	1.42 (0.95-1.78)	5940 (37)[#]	-	-	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 7日間（1日目及び7日目は QD）	POS	7	15	494 (36)	3.03 (2.73-5.13)	5080 (34)	-	-	-	-	-
			コホート1											
			静注用溶液 POS 200 mg BID（1日目）+QD IV（中心） 14日間	POS	1	20	990 (47)	1.48 (1.00-3.97)	5390 (29)[#]	-	-	-	-	-
				POS	14	15	1950 (50)	1.00 (1.00-4.02)	28200 (51)	-	-	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 14日間	POS	14	7	811 (26)	3.05 (0.00-8.13)	6920 (28)[#]	-	-	-	-	-
			コホート2											
			静注用溶液 POS 300 mg BID（1日目）+QD IV（中心） 14日間	POS	1	22	1590 (62)	1.54 (1.00-1.92)	8240 (26)[#]	-	-	-	-	-
				POS	14	19	2610 (39)	1.50 (0.98-4.00)	33800 (42)	-	-	-	-	-
			経口懸濁液 POS 400 mg BID PO 14日間	POS	14	4	430 (61)	5.54 (2.97-11.62)	3970 (52)[#]	-	-	-	-	-

Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P05520 [資料5.3.3.2.3: P05520]（続き）			コホート3 静注用溶液 POS 300 mg BID（1日目）+QD IV 10日間以上	POS	10	30	3700 (80)	1.52 (1.00-2.00)	37600 (31)	-	-	-	-	-
			コホート2及び3 静注用溶液 POS 300 mg BID（1日目）+QD IV	POS	14/10	49	3280 (74)	1.50 (0.98-4.00)	36100 (35)	-	-	-	-	-
P05615 [資料5.3.3.2.2: P05615]	薬物動態（反復経口投与）	非日本人侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした、非盲検、非対照、2パート、多施設共同	AML/MDS 患者 新錠剤 C POS 200 mg BID（1日目）+QD PO 最大28日間	POS	1	18	652 (33)	3.95 (1.92-4.08)	4670 (33)	-	-	-	-	-
				POS	8	18	1310 (47)	4.00 (2.02-8.08)	23500 (49)	-	10.9 (53)	2.22 (59)‡	-	8日目／1日目
			AML/MDS 及び HSCT 患者 新錠剤 C 及び新錠剤 D（緑色） POS 300 mg BID（1日目）+QD PO 最大28日間	POS	1	50	908 (39)	4.03 (1.78-12.0)	6730 (40)	-	-	-	-	-
				POS	8	50	2090 (38)	3.97 (1.30-8.25)	37900 (42)	-	9.39 (45)	2.51 (40)‡	-	8日目／1日目
			HSCT 患者 新錠剤 D（緑色） POS 300 mg BID（1日目）+QD PO 最大28日間	POS	1	17	1030 (48)	5.95 (1.97-12.0)	7900 (49)	-	-	-	-	-
				POS	8	17	2390 (43)	4.05 (2.00-8.25)	44800 (45)	-	8.11 (46)	2.69 (46)‡	-	8日目／1日目
			AML/MDS 患者 新錠剤 C POS 300 mg BID（1日目）+QD PO 最大28日間	POS	1	33	845 (29)	4.00 (1.78-8.08)	6130 (27)	-	-	-	-	-
				POS	8	33	1930 (32)	2.17 (1.30-8.08)	34300 (36)	-	10.1 (43)	2.41 (35)‡	-	8日目／1日目

Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P05637 [資料5.3.3.1.7: P05637]	薬物動態（単回及び反復経口投与）	非日本人健康被験者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照、用量漸増	新錠剤 C POS 200 mg SD PO（空腹時）	POS	1	10	778 (29)	4.00 (3.00-8.00)	24000 (23)	25 1 (20)	8.80 (26)	-	1.31 (1.05-1.65)	9日目／SD
			新錠剤 C POS 200 mg BID（1日目）+QD（2～9日目）+BID（10～17日目）PO 17日間	POS	1	10	818 (26)	5.00 (3.00-6.00)	6740 (21)	-	-	-	1.23 (0.98-1.54)	17日目／SD
				POS	9	8	1800 (31)	5.00 (2.00-8.00)	31400 (32)	-	7.03 (35)	-	3.14 (24)‡	9日目／1日目
				POS	17	8	2980 (38)	3.50 (2.00-8.00)	30600 (38)	31.4 (31)	8.11 (64)	-	4.75 (28)‡	17日目／1日目
			新錠剤 C POS 400 mg SD PO（空腹時）	POS	1	9	1290 (29)	5.00 (3.00-8.00)	46600 (35)i	26 1 (22)i	9.55 (34)i	0.83 (0.65-1.06)††	0.94 (0.74-1.21)††	SD：400 mg/200 mg
			新錠剤 C POS 400 mg BID（1日目）+QD（2～9日目）PO 9日間	POS	1	9	1370 (36)	5.00 (3.00-12.00)	11400 (35)	-	-	0.76 (0.51-1.14)††	0.81 (0.52-1.26)††	QD：400 mg/200 mg
				POS	9	8	2940 (46)	4.50 (0.00-12.00)	56600 (54)	26.6 (15)	9.90 (72)	-	3.16 (57)‡	9日目／SD
												-	1.10 (0.68-1.78)	9日目／SD
P06356 [資料5.3.3.1.9: P06356]	薬物動態（単回及び反復末梢静脈内投与）	非日本人健康被験者を対象とした二重盲検、無作為化、2パート、プラセボ対照、用量漸増	静注用溶液 POS 50 mg SD IV（末梢）（空腹時）	POS	1	9	313 (30)	0.60 (0.50-0.70)	4890 (30)	18.7 (34)	10.9 (25)	-	-	-
			静注用溶液 POS 100 mg SD IV（末梢）（空腹時）	POS	1	9	1330 (27)	0.50 (0.50-0.50)	11200 (26)	19.6 (16)	9.40 (23)	2.14 (1.69-2.71)††	1.16 (0.912-1.47)††	100 mg/50 mg
			静注用溶液 POS 200 mg SD IV（末梢）（空腹時）	POS	1	9	2250 (29)	0.50 (0.50-24.00)	35400 (50)	23.6 (23)	6.54 (32)	1.81 (1.42-2.29)††	1.63 (1.28-2.06)††	200 mg/50 mg
												0.842 (0.664-1.07)††	1.41 (1.11-1.78)††	200 mg/100 mg
			静注用溶液 POS 250 mg SD IV（末梢）（空腹時）	POS	1	9	2260 (26)	0.50 (0.50-0.50)	41500 (41)	26.0 (23)	6.68 (29)	1.47 (1.16-1.87)††	1.66 (1.31-2.11)††	250 mg/50 mg
												0.687 (0.542-0.870)††	1.44 (1.32-1.82)††	250 mg/100 mg
												0.815 (0.643-1.03)††	1.02 (0.805-1.29)††	250 mg/200 mg

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max} 比	AUC 比	試験条件／対照条件
P06356 [資料5.3.3.1.9: P06356]（続き）			静注用溶液 POS 300 mg SD IV（末梢）（空腹時）	POS	1	9	2840 (30)	0.50 (0.50-1.00)	46400 (26)	24.6 (20)	6.90 (27)	1.51 (1.19-1.91)††	1.59 (1.25-2.01)††	300 mg/50 mg
												0.704 (0.556-0.893)††	1.37 (1.08-1.74)††	300 mg/100 mg
												0.837 (0.660-1.06)††	0 975 (0.769-1.24)††	300 mg/200 mg
												1.03 (0.809-1.30)††	0 955 (0.753-1.21)††	300 mg/250 mg
			静注用溶液 POS 100 mg BID（1日目）+QD IV（末梢） 5日間（空腹時）	POS	1	5	1000 (41)	0.50 (0.50-0.60)	35300 (34)##	26 9 (23)	3.05 (26)	-	-	-
P067 [資料5.3.3.1.4: P067]	薬物動態（単回及び反復経口投与、単回抹消静脈内投与）	日本人健康被験者を対象とした二重盲検、無作為化、プラセボ対照、交互パネル（パート1）及び逐次パネル（パート2）、用量漸増	新錠剤 D（黄色） POS 200 mg SD PO（空腹時）	POS	1	6	465 (52)	4.00 (3.00-8.00)	14800 (41)	23.4 (12)	16.1 (49)	0.54 (0.36-0.81)	0.58 (0.43-0.79)	日本人／非日本人 †††
			新錠剤 D（黄色） POS 300 mg SD PO（空腹時）	POS	1	6	896 (21)	5.00 (4.00-6.00)	29900 (27)	21 9 (12)	10.8 (33)	-	0.60 (0.49-0.74)	300 mg: PO/IV
			新錠剤 D（黄色） POS 400 mg SD PO（空腹時）	POS	1	6	865 (30)	4.00 (4.00-6.00)	28600 (22)	22 9 (23)	14.6 (23)	0.68 (0.52-0.88)	0.63 (0.47-0.85)	日本人／非日本人 †††
			新錠剤 D（黄色） POS 600 mg SD PO（空腹時）	POS	1	6	1540 (30)	5.50 (4.00-6.00)	52600 (26)	22 2 (16)	12.2 (31)	-	-	-
			静注用溶液 POS 300 mg SD IV（末梢）（空腹時）	POS	1	6	3300 (41)	0.50 (0.50-1.00)	48400 (15)	21.8 (13)	6.32 (16)	1.13 (0.81-1.59)	1.07 (0.86-1.33)	日本人／非日本人 †††
			新錠剤 D（黄色） POS 200 mg BID（1日目）+QD PO 10日間（空腹時）	POS	1	6	716 (32)	4.00 (3.00-5.00)	4930 (32)	-	-	3.30 (2.69-4.03)‡‡‡	3.55 (2.79-4.51)#	10日目／1日目
				POS	10	6	1840 (30)	4.50 (3.00-6.00)	31700 (22)	24 5 (23)	6.54 (19)	1.05 (0.81-1.35)	1.05 (0.80-1.38)	日本人／非日本人 †††
			新錠剤 D（黄色） POS 400 mg BID（1日目）+QD PO 10日間（空腹時）	POS	1	6	962 (39)	4.50 (4.00-6.00)	6530 (25)	-	-	3.46 (2.80-4.29)‡‡‡	4.31 (3.34-5.57)#	10日目／1日目
				POS	10	5	2820 (20)	4.00 (4.00-6.00)	52600 (20)	25.0 (30)	7.84 (19)	-	-	-

C Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

試験番号	薬物動態に関する試験の目的	試験デザイン	用法・用量（食事の有無）	分析物	投与日	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max}比	AUC 比	試験条件／対照条件
P07764 [資料5.3.3.4.13: 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）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、5期クロスオーバー	新錠剤 D（緑色） POS 400 mg SD PO （空腹時）	POS	1	20	1090 (43)	4 (2-8)	42400 (49)	27 3 (37)	12.2 (64)	-	-	-
			新錠剤 D（緑色） POS 400 mg+Mylanta 登録商標 20 mL SD PO （空腹時）	POS	1	21	1110 (36)	4.8 (3-12)	42500 (39)	27.7 (29)	11.1 (47)	1.06 (0.90-1.26)	1.04 (0.90-1.20)‖	併用／非併用
			新錠剤 D（緑色） ラニチジン150 mg 2回投与 +POS 400 mg SD PO （空腹時）	POS	1	20	1090 (37)	4 (3-5)	39300 (37)	26 9 (35)	11.7 (40)	1.04 (0.88-1.23)	0.97 (0.84-1.12)‖	併用／非併用
			新錠剤 D（緑色） EPZ 40 mg QD +POS 400 mg SD PO（5日目） 5日間（空腹時）	POS	5	20	1100 (35)	4.5 (3-24)	41600 (43)	28.0 (30)	11.3 (42)	1.05 (0.89-1.24)	1.02 (0.88-1.17)‖	併用／非併用
			新錠剤 D（緑色） MCP 15 mg QID +POS 400 mg SD PO（2日目） 2日間（空腹時）	POS	2	20	935 (44)	4 (2-6)	38500 (43)	29.0 (38)	12.9 (59)	0.86 (0.73-1.02)	0.93 (0.80-1.07)‖	併用／非併用
P07783 [資料5.3.1.1.1: P07783]	薬物動態（反復経口投与）	非日本人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、2期クロスオーバー（パート1）、及び非盲検、1期（パート2）	新錠剤 D（黄色） POS 300 mg BID（1日目）+QD PO 8日間（空腹時、ただし1日目の2回目は食後）	POS	8	11	2760 (21)	3.98 (3.00-6.03)	51600 (25)	34 9 (40)	6.17 (26)	-	-	-
P111 [資料5.3.3.3.3: P111]	薬物動態（単回末梢静脈内及び経口投与、食事の影響）	中国人健康被験者を対象とした非盲検、無作為化、3期クロスオーバー	新錠剤 D（黄色） POS 300 mg SD PO （空腹時）	POS	1	18	700	4.00 (2.00-6.00)	27100	25 9	12.7	-	-	-
			新錠剤 D（黄色） POS 300 mg SD PO （高脂肪食）	POS	1	18	1350	5.00 (3.00-12.0)	55300	24.8	6.22	1.95 (1.65-2.31)	2.06 (1.86-2.30)	高脂肪食／空腹時
			静注用溶液 POS 300 mg SD IV（末梢） （空腹時）	POS	1	18	4130	0.50 (0.25-0.50)	63000	26 5	5.35	-	-	-
P117 [資料5.3.3.2.4: P117]	薬物動態（反復経口投与）	侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者を対象とした非盲検、多施設共同、単一投与群、2サブグループ	新錠剤 D（黄色） POS 300 mg BID（1日目）+QD PO 8～28日間（1日目と8日目：空腹時）	POS	1	20	730 (48)	3.99 (1.97-7.98)	5750 (45)	-	-	-	-	-
				POS	8	18	2150 (44)	4.04 (0.00-8.00)	38600 (43)	-	9.16 (41)	3.56 (61)‡	-	8日目／1日目

Confidential

付録 2.7.2-2　　臨床薬理試験の薬物動態パラメータの要約（続き）

T_{max}は中央値（範囲）、それ以外の各薬物動態パラメータは算術平均（%CV）、比は幾何平均比（90%信頼区間）を示す。
放射能の C_{max}及び AUC の単位：ng Eq/g 及び ng Eq·hr/g
新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液は市販予定製剤
CL/F：静脈内投与では CL、AUC：単回投与では $AUC_{0-\infty}$、1日2回投与では $AUC_{0-12\ hr}$、1日1回投与では $AUC_{0-24\ hr}$、BA：バイオアベイラビリティ、
IV：静脈内投与、PO：経口投与、SD：単回投与、QD：1日1回、BID：1日2回、TID：1日3回、QID：1日4回、
AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群、HIV：ヒト免疫不全ウイルス、HSCT：同種造血幹細胞移植、
AC：（気管支肺胞洗浄液の遠心分離で得られた）肺胞上皮細胞、ELF：肺上皮被覆液（気管支肺胞洗浄液から肺胞上皮細胞を遠心分離した上清）、CYP：チトクロム P450、LSD：最終検体採取日、
POS：ポサコナゾール、3TC：ラミブジン、ATV：アタザナビル、AZT：ジドブジン、CAS：カスポファンギン、CsA：シクロスポリン、EFV：エファビレンツ、EPZ：エソメプラゾール、GLIP：glipizide、
IND：インジナビル、KCZ：ケトコナゾール、MCP：メトクロプラミド、MICA：ミカファンギン、MID：ミダゾラム、PHT：フェニトイン、RTV：リトナビル、RBT：リファブチン、SIR：シロリムス、
SMV：シンバスタチン、TAC：タクロリムス

[a] n=7、[b] n=6、[c] n=11、[d] n=3、[e] n=2、[f] n=4、[g] n=5、[h] n=10、[i] n=8、[j] n=18、[k] n=9、[l] n=21、[m] n=28、[n] n=15、[o] n=16、[p] n=12
† 算術平均又は算術平均（%CV）
‡ 算術平均比、算術平均比（%CV）又は算術平均比（90%信頼区間）
§ $AUC_{0-24\ hr}$（C[redacted]-190試験の AZT、3TC、RTV 及び IND は、$AUC_{0-\tau}$に1日当たりの投与回数を乗じて算出）
‖ AUC_{0-last}
¶ 3例は AZT300 mg BID 投与
# $AUC_{0-12\ hr}$
†† 用量補正した値
‡‡ 1日目は CsA 朝投与後12時間までの採血後に POS 投与
§§ 各被験者から得られたすべての薬物濃度を統合して得られた一つの薬物濃度推移に基づき算出した薬物動態パラメータ
‖‖ μg/mL 又は μg·hr/mL
¶¶ ng/g 又は ng·hr/g
$AUC_{0-\infty}$
††† 200 mg 及び400 mg 単回経口投与では、日本人健康被験者6例と非日本人健康被験者10例及び9例（400 mg の $AUC_{0-\infty}$は8例）（P05637試験）、300 mg 単回静脈内投与では、日本人健康被験者6例と非日本人健康被験者9例（P06356試験）のデータの比較、200 mg 及び400 mg 反復経口投与については、統合したデータに基づき日本人健康被験者11例の10日目と非日本人健康被験者16例の9日目（P05637試験）の比較
‡‡‡ $C_{12\ hr}$

Confidential

付録 2.7.2-3　ポサコナゾールが CYP 代謝活性に及ぼす影響（[redacted]-016 試験）

CYP 分子種	プローブ基質	例数	処置 A （算術平均）	処置 B （算術平均）	平均比（処置 A／処置 B） 又は平均差（処置 A－処置 B）	
					点推定値†	90%信頼区間‡
CYP3A4	ミダゾラム	12	93.4§	51.4§	1.83	(1.57, 2.14)
	デキストロメトルファン	10	7.25‖	6.46‖	1.19	(-1.14, 3.52)
CYP1A2	カフェイン	13	0.622¶	0.560¶	0.0588	(-0.0255, 0.143)
		13	0.681#	0.655#	0.0212	(-0.0928, 0.135)
CYP2C8/9	トルブタミド	7	1040††	988††	13.9	-‡‡
CYP2D6	デキストロメトルファン	10	0.012§§	0.014§§	-0.0033	(-0.0125, 0.0058)
CYP2E1	クロルゾキサゾン	13	1.35‖‖	1.14‖‖	0.198	(0.0057, 0.390)
		10	151000¶¶	117000¶¶	36700	(-9410, 82700)

処置 A：高脂肪食摂取後にポサコナゾール旧錠剤200 mg を1日1回10日間反復経口投与し、9日目のポサコナゾール投与後2時間に CYP プローブ基質カクテル（デキストロメトルファン30 mg、カフェイン200 mg、トルブタミド500 mg、クロルゾキサゾン250 mg）を単回経口投与、10日目のポサコナゾール投与後2時間にミダゾラム0.05 mg/kg を30分かけて単回静脈内投与
処置 B：1～8日目は無処置、9日目に CYP プローブ基質カクテル（デキストロメトルファン30 mg、カフェイン200 mg、トルブタミド500 mg、クロルゾキサゾン250 mg）を単回経口投与、10日目にミダゾラム0.05 mg/kg を30分かけて単回静脈内投与
CYP：チトクロム P450
† ミダゾラムは平均比、ミダゾラム以外は平均差を示す。
‡ ミダゾラムは平均比の90%信頼区間、ミダゾラム以外は平均差の90%信頼区間を示す。
§ ミダゾラムの $AUC_{0\text{-last}}$（ng·hr/mL）。幾何平均はポサコナゾール併用時90.4 ng·hr/mL、ポサコナゾール非併用時49.3 ng·hr/mL である。
‖ 投与後12時間の尿中濃度比（デキストロメトルファン／3-メトキシモルフィナン）
¶ 投与後6時間の血漿中濃度比（1,7-ジメチルキサンチン／カフェイン）
# 血漿中 $AUC_{0\text{-last}}$ の比（1,7-ジメチルキサンチン／カフェイン）
†† 投与後24時間の尿中濃度比［(4-ヒドロキシトルブタミド＋カルボキシトルブタミド）／トルブタミド］
‡‡ 被験者数が少ないため算出しなかった。
§§ 投与後12時間の尿中濃度比（デキストロメトルファン／デキストロルファン）
‖‖ 投与後4時間の血漿中濃度比（6-ヒドロキシクロルゾキサゾン／クロルゾキサゾン）
¶¶ 投与後12時間までの6-ヒドロキシクロルゾキサゾンの尿中排泄量（μg）

Data Source: [資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]

Confidential

付録 2.7.2-4　Serial PK 評価対象集団における C_{avg} の四分位ごとの副作用発現例数（%）（発現割合 2%以上）（P05520 試験）

	Quartile 1		Quartile 2		Quartile 3		Quartile 4	
C_{avg} Mean	768 ng/mL		1250 ng/mL		1528 ng/mL		2163 ng/mL	
C_{avg} Range	550 to 1008 ng/mL		1048 to 1394 ng/mL		1414 to 1712 ng/mL		1721 to 3034 ng/mL	
Number of Subjects	n=16		n=16		n=16		n=16	
Adverse Event								
DIARRHOEA	0		3	(19)	1	(6)	1	(6)
RASH	0		2	(13)	1	(6)	1	(6)
HYPOKALAEMIA	0		0		2	(13)	1	(6)
VOMITING	0		2	(13)	0		1	(6)
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0		2	(13)	0		0	
HEADACHE	0		2	(13)	0		0	
HYPERTENSION	0		2	(13)	0		0	
HYPOMAGNESAEMIA	0		0		2	(13)	0	
NAUSEA	0		1	(6)	0		1	(6)
PRURITUS	0		0		1	(6)	1	(6)
RASH MACULO-PAPULAR	0		2	(13)	0		0	
ABDOMINAL DISCOMFORT	0		0		1	(6)	0	
ABDOMINAL PAIN	0		0		0		1	(6)
ANORECTAL DISCOMFORT	0		0		1	(6)	0	
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	0		1	(6)	0		0	
ATRIAL FLUTTER	1	(6)	0		0		0	
BLOOD ALKALINE PHOSPHATASE INCREASED	0		1	(6)	0		0	
CHEST DISCOMFORT	0		0		1	(6)	0	
CONFUSIONAL STATE	1	(6)	0		0		0	
DERMATITIS	0		0		1	(6)	0	
EPIGASTRIC DISCOMFORT	1	(6)	0		0		0	
ERYTHEMA	0		0		1	(6)	0	
FEBRILE NEUTROPENIA	0		0		1	(6)	0	
FLUID OVERLOAD	0		0		1	(6)	0	
GAMMA-GLUTAMYLTRANSFERASE INCREASED	0		1	(6)	0		0	
HEPATIC FUNCTION ABNORMAL	1	(6)	0		0		0	
HEPATOTOXICITY	1	(6)	0		0		0	
HYPOGLYCAEMIA	0		1	(6)	0		0	
HYPOPHOSPHATAEMIA	0		0		1	(6)	0	
NECK PAIN	0		1	(6)	0		0	

C Confidential

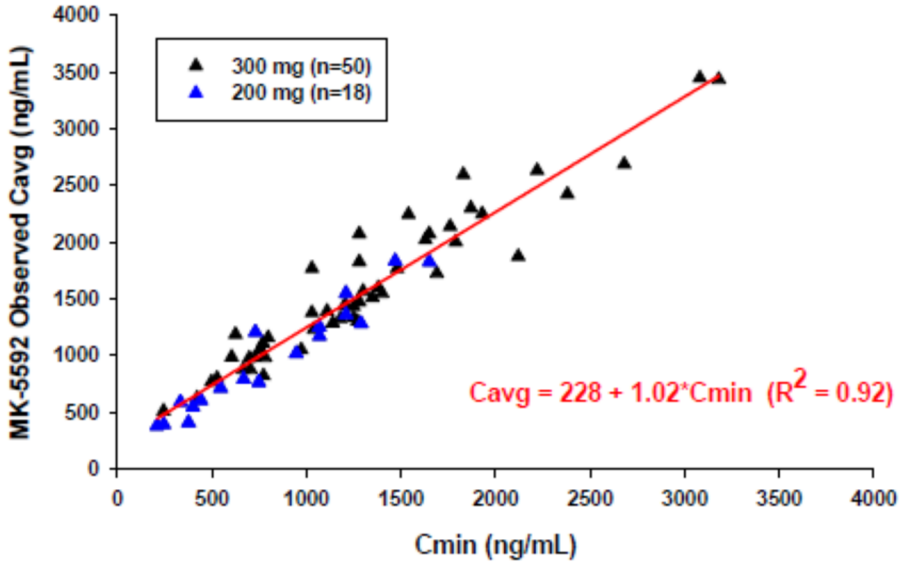
付録 2.7.2-4　Serial PK 評価対象集団における Cavg の四分位ごとの副作用発現例数（%）（発現割合 2%以上）（P05520 試験）（続き）

	Quartile 1		Quartile 2		Quartile 3		Quartile 4	
C_{avg} Mean	768 ng/mL		1250 ng/mL		1528 ng/mL		2163 ng/mL	
C_{avg} Range	550 to 1008 ng/mL		1048 to 1394 ng/mL		1414 to 1712 ng/mL		1721 to 3034 ng/mL	
Number of Subjects	n=16		n=16		n=16		n=16	
OEDEMA PERIPHERAL	0		0		1	(6)	0	
PETECHIAE	0		0		1	(6)	0	
PHOTOPHOBIA	0		0		1	(6)	0	
PULMONARY MYCOSIS	0		1	(6)	0		0	
PYREXIA	0		1	(6)	0		0	
RENAL FAILURE ACUTE	0		0		1	(6)	0	
SKIN LESION	0		1	(6)	0		0	
TACHYCARDIA	1	(6)	0		0		0	
THROMBOPHLEBITIS	0		1	(6)	0		0	

Data Source: [資料5.3.3.2.3: P05520]

Confidential

付録 2.7.2-5　Serial PK 評価対象コホートでポサコナゾール新錠剤 200 mg 及び 300 mg を反復経口投与した際の 8 日目の C_{min} に対する C_{avg} の個別値のプロット（68 例）（パート 1 及びパート 2、P05615 試験）



Data Source: [資料5.3.3.2.2: P05615]

Confidential

付録 2.7.2-6　C_{min} を評価した全被験者における pC_{avg} の四分位ごとの副作用発現例数（%）（発現割合 2%以上）
（ポサコナゾール新錠剤 200 mg 及び 300 mg コホートを統合、P05615 試験）

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	Total
pC_{avg} Mean	860 ng/mL	1481 ng/mL	1979 ng/mL	3194 ng/mL	1885 ng/mL
pC_{avg} Range	442 to 1223 ng/mL	1240 to 1710 ng/mL	1719 to 2291 ng/mL	2304 to 9523 ng/mL	442 to 9523 ng/mL
Number of Subjects	n=51	n=51	n=51	n=52	n=205
Adverse Event					
Nausea	5 (10)	5 (10)	3 (6)	7 (13)	20 (10)
Diarrhoea	6 (12)	3 (6)	6 (12)	2 (4)	17 (8)
Abdominal Pain	4 (8)	3 (6)	2 (4)	1 (2)	10 (5)
Vomiting	3 (6)	3 (6)	0	4 (8)	10 (5)
Alanine Aminotransferase Increased	2 (4)	2 (4)	4 (8)	1 (2)	9 (4)
Hypokalaemia	3 (6)	0	3 (6)	2 (4)	8 (4)
Rash	5 (10)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	8 (4)
Aspartate Aminotransferase Increased	0	2 (4)	3 (6)	2 (4)	7 (3)
Abdominal Pain Upper	2 (4)	1 (2)	1 (2)	2 (4)	6 (3)
Dyspepsia	1 (2)	2 (4)	3 (6)	0	6 (3)
Hypophosphataemia	3 (6)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	6 (3)
Liver Function Test Abnormal	2 (4)	2 (4)	0	1 (2)	5 (2)
Decreased Appetite	1 (2)	2 (4)	0	1 (2)	4 (2)
Flatulence	1 (2)	1 (2)	2 (4)	0	4 (2)
Hypomagnesaemia	2 (4)	1 (2)	0	1 (2)	4 (2)

n=number of subjects; pC_{avg}= predicted average concentration from C_{min}; POS=posaconazole.
Note: Adverse Events are presented in decreasing frequency based upon the treatment group 'PK Evaluable Subjects'.

Data Source: [資料5.3.3.2.2: P05615]

C Confidential

付録 2.7.2-7　母集団薬物動態の最終モデルのパラメータ

Parameter	Estimates	RSE (%)	Parameter	Estimates	RSE (%)	Shrinkage (%)
CL (L/hr)	5.10	4.87	IIV (CL) (%CV)	41.6	5.51	11.8
V_c (L)	35.7	5.64	IIV (V_c) (%CV)	67.6	9.35	43.9
Q (L/hr)	27.4	5.51	IIV (V_p) (%CV)	27.8	16.3	42.4
V_p (L)	241	5.63	IIV (F1) (%CV)	10.3	53.2	70.3
KA (hr^{-1})	0.194	6.23	IIV (KA) (%CV)	6.84	26.2	65.1
D1 (hr)	3.00	2.33	IOV (KA) (%CV)	39.8	7.67	—
F1	0.628	4.06	IOV (F1) (%CV)	23.2	8.49	—
COR	-4.30	22.2	IOV (D1) (%CV)	51.3	4.55	—
α for V_c and V_p†	1	Fixed	**Residual error**			
α for CL and Q†	0.75	Fixed	Phase 1 (SD)	43.5	3.4	8.30
Age on CL (power)	-0.406	15.3	Phase 3 (SD)	27.6	4.81	13.0
Food on F1	0.235	17.6				
Disease A/Z/F on F1	0.287	21.6				
Food on KA	-0.253	17.6				
A/Z/F and HV on V_c	1.27	17.1				
A/Z/F and HV on V_p	-0.366	8.36				
Formulation on F1	0.425	18.4				

† Allometric exponent for effect of body weight, included as part of structural model.
CL: clearance; V_c: central volume of distribution; Q: intercompartmental flow; V_p: peripheral volume of distribution; KA: absorption rate constant; D1: duration of zero order input; F1: relative bioavailability; COR: correlation factor; HV: healthy volunteer; IIV: inter-individual variability; IOV: inter-occasion variability; RSE: Relative standard error; SD: standard deviation, CV: coefficient of variation.

Data Source: [資料5.3.3.5.1: 050M69]

C Confidential

付録 2.7.2-8　日本人予防患者の年齢及び体重

Japanese prophylaxis patient	n	Age (year)	Body weight (kg)	Ref
HSCT patient	155	49 (16-72) [a]	59.7 (34.3-97.0) [a]	[資料5.4: 060]
Umbilical cord blood transplantation patient	52	58.5 (21–82) [a]	―	[資料5.4: 061]
Leukemia or lymphoma patient	91	42 (17-70) [a]	―	[資料5.4: 062]
	68	51 (30-67) [a]	―	
	51	32 (16-60) [a]	―	
Neutropenia with hematologic disorder	388	57.8 (17-94) [b]	56.9 (30-90) [b]	[資料5.4: 063]
Hematologic disorder	121	53 (15-87) [a]	56 (32-117) [a]	[資料5.4: 064]
HSCT patient	50	46.5 (16-67) [b]	―	[資料5.4: 065]
	50	47.3 (18-65) [b]	―	

[a] Median (Range), [b] Mean (Range)

Confidential

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.3 臨床的有効性

MSD 株式会社

目次

頁

表一覧.....3
図一覧.....6
付録一覧.....7
略号及び用語の定義.....8
2.7.3　臨床的有効性.....9
2.7.3.1　背景及び概観.....9
2.7.3.1.1　緒言.....9
2.7.3.1.2　有効性評価.....12
2.7.3.1.3　試験デザイン.....22
2.7.3.1.3.1　深在性真菌症の予防.....22
2.7.3.1.3.2　真菌症の治療.....25
2.7.3.2　個々の試験結果の要約.....35
2.7.3.2.1　深在性真菌症の予防.....35
2.7.3.2.1.1　侵襲性真菌症ハイリスク患者（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）［評価資料］[2.7.6.3.1 項].....35
2.7.3.2.1.2　侵襲性真菌症ハイリスク患者（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）［評価資料］[2.7.6.3.2 項].....37
2.7.3.2.1.3　侵襲性真菌症ハイリスク患者（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）［評価資料］[2.7.6.2.22 項].....40
2.7.3.2.1.4　侵襲性真菌症ハイリスク患者（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）［評価資料］[2.7.6.2.23 項].....41
2.7.3.2.2　真菌症の治療.....45
2.7.3.2.2.1　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第III相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］[2.7.6.3.3 項].....45
2.7.3.2.2.2　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 相試験（P01893試験）［参考資

Confidential

料］[2.7.6.3.4 項]....49
2.7.3.2.2.3　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後期第III相限定アクセス治療試験（P02095試験）［参考資料］[2.7.6.4.4 項]....51
2.7.3.2.2.4　コクシジオイデス症患者を対象としたポサコナゾール旧カプセル治療の海外第II相試験（C/I97-280試験）［参考資料］[2.7.6.4.3 項]....51
2.7.3.2.2.5　深在性真菌症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）［評価資料］[2.7.6.3.5 項]....52
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析....58
2.7.3.3.1　試験対象集団....58
2.7.3.3.1.1　深在性真菌症の予防....58
2.7.3.3.1.2　真菌症の治療....64
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討....77
2.7.3.3.2.1　海外有効性データの利用....77
2.7.3.3.2.2　深在性真菌症の予防　結果の比較....81
2.7.3.3.2.3　真菌症の治療　結果の比較....91
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較....111
2.7.3.3.3.1　深在性真菌症の予防....111
2.7.3.3.3.2　真菌症の治療....113
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....114
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性....115
2.7.3.5.1　深在性真菌症の予防....115
2.7.3.5.2　真菌症の治療....115
2.7.3.6　有効性のまとめ....118
2.7.3.7　付録....120

C Confidential

表一覧

頁

表 2.7.3-1　ポサコナゾールの有効性を評価した臨床試験一覧（深在性真菌症の予防）.....15
表 2.7.3-2　ポサコナゾールの有効性を評価した臨床試験一覧（真菌症の治療）.....19
表 2.7.3-3　総合効果の判定基準［P02952試験（P00041試験、P02387試験）］.....26
表 2.7.3-4　臨床効果の判定基準（難治性侵襲性真菌症患者）（P01893試験）.....28
表 2.7.3-5　治験薬の用法・用量（P101試験）.....30
表 2.7.3-6　臨床症状効果の効果判定基準（P101試験）.....31
表 2.7.3-7　画像診断効果の効果判定基準（P101試験）.....31
表 2.7.3-8　真菌学的効果の効果判定基準（P101試験）.....31
表 2.7.3-9　侵襲性アスペルギルス症の総合効果判定基準（P101試験）.....32
表 2.7.3-10　慢性肺アスペルギルス症の総合効果判定基準（P101試験）.....32
表 2.7.3-11　ムーコル症及びフサリウム症の総合効果判定基準（画像所見ありの場合）（P101試験）.....32
表 2.7.3-12　ムーコル症及びフサリウム症の総合効果判定基準（画像所見なしの場合）（P101試験）.....32
表 2.7.3-13　各疾患における総合効果判定のための評価項目及び有効性の判定基準（P101試験）.....33
表 2.7.3-14　重要な有効性評価項目に関する解析方針の要約（P101試験）.....34
表 2.7.3-15　被験者の内訳： 無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）（All Randomized Subjects）（P01899試験）.....36
表 2.7.3-16　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： 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）（All Randomized Subjects）（P01899試験）.....36
表 2.7.3-17　被験者の内訳: 無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（All Randomized Subjects）（C/I98-316試験）.....38
表 2.7.3-18　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： 無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）（All Randomized Subjects）（C/I98-316試験）.....39
表 2.7.3-19　被験者の内訳: 治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）（ポサコナゾール新錠剤200 mg、300 mg、コホート併合）（All Treated Subjects）（P05615試験）.....40
表 2.7.3-20　治験薬の曝露期間： 侵襲性真菌症ハイリスク患者（好中球減少症患者／造血幹細胞移植患者）（All Treated Subjects）（P05520試験）.....42
表 2.7.3-21　被験者の内訳： 治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）（All Treated Subjects）（P05520試験）.....42

Confidential

表 2.7.3-22　被験者の内訳： 治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Treatment Phase）（Intent-to-Treat Subset）（P00041試験） 46
表 2.7.3-23　被験者の内訳： 救済治療としての標準的抗真菌治療開始日から最終投与7日後まで（Treatment Phase） （Intent-to-Treat Subset）（P02387試験） 47
表 2.7.3-24　主要原因真菌別の総合効果（DRC 判定）の有効率： 侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment） （Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952試験） 48
表 2.7.3-25　治験薬の曝露期間: 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 （All Randomized Subjects）（P01893試験） 50
表 2.7.3-26　被験者の内訳（コホート1、慢性肺アスペルギルス症）（P101試験） 53
表 2.7.3-27　治験薬の曝露期間：深在性真菌症患者 （ASaT）（P101試験） 54
表 2.7.3-28　被験者の内訳（全被験者）（コホート2）（P101試験） 54
表 2.7.3-29　被験者の内訳（侵襲性アスペルギルス症）（ASaT）（コホート2）（P101試験） 55
表 2.7.3-30　被験者の内訳（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）（コホート2）（P101試験） 56
表 2.7.3-31　疾患別の総合効果（臨床判定委員会判定）（FAS）（コホート2）（P101試験） 57
表 2.7.3-32　国内外の臨床分離株のポサコナゾールに対する感受性....78
表 2.7.3-33　有効性の評価期間（P01899試験、C/I98-316試験） 82
表 2.7.3-34　予防投与試験における治療失敗の評価....87
表 2.7.3-35　総合効果（DRC 判定）の有効率： *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment） （Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952試験） 91
表 2.7.3-36　ベースライン時†の病原真菌の菌種別の総合効果（DRC 判定）の有効率: *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment）（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952試験） 92
表 2.7.3-37　侵襲性アスペルギルス症に対する総合効果の有効率（臨床判定委員会判定）（FAS）（コホート2）（P101試験） 96
表 2.7.3-38　慢性肺アスペルギルス症の総合効果の有効率（臨床判定委員会判定）（FAS）（コホート2）（P101試験） 98
表 2.7.3-39　総合効果（DRC 判定）の内訳： *Fusarium* 属による侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment） （Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952試験） 100
表 2.7.3-40　総合効果（DRC 判定）の内訳： ムーコル目による侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment） （Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952試験） 102

C Confidential

表 2.7.3-41　総合効果（DRC 判定）の内訳： クロモブラストミコーシス及び菌腫に対する治療終了時（End of Treatment）（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952試験）.....106
表 2.7.3-42　総合効果（DRC 判定）の内訳： *Coccidioides* 属による侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment）（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952試験）.....108
表 2.7.3-43　ベースライン特性別、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：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）（All Randomized Subjects）（P01899試験）.....112
表 2.7.3-44　ベースライン特性別、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：無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）（All Randomized Subjects）（C/I98-316試験）.....113
表 2.7.3-45　ポサコナゾール経口懸濁液 12ヵ月以上投与例における 総合効果（DRC 判定）及び臨床効果（治験担当医師判定）（Intent-to-Treat Subset）（P00041試験）.....116

C Confidential

図一覧

頁

図 2.7.3-1　治験薬投与開始からの372日間の Kaplan-Meier 法による生存曲線 （Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952試験） 49
図 2.7.3-2　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） 85
図 2.7.3-3　死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線： 治験薬投与開始から112日後（16週後）まで（Treatment Phase） （All Treated Subjects）（C/I98-316試験） 86
図 2.7.3-4　治験薬投与開始からの372日間の Kaplan-Meier 法による生存曲線: *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症 （Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952試験） 94

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.3-1　Day 42時点の総合効果（臨床判定委員会判定）　（侵襲性アスペルギルス症）（PP）（コホート2）（P101試験）.....120
付録 2.7.3-2　Day 84時点の総合効果（臨床判定委員会判定）　（慢性肺アスペルギルス症）（PP）（コホート2）（P101試験）.....121

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANC	Absolute neutrophil count	好中球絶対数
ASaT	All Subjects as Treated	－
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	bis in die (twice daily)	1日2回
BMI	Body mass index	体格指数
CAC	Clinical Adjudication Committee	臨床判定委員会
C_{avg}	Average plasma concentration	平均血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTC	Common Toxicity Criteria	共通毒性基準
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
EORTC-MSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group	－
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	－
FLCZ	Fluconazole (FLU)	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
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
IA	Invasive aspergillosis	侵襲性アスペルギルス症
IDSA	Infectious Diseases Society of America	米国感染症学会
IFI	Invasive fungal infection	侵襲性真菌症
ITCZ	Itraconazole (ITZ)	イトラコナゾール
ITT	Intent-to-Treat	－
LD	Loading dose	負荷用量
MD	Maintenance dose	維持用量
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	－
MK-5592	Posaconazole	ポサコナゾール
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
POS	Posaconazole	ポサコナゾール
PP	Per-Protocol	－
QD	quaque die (once daily)	1日1回
QID	quarter in die (four times daily)	1日4回
SD	Standard deviation	標準偏差
TID	ter in die (three times daily)	1日3回
TRANSNET	Transplant Associated Infections Surveillance Network	移植関連感染症監視ネットワーク
VRCZ	Voriconazole	ボリコナゾール

C Confidential

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　緒言

深在性真菌症の現状

真菌が起こす感染症を真菌症といい、その感染部位により表在性真菌症（皮膚表面、粘膜）、深部皮膚真菌症（皮膚の深部、皮下組織）及び深在性真菌症（内臓、全身）に分けられる。深在性真菌症は、血流感染や播種により全身に広がった真菌症や、もともと内臓に病変が認められる真菌症を意味しており、侵襲性真菌症とも呼ばれている。いずれも重篤な疾患で、早期診断・早期治療が求められる。しかし、その診断・治療は困難で[資料5.4: 002]、発症した場合の予後は不良で死亡率は高く、一部の患者集団では約60%～90%に上る[資料5.4: 030] [資料5.4: 031]。しかし、日和見感染症として発症する深在性真菌症は、造血幹細胞移植（HSCT）を含む臓器移植、化学療法、免疫抑制療法の進歩に代表される医療技術の向上に伴い増加している。このため、侵襲性真菌症の発症率とその後の侵襲性真菌症に関連した罹患率／死亡率を低下させるため、ハイリスク集団に対する抗真菌の予防薬投与などの早期介入が提唱されている。

ハイリスクの免疫不全患者で認められる主な真菌症は、アスペルギルス症、カンジダ症及び糸状菌（ムーコル目、*Fusarium* 属等）による侵襲性感染である。米国の23の移植施設のネットワークである TRANSNET（Transplant Associated Infections 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、病理剖検報に基づく報告では、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例）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）で、また、感染例に占める重篤例の割合はムーコル目で最も高く［77.3%（17/22例）］、この傾向は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、真菌感染の頻度は更に高く、2005年には真菌症罹患率は20.9%（183/875例）であった。原因真菌の内訳は、*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]。ムーコル症は、発症頻度の低い真菌症であるものの、重篤化する割合が高いことが報告されている。その他に、疫学データは限られるが、本邦においても発症頻度がムーコル症以下と考えられるフサリウム症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫等による侵襲性真菌症も報告されている。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

Confidential

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]。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。原因真菌である *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]。クロモブラストミコーシスは、フェオヒフォミコーシスとともに黒色真菌感染症に分類され、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更に少なく、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。

現行の治療（深在性真菌症の予防）

[2.5.1.2.3 項]に示すように、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概して同様であり、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。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]。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十分でないが、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、ポサコナゾールによる予防投与が推奨されている。

C Confidential

現行の治療（深在性真菌症の治療）

[2.5.1.2.4 項]に示すように、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。

ポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液について今回製造販売承認申請する効能・効果（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）について適応を本邦で有する抗真菌薬は以下のとおりであり、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は、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。

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、点滴注射した際の発熱、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ともにアムホテリシン 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、欧州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]。

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及び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

C Confidential

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]。

以上のように、侵襲性真菌症の予防を目的とする抗真菌薬は、良好な安全性プロファイルと使いやすさに加え、酵母及び糸状菌に対する広範な抗真菌スペクトルを有することが望まれるが、本邦ではその選択肢は限られている。同様に、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に対する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く、医療上のニーズが満たされていない。

2.7.3.1.2　　有効性評価

ポサコナゾール（MK-5592）は、Schering-Plough Corporation［現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A. (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各種臨床分離株、約19,000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、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌［*Fonsecaea pedrosoi*、*Exophiala dermatitidis*、*Pseudallescheria boydii*（*Scedosporium apiospermum*）］、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]。

上記に加え、ポサコナゾール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

C Confidential

域では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が適応症として承認され、製造販売されている。承認内容の詳細は、国及び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回を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。

なお、ポサコナゾールの3種類の製剤のうち、ヒトへの医療用医薬品として初めて承認された製剤は経口懸濁液である（EU、2005年10月）。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]。

[redacted] 外では [redacted] ボリコナゾールを対照薬としたポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を用いた無作為化、二重盲検、実薬対照、国際共同治験（P06200試験/PN069試験）を実施中であるが、結果は得られていない。

本邦でも、経口懸濁液を用いた第Ⅰ相試験を開始したが、本邦での製造販売承認申請は経口懸濁液では満たされなかった医療ニーズに対応した新錠剤及び静注用溶液についてのみ、海外で得られた上記エビデンス、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。

本製造販売承認申請資料に含めるポサコナゾールの有効性評価試験について[表 2.7.3-1] [表 2.7.3-2]に示す。侵襲性真菌症の予防に対するポサコナゾールの有効性を裏付けるエビデンスとして、P01899試験、C/I98-316試験、P05615試験及び P05520試験の4試験を有効性の評価資料とした。深在性真菌症の治療に対するポサコナゾールの有効性を裏付けるエビデンスとしては、P00041試験、P02387試験、P02952試験［P00041試験と P02387試験の有効性結果を第三者が盲検下で比較］並びに日本人深在性真菌症患者を対象とした P101試験の4試験を有効性の評価資料とし、P01893試験、P02095試験、C/I97-280試験の3試験を有効性の参考資料とした。

2.7.3 項では、侵襲性真菌症の予防投与試験の成績を最初に示し、治療試験の成績を次に示す。また、海外における新錠剤及び静注用溶液での臨床推奨用量は、経口懸濁液を用いて実施した侵襲性真菌症の予防及び治療に関する主要な第Ⅲ相試験の結果[2.7.2.1.4.1 項]に基づき海外規制当局からの助言を踏まえて設定されたことから、予防投与試験及び治療試験の各項では、経口懸濁液を用いた試験成績を最初に示し、次に新錠剤及び静注用溶液を用いた試験成績を示す。

なお、真菌症の治療の主要評価試験（P02952試験、P00041試験、P02387試験、P101試験）で得

C Confidential

られた有効性データについては、今回申請の「効能・効果」には含めない侵襲性真菌症の原因真菌のうち、主な原因真菌であった *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症については2.7.3 項に示すが、それ以外の発症頻度がより少なかった原因真菌（*Candida* 属、*Cryptococcus* 属、その他の真菌）による侵襲性真菌症については、P02952試験、P00041試験及び P02387試験の各試験の2.7.6 項に示す。

C Confidential

表 2.7.3-1　　ポサコナゾールの有効性を評価した臨床試験一覧（深在性真菌症の予防）

資料の取扱い 試験番号	試験デザイン	診断／選択基準	被験薬、 用法・用量／投与期間	有効性評価項目	被験者数
評価資料 P01899 [資料 5.3.5.1.1: P01899] [2.7.6.3.1 項]	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	13歳以上、34 kg 超の AML 又は MDS の好中球減少症患者	・POS 群（経口懸濁液）： 200 mg TID、経口投与 ・FLCZ/ITCZ 群： FLCZ（経口懸濁液）、 400 mg QD、経口投与／ ITCZ（内用液）、 200 mg BID、経口投与 最長12週間（84日間）	主要評価項目： 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）の IFI†の発症率（DRC 判定） 重要な副次評価項目： 1) 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）の FLCZ/ITCZ 耐性菌による IFI†の発症率（DRC 判定） 2) 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）の *Aspergillus* 属よる IFI†の発症率（DRC 判定） 3) 無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）及び30日後まで（30-Day Phase）の IFI†の発症率（DRC 判定）及び発症までの期間 4) 治験薬最終投与8日後から治験薬最終投与30日後又は無作為割付けから100日後のうち、いずれか遅い時点まで（Post-Treatment Phase）の IFI†の発症率（DRC 判定） 5) 100-Day Phase 及び30-Day Phase の死亡までの期間 6) 100-Day Phase の IFI（治験担当医師判定）による死亡までの期間 7)無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）の治療失敗率 その他の副次評価項目： 1) IFI が疑われる被験者［IFI（確定診断例／臨床診断例／疑い例）又は抗菌薬が無効で抗真菌薬による治療を要する不明熱を有する被験者］に対する全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の使用を無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）に開始した被験者の割合、及び100-Day Phase における全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の投与開始までの期間 2) 無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）及び治験薬最終投与8日後	All Randomized Subjects： ・POS 群 304例 ・FLCZ/ITCZ 群 298例

C Confidential

資料の取扱い 試験番号	試験デザイン	診断／選択基準	被験薬、 用法・用量／投与期間	有効性評価項目	被験者数
				から治験薬最終投与30日後又は無作為割付から100日後のいずれか遅い時点まで（Post-Treatment Phase）の IFI（治験担当医師及び DRC 判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例）の発症率 3) 真菌のコロナイゼーション 4) 無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）の表在性真菌症の発症率 5) 試験期間全体での死亡及び IFI（治験担当医師判定）による死亡	
評価資料 C/I98-316 [資料 5.3.5.1.2: CI98_316] [2.7.6.3.2 項]	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	13歳以上、34 kg 超の GVHD を合併した同種 HSCT 後の患者	・POS 群（経口懸濁液）：200 mg TID、経口投与 ・FLCZ 群（カプセル）：400 mg QD、経口投与 最長16週間（112日間）	主要評価項目： 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 IFI†の発症率（DRC 判定） 重要な副次評価項目： 1) 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 *Aspergillus* 属による IFI†の発症率（DRC 判定） 2) 治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）における IFI†の発症率（DRC 判定） 3) 治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）における *Aspergillus* 属よる IFI†の発症率（DRC 判定） 4) 治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）における IFI 発症までの期間［治験薬投与開始から IFI（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）が診断された来院日まで］ 5) 治験薬投与開始から112日後（16週後）まで（Treatment Phase）における死亡までの期間 6) 無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）における治療失敗率 その他の副次評価項目： 1) 治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）における IFI（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例）の発症率	All Randomized Subjects： ・POS 群 301例 ・FLCZ 群 299例

C Confidential

資料の取扱い 試験番号	試験デザイン	診断／選択基準	被験薬、 用法・用量／投与期間	有効性評価項目	被験者数
				2) 追跡調査期における IFI（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率 3) 治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）における全身性抗真菌薬の使用 4) 治験薬投与開始から112日後（16週後）まで（Treatment Phase）における表在性真菌症の発症率 5) 無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）におけるフルコナゾール耐性菌による IFI（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率 6) 試験期間全体での死亡及び IFI（治験担当医師判定）による死亡	

C Confidential

資料の取扱い 試験番号	試験デザイン	診断／選択基準	被験薬、 用法・用量／投与期間	有効性評価項目	被験者数
評価資料 P05615 [資料 5.3.3.2.2: P05615] [2.7.6.2.22 項]	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	18歳以上、34 kg 超の患者 パート 1A、1B： AML 又は MDS の好中球減少症患者 パート 2： 上記に加え、 同種 HSCT 患者	POS 新錠剤を8日間以上最長28日間経口投与 ・パート 1A［新錠剤 C］： 投与初日は200 mg BID、 2日目以降は200 mg QD ・パート 1B［新錠剤 C］、 パート 2［新錠剤 D（緑）］ 投与初日は300 mg BID、 2日目以降は300 mg QD	主要評価項目：設定せず 重要な副次評価項目：設定せず その他の副次評価項目： 1) POS 新錠剤投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の治療失敗率（IFI†の発症） 2) 治験薬投与65日後の生存率	All Treated Subjects 200 mg コホート：20例 ・パート 1A：　20例 300 mg コホート：210例 ・パート 1B：　34例 ・パート 2　：176例
評価資料 P05520 [資料 5.3.3.2.3: P05520] [2.7.6.2.23 項]	海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相、非盲検、多施設共同試験 （コホート0） ・対象患者における POS 静注用溶液を中心静脈から単回投与した際の安全性及び忍容性を評価。 ・対象患者における POS 静注用溶液の薬物動態を評価。 （コホート1、2、3） ・対象患者における POS 静注用溶液の薬物動態プロファイルを検討し、用量を選択。 ・対象患者における POS 静注用溶液の安全性及び忍容性を評価。 ・対象患者における POS 静注用溶液の薬物動態を、経口製剤の曝露及び過去の試験結果と比較。 （コホート0、1、2、3） ・定常状態で POS 静注用溶液から経口懸濁液へ切替えた際の曝露量を評価。	18歳以上、34 kg 超の患者 コホート0、1、2： AML 又は MDS の好中球減少症患者 コホート3： 上記に加え、 同種 HSCT 患者	POS 静注用溶液（市販予定製剤）は中心静脈内投与、経口懸濁液は経口投与 ・コホート0： 静注用溶液200 mg 又はプラセボを単回投与後、 経口懸濁液400 mg BID で12回投与。 ・コホート1： 静注用溶液200 mg を投与初日に BID、2～14日目は QD、15～28日目は経口懸濁液400 mg を BID。 ・コホート2： 静注用溶液300 mg を投与初日に BID、2～14日目は QD、15～28日目は経口懸濁液400 mg を BID。 ・コホート3： 静注用溶液300 mg を投与初日に BID、その後4日間以上は QD、経口投与が可能時点から28日目まで、経口懸濁液を400 mg BID 又は200 mg TID で経口投与	主要評価項目：設定せず 重要な副次評価項目：設定せず その他の副次評価項目： 1) 治験薬の投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の治療失敗率［IFI†の発症、死亡、投与中止又は POS 以外の真菌症に対する全身性抗真菌薬を5日間以上使用］ 2) 治験薬投与65日後の生存率（コホート3のみ）	All Treated Subjects 200 mg コホート ・コホート0： POS 群　10例 プラセボ群11例 ・コホート1：21例 300 mg コホート ・コホート2：24例 ・コホート3：213例

† P01899試験及び C/I98-316試験では DRC 判定による確定診断例／臨床診断例、P05615試験の POS 新錠剤200 mg コホート及び P05520試験では治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例、P05615試験の POS 新錠剤300 mg コホートでは治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例

AML：急性骨髄性白血病、BID：1日2回、DRC：データレビュー委員会、FLCZ：フルコナゾール、GVHD：移植片対宿主病、IFI：侵襲性真菌症、ITCZ：イトラコナゾール、MDS：骨髄異形成症候群、POS：ポサコナゾール、QD：1日1回、TID：1日3回

C Confidential

表 2.7.3-2　　ポサコナゾールの有効性を評価した臨床試験一覧（真菌症の治療）

資料の取扱い 試験番号		試験デザイン	診断／選択基準	被験薬、用法・用量／投与期間	有効性評価項目	被験者数
評価資料 P00041 [資料 5.3.5.2.1: P00041] [2.7.6.4.1 項]	評価資料 P02952 [資料 5.3.5.1.3: P02952] [2.7.6.3.3 項]	海外第Ⅲ相、非盲検、非対照、多施設共同試験	以下のいずれかに該当する13歳以上の IFI（確定診断例／臨床診断例）患者 ・標準的抗真菌治療が無効又は他に有効な治療法がない ・標準的抗真菌治療と因果関係のある重度又は生命を脅かす毒性の既往を有する若しくは標準的抗真菌治療の継続が不可能な臓器不全（腎機能障害等）を併発している	POS（経口懸濁液）を28日間以上かつ IFI の症状の回復後7日間以上（最長365日）経口投与 ・ 入院被験者 入院中は200 mg QID、退院後は400 mg BID ・ 外来被験者 400 mg BID	P02952では、P00041試験（POS 群）と P02387試験（外部対照群）の有効性データを盲検下で DRC が比較 <u>1) 主要評価項目</u> ・ 治療終了時（End of Treatment）†の IFI に対する総合効果の有効率（DRC 判定） <u>2) 副次評価項目</u> ・ 治験薬投与開始（外部対照群は救済治療としての標準的抗真菌治療開始日）からの372日間の IFI 患者全体及び *Aspergillus* 属による IFI 患者の生存期間 ・ 主要原因真菌別の治療終了時（End of Treatment）†の IFI に対する総合効果の有効率（DRC 判定） 以下の項目も評価した。 (1) 治験薬投与（外部対照群では救済治療としての標準的抗真菌治療開始日）から1、3及び6ヵ月後の IFI に対する総合効果の有効率 (2)被験者背景因子別の治療終了時（End of Treatment）†の IFI に対する総合効果の有効率 ・ 治療終了時（End of Treatment）†の IFI に対する臨床効果の有効率（治験担当医師判定） ・ 治療終了時（End of Treatment）†の IFI に対する真菌学的効果の有効率（治験担当医師判定）（P00041試験のみ） † POS 群では、治験薬最終投与日（治験薬投与を14日間以上中断した場合は、その中断前の最終投与日）から7日後（治験薬投与開始から372日以内）とし、外部対照群では、DRC によりベースライン以前の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日（救済治療としての標準的抗真菌治療開始日）から372日間以内で、救済治療を最終的に終了した日（救済治療を14日間以上中断した場合は、その中断前の最終投与日）とした。	MITT：238例
評価資料 P02387 [資料 5.3.5.2.2: P02387] [2.7.6.4.2 項]		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	P00041試験の基準に加え、以下の基準に合致した被験者 ・ P00041試験の実施医療機関又はそれ以外の医療機関で1996年4月30日～2001年4月30日までの間に IFI の治療を受けた患者 ・ 治験実施計画書で規定した総合効果を判定するための十分なベースライン後の情報がある患者	治験薬投与はなし（P00041試験とほぼ同時期、同一の医療機関における標準的抗真菌治療の有効性に関するデータをレトロスペクティブに調査）		MITT：218例

C Confidential

<table>
<tr><th>資料の取扱い
試験番号</th><th>試験デザイン</th><th>診断／選択基準</th><th>被験薬、
用法・用量／投与期間</th><th>有効性評価項目</th><th>被験者数</th></tr>
<tr>
<td>参考資料
P01893
[資料
5.3.5.1.4:
P01893]
[2.7.6.3.4 項]</td>
<td>海外第Ⅱ相、非盲検、無作為化、多施設共同、用量比較試験</td>
<td>以下のいずれかの基準を満たす18歳以上の患者
・標準的抗真菌治療が無効の IFI 患者（確定診断例、臨床診断例及び疑い例）
・抗真菌薬の経験的治療を必要とする発熱性好中球減少症患者</td>
<td>疾患により、POS 経口懸濁液を以下の期間、経口投与
<table>
<tr><th></th><th colspan="2">PK 評価期間</th><th>PK 評価期間後†</th></tr>
<tr><th></th><th>負荷用量 (mg) 2日間</th><th>維持用量 (mg) 8日間</th><th></th></tr>
<tr><td>400 mg BID 群</td><td>200 QID</td><td>400 BID</td><td>400 BID</td></tr>
<tr><td>600 mg BID 群</td><td>400 QID</td><td>600 BID</td><td>600 BID</td></tr>
<tr><td>800 mg QD 群</td><td>800 BID</td><td>800 QD</td><td>800 QD</td></tr>
</table>
†難治性 IFI 患者：
最長6ヵ月間、
発熱性好中球減少症患者：
最長42日間</td>
<td><u>主要評価項目：</u>設定せず（主要評価項目は PK）
<u>副次評価項目</u>
難治性 IFI 患者：
治療期終了時の臨床効果の有効率（治験担当医師判定）
発熱性好中球減少症患者：
治療期終了時及び治験薬最終投与7日後の臨床効果の有効率（治験担当医師判定）</td>
<td>Efficacy Evaluable Subjects：74例
400 mg BID 群：28例
600 mg BID 群：24例
800 mg QD 群：22例</td>
</tr>
<tr>
<td>参考資料
C/I97-280
[資料
5.3.5.2.3:
CI97_280]
[2.7.6.4.3 項]</td>
<td>海外第Ⅱ相、非盲検、非対照、多施設共同試験</td>
<td>18歳以上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</td>
<td>POS 旧カプセル400 mg QD 経口投与</td>
<td><u>主要評価項目</u>
・ 治験薬投与6ヵ月後の臨床効果の有効率
<u>副次評価項目</u>
・ 治験薬投与4ヵ月後の臨床効果の有効率
・ 再燃率及び再燃までの期間</td>
<td>Protocol Evaluable Subjects：15例</td>
</tr>
<tr>
<td>参考資料
P02095
[資料
5.3.5.2.4:
P02095]
[2.7.6.4.4 項]</td>
<td>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</td>
<td>臨床的に適切な治療がすべて無効であった IFI 患者又は POS を用いた維持療法の継続若しくは二次予防が必要な IFI 患者
・ 18歳以上の成人及び2歳以上の小児</td>
<td>POS経口懸濁液を経口／経腸投与
重篤疾患患者：
200 mg QID、状態安定後は 400 mg BID に変更可。
状態安定した外来患者：
400 mg BID 経口投与</td>
<td>一部の実施医療機関で、ムーコル症に対する有効性評価のための補助試験を実施：
治験薬投与4週後の無増悪（治験担当医師判定）</td>
<td>All Treated Subjects
989例のうち、ムーコル症の救済治療に対する有効性評価例は6例</td>
</tr>
</table>

C Confidential

資料の取扱い 試験番号	試験デザイン	診断／選択基準	被験薬、 用法・用量／投与期間	有効性評価項目	被験者数
評価資料 P101 [資料 5.3.5.1.5: P101] [2.7.6.3.5 項]	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	深在性真菌症の日本人患者 コホート1： 18歳以上 コホート2： 18歳以上、45 kg 以上	・POS 群［新錠剤 D（黄、市販予定製剤）又は静注用溶液（市販予定製剤）］： 投与初日に POS 300 mg BID、その後300 mg QD。静注用溶液は中心静脈内投与、新錠剤は経口投与 ・VRCZ 群（経口剤又は静注製剤）： 静注製剤† 投与初日に6 mg/kg BID、その後は4 mg/kg BID を静脈内投与。 経口剤‡ 投与初日に300 mg BID、その後200 mg BID 経口投与。 VRCZ のトラフ血漿中濃度に基づき、適宜、用量調整を行う。 最大84日間（投与9日目以降、患者状態に応じて製剤の切替え可能）	主要評価項目 ・ 総合効果の有効率（CAC 判定） 侵襲性アスペルギルス症（Day 42） 慢性肺アスペルギルス症（Day 84） 副次評価項目 ・ 総合効果の有効率（CAC 判定） 侵襲性アスペルギルス症（Day 84） 慢性肺アスペルギルス症（Day 42） ムーコル症（Day 84）	FAS コホート1：22例 ・POS 群：15例 ・VRCZ 群：7例 全例慢性肺アスペルギルス症(CAC 判定) コホート2：94例 アスペルギルス症全体(CAC 判定) ・POS 群：57例 ・VRCZ 群：27例 侵襲性アスペルギルス症(CAC 判定) ・POS 群：9例 ・VRCZ 群：4例 慢性肺アスペルギルス症(CAC 判定) ・POS 群：48例 ・VRCZ 群：23例 ムーコル症(CAC 判定) ・POS 群：3例 対象疾患外(CAC 判定) ・POS 群：2例 ・VRCZ 群：4例

BID：1日2回、CAC：臨床判定委員会、DRC：データレビュー委員会、FAS：Full Analysis Set、IFI：侵襲性真菌症、MITT：Modified Intent-to-Treat Subset、PK：薬物動態、POS：ポサコナゾール、QD：1日1回、QID：1日4回、VRCZ：ボリコナゾール

† VRCZ 群コホート1のみ：軽度又は中等度の肝機能低下患者（Child-Pugh 分類のクラス A 又は B の肝硬変に相当する被験者）では、投与初日に6 mg/kg BID、その後は2 mg/kg BID を静脈内投与

‡ VRCZ 群コホート1のみ：体重40 kg 以上で軽度又は中等度の肝機能低下患者では、投与初日に300 mg 1日2回、2～84日目は100 mg 1日2回投与
体重40 kg 未満の肝機能正常患者では、投与初日に150 mg 1日2回、2～84日目は100 mg 1日2回投与
体重40 kg 未満で軽度又は中等度の肝機能低下患者では、投与初日に150 mg 1日2回、2～84日目は50 mg 1日2回投与

C Confidential

2.7.3.1.3　　試験デザイン

有効性評価に用いた臨床試験計画の概略を以下に示す。各試験の試験計画の詳細は[2.7.6.2 項] [2.7.6.3 項] [2.7.6.4 項]及び治験総括報告書（CSR）に示す。

2.7.3.1.3.1　　深在性真菌症の予防

2.7.3.1.3.1.1　　経口懸濁液

####### 2.7.3.1.3.1.1.1　　侵襲性真菌症ハイリスク患者（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）［評価資料］

P01899試験は、AML 又は MDS に対する寛解導入化学療法により持続性の好中球減少症を有するハイリスク患者を対象に、ポサコナゾール経口懸濁液（200 mg 1日3回投与）の侵襲性真菌症に対する予防効果並びに予防投与した際の安全性及び忍容性を標準的アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール経口懸濁液400 mg を1日1回投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を1日2回投与）と比較することを目的とした海外第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る。ハイリスク患者におけるポサコナゾールの薬物動態（PK）も評価した。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、European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group（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）について盲検下で評価した。

有効性解析対象集団は、無作為割付けされたすべての被験者（All Randomized Subjects）とした。

主要有効性評価項目は、All Randomized Subjects における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）の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率である。侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率を算出し、ポサコナゾール群のフルコナゾール／イトラコナゾール群に対する非劣性を検証した。非劣性が示された場合には、ポサコナゾール群のフルコナゾール／イトラコナゾール群に対する優越性を検証した。非劣性の判定基準は、侵襲性真菌症の発症率の群間差の95.13%信頼区間の上限が4%未満とし、優越性の判定基準は、95.13%信頼区間の上限が0%未満とした。

####### 2.7.3.1.3.1.1.2　　侵襲性真菌症ハイリスク患者（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）［評価資料］

C/I98-316試験は、同種 HSCT 後の GVHD を有するハイリスク患者を対象に、ポサコナゾール経口懸濁液（200 mg 1日3回投与）の侵襲性真菌症に対する予防効果並びに予防投与した際の安全性及び忍容性をフルコナゾールカプセル（400 mg 1日1回投与）と比較することを目的とした海外第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る。外部専門家からなる 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

C Confidential

ルコナゾール耐性菌か否かの判定を含む）について盲検下で評価した。

有効性解析対象集団は、無作為割付けされたすべての被験者（All Randomized Subjects）又は無作為割付けされ、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）とした。

主要有効性評価項目は、All Randomized Subjects における無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率である。侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率を算出し、急性及び慢性GVHD を層別因子としてMantel-Haenszel の方法で調整したオッズ比の信頼区間に基づき、ポサコナゾール群のフルコナゾール群に対する非劣性を検証した。非劣性が示された場合には、ポサコナゾール群のフルコナゾール群に対する優越性を検証した。非劣性の判定基準は、侵襲性真菌症の発症率のオッズ比の95.01%信頼区間の上限が事前に規定した最大値未満（侵襲性真菌症の発症率の差が15%未満に相当）とし、優越性の判定基準は、95.01%信頼区間の上限が1未満とした。

2.7.3.1.3.1.2　新錠剤

2.7.3.1.3.1.2.1　侵襲性真菌症ハイリスク患者（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）［評価資料］

P05615試験は、侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象に、ポサコナゾール新錠剤を予防投与した際の PK 及び安全性を評価する海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相、2パート、非盲検、非対照、多施設共同試験であり、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つで構成された。

パート1A 及び1B では、AML 又は MDS に対して化学療法を受けている好中球減少症患者（P01899試験と同様の集団）を組み入れ、ポサコナゾール新錠剤の PK 及び安全性を小規模なコホートで評価した。第Ⅲ相パート（パート2）では、パート1A 及び1B で対象とした好中球減少症患者に加え、同種 HSCT 患者（C/I98-316試験と同様の集団）を組み入れ、ポサコナゾール新錠剤の PK 及び安全性を評価した。パート1A では、ポサコナゾール新錠剤200 mg を治験薬投与1日目は1日2回、2日目以降は1日1回経口投与し、パート1B では、ポサコナゾール新錠剤300 mg を治験薬投与1日目は1日2回、2日目以降は1日1回経口投与した。パート2では、治験依頼者及びデータモニタリング委員会がパート1A 又は1B で達成した曝露量及び安全性に基づき、事前に規定した目標曝露量［90%以上の被験者で、定常状態におけるポサコナゾールの平均血漿中濃度（C_{avg}）が500 ng/mL 以上］を達成した用法・用量（パート1B の用法・用量：300 mg を投与1日目は1日2回、2日目以降は1日1回経口投与）を用いることを決定した。試験に組み入れた各被験者は、同意取得時から最終観察日までの約80日間、治験に参加した。7日間のスクリーニング期の後、各被験者に最長28日間投与することとした。

P05615試験では、有効性の評価は主目的ではなく、その他の副次評価項目として治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の治療失敗率［侵襲性真菌症（治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例）†の発症］、治験薬投与65日後の生存率を評価したが、盲検下での

C Confidential

中央判定委員会での診断確認及び有効性判定は行わなかったため、本申請資料での有効性評価は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）を対象に治験担当医師の評価に基づき記述的に行うこととした。

†300 mg コホート（パート1B とパート2を併合）では、疑い例も含めた侵襲性真菌症の発症を評価 [2.7.3.2.1.3 項]

2.7.3.1.3.1.3　静注用溶液

2.7.3.1.3.1.3.1　侵襲性真菌症ハイリスク患者（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）［評価資料］

P05520試験は、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及び経口懸濁液を予防投与した際の PK 及び安全性を評価する後期第Ⅰ相／第Ⅲ相、非盲検、多施設共同試験であり、後期第Ⅰ相となる3つのコホート（コホート0～2）及び第Ⅲ相となるコホート3のコホートで構成された。

コホート0～2では、AML 又は MDS に対して化学療法を受けている好中球減少症患者（P01899試験と同様の集団）を組み入れ、ポサコナゾール静注用溶液投与後に経口懸濁液に切り替える投与レジメンで PK 及び安全性を小規模なコホートで評価した。第Ⅲ相パート（コホート3）では、コホート0～2で対象とした好中球減少症患者に加え、同種 HSCT 患者（C/I98-316試験と同様の集団）を組み入れ、ポサコナゾール静注用溶液の PK 及び安全性を評価した。なお、ポサコナゾール静注用溶液を用いた健康被験者対象の複数の第Ⅰ相試験において、ポサコナゾール静注用溶液を末梢静脈内投与した際に投与部位の紅斑、圧痛、硬結及び腫脹が発現し、局所忍容性が不良であることが確認されたため[2.7.4.2.2.6.13 項]、最初のコホート（コホート0）では、プラセボ対照群を設定し、ポサコナゾール静注用溶液200 mg を中心静脈から単回投与した際の忍容性を評価した。コホート1及び2では、ポサコナゾール静注用溶液の用量を漸増した（それぞれ、200 mg 及び300 mg を治験薬投与1日目は1日2回、2日目以降は1日1回投与）。治験依頼者及びデータモニタリング委員会がコホート1及び2で達成した曝露量及び安全性に基づき、事前に規定した目標曝露量を達成した用法・用量（コホート2の用法・用量：300 mg を治験薬投与1日目は1日2回、2日目以降は1日1回投与）をコホート3で用いることを決定した。試験に組み入れた各被験者は、同意取得時から最終観察日までの約80日間、治験に参加した。7日間のスクリーニング期の後、各被験者に最長28日間投与（ポサコナゾール経口懸濁液の投与期間を含む）することとした[表 2.7.3-20]。P05520試験では、有効性の評価は主目的ではなく、その他の副次評価項目として治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の治療失敗率［侵襲性真菌症（治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例）の発症、死亡、投与中止又はポサコナゾール以外の真菌症に対する全身性抗真菌薬を5日間以上使用］、治験薬投与65日後の生存率を評価したが、盲検下での中央判定委員会での診断確認及び有効性判定は行わなかったため、本申請資料での有効性評価は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）を対象に治験担当医師の評価に基づき記述的に行うこととした。

C Confidential

2.7.3.1.3.2　　真菌症の治療

2.7.3.1.3.2.1　　経口懸濁液

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 DRC が P00041試験と P02387試験の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。

2.7.3.1.3.2.1.1　　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安全性及び有効性を評価する海外第Ⅲ相、非盲検試験（P00041試験）［評価資料］

P00041試験は、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の侵襲性真菌症、あるいは有効な治療法が存在しない侵襲性真菌症患者、抗真菌治療施行中の重篤、重度又は生命を脅かす毒性の既往歴を有する患者、あるいは既存の臓器障害のために標準的抗真菌治療を受けられない患者を対象とした、ポサコナゾール経口懸濁液の安全性、忍容性及び有効性を評価することを目的とした、海外第Ⅲ相、非盲検、非対照試験である。ポサコナゾール経口懸濁液は、入院中は200 mg を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、いずれも食事又は栄養補助剤とともに経口投与した。その投与期間は最長12ヵ月とした。

真菌症の診断及び治療の専門家15名並びに放射線専門家2名からなる DRC が、盲検下で、P00041試験及び外部対照試験（P02387試験）の被験者の適格性［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）、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容等］を評価し、その後、治療終了時（End of Treatment）までのデータを評価し、各侵襲性真菌症の治療に対するポサコナゾールの総合効果を判定した[表 2.7.3-3]。

主要有効性解析は、Modified Intent-to-Treat Subset（MITT）において、主要原因真菌が *Aspergillus* 属の患者における治療終了時（End of Treatment）の総合効果に対して行った。MITT は、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患者（DRC 判定による）である。

Confidential

表 2.7.3-3　　総合効果の判定基準［P02952 試験（P00041 試験、P02387 試験）］

判定基準	定義	有効／無効の区分
完全奏効	ベースライン時†に存在した、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のすべての消失	有効例
一部奏効	ベースライン時†に存在した、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の臨床的意味のある改善	
不変	ベースライン時†に存在した、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改善なし	無効例
悪化	代替の抗真菌治療又は死亡に至った臨床、画像又は真菌学的検査の異常所見の悪化	
判定不能	何らかの理由（転帰判定に必要な診療録が不十分等）により総合効果を判定できず	
†P02387試験では、救済療法としての標準的抗真菌治療開始時点		

2.7.3.1.3.2.1.2　侵襲性真菌症患者を対象とした標準的抗真菌薬治療の有効性を調査する海外レトロスペクティブ試験（P02387試験）［評価資料］

P02387試験は、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としたレトロスペクティブなカルテレビュー試験であり、その目的は、P00041試験におけるポサコナゾールの有効性を評価するための対照を得ることであった。この外部対照試験では、組入れ基準を P00041試験と可能な限り合わせ、P02387試験の症例の多くを P00041試験とほぼ同時期に P00041試験の主な患者組入れ医療機関において救済治療としての標準的抗真菌治療を受けた症例とした。

2.7.3.1.3.2.1.3　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］

P02952試験では、DRC 判定による被験者の適格性データ及び有効性データの解析結果を示し、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容である侵襲性真菌症の確定診断例又は臨床診断例の治療における、ポサコナゾール経口懸濁液 800 mg/日の分割投与（P00041試験）の有効性と、外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験）の有効性を比較した。

有効性解析対象集団は、治験薬（外部対照群は、救済治療としての標準的抗真菌治療）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、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、並びに、ITT のうち、DRC が侵襲性真菌症（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した被験者（MITT）とした。主要な有効性解析は、MITT を対象に実施した。

主要有効性評価項目は、MITT の治療終了時（End of Treatment）の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）とした。主要解析の対象は、原因真菌の多くを占める *Aspergillus* 属とし、また、侵襲性真菌症の原因真菌を主要8種に分類し、DRC が判定した原因真菌別の総合効果の有効率を算出した。

ポサコナゾール群及び外部対照群の治療終了時（End of Treatment）の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率は、感染部位、組入れ理由（標準的抗真菌治療が無効又は不

C Confidential

耐容)、好中球減少症［好中球絶対数（ANC）<500/mm^3］の有無、ベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与期間、年齢、地域（米国／米国以外）並びに、ベースライン時に投与群間で不均衡が認められた背景因子を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて、オッズ比を算出した。両側検定（α=0.05）を用いて有意性を判定した。

Aspergillus 属以外の原因真菌による侵襲性真菌症は、該当する被験者数が少ないため、MITT に加えて、ITT のうち、DRC により侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）と判定された被験者における総合効果の有効率も算出した。

2.7.3.1.3.2.1.4　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）［参考資料］

P01893試験は、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に、ポサコナゾール経口懸濁液の異なる投与スケジュールでの PK、安全性、忍容性及び有効性を評価すること、並びに最高の薬物曝露量が得られる投与スケジュールを確認することを目的とした海外第Ⅱ相、非盲検、無作為化、用量比較試験である。

被験者は、2つの予後因子［粘膜炎の重症度（Grade 0～2／Grade 3～4）及び基礎疾患（難治性侵襲性真菌症／発熱性好中球減少症)］で層別して、以下の3種類のポサコナゾール投与レジメン（400 mg BID 群、600 mg BID 群、800 mg QD 群）に1:1:1の比で割り付けられた。

ポサコナゾール経口懸濁液	PK 評価期間		PK 評価期間後†
	負荷用量、2日間	維持用量、8日間	
400 mg BID 群	200 mg QID	400 mg BID	400 mg BID
600 mg BID 群	400 mg QID	600 mg BID	600 mg BID
800 mg QD 群	800 mg BID	800 mg QD	800 mg QD
† 難治性侵襲性真菌症患者：最長6ヵ月間、発熱性好中球減少症患者：最長42日間 BID：1日2回、QD：1日1回、QID：1日4回、PK：薬物動態			

有効性解析対象集団は、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（Efficacy Evaluable Subjects）とした（PK 評価の妥当性は問わなかった）。

難治性侵襲性真菌症患者では、毎月及び治療期終了時に治験担当医師判定による臨床効果（症状、徴候、並びに画像及び気管支鏡の異常所見に基づき、完全奏効、一部奏効、不変、悪化、判定不能の5段階で判定）を評価し、完全奏効又は一部奏効を有効、不変又は悪化を無効とした[表2.7.3-4]。また、治療期終了時の臨床効果の有効率を要約した。

発熱性好中球減少症患者では、治療期終了時及び治験薬最終投与7日後に治験担当医師判定による臨床効果（有効、無効）を評価した。

C Confidential

表 2.7.3-4　　臨床効果の判定基準（難治性侵襲性真菌症患者）（P01893 試験）

判定基準	定義	有効／無効の区分
完全奏効	ベースライン時に存在した、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のすべての消失	有効例
一部奏効	ベースライン時に存在した、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の臨床的意味のある改善	
不変	ベースライン時に存在した、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改善なし	無効例
悪化	代替の抗真菌治療又は死亡に至った臨床的異常又は画像の異常所見の悪化	
判定不能	何らかの理由（治療期終了時前又は投与終了後評価前に追加の抗真菌薬投与、追跡調査なし等）により総合効果を判定できず	

2.7.3.1.3.2.1.5　　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海外後期第Ⅲ相限定アクセス治療試験（P02095試験）［参考資料］

P02095試験は、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の治療として、ポサコナゾールの十分な知識と治療経験のある医師による海外後期第Ⅲ相、非盲検、非対照、多施設共同、治療使用（treatment-use）試験である。一部の実施医療機関においてのみ、ムーコル症の救済治療としてポサコナゾール経口懸濁液を投与した際の有効性を評価する補助試験（治験実施計画書改訂 S1）を実施し、ムーコル症患者における治験薬投与4週後の無増悪（治験担当医師判定）を評価した。ムーコル症患者における無増悪とは、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の被験者と定義した。

組入れ基準を満たし、治験依頼者のプロジェクト担当医師から承認が得られた被験者は、P02095試験に組み入れられ、同意取得後に治験薬の投与を開始した。重篤な疾患を有する被験者では、ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を1日4回食事又は栄養補助剤とともに経口／経腸投与し、状態の安定後は、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回経口／経腸投与するレジメンに変更できた。

2.7.3.1.3.2.2　　旧カプセル

2.7.3.1.3.2.2.1　　コクシジオイデス症患者を対象としたポサコナゾール旧カプセル治療の海外第Ⅱ相試験（C/I97-280試験）［参考資料］

C/I97-280試験は、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を対象に、ポサコナゾール旧カプセルを400 mg1日1回、6ヵ月間経口投与した際の安全性、忍容性及び有効性を評価する海外第Ⅱ相、非盲検、非対照、多施設共同試験である。

以下の疾患分類のいずれか1つ以上に該当し、治験担当医師により抗真菌治療が必要と判定されたコクシジオイデス症患者を対象とした。

(1)　グループⅠ－骨疾患

骨病変又は関節病変から *Coccidioidomycosis immitis* が分離された、若しくは組織標本

C Confidential

から内生胞子が充満した球状体が確認された患者

(2) グループⅡ－慢性活動性肺疾患

(3) グループⅢ－軟部組織疾患

皮膚、皮下又はその他の軟部組織病変から *C. immitis* が分離された、若しくは組織標本から内生胞子が充満した球状体が確認された患者

有効性解析対象集団は、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（Protocol Evaluable Subjects）とし、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）でも補足的に解析を実施した。

主要有効性評価項目は、治験薬投与6ヵ月後の臨床効果の有効率である。副次評価項目として、治験薬投与4ヵ月後の臨床効果の有効率、再燃率及び再燃までの期間を評価した。治験薬投与4ヵ月後及び6ヵ月後の臨床効果の有効率を算出し、解析対象集団別に要約した。

臨床効果は、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）について、ベースライン時と治験薬投与4ヵ月後及び6ヵ月後の評価を比較し、50%以上の減少がみられた場合を有効とした。また、治験薬投与6ヵ月後の臨床効果が有効と判定された被験者のうち、追跡調査期間中にコクシジオイデス症の標準化スコアの合計が4ポイント以上増加した被験者を再燃例とした。

2.7.3.1.3.2.3　新錠剤／静注用溶液

2.7.3.1.3.2.3.1　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）［評価資料］

P101試験は、医薬品[redacted]相談[redacted]における[redacted]に関する総合機構からの助言・見解を踏まえて計画した[2.5.1.4.2.1 項]。

P101試験は、深在性真菌症の日本人患者を対象にポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の安全性、有効性及び PK をボリコナゾールと比較して検討することを目的とした、国内第Ⅲ相、無作為化、非盲検、実薬対照（アスペルギルス症のみ）、多施設共同試験である。フサリウム症又はムーコル症と診断された被験者は、すべてポサコナゾール群に割り付け、アスペルギルス症（侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症）と診断された被験者は、以下の3つのカテゴリーで層別し、2：1の比でポサコナゾール群又はボリコナゾール群に割り付けることとした。

- 無作為化時の診断が確定診断例又は臨床診断例の侵襲性アスペルギルス症
- 無作為化時の診断が疑い例の侵襲性アスペルギルス症
- 無作為化時の診断が慢性肺アスペルギルス症

治験薬の用法・用量は以下のとおりとした。

Confidential

表 2.7.3-5　　治験薬の用法・用量（P101 試験）

薬剤名	用量	投与頻度	投与経路	投与期間
ポサコナゾール群（静注用溶液又は新錠剤のいずれかを選択する）				
静注用溶液	300 mg	1日1回（初日は1日2回）	中心静脈内	原則84日間
新錠剤	300 mg	1日1回（初日は1日2回）	経口	
ボリコナゾール群†（注射用ボリコナゾール又はボリコナゾール錠のいずれかを選択する）				
注射用ボリコナゾール	4 mg/kg‡（初日は6 mg/kg）	1日2回	静脈内	原則84日間
ボリコナゾール錠	200 mg（初日は300 mg）§	1日2回	経口	

投与期間中に製剤を切り替えた場合は、投与初日に設定された負荷用量は再度投与しない。製剤を切り替えた日から維持用量にて投与を継続すること。
† ボリコナゾールのトラフの血漿中濃度に基づき、用量調整を適宜行う。
‡ 軽度又は中等度の肝機能低下患者（Child-Pugh 分類のクラス A 又は B の肝硬変に相当する被験者）では2 mg/kg。
§ 体重40 kg 以上で軽度又は中等度の肝機能低下患者では、初日は300 mg 1日2回、2～84日目は100 mg 1日2回投与。体重40 kg 未満の肝機能正常患者では、初日は150 mg 1日2回、2～84日目は100 mg 1日2回投与。体重40 kg 未満で軽度又は中等度の肝機能低下患者では、初日は150 mg1日2回、2～84日目は50 mg 1日2回投与。

治験担当医師は、以下の基準[表 2.7.3-6] [表 2.7.3-7]及び[表 2.7.3-8]に従い、深在性真菌症被験者において臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果の判定を Day 42、最終投与日（延長投与期に移行する前）及び製剤切り替え時に行った。また、Day 42、最終投与日（延長投与期に移行する前）及び製剤切り替え時における各効果の判定後に総合効果判定を[表 2.7.3-9] [表 2.7.3-10] [表 2.7.3-11]又は[表 2.7.3-12]に従い、行った。

深在性真菌症の診断及び治療に関する外部専門家かつ臨床試験の経験が豊富な呼吸器専門医2名、血液専門医1名及び放射線専門医1名の4名から構成される臨床判定委員会（CAC）は、盲検下で、無作為割付けされたすべての症例について、治験担当医師が実施した深在性真菌症の診断［侵襲性アスペルギルス症（確定診断例、臨床診断例又は疑い例）、慢性肺アスペルギルス症（慢性進行性肺アスペルギルス症又は単純性肺アスペルギローマ）、ムーコル症、フサリウム症又はその他］、並びに有効性に関する項目［総合効果判定（臨床効果判定、画像診断効果、真菌学的効果及び総合効果）］を評価した。各疾患の総合効果の判定に用いる評価項目及び有効性の判定基準を[表 2.7.3-13]に示した。

Confidential

表 2.7.3-6　　臨床症状効果の効果判定基準（P101 試験）

効果判定	定　義
解消†	スクリーニング時の真菌症による症状・所見がすべて解消した
改善	スクリーニング時の真菌症による症状・所見が改善した‡
不変	スクリーニング時の真菌症による症状・所見に変化がない
悪化	スクリーニング時の真菌症による症状・所見が悪化した
評価不能	判定できない
バイタルサイン及び臨床検査値（CRP 等）の推移を参考にし、咳嗽、呼吸困難、喀痰、血痰、喀血、疼痛、発熱及び体重減少等の真菌症に関連する臨床症状に基づき効果判定を行う † 慢性肺アスペルギルス症では使用しない ‡ 慢性肺アスペルギルス症では、「スクリーニング時の真菌症による症状・所見が消失又は改善した」とする	

表 2.7.3-7　　画像診断効果の効果判定基準（P101 試験）

効果判定	定　義
解消†	スクリーニング時の真菌症による画像所見がすべて解消した
改善‡	スクリーニング時の真菌症による画像所見が改善した§
不変	スクリーニング時の真菌症による画像所見に変化がない
悪化	スクリーニング時の真菌症による画像所見が悪化又は新たな真菌感染巣が見つかった
評価不能	判定できない
起因真菌による画像所見について効果判定を行う。 † 慢性肺アスペルギルス症では使用しない ‡ 侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症及びムーコル症では、画像所見上の病変の長径が25%以上縮小した場合を改善とする。 慢性肺アスペルギルス症では、画像所見上の病変の大きさや質的変化などを総合的に検討し、改善か否かを判定する § 慢性肺アスペルギルス症では、「スクリーニング時の真菌症による画像所見が消失又は改善した」とする	

表 2.7.3-8　　真菌学的効果の効果判定基準（P101 試験）

効果判定	定　義
消失	スクリーニング時の培養・鏡検で検出された真菌が消失した（推定消失†を含む）
不変	スクリーニング時の培養・鏡検で検出された真菌が評価時にも検出された、又はスクリーニング時と評価時のいずれにおいても真菌が検出されない
悪化	スクリーニング時に培養・鏡検で真菌が検出されなかったが、評価時に真菌が検出された、又は新たな真菌感染巣が見つかった
評価不能	判定できない
† 感染巣の消失等により培養用検体の採取が困難であるが、臨床的に感染真菌が消失したと判断される場合	

Confidential

総合効果判定基準

表 2.7.3-9　　侵襲性アスペルギルス症の総合効果判定基準（P101 試験）

		臨床症状効果				
		解消	改善	不変	悪化	評価不能
画像診断効果	解消	完全奏効	一部奏効	一部奏効	悪化	判定不能
	改善	一部奏効	一部奏効	一部奏効	悪化	判定不能
	不変	一部奏効	一部奏効†／不変†	不変	悪化	判定不能
	悪化	悪化	悪化	悪化	悪化	悪化
	評価不能	判定不能	判定不能	判定不能	悪化	判定不能

†「真菌学的効果」に基づき以下のように判定する。
スクリーニング時に「真菌検出」、評価時に「真菌未検出」の場合、総合効果は「一部奏効」とする。
スクリーニング時に「真菌検出」、評価時に「真菌検出」の場合、総合効果は「不変」とする。
スクリーニング時に「真菌未検出」、評価時に「真菌未検出」の場合、総合効果は「不変」とする。
スクリーニング時に「真菌未検出」、評価時に「真菌検出」の場合、総合効果は「不変」とする。

表 2.7.3-10　　慢性肺アスペルギルス症の総合効果判定基準（P101 試験）

		臨床症状効果			
		改善	不変	悪化	評価不能
画像診断効果	改善	奏効	奏効	悪化	判定不能
	不変	奏効	不変	悪化	判定不能
	悪化	悪化	悪化	悪化	悪化
	評価不能	判定不能	判定不能	悪化	判定不能

慢性肺アスペルギルス症では画像所見が消失することがまれであるため、総合評価に完全奏効・一部奏効を定義せず、奏効のみを定義した。

表 2.7.3-11　　ムーコル症及びフサリウム症の総合効果判定基準（画像所見ありの場合）（P101 試験）

		臨床症状効果				
		解消	改善	不変	悪化	評価不能
画像診断効果	解消	完全奏効	一部奏効	一部奏効	悪化	判定不能
	改善	一部奏効	一部奏効	一部奏効	悪化	判定不能
	不変	一部奏効	一部奏効†／不変†	不変	悪化	判定不能
	悪化	悪化	悪化	悪化	悪化	悪化
	評価不能	判定不能	判定不能	判定不能	悪化	判定不能

†「真菌学的効果」に基づき以下のように判定する。
スクリーニング時に「真菌検出」、評価時に「真菌未検出」の場合、総合効果は「一部奏効」とする。
スクリーニング時に「真菌検出」、評価時に「真菌検出」の場合、総合効果は「不変」とする。
スクリーニング時に「真菌未検出」、評価時に「真菌未検出」の場合、総合効果は「不変」とする。
スクリーニング時に「真菌未検出」、評価時に「真菌検出」の場合、総合効果は「不変」とする。

表 2.7.3-12　　ムーコル症及びフサリウム症の総合効果判定基準（画像所見なしの場合）（P101 試験）

		臨床症状効果				
		解消	改善	不変	悪化	評価不能
真菌学的効果	消失	完全奏効	一部奏効	不変	悪化	判定不能
	不変	一部奏効	不変	不変	悪化	判定不能
	悪化	悪化	悪化	悪化	悪化	悪化
	評価不能	判定不能	判定不能	判定不能	悪化	判定不能

C Confidential

表 2.7.3-13　各疾患における総合効果判定のための評価項目及び有効性の判定基準（P101 試験）

疾患	総合効果判定のための評価項目	有効性の判定基準	
		有効	無効
侵襲性アスペルギルス症†	臨床症状効果 画像診断効果 真菌学的効果	完全奏効、一部奏効	不変、悪化、判定不能
慢性肺アスペルギルス症 （慢性進行性肺アスペルギルス症及び単純性肺アスペルギローマ）	臨床症状効果 画像診断効果	奏効	不変、悪化、判定不能
フサリウム症及びムーコル症	臨床症状効果 画像診断効果‡ 真菌学的効果	完全奏効、一部奏効	不変、悪化、判定不能

†疑い例として登録された被験者は、無作為化後7日以内に確定診断例又は臨床診断例と判定された被験者のみを有効性解析対象とする。
‡画像所見なしの場合は、[表 2.7.3-12]の評価基準に則り、総合効果を判定する。

有効性解析対象集団は、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 P101試験の対象疾患（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［Full Analysis Set（FAS）］とした（侵襲性アスペルギルス症の疑い例として登録された被験者は、無作為化後7日以内に確定診断例又は臨床診断例と判定された被験者のみ有効性解析対象とした）。主要な有効性解析は、FAS を対象に実施した。主要な有効性評価項目の結果に大きな影響を与えうる重大な治験実施計画書逸脱例を FAS から除外し、治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per-Protocol: PP）と定義した。PP の解析は補助的解析とし、投与後の総合効果が欠測の被験者及び判定不能の被験者は除外して解析した。

有効性の主要評価項目は、臨床判定委員会が判定した総合効果であり、侵襲性アスペルギルス症の Day 42の総合効果及び慢性肺アスペルギルス症の Day 84の総合効果の有効率及び両側95%信頼区間を投与群ごとに算出した。各投与群における経口投与、（中心）静脈内投与及び（中心）静脈内から経口への切り替えは、臨床現場での投与方法を反映しており、いずれの投与法でも各治験薬の目標血漿中濃度に達することから、併合して解析した。信頼区間は、Clopper-Pearson 法による正確な95%信頼区間を算出した。

C Confidential

表 2.7.3-14　　重要な有効性評価項目に関する解析方針の要約（P101 試験）

評価項目／変数（項目、時点）	主要(P)又は補足(S)解析	統計手法	解析対象集団	欠測値の取扱い
主要				
侵襲性アスペルギルス症の Day 42の総合効果 及び 慢性肺アスペルギルス症の Day 84の総合効果	P	Clopper-Pearson 法による正確な95%信頼区間	FAS	CF†
	S	有効率のみ算出	PP	CF†
	S	有効率のみ算出	ITT	CF†
	S	治験担当医師判定による有効率	FAS	CF†
副次				
侵襲性アスペルギルス症の Day 84の総合効果、 慢性肺アスペルギルス症の Day 42の総合効果	P	有効率のみ算出	FAS	CF†
アスペルギルス症全体（侵襲性アスペルギルス症及び慢性肺アスペルギルス症）の最終投与時の総合効果	P	有効率のみ算出	FAS	CF†
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 Day 42及び Day 84の 臨床症状効果、画像診断効果及び真菌学的効果	P	有効率のみ算出	FAS	CF†
†CF: carried-forward				

フサリウム症及びムーコル症は、登録被験者数が少ないと見込まれることから、ポサコナゾール群の総合効果を一覧として示すこととした。

<u>コホート2の設定</u>

P101試験開始後、22例（ポサコナゾール群15例、ボリコナゾール群7例、いずれも慢性肺アスペルギルス症患者）を組み入れた段階で、ポサコナゾール群における早期中止率が高い傾向が認められたため、申請者の判断で組入れを中断した（最終的な中止率はポサコナゾール群11/15例、ボリコナゾール群1/7例）。予備的解析の結果、特に早期中止例においてポサコナゾールの高い血漿中薬物濃度が認められ、早期中止と高曝露の関連性が疑われた。また、これらの日本人患者におけるポサコナゾール血漿中薬物濃度が、ポサコナゾール新錠剤又は静注用溶液を用いて実施された主要な海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験及び P05615試験）における非日本人患者と比較して高いことが確認された。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。[redacted]についての機構相談[redacted]における助言を踏まえ[2.5.1.4.2.1 項]、極端な高曝露や早期中止を防ぐため、組入れ対象被験者を45 kg 以上のみとし、新たに、当初の計画通りに90例（ポサコナゾール群60例、ボリコナゾール群30例）を組み入れるコホート2として P101試験を再開することとした。なお、P101試験のすべての目的の評価はコホート2のみで行い、既に組み入れられた22例はコホート1とし、安全性及び PK について要約することとした。

C Confidential

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

ポサコナゾールの有効性評価に用いた臨床試験の一覧を深在性真菌症の予防については[表 2.7.3-1]に、真菌症の治療については[表 2.7.3-2]に示す。

2.7.3.2.1　深在性真菌症の予防

侵襲性真菌症のハイリスク集団における侵襲性真菌症発症率の低下に関す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つの大規模、多施設共同、無作為化、実薬対照試験を実施した。その結果、寛解導入化学療法に起因する持続性好中球減少症を伴うAML/MDS 患者（P01899試験）及び GVHD のために高用量の免疫抑制療法を受けている HSCT 患者（C/I98-316試験）において、ポサコナゾール経口懸濁液の侵襲性真菌症に対する予防効果が確認された。その後、P01899試験及び C/I98-316試験と同様の集団を対象に実施したポサコナゾール新錠剤（P05615試験）及びポサコナゾール静注用溶液（P05520試験）を用いた海外後期第 I 相／第Ⅲ相試験においても、経口懸濁液を用いた予防投与試験の結果を支持するエビデンスが得られた。

2.7.3.2.1.1　侵襲性真菌症ハイリスク患者（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）［評価資料］[2.7.6.3.1 項]

寛解導入化学療法に起因する持続性好中球減少症を伴う AML/MDS 患者を対象とした P01899試験における無作為割付けされたすべての被験者（All Randomized Subjects）は602例（ポサコナゾール群304例、フルコナゾール／イトラコナゾール群298例）であった。このうち、治験薬（経口剤）を1回以上投与された被験者はポサコナゾール群297例、フルコナゾール／イトラコナゾール群292例であり、治験薬曝露期間の中央値は、ポサコナゾール群25日（範囲：1～151日）、フルコナゾール／イトラコナゾール群21日（範囲：1～112日）であり、両投与群で同様であった。

治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）の完了例は、ポサコナゾール群52%（159/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群42%（125/298例）であった。有害事象及び同意撤回等の主な中止理由の割合は投与群間で類似していたが、治療失敗による中止の割合はフルコナゾール／イトラコナゾール群で高かった［ポサコナゾール群26%（80/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群39%（117/298例）］[表 2.7.3-15]。

C Confidential

表 2.7.3-15　被験者の内訳：
無作為割付けから治験薬最終投与 7 日後まで（Treatment Phase）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

Disposition	Number (%) of Subjects	
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)
Completed the Treatment Phase	159 (52)	125 (42)
Discontinued the Treatment Phase	145 (48)	173 (58)
Treatment failure†	80 (26)	117 (39)
Adverse event	40 (13)	37 (12)
Subject did not wish to continue, reasons unrelated	14 (5)	12 (4)
Noncompliance with protocol	6 (2)	4 (1)
Did not meet protocol eligibility	3 (1)	3 (1)
Lost to follow-up	1 (<1)	0
Administrative	1 (<1)	0

POS：ポサコナゾール、FLCZ/ITCZ：フルコナゾール／イトラコナゾール
† 治療失敗=効果不十分により早期中止した被験者
注：副作用による中止は、治療失敗又は有害事象のいずれかに含まれる。
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

主要有効性解析の結果、All Randomized Subjects の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）の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、ポサコナゾール群で2%（7/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群で8%（25/298例）であり、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（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確認された[2.7.6.3.1.3.1.1 項]。

表 2.7.3-16　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：
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）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

	Number (%) of Subjects				
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	Difference	95.13% Confidence Interval for the Difference	P-Value
IFI	7 (2)	25 (8)	-6.09%	-9.68% to -2.50%	0.0009

POS：ポサコナゾール、FLCZ/ITCZ：フルコナゾール／イトラコナゾール、IFI：侵襲性真菌症
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

また、無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）の侵襲性真菌症の発症率は、ポサコナゾール群で5%（14/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群で11%（33/298例）であり、フルコ

C Confidential

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[2.7.6.3.1.3.2.3 項]。

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）に侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）を発症した32例のうち、フルコナゾール／イトラコナゾール耐性菌による侵襲性真菌症発症例は26例であった。当該期間におけるフルコナゾール／イトラコナゾール耐性菌による侵襲性真菌症の発症率は、ポサコナゾール群で1%（3/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群で8%（23/298例）［内訳：フルコナゾール群 8%（18/240例）、イトラコナゾール群9%（5/58例）］であり、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[2.7.6.3.1.3.2.1 項]。

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）の侵襲性真菌症発症例（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）32例において最もよくみられた原因真菌は *Aspergillus* 属であった（22例）。当該期間中の *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）の発症率は、ポサコナゾール群で1%（2/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群で7%（20/298例）であり、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[2.7.6.3.1.3.2.2 項]。

無作為割付けから侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症までの期間の Kaplan-Meier 解析では、規定の期間［無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）及び30日後まで（30-Day Phase）］の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の累積発症率は、いずれもフルコナゾール／イトラコナゾール群と比較してポサコナゾール群で低く、両投与群の Kaplan-Meier 曲線はいずれも乖離していた［無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）：P=0.0029、30日後まで（30-Day Phase）：P=0.0002）］[2.7.6.3.1.3.2.3 項] [2.7.6.3.1.3.2.4 項]。

また、無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）の死亡率及び侵襲性真菌症による死亡率は、いずれもフルコナゾール／イトラコナゾール群と比較してポサコナゾール群で低く、両投与群の Kaplan-Meier 曲線はいずれも乖離していた[2.7.6.3.1.3.2.6 項] [2.7.6.3.1.3.2.7 項]。

無作為割付けから治験薬の最終投与7日後まで（Treatment Phase）の治療失敗率［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、侵襲性真菌症が疑われる被験者に対する4日間以上の全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の使用、連続4日間以上又は延べ10日間以上の治験薬の代替薬である注射薬の使用、副作用による中止、同意撤回及び追跡不能］は、フルコナゾール／イトラコナゾール群の46%（138/298例）と比較してポサコナゾール群では36%（109/304例）であり、低かった[2.7.6.3.1.3.2.8 項]。

2.7.3.2.1.2　侵襲性真菌症ハイリスク患者（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）［評価資料］[2.7.6.3.2 項]

GVHD のために高用量の免疫抑制療法を受けている同種 HSCT 患者を対象とした C/I98-316試験における無作為割付けされたすべての被験者（All Randomized Subjects）は600例（ポサコナゾール群301例、フルコナゾール群299例）であった。このうち、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者はポサコナゾール群291例、フルコナゾール群288例であり、治験薬曝露期間の中央値は、

C Confidential

ポサコナゾール群111日（範囲：1～138日間）、フルコナゾール群108日（範囲：1～130日間）であり、両投与群で同様であった。

治験薬投与112日後（16週後）までの投与を完了し、最終投与7日後の評価を受けた治療期完了例は、ポサコナゾール群55%（165/301例）、フルコナゾール群48%（144/299例）であった。有害事象、同意撤回及び服薬不遵守等の主な中止理由の割合は投与群間で同程度であったが、治療失敗による中止は、ポサコナゾール群と比べ、フルコナゾール群で数値的に高かった［ポサコナゾール群3%（8/301例）、フルコナゾール群8%（24/299例）］[表 2.7.3-17]。

表 2.7.3-17　被験者の内訳：
無作為割付けから治験薬最終投与 7 日後まで
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

	POS (N=301)	FLCZ (N=299)
Disposition	n (%)	n (%)
Subjects Who Completed Treatment†	165 (55)	144 (48)
Subjects Who Discontinued Treatment	136 (45)	155 (52)
Administrative	0	1 (<1)
Adverse Event	100 (33)	98 (33)
Did not Meet Protocol Eligibility	3 (1)	7 (2)
Non-Compliance With Protocol	8 (3)	10 (3)
Subject Did Not Wish to Continue	17 (6)	15 (5)
Treatment Failure‡	8 (3)	24 (8)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール
† 治験薬投与112日後（16週後）までの投与を完了し、最終投与7日後の評価を受けた被験者
‡ 治療失敗=効果不十分により早期中止した被験者
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を200 mg 1日3回経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg 1日1回経口投与

主要有効性解析の結果、All Randomized Subjects の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）であり、フルコナゾール群に対するポサコナゾール群の非劣性が示された（オッズ比 = 0.5614、95.01% 信頼区間：0.2959～1.0651）[2.7.6.3.2.3.1.1 項]。

C Confidential

表 2.7.3-18　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：無作為割付けから治験薬投与 112 日後（16 週後）まで（Primary Time Period）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

Subjects With Proven/ Probable IFI, n (%)					
POS N=301	FLCZ N=299	Odds Ratio	P-value	95.01% CI	Max Value†
16 (5)	27 (9)	0.5614	0.0740	0.2959 - 1.0651	1.1625

ベースライン時の GVHD 分類（急性又は慢性）で調整した Mantel-Haenszel 検定
IFI：侵襲性真菌症、POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、CI：信頼区間
† 無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）でフルコナゾール群と比較して侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率の15%の差に相当する値
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を200 mg 1日3回経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg 1日1回経口投与

All Treated Subjects の治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）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2%（7/291例）、フルコナゾール群8%（22/288例）であった[2.7.6.3.2.3.2.2 項]。

All Randomized Subjects の無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）に侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）を発症した43例のうち、フルコナゾール耐性菌による侵襲性真菌症発症例は38例であった。当該期間におけるフルコナゾール耐性菌による侵襲性真菌症の発症率は、ポサコナゾール群で5%（14/301例）、フルコナゾール群で8%（24/299例）であり、フルコナゾール群と比較してポサコナゾール群で低かった[2.7.6.3.2.3.3.5 項]。

All Randomized Subjects で無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）の侵襲性真菌症発症例（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）43例において最もよくみられた原因真菌は *Aspergillus* 属であった（28例）。当該期間中の *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）の発症率は、ポサコナゾール群で2%（7/301例）、フルコナゾール群で7%（21/299例）であり、フルコナゾール群と比較してポサコナゾール群で低かった[2.7.6.3.2.3.2.1 項]。*Candida* 属による侵襲性真菌症の発症例は両投与群とも4例であった[表 2.7.6.3.2-8]。

無作為割付けから侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症までの期間の Kaplan-Meier 解析では、治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）、並びに治験薬投与開始から治験薬投与112日後（16週後）まで（Treatment Phase）の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の累積発症率は、いずれもフルコナゾール群と比較してポサコナゾール群で低く、両投与群の Kaplan-Meier 曲線はいずれも乖離していた［治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）：P=0.0034、治験薬投与開始から112日後（16週後）まで（Treatment Phase）：P=0.0479）］[2.7.6.3.2.3.2.4 項]。

また、治験薬投与開始から112日後（16週後）まで（Treatment Phase）の死亡率は、ポサコナゾール群19.5%、フルコナゾール群21.0%であった（P=0.6328）[2.7.6.3.2.3.2.5 項]。

C Confidential

無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）の治療失敗率［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、連続6日間以上の全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の使用又は試験中止（追跡不能）］は、ポサコナゾール群33%（99/301例）、フルコナゾール群37%（110/299例）であった[2.7.6.3.2.3.2.6 項]。

2.7.3.2.1.3　侵襲性真菌症ハイリスク患者（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）［評価資料］[2.7.6.2.22 項]

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が確認又は予測される患者並びに同種 HSCT 後の GVHD の治療又は予防患者）を対象とした P05615 試験で治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）は、ポサコナゾール新錠剤200 mg コホート（パート1A）では20例、300 mg コホート（パート1B とパート2を併合）では210例であり、治験薬曝露期間の中央値は、ポサコナゾール新錠剤200 mg コホートでは22日（範囲：9～29日）、300 mg コホートでは28日（範囲：1～30日）であった。

最終投与6日後までの完了例の割合は、ポサコナゾール新錠剤200 mg コホート 80%（16/20例）及び300 mg コホート 78%（163/210例）であり、いずれのコホートでも、有害事象による中止が最も多く報告され［200 mg コホート 10%（2/20例）、300 mg コホート15%（32/210例）］、治療失敗［200 mg コホート 5%（1/20例）、300 mg コホート 3%（6/210例）］及びプロトコール不遵守［200 mg コホート 5%（1/20例）、300 mg コホート 3%（7/210例）］は両投与群で同程度に報告された[表 2.7.3-19]。

表 2.7.3-19　被験者の内訳：
治験薬投与開始から最終投与 6 日後まで（Treatment Phase）
（ポサコナゾール新錠剤 200 mg、300 mg、コホート併合）
（All Treated Subjects）（P05615 試験）

	Number of Subjects (%) All Treated Subjects		
Subject Disposition- Treatment Phase	POS 200 mg Cohort n=20	POS 300 mg Cohort n=210	POS 200 mg Cohort and 300 mg Cohort Combined n=230
Treated	20 (100)	210 (100)	230 (100)
Discontinued Treatment Phase	4 (20)	47 (22)	51 (22)
Adverse Event	2 (10)	32 (15)	34 (15)
Treatment Failure†	1 (5)	6 (3)	7 (3)
Subject Withdrew Consent		2 (1)	2 (1)
Non-compliance with the Protocol	1 (5)	7 (3)	8 (3)
Completed Treatment Phase	16 (80)	163 (78)	179 (78)

POS：ポサコナゾール
† 治療失敗=効果不十分により早期中止した被験者
治験薬の用法・用量
・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1日2回、2日目以降は1日1回経口投与
・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1日2回、2日目以降は1日1回経口投与

C Confidential

P05615試験のポサコナゾール新錠剤300 mg コホート（パート1B とパート2を併合）の Serial PK 評価対象集団におけるポサコナゾールの PK データより、ポサコナゾール新錠剤300 mg 投与の定常状態におけるポサコナゾールの平均 C_{avg} は1580 ng/mL であり、90%以上の被験者が C_{avg} 500 ng/mL（有効性の目標曝露量）に達することが確認された[2.7.6.2.22.4 項]。

ポサコナゾール新錠剤200 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤200 mg コホートの治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の治療失敗率［侵襲性真菌症（治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率］は10%（2/20例）であった。2例とも確定診断例であった（感染部位が肺及び血流のアスペルギルス症 1例、感染部位が肺、副鼻腔及び血流のフサリウム症 1例）。

治験薬投与65日後（予防投与終了から約30日後）の生存率は90%（18/20例）であった[2.7.6.2.22.3.1 項]。

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートの治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の治療失敗率［侵襲性真菌症（治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例）の発症率］は5%（10/210例）であった。その内訳は、確定診断例1例（*Candida glabrata* が培養で確認された感染部位が胸膜の真菌症）、臨床診断例0例、疑い例9例であった。

治験薬投与65日後の生存率は90%（190/210例）であった。生存が確認されなかった20例のうち、死亡が確認されたのは18例で、残る2例は同意撤回のため、治験薬投与65日後の生存評価が欠測であった[2.7.6.2.22.3.2 項]。

2.7.3.2.1.4　侵襲性真菌症ハイリスク患者（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）［評価資料］[2.7.6.2.23 項]

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が確認又は予測される患者並びに同種 HSCT 後の GVHD の治療又は予防患者）を対象とした P05520 試験で治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）及び治験薬の曝露期間は、以下のとおりであった。

C Confidential

表 2.7.3-20　治験薬の曝露期間：
侵襲性真菌症ハイリスク患者（好中球減少症患者／造血幹細胞移植患者）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

コホート	投与レジメン	治験薬の投与例数	曝露期間の中央値（範囲）（日）	
			静脈内投与期	全投与期間
コホート0	プラセボ単回静脈内投与 +ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID 経口投与	11	1 (1)	7 (1-7)
	ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回静脈内投与 +ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID 経口投与	10	1 (1)	7 (7-7)
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	21	14 (1-14)	28 (1-28)
コホート2/3	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	237	9 (2-28)	28 (2-33)

BID：1日2回、TID：1日3回

最終投与6日後までの完了例の割合は、単回静脈内投与期を含むコホート0ではポサコナゾール静注用溶液200 mg 投与例が100%（10/10例）、プラセボ投与例が91%（10/11例）であったが、反復静脈内投与期を含むコホートでは、これより若干低く、コホート1で67%（14/21例）、コホート2で71%（17/24例）、コホート3で72%（153/213例）であった。なお、いずれのコホートでも、有害事象による中止が最も多く報告された[表 2.7.3-21]。

表 2.7.3-21　被験者の内訳：
治験薬投与開始から最終投与 6 日後まで（Treatment Phase）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number of Subjects (%) All Treated Subjects				
Subject Disposition	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID	Cohort 2 POS IV 300mg +Oral 400mg BID	Cohort 3 POS IV 300mg +Oral 200mg TID or Oral 400mg BID
Treated	11 (100)	10 (100)	21 (100)	24 (100)	213 (100)
Discontinued Treatment Phase	1 (9)	0	7 (33)	7 (29)	60 (28)
Adverse Event	1 (9)	0	3 (14)	7 (29)	35 (16)
Treatment Failure†	0	0	1 (5)	0	5 (2)
Progression Of Disease Under Investigation	0	0	0	0	2 (1)
Subject Did Not Wish To Continue For Reasons Unrelated To Assigned Study Treatment	0	0	1 (5)	0	8 (4)
Subject Did Not Wish To Continue For Reasons Related To Assigned Study Treatment	0	0	0	0	1 (<1)
Subject Withdrew Consent	0	0	1 (5)	0	6 (3)
Non-Compliance With Protocol	0	0	1 (5)	0	3 (1)
Completed Treatment Phase	10 (91)	10 (100)	14 (67)	17 (71)	153 (72)

IV：静脈内投与、BID：1日2回、POS：ポサコナゾール、TID：1日3回
† 治療失敗=効果不十分により早期中止した被験者
治験薬の用法・用量
・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

C Confidential

・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

P05520試験のコホート2とコホート3を併合した Serial PK 評価対象集団におけるポサコナゾールの PK データより、ポサコナゾール静注用溶液300 mg 投与の定常状態における平均 C_{avg} は1500 ng/mL であり、90%以上の被験者が C_{avg} 500 ng/mL（有効性の目標曝露量）に達することが確認された。なお、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 及び300 mg のいずれの用量でも、目標曝露量を達成したが、ポサコナゾールの C_{avg} が500 ng/mL 付近であった被験者は300 mg と比較して200 mg で多かった[2.7.6.2.23.4 項]。

ポサコナゾール静注用溶液200 mg コホート（コホート0及び1）

コホート0（ポサコナゾール静注用溶液200 mg 又はプラセボ単回静脈内投与+ポサコナゾール経口懸濁液400 mg 1日2回経口投与）及びコホート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 1日2回経口投与）の治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の治療失敗率（治験担当医師判定）は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群で10%（1/10例）及びプラセボ群で18%（2/11例）であった。なお、コホート0では、侵襲性真菌症（治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例）を発症した被験者並びに真菌症に対する全身性抗真菌薬の投与を受けた被験者はいなかった[表 2.7.6.2.23-9]。

コホート1の治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の治療失敗率は33%（7/21例）であった。侵襲性真菌症（治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例）の発症例は1例（5%）認められたが（カンジダ血症、播種性アスペルギルス症）、真菌症に対する全身性抗真菌薬の投与を受けた被験者はいなかった[表 2.7.6.2.23-9]。

ポサコナゾール静注用溶液300 mg コホート（コホート2及び3）

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 1日2回経口投与）及びコホート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 1日3回又は400 mg 1日2回経口投与）の治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の治療失敗率（治験担当医師判定）は32%（75/237例）であった［コホート2 38%（9/24例）、コホート3 31%（66/213例）］[表 2.7.6.2.23-10]。侵襲性真菌症（治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例）の発症例は3/237例（1%）であった（コホート2 1/24例、コホート3 2/213例）。当該3例（肺真菌症2例、肺アスペルギルス症1例）の基礎疾患は、AML/MDS であった。真菌症に対する全身性抗真菌薬の投与を受けた被験者は、6/237例（3%）であった。当該6例の基礎疾患は、AML/MDS が4/155例、HSCT が2/82例であった（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.3.1.2 項）。

C Confidential

コホート3の治験薬投与65日後の生存率は89%（189/213例）であり、その内訳は AML/MDS 患者が89%（117/131例）、HSCT 患者が88%（72/82例）であった。生存が確認されなかった24例のうち、死亡が確認されたのは10例で、残る14例は治験薬投与65日後の生存の評価が欠測であった。コホート3の死亡例10例の基礎疾患は、AML/MDS が7例、HSCT が3例であった[2.7.6.2.23.3.2 項]。

なお、コホート0～2（AML/MDS 患者）では、治験薬投与65日後の生存率の評価を計画していなかったが、報告された死亡情報に基づく治験薬投与65日後の死亡率は、コホート0のプラセボ群9%（1/11例）、コホート0のポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群 10%（1/10例）、コホート1（ポサコナゾール200 mg）5%（1/21例）、コホート2（ポサコナゾール300 mg）3%（3/24例）であった。

C Confidential

2.7.3.2.2　　真菌症の治療

侵襲性真菌症の治療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（P00041試験／P02952試験）及び海外第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、並びに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）から得られた。ポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液を用いた際の有効性データは、国内第Ⅲ相試験である P101試験から得られた。

2.7.3.2.2.1　　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］[2.7.6.3.3 項]

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安全性及び有効性を評価する海外第Ⅲ相、非盲検、非対照、多施設共同試験（P00041試験）と救済治療としての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としたレトロスペクティブなカルテ検討試験（P02387試験）について、評価バイアスを最小限とするため、DRC が、盲検下で、P00041試験及び P02387試験の被験者の適格性［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）、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容等］を評価し、その後、治療終了時（End of Treatment）までの有効性データを評価し、各侵襲性真菌症の治療に対するポサコナゾールの総合効果を判定した。

ポサコナゾール群（P00041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患者を対象にポサコナゾール経口懸濁液を入院中は200 mg を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、最長12ヵ月間投与する非盲検、非対照試験（P00041試験）において治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（ITT）は330例であり、治験薬曝露期間の中央値は102.5日間（範囲：1～609日）であった。治験薬投与例330例のうち、治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Treatment Phase）の完了例は42%（137/330例）、早期中止例は58%（193/330例）であった。主な中止理由は、有害事象31%（102/330例）、治療失敗14%（47/330例）であった[表 2.7.3-22]。

また、ITT のうち、DRC 判定による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）は282例であり、そのうち DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容の規定も満たした被験者（MITT）は238例であった。侵襲性真菌症の原因真菌を主要8種（*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、*Coccidioides* 属、*Candida* 属、*Cryptococcus* 属、

C Confidential

その他）に分類したところ、最も多く報告された原因真菌は *Aspergillus* 属であり、MITT のうち、*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）は107例であった。

表 2.7.3-22　被験者の内訳：
治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（Treatment Phase）
（Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Disposition	Number (%) of Subjects† (n=330)‡
Discontinued Treatment Phase:	193 (58)
Adverse event	102 (31)
Treatment failure	47 (14)
Lost to follow-up	2 (1)
Did not wish to continue	17 (5)
Non-compliance with protocol	17 (5)
Did not meet protocol eligibility	3 (1)
Administrative	5 (2)
Completed Treatment Phase	137 (42)

† 治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
‡ 330例中2例は、試験に2回組み入れられ、2回の治療コースを受けた。当該被験者の DRC による被験者の適格性判定及び有効性判定は、初回組入れ時のデータのみに基づいて実施された。一方、当該被験者の安全性評価は、1回の治療コースとして扱った（初回治療コース終了から再組入れまでの期間は、治療中断として扱った）。
治験薬の用法・用量
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 を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回を経口投与

外部対照群（P02387試験）

試験への組入れ基準を P00041試験と可能な限り合わせ、P00041試験とほぼ同時期に、主にP00041試験に参加した医療機関（28/33施設）において救済治療としての標準的抗真菌治療を受けた患者2,073例をスクリーニングした。治験担当医師により診断／選択基準に合致すると判定され、P00041試験と同時期に救済治療としての標準的抗真菌治療を1回以上受けた被験者（ITT）は279例であった。ITT のうち、DRC 判定による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）は270例であり、そのうち DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容の規定も満たす被験者（MITT）は218例であった。MITT のうち、最も多く報告された *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）は86例であった。

P02387試験でスクリーニングされた2,073例のうち、治験担当医師により診断／選択基準に合致すると判定され、実施医療機関で1996年4月30日～2001年4月30日に救済治療としての標準的抗真菌治療を1回以上受けた被験者は279例であった。ただし、そのうちの7例は2001年5月1日以降に救済治療としての標準的抗真菌治療を開始したが、治験依頼者が組入れを承認した、*Aspergillus* 属以外の侵襲性真菌症の被験者であった。

救済治療としての標準的抗真菌治療開始から治療終了7日後まで（Treatment Phase）の完了例は61%（170/279例）で、早期中止例は39%（109/279例）であった。中止理由は、死亡が34%（96/279例）と割合が最も高かった。P02387試験では、治験薬の投与は実施しておらず、有害事象評価は

C Confidential

規定していなかったが、中止理由として治験担当医師により「有害事象」と判定された被験者が5例認められた[表 2.7.3-23]。

表 2.7.3-23　被験者の内訳：
救済治療としての標準的抗真菌治療開始日から最終投与 7 日後まで（Treatment Phase）
（Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

Subject Disposition	All Subjects n (%)
Selected for Treatment Phase	279† (100)
Discontinued Treatment Phase	109 (39)
Adverse Event‡	5 (2)
Administrative§	8 (3)
Death	96 (34)
Completed Treatment Phase	170 (61)

† 2001年4月30日より後に標準的抗真菌治療を開始した7例（*Aspergillus* 属以外の侵襲性真菌症の被験者）を含む。
‡ 症例報告書の中止理由欄の選択肢に「有害事象」があったため、治験担当医師が P02387試験には該当しないにもかかわらず、5例の被験者の中止理由を「有害事象」と判定した。
§ 追跡不能と報告された6例の被験者を含む。

P02952試験（P00041試験と P02387試験の比較）では、DRC 判定によって適格性が確認された P00041試験及び P02387試験の被験者の有効性データが、盲検下で DRC によって確認された。

主要有効性評価項目とした MITT の治療終了時（End of Treatment）の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50.0%（119/238例）、外部対照群44.0%（96/218例）であり、外部対照群と比較してポサコナゾール群で高かった[表 2.7.6.3.3-6]。

主要有効性解析とした MITT の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者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42.1%（45/107例）、外部対照群25.6%（22/86例）であった。共変量で調整せずに両投与群を比較したオッズ比は2.11（95%信頼区間：1.14, 3.92）であった（P=0.018）。また、共変量†で調整したオッズ比は4.06（95%信頼区間：1.50, 11.04）（P=0.006）であり、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）において有意差が認められ、ポサコナゾール経口懸濁液が外部対照群と比較して有効であることが示された[表 2.7.3-35]。

† 感染部位、組入れ理由（標準的抗真菌治療が無効又は不耐容）、好中球減少症の有無、ベースライン以前の標準的治療抗真菌治療の投与期間、年齢、地域（米国／米国以外）、治験薬投与開始時に投与群間で不均衡が認められた背景因子である人種、組入れ時期、非悪性血液疾患、腎疾患、肝疾患

また、発症頻度が *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症より低い、*Fusarium* 属、ムーコル目、*Coccidiodes* 属、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による侵襲性真菌症についても、ポサコナゾールの臨床的有効性が示された。すなわち、ポサコナゾール経口懸濁液の MITT における総合効果の有効率は、*Fusarium* 属による侵襲性真菌症は38.9%（7/18例）、ムーコル目による

Confidential

侵襲性真菌症は54.5%（6/11例）、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による侵襲性真菌症は81.8%（9/11例）、*Coccidioides* 属による侵襲性真菌症は68.8%（11/16例）であった。また、*Candida* 属、*Cryptococcus* 属あるいはその他の原因真菌による真菌症患者においても、ポサコナゾールの臨床的有効性が示された[表 2.7.3-24]。

表 2.7.3-24　主要原因真菌別の総合効果（DRC 判定）の有効率：
侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment）
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

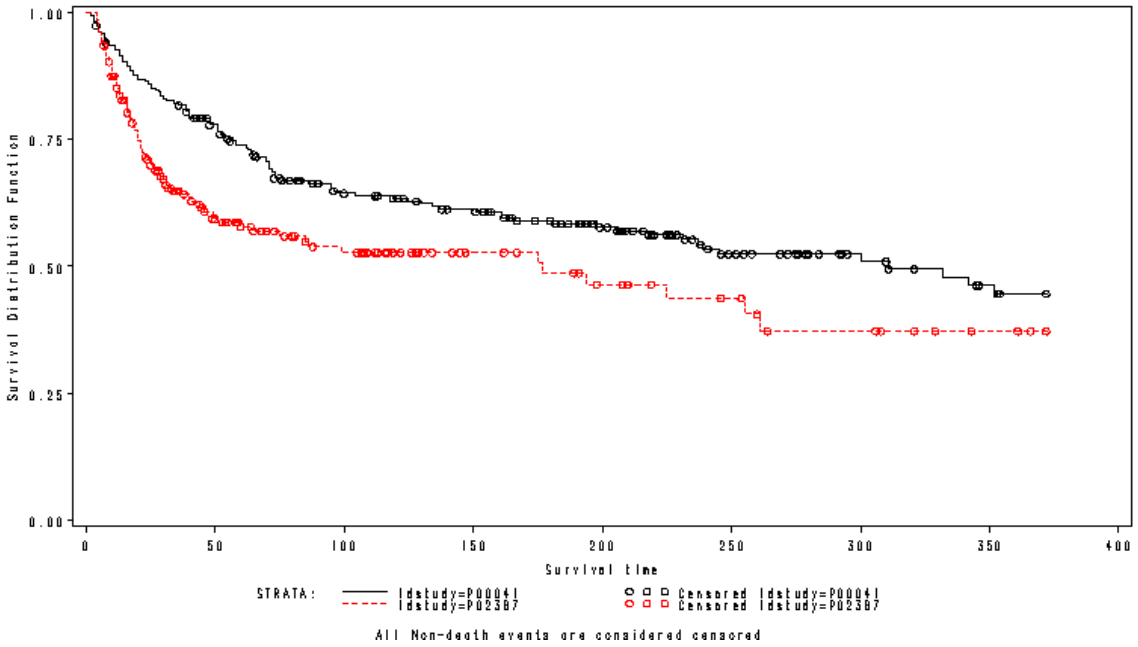
ALL PATHOGENS†	Posaconazole (P00041)			Control (P02387)		
	Total	Responders		Total	Responders	
Primary Pathogen Group	N	n	(%)	N	n	(%)
ALL SUBJECTS	238	119	(50.0)	218	96	(44.0)
Aspergillus	107	45	(42.1)	86	22	(25.6)
Fusarium	18	7	(38.9)	4	2	(50.0)
Zygomycetes	11	6	(54.5)	8	4	(50.0)
Chromoblastomycosis/Mycetoma	11	9	(81.8)	2	0	(0.0)
Coccidioides	16	11	(68.8)	7	3	(42.9)
Candida	23	11	(47.8)	30	16	(53.3)
Cryptococcus	31	15	(48.4)	64	37	(57.8)
Other Fungi	30	19	(63.3)	20	12	(60.0)

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
† DRC による判定。重複感染している被験者は、それぞれの主要原因真菌で1例としてカウントした。
治験薬の用法・用量
・ポサコナゾール群：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 を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回経口投与
・外部対照群：ポサコナゾール以外の救済治療としての標準的抗真菌治療

治験薬投与開始（外部対照群は救済治療としての標準的抗真菌治療開始日）からの372日間の Kaplan-Meier 法による生存曲線の評価では、治験薬投与1ヵ月間から372日間までの侵襲性真菌症患者の生存期間について、外部対照群と比較してポサコナゾール群でベネフィットが認められた（P=0.0028）。Kaplan-Meier 法の解析による治験薬投与372日時点の生存率は、ポサコナゾール群45%、外部対照群37%であり、ポサコナゾール群の MITT 238例の約半数は1年以上生存した[図 2.7.3-1]。

C Confidential

図 2.7.3-1　　治験薬投与開始からの 372 日間の Kaplan-Meier 法による生存曲線
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）



治験薬投与開始からの372日以内に早期中止又は治療完了した被験者は、早期中止又は治療完了時点で打切りとした。
治験薬の用法・用量
・ポサコナゾール群：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 を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回経口投与
・外部対照群：ポサコナゾール以外の救済治療としての標準的抗真菌治療

また、MITT における *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の Kaplan-Meier 法による生存曲線の評価でも、ポサコナゾール群の生存期間は、治験薬投与1ヵ月間から372日間まで、外部対照群と比較してベネフィットが認められた（P=0.0003）[図 2.7.3-4]。平均生存期間は、ポサコナゾール群164日、外部対照群71日であった。

なお、被験者の生存に関する情報は、ポサコナゾール群では最終投与30日後まで収集したが、外部対照群では最終投与7日後までのデータを収集した。また、外部対照群では、救済治療としての標準的抗真菌治療開始から72時間以内に死亡した患者は組入れ対象としなかった。ポサコナゾール群では、外部対照群と比較してより長期間の生存情報をフォローしていた外部対照群より良好な結果が得られた。

2.7.3.2.2.2　　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 相試験（P01893試験）［参考資料］[2.7.6.3.4 項]

免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者又は経験的抗真菌治療が必要な発熱性好中球減少症患者を対象に、異なる3種のスケジュールでポサコナゾール経口懸濁液を投与した際のポサコナゾールのPK、安全性、忍容性及び有効性を評価する P01893試験において無作為割付けされたすべての被験

Confidential

者（All Randomized Subjects）は、98例（ポサコナゾール400 mg BID 群35例、600 mg BID 群31例、800 mg QD 群32例）であった。このうち、治験薬を1回以上投与した被験者は、ポサコナゾール400 mg BID 群35例、600 mg BID 群30例、800 mg QD 群28例であり、治験薬曝露期間の分布は、各投与群で類似していた[表 2.7.3-25]。

表 2.7.3-25　治験薬の曝露期間：
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
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）

	Number (%) of Subjects			
	200 mg QID LD 400 mg BID MD (n=35)	400 mg QID LD 600 mg BID MD (n=31)	800 mg BID LD 800 mg QD MD (n=32)	TOTAL (n=98)
0 -<3 months†	31 (89)	29 (94)	24 (75)	84 (86)
3 - <6 months	0	0	2 (6)	2 (2)
6 - <9 months	4 (11)	1 (3)	2 (6)	7 (7)
9 - <12 months	0	0	0	0
>12 months	0	0	0	0
Randomized but not treated	0	1 (3)	4 (13)	5 (5)

† 発熱性好中球減少症患者の最長投与期間は42日間
QID：1日4回、LD：負荷用量、BID：1日2回、MD：維持用量、QD：1日1回

ポサコナゾールの最大曝露は、検討した用法・用量の中では、ポサコナゾール経口懸濁液を負荷用量として200 mg 1日4回投与後、維持用量として400 mg 1日2回投与した際に認められ、それより高用量を投与しても、曝露量の増加は認められなかった[2.7.2.1.4.1 項]。

難治性侵襲性真菌症の確定診断例、臨床診断例又は疑い例における臨床効果（治療期終了時）

難治性侵襲性真菌症の確定診断例、臨床診断例又は疑い例の計21例（Efficacy Evaluable Subjects）における治療期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又は一部奏効）は、ポサコナゾール群全体で43%（9/21例）であった［400 mg BID 群 56%（5/9例）、600 mg BID 群 17%（1/6例）、800 mg QD 群 50%（3/6例）］。Efficacy Evaluable Subjects における主な原因真菌に対する臨床効果の有効例（治験担当医師判定による完全奏効又は一部奏効）は、ポサコナゾール群全体で、*Aspergillus* 属 2/10例（400 mg BID 群及び800 mg QD 群 各1例）、*Fusarium* 属 2/2例（400 mg BID 群 2例）、ムーコル目 1/3例（600 mg BID 群 1例）及びクロモブラストミコーシス 1/1例（800 mg QD 群）であった[2.7.6.3.4.3.1 項]。

発熱性好中球減少症患者における臨床効果（治療期終了時）

発熱性好中球減少症患者53例（Efficacy Evaluable Subjects）における治療期終了時の臨床効果の有効率は、ポサコナゾール群全体で77%（41/53例）であった［400 mg BID 群 74%（14/19例）、600 mg BID 群 78%（14/18例）、800 mg QD 群 81%（13/16例）］[2.7.6.3.4.3.2 項]。

C Confidential

2.7.3.2.2.3　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後期第Ⅲ相限定アクセス治療試験（P02095試験）［参考資料］[2.7.6.4.4 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試験には989例が組み入れられ、重篤な疾患を有する被験者ではポサコナゾール経口懸濁液200 mg を1日4回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、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回食事又は栄養補助剤とともに経口投与された。ムーコル症の有効性を評価する補助試験（治験実施計画書改訂 S1）が計画され、一部の実施医療機関がこれに参加したが、補助試験の開始時期が遅れたことと、米国でポサコナゾールが承認され、市販薬の利用が可能となったことから、補助試験への組入れは6例で終了した。補助試験の組入れ例数が少なかったことから、有効性解析は行わなかったが、ムーコル症に対するポサコナゾールの使用経験情報が得られた。

ムーコル症の有効性を評価する補助試験に組み入れられた6例の性別の内訳は、男性4例、女性2例で、年齢65歳以上が3例、18～64歳が3例であった。人種は白人3例、黒人3例であった。このうちの1例は、適格性基準に合致せず、4日間で治験薬投与を中止した。残りの被験者5例におけるムーコル症に対する治験薬投与4週後の無増悪（治験担当医師判定）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）は4例（一部奏効2例、不変2例）であった。残りの1例は、治験薬投与8日後に不変と判定されたが、治験担当医師により、治験薬投与10日後に治験薬との因果関係がなしと判定された、基礎疾患（突発性肺線維症）の進行、急性細胞性拒絶反応及びムーコル症により死亡した。

2.7.3.2.2.4　コクシジオイデス症患者を対象としたポサコナゾール旧カプセル治療の海外第Ⅱ相試験（C/I97-280試験）［参考資料］[2.7.6.4.3 項]

ポサコナゾール旧カプセルを用いた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とした C/I97-280試験における治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）は20例であり、治験薬曝露期間の中央値は173.0日（範囲：15～199日）であった。このうち、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）は15例であった。Protocol Evaluable Subjects における治験薬投与6ヵ月後のコクシジオイデス症に対す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例では、いずれも慢性活動性肺疾患であった。また、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）における治験薬投与6ヵ月後のコクシジオイデス症に対する臨床効果の有効率は75%（15/20例）であった[2.7.6.4.3.3.1 項]。

C Confidential

2.7.3.2.2.5　深在性真菌症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）［評価資料］[2.7.6.3.5 項]

深在性真菌症の日本人患者を対象にポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の安全性、有効性及び PK をボリコナゾールと比較して検討することを目的とした P101試験では、ポサコナゾール群約60例及びボリコナゾール群約30例のアスペルギルス症被験者を組み入れる計画であったが、治験実施中にボリコナゾール群と比較してポサコナゾール群で治験薬投与が早期に中止に至った被験者の割合が高い傾向が認められことから、22例（ポサコナゾール群15例、ボリコナゾール群7例）が試験に組み入れられた段階で新規被験者の組入れを中断し、原因分析を行った。その後、治験実施計画書を改訂し、既に組み入れられた22例はコホート1とし、新たに当初の計画通りに90例（ポサコナゾール群60例、ボリコナゾール群30例）を組み入れるコホート2として P101試験を再開した。

<u>コホート1</u>

P101試験では侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症、フサリウム症及びムーコル症を対象疾患としたが、コホート1では慢性肺アスペルギルス症の被験者のみが組み入れられた。

コホート1の被験者22例（ASaT）のうち、Day 84までの投与完了例の割合は、ポサコナゾール群26.7%（4/15例）及びボリコナゾール群85.7%（6/7例）であり、治験薬の投与中止例の割合は、ポサコナゾール群73.3%（11/15例）、ボリコナゾール群14.3%（1/7例）であった[表 2.7.3-26]。Day 84までの投与中止理由は、ポサコナゾール群では有害事象によるものが最も多く、46.7%（7/15例）であったが、ボリコナゾール群では効果不十分による中止例14.3%（1/7例）のみであった[表 2.7.3-26]。

コホート1の被験者の治験薬（ポサコナゾール新錠剤及び／又は静注用溶液、あるいはボリコナゾール錠剤及び／又は注射液）の曝露期間の中央値（範囲）は、ポサコナゾール群で16.0日間（1～84日間）、ボリコナゾール群で82.0日間（45～84日間）であり[表 2.7.3-27]、治験薬曝露期間が28日間未満の被験者は、ポサコナゾール群では10/15例であったが、ボリコナゾール群では0/7例であった。

C Confidential

表 2.7.3-26　被験者の内訳（コホート 1、慢性肺アスペルギルス症）（P101 試験）

Treatment Disposition of Subjects

Cohort 1 (ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	15		7		22	
Treated	15		7		22	
Treatment Disposition Through Day 42						
Completed Day 42	5	(33.3)	6	(85.7)	11	(50.0)
Discontinued	10	(66.7)	1	(14.3)	11	(50.0)
Adverse Event	7	(46.7)	0	(0.0)	7	(31.8)
Lack Of Efficacy	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(4.5)
Physician Decision	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(4.5)
Withdrawal By Subject	2	(13.3)	0	(0.0)	2	(9.1)
Treatment Disposition Through Day 84						
Completed Day 84	4	(26.7)	6	(85.7)	10	(45.5)
Discontinued	11	(73.3)	1	(14.3)	12	(54.5)
Adverse Event	7	(46.7)	0	(0.0)	7	(31.8)
Lack Of Efficacy	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(4.5)
Physician Decision	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(4.5)
Withdrawal By Subject	3	(20.0)	0	(0.0)	3	(13.6)

Each subject is counted once for treatment disposition based on the latest corresponding disposition record for day 42 and day 84.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: adam-adsl] [P101MK5592: sdtm-ds]
ASaT：割り付けられ、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者、MK-5592：ポサコナゾール
治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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。

コホート2

体重が45 kg 以上の被験者に制限したコホート2では、ポサコナゾール群63例（ムーコル症3例を含む）及びボリコナゾール群31例が割り付けられたが、治験薬投与開始前に治験を中止したポサコナゾール群の1例が ASaT から除外され、ASaT は、ポサコナゾール群62例及びボリコナゾール群31例であった。臨床判定委員会が判定した診断名毎の ASaT の内訳は、侵襲性アスペルギルス症がポサコナゾール群9例、ボリコナゾール群4例、慢性肺アスペルギルス症がポサコナゾール群48例、ボリコナゾール群23例、対象疾患外がポサコナゾール群2例、ボリコナゾール群4例であり、ムーコル症ではポサコナゾール群の3例であり、対象疾患としていたフサリウム症の患者は組み入れられなかった。

コホート2全体における Day 42までの投与完了例の割合は、ポサコナゾール群61.3%（38/62例）、ボリコナゾール群83.9%（26/31例）であり、ボリコナゾール群と比較してポサコナゾール群で低かった。また、Day 84までの投与完了例の割合は、ポサコナゾール群54.8%（34/62例）、ボリコナ

Confidential

ゾール群80.6%（25/31例）であった[表 2.7.3-28]。

表 2.7.3-27　治験薬の曝露期間：深在性真菌症患者（ASaT）（P101 試験）

コホート	臨床判定委員会による診断名	ポサコナゾール群		ボリコナゾール群	
		n	中央値(範囲)(日)	n	中央値(範囲)(日)
コホート1	慢性肺アスペルギルス症	15	16.0 (1-84)	7	82.0 (45-84)
コホート2	侵襲性アスペルギルス症	9	62.0 (5-84)	4	84.0 (78-84)
	慢性肺アスペルギルス症	48	81.0 (5-85)	23	84.0 (2-86)
	侵襲性アスペルギルス症＋慢性肺アスペルギルス症	57	80.0 (5-85)	27	84.0 (2-86)
	ムーコル症	3	84.0 (84-84)	NA	NA

ASaT：割り付けられ、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者、MK-5592：ポサコナゾール、NA：該当なし
治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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。

表 2.7.3-28　被験者の内訳（全被験者）（コホート 2）（P101 試験）

Treatment Disposition of Subjects
Cohort 2 (All Randomized Subjects)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	63		31		94	
Treated	62		31		93	
Treatment Disposition Through Day 42						
Completed Day 42	38	(61.3)	26	(83.9)	64	(68.8)
Discontinued	24	(38.7)	5	(16.1)	29	(31.2)
Adverse Event	17	(27.4)	2	(6.5)	19	(20.4)
Lack Of Efficacy	3	(4.8)	2	(6.5)	5	(5.4)
Physician Decision	2	(3.2)	0	(0.0)	2	(2.2)
Withdrawal By Subject	2	(3.2)	1	(3.2)	3	(3.2)
Treatment Disposition Through Day 84						
Completed Day 84	34	(54.8)	25	(80.6)	59	(63.4)
Discontinued	28	(45.2)	6	(19.4)	34	(36.6)
Adverse Event	18	(29.0)	3	(9.7)	21	(22.6)
Lack Of Efficacy	3	(4.8)	2	(6.5)	5	(5.4)
Physician Decision	5	(8.1)	0	(0.0)	5	(5.4)
Withdrawal By Subject	2	(3.2)	1	(3.2)	3	(3.2)

Each subject is counted once for treatment disposition based on the latest corresponding disposition record for day 42 and day 84.
One subject in voriconazole treatment group completed 84 days of treatment but were lost to follow up. This subject was counted as a treatment completer.

Source: [P101MK5592: adam-adsl] [P101MK5592: sdtm-ds]
ASaT：割り付けられ、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者、MK-5592：ポサコナゾール
治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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。

C Confidential

表 2.7.3-29　被験者の内訳（侵襲性アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）

Treatment Disposition of Subjects

Cohort 2 (ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	9		4		13	
Treated	9		4		13	
Treatment Disposition Through Day 42						
Completed Day 42	6	(66.7)	4	(100.0)	10	(76.9)
Discontinued	3	(33.3)	0	(0.0)	3	(23.1)
Adverse Event	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(7.7)
Lack Of Efficacy	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(7.7)
Physician Decision	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(7.7)
Treatment Disposition Through Day 84						
Completed Day 84	4	(44.4)	4	(100.0)	8	(61.5)
Discontinued	5	(55.6)	0	(0.0)	5	(38.5)
Adverse Event	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(7.7)
Lack Of Efficacy	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(7.7)
Physician Decision	3	(33.3)	0	(0.0)	3	(23.1)

Each subject is counted once for treatment disposition based on the latest corresponding disposition record for day 42 and day 84.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: adam-adsl] [P101MK5592: sdtm-ds]
ASaT：割り付けられ、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者、MK-5592：ポサコナゾール
治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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。

C Confidential

表 2.7.3-30　被験者の内訳（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）

Treatment Disposition of Subjects

Cohort 2 (ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	48		23		71	
Treated	48		23		71	
Treatment Disposition Through Day 42						
Completed Day 42	28	(58.3)	19	(82.6)	47	(66.2)
Discontinued	20	(41.7)	4	(17.4)	24	(33.8)
Adverse Event	15	(31.3)	2	(8.7)	17	(23.9)
Lack Of Efficacy	2	(4.2)	1	(4.3)	3	(4.2)
Physician Decision	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.4)
Withdrawal By Subject	2	(4.2)	1	(4.3)	3	(4.2)
Treatment Disposition Through Day 84						
Completed Day 84	26	(54.2)	18	(78.3)	44	(62.0)
Discontinued	22	(45.8)	5	(21.7)	27	(38.0)
Adverse Event	16	(33.3)	3	(13.0)	19	(26.8)
Lack Of Efficacy	2	(4.2)	1	(4.3)	3	(4.2)
Physician Decision	2	(4.2)	0	(0.0)	2	(2.8)
Withdrawal By Subject	2	(4.2)	1	(4.3)	3	(4.2)

Each subject is counted once for treatment disposition based on the latest corresponding disposition record for day 42 and day 84.
One subject in voriconazole treatment group completed 84 days of treatment but were lost to follow up. This subject was counted as a treatment completer.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: adam-adsl] [P101MK5592: sdtm-ds]
ASaT：割り付けられ、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者、MK-5592：ポサコナゾール
治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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。

主要評価項目であるコホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した侵襲性アスペルギルス症に対する Day 42時点の総合効果の有効率（完全奏効又は一部奏効）及び慢性肺アスペルギルス症に対する Day 84時点の総合効果の有効率（奏効）、並びにコホート2の FAS における臨床判定委員会が判定したムーコル症に対する Day 84時点の総合効果の有効率（完全奏効又は一部奏効）を[表 2.7.3-31]に示す。

コホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した侵襲性アスペルギルス症に対する Day 42時点の総合効果の有効率［95%信頼区間］は、ポサコナゾール群40.0%（2/5例）［5.3, 85.3］及びボリコナゾール群100%（3/3例）［29.2, 100.0］であった。また、コホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した慢性肺アスペルギルス症に対する Day 84時点の総合効果の有効率［95%信頼区間］は、ポサコナゾール群58.3%（28/48例）［43.2, 72.4］及びボリコナゾール群87.0%（20/23例）［66.4, 97.2］であった。

Confidential

表 2.7.3-31　疾患別の総合効果（臨床判定委員会判定）（FAS）（コホート 2）（P101 試験）

Summary of Efficacy Analyses for Successful Overall Response by Disease Category
Cohort 2 (FAS)

	MK-5592		Voriconazole	
	n/m† (%)	(95% CI)‡	n/m† (%)	(95% CI)‡
Invasive Aspergillosis at Day 42	2/ 5 (40.0)	(5.3, 85.3)	3/ 3 (100.0)	(29.2, 100.0)
Chronic Pulmonary Aspergillosis at Day 84	28/48 (58.3)	(43.2, 72.4)	20/23 (87.0)	(66.4, 97.2)
Zygomycosis at Day 84	3/ 3 (100.0)	(29.2, 100.0)	-	-

†m is the number of subjects in each disease category.

‡Based on Clopper-Pearson exact method.

Successful overall response is defined as complete or partial response for invasive aspergillosis and zygomycosis, and favorable response for chronic pulmonary aspergillosis.

Missing data was imputed with carried-forward method.

Subjects with confirmed diagnosis by Clinical Adjudication Committee were analyzed.

Source: [P101MK5592: adam-adsl; adeff]

MK-5592：ポサコナゾール

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）

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。

また、副次評価項目であるコホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した侵襲性アスペルギルス症に対する Day 84時点の総合効果の有効率（完全奏効又は一部奏効）は、ポサコナゾール群60.0%（3/5例）、ボリコナゾール群100%（3/3例）であり[表 2.7.3-37]、コホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した慢性肺アスペルギルス症に対する Day 42時点の総合効果の有効率（奏効）は、ポサコナゾール群56.3%（27/48例）、ボリコナゾール群87.0%（20/23例）であった[表 2.7.3-38]。

コホート2の FAS における臨床判定委員会が判定したムーコル症3例の総合効果は、Day 42時点では一部奏効66.7%（2/3例）及び悪化33.3%（1/3例）であり、Day 84時点では3例とも一部奏効と判定され、有効例であった[表 2.7.3-31]。

C Confidential

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　深在性真菌症の予防

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）が実施された。これらの試験は、2つの異なる患者集団（P01899試験：AML 又は 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：GVHD を有し、高用量の免疫抑制療法を施行中の同種 HSCT 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）を化学療法の各サイクルで1:1の割合で投与し、完全寛解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、無作為割付けから最長12週間（84日間）まで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のポサコナゾール（200 mg 1日3回投与）とフルコナゾール（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。

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）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おける予防投与のポサコナゾールの有効性、安全性及び PK 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 PK 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。

ポサコナゾール経口懸濁液を用いた2つの海外第Ⅲ相、無作為化、実薬対照試験では2つの異なる種類の患者を組み入れたため、各試験の患者特性を順に示し、その後、ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の患者特性をそれぞれ示す。

2.7.3.3.1.1.1　試験対象集団

ポサコナゾール経口懸濁液を用いた2つの予防投与試験（P01899試験、C/I98-316試験）には侵襲性真菌症の発症リスクが高い患者を組み入れた。P01899試験では、AML 又は MDS に対する寛解導入化学療法により、持続性（7日以上）の好中球減少症（ANC <500/mm^3）がベースラインで確認された、あるいは3～5日以内に発現することが見込まれた患者を、C/I98-316試験では、同種 HSCT 後の Grade 2～4の急性 GVHD 又は広範な慢性 GVHD に対して施行された高用量の免疫抑制療法のために侵襲性真菌症のリスクが高い患者を組み入れた。主要有効性解析は、いずれの試験でも All Randomized Subjects（無作為割付けされたすべての被験者）を対象とした。なお、両試験とも、治験薬を1回も投与されなかった患者割合は低く（4%未満）、投与群間で類似していた。

C Confidential

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）でも、AML 又は MDS に対する寛解導入化学療法により、持続性（7日以上）の好中球減少症（ANC <500/mm^3）がベースラインで確認された、あるいは3～5日以内に発現することが見込まれた患者、並びに同種 HSCT 後の GVHD の治療又は予防患者を組み入れた。

ポサコナゾール新錠剤を用いた P05615試験及びポサコナゾール静注用溶液を用いた P05520試験のコホート1～3は、非対照試験であり、有効性解析は All Treated Subjects を対象とした。

P01899試験（経口懸濁液）

P01899試験では、侵襲性真菌症発症に関連する重要なリスク因子を含む、主な被験者の背景因子及びベースライン特性の分布は、ポサコナゾール群とフルコナゾール／イトラコナゾール群で類似していた[表 2.7.6.3.1-4] [表 2.7.6.3.1-5]。

被験者の平均年齢は約50歳（範囲：13～82歳）で、18～64歳の被験者が約80%、65歳以上の被験者は約20%を占めた。両投与群の無作為割付例の約半数は男性であり、ほとんどは白人で、被験者の平均体重は約75 kg であった。侵襲性真菌症の重要なリスク因子であるベースラインの好中球減少症の発現割合及び重症度は、両投与群で概して類似していた。両投与群の被験者の多く（63%）がベースラインで好中球減少症を有し、被験者の24%は重度の好中球減少症（ANC≤100/mm^3）を有していた。3つの基礎疾患（初発 AML、初回再発 AML 又は MDS）の被験者分布は両投与群で同様であった。一次診断では、初発 AML 例が両投与群とも多く（約70%）、初回再発 AML と MDS の被験者の割合は同程度であった。

ベースラインでアスペルギルス抗原検査の陽性例（ガラクトマンナン抗原値0.5以上）は少なく（各群4%）、試験対象集団の半数弱に真菌コロニー形成が認められ（咽喉及び／又は便中）、ベースラインで重度（CTC Grade 3又は4）の粘膜炎を有する患者は10例のみ［ポサコナゾール群：7/304例（2%）、フルコナゾール／イトラコナゾール群：3/298例（1%）］であった。被験者の14%は無作為割付前に全身性抗真菌薬を予防投与され、平均予防投与期間（SD）はポサコナゾール群で4日（7.4）、フルコナゾール／イトラコナゾール群で3日（5.4）であった。

C/I98-316試験（経口懸濁液）

C/I98-316試験では、主なベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性は、ポサコナゾール群とフルコナゾール群で類似していた[表 2.7.6.3.2-5] [表 2.7.6.3.2-6]。

被験者の平均年齢は約40歳（範囲：13～72歳）で、18～64歳の被験者が95%以上を占めた。男性被験者が約2/3を占め、ほとんどの被験者は白人で、被験者の平均体重は約72 kg であった。

ベースラインの疾患特性は、ポサコナゾール群とフルコナゾール群で類似していた。各投与群でよくみられた基礎疾患は、慢性骨髄性白血病（全体の約1/3）、急性骨髄性／非リンパ性白血病（全体の約1/4）であった。無作為割付例の約2/3は急性 GVHD を有し、約1/3は広範な慢性 GVHD であった。急性 GVHD を有する患者の多く（各投与群45%）は、Grade 2の GVHD を有していた。酵母又は糸状菌による侵襲性感染症の既往を有する患者はポサコナゾール群3%、フルコナゾール

C Confidential

群5%、ベースラインのアスペルギルス抗原検査陽性例（ガラクトマンナン抗原値0.5以上）はポサコナゾール群7%、フルコナゾール群10%、また、ベースラインで好中球減少症を有していた患者はポサコナゾール群2%、フルコナゾール群<1%であり、いずれの疾患特性も両投与群とも該当者は少数であった。一方、各投与群とも1例を除き、全被験者がベースラインで全身性コルチコステロイドの投与歴があった。ポサコナゾール群及びフルコナゾール群のそれぞれ14%及び11%が極めて高用量のコルチコステロイドを投与されていた（メチルプレドニゾロン2 mg/kg/日以上又は同等薬）。すべての被験者がベースライン前に抗真菌薬を投与され、そのうち各投与群の半数以上の被験者（ポサコナゾール群54%、フルコナゾール群56%）が14日間以上投与されていた。

P05615試験（新錠剤）

P05615試験では、主なベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性は、ポサコナゾール新錠剤200 mg コホートに組み入れられた20例、新錠剤300 mg コホートに組み入れられた210例で類似していた[表 2.7.6.2.22-7] [表 2.7.6.2.22-8]。被験者の平均年齢は51歳（範囲：19～78歳）で、65歳以上の被験者の割合は約15%であった。男性被験者が約60%を占め、90%以上は白人で、平均体重は約77 kg であった。

ベースライン時の基礎疾患は、200 mg コホートには AML/MDS の患者のみが組み入れられたが［初発 AML65%（13/20例）、初回再発 AML20%（4/20例）、MDS15%（3/20例）］、300 mg コホートには AML/MDS の患者［初発 AML46%（97/210例）、初回再発 AML8%（16/210例）、MDS3%（6/210例）］に加えて、同種 HSCT 患者も組み入れられた［43%（91/210例）］[表 2.7.6.2.22-7] [表2.7.6.2.22-8]。

P05520試験（静注用溶液）

P05520試験では、主なベースラインにおける人口統計学的特性及び疾患特性は、コホート0（ポサコナゾール静注用溶液200 mg 又はプラセボ単回静脈内投与+ポサコナゾール経口懸濁液400 mg 1日2回経口投与）の被験者の平均年齢は約60歳（範囲：18～76歳）で、65歳以上の被験者の割合が約40%であったが、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 1日2回経口投与）、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 1日2回経口投与）及びコホート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 1日3回又は400 mg 1日2回経口投与）の被験者の平均年齢は約50歳（範囲：18～82歳）で、65歳以上の被験者の割合が20%以下であったこと以外は概して類似していた[表 2.7.6.2.23-7]。男性被験者が約60%を占め、90%以上は白人で、平均体重は約79 kg であった。

ベースライン時の基礎疾患は、コホート0～2には AML/MDS の患者のみが組み入れられたが（AML 90%以上、MDS 10%未満）、コホート3には AML/MDS の患者［AML59%（125/213例）、MDS 3%（6/213例）］に加えて、同種 HSCT 患者も組み入れられた［38%（82/213例）］[表 2.7.6.2.23-8]。

まとめ

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、ポサコナゾール新錠剤を用

Confidential

いた P05615試験、ポサコナゾール静注用溶液を用いた P05520試験とも、被験者の年齢を除き、主なベースラインにおける人口統計学的特性は、各試験間、投与群間、コホート間で概して類似しており、男性被験者が約50～60%を占め、90%以上が白人で、平均体重は約72～79 kg であった。被験者の平均年齢は、GVHD 患者を対象とした C/I98-316試験では約40歳（範囲：13～72歳）で、18～64歳の被験者が95%以上を占めたが、他の試験（被験者の平均年齢が約60歳であった P05520試験のコホート0を除く）では被験者の平均年齢は約50歳で、18～64歳の被験者が約80%、65歳以上の被験者が約20%を占めた。

ポサコナゾール経口懸濁液を用いた P01899試験の対象集団は、AML 又は 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であり、ポサコナゾール新錠剤を用いた P05615試験及びポサコナゾール静注用溶液を用いた P05520試験でも同様の基準を設けた。AML 又は 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は、P05615試験では139例（200 mg コホート20例、300 mg コホート119例）、P05520試験では186例［200 mg 用量（コホート0のポサコナゾール群＋コホート1）31例、300 mg 用量（コホート2＋3）155例］であった。また、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた C/I98-316試験の対象集団は、GVHD を有し、高用量の免疫抑制療法を施行中の同種 HSCT 患者であり、ポサコナゾール新錠剤を用いた P05615試験及びポサコナゾール静注用溶液を用いた P05520試験でも同様の基準を設けた。GVHD を有し、高用量の免疫抑制療法を施行中の同種 HSCT 患者は、P05615試験では91例（300 mg コホートのみ）、P05520試験では82例［コホート3（300 mg）のみ］であった。

2.7.3.3.1.1.2　　被験者の内訳

P01899試験（経口懸濁液）

P01899試験では、All Randomized Subjects での曝露期間の中央値は、ポサコナゾール群25日（範囲：1～151日）、フルコナゾール／イトラコナゾール群21日（範囲：1～112日）であった。治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）の完了例は、ポサコナゾール群52%（159/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群42%（125/298例）であり、ポサコナゾール群の方が多かった[表 2.7.3-15]。主な中止理由は、治療失敗［ポサコナゾール群26%（80/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群39%（117/298例）］及び有害事象［ポサコナゾール群13%（40/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群12%（37/298例）］であり、有害事象による中止の割合は両投与群間で類似したが、治療失敗による中止の割合はフルコナゾール／イトラコナゾール群で高かった[表 2.7.3-15]。

C/I98-316試験（経口懸濁液）

C/I98-316試験では、All Treated Subjects での曝露期間の中央値は、ポサコナゾール群111日（範囲：1～138日間）、フルコナゾール群108日（範囲：1～130日間）であった。治験薬投与112日後（16週後）までの投与を完了し、最終投与7日後の評価を受けた治療期完了例は、ポサコナゾール群55%（165/301例）、フルコナゾール群48%（144/299例）であった[表 2.7.3-17]。主な中止理由は、有害事象［ポサコナゾール群33%（100/301例）、フルコナゾール群33%（98/299例）］、同意撤回［ポサ

C Confidential

コナゾール群6%（17/301例）、フルコナゾール群5%（15/299例）］及び服薬不遵守［ポサコナゾール群3%（8/301例）、フルコナゾール群3%（10/299例）］であり、投与群間で同程度であったが、治療失敗による中止は、ポサコナゾール群と比べ、フルコナゾール群で数値的に高かった［ポサコナゾール群3%（8/301例）、フルコナゾール群8%（24/299例）］[表 2.7.3-17]。

P05615試験（新錠剤）

P05615試験では、ポサコナゾール新錠剤200 mg コホートで治験薬が投与された20例での曝露期間の中央値は22日（範囲：9～29日）であった。ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートで治験薬が投与された210例での曝露期間の中央値は28日（範囲：1～30日）であった。

ポサコナゾール新錠剤200 mg 及び300 mg コホート併合では、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者は合計230例で、そのうち治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）の完了例は78%（179/230例）、早期中止例は22%（51/230例）であった。中止理由は、有害事象15%（34/230例）、治療失敗3%（7/230例）、同意撤回1%（2/230例）及びプロトコール不遵守3%（8/230例）であった[表 2.7.3-19]。

P05520試験（静注用溶液）

P05520試験では、コホート0（ポサコナゾール静注用溶液200 mg 又はプラセボ単回静脈内投与+ポサコナゾール経口懸濁液400 mg 1日2回経口投与）で治験薬が投与された21例の静脈内投与期の曝露期間の中央値は、いずれの投与群も1日であり、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg 1日2回経口投与期を含む全投与期間の曝露期間の中央値は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回静脈内投与群7日（範囲：7～7日）、プラセボ群7日（範囲：1～7日）であった。また、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 1日2回経口投与）で治験薬が投与された21例のポサコナゾール静脈内投与期の曝露期間の中央値は、14日（範囲：1～14日）であり、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg 1日2回経口投与期を含む全投与期間の曝露期間の中央値は、28日（範囲：1～28日）であった。さらに、コホート2及び3併合（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 1日3回又は400 mg 1日2回経口投与）で治験薬が投与された237例のポサコナゾール静脈内投与期の曝露期間の中央値は、9日（範囲：2～28日）であり、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg 1日2回経口投与期を含む全投与期間の曝露期間の中央値は、28日（範囲：2～33日）であった。

コホート0で治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）の完了例の割合は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群100%（10/10例）、プラセボ群91%（10/11例）であり、プラセボ群1例の中止理由は、有害事象であった。コホート1の Treatment Phase の完了例の割合は67%（14/21例）であり、主な中止理由は、有害事象（3例）、被験者都合（治験薬投与との関連なし）（1例）、同意撤回（1例）であった。コホート2の Treatment Phase の完了例の割合は71%（17/24例）であり、早期中止例の中止理由は、有害事象（7例）であった。コホート3の Treatment Phase の完了例の割合は72%（153/213例）であり、主な中止理由は、有害事象（35例）、被験者都合（治験薬投与と関連なし）（8例）、同意撤回（6例）であった[表 2.7.3-21]。

C Confidential

まとめ

ポサコナゾール経口懸濁液を用いたP01899試験とC/I98-316試験の両試験とも、約半数の被験者が無作為割付けから治験薬最終投与7日後までにTreatment Phaseを中止したが、その割合は対照群と比較してポサコナゾール群で低かった。有害事象による中止割合は、両試験とも投与群間で同程度であったが、治験薬曝露期間の中央値が約1ヵ月間であったP01899試験と比較して、より長期の治験薬曝露期間が必要となる進行中のGVHD患者を対象としたC/I98-316試験では有害事象による中止割合が高かった。

P05615試験及びP05520試験（治験薬の最長曝露期間が7日間のコホート0を除く）の両試験とも、治験薬曝露期間の中央値はP01899試験と同様、約1ヵ月間であったが、Treatment Phase中止割合はP01899試験（ポサコナゾール群48%、対照群58%）より低く、P05615試験では約20%、P05520試験では約30%であったが、有害事象による中止割合は、P01899試験、P05615試験及びP05520試験で同程度であった。

Confidential

2.7.3.3.1.2　　真菌症の治療

2.7.3.3.1.2.1　　アスペルギルス症

侵襲性アスペルギル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（P00041試験）及び海外第Ⅱ相試験（P01893試験）から得られた。ポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液を用いた際の有効性データは、国内第Ⅲ相試験である P101試験に参加した侵襲性アスペルギルス症患者から得られた。また、P101試験からは、慢性肺アスペルギルス症患者におけるポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液を用いた際の有効性データも得られた。

主要評価試験である P00041試験及び P101試験におけるポサコナゾール群の侵襲性アスペルギルス症患者については、被験者の平均年齢は P00041試験では46.0歳、P101試験では56.8歳であり、65歳以上の被験者の割合も P00041試験では12%、P101試験では33.3%と、日本人の侵襲性アスペルギルス症患者の方が高齢者の割合が高かった。なお、対照群については、P00041試験ではポサコナゾール群と同様の分布であったが、P101試験ではポサコナゾール群より平均年齢は低く（48.5歳）、65歳以上の被験者は1例もいなかった。また、P101試験における慢性肺アスペルギルス症患者の年齢分布は、いずれの投与群でも P101試験における侵襲性アスペルギルス症患者の年齢分布よりも高く、また、対照群と比較してポサコナゾール群では高齢者の割合が高かった。P101試験の慢性肺アスペルギルス症患者では、ポサコナゾール群の被験者の平均年齢は67.3歳であり、65歳以上の被験者の割合も64.6%であったが、対照群ではそれぞれ、59.9歳、39.1%であった。被験者の平均体重については、P00041試験の侵襲性アスペルギルス症（ポサコナゾール群69.4 kg、外部対照群70.5 kg）、P101試験の侵襲性アスペルギルス症（ポサコナゾール群59.0kg、対照群64.9kg）及び慢性肺アスペルギルス症（ポサコナゾール群54.0 kg、対照群56.4 kg）ともポサコナゾール群と対照群で類似していたが、P00041試験の被験者の平均体重の方が P101試験の被験者よりも約10 kg 以上重かった。ただし、対照群の侵襲性アスペルギルス症患者の平均体重については、P00041試験の被験者と P101試験の被験者で大きな差はなかった。参考資料とした P01893試験における侵襲性アスペルギルス症の被験者の背景因子は、P00041試験の被験者の背景因子と類似していた。

2.7.3.3.1.2.1.1　　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］

ITT のうち、DRC 判定による *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）は、ポサコナゾール群（P00041試験）117例、外部対照群（P02387試験）94例であり、そのうち、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容の規定を満たす被験者（MITT）はポサコナゾール群107例、外部対照群86例であった。

ポサコナゾール群（P00041試験）及び外部対照群（P02387試験）の MITT の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の背景因子を[表 2.7.6.3.3-3]に、ベースライン特性を[表 2.7.6.3.3-4]に示す。

C Confidential

Aspergillus 属による侵襲性真菌症患者のベースライン特性及び背景因子は、両投与群で類似していた。MITT の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の平均年齢は、ポサコナゾール群46.0歳（範囲：8～83歳）、外部対照群46.6歳（範囲：15～77歳）であり、ほとんどの被験者は18～64歳で、65歳以上の被験者は、ポサコナゾール群12%（13/107例）、外部対照群10%（9/86例）であった。性別は、ポサコナゾール群で男性66%（71/107例）、女性34%（36/107例）、外部対照群で男性72%（62/86例）、女性28%（24/86例）であった。また、平均体重は、ポサコナゾール群69.4 kg、外部対照群70.5 kg であり、体重が65 kg 未満の被験者は、ポサコナゾール群41%（44/107例）、外部対照群38%（33/86例）であった。人種は、両投与群ともに白人の割合が最も高かった［ポサコナゾール群79%（84/107例）、外部対照群63%（54/86例）］［ただし、フランスで外部対照群（P02387試験）に組み入れられた17例は、フランスのプライバシーに関する法律により人種情報が得られなかったため、非白人に分類したことに留意する必要がある］。

組入れ理由は、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例は、ポサコナゾール群51%（55/107例）、外部対照群56%（48/86例）、無効かつ不耐容例は、ポサコナゾール群36%（39/107例）、外部対照群23%（20/86例）、不耐容例は、ポサコナゾール群12%（13/107例）、外部対照群21%（18/86例）であった。ベースライン時の基礎疾患は、好中球減少症（ANC<500/mm^3）は外部対照群と比較してポサコナゾール群で発現割合が若干低かったが（ポサコナゾール群20%、外部対照群30%）、HSCT（そのうち、同種 HSCT の割合はいずれの投与群でも約90%）の既往ありの割合は、外部対照群と比較してポサコナゾール群の方が若干高かった（ポサコナゾール群51%、外部対照群44%）。ベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与期間は、外部対照群と比較してポサコナゾール群で長く、治療期間が30日以下の被験者は、ポサコナゾール群64%（69/107例）、外部対照群83%（71/86例）であった。DRC 判定に基づく感染部位分類（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）[†]は、肺感染がポサコナゾール群74%（79/107例）、外部対照群78%（67/86例）、肺外感染がポサコナゾール群18%（19/107例）、外部対照群13%（11/86例）、肺及び播種性感染がポサコナゾール群3%（3/107例）、外部対照群3%（3/86例）、確定した肺感染なしの播種性感染がポサコナゾール群6%（6/107例）、外部対照群6%（5/86例）であった。なお、DRC のワーキンググループのいずれかのメンバーが特定した感染部位[‡]は、ポサコナゾール群で下気道79%（84/107例）、副鼻腔17%（18/107例）、播種性感染9%（10/107例）、中枢神経及び気道 各4%（4/107例）、骨及び皮膚 各2%（2/107例）、血流、鼻咽頭、眼窩、皮下組織及び上気道 各1%（1/107例）、外部対照群で下気道83%（71/86例）、副鼻腔12%（10/86例）、播種性感染9%（8/86例）、気道3%（3/86例）、血流及び中枢神経 各2%（2/86例）、骨、リンパ節、皮膚及び上気道 各1%（1/86例）であった[表 2.7.6.4.1-4] [表 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-3] [表 2.7.6.4.2-4]。

なお、外部対照群の治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率は、データを収集した期間（1996年4月から2001年4月）を通して24%～27%の範囲にあり安定していたことから[付録 2.7.6.3.3-1]、データを収集した時期はポサコナゾール群との結果の比較には影響を及ぼさないと考えられた。

[†]DRC のワーキンググループの各メンバーは、個々の被験者の感染部位を特定し、その後、4つの感染部位（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）のいずれかに分類した（同一被験者の感染部位に関して、ワーキング

C Confidential

グループの各メンバーが特定した感染部位の内容に相異があった場合は、多数決アルゴリズムに従った)。
‡感染部位が複数ある患者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.3.3.1.2.1.2　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）［参考資料］

免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者を対象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、*Aspergillus* 属による難治性侵襲性真菌症と診断された被験者は10例（ポサコナゾール400 mg BID 群4例、600 mg BID 群及び800 mg QD 群：各3例）であった[2.7.6.3.4.7 項]。65歳の1例を除き、全例が18～64歳の被験者で、人種は白人9例及びヒスパニック1例、性別は男性6例、女性4例で、感染部位は全例が下気道であった。患者の平均体重は72.6 kg（範囲：52.0～112.4 kg）であった。

2.7.3.3.1.2.1.3　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）［評価資料］

<u>侵襲性アスペルギルス症</u>

深在性真菌症の日本人患者を対象にポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の安全性、有効性及び PK をボリコナゾールと比較して検討することを目的とした P101試験のコホート2では、ASaT/ITT のうち、臨床判定委員会により侵襲性アスペルギルス症（確定診断例、臨床診断例又は疑い例）と判定された被験者はポサコナゾール群9例、ボリコナゾール群4例であり、このうち、有効性の主要解析対象集団である FAS は、疑い例を除いたポサコナゾール群5例、ボリコナゾール群3例であった[2.7.6.3.5.2.3 項]。また、主要な有効性結果に影響を与えると考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた症例を除いた PP はポサコナゾール群4例、ボリコナゾール群3例であった（併用禁止薬使用例）[2.7.6.3.5.2.3 項]（[資料5.3.5.1.5: P101] 10.2.2 項、16.2.3 項）。

コホート2の侵襲性アスペルギルス症の被験者集団（ASaT）は、ほとんどが男性で、ポサコナゾール群88.9%（8/9例）、ボリコナゾール群75.0%（3/4例）であった。また、性別、体重、BMI 並びに侵襲性アスペルギルス症の診断（確定診断例、臨床診断例又は疑い例）の分布は、両投与群で類似していた。一方で、平均年齢はボリコナゾール群（平均48.5歳、中央値54.0歳）と比較してポサコナゾール群（平均56.8歳、中央値62.0歳）で高く、65歳以上の被験者はポサコナゾール群では3/9例であったが、ボリコナゾール群では組み入れられなかった[表 2.7.6.3.5-10]。

<u>慢性肺アスペルギルス症</u>

P101試験のコホート2において、ASaT/ITT のうち、臨床判定委員会により慢性肺アスペルギルス症と判定された被験者はポサコナゾール群48例、ボリコナゾール群23例であり、これは、有効性の主要解析対象集団である FAS でもあった[2.7.6.3.5.2.3 項]。このうち、主要な有効性結果に影響を与えると考えられる治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた症例を除いた PP はポサ

Confidential

コナゾール群36例、ボリコナゾール群22例であった[2.7.6.3.5.2.3 項]。PP からの除外理由は、ポサコナゾール群では、主要な評価時点における重要な有効性データの欠測4例、服薬率75%未満4例、主要な評価時点における重要な有効性データの欠測及び併用禁止薬使用2例、主要な評価時点における重要な有効性データの欠測、来院時期不遵守及び治験薬の不適切な保管1例、中止基準合致 1例、ボリコナゾール群では主要な評価時点における重要な有効性データの欠測1例であった（[資料5.3.5.1.5: P101] 10.2.2 項、16.2.2 項、16.2.3 項）。

コホート2の慢性肺アスペルギルス症の被験者集団（ASaT）は、ほとんどが男性で、ポサコナゾール群95.8%（46/48例）、ボリコナゾール群95.7%（22/23例）であった。また、性別、体重、BMI、慢性肺アスペルギルス症の診断（慢性進行性肺アスペルギルス症又は単純性肺アスペルギローマ、並びにそれらの確定診断例又は臨床診断例）の分布は、両投与群で類似していた。平均年齢はボリコナゾール群（59.9歳）と比較してポサコナゾール群（67.3歳）で高く、70歳以上の被験者がポサコナゾール群では43.8%（21/48例）なのに対してボリコナゾール群では17.4%（4/23例）、一方で、65歳未満の被験者はポサコナゾール群では35.4%（17/48例）、ボリコナゾール群では60.9%（14/23例）であり、年齢分布に違いがみられた[表 2.7.6.3.5-11]。

Confidential

2.7.3.3.1.2.2　　フサリウム症

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（P00041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。ポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液を用いた国内第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たが、フサリウム症患者は1例も組み入れられなかった[2.7.6.3.5.2.3 項]。

P01893試験には2例が組み入れられたが、いずれも下気道感染の患者であった。一方、P00041試験では播種性感染症患者が組入れ患者の半数を占めていた。P01893試験に組み入れられた被験者のその他の背景因子については、P00041試験に組み入れられた被験者の背景因子の範囲にあった。

2.7.3.3.1.2.2.1　　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］

ポサコナゾール群（P00041試験）では、ITT の24例が *Fusarium* 属による侵襲性真菌症例（DRC判定による確定診断例／臨床診断例）であり、このうち18例が標準的抗真菌治療の無効又は不耐容の規定を満たし、MITT に含まれた。一方、外部対照群（P02387試験）では、比較可能な MITT は少数例（4例）のみであったことから、本項ではポサコナゾール投与例（P00041試験）を中心に記載する。比較結果については[2.7.6.3.3.2.2.3 項]に示す。なお、ポサコナゾール群（P00041試験）及び外部対照群（P02387試験）の MITT の被験者の背景因子を[表 2.7.6.4.1-4] [表 2.7.6.4.2-3]に、MITT のベースライン特性を[表 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-4]に示す。

ポサコナゾール群の MITT の *Fusarium* 属による侵襲性真菌症患者の平均年齢は45.6歳（範囲：10～75歳）で、65歳以上の被験者が17%（3/18例）含まれた。女性が56%（10/18例）を占め、大部分［78%（14/18例）］は白人で、平均体重は75.3 kg であった。

また、ポサコナゾール群では、ほとんどの被験者（72%、13/18例）が血液悪性腫瘍疾患を有し、ベースラインでの好中球減少症（ANC <500/mm^3）、HSCT 歴は、いずれも33%（6/18例）の被験者が有した。これらの免疫抑制状態以外に、被験者の大多数は、前治療又は併用治療として副腎皮質ホルモンあるいはその他の免疫抑制薬又は化学療法薬が投与されていた。

一般に、予後が不良である播種性感染例がポサコナゾール群の半数（9/18例）を占め、その他の感染部位には、皮膚、気道、副鼻腔及び皮下組織などがあった。標準的抗真菌治療の無効例及び無効かつ不耐容例が大部分（78%、14/18例）であり、不耐容のみが組入れ理由であった被験者は4/18例であった。

Confidential

2.7.3.3.1.2.2.2　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）［参考資料］

免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者を対象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診断された被験者は2例（ポサコナゾール400 mg BID 群）であった[2.7.6.3.4.7 項]。当該被験者は、24歳の白人女性（体重108.8 kg）及び72歳のヒスパニック女性（体重49.8 kg）で、いずれも感染部位が下気道の患者であった。

Confidential

2.7.3.3.1.2.3　　ムーコル症

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（P00041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。ポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液を用い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。

2.7.3.3.1.2.3.1　　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］

ITT のうち、DRC 判定によるムーコル目による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）は、ポサコナゾール群（P00041試験）13例、外部対照群（P02387試験）10例であり、そのうち DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容の規定を満たす被験者（MITT）はポサコナゾール群11例、外部対照群8例であった。

ポサコナゾール群（P00041試験）及び外部対照群（P02387試験）の MITT の被験者の背景因子を[表 2.7.6.4.1-4] [表 2.7.6.4.2-3]に、MITT のベースライン特性を[表 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-4]に示す。

MITT のムーコル目による侵襲性真菌症患者の背景因子は両投与群で類似していた。平均年齢は、ポサコナゾール群45.9歳（範囲：14～74歳）、外部対照群38.8歳（範囲：14～74歳）であり、65歳以上の被験者は、ポサコナゾール群18%（2/11例）、外部対照群13%（1/8例）であった。性別は、ポサコナゾール群で男性73%（8/11例）、女性27%（3/11例）、外部対照群で男性63%（5/8例）、女性38%（3/8例）であった。平均体重は、ポサコナゾール群69.9 kg、外部対照群74.5 kg であった。人種は、ポサコナゾール群でヒスパニック系45%（5/11例）、白人36%（4/11例）、外部対照群でヒスパニック系50%（4/8例）、白人38%（3/8例）であった。

組入れ理由は、ポサコナゾール群で DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例27%（3/11例）、無効かつ不耐容例27%（3/11例）、不耐容例45%（5/11例）、外部対照群で DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例38%（3/8例）、無効かつ不耐容例50%（4/8例）、不耐容例13%（1/8例）であった。ベースライン時の基礎疾患は、血液悪性腫瘍疾患が、ポサコナゾール群73%（8/11例）、外部対照群38%（3/8例）、糖尿病は、ポサコナゾール群18%（2/11例）、外部対照群63%（5/8例）であった。好中球減少症（ANC<500/mm^3）は、ポサコナゾール群9%（1/11例）、外部対照群13%（1/8例）で、HSCT の既往ありの割合はポサコナゾール群45%（5/11例）、外部対照群38%（3/8例）、臓器移植の既往ありの割合はポサコナゾール群18%（2/11例）、外部対照群13%（1/8例）であり、両投与群で類似していた。DRC 判定に基づく感染部位分類（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定し

C Confidential

た肺感染なしの播種性感染）†は、肺感染がポサコナゾール群9%（1/11例）、外部対照群13%（1/8例）、肺外感染がポサコナゾール群64%（7/11例）、外部対照群88%（7/8例）、肺及び播種性感染がポサコナゾール群18%（2/11例）、外部対照群0例、確定した肺感染なしの播種性感染がポサコナゾール群9%（1/11例）、外部対照群0例であった。なお、DRC のワーキンググループのいずれかのメンバーが特定した感染部位‡は、ポサコナゾール群で副鼻腔45%（5/11例）、播種性感染27%（3/11例）、下気道及び皮膚 各18%（2/11例）、腹部、気管及び上気道 各9%（1/11例）、外部対照群で副鼻腔63%（5/8例）、播種性感染38%（3/8例）、中枢神経、肝胆道、下気道及び皮膚 各13%（1/8例）であった。

†DRC のワーキンググループの各メンバーは、個々の被験者の感染部位を特定し、その後、4つの感染部位（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）のいずれかに分類した（同一被験者の感染部位に関して、ワーキンググループの各メンバーが特定した感染部位の内容に相異があった場合は、多数決アルゴリズムに従った）。
‡感染部位が複数ある患者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.3.3.1.2.3.2　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）［参考資料］

免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者を対象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（Protocol 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被験者は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[2.7.6.3.4.7 項]。ポサコナゾール400 mg BID 群の被験者は30歳の白人女性（体重63.8 kg）で、感染部位が下気道であった。600 mg BID 群の被験者は56歳の白人男性（体重88.7 kg）で、投与開始前（Day-1）の真菌学的検査で *Rhizopus* 属が分離された感染部位が副鼻腔の患者であった。800 mg QD 群の被験者は46歳のヒスパニック女性（体重78.7 kg）で、感染部位が下気道であった。

2.7.3.3.1.2.3.3　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海外後期第Ⅲ相限定アクセス治療試験（P02095試験）［参考資料］

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試験の一部として実施されたムーコル症での有効性を評価する補助試験（治験実施計画書改訂 S1）では、6例がポサコナゾール経口懸濁液の投与を受けた。これら6例の平均年齢は57.7歳（22～78歳）であり、白人及び黒人が各3例、男性4例、女性2例の構成であった[2.7.6.4.4.2.3 項]。

2.7.3.3.1.2.3.4　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）［評価資料］

深在性真菌症の日本人患者を対象にポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液の安全性、有効性及

C Confidential

び PK を検討することを目的とした P101試験では、臨床判定委員会によりムーコル症と判定された被験者は3例であった。この3例は、治験実施計画書の規定どおり、全例がポサコナゾール群に割り付けられ、治験薬（ポサコナゾール）の投与を1回以上受けた[2.7.6.3.5.2.3 項]。その内訳は、新錠剤のみの投与例、静注用溶液のみの投与例、静注用溶液（14日間）から新錠剤への移行例が各1例であり、いずれも84日間の投与を完了した[2.7.6.3.5.2.4 項]。3例のうちの2例は、安全性情報のみを収集する延長投与期に移行した。3例はいずれも日本人男性で、年齢は60、69、74歳、体重は47.4、65.6、69.8 kg であった[2.7.6.3.5.2.2.1 項]。スクリーニング時の真菌学的検査で菌が同定された被験者は、静注用溶液から新錠剤への移行例の1例のみで、*Rhizopus microsporus* が検出された[2.7.6.3.5.2.2.2 項]。

Confidential

2.7.3.3.1.2.4　クロモブラストミコーシス及び菌腫

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（P00041試験）からの11例と海外第Ⅱ相試験（P01893試験）からの1例から得られた。

2.7.3.3.1.2.4.1　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］

ポサコナゾール群（P00041試験）及び外部対照群（P02387試験）とも、ITT のうち、DRC 判定によるクロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）の全例が、標準的抗真菌治療の無効又は不耐容の規定も満たし、MITT に含まれた（ポサコナゾール群11例、外部対照群2例）。外部対照群には、比較可能な MITT は少数例（2例）であったことから、本項ではポサコナゾール群を中心に記載する。詳細な比較は[2.7.6.3.3.2.2.5 項]に示す。なお、ポサコナゾール群（P00041試験）及び外部対照群（P02387試験）の MITT の被験者の背景因子を[表 2.7.6.4.1-4] [表 2.7.6.4.2-3]に、MITT のベースライン特性を[表 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-4]に示す。

ポサコナゾール群の MITT の11例の内訳は、クロモブラストミコーシス6例及び菌腫5例であった。ポサコナゾール群の被験者は、重大な基礎疾患がなく、感染部位が皮膚の侵襲性真菌症で、半年以上の全身性抗真菌薬治療歴を有するが、標準的抗真菌治療が無効であったヒスパニック系の18～64歳の男性が大部分を占めた。

2.7.3.3.1.2.4.2　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）［参考資料］

免疫不全の難治性侵襲性真菌症患者を対象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被験者は1例（ポサコナゾール800 mg QD 群）であった[2.7.6.3.4.7 項]。当該被験者は49歳の白人男性（体重77.0 kg）で、投与開始前（Day-1）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。

Confidential

2.7.3.3.1.2.5　　コクシジオイデス症

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にした海外第Ⅲ相試験（P00041試験）、及びポサコナゾール旧カプセルを用いた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とした海外第Ⅱ相試験（C/I97-280試験）の2つの臨床試験から得られた。

P00041試験及びC/I97-280試験とも、被験者の平均年齢は約45歳で、ヒスパニック系が40%以上を占めたが、白人の割合はC/I97-280試験ではこれより高く（45%）、P00041試験ではこれより低かった（25%）。また、男性の割合はP00041試験では44%であったが、C/I97-280試験では65%であった。

2.7.3.3.1.2.5.1　　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］

ITTのうち、DRC判定による*Coccidioides*属による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）は、ポサコナゾール群（P00041試験）19例、外部対照群（P02387試験）7例であり、そのうちDRC判定による標準的抗真菌治療の無効又は不耐容の規定を満たす被験者（MITT）はポサコナゾール群16例、外部対照群7例であった。なお、MITTのポサコナゾール群の1例は*Aspergillus*属にも感染していた。

ポサコナゾール群（P00041試験）及び外部対照群（P02387試験）のMITTの被験者の背景因子を[表 2.7.6.4.1-4] [表 2.7.6.4.2-3]に、MITTのベースライン特性を[表 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-4]に示す。

MITTの*Coccidioides*属による侵襲性真菌症患者の平均年齢は、ポサコナゾール群43.6歳（範囲：17～65歳）、外部対照群41.4歳（範囲：23～93歳）で、ポサコナゾール群の17歳及び65歳並びに外部対照群の93歳の3例を除き、いずれの被験者も18～64歳の範囲であった。性別は、ポサコナゾール群で男性44%（7/16例）、女性56%（9/16例）、外部対照群は、いずれも男性であった。平均体重は、ポサコナゾール群59.6 kg、外部対照群60.3 kgであった。人種は、ポサコナゾール群でヒスパニック系50%（8/16例）、白人25%（4/16例）、黒人19%（3/16例）、外部対照群は、いずれもヒスパニック系であった。

組入れ理由は、ポサコナゾール群で、DRC判定による標準的抗真菌治療の無効例81%（13/16例）、無効かつ不耐容例13%（2/16例）、不耐容例6%（1/16例）であった。無効例（無効かつ不耐容例も含む）15例のベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数の中央値は、306日（範囲：31～2,553日）で、そのうち8例の被験者が2種以上の抗真菌薬を服用していた。アムホテリシンB製剤（脂質製剤を含む）を服用していた8例の投与日数の中央値は29日（範囲：2～121日）、いずれかのアゾール系抗真菌薬を服用していた14例の投与日数の中央値は335日（範囲：31～2,553日）であっ

C Confidential

た[表 2.7.6.4.1-7]。不耐容例1例のベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数は、アムホテリシン B 脂質製剤16日及びフルコナゾール11日であった[表 2.7.6.4.1-8]。外部対照群は、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例43%（3/7例）、不耐容例57%（4/7例）であった。ベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数の中央値は、無効例3例は156日（範囲：58～205日）、不耐容例4例は8.5（範囲：4～33日）であった[表 2.7.6.4.2-6] [表 2.7.6.4.2-7]。ベースライン時の基礎疾患は、両投与群ともに、免疫能を低下させる疾患を有する被験者はほとんどいなかった。

DRC 判定に基づく感染部位分類（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）[†]は、肺感染がポサコナゾール群50%（8/16例）、外部対照群86%（6/7例）、肺外感染がポサコナゾール群25%（4/16例）、外部対照群0例、確定した肺感染なしの播種性感染がポサコナゾール群25%（4/16例）、外部対照群14%（1/7例）であり、肺及び播種性感染は両投与群ともにいなかった。なお、DRC のワーキンググループのいずれかのメンバーが特定した感染部位[‡]は、ポサコナゾール群で下気道50%（8/16例）、播種性感染25%（4/16例）、中枢神経、関節、リンパ節、骨盤、気道及び皮膚 各6%（1/16例）、外部対照群で下気道86%（6/7例）、播種性感染29%（2/7例）であった。

[†] DRC のワーキンググループの各メンバーは、個々の被験者の感染部位を特定し、その後、4つの感染部位（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）のいずれかに分類した（同一被験者の感染部位に関して、ワーキンググループの各メンバーが特定した感染部位の内容に相異があった場合は、多数決アルゴリズムに従った）。
[‡] 感染部位が複数ある患者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.3.3.1.2.5.2　コクシジオイデス症患者を対象としたポサコナゾール旧カプセル治療の海外第Ⅱ相試験（C/I97-280試験）［参考資料］

ポサコナゾール旧カプセルを用いて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一次治療試験である C/I97-280試験には20例が組み入れられ、すべての被験者が治験薬の投与を1回以上受けた（All Treated Subjects）。治験薬曝露期間の中央値は173日（範囲：15～199日）であった。All Treated Subjects の65%（13/20例）は男性であり、被験者の多くは白人（45%、9/20例）又はヒスパニック系（40%、8/20例）で、被験者の平均年齢は45.5歳（範囲：24～67歳）であった。また、疾患分類別の被験者の割合は、慢性活動性肺疾患40%（8/20例）、軟部組織疾患30%（6/20例）及び骨疾患25%（5/20例）であった（1例は疾患分類不明）[2.7.6.4.3.2.3 項]。なお、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）は、15例であった[2.7.6.4.3.2.2 項]。

C Confidential

2.7.3.3.1.2.6　　その他の真菌による侵襲性真菌症

カンジダ症、クリプトコックス症、その他の真菌による侵襲性真菌症の治療に対するポサコナゾールの有効性については、以下の項に示した。

診断	評価に用いた ポサコナゾールの剤形	参照先
カンジダ症	経口懸濁液	P02952試験 [2.7.6.3.3.3.2.2.2.5 項] P00041試験 [2.7.6.4.1.3.2.2.6 項]
クリプトコックス症	経口懸濁液	P02952試験 [2.7.6.3.3.3.2.2.2.6 項] P00041試験 [2.7.6.4.1.3.2.2.7 項]
その他の真菌による侵襲性真菌症	経口懸濁液	P02952試験 [2.7.6.3.3.3.2.2.2.7 項] P00041試験 [2.7.6.4.1.3.2.2.8 項]

Confidential

2.7.3.3.2　　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　　海外有効性データの利用

ポサコナゾールは、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[2.6.2.2.5 項]。このため、以下の条件を満たせば、海外臨床試験で得られた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られる。

- 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、国内データで低いという傾向が認められない。
- 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）の治療に関する医療環境に国内外で大きな差が認められない。
- 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）を満たすこと。
- 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ない。

2.7.3.3.2.1.1　　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。

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]、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]及び海外において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[表 2.7.3-32]。

比較が可能であった菌種のうち、海外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）が国内の臨床分離株と比較して2管以上高値を示した菌種は、*Rhizopus* 属（P101試験の臨床分離株及び国内の保存臨床分離株）、並びに *A. fumigatus*、*Cladosporium* 属、*C. albicans*、*C. tropicalis*、*C. krusei* 及び *C. guilliermondii*（国内の保存臨床分離株）であった。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。

C Confidential

表 2.7.3-32　国内外の臨床分離株のポサコナゾールに対する感受性

菌種	臨床分離株の由来	MIC 数/株数†	MIC（μg/mL）		
			範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
Aspergillus 属					
A. fumigatus	海外保存	1119	－	0.125	0.5
	国内保存	25	0.06－0.12	0.06	0.12
	国内 P101試験	31	0.015－>8	0.06	0.25
A. flavus	海外保存	89	－	0.25	0.5
	国内保存	10	0.25－0.5	0.25	0.5
	国内 P101試験	1	0.25	－	－
A.nidulans	国内 P101試験	1	0.015	－	－
A. niger	海外保存	101	－	0.25	0.5
	国内保存	10	0.25－0.5	0.5	0.5
	国内 P101試験	1	0.25	－	－
A.nomius	国内 P101試験	1	0.06	－	－
A. terreus	海外保存	22	－	0.25	0.25
	国内保存	5	0.12－0.25	－	－
	国内 P101試験	2	0.03－0.12	－	－
Fusarium 属	海外保存	67	－	16.0	32.0
	国内保存	10	2－>8	>8	>8
ムーコル目					
Mucor 属	海外保存	18	－	1.0	16.0
	国内保存	10	0.25－>8	1	8
Rhizopus 属	海外保存	32	－	1.0	8.0
	国内保存	7	0.25－1	－	－
R. microsporus	国内 P101試験	1	1	－	－
Cunninghamella 属	海外保存	6	0.031－1.0	－	－
	国内保存	10	0.5－1	0.5	1
Rhizomucor 属	海外保存	3	0.016－0.25	－	－
	国内保存	2	0.5	－	－
Lichtheimia 属	海外保存	16	－	0.125	0.25
	国内保存	1	0.5	－	－
クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌					
Fonsecaea 属	国内保存	5	0.03－0.06	－	－
Scedosporium apiospermum（*Pseudallescheria boydii*）	海外保存	26	－	0.25	1.0
	国内保存	10	0.5－2	1	2
Exophiala 属	海外保存	14	－	0.25	0.5
	国内保存	10	0.008－0.25	0.06	0.25
Phialophora 属	国内保存	4	0.03－0.25	－	－
Cladosporium 属	海外保存	11	－	0.063	16.0
	国内保存	10	0.03－0.25	0.25	0.25
Cladophialophora 属	国内保存	4	0.03－0.25	－	－
Alternaria 属	海外保存	13	－	0.125	0.25
	国内保存	10	0.03－0.25	0.12	0.25
すべての二形性真菌	海外保存	151	－	0.063	0.25
Coccidioides 属	海外保存	25	－	0.125	0.25
Candida 属					
C. albicans	海外保存	3535	－	0.031	0.063
	国内保存	25	0.004－0.015	0.008	0.015
C. glabrata	海外保存	1218	－	1.0	2.0
	国内保存	15	0.06－4	1	4
C. parapsilosis	海外保存	970	－	0.063	0.25
	国内保存	15	0.015－0.12	0.03	0.12
C. tropicalis	海外保存	719	－	0.063	0.25
	国内保存	15	0.004－0.06	0.03	0.06
C. krusei	海外保存	189	－	0.5	1.0
	国内保存	10	0.06－0.25	0.12	0.12

C Confidential

菌種	臨床分離株の由来	MIC 数/株数†	MIC（μg/mL）		
			範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
C. guilliermondii	海外保存	26	－	0.25	1.0
	国内保存	5	0.12	－	－
C. dubliniensis	海外保存	164	－	0.031	0.125
Cryptococcus neoformans‡	海外保存	271	－	0.125	0.25
	国内保存	10	0.06－0.12	0.12	0.12

† 海外臨床分離株では MIC 数、国内臨床分離株では株数を示す。
‡ 海外臨床分離株には *Cr. laurentii* を含む。

[表 2.6.2-41] [資料5.3.5.1.5: P101]

2.7.3.3.2.1.2　診断・治療に関する医療環境

2.7.3.3.2.1.2.1　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

[2.5.1.2.3 項]に示すように、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概して同様であり、国内外の真菌症予防の方法は類似している。

2.7.3.3.2.1.2.2　深在性真菌症の治療

[2.5.1.2.4 項]に示すように、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。

2.7.3.3.2.1.3　国内第Ⅲ相試験（P101試験）と海外臨床試験におけるポサコナゾールの平均血漿中濃度の分布

P101試験でポサコナゾールの新錠剤又は静注用溶液の300 mg用量を日本人治療患者に投与したところ、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（被験者の90%以上で定常状態における C_{avg} が500 ng/mL 以上）を達成することが確認された。また、日本人治療患者の曝露量は非日本人患者よりも高く、C_{avg}の中央値は約2.5倍で、個体別値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た[2.7.2.1.4.3 項]

また、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の結果から、想定される日本人予防患者にポサコナゾールを300 mg の用量で投与した際、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]。

2.7.3.3.2.1.4　国内第Ⅲ相試験（P101試験）と海外臨床試験におけるポサコナゾールの安全性プロファイル

国内第Ⅲ相試験（P101試験）では試験の早期中止の割合がボリコナゾール群と比較して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よるものであった[表 2.7.3-26]

C Confidential

[表 2.7.3-28]。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、日本人特有なものであるか否かを評価した。日本人治療患者の曝露量は非日本人予防患者と同程度かより高い C_{avg}が認められたが[2.7.2.1.4.3.1 項]、ポサコナゾールの海外予防投与・治療試験と国内第Ⅲ相試験（P101試験）の治験薬の投与期間の条件をそろえて評価した結果、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なかった[2.7.4.4.3.3 項]。すなわち、国内第Ⅲ相試験（P101試験）及び海外予防投与・治療試験における治験薬投与開始1ヵ月間での有害事象、重篤な有害事象、重篤な副作用及び投与中止に至った有害事象の発現割合には、国内外で大きな差はなかった。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については、海外試験の解析集団と比べ国内試験で高かったが、国内試験でよくみられた副作用のほとんどは軽度又は中等度で、重篤又は投与中止に至った事象は少なく、日本人特有に発現している事象ではなかった。国内第Ⅲ相試験（P101試験）では、ポサコナゾール群の有害事象による投与中止の割合が、ボリコナゾール群と比べて高かったが、ポサコナゾールの海外試験で認められた安全性プロファイルとは大きな差はなく、認められた事象も日本人特有に発現したものではなかった。

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）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、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]。

Confidential

2.7.3.3.2.2　　深在性真菌症の予防　結果の比較

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）は、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）で侵襲性真菌症のハイリスク患者（P01899試験：AML 又は 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：GVHD を有し、高用量の免疫抑制療法を施行中の同種 HSCT 患者）における予防投与のポサコナゾールの有効性、安全性及び薬物動態を十分に検討し、曝露－応答関係を確認した上で開発を進めた試験である。P05615試験及び P05520試験では、有効性評価は主要評価項目や重要な副次評価項目ではなく、その他の副次評価項目として設定したものであり、治験薬投与開始から最終投与7日後までの治療失敗率及び治験薬投与65日後の生存率に関する記述的な有効性評価に限定されるため、本項では、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）の結果の比較を主として示す。

2.7.3.3.2.2.1　　P01899試験（経口懸濁液）と C/I98-316試験（経口懸濁液）の比較

ポサコナゾール経口懸濁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2つの予防投与試験では、ポサコナゾール経口懸濁液 200 mg 1日3回投与群と実薬対照群（C/I98-316試験：フルコナゾール群、P01899試験：フルコナゾール／イトラコナゾール群）の予防効果を比較・評価した。

主要有効性評価項目は、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 2.7.3-33]。また、主要有効性評価項目の評価は、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、優越性評価を行った（各試験の CSR には、主要評価項目以外の項目についても非劣性・優越性評価の結果が記載されているが、本申請資料では主要評価項目についてのみ、非劣性・優越性評価の結果を示した）。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。

C Confidential

表 2.7.3-33　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

2.7.3.3.2.2.1.1　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（治験薬投与期間における評価）

治験薬投与期間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、P01899試験及び C/I98-316試験のいずれの試験でも、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。

- 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[表 2.7.3-16]。
- C/I98-316試験では、副次評価項目の1つとして評価した治験薬投与期間［治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）］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、フルコナゾール群と比較してポサコナゾール群で低かった［ポサコナゾール群2%（7/301例）、フルコナゾール群7%（22/299例）、P=0.0035］（[資料5.3.5.1.2: CI98_316] 14.2.1.1 項）。

2.7.3.3.2.2.1.2　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（一定期間における評価）

事前に規定した一定期間[表 2.7.3-33]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、P01899試験及び C/I98-316試験のいずれの試験でも、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。

- P01899試験では、副次評価項目の1つとして評価した一定期間［無作為割付けから100日後まで（100-Day 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、ポサコナゾール群の方がフルコナゾール／イトラコナゾール群よりも低かった［ポサコナゾール群5%（14/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群11%（33/298

Confidential

例）、P=0.0031］[表 2.7.6.3.1-9]。

- 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[表 2.7.3-18]。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。

2.7.3.3.2.2.1.3　　耐性菌による侵襲性真菌症の発症率

P01899試験及び C/I98-316試験とも、DRC は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、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。各試験の主要評価期間における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。

- P01899試験では、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）］の侵襲性真菌症発症例（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）32例のうち、26例はフルコナゾール又はイトラコナゾールの耐性菌によるものであった（ポサコナゾール群3例、フルコナゾール／イトラコナゾール群23例）。フルコナゾール又はイトラコナゾールの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）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低かった［ポサコナゾール群1%（3/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群8%（23/298例）、P<0.0001］[表 2.7.6.3.1-7]。なお、フルコナゾール／イトラコナゾール群について、フルコナゾール投与とイトラコナゾール投与に分けて評価した場合も、フルコナゾール又はイトラコナゾールの耐性菌による侵襲性真菌症発症率は、ポサコナゾール群の方がフルコナゾール投与とイトラコナゾール投与のいずれよりも低かった［フルコナゾール投与8%（18/240例）、イトラコナゾール投与9%（5/58例）］（[資料5.3.5.1.1: P01899] 14.2.1.4 項）。また、一定期間における評価［無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）］でも、フルコナゾール又はイトラコナゾールの耐性菌による侵襲性真菌症例（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低かった［ポサコナゾール群2%（6/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群10%（29/298例）、P<0.0001）］（[資料5.3.5.1.1: P01899]　14.2.1.2 項）。
- C/I98-316試験では、一定期間における評価［無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）］の侵襲性真菌症発症例（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）43例のうち、38例はフルコナゾール耐性菌によるものであった（ポサコナゾール群

Confidential

14例、フルコナゾール群24例)。112日間の期間中、フル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）の発症率は、フルコナゾール群と比較してポサコナゾール群で数値的に低かった［ポサコナゾール群5%（14/301例)、フルコナゾール群8%（24/299例)、P=0.0860］[2.7.6.3.2.3.3.5 項]。なお、治験薬投与期間［治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment)］でも、フルコナゾール耐性菌による侵襲性真菌症例（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、フルコナゾール群と比較してポサコナゾール群で低かった［ポサコナゾール群2%（6/301例)、フルコナゾール群7%（20/299例)、P=0.0041)］([資料5.3.5.1.2: CI98_316] 14.2.1.5 項)。

2.7.3.3.2.2.1.4　*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症の発症率

P01899試験及び C/I98-316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。各試験の主要評価期間における *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。

- P01899試験では、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)］の侵襲性真菌症発症例（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）32例のうち、22例は *Aspergillus* 属によるものであった（ポサコナゾール群2例、フルコナゾール／イトラコナゾール群20例)。*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）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低かった［ポサコナゾール群1%（2/304例)、フルコナゾール／イトラコナゾール群7%（20/298例)、P=0.0001］[2.7.6.3.1.3.2.2 項]。なお、一定期間における評価［無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase)］においても、*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）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低かった［ポサコナゾール群1%（4/304例)、フルコナゾール／イトラコナゾール群9%（26/298例)、P<0.0001］([資料5.3.5.1.1: P01899] 14.2.1.3 項)。
- C/I98-316試験では、一定期間における評価［無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period)］の侵襲性真菌症発症例（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）43例のうち、28例は *Aspergillus* 属によるものであった（ポサコナゾール群7例、フルコナゾール群21例)。112日間の期間中、*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）の発症率は、フルコナゾール群と比較してポサコナゾール群で低かった［ポサコナゾール群2%（7/301例)、フルコナゾール群7%（21/299例)、P=0.0059］[2.7.6.3.2.3.2.1 項]。なお、治験薬投与期間［治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment)］でも、*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症例（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、フルコナゾール群と比較してポサコナゾール群で低かった［ポサコナゾール群1%（3/301例)、フルコナゾール群6%（17/299例)、P=0.0012］([資料5.3.5.1.2: CI98_316] 14.2.1.3 項)。

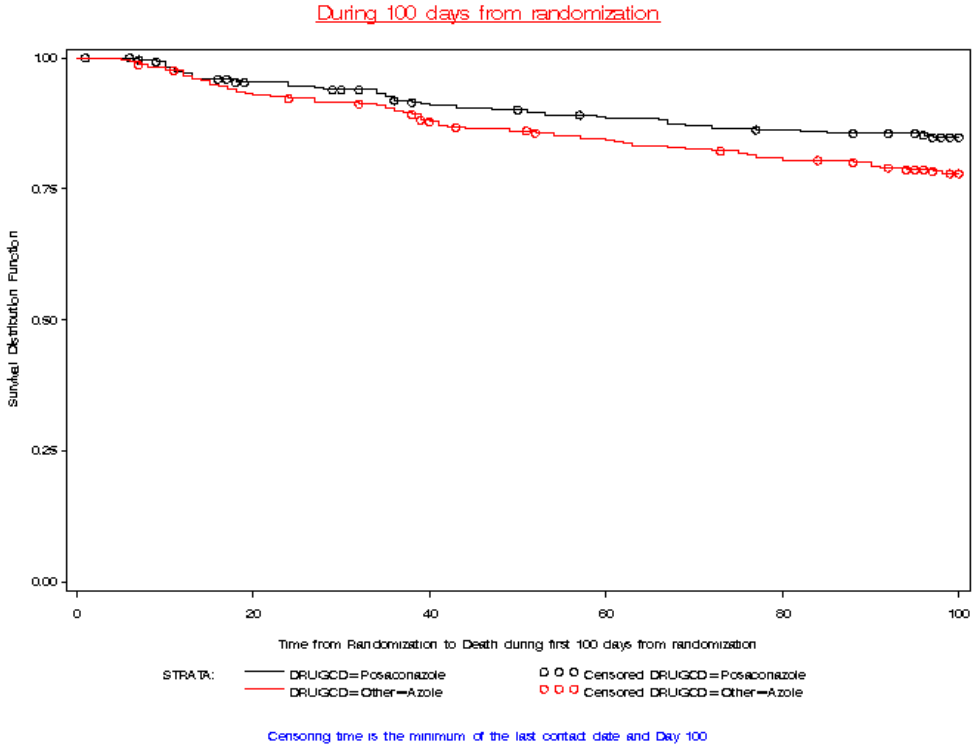
Confidential

2.7.3.3.2.2.1.5　　死亡までの期間

P01899試験及び C/I98-316試験で、事前に規定した一定期間における死亡までの期間［P01899試験：無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）、C/I98-316試験：治験薬投与開始から112日後（16週後）まで（Treatment Phase）］を評価した。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は、P01899試験では示されたが、C/I98-316試験では明確ではなかった。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は両投与群で類似していたものの、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。

- P01899試験では、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）[図 2.7.3-2]。

図 2.7.3-2　　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）



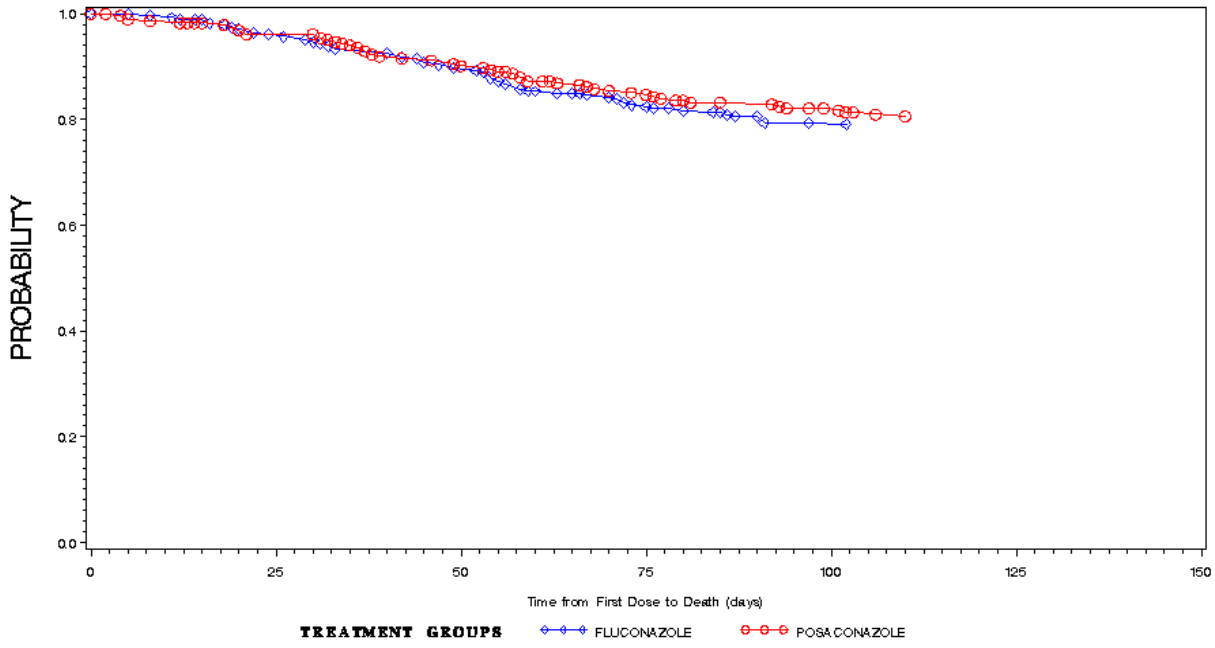
Other-Azole：フルコナゾール／イトラコナゾール

Confidential

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。
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

- C/I98-316試験では、治験薬投与開始から112日後（16週後）まで（Treatment Phase）のKaplan-Meier 法に基づく死亡率は、ポサコナゾール群19.5%、フルコナゾール群21.0%であった（P=0.6328）[図 2.7.3-3]。

図 2.7.3-3　　死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線：
治験薬投与開始から 112 日後（16 週後）まで（Treatment Phase）
（All Treated Subjects）（C/I98-316 試験）



治験薬投与開始から112日後（16週後）まで生存していたすべての被験者は112日後（16週後）終了時点で、早期中止例は最終観察時点で打切りとした。
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を200 mg 1日3回経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg 1日1回経口投与

C Confidential

2.7.3.3.2.2.1.6　　治療失敗率

P01899試験及びC/I98-316試験のいずれの試験でも、治療失敗／治療成功について治験担当医師が判定したが、その判定基準及び評価期間は試験間で異なっていた[表 2.7.3-34]。

表 2.7.3-34　　予防投与試験における治療失敗の評価

	治療失敗の定義	評価期間	治験薬曝露期間（日） 中央値（範囲）
P01899試験	以下の場合を治療失敗とし、それ以外を治療成功とした。 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 侵襲性真菌症が疑われる被験者［侵襲性真菌症（疑い例）又は抗菌薬が無効で抗真菌薬による治療を要する不明熱を有する被験者］に対する4日間以上の全身性抗真菌薬の使用 連続4日間以上又は延べ10日間以上の治験薬の代替薬である注射薬の使用 副作用による中止 同意撤回及び追跡不能	無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）	POS 群 25 (1-151) FLCZ/ITCZ 群 21 (1-112)
C/I98-316試験	以下の場合を治療失敗とし、それ以外を治療成功とした。 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 連続6日間以上の全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の使用 試験中止（追跡不能）	無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）	POS 群 111 (1-138) FLCZ 群 108 (1-130)
P05615試験	侵襲性真菌症(治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例†）の発症 † 300 mg コホートのみ疑い例を含む	治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）	300 mg コホート 28 (1-30)
P05520試験	侵襲性真菌症（治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例）の発症 死亡 投与中止又はポサコナゾール以外の真菌症に対する全身性抗真菌薬を5日間以上使用	治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）	コホート2＋3（300 mg 用量） 28 (2-33)

DRC：データレビュー委員会、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

治療失敗率は、P01899試験では対照群と比較してポサコナゾール群で低かったが、C/I98-316試験では対照群とポサコナゾール群に大きな差は認められなかった。判定基準及び評価期間が両試験で異なっており、治療失敗率の結果を単純に比較することはできないが、いずれの試験でも治療失敗の定義の1つである侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率については、前述のとおり、対照群と比較してポサコナゾール群で低かった。

- P01899試験では、無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）の臨床転帰（治療失敗／治療成功）を評価した。なお、無作為割付けされたが、治験薬（経口剤）が一度も投与されなかった13例（ポサコナゾール群7例、フルコナゾール／イトラコナゾール群6例）は治療失敗例として扱った。無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで

C Confidential

（Treatment Phase）の治療失敗率は、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低かった［ポサコナゾール群36%（109/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群46%（138/298例）、群間差：10.45%、群間差の95.13%信頼区間：2.59%～18.32%］[表 2.7.6.3.1-10]。

- 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（Primary Time Period）における治療失敗率を評価した。ベースラインでの GVHD の分類（急性又は慢性）で調整した治療失敗率の Mantel-Haenszel 解析では、ポサコナゾール群33%（99/301例）及びフルコナゾール群37%（110/299例）であった（オッズ比：0.8528、95.01%信頼区間：0.6060～1.2001）[2.7.6.3.2.3.2.6 項]。

2.7.3.3.2.2.2　P05615試験（新錠剤）、P05520試験（静注用溶液）と P01899試験（経口懸濁液）又は C/I98-316試験（経口懸濁液）との比較

P05615試験（新錠剤）及び P05520試験（静注用溶液）は有効性の評価を主目的とした試験ではなかったため、ポサコナゾール経口懸濁液を用いて無作為化、実薬対照試験として実施した P01899試験及び C/I98-316試験との結果の比較には制約があった。

P05615試験（新錠剤）及び P05520試験（静注用溶液）で評価項目とした治験薬投与65日後の生存率は、P01899試験（経口懸濁液）及び C/I98-316試験（経口懸濁液）では評価時点ではなかった。そこで、P05615試験（新錠剤）及び P05520試験（静注用溶液）と同様の定義を用いて P01899試験（経口懸濁液）及び C/I98-316試験（経口懸濁液）での生存率を推定した。また、P05615試験（新錠剤）及び P05520試験（静注用溶液）では治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の治療失敗率を評価したが、両試験でその定義が異なり、また、P01899試験及び C/I98-316試験の治療失敗率とも異なっていた[表 2.7.3-34]。このため、本項では、いずれの試験でも治療失敗の定義の構成要素として含まれる侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率について比較した。なお、P01899試験及び C/I98-316試験では、DRC 判定による侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率を評価したが、P05615試験（新錠剤）及び P05520試験（静注用溶液）では DRC を設定していないため、治験担当医師判定による侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率を評価に用いた。また、評価期間は、P05615試験（新錠剤）及び P05520試験（静注用溶液）については治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）、P01899試験及び C/I98-316試験では治験薬投与期間 [表 2.7.3-33]を評価対象とした。

2.7.3.3.2.2.2.1　P05615試験（新錠剤）、P05520試験（静注用溶液）と P01899試験（経口懸濁液）の比較［AML/MDS 患者］

P05615試験（新錠剤）及び P05520試験（静注用溶液）には、P01899試験の対象集団と同様の集団である AML/MDS 患者が組み入れられた。

以下に示すように、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）で検証されたポサコナゾールの侵襲性真菌症の予防効果が、ポサコ

Confidential

ナゾール新錠剤を用いた P05615試験並びにポサコナゾール静注用溶液を用いた P05520試験における、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）の発症率の評価結果により支持された。

治験薬投与65日後の生存率

治験薬投与65日後の生存率は、P05615試験（新錠剤）の300 mg コホートの AML/MDS 患者では92%（109/119例）、P05520試験（静注用溶液）の300 mg コホート（コホート2の被験者は含まず）の AML/MDS 患者では89%（117/131例）であった[2.7.6.2.22.3.2 項] [2.7.6.2.23.3.2 項]。P05615試験（新錠剤）及び P05520試験（静注用溶液）と同様の定義を用いた場合、P01899試験の治験薬投与65日後の生存率は、87%（259/297例）と推定された。

侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率

治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の侵襲性真菌症（治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、P05615試験（新錠剤）の300 mg コホートの AML/MDS 患者では1%（1/119例）、P05520試験（静注用溶液）の300 mg コホートの AML/MDS 患者では2%（3/155例）であった（[資料5.3.3.2.2: P05615] 16.2.2.6.1 項、16.2.2.9.5 項）（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.3.1.2 項）。[2.7.3.3.2.2.1.1 項]に示したとおり、P01899試験（AML/MDS 患者）のポサコナゾール群の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）の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、2%（7/304例）であり、いずれの試験でも侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率は同程度であった。

2.7.3.3.2.2.2.2　P05615試験（新錠剤）、P05520試験（静注用溶液）と C/I98-316試験（経口懸濁液）の比較［HSCT 患者］

P05615試験（新錠剤）のパート2（300 mg 用量）及び P05520試験（静注用溶液）のコホート3（300 mg 用量）には、C/I98-316試験の対象集団と同様の集団である同種 HSCT 患者が組み入れられた。

ポサコナゾール経口懸濁液を用いた HSCT 患者を対象とした無作為化、実薬対照試験（C/I98-316試験）で検証されたポサコナゾールの侵襲性真菌症の予防効果が、ポサコナゾール新錠剤を用いた P05615試験並びにポサコナゾール静注用溶液を用いた P05520試験における治験薬投与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）の発症率の評価結果から支持された。

治験薬投与65日後の生存率

治験薬投与65日後の生存率は、P05615試験（新錠剤）の HSCT 患者（300 mg 用量）では89%（81/91例）、P05520試験（静注用溶液）の HSCT 患者（300 mg 用量）では88%（72/82例）であった[2.7.6.2.22.3.2 項] [2.7.6.2.23.3.2 項]。P05615試験（新錠剤）及び P05520試験（静注用溶液）と同様の定義を用いた場合、C/I98-316試験の治験薬投与65日後の生存率は、86%（250/291例）と推定された。

C Confidential

侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率

治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の侵襲性真菌症（治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、P05615試験（新錠剤）の HSCT 患者（300 mg 用量）では0%（0/91例）、P05520試験（静注用溶液）の300 mg コホートの HSCT 患者でも0%（0/82例）であった。[2.7.3.3.2.2.1.1 項]に示したとおり、C/I98-316試験（HSCT 患者）のポサコナゾール群の治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、2%（7/301例）であり、いずれの試験でも侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率は同程度であった。

C Confidential

2.7.3.3.2.3　　真菌症の治療　結果の比較

2.7.3.3.2.3.1　　アスペルギルス症

侵襲性アスペルギル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（P00041試験）及び海外第Ⅱ相試験（P01893試験）から得られた。また、ポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液を用いた際の有効性データは、国内第Ⅲ相試験である P101試験に参加した侵襲性アスペルギルス症患者から得られた。

P101試験では、慢性肺アスペルギルス症に対してポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液を用いた際の有効性データも得られた。

2.7.3.3.2.3.1.1　　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Aspergillus* 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42.1%（45/107例）、外部対照群25.6%（22/86例）であった。共変量で調整せずに両投与群を比較したオッズ比は2.11（95%信頼区間：1.14, 3.92）（P=0.018）であった。また、共変量で調整したオッズ比は4.06（95%信頼区間：1.50, 11.04）（P=0.006）であり、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）において有意差が認められ、ポサコナゾール経口懸濁液が外部対照群と比較して有効であることが示された[表 2.7.3-35]。

表 2.7.3-35　総合効果（DRC 判定）の有効率：
Aspergillus 属による侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment）
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

ASPERGILLUS	Posaconazole (P00041)			Control (P02387)		
	Total	Responders		Total	Responders	
Analysis	N	n	(%)	N	n	(%)
ALL SUBJECTS HAVING *ASPERGILLUS* AS A PRIMARY PATHOGEN	107	45	(42.1)	86	22	(25.6)
Treatment versus Control	Estimated Odds Ratio	95% CI for the Odds Ratio		P Value		
Primary Efficacy Analysis †	4.06	(1.50, 11.04)		0.006		
Unadjusted Efficacy Analysis ‡	2.11	(1.14, 3.92)		0.018		

CI：信頼区間
有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
† ポサコナゾール群及び外部対照群を感染部位、組入れ理由（標準的抗真菌治療が無効又は不耐容）、好中球減少症の有無、ベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与期間、年齢、地域（米国／米国以外）、治験薬投与開始時に投与群間で不均衡が認められた背景因子である人種、組入れ時期、非悪性血液疾患、腎疾患、肝疾患を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて比較した。
‡ ポサコナゾール群及び外部対照群を共変量で調整せずにロジスティック回帰モデルを用いて比較した。

C Confidential

本表は、MITT における *Aspergillus* 属単独による侵襲性真菌症患者又は *Aspergillus* 属以外の主要原因真菌との重複感染している被験者（ポサコナゾール群：7例、外部対照群：3例）について示す。
治験薬の用法・用量
・ポサコナゾール群：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 を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回、経口投与
・外部対照群：ポサコナゾール以外の救済治療としての標準的抗真菌治療

菌種別の総合効果（DRC 判定）の有効率

MITT における *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者では、治験薬投与開始（外部対照群では救済療法としての標準的抗真菌治療開始日）の前30日以内に *Aspergillus* 属が培養では特定されず、それ以前の培養又は病理組織学的検査で *Aspergillus* 属が原因真菌と特定され被験者が、ポサコナゾール群では被験者の約1/3の割合、外部対照群では被験者の約1/4の割合で存在した。治験薬投与開始前30日以内の培養検査で *Aspergillus* 属が特定された被験者（MITT）における、治療終了時（End of Treatment）の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の有効率を菌種別に[表 2.7.3-36]に示す。

Aspergillus 属の主な菌種で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、*A. fumigatus* でポサコナゾール群41.4%（12/29例）、外部対照群35.3%（12/34例）（以下同順）、*A. flavus* 52.6%（10/19例）、18.8%（3/16例）、*A. terreus* 28.6%（4/14例）、15.4%（2/13例）及び *A. niger* 60.0%（3/5例）、28.6%（2/7例）であり、外部対照群と比較してポサコナゾール群で数値的に高かった。

表 2.7.3-36　ベースライン時†の病原真菌の菌種別の総合効果（DRC 判定）の有効率:
Aspergillus 属による侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment）
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

	Posaconazole (P00041)			Control (P02387)		
	Total	Responders		Total	Responders	
Species/Genus	N	n	(%)	N	n	(%)
ALL SUBJECTS HAVING *ASPERGILLUS* AS A PRIMARY PATHOGEN	107	45	(42.1)	86	22	(25.6)
Species						
A. fumigatus	29	12	(41.4)	34	12	(35.3)
A. flavus	19	10	(52.6)	16	3	(18.8)
A. terreus	14	4	(28.6)	13	2	(15.4)
A. niger	5	3	(60.0)	7	2	(28.6)
A. nidulans	2	2	(100.0)	0		
A. ochraceus	2	1	(50.0)	0		
A. ustus	1	1	(100.0)	0		
A. versicolor	1	0	(0.0)	0		
A. glaucus	0			1	0	(0.0)
Genus						
Aspergillus‡	9	3	(33.3)	4	0	(0.0)

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
† 治験薬投与開始日［外部対照群は DRC によりベースライン以前の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日（救済治療としての標準的抗真菌治療開始日）］前30日以内の培養検査で特定された主要原因真菌と一致する菌種／属につい

C Confidential

て要約した。P00041試験では、中央検査機関での培養で特定された菌種を示す。P02387試験では、レトロスペクティブ試験であり、中央検査機関での特定は実施されず、各実施医療機関で特定された菌種を示す。
‡ *Aspergillus* 属の菌種が特定されなかった被験者（*Aspergillus*、*Aspergillus* sp と記録された被験者）。
注：治験薬投与開始日の前30日以内の培養において複数の真菌が特定された被験者は、複数回カウントした。本表は、MITT における *Aspergillus* 属単独又は *Aspergillus* 属以外の主要原因真菌との重複感染による侵襲性真菌症患者（ポサコナゾール群：7例、外部対照群：3例）について、P00041試験における菌種の割合が高い順に示した。本表に記載している菌種以外に *Aspergillus* 属以外の菌種、酵母等が検出された。
治験薬の用法・用量
・ポサコナゾール群：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 を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回、経口投与
・外部対照群：ポサコナゾール以外の救済治療としての標準的抗真菌治療

背景因子別の総合効果（DRC 判定）の有効率

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の有効率を背景因子別に[付録 2.7.6.3.3-1]に示す。

ベースライン時に好中球減少症（ANC<500/mm^3）及び HSCT の既往ありの被験者では、総合効果の有効率は、外部対照群と比較してポサコナゾール群で数値的に若干高かった。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、化学療法の前治療及び併用使用に関しては両投与群で類似していたが、副腎皮質ホルモン、免疫抑制療法及び成長因子の前治療及び併用使用に関しては外部対照群と比較してポサコナゾール群で数値的に高かった。

また、MITT における *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症に対する外部対照群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、アムホテリシン B 製剤（脂質製剤を含む）を含む治療例20.0%（16/80例）、イトラコナゾールを含む治療例28.6%（14/49例）、アムホテリシン B 製剤（脂質製剤を含む）及びイトラコナゾールを含む治療例22.2%（10/45例）であり、いずれもポサコナゾール群の有効率［42.1%（45/107例）］に比べて低かった[表 2.7.6.3.3-11]。

生存期間

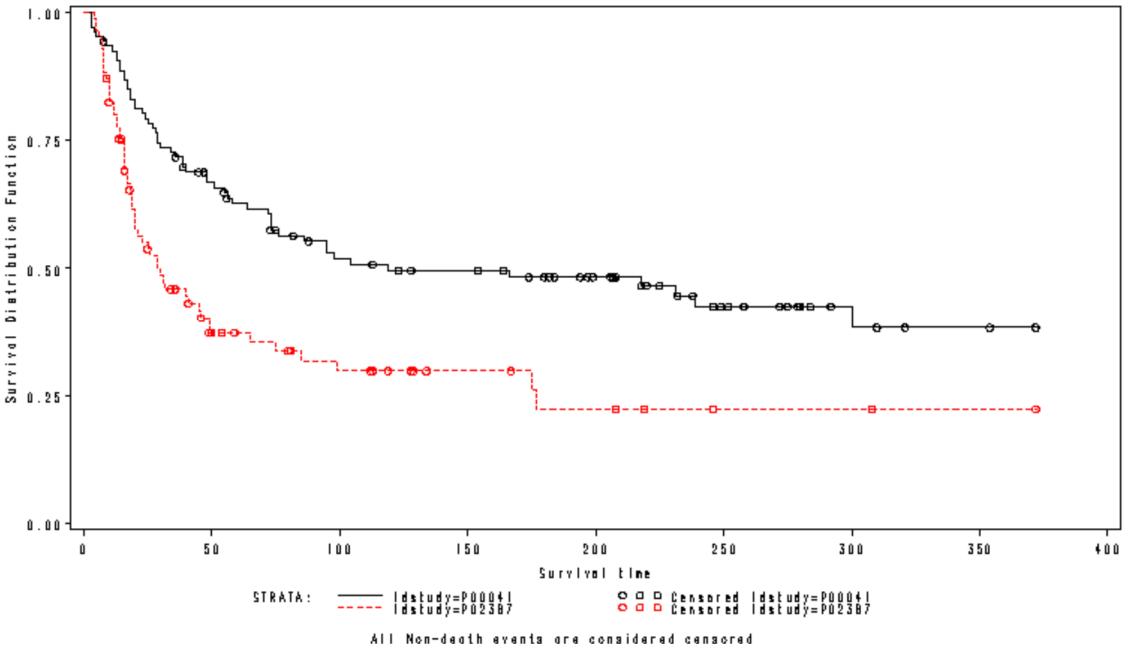
MITT における治験薬投与開始（外部対照群は救済治療としての標準的抗真菌治療開始日）からの372日間の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の Kaplan-Meier 法による生存曲線を[図 2.7.3-4]に示す。

MITT における *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者のうち、ポサコナゾール群の生存期間は、治験薬投与1ヵ月間から372日間まで、外部対照群と比較してベネフィットが認められた（P=0.0003）。平均生存期間は、ポサコナゾール群164日、外部対照群71日であった。死亡例の生存期間の中央値は、ポサコナゾール群32日、外部対照群18日であった。

なお、被験者の生存に関する情報は、ポサコナゾール群では最終投与30日後まで収集したが、外部対照群では最終投与7日後までのデータを収集した。また、外部対照群では、救済治療としての標準的抗真菌治療開始から72時間以内に死亡した患者は組入れ対象としなかった。ポサコナゾール群では、外部対照群と比較してより長期間の生存情報をフォローしているが、外部対照群より良好な結果が得られている。

C Confidential

図 2.7.3-4　　治験薬投与開始からの 372 日間の Kaplan-Meier 法による生存曲線：*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）



治験薬投与開始から372日以内に早期中止又は治療完了した被験者は、早期中止又は治療完了時点で打切りとした。
治験薬の用法・用量
・ポサコナゾール群：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 を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回、経口投与
・外部対照群：ポサコナゾール以外の救済治療としての標準的抗真菌治療

2.7.3.3.2.3.1.2　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）［参考資料］

P01893試験において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）では、*Aspergillus* 属による難治性侵襲性真菌症と診断された10例（ポサコナゾール400 mg BID 群4例、600 mg BID 群及び800 mg QD 群：各3例）のうち2例（ポサコナゾール400 mg BID 群及び800 mg QD 群各1例）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（完全奏効又は一部奏効）と判定された。当該症例は、いずれも下気道を感染部位とする患者であった[2.7.6.3.4.7 項]。

なお、ポサコナゾール経口懸濁液を用いて検討した3種類の投与レジメンのうち、定常状態でのポサコナゾールの最大の曝露量を示したのは、400 mg BID 群（200 mg 1日4回にて2日間経口投与後に400 mg 1日2回にて経口投与する投与レジメン）であった。より高用量の投与レジメンでも、400 mg BID 群より高い曝露量は認められなかった[2.7.2.1.4.1 項]。

Confidential

2.7.3.3.2.3.1.3　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）［評価資料］

1)　侵襲性アスペルギルス症

総合効果

P101試験の主要評価項目であるコホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した侵襲性アスペルギルス症に対する Day 42時点の総合効果の有効率（完全奏効又は一部奏効）［95%信頼区間］は、ポサコナゾール群40.0%（2/5例）［5.3, 85.3］及びボリコナゾール群100%（3/3例）［29.2, 100.0］であった[表 2.7.3-37]。

また、副次評価項目である侵襲性アスペルギルス症に対する Day 84時点の総合効果の有効率（完全奏効又は一部奏効）［95%信頼区間］は、ポサコナゾール群60.0%（3/5例）［14.7, 94.7］、ボリコナゾール群100%（3/3例）［29.2, 100.0］であった[表 2.7.3-37]。

臨床症状効果

コホート2の FAS における、臨床判定委員会が判定した侵襲性アスペルギルス症の Day 42時点の臨床症状効果の解消の割合は、ポサコナゾール群60.0%（3/5例）及びボリコナゾール群0%（0/3例）で、改善の割合はポサコナゾール群20.0%（1/5例）及びボリコナゾール群66.7%（2/3例）であった。Day 84時点では、ポサコナゾール群では Day 42時点と同一の割合であったが、ボリコナゾール群では解消及び改善の割合が各33.3%（1/3例）であった（[2.7.6.3.5.3.2 項] 6)の(1) 項）。

画像診断効果

コホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した侵襲性アスペルギルス症の画像診断効果における解消の割合は、両投与群とも Day 42時点及び Day 84時点で0%であったが、改善の割合は、Day 42時点ではポサコナゾール群40.0%（2/5例）及びボリコナゾール群100%（3/3例）であり、Day 84時点ではポサコナゾール群60.0%（3/5例）及びボリコナゾール群100%（3/3例）であった（[2.7.6.3.5.3.2 項] 6)の(2) 項）。

真菌学的効果

コホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した侵襲性アスペルギルス症の真菌学的効果における消失の割合は、Day 42時点ではポサコナゾール群20.0%（1/5例）及びボリコナゾール群0%（0/3例）であり、両投与群とも Day 84時点でも同一の割合であった（[2.7.6.3.5.3.2 項] 6)の(3) 項）。

C Confidential

表 2.7.3-37　侵襲性アスペルギルス症に対する総合効果の有効率（臨床判定委員会判定）（FAS）（コホート 2）（P101 試験）

Proportion of Subjects With Successful Overall Response Cohort 2 (FAS restricted to Invasive Aspergillosis by CAC)

	MK-5592 (N= 5)		Voriconazole (N= 3)	
Time Point	n (%)	(95% CI)†	n (%)	(95% CI)†
Overall Response				
Day 42				
Successful Response‡	2 (40.0)	(5.3, 85.3)	3 (100.0)	(29.2, 100.0)
Complete	0 (0.0)		0 (0.0)	
Partial	2 (40.0)		3 (100.0)	
Stable	1 (20.0)		0 (0.0)	
Progression	0 (0.0)		0 (0.0)	
Unable To Determine	2 (40.0)		0 (0.0)	
Day 84				
Successful Response‡	3 (60.0)	(14.7, 94.7)	3 (100.0)	(29.2, 100.0)
Complete	0 (0.0)		0 (0.0)	
Partial	3 (60.0)		3 (100.0)	
Stable	1 (20.0)		0 (0.0)	
Progression	0 (0.0)		0 (0.0)	
Unable To Determine	1 (20.0)		0 (0.0)	

†Based on Clopper-Pearson exact method.
‡Successful overall response is defined as complete or partial response for invasive aspergillosis.
Missing data was imputed with carried-forward method.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: adam-adsl; adeff]
MK-5592：ポサコナゾール
治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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。

日本人患者と非日本人患者の有効性結果の比較

ポサコナゾール経口懸濁液を用いた海外第Ⅲ相試験である P02952試験（P00041試験 vs. 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国内第Ⅲ相試験（P101試験）では、侵襲性アスペルギルス症（確定診断例又は臨床診断例）に対する総合効果の有効率を評価した。いずれの試験でも専門家からなる外部評価委員会が被験者としての適格性及び薬剤に対する有効性を盲検下で評価した。P101試験の主要解析対象集団である FAS における主要評価時点 Day 42時点における侵襲性アスペルギルス症（確定診断例又は臨床診断例）に対する総合効果の有効率［95%信頼区間］は、ボリコナゾール群と比較してポサコナゾール群で低かったが｛ポサコナゾール群40.0%（2/5例）［5.3, 85.3］、ボリコナゾール群100%（3/3例）［29.2, 100.0］｝[表 2.7.3-37]、判定不能例等を除いた PP における評価では、ポサコナゾール群とボリコナゾール群の有効率［95%信頼区間］は同様であった｛ポサコナゾール群100.0%（2/2例）［15.8, 100］、ボリコナゾール群100%（3/3例）［29.2, 100.0］｝

Confidential

[付録 2.7.3-1]。

一方、海外第Ⅲ相試験である P02952試験（P00041試験 vs. P02387試験）の主要解析対象集団である MITT における主要評価時点の治療終了時点における侵襲性アスペルギルス症（確定診断例又は臨床診断例）に対するポサコナゾール群の総合効果の有効率［42.1%（45/107例）］は、外部対照群［25.6%（21/86例）］と比較して高かった[表 2.7.3-35]。

単純には比較できないが、P02952試験のポサコナゾール群の有効率は、P101試験の主要解析対象集団である FAS における主要評価時点 Day 42時点のポサコナゾール群の有効率（40.0%）と同程度であった。

2)　慢性肺アスペルギルス症

総合効果

P101試験の主要評価項目であるコホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した慢性肺アスペルギルス症に対する Day 84時点の総合効果の有効率（奏効を示した被験者の割合）［95%信頼区間］は、ポサコナゾール群58.3%（28/48例）［43.2, 72.4］及びボリコナゾール群87.0%（20/23例）［66.4, 97.2］であった[表 2.7.3-38]。

また、副次評価項目であるコホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した慢性肺アスペルギルス症に対する Day 42時点の総合効果の有効率（奏効を示した被験者の割合）［95%信頼区間］は、ポサコナゾール群56.3%（27/48例）［41.2, 70.5］及びボリコナゾール群87.0%（20/23例）［66.4, 97.2］であった[表 2.7.3-38]。

臨床症状効果

コホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した慢性肺アスペルギルス症の臨床症状効果における改善の割合は、Day 42時点ではポサコナゾール群43.8%（21/48例）、ボリコナゾール群73.9%（17/23例）、Day 84時点ではポサコナゾール群45.8%（22/48例）、ボリコナゾール群82.6%（19/23例）であった（[2.7.6.3.5.3.2 項] 7)の(1) 項）。

画像診断効果

コホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した慢性肺アスペルギルス症の画像診断効果における改善の割合は、Day 42時点ではポサコナゾール群58.3%（28/48例）及びボリコナゾール群87.0%（20/23例）であり、両投与群とも Day 84時点でも同一の割合であった（[2.7.6.3.5.3.2 項] 7)の(2) 項）。

真菌学的効果

コホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した慢性肺アスペルギルス症の真菌学的効果における消失の割合は、Day 42時点ではポサコナゾール群33.3%（16/48例）及びボリコナゾール群21.7%（5/23例）であり、Day 84時点ではポサコナゾール群35.4%（17/48例）及びボリコナゾール群21.7%（5/23例）であった（[2.7.6.3.5.3.2 項] 7)の(3) 項）。

C Confidential

表 2.7.3-38　慢性肺アスペルギルス症の総合効果の有効率（臨床判定委員会判定）（FAS）（コホート 2）（P101 試験）

Proportion of Subjects With Successful Overall Response
Cohort 2
(FAS restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592 (N=48)		Voriconazole (N=23)	
Time Point	n (%)	(95% CI)†	n (%)	(95% CI)†
Overall Response				
Day 42				
Successful Response‡	27 (56.3)	(41.2, 70.5)	20 (87.0)	(66.4, 97.2)
Favorable	27 (56.3)		20 (87.0)	
Stable	5 (10.4)		1 (4.3)	
Progression	7 (14.6)		2 (8.7)	
Unable To Determine	9 (18.8)		0 (0.0)	
Day 84				
Successful Response‡	28 (58.3)	(43.2, 72.4)	20 (87.0)	(66.4, 97.2)
Favorable	28 (58.3)		20 (87.0)	
Stable	4 (8.3)		1 (4.3)	
Progression	8 (16.7)		2 (8.7)	
Unable To Determine	8 (16.7)		0 (0.0)	

†Based on Clopper-Pearson exact method.
‡Successful overall response is defined as favorable response for chronic pulmonary aspergillosis.
Missing data was imputed with carried-forward method.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: adam-adsl; adeff]
MK-5592：ポサコナゾール
治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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。

日本人患者と非日本人患者の有効性結果の比較

深在性真菌症の日本人患者を対象とした P101試験では、侵襲性アスペルギルス症に対するポサコナゾールの有効性の評価だけでなく、慢性肺アスペルギルス症に対するポサコナゾールの有効性評価もしているが、海外臨床試験ではこれまでに慢性肺アスペルギルス症について評価していない。主要解析対象集団である FAS における主要評価時点 Day 84時点における慢性肺アスペルギルス症（確定診断例又は臨床診断例）に対する総合効果の有効率［95%信頼区間］は、ボリコナゾール群と比較してポサコナゾール群で低かったが｛ポサコナゾール群58.3%（28/48例）［43.2, 72.4］、ボリコナゾール群87.0%（20/23例）［66.4, 97.2］｝[表 2.7.3-38]、判定不能例を除いた PP における評価では、ポサコナゾール群とボリ

C Confidential

コナゾール群の有効率［95%信頼区間］は同様であった｛ポサコナゾール群80.8%（21/26例）［60.6, 93.4］、ボリコナゾール群100%（18/18例）［81.5, 100.0］[付録 2.7.3-2]。

P101試験の慢性肺アスペルギルス症患者では、Day 42時点の早期中止例の割合がボリコナゾール群と比較してポサコナゾール群で高かったが［ポサコナゾール群41.7%（20/48例）、ボリコナゾール群17.4%（4/23例）］、その偏りは、主に有害事象による中止割合によるもので［ポサコナゾール群31.3%（15/48例）、ボリコナゾール群8.7%（2/23例）］、効果不十分や同意撤回などの理由による中止の割合は両投与群で同様であった[表 2.7.3-30]。主要有効性評価項目であるコホート2の FAS における臨床判定委員会が判定した慢性肺アスペルギルス症に対する Day 84時点の総合効果の有効率の解析では、欠測値を carried-forward 法で補完すること、並びにベースライン後の測定値がない場合は無効として取り扱うことが治験実施計画書で規定されており[表 2.7.3-14]、P101試験のコホート2の慢性肺アスペルギルス症患者では早期中止例が多かったことがポサコナゾール群の低い有効率の一因であると考えられた。

なお、ポサコナゾール新錠剤又は静注用溶液（初日300 mg 1日2回、2日目以降300 mg 1日1回）を用いて侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象に実施した海外後期第Ⅰ相／Ⅲ相試験（P05615試験及び P05520試験）の治験薬の曝露期間（中央値、範囲）は、約30日（P05615試験：28日、1～30日／P05520試験：28日、2～33日）であるが、最終投与時点6日後までの中止例の割合は、P05615試験では22%（47/210例）、P05520試験コホート3では28%（60/213例）であり、いずれの試験でも、中止理由の大部分は有害事象による中止が占め［P05615試験：15%（32/210例）、P05520試験コホート3：16%（35/213例）］、治療失敗による中止の割合は高くはなかった[表 2.7.3-19] [表 2.7.3-21]。

ポサコナゾール新錠剤又は静注用溶液が用いられた海外後期第Ⅰ相／Ⅲ相試験（P05615試験及び P05520試験）の治験薬の曝露期間である1ヵ月後時点の有害事象による中止割合は、コホート1及び2を含めた P101試験におけるポサコナゾールを投与されたすべての被験者では27.3%（22/77例）、侵襲性真菌症の予防投与試験（P01899試験及び C/I98-316試験）のポサコナゾール群併合では23.5%（138/588例）、侵襲性真菌症の治療試験（P00041試験及び P01893試験）のポサコナゾール群併合では15.4%（66/428例）あった。また、投与開始1ヵ月後時点で投与中止に至った主な有害事象は、P101試験では肺炎6.5%（5/77例）、発熱3.9%（3/77例）であり、海外臨床試験でも投与中止理由として報告されている事象であった[2.7.4.4.3.3 項]。

C Confidential

2.7.3.3.2.3.2　フサリウム症

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（P00041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。ポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液を用いた国内第Ⅲ相試験（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たが、フサリウム症患者は1例も組み入れられなかった。

P01893試験では組み入れられた2例はいずれも臨床効果が有効と判定された下気道感染の患者であった。P00041試験では組み入れられた患者の半数が播種性感染患者であったが、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。

2.7.3.3.2.3.2.1　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］

MITT における治療終了時（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38.9%（7/18例）、外部対照群50.0%（2/4例）であった[表 2.7.3-39]。

表 2.7.3-39　総合効果（DRC 判定）の内訳：
Fusarium 属による侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment）
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

FUSARIUM	Responders				Nonresponders					
	Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
Treatment [N]	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Posaconazole [18]	3	(16.7)	4	(22.2)	1	(5.6)	9	(50.0)	1	(5.6)
Control [4]	1	(25.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	2	(50.0)	0	(0.0)

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
無効：DRC 判定による総合効果が不変、悪化又は判定不能
治験薬の用法・用量
・ポサコナゾール群：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 を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回、経口投与
・外部対照群：ポサコナゾール以外の救済治療としての標準的抗真菌治療

外部対照群では評価対象被験者数が極めて少なく（MITT 全体で4例）、部分集団内の各評価区分の総合効果の有効率について結論付けることは困難であるが、ポサコナゾール群では以下の所見が認められた[付録 2.7.6.3.3-2]。

好中球減少症（ANC<500/mm^3）及び同種 HSCT の既往ありの被験者における総合効果の有効率は、ポサコナゾール群全体と比較して低かったが、臓器移植の既往ありの被験者2例（肺移植1例、腎臓及び膵臓移植1例）は、いずれも総合効果が有効と判定された。化学療法、副腎皮質ステロイ

C Confidential

ド及び成長因子の使用は、総合効果の有効率に及ぼす影響は明らかではなかった。DRC 判定に基づく感染部位分類（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）† 別の総合効果の有効率は、より限局した感染と比較して播種性感染の方が数値的に低かった。

治験薬投与開始前30日以内の培養検査で *Fusarium* 属が特定された MITT において、治療終了時（End of Treatment）の *Fusarium* 属の主な菌種で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、*Fusarium solani* 60.0%（3/5例）であった。

ITT のうち、DRC 判定による *Fusarium* 属による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）［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（ポサコナゾール群6例、外部対照群2例）を含む］では、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[表 2.7.6.3.3-12]。

ポサコナゾール群の ITT の DRC 判定による *Fusarium* 属による侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の24例のうち、有効例11例の DRC 判定に基づく感染部位分類（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）†は、肺感染1例、肺外感染7例、肺及び播種性感染1例、確定した肺感染なしの播種性感染2例であった。DRC のワーキンググループのいずれかのメンバーが特定した感染部位‡は、皮膚5例、播種性感染4例、眼、皮下組織及び骨 各2例、副鼻腔、血流及び下気道各1例であった。無効例の13例の DRC 判定に基づく感染部位分類は、肺感染1例、肺外感染3例、肺及び播種性感染3例、確定した肺感染なしの播種性感染6例であった。DRC のワーキンググループのいずれかのメンバーが特定した感染部位は、播種性感染7例、副鼻腔、皮膚 各3例、血流2例、下気道、気道、皮下組織及び上気道 各1例であった。

また、上記24例のうち、有効例11例のベースライン時の基礎疾患は、血液悪性腫瘍疾患が5例で、そのうち同種 HSCT の既往ありの被験者は1例であった。好中球減少症（ANC<500/mm^3）は、1例であった。無効例13例では、血液悪性腫瘍疾患は11例で、そのうち同種 HSCT の既往ありの被験者は5例、自家 HSCT の既往ありの被験者は2例であった。HSCT の既往ありの被験者のうち、GVHD が認められたのは3例であった。好中球減少症（ANC<500/mm^3）は、6例であった。

†DRC のワーキンググループの各メンバーは、個々の被験者の感染部位を特定し、その後、4つの感染部位（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）のいずれかに分類した（同一被験者の感染部位に関して、ワーキンググループの各メンバーが特定した感染部位の内容に相異があった場合は、多数決アルゴリズムに従った）。
‡感染部位が複数ある患者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.3.3.2.3.2.2　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）［参考資料］

P01893試験において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（2例とも一部奏効）と判定された。当該症例は、いずれも下気道を感染部位とする患者であった[2.7.6.3.4.7 項]。

C Confidential

2.7.3.3.2.3.3　　ムーコル症

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（P00041試験）及び海外第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。ポサコナゾールの新錠剤及び静注用溶液を用い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。

薬剤治療の選択肢としては毒性に注意しながら使用する必要のあるアムホテリシン B／アムホテリシン B リポソーム製剤しかないムーコル症の治療において、ポサコナゾール経口懸濁液の投与により、予後不良として知られている鼻脳型ムーコル症患者における総合効果の有効率が対照群と同様であることが示された。また、ポサコナゾール新錠剤又は静注用溶液を投与された日本人ムーコル症患者3例中3例で、臨床判定委員会が評価した総合効果はいずれも有効と判定され、ムーコル症治療に対するポサコナゾールの有効性が示された。

2.7.3.3.2.3.3.1　　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］

MITT における治療終了時（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54.5%（6/11例）、外部対照群50.0%（4/8例）であった[表 2.7.3-40]。

表 2.7.3-40　　総合効果（DRC 判定）の内訳：
ムーコル目による侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment）
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

ZYGOMYCETES	Responders				Nonresponders					
	Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
Treatment [N]	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Posaconazole [11]	1	(9.1)	5	(45.5)	1	(9.1)	3	(27.3)	1	(9.1)
Control [8]	1	(12.5)	3	(37.5)	0	(0.0)	4	(50.0)	0	(0.0)

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
無効：DRC 判定による総合効果が不変、悪化又は判定不能
治験薬の用法・用量
・ポサコナゾール群：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 を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回、経口投与
・外部対照群：ポサコナゾール以外の救済治療としての標準的抗真菌治療

ポサコナゾール群及び外部対照群のいずれも、評価対象被験者数が少なく、部分集団内の被験

C Confidential

者の分布に偏りがあるため、部分集団内の各評価区分の総合効果の有効率について結論付けることは困難であるが、以下の所見が認められた[付録 2.7.6.3.3-3]。

鼻脳型ムーコル症は、基礎疾患にかかわらず限局的な皮膚型ムーコル症と比較して予後がより悪いことが知られている。DRC 判定に基づく感染部位分類（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）†では、両投与群の大部分の被験者（各投与群7例）が肺外感染に分類され、その総合効果の有効率は両投与群で同様であった（各投与群4/7例）。また、肺外感染に分類され被験者のうち、両投与群とも5例が DRC のワーキンググループのいずれかのメンバーによって感染部位として副鼻腔が特定されたが、これらの被験者の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）。播種性感染（肺及び播種性感染又は確定した肺感染なしの播種性感染）は、外部対照群では報告はなかったが、ポサコナゾール群では肺及び播種性感染では有効例が認められ（1/2例）、確定した肺感染なしの播種性感染では有効例は認められなかった（0/1例）。

治験薬投与開始前30日以内の培養検査でムーコル目が特定されたポサコナゾール群の MITT において、治療終了時（End of Treatment）に総合効果が有効（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）と判定されたのは *Rhizopus* 属及び *Syncephalastrum* 属の各1例であった。

ITT のうち、DRC 判定によるムーコル目による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）［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（ポサコナゾール群2例、外部対照群2例）も含む］では、総合効果の有効率は、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[表 2.7.6.3.3-12]。

ポサコナゾール群の ITT の DRC 判定によるムーコル目による侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）13例のうち、有効例7例の DRC 判定に基づく感染部位分類（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）†は、肺感染1例、肺外感染5例、肺及び播種性感染1例であった。DRC のワーキンググループのいずれかのメンバーが特定した感染部位‡は、皮膚3例、副鼻腔2例、下気道、気管、上気道、腹部及び播種性感染 各1例であった。無効例の6例の DRC 判定に基づく感染部位分類は、肺外感染4例、肺及び播種性感染1例、確定した肺感染なしの播種性感染1例であった。DRC のワーキンググループのいずれかのメンバーが特定した感染部位は、副鼻腔3例、播種性感染2例、下気道及び消化管 各1例であった。

また、上記13例のうち、有効例の7例のベースライン時の基礎疾患は、血液悪性腫瘍疾患が5例で、そのうち、自家 HSCT の既往ありの被験者は1例であった。同種 HSCT の既往ありの被験者は1例で、当該被験者は GVHD が認められた。また、非血液悪性腫瘍疾患2例、糖尿病3例、臓器移植（心臓／腎臓）の既往ありの被験者は1例であった。好中球減少症（ANC<500/mm^3）の被験者はいなかった。無効例6例では、血液悪性腫瘍疾患は4例で、そのうち、同種 HSCT の既往ありの被験者は3例であり、GVHD が認められたのは2例であった。また、非血液悪性腫瘍疾患（骨転移を伴う腎細胞癌）は1例で、当該被験者は、同種 HSCT 及びそれに伴う GVHD の既往があった。また、好中球減少症（ANC<500/mm^3）の被験者は、1例であった。

† DRC のワーキンググループの各メンバーは、個々の被験者の感染部位を特定し、その後、4つの感染部位（肺感染、肺外感染、

C Confidential

肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）のいずれかに分類した（同一被験者の感染部位に関して、ワーキンググループの各メンバーが特定した感染部位の内容に相異があった場合は、多数決アルゴリズムに従った）。
‡ 感染部位が複数ある患者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.3.3.2.2.3.3.2　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）［参考資料］

P01893試験において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）では、ムーコル目による難治性侵襲性真菌症と診断された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）のうち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（一部奏効）と判定された。当該症例は、投与開始前（Day-1）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]。

なお、ポサコナゾール経口懸濁液を用いて検討した3種類の投与レジメンのうち、定常状態でのポサコナゾールの最大曝露量を示したのは、400 mg BID 群（200 mg 1日4回にて2日間経口投与後に400 mg 1日2回にて経口投与する投与レジメン）であった。より高用量の投与レジメンでも、400 mg BID 群より高い曝露量は認められなかった[2.7.2.1.4.1 項]。

2.7.3.3.2.2.3.3.3　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海外後期第Ⅲ相限定アクセス治療試験（P02095試験）［参考資料］

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試験の一部として、ムーコル症の有効性を評価する補助試験（治験実施計画書改訂 S1）が計画されたが、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 [2.7.3.2.2.3 項]。補助試験に参加した6例のうち、1例は適格性基準に合致せず、4日間で治験薬投与を中止した。別の1例は9日間で投与を中止したため、治験薬投与4週後の無増悪（治験担当医師判定）例（治験薬投与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、4/5例（一部奏効2例、不変2例）であった[2.7.6.4.4.3 項]。

2.7.3.3.2.2.3.3.4　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）［評価資料］

P101試験で治験薬（ポサコナゾール）の投与を1回以上受けたムーコル症の被験者は3例であった。いずれも日本人男性で、年齢は60、69、74歳、体重は47.4、65.6、69.8 kg であった。投与された製剤は、被験者により異なるが［新錠剤のみの投与例、静注用溶液のみの投与例、静注用溶液（14日間）から新錠剤への移行例］、治験薬の総曝露期間は3例とも84日間であった（このうちの2例は、安全性情報のみを収集する延長投与期に移行した）。スクリーニング時の真菌学的検査で菌が同定された被験者は、静注用溶液から新錠剤への移行例の1例のみで、*Rhizopus microsporus*

C Confidential

が検出された（[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.6.1 項、16.2.4.3.4 項）。

臨床判定委員会（CAC）が判定したムーコル症の総合効果は、Day 42時点の有効例は2例（いずれも一部奏効）、無効例1例（悪化、静注用溶液のみの投与例）であり、Day 84時点では有効例3例であった（いずれも一部奏効）。*Rhizopus microsporus* 検出例での総合効果は、Day 42及び Day 84時点とも一部奏効と判定された（[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.6.1 項、16.2.4.3.4 項）。

なお、総合効果判定の根拠となった、真菌学的効果は3例とも Day 42及び Day 84とも判定不能であったが、画像診断効果は3例ともいずれの時点でも改善と判定され、また、臨床症状効果は、Day 42では改善2例、悪化1例であったが、Day 84には改善例の1例は解消、悪化例の1例は不変になり、有効性の向上がみられた（[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.6.1 項）。

C Confidential

2.7.3.3.2.3.4　クロモブラストミコーシス及び菌腫

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（P00041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。

P01893試験からは *Cladophialophora bantiana* によるクロモブラストミコーシスに対する臨床効果が有効と判定された1例の報告のみであったが、P00041試験では80%以上のクロモブラストミコーシス及び菌腫患者で総合効果が有効と判定されており、いずれの試験でも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が認められた。

2.7.3.3.2.3.4.1　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］

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[表 2.7.3-41]。なお、ポサコナゾール群又は外部対照群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[表 2.7.6.3.3-12]。

表 2.7.3-41　総合効果（DRC 判定）の内訳：
クロモブラストミコーシス及び菌腫に対する治療終了時（End of Treatment）
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

CHROMOBLASTOMYCOSIS/ MYCETOMA	Responders				Nonresponders					
	Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
Treatment [N]	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Posaconazole [11]	4	(36.4)	5	(45.5)	2	(18.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
Control [2]	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(50.0)	1	(50.0)	0	(0.0)

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
無効：DRC 判定による総合効果が不変、悪化又は判定不能
治験薬の用法・用量
・ポサコナゾール群：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 を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回、経口投与
・外部対照群：ポサコナゾール以外の救済治療としての標準的抗真菌治療

治験薬投与開始前30日以内の培養検査でクロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌が特定されたポサコナゾール群の MITT において、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の主な原因菌種で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）

C Confidential

は、*Fonsecaea pedrosoi* 80.0%（4/5例）であった。

外部対照群については評価対象被験者数が極めて少なく（2例のみ：いずれも無効例）、また、ポサコナゾール群については被験者の背景因子は均質（大多数の被験者は、感染部位が皮膚で、180日を超える全身性抗真菌治療歴があり、標準的抗真菌治療が無効の18～64歳のヒスパニック系男性患者）でリスク因子はほとんどなく、部分集団内の各評価区分別の有効率について結論付けることは困難であった[付録 2.7.6.3.3-4]。

2.7.3.3.2.3.4.2　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）［参考資料］

P01893試験において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（完全奏効）と判定された。当該症例は、投与開始前（Day-1）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]。

なお、ポサコナゾール経口懸濁液を用いて検討した3種類の投与レジメンのうち、定常状態でのポサコナゾールの最大の曝露量を示したのは、400 mg BID 群（200 mg 1日4回にて2日間経口投与後に400 mg 1日2回にて経口投与する投与レジメン）であった。より高用量の投与レジメンでも、400 mg BID 群より高い曝露量は認められなかった[2.7.2.1.4.1 項]。

Confidential

2.7.3.3.2.3.5　　コクシジオイデス症

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た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（P00041試験）及びポサコナゾール旧カプセルを用いた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とした海外第Ⅱ相試験（C/I97-280試験）の2つの臨床試験から得られた。

一次治療のコクシジオイデス症患者を対象とした C/I97-280試験では、80%のコクシジオイデス症患者で臨床効果が有効と判定され、また、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容のコクシジオイデス症患者対象とした P00041試験でも60%以上の患者で総合効果が有効と判定され、いずれの試験でもコクシジオイデス症に対するポサコナゾールの有効性が認められた。

2.7.3.3.2.3.5.1　　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［ポサコナゾール経口懸濁液治療（P00041試験 [2.7.6.4.1 項]）と外部対照とした救済治療としての標準的抗真菌治療（P02387試験 [2.7.6.4.2 項]）］の有効性結果のデータレビュー委員会による比較（P02952試験）［評価資料］

MITT における治療終了時（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68.8%（11/16例）、外部対照群42.9%（3/7例）であった[表 2.7.3-42]。

表 2.7.3-42　　総合効果（DRC 判定）の内訳：
Coccidioides 属による侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment）
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

COCCIDIOIDES	Responders				Nonresponders					
	Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
Treatment [N]	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Posaconazole [16]	4	(25.0)	7	(43.8)	2	(12.5)	2	(12.5)	1	(6.3)
Control [7]	0	(0.0)	3	(42.9)	0	(0.0)	3	(42.9)	1	(14.3)

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
無効：DRC 判定による総合効果が不変、悪化又は判定不能
治験薬の用法・用量
・ポサコナゾール群：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 を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回、経口投与
・外部対照群：ポサコナゾール以外の救済治療としての標準的抗真菌治療

ポサコナゾール群及び外部対照群のいずれも、評価対象被験者数が少なく、また、部分集団内の被験者の分布に偏りがあるため、部分集団内の各評価区分の有効率について結論付けることは困難であるが、以下の所見が認められた[付録 2.7.6.3.3-5]。

DRC 判定に基づく感染部位分類（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なし

C Confidential

の播種性感染）[†]別の総合効果の有効率は、ポサコナゾール群では、確定した肺感染なしの播種性感染100%（4/4例）、肺感染62.5%（5/8例）であった。一方、外部対照群では、確定した肺感染なしの播種性感染0%（0/1例）、肺感染50.0%（3/6例）であった。肺外感染については、ポサコナゾール群では中枢神経感染1例を含む計2例で総合効果の有効例が認められたが（50.0%、2/4例）、外部対照群では肺外感染例の報告はなかった。

ポサコナゾール群では、標準的抗真菌治療の無効例及びベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与期間が180日超の被験者が多数を占め、それら集団の総合効果の有効率は、それぞれ76.9%（10/13例）及び70.0%（7/10例）であった。一方、外部対照群では、標準的抗真菌治療の無効例と不耐容例が同程度の被験者数であり、それら集団の総合効果の有効率は、それぞれ66.7%（2/3例）及び25.0%（1/4例）であった。また、外部対照群ではベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与期間別の被験者数は、30日間以下が3例、31～60日間が2例、91～180日間及び180日超は各1例のみであり、総合効果の有効率は、それぞれ33.3%（1/3例）、50.0%（1/2例）、100%（1/1例）及び0%（0/1例）であった。

ポサコナゾール群の ITT のうち、DRC 判定による *Coccidioides* 属による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）（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3例も含む）では、総合効果の有効率は、63.2%（12/19例）であった[表 2.7.6.3.3-12]。

ポサコナゾール群の ITT の DRC 判定による *Coccidioides* 属による侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）19例のうち、有効例12例の DRC 判定に基づく感染部位分類（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）[†]は、肺感染5例、肺外感染2例、肺及び播種性感染1例、確定した肺感染なしの播種性感染4例であった。DRC のワーキンググループのいずれかのメンバーが特定した感染部位[‡]は、下気道6例、播種性感染5例、中枢神経、気道、関節及びリンパ節 各1例であった。無効例7例の DRC 判定に基づく感染部位分類は、肺感染5例、肺外感染2例であった。DRC のワーキンググループのいずれかのメンバーが特定した感染部位は、下気道5例、骨盤及び皮膚 各1例であった。

また、上記19例のうち、有効例の12例のベースライン時の基礎疾患は、糖尿病2例、非血液悪性腫瘍疾患（卵巣癌）1例であり、好中球減少症（ANC<500/mm^3）（不明3例を含む）はいなかった。無効例の7例のうち、同種 HSCT の既往ありの血液悪性腫瘍疾患及び HIV 感染 各1例であり、好中球減少症（ANC<500/mm^3）はいなかった。

[†] DRC のワーキンググループの各メンバーは、個々の被験者の感染部位を特定し、その後、4つの感染部位（肺感染、肺外感染、肺及び播種性感染、確定した肺感染なしの播種性感染）のいずれかに分類した（同一被験者の感染部位に関して、ワーキンググループの各メンバーが特定した感染部位の内容に相異があった場合は、多数決アルゴリズムに従った）。
[‡] 感染部位が複数ある患者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

Confidential

2.7.3.3.2.3.5.2　コクシジオイデス症患者を対象としたポサコナゾール旧カプセル治療の海外第Ⅱ相試験（C/I97-280試験）［参考資料］

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に、治験薬投与6ヵ月後の臨床効果を評価した[2.7.6.4.3.3.1 項]。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）における治験薬投与6ヵ月後のコクシジオイデス症に対す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。また、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）における治験薬投与6ヵ月後のコクシジオイデス症に対する臨床効果の有効率は75%（15/20例）であった。

なお、ポサコナゾール旧カプセル400 mg を1日1回投与した際の6ヵ月の試験期間中の血漿中トラフ濃度（算術平均）は960～1342 ng/mL であった[2.7.2.1.4.1 項]。

2.7.3.3.2.3.6　その他の真菌による侵襲性真菌症

カンジダ症、クリプトコックス症、その他の真菌による侵襲性真菌症の治療に対するポサコナゾールの有効性については、以下の項に示した。

診断	評価に用いたポサコナゾールの剤形	参照先
カンジダ症	経口懸濁液	P02952試験 [2.7.6.3.3.3.2.2.2.5 項] P00041試験 [2.7.6.4.1.3.2.2.6 項]
クリプトコックス症	経口懸濁液	P02952試験 [2.7.6.3.3.3.2.2.2.6 項] P00041試験 [2.7.6.4.1.3.2.2.7 項]
その他の真菌による侵襲性真菌症	経口懸濁液	P02952試験 [2.7.6.3.3.3.2.2.2.7 項] P00041試験 [2.7.6.4.1.3.2.2.8 項]

C Confidential

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

ポサコナゾール経口懸濁液を用いた侵襲性真菌症の予防（P01899試験、C/I98-316試験）及び侵襲性真菌症の治療（P00041試験）における有効性を評価した主要な海外第Ⅲ相試験と、これらの試験のデータを踏まえて実施した侵襲性真菌症の予防に関してポサコナゾール新錠剤を用いた海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05615試験）及びポサコナゾール静注用溶液を用いた海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験（P05520試験）、並びにポサコナゾール新錠剤及びポサコナゾール静注用溶液を用いた日本人深在性真菌症患者を対象とした第Ⅲ相試験（P101試験）では、人口統計学的特性に関する試験への組入・除外基準は、対象年齢を除き、概して同様であった。なお、組入れ対象年齢は、ポサコナゾール経口懸濁液を用いたP01899試験、C/I98-316試験、P00041試験では13歳以上としていたが、ポサコナゾール新錠剤及びポサコナゾール静注用溶液を用いたP05615試験、P05520試験及びP101試験では18歳以上としていた。

侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象としたP05615試験及びP05520試験は、有効性評価が主要評価項目や重要な副次評価項目ではなく、その他の副次評価項目として設定された非盲検、非対照試験であり、有効性は記述的評価に限定した。また、ポサコナゾール経口懸濁液、ポサコナゾール新錠剤及びポサコナゾール静注用溶液の侵襲性真菌症の予防における一次診断名別（AML/MDS又はHSCT）の結果については、[2.7.3.3.2.2.2.1 項] [2.7.3.3.2.2.2.2 項]に示したことから、本項ではポサコナゾール経口懸濁液を用いた主要な海外第Ⅲ相試験（P01899試験、C/I98-316試験）で得られた部分集団における結果の比較を示す。

2.7.3.3.3.1　　深在性真菌症の予防

ベースライン特性別の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率を、P01899試験については[表 2.7.3-43]に、C/I98-316試験については[表 2.7.3-44]に示す。

性別、人種、年齢及び体重の各カテゴリーにおける侵襲性真菌症の発症率は、いずれの試験でも、対照群と比較してポサコナゾール群で低く、各試験の患者全体の結果と一致していた。

P01899試験では、一次診断名別の侵襲性真菌症の発症率の集計も行った。一次診断名の患者割合は、初発 AML 患者が大多数（約70%）を占め、初回再発 AML 患者及び MDS 患者の患者割合は15%前後であった。侵襲性真菌症の発症率は、初発 AML 患者ではフルコナゾール／イトラコナゾール群と比較してポサコナゾール群の方が低かったが、初回再発 AML 患者及び MDS 患者は少数であったため、当該患者集団における侵襲性真菌症の発症率の比較結果の解釈には留意が必要である[表 2.7.3-43]。また、P01899試験では、ベースラインでの好中球減少症（ANC <500/mm^3）の有無及び好中球減少症の重症度（ANC ≤100/mm^3、ANC >100～500/mm^3）別の侵襲性真菌症の発症率の集計も行った。侵襲性真菌症の発症率は、重度の好中球減少症（ANC ≤100/mm^3）［ポサコナゾール群 3%（2/73例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 14%（10/71例）］だけでなく、軽度又は中等度の好中球減少症（ANC >100～500/mm^3）［ポサコナゾール群 3%（3/119例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群 9%（11/118例）］でも、対照群と比較してポサコナゾール群で

Confidential

低かった[表 2.7.3-43]。

C/I98-316試験では、GVHD の急性／慢性の別に侵襲性真菌症の発症率を集計した[表 2.7.3-44]。侵襲性真菌症の発症率は、急性 GVHD 発現患者では対照群と比較してポサコナゾール群で低かったが［ポサコナゾール群 5%（11/202例）、フルコナゾール群 11%（21/197例）］、慢性 GVHD 発現患者では類似していた［ポサコナゾール群 5%（5/98例）、フルコナゾール群 6%（6/100例）］[表 2.7.3-44]。

ハイリスク患者における侵襲性真菌症の発症リスクは、いずれの試験でも対照群（C/I98-316試験：フルコナゾール群、P01899試験：フルコナゾール／イトラコナゾール群）と比較してポサコナゾール群で低かった。

表 2.7.3-43　ベースライン特性別、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：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）（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

Baseline Characteristic	Number (%) of Subjects	
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)
Sex		
Male	3/158 (2)	12/160 (8)
Female	4/146 (3)	13/138 (9)
Race		
Caucasian	5/220 (2)	20/231 (9)
Non-Caucasian	2/84 (2)	5/67 (7)
Black	0/16	1/9 (11)
Asian	1/13 (8)	2/9 (22)
Hispanic	1/51 (2)	2/47 (4)
Other†	0/4	0/2
Age (years)		
<18	1/8 (13)	0/8
18 to <65	4/238 (2)	18/223 (8)
≥65	2/58 (3)	7/67 (10)
Weight (kg)		
<65 kg	3/95 (3)	9/83 (11)
≥65 to <85 kg	4/135 (3)	12/123 (10)
≥85 to <100 kg	0/50	2/62 (3)
≥100 kg	0/23	0/23
Missing	0/1	2/7 (29)
Primary diagnosis at study entry		
Acute Myelogenous Leukemia (new diagnosis)	5/213 (2)	20/222 (9)
Acute Myelogenous Leukemia (primary relapse)	0/42	3/38 (8)
Myelodysplastic syndrome	2/49 (4)	2/38 (5)
Severity of Baseline Neutropenia		
Neutropenic	5/192 (3)	21/189 (11)
Severe neutropenia (ANC ≤100 cells/mm^3)	2/73 (3)	10/71 (14)
Non-severe neutropenia (ANC >100 × cells/mm^3 to ≤500 cells/mm^3)	3/119 (3)	11/118 (9)
Non-neutropenic (ANC >500 cells/mm^3)	2/98 (2)	3/94 (3)
Missing or Unknown	0/14	1/15 (7)

FLCZ：フルコナゾール、ITCZ：イトラコナゾール、POS：ポサコナゾール、ANC：好中球絶対数
† インド人、米国先住民等。
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

C Confidential

表 2.7.3-44　ベースライン特性別、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：無作為割付けから治験薬投与 112 日後（16 週後）まで（Primary Time Period）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

Baseline Characteristic	Number (%) of Subjects	
	POS (n=301)	FLCZ (n=299)
Sex		
Male	11/203 (5)	11/187 (6)
Female	5/98 (5)	16/112 (14)
Race		
Caucasian	15/259 (6)	21/246 (9)
Non-Caucasian	1/42 (2)	6/53 (11)
Black	0/12	2/18 (11)
American Indian	0/2	0/1
Asian	1/9 (11)	1/10 (10)
Hispanic	0/19	3/24 (13)
Age (years)		
<18	1/4 (25)	0/8
18 to <65	14/292 (5)	25/286 (9)
≥65	1/5 (20)	2/5 (40)
Weight (kg)		
<65 kg	6/103 (6)	12/ 95 (13)
≥65 to <85 kg	6/129 (5)	9/136 (7)
≥85 to <100 kg	1/ 47 (2)	4/ 39 (10)
≥100 kg	1/ 13 (8)	1/ 18 (6)
Missing	2/ 9 (22)	1/ 11 (9)
GVHD		
Acute (Total)	11/202 (5)	21/197 (11)
Grade 1	0/3	0/1
Grade 2	6/135 (4)	11/136 (8)
Grade 3	5/52 (10)	10/54 (19)
Grade 4	0/12	0/6
Chronic	5/98 (5)	6/100 (6)
Limited	0/2	0/1
Extensive	5/96 (5)	6/99 (6)
Missing	0/1	0/2

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール
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を200 mg 1日3回経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg 1日1回経口投与

2.7.3.3.3.2　真菌症の治療

今回、製造販売承認申請の対象としたフサリウム症、ムーコル症、クロモブラストミコーシス及び菌腫、並びにコクシジオイデス症に対するポサコナゾールの有効性の結果は[2.7.3.3.2.3 項]に示したが、評価例数が少なく、また、試験によって評価項目や判定基準等が異なることから、各原因真菌について更に詳細に部分集団別に侵襲性真菌症の治療におけるポサコナゾールの有効性を評価することは困難であった。

なお、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた海外第Ⅲ相試験で認められた各原因真菌による侵襲性真菌症の治療に対する被験者背景因子別の有効性所見について、P02952試験の[2.7.6.3.3.3.2.2 項]に示した。

C Confidential

2.7.3.4　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

1)　ポサコナゾールの新錠剤と静注用溶液の臨床推奨用法・用量

ポサコナゾールの新錠剤と静注用溶液の推奨用法・用量の設定根拠は、[2.7.2.1.4 項]で詳述した。

2)　静注用溶液の使用（真菌症の治療及び深在性真菌症の予防で共通）

ポサコナゾール静注用溶液を用いた臨床試験（P05520試験、P101試験）では、ポサコナゾール静注用溶液を中心静脈ラインから約90分間かけて緩徐に点滴静注した際の忍容性は良好であったが、第Ⅰ相試験において末梢静脈カテーテルからポサコナゾール静注用溶液を約90分間かけて単回点滴静注した際には注入部位反応が許容できない割合で発現し（P04985試験）、注入時間を30分間に短縮して単回投与した際には、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、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）。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]。このため、ポサコナゾール静注用溶液は、中心静脈カテーテル又は末梢挿入中心静脈カテーテルを含む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こと。本剤の急速静注は行わないこと。

また、ポサコナゾール静注用溶液には腎機能障害の悪化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が添加されており、また、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 未満）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、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。ポサコナゾール静注用溶液を投与する場合には血清クレアチニンを注意深く観察し、上昇がみられた場合はポサコナゾール新錠剤への切替えを考慮することが推奨される。

Confidential

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

2.7.3.5.1　深在性真菌症の予防

侵襲性真菌症に対するポサコナゾールの予防投与試験には、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた P01899試験（曝露期間の中央値：25日、最大値：151日）及び C/I98-316試験（曝露期間の中央値：111日、最大値：138日）、ポサコナゾール新錠剤を用いた P05615試験（300 mg コホートの曝露期間の中央値：28日、最大値：30日）並びにポサコナゾール静注用溶液を用いた P05520試験（300 mg コホートの曝露期間の中央値：28日、最大値：33日）の4試験があり、そのうち3ヵ月を超えるポサコナゾールの投与データがある臨床試験は P01899試験及び C/I98-316試験の2試験である[表 2.7.3-1]。ただし、P01899試験の治験薬の曝露期間の中央値は25日であることから、ポサコナゾールの効果の持続に関するエビデンスは、主に、曝露期間の中央値が111日である C/I98-316試験に基づく。

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）の発症率が投与群間で異なり、治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）だけでなく[図 2.7.6.3.2-2]、無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）（[資料 5.3.5.1.2: CI98_316] 14.2.5.1 項）の期間を通して侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は対照群と比較してポサコナゾール群で低く、効果が持続していることが示された。なお、無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで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）であり、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ている[2.7.3.3.2.2.1.2 項]。

また、P01899試験においては、ベースライン時に検出された定着真菌（*Candida albicans*、*C. glabrata*、*C. krusei*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*Saccharomyces cerevisiae* 等）の MIC 値をベースラインと治療終了時で比較した結果からは、治療終了時に感受性低下株が選択される傾向は認められなかった（[資料5.3.5.1.1: P01899] 11.4.1.7.2項、14.2.11.6項、14.2.11.7項）。

2.7.3.5.2　真菌症の治療

P00041試験では、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）を1回以上投与されたすべての被験者（ITT）が330例いたが、12ヵ月以上投与された真菌症患者は26例で、そのうち、DRC 判定による確定診断例又は臨床診断例は21例［*Aspergillus* 属：5例、*Fusarium* 属：1例、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌：3例、*Coccidioides* 属：5例、*Candida* 属：1例、*Cryptococcus* 属：2例、その他の真菌：4例（Phaeohyphomycetes：2例を含む）］であった。治験薬の曝露期間は原因真菌によっても異なるが、最長曝露期間は Phaeohyphomycetes による侵襲性真菌症患者では609日、*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者では585日、*Candida* 属による侵襲性真菌症患者では566日であった[表 2.7.3-45]。

DRC 判定による総合効果の評価は、治療終了時［End of Treatment：治験薬最終投与日（治験薬投与を14日間以上中断した場合は、その中断前の最終投与日）から7日後（治験薬投与開始から372

C Confidential

日以内)］にしか実施しなかったが、治験担当医師判定による臨床効果の評価は、治療終了時（End of Treatment）だけでなく、全投与期間後にも実施した[表 2.7.3-45]。

ポサコナゾールの曝露期間が12ヵ月以上の患者における治験担当医師による臨床効果の判定結果は、いずれの原因真菌による侵襲性真菌症でも、治療終了時（End of Treatment）と全投与期間後時点で同様であり、長期間の治療でもポサコナゾールの有効性は維持されていた [表 2.7.3-45]。

表 2.7.3-45　　ポサコナゾール経口懸濁液 12 ヵ月以上投与例における総合効果（DRC 判定）及び臨床効果（治験担当医師判定）（Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Subject		治療終了時投与期間†,‡ (日)	全投与期間‡ (日)	治療終了時†		全投与期間後
				総合効果 DRC 判定	臨床効果 治験担当医師判定	臨床効果 治験担当医師判定
Aspergillus 属						
00622§	臨床診断例	279	582	一部奏効	完全奏効	一部奏効
04202§	確定診断例	365	369	完全奏効	完全奏効	完全奏効
04303§	確定診断例	365	392	完全奏効	完全奏効	完全奏効
04601§	確定診断例	365	417	完全奏効	判定不能	判定不能
05301§	確定診断例	365	585	一部奏効	完全奏効	完全奏効
Fusarium 属						
01905	確定診断例	365	399	一部奏効	不変	不変
クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌						
01001§	確定診断例	365	377	完全奏効	完全奏効	完全奏効
01002§	確定診断例	365	368	一部奏効	完全奏効	完全奏効
09403§	確定診断例	365	376	不変	不変	不変
Coccidioides 属						
00503§	確定診断例	42	394	判定不能	不変	完全奏効
00512§	確定診断例	365	460	一部奏効	一部奏効	再発
01704§	確定診断例	365	375	失敗	一部奏効	一部奏効
03603§	確定診断例	365	372	一部奏効	不変	不変
05302§	確定診断例	365	379	一部奏効	一部奏効	一部奏効
Candida 属						
04901§	確定診断例	365	566	完全奏効	完全奏効	完全奏効
Cryptococcus 属						
00508§	臨床診断例	28	537	不変	不変	完全奏効
07201	確定診断例	174	388	完全奏効	完全奏効	完全奏効
他の真菌						
01003§	確定診断例	365	385	失敗	一部奏効	一部奏効
01004§	確定診断例	365	389	不変	一部奏効	一部奏効
08901§	確定診断例	365	609	一部奏効	一部奏効	一部奏効
09001§	確定診断例	365	366	完全奏効	完全奏効	完全奏効

ITT：治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量：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 を1日4回、退院後は400 mg を1日2回、外来被験者には、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回、経口投与
† 治療終了時（End of Treatment）：治験薬最終投与日（治験薬投与を14日間以上中断した場合は、その中断前の最終投与日）から7日後（治験薬投与開始から372日以内）までの期間
‡ 全投与期間：治験薬の初回投与から治験薬最終投与日までの期間であり、投与中断及び未投与も含む
§ MITT：ITT のうち、DRC が侵襲性真菌症（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した被験者
[資料5.3.5.2.1: P00041] 14.2.1.1項、14.2.1.3項

長期投与に伴う耐性発現は、効果の持続に悪影響を及ぼす。ポサコナゾール耐性株の発現頻度

C Confidential

は、実験的にはまれである。*A. fumigatus* において、ポサコナゾールに対して低感受性の変異株の出現頻度は約10^8分の1であった[2.6.2.2.6.1 項]。また、*C. albicans* では実験的にポサコナゾールに対して低感受性を示す変異株は誘導されなかったが、口腔内カンジダ症の後天性免疫不全症候群（AIDS）患者に対してポサコナゾールを含む抗真菌薬を長期投与することにより、ポサコナゾールに対する耐性変異を有する *C. albicans* が分離された[2.6.2.2.6.2 項]。耐性は、14α-脱メチル酵素のアミノ酸置換によって生じた。第2の耐性機序は、排出ポンプの発現亢進により、薬物の細胞内濃度が低下することによる。ポサコナゾールは、他のアゾール系抗真菌薬と同様、*C. albicans* の ATP-binding cassette（ABC）型排出ポンプの基質であるが、フルコナゾール及びボリコナゾールとは異なり、電気化学ポテンシャルに従って基質の輸送を行う主要なポンプ（Major Facilitator pump）の基質ではないと考えられた[2.6.2.2.6.4 項]。

12ヵ月を超えてポサコナゾール経口懸濁液が投与された患者は少数であるが、ポサコナゾールの有効性はこれらの患者において維持されていた。

Confidential

2.7.3.6　　有効性のまとめ

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）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、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、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、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た。

非日本人患者及び日本人患者を対象とした種々の臨床試験で得られた以下のエビデンスから、日本人の成人患者に対す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けるポサコナゾール（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）新錠剤の経口投与及び静注用溶液の静脈内投与の有効性が確認された。

- 侵襲性真菌症のハイリスク患者（AML 又は 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並びに GVHD を有し、高用量の免疫抑制療法を施行中の HSCT 患者）における予防効果（盲検下の DRC によって評価された侵襲性真菌症発症率）に関して、標準的抗真菌治療（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200 mg 1日3回経口投与の優越性又は非劣性が検証された。
- 盲検下の DRC によって評価された、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（DRC判定による確定診断例又は臨床診断例）におけるポサコナゾール経口懸濁液400 mg 1日2回又は200 mg 1日4回経口投与の侵襲性真菌症の総合効果の有効率は、外部対照群（ポサコナゾール群の実施時期、実施医療機関、対象患者と可能な限りそろえた標準的抗真菌治療）と比較して高かった。最も多く報告された *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症においても、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（DRC 判定による確定診断例又は臨床診断例）総合効果の有効率は、外部対照群と比較してポサコナゾール群で高かった。
- *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症より発症頻度が低い、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（DRC 判定による確定診断例又は臨床診断例）についても、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg 1日2回又は200 mg 1日4回経口投与により、総合効果評価において有効性が認められた。
- 上記用量のポサコナゾール経口懸濁液投与で認められた侵襲性真菌症の予防及び治療における有効性を確保する C_{avg} が得られたポサコナゾール新錠剤又は静注用溶液の初日300 mg

Confidential

1日2回、2日目以降300 mg 1日1回投与おいて、ポサコナゾール経口懸濁液投与と同様の有効性（治験薬投与65日後の生存率、侵襲性真菌症の発症率）が認められた。

- 日本人深在性真菌症患者へのポサコナゾール新錠剤又は静注用溶液の初日300 mg 1日2回、2日目以降300 mg 1日1回投与では、90%以上の被験者で定常状態における C_{avg} 500 ng/mL 以上であった。また、日本人の深在性真菌症のハイリスク患者へ同様の用法・用量でポサコナゾール新錠剤又は静注用溶液が投与された場合、90%以上の被験者で定常状態における C_{avg} 500 ng/mL 以上となることが予測された。これらのことから、PK の面からは、日本人患者へのポサコナゾール新錠剤又は静注用溶液投与における有効性を支持している。
- 日本人ムーコル症患者へのポサコナゾール新錠剤又は静注用溶液の初日300 mg 1日2回、2日目以降300 mg1日1回投与により、ムーコル症患者3例の Day 84の総合効果は3例とも有効であった。

Confidential

2.7.3.7　　付録

付録 2.7.3-1　Day 42 時点の総合効果（臨床判定委員会判定）（侵襲性アスペルギルス症）（PP）（コホート 2）（P101 試験）

Proportion of Subjects With Successful Overall Response at Day 42
Cohort 2
(PP restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592 (N= 2)		Voriconazole (N= 3)	
Time Point	n (%)	(95% CI)†	n (%)	(95% CI)†
Overall Response				
Day 42				
Successful Response‡	2 (100.0)	(15.8, 100.0)	3 (100.0)	(29.2, 100.0)
Complete	0 (0.0)		0 (0.0)	
Partial	2 (100.0)		3 (100.0)	
Stable	0 (0.0)		0 (0.0)	
Progression	0 (0.0)		0 (0.0)	

†Based on Clopper-Pearson exact method.
‡Successful overall response is defined as complete or partial response for IA.
Subjects with a protocol violation, no post-baseline assessment, or assessment with "Unable To Determine" were excluded.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: adam-adsl; adeff]
MK-5592：ポサコナゾール、PP：Per-Protocol
治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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。

C Confidential

付録 2.7.3-2　Day 84 時点の総合効果（臨床判定委員会判定）（慢性肺アスペルギルス症）（PP）（コホート 2）（P101 試験）

Proportion of Subjects With Successful Overall Response at Day 84 Cohort 2 (PP restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis by CAC)

	MK-5592 (N=26)		Voriconazole (N=18)	
Time Point	n (%)	(95% CI)†	n (%)	(95% CI)†
Overall Response				
Day 84				
Successful Response‡	21 (80.8)	(60.6, 93.4)	18 (100.0)	(81.5, 100.0)
Favorable	21 (80.8)		18 (100.0)	
Stable	3 (11.5)		0 (0.0)	
Progression	2 (7.7)		0 (0.0)	

†Based on Clopper-Pearson exact method.

‡Successful overall response is defined as favorable response for Chronic Pulmonary Aspergillosis.

Subjects with a protocol violation, no post-baseline assessment, or assessment with "Unable To Determine" were excluded.

CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: adam-adsl; adeff]

MK-5592：ポサコナゾール、PP：Per-Protocol

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）

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。

C Confidential

CTD 第 2 部

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性

MSD 株式会社

目次

頁
表一覧 4
図一覧 16
付録一覧 17
略号及び用語の定義 32
2.7.4　臨床的安全性 34
2.7.4.1　医薬品への曝露 34
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 34
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 34
2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法 40
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 46
2.7.4.1.2.1　健康被験者を対象とした試験結果の要約 46
2.7.4.1.2.2　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 49
2.7.4.1.2.3　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 54
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 58
2.7.4.1.3.1　健康被験者を対象とした試験結果の要約 58
2.7.4.1.3.2　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 59
2.7.4.1.3.3　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 62
2.7.4.2　有害事象 66
2.7.4.2.1　健康被験者を対象とした試験結果の要約 66
2.7.4.2.1.1　経口懸濁液（旧錠剤又は旧カプセルを含む）を投与した第Ⅰ相試験（計20試験）（非日本人） 66
2.7.4.2.1.2　新錠剤を投与した第Ⅰ相試験（計5試験）（非日本人） 66
2.7.4.2.1.3　静注用溶液を投与した第Ⅰ相試験（計3試験）（非日本人） 67
2.7.4.2.1.4　新錠剤及び静注用溶液を投与した第Ⅰ相試験（P067試験）（日本人） 68
2.7.4.2.2　有害事象の解析 69
2.7.4.2.2.1　比較的よく見られる有害事象 69
2.7.4.2.2.2　死亡 93
2.7.4.2.2.3　その他の重篤な有害事象 103
2.7.4.2.2.4　その他の重要な有害事象 113
2.7.4.2.2.5　曝露量と安全性の関係に関する解析 124
2.7.4.2.2.6　器官別又は症候群別有害事象の解析 125
2.7.4.2.3　個別有害事象の文章による説明 186
2.7.4.3　臨床検査値の評価 187
2.7.4.3.1　健康被験者を対象とした試験結果の要約 187

2.7.4.3.1.1　経口懸濁液（旧錠剤又は旧カプセルを含む）を投与した第Ⅰ相試験（非日本人）……187
2.7.4.3.1.2　新錠剤を投与した第Ⅰ相試験（計5試験）（非日本人）……187
2.7.4.3.1.3　静注用溶液を投与した第Ⅰ相試験（計3試験）（非日本人）……188
2.7.4.3.1.4　新錠剤及び静注用溶液を投与した第Ⅰ相試験（P067試験）（日本人）……188
2.7.4.3.2　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……190
2.7.4.3.2.1　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）……190
2.7.4.3.2.2　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）……192
2.7.4.3.2.3　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）……197
2.7.4.3.3　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……205
2.7.4.3.3.1　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）……205
2.7.4.3.3.2　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）……208
2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目……211
2.7.4.4.1　バイタルサイン……211
2.7.4.4.1.1　健康被験者を対象とした試験結果の要約……211
2.7.4.4.1.2　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……212
2.7.4.4.1.3　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……213
2.7.4.4.2　心電図検査……214
2.7.4.4.2.1　健康被験者を対象とした試験……214
2.7.4.4.2.2　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……226
2.7.4.4.2.3　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……235
2.7.4.4.3　安全性に関連する他の観察項目及び評価……241
2.7.4.4.3.1　副腎皮質刺激ホルモン……241
2.7.4.4.3.2　カルシウム恒常性……246
2.7.4.4.3.3　日本人患者及び非日本人患者における安全性プロファイルの比較……249
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性……252
2.7.4.5.1　内因性要因……252
2.7.4.5.1.1　年齢……252
2.7.4.5.1.2　性別……256
2.7.4.5.1.3　人種……259
2.7.4.5.1.4　体重……259
2.7.4.5.1.5　基礎疾患……263
2.7.4.5.1.6　低体重高齢者における安全性プロファイルの評価……265

2.7.4.5.1.7　中国人被験者を対象とした臨床試験 267
2.7.4.5.1.8　腎機能障害者を対象とした臨床試験 267
2.7.4.5.1.9　肝機能障害者を対象とした臨床試験 268
2.7.4.5.1.10　好中球減少患者を対象とした臨床試験 269
2.7.4.5.2　外因性要因 270
2.7.4.5.3　薬物相互作用 271
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 271
2.7.4.5.5　過量投与 271
2.7.4.5.6　薬物乱用 272
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 272
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 272
2.7.4.6　市販後データ 273
2.7.4.6.1　世界における市販後の使用経験 273
2.7.4.6.2　推定使用患者数 273
2.7.4.6.2.1　経口懸濁液 273
2.7.4.6.2.2　錠剤 273
2.7.4.6.2.3　静注用溶液 274
2.7.4.6.3　重篤な副作用 274
2.7.4.6.4　安全性シグナル及びリスクの評価 275
2.7.4.6.4.1　安全性シグナル 275
2.7.4.6.4.2　重要なリスク 277
2.7.4.6.5　市販後データの結論 278
2.7.4.6.6　医薬品医療機器総合機構に報告した重篤な副作用一覧 278
2.7.4.7　付録 279

Confidential

表一覧

頁

表 2.7.4-1　2.7.4 項で安全性を評価した臨床試験の内訳 37
表 2.7.4-2　有害事象の定義 41
表 2.7.4-3　有害事象集計期間 41
表 2.7.4-4　有害事象及び副作用の判定基準 42
表 2.7.4-5　各試験の有害事象名の読み替え 42
表 2.7.4-6　特に注目した有害事象及びその定義 44
表 2.7.4-7　投与量健康被験者へのポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与試験（P067試験）（パート1） 47
表 2.7.4-8　投与量健康被験者へのポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与試験（P067試験）（パート2） 48
表 2.7.4-9　曝露期間の分布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）（All Randomized Subjects） 49
表 2.7.4-10　曝露期間の分布ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）（200 mgコホート）（All Treated Subjects） 50
表 2.7.4-11　曝露期間の分布ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）（300 mgコホート）（All Treated Subjects） 51
表 2.7.4-12　曝露期間の分布ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（200 mg 反復静脈内投与 : コホート1）（静脈内投与期）（All Treated Subjects） 53
表 2.7.4-13　曝露期間の分布ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（300 mg 反復静脈内投与 : コホート2及び3併合）（静脈内投与期）（All Treated Subjects） 54
表 2.7.4-14　曝露期間の分布ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 55
表 2.7.4-15　曝露期間の分布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） 56
表 2.7.4-16　曝露期間の分布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）ボリコナゾール群（ASaT） 57
表 2.7.4-17　被験者の背景因子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）（All Randomized Subjects） 60
表 2.7.4-18　被験者の背景因子ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects） 63
表 2.7.4-19　被験者の背景因子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）（ASaT） 65

表 2.7.4-20　有害事象の要約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）（All Randomized Subjects）.....69
表 2.7.4-21　有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象の発現例数（%）（ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合10%以上）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）（All Randomized Subjects）.....71
表 2.7.4-22　有害事象の発現例数（%）（ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合10%以上、ポサコナゾール群での発現割合順）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）（All Randomized Subjects）.....73
表 2.7.4-23　副作用及び重度／生命を脅かす副作用の発現例数（%）（ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合2%以上）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）（All Randomized Subjects）.....75
表 2.7.4-24　有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....80
表 2.7.4-25　有害事象の発現例数（%）（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で発現割合10%以上）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....82
表 2.7.4-26　副作用の発現例数（%）（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で発現割合2%以上）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....85
表 2.7.4-27　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）（ASaT）.....87
表 2.7.4-28　有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合5%以上）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）（ASaT）.....88
表 2.7.4-29　副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合5%以上）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）（ASaT）.....91
表 2.7.4-30　死亡に至った有害事象の発現例数（%）（ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合1%以上）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）（All Randomized Subjects）.....94
表 2.7.4-31　死亡に至った有害事象の発現例数（%）（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で発現割合2%以上）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....99
表 2.7.4-32　死亡に至った副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....100
表 2.7.4-33　死亡に至った有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）

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）（ASaT） 102
表 2.7.4-34　重篤な有害事象の発現例数（%）（ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合5%以上）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）（All Randomized Subjects） 104
表 2.7.4-35　重篤な有害事象の発現例数（%）（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で発現割合5%以上）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 108
表 2.7.4-36　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT） 110
表 2.7.4-37　重篤な副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT） 112
表 2.7.4-38　投与中止に至った有害事象の発現例数（%）（ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合1%以上）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）（All Randomized Subjects） 114
表 2.7.4-39　投与中止に至った有害事象の発現例数（%）（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で発現割合2%以上）ポサコナゾール経口懸濁液の治療投与試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 118
表 2.7.4-40　投与中止に至った有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT） 120
表 2.7.4-41　投与中止に至った副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT） 122
表 2.7.4-42　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 126
表 2.7.4-43　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects） 127
表 2.7.4-44　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT） 128
表 2.7.4-45　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の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、

P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 129
表 2.7.4-46　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の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects） 130
表 2.7.4-47　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の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT） 131
表 2.7.4-48　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要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 132
表 2.7.4-49　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要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects） 133
表 2.7.4-50　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要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT） 134
表 2.7.4-51　内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 135
表 2.7.4-52　内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects） 136
表 2.7.4-53　内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT） 137
表 2.7.4-54　代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 138
表 2.7.4-55　代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects） 139
表 2.7.4-56　代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT） 140
表 2.7.4-57　血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 141

表 2.7.4-58　血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects） 142
表 2.7.4-59　血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT） 143
表 2.7.4-60　心臓（心不全）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 144
表 2.7.4-61　心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 145
表 2.7.4-62　心臓（心不全）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects） 146
表 2.7.4-63　心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects） 147
表 2.7.4-64　心臓（心不全）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT） 148
表 2.7.4-65　心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT） 149
表 2.7.4-66　中枢神経（痙攣）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 150
表 2.7.4-67　中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 151
表 2.7.4-68　中枢神経（脳出血）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 152
表 2.7.4-69　中枢神経（痙攣）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects） 153
表 2.7.4-70　中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects） 154

表 2.7.4-71　中枢神経（脳出血）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects）.....155
表 2.7.4-72　中枢神経（痙攣）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....156
表 2.7.4-73　中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）..157
表 2.7.4-74　中枢神経（脳出血）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）..158
表 2.7.4-75　呼吸器（肺出血）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....159
表 2.7.4-76　呼吸器（肺出血）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects）.....160
表 2.7.4-77　呼吸器（肺出血）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....161
表 2.7.4-78　血管（高血圧）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....162
表 2.7.4-79　血管（静脈血栓症）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....163
表 2.7.4-80　血管（動脈血栓症）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....164
表 2.7.4-81　血管（高血圧）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects）.....165
表 2.7.4-82　血管（静脈血栓症）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects）.....166
表 2.7.4-83　血管（動脈血栓症）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects）.....167
表 2.7.4-84　血管（高血圧）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....168

Confidential

表 2.7.4-85　血管（静脈血栓症）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）..169
表 2.7.4-86　血管（動脈血栓症）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）..170
表 2.7.4-87　新生物［新生物・悪性腫瘍の発現（特に、肝腺腫、肝新生物、副腎腺腫、副腎新生物、褐色細胞腫）］に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....171
表 2.7.4-88　新生物［新生物・悪性腫瘍の発現（特に、肝腺腫、肝新生物、副腎腺腫、副腎新生物、褐色細胞腫）］に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects）.....172
表 2.7.4-89　新生物［新生物・悪性腫瘍の発現（特に、肝腺腫、肝新生物、副腎腺腫、副腎新生物、褐色細胞腫）］に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....173
表 2.7.4-90　視覚（光視症、視覚の明るさ、視覚障害）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....174
表 2.7.4-91　視覚（光視症、視覚の明るさ、視覚障害）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects）.....175
表 2.7.4-92　視覚（光視症、視覚の明るさ、視覚障害）に関連する有害事象の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....176
表 2.7.4-93　血栓性静脈炎及び注入部位反応の要約健康被験者へのポサコナゾール静注用溶液末梢静脈内投与試験（P06356試験）（単回投与集団）（All Treated Subjects）.....179
表 2.7.4-94　血栓性静脈炎及び注入部位反応の要約健康被験者へのポサコナゾール静注用溶液末梢静脈内投与試験（P06356試験）（反復投与集団）（All Treated Subjects）.....180
表 2.7.4-95　注入部位反応に関連する有害事象の要約ポサコナゾール静注用溶液を投与した患者対象試験（P05520試験）（All Treated Subjects）.....182
表 2.7.4-96　注入部位反応に関連する有害事象の要約ポサコナゾール静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）ポサコナゾール群（ASaT）.....183
表 2.7.4-97　腎機能障害に関連する有害事象の要約ポサコナゾール静注用溶液を投与し

C Confidential

た患者対象試験（P05520試験）（All Treated Subjects） 185
表 2.7.4-98　腎機能障害に関連する有害事象の要約ポサコナゾール静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）ポサコナゾール群（ASaT） 186
表 2.7.4-99　血液生化学検査項目のベースライン値が CTC 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に変動した被験者数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）（All Randomized Subjects） 191
表 2.7.4-100　来院別の血液生化学検査項目の平均値及びベースラインからの変化量ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）（200 mg コホート）（All Treated Subjects） 192
表 2.7.4-101　肝機能検査項目のベースライン値が CTCAE 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に変動した被験者数ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）（200 mg コホート）（All Treated Subjects） .193
表 2.7.4-102　代謝機能検査項目のベースライン値が CTCAE 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に変動した被験者数ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）（200 mg コホート）（All Treated Subjects） 194
表 2.7.4-103　クレアチニンのベースライン値が CTCAE 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に変動した被験者数ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）（200 mg コホート）（All Treated Subjects） 194
表 2.7.4-104　来院別の血液生化学検査項目の平均値及びベースラインからの変化量ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）（300 mg コホート）（All Treated Subjects） 195
表 2.7.4-105　肝機能検査項目のベースライン値が CTCAE 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に変動した被験者数ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）（300 mg コホート）（All Treated Subjects） .196
表 2.7.4-106　代謝機能検査項目のベースライン値が CTCAE 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に変動した被験者数ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）（300 mg コホート）（All Treated Subjects） 197
表 2.7.4-107　クレアチニンのベースライン値が CTCAE 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に変動した被験者数ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）（300 mg コホート）（All Treated Subjects） 197
表 2.7.4-108　来院別の血液生化学検査項目の平均値及びベースラインからの変化量ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（200 mg 反復静脈内投与：コホート1）（All Treated Subjects） 198

表 2.7.4-109　肝機能検査項目のベースライン値が CTCAE 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に変動した被験者数ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（200 mg 反復静脈内投与：コホート1）（All Treated Subjects） 199
表 2.7.4-110　Hy's Law に合致した被験者番号[redacted]の臨床検査値ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（200 mg 反復静脈内投与：コホート1） 200
表 2.7.4-111　代謝機能検査項目のベースライン値が CTCAE 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に変動した被験者数ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（200 mg 反復静脈内投与：コホート1）（All Treated Subjects） 200
表 2.7.4-112　来院別の血液生化学検査項目の平均値及びベースラインからの変化量ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（300 mg 反復静脈内投与：コホート2及び3併合）（All Treated Subjects） 202
表 2.7.4-113　肝機能検査項目のベースライン値が CTCAE 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に変動した被験者数ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（300 mg 反復静脈内投与：コホート2及び3併合）（All Treated Subjects） 203
表 2.7.4-114　代謝機能検査項目のベースライン値が CTCAE 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に変動した被験者数ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（300 mg 反復静脈内投与：コホート2及び3併合）（All Treated Subjects） 204
表 2.7.4-115　クレアチニンのベースライン値が CTCAE 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に変動した被験者数ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（300 mg 反復静脈内投与：コホート2及び3併合）（All Treated Subjects） 204
表 2.7.4-116　血液学的検査項目のベースライン値が CTC 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に変動した被験者数ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 206
表 2.7.4-117　血液生化学検査項目のベースライン値が CTC 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に変動した被験者数ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 207
表 2.7.4-118　ベースライン値が CTCAE 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に変動した被験者数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）（ASaT） 210
表 2.7.4-119　QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液投与試験（P02810試験）（Study Completed Subjects） 215

表 2.7.4-120　QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量の被験者分布健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液投与試験（P02810試験）（Study Completed Subjects）.....216
表 2.7.4-121　QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量（投与後0～12時間）健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg 又はプラセボを1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験）.....217
表 2.7.4-122　QTcF 間隔のベースラインからの最大変化量の被験者分布健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験の実薬群）.....218
表 2.7.4-123　T_{max} における QTcF 間隔のベースラインからの変化量健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験の実薬群）.....219
表 2.7.4-124　QTc 間隔の異常値及びベースラインからの変化量の要約健康被験者へのポサコナゾール新錠剤反復投与試験（P05637及び P07783試験パート2）n/全被験者数（%）.....222
表 2.7.4-125　QTcF 間隔のベースライン値及びベースラインからの変化量の要約統計量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）（All Randomized Subjects）.....226
表 2.7.4-126　投与後の QTc 間隔及びベースラインからの変化量の要約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）（All Randomized Subjects）.....228
表 2.7.4-127　QTc 間隔の異常値及びベースラインからの変化量の要約ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）（200 mg コホート）（All Treated Subjects）.....230
表 2.7.4-128　QTc 間隔の異常値及びベースラインからの変化量の要約ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）（300 mg コホート）（All Treated Subjects）.....231
表 2.7.4-129　QTc 間隔の異常値及びベースラインからの変化量の要約ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（200 mg 反復静脈内投与：コホート1）（All Treated Subjects）.....232
表 2.7.4-130　QTc 間隔の異常値及びベースラインからの変化量の要約ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（300 mg 反復静脈内投与：コホート2）（All Treated Subjects）.....233
表 2.7.4-131　QTc 間隔のベースラインからの変化量及び異常値が認められた被験者の要約ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）（300 mg 反復静脈内投与：コホート3）（All Treated Subjects）.....233
表 2.7.4-132　QTcF 間隔のベースライン値及びベースラインからの変化量の要約統計量ポ

サコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893試験）（All Randomized Subjects）……235
表 2.7.4-133　QTcF 間隔のベースラインからの変化量及び異常値が認められた被験者の要約ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）……236
表 2.7.4-134　QTcF 間隔のベースラインからの変化量の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した第Ⅲ相試験（P101試験）（コホート1及び2併合）ポサコナゾール群（ASaT）……237
表 2.7.4-135　QTcF 間隔のベースラインからの変化量の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した第Ⅲ相試験（P101試験）（コホート1及び2併合）ボリコナゾール群（ASaT）……238
表 2.7.4-136　QTcF 間隔のベースラインからの変化量及び異常値が認められた被験者の要約ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した第Ⅲ相試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）……239
表 2.7.4-137　血中アルドステロン濃度（pmol/L）の時間区分別要約統計量健康被験者へのポサコナゾール新錠剤投与試験（P05637試験）（ポサコナゾール新錠剤200 mg QD/BID 投与群：コホート1）……242
表 2.7.4-138　血中アルドステロン濃度（pmol/L）の時間区分別の要約統計量健康被験者へのポサコナゾール新錠剤投与試験（P05637試験）（ポサコナゾール新錠剤400 mg QD/BID 投与群：コホート2）……242
表 2.7.4-139　ACTH 負荷投与試験後の血中アルドステロン濃度（pmol/L）及びコルチゾール濃度（nmol/L）の時間区分別の要約統計量健康被験者へのポサコナゾール新錠剤投与試験（P05637試験）（ポサコナゾール新錠剤200 mg QD/BID 投与群：コホート1）……243
表 2.7.4-140　ACTH 負荷投与試験後の血中アルドステロン濃度（pmol/L）及びコルチゾール濃度（nmol/L）の時間区分別の要約統計量健康被験者へのポサコナゾール新錠剤投与試験（P05637試験）（ポサコナゾール新錠剤400 mg QD/BID 投与群：コホート2）……244
表 2.7.4-141　カルシウム恒常性に関連する有害事象の発現例数（%）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）（All Randomized Subjects）……247
表 2.7.4-142　カルシウム恒常性に関連する有害事象の発現例数（%）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）……248
表 2.7.4-143　試験別の投与期間及び投与開始1ヵ月間に発現した個々の有害事象……250
表 2.7.4-144　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）……251
表 2.7.4-145　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）（ASaT）……255

表 2.7.4-146　性別ごと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）（ASaT）.....258
表 2.7.4-147　体重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）（ASaT）.....262
表 2.7.4-148　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）.....266
表 2.7.4-149　器官別大分類別の重篤な副作用一覧（販売開始から2019年2月1日まで）.....275
表 2.7.4-150　評価された安全性シグナル（2012年10月26日から2019年2月1日まで）.....276
表 2.7.4-151　安全性検討事項の一覧（2018年8月2日時点）.....278

図一覧

頁

図 2.7.4-1　ポサコナゾールの血漿中濃度に対するQTcF間隔のベースラインからの変化図健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg又はプラセボを1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及びP02862試験）.....220

図 2.7.4-2　T_{max}におけるC_{max}別のQTcF間隔のベースラインからの変化図健康被験者へのポサコナゾール静注用溶液投与試験（P06356試験）（単回投与の実薬群のみ）.....223

図 2.7.4-3　T_{max}におけるC_{max}別の左室駆出率（%）のベースラインからの変化図健康被験者へのポサコナゾール静注用溶液投与試験（P06356試験）（単回投与の実薬群のみ）.....225

Confidential

付録一覧

頁

付録 2.7.4-1　曝露期間の分布健康被験者へのポサコナゾール新錠剤単回投与試験（P04975、P07691、P07764試験及びP07783試験パート1）.....279
付録 2.7.4-2　曝露期間の分布健康被験者へのポサコナゾール新錠剤反復投与試験（P05637試験及びP07783試験パート2）.....280
付録 2.7.4-3　曝露期間の分布健康被験者へのポサコナゾール静注用溶液投与試験（P04985、P06356及びP07783試験）.....281
付録 2.7.4-4　被験者の背景因子健康被験者へのポサコナゾール新錠剤単回投与試験（P04975、P07691、P07764試験及びP07783試験パート1）（All Treated Subjects）.....282
付録 2.7.4-5　被験者の背景因子健康被験者へのポサコナゾール新錠剤反復投与試験（P05637試験及びP07783試験パート2）（All Treated Subjects）.....283
付録 2.7.4-6　被験者の背景因子健康被験者へのポサコナゾール静注用溶液投与試験（P04985、P06356及びP07783試験）.....284
付録 2.7.4-7　有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合2%以上）健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液投与試験（計20試験）.....285
付録 2.7.4-8　副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液投与試験（計20試験）.....289
付録 2.7.4-9　投与中止に至った有害事象の一覧健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液投与試験（計20試験）.....294
付録 2.7.4-10　有害事象の要約健康被験者へのポサコナゾール新錠剤単回投与試験（P04975、P07691、P07764試験及びP07783試験パート1）.....295
付録 2.7.4-11　有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）健康被験者へのポサコナゾール新錠剤単回投与試験（P04975、P07691、P07764試験及びP07783試験パート1）.....296
付録 2.7.4-12　副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）健康被験者へのポサコナゾール新錠剤単回投与試験（P04975、P07691、P07764試験及びP07783試験パート1）.....298
付録 2.7.4-13　有害事象の要約健康被験者へのポサコナゾール新錠剤反復投与試験（P05637試験及びP07783試験パート2）.....299
付録 2.7.4-14　有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）健康被験者へのポサコナゾール新錠剤反復投与試験（P05637試験及びP07783試験パート2）.....300
付録 2.7.4-15　副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）健康被験者へのポサコナゾール新錠剤反復投与試験（P05637試験及びP07783試験パート2）

.....301
付録 2.7.4-16　有害事象の要約健康被験者へのポサコナゾール静注用溶液投与試験（P04985、P06356及び P07783試験）.....302
付録 2.7.4-17　有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）健康被験者へのポサコナゾール静注用溶液投与試験（P04985、P06356及び P07783試験）.....303
付録 2.7.4-18　副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）健康被験者へのポサコナゾール静注用溶液投与試験（P04985、P06356及び P07783試験）..304
付録 2.7.4-19　有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects）.....305
付録 2.7.4-20　副作用及び重度／生命を脅かす副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects）.....354
付録 2.7.4-21　有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....363
付録 2.7.4-22　副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....400
付録 2.7.4-23　重度／生命を脅かす有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....407
付録 2.7.4-24　重度／生命を脅かす副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....435
付録 2.7.4-25　有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT）.....441
付録 2.7.4-26　重度／生命を脅かす有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT）.....448
付録 2.7.4-27　副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT）.....451
付録 2.7.4-28　重度／生命を脅かす副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT）.....454
付録 2.7.4-29　死亡に至った有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects）.....455
付録 2.7.4-30　死亡に至った副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects）.....462
付録 2.7.4-31　死亡に至った有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....463
付録 2.7.4-32　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects）.....468
付録 2.7.4-33　重篤な副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects）.....488
付録 2.7.4-34　重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....492
付録 2.7.4-35　重篤な副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....508
付録 2.7.4-36　投与中止に至った有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects）.....511
付録 2.7.4-37　投与中止に至った副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects）.....518
付録 2.7.4-38　投与中止に至った有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....522
付録 2.7.4-39　投与中止に至った副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....527
付録 2.7.4-40　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）..530

付録 2.7.4-41　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）..531
付録 2.7.4-42　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects）.....532
付録 2.7.4-43　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects）.....533
付録 2.7.4-44　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....534
付録 2.7.4-45　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....535
付録 2.7.4-46　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の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....536
付録 2.7.4-47　血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）.....537
付録 2.7.4-48　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の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects）...538
付録 2.7.4-49　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例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）..539
付録 2.7.4-50　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例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）..540
付録 2.7.4-51　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例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及び P05520試験）（All Treated Subjects）.....541
付録 2.7.4-52　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例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試

験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects）.....542
付録 2.7.4-53　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例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....543
付録 2.7.4-54　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例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....544
付録 2.7.4-55　内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....545
付録 2.7.4-56　内分泌（副腎機能不全）に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....546
付録 2.7.4-57　内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects）.....547
付録 2.7.4-58　代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....548
付録 2.7.4-59　代謝（低カリウム血症）に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....549
付録 2.7.4-60　代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects）.....550
付録 2.7.4-61　代謝（低カリウム血症）に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects）.....551
付録 2.7.4-62　代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....552
付録 2.7.4-63　代謝（低カリウム血症）に関連する副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....553
付録 2.7.4-64　血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）..554

付録 2.7.4-65　血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects）.....555
付録 2.7.4-66　心臓（心不全）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....556
付録 2.7.4-67　心臓（心不全）に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....557
付録 2.7.4-68　心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....558
付録 2.7.4-69　心臓（心不全）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects）.....559
付録 2.7.4-70　心臓（心不全）に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects）.....560
付録 2.7.4-71　心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects）.....561
付録 2.7.4-72　心臓（心不全）に関連する有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....562
付録 2.7.4-73　心臓（心不全）に関連する副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....563
付録 2.7.4-74　中枢神経（痙攣）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....564
付録 2.7.4-75　中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....565
付録 2.7.4-76　中枢神経（脳出血）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....566
付録 2.7.4-77　中枢神経（痙攣）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポ

サコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects） 567
付録 2.7.4-78　中枢神経（脳出血）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects） 568
付録 2.7.4-79　呼吸器（肺出血）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects） 569
付録 2.7.4-80　呼吸器（肺出血）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects） 570
付録 2.7.4-81　血管（高血圧）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects） 571
付録 2.7.4-82　血管（高血圧）に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects） 572
付録 2.7.4-83　血管（静脈血栓症）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects） 573
付録 2.7.4-84　血管（静脈血栓症）に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects） 574
付録 2.7.4-85　血管（高血圧）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects） 575
付録 2.7.4-86　血管（高血圧）に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects） 576
付録 2.7.4-87　血管（静脈血栓症）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects） 577
付録 2.7.4-88　血管（静脈血栓症）に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects） 578
付録 2.7.4-89　血管（高血圧）に関連する有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験

（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....579
付録 2.7.4-90　血管（高血圧）に関連する副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....580
付録 2.7.4-91　血管（静脈血栓症）に関連する有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....581
付録 2.7.4-92　新生物［新生物・悪性腫瘍の発現（特に、肝腺腫、肝新生物、副腎腺腫、副腎新生物、褐色細胞腫）］に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....582
付録 2.7.4-93　視覚（光視症、視覚の明るさ、視覚障害）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合（C/I98-316、P01899、P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）..583
付録 2.7.4-94　視覚（光視症、視覚の明るさ、視覚障害）に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615及びP05520試験）（All Treated Subjects）.....584
付録 2.7.4-95　視覚（光視症、視覚の明るさ、視覚障害）に関連する有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....585
付録 2.7.4-96　視覚（光視症、視覚の明るさ、視覚障害）に関連する副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101試験）（コホート1及び2併合）（ASaT）.....586
付録 2.7.4-97　注入部位反応に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール静注用溶液を投与した患者対象試験（P05520試験）（All Treated Subjects）.....587
付録 2.7.4-98　注入部位反応に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール静注用溶液を投与した患者対象試験（P05520試験）（All Treated Subjects）.....588
付録 2.7.4-99　腎機能障害に関連する有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール静注用溶液を投与した患者対象試験（P05520試験）（All Treated Subjects）.....589
付録 2.7.4-100　腎機能障害に関連する副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール静注用溶液を投与した患者対象試験（P05520試験）（All Treated Subjects）.....590
付録 2.7.4-101　臨床検査項目の共通毒性基準（CTC）.....591
付録 2.7.4-102　臨床検査項目の有害事象共通用語基準（CTCAE）.....592

付録 2.7.4-103　臨床検査項目のベースラインから Treatment Phase で測定した最終時点までの値の変動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）（All Randomized Subjects） 593
付録 2.7.4-104　臨床検査項目のベースライン値の CTC Grade から試験期間中の最も重い Grade への変動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）（All Randomized Subjects） 594
付録 2.7.4-105　肝機能関連の臨床検査項目のベースライン値が異常であり、その後値が上昇した被験者数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）（All Randomized Subjects） 597
付録 2.7.4-106　臨床検査項目のベースライン値の CTC Grade から試験期間中の最も重い Grade への変動ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 598
付録 2.7.4-107　臨床検査項目のベースラインからの中央値の変動ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 602
付録 2.7.4-108　肝機能関連の臨床検査項目のベースライン値の CTC Grade から試験期間中の最も重い Grade への変動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） 607
付録 2.7.4-109　肝機能関連の臨床検査項目のベースライン値の CTC Grade から試験期間中の最も重い Grade への変動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）ボリコナゾール群（ASaT） 609
付録 2.7.4-110　代謝機能関連の臨床検査項目のベースライン値の CTC Grade から試験期間中の最も重い Grade への変動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） 611
付録 2.7.4-111　代謝機能関連の臨床検査項目のベースライン値の CTC Grade から試験期間中の最も重い Grade への変動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）ボリコナゾール群（ASaT） 613
付録 2.7.4-112　腎機能関連の臨床検査項目のベースライン値の CTC Grade から試験期間中の最も重い Grade への変動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） 615
付録 2.7.4-113　腎機能関連の臨床検査項目のベースライン値の CTC Grade から試験期間中の最も重い Grade への変動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）ボリコナゾール群（ASaT） 616
付録 2.7.4-114　血圧変動の要約健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg 又はプラセボを1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験） 617
付録 2.7.4-115　体重変動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）（ASaT） 618

付録 2.7.4-116　血圧変動（拡張期血圧）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）（ASaT）.....620
付録 2.7.4-117　血圧変動（収縮期血圧）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）（ASaT）.....622
付録 2.7.4-118　心拍数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）（ASaT）.....624
付録 2.7.4-119　体温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）（ASaT）.....626
付録 2.7.4-120　血中酸素濃度（SpO_2）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）（ASaT）.....628
付録 2.7.4-121　事前に規定したバイタルサインの変動基準に合致した被験者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）（ASaT）.....630
付録 2.7.4-122　QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の被験者分布健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg 又はプラセボを1日2回投与した試験（P02810試験）（QTcF 間隔のベースライン値が正常†であった被験者）.....631
付録 2.7.4-123　QTcF 間隔の最大変化量の要約統計量（投与後24時間）健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg 又はプラセボを1日2回投与した試験（P02810試験）.....632
付録 2.7.4-124　QT 及び QTc 間隔の平均ベースラインからの最大変化量の被験者分布健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg 又はプラセボを1日2回投与した試験（P02810試験）.....633
付録 2.7.4-125　QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の要約統計量（投与8日後）健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg 又はプラセボを1日2回投与した試験（P02810試験）（患者背景別）（All Treated Subjects）.....634
付録 2.7.4-126　心電図パラメータのベースラインからの平均変化量の要約統計量†健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験の実薬群）.....638
付録 2.7.4-127　QT 及び QTc 間隔のベースラインからの平均変化量†（投与0～12時間後）健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg 又はプラセボを1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験）.....639
付録 2.7.4-128　QT 及び QTc 間隔の平均ベースラインからの変化量†の被験者分布健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験の実薬群）.....640
付録 2.7.4-129　T_{max} における QT 及び QTc 間隔のベースラインからの変化量†健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験の実薬群）.....641

付録 2.7.4-130　QT 及び QTc 間隔の平均ベースラインからの最大変化量の被験者分布健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験の実薬群）.....642
付録 2.7.4-131　QTcF 間隔の平均ベースラインからの変化図（試験別）健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg 又はプラセボを1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験）.....643
付録 2.7.4-132　QTcF 間隔の平均ベースラインからの変化図（投与集団別）健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg 又はプラセボを1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験）.....644
付録 2.7.4-133　T_{max} における QTcF 間隔の平均ベースラインからの変化図健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg 又はプラセボを1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験）.....645
付録 2.7.4-134　T_{max} における QTcF 間隔のベースラインからの変化図健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験の実薬群）.....646
付録 2.7.4-135　AUC に対する QTcF 間隔のベースラインからの変化図健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg 又はプラセボを1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験）.....647
付録 2.7.4-136　AUC に対する QTcF 間隔のベースラインからの変化図健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験の実薬群）.....648
付録 2.7.4-137　QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量の図（投与後0～12時間）健康被験者へのポサコナゾール経口懸濁液400 mg 又はプラセボを1日2回投与した試験（P02489、P02810、P02811、P02812及び P02862試験）.....649
付録 2.7.4-138　QTc 間隔の異常値及びベースラインからの変化量（60 msec 以下区分含む）の要約健康被験者へのポサコナゾール新錠剤の反復投与試験（P05637及び P07783試験パート2）n/全被験者数.....650
付録 2.7.4-139　QTc 間隔の異常値及びベースラインからの変化量（60 msec 以下区分含む）の要約健康被験者へのポサコナゾール静注用溶液の投与試験（P06356試験）（単回投与の実薬群のみ）　n/全被験者数.....651
付録 2.7.4-140　QTc 間隔の異常値及びベースラインからの変化量の要約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）（All Randomized Subjects）n/全被験者数（%）.....653
付録 2.7.4-141　QTc 間隔の異常値及びベースラインからの変化量の要約ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects）n/全被験者数（%）.....654
付録 2.7.4-142　投与開始1ヵ月間に発現した有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）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）（All Treated Subjects） 655
付録 2.7.4-143　投与開始1ヵ月間に発現した副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）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）（All Treated Subjects） 682
付録 2.7.4-144　投与開始1ヵ月間に発現した重篤な有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）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）（All Treated Subjects） 687
付録 2.7.4-145　投与開始1ヵ月間に発現した重篤な副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）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）（All Treated Subjects） 697
付録 2.7.4-146　投与開始1ヵ月間に発現した投与中止に至った有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）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）（All Treated Subjects） 700
付録 2.7.4-147　投与開始1ヵ月間に発現した投与中止に至った副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）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）（All Treated Subjects） 705
付録 2.7.4-148　投与開始1ヵ月間に発現した有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 707
付録 2.7.4-149　投与開始1ヵ月間に発現した副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 729
付録 2.7.4-150　投与開始1ヵ月間に発現した重篤な有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 734
付録 2.7.4-151　投与開始1ヵ月間に発現した重篤な副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 743
付録 2.7.4-152　投与開始1ヵ月間に発現した投与中止に至った有害事象の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 745
付録 2.7.4-153　投与開始1ヵ月間に発現した投与中止に至った副作用の発現例数（%）（発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 749
付録 2.7.4-154　投与開始1ヵ月間に発現した有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT） 751
付録 2.7.4-155　投与開始1ヵ月間に発現した副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT） 757
付録 2.7.4-156　投与開始1ヵ月間に発現した重篤な有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT） 760
付録 2.7.4-157　投与開始1ヵ月間に発現した重篤な副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT） 762
付録 2.7.4-158　投与開始1ヵ月間に発現した投与中止に至った有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT） 763
付録 2.7.4-159　投与開始1ヵ月間に発現した投与中止に至った副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT） 765
付録 2.7.4-160　年齢別の有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects） 766
付録 2.7.4-161　年齢別の重度／生命を脅かす有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects） 848
付録 2.7.4-162　年齢別の有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 885
付録 2.7.4-163　年齢別の副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験）（All Randomized Subjects） 945
付録 2.7.4-164　年齢別の有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT） 956
付録 2.7.4-165　年齢別の副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT） 969
付録 2.7.4-166　性別ごとの有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects） 975

付録 2.7.4-167　性別ごとの重度／生命を脅かす有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects）.....1057
付録 2.7.4-168　性別ごとの有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....1093
付録 2.7.4-169　性別ごとの副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....1153
付録 2.7.4-170　性別ごとの有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT）.....1164
付録 2.7.4-171　性別ごとの副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT）.....1176
付録 2.7.4-172　人種別の有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects）.....1181
付録 2.7.4-173　人種別の重度／生命を脅かす有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（All Randomized Subjects）.....1263
付録 2.7.4-174　人種別の有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....1299
付録 2.7.4-175　人種別の副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及びP00041試験）（All Randomized Subjects）.....1382
付録 2.7.4-176　体重別の有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT）.....1396
付録 2.7.4-177　体重別の副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）（ASaT）.....1408
付録 2.7.4-178　年齢・体重別の有害事象の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）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）.....1413
付録 2.7.4-179　年齢・体重別の副作用の発現例数（%）（いずれかの投与群で発現割合0%超）

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） 1424

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ASaT	All subjects as treated	治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BID	bis in die (twice daily)	1日2回
BL	Base line	ベースライン
BMI	Body mass index	体格指数
BMT	Bone marrow transplant	骨髄移植（P01893及びP00041試験の併合解析では、BMTを造血幹細胞移植として示す）
C_{avg}	Average plasma concentration at steady state	平均血漿中濃度
CCSI	Company core safety information	企業中核安全性情報
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンフォスフォキナーゼ
CTC	Common toxicity criteria	共通毒性基準
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events (the NCI Common terminology criteria for adverse events)	有害事象共通用語基準
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
ECG	Electrocardiogram	心電図
EU	European union	欧州連合
FDA	Food and drug administration	米国食品医薬品局
FLU	Fluconazole	フルコナゾール
GGT (γ-GT)	Gamma glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GVHD	Graft-versus-host disease	移植片対宿主病
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HMG-CoA	Hydroxymethylglutaryl-CoA	ヒドロキシメチルグルタリル CoA
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ISS	Integrated summary of safety	総合安全性概要
ITZ	Itraconazole	イトラコナゾール
IV	Intravenous	静脈内
LLT	Lower level term	下層語
LT	Life-threatening	生命を脅かす
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MD	Multiple dose (administration)	反復（投与）
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH国際医薬用語集
MK-5592	Posaconazole	ポサコナゾール
NCI	National cancer institute	アメリカ国立がん研究所
NIAID	National institute of allergy and infectious diseases	アメリカ国立アレルギー感染症研究所
NOS	Not otherwise specified	特定不能
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
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

C Confidential

略号	定義	
QID	quarter in die (four times daily)	1日4回
QTc	Corrected QT interval	補正したQT間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula	Bazett補正法により心拍数で補正した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
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
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
SD (STD)	Standard deviation	標準偏差
SGOT	Serum glutamic oxaloacetic transaminase	血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
SGPT	Serum glutamic pyruvic transaminase	血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
SPCT	Short peripheral catheter thrombophlebitis	－
TBILI	Total bilirubin	総ビリルビン
TID	ter in die (three times daily)	1日3回
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
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
WHO-ART	World health organization adverse reaction terminology	WHOの副作用用語集

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

ポサコナゾール（MK-5592）は幅広い抗真菌スペクトルを有するアゾール系抗真菌薬であり、広範な非臨床試験及び臨床試験データに基づき、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多くの国や地域で承認され、製造販売されている。承認内容の詳細は、国及び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。

ポサコナゾールの3種類の製剤のうち、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。

本邦でも、経口懸濁液を用いた第 I 相試験を実施したが、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。

ポサコナゾールは、長い開発経緯の中で製剤サイズや処方等が異なる製剤が評価に用いられており、カプセル及び錠剤は、それぞれの製剤の検討時期によって、旧カプセル、新カプセル、旧錠剤及び新錠剤と表現する。このうち新錠剤は、本製造販売承認申請の対象とした剤形の1つで、既に多くの国や地域で使用されている。

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、2.7.4 項で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。

本製造販売承認申請でのポサコナゾールの患者に対する安全性の評価は、3種類の製剤を用いた以下の試験成績を用いて行った。

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。

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。

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。

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。

ポサコナゾールの日本人被験者に対する安全性評価は、以下の国内試験を用いて行った。

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治療の国内第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。

2.7.4 項では、健康被験者を対象に経口懸濁液、新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験を剤形別に併合した結果及び国内第Ⅰ相試験（P067試験）の概略を示し、次に患者を対象とした予防投与試験及び治療試験成績を示すこととした。また、予防投与試験及び治療試験では、それぞれ経口懸濁液、新錠剤及び静注用溶液の順に試験成績を示した。なお、国内第Ⅲ相試験（P101試験）は新錠剤及び静注用溶液を用いた治療試験の中に記載した。

本製造販売承認申請資料には海外で承認された3種類の製剤を用いた臨床試験の他に、これらの剤形とは異なる剤形（カプセルや今回承認申請するものとは別処方の旧錠剤）を用いた試験結果も、参考資料として含めた。

参考資料のうち、併合解析に含めなかった以下の試験結果は2.7.6 項に示したが、いずれの試験でも新たな安全性上の懸念は認められなかった。

- 健康被験者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液の国内第Ⅰ相試験（JPC-98-361-12、I-P05011及び I-P05014試験）[2.7.6.2.8 項] [2.7.6.2.9 項] [2.7.6.2.10 項]
- 健康被験者を対象としたポサコナゾール新錠剤投与時の薬物動態に対する食事の影響を評価した海外第Ⅰ相試験（P112試験）[2.7.6.2.7 項]

- 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海外後期第Ⅲ相限定アクセス治療試験（P02095試験）[2.7.6.4.4 項]
- コクシジオイデス症患者を対象としたポサコナゾール旧カプセル治療の海外第Ⅱ相試験（C/I97-280試験）[2.7.6.4.3 項]

また、特別な患者集団を対象とした試験及び薬物相互作用試験については、[2.7.4.5 項]に記載する。

Confidential

表 2.7.4-1　　2.7.4 項で安全性を評価した臨床試験の内訳

		投与例数	参考資料／評価資料
健康被験者を対象とした試験			
経口懸濁液†	第 I 相試験（C96-104、P02418、P02810、P02811、P02812、P04547、P05270、I95-098、I95-099、I96-089及び I96-099試験）、薬物相互作用試験（I97-016、P02489、P02862、C96-120、C96-173、C96-201及び I96-207試験）、特別な患者集団を対象とした試験の対照群（P01940及び I97-195試験）	ポサコナゾール462例、プラセボ48例（非日本人）	参考資料
新錠剤	第 I 相試験（P04975、P07691、P07764、P07783及び P05637試験）	単回投与73例、反復投与31例（非日本人）	参考資料
静注用溶液	第 I 相試験（P04985、P06356及び P07783試験）	単回投与67例、反復投与5例（非日本人）	参考資料
新錠剤及び静注用溶液	第 I 相試験（P067試験）	単回投与（ポサコナゾール12例、プラセボ4例）、反復投与（ポサコナゾール12例、プラセボ4例）（日本人）	評価資料
特別な患者集団を対象とした試験			
経口懸濁液	腎機能障害者を対象とした第 I 相試験（P01940試験）	24例（非日本人）	参考資料
	肝機能障害者を対象とした第 I 相試験（I97-195試験）	16例（非日本人）	参考資料
	肝機能障害者を対象とした第 I 相試験（P03742試験）	37例（非日本人）	参考資料
	好中球減少患者を対象とした第 I 相試験（C/I96-421試験）	31例（非日本人）	参考資料
新錠剤及び静注用溶液	中国人健康被験者を対象とした第 I 相試験（P111試験）	18例（非日本人）	参考資料
新錠剤	中国人侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした後期第 I 相試験（P117試験）	65例（非日本人）	参考資料
薬物相互作用試験			
経口懸濁液†	薬物代謝酵素プローブ基質との薬物相互作用試験（I97-016試験）	13例（非日本人）	参考資料
	経口血糖降下剤（glipizide）との薬物相互作用試験（P02489試験）	12例（非日本人）	参考資料
	免疫抑制剤（タクロリムス）との薬物相互作用試験（P02862試験）	36例（非日本人）	参考資料
	制酸剤（Mylanta 登録商標）との薬物相互作用試験（C96-120試験）	12例（非日本人）	参考資料
	核酸系逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤（ジドブジン、ラミブジン、リトナビル及びインジナビル）との薬物相互作用（C96-190試験）	17例（非日本人）	参考資料
	H_2受容体拮抗剤（シメチジン）との薬物相互作用試験（C96-173試験）	12例（非日本人）	参考資料
	抗てんかん剤（フェニトイン）との薬物相互作用（C96-201試験）	36例（非日本人）	参考資料
	免疫抑制剤（シクロスポリン）との薬物相互作用試験（C96-247試験）	4例（非日本人）	参考資料
	抗酸菌症治療薬（リファブチン）との薬物相互作用試験（I96-207試験）	24例（非日本人）	参考資料
	薬物代謝酵素プローブ基質（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）との薬物相互作用試験（P04490試験）	53例（非日本人）	参考資料
	キャンディン系抗真菌剤（カスポファンギン又はミカファンギン）との薬物相互作用試験（P04931試験）	67例（非日本人）	参考資料
	催眠鎮痛剤（ミダゾラム）、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（シンバスタチン）との薬物相互作用試験（P05359試験）	35例（非日本人）	参考資料
新錠剤	胃内 pH 及び消化管運動に影響する薬剤（Mylanta 登録商標、ラニチジン、エソメプラゾール、メトクロプラミド）との薬物相互作用試験（P07764試験）	21例（非日本人）	参考資料

C Confidential

		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

† 旧錠剤又は旧カプセルの試験を含む。
市販予定の新錠剤を用いた試験は、P07691、P07783、P067、P111、P117及びP101試験
市販予定の静注用溶液を用いた試験は、P04985、P06356、P07783、P067、P111、P05520及びP101試験

患者対象試験の安全性評価の提示方法

- 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）：
  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。
- ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615試験）：
  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、パート1B 及びパート2の300 mg コホート別にデータを示す。
- ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520試験）：
  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、2.7.4 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、2.7.4 項では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。
- 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）：
  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試験では標準的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。2.7.4 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（rIFI）併合集団として示す。
- 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）：
  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、2.7.4 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。[資料5.3.5.1.5: P101]及び[2.7.6.3.5 項]では、コホート別かつ疾患別のデータを示す。また、治験実施計画書で規定したとおり、ムーコル症被験者2例の延長投与期のデータ（一部の実施医療機関のムーコル症において規定した、84日を超えるポサコナゾール投与のデータ）は併合解析対象から除外し、個別に示す。

2.7.4.1.1.2　　安全性の評価方法

本項では、患者を対象とした試験の安全性の評価方法の概略を示す。第 I 相試験及び各試験の安全性の評価方法の詳細は各治験総括報告書に示す。

安全性解析対象集団

C/I98-316、P01899及び P01893試験では、無作為割付けされたすべての被験者（All Randomized Subjects）を安全性解析対象集団とした。P101、P05615、P05520及び P00041試験では、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者［All Subjects as Treated（ASaT）又は All Treated Subjects］を安全性解析対象集団とした。

なお、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試験の併合解析）では、無作為割付けされたすべての被験者を安全性解析対象集団（All Randomized Subjects）とした。また、ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及び P00041試験の併合解析）では、P01893試験で無作為割付けされたすべての被験者、P00041試験で治験薬を1回以上投与されたすべての被験者を併合して安全性解析対象集団（All Randomized Subjects）とした。

評価項目

ポサコナゾールの安全性の評価は、それぞれの剤形（経口懸濁液、新錠剤及び静注用溶液）別に、有害事象、副作用、死亡、重篤な有害事象、重篤な副作用、投与中止に至った有害事象、投与中止に至った副作用、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を基に評価した。なお、P05520試験では副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）負荷投与試験も実施した。

2.7.4.1.1.2.1　　有害事象の取り扱い

各臨床試験における有害事象の定義を[表 2.7.4-2]に、集計期間を[表 2.7.4-3]に示す。

C Confidential

表 2.7.4-2　　有害事象の定義

国内試験	海外試験			
P101	C/I98-316、P01893、P00041	P01899	P05615	P05520
医薬品が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない	試験期間中に生じた、あらゆる身体的、臨床的又は疾患の変化を意味し、治験薬との因果関係にはよらない。新たな病態の他、治験薬投与開始前から存在した試験対象以外の病態の悪化も含む	医薬品が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくないあるいは意図しない医療上のできごとであり、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。新たな病態の他、治験薬投与開始前から存在した試験対象以外の病態の悪化も含む。また偶発か故意かに関わらず医薬品の過量投与、乱用又は中止と関連した、若しくは同時期にみられたものを含む	医薬品が投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとであり、必ずしも当該医薬品の投与との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。そのため時間的に関連して生じる、あらゆる徴候（臨床検査値変動等を含む）、症状、病態を含み、治験薬との因果関係にはよらない	治験薬使用と時間的に関連して生じる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない、身体の構造的（徴候）、機能的（症状）、又は化学的（臨床検査データ）変化を意味し、治験薬との因果関係にはよらない

表 2.7.4-3　　有害事象集計期間

	国内試験	海外試験
	P101	C/I98-316、P01899、P05615、P05520、 P01893、P00041
非重篤な有害事象	治験薬投与開始から最終投与14日後まで	治験薬投与開始又は無作為割付から最終投与30日後まで
重篤な有害事象（死亡を含む）投与中止に至った有害事象	治験薬投与開始から最終投与14日後まで	同意取得後に報告された事象すべて

有害事象の程度

有害事象の程度は、海外試験のうち P01893、P01899、P05615及び P05520試験では Common Toxicity Criteria（CTC）又は Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）、C/I98-316及び P00041試験では Acquired Immunodeficiency Syndrome（AIDS）/ National Institute of Allergy and Infectious Diseases（NIAID）の基準を参考に、軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）の4段階で判定された。P101試験では、CTCAE の基準に基づき、軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）、死亡（Grade 5）の5段階で判定された。海外試験で用いられた基準には死亡（Grade 5）のカテゴリーが設定されていないものの、重度／生命を脅かす有害事象の集計に死亡に至った有害事象も含まれているため、重度以上の有害事象の評価としては、国内外の試験で同様の判定基準を用いている。

治験薬との因果関係

因果関係の判定は[表 2.7.4-4]に示す基準の通りとした。

表 2.7.4-4　　有害事象及び副作用の判定基準

国内試験 P101		海外試験 C/I98-316、P01899、P05615、P05520、P01893、P00041	
因果関係あり†	治験依頼者製品との因果関係に合理的な可能性がある	たぶんあり† （Probably）	時間的関連性はあり、他の原因はゼロではないが考えにくい
		どちらともいえない† （Possibly）	時間的関連性はあるが、他の原因が考えられる しかし、薬物との関連を除外できない
因果関係なし	治験依頼者製品との因果関係に合理的な可能性がない	考えにくい （Unlikely）	時間的関連性なし、事象の原因が特定されている又は薬物との関連なし

† 副作用として扱う

有害事象名の読み替え

2.7.4 項では、[表 2.7.4-5]に示すとおり有害事象名を読み替えた。なお、ポサコナゾールの経口懸濁液を用いた各試験（C/I98-316、P01899、P01893及び P00041試験）の2.7.6 項及び各試験の被験者一覧（5.3.7 項）では、WHO-ART を用いて記載した。

表 2.7.4-5　　各試験の有害事象名の読み替え

国内試験	海外試験		
P101	C/I98-316、P01899、 P01893、P00041	P05615	P05520
治験総括報告書の MedDRA ver 20.1を使用	治験総括報告書では WHO-ART を使用したが、2.7.4 項に示した併合解析では MedDRA ver 20.1を使用	治験総括報告書の MedDRA ver 15.0を使用	治験総括報告書の MedDRA ver 15.1を使用

重篤な有害事象の定義

国内試験及び海外試験ともに以下の8項目を重篤な有害事象と定義した。

（1）死に至るもの
（2）生命を脅かすもの
（3）永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
（4）入院又は入院期間の延長が必要なもの
（5）先天異常・出生異常
（6）癌
（7）過量投与に伴う有害事象

（8）その他の医学的に重要な事象

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。評価結果は[2.7.4.2.2.6 項]に示す。

包括的な安全性評価のため、経口懸濁液を投与した非日本人患者対象試験（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非日本人患者対象試験［計2試験：P05615及び P05520試験（全コホート）］について、併合解析を実施した。日本人患者の特に注目した有害事象は、国内試験（P101試験）に基づき評価した。静注用溶液のみで設定した特に注目した有害事象（「注入部位反応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」）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］に基づき評価した。

なお、国内外の患者対象試験における特に注目した有害事象は MedDRA ver 20.1に読み替え、基本語で集計した。静注用溶液を投与した健康被験者対象試験における特に注目した有害事象（「注入部位反応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」）は、各治験総括報告書（P04985、P06356、P07783及び P067試験）で用いられた用語で示した。

表 2.7.4-6　　特に注目した有害事象及びその定義

特に注目した有害事象	対象となる事象名（下層語）†
肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象	肝性昏睡、肝性脳症、肝細胞融解性肝炎、急性肝不全、肝不全、肝壊死、肝炎、急性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、劇症肝炎、中毒性肝炎、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝細胞性黄疸、肝障害、肝硬変、肝細胞損傷、肝腎不全、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高ビリルビン血症、肝毒性、黄疸眼、肝機能異常、血中ビリルビン異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、肝酵素異常、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇
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	凝固低下状態、血栓性微小血管症、凝固亢進、播種性血管内凝固、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、凝血異常、微小血管症性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、血小板減少性紫斑病、出血性素因
心臓（トルサードドポアント、QT 延長）に関連する有害事象	トルサードドポアント、心室性不整脈、心室性頻脈、心室細動、心房細動、QT 延長症候群、心電図 QT 延長、心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 補正間隔延長
内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象	血中コルチゾール減少、血中アルドステロン減少、アジソン病、副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全、続発性副腎皮質機能不全、副腎皮質機能不全、グルココルチコイド減少
代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象	血中カリウム減少、低カリウム血症、血中カリウム異常
血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象	無顆粒球症、再生不良性貧血、骨髄機能不全
心臓（心不全）に関連する有害事象	水分過負荷、左室不全、急性左室不全、低心拍出量症候群、肺水腫、右室不全、心室機能不全、左室機能不全、右室機能不全、心室不全、うっ血性心不全、急性心不全、心不全、急性右室不全、心臓性喘息、心臓性肝硬変、心原性ショック、心拡大、心筋症、急性心筋症、うっ血性心筋症、細胞毒性心筋症、心肺不全、心肺機能窮迫、心室拡張
心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象	心筋虚血、心筋梗塞、急性心筋梗塞、無症候性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、冠動脈閉塞、冠動脈血栓症

Confidential

特に注目した有害事象	対象となる事象名（下層語）†
中枢神経（痙攣）に関連する有害事象	脱力発作、間代性痙攣、複雑部分発作、痙攣、局在性痙攣、てんかん、大発作痙攣、ミオクロニーてんかん、部分発作、二次性全般化を伴う部分発作、小発作てんかん、精神運動発作、無酸素性発作、単純部分発作、強直性痙攣
中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象	脳幹梗塞、脳幹症候群、小脳梗塞、大脳動脈塞栓症、大脳動脈血栓症、脳梗塞、脳虚血、塞栓性脳梗塞、虚血性脳梗塞、脳血管発作、塞栓性脳卒中、虚血性脳卒中、ラクナ梗塞、脳実質外動脈閉塞、進行性脳卒中、血栓塞栓性脳卒中、血栓性脳卒中、一過性脳虚血発作、脳底動脈血栓症、脳幹血栓症、脳血栓症、椎骨動脈血栓症
中枢神経（脳出血）に関連する有害事象	脳幹出血、小脳出血、脳出血、頭蓋内出血、出血性脳梗塞、出血性卒中、卒中の出血性変化、頭蓋内血腫、脳室内出血、被殻出血、破裂性脳動脈瘤、脊髄出血、くも膜下出血、視床出血、硬膜下出血
呼吸器（肺出血）に関連する有害事象	肺出血、肺胞出血
血管（高血圧）に関連する有害事象	血圧上昇、収縮期血圧上昇、拡張期血圧上昇、高血圧、高血圧クリーゼ、悪性高血圧
血管（静脈血栓症）に関連する有害事象	深部静脈血栓症、頚静脈血栓症、腸間膜静脈血栓症、門脈閉塞、肺塞栓症、肺梗塞、脾静脈血栓症、鎖骨下静脈血栓症、大静脈塞栓症、血栓性静脈炎、静脈閉塞性疾患、静脈閉塞性肝疾患、静脈血栓症、四肢静脈血栓症、血栓症、腋窩静脈血栓症、その他の静脈塞栓症および血栓症、血栓塞栓症
血管（動脈血栓症）に関連する有害事象	動脈血栓症、頚動脈血栓症、四肢動脈血栓症、末梢動脈血栓症
新生物［新生物・悪性腫瘍の発現（特に、肝腺腫、肝新生物、副腎腺腫、副腎新生物、褐色細胞腫）］に関連する有害事象	肝腺腫、副腎腺腫、褐色細胞腫、褐色細胞腫切除、肝の悪性新生物、切除不能な肝臓悪性新生物、再発肝臓悪性新生物、切除可能な肝臓悪性新生物、肝癌、肝新生物、肝癌破裂、肝癌第1期、肝癌第2期、肝癌第3期、肝癌第4期、副腎癌、副腎新生物、副腎腫瘤
視覚（光視症、視覚の明るさ、視覚障害）に関連する有害事象	光視症、視覚の明るさ、視覚障害
注入部位反応に関連する有害事象	（本定義は、静注用溶液を投与した患者対象試験で設定） カテーテル留置部位分泌物、カテーテル留置部位紅斑、カテーテル留置部位血腫、カテーテル留置部位炎症、カテーテル留置部位疼痛、カテーテル留置部位そう痒感、カテーテル留置部位発疹、カテーテル留置部位関連反応、カテーテル留置部位腫脹、注入部位変色、注入部位紅斑、注入部位血管外漏出、注入部位炎症、注入部位疼痛、注入部位静脈炎、注入部位腫脹、注入部位血栓、注射部位炎症、注射部位刺激感、注射部位反応、末梢性浮腫
腎機能障害に関連する有害事象	（本定義は、静注用溶液を投与した患者対象試験で設定） 急性腎前性腎不全、血中クレアチニン異常、血中クレアチニン増加、血中尿素異常、血中尿素増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、高クレアチニン血症、腎炎、腎症、中毒性ネフロパシー、術後腎不全、腎不全、急性腎不全、慢性腎不全、腎機能障害

† 本製造販売承認申請資料作成当時の企業中核の医薬品リスク管理計画（Core-RMP）（第2版）に基づく定義

C Confidential

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

健康被験者を対象とした試験の曝露状況を[2.7.4.1.2.1 項]に示す。患者を対象とした予防投与試験及び治療試験の曝露状況は[2.7.4.1.2.2 項]及び[2.7.4.1.2.3 項]にそれぞれ示す。

2.7.4.1.2.1　　健康被験者を対象とした試験結果の要約

2.7.4.1.2.1.1　　経口懸濁液（旧錠剤又は旧カプセルを含む）を投与した第 I 相試験（計20試験）（非日本人）

健康被験者を対象とした経口懸濁液の安全性及び忍容性は、単回及び反復投与を行った第 I 相試験20試験を併合して評価した。なお、薬物相互作用を評価した7試験では併用薬を投与していない被験者のみ評価に含めた。また、特別な患者集団を対象とした試験では、対照群に含まれた健康被験者のみ評価に含めた。

併合解析には健康被験者510例が含まれた。このうち、ポサコナゾール経口懸濁液の海外での治療に対する承認用量である400 mg BID 投与を受けた被験者は233例で、プラセボ投与を受けた被験者は48例であった。

2.7.4.1.2.1.2　　新錠剤を投与した第 I 相試験（計5試験）（非日本人）

1)　単回投与試験（P04975、P07691、P07764試験及び P07783試験パート1）

健康被験者を対象とした新錠剤（単回投与時）の安全性及び忍容性は、ポサコナゾールを単回投与した4試験を併合して評価した。

本併合解析には73例の健康被験者が含まれた。これらの被験者は、ポサコナゾール100～400 mg を含む新錠剤を投与された（P04975試験には旧カプセルの投与を受けた被験者も含む）。なお、P04975及び P07691試験では経口懸濁液も投与されたが、それらのデータは本併合解析には含めていない[付録 2.7.4-1]。

2)　反復投与試験（P05637試験及び P07783試験パート2）

健康被験者を対象とした新錠剤（反復投与時）の安全性及び忍容性は、ポサコナゾールを反復投与した2試験を併合して評価した。

本併合解析には最長17日間投与を受けた31例の健康被験者が含まれた。組み入れられた31例中27例（87%）が試験を完了した。治験を中止した4例（13%）は、いずれも有害事象による中止であった[付録 2.7.4-2]。

2.7.4.1.2.1.3　　静注用溶液を投与した第 I 相試験（計3試験）（非日本人）

健康被験者を対象とした静注用溶液の安全性及び忍容性は、3つの第 I 相試験（P04985、P06356及び P07783試験）を併合して評価した。

本併合解析にはポサコナゾール静注用溶液を投与された72例の健康被験者が含まれた。このうち、67例にはポサコナゾール 50～300 mg を単回投与し、5例にはポサコナゾール100 mg を2～4日

間反復投与した[付録 2.7.4-3]。

反復投与された被験者はいずれも P06356試験パート2に組み入れられた被験者であった。本試験のパート2は、ポサコナゾールの用量（Day 1に1日2回、Day 2～10まで1日1回末梢静脈投与）を漸増する4つのコホート（コホート7～10）に各12例が組み入れられる計画であった。しかしながら、コホート8で、18例中4例に治験薬の投与中止に至る血栓性静脈炎が発現したことから試験が中止された。治験薬の投与中止に至る血栓性静脈炎が発現した4例の内訳は、ポサコナゾール 100 mg 群2例、プラセボ（5%ブドウ糖溶液）群1例及び静注用溶媒（ポサコナゾール非含有）群1例であった。結果として、ポサコナゾール 100 mg は5例に投与されており、いずれの被験者も投与完了することなく中止した。この5例の投与期間は、2～4日間であったため、定常状態まで達していないことから、本項では、反復投与の5例を単回投与に併合して評価することとした。

2.7.4.1.2.1.4　　新錠剤及び静注用溶液を投与した第 I 相試験（P067試験）（日本人）

1)　単回経口投与及び単回静脈内投与（パート1）

日本人の健康被験者を対象とした新錠剤及び静注用溶液の単回投与時の安全性及び忍容性をP067試験（パート1）で評価した。

パート1の投与量を[表 2.7.4-7]に示す。パート1には16例の健康被験者が含まれ、すべての被験者が試験を完了した[表 2.7.6.2.11-2]。

表 2.7.4-7　　投与量
健康被験者へのポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与試験（P067 試験）（パート 1）

	第1期†		第2期†		第3期	
	経口投与		経口投与		末梢静脈内投与	
パネル A	200 mg		400 mg		静注用溶媒‡	
パネル B		300 mg		600 mg		静注用溶液300 mg§

† ポサコナゾール新錠剤（6名）又はプラセボ（2名）
‡ 静注用溶媒（ポサコナゾール非含有、6名）又はプラセボ（5%ブドウ糖溶液、2名）
§ ポサコナゾール静注用溶液300 mg（6名）又はプラセボ（5%ブドウ糖溶液、2名）

2)　反復経口投与（パート2）

日本人の健康被験者を対象とした新錠剤の反復投与時の安全性及び忍容性を P067試験（パート2）で評価した。

パート2の投与量を[表 2.7.4-8]に示す。パート2には16例の健康被験者が含まれ、1例が有害事象（発熱）のため試験を中止した[表 2.7.6.2.11-2]。

表 2.7.4-8　　投与量

健康被験者へのポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与試験（P067 試験）（パート 2）

	第1期†	
	経口投与	
パネル C	1日目：新錠剤200 mg BID 2～10日目：新錠剤200 mg QD	
パネル D		1日目：新錠剤400 mg BID 2～10日目：新錠剤400 mg QD

†ポサコナゾール新錠剤（6名）又はプラセボ（2名）

2.7.4.1.2.2　　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

2.7.4.1.2.2.1　　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）の曝露期間の分布を[表 2.7.4-9]に示す。

2試験で無作為割付けされた被験者は、ポサコナゾール600 mg/日群605例、フルコナゾール400 mg/日群539例、イトラコナゾール400 mg/日群58例であった。

治験薬の曝露期間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が、イトラコナゾール群ではこの2群よりも曝露期間が短かった。なお、治験実施計画書に規定された治験薬投与期間が C/I98-316試験よりも P01899試験で短かったため、治験薬の曝露期間は C/I98-316試験よりも P01899試験で投与群を問わず短かった。イトラコナゾール群は P01899試験のみで設定されていたため、イトラコナゾール群での曝露期間はポサコナゾール群及びフルコナゾール群より短かった。

治験薬の投与を一度も受けなかった被験者は、P01899試験でポサコナゾール群の7例及びフルコナゾール群及びイトラコナゾール群の6例[表 2.7.6.3.1-3]、並びに C/I98-316試験でポサコナゾール群の10例及びフルコナゾール群の11例であった[表 2.7.6.3.2-4]。

表 2.7.4-9　　曝露期間の分布
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）
（All Randomized Subjects）

Duration (Day)	Posaconazole n = 605	Fluconazole n = 539	Itraconazole n = 58
Received any treatment	588 (97)	526 (98)	54 (93)
≥31	353 (58)	304 (56)	24 (41)
≥61	269 (44)	221 (41)	18 (31)
Randomized, not treated	17 (3)	13 (2)	4 (7)
Statistics (day)			
n	588	526	54
Mean	58.3	56.1	39.5
SD	43	43	31.7
Median	50	47	27
Min	1	1	4
Max	151	130	96

注：曝露期間は治験薬の投与開始日及び終了日に基づいて算出し、休薬及び投薬不遵守は考慮していない。
注：統計量は、投与を受けなかった被験者及び投与期間が不明の被験者を除外して算出した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
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

2.7.4.1.2.2.2　　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）は2つのコホート（ポサコナゾール新錠剤の200 mg コホート及び300 mg コホート）で構成されており、200 mg コホートで20例、300 mg コホートで210例が治験薬の投与を受けた。

1)　200 mg コホート

治験薬が投与された20例の曝露期間の中央値は22日（範囲：9～29日）であった[表 2.7.4-10]。

表 2.7.4-10　曝露期間の分布
ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615 試験）
（200 mg コホート）（All Treated Subjects）

Treatment Duration, days	Number of Subjects (%) All Treated Subjects 200 mg Cohort n = 20
Received Any Treatment	20 (100)
≥1 Day	20 (100)
≥2 Days	20 (100)
≥3 Days	20 (100)
≥8 Days	20 (100)
≥14 Days	19 (95)
≥21 Days	12 (60)
>28 Days	4 (20)
Statistics (day)	
Number of Subjects	20
Mean (SD)	21.5 (6)
Median	22
Minimum, Maximum	9, 29

注：曝露期間は治験薬の投与開始日及び投与終了日に基づいて算出し、休薬及び投薬不遵守は考慮していない。
注：統計量は、投与を受けなかった被験者及び投与期間が不明の被験者を除外して算出した。
治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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

2)　300 mg コホート

治験薬が投与された210例の曝露期間の中央値は28日（範囲：1～30日）であった[表 2.7.4-11]。

表 2.7.4-11　　曝露期間の分布

ポサコナゾール新錠剤の予防投与試験（P05615 試験）

（300 mg コホート）（All Treated Subjects）

Treatment Duration, days	Number of Subjects (%) All Treated Subjects 300 mg Cohort n = 210
Received Any Treatment	210 (100)
≥1 Day	210 (100)
≥2 Days	207 (99)
≥3 Days	205 (98)
≥8 Days	193 (92)
≥14 Days	178 (85)
≥21 Days	151 (72)
>28 Days	21 (10)
Statistics (day)	
Number of Subjects	210
Mean (SD)	22.7 (8.1)
Median	28
Minimum, Maximum	1, 30

注：曝露期間は治験薬の投与開始日及び投与終了日に基づいて算出し、休薬及び投薬不遵守は考慮していない。
注：統計量は、投与を受けなかった被験者及び投与期間が不明の被験者を除外して算出した。
治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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

C Confidential

2.7.4.1.2.2.3　　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）は4つのコホート（コホート0～3）で構成されており、いずれのコホートもポサコナゾール静注用溶液の静脈内投与後に、ポサコナゾール経口懸濁液を経口投与した。

合計279例の被験者が治験薬の投与を受けた。このうち、ポサコナゾール静注用溶液の投与を受けた被験者は合計268例で、コホート別の内訳は以下のとおりであった。

コホート0：ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回静脈内投与群10例、プラセボ群11例
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 21例
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 24例
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 213例
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

単回投与（コホート0）の曝露状況については、[2.7.6.2.23 項]に示す。本項では、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）について記載する。

1)　200 mg 反復静脈内投与（コホート1）

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）で治験薬が投与された21例のポサコナゾール静脈内投与期の曝露期間の中央値は、14日（範囲：1～14日）であった[表 2.7.4-12]。

ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID 経口投与期を含む全投与期間の曝露期間の中央値は、28日（範囲：1～28日）であった[2.7.6.2.23.2.4.2 項]。

表 2.7.4-12　曝露期間の分布

ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520 試験）

（200 mg 反復静脈内投与：コホート 1）（静脈内投与期）（All Treated Subjects）

	Cohort 1 IV 200 mg n = 21
Duration (day)	
Received any treatment	21 (100)
≥1	21 (100)
≥2	20 (95)
≥3	19 (90)
≥4	19 (90)
≥5	19 (90)
≥6	18 (86)
≥7	17 (81)
≥8	17 (81)
≥9	17 (81)
≥10	17 (81)
≥11	17 (81)
≥12	17 (81)
≥13	17 (81)
≥14	17 (81)
Statistics (day)	
n	21
Mean	12
SD	4.3
Median	14
Min	1
Max	14

IV：静脈内投与
注：曝露期間は治験薬の投与開始日及び静脈内投与終了日に基づいて算出し、休薬及び投薬不遵守は考慮していない。
注：統計量は、投与を受けなかった被験者及び投与期間が不明の被験者を除外して算出した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1回、BID：1日2回）
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

2)　300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）

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）併合で、治験薬が投与された237例のポサコナゾール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[表 2.7.4-13]。

ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID 経口投与期を含む全投与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]。

表 2.7.4-13　曝露期間の分布

ポサコナゾール静注用溶液の予防投与試験（P05520 試験）

（300 mg 反復静脈内投与：コホート 2 及び 3 併合）（静脈内投与期）（All Treated Subjects）

	Cohort 2/Cohort 3 IV 300 mg n = 237
Duration (day)	
Received any treatment	237 (100)
≥1	237 (100)
≥2	237 (100)
≥3	234 (99)
≥4	230 (97)
≥5	227 (96)
≥6	141 (59)
≥8	130 (55)
≥10	117 (49)
≥15	67 (28)
≥22	24 (10)
≥28	12 (5)
Statistics (day)	
n	237
Mean	11.2
SD	7
Median	9
Min	2
Max	28

IV：静脈内投与
注：曝露期間は治験薬の投与開始日及び静脈内投与終了日に基づいて算出し、休薬及び投薬不遵守は考慮していない。
注：統計量は、投与を受けなかった被験者及び投与期間が不明の被験者を除外して算出した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1回、BID：1日2回、TID：1日3回）
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

2.7.4.1.2.3　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

2.7.4.1.2.3.1　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）の曝露期間の分布を、造血幹細胞移植の既往の有無別に[表 2.7.4-14]に示す。

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。ポサコナゾールの曝露期間は造血幹細胞移植患者の方が非造血幹細胞移植患者よりも短かった。

なお、本併合集団の用量ごとの内訳として、ポサコナゾールを800 mg/日投与群に割り付けられた被験者は397例、1,200 mg/日投与群に割り付けられた被験者は31例であった[表 2.7.6.3.4-1] [表 2.7.6.4.1-1]。無作為化されたが、治験薬の投与を一度も受けなかった被験者は、P01893試験における800 mg/日投与群（800 mg QD 群）の4例及び1,200 mg/日投与群（600 mg BID 群）の1例であった[表 2.7.6.3.4-2]。

表 2.7.4-14　　曝露期間の分布

ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893 及び P00041 試験）

（All Randomized Subjects）

Treatment Duration	Number (%) of Subjects: POS All Doses		
	BMT (n = 124)	Non-BMT (n = 304)	Overall rIFI Pool (n = 428)
0-<3 months	84 (68)	154 (51)	238 (56)
≤7 days	20 (16)	30 (10)	50 (12)
0-1 month	65 (52)	96 (32)	161 (38)
3-<6 months	17 (14)	59 (19)	76 (18)
6-<9 months	14 (11)	44 (14)	58 (14)
9-<12 months	4 (3)	20 (7)	24 (6)
12 months	4 (3)	23 (8)	27 (6)
Missing	1 (1)	4 (1)	5 (1)
Mean Duration (Days)	84	128	115
Median Duration (Days)	28	79	54
Range (Days)	1 - 585	1 - 609	1 - 609

POS：ポサコナゾール、rIFI：難治性侵襲性真菌症
BMT：造血幹細胞移植［P00041試験の治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P00041]では、治験薬投与前の病歴から侵襲性真菌症の発症リスクが存在する被験者集団を特定するための用語の一つとして「骨髄移植：Bone marrow transplant（BMT）」の表現が用いられたが、より適切な表現は造血幹細胞移植であったため、P01893及び P00041試験の併合解析では、BMT を造血幹細胞移植として示す。］
注：曝露期間は治験薬の投与開始日及び投与終了日に基づいて算出し、休薬及び投薬不遵守は考慮していない。
治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QID：1日4回、QD：1日1回）
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

2.7.4.1.2.3.2　　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）

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）の曝露期間の分布を投与群別に[表 2.7.4-15]（ポサコナゾール群）及び[表 2.7.4-16]（ボリコナゾール群）に示す。

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。ポサコナゾール群の1例は、無作為化されたが、治験薬の投与を一度も受けなかった。

なお、ムーコル症被験者3例のうち2例が延長投与期に移行しており、延長投与期における投与期間は、それぞれ9日間及び10日間であった[2.7.6.3.5.2.4 項]。

表 2.7.4-15　曝露期間の分布

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）

Extent of Exposure to MK-5592 by Route of Administration
Cohort 1 and 2 (ASaT)

MK-5592	<= 13 days	14 days to 27 days	28 days to 41 days	42 days to 55 days	56 days to 69 days	70 days to 83 days	>= 84 days	Total Subjects	Duration Range	Mean (Median) Duration
Any Route of Administration	16	10	5	4	1	8	33	77	1 to 85 days	53.2 (78.0) days
Oral only	12	9	3	4	0	5	25	58	2 to 85 days	51.9 (72.5) days
IV only	3	0	0	0	0	0	1	4	1 to 84 days	24.8 (7.0) days
IV and Oral	1	1	2	0	1	3	7	15	9 to 84 days	65.5 (83.0) days

Each subject who received MK-5592 counted once on the "Any Route of Administration" row in the column that reflects the total duration of exposure to MK-5592.
Each subject is counted again on one specific route of administration.
IV = intravenous

Source: [P101MK5592: adam-adsl]

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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 QD にて投与

Confidential

表 2.7.4-16　曝露期間の分布

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）ボリコナゾール群（ASaT）

Extent of Exposure to Voriconazole by Route of Administration
Cohort 1 and 2 (ASaT)

Voriconazole	<= 13 days	14 days to 27 days	28 days to 41 days	42 days to 55 days	56 days to 69 days	70 days to 83 days	>= 84 days	Total Subjects	Duration Range	Mean (Median) Duration
Any Route of Administration	2	3	0	1	1	4	27	38	2 to 86 days	72.6 (84.0) days
Oral only	2	1	0	1	1	3	21	29	2 to 86 days	74.0 (84.0) days
IV only	0	2	0	0	0	0	0	2	15 to 15 days	15.0 (15.0) days
IV and Oral	0	0	0	0	0	1	6	7	78 to 85 days	83.3 (84.0) days

Each subject who received Voriconazole counted once on the "Any Route of Administration" row in the column that reflects the total duration of exposure to Voriconazole.
Each subject is counted again on one specific route of administration.
IV = intravenous

Source: [P101MK5592: adam-adsl]

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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

C Confidential

2.7.4.1.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

健康被験者を対象とした試験の被験者背景を[2.7.4.1.3.1 項]に示す。患者を対象とした予防投与試験及び治療試験の被験者背景を[2.7.4.1.3.2 項]及び[2.7.4.1.3.3 項]にそれぞれ示す。

2.7.4.1.3.1　　健康被験者を対象とした試験結果の要約

2.7.4.1.3.1.1　　経口懸濁液（旧錠剤又は旧カプセルを含む）を投与した第 I 相試験（計20試験）（非日本人）

健康被験者を対象とした経口懸濁液の安全性及び忍容性は、ポサコナゾールの海外での治療に対する承認用量である400 mg BID を投与した233例を用いて評価した。被験者の背景は、性別が男性62%（145/233例）及び女性38%（88/233例）、人種が白人64%（148/233例）、黒人25%（58/233例）、アジア人3%（7/233例）、ヒスパニック7%（16/233例）及びその他2%（4/233例）であった。平均年齢は33.8歳（範囲：18～85歳）であった。平均体重は74.8 kg（範囲：47.5～112.7 kg）であった。

2.7.4.1.3.1.2　　新錠剤を投与した第 I 相試験（計5試験）（非日本人）

1)　単回投与試験（P04975、P07691、P07764試験及び P07783試験パート1）

健康被験者を対象とした新錠剤（単回投与時）の安全性及び忍容性は、ポサコナゾール 100～400 mg を単回投与した73例を用いて評価した。被験者の背景は、性別が男性62%（45/73例）及び女性38%（28/73例）、人種が白人40%（29/73例）、黒人56%（41/73例）、アジア人3%（2/73例）及び Multiracial 1%（1/73例）であった。平均年齢は36.2歳（範囲：19～61歳）であった。平均体重は77 kg（範囲：53～105 kg）であった[付録 2.7.4-4]。

2)　反復投与試験（P05637試験及び P07783試験パート2）

健康被験者を対象とした新錠剤（反復投与時）の安全性及び忍容性は、ポサコナゾール 200～400 mg を反復投与した31例を用いて評価した。被験者の背景は、性別が男性55%（17/31例）及び女性45%（14/31例）、人種が白人77%（24/31例）及び黒人23%（7/31例）であった。平均年齢は42.0歳（範囲：19～59歳）であった。平均体重は74 kg（範囲：53～101 kg）であった[付録 2.7.4-5]。

2.7.4.1.3.1.3　　静注用溶液を投与した第 I 相試験（計3試験）（非日本人）

健康被験者を対象とした静注用溶液の安全性及び忍容性は、3つの第 I 相試験（P04985、P06356及び P07783試験）でポサコナゾール 50～300 mg を末梢静脈内投与した72例を用いて評価した。被験者の背景は、性別が男性61%（44/72例）及び女性39%（28/72例）、人種が白人85%（61/72例）、黒人13%（9/72例）アジア人1%（1/72例）及び Multiracial 1%（1/72例）であった。平均年齢は35.7歳（範囲：19～65歳）であった。平均体重は76 kg（範囲：54～109 kg）であった[付録 2.7.4-6]。

2.7.4.1.3.1.4　　新錠剤及び静注用溶液を投与した第Ⅰ相試験（P067試験）（日本人）

1)　単回経口投与及び単回静脈内投与（パート1）

日本人の健康被験者を対象とした新錠剤及び静注用溶液の単回投与時の安全性及び忍容性は、P067試験（パート1）の16例を用いて評価した。被験者の背景は、全例が男性、平均年齢は29.6歳（範囲：21～44歳）、平均体重は66.8 kg（範囲：54.7～86.2 kg）であった[表 2.7.6.2.11-3]。

2)　反復経口投与（パート2）

日本人の健康被験者を対象とした新錠剤の反復投与時の安全性及び忍容性は、P067試験（パート2）の16例を用いて評価した。被験者の背景は、全例が男性、平均年齢は27.7歳（範囲：20～36歳）、平均体重は65.3 kg（範囲：57.3～77.9 kg）であった[表 2.7.6.2.11-3]）。

2.7.4.1.3.2　　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

2.7.4.1.3.2.1　　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）の被験者の背景因子を[表 2.7.4-17]に示す。

被験者の背景因子はポサコナゾール群（605例）とフルコナゾール群（539例）で類似していた。ポサコナゾール群とフルコナゾール群いずれも、無作為割付けされた被験者の79%が白人であった。その他、年齢、性別、体重、身長などの背景因子の割合も両投与群で同程度であった。

Confidential

表 2.7.4-17　被験者の背景因子

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）

（All Randomized Subjects）

	Posaconazole n = 605	Fluconazole n = 539	Itraconazole n = 58
Sex number (%)			
Female	244 (40)	224 (42)	26 (45)
Male	361 (60)	315 (58)	32 (55)
Race number (%)			
Caucasian	479 (79)	428 (79)	49 (84)
Non-Caucasian	126 (21)	111 (21)	9 (16)
American Indian	4 (1)	2 (<1)	0
Asian	22 (4)	13 (2)	6 (10)
Black	28 (5)	25 (5)	2 (3)
Hispanic	70 (12)	70 (13)	1 (2)
Other†	2 (<1)	1 (<1)	0
Age (years)			
Mean (SD)	45.7 (14.6)	44.8 (15.1)	51.6 (14.2)
Median	47.0	45.0	54.0
Range	13 - 82	13 - 79	20 - 81
Age number (%)			
13 - <18	12 (2)	16 (3)	0
18 - <65	530 (88)	460 (85)	49 (84)
65 or Older	63 (10)	63 (12)	9 (16)
Weight (kg)			
Mean (SD)	73.21 (17.64)	74.39 (17.57)	76.15 (14.33)
Median	71.00	72.10	76.35
Range	34.0 - 150.4	39.0 - 160.0	50.0 - 112.9
Missing	10	18	0
Height (cm)			
Mean (SD)	169.89 (10.56)	169.60 (10.16)	168.60 (7.78)
Median	170.00	170.00	168.00
Range	139.5 - 198.1	137.0 - 198.0	152.0 - 185.0
Missing	22	28	1

† インド人、米国先住民など
SD：標準偏差
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
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

2.7.4.1.3.2.2　　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）の被験者背景をコホートごとに示す。

1)　200 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤200 mg コホートの被験者の背景因子を[表 2.7.6.2.22-7]に示す。

200 mg コホートに組み入れられた20例の平均年齢は51.0歳（範囲：30～69歳）で、65歳以上の被験者の割合は15%（3/20例）であった。性別は男性60%（12/20例）及び女性40%（8/20例）で、平均体重は76 kg（範囲：54～99 kg）であった。被験者の多くは白人で95%（19/20例）であった。

治療歴に基づくベースライン時の基礎疾患別の被験者の割合は、初発急性骨髄性白血病（AML）が65%（13/20例）、初回再発 AML が20%（4/20例）及び骨髄異形成症候群（MDS）が15%（3/20例）であった。

2)　300 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートの被験者の背景因子を[表 2.7.6.2.22-8]に示す。

300 mg コホートに組み入れられた210例の平均年齢は51.0歳（範囲：19～78歳）で、65歳以上の被験者の割合は17%（35/20例）であった。性別は男性62%（131/210例）及び女性38%（79/210例）で、平均体重は77 kg（範囲：45～172 kg）であった。被験者の多くは白人で93%（196/210例）であった。

治療歴に基づくベースライン時の基礎疾患別の被験者の割合は、初発 AML が46%（97/210例）、初回再発 AML が8%（16/210例）、MDS が3%（6/210例）及び HSCT が43%（91/210例）であった。

2.7.4.1.3.2.3　　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）の200 mg 又は300 mg を投与した各コホートの被験者の背景因子を[表 2.7.6.2.23-7]に、ベースライン特性を[表 2.7.6.2.23-8]に示す。

コホート全体（コホート0～3）の279例の平均年齢は51.3歳（範囲：18～82歳）で、65歳以上の被験者は19%（52/279例）であった。性別は男性55%（153/279例）及び女性45%（126/279例）で、平均体重は79 kg（範囲：46～148 kg）であった。被験者の多くは白人で95%（266/279例）、また非ヒスパニック系又は非ラテン系が92%（258/279例）であった。また、ベースライン時の基礎疾患は、AML が67%（187/279例）、MDS が4%（10/279例）及び HSCT が29%（82/279例）であった。

2.7.4.1.3.3　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

2.7.4.1.3.3.1　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）の被験者の背景因子（病歴を含む）を、造血幹細胞移植の既往の有無別に[表 2.7.4-18]に示す。

rIFI 併合集団の428例の平均年齢は45歳（範囲：8～84歳）で、ほとんどの被験者が18歳以上65歳未満であった。18歳未満の小児被験者は4%（16/428例）、65歳以上の高齢者は11%（48/428例）であった。性別は男性65%（277/428例）及び女性35%（151/428例）で、平均体重は68 kg（範囲：24～125 kg）であった。被験者の多くは白人で68%（289/428例）であった。また、ヒスパニック系が20%（84/428例）であった。造血幹細胞移植患者、非造血幹細胞移植患者の被験者背景因子は全般的に類似していたが、65歳以上、アジア人及びヒスパニック系の割合は非造血幹細胞移植患者の方が高かった。

rIFI併合集団の428例は、悪性腫瘍63%（271/428例）、造血幹細胞又は固形臓器移植の既往歴35%（149/428例）、後天性免疫不全状態30%（128/428例）などの重度の基礎疾患があることから、74%（315/428例）の被験者にベースライン時に貧血、好中球減少症、汎血球減少症及びリンパ節症などの血液学的異常が認められた。また、被験者の多くは、ベースライン時に腎機能障害40%（171/428例）又は肝機能障害27%（114/428例）の既往歴があった。rIFI 併合集団のうち、造血幹細胞移植患者は29%（124/428例）、非造血幹細胞移植患者は71%（304/428例）であった。ベースライン時に腎機能障害又は肝機能障害の既往歴があった被験者の割合は造血幹細胞移植患者の方が高く、また想定できたことであったが、血液学的悪性疾患のある被験者の割合は造血幹細胞移植患者の方が高かった。

表 2.7.4-18　被験者の背景因子
ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893 及び P00041 試験）
（All Randomized Subjects）

	Number (%) of Subjects: POS All Doses		
	BMT (n = 124)	Non-BMT (n = 304)	Overall rIFI Pool (n = 428)
Age (year)			
n	124	304	428
Mean (SD)	42 (13.7)	46 (16.7)	45 (16.0)
Median	43	46	45
Minimum-Maximum	10 - 67	8 - 84	8 - 84
<18	5 (4)	11 (4)	16 (4)
≥18 - <65	116 (94)	248 (82)	364 (85)
≥65	3 (2)	45 (15)	48 (11)
Weight (kg)			
n	119	286	405
Mean (SD)	72 (15.1)	67 (17.2)	68 (16.8)
Median	70	66	68
Minimum - Maximum	36 - 111	24 - 125	24 - 125
Sex, number (%)			
Male	79 (64)	198 (65)	277 (65)
Female	45 (36)	106 (35)	151 (35)
Race, number (%)			
Caucasian	103 (83)	186 (61)	289 (68)
Black	5 (4)	22 (7)	27 (6)
Asian	1 (1)	26 (9)	27 (6)
Hispanic	14 (11)	70 (23)	84 (20)
Other	1 (1)	0	1 (<1)
Underlying Disease Characteristics†			
Malignancy	115 (93)	156 (51)	271 (63)
Nonhematologic (solid tumors)	6 (5)	30 (10)	36 (8)
Hematologic	112 (90)	135 (44)	247 (58)
Hematologic Disorders, Nonmalignant‡	117 (94)	198 (65)	315 (74)
Transplant	124 (100)	25 (8)	149 (35)
Bone Marrow	124 (100)	0	124 (29)
Solid Organ	0	25 (8)	25 (6)
Renal Disease (history of any renal disorder)	77 (62)	94 (31)	171 (40)
Hepatic Disease (history of any hepatobiliary disorder)	46 (37)	68 (22)	114 (27)
Immunocompromised, Acquired	19 (15)	109 (36)	128 (30)
Immunocompromised, Congenital	1 (1)	12 (4)	13 (3)
No Known Underlying Immunocompromising Disease	0	33 (11)	33 (8)

POS：ポサコナゾール、rIFI：難治性侵襲性真菌症、SD：標準偏差
BMT：造血幹細胞移植［P00041試験の治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P00041]では、治験薬投与前の病歴から侵襲性真菌症の発症リスクが存在する被験者集団を特定するための用語の一つとして「骨髄移植：Bone marrow transplant（BMT）」の表現が用いられたが、より適切な表現は造血幹細胞移植であったため、P01893及び P00041試験の併合解析では、BMT を造血幹細胞移植として示す。］
† 複数の基礎疾患特性があった被験者も含まれる。
‡ 貧血、好中球減少症、汎血球減少症、リンパ節症等の血液学的異常が含まれる。
治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QID：1日4回、QD：1日1回）
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

2.7.4.1.3.3.2　　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）

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）の背景因子を[表 2.7.4-19]に示す。

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。性別はいずれの投与群でも男性が多く、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）であった。

表 2.7.4-19　被験者の背景因子

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）（ASaT）

Subject Characteristics
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
Gender						
Male	71	(92.2)	33	(86.8)	104	(90.4)
Female	6	(7.8)	5	(13.2)	11	(9.6)
Age (Years)						
< 65	30	(39.0)	19	(50.0)	49	(42.6)
65 to < 70	16	(20.8)	7	(18.4)	23	(20.0)
>= 70	31	(40.3)	12	(31.6)	43	(37.4)
Mean	65.8		62.3		64.6	
SD	11.5		13.7		12 3	
Median	67.0		64.5		67.0	
Range	32 to 90		25 to 86		25 to 90	
Race						
Asian	77	(100.0)	38	(100.0)	115	(100.0)
Race by Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	77	(100.0)	38	(100.0)	115	(100.0)
Asian	77	(100.0)	38	(100.0)	115	(100.0)
Weight (kg)						
<= 50	28	(36.4)	15	(39.5)	43	(37.4)
> 50 to 60	28	(36.4)	15	(39.5)	43	(37.4)
> 60	21	(27.3)	8	(21.1)	29	(25.2)
Subjects with data	77		38		115	
Mean	53.5		54.2		53.7	
SD	8.7		12.2		10.0	
Median	52.7		52.2		52 3	
Range	31.4 to 71.2		34.2 to 99.0		31.4 to 99.0	
BMI (kg/m^2)						
Subjects with data	77		38		115	
Mean	19.3		19.5		19.4	
SD	2.8		3.6		3 1	
Median	18.9		19.4		19 1	
Range	12.7 to 25.2		13.8 to 32.7		12.7 to 32.7	
n (%) = Number (percent) of subjects in each sub-category.						

Source: [P101MK5592: analysis-adsl]

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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

2.7.4.2　　有害事象

健康被験者を対象とした試験結果（有害事象、副作用、死亡、その他の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象）の要約を[2.7.4.2.1 項]に示す。患者を対象とした試験結果を[2.7.4.2.2 項]に示す。

2.7.4.2.1　　健康被験者を対象とした試験結果の要約

2.7.4.2.1.1　　経口懸濁液（旧錠剤又は旧カプセルを含む）を投与した第Ⅰ相試験（計20試験）（非日本人）

健康被験者を対象とした経口懸濁液の安全性は、用法・用量別に評価した。ポサコナゾールの経口懸濁液を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした[資料5.3.3.1.12: C96_104] [資料5.3.3.1.13: P02418] [資料5.3.3.3.1: P02810] [資料5.3.3.3.2: P02811] [資料5.3.1.1.2: P02812] [資料5.3.3.1.5: I95_098] [資料5.3.1.2.1: I95_099] [資料5.3.3.1.6: I96_089] [資料5.3.1.2.2: I96_099] [資料5.3.3.1.10: P04547] [資料5.3.3.1.11: P05270] [資料5.3.3.3.5: I97_195] [資料5.3.3.3.4: P01940] [資料5.3.3.4.10: P02489] [資料5.3.3.4.6: P02862] [資料5.3.3.4.12: C96_120] [資料5.3.3.4.2: C96_173] [資料5.3.3.4.4: C96_201] [資料5.3.3.4.3: I96_207] [資料5.3.3.4.1: I97_016]。なお、集計にはMedDRA ver 20.1を用いた。

ポサコナゾール経口懸濁液を投与した被験者462例のうち、有害事象は273例（59.1%）、副作用は203例（43.9%）に認められた。また、プラセボを投与した被験者48例のうち、有害事象は30例（62.5%）、副作用は16例（33.3%）に認められた[付録 2.7.4-7] [付録 2.7.4-8]。投与中止に至った有害事象は、ポサコナゾール群に14例認められた。このうち、投与中止に至った副作用は9例（肝酵素上昇1例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加・ALT 増加・AST 増加1例、心電図 T 波振幅減少1例、白血球減少症1例、背部痛・眼精疲労・リンパ節症・浮動性めまい・発熱・頭痛1例、下痢・発熱・悪寒・疲労・食欲減退1例、疲労・眼瞼浮腫・呼吸時疼痛1例、ALT 増加・AST 増加1例及び ALT 増加1例）で認められた[付録 2.7.4-9]。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

ポサコナゾール群でよくみられた有害事象（発現割合5%以上）は、頭痛21.2%（98/462例）、浮動性めまい6.9%（32/462例）、口内乾燥6.5%（30/462例）、背部痛5.0%（23/462例）、疲労5.0%（23/462例）及び悪心5.0%（23/462例）であった[付録 2.7.4-7]。ポサコナゾール群でよくみられた副作用（発現割合5%以上）は、頭痛15.8%（73/462例）、口内乾燥6.5%（30/462例）、浮動性めまい5.8%（27/462例）であった[付録 2.7.4-8]。

2.7.4.2.1.2　　新錠剤を投与した第Ⅰ相試験（計5試験）（非日本人）

健康被験者を対象とした新錠剤の安全性は、単回投与及び反復投与に分けて用量別に評価した。ポサコナゾールの新錠剤を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。なお、集計には MedDRA ver 15.1を用いた。

1)　単回投与試験（P04975、P07691、P07764試験及び P07783試験パート1）

ポサコナゾール新錠剤（100～400 mg QD）を単回投与した被験者73例のうち、有害事象が32例（44%）、副作用が18例（25%）認められた。投与中止に至った有害事象は、P04975試験で歯痛による1例で、治験薬との因果関係はなしと判定された。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった[付録 2.7.4-10]。

ポサコナゾール群でよくみられた有害事象（発現割合5%以上）は、下痢11%（8/73例）、傾眠11%（8/73例）、挫傷10%（7/73例）、鼓腸7%（5/73例）及び頭痛5%（4/73例）であった[付録 2.7.4-11]。よくみられた副作用（発現割合5%以上）は、傾眠10%（7/73例）及び下痢7%（5/73例）で、これらの事象はいずれも P07764試験の400 mg 投与を受けた被験者で発現した[付録 2.7.4-12]。また、P07764試験の400 mg 投与時により多くの副作用が認められた［67%（14/21例）］ものの、他の用量では100 mg 投与時に10%（4/39例）及び300 mg 投与時に0%（0/3例）の発現であり、用量に伴う発現割合の明らかな増加は認められなかった。

2)　反復投与試験（P05637試験及び P07783試験パート2）

ポサコナゾール新錠剤（200 mg、300 mg 又は400 mg）を反復投与した被験者31例のうち、有害事象が65%（20/31例）、副作用が58%（18/31例）に認められた。投与中止に至った有害事象は4例に認められた。このうち、1例（P07783試験、300 mg 投与群）は、投与開始から7日後に胸膜性（非心臓性）の胸痛（中等度）で、治験薬との因果関係はありと判定された[資料5.3.1.1.1: P07783]。3例（P05637試験の200 mg 群2例及び400 mg 投与群1例）は、いずれも肝酵素の上昇で投与10日目に発現し、軽度で治験薬との因果関係はありと判定された[資料5.3.3.1.7: P05637]。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった[付録 2.7.4-13]。

ポサコナゾール群でよくみられた有害事象（発現割合10%以上）は、肝酵素上昇23%（7/31例）、下痢19%（6/31例）及び悪心13%（4/31例）で[付録 2.7.4-14]、ポサコナゾール群でよくみられた副作用（発現割合10%以上）も、肝酵素上昇23%（7/31例）、下痢19%（6/31例）及び悪心13%（4/31例）であった[付録 2.7.4-15]。これらの事象の程度は、ほとんどが軽度であった。また、試験間及び用量間での明らかな差は認められず、忍容性も良好であった。

2.7.4.2.1.3　　静注用溶液を投与した第 I 相試験（計3試験）（非日本人）

健康被験者を対象としたポサコナゾール静注用溶液の安全性は、3つの第 I 相試験（P04985、P06356及び P07783試験）の単回投与及び反復投与に分けずに評価した。ポサコナゾール静注用溶液を反復投与した被験者数は少なく、さらに、反復投与した場合の投与期間も短かった（2～4日）ためである。ポサコナゾール静注用溶液を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。なお、集計には MedDRA ver 15.1を用いた。

ポサコナゾール静注用溶液（50～300 mg）を投与した被験者72例のうち、有害事象が40%（29/72例）、副作用が26%（19/72例）に認められた。投与中止に至った有害事象は3%（2/72例）に認められ、いずれも P06356試験（パート2）の100 mg 反復投与群であった[付録 2.7.4-16]。また、ポサ

コナゾール群2例以外に、プラセボ（5%ブドウ糖溶液）群1例及び静注用溶媒（ポサコナゾール非含有）群1例で、投与中止に至った有害事象が認められた。これら4例はいずれも血栓性静脈炎の有害事象による中止で、治験薬との因果関係はありと判定された[資料5.3.3.1.9: P06356]。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

ポサコナゾール群でよくみられた有害事象（発現割合5%以上）は、注入部位反応15%（11/72例）、頭痛8%（6/72例）、悪心7%（5/72例）及び血栓性静脈炎7%（5/72例）であった[付録 2.7.4-17]。よくみられた副作用（発現割合5%以上）は、注入部位反応15%（11/72例）及び血栓性静脈炎7%（5/72例）であった[付録 2.7.4-18]。副作用の発現割合は100 mg の反復投与を受けた被験者で最も高かった。この主な原因は、注入部位反応80%（4/5例）及び血栓性静脈炎60%（3/5例）がより多く報告されたためである。これらの副作用の程度は軽度又は中等度で、ほとんどが処置なく回復した。

2.7.4.2.1.4　　新錠剤及び静注用溶液を投与した第Ⅰ相試験（P067試験）（日本人）

日本人の健康被験者を対象とした新錠剤及び静注用溶液の安全性は、単回投与及び反復投与に分けて用量別に評価した。治験薬を投与した全被験者32例（ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を単回投与した被験者16例及びポサコナゾール新錠剤を反復投与した被験者16例）を安全性解析対象集団とした。なお、集計には MedDRA ver 14.1を用いた。

1)　単回経口投与及び単回静脈内投与（パート1）

ポサコナゾール新錠剤200 mg の単回経口投与を受けた1例（頭痛）、ポサコナゾール静注用溶液300 mg の単回投与を受けた2例（いずれも悪心）に有害事象が認められた[表 2.7.6.2.11-6]。いずれも副作用と判定されたが、程度は軽度で処置なく回復した（[資料5.3.3.1.4: P067] 12.1 項）。死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2)　反復経口投与（パート2）

ポサコナゾール新錠剤400 mg 反復経口投与を受けた1例（発熱）、プラセボの反復経口投与を受けた1例（ALT 増加）に有害事象が認められた[表 2.7.6.2.11-7]。いずれも副作用と判定された。ポサコナゾール新錠剤400 mg 反復経口投与を受けた被験者に認められた発熱は軽度で、2日目に投与中止に至ったが、回復した（[資料5.3.3.1.4: P067] 10.6及び12.1 項）。その他に投与中止に至った有害事象は認められなかった。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.2　有害事象の解析

2.7.4.2.2.1　比較的よく見られる有害事象

患者を対象とした予防投与試験及び治療試験の結果を[2.7.4.2.2.1.1 項]及び[2.7.4.2.2.1.2 項]にそれぞれ示す。

2.7.4.2.2.1.1　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

2.7.4.2.2.1.1.1　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）

####### 2.7.4.2.2.1.1.1.1　有害事象の要約

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）の有害事象の要約を[表 2.7.4-20]に示す。

有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群98.3%（595/605例）、フルコナゾール群98.5%（531/539例）で、ほぼ全例に有害事象が認められた。副作用の発現割合は、両投与群とも34.5%（ポサコナゾール群209/605例、フルコナゾール群186/539例）であった。

死亡に至った有害事象は、ポサコナゾール群20.0%（121/605例）、フルコナゾール群25.8%（139/539例）、重篤な有害事象は、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）、重篤な副作用は、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）、投与中止に至った有害事象は、ポサコナゾール群33.4%（202/605例）、フルコナゾール群38.6%（208/539例）に認められた。

表 2.7.4-20　有害事象の要約
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）
（All Randomized Subjects）

	POS (N = 605)	FLU (N = 539)	ITZ (N = 58)
	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	595 (98.3)	531 (98.5)	58 (100.0)
副作用	209 (34.5)	186 (34.5)	30 (51.7)
重篤な有害事象	381 (63.0)	364 (67.5)	32 (55.2)
重篤な副作用	59 (9.8)	33 (6.1)	2 (3.4)
死亡に至った有害事象	121 (20.0)	139 (25.8)	9 (15.5)
投与中止に至った有害事象	202 (33.4)	208 (38.6)	26 (44.8)

POS：ポサコナゾール、FLU：フルコナゾール、ITZ：イトラコナゾール
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
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

2.7.4.2.2.1.1.1.2　　有害事象

ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合10%以上の有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象を[表 2.7.4-21]に示す。また、ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合10%以上の有害事象をポサコナゾール群での発現割合が高い順に[表 2.7.4-22]に示す。すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象を[付録 2.7.4-19]に示す。

有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群98.3%（595/605例）、フルコナゾール群98.5%（531/539例）で、ほぼ全例に有害事象が認められた。ポサコナゾール群及びフルコナゾール群で最もよくみられた有害事象は発熱であった［ポサコナゾール群：44.0%（266/605例）、フルコナゾール群：46.6%（251/539例）、以下同順］。発熱は、C/I98-316試験の対象患者に含まれるGVHDを発症した同種造血幹細胞移植患者や、P01899試験の対象患者に含まれる重度の好中球減少症患者に一般的に認められる症状であり、基礎疾患及びその治療との関連が知られている。ポサコナゾール群及びフルコナゾール群で最も発現割合が高かった器官別大分類は「胃腸障害」［80.7%（488/605例）、79.6%（429/539例）］であり、「胃腸障害」の個々の事象では、下痢［41.5%（251/605例）、39.5%（213/539例）］、悪心［40.2%（243/605例）、37.7%（203/539例）］及び嘔吐［29.4%（178/605例）、32.5%（175/539例）］がよくみられた。これらの「胃腸障害」の有害事象は、消化管に影響する化学療法又はGVHDによって頻繁に認められる症状であるが、アゾール系抗真菌薬で悪化する可能性もある。その他のよくみられた有害事象の発現割合も、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［血小板減少症：31.2%（189/605例）、29.9%（161/539例）、低カリウム血症：28.4%（172/605例）、25.2%（136/539例）、頭痛：28.3%（171/605例）、25.8%（139/539例）、貧血：（26.6%（161/605例）、25.2%（136/539例）］。

重度／生命を脅かす有害事象の発現割合は、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［74.0%（448/605例）、70.7%（381/539例）］。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（発現割合10%以上）は、血小板減少症［23.6%（143/605例）、21.7%（117/539例）］、好中球減少症［15.7%（95/605例）、14.7%（79/539例）］及び貧血［11.1%（67/605例）、8.9%（48/539例）］であった。ポサコナゾール群とフルコナゾール群との間でこれらの事象の発現割合に大きな差は認められなかった。

表 2.7.4-21　有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象の発現例数（%）
（ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合 10%以上）
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）

（All Randomized Subjects）
Number (%) of Randomized Subjects
Reporting Treatment Emergent Adverse Events:
All and Severe/Life Threatening: Frequency of at Least 10% in the POS or FLU Treatment Groups
(Pooled Prophylaxis Safety Analysis: CI98-316, P01899)

	Posaconazole n = 605		Fluconazole n = 539		Itraconazole n = 58	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT	All	Severe/LT
Subjects Reporting Any Adverse Event	**595 (98.3)**	**448 (74.0)**	**531 (98.5)**	**381 (70.7)**	**58 (100.0)**	**47 (81.0)**
血液およびリンパ系障害	**380 (62.8)**	**239 (39.5)**	**330 (61.2)**	**211 (39.1)**	**41 (70.7)**	**28 (48.3)**
貧血	161 (26.6)	67 (11 1)	136 (25.2)	48 (8.9)	19 (32.8)	12 (20.7)
発熱性好中球減少症	118 (19.5)	49 (8.1)	85 (15.8)	40 (7.4)	23 (39.7)	7 (12.1)
好中球減少症	145 (24.0)	95 (15.7)	127 (23.6)	79 (14.7)	23 (39.7)	19 (32.8)
血小板減少症	189 (31.2)	143 (23.6)	161 (29.9)	117 (21.7)	21 (36.2)	16 (27.6)
心臓障害	**144 (23.8)**	**46 (7.6)**	**139 (25.8)**	**40 (7.4)**	**14 (24.1)**	**5 (8.6)**
頻脈	65 (10.7)	6 (1.0)	69 (12.8)	4 (0.7)	5 (8.6)	3 (5.2)
胃腸障害	**488 (80.7)**	**111 (18.3)**	**429 (79.6)**	**102 (18.9)**	**55 (94.8)**	**12 (20.7)**
腹痛	113 (18.7)	16 (2.6)	112 (20.8)	17 (3.2)	15 (25.9)	0
便秘	125 (20.7)	1 (0.2)	95 (17.6)	2 (0.4)	6 (10.3)	1 (1.7)
下痢	251 (41.5)	22 (3.6)	213 (39.5)	24 (4.5)	36 (62.1)	3 (5.2)
悪心	243 (40.2)	26 (4.3)	203 (37.7)	10 (1.9)	33 (56.9)	3 (5.2)
嘔吐	178 (29.4)	16 (2.6)	175 (32.5)	14 (2.6)	24 (41.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**466 (77.0)**	**121 (20.0)**	**413 (76.6)**	**104 (19.3)**	**55 (94.8)**	**15 (25.9)**
無力症	60 (9.9)	12 (2.0)	60 (11.1)	12 (2.2)	3 (5.2)	1 (1.7)
悪寒	117 (19.3)	8 (1.3)	81 (15.0)	2 (0.4)	17 (29.3)	2 (3.4)
疲労	104 (17.2)	16 (2.6)	103 (19.1)	8 (1.5)	3 (5.2)	0
粘膜の炎症	99 (16.4)	17 (2.8)	65 (12.1)	14 (2.6)	14 (24.1)	1 (1.7)
末梢性浮腫	96 (15.9)	4 (0.7)	79 (14.7)	2 (0.4)	12 (20.7)	0
発熱	266 (44.0)	45 (7.4)	251 (46.6)	52 (9.6)	31 (53.4)	10 (17.2)
免疫系障害	**111 (18.3)**	**50 (8.3)**	**111 (20.6)**	**53 (9.8)**	**3 (5.2)**	**2 (3.4)**
移植片対宿主病	61 (10.1)	31 (5.1)	55 (10.2)	28 (5.2)	0	0
代謝および栄養障害	**354 (58.5)**	**92 (15 2)**	**314 (58.3)**	**69 (12.8)**	**45 (77.6)**	**10 (17.2)**
食欲減退	88 (14.5)	7 (1.2)	87 (16.1)	11 (2.0)	17 (29.3)	0
高血糖	66 (10.9)	17 (2.8)	71 (13.2)	17 (3.2)	2 (3.4)	0
低カリウム血症	172 (28.4)	27 (4.5)	136 (25.2)	18 (3.3)	29 (50.0)	5 (8.6)
低マグネシウム血症	98 (16.2)	8 (1.3)	75 (13.9)	3 (0.6)	11 (19.0)	0

Number (%) of Randomized Subjects
Reporting Treatment Emergent Adverse Events:
All and Severe/Life Threatening: Frequency of at Least 10% in the POS or FLU Treatment Groups
(Pooled Prophylaxis Safety Analysis: CI98-316, P01899)

	Posaconazole n = 605		Fluconazole n = 539		Itraconazole n = 58	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT	All	Severe/LT
筋骨格系および結合組織障害	**249 (41.2)**	**33 (5.5)**	**246 (45.6)**	**22 (4.1)**	**20 (34.5)**	**2 (3.4)**
関節痛	58 (9.6)	5 (0.8)	56 (10.4)	4 (0.7)	3 (5.2)	0
背部痛	61 (10.1)	8 (1.3)	66 (12.2)	4 (0.7)	4 (6.9)	1 (1.7)
神経系障害	**295 (48.8)**	**64 (10.6)**	**286 (53.1)**	**55 (10.2)**	**31 (53.4)**	**4 (6.9)**
浮動性めまい	61 (10.1)	2 (0.3)	52 (9.6)	2 (0.4)	5 (8.6)	0
頭痛	171 (28.3)	15 (2.5)	139 (25.8)	12 (2.2)	22 (37.9)	2 (3.4)
精神障害	**220 (36.4)**	**24 (4.0)**	**200 (37.1)**	**20 (3.7)**	**27 (46.6)**	**1 (1.7)**
不安	53 (8.8)	1 (0.2)	56 (10.4)	4 (0.7)	9 (15.5)	0
不眠症	101 (16.7)	1 (0.2)	94 (17.4)	1 (0.2)	12 (20.7)	0
腎および尿路障害	**168 (27.8)**	**43 (7.1)**	**155 (28.8)**	**43 (8.0)**	**15 (25.9)**	**1 (1.7)**
腎不全	40 (6.6)	17 (2.8)	63 (11.7)	22 (4.1)	2 (3.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**362 (59.8)**	**101 (16.7)**	**326 (60.5)**	**108 (20.0)**	**44 (75.9)**	**14 (24.1)**
咳嗽	156 (25.8)	3 (0.5)	138 (25.6)	3 (0.6)	16 (27.6)	0
呼吸困難	101 (16.7)	31 (5.1)	106 (19.7)	29 (5.4)	13 (22.4)	4 (6.9)
鼻出血	80 (13.2)	9 (1.5)	72 (13.4)	5 (0.9)	12 (20.7)	0
口腔咽頭痛	64 (10.6)	0	54 (10.0)	4 (0.7)	11 (19.0)	0
皮膚および皮下組織障害	**308 (50.9)**	**26 (4.3)**	**267 (49.5)**	**17 (3.2)**	**42 (72.4)**	**3 (5.2)**
そう痒症	60 (9.9)	2 (0.3)	56 (10.4)	2 (0.4)	9 (15.5)	0
発疹	100 (16.5)	5 (0.8)	88 (16.3)	3 (0.6)	23 (39.7)	1 (1.7)
血管障害	**231 (38.2)**	**59 (9.8)**	**216 (40.1)**	**69 (12.8)**	**24 (41.4)**	**7 (12.1)**
高血圧	110 (18.2)	11 (1.8)	95 (17.6)	16 (3.0)	5 (8.6)	2 (3.4)
低血圧	84 (13.9)	38 (6.3)	79 (14.7)	40 (7.4)	11 (19.0)	5 (8.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
LT = life-threatening.
MedDRA Version 20.1

POS：ポサコナゾール、FLU：フルコナゾール
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
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

表 2.7.4-22　有害事象の発現例数（%）
（ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合 10%以上、
ポサコナゾール群での発現割合順）
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）
（All Randomized Subjects）
Pooled Prophylaxis Safety Analysis:
CI98-316, P01899 All Randomized Subjects Summary of Treatment Emergent Adverse Events
(At Least 10% Incidence in the POS or FLU Treatment Groups)
By Descending Frequency Number (%) of Subjects

	Posaconazole n = 605	Fluconazole n = 539	Itraconazole n = 58
Subjects Reporting Any Adverse Event	**595 (98.3)**	**531 (98.5)**	**58 (100.0)**
発熱	266 (44.0)	251 (46.6)	31 (53.4)
下痢	251 (41.5)	213 (39.5)	36 (62.1)
悪心	243 (40.2)	203 (37.7)	33 (56.9)
血小板減少症	189 (31.2)	161 (29.9)	21 (36.2)
嘔吐	178 (29.4)	175 (32.5)	24 (41.4)
低カリウム血症	172 (28.4)	136 (25.2)	29 (50.0)
頭痛	171 (28.3)	139 (25.8)	22 (37.9)
貧血	161 (26.6)	136 (25.2)	19 (32.8)
咳嗽	156 (25.8)	138 (25.6)	16 (27.6)
好中球減少症	145 (24.0)	127 (23.6)	23 (39.7)
便秘	125 (20.7)	95 (17.6)	6 (10.3)
発熱性好中球減少症	118 (19.5)	85 (15.8)	23 (39.7)
悪寒	117 (19.3)	81 (15.0)	17 (29.3)
腹痛	113 (18.7)	112 (20.8)	15 (25.9)
高血圧	110 (18.2)	95 (17.6)	5 (8.6)
疲労	104 (17.2)	103 (19.1)	3 (5.2)
不眠症	101 (16.7)	94 (17.4)	12 (20.7)
呼吸困難	101 (16.7)	106 (19.7)	13 (22.4)
発疹	100 (16.5)	88 (16 3)	23 (39.7)
粘膜の炎症	99 (16.4)	65 (12 1)	14 (24.1)
低マグネシウム血症	98 (16.2)	75 (13 9)	11 (19.0)
末梢性浮腫	96 (15.9)	79 (14.7)	12 (20.7)
食欲減退	88 (14.5)	87 (16 1)	17 (29.3)
低血圧	84 (13.9)	79 (14.7)	11 (19.0)
鼻出血	80 (13.2)	72 (13.4)	12 (20.7)
高血糖	66 (10.9)	71 (13 2)	2 (3.4)
頻脈	65 (10.7)	69 (12.8)	5 (8.6)
口腔咽頭痛	64 (10.6)	54 (10.0)	11 (19.0)
移植片対宿主病	61 (10.1)	55 (10 2)	0
背部痛	61 (10.1)	66 (12 2)	4 (6.9)
浮動性めまい	61 (10.1)	52 (9.6)	5 (8.6)
無力症	60 (9.9)	60 (11 1)	3 (5.2)
そう痒症	60 (9.9)	56 (10.4)	9 (15.5)
関節痛	58 (9.6)	56 (10.4)	3 (5.2)
不安	53 (8.8)	56 (10.4)	9 (15.5)

Pooled Prophylaxis Safety Analysis:
CI98-316, P01899 All Randomized Subjects Summary of Treatment Emergent Adverse Events
(At Least 10% Incidence in the POS or FLU Treatment Groups)
By Descending Frequency Number (%) of Subjects

	Posaconazole n = 605	Fluconazole n = 539	Itraconazole n = 58
腎不全	40 (6.6)	63 (11.7)	2 (3.4)
Every subject is counted a single time for each applicable row and column. MedDRA Version 20.1			

POS：ポサコナゾール、FLU：フルコナゾール
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
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

2.7.4.2.2.1.1.1.3　副作用

ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合2%以上の副作用及び重度／生命を脅かす副作用を[表 2.7.4-23]に示す。すべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用を[付録 2.7.4-20]に示す。

副作用の発現割合は、両投与群とも34.5%（ポサコナゾール群209/605例、フルコナゾール群186/539例）であった。重度／生命を脅かす副作用の発現割合は、ポサコナゾール群13.4%（81/605例）とフルコナゾール群9.8%（53/539例）で同程度であった。全体的に、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おり、「胃腸障害」の発現割合は、ポサコナゾール群16.5%（100/605例）、フルコナゾール群17.6%（95/539例）であった。ポサコナゾール群でよくみられた副作用（発現割合4%以上）は、悪心［ポサコナゾール群：7.6%（46/605例）、フルコナゾール群：8.5%（46/539例）、以下同順］、嘔吐［4.8%（29/605例）、5.4%（29/539例）］及び下痢［4.5%（27/605例）、5.0%（27/539例）］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。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。

表 2.7.4-23　副作用及び重度／生命を脅かす副作用の発現例数（%）
（ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合 2%以上）
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）

（All Randomized Subjects）
Pooled Prophylaxis Safety Analysis:
CI98-316, P01899 All Randomized Subjects Summary of Treatment Related Treatment Emergent Adverse Events:
All (At Least 2% Incidence in the POS or FLU Treatment Groups) and Severe/Life Threatening
Number (%) of Subjects

	Posaconazole n = 605		Fluconazole n = 539		Itraconazole n = 58	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT	All	Severe/LT
Subjects Reporting Any Adverse Event	**209 (34.5)**	**81 (13.4)**	**186 (34.5)**	**53 (9.8)**	**30 (51.7)**	**6 (10.3)**
胃腸障害	**100 (16.5)**	**14 (2.3)**	**95 (17.6)**	**10 (1.9)**	**19 (32.8)**	**2 (3.4)**
腹痛	6 (1.0)	0	11 (2.0)	1 (0.2)	0	0
便秘	4 (0.7)	0	12 (2.2)	0	0	0
下痢	27 (4.5)	3 (0.5)	27 (5.0)	1 (0.2)	9 (15.5)	0
悪心	46 (7.6)	5 (0.8)	46 (8.5)	1 (0.2)	10 (17.2)	2 (3.4)
嘔吐	29 (4.8)	4 (0.7)	29 (5.4)	3 (0.6)	6 (10.3)	0
臨床検査	**73 (12.1)**	**37 (6.1)**	**51 (9.5)**	**19 (3.5)**	**8 (13.8)**	**2 (3.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (2.6)	7 (1.2)	6 (1.1)	6 (1.1)	1 (1.7)	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (2.1)	2 (0.3)	6 (1.1)	3 (0.6)	1 (1.7)	0
心電図ＱＴ延長	14 (2.3)	1 (0.2)	6 (1.1)	0	4 (6.9)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (2.3)	10 (1.7)	8 (1.5)	4 (0.7)	1 (1.7)	0

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
LT = life-threatening.
MedDRA Version 20.1

POS：ポサコナゾール、FLU：フルコナゾール
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
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

2.7.4.2.2.1.1.2　　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）

2.7.4.2.2.1.1.2.1　　有害事象の要約

1)　200 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤200 mg コホートで認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.2.22-15]に示す。

有害事象はすべての被験者に認められた。副作用の発現割合は50%（10/20例）であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は10%（2/20例）、重篤な有害事象の発現割合は30%（6/20例）、投与中止に至った有害事象の発現割合は15%（3/20例）であった。

2)　300 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートで認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.2.22-19]に示す。

有害事象の発現割合は99%（207/210例）であった。副作用の発現割合は40%（84/210例）であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は9%（18/210例）、重篤な有害事象の発現割合は33%（69/210例）、投与中止に至った有害事象の発現割合は18%（38/210例）であった。

2.7.4.2.2.1.1.2.2　　有害事象

1)　200 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤200 mg コホートで認められたすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象を[表 2.7.6.2.22-16]に示す。

有害事象はすべての被験者に発現した。よくみられた有害事象（発現割合30%以上）は、下痢40%（8/20例）、嘔吐40%（8/20例）、便秘35%（7/20例）、咳嗽35%（7/20例）、発熱性好中球減少症35%（7/20例）、血小板減少症35%（7/20例）、貧血、腹痛、無力症、悪寒、粘膜の炎症、発熱及び鼻出血 各30%（6/20例）であった。

重度／生命を脅かす有害事象の発現割合は75%（15/20例）であった。よくみられた重度／生命を脅かす有害事象（発現割合20%以上）は、血小板減少症35%（7/20例）、貧血25%（5/20例）及び好中球減少症20%（4/20例）であった。

2)　300 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートで認められた発現割合5%以上の有害事象を[表 2.7.6.2.22-20]に、すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象を[付録 2.7.6.2.22-2]に示す。

有害事象の発現割合は99%（207/210例）であった。よくみられた有害事象（発現割合20%以上）は、下痢29%（61/210例）、発熱28%（59/210例）、悪心27%（56/210例）、低カリウム血症22%（46/210例）及び発熱性好中球減少症20%（42/210例）であった。

重度／生命を脅かす有害事象の発現割合は53%（111/210例）であった。よくみられた重度／生命を脅かす有害事象（発現割合10%以上）は、発熱性好中球減少症14%（30/210例）及び血小板減少症10%（22/210例）であった。

ポサコナゾール新錠剤で報告されている有害事象は、ポサコナゾール経口懸濁液において報告されている有害事象と同様であり[2.7.4.2.2.1.1.1.2 項] [2.7.4.2.2.1.2.1.2 項]、血液学的悪性疾患においてよくみられる事象であった。

2.7.4.2.2.1.1.2.3　　副作用

1)　200 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤200 mg コホートで認められたすべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用を[表 2.7.6.2.22-17]に示す。

副作用の発現割合は50%（10/20例）であった。よくみられた副作用（発現割合10%以上）は、下痢15%（3/20例）、発疹15%（3/20例）、腹痛10%（2/20例）、食欲減退10%（2/20例）及び低カリウム血症10%（2/20例）であった。

重度／生命を脅かす副作用の発現割合は30%（6/20例）であった。2例以上に発現した重度／生命を脅かす副作用はなかった。

2)　300 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートで認められたすべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用を[表 2.7.6.2.22-21]に示す。

副作用の発現割合は40%（84/210例）であった。よくみられた副作用（発現割合5%以上）は、悪心11%（23/210例）及び下痢8%（16/210例）であった。

重度／生命を脅かす副作用の発現割合は9%（19/210例）で、ほとんどが軽度又は中等度の事象であった。

2.7.4.2.2.1.1.3　　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）では、各コホートで治療期間が異なることから、ポサコナゾール静注用溶液の初回投与からポサコナゾール静注用溶液最終投与後のポサコナゾール経口懸濁液初回投与前までを静脈内投与期と定義し、静脈内投与期終了後から追跡調査終了時までを経口投与期と定義した。また、静脈内投与期及び経口投与期を全試験期間と定義した。本項では、有害事象の要約は全試験期間の結果を示し、個々の有害事象は全試験期間と静脈内投与期の結果を示す。

2.7.4.2.2.1.1.3.1　　有害事象の要約

1)　200 mg 反復静脈内投与（コホート1）

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）の全試験期間で認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.2.23-16]に示す。

全試験期間での有害事象の発現割合は95%（20/21例）であった。副作用の発現割合は14%（3/21

例）であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は5%（1/21例）、重篤な有害事象の発現割合は19%（4/21例）、投与中止に至った有害事象の発現割合は19%（4/21例）であった。

2)　300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）

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）及びコホート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）併合の全試験期間で認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.2.23-21]に示す。

全試験期間での有害事象の発現割合は99%（235/237例）であった。副作用の発現割合は38%（90/237例）であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は7%（17/237例）、重篤な有害事象の発現割合は30%（71/237例）、投与中止に至った有害事象の発現割合は19%（45/237例）であった。

2.7.4.2.2.1.1.3.2　　有害事象

1)　200 mg 反復静脈内投与（コホート1）

コホート1のすべての有害事象を[付録 2.7.6.2.23-2]に示す。

全試験期間での有害事象の発現割合は95%（20/21例）であり、よくみられた有害事象（発現割合20%以上）は、悪心43%（9/21例）、咳嗽29%（6/21例）、下痢29%（6/21例）、発熱性好中球減少症29%（6/21例）及び発熱29%（6/21例）であった。静脈内投与期での有害事象の発現割合は95%（20/21例）であり、よくみられた有害事象（発現割合20%以上）は、悪心29%（6/21例）、咳嗽24%（5/21例）、下痢24%（5/21例）、発熱性好中球減少症24%（5/21例）及び発熱24%（5/21例）であった。

全試験期間での重度／生命を脅かす有害事象の発現割合は52%（11/21例）であり、2例以上にみられた事象は、発熱19%（4/21例）、発熱性好中球減少症14%（3/21例）、低カリウム血症及び低リン酸血症 各10%（2/21例）であった。静脈内投与期での重度／生命を脅かす有害事象の発現割合は48%（10/21例）であり、2例以上にみられた事象は、発熱19%（4/21例）、発熱性好中球減少症及び低カリウム血症 各10%（2/21例）であった[2.7.6.2.23.5.1.1.2.2 項]。

2)　300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）

コホート2及び3併合の発現割合5%以上の有害事象を[表 2.7.6.2.23-22]に、すべての有害事象を[付録 2.7.6.2.23-3]に示す。

全試験期間での有害事象の発現割合は99%（235/237例）であった。よくみられた有害事象（発現割合20%以上）は、下痢39%（93/237例）、発熱31%（73/237例）、悪心30%（70/237例）、低カリウム血症28%（67/237例）、発疹24%（56/237例）、発熱性好中球減少症23%（54/237例）及び頭痛21%（49/237例）であった。静脈内投与期での有害事象の発現割合は93%（220/237例）であった。よくみられた有害事象（発現割合20%以上）は、下痢32%（75/237例）、低カリウム血症22%（51/237

例）及び発熱21%（49/237例）であった。

全試験期間での重度／生命を脅かす有害事象の発現割合は52%（123/237例）であり、よくみられた重度／生命を脅かす有害事象（発現割合5%以上）は、発熱性好中球減少症9%（21/237例）及び血小板減少症6%（14/237例）であった。静脈内投与期での重度／生命を脅かす有害事象の発現割合は35%（83/237例）であり、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7%（17/237例）であった[2.7.6.2.23.5.2.1.2 項]。

ポサコナゾール静注用溶液で報告されている有害事象は、ポサコナゾール経口懸濁液で報告されている有害事象と同様であり[2.7.4.2.2.1.1.1.2 項] [2.7.4.2.2.1.2.1.2 項]、血液学的悪性疾患でよくみられる事象であった。

2.7.4.2.2.1.1.3.3　副作用

1)　200 mg 反復静脈内投与（コホート1）

コホート1のすべての副作用を[表 2.7.6.2.23-18]に示す。

全試験期間での副作用の発現割合は14%（3/21例）であった。いずれも静脈内投与期に認められた副作用で、副作用の発現割合は、腹痛、疲労、悪心、そう痒症、発疹及び血栓性静脈炎 各5%（1/21例）であった。

重度／生命を脅かす副作用は、静脈内投与期に発現した疲労5%（1/21例）のみであった[2.7.6.2.23.5.1.1.3.2 項]。

2)　300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）

コホート2及び3併合のすべての副作用を[表 2.7.6.2.23-23]に示す。

全試験期間での副作用の発現割合は38%（90/237例）であった。よくみられた副作用（発現割合5%以上）は、下痢9%（21/237例）、悪心8%（18/237例）、発疹6%（14/237例）、嘔吐5%（13/237例）及び低カリウム血症5%（11/237例）であった。静脈内投与期での副作用の発現割合は30%（72/237例）であった。よくみられた副作用（発現割合5%以上）は、下痢8%（19/237例）、悪心5%（12/237例）及び発疹5%（11/237例）であった。

全試験期間での重度／生命を脅かす副作用の発現割合は8%（20/237例）であり、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 各1%（2/237例）であった。静脈内投与期での重度／生命を脅かす副作用の発現割合は5%（13/237例）であり、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 各1%（2/237例）であった[2.7.6.2.23.5.2.1.3 項]。

2.7.4.2.2.1.2　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

2.7.4.2.2.1.2.1　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）のうち、海外における治療目的の臨床推奨用量800 mg/日を投与した集団での有害事象の発現状況を以下に示す。

2.7.4.2.2.1.2.1.1　有害事象の要約

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）の有害事象の要約を[表2.7.4-24]に示す。

rIFI併合集団の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の発現割合は96.5%（383/397例）であった。副作用の発現割合は39.8%（158/397例）であった。

rIFI併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で認められた死亡に至った有害事象は36.3%（144/397例）、重篤な有害事象は69.3%（275/397例）、重篤な副作用は8.8%（35/397例）、投与中止に至った有害事象は31.2%（124/397例）に認められた。

有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、非造血幹細胞移植患者より造血幹細胞移植患者での発現割合が高かった。

表2.7.4-24　有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893及びP00041試験）
（All Randomized Subjects）

	BMT 800 mg/day (N = 115)	BMT All Doses (N = 124)	Non-BMT 800 mg/day (N = 282)	Non-BMT ALL Doses (N = 304)	rIFI Pool 800 mg/day (N = 397)	rIFI Pool ALL Doses (N = 428)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	114 (99.1)	121 (97.6)	269 (95.4)	291 (95.7)	383 (96.5)	412 (96.3)
副作用	36 (31.3)	37 (29.8)	122 (43.3)	127 (41.8)	158 (39.8)	164 (38.3)
重篤な有害事象	97 (84.3)	100 (80.6)	178 (63.1)	189 (62.2)	275 (69.3)	289 (67.5)
重篤な副作用	9 (7.8)	9 (7.3)	26 (9.2)	26 (8.6)	35 (8.8)	35 (8.2)
死亡に至った有害事象	61 (53.0)	63 (50.8)	83 (29.4)	88 (28.9)	144 (36.3)	151 (35.3)
投与中止に至った有害事象	49 (42.6)	49 (39.5)	75 (26.6)	75 (24.7)	124 (31.2)	124 (29.0)

rIFI：難治性侵襲性真菌症
BMT：造血幹細胞移植［P00041試験の治験総括報告書[資料5 3 5 2 1: P00041]では、治験薬投与前の病歴から侵襲性真菌症の発症リスクが存在する被験者集団を特定するための用語の一つとして「骨髄移植：Bone marrow transplant（BMT）」の表現が用いられたが、より適切な表現は造血幹細胞移植であったため、P01893及びP00041試験の併合解析では、BMTを造血幹細胞移植として示す。］
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回）
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

2.7.4.2.2.1.2.1.2　　有害事象

rIFI 併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で発現割合10%以上の有害事象を[表 2.7.4-25]、すべての有害事象を[付録 2.7.4-21]に示す。また、重度／生命を脅かす有害事象を[付録 2.7.4-23]に示す。

rIFI 併合集団の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の発現割合は96.5%（383/397例）であった。このうち、造血幹細胞移植患者の有害事象の発現割合は99.1%（114/115例）、非造血幹細胞移植患者の有害事象の発現割合は95.4%（269/282例）であり、非造血幹細胞移植患者より造血幹細胞移植患者での発現割合がわずかに高かった。rIFI 併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で最もよくみられた有害事象は発熱34.8%（138/397例）であり、発熱の発現割合は造血幹細胞移植患者及び非造血幹細胞移植患者で同程度であった［造血幹細胞移植患者：37.4%（43/115例）、非造血幹細胞移植患者：33.7%（95/282例）］。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。その他のよくみられた有害事象は胃腸障害関連の事象で、悪心30.2%（120/397例）、下痢28.7%（114/397例）、嘔吐26.7%（106/397例）であった。このうち、下痢の発現割合は、造血幹細胞移植患者34.8%（40/115例）の方が非造血幹細胞移植患者26.2%（74/282例）より高かったが、悪心及び嘔吐の発現割合は、造血幹細胞移植患者及び非造血幹細胞移植患者で同程度であった。また、頭痛が27.5%（109/397例）にみられ、造血幹細胞移植患者20.9%（24/115例）より非造血幹細胞移植患者30.1%（85/282例）での発現割合が高かった。

頻脈の発現割合は、rIFI 併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で11.1%（44/397例）であり、非造血幹細胞移植患者6.7%（19/282例）より造血幹細胞移植患者21.7%（25/115例）での発現割合が高かった。頻脈には様々な要因（発熱、貧血、感染への生理学的反応）が考えられる。また、頻脈と低血圧の発現割合は同程度であり、頻脈の発現は低血圧に関連していると考えられた。一方、低血圧と高血圧の発現割合が同程度であったことから、薬剤による作用ではなく、被験者の基礎疾患が影響している可能性が示唆された。

呼吸不全の発現割合は、rIFI 併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で10.3%（41/397例）であり、非造血幹細胞移植患者7.1%（20/282例）より造血幹細胞移植患者18.3%（21/115例）での発現割合が高かった。これは移植後肺臓炎に起因していると考えられた。

呼吸困難の発現割合は、rIFI 併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で22.9%（91/397例）であり、造血幹細胞移植患者27.8%（32/115例）及び非造血幹細胞移植患者20.9%（59/282例）で同程度の発現割合であった。

rIFI 併合集団の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重度の有害事象の発現割合は64.2%（255/397例）、生命を脅かす有害事象の発現割合は34.3%（136/397例）であった。rIFI 併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者でよくみられた生命を脅かす有害事象（発現割合3%以上）は、呼吸不全7.1%（28/397例）、血小板減少症、心肺停止及び疾患進行 各3.5%（14/397例）であった。

表 2.7.4-25　有害事象の発現例数（%）
（ポサコナゾール経口懸濁液 800 mg/日を投与した被験者で発現割合 10%以上）
ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893 及び P00041 試験）
（All Randomized Subjects）
Refractory Invasive Fungal Infections (rIFI) Pool (ISS): P00041 and P01893
All Randomized Subjects
Summary of Treatment Emergent Adverse Events
by Risk Group, 800 mg/day vs. All Doses
Number (%) of Subjects (At Least 10% Incidence in rIFI Pool 800 mg/day group)

	BMT 800 mg/day n = 115	BMT All Doses n = 124	Non-BMT 800 mg/day n = 282	Non-BMT ALL Doses n = 304	rIFI Pool 800 mg/day n = 397	rIFI Pool ALL Doses n = 428
Subjects Reporting Any Adverse Event	**114 (99.1)**	**121 (97.6)**	**269 (95.4)**	**291 (95.7)**	**383 (96.5)**	**412 (96.3)**
血液およびリンパ系障害	**54 (47.0)**	**55 (44.4)**	**100 (35.5)**	**108 (35.5)**	**154 (38.8)**	**163 (38.1)**
貧血	20 (17.4)	21 (16.9)	56 (19.9)	60 (19.7)	76 (19.1)	81 (18.9)
血小板減少症	22 (19 1)	22 (17.7)	38 (13.5)	43 (14.1)	60 (15.1)	65 (15.2)
心臓障害	**55 (47 8)**	**56 (45.2)**	**73 (25.9)**	**79 (26.0)**	**128 (32.2)**	**135 (31.5)**
頻脈	25 (21.7)	25 (20.2)	19 (6.7)	23 (7.6)	44 (11.1)	48 (11.2)
胃腸障害	**83 (72 2)**	**88 (71.0)**	**193 (68.4)**	**206 (67.8)**	**276 (69.5)**	**294 (68.7)**
腹痛	26 (22.6)	27 (21.8)	33 (11.7)	34 (11.2)	59 (14.9)	61 (14.3)
上腹部痛	14 (12 2)	14 (11.3)	27 (9.6)	29 (9.5)	41 (10.3)	43 (10.0)
便秘	18 (15.7)	18 (14.5)	35 (12.4)	39 (12.8)	53 (13.4)	57 (13.3)
下痢	40 (34.8)	43 (34.7)	74 (26.2)	77 (25.3)	114 (28.7)	120 (28.0)
悪心	35 (30.4)	36 (29.0)	85 (30.1)	91 (29.9)	120 (30.2)	127 (29.7)
嘔吐	34 (29.6)	35 (28.2)	72 (25.5)	77 (25.3)	106 (26.7)	112 (26.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**87 (75.7)**	**92 (74.2)**	**187 (66.3)**	**201 (66.1)**	**274 (69.0)**	**293 (68.5)**
無力症	20 (17.4)	20 (16.1)	47 (16.7)	49 (16.1)	67 (16.9)	69 (16.1)
胸痛	15 (13.0)	17 (13.7)	40 (14.2)	43 (14.1)	55 (13.9)	60 (14.0)
悪寒	15 (13.0)	15 (12.1)	27 (9.6)	28 (9.2)	42 (10.6)	43 (10.0)
疲労	20 (17.4)	20 (16.1)	31 (11.0)	32 (10.5)	51 (12.8)	52 (12.1)
末梢性浮腫	23 (20.0)	24 (19.4)	36 (12.8)	38 (12.5)	59 (14.9)	62 (14.5)
発熱	43 (37.4)	43 (34.7)	95 (33.7)	100 (32.9)	138 (34.8)	143 (33.4)
感染症および寄生虫症	**89 (77.4)**	**93 (75.0)**	**176 (62.4)**	**187 (61.5)**	**265 (66.8)**	**280 (65.4)**
肺炎	17 (14.8)	17 (13.7)	28 (9 9)	32 (10.5)	45 (11.3)	49 (11.4)
代謝および栄養障害	**77 (67.0)**	**81 (65.3)**	**115 (40.8)**	**126 (41.4)**	**192 (48.4)**	**207 (48.4)**
食欲減退	23 (20.0)	23 (18.5)	42 (14.9)	43 (14.1)	65 (16.4)	66 (15.4)

Refractory Invasive Fungal Infections (rIFI) Pool (ISS): P00041 and P01893
All Randomized Subjects
Summary of Treatment Emergent Adverse Events
by Risk Group, 800 mg/day vs. All Doses
Number (%) of Subjects (At Least 10% Incidence in rIFI Pool 800 mg/day group)

	BMT 800 mg/day n = 115	BMT All Doses n = 124	Non-BMT 800 mg/day n = 282	Non-BMT ALL Doses n = 304	rIFI Pool 800 mg/day n = 397	rIFI Pool ALL Doses n = 428
低カリウム血症	17 (14.8)	18 (14.5)	35 (12.4)	38 (12.5)	52 (13.1)	56 (13.1)
筋骨格系および結合組織障害	**55 (47 8)**	**55 (44.4)**	**112 (39.7)**	**118 (38.8)**	**167 (42.1)**	**173 (40.4)**
背部痛	18 (15.7)	18 (14.5)	22 (7.8)	22 (7.2)	40 (10.1)	40 (9.3)
四肢痛	23 (20.0)	23 (18.5)	29 (10.3)	30 (9.9)	52 (13.1)	53 (12.4)
神経系障害	**71 (61.7)**	**74 (59.7)**	**155 (55.0)**	**163 (53.6)**	**226 (56.9)**	**237 (55.4)**
浮動性めまい	18 (15.7)	18 (14.5)	29 (10.3)	30 (9.9)	47 (11.8)	48 (11.2)
頭痛	24 (20 9)	24 (19.4)	85 (30.1)	88 (28.9)	109 (27.5)	112 (26.2)
精神障害	**65 (56 5)**	**66 (53.2)**	**87 (30.9)**	**94 (30.9)**	**152 (38.3)**	**160 (37.4)**
不安	17 (14.8)	17 (13.7)	30 (10.6)	32 (10.5)	47 (11.8)	49 (11.4)
うつ病	23 (20.0)	23 (18.5)	27 (9.6)	27 (8.9)	50 (12.6)	50 (11.7)
不眠症	21 (18 3)	22 (17.7)	29 (10.3)	31 (10.2)	50 (12.6)	53 (12.4)
腎および尿路障害	**61 (53.0)**	**63 (50.8)**	**58 (20.6)**	**60 (19.7)**	**119 (30.0)**	**123 (28.7)**
腎不全	33 (28.7)	34 (27.4)	20 (7 1)	21 (6.9)	53 (13.4)	55 (12.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**89 (77.4)**	**93 (75.0)**	**149 (52.8)**	**164 (53.9)**	**238 (59.9)**	**257 (60.0)**
咳嗽	27 (23 5)	27 (21.8)	55 (19.5)	58 (19.1)	82 (20.7)	85 (19.9)
呼吸困難	32 (27.8)	33 (26.6)	59 (20.9)	66 (21.7)	91 (22.9)	99 (23.1)
鼻出血	22 (19 1)	24 (19.4)	22 (7.8)	24 (7.9)	44 (11.1)	48 (11.2)
呼吸不全	21 (18 3)	23 (18.5)	20 (7 1)	21 (6.9)	41 (10.3)	44 (10.3)
皮膚および皮下組織障害	**57 (49.6)**	**59 (47.6)**	**119 (42.2)**	**125 (41.1)**	**176 (44.3)**	**184 (43.0)**
発疹	16 (13 9)	17 (13.7)	28 (9 9)	29 (9.5)	44 (11.1)	46 (10.7)
血管障害	**58 (50.4)**	**60 (48.4)**	**78 (27.7)**	**86 (28.3)**	**136 (34.3)**	**146 (34.1)**
高血圧	24 (20 9)	24 (19.4)	28 (9 9)	31 (10.2)	52 (13.1)	55 (12.9)
低血圧	28 (24 3)	29 (23.4)	31 (11.0)	34 (11.2)	59 (14.9)	63 (14.7)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA Version 20.1

rIFI：難治性侵襲性真菌症
BMT：　造血幹細胞移植［P00041試験の治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P00041]では、治験薬投与前の病歴から侵襲性真菌症の発症リスクが存在する被験者集団を特定するための用語の一つとして「骨髄移植：Bone marrow transplant（BMT）」の表現が用いられたが、より適切な表現は造血幹細胞移植であったため、P01893及びP00041試験の併合解析では、BMT を造血幹細胞移植として示す。］
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回）
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

2.7.4.2.2.1.2.1.3　　副作用

rIFI 併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で発現割合2%以上の副作用を[表 2.7.4-26]、すべての副作用を[付録 2.7.4-22]に示す。また、重度／生命を脅かす副作用を[付録 2.7.4-24]に示す。

rIFI 併合集団の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副作用の発現割合は39.8%（158/397例）であった。造血幹細胞移植患者の副作用の発現割合は31.3%（36/115例）、非造血幹細胞移植患者の副作用の発現割合は43.3%（122/282例）であり、造血幹細胞移植患者より非造血幹細胞移植患者での発現割合が高かった。rIFI 併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者でよくみられた副作用（発現割合3%以上）は、悪心8.8%（35/397例）、嘔吐6.5%（26/397例）、頭痛4.5%（18/397例）及び下痢3.8%（15/397例）であり、胃腸障害の副作用が多かった。

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[付録 2.7.4-22] [付録 2.7.4-39]。

表 2.7.4-26　副作用の発現例数（%）
（ポサコナゾール経口懸濁液 800 mg/日を投与した被験者で発現割合 2%以上）
ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893 及び P00041 試験）

（All Randomized Subjects）
Refractory Invasive Fungal Infections (rIFI) Pool (ISS): P00041 and P01893
All Randomized Subjects
Summary of Treatment Related Treatment Emergent Adverse Events
by Risk Group, 800 mg/day vs. All Doses
Number (%) of Subjects (At Least 2% Incidence in rIFI Pool 800 mg/day group)

	BMT 800 mg/day n = 115	BMT All Doses n = 124	Non-BMT 800 mg/day n = 282	Non-BMT ALL Doses n = 304	rIFI Pool 800 mg/day n = 397	rIFI Pool ALL Doses n = 428
Subjects Reporting Any Adverse Event	**36 (31 3)**	**37 (29.8)**	**122 (43.3)**	**127 (41.8)**	**158 (39.8)**	**164 (38.3)**
胃腸障害	**19 (16 5)**	**19 (15.3)**	**60 (21.3)**	**62 (20.4)**	**79 (19.9)**	**81 (18.9)**
上腹部痛	1 (0.9)	1 (0.8)	10 (3 5)	11 (3.6)	11 (2.8)	12 (2.8)
下痢	3 (2.6)	3 (2.4)	12 (4 3)	12 (3.9)	15 (3.8)	15 (3.5)
悪心	10 (8.7)	10 (8.1)	25 (8 9)	25 (8.2)	35 (8.8)	35 (8.2)
嘔吐	8 (7.0)	8 (6.5)	18 (6.4)	18 (5.9)	26 (6 5)	26 (6.1)
臨床検査	**9 (7.8)**	**9 (7.3)**	**42 (14.9)**	**43 (14.1)**	**51 (12.8)**	**52 (12.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.7)	2 (1.6)	9 (3.2)	9 (3.0)	11 (2.8)	11 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.8)	8 (2.8)	8 (2.6)	9 (2.3)	9 (2.1)
代謝および栄養障害	**3 (2.6)**	**3 (2.4)**	**11 (3 9)**	**11 (3.6)**	**14 (3 5)**	**14 (3.3)**
食欲減退	2 (1.7)	2 (1.6)	6 (2.1)	6 (2.0)	8 (2.0)	8 (1.9)
神経系障害	**7 (6.1)**	**7 (5.6)**	**30 (10.6)**	**32 (10.5)**	**37 (9 3)**	**39 (9.1)**
頭痛	3 (2.6)	3 (2.4)	15 (5 3)	17 (5.6)	18 (4 5)	20 (4.7)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA Version 20.1

rIFI：難治性侵襲性真菌症
BMT： 造血幹細胞移植［P00041試験の治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P00041]では、治験薬投与前の病歴から侵襲性真菌症の発症リスクが存在する被験者集団を特定するための用語の一つとして「骨髄移植：Bone marrow transplant（BMT）」の表現が用いられたが、より適切な表現は造血幹細胞移植であったため、P01893及び P00041試験の併合解析では、BMT を造血幹細胞移植として示す。］
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回）
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

2.7.4.2.2.1.2.2　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）

2.7.4.2.2.1.2.2.1　有害事象の要約

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）の有害事象の要約を[表 2.7.4-27]に示す。

有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群100.0%（77/77例）、ボリコナゾール群97.4%（37/38例）、副作用の発現割合は、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）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39.0%（30/77例）、ボリコナゾール群13.2%（5/38例）、重篤な副作用の発現割合は、ポサコナゾール群6.5%（5/77例）、ボリコナゾール群0.0%（0/38例）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7.8%（6/77例）、ボリコナゾール群2.6%（1/38例）であったが、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。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）、ボリコナゾール群7.9%（3/38例）、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23.4%（18/77例）、ボリコナゾール群7.9%（3/38例）であった。

なお、延長投与期に移行したムーコル症被験者2例では、延長投与期中にいずれの被験者にも有害事象が認められたが、副作用は認められなかった。延長投与期に移行した被験者2例いずれにも重篤な有害事象が認められ、このうち1例は死亡に至った。これらの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[2.7.6.3.5.5.2.1.1 項]。

Confidential

表 2.7.4-27　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）（ASaT）

Adverse Event Summary
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	77	(100.0)	37	(97.4)	114	(99.1)
with no adverse event	0	(0.0)	1	(2.6)	1	(0.9)
with drug-related† adverse events	56	(72.7)	34	(89.5)	90	(78.3)
with serious adverse events	30	(39.0)	5	(13.2)	35	(30.4)
with serious drug-related adverse events	5	(6.5)	0	(0.0)	5	(4.3)
who died	6	(7.8)	1	(2.6)	7	(6.1)
discontinued‡ due to an adverse event	25	(32.5)	3	(7.9)	28	(24.3)
discontinued due to a drug-related adverse event	18	(23.4)	3	(7.9)	21	(18.3)
discontinued due to a serious adverse event	11	(14.3)	0	(0.0)	11	(9.6)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	5	(6.5)	0	(0.0)	5	(4.3)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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

2.7.4.2.2.1.2.2.2　有害事象

ポサコナゾール群又はボリコナゾール群で発現割合5%以上の有害事象を[表 2.7.4-28]に示す。すべての有害事象を[付録 2.7.4-25]に示し、重度以上（CTCAE Grade 3～5）の有害事象を[付録 2.7.4-26]に示す。

有害事象の発現割合は、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）で、ほぼ全例に有害事象が認められた。よくみられた有害事象（発現割合20%以上）は、ポサコナゾール群では発熱32.5%（25/77例）及び低カリウム血症20.8%（16/77例）であり、ボリコナゾール群では羞明28.9%（11/38例）であった。

重度以上の有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群58.4%（45/77例）、ボリコナゾール群26.3%（10/38例）であった。よくみられた重度以上の有害事象（発現割合5%以上）は、ポサコナゾール群では、肺炎14.3%（11/77例）、高血圧7.8%（6/77例）、細菌性肺炎及び低カリウム血症 各6.5%（5/77例）、発熱性好中球減少症、肝機能異常及び食欲減退 各5.2%（4/77例）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数減少 各5.3%（2/38例）であった。

なお、延長投与期に移行したムーコル症被験者2例では、延長投与期中にいずれの被験者にも有害事象が認められた。1例は低酸素症及びサイトメガロウイルス感染を発現し、他の1例は倦怠感を発現した[2.7.6.3.5.5.2.1.2 項]。

表 2.7.4-28　有害事象の発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
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）（ASaT）
Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38	
with one or more adverse events	77	(100.0)	37	(97.4)
with no adverse events	0	(0.0)	1	(2.6)
血液およびリンパ系障害	**8**	**(10.4)**	**4**	**(10.5)**
貧血	2	(2.6)	2	(5.3)
発熱性好中球減少症	4	(5.2)	1	(2.6)
心臓障害	**8**	**(10.4)**	**4**	**(10.5)**
心不全	4	(5.2)	0	(0.0)
眼障害	**12**	**(15.6)**	**23**	**(60.5)**
後天性色覚異常	0	(0.0)	5	(13.2)
羞明	5	(6.5)	11	(28.9)
霧視	1	(1.3)	4	(10.5)
視力障害	0	(0.0)	5	(13.2)
胃腸障害	**30**	**(39.0)**	**17**	**(44.7)**
便秘	13	(16.9)	6	(15.8)
下痢	6	(7.8)	4	(10.5)
口唇乾燥	2	(2.6)	2	(5.3)
悪心	7	(9.1)	1	(2.6)
口内炎	5	(6.5)	0	(0.0)
嘔吐	3	(3.9)	2	(5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**38**	**(49.4)**	**9**	**(23.7)**
末梢性浮腫	7	(9.1)	1	(2.6)
発熱	25	(32.5)	2	(5.3)
肝胆道系障害	**14**	**(18.2)**	**8**	**(21.1)**
肝機能異常	14	(18.2)	6	(15.8)
肝胆道系疾患	0	(0.0)	2	(5.3)
感染症および寄生虫症	**44**	**(57.1)**	**12**	**(31.6)**
上咽頭炎	3	(3.9)	7	(18.4)
肺炎	12	(15.6)	2	(5.3)
細菌性肺炎	6	(7.8)	1	(2.6)
上気道感染	4	(5.2)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**13**	**(16.9)**	**3**	**(7.9)**
臨床検査	**30**	**(39.0)**	**15**	**(39.5)**

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**30**	**(39.0)**	**15**	**(39.5)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	(11.7)	2	(5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	(13.0)	4	(10.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(3.9)	5	(13.2)
血中クレアチニン増加	3	(3.9)	3	(7.9)
Ｃ－反応性蛋白増加	5	(6.5)	0	(0.0)
心電図ＱＴ延長	7	(9.1)	2	(5.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	4	(10.5)
肝機能検査値上昇	1	(1.3)	2	(5.3)
血小板数減少	5	(6.5)	2	(5.3)
代謝および栄養障害	**31**	**(40.3)**	**5**	**(13.2)**
食欲減退	14	(18.2)	0	(0.0)
高カリウム血症	1	(1.3)	3	(7.9)
低アルブミン血症	4	(5.2)	0	(0.0)
低カリウム血症	16	(20.8)	1	(2.6)
筋骨格系および結合組織障害	**13**	**(16.9)**	**4**	**(10.5)**
四肢痛	2	(2.6)	2	(5.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4**	**(5.2)**	**2**	**(5.3)**
神経系障害	**8**	**(10.4)**	**8**	**(21.1)**
味覚異常	1	(1.3)	3	(7.9)
精神障害	**5**	**(6.5)**	**12**	**(31.6)**
譫妄	0	(0.0)	3	(7.9)
幻覚	0	(0.0)	3	(7.9)
不眠症	3	(3.9)	6	(15.8)
腎および尿路障害	**6**	**(7.8)**	**3**	**(7.9)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**23**	**(29.9)**	**9**	**(23.7)**
喘息	2	(2.6)	2	(5.3)
喀血	4	(5.2)	1	(2.6)
口腔咽頭痛	4	(5.2)	0	(0.0)
上気道の炎症	1	(1.3)	2	(5.3)
皮膚および皮下組織障害	**26**	**(33.8)**	**8**	**(21.1)**
皮膚乾燥	4	(5.2)	0	(0.0)
光線過敏性反応	0	(0.0)	2	(5.3)

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**26**	**(33.8)**	**8**	**(21.1)**
発疹	6	(7.8)	2	(5.3)
血管障害	**15**	**(19.5)**	**2**	**(5.3)**
高血圧	14	(18.2)	1	(2.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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

2.7.4.2.2.1.2.2.3　副作用

ポサコナゾール群又はボリコナゾール群で発現割合5%以上の副作用を[表 2.7.4-29]に示す。すべての副作用は[付録 2.7.4-27]に示し、重度以上（CTCAE Grade 3～5）の副作用を[付録 2.7.4-28]に示す。

副作用の発現割合は、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）であった。よくみられた副作用（発現割合20%以上）は、ポサコナゾール群では発熱22.1%（17/77例）であり、ボリコナゾール群では羞明28.9%（11/38例）であった。

重度以上の副作用の発現割合は、ポサコナゾール群20.8%（16/77例）、ボリコナゾール群7.9%（3/38例）であった。よくみられた重度以上の副作用（発現割合5%以上）は、ポサコナゾール群では、食欲減退及び高血圧 各5.2%（4/77例）、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5.3%（2/38例）であった。

なお、延長投与期に移行したムーコル症被験者2例では、延長投与期中に副作用は認められなかった[2.7.6.3.5.5.2.1.3 項]。

表 2.7.4-29　副作用の発現例数（%）

（いずれかの投与群で発現割合 5%以上）

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）（ASaT）

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38	
with one or more drug-related adverse events	56	(72.7)	34	(89.5)
with no drug-related adverse events	21	(27.3)	4	(10.5)
心臓障害	**2**	**(2.6)**	**2**	**(5.3)**
眼障害	**2**	**(2.6)**	**23**	**(60.5)**
後天性色覚異常	0	(0.0)	5	(13.2)
羞明	0	(0.0)	11	(28.9)
霧視	1	(1.3)	4	(10.5)
視力障害	0	(0.0)	5	(13.2)
胃腸障害	**9**	**(11.7)**	**7**	**(18.4)**
口唇乾燥	0	(0.0)	2	(5.3)
悪心	4	(5.2)	1	(2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	**24**	**(31.2)**	**4**	**(10.5)**
発熱	17	(22.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**10**	**(13.0)**	**8**	**(21.1)**
肝機能異常	10	(13.0)	6	(15.8)
肝胆道系疾患	0	(0.0)	2	(5.3)
感染症および寄生虫症	**4**	**(5.2)**	**0**	**(0.0)**
臨床検査	**15**	**(19.5)**	**10**	**(26.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(9.1)	2	(5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(9.1)	3	(7.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(2.6)	4	(10.5)
心電図ＱＴ延長	6	(7.8)	2	(5.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	4	(10.5)
代謝および栄養障害	**18**	**(23.4)**	**2**	**(5.3)**
食欲減退	9	(11.7)	0	(0.0)
高カリウム血症	0	(0.0)	2	(5.3)
低カリウム血症	10	(13.0)	0	(0.0)
神経系障害	**1**	**(1.3)**	**4**	**(10.5)**
味覚異常	0	(0.0)	2	(5.3)
精神障害	**2**	**(2.6)**	**9**	**(23.7)**
譫妄	0	(0.0)	2	(5.3)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
精神障害	**2**	**(2.6)**	**9**	**(23.7)**
幻覚	0	(0.0)	3	(7.9)
不眠症	2	(2.6)	3	(7.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**4**	**(5.2)**	**0**	**(0.0)**
皮膚および皮下組織障害	**10**	**(13.0)**	**3**	**(7.9)**
発疹	4	(5.2)	1	(2.6)
血管障害	**11**	**(14.3)**	**1**	**(2.6)**
高血圧	11	(14.3)	1	(2.6)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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

2.7.4.2.2.2　　死亡

患者を対象とした予防投与試験及び治療試験の結果を[2.7.4.2.2.2.1 項]及び[2.7.4.2.2.2.2 項]にそれぞれ示す。

2.7.4.2.2.2.1　　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

2.7.4.2.2.2.1.1　　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）のポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合1%以上の死亡に至った有害事象を[表 2.7.4-30]に示す。すべての死亡に至った有害事象を[付録 2.7.4-29]に示し、死亡に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.4.4: CI98_316_death]、[資料5.3.7.4.3: P01899_death]に示す。

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）、フルコナゾール群25.8%（139/539例）であり、ポサコナゾール群よりもフルコナゾール群で高かった。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（発現割合3%以上）は、移植片対宿主病［ポサコナゾール群：3.6%（22/605例）、フルコナゾール群：2.2%（12/539例）、以下同順］、多臓器機能不全症候群［3.3%（20/605例）、2.0%（11/539例）］及び呼吸不全［3.0%（18/605例）、6.1%（33/539例）］であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は、ほとんどの器官別大分類で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が、「感染症および寄生虫症」［7.9%（48/605例）、13.0%（70/539例）］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［6.8%（41/605例）、9.5%（51/539例）］及び「腎および尿路障害」［1.2%（7/605例）、3.0%（16/539例）］の発現割合はフルコナゾール群で高かった。

このほか、死亡に至った有害事象として報告されなかった死亡が、ポサコナゾール群4例、フルコナゾール群で3例認められたが、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。

表 2.7.4-30　死亡に至った有害事象の発現例数（%）
（ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合 1%以上）
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）
（All Randomized Subjects）
Pooled Prophylaxis Safety Analysis: CI98-316, P01899
All Randomized Subjects
Summary of Adverse Events Leading to Death
Number (%) of Subjects (At Least 1% Incidence in the POS or FLU Treatment Groups)

	Posaconazole n = 605	Fluconazole n = 539	Itraconazole n = 58
Subjects Reporting Any Adverse Event	**121 (20.0)**	**139 (25.8)**	**9 (15.5)**
血液およびリンパ系障害	**19 (3.1)**	**14 (2.6)**	**1 (1.7)**
血小板減少症	8 (1.3)	7 (1.3)	1 (1.7)
心臓障害	**24 (4.0)**	**27 (5.0)**	**2 (3.4)**
心停止	10 (1.7)	7 (1.3)	1 (1.7)
心肺停止	5 (0.8)	9 (1.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**24 (4.0)**	**18 (3.3)**	**1 (1.7)**
多臓器機能不全症候群	20 (3.3)	11 (2.0)	1 (1.7)
免疫系障害	**26 (4.3)**	**21 (3.9)**	**0**
移植片対宿主病	22 (3.6)	12 (2.2)	0
感染症および寄生虫症	**48 (7.9)**	**70 (13.0)**	**5 (8.6)**
アスペルギルス感染	1 (0.2)	8 (1.5)	0
気管支肺アスペルギルス症	2 (0.3)	9 (1.7)	1 (1.7)
肺炎	10 (1.7)	12 (2.2)	1 (1.7)
敗血症	14 (2.3)	18 (3.3)	0
敗血症性ショック	11 (1.8)	10 (1.9)	3 (5.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**32 (5.3)**	**33 (6.1)**	**1 (1.7)**
急性骨髄性白血病	10 (1.7)	9 (1.7)	1 (1.7)
再発急性骨髄性白血病	9 (1.5)	5 (0.9)	0
神経系障害	**21 (3.5)**	**17 (3.2)**	**1 (1.7)**
脳出血	6 (1.0)	4 (0.7)	0
頭蓋内出血	3 (0.5)	7 (1.3)	0
腎および尿路障害	**7 (1.2)**	**16 (3.0)**	**0**
腎不全	4 (0.7)	11 (2.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**41 (6.8)**	**51 (9.5)**	**2 (3.4)**
呼吸不全	18 (3.0)	33 (6.1)	0
血管障害	**14 (2.3)**	**19 (3.5)**	**0**

Pooled Prophylaxis Safety Analysis: CI98-316, P01899
All Randomized Subjects
Summary of Adverse Events Leading to Death
Number (%) of Subjects (At Least 1% Incidence in the POS or FLU Treatment Groups)

	Posaconazole n = 605	Fluconazole n = 539	Itraconazole n = 58
低血圧	9 (1.5)	6 (1.1)	0
Every subject is counted a single time for each applicable row and column. MedDRA Version 20.1			

POS：ポサコナゾール、FLU：フルコナゾール
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
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

すべての死亡に至った副作用を[付録 2.7.4-30]に示す。

死亡に至った副作用は、ポサコナゾール群4例（内訳を以下に示す）とフルコナゾール群1例（腎不全）に認められた。

- 被験者番号[redacted]（C/I98-316試験）：脳症
- 被験者番号[redacted]（C/I98-316試験）：各種物質毒性［薬物毒性 NOS（WHO-ART）］
- 被験者番号[redacted]（P01899試験）：高ビリルビン血症［ビリルビン血症（WHO-ART）］／脳症
- 被験者番号[redacted]（P01899試験）：肝不全

肝不全（被験者番号[redacted]）については、FDA の安全情報・有害事象報告プログラムの1つである MedWatch において、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、診療記録の臨床検査パラメータ又は臨床的パラメータから、投与期間中及び死亡前に実施した肝機能検査の結果は基準値上限の2倍未満～2.5倍のわずかな上昇のみであり、肝不全は確認できなったと報告されている。

重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の叙述は[資料5.3.5.1.2: CI98_316] 14.3.3 項及び[資料5.3.5.1.1: P01899] 14.3.3 項に、ポサコナゾール群で認められた重篤な副作用（死亡に至った副作用を含む）の叙述は[付録 2.7.6.3.2-3]及び[付録 2.7.6.3.1-3]に示す。

2.7.4.2.2.2.1.2　　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）

1)　200 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤200 mg コホートで認められた死亡に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.4.1: P05615_death]に示す。

死亡に至った有害事象の発現割合は10%（2/20例）で、その内訳は真菌性肺炎1例及び副鼻腔炎に伴う頭痛／肺炎／敗血症性ショック1例であった。これらの事象は、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（死亡に至った有害事象を含む）の叙述は[資料5.3.3.2.2: P05615] 14.6.3 項に示す。

2)　300 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートで認められた死亡に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.4.1: P05615_death]に示す。

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1%（3/210例）、敗血症性ショック1%（2/210例）及び多臓器不全1%（2/210例）であった。

このほか、有害事象として報告されなかった死亡が2例いた。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（死亡に至った有害事象を含む）の叙述は[資料5.3.3.2.2: P05615] 14.8.4 項に示す。

2.7.4.2.2.2.1.3　　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）

1)　200 mg 反復静脈内投与（コホート1）

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）の死亡に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.4.2: P05520_death]に示す。

静脈内投与期に1例がアスペルギルス症／肺塞栓症／肺出血を発現し、死亡に至ったが、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。

重篤な有害事象の叙述（死亡に至った有害事象を含む）は[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.6.1 項に示す。

2)　300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）

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）及びコホート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）併合のすべての死亡に至った有害事象を[表 2.7.6.2.23-24]に示す。死亡に至った有害事象の一覧は[資料5.3.7.4.2: P05520_death]に示す。

全試験期間での死亡に至った有害事象の発現割合は7%（17/237例）であった。最もよくみられ

た死亡に至った有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」であった。コホート2及び3併合の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。このほか、有害事象として報告されなかった死亡が2例報告されたが、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。

静脈内投与期での死亡に至った有害事象の発現割合は4%（10/237例）であった。2例以上にみられた死亡に至った有害事象は、くも膜下出血及び急性腎不全 各1%（2/237例）であった。

なお、経口投与期での死亡に至った有害事象の発現割合は4%（7/170例）であった。2例以上にみられた死亡に至った有害事象は、敗血症1%（2/170例）であった。

重篤な有害事象の叙述（死亡に至った有害事象を含む）は[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.6.2 項に示す。

Confidential

2.7.4.2.2.2.2　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

2.7.4.2.2.2.2.1　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）のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で発現割合2%以上の死亡に至った有害事象を[表2.7.4-31]に示す。すべての死亡に至った有害事象を[付録 2.7.4-31]に示し、死亡に至った有害事象の一覧を[資料5.3.5.1.4: P01893] 14.3.2.1項、[資料5.3.7.4.7: P00041_death]に示す。

rIFI併合集団の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死亡に至った有害事象の発現割合は36.3%（144/397例）であった。造血幹細胞移植患者の死亡に至った有害事象の発現割合は53.0%（61/115例）、非造血幹細胞移植患者の死亡に至った有害事象の発現割合は29.4%（83/282例）であり、非造血幹細胞移植患者より造血幹細胞移植患者での発現割合が高かった。rIFI併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者でよくみられた死亡に至った有害事象（発現割合5%以上）は、呼吸不全8.1%（32/397例）、疾患進行6.3%（25/397例）及び急性骨髄性白血病6.0%（24/397例）であった。いずれの事象も、非造血幹細胞移植患者より造血幹細胞移植患者での発現割合が高かった。

このほか、死亡に至った有害事象として報告されなかった死亡が7例認められたが、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（死亡に至った有害事象を含む）の叙述は[資料5.3.5.1.4: P01893] 14.3.3項及び[資料5.3.5.2.1: P00041] 14.3.3項に、P00041試験の重篤な副作用（死亡に至った副作用を含む）の叙述は[付録 2.7.6.4.1-6]に示す。

表 2.7.4-31　死亡に至った有害事象の発現例数（%）
（ポサコナゾール経口懸濁液 800 mg/日を投与した被験者で発現割合 2%以上）
ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893 及び P00041 試験）
（All Randomized Subjects）
Refractory Invasive Fungal Infections (rIFI) Pool (ISS): P00041 and P01893
All Randomized Subjects
Summary of Adverse Events Resulting in Death
by Risk Group, 800 mg/day vs. All Doses
Number (%) of Subjects (At Least 2% Incidence in rIFI Pool 800 mg/day group)

	BMT 800 mg/day n = 115	BMT All Doses n = 124	Non-BMT 800 mg/day n = 282	Non-BMT ALL Doses n = 304	rIFI Pool 800 mg/day n = 397	rIFI Pool ALL Doses n = 428
Subjects Reporting Any Adverse Event	**61 (53.0)**	**63 (50.8)**	**83 (29.4)**	**88 (28.9)**	**144 (36.3)**	**151 (35.3)**
心臓障害	**12 (10.4)**	**12 (9.7)**	**22 (7 8)**	**23 (7.6)**	**34 (8.6)**	**35 (8.2)**
心停止	2 (1.7)	2 (1.6)	6 (2.1)	6 (2.0)	8 (2.0)	8 (1.9)
心肺停止	5 (4.3)	5 (4.0)	8 (2.8)	9 (3.0)	13 (3 3)	14 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**22 (19 1)**	**22 (17.7)**	**17 (6.0)**	**18 (5.9)**	**39 (9 8)**	**40 (9.3)**
疾患進行	12 (10.4)	12 (9.7)	13 (4.6)	13 (4.3)	25 (6 3)	25 (5.8)
多臓器機能不全症候群	9 (7.8)	9 (7.3)	5 (1.8)	6 (2.0)	14 (3 5)	15 (3.5)
感染症および寄生虫症	**19 (16 5)**	**21 (16.9)**	**34 (12.1)**	**39 (12.8)**	**53 (13.4)**	**60 (14.0)**
肺炎	4 (3.5)	4 (3.2)	5 (1.8)	7 (2.3)	9 (2.3)	11 (2.6)
敗血症	3 (2.6)	3 (2.4)	7 (2.5)	7 (2.3)	10 (2 5)	10 (2.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**23 (20.0)**	**23 (18.5)**	**29 (10.3)**	**30 (9.9)**	**52 (13.1)**	**53 (12.4)**
急性骨髄性白血病	11 (9.6)	11 (8.9)	13 (4.6)	13 (4.3)	24 (6.0)	24 (5.6)
腎および尿路障害	**6 (5.2)**	**6 (4.8)**	**5 (1.8)**	**5 (1.6)**	**11 (2 8)**	**11 (2.6)**
腎不全	5 (4.3)	5 (4.0)	5 (1.8)	5 (1.6)	10 (2 5)	10 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**28 (24 3)**	**30 (24.2)**	**26 (9 2)**	**28 (9.2)**	**54 (13.6)**	**58 (13.6)**
呼吸不全	16 (13 9)	18 (14.5)	16 (5.7)	17 (5.6)	32 (8 1)	35 (8.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA Version 20.1

rIFI：難治性侵襲性真菌症
BMT： 造血幹細胞移植［P00041試験の治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P00041]では、治験薬投与前の病歴から侵襲性真菌症の発症リスクが存在する被験者集団を特定するための用語の一つとして「骨髄移植：Bone marrow transplant（BMT）」の表現が用いられたが、より適切な表現は造血幹細胞移植であったため、P01893及び P00041試験の併合解析では、BMT を造血幹細胞移植として示す。］
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回）
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

すべての死亡に至った副作用を[表 2.7.4-32]に示す。

rIFI 併合集団の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死亡に至った副作用

の発現割合は0.8%（3/397例）であった。造血幹細胞移植患者では死亡に至った副作用はなく、非造血幹細胞移植患者での発現割合は1.1%（3/282例）であった。死亡に至った副作用は、3例4件（7/000709：汎血球減少症、14/001401：肝不全、89/008902：死亡、心肺停止）（いずれも P00041 試験）で、いずれの事象も1%未満の発現であった。

表 2.7.4-32　死亡に至った副作用の発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893 及び P00041 試験）
（All Randomized Subjects）
Refractory Invasive Fungal Infections (rIFI) Pool (ISS): P00041 and P01893
All Randomized Subjects
Summary of Treatment Related Adverse Events
Resulting in Death by Risk Group
Number (%) of Subjects

	BMT 800 mg/day n = 115	BMT All Doses n = 124	Non-BMT 800 mg/day n = 282	Non-BMT ALL Doses n = 304	rIFI Pool 800 mg/day n = 397	rIFI Pool ALL Doses n = 428
Subjects Reporting Any Adverse Event	**0**	**0**	**3 (1.1)**	**3 (1.0)**	**3 (0.8)**	**3 (0.7)**
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**
汎血球減少症	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
心臓障害	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**
心肺停止	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**
死亡	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)
肝胆道系障害	**0**	**0**	**1 (0.4)**	**1 (0.3)**	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**
肝不全	0	0	1 (0.4)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA Version 20.1

rIFI：難治性侵襲性真菌症
BMT：造血幹細胞移植［P00041試験の治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P00041]では、治験薬投与前の病歴から侵襲性真菌症の発症リスクが存在する被験者集団を特定するための用語の一つとして「骨髄移植：Bone marrow transplant（BMT）」の表現が用いられたが、より適切な表現は造血幹細胞移植であったため、P01893及び P00041試験の併合解析では、BMT を造血幹細胞移植として示す。］
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回）
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

2.7.4.2.2.2.2.2　　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の治療試験（P101試験）のすべての死亡に至った有害事象を[表 2.7.4-33]に示す。死亡に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.4.6: P101_death]に示す。

死亡に至った有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群7.8%（6/77例）、ボリコナゾール群2.6%（1/38例）であった。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。

なお、延長投与期に移行したムーコル症被験者2例のうち、1例は低酸素症の有害事象により死亡に至った[2.7.6.3.5.5.2.2 項]。本事象は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（死亡に至った有害事象を含む）の叙述は[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.7.3 項に、ポサコナゾール群で認められた重篤な副作用（死亡に至った副作用を含む）の叙述は[付録 2.7.6.3.5-14]に示す。

Confidential

表 2.7.4-33　死亡に至った有害事象の発現例数（%）

（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

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）（ASaT）

Subjects With Adverse Events Resulting in Death
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38	
with one or more adverse events resulting in death	6	(7.8)	1	(2.6)
with no adverse events resulting in death	71	(92.2)	37	(97.4)
心臓障害	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
肺性心	1	(1.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
多臓器機能不全症候群	1	(1.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**2**	**(2.6)**	**1**	**(2.6)**
気管支肺アスペルギルス症	0	(0.0)	1	(2.6)
肺炎	1	(1.3)	0	(0.0)
敗血症	1	(1.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**
間質性肺疾患	1	(1.3)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(1.3)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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

2.7.4.2.2.3　　その他の重篤な有害事象

患者を対象とした予防投与試験及び治療試験の結果を[2.7.4.2.2.3.1 項]及び[2.7.4.2.2.3.2 項]にそれぞれ示す。

2.7.4.2.2.3.1　　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

2.7.4.2.2.3.1.1　　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）のポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合5%以上の重篤な有害事象を[表 2.7.4-34]に示す。すべての重篤な有害事象を[付録 2.7.4-32]に示し、重篤な有害事象の一覧を[資料5.3.7.5.4: CI98_316_sae]、[資料5.3.7.5.3: P01899_sae]に示す。

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）であり、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。ポサコナゾール群でよくみられた重篤な有害事象（発現割合10%以上）は、発熱［ポサコナゾール群 : 12.9%（78/605例）、フルコナゾール群 : 13.9%（75/539例）、以下同順］及び血小板減少症［12.2%（74/605例）、10.4%（56/539例）］であった。

表 2.7.4-34　　重篤な有害事象の発現例数（%）
（ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合 5%以上）
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）
（All Randomized Subjects）
Most Common (Greater Than to Equal to 5% in the POS or FLU Treatment Groups)
Serious Adverse Events in the Pooled Prophylaxis Safety Analysis:
CI98-316, P01899 All Randomized Subjects
(Number (%) of Subjects)

	Posaconazole n = 605	Fluconazole n = 539	Itraconazole n = 58
Subjects Reporting Any Adverse Event	**381 (63.0)**	**364 (67.5)**	**32 (55.2)**
発熱	78 (12.9)	75 (13 9)	9 (15.5)
血小板減少症	74 (12.2)	56 (10.4)	9 (15.5)
移植片対宿主病	47 (7.8)	33 (6.1)	0
貧血	41 (6.8)	21 (3.9)	5 (8.6)
低血圧	34 (5.6)	44 (8.2)	4 (6.9)
発熱性好中球減少症	33 (5.5)	37 (6.9)	4 (6.9)
好中球減少症	32 (5.3)	30 (5.6)	5 (8.6)
肺炎	29 (4.8)	36 (6.7)	2 (3.4)
呼吸不全	28 (4.6)	46 (8.5)	2 (3.4)
敗血症	23 (3.8)	30 (5.6)	2 (3.4)
腎不全	19 (3.1)	29 (5.4)	0
Every subject is counted a single time for each applicable row and column. MedDRA Version 20.1			

POS：ポサコナゾール、FLU：フルコナゾール
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
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

すべての重篤な副作用を[付録 2.7.4-33]に示す。

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）であり、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。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。

重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.5.1.2: CI98_316] 14.3.3 項及び[資料5.3.5.1.1: P01899] 14.3.3 項に示し、ポサコナゾール群で認められた重篤な副作用の叙述は[付録 2.7.6.3.2-3]及び[付録 2.7.6.3.1-3]に示す。

2.7.4.2.2.3.1.2　　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）

1)　200 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤200 mg コホートで認められたすべての重篤な有害事象を[付録2.7.6.2.22-1]に示し、重篤な有害事象の一覧を[資料5.3.7.5.1: P05615_sae]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は30%（6/20例）であった。重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症が10%（2/20例）に認められた以外は、いずれの事象も各1例のみの発現であった。

重篤な副作用は、腎不全が1例で認められた。本事象は加療により、治験薬投与終了後に回復した。

重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.3.2.2: P05615] 14.6.3 項に、重篤な副作用の叙述は[付録2.7.6.2.22-3]に示す。

2)　300 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートで認められたすべての重篤な有害事象を[表2.7.6.2.22-22]に示し、重篤な有害事象の一覧を[資料5.3.7.5.1: P05615_sae]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は33%（69/210例）であった。よくみられた重篤な有害事象（発現割合2%以上）は、発熱性好中球減少症5%（11/210例）、敗血症2%（5/210例）及び下痢2%（4/210例）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1%（2/210例）、薬物相互作用1%（2/210例）、肝機能検査異常1%（2/210例）、肝毒性<1%（1/210例）及び慢性腎不全<1%（1/210例）であった。このうち、治験薬の投与中止に至った事象は、肝機能検査異常2例及び肝毒性1例であった。また、肝機能検査異常1例が未回復であったほかは、休薬／投与中止又は入院等により回復した。

重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.3.2.2: P05615] 14.8.4 項に、重篤な副作用の叙述は[付録2.7.6.2.22-3]に示す。

2.7.4.2.2.3.1.3　　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）

1)　200 mg 反復静脈内投与（コホート1）

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）の重篤な有害事象の一覧を[資料5.3.7.5.2: P05520_sae]に示す。

全試験期間での重篤な有害事象の発現割合は19%（4/21例）であった。

静脈内投与期での重篤な有害事象は2例4件（アスペルギルス症／肺塞栓症／肺出血1例、蜂巣炎1例）認められ、いずれも治験担当医師により因果関係なしと判定された。アスペルギルス症／肺塞栓症／肺出血1例は上述の死亡に至った症例であり、蜂巣炎1例は加療により回復した。

経口投与期での重篤な有害事象は2例（白血病1例及び血中ビリルビン増加1例）認められ、いずれも治験担当医師により因果関係なしと判定された。白血病1例は最終評価時点で未回復であり、血中ビリルビン増加1例は投与中止後に回復した。

重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.6.1 項に示す。

2)　300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）

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）及びコホート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）併合のすべての重篤な有害事象を[表2.7.6.2.23-25]に示し、重篤な有害事象の一覧は[資料5.3.7.5.2: P05520_sae]に示す。

全試験期間での重篤な有害事象の発現割合は30%（71/237例）であった。よくみられた重篤な有害事象（発現割合2%以上）は、発熱及び敗血症 各2%（5/237例）であった。重篤な副作用の発現割合は1%（3/237例）で、悪心／嘔吐、肺真菌症、高ビリルビン血症 各1例に認められた。

静脈内投与期での重篤な有害事象の発現割合は11%（27/237例）であった。2例以上にみられた重篤な有害事象は、敗血症1%（3/237例）、急性腎不全1%（3/237例）、呼吸窮迫1%（2/237例）、呼吸不全1%（2/237例）及びくも膜下出血1%（2/237例）であった。静脈内投与期での重篤な副作用の発現割合は、1%（2/237例）（高ビリルビン血症1例及び肺真菌症1例）であった。このうち1例は治験薬投与9日目に高ビリルビン血症を発現し、治験薬投与を中止した。当該被験者は治験薬投与12日目に重篤な敗血症を発現後、治験薬投与13日目に多臓器不全の徴候を示し、治験薬投与14日目に急性呼吸窮迫症候群の併発により死亡した。別の1例は、治験薬投与4日目に重篤な肺真菌症を発現し、治験薬の投与を中止した。当該事象の回復日は報告されなかった。

なお、経口投与期での重篤な有害事象の発現割合は24%（41/170例）であった。よくみられた重篤な有害事象（発現割合2%以上）は、発熱3%（5/170例）、肺炎2%（3/170例）、敗血症性ショック2%（3/170例）及び再発急性骨髄性白血病2%（3/170例）であった。経口投与期での重篤な副作用は、悪心及び嘔吐を発現した1例のみであり、悪心は加療により回復したが、嘔吐の回復日は報告されなかった。

重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.6.2 項に示し、重篤な副作用の叙述は[付録2.7.6.2.23-4]に示す。

2.7.4.2.2.3.2　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

2.7.4.2.2.3.2.1　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）のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で発現割合5%以上の重篤な有害事象を[表 2.7.4-35]に示す。すべての重篤な有害事象を[付録 2.7.4-34]に示し、重篤な有害事象の一覧を[資料5.3.5.1.4: P01893] 14.3.2.2 項、[資料5.3.7.5.7: P00041_sae]に示す。

rIFI併合集団の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重篤な有害事象の発現割合は69.3%（275/397例）であった。造血幹細胞移植患者の重篤な有害事象の発現割合は84.3%（97/115例）、非造血幹細胞移植患者では63.1%（178/282例）であり、非造血幹細胞移植患者より造血幹細胞移植患者での発現割合が高かった。rIFI併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者でよくみられた重篤な有害事象（発現割合10%以上）は、発熱17.1%（68/397例）及び呼吸不全10.6%（42/397例）であった。いずれの事象も、非造血幹細胞移植患者より造血幹細胞移植患者での発現割合が高かった。

表 2.7.4-35　重篤な有害事象の発現例数（%）
（ポサコナゾール経口懸濁液 800 mg/日を投与した被験者で発現割合 5%以上）
ポサコナゾール経口懸濁液の治療試験（P01893 及び P00041 試験）

（All Randomized Subjects）
Refractory Invasive Fungal Infections (rIFI) Pool (ISS): P00041 and P01893
All Randomized Subjects
Summary of Serious Adverse Events
by Risk Group, 800 mg/day vs. All Doses
Number (%) of Subjects (At Least 5% Incidence in rIFI Pool 800 mg/day group)

	BMT 800 mg/day n = 115	BMT All Doses n = 124	Non-BMT 800 mg/day n = 282	Non-BMT ALL Doses n = 304	rIFI Pool 800 mg/day n = 397	rIFI Pool ALL Doses n = 428
Subjects Reporting Any Adverse Event	**97 (84 3)**	**100 (80.6)**	**178 (63.1)**	**189 (62.2)**	**275 (69.3)**	**289 (67.5)**
血液およびリンパ系障害	**27 (23 5)**	**28 (22.6)**	**48 (17.0)**	**52 (17.1)**	**75 (18.9)**	**80 (18.7)**
血小板減少症	11 (9.6)	11 (8.9)	14 (5.0)	15 (4.9)	25 (6 3)	26 (6.1)
胃腸障害	**23 (20.0)**	**25 (20.2)**	**39 (13.8)**	**41 (13.5)**	**62 (15.6)**	**66 (15.4)**
下痢	10 (8.7)	10 (8.1)	14 (5.0)	14 (4.6)	24 (6.0)	24 (5.6)
嘔吐	6 (5.2)	7 (5.6)	18 (6.4)	18 (5.9)	24 (6.0)	25 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	**51 (44 3)**	**52 (41.9)**	**74 (26.2)**	**80 (26.3)**	**125 (31.5)**	**132 (30.8)**
疾患進行	14 (12 2)	14 (11.3)	16 (5.7)	16 (5.3)	30 (7.6)	30 (7.0)
発熱	27 (23 5)	27 (21.8)	41 (14.5)	44 (14.5)	68 (17.1)	71 (16.6)
感染症および寄生虫症	**59 (51 3)**	**61 (49.2)**	**94 (33.3)**	**99 (32.6)**	**153 (38.5)**	**160 (37.4)**
肺炎	14 (12 2)	14 (11.3)	22 (7.8)	24 (7.9)	36 (9 1)	38 (8.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**24 (20 9)**	**24 (19.4)**	**41 (14.5)**	**43 (14.1)**	**65 (16.4)**	**67 (15.7)**
急性骨髄性白血病	11 (9.6)	11 (8.9)	21 (7.4)	22 (7.2)	32 (8 1)	33 (7.7)
腎および尿路障害	**26 (22.6)**	**27 (21.8)**	**21 (7.4)**	**22 (7.2)**	**47 (11.8)**	**49 (11.4)**
腎不全	15 (13.0)	16 (12.9)	11 (3 9)	11 (3.6)	26 (6 5)	27 (6.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**52 (45 2)**	**54 (43.5)**	**57 (20.2)**	**62 (20.4)**	**109 (27.5)**	**116 (27.1)**
呼吸困難	15 (13.0)	15 (12.1)	21 (7.4)	23 (7.6)	36 (9 1)	38 (8.9)
呼吸不全	22 (19 1)	24 (19.4)	20 (7 1)	21 (6.9)	42 (10.6)	45 (10.5)
血管障害	**19 (16 5)**	**21 (16.9)**	**23 (8 2)**	**25 (8.2)**	**42 (10.6)**	**46 (10.7)**
低血圧	14 (12 2)	15 (12.1)	14 (5.0)	16 (5.3)	28 (7 1)	31 (7.2)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA Version 20.1

rIFI：難治性侵襲性真菌症
BMT： 造血幹細胞移植［P00041試験の治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P00041]では、治験薬投与前の病歴から侵襲性真菌症の発症リスクが存在する被験者集団を特定するための用語の一つとして「骨髄移植：Bone marrow transplant（BMT）」の表現が用いられたが、より適切な表現は造血幹細胞移植であったため、P01893及び P00041試験の併合解析では、BMT を造血幹細胞移植として示す。］
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回）
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

すべての重篤な副作用を[付録 2.7.4-35]に示す。

rIFI 併合集団の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重篤な副作用の発現割合は8.8%（35/397例）であった。造血幹細胞移植患者の重篤な副作用の発現割合は7.8%（9/115例）、非造血幹細胞移植患者の重篤な副作用の発現割合は9.2%（26/282例）であり、造血幹細胞移植患者より非造血幹細胞移植患者での発現割合がわずかに高かった。rIFI 併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で、3例以上に発現した重篤な副作用は、悪心、嘔吐及び薬物濃度増加で、いずれの事象も発現割合は0.8%（3/397例）であった。

重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.5.1.4: P01893] 14.3.3 項及び[資料5.3.5.2.1: P00041] 14.3.3 項に示し、P00041試験の重篤な副作用の叙述は[付録 2.7.6.4.1-6]に示す。

2.7.4.2.2.3.2.2　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の治療試験（P101試験）のすべての重篤な有害事象を[表 2.7.4-36]に示す。重篤な有害事象の一覧を[資料5.3.7.5.6: P101_sae]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群39.0%（30/77例）、ボリコナゾール群13.2%（5/38例）であった。2例以上にみられた重篤な有害事象は、ポサコナゾール群では肺炎11.7%（9/77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2.6%（2/77例）であった。このうち、肺炎、敗血症及び間質性肺疾患 各1例の転帰は死亡、敗血症1例の転帰は未回復、その他は回復（肺炎の1例は後遺症あり）であった。

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。

表 2.7.4-36　重篤な有害事象の発現例数（%）

（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

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）（ASaT）

Subjects With Serious Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38	
with one or more serious adverse events	30	(39.0)	5	(13.2)
with no serious adverse events	47	(61.0)	33	(86.8)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
発熱性好中球減少症	1	(1.3)	0	(0.0)
心臓障害	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**
心不全	1	(1.3)	0	(0.0)
うっ血性心不全	1	(1.3)	0	(0.0)
肺性心	1	(1.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4**	**(5.2)**	**1**	**(2.6)**
胸痛	1	(1.3)	0	(0.0)
多臓器機能不全症候群	1	(1.3)	0	(0.0)
発熱	2	(2.6)	1	(2.6)
感染症および寄生虫症	**16**	**(20.8)**	**3**	**(7.9)**
感染性水疱	0	(0.0)	1	(2.6)
気管支炎	1	(1.3)	1	(2.6)
気管支肺アスペルギルス症	1	(1.3)	1	(2.6)
上咽頭炎	0	(0.0)	1	(2.6)
骨髄炎	1	(1.3)	0	(0.0)
肺炎	9	(11.7)	0	(0.0)
細菌性肺炎	2	(2.6)	0	(0.0)
腎盂腎炎	1	(1.3)	0	(0.0)
敗血症	2	(2.6)	0	(0.0)
ブドウ球菌性菌血症	1	(1.3)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(2.6)**
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(2.6)
臨床検査	**1**	**(1.3)**	**1**	**(2.6)**
好中球数減少	1	(1.3)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(1.3)	1	(2.6)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**
関節炎	1	(1.3)	0	(0.0)
関節滲出液	1	(1.3)	0	(0.0)

Subjects With Serious Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**(2.6)**	**1**	**(2.6)**
胃癌	0	(0.0)	1	(2.6)
遠隔転移を伴う肺癌	1	(1.3)	0	(0.0)
肺扁平上皮癌	1	(1.3)	0	(0.0)
神経系障害	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
意識消失	1	(1.3)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
急性腎障害	1	(1.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8**	**(10.4)**	**1**	**(2.6)**
慢性閉塞性肺疾患	2	(2.6)	0	(0.0)
喀血	1	(1.3)	1	(2.6)
高炭酸ガス血症	1	(1.3)	0	(0.0)
間質性肺疾患	2	(2.6)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(1.3)	0	(0.0)
呼吸不全	1	(1.3)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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

すべての重篤な副作用を[表 2.7.4-37]に示す。

重篤な副作用の発現割合は、ポサコナゾール群6.5%（5/77例）、ボリコナゾール群0.0%（0/38例）であった。ポサコナゾール群における重篤な副作用は、肺炎2例を除き、いずれも1例での発現であった。

表 2.7.4-37　　重篤な副作用の発現例数（%）

（いずれかの投与群で発現割合 0%超）

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）（ASaT）

Subjects With Serious and Drug-Related Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38	
with one or more serious and drug-related adverse events	5	(6.5)	0	(0.0)
with no serious and drug-related adverse events	72	(93.5)	38	(100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
発熱	1	(1.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**2**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**
肺炎	2	(2.6)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
関節炎	1	(1.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
呼吸不全	1	(1.3)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.

A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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

なお、ムーコル症被験者の延長投与期では、低酸素症1例及び倦怠感1例の重篤な有害事象が認められた[2.7.6.3.5.5.2.3 項]。これらの事象の転帰は、低酸素症は死亡で、倦怠感は回復であった。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。

重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.7.3 項に示し、ポサコナゾール群で認められた重篤な副作用の叙述は[付録2.7.6.3.5-14]に示す。

Confidential

2.7.4.2.2.4　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」と定義した。患者を対象とした予防投与試験及び治療試験の結果を[2.7.4.2.2.4.1 項]及び[2.7.4.2.2.4.2 項]にそれぞれ示す。

2.7.4.2.2.4.1　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

2.7.4.2.2.4.1.1　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）のポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合1%以上の投与中止に至った有害事象を[表 2.7.4-38]に示す。すべての投与中止に至った有害事象を[付録 2.7.4-36]に示し、投与中止に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.6.4: CI98_316_discon]、[資料5.3.7.6.3: P01899_discon]に示す。

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）、フルコナゾール群38.6%（208/539例）であり、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。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（発現割合2%以上）は、悪心［ポサコナゾール群 : 3.1%（19/605例）、フルコナゾール群 : 2.4%（13/539例）、以下同順］及び嘔吐［2.5%（15/605例）、3.2%（17/539例）］であった。

表 2.7.4-38　投与中止に至った有害事象の発現例数（%）
（ポサコナゾール群又はフルコナゾール群で発現割合 1%以上）
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）
（All Randomized Subjects）
Pooled Prophylaxis Safety Analysis: CI98-316, P01899
All Randomized Subjects
Summary of Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation
Number (%) of Subjects (At Least 1% Incidence in the POS or FLU Treatment Groups)

	Posaconazole n = 605	Fluconazole n = 539	Itraconazole n = 58
Subjects Reporting Any Adverse Event	**202 (33.4)**	**208 (38.6)**	**26 (44.8)**
血液およびリンパ系障害	**14 (2.3)**	**16 (3.0)**	**3 (5.2)**
発熱性好中球減少症	9 (1.5)	11 (2.0)	3 (5.2)
胃腸障害	**43 (7.1)**	**34 (6.3)**	**6 (10.3)**
悪心	19 (3.1)	13 (2.4)	1 (1.7)
嘔吐	15 (2.5)	17 (3.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**24 (4.0)**	**24 (4.5)**	**3 (5.2)**
発熱	9 (1.5)	13 (2.4)	2 (3.4)
感染症および寄生虫症	**41 (6.8)**	**65 (12 1)**	**6 (10.3)**
アスペルギルス感染	1 (0.2)	10 (1.9)	1 (1.7)
真菌感染	6 (1.0)	11 (2.0)	0
肺炎	10 (1.7)	4 (0.7)	0
臨床検査	**28 (4.6)**	**23 (4.3)**	**5 (8.6)**
心電図ＱＴ延長	8 (1.3)	4 (0.7)	2 (3.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**22 (3.6)**	**18 (3.3)**	**2 (3.4)**
呼吸困難	1 (0.2)	7 (1.3)	0
Every subject is counted a single time for each applicable row and column. MedDRA Version 20.1			

POS：ポサコナゾール、FLU：フルコナゾール
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
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

すべての投与中止に至った副作用を[付録 2.7.4-37]に示す。

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（発現割合1%以上）は、悪心［ポサコナゾール群：2.1%（13/605例）、フルコナゾール群：1.7%（9/539例）、以下同順］、嘔吐［1.7%（10/605例）、2.0%（11/539例）］及び心電図 QT 延長［1.0%（6/605例）、0.2%（1/539例）］であった。

2.7.4.2.2.4.1.2　　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）

1)　200 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤200 mg コホートで認められたすべての投与中止に至った有害事象を[表2.7.6.2.22-18]に示す。投与中止に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.6.1: P05615_discon]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は15%（3/20例）であった。そのうち、副作用は、紅斑性皮疹1例のみであった。本事象は加療により、投与中止後に回復した。ほかの2例のうち真菌性肺炎を発現した1例は死亡し、腹部膨満及びイレウスを発現した1例は投与中止後に回復した。

2)　300 mg コホート

ポサコナゾール新錠剤300 mg コホートで認められたすべての投与中止に至った有害事象を[表2.7.6.2.22-23]に示す。投与中止に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.6.1: P05615_discon]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は18%（38/210例）であった。2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、悪心2%（4/210例）、真菌感染1%（3/210例）、肝機能検査異常1%（3/210例）、下痢1%（2/210例）、気管支肺アスペルギルス症1%（2/210例）、急性骨髄性白血病1%（2/210例）及び呼吸窮迫1%（2/210例）であった。

投与中止に至った副作用の発現割合は5%（11/210例）であった。2例以上にみられた投与中止に至った副作用は、肝機能検査異常1%（3/210例）及び悪心1%（2/210例）であった。投与中止に至った副作用のうち、肝機能検査異常2例、肝機能異常1例、移植片対宿主病1例、悪心1例及び高血圧1例が最終評価時点で未回復であったほかは、投与中止後に回復した。

2.7.4.2.2.4.1.3　　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）

1)　200 mg 反復静脈内投与（コホート1）

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）のすべての投与中止に至った有害事象を[表 2.7.6.2.23-20]に示す。投与中止に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.6.2: P05520_discon]に示す。

全試験期間での投与中止に至った有害事象の発現割合は19%（4/21例）であった。静脈内投与期にみられた投与中止に至った有害事象は、悪心、疲労、注入部位炎症及び全身性カンジダ 各5%（1/21例）であり、経口投与期にみられた投与中止に至った有害事象は、血中ビリルビン増加6%（1/17例）であった。これらのうち、副作用と判定されたのは、静脈内投与期に1例に発現した疲労及び悪心のみであった。投与中止に至った有害事象を発現した4例の転帰は、血中ビリルビン増加1例を除き未回復であった。

2)　300 mg 反復静脈内投与（コホート2及び3併合）

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）及びコホート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）併合のすべての投与中止に至った有害

事象を[表 2.7.6.2.23-26]に示す。投与中止に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.6.2: P05520_discon]に示す。

全試験期間での投与中止に至った有害事象の発現割合は19%（45/237例）であった。2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、アスペルギルス症1%（3/237例）、急性骨髄性白血病1%（3/237例）、発熱性好中球減少症1%（2/237例）、下痢1%（2/237例）、悪心1%（2/237例）、肺真菌症1%（2/237例）、心電図 QT 延長1%（2/237例）、肺出血1%（2/237例）、呼吸窮迫1%（2/237例）及び発疹1%（2/237例）であった。投与中止に至った副作用の発現割合は5%（13/237例）であった。2例以上にみられた投与中止に至った副作用は、肺真菌症及び発疹 各1%（2/237例）であった。

静脈内投与期での投与中止に至った有害事象の発現割合は12%（29/237例）であった。2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、急性骨髄性白血病1%（3/237例）、心電図 QT 延長1%（2/237例）及び発疹1%（2/237例）であった。静脈内投与期での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（2/237例）のみであり、1例は投与中止後に回復したが、1例は最終評価時点で未回復であった。

なお、経口投与期での投与中止に至った有害事象の発現割合は8%（14/170例）であった。2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、アスペルギルス症1%（2/170例）のみであった。経口投与期での投与中止に至った副作用の発現割合は2%（4/170例）で、2例以上にみられた事象はなかった。投与中止に至った副作用は、肺真菌症（1例）を除き投与中止後に回復した。

2.7.4.2.2.4.2　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

2.7.4.2.2.4.2.1　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）のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で発現割合2%以上の投与中止に至った有害事象を[表2.7.4-39]に示す。すべての投与中止に至った有害事象を[付録 2.7.4-38]に示し、投与中止に至った有害事象の一覧を[資料5.3.5.1.4: P01893] 16.2.1.2 項、[資料5.3.7.6.7: P00041_discon]に示す。

rIFI併合集団の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投与中止に至った有害事象の発現割合は31.2%（124/397例）であった。造血幹細胞移植患者の投与中止に至った有害事象の発現割合は42.6%（49/115例）、非造血幹細胞移植患者の投与中止に至った有害事象の発現割合は26.6%（75/282例）であり、非造血幹細胞移植患者より造血幹細胞移植患者での発現割合が高かった。rIFI併合集団のポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を投与した被験者で最もよくみられた投与中止に至った有害事象は呼吸不全2.3%（9/397例）であり、発現割合2%以上の事象は本事象のみであった。非造血幹細胞移植患者と造血幹細胞移植患者での発現割合に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-39　投与中止に至った有害事象の発現例数（%）
（ポサコナゾール経口懸濁液 800 mg/日を投与した被験者で発現割合 2%以上）
ポサコナゾール経口懸濁液の治療投与試験（P01893 及び P00041 試験）
（All Randomized Subjects）
Refractory Invasive Fungal Infections (rIFI) Pool (ISS): P00041 and P01893
All Randomized Subjects
Summary of Adverse Events Resulting in Study Drug Discontinuation
by Risk Group, 800 mg/day vs. All Doses
Number (%) of Subjects (At Least 2% Incidence in rIFI Pool 800 mg/day group)

	BMT 800 mg/day n = 115	BMT All Doses n = 124	Non-BMT 800 mg/day n = 282	Non-BMT ALL Doses n = 304	rIFI Pool 800 mg/day n = 397	rIFI Pool ALL Doses n = 428
Subjects Reporting Any Adverse Event	**49 (42.6)**	**49 (39.5)**	**75 (26.6)**	**75 (24.7)**	**124 (31.2)**	**124 (29.0)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10 (8.7)**	**10 (8.1)**	**14 (5.0)**	**14 (4.6)**	**24 (6.0)**	**24 (5.6)**
呼吸不全	4 (3.5)	4 (3.2)	5 (1.8)	5 (1.6)	9 (2.3)	9 (2.1)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
MedDRA Version 20.1

rIFI：難治性侵襲性真菌症
BMT：造血幹細胞移植［P00041試験の治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P00041]では、治験薬投与前の病歴から侵襲性真菌症の発症リスクが存在する被験者集団を特定するための用語の一つとして「骨髄移植：Bone marrow transplant（BMT）」の表現が用いられたが、より適切な表現は造血幹細胞移植であったため、P01893及び P00041試験の併合解析では、BMT を造血幹細胞移植として示す。］
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回）
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

すべての投与中止に至った副作用を[付録 2.7.4-39]に示す。

rIFI 併合集団の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投与中止に至った副作用の発現割合は5.8%（23/397例）であった。造血幹細胞移植患者の投与中止に至った副作用の発現割合は5.2%（6/115例）、非造血幹細胞移植患者の投与中止に至った有害事象の発現割合は6.0%（17/282例）であり、造血幹細胞移植患者と非造血幹細胞移植患者で同程度であった。rIFI 併合集団の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投与中止に至った副作用は、ほとんどが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1.0%（4/397例）、嘔吐0.8%（3/397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0.5%（2/397例）であった。

2.7.4.2.2.4.2.2　　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の治療試験（P101試験）のすべての投与中止に至った有害事象を[表 2.7.4-40]に示す。投与中止に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.6.6: P101_discon]に示す。

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）、ボリコナゾール群7.9%（3/38例）であった。2例以上にみられた投与中止に至った有害事象は、ポサコナゾール群では発熱6.5%（5/77例）、肺炎3.9%（3/77例）、肝機能異常、食欲減退及び低カリウム血症 各2.6%（2/77例）であった。このうち肺炎1例が死亡に至ったが、その他の事象の転帰は回復（肺炎の1例は後遺症あり）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は、いずれも1例での発現であった。

表 2.7.4-40　投与中止に至った有害事象の発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
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）（ASaT）
Subjects With Adverse Events Resulting in Study Medication Discontinuation
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38	
with one or more adverse events resulting in study medication discontinuation	25	(32.5)	3	(7.9)
with no adverse events resulting in study medication discontinuation	52	(67.5)	35	(92.1)
心臓障害	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
肺性心	1	(1.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5**	**(6.5)**	**1**	**(2.6)**
歩行障害	0	(0.0)	1	(2.6)
発熱	5	(6.5)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**2**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**
肝機能異常	2	(2.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**6**	**(7.8)**	**0**	**(0.0)**
細気管支炎	1	(1.3)	0	(0.0)
蜂巣炎	1	(1.3)	0	(0.0)
肺炎	3	(3.9)	0	(0.0)
敗血症	1	(1.3)	0	(0.0)
臨床検査	**3**	**(3.9)**	**2**	**(5.3)**
心電図ＱＴ延長	1	(1.3)	1	(2.6)
心電図ＳＴ部分上昇	1	(1.3)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	1	(2.6)
代謝および栄養障害	**4**	**(5.2)**	**0**	**(0.0)**
食欲減退	2	(2.6)	0	(0.0)
低カリウム血症	2	(2.6)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**
関節炎	1	(1.3)	0	(0.0)
関節滲出液	1	(1.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**
間質性肺疾患	1	(1.3)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(1.3)	0	(0.0)

Subjects With Adverse Events Resulting in Study Medication Discontinuation
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**
呼吸不全	1	(1.3)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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

すべての投与中止に至った副作用を[表 2.7.4-41]に示す。

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23.4%（18/77例）、ボリコナゾール群7.9%（3/38例）であった。2例以上にみられた投与中止に至った副作用は、ポサコナゾール群では発熱6.5%（5/77例）、肝機能異常、肺炎及び食欲減退 各2.6%（2/77例）であった。ボリコナゾール群における投与中止に至った副作用は、いずれも1例での発現であった。

表 2.7.4-41　投与中止に至った副作用の発現例数（%）
（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
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）（ASaT）

Subjects With Drug-Related Adverse Events Resulting in Study Medication Discontinuation
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38	
with one or more drug-related adverse events resulting in study medication discontinuation	18	(23.4)	3	(7.9)
with no drug-related adverse events resulting in study medication discontinuation	59	(76.6)	35	(92.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	**5**	**(6.5)**	**1**	**(2.6)**
歩行障害	0	(0.0)	1	(2.6)
発熱	5	(6.5)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**2**	**(2.6)**	**0**	**(0.0)**
肝機能異常	2	(2.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**
蜂巣炎	1	(1.3)	0	(0.0)
肺炎	2	(2.6)	0	(0.0)
臨床検査	**3**	**(3.9)**	**2**	**(5.3)**
心電図ＱＴ延長	1	(1.3)	1	(2.6)
心電図ＳＴ部分上昇	1	(1.3)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.3)	1	(2.6)
代謝および栄養障害	**3**	**(3.9)**	**0**	**(0.0)**
食欲減退	2	(2.6)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(1.3)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
関節炎	1	(1.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(1.3)**	**0**	**(0.0)**
呼吸不全	1	(1.3)	0	(0.0)

Every subject is counted a single time for each applicable row and column.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the columns meets the incidence criterion in the report title, after rounding.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

治験薬の用法・用量（BID：1日2回、QD：1日1回）
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

なお、ムーコル症被験者の延長投与期では、投与中止に至った有害事象が1例（低酸素症）認め

られた[2.7.6.3.5.5.2.4 項]。本事象は重篤な有害事象として報告されており、転帰は死亡であった。治験担当医師により本事象と治験薬との因果関係はなしと判定された。

Confidential

2.7.4.2.2.5　　曝露量と安全性の関係に関する解析

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[2.7.4.4.3.3 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]。年齢又は体重での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]、例数も限られているものの、ポサコナゾールの曝露量を増加させる内因性要因を持つ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、[2.7.4.5.1.6 項]に示す。

C Confidential

2.7.4.2.2.6　　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、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の定義は LLT で定義した後[表 2.7.4-6]、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は注射剤の安全性を確認するために評価した。また、静注用溶液には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）が含有されているため、腎機能障害に関連する有害事象を特に注目した有害事象として評価した。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。

2.7.4.2.2.6.1　　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象

2.7.4.2.2.6.1.1　　経口懸濁液を投与した海外患者対象試験併合（計4試験）

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-42]に示す。

よくみられた肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象（発現割合1%以上）は、黄疸3.7%（38/1,033例）、高ビリルビン血症3.3%（34/1,033例）、肝不全1.2%（12/1,033例）及びトランスアミナーゼ上昇1.1%（11/1,033例）で[付録 2.7.4-40]、副作用（発現割合0.5%以上）は、高ビリルビン血症0.8%（8/1,033例）及び黄疸0.7%（7/1,033例）であった[付録 2.7.4-41]。

表 2.7.4-42　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）
Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Hepatobiliary Disorders - Elevated Liver Enzymes, Hepatotoxicity, Hepatic Failure, and Hepatitis

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	99	(9.6)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	21	(2.0)
Serious Adverse Events	39	(3.8)
Treatment-Related Serious Adverse Events	10	(1.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	43	(4.2)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	11	(1.1)
Adverse Events Leading to Death	13	(1.3)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	3	(0.3)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	11	(1.1)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	8	(0.8)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

2.7.4.2.2.6.1.2　　新錠剤及び静注用溶液を投与した海外患者対象試験併合（計2試験）

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の肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-43]に示す。

よくみられた肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象（発現割合1%以上）は、高ビリルビン血症2.8%（14/509例）及び ALT 増加1.8%（9/509例）で[付録 2.7.4-42]、副作用（発現割合0.5%以上）は、ALT 増加1.4%（7/509例）、高ビリルビン血症1.0%（5/509例）及び肝酵素上昇0.6%（3/509例）であった[付録 2.7.4-43]。

表 2.7.4-43　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）

（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Hepatobiliary Disorders - Elevated Liver Enzymes, Hepatotoxicity, Hepatic Failure, and Hepatitis

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	37	(7.3)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	18	(3.5)
Serious Adverse Events	9	(1.8)
Treatment-Related Serious Adverse Events	4	(0.8)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	17	(3.3)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	7	(1.4)
Adverse Events Leading to Death	1	(0.2)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	7	(1.4)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	4	(0.8)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

Confidential

2.7.4.2.2.6.1.3　　新錠剤及び静注用溶液を投与した国内患者対象試験（P101試験）

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の肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-44]に示す。

ポサコナゾール群でみられた肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、AST 増加［ポサコナゾール群 : 13.0%（10/77例）、ボリコナゾール群 : 10.5%（4/38例）、以下同順］、ALT 増加［11.7%（9/77例）、5.3%（2/38例）］及び肝機能異常［6.5%（5/77例）、5.3%（2/38例）］で[付録 2.7.4-44]、副作用（発現割合0%超）は、AST 増加［9.1%（7/77例）、7.9%（3/38例）］、ALT 増加［9.1%（7/77例）、5.3%（2/38例）］及び肝機能異常［3.9%（3/77例）、5.3%（2/38例）］であった[付録 2.7.4-45]。

表 2.7.4-44　肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Hepatobiliary Disorders - Elevated Liver Enzymes, Hepatotoxicity, Hepatic Failure, and Hepatitis
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	15	(19.5)	6	(15.8)	21	(18.3)
with no adverse event	62	(80.5)	32	(84.2)	94	(81.7)
with drug-related† adverse events	10	(13.0)	5	(13.2)	15	(13.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	2	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.7)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.9)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2.7.4.2.2.6.2　　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

2.7.4.2.2.6.2.1　　経口懸濁液を投与した海外患者対象試験併合（計4試験）

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での血液（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の要約を[表 2.7.4-45]に示す。

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）は、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）で[付録 2.7.4-46]、副作用（発現割合0%超）は、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）であった[付録 2.7.4-47]。

表 2.7.4-45　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の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）

Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Blood and Lymphatic Disorders - Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	41	(4.0)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	1	(0.1)
Serious Adverse Events	22	(2.1)
Treatment-Related Serious Adverse Events	1	(0.1)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	22	(2.1)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	1	(0.1)
Adverse Events Leading to Death	3	(0.3)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	3	(0.3)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	1	(0.1)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

2.7.4.2.2.6.2.2　　新錠剤及び静注用溶液を投与した海外患者対象試験併合（計2試験）

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の要約を[表 2.7.4-46]に示す。

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0%超）は、凝血異常0.4%（2/509例）、出血性素因、微小血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）で[付録 2.7.4-48]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-46　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の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Blood and Lymphatic Disorders - Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	5	(1.0)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	2	(0.4)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	3	(0.6)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	1	(0.2)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

2.7.4.2.2.6.2.3　　新錠剤及び静注用溶液を投与した国内患者対象試験（P101試験）

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の要約を[表 2.7.4-47]に示す。

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。

表 2.7.4-47　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の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Blood and Lymphatic Disorders - Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Hemolytic Uremic Syndrome
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with no adverse event	77	(100.0)	38	(100.0)	115	(100.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

2.7.4.2.2.6.3　　心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）に関連する有害事象

2.7.4.2.2.6.3.1　　経口懸濁液を投与した海外患者対象試験併合（計4試験）

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-48]に示す。

よくみられた心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）に関連する有害事象（発現割合1%以上）は、心房細動2.5%（26/1,033例）で[付録 2.7.4-49]、副作用（発現割合0%超）は、心房細動0.4%（4/1,033例）、トルサード ド ポアント及び心室性頻脈 各0.1%（1/1,033例）であった[付録 2.7.4-50]。

表 2.7.4-48　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要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）
Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Cardiac Disorders - Torsade de Pointes and QTc Prolongation

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	36	(3.5)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	6	(0.6)
Serious Adverse Events	19	(1.8)
Treatment-Related Serious Adverse Events	5	(0.5)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	15	(1.5)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	3	(0.3)
Adverse Events Leading to Death	5	(0.5)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	3	(0.3)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	2	(0.2)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

2.7.4.2.2.6.3.2　　新錠剤及び静注用溶液を投与した海外患者対象試験併合（計2試験）

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の心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-49]に示す。

心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、心房細動0.6%（3/509例）、心電図 QT 延長0.4%（2/509例）及び心電図 QT 間隔異常0.2%（1/509例）で[付録 2.7.4-51]、副作用（発現割合0%超）は、心電図 QT 延長0.4%（2/509例）及び心電図 QT 間隔異常0.2%（1/509例）であった[付録 2.7.4-52]。

表 2.7.4-49　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要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Cardiac Disorders - Torsade de Pointes and QTc Prolongation

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	6	(1.2)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	3	(0.6)
Serious Adverse Events	0	(0.0)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	1	(0.2)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	1	(0.2)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	1	(0.2)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	1	(0.2)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

2.7.4.2.2.6.3.3　　新錠剤及び静注用溶液を投与した国内患者対象試験（P101試験）

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の心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-50]に示す。

ポサコナゾール群でみられた心臓（トルサード ド ポアント、QT 延長）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、心電図 QT 延長［ポサコナゾール群：9.1%（7/77例）、ボリコナゾール群：5.3%（2/38例）、以下同順］で[付録 2.7.4-53]、副作用（発現割合0%超）は、心電図 QT 延長［7.8%（6/77例）、5.3%（2/38例）］であった[付録 2.7.4-54]。

表 2.7.4-50　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要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Cardiac Disorders - Torsade de Pointes and QTc Prolongation
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	7	(9.1)	2	(5.3)	9	(7.8)
with no adverse event	70	(90.9)	36	(94.7)	106	(92.2)
with drug-related† adverse events	6	(7.8)	2	(5.3)	8	(7.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(1.3)	1	(2.6)	2	(1.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(1.3)	1	(2.6)	2	(1.7)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2.7.4.2.2.6.4　　内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象

2.7.4.2.2.6.4.1　　経口懸濁液を投与した海外患者対象試験併合（計4試験）

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-51]に示す。

内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、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 各0.1%（1/1,033例）で[付録 2.7.4-55]、副作用（発現割合0%超）は、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 各0.1%（1/1,033例）であった[付録 2.7.4-56]。

表 2.7.4-51　内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）
Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Endocrine Disorders - Adrenal Insufficiency

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	10	(1.0)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	1	(0.1)
Serious Adverse Events	3	(0.3)
Treatment-Related Serious Adverse Events	1	(0.1)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	2	(0.2)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	1	(0.1)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

2.7.4.2.2.6.4.2　　新錠剤及び静注用溶液を投与した海外患者対象試験併合（計2試験）

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の内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-52]に示す。

内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、副腎機能不全0.2%（1/509例）で[付録 2.7.4-57]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-52　内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Endocrine Disorders - Adrenal Insufficiency

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	1	(0.2)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	0	(0.0)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

2.7.4.2.2.6.4.3　　新錠剤及び静注用溶液を投与した国内患者対象試験（P101試験）

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の内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-53]に示す。

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。

表 2.7.4-53　内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Endocrine Disorders - Adrenal Insufficiency
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with no adverse event	77	(100.0)	38	(100.0)	115	(100.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

2.7.4.2.2.6.5　　代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象

2.7.4.2.2.6.5.1　　経口懸濁液を投与した海外患者対象試験併合（計4試験）

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-54]に示す。

代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象及び副作用（発現割合0%超）は、低カリウム血症22%（227/1,033例）[付録 2.7.4-58]及び1.1%（11/1,033例）であった[付録 2.7.4-59]。

表 2.7.4-54　代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）
Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Metabolism and Nutritional Disorders - Hypokalemia

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	227	(22.0)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	11	(1.1)
Serious Adverse Events	10	(1.0)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	30	(2.9)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	2	(0.2)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

2.7.4.2.2.6.5.2　　新錠剤及び静注用溶液を投与した海外患者対象試験併合（計2試験）

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の代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-55]に示す。

代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象及び副作用（発現割合0%超）は、低カリウム血症24.4%（124/509例）[付録 2.7.4-60]及び4.1%（21/509例）であった[付録 2.7.4-61]。

表 2.7.4-55　代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Metabolism and Nutritional Disorders - Hypokalemia

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	124	(24.4)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	21	(4.1)
Serious Adverse Events	0	(0.0)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	20	(3.9)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	4	(0.8)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

2.7.4.2.2.6.5.3　　新錠剤及び静注用溶液を投与した国内患者対象試験（P101試験）

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の代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-56]に示す。

ポサコナゾール群でみられた代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、低カリウム血症［ポサコナゾール群：20.8%（16/77例）、ボリコナゾール群：2.6%（1/38例）、以下同順］で[付録 2.7.4-62]、副作用（発現割合0%超）は、低カリウム血症［13.0%（10/77例）、0.0%（0/38例）］であった[付録 2.7.4-63]。

表 2.7.4-56　代謝（低カリウム血症）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Metabolism and Nutritional Disorders - Hypokalemia
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	16	(20.8)	1	(2.6)	17	(14.8)
with no adverse event	61	(79.2)	37	(97.4)	98	(85.2)
with drug-related† adverse events	10	(13.0)	0	(0.0)	10	(8.7)
with toxicity grade 3-5 adverse events	5	(6.5)	0	(0.0)	5	(4.3)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.9)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	2	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.9)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

2.7.4.2.2.6.6　　血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象

2.7.4.2.2.6.6.1　　経口懸濁液を投与した海外患者対象試験併合（計4試験）

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-57]に示す。

血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、再生不良性貧血0.1%（1/1,033例）で[付録 2.7.4-64]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-57　血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）
Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Blood and Lymphatic Disorders - Agranulocytosis and Aplastic Anemia

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	1	(0.1)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	1	(0.1)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	1	(0.1)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

2.7.4.2.2.6.6.2　　新錠剤及び静注用溶液を投与した海外患者対象試験併合（計2試験）

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の血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-58]に示す。

血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、無顆粒球症0.2%（1/509例）で[付録 2.7.4-65]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-58　血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Blood and Lymphatic Disorders - Agranulocytosis and Aplastic Anemia

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	1	(0.2)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	1	(0.2)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	1	(0.2)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

2.7.4.2.2.6.6.3　　新錠剤及び静注用溶液を投与した国内患者対象試験（P101試験）

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の血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-59]に示す。

血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-59　血液（無顆粒球症、再生不良性貧血）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Blood and Lymphatic Disorders - Agranulocytosis and Aplastic Anemia
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with no adverse event	77	(100.0)	38	(100.0)	115	(100.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

2.7.4.2.2.6.7　　心臓（心不全、心筋梗塞）に関連する有害事象

2.7.4.2.2.6.7.1　　経口懸濁液を投与した海外患者対象試験併合（計4試験）

心臓（心不全）に関連する有害事象

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での心臓（心不全）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-60]に示す。

よくみられた心臓（心不全）に関連する有害事象（発現割合1%以上）は、水分過負荷3.7%（38/1,033例）、肺水腫3.0%（31/1,033例）及びうっ血性心不全1.2%（12/1,033例）で[付録 2.7.4-66]、副作用（発現割合0%超）は、心拡大0.1%（1/1,033例）であった[付録 2.7.4-67]。

表 2.7.4-60　心臓（心不全）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）
Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Cardiac Disorders - Heart Failure

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	92	(8.9)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	1	(0.1)
Serious Adverse Events	44	(4.3)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	34	(3.3)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	18	(1.7)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	7	(0.7)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-61]に示す。

心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、狭心症0.7%（7/1,033例）、心筋梗塞0.4%（4/1,033例）、心筋虚血0.2%（2/1,033例）、急性心筋梗塞及び冠動脈閉塞 各0.1%（1/1,033例）で[付録 2.7.4-68]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-61　心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）

Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Cardiac Disorders - Myocardial Infarction

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	15	(1.5)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	11	(1.1)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	8	(0.8)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	2	(0.2)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	1	(0.1)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

2.7.4.2.2.6.7.2　　新錠剤及び静注用溶液を投与した海外患者対象試験併合（計2試験）

心臓（心不全）に関連する有害事象

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の心臓（心不全）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-62]に示す。

よくみられた心臓（心不全）に関連する有害事象（発現割合1%以上）は、水分過負荷1.8%（9/509例）及び肺水腫1.4%（7/509例）で[付録 2.7.4-69]、副作用（発現割合0%超）は、水分過負荷0.4%（2/509例）であった[付録 2.7.4-70]。

表 2.7.4-62　心臓（心不全）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Cardiac Disorders - Heart Failure

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	21	(4.1)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	2	(0.4)
Serious Adverse Events	3	(0.6)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	5	(1.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	2	(0.4)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象

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の心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-63]に示す。

心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、狭心症0.2%（1/509例）で[付録 2.7.4-71]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-63　心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Cardiac Disorders - Myocardial Infarction

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	1	(0.2)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	0	(0.0)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

2.7.4.2.2.6.7.3　　新錠剤及び静注用溶液を投与した国内患者対象試験（P101試験）

心臓（心不全）に関連する有害事象

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の心臓（心不全）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-64]に示す。

心臓（心不全）に関連する有害事象は、ポサコナゾール群のみに認められた。

ポサコナゾール群でみられた心臓（心不全）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、心不全5.2%（4/77例）及びうっ血性心不全2.6%（2/77例）で[付録 2.7.4-72]、副作用（発現割合0%超）は、心不全1.3%（1/77例）であった[付録 2.7.4-73]。

表 2.7.4-64　心臓（心不全）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Cardiac Disorders - Heart Failure
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	6	(7.8)	0	(0.0)	6	(5.2)
with no adverse event	71	(92.2)	38	(100.0)	109	(94.8)
with drug-related† adverse events	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.9)
with toxicity grade 3-5 adverse events	3	(3.9)	0	(0.0)	3	(2.6)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	1	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.9)
with serious adverse events	2	(2.6)	0	(0.0)	2	(1.7)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象

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の心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-65]に示す。

心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-65　心臓（心筋梗塞）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Cardiac Disorders - Myocardial Infarction
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with no adverse event	77	(100.0)	38	(100.0)	115	(100.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2.7.4.2.2.6.8　　中枢神経（痙攣、脳虚血、脳出血）に関連する有害事象

2.7.4.2.2.6.8.1　　経口懸濁液を投与した海外患者対象試験併合（計4試験）

中枢神経（痙攣）に関連する有害事象

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での中枢神経（痙攣）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-66]に示す。

中枢神経（痙攣）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、痙攣発作0.3%（3/1,033例）及び強直性痙攣0.1%（1/1,033例）で[付録 2.7.4-74]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-66　中枢神経（痙攣）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）
Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Central Nervous System Disorders - Convulsion

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	4	(0.4)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	4	(0.4)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	4	(0.4)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	1	(0.1)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-67]に示す。

中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、脳梗塞及び脳血管発作 各0.5%（5/1,033例）、虚血性脳卒中0.2%（2/1,033例）、塞栓性脳卒中及び一過性脳虚血発作 各0.1%（1/1,033例）で[付録 2.7.4-75]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-67　中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）
Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Central Nervous System Disorders - Cerebral Ischemia

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	12	(1.2)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	9	(0.9)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	10	(1.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	4	(0.4)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	1	(0.1)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

中枢神経（脳出血）に関連する有害事象

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での中枢神経（脳出血）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-68]に示す。

中枢神経（脳出血）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、脳出血0.7%（7/1,033例）、頭蓋内出血0.4%（4/1,033例）、くも膜下出血0.3%（3/1,033例）、小脳出血0.2%（2/1,033例）、出血性脳梗塞、出血性卒中及び脳室内出血 各0.1%（1/1,033例）で[付録 2.7.4-76]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-68　中枢神経（脳出血）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）

Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Central Nervous System Disorders - Cerebral Haemorrhage

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	17	(1.6)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	19	(1.8)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	16	(1.5)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	17	(1.6)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	8	(0.8)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

2.7.4.2.2.6.8.2　　新錠剤及び静注用溶液を投与した海外患者対象試験併合（計2試験）

中枢神経（痙攣）に関連する有害事象

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の中枢神経（痙攣）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-69]に示す。

中枢神経（痙攣）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、てんかん0.2%（1/509例）で[付録 2.7.4-77]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-69　中枢神経（痙攣）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Central Nervous System Disorders - Convulsion

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	1	(0.2)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	0	(0.0)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象

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、中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-70]に示す。

中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-70　中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Central Nervous System Disorders - Cerebral Ischemia

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	0	(0.0)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

中枢神経（脳出血）に関連する有害事象

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の中枢神経（脳出血）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-71]に示す。

中枢神経（脳出血）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、くも膜下出血0.4%（2/509例）及び硬膜下出血0.2%（1/509例）で[付録 2.7.4-78]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-71　中枢神経（脳出血）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Central Nervous System Disorders - Cerebral Haemorrhage

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	3	(0.6)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	3	(0.6)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	3	(0.6)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	2	(0.4)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	1	(0.2)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

2.7.4.2.2.6.8.3　　新錠剤及び静注用溶液を投与した国内患者対象試験（P101試験）

中枢神経（痙攣）に関連する有害事象

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の中枢神経（痙攣）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-72]に示す。

中枢神経（痙攣）に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-72　中枢神経（痙攣）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Central Nervous System Disorders - Convulsion
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with no adverse event	77	(100.0)	38	(100.0)	115	(100.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象

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の中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-73]に示す。

中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-73　中枢神経（脳虚血）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Central Nervous System Disorders - Cerebral Ischemia
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with no adverse event	77	(100.0)	38	(100.0)	115	(100.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

C Confidential

中枢神経（脳出血）に関連する有害事象

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の中枢神経（脳出血）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-74]に示す。

中枢神経（脳出血）に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-74　中枢神経（脳出血）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Central Nervous System Disorders - Cerebral Haemorrhage
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with no adverse event	77	(100.0)	38	(100.0)	115	(100.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

C Confidential

2.7.4.2.2.6.9　　呼吸器（肺出血）に関連する有害事象

2.7.4.2.2.6.9.1　　経口懸濁液を投与した海外患者対象試験併合（計4試験）

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での呼吸器（肺出血）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-75]に示す。

呼吸器（肺出血）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、肺出血1.4%（14/1,033例）及び肺胞出血0.6%（6/1,033例）で[付録 2.7.4-79]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-75　呼吸器（肺出血）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）
Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Respiratory Disorders - Pulmonary Haemorrhage

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	20	(1.9)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	20	(1.9)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	15	(1.5)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	9	(0.9)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	2	(0.2)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

2.7.4.2.2.6.9.2　　新錠剤及び静注用溶液を投与した海外患者対象試験併合（計2試験）

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、呼吸器（肺出血）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-76]に示す。

呼吸器（肺出血）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、肺出血0.6%（3/509例）で[付録 2.7.4-80]、副作用は認められなかった。

表 2.7.4-76　呼吸器（肺出血）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Respiratory Disorders - Pulmonary Haemorrhage

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	3	(0.6)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	3	(0.6)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	3	(0.6)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	1	(0.2)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	2	(0.4)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

2.7.4.2.2.6.9.3　　新錠剤及び静注用溶液を投与した国内患者対象試験（P101試験）

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の呼吸器（肺出血）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-77]に示す。

呼吸器（肺出血）に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-77　呼吸器（肺出血）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Respiratory Disorders - Pulmonary Haemorrhage
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with no adverse event	77	(100.0)	38	(100.0)	115	(100.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

2.7.4.2.2.6.10　　血管（高血圧、静脈血栓症、動脈血栓症）に関連する有害事象

2.7.4.2.2.6.10.1　　経口懸濁液を投与した海外患者対象試験併合（計4試験）

血管（高血圧）に関連する有害事象

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での血管（高血圧）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-78]に示す。

よくみられた血管（高血圧）に関連する有害事象（発現割合1%以上）は、高血圧13.3%（137/1,033例）及び血圧上昇1.3%（13/1,033例）で[付録 2.7.4-81]、副作用（発現割合0%超）は、高血圧0.5%（5/1,033例）であった[付録 2.7.4-82]。

表 2.7.4-78　血管（高血圧）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）
Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Vascular Disorders - Hypertension

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	148	(14.3)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	5	(0.5)
Serious Adverse Events	8	(0.8)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	12	(1.2)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

血管（静脈血栓症）に関連する有害事象

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での血管（静脈血栓症）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-79]に示す。

よくみられた血管（静脈血栓症）に関連する有害事象（発現割合0.5%以上）は、肺塞栓症0.7%（7/1,033例）及び深部静脈血栓症0.7%（7/1,033例）で[付録 2.7.4-83]、副作用（発現割合0%超）は、肺塞栓症及び深部静脈血栓症 各0.1%（1/1,033例）であった[付録 2.7.4-84]。

表 2.7.4-79　血管（静脈血栓症）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）
Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Vascular Disorders - Venous Thrombosis

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	25	(2.4)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	1	(0.1)
Serious Adverse Events	12	(1.2)
Treatment-Related Serious Adverse Events	1	(0.1)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	6	(0.6)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	2	(0.2)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

血管（動脈血栓症）に関連する有害事象

非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団での血管（動脈血栓症）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-80]に示す。

血管（動脈血栓症）に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-80　血管（動脈血栓症）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール経口懸濁液を投与した海外試験併合
（C/I98-316、P01899、P01893 及び P00041 試験）（All Randomized Subjects）
Pooled Posaconazole Oral Suspension Safety Analysis
(CI98-316, P01899, P01893, P00041)
All Randomized Subjects
Adverse Event Summary for
Vascular Disorders - Arterial Thrombosis

	Posaconazole n = 1033	
Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	0	(0.0)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.

2.7.4.2.2.6.10.2　　新錠剤及び静注用溶液を投与した海外患者対象試験併合（計2試験）

血管（高血圧）に関連する有害事象

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の血管（高血圧）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-81]に示す。

よくみられた血管（高血圧）に関連する有害事象（発現割合1%以上）は、高血圧9.4%（48/509例）で、[付録 2.7.4-85]、副作用（発現割合0%超）は、高血圧0.8%（4/509例）であった[付録 2.7.4-86]。

表 2.7.4-81　　血管（高血圧）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Vascular Disorders - Hypertension

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	50	(9.8)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	4	(0.8)
Serious Adverse Events	0	(0.0)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	5	(1.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	3	(0.6)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	1	(0.2)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	1	(0.2)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

血管（静脈血栓症）に関連する有害事象

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の血管（静脈血栓症）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-82]に示す。

よくみられた血管（静脈血栓症）に関連する有害事象（発現割合0.5%以上）は、静脈血栓症0.8%（4/509例）及び血栓性静脈炎0.6%（3/509例）で[付録 2.7.4-87]、副作用（発現割合0%超）は、血栓性静脈炎0.2%（1/509例）であった[付録 2.7.4-88]。

表 2.7.4-82　血管（静脈血栓症）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Vascular Disorders - Venous Thrombosis

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	14	(2.8)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	1	(0.2)
Serious Adverse Events	2	(0.4)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	2	(0.4)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	2	(0.4)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	1	(0.2)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

血管（動脈血栓症）に関連する有害事象

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の血管（動脈血栓症）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-83]に示す。

血管（動脈血栓症）に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-83　血管（動脈血栓症）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した海外試験併合（P05615 及び P05520 試験）
（All Treated Subjects）
Pooled Posaconazole Tablet and IV Safety Analysis
(P05615, P05520)
All Treated Subjects
Adverse Event Summary for
Vascular Disorders - Arterial Thrombosis

	Posaconazole n = 509	
Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events†	0	(0.0)
Serious Adverse Events	0	(0.0)
Treatment-Related Serious Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Severe/Life-Threatening Treatment-Related, Treatment-Emergent Adverse Events	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Death	0	(0.0)
Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation‡	0	(0.0)
Treatment-Related, Adverse Events Leading to Study Drug Discontinuation	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study Medication Withdrawn.
P05615: All Cohorts (Posaconazole tablet 200 mg Cohort and 300 mg Cohort) are included.
P05520: All Cohorts (Cohort 0, 1, 2, and 3) are included.

2.7.4.2.2.6.10.3　　新錠剤及び静注用溶液を投与した国内患者対象試験（P101試験）

血管（高血圧）に関連する有害事象

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の血管（高血圧）に関連する有害事象の要約を[表 2.7.4-84]に示す。

ポサコナゾール群でみられた血管（高血圧）に関連する有害事象（発現割合0%超）は、高血圧［ポサコナゾール群：14.3%（11/77例）、ボリコナゾール群：2.6%（1/38例）、以下同順］及び血圧上昇［1.3%（1/77例）、0.0%（0/38例）］で[付録 2.7.4-89]、副作用（発現割合0%超）は、高血圧［13.0%（10/77例）、2.6%（1/38例）］であった[付録 2.7.4-90]。

表 2.7.4-84　　血管（高血圧）に関連する有害事象の要約
ポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液を投与した国内試験（P101 試験）
（コホート 1 及び 2 併合）（ASaT）
Adverse Event Summary
for Vascular Disorders - Hypertension
Cohort 1 and 2 (ASaT)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	77		38		115	
with one or more adverse events	12	(15.6)	1	(2.6)	13	(11.3)
with no adverse event	65	(84.4)	37	(97.4)	102	(88.7)
with drug-related† adverse events	10	(13.0)	1	(2.6)	11	(9.6)
with toxicity grade 3-5 adverse events	4	(5.2)	0	(0.0)	4	(3.5)
with toxicity grade 3-5 drug-related adverse events	4	(5.2)	0	(0.0)	4	(3.5)
with serious adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

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

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]