7)　割付番号[redacted]　ポサコナゾール新錠剤300 mg を食事条件を規定せず1日1回経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝毒性

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：AML、乾癬、アフタ性口内炎、発熱・発熱性症候群、腎仙痛

併用薬：アミカシン、セフタジジム、シタラビン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与1日目にポサコナゾール新錠剤300 mg の1日2回経口投与を受け、治験薬投与2日目にポサコナゾール新錠剤300 mg の1日1回経口投与を開始した。治験薬投与2日目、中等度の形成不全が発現し、治療として血小板製剤を投与した。治験薬投与3日目、軽度の粘膜の炎症が発現した。治験薬投与6日目、軽度の粘膜の炎症は回復した。治験薬投与7日目、呼吸不全が発現し、被験者は集中治療室に搬送され、同日に低血圧が発現した。呼吸不全の治療としてノルエピネフリン、パラセタモール、テイコプラニン及びピペラシリン／タゾバクタムを投与し、低血圧の治療としてドパミン及び水酸化ナトリウムを投与した。治験薬投与9日目、呼吸不全の治療としてレボフロキサシンの投与を開始し、合併症の発熱性症候群に対する経験的治療として anidulafungin の投与を開始し、また発熱性好中球減少症に対してペグフィルグラスチムの予防投与を開始した。また、化学療法後の骨髄無形成の治療として、血小板製剤（1単位）を投与した。呼吸器感染が疑われたが、微生物は検出されなかった。被験者は引き続き集中治療室に入院していた。また同日、中等度の肝毒性が発現し、臨床検査結果は以下の表のとおりであった。治験薬投与10日目、試験開始前（日付不明）から持続していた発熱・発熱性症候群は回復した。最高体温は治験薬投与10日目の39.2°C であった。同日、肝毒性の有害事象のため治験薬の投与を中止した。同日の治験薬投与10日目に実施した臨床検査結果は、AST 1587 U/L、ALT 1942 U/L、総ビリルビン4.44 mg/dL であった。肝機能検査値は Hy's law（ALT 又は AST が ULN の3倍以上かつ ALP が ULN の2倍以下、総ビリルビンが ULN の2倍以上、胆管閉塞のエビデンスがない）に該当した。3単位の血小板製剤を追加投与した。治験薬投与終了後2日目、呼吸不全は回復し、被験者は退院した。同日実施した臨床検査結果は、AST 318 U/L、ALT 803 U/L、総ビリルビン3.67 mg/dL であった。治験薬投与終了後2日目、パラセタモールの投与を終了した。治験薬投与終了後5日目、テイコプラニン及びレボフロキサシンの投与を終了した。同日、中等度の低蛋白血症が発現した。治験薬投与終了後6日目、ピペラシリン／タゾバクタムの投与を終了した。治験薬投与終了後7日目、中等度の形成不全は回復した。治験薬投与終了後9日目、中等度の高血圧が発現した。治験薬投与終了後10日目、中等度の高血圧は回復した。治験薬投与終了後11日目、中等度の低血圧が発現したが、同日中に回復した。同日、ドパミン及び水酸化ナトリウムの投与を終了した。治験薬投与終了後13日目、P05615試験の開始以前から被験者が受けていた好中球減少及び汎血球減少の治

C Confidential

療、並びに anidulafungin の投与を終了した。治験薬投与終了後16日目、中等度の低蛋白血症は回復した。治験薬投与終了後23日目、肝毒性は回復した。

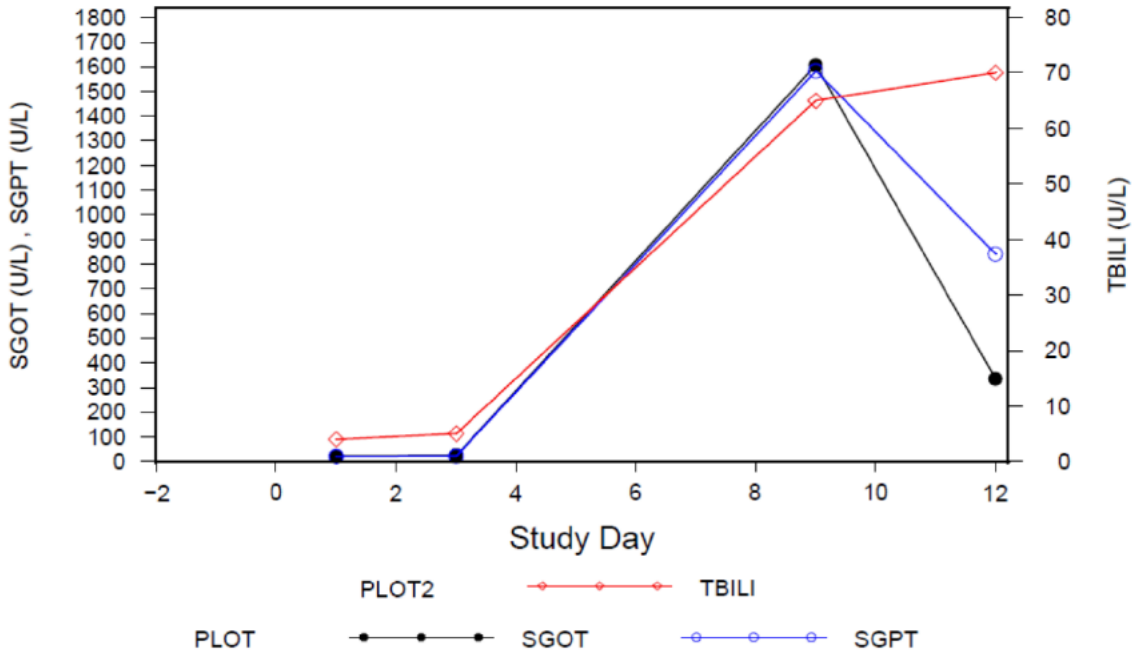
治験担当医師は、肝毒性及び呼吸不全は重篤な有害事象で、肝毒性と治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。また、呼吸不全の程度は生命を脅かすものであり、治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与開始3日前	18	22	91	10
治験薬投与開始3日前	18	23	63	6
治験薬投与1日目	22	21	57	4
治験薬投与3日目	26	22	56	5
治験薬投与9日目	-	-	-	62 (High)
治験薬投与9日目	1607 (High)	1583 (High)	59	65 (High)
治験薬投与終了後2日目	336 (High)	841 (High)	66	70 (High)
治験薬投与終了後8日目	62 (High)	190 (High)	-	-
治験薬投与終了後13日目	83 (High)	96 (High)	278 (High)	-
治験薬投与終了後23日目	47 (High)	36	200 (High)	21 (High)

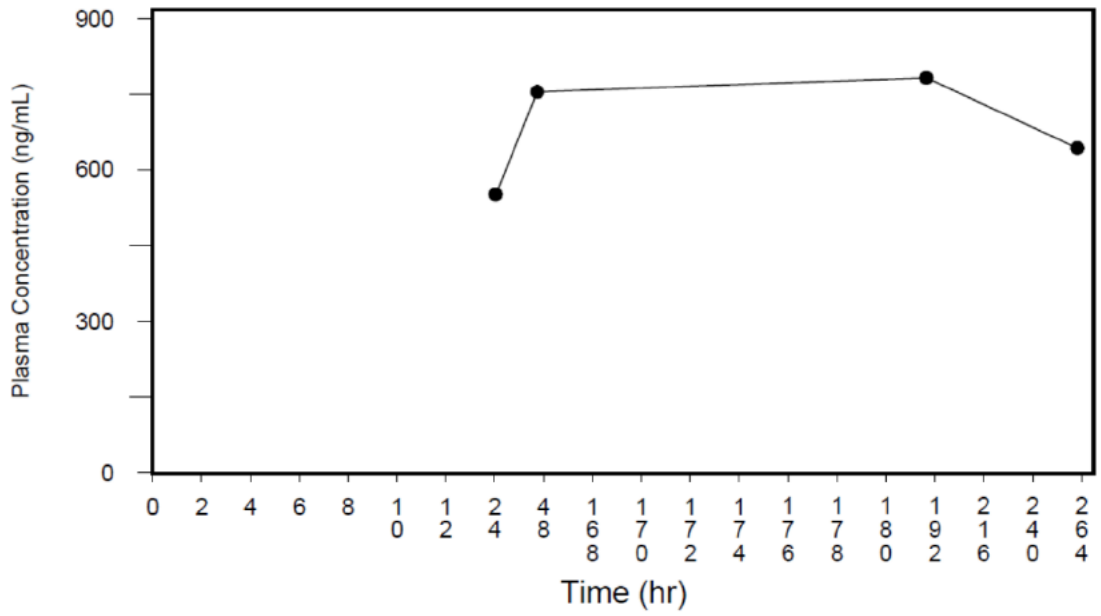
Day	Image Type	Location Observed	Findings/Results	Comments
治験薬投与1日目	X-ray	Chest and abdomen	Normal	-
治験薬投与終了後1日目	CT w/o contrast	Abdomen	Abnormal, clinically significant	Pleural effusion

C Confidential

P05615 試験　　割付番号[redacted]
肝機能検査値の推移



P05615 試験　　割付番号[redacted]
各測定時点の血漿中ポサコナゾール濃度
300 mg 1 日 1 回経口投与



C Confidential

2.7.6.2.23　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海外後期第Ⅰ相／第Ⅲ相、非盲検、多施設共同試験（P05520試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.2.3: P05520]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.23.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

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ポサコナゾール経口懸濁液を投与した際の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する後期第Ⅰ相／第Ⅲ相試験

実施医療機関

海外多施設共同（米国を含む計12ヵ国の34施設）

治験期間

2010年3月3日～2012年11月20日

開発の相

後期第Ⅰ相／第Ⅲ相

投与期間

ポサコナゾール静注用溶液からポサコナゾール経口懸濁液に切り替える投与レジメンで以下の期間治験薬を投与した。

- コホート0：約7日間
  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た。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1日2回（BID）合計11回経口投与した。
- コホート1：約28日間
  ポサコナゾール静注用溶液200 mg を14日間中心静脈内投与した［1日目は BID、2日目以降は1日1回（QD）］。その後、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID を14日間経口投与した。
- コホート2：約28日間
  ポサコナゾール静注用溶液300 mg を14日間中心静脈内投与した（1日目は BID、2日目以降は QD）。その後、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID を14日間経口投与した。
- コホート3：約28日間
  ポサコナゾール静注用溶液300 mg を5日間以上静脈内投与した（1日目は BID、2日目以

Confidential

降は QD)。その後、ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を1日3回（TID）又はポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID にて最長23日間経口投与した。

目的

【主要目的】

- コホート0：
  侵襲性真菌症のハイリスク患者にポサコナゾール静注用溶液を単回中心静脈投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
- コホート1、2及び3：
  侵襲性真菌症のハイリスク患者におけるポサコナゾール静注用溶液の薬物動態を評価する。

【副次目的】

- コホート0：
  ポサコナゾール静注用溶液単回投与後の曝露量を評価する。
  また、ポサコナゾール静注用溶液単回投与からポサコナゾール経口懸濁液に切り替え、定常状態のポサコナゾールの曝露量を評価する。
- コホート1及び2：
  コホート3（より広範な被験者集団）で使用するポサコナゾール静注用溶液の用量を選択する。
- コホート3：
  ポサコナゾール経口懸濁液を用いた主要な有効性及び安全性評価試験（P01899試験、C/I98-316試験及び P00041試験）で得られたポサコナゾールの曝露量と本試験で得られたポサコナゾールの曝露量を比較する。
- コホート1、2及び3：
  ポサコナゾール静注用溶液投与からポサコナゾール経口懸濁液に切り替え、定常状態のポサコナゾールの曝露量を評価する。
  侵襲性真菌症のハイリスク患者におけるポサコナゾール静注用溶液の安全性及び忍容性を評価する。
  ポサコナゾール経口懸濁液を経口投与した際の定常状態のポサコナゾールの曝露量とポサコナゾール静注用溶液を静脈内投与した際の定常状態のポサコナゾールの曝露量を比較する。

治験デザイン

P05520試験は、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（HSCT）後の移植片対宿主病（GVHD）の治療又は予防患者］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薬物動態、安全性及び忍容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る。

C Confidential

P05520試験は、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4つのコホート（コホート0～3）で構成された。コホート0～2では、急性骨髄性白血病（AML）又は骨髄異形成症候群（MDS）に対して化学療法を受けている好中球減少症患者を対象に、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薬物動態及び安全性を評価し、コホート3では、更にHSCT患者を加えた拡大コホートでポサコナゾールの薬物動態及び安全性を評価した。なお、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（200 mg及び300 mg）。コホート3の用量は、定常状態における曝露量の目標値（90%以上の被験者で定常状態の C_{avg} が500 ng/mL以上2,500 ng/mL以下となる用量）を達成することが可能な用量であることとした。さらに、頻回採血による薬物動態評価が可能な被験者では、被験者の大多数（約90%）が500 ng/mL以上2,500 ng/mL以下の範囲を維持している必要があるとした。コホート3では、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コホート2の用法・用量を用いることを決定した。

被験者は、治験の時期及び疾患分類に応じてコホート0～3のいずれかに組み入れられ、以下の割り付けられた投与レジメンで治験薬の投与を開始した。

- コホート0：
  約20例の被験者を、以下の2つの投与群に1:1の比で無作為割付けした。
  (1) ポサコナゾール静注用溶液200 mg単回投与群
  　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
  (2) プラセボ群
  　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
- 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経口投与に約15例の被験者を割り付けた。
- 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経口投与に約15例の被験者を割り付けた。
- コホート3：
  約200例の被験者（AML/MDS患者150例及びHSCT患者50例）を、基礎疾患を層別因子として、以下の2つの投与レジメンに1:1の比で無作為割付けした。
  (1) ポサコナゾール静注用溶液を最終設定用量で5日間以上静脈内投与+ポサコナゾール経口懸濁液200 mg TID経口投与
  (2) ポサコナゾール静注用溶液を最終設定用量で5日間以上静脈内投与+ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID経口投与

一部施設の約40例では、薬物動態評価期間を延長してポサコナゾール静注用溶液を10日

Confidential

間以上静脈内投与後、割り付けられた経口投与レジメン（ポサコナゾール経口懸濁液200 mg TID 又は400 mg BID）を開始した。

P05520試験の評価期間を以下に示す。また、治験の構成を[図 2.7.6.2.23-1]に、評価期間の略図を[図 2.7.6.2.23-2]に示す。

- 治療期
  - (1) 治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）
    - a) ポサコナゾール静注用溶液の静脈内投与開始から最終投与日まで（静脈内投与期）
    - b) 静脈内投与期終了後、ポサコナゾール経口懸濁液の経口投与開始から最終投与6日後まで（経口投与期）
  - (2) 治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）（治療失敗の評価）
- 追跡調査期（Follow-up Phase）
  - (1) 治験薬最終投与7日後（有効性及び安全性の評価）
  - (2) 治験薬投与65日後（生存の評価、コホート3のみ）

図 2.7.6.2.23-1　治験の構成（P05520 試験）

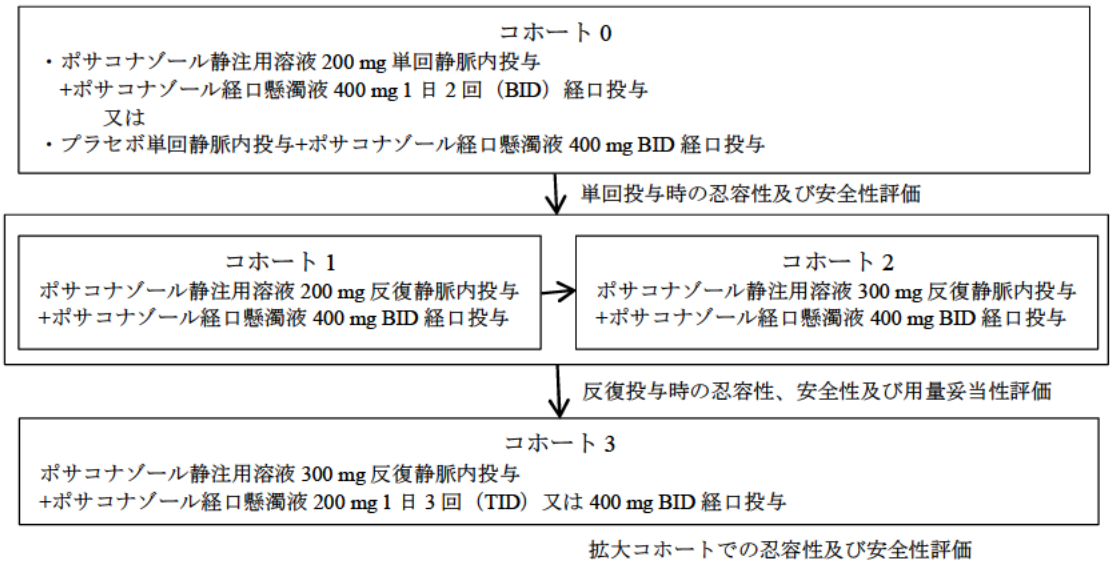
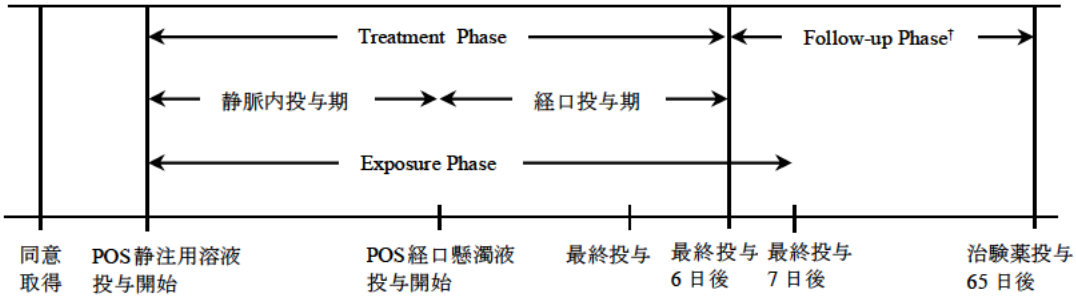


図 2.7.6.2.23-2　　評価期間の略図（P05520 試験）



POS：ポサコナゾール
† コホート0～2は治験薬最終投与7日後まで

用法・用量

1)　コホート0：
ポサコナゾール静注用溶液（市販予定製剤）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 を単回経口投与した。治験薬投与2日目以降は、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を BID にて合計11回経口投与した。

2)　コホート1：
ポサコナゾール静注用溶液（市販予定製剤）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した。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日間経口投与した。

3)　コホート2：
ポサコナゾール静注用溶液（市販予定製剤）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した。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日間経口投与した。

4)　コホート3：
ポサコナゾール静注用溶液（市販予定製剤）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した。治験薬投与6日目（又は11日目）以降は、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日間経口投与した。

ポサコナゾール静注用溶液は90分かけて中心静脈内投与した。コホート3のみ、経口投与が難しい場合は経口投与ができるようになるまで、ポサコナゾール静注用溶液の投与継続又は間欠投与を許容した。また、コホート3で中心静脈内投与ができない場合は、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。

ポサコナゾール経口懸濁液は、食後又は経口液体栄養補助剤摂取後約10分以内に投与した。食事（又は経口液体栄養補助剤）が摂れない被験者では、低 pH の炭酸飲料とともに投与した。

主な診断／選択基準

- 18歳以上で体重が34 kg を超える患者（性別及び人種／民族不問）
- 基礎疾患の標準治療の一環として中心静脈カテーテルが既に留置されている患者（ただし、コホート3では中心静脈カテーテルの留置が必須だが、使用できない場合は、末梢静脈からの投与も可とした。）
- 以下のいずれかの理由により、3～5日以内に7日間以上持続する可能性がある好中球減少症［好中球絶対数（ANC）<500/mm^3（0.5×10^9/L）］の発症が見込まれる患者又はベースライン時に好中球減少症と診断され、7日間以上持続する可能性がある患者
    a) 初発 AML に対する強力な標準的寛解導入化学療法、地固め療法、アントラサイクリン系又はその他の認められたレジメン（ほかの治験薬を除く）の投与
    b) 初回再発の AML に対する再寛解導入化学療法又は地固め療法の実施
    c) AML に移行した MDS、その他の二次性 AML 又は急性転化した慢性骨髄性白血病に対する骨髄抑制導入療法又は地固め療法の実施
- コホート3では、上記の診断基準に加え、HSCT を受け、生着前期（移植の前処置を受け、好中球が減少している）の患者若しくは移植片対宿主病（GVHD）の予防又は治療で免疫抑制療法［ステロイド、タクロリムス、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル及び抗胸腺細胞グロブリン（ATG）］を受けている生着後期の患者は組入れ可とした。

なお、ポサコナゾール静注用溶液には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）が添加されており、非臨床で腎毒性がみられていることから、CCr が<50 mL/min の患者は試験の対象から除外した。

評価基準

【有効性】

有効性の主要評価項目及び重要な副次評価項目は設定しなかった。

有効性のその他の副次評価項目として以下を評価した。

1) 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）［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5日間以上の真菌症に対する全身性抗真菌薬‡（治験薬を除く）の使用］
2) 治験薬投与65日後の生存率（コホート3のみ）

† European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group（EORTC-MSG）の診断基準（2008年版）に基づき、治験担当医師は侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例／疑い例／侵襲性真菌症なしに分類し、治療失敗例を判定した。
‡ アムホテリシン B 製剤又はキャンディン系抗真菌薬のうちの一つ。

【薬物動態】

1) 主要評価項目

C Confidential

ポサコナゾールの血漿中濃度推移を解析し、以下の薬物動態パラメータを評価した。

ポサコナゾール静注用溶液：

- C_{min}
- C_{max}
- T_{max}
- $AUC_{0-\tau}$
- C_{avg}
- CL

ポサコナゾール経口懸濁液：

C_{min}、C_{max}、T_{max}、$AUC_{0-\tau}$、C_{avg}及び CL/F

2)　副次評価項目

- ポサコナゾール静注用溶液投与からポサコナゾール経口懸濁液に切り替え、定常状態のポサコナゾールの曝露量を評価した。
- ポサコナゾール経口懸濁液を経口投与した際の定常状態のポサコナゾールの曝露量とポサコナゾール静注用溶液を静脈内投与した際の定常状態のポサコナゾールの曝露量を比較した。
- 定常状態の C_{avg} を用いて、ポサコナゾール経口懸濁液を用いた主要な有効性及び安全性評価試験（侵襲性真菌症の予防：P01899試験及び C/I98-316試験、侵襲性真菌症の治療：P00041試験）で得られたポサコナゾールの曝露量と本試験（P05520試験）で得られた曝露量を比較した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を評価した。また、Hy's law［ALT 又は AST が基準範囲上限（ULN）の3倍以上かつ ALP が ULN の2倍以下、総ビリルビンが ULN の2倍以上、胆管閉塞のエビデンスがない］に該当する被験者を特に注目してモニタリングした。有害事象は、同意取得から治験薬最終投与7日後までの各評価時点で得られた事象を収集し、治験薬最終投与後30日間追跡した。有害事象及び臨床検査値の程度（Grade）は CTCAE を用いて評価し、治験担当医師が程度［4段階：軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）］を判定した。有害事象名は、治験担当医師が症例報告書に記載した事象名を MedDRA v15.1の器官別大分類及び基本語で読み替えた。

<u>統計計画及び解析</u>

【有効性】

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（All Treated Subjects）とした。

治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Exposure Phase）の治療失敗率及び治験薬投与65日後

Confidential

の生存率について、ポサコナゾール静注用溶液の用量別［200 mg コホート（コホート0及び1）及び300 mg コホート（コホート2及び3併合）］に、記述統計量を算出した。300 mg コホート（コホート2及び3併合）では、更に基礎疾患別（AML/MDS 及び HSCT）に記述統計量を算出した。

【薬物動態】

薬物動態解析対象集団 は、All Treated Subjects のうち頻回採血による薬物動態評価が可能な被験者を Serial PK 評価対象集団、C_{min} の評価が可能な被験者を C_{min} PK 評価対象集団とした。

各コホート（コホート0～3）で得られた薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。また、定常状態での曝露量の分布を要約した。

【安全性】

安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）とした。

有害事象は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計した。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、この期間外であっても、同意取得後に有害事象として報告された事象はすべて集計した。また、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を集計した。また、コホート1及び2の被験者でベースライン後の ACTH 負荷投与試験におけるコルチゾール又はアルドステロンの変動も記述統計量を用いて要約した。

安全性の結果は、ポサコナゾール静注用溶液の200 mg コホート（コホート0及び1）と300 mg コホート（コホート2及び3併合）に分け、さらに、200 mg コホートは単回投与（コホート0）と反復投与（コホート1）に分けて集計した。

Confidential

2.7.6.2.23.2　　被験者の内訳及び背景

2.7.6.2.23.2.1　　被験者の内訳

2.7.6.2.23.2.1.1　　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 BID 経口投与）

コホート0の治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）の被験者の内訳を[表 2.7.6.2.23-1]に、治験薬最終投与7日後（Follow-up Phase）の被験者の内訳を[表 2.7.6.2.23-2]に示す。

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 BID 経口投与）のポサコナゾール静注用溶液200 mg 投与例は10例（ポサコナゾール静脈用溶液200 mg 単回投与群）、プラセボ投与例は11例（プラセボ群）であった。治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）を完了した被験者の割合は、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）であった。早期中止したプラセボ群1例の中止理由は、有害事象であった。治験薬最終投与7日後（Follow-up Phase）の評価を完了した被験者の割合は100%（20/20例）であった。

表 2.7.6.2.23-1　　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 BID 経口投与：コホート 0）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

Subject Disposition	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID	Total
Treated	11 (100)	10 (100)	21 (100)
Discontinued Treatment Phase 　Adverse Event	1 (9) 1 (9)	0 0	1 (5) 1 (5)
Completed Treatment Phase	10 (91)	10 (100)	20 (95)

BID：1日2回、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
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

表 2.7.6.2.23-2　　被験者の内訳：
治験薬最終投与 7 日後（Follow-up Phase）
（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 BID 経口投与：コホート 0）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

Subject Disposition	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID	Total
Entered Follow-up	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Discontinued Follow-up	0	0	0
Completed Follow-up	10 (100)	10 (100)	20 (100)
Never Entered Follow-up	1	0	1

BID：1日2回、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
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

2.7.6.2.23.2.1.2　　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）

コホート1の治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）の被験者の内訳を[表 2.7.6.2.23-3]に、治験薬最終投与7日後（Follow-up Phase）の被験者の内訳を[表 2.7.6.2.23-4]に示す。

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）のポサコナゾール静注用溶液200 mg 投与例は21例であった。治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）を完了した被験者の割合は67%（14/21例）であった。早期中止した被験者の主な中止理由は、有害事象（3例）、被験者都合（治験薬投与と関連なし）（1例）、同意撤回（1例）であった。治験薬最終投与7日後（Follow-up Phase）の評価を完了した被験者の割合は95%（19/20例）であった。

2.7.6.2.23.2.1.3　　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 BID 経口投与）

コホート2の治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）の被験者の内訳を[表 2.7.6.2.23-3]に、治験薬最終投与7日後（Follow-up Phase）の被験者の内訳を[表 2.7.6.2.23-4]に示す。

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）のポサコナゾール静注用溶液300 mg 投与例は24例であった。治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）を完了した被験者の割合は71%（17/24例）であった。早期中止した被験者の中止理由は、有害事象（7例）であった。治験薬最終投与7日後（Follow-up Phase）の評価を完了した被験者の割合は90%（19/21例）であった。

表 2.7.6.2.23-3　　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）
（ポサコナゾール静注用溶液 200 mg 又は 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：コホート 1 及び 2）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

Subject Disposition	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID	Cohort 2 POS IV 300mg +Oral 400mg BID	Total
Treated	21 (100)	24 (100)	45 (100)
Discontinued Treatment Phase	7 (33)	7 (29)	14 (31)
Adverse Event	3 (14)	7 (29)	10 (22)
Treatment Failure†	1 (5)	0	1 (2)
Subject Did Not Wish To Continue For Reasons Unrelated To Assigned Study Treatment	1 (5)	0	1 (2)
Subject Withdrew Consent	1 (5)	0	1 (2)
Non-Compliance With Protocol	1 (5)	0	1 (2)
Completed Treatment Phase	14 (67)	17 (71)	31 (69)

BID：1日2回、IV：静脈内投与、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（QD：1日1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
・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

表 2.7.6.2.23-4　　被験者の内訳：
治験薬最終投与 7 日後（Follow-up Phase）
（ポサコナゾール静注用溶液 200 mg 又は 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：コホート 1 及び 2）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

Subject Disposition	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID	Cohort 2 POS IV 300mg +Oral 400mg BID	Total
Entered Follow-up	20 (100)	21 (100)	41 (100)
Discontinued Follow-up	1 (5)	2 (10)	3 (7)
Adverse Event	0	2 (10)	2 (5)
Non-Compliance With Protocol	1 (5)	0	1 (2)
Completed Follow-up	19 (95)	19 (90)	38 (93)
Never Entered Follow-up	1	3	4

BID：1日2回、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
治験薬の用法・用量（QD：1日1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
・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

2.7.6.2.23.2.1.4　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）

コホート3の治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）の被験者の内訳を[表 2.7.6.2.23-5]に、治験薬最終投与7日後から治験薬投与65日後まで（Follow-up Phase）の被験者の内訳を[表 2.7.6.2.23-6]に示す。

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）のポサコナゾール静注用溶液300 mg 投与例は213例であった。治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）を完了した被験者の割合は72%（153/213例）であった。早期中止した被験者の主な中止理由は、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。治験薬最終投与7日後から治験薬投与65日後まで（Follow-up Phase）の評価を完了した被験者の割合は78%（165/212例）であった。

表 2.7.6.2.23-5　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：コホート 3）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

Subject Disposition	Cohort 3 POS IV 300mg +Oral 200mg TID or Oral 400mg BID
Treated	213 (100)
Discontinued Treatment Phase	60 (28)
Adverse Event	35 (16)
Treatment Failure†	5 (2)
Progression Of Disease Under Investigation	2 (1)
Subject Did Not Wish To Continue For Reasons Unrelated To Assigned Study Treatment	8 (4)
Subject Did Not Wish To Continue For Reasons Related To Assigned Study Treatment	1 (<1)
Subject Withdrew Consent	6 (3)
Non-Compliance With Protocol	3 (1)
Completed Treatment Phase	153 (72)

BID：1日2回、TID：1日3回、IV：静脈内投与、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（QD：1日1回）
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

表 2.7.6.2.23-6　　被験者の内訳：
治験薬最終投与 7 日後から治験薬投与 65 日後まで（Follow-up Phase）
（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：コホート 3）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

Subject Disposition	Cohort 3 POS IV 300mg +Oral 200mg TID or Oral 400mg BID
Entered Follow-up	212 (100)
Discontinued Follow-up	47 (22)
Adverse Event	27 (13)
Treatment Failure†	4 (2)
Progression Of Disease Under Investigation	2 (1)
Subject Did Not Wish To Continue For Reasons Unrelated To Assigned Study Treatment	1 (<1)
Subject Did Not Wish To Continue For Reasons Related To Assigned Study Treatment	1 (<1)
Subject Withdrew Consent	8 (4)
Non-Compliance With Protocol	3 (1)
Administrative	1 (<1)
Completed Follow-up	165 (78)
Never Entered Follow-up	1

BID：1日2回、TID：1日3回、IV：静脈内投与、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（QD：1日1回）
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

2.7.6.2.23.2.2　　解析対象集団

治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）の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
- コホート1：ポサコナゾール静注用溶液200 mg 21例
- コホート2：ポサコナゾール静注用溶液300 mg 24例
- コホート3：ポサコナゾール静注用溶液300 mg 213例

各コホートの薬物動態解析対象集団の内訳は薬物動態の結果の項で示す。

2.7.6.2.23.2.3　　人口統計学的特性及びベースライン特性

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。

2.7.6.2.23.2.3.1　　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 BID 経口投与）

コホート0の平均年齢は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群56.8歳（範囲：18～75歳）、プラセボ群59.5歳（範囲：34～76歳）で、65歳以上の被験者の割合はポサコナゾール静注用

溶液200 mg 単回投与群40%（4/10例）、プラセボ群36%（4/11例）であった。性別はポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群で男性50%（5/10例）及び女性50%（5/10例）、プラセボ群で男性45%（5/11例）及び女性55%（6/11例）で、平均体重はポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群79 kg、プラセボ群74 kg であった。コホート0の全被験者は白人であった。ベースライン時の基礎疾患は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群では AML が100%（10/10例）、プラセボ群では AML が91%（10/11例）及び MDS が9%（1/11例）であった。

2.7.6.2.23.2.3.2　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）

コホート1の平均年齢は49.1歳（範囲：18～75歳）で、65歳以上の被験者の割合は10%（2/21例）であった。性別は男性62%（13/21例）及び女性38%（8/21例）で、平均体重は77 kg であった。コホート1の全被験者は白人であった。ベースライン時の基礎疾患は、AML が95%（20/21例）及び MDS が5%（1/21例）であった。

2.7.6.2.23.2.3.3　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 BID 経口投与）

コホート2の平均年齢は52.4歳（範囲：20～75歳）で、65歳以上の被験者の割合は17%（4/24例）であった。性別は男性54%（13/24例）及び女性46%（11/24例）で、平均体重は77 kg であった。コホート2の全被験者は白人であった。ベースライン時の基礎疾患は、AML が92%（22/24例）及び MDS が8%（2/24例）であった。

2.7.6.2.23.2.3.4　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）

コホート3の平均年齢は50.7歳（範囲：19～82歳）で、65歳以上の被験者の割合は18%（38/213例）であった。性別は男性55%（117/213例）及び女性45%（96/213例）で、平均体重は79 kg であった。被験者の多くは白人で94%（200/213例）であった。ベースライン時の基礎疾患は、AML が59%（125/213例）、MDS が3%（6/213例）及び HSCT が38%（82/213例）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.23-7　　被験者の背景因子（全コホート）

（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID n=11	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID n=10	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID n=21	Cohort 2 POS IV 300mg +Oral 400mg BID n=24	Cohort 3 POS IV 300mg +Oral 200mg TID or Oral 400mg BID n=213	Total n=279
Sex (n,%)						
Female	6 (55)	5 (50)	8 (38)	11 (46)	96 (45)	126 (45)
Male	5 (45)	5 (50)	13 (62)	13 (54)	117 (55)	153 (55)
Race (n,%)						
White	11 (100)	10 (100)	21 (100)	24 (100)	200 (94)	266 (95)
Non-White	0	0	0	0	13 (6)	13 (5)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Asian	0	0	0	0	3 (1)	3 (1)
Black or African American	0	0	0	0	2 (1)	2 (1)
Multiracial	0	0	0	0	7 (3)	7 (3)
Ethnicity (n,%)						
Hispanic or Latino	0	0	0	0	21 (10)	21 (8)
Not Hispanic, Latino, or Japanese	11 (100)	10 (100)	21 (100)	24 (100)	192 (90)	258 (92)
Age (yrs)						
Mean (SD)	59.5 (12.3)	56.8 (17.4)	49.1 (14.7)	52.4 (13.4)	50.7 (14.7)	51.3 (14.7)
Median	61.0	61.0	50.0	52.5	53.0	53.0
Range	34 - 76	18 - 75	18 - 75	20 - 75	19 - 82	18 - 82
Age (n,%)						
18 - <65	7 (64)	6 (60)	19 (90)	20 (83)	175 (82)	227 (81)
65 or Older	4 (36)	4 (40)	2 (10)	4 (17)	38 (18)	52 (19)
Weight (kg)						
Mean (SD)	73.84 (8.55)	79.28 (18.13)	77.20 (11.38)	76.87 (13.84)	79.28 (18.27)	78.70 (17.16)
Median	74.20	79.10	81.50	75.50	78.40	78.00
Range	61.0 - 90.2	46.9 - 113.2	56.0 - 97.2	57.4 - 102.0	46.4 - 147.6	46.4 - 147.6
Missing	0	0	0	0	1	1
Height (cm)						
Mean (SD)	169.27 (8.25)	171.30 (12.53)	173.55 (9.52)	171.92 (8.05)	170.26 (9.41)	170.65 (9.38)
Median	168.00	168.00	175.00	173.00	170.00	170.60
Range	153.0 - 181.0	147.0 - 189.0	159.0 - 192.0	154.0 - 186.0	142.0 - 197.0	142.0 - 197.0
Missing	0	0	0	0	3	3
BMI						
Mean (SD)	25.87 (3.45)	26.77 (4.28)	25.60 (3.05)	26.02 (4.51)	27.31 (6.07)	26.99 (5.64)
Median	24.30	26.45	26.10	24.70	26.20	26.10
Range	22.4 - 33.9	21.7 - 36.1	20.8 - 30.6	20.1 - 35.4	17.2 - 53.9	17.2 - 53.9
Missing	0	0	0	0	3	3

BID：1日2回、TID：1日3回、BMI：body-mass index、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール、SD：標準偏差
治験薬の用法・用量（QD：1日1回）
・コホート0：ポサコナゾール静注用溶液200 mg 又はプラセボを単回中心静脈内投与し、その約12時間後にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を単回経口投与、その後 BID にて合計11回経口投与
・コホート1：ポサコナゾール静注用溶液200 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～14日目は QD にて中心静脈内投与、治験薬投与15日目以降は、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を BID にて14日間経口投与
・コホート2：ポサコナゾール静注用溶液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～14日目は QD にて中心静脈内投与、治験薬投与15日目以降は、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を BID にて14日間経口投与
・コホート3：ポサコナゾール静注用溶液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～5日目（薬物動態評価期間の延長例では10日目まで）は QD にて中心静脈内投与（同一の末梢静脈カテーテルからの投与は1回のみ可とした）、治験薬投与6日目（又は11日目）以降、切替え可能な場合は、ポサコナゾール経口懸濁液200 mg TID 又は400 mg BID にて最長23日間経口投与

C Confidential

表 2.7.6.2.23-8　　ベースライン特性（全コホート）

（All Treated Subjects）（P05520 試験）

Primary Diagnosis at Study Enter	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID n=11	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID n=10	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID n=21	Cohort 2 POS IV 300mg +Oral 400mg BID n=24	Cohort 3 POS IV 300mg +Oral 200mg TID or Oral 400mg BID n=213	Total n=279
HSCT	0	0	0	0	82 (38)	82 (29)
Leukemia (AML)	10 (91)	10 (100)	20 (95)	22 (92)	125 (59)	187 (67)
MDS	1 (9)	0	1 (5)	2 (8)	6 (3)	10 (4)

BID：1日2回、TID：1日3回、AML：急性骨髄性白血病、HSCT：造血幹細胞移植、IV：静脈内投与、MDS：骨髄異形成症候群、POS：ポサコナゾール
治験薬の用法・用量（QD：1日1回）
・コホート0：ポサコナゾール静注用溶液200 mg 又はプラセボを単回中心静脈内投与し、その約12時間後にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を単回経口投与、その後 BID にて合計11回経口投与
・コホート1：ポサコナゾール静注用溶液200 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～14日目は QD にて中心静脈内投与、治験薬投与15日目以降は、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を BID にて14日間経口投与
・コホート2：ポサコナゾール静注用溶液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～14日目は QD にて中心静脈内投与、治験薬投与15日目以降は、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を BID にて14日間経口投与
・コホート3：ポサコナゾール静注用溶液300 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～5日目（薬物動態評価期間の延長例では10日目まで）は QD にて中心静脈内投与（同一の末梢静脈カテーテルからの投与は1回のみ可とした）、治験薬投与6日目（又は11日目）以降、切替え可能な場合は、ポサコナゾール経口懸濁液200 mg TID 又は400 mg BID にて最長23日間経口投与

2.7.6.2.23.2.4　　曝露期間

2.7.6.2.23.2.4.1　　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 BID 経口投与）

コホート0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、ポサコナゾール静注用溶液群又はプラセボ群でいずれも1日であった。

ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID 経口投与期を含む全試験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。

2.7.6.2.23.2.4.2　　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）

コホート1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。

ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID 経口投与期を含む全試験期間の曝露期間の中央値は、28日（範囲：1～28日）であった。

C Confidential

2.7.6.2.23.2.4.3　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 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

コホート2及び3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。

ポサコナゾール経口懸濁液400 mg BID 経口投与期を含む全試験期間の曝露期間の中央値は、28日（範囲：2～33日）であった。

C Confidential

2.7.6.2.23.3　　有効性の結果

2.7.6.2.23.3.1　　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 BID 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 BID 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）を[表 2.7.6.2.23-9]に示す。

コホート0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、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。

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%）に認められたが、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　　治療失敗率（治験担当医師判定）：
治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（Exposure Phase）
（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 BID 経口投与：コホート 0、
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：コホート 1）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Cohort 0 Placebo IV single dose followed by oral POS 400mg BID N=11	Cohort 0 POS IV 200 mg single dose followed by oral POS 400mg BID N=10	Cohort 1 POS IV 200 mg multiple dose followed by oral POS 400mg BID N=21	Total (Cohorts 0 and 1) N=42
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Overall Clinical Failure†	2 (18)	1 (10)	7 (33)	10 (24)
Proven or Probable IFI	0	0	1 (5)	1 (2)
Use of Empirical Antifungal Treatment	0	0	0	0
Confirmed Deaths‡	1 (9)	1 (10)	1 (5)	3 (7)
Discontinued Treatment Phase	1 (9)	0	7 (33)	8 (19)

BID：1日2回、IFI：侵襲性真菌症、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
† 治療失敗の理由により1例につき複数のカテゴリーにカウントされる場合はそれぞれを集計した。具体的には、コホート1で侵襲性真菌症を発症した1例は、カンジダ血症により治験薬投与を中止後に、死亡した。したがって、当該被験者は3つのカテゴリーに集計された。
‡ 治験薬投与65日後までの死亡を含む。
治験薬の用法・用量（QD：1日1回）
・コホート0：ポサコナゾール静注用溶液200 mg 又はプラセボを単回中心静脈内投与し、その約12時間後にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を単回経口投与、その後 BID にて合計11回経口投与
・コホート1：ポサコナゾール静注用溶液200 mg を治験薬投与1日目は BID、治験薬投与2～14日目は QD にて中心静脈内投与、治験薬投与15日目以降は、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を BID にて14日間経口投与

2.7.6.2.23.3.2　　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 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）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）を[表 2.7.6.2.23-10]に示す。

ポサコナゾール静注用溶液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）の治療失敗率は32%（75/237例）であった。コホート別の内訳は、コホート2で38%（9/24例）及びコホート3で31%（66/213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、3/237例（1%）であった（コホート2：1例、コホート3：2例）。当該3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例、HSCT が2例であった。

表 2.7.6.2.23-10　治療失敗率（治験担当医師判定）：
治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（Exposure Phase）
（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：コホート 2 及び 3）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Cohort 2 POS IV 300mg multiple dose followed by oral POS 400mg BID n=24 n (%)	Cohort 3 POS IV 300mg multiple dose followed by oral POS 200mg TID or oral POS 400mg BID n=213 n (%)	Total (Cohorts 2 and 3) n=237 n (%)
Overall Clinical Failure†	9 (38)	66 (31)	75 (32)
Proven or Probable IFI	1 (4)	2 (1)	3 (1)
Use of Empirical Antifungal Treatment	1 (4)	5 (2)	6 (3)
Confirmed Deaths‡	3 (13)	13 (6)	16 (7)
Discontinued Treatment Phase	7 (29)	60 (28)	67 (28)

BID：1日2回、TID：1日3回、IFI：侵襲性真菌症、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
† 治療失敗の理由により1例につき複数のカテゴリーにカウントされる場合はそれぞれを集計した。具体的には、「Proven or Probable IFI」の3例は、「Discontinued Treatment Phase」にも集計された。このうち1例は侵襲性真菌症により死亡したため、3つのカテゴリーに含まれた。また、別の2例は真菌症に対する全身性抗真菌薬の投与を受けたため「Discontinued Treatment Phase」にも集計された。死亡のうち11例は治験薬投与開始から最終投与6日後まで（Treatment Phase）に認められたため、「Discontinued Treatment Phase」にも含まれた。
‡ 治験薬投与65日後までの死亡を含む。
治験薬の用法・用量（QD：1日1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

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（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.3.2.2 項

及び14.3.2.4 項)。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。

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

2.7.6.2.23.4　　薬物動態の結果

本試験の薬物動態のより詳細な結果については[資料5.3.3.2.3: P05520]を参照のこと。

2.7.6.2.23.4.1　　Serial PK 評価対象集団での薬物動態

Serial PK 評価対象集団はコホート0の静脈内投与期は10例、経口投与期は15例、コホート1の静脈内投与期は1日目20例、14日目15例、経口投与期は7例、コホート2の静脈内投与期［14日目（Day 14）］は19例、経口投与期［14日目（Day 28）］は4例、コホート3の静脈内投与期［10日目（Day 10）］は30例であった。コホート3では経口投与期で Serial PK は評価しなかった。

2.7.6.2.23.4.1.1　　コホート0

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 BID 経口投与）の治験薬投与1日目（静脈内投与期、単回投与後）及び7日目（経口投与期、定常状態）の薬物動態パラメータは[表 2.7.6.2.23-11]に示すとおりであった。

表 2.7.6.2.23-11　コホート 0 の薬物動態パラメータ
（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 BID 経口投与）
（Serial PK 評価対象集団）（P05520 試験）

Cohort	Dose (Formulation)	Day	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ (hr･ng/mL)	C_{avg}‡ (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)
0	200 mg (IV Solution)	1	10	881 (38)	1.42 (0.95-1.78)	5940 (37)	NA	318 (34)
	400 mg BID (Oral suspension)	7	15	494 (36)	3.03 (2.73-5.13)	5080 (34)	423 (34)	370 (34)

算術平均（%CV）
CV：変動係数、BID：1日2回、NA：該当なし、IV solution：静注用溶液、Oral suspension：経口懸濁液
ポサコナゾール静注用溶液200 mg 又はプラセボを1日目に単回静脈内投与、その約12時間後にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を単回経口投与し、その後1日2回11回経口投与した際の治験薬投与1日目（静脈内投与期）及び7日目（経口投与期）の薬物動態パラメータ
† T_{max} は中央値（最小値-最大値）
‡ $C_{avg}=AUC_{0\text{-}12hr}/12$

2.7.6.2.23.4.1.2　　コホート1

コホート1の治験薬投与1及び14日目（静脈内投与期）並びに28日目（経口投与期）の薬物動態パラメータを[表 2.7.6.2.23-12]に示す。

ポサコナゾール静注用溶液200 mg を反復投与（1日目は1日2回、2～14日目は1日1回静脈内投与）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} 及び C_{min} の算術平均（変動係数）はそれぞれ1180 ng/mL（51%）及び958 ng/mL（63%）であった。定常状態での C_{avg} の分布は15例中14例（93%）

Confidential

で500 ng/mL 以上2500 ng/mL 以下となり、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。

コホート1の治験薬投与28日目（ポサコナゾール経口懸濁液投与開始14日目）の T_{max} の中央値は3.05時間（範囲：0.00～8.13時間）であった。C_{avg} 及び C_{min} の算術平均（変動係数）はそれぞれ577 ng/mL（28%）及び532 ng/mL（50%）であった。

検討した用法用量において、経口投与期の平均曝露量は静脈内投与期に比べ低かった。

表 2.7.6.2.23-12　コホート 1 の薬物動態パラメータ（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）（Serial PK 評価対象集団）（P05520 試験）

Cohort	Dose (Formulation)	Day	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0-\tau}$‡ (ng·hr/mL)	C_{avg}§ (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)
1	200 mg BID (IV Solution)	1	20	990 (47)	1.48 (1.00-3.97)	5390 (29)	NA	295 (38)
	200 mg QD (IV Solution)	14	15	1950 (50)	1.00 (1.00-4.02)	28200 (51)	1180 (51)	958 (63)
	400 mg BID (Oral suspension)	28	7	811 (26)	3.05 (0.00-8.13)	6920 (28)	577 (28)	532 (50)

算術平均（%CV）
CV：変動係数、BID：1日2回、QD：1日1回、NA：該当なし、IV solution：静注用溶液、Oral suspension：経口懸濁液
ポサコナゾール静注用溶液200 mg を1日目に2回、その後13日間1日1回静脈内投与した際の治験薬投与1及び14日目（静脈内投与期）の薬物動態パラメータ、及びポサコナゾール経口懸濁液400 mg を15日目より1日2回14日間経口投与した際の治験薬投与28日目（経口投与期）の薬物動態パラメータ
† T_{max} は中央値（最小値-最大値）
‡ τ は治験薬投与1及び28日目は12時間、治験薬投与14日目は24時間
§ $C_{avg}=AUC_{0-\tau}/\tau$

2.7.6.2.23.4.1.3　コホート2及び3

コホート2及び3の静脈内投与期（治験薬投与10又は14日目）並びに経口投与期（治験薬投与28日目、コホート2のみ）で得られた薬物動態パラメータを[表 2.7.6.2.23-13]に示す。

ポサコナゾール静注用溶液300 mg を反復投与（1日目は1日2回静脈内反復投与し、その後コホート2では投与14日目まで1日1回、コホート3では投与10日目まで1日1回静脈内反復投与）した際、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} 及び C_{min} の算術平均（変動係数）はそれぞれ1500 ng/mL（35%）及び1090 ng/mL（44%）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 以下となり、残り3例（6%）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。

コホート2の治験薬投与28日目の T_{max} の中央値は5.54時間（範囲：2.97～11.62時間）で、C_{avg} の算術平均は331 ng/mL であり、変動係数は約50%であった。

検討した用法用量において、経口投与期の平均曝露量は静脈内投与期に比べ低かった。

表 2.7.6.2.23-13　コホート 2 及び 3 の薬物動態パラメータ（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）（Serial PK 評価対象集団）（P05520 試験）

Cohort	Dose (Formulation)	Day	N	C_{max} (ng/mL)	T_{max}† (hr)	$AUC_{0-\tau}$‡ (ng·hr/mL)	C_{avg}§ (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)
2	300 mg QD (IV Solution)	14	19	2610 (39)	1.50 (0.98-4.00)	33800 (42)	1410 (42)	1046 (49)
3	300 mg QD (IV Solution)	10	30	3696 (80)	1.52 (1.00-2.00)	37600 (31)	1566 (31)	1164 (40)
2+3	300 mg QD (IV Solution)	14/10	49	3280 (74)	1.50 (0.98-4.00)	36100 (35)	1500 (35)	1090 (44)
2	400 mg BID (Oral suspension)	28	4	430 (61)	5.54 (2.97-11.62)	3970 (52)	331 (52)	316 (52)

算術平均（%CV）
CV：変動係数、BID：1日2回、QD：1日1回、IV solution：静注用溶液、Oral suspension：経口懸濁液
ポサコナゾール静注用溶液300 mg を1日目に2回、その後1日1回13日間（コホート2）又は1日1回9日間（コホート3）静脈内投与した際の治験薬投与10又は14日目（静脈内投与期）の薬物動態パラメータ、及びポサコナゾール経口懸濁液400 mg を15日目より1日2回14日間経口投与した際の治験薬投与28日目（経口投与期）の薬物動態パラメータ（コホート2のみ）
† T_{max} は中央値（最小値-最大値）
‡ τ は治験薬投与10及び14日目は24時間、治験薬投与28日目は12時間
§ $C_{avg}=AUC_{0-\tau}/\tau$

2.7.6.2.23.4.2　C_{min} PK 評価対象集団での薬物動態

各コホートにおいて、C_{min} は静脈内投与期及び経口投与期のいずれにおいても数時点で評価した（コホート0の静脈内投与期を除く）。各時点での PK 解析対象例数と C_{min} を[表 2.7.6.2.23-14]に示す。

コホート0の2日目から5日目にかけて、C_{min} の平均値は増加しており、定常状態に到達していないことが示された。C_{min} PK 評価対象集団における定常状態（コホート1～3）での C_{min} は静注用溶液200及び300 mg 投与時でそれぞれ約900 ng/mL（コホート1）及び約1000～1300 ng/mL（コホート2及び3）であった。概して C_{min} のばらつきは大きく、静注用溶液投与時よりも経口懸濁液投与時のばらつきの方が大きかった。

コホート1での静注用溶液200 mg 投与後の経口懸濁液400 mg を1日2回投与への切り替えにおいて、定常状態の C_{min} は静脈内投与期と比べて経口投与期で低く、約30%減少した。また、静注用溶液300 mg 投与後、コホート2では経口懸濁液400 mg を1日2回投与へ、コホート3では経口懸濁液200 mg を1日3回又は400 mg を1日2回に1:1でランダムに切り替えた。切り替え後のポサコナゾールの血漿中濃度はいずれにおいても低下し、平均 C_{min} は最大で約60%低下したが、経口懸濁液

Confidential

200 mg を1日3回への切り替えでは経口懸濁液400 mg を1日2回投与への切り替えに比べ低下の程度は小さかった。

表 2.7.6.2.23-14　各コホートの C_{min} PK 評価対象集団における C_{min}（P05520 試験）

Cohort	Dose (Formulation)	Day	N	C_{min} † (ng/mL)	C_{min} of <500 ng/mL‡ (%)
0	400 mg BID (Oral suspension)	2	18	230 (61)	100
		3	19	279 (50)	95
		5	18	331 (45)	83
1	200 mg QD (IV solution)	3	16	627 (42)	44
		6	15	677 (58)	40
		12	16	896 (57)	25
		13	16	924 (60)	19
	400 mg BID (Oral suspension)	16	8	941 (80)	12.5
		19	9	639 (84)	56
		25	7	695 (43)	29
2	300 mg QD (IV solution)	3	23	1001 (36)	9
		6	22	1126 (49)	9
		12	18	1073 (61)	28
		13	16	1009 (63)	31
	400 mg BID (Oral suspension)	16	14	1001 (66)	29
		19	12	454 (77)	75
		25	9	426 (100)	78
3	300 mg QD (POS IV solution)	3	169	1073 (42)	7
		6	108	1320 (44)	6
		8	56	1297 (44)	5
	200 mg TID (Oral suspension)	15	48	1042 (71)	19
		22	59	950 (76)	32
		28	31	1235 (77)	19
	400 mg BID (Oral suspension)	15	61	877 (61)	21
		22	56	751 (49)	38
		28	38	789 (63)	42

CV：変動係数、BID：1日2回、QD：1日1回、TID：1日3回、IV solution：静注用溶液、Oral suspension：経口懸濁液
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1日目に単回静脈内投与、その約12時間後にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を単回経口投与し、その後1日2回11回経口投与した。
コホート1：ポサコナゾール静注用溶液200 mg を1日目に2回、その後13日間1日1回静脈内投与し、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を15日目より1日2回14日間経口投与した。
コホート2：ポサコナゾール静注用溶液300 mg を1日目に2回、その後13日間1日1回静脈内投与し、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を15日目より1日2回14日間経口投与した。
コホート3：ポサコナゾール静注用溶液300 mg を1日目に2回、その後1日1回4日間以上静脈内投与後、ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を1日3回又は400 mg を1日2回最長23日間投与した。
† 算術平均（%CV）
‡ 500 ng/mL 未満の C_{min} を示した被験者の割合

2.7.6.2.23.4.3　侵襲性真菌症のハイリスク患者での薬物動態

コホート2及び3の Serial PK 評価対象集団の静脈内投与期（ポサコナゾール静注用溶液300 mg）の併合データにおいて、侵襲性真菌症のハイリスク患者［AML/MDS 患者（30例）及び HSCT 患者（19例）］の C_{avg} の算術平均（変動係数）はそれぞれ1470 ng/mL（38%）及び1560 ng/mL（31%）であった。

C Confidential

AML/MDS 患者30例のうち、C_{avg}が500 ng/mL 以上2500 ng/mL 以下の範囲の患者は28例（93%）、2500 ng/mL 超3650 ng/mL 以下の範囲の被験者は2例（7%）であった。一方、HSCT 患者19例のうち、C_{avg}が500 ng/mL 以上2500 ng/mL 以下の範囲の被験者は18例（95%）、残りの1例（5%）は2500 ng/mL 超3650 ng/mL 以下の範囲であった。

C Confidential

2.7.6.2.23.5　　安全性の結果

安全性の結果を、ポサコナゾール静注用溶液の用量別［200 mg コホート（コホート0及び1）及び300 mg コホート（コホート2及び3併合）］に[2.7.6.2.23.5.1]及び[2.7.6.2.23.5.2]に示す。

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、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、有害事象を、全試験期間（静脈内投与期+経口投与期）、静脈内投与期、経口投与期別に集計した。

2.7.6.2.23.5.1　　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）

侵襲性真菌症のハイリスク患者（AML/MDS 患者）にポサコナゾール静注用溶液200 mg（又はプラセボ）及びポサコナゾール経口懸濁液を予防投与した P05520試験のコホート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 BID 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 BID 経口投与）で認められた安全性の結果を以下に示す。

2.7.6.2.23.5.1.1　　有害事象及び副作用

2.7.6.2.23.5.1.1.1　　有害事象の要約

2.7.6.2.23.5.1.1.1.1　　コホート0

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 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 2.7.6.2.23-15]に示す。

全試験期間では、全被験者（ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群10/10例、プラセボ群11/11例）に有害事象が認められた。副作用の発現割合は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群60%（6/10例）、プラセボ群27%（3/11例）であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群10%（1/10例）、プラセボ群9%（1/11例）、重篤な有害事象の発現割合は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群20%（2/10例）、プラセボ群18%（2/11例）であった。投与中止に至った有害事象は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群では認められず、プラセボ群で9%（1/11例）に認められた。

Confidential

表 2.7.6.2.23-15　有害事象の要約
（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 BID 経口投与：コホート 0）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects	
	Cohort 0 Placebo IV + Oral 400mg BID n=11	Cohort 0 POS IV 200 mg + Oral 400mg BID n=10
有害事象	11 (100)	10 (100)
副作用	3 (27)	6 (60)
重篤な有害事象	2 (18)	2 (20)
死亡に至った有害事象	1 (9)	1 (10)
重度／生命を脅かす有害事象	7 (64)	5 (50)
投与中止に至った有害事象	1 (9)	0

BID：1日2回、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
注：有害事象、副作用及び重度／生命を脅かす有害事象は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計し、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は、同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
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

2.7.6.2.23.5.1.1.1.2　　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。

C Confidential

表 2.7.6.2.23-16　有害事象の要約
（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：コホート 1）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects
	Cohort 1 POS IV 200mg + Oral 400mg BID n=21
有害事象	20 (95)
副作用	3 (14)
重篤な有害事象	4 (19)
死亡に至った有害事象	1 (5)
重度／生命を脅かす有害事象	11 (52)
投与中止にたった有害事象	4 (19)

BID：1日2回、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
注：有害事象、副作用及び重度／生命を脅かす有害事象は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計し、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は、同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1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

2.7.6.2.23.5.1.1.2　有害事象

2.7.6.2.23.5.1.1.2.1　コホート0

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 BID 経口投与）の有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合0%超の集計表を[付録 2.7.6.2.23-1]に示す。

全試験期間では、有害事象は全被験者（ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群10/10例、プラセボ群11/11例）に発現した。ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群で静脈内投与期に2例以上に発現した有害事象は上腹部痛（2例）のみであった。

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、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群50%（5/10例）、プラセボ群64%（7/11例）であった。ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群で静脈内投与期に発現した重度／生命を脅かす有害事象はなかった（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.4.1.12 項）。

2.7.6.2.23.5.1.1.2.2　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）の有害事象発現例数について、発現割合0%超の集計表を[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。

C Confidential

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。

経口投与期での有害事象の発現割合は65%（11/17例）であり、最も多くみられた事象は発熱性好中球減少症及び悪心 各18%（3/17例）であった。これらの事象は静脈内投与期によくみられた有害事象（発現割合20%以上）と類似していた。

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。経口投与期での重度／生命を脅かす有害事象の発現割合は24%（4/17例）であり、2例以上にみられた事象は、発熱性好中球減少症18%（3/17例）及び低リン酸血症12%（2/17例）であった（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.4.1.12 項）。

2.7.6.2.23.5.1.1.3　副作用

2.7.6.2.23.5.1.1.3.1　コホート0

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 BID 経口投与）の副作用発現例数について、いずれかの投与群で発現割合0%超の集計表を[表 2.7.6.2.23-17]に示す。

全試験期間での副作用の発現割合は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群60%（6/10例）及びプラセボ群27%（3/11例）であった。静脈内投与期にみられた副作用は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群では上腹部痛、嘔吐、紅斑及び体液貯留 各10%（1/10例）で、プラセボ群では悪心9%（1/10例）のみであった。経口投与期に2例以上にみられた副作用は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群で便秘、悪心及び低カリウム血症 各20%（2/10例）で、プラセボ群では、2例以上にみられた副作用はなかった。

全試験期間での重度／生命を脅かす副作用の発現割合は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群10%（1/10例）及びプラセボ群18%（2/11例）であった。ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群で静脈内投与期に発現した重度／生命を脅かす副作用はなかった（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.4.1.13 項）。

表 2.7.6.2.23-17　副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（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 BID 経口投与：コホート 0）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects					
	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID TOTAL n=11	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID IV Phase n=11	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID Oral Phase n=11	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID TOTAL n=10	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID IV Phase n=10	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID Oral Phase n=10
Subjects Reporting Any Adverse Event	3 (27)	1 (9)	2 (18)	6 (60)	4 (40)	6 (60)
血液およびリンパ系障害	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
凝血異常	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
眼障害	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
眼充血	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
胃腸障害	2 (18)	1 (9)	1 (9)	5 (50)	2 (20)	5 (50)
腹部膨満	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
腹痛	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
上腹部痛	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	1 (10)	0
便秘	0	0	0	2 (20)	0	2 (20)
下痢	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
消化不良	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
胃食道逆流性疾患	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
麻痺性イレウス	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
悪心	1 (9)	1 (9)	0	2 (20)	0	2 (20)
嘔吐	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	1 (10)	1 (10)
肝胆道系障害	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
高ビリルビン血症	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (20)	1 (10)	2 (20)
体液貯留	0	0	0	1 (10)	1 (10)	0
低カリウム血症	0	0	0	2 (20)	0	2 (20)
神経系障害	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
頭痛	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (10)	1 (10)	0
紅斑	0	0	0	1 (10)	1 (10)	0

BID：1日2回、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した副作用を集計した。
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

2.7.6.2.23.5.1.1.3.2　　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）の副作用発現例数について、発現割合0%超の集計表を[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

C Confidential

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（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.4.1.13 項）。

表 2.7.6.2.23-18　副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 1）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID TOTAL n=21	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID IV Phase n=21	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID Oral Phase n=17
Subjects Reporting Any Adverse Event	3 (14)	3 (14)	0
胃腸障害	2 (10)	2 (10)	0
腹痛	1 (5)	1 (5)	0
悪心	1 (5)	1 (5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5)	1 (5)	0
疲労	1 (5)	1 (5)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (5)	1 (5)	0
そう痒症	1 (5)	1 (5)	0
発疹	1 (5)	1 (5)	0
血管障害	1 (5)	1 (5)	0
血栓性静脈炎	1 (5)	1 (5)	0

BID：1日2回、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した副作用を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1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

2.7.6.2.23.5.1.2　死亡

2.7.6.2.23.5.1.2.1　コホート0

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 BID 経口投与）の静脈内投与期に死亡に至った有害事象は認められなかった。経口投与期に2例（ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群で敗血症1例及びプラセボ群で敗血症性ショック1例）が死亡したが、いずれも治験薬最終投与8日後以降の死亡で、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

なお、死亡に至った有害事象の一覧は[資料5.3.7.4.2: P05520_death]に、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5.3.3.2.3: P05520] 14.6.1 項に示す。

2.7.6.2.23.5.1.2.2　　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）では、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なしと判定された。

なお、死亡に至った有害事象の一覧は[資料5.3.7.4.2: P05520_death]に、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。

2.7.6.2.23.5.1.3　　重篤な有害事象

2.7.6.2.23.5.1.3.1　　コホート0

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 BID 経口投与）の全試験期間での重篤な有害事象の発現割合は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群20%（2/10例）及びプラセボ群18%（2/11例）であった。いずれも経口投与期の発現であり、静脈内投与期に重篤な有害事象はみられなかった。重篤な副作用は、経口投与期に認められたプラセボ群の高ビリルビン血症9%（1/11例）のみであった。

全試験期間で重篤な有害事象を発現した4例のうち、死亡を除く2例（ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群1例及びプラセボ群1例）は加療により回復した。

なお、重篤な有害事象の一覧は[資料5.3.7.5.2: P05520_sae]に、重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.6.1 項に、重篤な副作用の叙述は[付録 2.7.6.2.23-4]に示す。

2.7.6.2.23.5.1.3.2　　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被験者であり、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。

なお、重篤な有害事象の一覧は[資料5.3.7.5.2: P05520_sae]に、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。

2.7.6.2.23.5.1.4　　投与中止に至った有害事象

2.7.6.2.23.5.1.4.1　　コホート0

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 BID 経口投与）の投与中止に至った有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合0%超の集計表を[表 2.7.6.2.23-19]に示す。

Confidential

全試験期間での投与中止に至った有害事象は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群では認められなかった。プラセボ群で認められた投与中止に至った有害事象は悪心9%（1/11例）のみで、静脈内投与期に発現し、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された。当該事象は、治験薬投与1日目に発現し、治験薬投与2日目に被験者の同意撤回により治験薬を投与中止した時点で未回復であった。

なお、投与中止に至った有害事象の一覧は[資料5.3.7.6.2: P05520_discon]に示す。

表 2.7.6.2.23-19　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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 BID 経口投与：コホート 0）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects					
	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID TOTAL n=11	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID IV Phase n=11	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID Oral Phase n=11	Cohort 0 POS IV 200 mg +Oral 400mg BID TOTAL n=10	Cohort 0 POS IV 200 mg +Oral 400mg BID IV Phase n=10	Cohort 0 POS IV 200 mg +Oral 400mg BID Oral Phase n=10
Subjects Reporting Any Adverse Event	1 (9)	1 (9)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (9)	1 (9)	0	0	0	0
悪心	1 (9)	1 (9)	0	0	0	0

BID：1日2回、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
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

2.7.6.2.23.5.1.4.2　　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）の投与中止に至った有害事象発現例数について、発現割合0%超の集計表を[表 2.7.6.2.23-20]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。

C Confidential

なお、投与中止に至った有害事象の一覧は[資料5.3.7.6.2: P05520_discon]に示す。

表 2.7.6.2.23-20　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 1）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID n=21	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID IV Phase n=21	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID Oral Phase n=17
Subjects Reporting Any Adverse Event	4 (19)	3 (14)	1 (6)
胃腸障害	1 (5)	1 (5)	0
悪心	1 (5)	1 (5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (10)	2 (10)	0
疲労	1 (5)	1 (5)	0
注入部位炎症	1 (5)	1 (5)	0
感染症および寄生虫症	1 (5)	1 (5)	0
全身性カンジダ	1 (5)	1 (5)	0
臨床検査	1 (5)	0	1 (6)
血中ビリルビン増加	1 (5)	0	1 (6)

BID：1日2回、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1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

2.7.6.2.23.5.1.5　臨床検査値

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 BID 経口投与）で臨床検査値の変動［Grade 0、1又は2（ベースライン時）からGrade 3又は4（治療期）への変動］がみられた臨床検査項目は、ポサコナゾール静注用溶液200 mg単回投与群では ALT 及び ALP 各10%（1/10例）で、プラセボ群では臨床検査値の変動はみられなかった。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 BID 経口投与）の21例のうち、ベースライン時及び投与期間中の検査値が得られた20例で静脈内投与期に変動がみられた臨床検査項目は、総ビリルビン15%（3/20例）、低カリウム血症10%（2/20例）、AST、ALT、γ-GT、高カリウム血症及び低ナトリウム血症 各5%（1/20例）であった。クレアチニンの変動はコホート0及び1ではみられなかった。

Hy's law（ALT 又は AST が ULN の3倍以上かつ ALP が ULN の2倍以下、総ビリルビンが ULN の2倍以上、胆管閉塞のエビデンスがない）に合致した被験者は、コホート0のポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群1例及びコホート1の1例に認められた。

コホート1の被験者での ACTH 負荷投与試験の結果については、[2.7.4.4.3.1 項]に示す。

2.7.6.2.23.5.1.6　　バイタルサイン及びその他の安全性に関連した所見

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 BID 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 BID 経口投与）では、臨床的に懸念されるバイタルサインの変動は認められなかった。心電図では、Bazett 法で補正した QTc 間隔が500 msec を超えた被験者がコホート0の2例（ポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群1例、プラセボ群1例）で認められたが、いずれも有害事象ではなかった。コホート1では QTc 間隔が500 msec を超えた被験者は認められなかった。

C Confidential

2.7.6.2.23.5.2　　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併合）

侵襲性真菌症のハイリスク患者（AML/MDS 患者及び HSCT 患者）にポサコナゾール静注用溶液300 mg 及びポサコナゾール経口懸濁液を予防投与した P05520試験のコホート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）併合で認められた安全性の結果を以下に示す。

2.7.6.2.23.5.2.1　　有害事象及び副作用

2.7.6.2.23.5.2.1.1　　有害事象の要約

コホート2及び3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。

表 2.7.6.2.23-21　有害事象の要約
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects
	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID n=237
有害事象	235 (99)
副作用	90 (38)
重篤な有害事象	71 (30)
死亡に至った有害事象†	17 (7)
重度／生命を脅かす有害事象	123 (52)
投与中止に至った有害事象	45 (19)

BID：1日2回、TID：1日3回、IV：静脈内投与
† 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。
注：有害事象、副作用及び重度／生命を脅かす有害事象は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計し、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、同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1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

2.7.6.2.23.5.2.1.2　有害事象

コホート2及び3併合の有害事象発現例数について、発現割合5%以上の集計表（基本語別発現割合順）を[表 2.7.6.2.23-22]に、発現割合0%超の集計表を[付録 2.7.6.2.23-3]に示す。

2.7.6.2.23.5.2.1.2.1　全試験期間における有害事象

コホート2及び3併合の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。

コホート2及び3併合の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）であった。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（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.4.1.12項）。

2.7.6.2.23.5.2.1.2.2　静脈内投与期における有害事象

コホート2及び3併合の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。

コホート2及び3併合の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）であった。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（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.4.1.12 項）。

2.7.6.2.23.5.2.1.2.3　経口投与期における有害事象

コホート2及び3併合の経口投与期での有害事象の発現割合は92%（157/170例）であった。よくみられた有害事象（発現割合10%以上）は、発熱19%（32/170例）、下痢16%（27/170例）、悪心16%（27/170例）、発疹13%（22/170例）、頭痛11%（18/170例）及び嘔吐10%（17/170例）であった。

コホート2及び3併合の経口投与期での重度／生命を脅かす有害事象の発現割合は35%（59/170例）であった。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4%（7/170例）であった（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.4.1.12 項）。

Confidential

表 2.7.6.2.23-22　有害事象発現例数（%）
（基本語別発現割合順、発現割合 5%以上）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects		
Adverse Event	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
下痢	93 (39)	75 (32)	27 (16)
発熱	73 (31)	49 (21)	32 (19)
悪心	70 (30)	46 (19)	27 (16)
低カリウム血症	67 (28)	51 (22)	16 (9)
発疹	56 (24)	35 (15)	22 (13)
発熱性好中球減少症	54 (23)	44 (19)	13 (8)
頭痛	49 (21)	33 (14)	18 (11)
嘔吐	45 (19)	29 (12)	17 (10)
粘膜の炎症	44 (19)	37 (16)	7 (4)
腹痛	41 (17)	30 (13)	14 (8)
鼻出血	40 (17)	34 (14)	11 (6)
悪寒	38 (16)	28 (12)	11 (6)
末梢性浮腫	35 (15)	28 (12)	8 (5)
便秘	31 (13)	18 (8)	15 (9)
咳嗽	31 (13)	21 (9)	10 (6)
低マグネシウム血症	30 (13)	25 (11)	5 (3)
食欲減退	29 (12)	23 (10)	10 (6)
高血圧	26 (11)	20 (8)	6 (4)
上腹部痛	25 (11)	15 (6)	10 (6)
血小板減少症	25 (11)	17 (7)	12 (7)
呼吸困難	24 (10)	16 (7)	8 (5)
疲労	24 (10)	19 (8)	6 (4)
点状出血	24 (10)	20 (8)	4 (2)
貧血	23 (10)	16 (7)	11 (6)
低リン酸血症	21 (9)	15 (6)	6 (4)
骨痛	19 (8)	10 (4)	9 (5)
そう痒症	18 (8)	13 (5)	5 (3)
背部痛	17 (7)	7 (3)	10 (6)
消化不良	17 (7)	12 (5)	5 (3)
不眠症	17 (7)	8 (3)	10 (6)
口腔咽頭痛	17 (7)	11 (5)	6 (4)
頻脈	17 (7)	13 (5)	5 (3)
浮動性めまい	16 (7)	9 (4)	8 (5)
口腔ヘルペス	16 (7)	7 (3)	9 (5)
カテーテル留置部位紅斑	15 (6)	12 (5)	5 (3)
低血圧	15 (6)	11 (5)	5 (3)
浮腫	15 (6)	7 (3)	8 (5)
口内炎	15 (6)	12 (5)	3 (2)
回転性めまい	15 (6)	7 (3)	9 (5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (6)	8 (3)	6 (4)
カテーテル留置部位疼痛	14 (6)	7 (3)	8 (5)

表 2.7.6.2.23-22　有害事象発現例数（%）
（基本語別発現割合順、発現割合 5%以上）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
Adverse Event	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
眼乾燥	14 (6)	8 (3)	6 (4)
味覚異常	14 (6)	10 (4)	4 (2)
不安	13 (5)	9 (4)	5 (3)
紅斑	13 (5)	9 (4)	6 (4)
痔核	13 (5)	10 (4)	3 (2)
肺炎	13 (5)	6 (3)	7 (4)
ブドウ球菌感染	13 (5)	7 (3)	6 (4)
血中クレアチニン増加	12 (5)	7 (3)	5 (3)
血腫	12 (5)	10 (4)	4 (2)
高血糖	12 (5)	10 (4)	2 (1)
血中ビリルビン増加	11 (5)	10 (4)	1 (1)
胸痛	11 (5)	5 (2)	6 (4)
四肢痛	11 (5)	5 (2)	6 (4)

BID：1日2回、TID：1日3回、IV：静脈内投与
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1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

2.7.6.2.23.5.2.1.3　副作用

コホート2及び3併合の副作用発現例数について、発現割合0%超の集計表を[表 2.7.6.2.23-23]に示す。

2.7.6.2.23.5.2.1.3.1　全試験期間における副作用

コホート2及び3併合の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。

コホート2及び3併合の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

Confidential

1%（2/237例）であった（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.4.1.13 項）。

2.7.6.2.23.5.2.1.3.2　　静脈内投与期における副作用

コホート2及び3併合の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。

コホート2及び3併合の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（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.4.1.13 項）。

2.7.6.2.23.5.2.1.3.3　　経口投与期における副作用

コホート2及び3併合の経口投与期での副作用の発現割合は19%（33/170例）であった。よくみられた副作用（発現割合2%以上）は、悪心4%（6/170例）、下痢2%（4/170例）、嘔吐2%（4/170例）、頭痛2%（3/170例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加2%（3/170例）及び発疹2%（3/170例）であった。

コホート2及び3併合の経口投与期での重度／生命を脅かす副作用の発現割合は4%（7/170例）であり、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（[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.4.1.13 項）。

C Confidential

表 2.7.6.2.23-23　副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
Subjects Reporting Any Adverse Event	90 (38)	72 (30)	33 (19)
血液およびリンパ系障害	4 (2)	4 (2)	0
発熱性好中球減少症	3 (1)	3 (1)	0
脾臓梗塞	1 (<1)	1 (<1)	0
心臓障害	1 (<1)	0	1 (1)
心房粗動	1 (<1)	0	1 (1)
頻脈	1 (<1)	0	1 (1)
眼障害	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
羞明	1 (<1)	1 (<1)	0
霧視	1 (<1)	0	1 (1)
視力低下	1 (<1)	0	1 (1)
胃腸障害	48 (20)	36 (15)	19 (11)
腹部不快感	2 (1)	2 (1)	0
腹部膨満	1 (<1)	1 (<1)	0
腹痛	6 (3)	6 (3)	0
下腹部痛	1 (<1)	0	1 (1)
上腹部痛	1 (<1)	0	1 (1)
肛門直腸不快感	3 (1)	2 (1)	1 (1)
便秘	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
下痢	21 (9)	19 (8)	4 (2)
口内乾燥	1 (<1)	0	1 (1)
消化不良	2 (1)	2 (1)	0
小腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0
心窩部不快感	1 (<1)	0	1 (1)
おくび	1 (<1)	0	1 (1)
悪心	18 (8)	12 (5)	6 (4)
レッチング	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)
嘔吐	13 (5)	9 (4)	4 (2)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (5)	12 (5)	1 (1)
胸部不快感	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
悪寒	2 (1)	2 (1)	0
薬物不耐性	1 (<1)	1 (<1)	0
びくびく感	1 (<1)	1 (<1)	0
注入部位疼痛	2 (1)	2 (1)	0
注入部位静脈炎	1 (<1)	1 (<1)	0
注入部位血栓	2 (1)	2 (1)	0
粘膜の炎症	2 (1)	2 (1)	0
末梢性浮腫	2 (1)	2 (1)	0
発熱	1 (<1)	1 (<1)	0

表 2.7.6.2.23-23　副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
肝胆道系障害	4 (2)	2 (1)	2 (1)
胆汁うっ滞	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
肝機能異常	1 (<1)	0	1 (1)
肝毒性	1 (<1)	0	1 (1)
高ビリルビン血症	2 (1)	2 (1)	0
感染症および寄生虫症	3 (1)	2 (1)	1 (1)
アスペルギルス症	1 (<1)	1 (<1)	0
肺真菌症	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
臨床検査	21 (9)	16 (7)	6 (4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (3)	5 (2)	3 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	0	1 (1)
血中ビリルビン増加	5 (2)	5 (2)	0
血中リン減少	1 (<1)	0	1 (1)
胸部 X 線異常	1 (<1)	0	1 (1)
心電図 QT 間隔異常	1 (<1)	0	1 (1)
心電図 QT 延長	2 (1)	2 (1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	1 (<1)	1 (<1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
肝酵素上昇	3 (1)	3 (1)	0
血小板数減少	1 (<1)	1 (<1)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (<1)	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	19 (8)	15 (6)	5 (3)
食欲減退	4 (2)	4 (2)	0
水分過負荷	2 (1)	2 (1)	0
低血糖症	1 (<1)	1 (<1)	0
低カリウム血症	11 (5)	9 (4)	2 (1)
低マグネシウム血症	5 (2)	4 (2)	1 (1)
低リン酸血症	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
マグネシウム欠乏	1 (<1)	0	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
筋骨格痛	1 (<1)	0	1 (1)
頚部痛	1 (<1)	1 (<1)	0
神経系障害	16 (7)	13 (5)	3 (2)
浮動性めまい	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
味覚異常	5 (2)	5 (2)	0
頭痛	10 (4)	7 (3)	3 (2)

C Confidential

表 2.7.6.2.23-23　副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
精神障害	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
異常な夢	1 (<1)	1 (<1)	0
錯乱状態	1 (<1)	0	1 (1)
不眠症	1 (<1)	0	1 (1)
睡眠障害	1 (<1)	1 (<1)	0
腎および尿路障害	2 (1)	2 (1)	0
急性腎不全	2 (1)	2 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1)	3 (1)	0
しゃっくり	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻閉	1 (<1)	1 (<1)	0
頻呼吸	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害	23 (10)	19 (8)	4 (2)
皮膚炎	1 (<1)	1 (<1)	0
剥脱性皮膚炎	1 (<1)	1 (<1)	0
紅斑	1 (<1)	1 (<1)	0
点状出血	2 (1)	2 (1)	0
そう痒症	4 (2)	4 (2)	0
発疹	14 (6)	11 (5)	3 (2)
全身性皮疹	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
斑状丘疹状皮疹	4 (2)	3 (1)	1 (1)
麻疹様発疹	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚病変	1 (<1)	1 (<1)	0
社会環境	1 (<1)	1 (<1)	0
治療非遵守	1 (<1)	1 (<1)	0
血管障害	7 (3)	5 (2)	2 (1)
高血圧	3 (1)	3 (1)	0
低血圧	1 (<1)	1 (<1)	0
起立性低血圧	2 (1)	0	2 (1)
血栓性静脈炎	1 (<1)	1 (<1)	0

BID：1日2回、TID：1日3回、IV：静脈内投与
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した副作用を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1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 BID 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

2.7.6.2.23.5.2.2　　死亡

コホート2及び3併合の死亡に至った有害事象発現例数について、発現割合0%超の集計表を[表2.7.6.2.23-24]に示す。また、死亡に至った有害事象の一覧は[資料5.3.7.4.2: P05520_death]に、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5.3.3.2.3: P05520] 14.6.2 項に示す。

2.7.6.2.23.5.2.2.1　　全試験期間における死亡に至った有害事象

コホート2及び3併合の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」の有害事象であった。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例いた。いずれも治験薬最終投与30日後以降の死亡であり、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

2.7.6.2.23.5.2.2.2　　静脈内投与期における死亡に至った有害事象

コホート2及び3併合の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。

2.7.6.2.23.5.2.2.3　　経口投与期における死亡に至った有害事象

コホート2及び3併合の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。

Confidential

表 2.7.6.2.23-24　死亡に至った有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
Subjects Reporting Any Adverse Event	17 (7)	10 (4)	7 (4)
胃腸障害	1 (<1)	1 (<1)	0
腸出血	1 (<1)	1 (<1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
多臓器不全	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
肝胆道系障害	1 (<1)	0	1 (1)
急性肝不全	1 (<1)	0	1 (1)
免疫系障害	1 (<1)	1 (<1)	0
肺移植片対宿主病	1 (<1)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	8 (3)	4 (2)	4 (2)
細菌性敗血症	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
腸球菌性菌血症	1 (<1)	0	1 (1)
大腸菌性敗血症	1 (<1)	1 (<1)	0
細菌性髄膜脳炎	1 (<1)	1 (<1)	0
敗血症	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
敗血症性ショック	1 (<1)	0	1 (1)
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）	3 (1)	2 (1)	1 (1)
急性骨髄性白血病	1 (<1)	1 (<1)	0
再発急性骨髄性白血病	1 (<1)	0	1 (1)
骨髄異形成症候群	1 (<1)	1 (<1)	0
神経系障害	2 (1)	2 (1)	0
くも膜下出血	2 (1)	2 (1)	0
腎および尿路障害	2 (1)	2 (1)	0
急性腎不全	2 (1)	2 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (1)	3 (1)	0
急性肺水腫	1 (<1)	1 (<1)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (<1)	1 (<1)	0
呼吸窮迫	1 (<1)	1 (<1)	0
血管障害	1 (<1)	1 (<1)	0
静脈閉塞性疾患	1 (<1)	1 (<1)	0

BID：1日2回、TID：1日3回、IV：静脈内投与
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1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

2.7.6.2.23.5.2.3　　重篤な有害事象

コホート2及び3併合の重篤な有害事象発現例数について、発現割合0%超の集計表を[表2.7.6.2.23-25]に示す。また、重篤な有害事象の一覧は[資料5.3.7.5.2: P05520_sae]に、重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.3.2.3: P05520] 14.6.2 項に、重篤な副作用の叙述は[付録 2.7.6.2.23-4]に示す。

2.7.6.2.23.5.2.3.1　　全試験期間における重篤な有害事象

コホート2及び3併合の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、高ビリルビン血症が各1例に認められた。

2.7.6.2.23.5.2.3.2　　静脈内投与期における重篤な有害事象

コホート2及び3併合の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。

2.7.6.2.23.5.2.3.3　　経口投与期における重篤な有害事象

コホート2及び3併合の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。

Confidential

表 2.7.6.2.23-25　重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
Subjects Reporting Any Adverse Event	71 (30)	27 (11)	41 (24)
血液およびリンパ系障害	6 (3)	0	6 (4)
無顆粒球症	1 (<1)	0	1 (1)
貧血	1 (<1)	0	1 (1)
発熱性好中球減少症	2 (1)	0	2 (1)
血小板減少症	2 (1)	0	2 (1)
胃腸障害	7 (3)	3 (1)	3 (2)
便秘	1 (<1)	0	1 (1)
下痢	2 (1)	1 (<1)	0
血性下痢	1 (<1)	0	1 (1)
腸出血	1 (<1)	1 (<1)	0
悪心	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
好中球減少性大腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0
嘔吐	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (3)	1 (<1)	7 (4)
無力症	1 (<1)	0	1 (1)
多臓器不全	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
発熱	5 (2)	0	5 (3)
肝胆道系障害	4 (2)	2 (1)	1 (1)
急性肝不全	1 (<1)	0	1 (1)
肝炎	1 (<1)	1 (<1)	0
高ビリルビン血症	2 (1)	1 (<1)	0
免疫系障害	6 (3)	2 (1)	4 (2)
移植片対宿主病	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
腸管移植片対宿主病	1 (<1)	0	1 (1)
肺移植片対宿主病	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚移植片対宿主病	1 (<1)	0	1 (1)
感染症および寄生虫症	24 (10)	7 (3)	16 (9)
アスペルギルス症	1 (<1)	0	1 (1)
菌血症	1 (<1)	0	1 (1)
細菌性敗血症	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
気管支肺炎	2 (1)	0	2 (1)
サイトメガロウイルス感染	2 (1)	0	2 (1)
腸球菌性菌血症	2 (1)	0	1 (1)
大腸菌性敗血症	1 (<1)	1 (<1)	0
細菌性髄膜脳炎	1 (<1)	1 (<1)	0
口腔ヘルペス	2 (1)	0	2 (1)
肺炎	3 (1)	0	3 (2)
肺真菌症	1 (<1)	1 (<1)	0

C Confidential

表 2.7.6.2.23-25　重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
ロタウイルス感染	1 (<1)	0	1 (1)
敗血症	5 (2)	3 (1)	2 (1)
敗血症性ショック	3 (1)	0	3 (2)
傷害、中毒および処置合併症	5 (2)	3 (1)	2 (1)
転倒	1 (<1)	0	1 (1)
脊椎圧迫骨折	1 (<1)	0	1 (1)
脾破裂	1 (<1)	1 (<1)	0
硬膜下出血	1 (<1)	1 (<1)	0
輸血反応	1 (<1)	1 (<1)	0
臨床検査	1 (<1)	0	1 (1)
子宮頚部スミア異常	1 (<1)	0	1 (1)
代謝および栄養障害	1 (<1)	1 (<1)	0
食欲減退	1 (<1)	1 (<1)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (1)	0	2 (1)
四肢痛	1 (<1)	0	1 (1)
関節リウマチ	1 (<1)	0	1 (1)
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）	6 (3)	2 (1)	4 (2)
急性骨髄性白血病	1 (<1)	1 (<1)	0
再発急性骨髄性白血病	3 (1)	0	3 (2)
骨髄異形成症候群	1 (<1)	1 (<1)	0
移植後リンパ増殖性障害	1 (<1)	0	1 (1)
神経系障害	8 (3)	7 (3)	1 (1)
脳出血	1 (<1)	1 (<1)	0
脳症	1 (<1)	1 (<1)	0
頭痛	1 (<1)	1 (<1)	0
横断性脊髄炎	1 (<1)	0	1 (1)
可逆性後白質脳症症候群	1 (<1)	1 (<1)	0
くも膜下出血	2 (1)	2 (1)	0
第7脳神経麻痺	1 (<1)	1 (<1)	0
腎および尿路障害	6 (3)	4 (2)	2 (1)
腎不全	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
急性腎不全	3 (1)	3 (1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (6)	10 (4)	3 (2)
急性肺水腫	1 (<1)	1 (<1)	0
急性呼吸窮迫症候群	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
急性呼吸不全	1 (<1)	1 (<1)	0
誤嚥	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
呼吸困難	1 (<1)	0	1 (1)

表 2.7.6.2.23-25　重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
気胸	1 (<1)	0	0
肺出血	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
肺水腫	1 (<1)	1 (<1)	0
呼吸窮迫	3 (1)	2 (1)	1 (1)
呼吸不全	2 (1)	2 (1)	0
外科および内科処置	1 (<1)	1 (<1)	0
扁桃摘出	1 (<1)	1 (<1)	0
血管障害	3 (1)	2 (1)	1 (1)
低血圧	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
静脈閉塞性疾患	1 (<1)	1 (<1)	0

BID：1日2回、TID：1日3回、IV：静脈内投与
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1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

2.7.6.2.23.5.2.4　投与中止に至った有害事象

コホート2及び3併合の投与中止に至った有害事象発現例数について、発現割合0%超の集計表を[表 2.7.6.2.23-26]に示す。なお、投与中止に至った有害事象の一覧は[資料5.3.7.6.2: P05520_discon]に示す。

2.7.6.2.23.5.2.4.1　全試験期間における投与中止に至った有害事象

コホート2及び3併合の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。

2.7.6.2.23.5.2.4.2　　静脈内投与期における投与中止に至った有害事象

コホート2及び3併合の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。

2.7.6.2.23.5.2.4.3　　経口投与期における投与中止に至った有害事象

コホート2及び3併合の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。

Confidential

表 2.7.6.2.23-26　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
Subjects Reporting Any Adverse Event	45 (19)	29 (12)	14 (8)
血液およびリンパ系障害	2 (1)	0	1 (1)
発熱性好中球減少症	2 (1)	0	1 (1)
心臓障害	1 (<1)	0	1 (1)
心房細動	1 (<1)	0	1 (1)
胃腸障害	5 (2)	3 (1)	2 (1)
腹痛	1 (<1)	1 (<1)	0
下痢	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
悪心	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
カテーテル留置部位炎症	1 (<1)	1 (<1)	0
発熱	1 (<1)	0	1 (1)
肝胆道系障害	4 (2)	3 (1)	1 (1)
胆汁うっ滞	1 (<1)	0	1 (1)
薬物性肝障害	1 (<1)	1 (<1)	0
肝炎	1 (<1)	1 (<1)	0
高ビリルビン血症	1 (<1)	1 (<1)	0
免疫系障害	1 (<1)	1 (<1)	0
肺移植片対宿主病	1 (<1)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	12 (5)	8 (3)	4 (2)
アスペルギルス症	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
細菌性敗血症	1 (<1)	1 (<1)	0
気管支肺アスペルギルス症	1 (<1)	1 (<1)	0
真菌感染	1 (<1)	1 (<1)	0
細菌性髄膜脳炎	1 (<1)	1 (<1)	0
真菌性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	0
肺真菌症	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
敗血症性ショック	1 (<1)	0	1 (1)
全身性真菌症	1 (<1)	1 (<1)	0
臨床検査	8 (3)	5 (2)	2 (1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	1 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	1 (1)
アスペルギルス検査陽性	1 (<1)	0	1 (1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	0	1 (1)
血中ビリルビン増加	1 (<1)	1 (<1)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (<1)	1 (<1)	0
心電図 QT 延長	2 (1)	2 (1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	1 (1)

C Confidential

表 2.7.6.2.23-26　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/ Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
肝酵素上昇	1 (<1)	1 (<1)	0
免疫抑制剤濃度増加	1 (<1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1)	3 (1)	0
急性骨髄性白血病	3 (1)	3 (1)	0
神経系障害	2 (1)	2 (1)	0
浮動性めまい	1 (<1)	1 (<1)	0
くも膜下出血	1 (<1)	1 (<1)	0
腎および尿路障害	1 (<1)	1 (<1)	0
急性腎不全	1 (<1)	1 (<1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2)	3 (1)	1 (1)
急性肺水腫	1 (<1)	1 (<1)	0
肺出血	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
呼吸窮迫	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
皮膚および皮下組織障害	3 (1)	2 (1)	1 (1)
急性熱性好中球性皮膚症	1 (<1)	0	1 (1)
発疹	2 (1)	2 (1)	0
血管障害	1 (<1)	1 (<1)	0
静脈閉塞性疾患	1 (<1)	1 (<1)	0

BID：1日2回、TID：1日3回、IV：静脈内投与
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1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

2.7.6.2.23.5.2.5　臨床検査値

コホート2及び3併合の237例のうち、ベースライン時及び投与期間中の検査値が得られた被験者で、静脈内投与期に臨床検査値の変動［Grade 0、1又は2（ベースライン時）から Grade 3又は4（治療期）への変動］がみられた臨床検査項目は、低カリウム血症9%（22/237例）、総ビリルビン6%（14/237例）、ALT 4%（9/236例）、AST 3%（7/235例）、低ナトリウム血症1%（3/237例）、クレアチニン1%（3/237例）及び高カリウム血症<1%（1/237例）であった。

Hy's law（ALT 又は AST が ULN の3倍以上かつ ALP が ULN の2倍以下、総ビリルビンが ULN

の2倍以上、胆管閉塞のエビデンスがない）に合致した被験者は、コホート2の3例及びコホート3の4例に認められた。

コホート2の被験者での ACTH 負荷投与試験の結果については、[2.7.4.4.3.1 項]に示す。

2.7.6.2.23.5.2.6　　バイタルサイン及びその他の安全性に関連した所見

コホート2及び3併合では、臨床的に懸念されるバイタルサインの変動は認められなかった。心電図では、Bazett 法及び Fridericia 法の両補正法とも QTc 間隔が500 msec を超えた被験者が1例認められ、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された。当該被験者は治験薬の投与を中止した。

C Confidential

2.7.6.2.23.6　　結論

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）を対象に、ポサコナゾール静注用溶液（市販予定製剤）200 mg 又は300 mg 及びその後、経口懸濁液を予防投与した際の薬物動態及び安全性及び忍容性を評価した後期第 I 相／第Ⅲ相、非盲検、多施設共同試験において以下の結論が得られた。

【薬物動態】

- ポサコナゾール静注用溶液300 mg コホートの Serial PK 評価対象集団49例での定常状態の C_{avg} の算術平均は1500 ng/mL、C_{min} の算術平均は1090 ng/mL であった。90%以上の被験者は目標曝露量（定常状態の C_{avg} 500 ng/mL 以上）に到達した。
- ポサコナゾール静注用溶液300 mg が投与された AML/MDS 患者と HSCT 患者の間に明らかな曝露の違いはみられなかった。
- コホート3の C_{min} PK 評価対象集団のうち、ポサコナゾール静注用溶液300 mg を6日間以上静脈内投与した108例での C_{min} の算術平均は約1320 ng/mL、8日間以上静脈内投与した56例での C_{min} の算術平均は約1300 ng/mL であった。
- ポサコナゾール静注用溶液投与後にポサコナゾール経口懸濁液200 mg TID 又は400 mg BID に切り替えた際のポサコナゾールの曝露は概して低かったが、ポサコナゾール経口懸濁液200 mg TID 投与の方が400 mg BID 投与に比べてわずかに高値を示した。

【有効性】

- ポサコナゾール静注用溶液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）の治療失敗率は、コホート0のポサコナゾール静注用溶液200 mg 単回投与群で10%（1/10例）及びプラセボ群で18%（2/11例）であり、コホート1で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）の発症例はコホート0では認められず、コホート1で1例（5%）に認められた。
- ポサコナゾール静注用溶液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）の治療失敗率は、コホート2及び3併合で32%（75/237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、3/237例（1%）であった（コホート2：1例、コホート3：2例）。
- 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。

【安全性】

- ポサコナゾール静注用溶液200 mg 又は300 mg（1日目は BID、2日目以降は QD）を静脈内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（1日目は BID、2日目以降は QD）を静脈内投与した際、

Confidential

P05520試験で検討した曝露量の範囲内で安全性プロファイルは許容可能であった。

- ポサコナゾール静注用溶液の安全性プロファイルは、過去にポサコナゾール経口懸濁液で報告されたものとおおむね類似していた。

Confidential

2.7.6.2.23.7　　付録

付録 2.7.6.2.23-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（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 BID 経口投与：コホート 0）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects					
	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID TOTAL n=11	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID IV Phase n=11	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID Oral Phase n=11	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID TOTAL n=10	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID IV Phase n=10	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID Oral Phase n=10
Subjects Reporting Any Adverse Event	11 (100)	8 (73)	10 (91)	10 (100)	5 (50)	10 (100)
血液およびリンパ系障害	6 (55)	1 (9)	5 (45)	7 (70)	1 (10)	6 (60)
凝血異常	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
発熱性好中球減少症	5 (45)	0	5 (45)	7 (70)	1 (10)	6 (60)
白血球減少症	1 (9)	1 (9)	0	0	0	0
心臓障害	2 (18)	0	2 (18)	1 (10)	0	1 (10)
狭心症	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
心房粗動	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
洞性頻脈	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
回転性めまい	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
眼障害	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
眼出血	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
眼充血	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
視力障害	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
胃腸障害	9 (82)	2 (18)	8 (73)	8 (80)	2 (20)	8 (80)
腹部膨満	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
腹痛	2 (18)	0	2 (18)	1 (10)	0	1 (10)
下腹部痛	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
上腹部痛	2 (18)	0	2 (18)	3 (30)	2 (20)	1 (10)
痔瘻	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
アフタ性口内炎	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
便秘	0	0	0	3 (30)	0	3 (30)
下痢	3 (27)	0	3 (27)	2 (20)	0	2 (20)
消化不良	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
嚥下障害	0	0	0	2 (20)	0	2 (20)
小腸炎	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
鼓腸	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
胃食道逆流性疾患	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
血便排泄	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
痔核	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
麻痺性イレウス	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
口腔内出血	0	0	0	2 (20)	0	2 (20)
悪心	5 (45)	2 (18)	3 (27)	2 (20)	0	2 (20)
好中球減少性大腸炎	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0

Confidential

付録 2.7.6.2.23-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（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 BID 経口投与：コホート 0）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects					
	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID TOTAL	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID IV Phase	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID Oral Phase	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID TOTAL	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID IV Phase	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID Oral Phase
舌苔	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
舌障害	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
嘔吐	5 (45)	0	5 (45)	3 (30)	1 (10)	3 (30)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (55)	2 (18)	5 (45)	4 (40)	1 (10)	3 (30)
カテーテル留置部位紅斑	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
カテーテル留置部位血腫	1 (9)	1 (9)	0	0	0	0
悪寒	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
注射部位炎症	0	0	0	1 (10)	1 (10)	0
粘膜の炎症	0	0	0	2 (20)	0	2 (20)
浮腫	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
末梢性浮腫	3 (27)	2 (18)	1 (9)	0	0	0
発熱	3 (27)	0	3 (27)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (18)	0	2 (18)	2 (20)	0	2 (20)
胆汁うっ滞	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (18)	0	2 (18)	2 (20)	0	2 (20)
感染症および寄生虫症	8 (73)	1 (9)	8 (73)	2 (20)	0	2 (20)
異型肺炎	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
菌血症	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
医療機器関連感染	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
腸球菌感染	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
感染	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
中耳炎	1 (9)	1 (9)	0	0	0	0
細菌性肺炎	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
シュードモナス感染	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
穿刺部位感染	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
敗血症	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
敗血症性ショック	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
レンサ球菌性菌血症	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
扁桃炎	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
尿路感染	2 (18)	0	2 (18)	1 (10)	0	1 (10)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	2 (20)	0	2 (20)
アレルギー性輸血反応	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
輸血反応	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)

Confidential

付録 2.7.6.2.23-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（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 BID 経口投与：コホート 0）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects					
	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID TOTAL	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID IV Phase	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID Oral Phase	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID TOTAL	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID IV Phase	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID Oral Phase
臨床検査	2 (18)	1 (9)	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
アンチトロンビン III 減少	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
体重増加	1 (9)	1 (9)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	5 (45)	0	5 (45)	6 (60)	1 (10)	6 (60)
食欲減退	2 (18)	0	2 (18)	1 (10)	0	1 (10)
体液貯留	0	0	0	4 (40)	1 (10)	3 (30)
高血糖	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
低カリウム血症	2 (18)	0	2 (18)	3 (30)	0	3 (30)
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
血液量減少症	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
筋骨格系および結合組織障害	2 (18)	0	2 (18)	4 (40)	0	4 (40)
背部痛	1 (9)	0	1 (9)	2 (20)	0	2 (20)
側腹部痛	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
筋痙縮	0	0	0	2 (20)	0	2 (20)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
白血病	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
神経系障害	3 (27)	1 (9)	3 (27)	5 (50)	0	5 (50)
浮動性めまい	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
味覚異常	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
頭痛	1 (9)	0	1 (9)	4 (40)	0	4 (40)
感覚鈍麻	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
錯感覚	1 (9)	1 (9)	0	0	0	0
感覚消失	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
精神障害	1 (9)	0	1 (9)	2 (20)	0	2 (20)
錯乱状態	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
幻覚	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
神経過敏	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
生殖系および乳房障害	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
腟出血	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (18)	1 (9)	2 (18)	5 (50)	0	5 (50)
咳嗽	1 (9)	1 (9)	0	0	0	0
発声障害	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	0	1 (10)
呼吸困難	2 (18)	0	2 (18)	0	0	0
鼻出血	0	0	0	4 (40)	0	4 (40)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)

Confidential

付録 2.7.6.2.23-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（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 BID 経口投与：コホート 0）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects					
	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID TOTAL	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID IV Phase	Cohort 0 Placebo IV +Oral 400mg BID Oral Phase	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID TOTAL	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID IV Phase	Cohort 0 POS IV 200mg +Oral 400mg BID Oral Phase
咽頭出血	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
胸膜痛	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
呼吸不全	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
咽喉刺激感	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (45)	1 (9)	4 (36)	4 (40)	2 (20)	3 (30)
薬疹	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
紅斑	0	0	0	1 (10)	1 (10)	0
寝汗	0	0	0	1 (10)	0	1 (10)
点状出血	0	0	0	2 (20)	0	2 (20)
発疹	3 (27)	1 (9)	2 (18)	1 (10)	0	1 (10)
顔面腫脹	1 (9)	0	1 (9)	1 (10)	1 (10)	1 (10)
血管障害	4 (36)	1 (9)	4 (36)	2 (20)	0	2 (20)
血腫	1 (9)	1 (9)	1 (9)	0	0	0
高血圧	1 (9)	0	1 (9)	0	0	0
低血圧	2 (18)	0	2 (18)	2 (20)	0	2 (20)

BID：1日2回、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
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

Confidential

付録 2.7.6.2.23-2　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 1）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID TOTAL n=21	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID IV Phase n=21	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID Oral Phase n=17
Subjects Reporting Any Adverse Event	20 (95)	20 (95)	11 (65)
血液およびリンパ系障害	6 (29)	5 (24)	3 (18)
発熱性好中球減少症	6 (29)	5 (24)	3 (18)
心臓障害	2 (10)	1 (5)	1 (6)
徐脈	1 (5)	1 (5)	0
頻脈	1 (5)	0	1 (6)
耳および迷路障害	2 (10)	2 (10)	0
耳鳴	1 (5)	1 (5)	0
回転性めまい	1 (5)	1 (5)	0
眼障害	5 (24)	4 (19)	1 (6)
眼乾燥	3 (14)	3 (14)	0
眼刺激	1 (5)	0	1 (6)
眼痛	1 (5)	1 (5)	0
胃腸障害	16 (76)	15 (71)	6 (35)
腹部不快感	1 (5)	1 (5)	0
腹部膨満	1 (5)	0	1 (6)
腹痛	3 (14)	3 (14)	0
上腹部痛	2 (10)	2 (10)	1 (6)
肛門そう痒症	1 (5)	1 (5)	0
アフタ性口内炎	2 (10)	1 (5)	1 (6)
便秘	1 (5)	1 (5)	0
下痢	6 (29)	5 (24)	2 (12)
口内乾燥	1 (5)	1 (5)	0
鼓腸	1 (5)	1 (5)	0
歯肉出血	1 (5)	1 (5)	0
痔核	1 (5)	0	1 (6)
過敏性腸症候群	1 (5)	1 (5)	0
口唇浮腫	1 (5)	1 (5)	0
悪心	9 (43)	6 (29)	3 (18)
好中球減少性大腸炎	1 (5)	1 (5)	0
口腔浮腫	2 (10)	0	2 (12)
食道炎	1 (5)	1 (5)	0
口腔障害	2 (10)	0	2 (12)
口腔粘膜紅斑	1 (5)	0	1 (6)
口腔内痛	1 (5)	0	1 (6)
肛門周囲紅斑	1 (5)	1 (5)	0
肛門周囲痛	1 (5)	1 (5)	0
舌苔	1 (5)	0	1 (6)
嘔吐	2 (10)	1 (5)	1 (6)

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-2　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 1）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID TOTAL n=21	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID IV Phase n=21	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID Oral Phase n=17
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (62)	12 (57)	3 (18)
カテーテル留置部位分泌物	1 (5)	1 (5)	1 (6)
カテーテル留置部位紅斑	2 (10)	2 (10)	1 (6)
カテーテル留置部位血腫	1 (5)	1 (5)	0
医療機器閉塞	1 (5)	1 (5)	0
疲労	2 (10)	2 (10)	0
炎症	1 (5)	1 (5)	0
インフルエンザ様疾患	1 (5)	1 (5)	0
注入部位血管外漏出	2 (10)	0	2 (12)
注入部位炎症	1 (5)	1 (5)	0
粘膜の炎症	2 (10)	2 (10)	0
浮腫	1 (5)	1 (5)	0
発熱	6 (29)	5 (24)	1 (6)
肝胆道系障害	2 (10)	1 (5)	1 (6)
高ビリルビン血症	1 (5)	1 (5)	0
黄疸	1 (5)	0	1 (6)
感染症および寄生虫症	15 (71)	13 (62)	4 (24)
アシネトバクター感染	1 (5)	1 (5)	0
アスペルギルス症	1 (5)	1 (5)	0
菌血症	3 (14)	3 (14)	0
カテーテル留置部位感染	1 (5)	1 (5)	0
蜂巣炎	1 (5)	1 (5)	0
クロストリジウム感染	1 (5)	1 (5)	0
医療機器関連感染	1 (5)	1 (5)	0
腸球菌性菌血症	1 (5)	1 (5)	0
腸球菌感染	1 (5)	0	1 (6)
毛包炎	1 (5)	1 (5)	1 (6)
せつ	1 (5)	1 (5)	0
単純ヘルペス	1 (5)	1 (5)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (5)	1 (5)	0
感染	1 (5)	1 (5)	0
クレブシエラ感染	1 (5)	1 (5)	0
口腔ヘルペス	3 (14)	2 (10)	1 (6)
咽頭炎	1 (5)	1 (5)	0
敗血症	1 (5)	0	1 (6)
ブドウ球菌性菌血症	1 (5)	0	1 (6)
ブドウ球菌感染	2 (10)	2 (10)	0
レンサ球菌性菌血症	1 (5)	1 (5)	0
全身性カンジダ	1 (5)	1 (5)	0

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-2　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 1）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID TOTAL n=21	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID IV Phase n=21	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID Oral Phase n=17
傷害、中毒および処置合併症	5 (24)	4 (19)	1 (6)
アレルギー性輸血反応	2 (10)	1 (5)	1 (6)
処置後合併症	1 (5)	1 (5)	0
輸血反応	2 (10)	2 (10)	0
臨床検査	6 (29)	4 (19)	2 (12)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)	1 (5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (5)	1 (5)	0
血中アルブミン減少	1 (5)	1 (5)	0
血中ビリルビン増加	2 (10)	1 (5)	1 (6)
培養陽性	1 (5)	1 (5)	0
エンテロコッカス検査陽性	1 (5)	0	1 (6)
肝酵素上昇	1 (5)	1 (5)	0
体重減少	1 (5)	0	1 (6)
代謝および栄養障害	8 (38)	7 (33)	3 (18)
食欲減退	1 (5)	1 (5)	0
高カルシウム血症	1 (5)	0	1 (6)
高血糖	2 (10)	2 (10)	0
高カリウム血症	1 (5)	1 (5)	0
低アルブミン血症	2 (10)	2 (10)	0
低カルシウム血症	2 (10)	0	2 (12)
低カリウム血症	3 (14)	3 (14)	1 (6)
低ナトリウム血症	2 (10)	2 (10)	0
低リン酸血症	2 (10)	1 (5)	2 (12)
過体重	1 (5)	0	1 (6)
筋骨格系および結合組織障害	6 (29)	3 (14)	4 (24)
関節痛	2 (10)	1 (5)	1 (6)
背部痛	1 (5)	0	1 (6)
骨痛	2 (10)	0	2 (12)
筋痙縮	1 (5)	1 (5)	0
筋骨格痛	1 (5)	1 (5)	0
筋肉痛	1 (5)	1 (5)	0
四肢痛	2 (10)	1 (5)	1 (6)
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 (10)	0	2 (12)
白血病	2 (10)	0	2 (12)
神経系障害	3 (14)	3 (14)	0
浮動性めまい	1 (5)	1 (5)	0
頭痛	2 (10)	2 (10)	0
精神障害	7 (33)	4 (19)	3 (18)
錯乱状態	1 (5)	1 (5)	0

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-2　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 1）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID TOTAL n=21	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID IV Phase n=21	Cohort 1 POS IV 200mg +Oral 400mg BID Oral Phase n=17
抑うつ気分	1 (5)	0	1 (6)
不眠症	3 (14)	1 (5)	2 (12)
神経過敏	1 (5)	1 (5)	0
落ち着きのなさ	1 (5)	1 (5)	0
睡眠障害	1 (5)	1 (5)	0
腎および尿路障害	3 (14)	1 (5)	2 (12)
血尿	1 (5)	0	1 (6)
尿閉	2 (10)	1 (5)	1 (6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (52)	7 (33)	4 (24)
咳嗽	6 (29)	5 (24)	1 (6)
発声障害	1 (5)	1 (5)	0
呼吸困難	1 (5)	1 (5)	0
鼻出血	2 (10)	2 (10)	0
喀血	1 (5)	0	1 (6)
しゃっくり	1 (5)	1 (5)	0
低酸素症	1 (5)	1 (5)	0
鼻乾燥	1 (5)	1 (5)	0
口腔咽頭痛	1 (5)	0	1 (6)
咽頭紅斑	1 (5)	0	1 (6)
肺塞栓症	1 (5)	1 (5)	0
肺出血	1 (5)	1 (5)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (29)	5 (24)	1 (6)
褥瘡性潰瘍	1 (5)	1 (5)	0
全身紅斑	1 (5)	1 (5)	0
そう痒症	2 (10)	2 (10)	0
発疹	2 (10)	2 (10)	0
皮膚病変	1 (5)	1 (5)	0
うっ滞性皮膚炎	1 (5)	0	1 (6)
血管障害	4 (19)	3 (14)	3 (18)
血腫	2 (10)	1 (5)	2 (12)
低血圧	1 (5)	1 (5)	0
血栓性静脈炎	1 (5)	1 (5)	1 (6)

BID：1日2回、IV：静脈内投与、POS：ポサコナゾール
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1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

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
Subjects Reporting Any Adverse Event	235 (99)	220 (93)	157 (92)
血液およびリンパ系障害	100 (42)	78 (33)	35 (21)
無顆粒球症	1 (<1)	0	1 (1)
貧血	23 (10)	16 (7)	11 (6)
凝血異常	2 (1)	0	2 (1)
発熱性好中球減少症	54 (23)	44 (19)	13 (8)
溶血	1 (<1)	1 (<1)	0
出血性素因	1 (<1)	1 (<1)	0
低グロブリン血症	1 (<1)	0	1 (1)
白血球増加症	1 (<1)	1 (<1)	0
白血球減少症	4 (2)	4 (2)	0
リンパ節痛	1 (<1)	0	1 (1)
リンパ節症	2 (1)	0	2 (1)
好中球減少症	8 (3)	4 (2)	4 (2)
汎血球減少症	4 (2)	3 (1)	1 (1)
脾臓梗塞	1 (<1)	1 (<1)	0
血小板減少症	25 (11)	17 (7)	12 (7)
血小板増加症	4 (2)	3 (1)	1 (1)
心臓障害	28 (12)	23 (10)	6 (4)
不整脈	1 (<1)	1 (<1)	0
心房細動	4 (2)	4 (2)	0
心房粗動	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
徐脈	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
心不全	1 (<1)	1 (<1)	0
うっ血性心不全	2 (1)	2 (1)	0
チアノーゼ	2 (1)	2 (1)	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (<1)	1 (<1)	0
心嚢液貯留	1 (<1)	1 (<1)	0
洞性頻脈	1 (<1)	1 (<1)	0
頻脈	17 (7)	13 (5)	5 (3)
耳および迷路障害	31 (13)	19 (8)	15 (9)
耳介腫脹	1 (<1)	1 (<1)	0
耳痛	7 (3)	5 (2)	2 (1)
耳そう痒症	1 (<1)	0	1 (1)
耳管機能障害	1 (<1)	1 (<1)	0
外耳痛	1 (<1)	1 (<1)	0
聴覚障害	1 (<1)	1 (<1)	0
聴力低下	1 (<1)	0	1 (1)
中耳滲出液	3 (1)	2 (1)	1 (1)
乗物酔い	1 (<1)	0	1 (1)
耳鳴	2 (1)	2 (1)	0
回転性めまい	15 (6)	7 (3)	9 (5)

Confidential

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
内分泌障害	4 (2)	3 (1)	1 (1)
尿崩症	1 (<1)	1 (<1)	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (<1)	0	1 (1)
甲状腺機能低下症	1 (<1)	1 (<1)	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (<1)	1 (<1)	0
眼障害	39 (16)	22 (9)	18 (11)
眼精疲労	1 (<1)	1 (<1)	0
結膜出血	3 (1)	2 (1)	1 (1)
結膜炎	5 (2)	5 (2)	0
角膜びらん	1 (<1)	0	1 (1)
角膜浮腫	1 (<1)	1 (<1)	0
複視	1 (<1)	0	1 (1)
眼乾燥	14 (6)	8 (3)	6 (4)
眼の炎症	1 (<1)	0	1 (1)
眼刺激	3 (1)	2 (1)	1 (1)
眼痛	4 (2)	1 (<1)	3 (2)
眼そう痒症	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
眼部腫脹	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
眼の異物感	1 (<1)	1 (<1)	0
流涙増加	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
眼充血	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
眼窩浮腫	1 (<1)	0	1 (1)
眼窩周囲浮腫	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
羞明	2 (1)	2 (1)	0
霧視	3 (1)	2 (1)	1 (1)
視力低下	1 (<1)	0	1 (1)
視力障害	2 (1)	0	2 (1)
硝子体出血	1 (<1)	1 (<1)	0
胃腸障害	188 (79)	157 (66)	93 (55)
腹部不快感	3 (1)	3 (1)	0
腹部膨満	7 (3)	6 (3)	1 (1)
腹痛	41 (17)	30 (13)	14 (8)
下腹部痛	3 (1)	2 (1)	1 (1)
上腹部痛	25 (11)	15 (6)	10 (6)
腹部圧痛	1 (<1)	1 (<1)	0
裂肛	1 (<1)	1 (<1)	0
肛門の炎症	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
肛門そう痒症	1 (<1)	0	1 (1)
肛門直腸不快感	4 (2)	3 (1)	1 (1)
肛門直腸障害	1 (<1)	0	1 (1)
アフタ性口内炎	3 (1)	2 (1)	1 (1)
腹水	2 (1)	2 (1)	0
盲腸炎	3 (1)	3 (1)	0
口唇炎	1 (<1)	1 (<1)	0

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
大腸炎	5 (2)	5 (2)	0
便秘	31 (13)	18 (8)	15 (9)
齲歯	1 (<1)	1 (<1)	0
下痢	93 (39)	75 (32)	27 (16)
口内乾燥	9 (4)	5 (2)	4 (2)
十二指腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0
消化不良	17 (7)	12 (5)	5 (3)
嚥下障害	5 (2)	3 (1)	2 (1)
小腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0
腸炎	2 (1)	2 (1)	0
心窩部不快感	1 (<1)	0	1 (1)
おくび	1 (<1)	0	1 (1)
便失禁	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
鼓腸	6 (3)	4 (2)	2 (1)
胃炎	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
胃腸障害	1 (<1)	0	1 (1)
胃腸出血	1 (<1)	1 (<1)	0
胃腸の炎症	1 (<1)	1 (<1)	0
胃食道逆流性疾患	7 (3)	6 (3)	2 (1)
歯肉出血	10 (4)	8 (3)	2 (1)
歯肉紅斑	1 (<1)	1 (<1)	0
歯肉痛	2 (1)	2 (1)	0
歯肉腫脹	1 (<1)	1 (<1)	0
吐血	1 (<1)	1 (<1)	0
血便排泄	3 (1)	3 (1)	0
痔出血	3 (1)	2 (1)	1 (1)
痔核	13 (5)	10 (4)	3 (2)
回腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0
イレウス	1 (<1)	1 (<1)	0
腸閉塞	1 (<1)	1 (<1)	0
口唇障害	2 (1)	0	2 (1)
口唇乾燥	5 (2)	3 (1)	2 (1)
口唇血腫	1 (<1)	1 (<1)	0
口唇出血	2 (1)	2 (1)	0
口唇潰瘍	2 (1)	2 (1)	0
下部消化管出血	1 (<1)	1 (<1)	0
口腔内出血	9 (4)	8 (3)	3 (2)
口腔内潰瘍形成	4 (2)	3 (1)	1 (1)
悪心	70 (30)	46 (19)	27 (16)
好中球減少性大腸炎	4 (2)	3 (1)	1 (1)
嚥下痛	2 (1)	0	2 (1)
食道痛	1 (<1)	1 (<1)	0
食道炎	2 (1)	2 (1)	0
口腔内不快感	1 (<1)	1 (<1)	0

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
口腔障害	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
口腔粘膜水疱形成	1 (<1)	1 (<1)	0
口腔粘膜紅斑	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
口腔内痛	3 (1)	2 (1)	1 (1)
排便痛	1 (<1)	1 (<1)	0
肛門周囲紅斑	6 (3)	4 (2)	2 (1)
肛門周囲痛	9 (4)	4 (2)	5 (3)
直腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0
直腸裂	1 (<1)	1 (<1)	0
直腸出血	4 (2)	4 (2)	0
レッチング	2 (1)	1 (<1)	2 (1)
唾液腺痛	1 (<1)	0	1 (1)
口内炎	15 (6)	12 (5)	3 (2)
舌苔	6 (3)	1 (<1)	6 (4)
舌変色	2 (1)	2 (1)	0
舌障害	2 (1)	2 (1)	0
舌出血	1 (<1)	1 (<1)	0
舌潰瘍	1 (<1)	1 (<1)	0
歯痛	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
嘔吐	45 (19)	29 (12)	17 (10)
一般・全身障害および投与部位の状態	180 (76)	141 (59)	81 (48)
適用部位分泌物	1 (<1)	1 (<1)	0
適用部位紅斑	1 (<1)	0	1 (1)
適用部位炎症	1 (<1)	1 (<1)	0
適用部位刺激感	1 (<1)	0	1 (1)
無力症	9 (4)	6 (3)	6 (4)
カテーテル留置部位分泌物	1 (<1)	1 (<1)	0
カテーテル留置部位紅斑	15 (6)	12 (5)	5 (3)
カテーテル留置部位炎症	8 (3)	3 (1)	5 (3)
カテーテル留置部位疼痛	14 (6)	7 (3)	8 (5)
カテーテル留置部位そう痒感	3 (1)	2 (1)	1 (1)
カテーテル留置部位発疹	1 (<1)	1 (<1)	0
カテーテル留置部位関連反応	2 (1)	0	2 (1)
カテーテル留置部位腫脹	3 (1)	0	3 (2)
胸部不快感	6 (3)	4 (2)	3 (2)
胸痛	11 (5)	5 (2)	6 (4)
悪寒	38 (16)	28 (12)	11 (6)
医療機器リーク	1 (<1)	1 (<1)	0
医療機器閉塞	9 (4)	8 (3)	1 (1)
薬物不耐性	1 (<1)	1 (<1)	0
治療的薬物配合禁忌	1 (<1)	0	1 (1)
顔面浮腫	1 (<1)	1 (<1)	0
疲労	24 (10)	19 (8)	6 (4)
熱感	1 (<1)	1 (<1)	0

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
びくびく感	1 (<1)	1 (<1)	0
歩行障害	1 (<1)	0	1 (1)
全身健康状態低下	1 (<1)	0	1 (1)
全身性浮腫	1 (<1)	1 (<1)	0
低体温	1 (<1)	1 (<1)	0
硬結	1 (<1)	1 (<1)	0
炎症	3 (1)	2 (1)	1 (1)
注入部位変色	2 (1)	0	2 (1)
注入部位紅斑	3 (1)	3 (1)	0
注入部位疼痛	5 (2)	5 (2)	0
注入部位静脈炎	2 (1)	2 (1)	0
注入部位血栓	4 (2)	4 (2)	0
注射部位刺激感	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位反応	1 (<1)	1 (<1)	0
局所腫脹	2 (1)	2 (1)	0
限局性浮腫	1 (<1)	1 (<1)	0
倦怠感	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
医療機器合併症	1 (<1)	1 (<1)	0
粘膜の炎症	44 (19)	37 (16)	7 (4)
多臓器不全	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
壊死	2 (1)	2 (1)	0
小結節	1 (<1)	1 (<1)	0
浮腫	15 (6)	7 (3)	8 (5)
末梢性浮腫	35 (15)	28 (12)	8 (5)
疼痛	7 (3)	3 (1)	4 (2)
穿刺部位出血	1 (<1)	0	1 (1)
穿刺部位硬結	1 (<1)	0	1 (1)
穿刺部位疼痛	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
発熱	73 (31)	49 (21)	32 (19)
腫脹	1 (<1)	0	1 (1)
肝胆道系障害	12 (5)	8 (3)	4 (2)
急性肝不全	1 (<1)	0	1 (1)
胆石症	1 (<1)	0	1 (1)
胆汁うっ滞	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
薬物性肝障害	1 (<1)	1 (<1)	0
肝機能異常	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
肝炎	1 (<1)	1 (<1)	0
肝毒性	1 (<1)	0	1 (1)
高ビリルビン血症	4 (2)	4 (2)	0
黄疸	1 (<1)	1 (<1)	0
免疫系障害	24 (10)	15 (6)	11 (6)
薬物過敏症	1 (<1)	1 (<1)	0
移植片対宿主病	7 (3)	3 (1)	4 (2)
腸管移植片対宿主病	4 (2)	3 (1)	2 (1)

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
肺移植片対宿主病	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚移植片対宿主病	10 (4)	5 (2)	5 (3)
過敏症	2 (1)	2 (1)	1 (1)
低γグロブリン血症	1 (<1)	1 (<1)	0
免疫系障害	1 (<1)	1 (<1)	0
血清病	1 (<1)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	145 (61)	88 (37)	77 (45)
アシネトバクター感染	1 (<1)	1 (<1)	0
急性扁桃炎	1 (<1)	0	1 (1)
肛門膿瘍	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
アスペルギルス症	4 (2)	2 (1)	2 (1)
異型肺炎	3 (1)	0	3 (2)
バシラス感染	4 (2)	4 (2)	0
菌血症	8 (3)	3 (1)	5 (3)
細菌感染	6 (3)	4 (2)	2 (1)
細菌性敗血症	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
カンジダ性亀頭炎	1 (<1)	1 (<1)	0
BK ウイルス感染	2 (1)	2 (1)	0
気管支炎	1 (<1)	1 (<1)	0
気管支肺炎	2 (1)	0	2 (1)
気管支肺アスペルギルス症	1 (<1)	1 (<1)	0
カンジダ症	4 (2)	2 (1)	2 (1)
癰	1 (<1)	1 (<1)	0
カテーテル留置部位感染	3 (1)	3 (1)	1 (1)
蜂巣炎	1 (<1)	0	1 (1)
慢性副鼻腔炎	1 (<1)	1 (<1)	0
シトロバクター感染	1 (<1)	1 (<1)	0
クロストリジウム感染	4 (2)	2 (1)	2 (1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0
コリネバクテリウム感染	1 (<1)	1 (<1)	0
膀胱炎	1 (<1)	0	1 (1)
ウイルス性膀胱炎	2 (1)	0	2 (1)
サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎	1 (<1)	1 (<1)	0
サイトメガロウイルス感染	7 (3)	1 (<1)	6 (4)
サイトメガロウイルス血症	1 (<1)	1 (<1)	0
医療機器関連感染	6 (3)	2 (1)	5 (3)
医療機器関連敗血症	1 (<1)	1 (<1)	0
エンテロバクター性菌血症	1 (<1)	1 (<1)	0
エンテロバクター感染	1 (<1)	1 (<1)	0
エンテロバクター性敗血症	1 (<1)	1 (<1)	0
腸球菌性菌血症	6 (3)	3 (1)	4 (2)
腸球菌感染	7 (3)	4 (2)	3 (2)
腸球菌性敗血症	1 (<1)	1 (<1)	0
エプスタイン・バーウイルス血症	1 (<1)	1 (<1)	0

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
エプスタイン・バーウイルス感染	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
大腸菌性菌血症	1 (<1)	0	1 (1)
大腸菌感染	2 (1)	2 (1)	0
大腸菌性敗血症	2 (1)	2 (1)	0
大腸菌性尿路感染	2 (1)	0	2 (1)
毛包炎	4 (2)	3 (1)	1 (1)
真菌感染	2 (1)	2 (1)	0
皮膚真菌感染	1 (<1)	0	1 (1)
せつ	1 (<1)	0	1 (1)
クロストリジウム菌性胃腸炎	1 (<1)	0	1 (1)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0
単純ヘルペス	8 (3)	5 (2)	3 (2)
ヘルペスウイルス感染	1 (<1)	1 (<1)	0
帯状疱疹	2 (1)	2 (1)	0
感染	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
インフルエンザ	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
クレブシエラ性菌血症	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
クレブシエラ感染	1 (<1)	1 (<1)	0
乳酸桿菌感染	1 (<1)	1 (<1)	0
肺感染	2 (1)	2 (1)	0
乳腺炎	1 (<1)	0	1 (1)
細菌性髄膜脳炎	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻咽頭炎	2 (1)	1 (<1)	2 (1)
好中球減少性感染	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
好中球減少性敗血症	1 (<1)	0	1 (1)
口腔カンジダ症	5 (2)	2 (1)	4 (2)
口腔ヘルペス	16 (7)	7 (3)	9 (5)
外耳炎	1 (<1)	0	1 (1)
卵巣膿瘍	1 (<1)	0	1 (1)
パラインフルエンザウイルス感染	1 (<1)	0	1 (1)
歯周炎	2 (1)	0	2 (1)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (<1)	0	1 (1)
肺炎	13 (5)	6 (3)	7 (4)
真菌性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	0
シュードモナス性菌血症	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
シュードモナス性敗血症	1 (<1)	0	1 (1)
シュードモナス感染	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
肺真菌症	5 (2)	3 (1)	2 (1)
穿刺部位感染	1 (<1)	1 (<1)	0

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
RS ウイルス感染	1 (<1)	0	1 (1)
鼻炎	2 (1)	2 (1)	0
ライノウイルス感染	2 (1)	2 (1)	0
ロタウイルス感染	1 (<1)	0	1 (1)
敗血症	10 (4)	7 (3)	3 (2)
敗血症性ショック	4 (2)	0	4 (2)
唾液腺炎	1 (<1)	1 (<1)	0
副鼻腔炎	2 (1)	2 (1)	0
皮膚感染	1 (<1)	0	1 (1)
ブドウ球菌性菌血症	9 (4)	6 (3)	3 (2)
ブドウ球菌感染	13 (5)	7 (3)	6 (4)
ステノトロフォモナス感染	1 (<1)	1 (<1)	0
レンサ球菌性菌血症	1 (<1)	1 (<1)	0
レンサ球菌性敗血症	1 (<1)	0	1 (1)
皮下組織膿瘍	1 (<1)	0	1 (1)
全身性真菌症	4 (2)	1 (<1)	3 (2)
扁桃炎	1 (<1)	0	1 (1)
尿路感染	4 (2)	3 (1)	1 (1)
細菌性尿路感染	1 (<1)	1 (<1)	0
腸球菌性尿路感染	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
真菌性尿路感染	1 (<1)	1 (<1)	0
腟感染	1 (<1)	1 (<1)	0
外陰部膿瘍	1 (<1)	0	1 (1)
女性外陰部蜂巣炎	1 (<1)	0	1 (1)
傷害、中毒および処置合併症	41 (17)	25 (11)	18 (11)
アレルギー性輸血反応	7 (3)	4 (2)	3 (2)
肛門損傷	1 (<1)	1 (<1)	0
節足動物咬傷	1 (<1)	0	1 (1)
挫傷	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
角膜擦過傷	1 (<1)	0	1 (1)
薬剤誤投与	1 (<1)	1 (<1)	0
擦過傷	1 (<1)	1 (<1)	0
転倒	6 (3)	2 (1)	4 (2)
頭部損傷	1 (<1)	1 (<1)	0
注入に伴う反応	2 (1)	2 (1)	0
関節損傷	1 (<1)	1 (<1)	0
裂傷	1 (<1)	1 (<1)	0
靭帯捻挫	1 (<1)	0	1 (1)
眼窩周囲血腫	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
処置後腫脹	1 (<1)	0	1 (1)
処置による低血圧	1 (<1)	1 (<1)	0
処置による疼痛	2 (1)	0	2 (1)
引っかき傷	2 (1)	2 (1)	0

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
脊椎圧迫骨折	1 (<1)	0	1 (1)
脾破裂	1 (<1)	1 (<1)	0
硬膜下出血	1 (<1)	1 (<1)	0
熱傷	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
輸血反応	7 (3)	6 (3)	1 (1)
血管確保合併症	3 (1)	2 (1)	1 (1)
臨床検査	93 (39)	72 (30)	34 (20)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (6)	8 (3)	6 (4)
アンチトロンビン III 減少	1 (<1)	1 (<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2)	2 (1)	3 (2)
アスペルギルス検査陽性	1 (<1)	0	1 (1)
血中アルブミン減少	1 (<1)	0	1 (1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	0	1 (1)
血中ビリルビン増加	11 (5)	10 (4)	1 (1)
血中カルシウム減少	1 (<1)	1 (<1)	0
血中クロール増加	1 (<1)	1 (<1)	0
血中クレアチニン増加	12 (5)	7 (3)	5 (3)
血中ブドウ糖増加	3 (1)	3 (1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<1)	1 (<1)	0
血中マグネシウム減少	5 (2)	4 (2)	1 (1)
血中リン減少	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
血中カリウム減少	4 (2)	3 (1)	1 (1)
血圧上昇	3 (1)	2 (1)	1 (1)
血中尿素増加	1 (<1)	0	1 (1)
血中尿酸増加	1 (<1)	1 (<1)	0
呼吸音異常	4 (2)	3 (1)	1 (1)
C-反応性蛋白増加	5 (2)	3 (1)	2 (1)
心雑音	1 (<1)	1 (<1)	0
胸部 X 線異常	3 (1)	2 (1)	1 (1)
クロストリジウム検査陽性	1 (<1)	1 (<1)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (<1)	1 (<1)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (<1)	0	1 (1)
薬物濃度治療量以上	1 (<1)	1 (<1)	0
薬物濃度治療量以下	1 (<1)	1 (<1)	0
心電図 QT 間隔異常	1 (<1)	0	1 (1)
心電図 QT 延長	4 (2)	4 (2)	0
心電図 T 波逆転	1 (<1)	1 (<1)	0
エンテロコッカス検査陽性	1 (<1)	1 (<1)	0
大腸菌検査陽性	1 (<1)	1 (<1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	1 (<1)	1 (<1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (2)	2 (1)	2 (1)
ヘモグロビン減少	1 (<1)	1 (<1)	0
心拍数増加	1 (<1)	1 (<1)	0
肝酵素上昇	4 (2)	4 (2)	0

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
ヒトヘルペスウイルス8検査陽性	1 (<1)	1 (<1)	0
国際標準比増加	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
クレブシエラ検査陽性	2 (1)	2 (1)	0
肝機能検査異常	1 (<1)	1 (<1)	0
リンパ球数減少	2 (1)	2 (1)	1 (1)
好中球数減少	1 (<1)	1 (<1)	0
脳核磁気共鳴画像	1 (<1)	1 (<1)	0
便潜血陽性	1 (<1)	1 (<1)	0
酸素飽和度低下	1 (<1)	1 (<1)	0
膵酵素増加	1 (<1)	0	1 (1)
血小板数減少	8 (3)	7 (3)	5 (3)
総蛋白減少	1 (<1)	1 (<1)	0
プロトロンビン時間延長	1 (<1)	1 (<1)	0
シュードモナス検査陽性	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
子宮頚部スミア異常	1 (<1)	0	1 (1)
ブドウ球菌検査陽性	1 (<1)	1 (<1)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (<1)	1 (<1)	0
体重減少	4 (2)	2 (1)	2 (1)
体重増加	5 (2)	5 (2)	0
白血球数減少	4 (2)	4 (2)	1 (1)
白血球数増加	1 (<1)	0	1 (1)
代謝および栄養障害	122 (51)	94 (40)	45 (26)
アシドーシス	1 (<1)	0	1 (1)
食欲減退	29 (12)	23 (10)	10 (6)
脱水	5 (2)	4 (2)	1 (1)
糖尿病	3 (1)	2 (1)	1 (1)
水分過負荷	8 (3)	8 (3)	0
体液貯留	7 (3)	6 (3)	1 (1)
葉酸欠乏	1 (<1)	0	1 (1)
高カルシウム血症	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
高血糖	12 (5)	10 (4)	2 (1)
高カリウム血症	10 (4)	4 (2)	6 (4)
高マグネシウム血症	1 (<1)	1 (<1)	0
高リン酸塩血症	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
血液量増加症	1 (<1)	1 (<1)	0
低アルブミン血症	5 (2)	4 (2)	1 (1)
低カルシウム血症	8 (3)	8 (3)	0
低血糖症	5 (2)	3 (1)	2 (1)
低カリウム血症	67 (28)	51 (22)	16 (9)
低マグネシウム血症	30 (13)	25 (11)	5 (3)
低ナトリウム血症	5 (2)	5 (2)	1 (1)
過小食	4 (2)	4 (2)	0
低リン酸血症	21 (9)	15 (6)	6 (4)
血液量減少症	1 (<1)	1 (<1)	0

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
乳酸アシドーシス	1 (<1)	1 (<1)	0
マグネシウム欠乏	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
代謝性アシドーシス	1 (<1)	1 (<1)	0
ビタミン D 欠乏	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
ビタミン K 欠乏	1 (<1)	0	1 (1)
筋骨格系および結合組織障害	78 (33)	40 (17)	43 (25)
関節痛	10 (4)	8 (3)	2 (1)
背部痛	17 (7)	7 (3)	10 (6)
骨痛	19 (8)	10 (4)	9 (5)
尾骨痛	1 (<1)	1 (<1)	0
側腹部痛	4 (2)	3 (1)	1 (1)
関節滲出液	1 (<1)	0	1 (1)
関節過伸展	1 (<1)	0	1 (1)
筋肉内出血	2 (1)	0	2 (1)
筋痙縮	7 (3)	4 (2)	3 (2)
筋力低下	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
筋骨格系胸痛	2 (1)	0	2 (1)
筋骨格痛	9 (4)	5 (2)	4 (2)
筋骨格硬直	1 (<1)	1 (<1)	0
筋肉痛	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
ミオパチー	2 (1)	0	2 (1)
筋炎	1 (<1)	0	1 (1)
頚部痛	7 (3)	4 (2)	3 (2)
変形性関節症	1 (<1)	0	1 (1)
骨壊死	1 (<1)	0	1 (1)
四肢痛	11 (5)	5 (2)	6 (4)
顎痛	1 (<1)	1 (<1)	0
関節リウマチ	1 (<1)	0	1 (1)
血清反応陰性関節炎	1 (<1)	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	12 (5)	6 (3)	6 (4)
急性骨髄性白血病	3 (1)	3 (1)	0
再発急性骨髄性白血病	3 (1)	0	3 (2)
慢性リンパ性白血病	1 (<1)	0	1 (1)
白血病再発	1 (<1)	0	1 (1)
肺新生物	2 (1)	2 (1)	0
骨髄異形成症候群	1 (<1)	1 (<1)	0
移植後リンパ増殖性障害	1 (<1)	0	1 (1)
神経系障害	98 (41)	68 (29)	41 (24)
異痛症	1 (<1)	1 (<1)	0
健忘	1 (<1)	0	1 (1)
失語症	1 (<1)	1 (<1)	0
運動失調	1 (<1)	0	1 (1)
灼熱感	4 (2)	3 (1)	1 (1)

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
脳出血	1 (<1)	1 (<1)	0
昏睡	1 (<1)	1 (<1)	0
痙攣	1 (<1)	1 (<1)	0
注意力障害	1 (<1)	1 (<1)	0
浮動性めまい	16 (7)	9 (4)	8 (5)
体位性めまい	3 (1)	2 (1)	1 (1)
味覚異常	14 (6)	10 (4)	4 (2)
脳症	1 (<1)	1 (<1)	0
てんかん	1 (<1)	1 (<1)	0
頭痛	49 (21)	33 (14)	18 (11)
不全片麻痺	1 (<1)	1 (<1)	0
肝性脳症	1 (<1)	1 (<1)	0
水頭症	1 (<1)	1 (<1)	0
過眠症	1 (<1)	1 (<1)	0
感覚鈍麻	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
筋緊張低下	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
頭蓋内圧上昇	1 (<1)	1 (<1)	0
嗜眠	1 (<1)	1 (<1)	0
片頭痛	2 (1)	0	2 (1)
神経痛	1 (<1)	0	1 (1)
末梢性ニューロパチー	2 (1)	0	2 (1)
錯感覚	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
多発ニューロパチー	1 (<1)	0	1 (1)
可逆性後白質脳症症候群	1 (<1)	1 (<1)	0
下肢静止不能症候群	1 (<1)	1 (<1)	0
傾眠	4 (2)	4 (2)	0
くも膜下出血	2 (1)	2 (1)	0
失神	3 (1)	0	3 (2)
咬舌	1 (<1)	0	1 (1)
振戦	4 (2)	4 (2)	0
第7脳神経麻痺	1 (<1)	1 (<1)	0
精神障害	56 (24)	33 (14)	28 (16)
異常な夢	1 (<1)	1 (<1)	0
攻撃性	1 (<1)	1 (<1)	0
激越	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
不安	13 (5)	9 (4)	5 (3)
精神緩慢	1 (<1)	0	1 (1)
錯乱状態	7 (3)	5 (2)	2 (1)
抑うつ気分	1 (<1)	1 (<1)	0
うつ病	10 (4)	4 (2)	6 (4)
失見当識	1 (<1)	0	1 (1)
幻覚	4 (2)	1 (<1)	3 (2)
不眠症	17 (7)	8 (3)	10 (6)
精神状態変化	2 (1)	2 (1)	0

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
気分動揺	1 (<1)	1 (<1)	0
神経過敏	1 (<1)	1 (<1)	0
悪夢	1 (<1)	0	1 (1)
睡眠障害	5 (2)	3 (1)	2 (1)
腎および尿路障害	39 (16)	29 (12)	12 (7)
膀胱痙縮	1 (<1)	1 (<1)	0
排尿困難	7 (3)	6 (3)	1 (1)
血尿	9 (4)	7 (3)	2 (1)
ヘモグロビン尿	1 (<1)	1 (<1)	0
尿意切迫	1 (<1)	1 (<1)	0
腎結石症	1 (<1)	0	1 (1)
夜間頻尿	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
頻尿	2 (1)	2 (1)	0
腎不全	5 (2)	3 (1)	3 (2)
急性腎不全	8 (3)	7 (3)	1 (1)
腎機能障害	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
尿失禁	3 (1)	2 (1)	1 (1)
尿閉	2 (1)	2 (1)	0
尿路障害	1 (<1)	1 (<1)	0
尿路痛	3 (1)	2 (1)	1 (1)
生殖系および乳房障害	21 (9)	15 (6)	6 (4)
バルトリン腺炎	1 (<1)	1 (<1)	0
月経困難症	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
生殖器病変	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
月経過多	1 (<1)	1 (<1)	0
不規則月経	1 (<1)	0	1 (1)
男性性器感覚異常	1 (<1)	0	1 (1)
骨盤痛	1 (<1)	0	1 (1)
陰部そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	0
陰嚢紅斑	1 (<1)	1 (<1)	0
精巣痛	1 (<1)	1 (<1)	0
腟出血	6 (3)	6 (3)	0
腟の炎症	1 (<1)	1 (<1)	0
外陰腟灼熱感	1 (<1)	1 (<1)	0
外陰腟そう痒症	4 (2)	2 (1)	2 (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	116 (49)	91 (38)	40 (24)
急性肺水腫	1 (<1)	1 (<1)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (<1)	1 (<1)	0
急性呼吸不全	1 (<1)	1 (<1)	0
誤嚥	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
咳嗽	31 (13)	21 (9)	10 (6)
発声障害	1 (<1)	0	1 (1)
呼吸困難	24 (10)	16 (7)	8 (5)
労作性呼吸困難	6 (3)	2 (1)	4 (2)

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
鼻出血	40 (17)	34 (14)	11 (6)
喀血	2 (1)	2 (1)	0
しゃっくり	4 (2)	4 (2)	0
高炭酸ガス血症	1 (<1)	1 (<1)	0
過換気	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
低酸素症	4 (2)	4 (2)	0
間質性肺疾患	1 (<1)	1 (<1)	0
肺硬化	1 (<1)	1 (<1)	0
肺浸潤	5 (2)	5 (2)	0
鼻閉	5 (2)	4 (2)	1 (1)
鼻乾燥	9 (4)	6 (3)	3 (2)
鼻の炎症	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻閉塞	1 (<1)	1 (<1)	0
閉塞性気道障害	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
口腔咽頭痛	17 (7)	11 (5)	6 (4)
呼吸時疼痛	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
咽頭紅斑	1 (<1)	1 (<1)	0
咽頭潰瘍	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)
胸水	8 (3)	6 (3)	2 (1)
胸膜痛	3 (1)	2 (1)	1 (1)
肺出血	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
肺水腫	5 (2)	4 (2)	1 (1)
ラ音	4 (2)	4 (2)	0
呼吸障害	1 (<1)	1 (<1)	0
呼吸窮迫	3 (1)	2 (1)	1 (1)
呼吸不全	5 (2)	3 (1)	2 (1)
気道うっ血	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻漏	7 (3)	5 (2)	2 (1)
副鼻腔うっ血	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
頻呼吸	3 (1)	2 (1)	1 (1)
咽喉絞扼感	2 (1)	2 (1)	0
喘鳴	4 (2)	4 (2)	0
皮膚および皮下組織障害	123 (52)	86 (36)	53 (31)
ざ瘡	1 (<1)	0	1 (1)
急性熱性好中球性皮膚症	2 (1)	0	2 (1)
脱毛症	3 (1)	0	3 (2)
水疱	2 (1)	2 (1)	0
血性水疱	3 (1)	3 (1)	0
褥瘡性潰瘍	2 (1)	2 (1)	0
皮膚嚢腫	1 (<1)	0	1 (1)
皮膚炎	1 (<1)	1 (<1)	0
アレルギー性皮膚炎	1 (<1)	1 (<1)	0
接触性皮膚炎	3 (1)	2 (1)	1 (1)
剥脱性皮膚炎	1 (<1)	1 (<1)	0

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
皮膚症	1 (<1)	0	1 (1)
薬疹	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚乾燥	4 (2)	4 (2)	0
斑状出血	1 (<1)	1 (<1)	0
紅斑	13 (5)	9 (4)	6 (4)
紅色汗疹	1 (<1)	0	1 (1)
多汗症	4 (2)	2 (1)	2 (1)
間擦疹	1 (<1)	1 (<1)	0
斑	2 (1)	0	2 (1)
寝汗	5 (2)	1 (<1)	4 (2)
皮膚疼痛	1 (<1)	0	1 (1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
点状出血	24 (10)	20 (8)	4 (2)
そう痒症	18 (8)	13 (5)	5 (3)
全身性そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	0
紫斑	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
発疹	56 (24)	35 (15)	22 (13)
紅斑性皮疹	3 (1)	2 (1)	1 (1)
全身性皮疹	4 (2)	2 (1)	2 (1)
斑状皮疹	1 (<1)	0	1 (1)
斑状丘疹状皮疹	8 (3)	4 (2)	4 (2)
麻疹様発疹	1 (<1)	1 (<1)	0
そう痒性皮疹	3 (1)	2 (1)	1 (1)
脂漏性皮膚炎	1 (<1)	0	1 (1)
皮膚不快感	1 (<1)	0	1 (1)
皮膚亀裂	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚出血	1 (<1)	0	1 (1)
皮膚刺激	2 (1)	2 (1)	0
皮膚病変	3 (1)	3 (1)	0
皮膚腫瘤	1 (<1)	0	1 (1)
皮膚反応	1 (<1)	0	1 (1)
顔面腫脹	1 (<1)	1 (<1)	0
蕁麻疹	1 (<1)	1 (<1)	0
社会環境	1 (<1)	1 (<1)	0
治療非遵守	1 (<1)	1 (<1)	0
外科および内科処置	7 (3)	4 (2)	3 (2)
鼻焼灼術	1 (<1)	0	1 (1)
中心静脈カテーテル除去	1 (<1)	1 (<1)	0
機械的換気	2 (1)	2 (1)	0
副鼻腔手術	1 (<1)	0	1 (1)
脾摘	1 (<1)	1 (<1)	0
扁桃摘出	1 (<1)	1 (<1)	0
椎体形成術	1 (<1)	0	1 (1)

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-3　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（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：コホート 2 及び 3 併合）
（All Treated Subjects）（P05520 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects		
	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID TOTAL n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID IV Phase n=237	Cohort 2/Cohort 3 POS IV 300mg + Oral 200mg TID or Oral 400mg BID Oral Phase n=170
血管障害	69 (29)	50 (21)	23 (14)
毛細血管漏出症候群	1 (<1)	1 (<1)	0
深部静脈血栓症	2 (1)	0	2 (1)
潮紅	1 (<1)	0	1 (1)
血腫	12 (5)	10 (4)	4 (2)
出血	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
ほてり	1 (<1)	0	1 (1)
高血圧	26 (11)	20 (8)	6 (4)
低血圧	15 (6)	11 (5)	5 (3)
腹腔内血腫	1 (<1)	1 (<1)	0
頚静脈血栓症	1 (<1)	0	1 (1)
起立性低血圧	4 (2)	2 (1)	2 (1)
末梢性虚血	1 (<1)	1 (<1)	0
鎖骨下静脈血栓症	1 (<1)	0	1 (1)
血栓性静脈炎	2 (1)	1 (<1)	1 (1)
血管閉塞	4 (2)	3 (1)	1 (1)
血管炎	2 (1)	2 (1)	0
静脈閉塞性疾患	2 (1)	2 (1)	0
静脈血栓症	3 (1)	1 (<1)	2 (1)

BID：1日2回、TID：1日3回、IV：静脈内投与
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1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

C Confidential

付録 2.7.6.2.23-4 死亡に至った重篤な副作用及びその他の重篤な副作用の叙述（P05520 試験）

P05520試験の重篤な副作用の叙述には、治験データベース及びGlobal Pharmacovigilance（GPV）データベースからの情報を記載した。

1)　割付番号[redacted]（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を食事とともに1日2回経口投与）
その他の重篤な副作用名：高ビリルビン血症

(1)　患者背景

既往歴：巨赤芽球性貧血、大腸腺腫、腎不全、陰部ヘルペス、血尿、結腸ポリープ、トランスアミナーゼ上昇、尿路感染

合併症：急性骨髄性白血病（AML）、HIV感染、胆汁うっ滞性肝疾患、脂肪肝、肝腫大、貧血、血小板減少症、冠動脈疾患、高血圧、うつ病、皮膚乾燥、鼓腸、胃炎、頭痛、後天性リポジストロフィー、口腔カンジダ症、骨粗鬆症、疼痛、季節性アレルギー、睡眠障害、片頭痛、下痢、腸憩室、疲労、高カイロミクロン血症、粘膜障害、夜間頻尿、異常体重減少、腹水、良性前立腺肥大症（Grade 1）、クラミジア感染、食欲減退、労作性呼吸困難、鼡径部痛、低カリウム血症、腎症、末梢性浮腫、歯周炎、点状出血、そう痒症、有痛性排尿困難、振戦、回転性めまい、血液凝固障害

併用薬：シタラビン、デキサメタゾン、ダウノルビシン、チオグアニン、アバカビル、リトナビル、テノホビル、ダルナビル、ラミブジン、オルニチン、濃厚赤血球製剤、血小板製剤、プロプラノロール、ラミプリル、スルピリド、エソメプラゾール、ラニチジン、モルヒネ、トラマドール、チリジン、フルラゼパム、テマゼパム、ロペラミド、タンニン酸アルブミン、デクスパンテノール、kalinor brause、塩化カリウム、タムスロシン、フィトナジオン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始4日前にカテーテル留置部位疼痛（新規の中心静脈カテーテル穿刺部）を発現した。治験薬投与1日目に非盲検下でプラセボの単回静脈内投与（中心静脈経由）後、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を単回経口投与した。同日、中心静脈カテーテル穿刺部に血腫（有害事象名：カテーテル留置部位血腫）が発現した。血腫は静脈内点滴後の穿刺部のガーゼ交換時に初めて確認され、正確な発現時間は不明である。治験薬投与1日目はプラセボ単回静脈内投与であり、またカテーテルの位置から静脈内注射液に対する局所皮膚反応の可能性は除外された。治験薬投与2日目、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg の1日2回経口投与を開始した。治験薬投与7日目、ポサコナゾール経口

Confidential

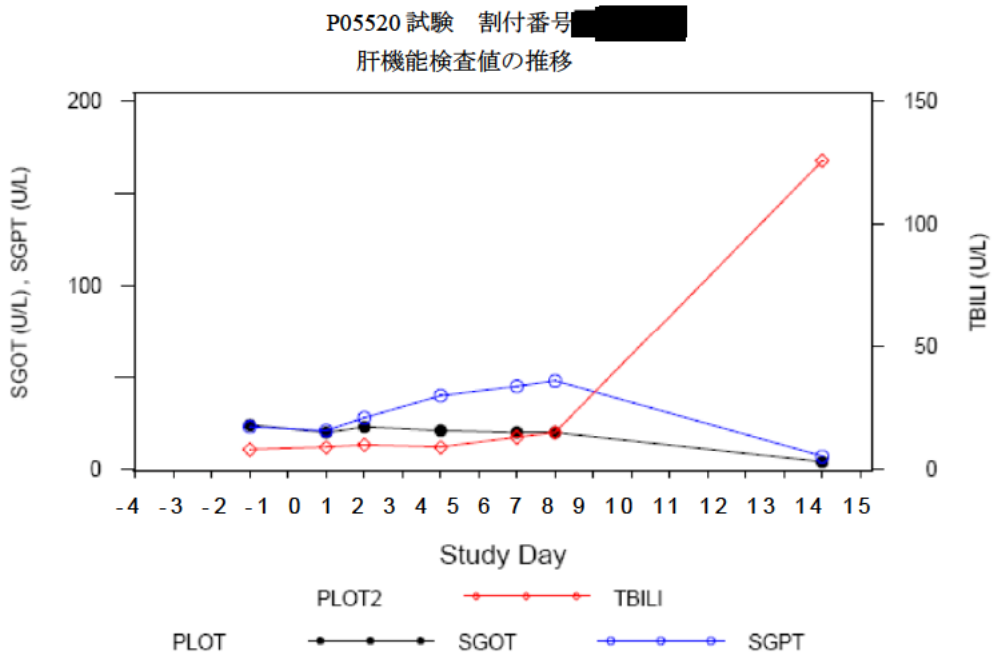
懸濁液400 mg を単回投与し、規定どおり治験薬の投与を終了した。試験終了後、予防のため市販品のポサコナゾール経口懸濁液200 mg を1日3回、9日間継続して経口投与した。治験薬投与終了後2日目からビリルビン値が増加した（GPV データベースからの情報）。治験薬投与終了後5日目、血腫は回復した。治験薬投与終了後7日目、ビリルビン値は126 µmol/L（CTCAE Grade 3）となった。治験薬投与終了後9日目、高ビリルビン血症（検査値未報告）が重篤な有害事象と判定され、敗血症性ショックと推定される発熱が発現し、被験者は錯乱し意識消失となった（GPV データベースからの情報）。同日、敗血症性ショックと推定された発熱の治療として、ヒドロキシエチルデンプンの投与及び塩化ナトリウム静脈内点滴を行い、30分間の蘇生処置を施したが、被験者は死亡した。剖検は実施しなかった。治験担当医師は、死因は敗血症性ショック（推定）と判定した。

治験担当医師は、カテーテル留置部位疼痛及びカテーテル留置部位血腫は非重篤な事象で、治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、治験担当医師は、高ビリルビン血症及び敗血症性ショックは重篤な有害事象であり、いずれの事象も程度は生命を脅かすもので、高ビリルビン血症と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。敗血症性ショックと治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	AST (U/L)	ALT (U/L)	T. Bili (µmol/L)
治験薬投与開始1日前	24	23	8
治験薬投与1日目	20	21	9
治験薬投与2日目	23	28	10
治験薬投与4日目	21	40	9
治験薬投与6日目	20	45 (High)	13
治験薬投与7日目	20	48 (High)	15
治験薬投与終了後7日目†	4 (Low)	7	126 (Grade 3) (High)

†市販品ポサコナゾールにて投与継続

Confidential



C Confidential

2)　割付番号[redacted]（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 を食事とともに1日2回経口投与）
その他の重篤な副作用名：悪心、嘔吐

(1)　患者背景

既往歴：血中クレアチニン増加

合併症：AML、汎血球減少症、頻脈、高血圧、三尖弁閉鎖不全症、肺動脈弁閉鎖不全症、脾腫、肥満、鼓腸、無力症、便秘、糖尿病、月経困難症、嚥下障害、紅斑、脂肪肝、肝腫大、プロゲスチン欠乏、月経過多、月経障害、悪心、末梢性浮腫、口腔内痛、口腔咽頭痛、四肢痛、点状出血、レッチング、流涎過多、睡眠障害、扁桃摘出、回転性めまい、嘔吐、細菌感染

併用薬：ヒドロキシカルバミド、エトポシド、イダルビシン、アザシチジン、シタラビン、アムロジピン、ラミプリル、メトプロロール、ヒトインスリン、メドロキシプロゲステロン、メトクロプラミド、ジメンヒドリナート、グラニセトロン、モルヒネ、クリンダマイシン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与1日目にポサコナゾール静注用溶液300 mg の1日2回投与を受けた。同日、軽度の咳嗽、中等度の耳介腫脹及び中等度の発熱（治療としてパラセタモールを投与）、骨髄穿刺部位に膿を伴う軽度の感染（治療としてチロトリシンを投与）、中等度のうつ病（治療としてロラゼパムを投与）、軽度の振戦、重度の粘膜炎、中等度の帯状疱疹（治療としてアシクロビル及び metamizole を投与）及び両眼周囲に中等度の血腫が発現したが、軽度の咳嗽、中等度の耳介腫脹、中等度の発熱、軽度の穿刺部位感染、中等度のうつ病及び軽度の振戦はそれぞれ同日中に回復した。治験薬投与2日目、ポサコナゾール静注用溶液300 mg の1日1回静脈内投与を開始した。同日、中等度の肺炎（治療としてゲンタマイシンを投与）、中等度の咽喉絞扼感（治療としてハロペリドールを投与）、中等度の咽喉痛（治療として cetraria 及び metamizole を投与）が発現し、中等度の咽喉絞扼感は、同日中に回復した。治験薬投与4日目、中等度の咽喉痛は回復した。治験薬投与5日目、中等度の発疹が右大腿に発現した。治験薬投与6日目、軽度の口内乾燥及び顔面及び両目周囲に中等度の血腫が発現したが、同日中に軽度の口内乾燥及び中等度の血腫は回復した。また同日、中等度の帯状疱疹は回復した。治験薬投与7日目、中等度の発熱が発現し、治療としてパラセタモールを投与した。治験薬投与8日目、軽度の腟灼熱感及びそう痒が発現した。治験薬投与9日目、中等度の発熱、軽度の腟灼熱感及びそう痒は回復した。治験薬投与10日目、軽度の胸やけ（治療として u-oxaine を投与）及び中等度のステノトロフォモナス・マルトフィリア感染（治療としてセフタジジムを投与）が発現したが、胸やけは同日中に回復した。治験薬投与13日目、中等度の発疹は回復した。治験薬投与14日目、軽度のうつ病及び軽度の胃痛（治療としてヒドロモルフォンを投与）が発現したが、同日中に、うつ

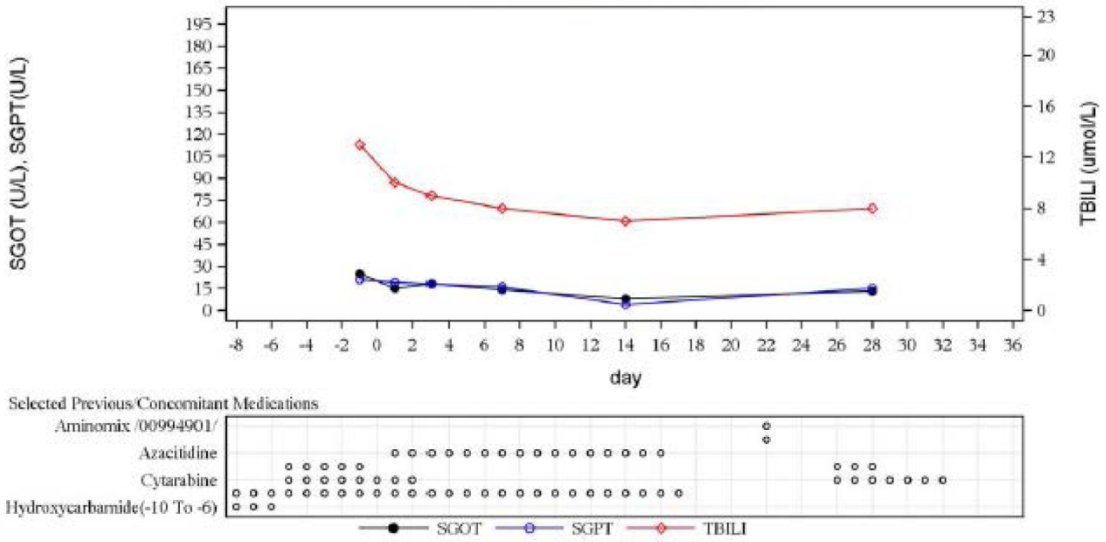
病及び胃痛（いずれも軽度）は回復した。治験薬投与15日目、嘔吐のためポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日1回経口投与とした。治験薬投与16日目及び17日目、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回経口投与した。治験薬投与17日目、重度の粘膜炎及び中等度の血腫は回復した。治験薬投与18日目、嘔吐のためポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日1回経口投与とした。治験薬投与19日目、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回経口投与した。治験薬投与20日目、嘔吐のためポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日1回経口投与とした。同日、中等度のステノトロフォモナス・マルトフィリア感染は回復した。治験薬投与21日目､嘔吐のためポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日1回経口投与とした。治験薬投与22日目、重度の悪心及び中等度の嘔吐が重篤な有害事象と判定され、被験者は入院し、治療としてメトクロプラミドを投与した。同日、嘔吐のためポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日1回経口投与した。治験薬投与23日目、重度の悪心は回復し、同日、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg の1日2回経口投与を再開した。その後、基礎疾患に対する継続治療のため、事象回復後も被験者は入院していたが、治験薬投与25日目に退院した。治験薬投与26日目、嘔吐のためポサコナゾール経口懸濁液400 mg の経口投与を1日1回としたが、治験薬投与27日目及び28日目はポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回経口投与した。治験薬投与28日目、規定どおり治験薬の投与を終了した。中等度の肺炎及び中等度の嘔吐の回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、悪心及び嘔吐は重篤な有害事象であり、いずれの事象も治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Day	BUN (mmol/L)	血清クレアチニン (µmol/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	T. Bili (µmol/L)	Gluc (mmol/L)
治験薬投与開始1日前	4.6	81	25	77	13	10.06 (High)
治験薬投与1日目	3.9	72	15	69	10	6.5 (High)
治験薬投与3日目	3.8	65	18	72	9	7.1 (High)
治験薬投与7日目	6.1	67	14	79	8	7.1 (High)
治験薬投与14日目	8.4	72	8 (Low)	99	7	11.8 (High)
治験薬投与28日目	5.5	73	13	81	8	7.7 (High)
治験薬投与終了後8日目	6.1	56	11	55	7	7.8 (High)

Day	Hgb (g/L)	Platelets (10^9/L)	WBC (10^9/L)	NEUT (10^9/L)
治験薬投与開始1日前	93 (Low)	9 (Low)	0.7 (Low)	-
治験薬投与1日目	84 (Low)	10 (Low)	0.4 (Low)	-
治験薬投与7日目	99 (Low)	15 (Low)	0.4 (Low)	-
治験薬投与11日目	97 (Low)	23 (Low)	0.5 (Low)	0.01 (Low)
治験薬投与12日目	95 (Low)	17 (Low)	0.4 (Low)	-
治験薬投与13日目	81 (Low)	9 (Low)	0.3 (Low)	-
治験薬投与14日目	100 (Low)	8 (Low)	0.3 (Low)	-
治験薬投与21日目	99 (Low)	146	2.3 (Low)	-
治験薬投与28日目	93 (Low)	250	6.6	5.91
治験薬投与終了後8日目	100 (Low)	45 (Low)	0.5 (Low)	-

P05520 試験　割付番号[redacted]
肝機能検査値の推移



3)　割付番号[redacted]（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 を1日3回又はポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回、食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：肺真菌症

(1)　患者背景

既往歴：ヘルニア修復、大葉性肺炎
合併症：白血病、高血圧、貧血、胃出血、白血球減少症、血小板減少症
併用薬：アロプリノール、グラニセトロン、ダウノルビシン、シタラビン、バルサルタン、赤血球製剤、パントプラゾール、血小板製剤

(2)　有害事象の経過

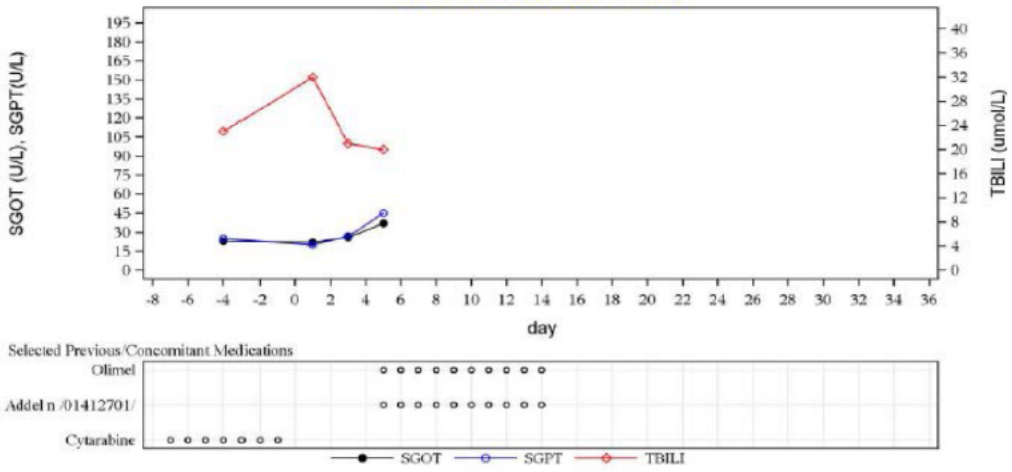
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与1日目にポサコナゾール静注用溶液300 mg の1日2回静脈内投与を受け、治験薬投与2日目、ポサコナゾール静注用溶液300 mg の1日1回静脈内投与を開始した。治験薬投与3日目、軽度の歯肉出血が発現したが、同日中に回復した。治験薬投与4日目、重度の発熱性好中球減少症（治療としてゲンタマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム、パラセタモール、シプロフロキサシン及び primaxin を投与）、軽度の悪寒、軽度の嘔吐、中等度の粘膜炎（治療として metamizole を投与）が発現したが、同日中に軽度の悪寒及び軽度の嘔吐は回復した。また、同日、生命を脅かす程度の肺真菌症が発現し、治験薬の投与を中止した。治療としてアムホテリシン B、電解質製剤及び栄養剤を投与し、高分解能 CT を実施した。治験薬投与終了後12日目、再度 CT を実施したところ、肺真菌症が確定診断された。中等度の粘膜炎、生命を脅かす程度の肺真菌症及び重度の発熱性好中球減少症の回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、肺真菌症は重篤な有害事象で程度は生命を脅かすものであり、治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。また治験担当医師は、悪寒、嘔吐及び発熱性好中球減少症は非重篤な事象で、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

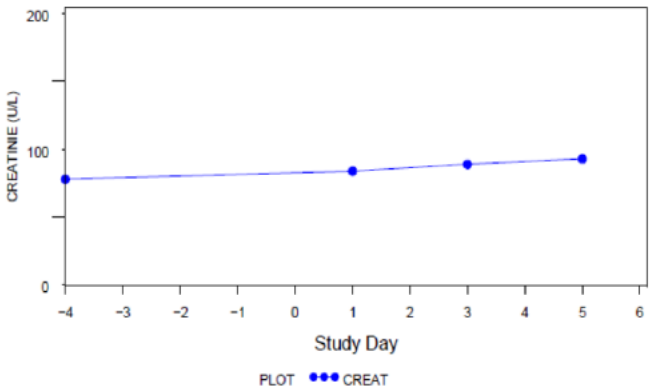
Day	Hgb (g/L)	Platelets (10^9/L)	WBC (10^9/L)	NEUT (10^9/L)
治験薬投与開始4日前	95 (Low)	25 (Low)	1.2 (Low)	0.42 (Low)
治験薬投与1日目	100 (Low)	11 (Low)	0.7 (Low)	0.03 (Low)
治験薬投与3日目	92 (Low)	17 (Low)	0.6 (Low)	0.02 (Low)
治験薬投与終了後1日目	79 (Low)	19 (Low)	0.1 (Low)	-

Day	BUN (mmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	T. Bili (μmol/L)	Gluc (mmol/L)
治験薬投与開始4日前	6.5	23	25	53	23 (High)	4.8
治験薬投与1日目	6.3	22	20	49	32 (High)	7.0 (High)
治験薬投与3日目	5.8	26	27	50	21	7.0 (High)
治験薬投与終了後1日目	7.8	37 (High)	45 (High)	50	20	7.3 (High)

P05520 試験　割付番号[redacted]
肝機能検査値の推移



P05520 試験　割付番号[redacted]
クレアチニン値の推移



4)　割付番号[redacted]（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 を1日3回又はポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回、食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：高ビリルビン血症

(1)　患者背景

既往歴：アルコール症、不妊手術、自殺企図、皮膚の新生物、腹痛、下痢、歯肉痛、上気道感染、嘔吐

合併症：白血病（AML）、うつ病、蜂巣炎、胸痛、便秘、耳不快感、低カルシウム血症、心膜炎

併用薬：ヒドロキシカルバミド、ダウノルビシン、メトトレキサート、アロプリノール、血小板製剤、赤血球製剤、シタラビン、パロキセチン、セファゾリン、ドクサート、コルヒチン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与1日目にポサコナゾール静注用溶液300 mg の1日2回静脈内投与を受けた。同日、AML に対する導入化学療法のため、被験者は入院した。治験薬投与2日目、ポサコナゾール静注用溶液300 mg の1日1回静脈内投与を開始した。治験薬投与4日目、中等度のカテーテル閉塞が発現し、治療としてアルテプラーゼを投与した。治験薬投与5日目、軽度のカテーテル合併症及び軽度のカテーテルリークが発現した。治験薬投与6日目、ポサコナゾール経口懸濁液600 mg を単回経口投与した。同日、重度の月経痛が発現し、治療としてモルヒネを投与した。治験薬投与7日目、軽度の月経過多が発現し、治療としてトラネキサム酸を投与した。治験薬投与8日目、重度の月経痛は回復した。悪心（嘔吐はなし）のため、ポサコナゾール静注用溶液300 mg の1日1回静脈内投与を再開した。同日、重篤な好中球減少性大腸炎（検査値未報告）、軽度の低ナトリウム血症（ナトリウム131 mmol/L）、中等度の発熱及び軽度の疲労が発現し、月経過多が悪化し中等度と判定された。また、発熱性好中球減少症（白血球数0.4×10^9/L）、腹痛及び多量の下痢の症状がみられた。クロストリジウム・ディフィシル検査は陰性であった。治療としてピペラシリン／タゾバクタム、パラセタモール、ジメンヒドリナート及びメトクロプラミドを投与した。治験薬投与9日目、ビリルビンは高値（78 µmol/L）となり、高ビリルビン血症が医学的に重要な事象として重篤な有害事象と判定され、このため治験薬の投与を中止した。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（検査値未報告）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（検査値未報告）は基準範囲内であった。腹部超音波検査の結果、胆管閉塞は認められなかったが、19 cm のびまん性肝腫大が認められた。治験薬投与終了後1日目、軽度の振戦、中等度の低カリウム血症（検査値未報告）、重度の胆汁うっ滞及び中等度の頻脈が発現し、低ナトリウム血症（検査値未報告）が悪化し中等度と判定され、治療としてカスポファンギン、カリウム、アシクロビル及びグルコン酸カルシウムを投与した。血中

Confidential

乳酸脱水素酵素（LDH）値が増加し、232 U/L となった。治験薬投与終了後2日目、クレアチニン値は135 µmol/L に増加し、重度の急性腎不全と判定され、治療としてヒドロキシエチルデンプンを投与した。腹痛を伴う下痢が継続して認められた。軽度の便失禁、中等度の低カルシウム血症（カルシウム1.62 mmol/L）、軽度の尿失禁及び中等度のプロトロンビン時間延長（治療としてフィトナジオンを投与）が認められた。治験薬投与終了後3日目、軽度の低マグネシウム血症（検査値未報告）及び中等度の低アルブミン血症（検査値未報告）（治療としてアルブミンを投与）が認められた。生命を脅かす程度の敗血症が発現し、治療として炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、フェニレフリン、バソプレシン、メトロニダゾール、メロペネム、乳酸リンゲル液及びバンコマイシンを投与した。被験者の精神状態は悪化し、腹部増大、頻脈、低血圧及び低酸素血症がみられたため気管内挿管し、被験者を集中治療室に搬送した。また、低ナトリウム血症（検査値未報告）、振戦及び低カリウム血症（検査値未報告）もみられた。腹部単純 X 線検査で穿孔は認められなかった。同日の検査結果から、代謝性アシドーシスを伴う急性尿細管間質性腎炎が認められ、急性腎不全の進行が明らかになった（pH：6.99、HCO_3：7.5 mmol/L、過剰塩基：-22.2）。低血圧が持続し、昇圧剤（ノルエピネフリン）投与を増量した。また、挿管時に起きたと考えられる誤嚥性肺炎が認められた。治験薬投与終了後4日目、以下の多臓器不全の症状が発現した：持続的静脈－静脈血液ろ過法中の急性腎不全、呼吸不全、胆汁うっ滞増加（肝臓 CT 検査では胆管閉塞は認められなかった）及び ALT、AST、LDH 増加（検査値未報告）を伴う肝不全（有害事象名：肝酵素上昇）、並びにノルエピネフリンの増量及びフェニレフリンの追加投与に至った心血管不全。AST／ALT が基準範囲上限（ULN）の3倍、ビリルビンが ULN の2倍まで増加した。治験薬投与終了後5日目、発作性上室性頻脈が発現し（治療としてアミオダロンを投与）、生命を脅かす程度の急性呼吸窮迫症候群が発現した。治験薬投与終了後12日目、治療を停止した後、被験者は急性呼吸窮迫症候群のため死亡した。剖検は実施しなかった。治験担当医師は死因を急性呼吸窮迫症候群と判定した。

治験担当医師は、高ビリルビン血症、好中球減少性大腸炎、敗血症及び急性呼吸窮迫症候群は重篤な有害事象で、敗血症及び急性呼吸窮迫症候群の程度は生命を脅かすものであり、高ビリルビン血症と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。好中球減少性大腸炎、敗血症及び急性呼吸窮迫症候群と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また治験担当医師は、肝酵素上昇は非重篤な有害事象で、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

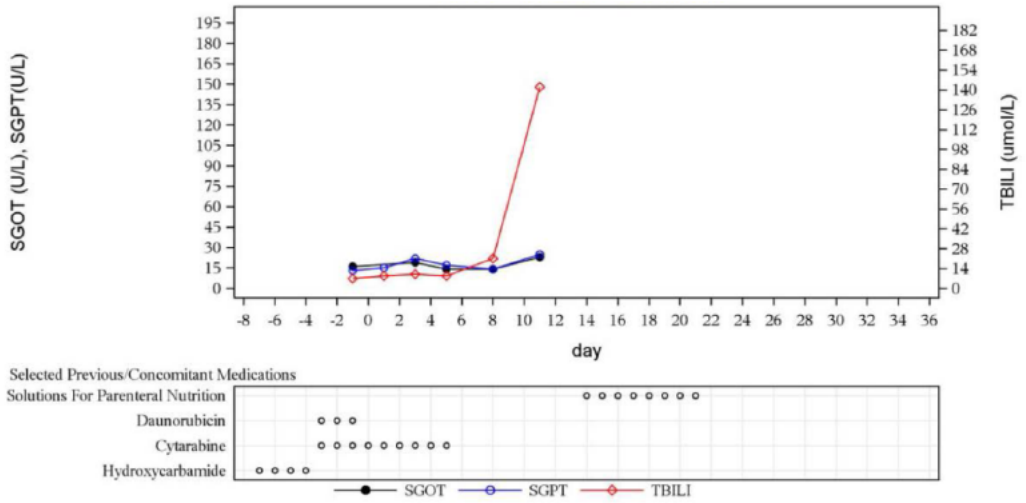
C Confidential

Day	BUN (mmol/L)	血清クレアチニン (µmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	T. Bili (µmol/L)
治験薬投与開始1日前	-	43	11	11	39	7
治験薬投与開始1日前	6.8	44	16	13	45	7
治験薬投与1日目	-	43	14	13	45	13
治験薬投与1日目	6.1	44	-	15	40	9
治験薬投与3日目	6.4	44	19	22	41	10
治験薬投与5日目	5.7	44	14	17	40	9
治験薬投与8日目	3.2	44	14	14	39	21
治験薬投与終了後2日目	8.2	159	23	25	27 (Low)	142
治験薬投与終了後4日目	-	-	326†	100†	45†	217†
治験薬投与終了後5日目	-	-	361†	202†	48†	255†
治験薬投与終了後5日目	-	-	1539†	478†	65†	337†
治験薬投与終了後6日目	-	79	1463	564	71	411

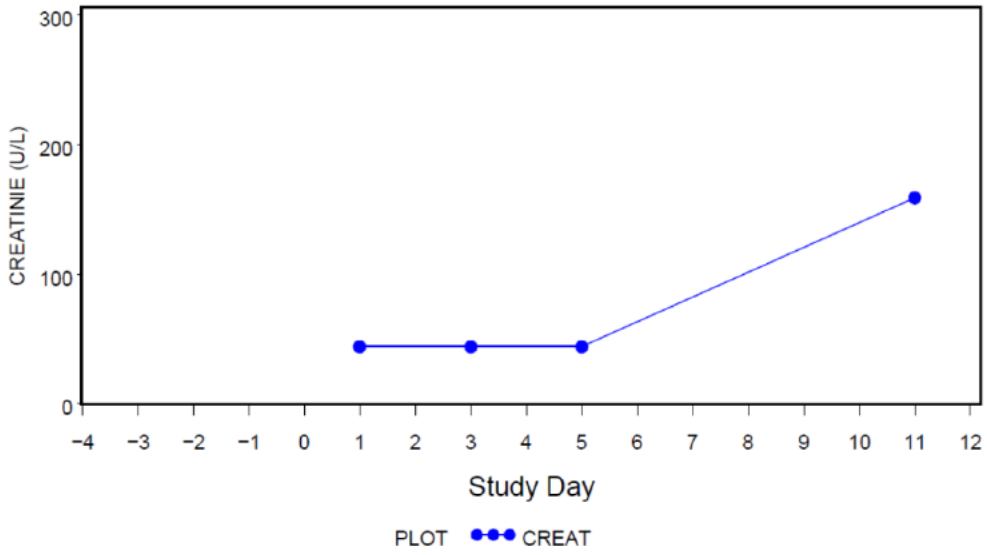
†医療機関から報告された値

Day	Type of Image	Location Observed	Findings/ Results	Comments
治験薬投与開始7日前	X-ray	Chest/ Thorax	Abnormal, not clinically significant	Bil linear basal densities
治験薬投与開始4日前	CT W/OUT CONTRAST	Chest/ Thorax	Abnormal, not clinically significant	Bil basal infiltrates multiples adenomegaly
治験薬投与8日目	X-ray	Chest/Thorax	Abnormal, not clinically significant	No infiltrate
治験薬投与終了後3日目	CT	Pulmonary	-	Atelectasis
治験薬投与終了後3日目	CT	Abdominal	-	Colitis
治験薬投与終了後4日目	CT	Liver	-	No biliary obstruction
治験薬投与終了後4日目	X-ray	Pulmonary	-	Atelectasis
治験薬投与終了後4日目	CT	Cerebral	-	Normal

P05520 試験　割付番号[redacted]
肝機能検査値の推移



P05520 試験　割付番号[redacted]
クレアチニン値の推移



Confidential

2.7.6.2.24　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.2.4: P117]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.24.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者を対象としたポサコナゾールの新錠剤 D（黄色）の薬物動態及び安全性評価試験／P117試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（中国）
[redacted]（中国）
[redacted]（中国）
[redacted]（中国）

治験期間

2015年5月7日～2016年5月2日

開発の相

後期第 I 相

目的

【主要目的】

侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者を対象に、ポサコナゾールの新錠剤 D（黄色）を投与した際の薬物動態の特性を評価する。

【副次目的】

侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者を対象に、ポサコナゾールの新錠剤 D（黄色）を投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

【主要仮説】

侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者を対象に、ポサコナゾールの薬物動態パラメータ（定常状態の AUC、C_{avg}等）を推定する。母集団薬物動態モデルを用いて、侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者にポサコナゾールの新錠剤 D（黄色）を経口投与した際の定常状態の C_{avg}及び定常状態の C_{avg}が500 ng/mL を超える被験者の割合を推定する。

Confidential

試験デザイン

本試験は、侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者を対象とした、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する、非盲検、単一投与群、2サブグループ、多施設共同、反復投与試験であった。ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を1日1回8～28日間（1日目は12時間ごとに2回）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日目の空腹時（投与の前後4時間絶食）に投与した。

投与期間

反復（8～28日間）

用法・用量

ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg（100 mg×3錠）を、1日目は12時間ごとに2回、以降7～27日はいずれも食事の摂取にかかわらず反復経口投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.24-1]に示す。

表 2.7.6.2.24-1　　治験薬の内容（P117 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）	ポサコナゾール100 mg	錠剤

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が15 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下で、18歳以上70歳以下の AML 又は MDS に対する化学療法を受け、好中球減少症となった男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

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、血漿中薬物濃度測定用検体をサブグループ1の1日目及び8日目の各投与前及び各投与後24時間までの規定した時点で頻回採取した。すべての被験者（サブグループ1及び2）で、投与1，2、3、8、14、21及び28日目（又は最終投与日）の投与前に C_{min} 測定用血液検体を採取した。定常状態の C_{avg} を主要評価パラメータとし、その実測値及び pC_{avg} が500 ng/mL を超える被験者の割合を推定した。サブグループ1の1日目及び8日目の $AUC_{0\text{-}24\ hr}$、C_{max}、C_{min} 及び T_{max}、両サブグループの C_{min} を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

C Confidential

統計計画及び解析

【薬物動態】

サブグループ1の8日目の定常状態における C_{avg} について、事前に規定した曝露量の範囲の0～500、500～2500、2500～3750及び3750 ng/mL 超に該当する度数分布を要約した。時点ごとに血漿中 C_{trough} を要約した。

非中国人健康被験者及び患者の母集団薬物動態モデルを構築し、薬物動態及びそのばらつきの特徴を明らかにした。本試験のデータを含めた母集団薬物動態モデルを用いて、pC_{avg} 及び曝露量が500 ng/mL 超の被験者の割合を推定した。

【安全性】

有害事象について一覧にした。臨床的に適切な場合、臨床検査値、心電図及びバイタルサインの要約統計量も算出した。

2.7.6.2.24.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.24-2]及び[表 2.7.6.2.24-3]に示す。

表 2.7.6.2.24-2　被験者の内訳（P117 試験）

	サブグループ1		サブグループ2		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	20		45		65	
内訳						
完了	18	(90.0)	40	(88.9)	58	(89.2)
中止	2	(10.0)	5	(11.1)	7	(10.8)
有害事象	1	(5.0)	3	(6.7)	4†	(6.2)
治験実施計画書からの逸脱	0	(0.0)	1	(2.2)	1	(1.5)
同意撤回	1	(5.0)	1	(2.2)	2	(3.1)

サブグループ2の被験者1例は8日間投与を受けた後、フォローアップ検査実施前に感染症のため中止した。本被験者は完了例として数えた。

† サブグループ1の被験者1例が斑状丘疹状皮疹の副作用により、投与20日目に試験を中止した。
サブグループ2では、腎不全の副作用で1例が投与23日目、ALT 増加及び AST 増加の副作用で1例が投与21日目、肺感染の有害事象で1例が投与21日目に試験を中止した。

Data source: [資料5 3 3 2.4: P117] 14-1, 16.2.1

Confidential

表 2.7.6.2.24-3　　被験者の背景（P117 試験）

	サブグループ1 n (%)	サブグループ2 n (%)	合計 n (%)
総被験者数	20	45	65
性別			
男性	11 (55.0)	24 (53.3)	35 (53.8)
女性	9 (45.0)	21 (46.7)	30 (46.2)
年齢（歳）			
18歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18～64歳	19 (95.0)	44 (97.8)	63 (96.9)
65～70歳	1 (5.0)	1 (2.2)	2 (3.1)
70歳超	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
算術平均	43.2	42.5	42.7
標準偏差	12.3	11.7	11.8
中央値	45.0	42.0	44.0
範囲	22 - 67	18 - 66	18 - 67
人種			
アジア系	20 (100.0)	45 (100.0)	65 (100.0)
民族			
非ヒスパニック系又は非ラテン系	20 (100.0)	45 (100.0)	65 (100.0)
身長（cm）			
被験者数	20	45	65
算術平均	166.7	165.4	165.8
標準偏差	8.0	7.3	7.5
中央値	165.0	165.0	165.0
範囲	153 - 182	150 - 178	150 - 182
体重（kg）			
被験者数	20	45	65
算術平均	65.1	62.4	63.3
標準偏差	8.7	9.1	9.0
中央値	66.0	61.0	63.4
範囲	48 - 80	45 - 80	45 - 80
BMI（kg/m^2）			
被験者数	20	45	65
算術平均	23.4	22.8	23.0
標準偏差	2.1	3.2	2.9
中央値	23.2	23.2	23.2
範囲	20 - 27	17 - 30	17 - 30
組入時の主な診断			
AML	20 (100.0)	45 (100.0)	65 (100.0)

Data source: [資料5.3.3.2.4: P117] Table 14-2

2.7.6.2.24.3　　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）を投与した64例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を1日1回8～28日間（1日目は12時間ごとに2回）食事の摂取にかかわらず反復経口投与した際の1日目及び8日目の血漿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.24-4]、母集団薬物動態解析に基づく8日目の定常状態の pC_{avg} の度数分布を[表 2.7.6.2.24-5]に示す。

ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を投与した際、T_{max} の中央値は4時間で、ポサコナゾー

Confidential

ルは速やかに吸収された。サブグループ1の薬物動態評価可能被験者18例の8日目の C_{avg} の算術平均（変動係数%）は1610 ng/mL（42.8%）、母集団薬物動態モデルに基づく定常状態の pC_{avg} の算術平均（変動係数%）は1770 ng/mL（33.7%）であり、概して一致した。投与日ごとの平均 C_{trough} に基づくと、投与8日目までに定常状態に到達していることが示唆された。

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。サブグループ1の投与8日目の実測値に基づく C_{avg} の分布と明らかな違いは認められなかった。

表 2.7.6.2.24-4　侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を 1 日 1 回 8～28 日間（1 日目は 12 時間ごとに 2 回）食事の摂取にかかわらず反復経口投与した際の投与 1 日目及び 8 日目の血漿中薬物動態パラメータの要約（P117 試験、サブグループ 1）

投与日	N	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	C_{avg} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	$C_{12\ hr}$ (ng/mL)	T_{max}† (hr)	CL/F (L/hr)	C_{max} の累積係数‡
1	20	14500 (39.0)	-	730 (47.7)	997 (35.9)	473 (44.6)	3.99 (1.97 - 7.98)	-	-
8	18	38600 (42.8)	1610 (42.8)	2150 (43.9)	1310 (43.6)	1620 (42.2)	4.04 (0.00 - 8.00)	9.16 (41.1)	3.56 (61.2)

算術平均（%CV）
C_{min}：次の投与直前の濃度（$C_{24\ hr}$）、CV：変動係数
† 中央値（範囲）
‡ 8日目／1日目

Data source: [資料5.3.3.2.4: P117] Table 14-3

表 2.7.6.2.24-5　侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を 1 日 1 回 8～28 日間（1 日目は 12 時間ごとに 2 回）食事の摂取にかかわらず反復経口投与した際の母集団薬物動態解析に基づく 8 日目（定常状態）の pCavg の度数分布（P117 試験、サブグループ 1 及び 2）

母集団薬物動態解析に基づく定常状態の pC_{avg} (ng/mL)	サブグループ1		サブグループ2		合計	
	n	%	n	%	n	%
$C_{avg} \leq$ 500 ng/mL	0	0.0	0	0.0	0	0.0
500 ng/mL < $C_{avg} \leq$ 2500 ng/mL	18	90.0	41	93.2	59	92.2
2500 ng/mL < $C_{avg} \leq$ 3750 ng/mL	2	10.0	2	4.5	4	6.3
C_{avg} > 3750 ng/mL	0	0.0	1	2.3	1	1.6

サブグループ2の被験者1例は1日目の投与前の濃度（0 ng/mL）のみのデータしかなく、当該被験者の C_{avg} は予測できなかったため、母集団薬物動態解析には含めなかった。

Data source: [資料5.3.3.2.4: P117] Table 14-4, Table 14-5, Table 14-6

Confidential

2.7.6.2.24.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者65例を安全性解析対象集団に含めた。侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を1日1回8～28日間（1日目は12時間ごとに2回）食事の摂取にかかわらず反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象が4例（呼吸不全、肛門感染、肺感染及び頭蓋内出血）に認められたが、いずれも副作用ではなかった。また、2例の被験者が、呼吸不全及び頭蓋内出血で最終投与後14日以内に死亡したが、いずれも副作用ではなかった。5例の被験者が有害事象（斑状丘疹状皮疹、全身性真菌症、腎不全、ALT 増加、AST 増加及び肺感染）により中止したが、このうち全身性真菌症の1例は8日間の投与を完了していたため完了例として扱った。妊娠した被験者はいなかった。65例中64例で有害事象が認められ、このうち23例が副作用であった。ほとんどの有害事象は処置せず回復し、軽度又は中等度だった。発現割合の高かった有害事象は発熱（35例）、低カリウム血症（25例）、下痢（22例）、咳嗽（15例）、低カルシウム血症（15例）、血中ビリルビン増加（14例）及び発疹（14例）であった。本試験の有害事象は、経口懸濁液を投与した同様の患者集団を対象とした試験で認められた有害事象と類似していた。

肝機能検査値の異常を除く臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。また、心電図にも臨床的に意味のある一貫した変化は認められず、治験薬投与期間中に QTc が500 msec 以上となった被験者はいなかった。

2.7.6.2.24.5　　結論

1) 薬物動態評価可能被験者18例（サブグループ1）にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を1日1回8～28日間（1日目は12時間ごとに2回）食事の摂取にかかわらず反復経口投与した際の定常状態の C_{avg} は、母集団薬物動態モデルに基づく定常状態の pC_{avg} と概して一致した。
2) 全被験者で pC_{avg} は500 ng/mL を超えていた。
3) 侵襲性真菌症のハイリスク中国人患者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を1日1回8～28日間（1日目は12時間ごとに2回）食事の摂取にかかわらず反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.25　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.1: P02810]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.25.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康若年及び高齢被験者を対象としたポサコナゾールの薬物動態に対する性別及び年齢の影響を評価した反復投与試験／P02810試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

公表文献

Courtney R; Sansone A; Statkevich P; Martinho M; Zhang M; Laughlin M.　Effect of age and gender on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers, 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, Sept 14-17, 2003 (Abstract A-1563)

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

健康被験者を対象として、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する。また、ポサコナゾール経口懸濁液を反復経口投与した際の心電図パラメータのデータを得る。

【副次目的】

健康被験者を対象として、ポサコナゾール経口懸濁液を反復経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、ポサコナゾール経口懸濁液の薬物動態への性別及び年齢の影響並びに安全性及び忍容性を評価する、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験

であった。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8日間（8日目は朝のみ投与）反復経口投与した。

投与期間

反復（8日間）

用法・用量

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、8日間（8日目は朝のみ投与）反復経口投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.25-1]に示す。

表 2.7.6.2.25-1　　治験薬の内容（P02810 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール経口懸濁液	ポサコナゾール40 mg/mL	液剤
ポサコナゾール経口懸濁液のプラセボ	-	液剤

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^2以上29 kg/m^2以下で、18歳以上45歳以下又は65歳以上の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び1日目の朝投与後12時間まで、並びに8日目の朝投与前及び朝投与後96時間までの規定した時点で頻回採取した。トラフ検体は、6日目の夕投与前、7日目の朝投与前及び夕投与前、並びに8日目の夕投与前に採取した。

これら検体の血漿中ポサコナゾール濃度を測定し、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max}、C_{min}等）を算出した。

【薬力学】

時間を一致させた心電図を-1日目（ベースライン）及び8日目（最終投与日）にそれぞれ24時間で7回測定し、QTcF のベースラインからの平均変化量を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

C Confidential

統計計画及び解析

【薬物動態】

分散分析モデルを用いて AUC 及び C_{max} の対数変換値を解析した。性別及び年齢別のポサコナゾールの相対的経口バイオアベイラビリティを、AUC 及び C_{max} の対数変換値の平均値の差に基づき評価し、その90%信頼区間も算出した。定常状態への到達の判定は各投与後（6日目朝投与以降）の C_{min} とこれに続く C_{min}（実数尺度）の最小二乗平均に基づく幾何平均比の90%信頼区間が0.8～1.20の範囲に入る場合に定常状態に到達したと判定した。

【薬力学】

時間を一致させた心電図の QTcF のベースラインからの平均変化量について、性別及び年齢ごとに要約した。心電図パラメータは分散分析モデルを用い、処置及び層の影響を解析した。

【安全性】

有害事象について一覧にし、表に示した。身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値の要約統計量も算出した。

2.7.6.2.25.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.25-2]及び[表 2.7.6.2.25-3]に示す。本試験では73例の被験者が無作為化されたが、4例の被験者は治験薬の投与を受ける前に中止したため、69例の被験者について示した。また、64歳の女性被験者が1例組入れられたが、本被験者は65歳以上の女性の群に含めた。

表 2.7.6.2.25-2　被験者の内訳（P02810 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	69	
内訳		
完了	64	(92.80)
中止	5	(7.25)
治験と無関係な理由による中止	3†	(4.35)
食事に関する問題	2‡	(2.90)

† 男性（18～45歳）、女性（18～45歳）及び男性（65歳以上）の各1例
‡ 男性（18～45歳）及び女性（18～45歳）の各1例

Data source: [資料5.3.3.3.1: P02810] 16.2.3, 16.2.4.1

Confidential

表 2.7.6.2.25-3　　被験者の背景（P02810 試験）

	男性（18～45歳）		女性（18～45歳）		男性（65歳以上）		女性（65歳以上）	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	18		18		17		16	
年齢（歳）								
算術平均	30.0		29.8		71.3		71.4	
標準偏差	7.6		10.5		5.6		6.1	
中央値	30.0		28.5		71.0		70.0	
範囲	19 - 43		18 - 44		65 - 83		64 - 85	
人種								
白人	16	(88.9)	17	(94.4)	16	(94.1)	16	(100.0)
黒人	1	(5.6)	0	(0.0)	1	(5.9)	0	(0.0)
アジア人	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヒスパニック	0	(0.0)	1	(5.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重（kg）								
算術平均	78.2		69.1		82.4		70.8	
標準偏差	10.7		9.2		11.9		9.5	
中央値	77.5		69.8		82.7		69.1	
範囲	62.3 - 101.8		51.4 - 81.8		65.9 - 110.9		55.5 - 90.0	
身長（cm）								
算術平均	179.3		167.9		178.0		162.0	
標準偏差	5.4		5.3		7.1		5.6	
中央値	179.1		167.6		177.8		161.3	
範囲	171.5 - 195.6		158.8 - 179.1		162.6 - 193.0		152.4 - 174.0	

Data source: [資料5.3.3.3.1: P02810] 14.1.2.3

2.7.6.2.25.3　　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾールを投与した48例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。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（8日目は朝のみ投与）反復経口投与した際の、年齢及び性別ごとに計算した血漿中薬物動態パラメータの結果を[表 2.7.6.2.25-4]に示す。

定常状態（8日目）において、男性に対する女性の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の対数変換値に基づく相対的経口バイオアベイラビリティの推定値（90%信頼区間）は、若年被験者（18～45歳）でそれぞれ1.00（0.77, 1.29）及び0.98（0.75, 1.28）、高齢被験者（65歳以上）で1.07（0.83, 1.38）及び1.12（0.87, 1.46）であり、性別による統計学的有意差は認められなかった。

定常状態（8日目）において、若年被験者に対する高齢被験者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の対数変換値に基づく相対的経口バイオアベイラビリティの推定値（90%信頼区間）は、それぞれ1.26（1.06, 1.50）及び1.29（1.08，1.55）であり、高齢者で曝露量が高かった。両年齢間の有害事象の発現割合が同程度であることを考慮すると、この曝露量の差は臨床的に重要ではないと考えられた。

また、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回反復経口投与した際、各投与後（6日目朝投与以降）の C_{min} とこれに続く C_{min} の最小二乗平均による幾何平均比の90%信頼区間に基づき、ポサコナゾールの薬物動態は投与8日目には定常状態に到達していることが確認された。

Confidential

表 2.7.6.2.25-4　　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 回反復経口投与した際の定常状態（8 日目）におけるポサコナゾールの薬物動態パラメータ（P02810 試験）

薬物動態パラメータ	若年被験者（18～45歳）		高齢被験者（65歳以上）	
	男性†	女性‡	男性§	女性§
C_{max} (ng/mL)	2682 (51)	2517 (18)	3250 (36)	3498 (40)
T_{max} (hr)‖	4.00 (4 - 8)	5.00 (4 - 8)	5.00 (0 - 6)	6.00 (0 - 12)
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ (ng·hr/mL)	27784 (51)	25507 (20)	32963 (35)	37924 (43)
累積係数¶	5.87 (30)	5.68 (20)	5.50 (31)	8.46 (49)

算術平均（%CV）
CV：変動係数
† n=13
‡ n=11
§ n=12
‖ 中央値（範囲）
¶ $AUC_{0\text{-}12\ hr}$に基づく累積係数（8日目/1日目）

Data source: [資料5.3.3.3.1: P02810] 16.2.5.3.1

2.7.6.2.25.4　　薬力学の結果

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（8日目は朝のみ投与）反復経口投与した際の薬力学パラメータ（QTcF のベースラインからの平均変化量）の要約を[表 2.7.6.2.25-5]に示す。

ポサコナゾール反復投与後の心電図パラメータに対して年齢及び性別は臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。測定時点を通じた QTcF の全体の平均変化量は、ポサコナゾール投与被験者では-6.59 msec（95%信頼区間：-10.1, -3.05 msec）、プラセボ投与被験者では-3.14 msec（95%信頼区間：-7.79, 1.52 msec）であった。QTcF の測定時点別のベースラインからの平均変化量は、ポサコナゾール投与被験者では-2.94 msec（投与後6時間時点）～-11.3 msec（投与後12時間時点）、プラセボ投与被験者では2.19 msec（投与後2時間時点）～-9.75 msec（投与後4時間時点）であった。個々の被験者で QTcF がベースラインから最も延長していた時点は、ポサコナゾールの投与を受けた被験者では投与後6時間で、57 msec の延長が認められ（若年男性被験者）、プラセボの投与を受けた被験者では投与前時点の83 msec の延長が認められた（高齢女性被験者）。反対に、最も短縮していた時点は、それぞれポサコナゾール投与被験者では投与後12時間で120 msec（高齢女性被験者）、プラセボ投与被験者では投与後2時間で45 msec（高齢男性被験者）の短縮が認められた。QTcF のベースラインから最も延長していたのは、プラセボ群であった。QTcF の変化量とポサコナゾールの T_{max} の中央値との間に明確な関連性は認められなかった。プラセボ投与被験者において、QTcF の平均値及び中央値の変化量の増加（QTcF の延長）は、高齢男性被験者を除く各年齢群で認められた。すべての被験者において、時間を一致させた QTcF の平均変化量は、年齢、性別又は処置（プラセボ又はポサコナゾール）にかかわらず、30 msec 以下であった。処置群別及び層別の時間を一致させた QTcF の平均変化量を[表 2.7.6.2.25-5]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.25-5　　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 回反復経口投与した際の時間を一致させた QTcF のベースラインからの平均変化量の要約（P02810 試験）

	若年男性（18～45歳）		若年女性（18～45歳）		高齢男性（65歳以上）		高齢女性（65歳以上）	
	ポサコナゾール (n=13)	プラセボ (n=3)	ポサコナゾール (n=11)	プラセボ (n=5)	ポサコナゾール (n=12)	プラセボ (n=4)	ポサコナゾール (n=12)	プラセボ (n=4)
平均値	-3.02	3.33	-16.05	-11.34	-8.23	-9.96	-0.37	8.82
中央値	-1.57	3.57	-18.57	-13.14	-9.36	-8.86	1.14	7.07
最大値	11.86	4.57	1.71	2.57	16.57	-1.29	21.57	28.29
最小値	-25.29	1.86	-24.29	-20.29	-28.00	-20.86	-15.71	-7.14

Data source: [資料5.3.3.3.1: P02810] 16.2.5.3.2

2.7.6.2.25.5　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者69例を安全性解析対象集団に含めた。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（8日目は朝のみ投与）反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。妊娠及び死亡は認められなかった。1例の被験者で重篤な有害事象が認められ、ポサコナゾールの最終投与から17日後に、胸骨中央の胸痛、血圧上昇及び主訴と関連するその他の事象（頻拍、右腕とあごのしびれ感、手指の腫脹及びピリピリ感）により入院した。この被験者のいずれの事象も副作用ではないと判定された。症状は消失し、2日後に退院した。有害事象により中止した被験者はいなかった。69例中43例の被験者に有害事象が認められた。その内訳はポサコナゾール経口懸濁液を投与された被験者で51例中33例、プラセボを投与された被験者で18例中10例であった。ポサコナゾールを投与された被験者で発現割合の高かった有害事象は、頭痛（9例）、筋骨格痛（6例）、腹痛（5例）、発熱（4例）、咽頭炎（4例）であった。19例にポサコナゾールの副作用が認められた。筋骨格痛及び咽頭炎はポサコナゾールを投与された被験者のみに認められたが、いずれも副作用ではないと判定された。すべての有害事象は、ポサコナゾールを投与された若年男性被験者で認められた重度の頭痛1件を除き、軽度又は中等度であった。本試験期間中に有害事象が認められた被験者数（%）を、処置別、性別及び年齢群別に[表 2.7.6.2.25-6]に示す。

表 2.7.6.2.25-6　　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 回反復経口投与した際に認められた有害事象（P02810 試験）

若年男性（18～45歳）		若年女性（18～45歳）		高齢男性（65歳以上）		高齢女性（65歳以上）	
ポサコナゾール (n=14)	プラセボ (n=4)	ポサコナゾール (n=12)	プラセボ (n=6)	ポサコナゾール (n=13)	プラセボ (n=4)	ポサコナゾール (n=12)	プラセボ (n=4)
10 (71%)	1 (25%)	7 (58%)	4 (67%)	10 (77%)	1 (25%)	6 (50%)	4 (100%)

Data source: [資料5.3.3.3.1: P02810] 14.3.1.2

有害事象の発現は、男性が女性よりやや多かったが、高齢者と若年者の間に差は認められなかった。有害事象の発現が、ポサコナゾールを投与した際に増加するかは、プラセボを投与した被験者数（4～6例/層）が少ないため、明確ではない。

肝酵素を除いて臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。18例の被験者で軽度又は中等度の肝酵素上昇が認められた。1例の被験者では Grade 2の γ-GTP 増加が認められた。本被験者のベースラインの γ-GTP は正常範囲内であった。18例全例にポサコナゾールが投与され、この発現割合は全4層で同程度であった。これらの被験者のうち5例は、肝酵素の1つ又は複数で臨床的に重要な変化（有害事象として認められた）で、多くは反復投与後に認められ、投与終了後にベースラインに回復した。一部の被験者で一過性に軽度のアルカリホスファターゼ増加が認められたが、投与終了後に正常に回復した。

その他、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.25.6　　結論

1) 健康被験者にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回8日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した際の定常状態でのポサコナゾールの薬物動態に性別の影響は認められなかった。また、定常状態における曝露量は高齢被験者の方が若年被験者より大きかったが、臨床的に重要ではないと考えられた。
2) ポサコナゾール反復経口投与は QTc を延長させなかった。認められた QTc の変化はいずれも、ポサコナゾール投与被験者とプラセボ投与被験者とで同程度であった。
3) ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回8日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した際、年齢及び性別群ともに安全で忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.26　　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.2: P02811]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.26.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたポサコナゾールの薬物動態及び薬力学に対する人種の影響／P02811試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

公表文献

Courtney, R, Sansone, A, Kantesaria B, Soni P, Laughlin M.　Effect of ethnicity on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, Sept. 14-17, 2003 1 p. 29, Abstract A-1564.

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ｉ相

目的

【主要目的】

白人及びアフリカ系アメリカ人の被験者を対象として、ポサコナゾール反復投与時の薬物動態及び心電図パラメータを評価する。

【副次目的】

白人及びアフリカ系アメリカ人の被験者を対象としてポサコナゾール反復投与時の安全性及び忍容性を評価する。さらに、この民族集団においてポサコナゾールの薬物動態を P-糖蛋白質発現及び多剤耐性（MDR）1遺伝子型と関連付けて検討することとしたが、P-糖蛋白質測定の検体が採取されなかったため、MDR1遺伝子型と関連づけた検討のみ行った。

試験デザイン

本試験は、白人及びアフリカ系アメリカ人の被験者を対象とした、ポサコナゾール反復投与時の薬物動態及び心電図パラメータを評価する非盲検、並行群間、反復投与試験であった。被験者

を人種により第1群（アフリカ系アメリカ人）及び第2群（白人）に層別し、各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（8日目は朝のみ投与）反復経口投与した。

投与期間

反復（8日間）

用法・用量

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日目は朝のみ投与）反復経口投与

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.26-1]に示す。

表 2.7.6.2.26-1　　治験薬の内容（P02811 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール経口懸濁液	ポサコナゾール40 mg/mL	液剤

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^{2}以上27 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び1日目の朝投与後12時間まで、並びに8日目の朝投与前及び朝投与後96時間までの規定した時点で頻回採取した。

これら検体の血漿中ポサコナゾール濃度を測定し、薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}12\,hr}$、C_{max} 等）を算出した。さらに、MDR1遺伝子型ごとにポサコナゾールの曝露量を比較した。

【薬力学】

時間を一致させた心電図を-1日目（ベースライン）及び8日目（最終投与日）にそれぞれ12時間で6回測定し、QTcB 及び QTcF のベースラインからの平均変化量を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

C Confidential

統計計画及び解析

【薬物動態】

一元配置型分散分析モデルを用い、人種群の薬物動態パラメータを解析した。両人種間のポサコナゾール投与被験者の AUC 及び C_{max} に関して、対数変換を行って幾何平均比を算出した。また、幾何平均比の両側90%信頼区間を算出した。

【薬力学】

時間を一致させた心電図の QTcB 及び QTcF のベースラインからの平均変化量について、人種ごとに要約した。また、心電図パラメータは分散分析モデルを用い、人種別の心電図パラメータを解析した。

【安全性】

有害事象について一覧にし、表に示した。身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査値の要約統計量も算出した。

2.7.6.2.26.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.26-2]及び[表 2.7.6.2.26-3]に示す。

表 2.7.6.2.26-2　被験者の内訳（P02811 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	56	
内訳		
完了	56	(100.0)

Data source: [資料5.3.3.3.2: P02811] 10.1

Confidential

表 2.7.6.2.26-3　　被験者の背景（P02811 試験）

	白人 n (%)	アフリカ系アメリカ人 n (%)	合計 n (%)
総被験者数	28	28	56
性別			
女性	10 (36)	2 (7)	12 (21)
男性	18 (64)	26 (93)	44 (79)
年齢（歳）			
算術平均	32.6	36.7	34.6
標準偏差	8.8	6.7	8.0
中央値	32.5	38.5	37.5
範囲	18 - 45	24 - 45	18 - 45
体重（kg）			
算術平均	75.56	76.92	76.24
標準偏差	8.78	7.38	8.06
中央値	74.8	77.5	76.4
範囲	59.1 - 100.0	62.7 - 90.0	59.1 - 100.0
身長（cm）			
算術平均	176.71	176.54	176.62
標準偏差	8.65	5.75	7.28
中央値	175.3	177.8	176.6
範囲	165.1 - 193.0	162.6 - 187.9	162.6 - 193.0

Data source: [資料5.3.3.3.2: P02811] 14 1 2 1

2.7.6.2.26.3　　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾールを投与した56例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を12時間ごと1日2回8日間高脂肪食摂取後に反復経口投与（8日目は朝のみ投与）した際の血漿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.26-4]に示す。

ポサコナゾール初回投与後及び反復投与後（投与8日目、定常状態）のいずれにおいても C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ にアフリカ系アメリカ人被験者と白人被験者の間で統計的な有意差は認められなかった。反復投与後（定常状態）の白人被験者に対するアフリカ系アメリカ人被験者の相対的経口バイオアベイラビリティの推定値（90%信頼区間）は C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ ともに0.84（0.70, 1.01）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.26-4　　アフリカ系アメリカ人及び白人の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 回反復経口投与した際の 1 日目（初回投与後）及び 8 日目（反復投与後）のポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ（P02811 試験）

薬物動態パラメータ	白人 (n=28)		アフリカ系アメリカ人 (n=28)	
	算術平均	%CV	算術平均	%CV
1日目				
C_{max} (ng/mL)	621	39	646	52
T_{max} (hr) †	5.50 (5 - 8)	-	5.00 (4 - 8)	-
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ (ng·hr/mL)	4980	40	5185	48
8日目				
C_{max} (ng/mL)	2857	36	2399	36
T_{max} (hr) †	5.00 (4 - 8)	-	5.00 (2 - 12)	-
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ (ng·hr/mL)	30091	37	25107	36
$t_{1/2}$ (hr)	37.3‡	24	32.2§	24
累積係数‖	6.75	46	5.30	32

CV：変動係数
† 中央値（範囲）
‡ n=18。終末消失相の採取ポイントが不十分なため、一部の被験者で算出できなかった。
§ n=21。終末消失相の採取ポイントが不十分なため、一部の被験者で算出できなかった。
‖ $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ に基づく累積係数（8日目／1日目）

Data source: [資料5.3.3.3.2: P02811] 16.2.5.3.1

2.7.6.2.26.4　　薬力学の結果

ポサコナゾール投与後の心電図パラメータにアフリカ系アメリカ人被験者と白人被験者とで臨床的に重要な差は認められなかった。QTcB 及び QTcF を算出したが、結果は同様であり、主要な補正法は QTcF を用いた。測定時点を通じた QTc の全体の平均変化量は、アフリカ系アメリカ人被験者では-5.73 msec（95%信頼区間：-10.04, -1.42 msec）、白人被験者では-2.51 msec（95%信頼区間：-6.24, 1.22 msec）であった。QTcF の測定時点別のベースラインからの平均変化量は、アフリカ系アメリカ人被験者では1.0 msec（投与後4時間時点）～-11.6 msec（投与後6時間時点）、白人被験者では2.8 msec（投与後4時間時点）～-7.8 msec（投与後2時間時点）であった。個々の被験者における処置後 QTc のベースラインからの最も延長していた時点は、白人男性の投与後6時間で 41 msec であった。反対に、最も短縮していた時点は、アフリカ系アメリカ人の投与前に認められた-76 msec であった。各層内において、QTc の最大変化量と T_{max} の中央値との間に明確な関連性は認められなかった。投与後5時間時点の QTc のベースラインからの平均変化量は、アフリカ系アメリカ人被験者及び白人被験者でそれぞれ-6.6及び-3.5 msec であった。しかし、アフリカ系アメリカ人被験者及び白人被験者ともに、投与後4時間時点に平均 QTc の延長が認められた（それぞれ1.0 msec 及び2.8 msec）。大半の被験者（アフリカ系アメリカ人75%、白人70%）において処置後に平均 QTcF は短縮が認められた。すべての被験者において時間を一致させた QTcF の平均変化量の最大値（QTcF の延長）は30 msec 未満であった。

2.7.6.2.26.5　　薬理遺伝学の結果

MDR1 mRNA 量又は遺伝子型とポサコナゾールの曝露量との間に相関性は認められなかった。

2.7.6.2.26.6　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者56例を安全性解析対象集団に含めた。アフリカ系アメリカ人及び白人の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日間反復経口投与（8日目は朝のみ投与）した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象で中止した被験者もいなかった。被験者56例中43例に有害事象が認められた。有害事象は、白人被験者28例中20例、アフリカ系アメリカ人被験者28例中23例に認められ、人種間で差は認められなかった。発現割合が高かった有害事象は、口内乾燥（21例）、頭痛（17例）、皮膚乾燥（12例）、排尿頻回（11例）及び不眠症（7例）であった。41例の有害事象は治験担当医師により副作用と判定された。すべての有害事象は軽度又は中等度であった。

その他、臨床検査値、バイタルサイン、心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.26.7　　結論

1) アフリカ系アメリカ人及び白人の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日間反復経口投与した際、定常状態のポサコナゾールの薬物動態に臨床的に意味のある人種差は認められなかった。
2) アフリカ系アメリカ人被験者及び白人被験者に対するポサコナゾールの反復経口投与は QTc を延長させなかった。
3) 両人種において、ポサコナゾール経口懸濁液を高脂肪食摂取後に反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.27　　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.3: P111]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.27.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

中国人健康被験者を対象として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の検討／P111試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（中国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

1) 中国人健康被験者を対象としてポサコナゾール静注用溶液を空腹時に単回末梢静脈内投与した際の薬物動態データを得る。
2) 中国人健康被験者を対象として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薬物動態データを得る。
3) 中国人健康被験者を対象としてポサコナゾール新錠剤 D（黄色）の吸収に及ぼす食事の影響を評価する。

【副次目的】

中国人健康被験者を対象としてポサコナゾール静注用溶液を空腹時に単回末梢静脈内投与及び新錠剤 D（黄色）を空腹時に単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、中国人健康被験者を対象とした、ポサコナゾールの薬物動態、安全性及び忍容性を評価する非盲検、無作為化、3期クロスオーバー、単回投与試験であった。ポサコナゾール静注用溶液300 mg を空腹時に末梢静脈内投与、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。投与期の間は10日以上間隔を空けた。

投与期間

単回

用法・用量

処置 A 及び B はいずれも10時間絶食後、ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）を単回経口投与又は静注用溶液を単回末梢静脈内投与した。処置 C はポサコナゾール新錠剤 D（黄色）を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

処置 A：ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg（100 mg×3錠）を空腹時に単回経口投与

処置 B：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

処置 C：ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg（100 mg×3錠）を高脂肪食摂取後に単回経口投与

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.27-1]に示す。

表 2.7.6.2.27-1　　治験薬の内容（P111 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）	ポサコナゾール100 mg	錠剤
ポサコナゾール静注用溶液	ポサコナゾール18 mg/mL	注射剤

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^{2}以上24 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の中国人健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中薬物濃度測定用検体を各投与前及び各投与後168時間までの規定した時点で頻回採取した。得られたポサコナゾールの血漿中濃度に基づき、ノンコンパートメント解析し、薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$）を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

中国人健康被験者に対してポサコナゾールを3通りの用法で単回投与したときの薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$）の要約統計量を算出した。ポサコナゾールの薬物動態パラメータの幾何平均の両側95%信頼区間を、処置及び投与期を固定効果とし、heterogeneous-compound

Confidential

symmetry covariance matrix を共分散行列とする線形混合効果モデルに基づき算出した。

【安全性】

ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）及び静注用溶液の安全性及び忍容性を、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図及び身体診察（注入部位の忍容性評価を含める）に基づき評価した。

2.7.6.2.27.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.27-2]及び[表 2.7.6.2.27-3]に示す。

表 2.7.6.2.27-2　　被験者の内訳（P111 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	18	(100)
内訳		
完了	18	(100)
中止	0	(0)

Data source: [資料5.3.3.3.3: P111] 16.4

Confidential

表 2.7.6.2.27-3　　被験者の背景（P111 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	18	(100.0)
性別		
男性	12	(66.7)
女性	6	(33.3)
年齢（歳）		
20歳未満	0	(0.0)
20～29歳	5	(27.8)
30～39歳	10	(55.6)
40歳以上	3	(16.7)
算術平均	32.0	
標準偏差	6.2	
中央値	32.5	
範囲	20 - 44	
体重（kg）		
算術平均	63.0	
標準偏差	8.0	
中央値	63.5	
範囲	51 - 76	
身長（cm）		
算術平均	166.2	
標準偏差	9.1	
中央値	168.5	
範囲	149 - 178	
BMI（kg/m^2）		
算術平均	22.7	
標準偏差	1.3	
中央値	22.9	
範囲	19 - 24	
人種		
アジア人	18	(100.0)
民族		
非ヒスパニック系又は非ラテン系	18	(100.0)

Data source: [資料5.3.3.3.3: P111] 16.4

2.7.6.2.27.3　　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾールを投与した18例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。中国人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を空腹時及び高脂肪食の摂取後に単回経口投与、並びにポサコナゾール静注用溶液300 mg を空腹時に単回末梢静脈内投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.27-4]に示す。

ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を空腹時に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0.422であった。新錠剤 D（黄色）投与時のポサコナゾールの曝露量は、高脂肪食摂取後に投与することで約2倍に増加した。

C Confidential

表 2.7.6.2.27-4　　中国人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 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、あるいは静注用溶液 300 mg を空腹時に単回末梢静脈内投与した際のポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約（P111 試験）

薬物動態パラメータ	処置 A			処置 B			処置 C		
	N	GM	95%信頼区間	N	GM	95%信頼区間	N	GM	95%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)†	18	25263	21608, 29536	18	59925	51720, 69431	18	52165	44800, 60741
C_{max} (ng/mL)†	18	674.5	594.5, 765.2	18	3999	3566, 4485	18	1315	1188, 1455
AUC_{0-last} (ng·hr/mL)†	18	24574	20964, 28805	18	58754	50795, 67960	18	51218	44024, 59588
T_{max} (hr)‡	18	4.00	2.00 - 6.00	18	0.50	0.25- 0.50	18	5.00	3.00 - 12.00
$t_{1/2}$ (hr)§	18	25.21	24.27	18	25.76	24.16	18	24.26	21.94
CL (L/hr)†	18	11.88	10.16, 13.88‖	18	5.01	4.32, 5.80	18	5.75	4.94, 6.70‖
V_d (L)†	18	431.9	377.8, 493.8‖	18	186.1	167.9, 206.2	18	201.3	181.0, 223.7‖
処置間の比較									
処置 C/処置 A（高脂肪食の摂取後／空腹時）									
薬物動態パラメータ	GMR			90% 信頼区間			被験者内%CV		
$AUC_{0-\infty}$	2.06			(1.86, 2.30)			18.88		
C_{max}	1.95			(1.65, 2.31)			29.43		

処置 A：ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を空腹時に単回経口投与
処置 B：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
処置 C：ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与
CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比
† 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
‡ T_{max} の中央値、最小値及び最大値
§ 幾何平均及び%幾何 CV。経口投与では見かけの終末相 $t_{1/2}$を示した。
‖ 経口投与では、V_d/F 及び CL/F を示した。

Data source: [資料5.3.3.3.3: P111] 16.4

2.7.6.2.27.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者18例を安全性解析対象集団に含めた。中国人健康被験者に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又は新錠剤 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際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。被験者18例中13例に有害事象計47件が認められた。28件の有害事象が副作用と判定された。発現割合の高かった有害事象（2例以上に認められた有害事象）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した際の悪心（3例）、嘔吐（2例）、浮動性めまい（3例）、発疹（2例）、下腹部痛（2例）及び第一度房室ブロック（2例）、ポサコナゾール新錠剤 D（黄色）300 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の悪心（2例）であった。注入部位の有害事象が1例で認められた。すべての有害事象は軽度で、処置なく回復した。安全性に関する臨床検査値、心電図、バイタルサイン及び身体所見に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.27.5　　結論

1)　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絶

対的バイオアベイラビリティは約40%であった。

2) 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、ポサコナゾールの曝露量は高脂肪食摂取後投与では、空腹時投与の約2倍に増加した。

3) 中国人健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（黄色）を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与及び静注用溶液を単回末梢静脈内投与した際、安全で忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.28　　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.4: P01940]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.28.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人腎機能障害者及び正常腎機能者を対象としたポサコナゾールを単回投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する試験／P01940試験

治験責任医師／実施医療機関

施設1：[redacted]（米国）
施設2：[redacted]（米国）
施設3：[redacted]（米国）

公表文献

Courtney R, Sansone A, Statkevich P, etc. Pharmacokinetics (PK) of Posaconazole in Subjects With Varying Degrees of Renal Insufficiency. Clin Pharmacol Ther. 2003;73:45.

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

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して、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を単回経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する。

試験デザイン

本試験は、軽度、中等度、血液透析を必要とする重度腎機能障害者及び正常腎機能者を対象とした、ポサコナゾール経口懸濁液の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する非盲検、多施設共同、単回投与試験であった。ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。血液透析を必要とする重度腎機能障害者では、初回投与（血液透析の非施行日）の約2～3週間後に施行する血液透析の約6時間前に、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

Confidential

投与期間

単回（重度腎機能障害者は2回）

用法・用量

いずれの群も10時間以上絶食後、ポサコナゾール経口懸濁液を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。第4群のみ、初回投与（血液透析の非施行日）の約2～3週間後に施行する血液透析の約6時間前にも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した。

第1群：正常腎機能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単回経口投与

第2群：軽度腎機能障害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単回経口投与

第3群：中等度腎機能障害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単回経口投与

第4群：血液透析を必要とする重度腎機能障害者にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を血液透析の非施行日に高脂肪食摂取後に経口投与し、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、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に経口投与

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.28-1]に示す。

表 2.7.6.2.28-1 治験薬の内容（P01940 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール経口懸濁液	ポサコナゾール40 mg/mL	液剤

診断／選択基準

スクリーニング時に体重が50～115 kg、年齢が18歳以上75歳以下で、[表 2.7.6.2.28-2]に示すスクリーニング時の CL_{cr} に従って、軽度、中等度及び血液透析を必要とする重度腎機能障害を有する男性及び女性、又は健康な男性及び女性（正常腎機能者）

表 2.7.6.2.28-2　CL_{cr} に基づく腎機能の基準（P01940 試験）

群	被験者	CL_{cr}（mL/min/1.73m^2）
第1群	正常腎機能者	>80
第2群	軽度腎機能障害者	50～80
第3群	中等度腎機能障害者	20～49
第4群	血液透析を必要とする重度腎機能障害者	<20

Data source: [資料5.3.3.3.4: P01940] 9.4.3

C Confidential

評価基準

【薬物動態】

血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与後120時間までの規定した時点で頻回採取した。また、尿中薬物濃度測定用検体を投与後72時間までの規定した間隔で採取した（第4群では初回投与時のみ）。血漿中濃度及び算出した薬物動態パラメータに対する腎機能障害の影響について、主要評価パラメータである AUC 及び C_{max} の点推定値の比（腎機能障害者／正常腎機能者）に基づき評価した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

対数変換した AUC 及び C_{max}、元の尺度の $t_{1/2}$ 及び CL/F を用い、CL_{cr} と薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、$t_{1/2}$ 及び CL/F）の関係を回帰分析により検討した。第1群に対する第2、3及び4群の対数変換を行って計算した $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-last} 及び C_{max} の点推定値及び90%信頼区間を算出した。

【安全性】

有害事象並びに身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の結果に基づき、安全性を評価した。

2.7.6.2.28.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.28-3]及び[表 2.7.6.2.28-4]に示す。

表 2.7.6.2.28-3　被験者の内訳（P01940 試験）

	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	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6		6		6	
内訳								
完了	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)	6	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Data source: [資料5.3.3.3.4: P01940] 10.1

C Confidential

表 2.7.6.2.28-4　　被験者の背景（P01940 試験）

	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	合計
総被験者数	6	6	6	6	24
年齢（歳）					
算術平均（標準偏差）	39.5 (14.0)	64.2 (9.6)	60.8 (10.5)	44.3 (13.5)	52.2 (15.5)
範囲	22 - 58	52 - 76	50 - 72	27 - 62	22 - 76
性別（%）					
女性	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)	7 (29.2)
男性	5 (83.3)	4 (66.7)	3 (50.0)	5 (83.3)	17 (70.8)
人種（%）					
白人	4 (66.7)	6 (100.0)	3 (50.0)	0 (0.0)	13 (54.2)
黒人	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (33.3)	5 (83.3)	9 (37.5)
アジア系	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.2)
ヒスパニック系	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (4.2)
体重（kg）					
算術平均（標準偏差）	83.6 (15.7)	81.3 (19.9)	83.5 (10.6)	80.1 (14.0)	82.1 (14.5)
範囲	62.7 - 101.8	55.5 - 109.7	68.6 - 97.0	57.4 - 93.2	55.5 - 109.7
身長（cm）					
算術平均（標準偏差）	179.4 (4.1)	169.8 (13.1)	171.8 (4.5)	177.0 (6.1)	174.5 (8.3)
範囲	172.7 - 184.0	156.2 - 187.0	167.0 - 178.0	170.0 - 185.4	156.2 - 187.0
BMI（kg/m^2）					
算術平均（標準偏差）	25.9 (4.1)	28.1 (6.3)	28.3 (3.0)	25.5 (4.1)	27.0 (4.4)
範囲	20.0 - 30.4	22.0 - 39.6	24.6 - 32.4	19.9 - 31.3	19.9 - 39.6
体表面積（m^2）					
算術平均（標準偏差）	2.0 (0.2)	1.9 (0.3)	2.0 (0.1)	2.0 (0.2)	2.0 (0.2)
範囲	1.8 - 2.2	1.6 - 2.2	1.8 - 2.2	1.7 - 2.2	1.6 - 2.2

Data source: [資料5.3.3.3.4: P01940] 14.1.2

2.7.6.2.28.3　　薬物動態の結果

ポサコナゾールを投与した被験者24例から得られた血漿中濃度データを薬物動態解析に含めた。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にポサコナゾール経口懸濁液400 mgを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要約及び比較結果をそれぞれ、[表 2.7.6.2.28-5]及び[表 2.7.6.2.28-6]に示す。

ポサコナゾールの薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、CL/F 及び $t_{1/2}$）と CL_{cr} の関係を評価した。正常腎機能者、軽度及び中等度腎機能障害者（第1～3群）の CL_{cr}［第4群（重度腎機能障害者）では算出できず］とポサコナゾールの各薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、CL/F 及び $t_{1/2}$）の間で得られた回帰直線に有意な傾きは示されなかった。よって、ポサコナゾールの曝露量と腎機能の間に相関関係は認められなかった。正常腎機能者で、ポサコナゾールの全身クリアランス422 mL/min（25.3 L/hr）に対し、CL_{cr}（範囲：0.00527～0.36 mL/min）は腎機能の程度によらず低いことと一貫していた。

C Confidential

軽度又は中等度腎機能障害者におけるポサコナゾールの AUC 及び C_{max} の点推定値は、正常腎機能者と比べ、差がほとんどみられなかった。したがって、軽度又は中等度腎機能障害者ではポサコナゾールの用量調整は必要ないことが示唆された。血液透析を必要とする重度腎機能障害者では、正常腎機能者と曝露が大きく変わらず、血液透析によるポサコナゾールの消失は確認できなかったことから、血液透析を必要とする患者に対して投与量の減量又は増量は推奨されない。

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の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、重度腎機能障害者における透析は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。

表 2.7.6.2.28-5 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経口懸濁液 400 mg を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（P01940 試験）

薬物動態パラメータ	第1群 (n=6) (CLcr: >80 mL/min)	第2群 (n=6) (CLcr:50～80 mL/min)	第3群 (n=6) (CLcr:20～49 mL/min)	第4群 (n=6) (CLcr:<20 mL/min)
C_{max} (ng/mL)	555 (40)	631 (47)	486 (37)	809 (93)
T_{max} (hr)	6.00 (21)	5.17 (8)	8.17 (32)	5.33 (15)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	17554 (40)	15425 (28)	17316 (32)	20826 (96)
T_{last} (hr)	120 (0)	120 (0)	120 (0)	68.0 (14)
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	18425 (42)	16328 (27)	18613 (34)	14751† (140)
$t_{1/2}$ (hr)	24.1 (22)	28.1 (22)	29.6 (17)	23.4† (23)
V_d/F (L)	834 (34)	1073 (37)	1034 (49)	2893† (96)
CL/F (L/hr)	25.3 (42)	26.2 (30)	24.4 (45)	84.9† (81)
CL_r (mL/min)	0.162† (88)	0.266 (84)	0.360 (73)	0.00527† (72)
CL_{cr} (mL/min)	130 (34)	69 (8)	39 (26)	-‡

算術平均（%CV）
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
CV：変動係数
† n=4
‡ 1例のみの CL_{cr} が測定可能であった（1 mL/min）ため、該当なし。

Data source: [資料5.3.3.3.4: P01940] 16.2.5.3

表 2.7.6.2.28-6 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経口懸濁液400 mg を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（P01940試験）

薬物動態パラメータ	比較	点推定値†	90%信頼区間
$AUC_{0-\infty}$	第2群／第1群	0.93	0.49, 1.74
	第3群／第1群	1.03	0.55, 1.94
	第4群／第1群	0.43	0.21, 0.88‡
AUC_{0-last}	第2群／第1群	0.91	0.43, 1.93
	第3群／第1群	1.00	0.47, 2.13
	第4群／第1群	0.69	0.32, 1.45
C_{max}	第2群／第1群	1.12	0.54, 2.31
	第3群／第1群	0.87	0.42, 1.80
	第4群／第1群	0.94	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
† 対数変換値に基づく比
‡ 第4群の2例の被験者で終末消失相を評価できなかったため、$AUC_{0-\infty}$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 $AUC_{0-72\ hr}$ の比の点推定値（90%信頼区間）は0.79（0.37, 1.67）であった。

Data source: [資料5.3.3.3.4: P01940] 16.2.5.3

2.7.6.2.28.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者24例を安全性解析対象集団に含めた。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にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。妊娠及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。2例の重度腎機能障害者で入院を必要とする重篤な有害事象が認められた。1例は重篤な有害事象（カテーテル留置部位関連反応、出血、動脈瘤、腹痛及び胸痛）のため入院した。もう1例は動静脈瘻血栓症を発現し、24時間未満の入院に至った。いずれの有害事象も副作用ではないと判定された。24例中13例で有害事象が認められ、その内訳は、軽度腎機能障害者で3例、中等度及び重度腎機能障害者各5例で、正常腎機能者では有害事象は認められなかった。3例の重度腎機能障害者で認められた浮動性めまいを除き、いずれの群でも2例以上で認められた有害事象はなかった。各1例の中等度腎機能障害者で認められた2件の有害事象（下痢及び傾眠）のみ副作用と判定された。有害事象の程度はいずれも軽度から中等度であった。

臨床検査、バイタルサイン及び心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.28.5　結論

1) ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、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。
2) 血液透析によりポサコナゾールは消失しなかった。
3) 腎機能障害、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。

4)　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にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.29　　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.5: [redacted]_195]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.29.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人肝機能障害者及び正常肝機能者を対象としたポサコナゾールを単回投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態評価試験／[redacted]-195試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（フランス）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

軽度、中等度及び重度肝機能障害者及び正常肝機能者を対象として、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薬物動態を評価する。

【副次目的】

軽度、中等度及び重度肝機能障害者及び正常肝機能者を対象として、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安全性及び忍容性について、臨床検査及び有害事象により評価する。

試験デザイン

本試験は、軽度、中等度及び重度肝機能障害者及び正常肝機能者を対象とした、ポサコナゾール経口懸濁液の薬物動態を評価する非盲検、単回投与試験であった。ポサコナゾール経口懸濁液200 mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与した。正常肝機能者は、肝機能障害者の年齢、身長及び体重で可能な限りマッチングした。

投与期間

単回

C Confidential

用法・用量

いずれの群も一晩絶食後、ポサコナゾール経口懸濁液を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

第1群：軽度肝機能障害者にポサコナゾール経口懸濁液200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与

第2群：中等度肝機能障害者にポサコナゾール経口懸濁液200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与

第3群：重度肝機能障害者にポサコナゾール経口懸濁液200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与

第4群：正常肝機能者にポサコナゾール経口懸濁液200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.29-1]に示す。

表 2.7.6.2.29-1　治験薬の内容（[redacted]-195 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール経口懸濁液	ポサコナゾール40 mg/mL	液剤

診断／選択基準

スクリーニング時に年齢が18歳以上65歳以下で、[表 2.7.6.2.29-2]に示すスクリーニング時の Child-Pugh スコアに従って、軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する男性及び女性又は健康な男性及び女性（正常肝機能者）

表 2.7.6.2.29-2　Child-Pugh スコアに基づく肝機能の基準（[redacted]-195 試験）

群	被験者	Child-Pugh スコア
1	軽度肝機能障害者	5～6
2	中等度肝機能障害者	7～9
3	重度肝機能障害者	10～15
4	正常肝機能者	肝機能障害なし

Data source: [資料5.3.3.3.5: [redacted]_195] Appendix 1 Section 3.2

評価基準

【薬物動態】

血漿中薬物濃度測定用検体を、投与前及び投与後120時間までの規定した時点で頻回採取した。ポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ（C_{max}、T_{max}、AUC、CL/F、V_d/F 及び $t_{1/2}$）を算出した。

Confidential

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

各検体採取時点の濃度データ及び薬物動態パラメータの要約統計量を示した。

【安全性】

有害事象並びに身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の結果に基づき、安全性を評価した。

2.7.6.2.29.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.29-3]及び[表 2.7.6.2.29-4]に示す。

表 2.7.6.2.29-3　被験者の内訳（[redacted]-195 試験）

	第1群 軽度肝機能障害者		第2群 中等度肝機能障害者		第3群 重度肝機能障害者		第4群 正常肝機能者	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	4		4		4		4	
内訳								
完了	4	(100.0)	4	(100.0)	4	(100.0)	4	(100.0)
中止	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Data source: [資料5.3.3.3.5: [redacted]_195] Appendix 9 Table A-3.1

C Confidential

表 2.7.6.2.29-4　被験者の背景（[redacted]-195 試験）

	第1群 軽度 肝機能障害者 n	第2群 中等度 肝機能障害者 n	第3群 重度 肝機能障害者 n	第4群 正常肝機能者 n	合計 n
総被験者数	4	4	4	4	16
年齢（歳）					
算術平均	53.00	52.25	51.50	42.50	49.81
標準偏差	8.76	7.37	3.87	1.91	7.02
中央値	56	50	52	43	49
範囲	41 - 60	47 - 63	47 - 56	40 - 44	40 - 63
性別（%）					
女性	1 (25.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	2 (50.0)	8 (50.0)
男性	3 (75.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	8 (50.0)
人種（%）					
白人	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	4 (100.0)	16 (100.0)
体重（kg）					
算術平均	82.00	67.50	63.50	67.00	70.00
標準偏差	12.46	11.68	15.97	9.76	13.50
中央値	84	68	57	66	67
範囲	65 - 95	56 - 79	53 - 87	57 - 80	53 - 95
身長（cm）					
算術平均	170.00	164.75	162.75	166.50	166.00
標準偏差	5.23	7.09	7.63	13.60	8.47
中央値	170	162	163	166	165
範囲	165 - 175	160 - 175	154 - 172	153 - 181	153 - 181
BMI（kg/m^2）					
算術平均	28.28	24.89	24.00	24.23	25.35
標準偏差	3.27	4.30	5.76	2.83	4.15
中央値	29	24	23	25	24
範囲	14 - 31	21 - 31	18 - 32	21 - 27	18 - 32

Data source: [資料5.3.3.3.5: [redacted]_195] Appendix 9 Table A-2.1

2.7.6.2.29.3　　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾールを投与した被験者16例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。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経口懸濁液200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.29-5]に示す。

正常肝機能者と比べ肝機能障害者のポサコナゾールの曝露量（AUC）は高い傾向がみられた。また、肝機能が低下するに従い、ポサコナゾールの C_{max} は減少し、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の被験者間変動は概して高かった。

Confidential

表 2.7.6.2.29-5　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 200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約（[redacted]-195 試験）

薬物動態パラメータ	第4群 正常肝機能者 (n=4)		第1群 軽度肝機能障害者 (n=4)		第2群 中等度肝機能障害者 (n=4)		第3群 重度肝機能障害者 (n=4)	
	算術平均	%CV	算術平均	%CV	算術平均	%CV	算術平均	%CV
C_{max} (ng/mL)	508	35	545	34	414	16	347	28
T_{max} (hr)	8.00	44	5.25	10	14.0	48	19.3	71
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	18220	50	26490	45	23497	35	24238	45
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	18944	51	25805†	60	23535†	41	30521‡	-§
CL/F (L/hr)	12.5	42	9.61†	50	9.65†	45	6.91‡	-§
V_d/F (L)	381	39	334†	31	431†	26	473‡	-§
$t_{1/2}$ (hr)	22.1	22	26.6†	32	35.3†	55	46.1‡	-§

CV：変動係数
† n=3
‡ n=2
§ n=2のため算出せず

Data sourve: [資料5.3.3.3.5: [redacted]_195] Appendix 7 Section 3

2.7.6.2.29.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者16例を安全性解析対象集団に含めた。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経口懸濁液200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。16例中1例（正常肝機能者）で1件の有害事象（中等度の頭痛）が認められたが、副作用ではなかった。その他、身体所見及びバイタルサインは投与前と類似していた。事後検査時の心電図に臨床的に意味のある一貫した変動はなかった。

2.7.6.2.29.5　結論

1) 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200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、肝機能障害者のポサコナゾールの AUC は正常肝機能者と比べ高い傾向がみられたが、肝機能が低下するに従い C_{max} は減少した。ポサコナゾールの薬物動態に肝機能障害は意味のある影響を及ぼさなかった。また、各群において被験者間変動が高いことを踏まえると、肝機能に基づいた用量の調整は推奨されない。
2) 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経口懸濁液 200 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.30　　非日本人肝機能障害者を対象とした単回投与試験（P03742試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.3.6: P03742]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.30.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人肝機能障害者及び正常肝機能者を対象としたポサコナゾールを単回投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態評価試験／P03742試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅳ相

目的

【主要目的】

軽度、中等度及び重度肝機能障害者を対象に、ポサコナゾール経口懸濁液を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の薬物動態を、マッチングさせた正常肝機能者の薬物動態と比較する。

【副次目的】

軽度、中等度及び重度肝機能障害者及び正常肝機能者を対象に、ポサコナゾール経口懸濁液を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、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した、ポサコナゾール経口懸濁液の薬物動態、安全性及び忍容性を評価する非盲検、単回投与試験であった。ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

投与期間

単回

C Confidential

用法・用量

いずれの群も10時間以上絶食後、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

第1群：正常肝機能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単回経口投与

第2群：軽度肝機能障害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単回経口投与

第3群：中等度肝機能障害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単回経口投与

第4群：重度肝機能障害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単回経口投与

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.30-1]に示す。

表 2.7.6.2.30-1 治験薬の内容（P03742 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール経口懸濁液	ポサコナゾール40 mg/mL	液剤

診断／選択基準

スクリーニング時に体重が50～115 kg で、18歳以上75歳以下の男性及び女性

【肝機能障害者】

[表 2.7.6.2.30-2]に示すスクリーニング時の Child-Pugh スコアに従って、軽度、中等度及び重度肝機能障害を有する男性及び女性

表 2.7.6.2.30-2　Child-Pugh スコアに基づく肝機能の基準（P03742 試験）

群	被験者	Child-Pugh スコア†
1	正常肝機能者	肝機能障害なし
2	軽度肝機能障害者	5～6
3	中等度肝機能障害者	7～9
4	重度肝機能障害者	10～15

† スクリーニング時前6ヵ月以内の Child-Pugh スコアがスクリーニング時よりも重度の場合、スクリーニング時のスコアよりも重度のクラスに分類

Data source: [資料5.3.3.3.6: P03742] 9.1

【正常肝機能者】

各肝機能障害者と人種、年齢（±5歳）、身長（±8 cm）、体重（±4 kg）及び性別でマッチングさせた健康な男性及び女性

C Confidential

評価基準

【薬物動態】

血漿中薬物濃度測定用検体を、投与前及び投与後144時間までの規定した時点で頻回採取した。さらに、10日目（投与後約216時間）、14日目（投与後約312時間）、21日目（投与後約480時間）及び28日目（投与後約648時間）の来所時にも採取した。主要パラメータを $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} とし、さらに可能であれば $t_{1/2}$、CL/F 及び／又は V_d/F も算出することとした。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

肝機能障害者とマッチングさせた正常肝機能者の対数変換後の AUC 及び C_{max} について、比較解析した。正常肝機能者（第1群）に対する重度肝機能障害者（第4群）のポサコナゾールの AUC 及び C_{max} の比較を主要な解析とした。肝機能障害者と正常肝機能者の AUC 及び C_{max} の相対的バイオアベイラビリティとその90%信頼区間を肝機能障害の程度ごとに算出した。また、個体別値に基づき肝機能障害の程度と AUC 及び C_{max} の関係について検討した。

【安全性】

有害事象を肝機能障害の程度ごと及び全体で一覧にし、表に示した（重症度及び治験薬との因果関係を含む）。臨床検査値及びバイタルサインを一覧にし、検討した。

2.7.6.2.30.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.30-3]及び[表 2.7.6.2.30-4]に示す。

表 2.7.6.2.30-3　被験者の内訳（P03742 試験）

	第1群 正常肝機能者		第2群 軽度肝機能障害者		第3群 中等度肝機能障害者		第4群 重度肝機能障害者	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	18		6		7		6	
内訳								
完了	18	(100)	6	(100)	6	(86)	6	(100)
中止	0	(0)	0	(0)	1	(14)	0	(0)
来所せず	0	(0)	0	(0)	1†	(14)	0	(0)

† 被験者1例は、7日目（投与後6日目）に試験を中止した。別の被験者1例が代わりに組み入れられた。代わりに組み入れられた被験者にマッチングさせた正常肝機能者を組み入れた。

Data source: [資料5.3.3.3.6: P03742] 14.1.2.2, 16.2.4.1, 16.2.4.3

表 2.7.6.2.30-4　　被験者の背景（P03742 試験）

	第1群 正常肝機能者 (n=18)	第2群 軽度肝機能 障害者 (n=6)	第3群 中等度肝機能 障害者 (n=7)	第4群 重度肝機能 障害者 (n=6)
性別（%）				
女性	7 (39)	3 (50)	2 (29)	2 (33)
男性	11 (61)	3 (50)	5 (71)	4 (67)
人種（%）				
白人	16 (89)	6 (100)	7 (100)	4 (67)
非白人	2 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (33)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (33)
民族（%）				
ヒスパニック系又はラテン系	18 (100)	2 (33)	4 (57)	2 (33)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	0 (0)	4 (67)	3 (43)	4 (67)
年齢（歳）				
算術平均（標準偏差）	51.8 (9.1)	48.7 (11.7)	55.0 (7.8)	53.0 (6.7)
中央値	53.0	48.5	57.0	53.0
範囲	34 - 70	31 - 66	40 - 64	43 - 64
年齢（歳）（%）				
18～65歳未満	17 (94)	5 (83)	7 (100)	6 (100)
65歳以上	1 (6)	1 (17)	0 (0)	0 (0)
体重（kg）				
算術平均（標準偏差）	82.53 (17.03)	85.00 (5.90)	82.29 (16.00)	86.50 (27.01)
中央値	82.50	84.00	86.00	88.75
範囲	51.0 - 125.0	79.0 - 93.0	54.0 - 103.0	50.0 - 124.0
身長（cm）				
算術平均（標準偏差）	166.33 (9.27)	165.33 (8.19)	171.43 (6.63)	171.83 (15.17)
中央値	166.50	161.50	170.00	177.50
範囲	146.0 - 179.5	158.0 - 178.0	162.0 - 180.0	147.0 - 186.0

Data source: [資料5.3.3.3.6: P03742] 14.1.1.1

2.7.6.2.30.3　　薬物動態の結果

本試験では、試験を中止した中等度肝機能障害者1例を除く被験者36例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。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経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの要約及び比較結果をそれぞれ[表 2.7.6.2.30-5]及び[表 2.7.6.2.30-6]に示す。

正常肝機能者に対する軽度、中等度及び重度肝機能障害者での C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ0.97（0.60, 1.54）、1.80（0.95, 3.40）及び0.67（0.42, 1.07）であった。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。また、$AUC_{0\text{-}last}$ の幾

C Confidential

何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.36（0.96, 1.94）、1.51（0.89, 2.54）及び1.23（0.74, 2.06）であった。

正常肝機能者の T_{max} の中央値は約5時間、$t_{1/2}$の算術平均は約27時間であったが、軽度及び重度肝機能障害者では、T_{max} はそれぞれ6.5時間及び9時間に遅延し、$t_{1/2}$はそれぞれ約39時間及び約43時間に遅延した。$t_{1/2}$の遅延は AUC に意味のある影響を及ぼさなかった。なお、中等度肝機能障害者にマッチングさせた正常肝機能者の薬物動態パラメータは相対的にばらつきが大きかった（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の変動係数はそれぞれ80%及び66%）。

表 2.7.6.2.30-5 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経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータ（P03742試験）

群	T_{max}† (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	V_d/F (L)	CL/F (L/hr)	$t_{1/2}$ (hr)
正常肝機能者及び軽度肝機能障害者							
正常肝機能者 (n=6)	5.00 (5 - 6)	689 (30)	22900 (17)	23400‡ (20)	671‡ (14)	17.7‡ (19)	26.9‡ (19)
軽度肝機能障害者 (n=6)	6.50 (5 - 12)	694 (41)	32800 (37)	31700‡ (39)	754‡ (33)	14.4‡ (40)	38.5‡ (28)
正常肝機能者及び中等度肝機能障害者							
正常肝機能者 (n=6)	5.50 (4 - 8)	517 (80)	19600 (66)	22300‡ (59)	866‡ (45)	25.1‡ (67)	26.5‡ (22)
中等度肝機能障害者 (n=6)	5.00 (4 - 6)	724 (15)	24900 (23)	25700‡ (24)	621‡ (23)	16.1‡ (19)	27.3‡ (24)
正常肝機能者及び重度肝機能障害者							
正常肝機能者 (n=6)	5.00 (5 - 6)	608 (35)	19600 (38)	18700‡ (40)	1040‡ (60)	26.0‡ (58)	27.6‡ (20)
重度肝機能障害者 (n=6)	9.00 (6 - 24)	403 (31)	23700 (38)	24400 (37)	1058 (39)	18.6 (41)	43.1 (43)
正常肝機能者（統合）							
(n=18)	5.00 (4 - 8)	605 (47)	20700 (41)	21500§ (40)	857§ (49)	22.9§ (56)	27.0§ (19)
軽度、中等度及び重度肝機能障害者（統合）							
(n=18)	6.00 (4 - 24)	607 (38)	27100 (36)	27100‖ (35)	827‖ (41)	16.5‖ (35)	36.7‖ (39)

算術平均（%CV）
CV：変動係数
† 中央値（範囲）
‡ 5例（1例で $t_{1/2}$を算出できなかったため）
§ 15例（3例で $t_{1/2}$を算出できなかったため）
‖ 16例（2例で $t_{1/2}$を算出できなかったため）

Data source: [資料5.3.3.3.6: P03742] 14.2.1, 16.1.9.2.1

C Confidential

表 2.7.6.2.30-6 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経口懸濁液 400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータの解析（P03742 試験）

薬物動態パラメータ	幾何平均		比較（n）	幾何平均比の点推定値	90%信頼区間
	正常肝機能者	肝機能障害者			
C_{max}	662	639	軽度肝機能障害者（6）／正常肝機能者（6）	0.97	0.60, 1.54
	398	717	中等度肝機能障害者（6）／正常肝機能者（6）	1.80	0.95, 3.40
	570	383	重度肝機能障害者（6）／正常肝機能者（6）	0.67	0.42, 1.07
$AUC_{0\text{-last}}$	22580	30785	軽度肝機能障害者（6）／正常肝機能者（6）	1.36	0.96, 1.94
	16228	24435	中等度肝機能障害者（6）／正常肝機能者（6）	1.51	0.89, 2.54
	18066	22282	重度肝機能障害者（6）／正常肝機能者（6）	1.23	0.74, 2.06
正常肝機能者及び肝機能障害者（統合）					
C_{max}	531	560	肝機能障害者（18）／正常肝機能者（18）	1.05	0.79, 1.41
$AUC_{0\text{-last}}$	18777	25592		1.36	1.08, 1.72

Data source: [資料5.3.3.3.6: P03742] 16.1.9.2.2

2.7.6.2.30.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者37例を安全性解析対象集団に含めた。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経口懸濁液400 mgを高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。37例中12例で有害事象が認められ、その内訳は、正常肝機能者で6例、肝機能障害者で合計6例（軽度で1例、中等度で1例、重度で4例）であった。発現割合の高かった有害事象は尿検査異常（3例）、下痢（2例）及び消化不良（2例）であった。副作用は3例で認められ、いずれも正常肝機能者であった。発現割合の高かった副作用は、下痢（2例）であった。

身体所見、バイタルサイン及び臨床検査値に臨床的に意味のある一貫した変動はなかった。

心電図パラメータのいずれでも、治験薬投与後の値とベースライン値の間に臨床的に意味のある変動はなかった。軽度、中等度及び重度肝機能障害者並びに正常肝機能者でベースラインからの QTcF の延長はなかった。

2.7.6.2.30.5　結論

1) 肝機能障害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単回経口投与した際、曝露量は肝機能障害の程度にかかわらず正常肝機能者と比較して明らかな増加の傾向を示さなかったことから、肝機能障害者に対してポサコナゾールの用量調整は不要であることが示された。
2) 正常肝機能者と比べて、肝機能障害者でわずかにポサコナゾールの $t_{1/2}$が延長したが、AUC

に意味のある影響を及ぼさなかった。

3) 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経口懸濁液400 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.31　非日本人健康被験者を対象としたチトクロム P450基質との薬物相互作用試験（[redacted]-016試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.1: [redacted]_016]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.31.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたチトクロム P450薬物代謝酵素に対する影響／[redacted]-016試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（英国）

公表文献

Wexler D, Laughlin M, Courtney R, Lim J, Batra V.　Effect of Posaconazole on Drug Metabolizing Enzymes.　Abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002:Abstract A-1839.

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

健康成人被験者を対象として、ポサコナゾールが薬物代謝酵素活性に及ぼす影響を評価する。本試験で評価する酵素は、CYP1A2、2C8/9、2E1、2D6及び3A4である。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、ポサコナゾールが薬物代謝酵素活性に及ぼす影響を評価する、非盲検、無作為化、2期クロスオーバー、反復投与試験であった。各種 CYP プローブ基質（デキストロメトルファン、カフェイン、トルブタミド、クロルゾキサゾン）を混合したカクテルを経口投与及びミダゾラムを末梢静脈内投与でポサコナゾール旧錠剤と併用する処置 A 又は非併用の処置 B に無作為に割り付けた。投与期の間は14日以上間隔を空けた。

投与期間

反復（10日間）

用法・用量

いずれも投与9日目は10時間以上絶食後に各種 CYP プローブ基質を混合したカクテルを単回経口投与した。処置 A では、ポサコナゾール旧錠剤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 A：ポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）を1日1回朝に高脂肪食摂取後に10日間反復経口投与。投与9日目のポサコナゾール投与2時間後に、各種 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）を混合したカクテルを単回経口投与。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分かけて単回末梢静脈内投与

処置 B：投与1～8日目は無処置。投与9日目に、各種 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）を混合したカクテルを単回経口投与。投与10日目に、ミダゾラム（0.05 mg/kg）を30分かけて単回末梢静脈内投与

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.31-1]に示す。

表 2.7.6.2.31-1　　治験薬の内容（[redacted]-016 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール旧錠剤	ポサコナゾール100 mg	錠剤
デキストロメトルファンシロップ	デキストロメトルファン7.5 mg/5 mL	液剤
カフェイン	カフェイン50 mg	錠剤
トルブタミド	トルブタミド500 mg	錠剤
クロルゾキサゾン	クロルゾキサゾン50 mg	錠剤
デブリソキン	デブリソキン10 mg	錠剤
ミダゾラム	ミダゾラム10 mg/2 mL	注射剤

診断／選択基準

スクリーニング時に保険数理表に基づく体重の±15%以内の体重で、18歳以上45歳以下の健康な男性

なお、デブリソキンの尿中代謝比（尿中未変化体量／尿中代謝物量）が12.6超の CYP2D6低代謝能者は除外した。

評価基準

【薬物動態】

血漿中薬物濃度測定用及び安全性評価用の血液検体及び尿検体を規定時点に採取した。

血液検体及び尿検体を採取し、プローブ基質の血漿中薬物動態パラメータ又は代謝物の尿中排泄比（尿中の未変化体と代謝物の比）を求めた。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

クロスオーバー型分散分析モデルを用い、2処置（処置 A 及び B）間の薬物代謝酵素活性に関する測定値を解析した。2処置間の平均値の差の90%信頼区間は、分散分析モデルから得られた誤差と自由度から算出した。

【安全性】

有害事象並びに身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の結果に基づき、安全性を評価した。

2.7.6.2.31.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.31-2]及び[表 2.7.6.2.31-3]に示す。

表 2.7.6.2.31-2　被験者の内訳（[redacted]-016 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	13	
内訳		
完了	12	(92.31)
中止	1	(7.69)
有害事象	1	(7.69)

Data source: [資料5.3.3.4.1: [redacted]_016] 10.1

C Confidential

表 2.7.6.2.31-3　　被験者の背景（[redacted]-016 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	13	
性別		
男性	13	(100.0)
女性	0	(0.0)
年齢（歳）		
0～17歳	0	(0.0)
18～45歳以下	13	(100.0)
算術平均	26.5	
中央値	27	
範囲	22 - 33	
身長（cm）		
算術平均	177.6	
中央値	179	
範囲	164 - 189	
体重（kg）		
算術平均	74.2	
中央値	78	
範囲	57 - 89	
人種		
白人	11	(84.6)
黒人	1	(7.7)
その他	1	(7.7)

Data source: [資料5.3.3.4.1: [redacted]_016] Appendix 9

2.7.6.2.31.3　　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾールを投与した被験者13例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。各 CYP プローブ基質（デキストロメトルファン、カフェイン、トルブタミド、クロルゾキサゾン及びミダゾラム）を単回経口投与又は単回末梢静脈内投与した際のポサコナゾール旧錠剤併用による代謝物の生成量の変化（ミダゾラムのみ未変化体の曝露量の変化）に関して、ポサコナゾール非併用時と比較し、相対的に評価した[表 2.7.6.2.31-4]。

ミダゾラムはポサコナゾール併用の影響を単回末梢静脈内投与で評価しており、ポサコナゾールの併用により、未変化体の AUC は非併用時の1.83倍に増加したことから、ポサコナゾールは肝臓中の CYP3A4を阻害すると考えられた。

また、CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6及び CYP2E1のプローブ基質ではポサコナゾールの併用により代謝物の生成に大きな影響はみられず、臨床的に意味のある阻害作用は示されなかった。

Confidential

表 2.7.6.2.31-4　　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 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	n	処置 A（算術平均）	処置 B（算術平均）	幾何平均比（処置 A／処置 B）又は平均値の差(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¶	0.059	(-0.026, 0.143)
		13	0.681††	0.655††	0.021	(-0.093, 0.135)
CYP2C8/9	トルブタミド	7	1038‡‡	988‡‡	13.9	-§§
CYP2D6	デキストロメトルファン	10	0.012‖‖	0.014‖‖	-0.003	(-0.013, 0.006)
CYP2E1	クロルゾキサゾン	13	1.35¶¶	1.14¶¶	0.20	(0.01, 0.39)
		10	151000†††	117000†††	36700	(-9410, 82700)

処置 A：ポサコナゾール旧錠剤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。投与9日目のポサコナゾール投与2時間後に、各種 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）を混合したカクテルを単回経口投与。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分かけて単回末梢静脈内投与
処置 B：投与1～8日目は無処置。投与9日目に、各種 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）を混合したカクテルを単回経口投与。投与10日目に、ミダゾラム（0.05 mg/kg）を30分かけて単回末梢静脈内投与
† ミダゾラムは幾何平均比、ミダゾラム以外は平均の差を示す。
‡ 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の差の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] Appendix 6

2.7.6.2.31.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者13例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者にポサコナゾール旧錠剤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際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなかった。13例中7例に1件以上の有害事象が認められた。発現割合の高かった有害事象は頭痛（3例）であった。5例に副作用が認められた。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度で、重度の有害事象は歯痛の1例のみであった。投与中止に至った有害事象はかぜ症候群で、副作用ではないと判断された。

その他、臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.31.5　　結論

1) 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10日間反復投与した際、ポサコナゾールは肝臓中の CYP3A4を阻害した。
2) ポサコナゾールは、CYP1A2、CYP2C8/9、CYP2D6及び CYP2E1の代謝活性に対し、臨床的

に意味のある阻害作用を示さなかった。

3)　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10日間投与した際、安全で忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.32　　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.32.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたポサコナゾールとシメチジンとの間に薬物動態学的相互作用が生じる可能性の評価／C[redacted]-173試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

シメチジンがポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価し、ポサコナゾールとシメチジンの薬物動態学的相互作用を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、ポサコナゾールとシメチジンの薬物相互作用を評価する、非盲検、無作為化、2期クロスオーバー、反復投与試験であった。各投与期に、被験者は無作為化された順序で、2つの処置のうちいずれかを高脂肪食摂取後に反復経口投与した。処置 A では、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、処置 B では、ポサコナゾール旧錠剤200 mg を1日1回及びシメチジン400 mg を1日2回10日間反復経口投与した。投与期の間は14日以上間隔を空けた。

投与期間

反復（10日間）

用法・用量

処置 A では、ポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）を1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与、処置 B では、ポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）を1日1回及び

シメチジン400 mg（400 mg×1錠）1日2回10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.32-1]に示す。

表 2.7.6.2.32-1　治験薬の内容（C[redacted]-173 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール旧錠剤	ポサコナゾール100 mg	錠剤
シメチジン	シメチジン400 mg	錠剤

診断／選択基準

スクリーニング時に保険数理表に基づく体重の±15%以内の体重で、18歳以上45歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び10日目のポサコナゾール投与後120時間までの規定した時点で採取し、ポサコナゾールの血漿中薬物動態プロファイルを評価した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

各処置の薬物動態パラメータを要約した。また、投与順序、投与順序内被験者、投与期及び処置を項とする分散分析モデルを用いて解析した。相対的バイオアベイラビリティは、AUC 及び C_{max} の対数変換値に基づき、ポサコナゾールの単独投与時の値に対するシメチジンとの併用投与時の値の幾何平均比として算出した。

【安全性】

有害事象の一覧表を作成し、器官分類別に集計した。バイタルサイン、心電図パラメータ及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）の一覧表を作成して評価した。

2.7.6.2.32.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.32-2]及び[表 2.7.6.2.32-3]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.32-2　被験者の内訳（C[redacted]-173 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	12	
内訳		
完了	12	(100.0)

Data source: [資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173] Appendix B-5 page 379

表 2.7.6.2.32-3　被験者の背景（C[redacted]-173 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	12	
性別		
男性	6	(50.0)
女性	6	(50.0)
年齢（歳）		
0～17歳	0	(0.0)
18～45歳	12	(100.0)
46～65歳	0	(0.0)
65歳超	0	(0.0)
算術平均	34	
中央値	33	
範囲	26 - 44	
身長（inch †）		
算術平均	66	
中央値	65	
範囲	62 - 70	
体重（lb ‡）		
算術平均	157	
中央値	157	
範囲	129 - 202	
体格§		
小	3	(25.0)
中	7	(58.3)
大	2	(16.7)
人種		
白人	2	(16.7)
黒人	1	(8.3)
ヒスパニック	9	(75.0)

† 1 inch = 2.54 cm
‡ 1 lb = 0.4536 kg
§ [資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173] Appendix A-1, Appendix B

Data source: [資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173] Appendix B-5 page 381

2.7.6.2.32.3　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾール及びシメチジンを投与した被験者12例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。健康被験者にポサコナゾール200 mg を1日1回10日間高脂肪食

C Confidential

摂取後に単独で反復経口投与（処置 A）、又はポサコナゾール200 mg（1日1回）及びシメチジン400 mg（1日2回）を10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与（処置 B）した際のポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.32-4]に示す。また、投与10日目の各処置でのポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均及び処置間の幾何平均比（処置 B／処置 A）を[表 2.7.6.2.32-4]に、処置 A と処置 B の順序がポサコナゾールの血漿中濃度に及ぼす影響を[表 2.7.6.2.32-5]に示す。

ポサコナゾール単独投与時に対するシメチジン併用投与時のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ0.61（0.54, 0.69）及び0.61（0.53, 0.70）で、シメチジンの併用によりポサコナゾールの平均曝露量は約40%低下した[表 2.7.6.2.32-4]。

また、処置 A と処置 B の投与順により相対的バイオアベイラビリティに明らかな差異が認められ、シメチジンとの併用（処置 B）を最初に行った被験者の方が、ポサコナゾール単独投与（処置 A）時のポサコナゾールの曝露量が低かった。

表 2.7.6.2.32-4　健康被験者にポサコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 10 日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与、又はポサコナゾール 200 mg（1 日 1 回）及びシメチジン 400 mg（1 日 2 回）を 10 日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与した際の 10 日目のポサコナゾールの薬物動態パラメータの要約（C[redacted]-173 試験）

薬物動態パラメータ	ポサコナゾール単独（処置 A）†	ポサコナゾールとシメチジンを併用（処置 B）†	幾何平均比 (90%信頼区間) [併用／単独]
C_{max} (ng/mL)	1425 (43)	841 (36)	0.61 (0.53, 0.70)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	27590 (45)	16290 (38)	0.61 (0.54, 0.69)
T_{max} (hr)	7.0 (48)	7.0 (40)	-
$t_{1/2}$ (hr)	35.4 (23)	32.0 (21)	-

処置 A（n=12）：ポサコナゾール200 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与
処置 B（n=12）：ポサコナゾール200 mg を1日1回及びシメチジン400 mg を1日2回10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与
CV：変動係数
† 算術平均 (%CV)

Data source: [資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173] Appendix B-2 Table 1, Appendix B-1 Display 2

表 2.7.6.2.32-5　健康被験者にポサコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 10 日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与、又はポサコナゾール 200 mg（1 日 1 回）及びシメチジン 400 mg（1 日 2 回）を 10 日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与した際のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対する投与順序の影響（C[redacted]-173 試験）

薬物動態パラメータ	処置	投与順序	幾何平均	幾何平均比 (90%信頼区間) [B/A]†
C_{max} (ng/mL)	A B	A/B	1628 796	0.49 (0.42, 0.57)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	A B	A/B	30906 15232	0.49 (0.44, 0.55)
C_{max} (ng/mL)	A B	B/A	1045 789	0.76 (0.57, 1.01)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	A B	B/A	20425 15388	0.75 (0.58, 0.97)

処置 A（n=6）：ポサコナゾール200 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与
処置 B（n=6）：ポサコナゾール200 mg を1日1回及びシメチジン400 mg を1日2回10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与
† 処置 A（単独）に対する処置 B（併用）の比（%）

Data source: [資料5.3.3.4.2: C[redacted]_173] Appendix B-1 Display 4A, 4B, 7A, 7B

2.7.6.2.32.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者12例を安全性解析対象集団に含めた。健康成人にポサコナゾール200 mg を1日1回単独で又はポサコナゾール200 mg を1日1回及びシメチジン400 mg を1日2回10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。治験薬投与後、12例中5例で有害事象が報告され、副作用はなかった。すべての有害事象は一過性で、処置なく回復し、軽度と判定された。臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.32.5　結論

1) 健康被験者にポサコナゾール200 mg を1日1回高脂肪食摂取後に単独で、又はポサコナゾール200 mg を1日1回及びシメチジン400 mg を1日2回10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与した際、シメチジン併用投与時のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、ポサコナゾール単独投与時と比較し、約40%低下した。
2) ポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ に対する投与順序の明確な影響が示され、ポサコナゾール単独投与時の値は、ポサコナゾールとシメチジンの併用投与を最初に行った被験者の方が低値であった。
3) 健康被験者にポサコナゾール200 mg1日1回を高脂肪食摂取後に単独で、又はポサコナゾール200 mg（1日1回）及びシメチジン400 mg（1日2回）を高脂肪食摂取後に併用で、10日間反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。

2.7.6.2.33　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.3: I[redacted]_207]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.33.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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動態学的相互作用／I[redacted]-207試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（英国）

公表文献

Courtney RD, Statkevich P, Laughlin M, Radwanski E, Lim J, Clement RP, Batra VK. Potential for a Drug Interaction Between Posaconazole and Rifabutin. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, Dec. 16-19, 2001, Abstract 29

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

ポサコナゾール反復投与後のポサコナゾールの薬物動態にリファブチンが及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

リファブチンを単独又はポサコナゾールとの併用で反復投与後のリファブチンの薬物動態を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象とした、ポサコナゾールとリファブチンの薬物相互作用を評価する、非盲検、非無作為化、並行群間、反復投与試験であった。被験者は2つの処置のうちいずれかの処置を受けた。処置 A では、ポサコナゾール旧錠剤200 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与、処置 B ではリファブチン300 mg を1日1回7日間反復経口投与し、その後、

C Confidential

ポサコナゾール旧錠剤200 mg 及びリファブチン300 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与した。

投与期間

反復（10日間）

用法・用量

処置 A では、ポサコナゾール旧錠剤200 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与した。処置 B では-7日目～-1日目にリファブチン300 mg を1日1回7日間（-1日目のみ高脂肪食摂取後）反復経口投与し、その後ポサコナゾール旧錠剤200 mg 及びリファブチン300 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与した。

処置 A：ポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）を1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与

処置 B：-7日目～-1日目にリファブチン300 mg を1日1回7日間（-1日目のみ高脂肪食摂取後）反復経口投与し、その後1～10日目にポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）及びリファブチン300 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.33-1]に示す。

表 2.7.6.2.33-1　治験薬の内容（[redacted]-207 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール旧錠剤	ポサコナゾール100 mg	錠剤
リファブチン	-†	カプセル
† 治験実施医療機関で購入のため不明		

診断／選択基準

スクリーニング時に保険数理表に基づく体重の±15%以内の体重で、18歳以上45歳以下の健康な男性

評価基準

【薬物動態】

ポサコナゾールの血漿中薬物濃度測定用検体を8日目及び9日目の投与前並びに10日目の投与後120時間までの規定した時点、リファブチンの血漿中薬物濃度測定用検体を-1日目の投与前及び10日目の投与後120時間までの規定した時点で採取した。得られた血漿中濃度に基づき、ポサコナゾール及びリファブチンの血漿中薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC 等）を算出した。

C Confidential

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

C_{max}及びAUCの対数変換値による分散分析モデルを用いた解析を行い、併用による影響を評価した。ポサコナゾールの薬物動態パラメータについては処置間（処置B／処置A）、リファブチンの薬物動態パラメータについては試験日間（10日目／-1日目）で比較した。C_{max}及びAUCの比較での群間の平均値の違いについては各群の平均の比として表し、その90%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.33.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.33-2]及び[表 2.7.6.2.33-3]に示す。

表 2.7.6.2.33-2　被験者の内訳（[redacted]-207 試験）

	処置A		処置B		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	12		12		24	
内訳						
完了	12	(100.0)	8	(66.7)	20	(83.3)
中止	0	(0.0)	4	(33.3)	4	(16.7)
有害事象	0	(0.0)	4	(33.3)	4	(16.7)

処置A：ポサコナゾール200 mgを1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与
処置B：リファブチン300 mgを1日1回7日間（-1日目のみ高脂肪食摂取後）反復経口投与し、その後1～10日目にポサコナゾール200 mg及びリファブチン300 mgを1日1回10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与

Data source: [資料5.3.3.4.3: [redacted]_207] Appendix 9 Table A 3-1 page 592

Confidential

表 2.7.6.2.33-3　被験者の背景（[redacted]-207 試験）

	処置 A		処置 B	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	12		12	
性別				
男性	12	(100.0)	12	(100.0)
年齢（歳）				
0～17歳	0	(0.0)	0	(0.0)
18～45歳	12	(100.0)	12	(100.0)
46～65歳	0	(0.0)	0	(0.0)
65歳超	0	(0.0)	0	(0.0)
算術平均	26.58		27.50	
標準偏差	5.09		3.34	
中央値	26		27	
範囲	20 - 40		24 - 36	
身長（cm）				
算術平均	177.33		177.58	
標準偏差	3.96		6.10	
中央値	177		178	
範囲	171 - 185		169 - 190	
体重（kg）				
算術平均	72.75		73.92	
標準偏差	6.40		8.52	
中央値	73		71	
範囲	60 - 85		61 - 89	
体格†				
小	2	(16.7)	5	(41.7)
中	10	(83.3)	6	(50.0)
大	0	(0.0)	1	(8.3)
人種				
白人	11	(91.7)	11	(91.7)
その他	1	(8.3)	1	(8.3)

処置 A：ポサコナゾール200 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与
処置 B：リファブチン300 mg を1日1回7日間（-1日目のみ高脂肪食摂取後）反復経口投与し、その後1～10日目にポサコナゾール200 mg 及びリファブチン300 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与
† [資料5.3.3.4.3: I96_207] Appendix 1, Appendix B page 102

Data source: [資料5.3.3.4.3: [redacted]_207] Appendix 9 Table A 2-1 page 591

2.7.6.2.33.3　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾール及びリファブチンを投与した被験者24例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。健康被験者にポサコナゾール200 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与（処置 A）、又はリファブチン300 mg を1日1回7日間（-1日目のみ高脂肪食摂取後）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1日1回10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与（処置 B）した際の処置 A（ポサコナゾール単独）及び処置 B（リファブチン併用）の10日目のポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.33-4]に、処置 B の-1日目（リファブチン単独）及び10日目（ポサコナゾール併用）

のリファブチンの血漿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.33-5]に示す。

リファブチンの併用投与によりポサコナゾールの CL は増加し、リファブチン併用投与時のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、ポサコナゾール単独投与時のそれぞれ0.57倍及び0.51倍に低下した。また、ポサコナゾールの併用投与によりリファブチンの CL は低下し、ポサコナゾール併用投与時のリファブチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は、リファブチン単独投与時のそれぞれ1.31倍及び1.72倍に上昇した。

表 2.7.6.2.33-4　健康被験者にポサコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 10 日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与、又はリファブチン 300 mg を 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 1 日 1 回 10 日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与した際の 10 日目のポサコナゾールの薬物動態パラメータ（[redacted]-207 試験）

薬物動態パラメータ	ポサコナゾール単独投与（処置 A、n＝12）†	ポサコナゾールとリファブチンを併用（処置 B、n＝8）†	幾何平均比 (90%信頼区間) [併用／単独]
C_{max} (ng/mL)	766 (37)	428 (29)	0.567 (0.43, 0.75)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	30831 (53)	10026 (43)	-
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	12629 (43)	6389 (38)	0.514 (0.37, 0.71)
T_{max} (hr)	5.0 (5.0-5.0)	7.0 (3.0, 10.0)	-
$t_{1/2}$ (hr)	27.4 (20)	15.9 (19)	-
V_d/F (L)	694 (30)	811 (46)	-
CL/F (mL/min)	307 (37)	594 (41)	-

CV：変動係数
† 算術平均 (%CV)、T_{max} は中央値 (範囲)

Data source: [資料5.3.3.4.3: [redacted]_207] Appendix 6 Display 15, Appendix 7 Table 1, Appendix 7 page 248

表 2.7.6.2.33-5　健康被験者にリファブチン 300 mg を 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 1 日 1 回 10 日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与した際のリファブチンの薬物動態パラメータ（[redacted]-207 試験）

薬物動態パラメータ	リファブチン単独投与（-1日目、n＝8）†	リファブチンとポサコナゾールを併用（10日目、n＝8）†	幾何平均比 (90%信頼区間) [併用／単独]
C_{max} (ng/mL)	438 (23)	569 (20)	1.31 (1.10, 1.57)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)‡	-	12083 (23)	-
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	3975 (20)	6833 (21)	1.72 (1.51, 1.95)
T_{max} (hr)	5 (2 - 6)	5 (2 - 12)	-
$t_{1/2}$ (hr)‡	-	36.9 (27)	-
V_d/F (L)‡	-	2401 (28)	-
CL/F (mL/min)	1300 (19)	758 (19)	-

CV：変動係数
† 算術平均 (%CV)、T_{max} は中央値 (範囲)
‡ -1日目は算出しなかった。

Data source: [資料5.3.3.4.3: [redacted]_207] Appendix 6 Display 15, Appendix 7 Table 2, Appendix 7 page 249

Confidential

2.7.6.2.33.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者24例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者にポサコナゾール200 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなかった。本試験期間中に24例中21例に1件以上の有害事象が報告された。すべての有害事象は軽度又は中等度であり、ほとんどの有害事象は副作用と判定された。4例がリファブチン単独投与又はリファブチン及びポサコナゾールの併用投与後に有害事象により試験を中止し、うち3例は白血球減少症により試験を中止し、残りの1例は背部痛、眼の異常、リンパ節症、浮動性めまい、発熱及び頭痛により試験を中止した。リファブチンを投与した被験者で白血球減少症が発現する傾向がみられた。ポサコナゾール及びリファブチンを併用投与した被験者のうち1例で ALT 及び AST の軽度の増加（基準値上限の2.5倍以下）が認められたが、事後検査では正常値に回復した。治験薬投与終了後のフォローアップ期間に、6例で ALT 又は AST の軽度の増加が報告され、うち4例はポサコナゾール単独投与、2例はリファブチン単独投与又はリファブチン及びポサコナゾールの併用投与を受けていた。6例中5例は、ALT 又は AST が正常値に回復したが、1例（ポサコナゾール単独投与）の追跡検査結果は得られなかった。また、治験薬投与終了後の事後検査までの期間に、別の1例（リファブチン及びポサコナゾール併用）で GGT の軽度の増加が報告されたが、最後に行われた追跡調査（治験薬投与終了後9日）でも高値が持続していた。それ以外の臨床検査値、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.33.5　　結論

1) リファブチンの併用投与によりポサコナゾールの CL は増加し、リファブチン併用投与時のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ は、ポサコナゾール単独投与時のそれぞれ0.57倍及び0.51倍に低下した。
2) ポサコナゾールの併用投与によりリファブチンの CL は低下し、ポサコナゾール併用投与時のリファブチンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ は、リファブチン単独投与時のそれぞれ1.31倍及び1.72倍に上昇した。
3) 健康被験者にポサコナゾール200 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.34　　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.4: C[redacted]_201]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.34.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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動態学的相互作用試験／C[redacted]-201試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

公表文献

Proceedings of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16-19; Chicago (IL). Abstract 28.

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

1) ポサコナゾールとフェニトインの薬物動態学的相互作用を評価する。
2) 健康成人被験者にポサコナゾールとフェニトインを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、ポサコナゾールとフェニトインの薬物相互作用を評価する、非盲検、無作為化、並行群間、反復投与試験であった。被験者は3つの処置のうちいずれかの処置を受けた。処置 A ではポサコナゾール旧錠剤200 mg を単独、処置 B ではフェニトイン200 mg を単独、処置 C ではポサコナゾール旧錠剤200 mg 及びフェニトイン200 mg を併用で1日1回10日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した。

投与期間

反復（10日間）

C Confidential

用法・用量

処置 A ではポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）、処置 B ではフェニトイン200 mg（100 mg×2カプセル）並びに処置 C ではポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）及びフェニトイン200 mg（100 mg×2カプセル）を1日1回10日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.34-1]に示す。

表 2.7.6.2.34-1　治験薬の内容（C[redacted]-201 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール旧錠剤	ポサコナゾール100 mg	錠剤
フェニトイン	フェニトイン100 mg	カプセル剤

診断／選択基準

スクリーニング時に保険数理表に基づく体重の±15%以内の体重で、18歳以上45歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

ポサコナゾールを単独、フェニトインを単独又はポサコナゾール及びフェニトインを併用で高脂肪食摂取後に反復経口投与し、ポサコナゾール及びフェニトインの血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び10日目投与後120時間までの規定した時点で採取した。ポサコナゾール及びフェニトインの薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

C_{max} 及び AUC の対数変換値を、分散分析モデルを用いて解析し、ポサコナゾール及びフェニトインの併用による影響を評価した。投与群間の平均値の違いを C_{max} 及び AUC の幾何平均比として表し、90%信頼区間も算出した。

2.7.6.2.34.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.34-2]及び[表 2.7.6.2.34-3]に示す。

Confidential

表 2.7.6.2.34-2　被験者の内訳（C[redacted]-201 試験）

	n	(%)
総被験者数	36	
内訳		
完了	36	(100.0)

Data source: [資料5.3.3.4.4: C[redacted]_201] 10.1

表 2.7.6.2.34-3　被験者の背景（C[redacted]-201 試験）

	処置 A		処置 B		処置 C	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	12		12		12	
性別						
男性	12	(100.0)	12	(100.0)	12	(100.0)
年齢（歳）						
算術平均	36.08		38.67		33.00	
標準偏差	6.08		2.77		6.52	
中央値	37		38		33	
範囲	24 - 44		35 - 44		20 - 45	
身長（inch †）						
算術平均	70.75		70.67		70.42	
標準偏差	3.62		1.72		3.03	
中央値	71		71		71	
範囲	65 - 76		68 - 73		67 - 76	
体重（lb ‡）						
算術平均	182.75		170.42		177.42	
標準偏差	29.47		27.05		20.58	
中央値	176		168		185	
範囲	140 - 230		130 - 210		131 - 200	
体格§						
大	7	(58.3)	5	(41.7)	8	(66.7)
中	4	(33.3)	3	(25.0)	3	(25.0)
小	1	(8.3)	4	(33.3)	1	(8.3)
人種						
白人	6	(50.0)	7	(58.3)	8	(66.7)
黒人	6	(50.0)	5	(41.7)	4	(33.3)

処置 A：ポサコナゾール200 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与
処置 B：フェニトイン200 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に単独で反復経口投与
処置 C：ポサコナゾール200 mg 及びフェニトイン200 mg を1日1回10日間高脂肪食摂取後に併用で反復経口投与
† 1 inch = 2.54 cm
‡ 1 lb = 0.4536 kg
§ [資料5.3.3.4.4: C[redacted]_201] 16.1.1 Appendix B

Data source: [資料5.3.3.4.4: C[redacted]_201] 14.1.2

2.7.6.2.34.3　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾール及びフェニトインを投与した被験者36例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。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 及びフェニトイン200 mg を併用で1日1回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及びフェニトインの血漿中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.34-4]に示す。

ポサコナゾール200 mg 及びフェニトイン200 mg をそれぞれ単独又は併用で1日1回10日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した際、単独投与時に対する併用投与時の定常状態での幾何平均比（90%信頼区間）は、ポサコナゾールの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ で0.504（0.36, 0.71）、C_{max} で0.592（0.44, 0.79）、フェニトインの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ で1.155（0.84, 1.59）、C_{max} で1.155（0.85, 1.57）であった。

表 2.7.6.2.34-4　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 及びフェニトイン 200 mg を併用で 1 日 1 回 10 日間高脂肪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血漿中薬物動態パラメータの要約（C[redacted]-201 試験）

薬物動態パラメータ	ポサコナゾール又はフェニトイン単独† (n＝12)	ポサコナゾールとフェニトインを併用† (n＝12)	幾何平均比 (90%信頼区間) ［併用／単独］
ポサコナゾール			
1日目			
C_{max} (ng/mL)	319 (46)	281 (33)	0.911 (0.68, 1.21)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	4765 (45)	4210 (29)	0.924 (0.69, 1.24)
T_{max} (hr)	7.25 (26)	7.50 (32)	-
10日目			
C_{max} (ng/mL)	513 (53)	285 (33)	0.592 (0.44, 0.79)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	8687 (57)	4143 (44)	0.504 (0.36, 0.71)
T_{max} (hr)	6.75 (30)	6.25 (30)	-
フェニトイン			
1日目			
C_{max} (ng/mL)	2685 (18)	2539 (24)	0.940 (0.81, 1.09)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	38580 (17)	39183 (22)	1.01 (0.88, 1.16)
T_{max} (hr)	6.83 (48)	7.50 (74)	-
10日目			
C_{max} (ng/mL)	4029 (22)	5297 (60)	1.155 (0.85, 1.57)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	67453 (22)	90464 (66)	1.155 (0.84, 1.59)
T_{max} (hr)	6.33 (31)	6.08 (53)	-

† 算術平均 (%CV)
CV；変動係数

Data source: [資料5.3.3.4.4: C[redacted]_201] 16.2.5.3 C[redacted]201A Display B1, B7, C[redacted]201B Display B1, B7

2.7.6.2.34.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者36例を安全性解析対象集団に含めた。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、ポサコナゾール200 mg 及びフェニトイン200 mg を併用で1日1回10日間高脂肪食摂取後に経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。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 及びフェニトイン200 mg を併用で1日1回10日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した際、36例中9例で有害事象が報告された。報告された有害事象は、いずれも軽度であった。ポサコナゾール及びフェニトインを

併用投与した際の有害事象の発現率は、それぞれの単独投与時と比較して高かった。臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.34.5　　結論

1) 定常状態でのフェニトインの $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} は、フェニトイン単独投与時と比較してポサコナゾール併用時に15.5%増加したが、これらの増加は臨床的に意味がないと考えられた。
2) 定常状態でのポサコナゾール血漿中濃度は、ポサコナゾール単独投与時と比較してフェニトイン併用時で有意に低かった（約50%）。
3) 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 及びフェニトイン200 mg を併用で1日1回10日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.35　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.35.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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動態学的相互作用試験／C[redacted]-247試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

心臓移植患者でポサコナゾールがシクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響、並びに心臓移植患者にポサコナゾール及びシクロスポリンを併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、心臓移植患者を対象とした、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する、非盲検、反復経口投与試験であった。12例を目標としたが、実際には4例のみが組み入れられた。シクロスポリンと併用して、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た。試験期間中、シクロスポリンの濃度を治療範囲内に維持するために、必要に応じてシクロスポリンの用量を調整することとした。

投与期間

反復（10日間）

用法・用量

ポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）を1日1回及びシクロスポリンを1日2回併用で10日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した。ポサコナゾールはすべて高脂肪食摂取後に投与したが、1日目のみ朝は投与せず、シクロスポリンの朝投与後12時間までの薬物動態検討のための採血終了

後に投与した。また、シクロスポリンの濃度を治療範囲内に維持するために、必要に応じてシクロスポリンの用量を調節した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.35-1]に示す。

表 2.7.6.2.35-1　治験薬の内容（C[redacted]-247 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール旧錠剤	ポサコナゾール100 mg	錠剤
シクロスポリン	-†	-†
† 治験実施医療機関で購入のため不明		

診断／選択基準

スクリーニング時に保険数理表に基づく体重の±30%以内の体重で、18歳以上65歳以下の心臓移植を受けた男性及び女性患者

評価基準

【薬物動態】

シクロスポリンの全血中濃度測定用検体を1日目及び10日目の朝投与前及び朝投与後12時間までの規定した時点で頻回採血した。ポサコナゾール血漿中濃度測定用検体は10日目の朝の投与後120時間までの規定した時点で採取した。ポサコナゾールがシクロスポリンの薬物動態に及ぼす影響を評価するため、シクロスポリンの全血中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-}12\ hr}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$等）を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

薬物動態パラメータを算術平均及び変動係数を用いて要約した。

2.7.6.2.35.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.35-2]及び[表 2.7.6.2.35-3]に示す。最初に担当した治験責任医師が当該実施医療機関を退職し、後任の治験責任医師による被験者の組入れが円滑に行われず、心臓移植患者12例の組入れを計画していたが、4例のみを組み入れた。

表 2.7.6.2.35-2　被験者の内訳（C[redacted]-247 試験）

	合計 n (%)
総被験者数	4
内訳	
完了	4 (100.0)

Data source: [資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247] Appendix 9 Table A-3 1 page 483

表 2.7.6.2.35-3　被験者の背景（C[redacted]-247 試験）

	合計 n (%)
総被験者数	4
性別	
男性	4 (100.0)
年齢（歳）	
算術平均	54.0
標準偏差	9.49
中央値	57
範囲	41-62
身長（inch †）	
被験者数	3
算術平均	69.67
標準偏差	1.53
中央値	70
範囲	68 - 71
体重（lb ‡）	
被験者数	4
算術平均	204.0
標準偏差	30.23
中央値	205
範囲	168 - 239
BMI（kg/m^2）	
被験者数	3
算術平均	30.04
標準偏差	5.15
中央値	33
範囲	24 - 33
人種	
白人	4 (100.0)

† 1 inch = 2.54 cm
‡ 1 lb = 0.4536 kg

Data source: [資料5.3.3.4.5: C[redacted]_247] Appendix 9 Table A-2.1 page 482

2.7.6.2.35.3　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾール及びシクロスポリンを投与した心臓移植患者全4例から得られた血中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。1日目（シクロスポリン単独）及び10日目（ポサコナゾール併用時）のシクロスポリンの全血中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.35-4]に示す。

表 2.7.6.2.35-4　心臓移植患者にポサコナゾール 200 mg を 1 日 1 回及びシクロスポリンを 1 日 2 回併用で 10 日間反復経口投与した際のポサコナゾール併用及びシクロスポリン単独投与時のシクロスポリン全血中薬物動態パラメータの要約（C[redacted]-247 試験）

薬物動態パラメータ	単位	1日目†（シクロスポリン単独）n＝4	10日目†（ポサコナゾールとシクロスポリンを併用）n＝4	幾何平均比 (90%信頼区間) [併用／単独]
C_{max}‡	(ng/mL)/mg	4.27 (34)	4.82 (42)	1.11 (0.99, 1.24)
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$‡	(ng·hr/mL)/mg	20.8 (34)	26.1 (40)	1.22 (1.01, 1.49)
T_{max}	hr	3.00 (49)	2.38 (26)	-
$t_{1/2}$	hr	4.75 (38)	5.66 (34)	-
CL/F	L/hr	44.0 (43)	34.3 (47)	-
V_d/F	L	311 (27)	289 (48)	-

CV：変動係数
† 算術平均 (%CV)。ポサコナゾール200 mg を1日1回（1日目のみ夜、2日目以降高脂肪食摂取後）及びシクロスポリンと併用で1日1回10日間反復経口投与した。シクロスポリンの薬物動態パラメータは1日目及び10日目の朝投与後のデータを示す。
‡ 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節（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] Appendix 7 Attachment 2 Display A-1, Appendix 7 Attachment 2 Display A6

2.7.6.2.35.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者4例を安全性解析対象集団に含めた。心臓移植患者にシクロポリン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際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。心臓移植患者にシクロポリンと併用してポサコナゾール200 mg を高脂肪食摂取後に投与後、4例中3例で有害事象が報告され、いずれも副作用であった。すべての有害事象は軽度と判定された。最もよくみられた有害事象は側腹部痛及び下痢であった。臨床検査、バイタルサイン又は心電図は、この患者集団で通常認められる範囲内であった。

2.7.6.2.35.5　結論

1) 4例での結果ではあるが、ポサコナゾールの併用によりシクロスポリンの曝露量はわずかに増加する傾向が認められた。シクロスポリンをポサコナゾールと併用する際には、シクロスポリンの血中濃度をモニタリングして用量を調節することが推奨される。
2) 心臓移植患者にシクロポリン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際、安全で忍容性は良好であった。

2.7.6.2.36　　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.6: P02862]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.36.1　　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたポサコナゾールを併用した際のタクロリムスの薬物動態及びポサコナゾールとタクロリムス併用時の安全性を検討する薬物相互作用試験／P02862試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（英国）

公表文献

Sansone A, Belle D, Statkevich D, Joseph D, Kantesaria B, Laughlin M, Courtney R. Effect of posaconazole on the pharmacokinetics of tacrolimus in healthy volunteers. 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, IL, Sept. 14-17, 2003, Abstract A-1603.

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

ポサコナゾールがタクロリムス単回併用投与の薬物動態に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

ポサコナゾールとタクロリムスの単回併用投与の安全性及び忍容性を評価する、並びにポサコナゾール投与後の心電図パラメータを得る。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、ポサコナゾールとタクロリムスの薬物相互作用を評価する、非盲検、1投与順序、反復経口投与試験であった。タクロリムス0.05 mg/kg を1日目及び14日目に単回経口投与し、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を7日目～14日目（14日目は朝のみ投与）に1日2回8日間高脂肪食摂取後（14日目のみ空腹時）に反復経口投与した。

投与期間

反復（8日間）

用法・用量

タクロリムス0.05 mg/kg を1日目及び14日目に単回経口投与し、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を7日目～14日目（14日目は朝のみ投与）に1日2回8日間高脂肪食摂取後（14日目のみ空腹時）に反復経口投与した。14日目のタクロリムスはポサコナゾールの投与直前に投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.36-1]に示す。

表 2.7.6.2.36-1　治験薬の内容（P02862 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール経口懸濁液	ポサコナゾール40 mg/mL	液剤
タクロリムス0.5 mg カプセル	タクロリムス0.5 mg	カプセル剤
タクロリムス1.0 mg カプセル	タクロリムス1.0 mg	カプセル剤

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^{2}以上27 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

ポサコナゾール血漿中薬物濃度測定用検体を13日目朝の投与前及び投与後12時間までの規定した時点で頻回採取した。また、タクロリムス全血中薬物濃度測定用検体を1日目の投与前及び投与後144時間まで、14日目の投与前及び投与後72時間までの規定した時点で頻回採取した。ポサコナゾールがタクロリムス単回投与の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、タクロリムスの全血中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max} 等）を算出した。

【薬力学】

時間を一致させた心電図を-1日目（ベースライン）及び13日目にそれぞれ12時間で6回測定し、各測定時間の心電図パラメータのベースラインからの変化量を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

C Confidential

統計計画及び解析

各時点の薬物動態パラメータ、薬力学パラメータ及び濃度データの要約統計量を示した。C_{max}及びAUCの対数変換値を、分散分析モデルを用いて解析し、ポサコナゾール併用によるタクロリムスの薬物動態への影響を評価した。投与群間の平均値の違いについて幾何平均比として表し、その90%信頼区間を算出した。QTc のベースラインから13日目の平均変化量及び平均最大変化量を要約し、対応する95%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.36.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.36-2]及び[表 2.7.6.2.36-3]に示す。

表 2.7.6.2.36-2　被験者の内訳（P02862 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	54	
内訳		
完了	34	(63.0)
中止	20	(37.0)
有害事象	1	(1.9)
実施医療機関の検体処理間違い†	18	(33.3)
その他（治験薬投与と関連なし）	1	(1.9)

† 全血で採取すべきタクロリムス濃度測定用検体を遠心分離したため、1日目で中止した

Data source: [資料5.3.3.4.6: P02862] 16.2.4.1

C Confidential

表 2.7.6.2.36-3　被験者の背景（P02862 試験）

	男性† n	(%)	女性† n	(%)
総被験者数	18		18	
年齢（歳）				
算術平均	25.8		25.8	
標準偏差	4.5		4.8	
中央値	24.5		24.0	
範囲	20.0 - 34.0		22.0 - 40.0	
体重（kg）				
算術平均	77.1		62.4	
標準偏差	6.4		5.2	
中央値	76.2		63.7	
範囲	68.1 - 92.4		47.5 - 69.9	
身長（cm）				
算術平均	179.2		167.8	
標準偏差	7.0		6.3	
中央値	180.5		169.0	
範囲	167.0 - 195.0		156.0 - 181.0	
BMI（kg/m^2）				
算術平均	24.1		22.2	
標準偏差	2.0		1.6	
中央値	23.8		21.9	
範囲	20.4 - 27.3		19.5 - 25.8	
人種				
白人	16	(89)	17	(94)
黒人	2	(11)	0	(0)
アジア人又は太平洋諸島人	0	(0)	1	(6)

† ポサコナゾール及びタクロリムス両方を投与した被験者

Data source: [資料5.3.3.4.6: P02862] 14.1.2.3, 14.1.2.4

2.7.6.2.36.3　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾール及びタクロリムスを投与した被験者36例から得られた血中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。健康被験者を対象にタクロリムスを1日目及び14日目に単回経口投与し、ポサコナゾール400 mg を7～14日目に1日2回8日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した際の、タクロリムス単独及びポサコナゾールを併用で投与した際のタクロリムスの全血中薬物動態パラメータの要約を[表 2.7.6.2.36-4]に示す。

ポサコナゾールとの併用により、タクロリムスの曝露量の臨床的に重要な増加が認められた。タクロリムス単独投与時に対するポサコナゾール併用時のタクロリムスの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ2.21（2.01, 2.42）及び4.58（4.03, 5.19）であった。

Confidential

表 2.7.6.2.36-4 健康被験者を対象にタクロリムス 0.05 mg/kg を単回経口投与した際の単独投与（1 日目）又はポサコナゾール 400 mg を 1 日 2 回と併用で投与した際（14 日目）のタクロリムスの全血中薬物動態パラメータの要約（P02862 試験）

薬物動態パラメータ	タクロリムス単独（1日目）† n=34	タクロリムスとポサコナゾールを併用（14日目）† n=34	幾何平均比 (90%信頼区間) [併用／単独]
C_{max} (ng/mL)	24.2 (31)	51.7 (18)	2.21 (2.01, 2.42)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)‡	207 (52)	875 (27)	4.58 (4.03, 5.19)
T_{max} (hr) §	1.50 (1.00 - 3.00)	1.50 (1.00 - 3.00)	-
$t_{1/2}$ (hr)‡	29.0 (15)	35.9 (10)	-
CL/F (L/hr)‡	21.4 (56)	4.31 (30)	-

CV：変動係数
† 算術平均 (%CV)
‡ n=28、終末消失相に採取した検体数が不十分なため、一部の被験者で算出できなかった。
§ 中央値（範囲）

Data source: [資料5.3.3.4.6: P02862] 16 2 5 3 Display A2 page 36, 16.2.5.3 Display A7 page 41

2.7.6.2.36.4　薬力学の結果

本試験では、ポサコナゾール及びタクロリムスを投与した健康被験者35例から得られた心電図を薬力学解析に含めた。時間を一致させた QTcF のすべての時点のベースラインからの平均変化量は、-7.46 msec（95%信頼区間：-10.30, -4.63 msec）であった。QTcF の測定時点別のベースラインからの平均変化量は、-12.30 msec（投与後2時間時点）～-1.40 msec（投与後5時間時点）であった。QTcF のベースラインから最も延長した時点は投与後5時間であり、その変化量は、48 msec であった。QTcF のベースラインから最も短縮した時点は投与後12時間であり、その変化量は、52 msec の短縮であった。QTcF の変化量と T_{max} の中央値との間に明確な関連性は認められなかった。投与後5時間のベースラインからの平均変化量は-1.40 msec であった。QTcF の変化量の分布から、大半の被験者（約80%）で投与後に QTcF の短縮が認められた。すべての被験者において時間を一致させた QTcF 間隔の平均変化量は30 msec 以下であり、最も延長した時点の平均変化量は5.5 msec であった。

2.7.6.2.36.5　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者54例のうちポサコナゾールを投与した36例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者を対象にタクロリムス0.05 mg/kg を1日目に単回経口投与又はポサコナゾール400 mg を7～14日目に1日2回8日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなかった。タクロリムス単独投与後（1～6日目）に14例、ポサコナゾール単独投与後（7～13日目）に24例、ポサコナゾールとタクロリムスを併用投与後（14日目以降）に30例で有害事象が報告された。各処置で最もよくみられた有害事象は、タクロリムス単独投与では鼻閉及び筋痛、ポサコナゾール単独投与ではほてり、無力症、頭痛、口渇及び咽頭炎、ポサコナゾールとタクロリムス併用投与では錯感覚、頭痛、腹痛、

ほてり、嘔気、浮動性めまい及び無力症であった。ほとんどの有害事象は治験担当医師により副作用と判定され、すべて軽度又は中等度と判定された。6例で共通毒性基準（CTC）Grade 1の肝機能検査値上昇が認められた。また、被験者1例では、13日目（ポサコナゾール投与7日目）に CTC Grade 2の ALT、AST 及び GGT の増加が認められ、13日目に試験を中止した。本被験者の ALT 及び AST は投与中止後2週間以内に正常値に回復し、GGT は投与中止後37日に正常値近くまで回復した。その他の被験者では臨床的に意味のある肝機能検査値上昇は認められなかった。それ以外の臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.36.6　　結論

1) ポサコナゾールの併用によりタクロリムスの CL は低下し、タクロリムスの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均はそれぞれ約2.2倍及び4.6倍に上昇した。
2) ポサコナゾールは QTc を延長させなかった。
3) 健康被験者にタクロリムス0.05 mg/kg を単独で単回経口投与又はポサコナゾール400 mg を1日2回8日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。しかし、タクロリムスとポサコナゾールの併用投与により有害事象の発現率が上昇した。

C Confidential

2.7.6.2.37　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薬及びプロテアーゼ阻害薬との薬物相互作用試験（C[redacted]-190試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.37.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人 HIV 感染患者を対象としたジドブジン、ラミブジン及びプロテアーゼ阻害薬との薬物動態学的相互作用／C[redacted]-190試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国 [redacted]

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

核酸系逆転写酵素阻害薬（ジドブジン、ラミブジン又はその他）及びプロテアーゼ阻害薬（リトナビル又はインジナビル）を投与されているヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染患者にポサコナゾールを投与した際の薬物相互作用の可能性を評価する。

【副次目的】

HIV 感染患者に対してポサコナゾール、ジドブジン、ラミブジン及びプロテアーゼ阻害薬を併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、HIV 感染患者を対象とした、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する、非盲検、非無作為化、並行群間、反復経口投与試験であった。ジドブジン200 mg 1日3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）と併用で、ポサコナゾール旧錠剤200 mg を1日1回14日間、食後に反復経口投与した。

投与期間

反復（14日間）

用法・用量

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）の反復経口投与と併用で、ポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg ×2錠）を1日1回14日間食後に反復経口投与した（-1、1及び14日目は無脂肪食）。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。また、1例はジドブジンの代わりにジダノシン100 mg を1日2回投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.37-1]に示す。

表 2.7.6.2.37-1　治験薬の内容（C[redacted]-190 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール旧錠剤	ポサコナゾール100 mg	錠剤
ジドブジン	-†	-†
ラミブジン	-†	-†
ジダノシン	-†	-†
リトナビル	-†	-†
インジナビル	-†	-†
† 治験実施医療機関で購入のため不明		

診断／選択基準

スクリーニング時に保険数理表に基づく体重の±30%以内の体重で、18歳以上60歳以下の HIV に感染している男性及び女性患者

評価基準

【薬物動態】

ポサコナゾールの血漿中薬物濃度測定用検体を1日目は投与前及び投与後12時間まで、14日目は投与前及び投与後120時間までの規定した時点で頻回採取した。また、ジドブジン、ラミブジン、リトナビル及びインジナビルの血漿中薬物濃度測定用検体を-1日目及び14日目の投与前及び投与後12時間（1日3回投与の場合は投与後8時間）までの規定した時点で頻回採取した。ポサコナゾール、ジドブジン、ラミブジン、リトナビル及びインジナビルの血漿中薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$及び CL/F）を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）

により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

各分析物（ポサコナゾール、ジドブジン、ラミブジン、リトナビル、インジナビル）の各時点の血漿中濃度及び得られた薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。C_{max} 及び AUC の対数変換値に対してプロテアーゼ阻害薬（リトナビル対インジナビル）、ポサコナゾール（試験日）及びそれらの交互作用を項とする二元配置型分散分析モデルを用いて解析を行った。投与群間の平均値の違いについて幾何平均比として表し、その90%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.37.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.37-2]及び[表 2.7.6.2.37-3]に示す。

表 2.7.6.2.37-2　被験者の内訳（C[redacted]-190 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	17	
内訳		
完了	16	(94.1)
中止	1	(5.9)
有害事象	1	(5.9)

Data source: [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190] Appendix 9
A-3.1, B-2.1

Confidential

表 2.7.6.2.37-3　被験者の背景（C[redacted]-190 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	17	
性別		
男性	16	(94.1)
女性	1	(5.9)
年齢（歳）		
算術平均	40.41	
標準偏差	8.72	
中央値	40	
範囲	24 - 57	
身長（inch †）		
算術平均	69.18	
標準偏差	3.34	
中央値	69	
範囲	65 - 75	
体重（lb ‡）		
算術平均	182.82	
標準偏差	33.78	
中央値	182	
範囲	136 - 287	
BMI（kg/m^2）		
算術平均	26.75	
標準偏差	3.54	
中央値	26	
範囲	22 - 36	
人種		
白人	7	(41.2)
黒人	7	(41.2)
ヒスパニック	3	(17.6)

† 1 inch = 2.54 cm
‡ 1 lb = 0.4536 kg

Data source: [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190] Appendix 9 A-2.1

2.7.6.2.37.3　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾール、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を投与した被験者から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。ジドブジンの用量を-2日目に変更した1例では、-1日目及び1日目の薬物濃度測定用採血を行わなかったため、解析から除外した。また、ジドブジンに関しては、用法・用量が被験者間で異なるため、ジドブジン200 mg 1日3回と300 mg 1日2回の投与群に被験者を分けて薬物動態パラメータの要約統計量を算出した。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の併用でポサコナゾール200 mg を1日1回14日間食後に反復経口投与した際の、それぞれの血漿中薬物動態パラメータを[表 2.7.6.2.37-4]、[表 2.7.6.2.37-5]、[表 2.7.6.2.37-6]、[表 2.7.6.2.37-7]及び[表 2.7.6.2.37-8]に要約する。また、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、リトナビル又はインジナビルの $AUC_{0\text{-}24\,hr}$ 及び C_{max} の比較を[表 2.7.6.2.37-9]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.37-4　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を単独（-1 日目）及びポサコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 14 日間食後に反復経口投与と併用（14 日目）した際のポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約（C[redacted]-190 試験）

ポサコナゾール パラメータ	ポサコナゾールとジドブジン、ラミブジン、リトナビルを併用 （n=8）		ポサコナゾールとジドブジン、ラミブジン、インジナビルを併用 （n=7）	
	1日目			
C_{max} (ng/mL)	199	(61)	125	(30)
$AUC_{0\text{-}12\,hr}$ (ng·hr/mL)	1406	(65)	953	(26)
T_{max} (hr)	4.99	(16)	5.14	(21)
	14日目			
C_{max} (ng/mL)	427	(32)	287	(48)
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (ng·hr/mL)	7397	(36)	5534	(54)
T_{max} (hr)	4.35	(33)	5.69	(32)
CL/F (L/hr)	30.0	(33)	45.1	(47)
$t_{1/2}$ (hr)	35.6†	(42)	31.5	(36)

算術平均（%CV）
CV：変動係数
† n=7。1例で終末相半減期（$t_{1/2}$）の推定値が得られなかった。

Data source: [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190] Appendix 7 Section 3.2

表 2.7.6.2.37-5　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を単独（-1 日目）及びポサコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 14 日間食後に反復経口投与と併用（14 日目）した際のジドブジンの血漿中薬物動態パラメータの要約（C[redacted]-190 試験）

ジドブジンの 薬物動態パラメータ	ポサコナゾールとジドブジン、ラミブジン、リトナビルを併用			
	サブグループ1 ジドブジン200 mg 1日3回 （n=4）		サブグループ2 ジドブジン300 mg 1日2回 （n=3）	
	-1日目	14日目	-1日目	14日目
C_{max} (ng/mL)	221 (22)	417 (90)	907 (37)	1110 (38)
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (ng·hr/mL)†	1159 (16)	1564 (33)	1803 (27)	1990 (31)
T_{max} (hr)	1.25 (40)	1.77 (48)	0.50 (0)	0.50 (0)
CL/F (L/hr)	528 (17)	414 (30)	350 (29)	326 (36)
$t_{1/2}$ (hr)	0.89 (40)	0.97 (31)	1.11 (14)	1.47 (15)

ジドブジンの 薬物動態パラメータ	ポサコナゾールとジドブジン、ラミブジン、インジナビルを併用 ジドブジン200 mg 1日3回（n=7）	
	-1日目	14日目
C_{max} (ng/mL)	572 (58)	640 (101)
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (ng·hr/mL)†	3001 (43)	3007 (52)
T_{max} (hr)	1.29 (31)	1.26 (33)
CL/F (L/hr)	236 (43)	244 (43)
$t_{1/2}$ (hr)	1.69 (26)	1.40 (29)

算術平均 (%CV)
CV：変動係数
† $AUC_{0\text{-}\tau}$に1日当たりの投与回数を乗じて算出した（τは投与間隔時間）。

Data source: [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190] Appendix 7 Section 3.3

表 2.7.6.2.37-6　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を単独（-1 日目）及びポサコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 14 日間食後に反復経口投与と併用（14 日目）した際のラミブジンの血漿中薬物動態パラメータの要約（C[redacted]-190 試験）

ラミブジンの 薬物動態パラメータ	-1日目	14日目
ポサコナゾールとジドブジン、ラミブジン、リトナビルを併用（n=8）		
C_{max} (ng/mL)	1623 (47)	1601 (33)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)†	12664 (45)	13829 (31)
T_{max} (hr)	0.94 (45)	1.27 (45)
CL/F (L/hr)	29.1 (56)	24.1 (38)
$t_{1/2}$ (hr)	4.12‡ (19)	4.18 (14)
ポサコナゾールとジドブジン、ラミブジン、インジナビルを併用（n=7）		
C_{max} (ng/mL)	1319 (30)	1250 (35)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)†	12351 (29)	12046 (24)
T_{max} (hr)	2.07 (47)	1.98 (39)
CL/F (L/hr)	27.3 (47)	26.3 (26)
$t_{1/2}$ (hr)	4.07 (36)	3.33§ (23)

算術平均 (%CV)
CV：変動係数
† $AUC_{0\text{-}\tau}$に1日当たりの投与回数を乗じて算出した（τは投与間隔時間）。
‡ n=7; 1例で$t_{1/2}$の推定値が得られなかった。
§ n=6; 1例で$t_{1/2}$の推定値が得られなかった。

Data source: [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190] Appendix 7 Section 3.4

表 2.7.6.2.37-7　HIV 感染患者にジドブジン、ラミブジン及びリトナビルを単独（-1 日目）及びポサコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 14 日間食後に反復経口投与と併用（14 日目）した際のリトナビルの血漿中薬物動態パラメータの要約（C[redacted]-190 試験）

リトナビルの 薬物動態パラメータ	ポサコナゾールとジドブジン、ラミブジン、リトナビルを併用（n=8）	
	-1日目	14日目
C_{max} (ng/mL)	9074 (31)	10230 (23)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)†	118718‡ (33)	152156‡ (31)
T_{max} (hr)	3.25 (36)	2.21 (76)
CL/F (L/hr)	11.3‡ (40)	8.57‡ (31)
$t_{1/2}$ (hr)	4.13‡ (37)	5.86 (38)

算術平均 (%CV)
CV：変動係数
† $AUC_{0\text{-}\tau}$に1日当たりの投与回数を乗じて算出した（τは投与間隔時間）。
‡ n=7。1例で推定値が得られなかった。

Data source: [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190] Appendix 7 Section 3.5

表 2.7.6.2.37-8　HIV 感染患者にジドブジン、ラミブジン及びインジナビルを単独（-1 日目）及びポサコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 14 日間食後に反復経口投与と併用（14 日目）した際のインジナビルの血漿中薬物動態パラメータの要約（C[redacted]-190 試験）

インジナビルの薬物動態パラメータ	ポサコナゾールとジドブジン、ラミブジン、インジナビルを併用（n=7）	
	-1日目	14日目
C_{max} (ng/mL)	6814 (48)	7717 (46)
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (ng·hr/mL)†	44024 (43)	50175 (31)
T_{max} (hr)	1.43 (55)	1.62 (47)
CL/F (L/hr)	61.4 (31)	53.3 (42)
$t_{1/2}$ (hr)	1.38 (25)	1.33 (18)

算術平均 (%CV)
CV：変動係数
† $AUC_{0\text{-}\tau}$に1日当たりの投与回数を乗じて算出した（τは投与間隔時間）。

Data source: [資料5.3.3.4.7: C[redacted]_190] Appendix 7 Section 3.6

表 2.7.6.2.37-9　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と併用した際（14 日目）の非併用時（-1 日目）に対するジドブジン、ラミブジン、リトナビル及びインジナビルの AUC 及び C_{max} への比較（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) [14日目／-1日目]†
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)

† 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ポサコナゾールを併用時／非併用

Data source: [資料5 3 3.4.7: C[redacted]_190] Appendix 6 Addendum Erratum No. 1

2.7.6.2.37.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者17例を安全性解析対象集団に含めた。HIV 感染患者にジドブジン200 mg 1日3回（又はジドブジン300 mg 1日2回）、ラミブジン150 mg 1日2回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）と併用で、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際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなかった。1例がポサコナゾールとジドブジン、ラミブジン及びリトナビル併用後に中等度の下痢のため中止した。治験薬投与後、17例中7例で有害事象が報告された。最もよくみられた有害事象は下痢（17例中4例）であった。1例でポサコナゾール最終投与から5日後に重度の血中コレステロール増加の有害事象が報告された。それ以外の事象は軽度又は中等度と判定された。副作用は5例で報告された。有害事象以外の臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

C Confidential

2.7.6.2.37.5　　結論

1) HIV 感染患者に、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の併用は、ジドブジン、ラミブジン及びインジナビルの AUC 及び C_{max} に顕著な変化をもたらさなかった。また、リトナビルの血漿中濃度をわずかに上昇（AUC を1.3倍に増加）させたが、臨床的に重要な変化ではなかった。
2) HIV 感染患者に、ジドブジン、ラミブジン及びインジナビル又はリトナビルと併用でポサコナゾール200 mg を1日1回14日間食後に反復経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.2.38　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.8: P04490]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.38.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたポサコナゾールが4種の CYP3A4基質（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）に及ぼす影響／P04490試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（スイス）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

本試験は、4パートからなる薬物動態学的相互作用試験である。各パートの主要目的は、以下のとおりである。

1) パート1：ポサコナゾールがミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を評価する。
2) パート2：ポサコナゾールがシロリムスの薬物動態に及ぼす影響を評価する。
3) パート3：ポサコナゾールがアタザナビル投与時、並びにアタザナビル及びリトナビル併用投与時の薬物動態に及ぼす影響を評価する。
4) パート4：ポサコナゾールがエファビレンツの薬物動態に及ぼす影響を評価し、エファビレンツがポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

パート1：ポサコナゾールの CYP3A 阻害作用をケトコナゾールと比較する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした非盲検、4パート、反復投与試験であった。治験薬投与時の食事条件については、用法・用量を参照。

パート1（ミダゾラムに及ぼす影響）

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 を経口投与し、翌日ミダゾラム0.4 mg を30分かけて静脈内投与

処置 A1：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を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：ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を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

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。1日目にシロリムス2 mg を単回経口投与し（処置 C）、30～45日目にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回16日間反復経口投与し（処置 D）、その36日目にシロリムス2 mg を単回経口投与した（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。

処置 F1：アタザナビル300 mg 及びリトナビル100 mg を併用で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、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回併用で7日間反復経口投与

処置 G1：アタザナビル300 mg を単独で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、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回併用で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 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。

C Confidential

処置 H：エファビレンツ400 mg を単独で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1日1回、ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回10日間併用で反復経口投与
処置 J：ポサコナゾール経口懸濁液400 mg を単独で1日2回10日間反復経口投与

投与期間

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日間を2回）
パート4：反復（10日間を2回）

用法・用量

各パートの治験薬の投与日については、試験デザインを参照。

- パート1：ミダゾラムについては、ミダゾラム2 mg を高脂肪食摂取後に単回経口投与し、翌日にミダゾラム0.4 mg を空腹時に単回静脈内投与した。ポサコナゾールについては、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7日間反復経口投与後、ポサコナゾール400 mg 経口懸濁液を高脂肪食摂取後に1日2回7日間反復経口投与した。ケトコナゾールについては、ケトコナゾール400 mg（200 mg×2錠）を高脂肪食摂取後に1日1回7日間反復経口投与した。
- パート2：シロリムスについては、シロリムス2 mg（2 mg×1錠）を空腹時に単回経口投与した。ポサコナゾールについては、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16日間反復経口投与した。
- パート3：アタザナビル及びリトナビルについては、アタザナビル300 mg（150 mg×2カプセル）を1日1回14日間反復経口投与、又はアタザナビル300 mg（150 mg×2カプセル）とリトナビル100 mg（100 mg×1カプセル）を併用で1日1回14日間反復経口投与した。アタザナビルは食後、リトナビルは空腹時に投与した。ポサコナゾールについては、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7日間反復経口投与した。
- パート4：エファビレンツについては、エファビレンツ400 mg（200 mg×2カプセル）を空腹時に1日1回10日間及び20日間反復経口投与した。ポサコナゾールについては、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10日間及び20日間反復経口投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.38-1]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.2.38-1　治験薬の内容（P04490 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール経口懸濁液	ポサコナゾール40 mg/mL	液剤
ミダゾラム液	ミダゾラム5 mg/mL	液剤
ミダゾラム	-†	注射剤
シロリムス錠	シロリムス2 mg	錠剤
エファビレンツカプセル	エファビレンツ200 mg	カプセル剤
ケトコナゾール錠	ケトコナゾール200 mg	錠剤
アタザナビルカプセル	アタザナビル150 mg	カプセル剤
リトナビルカプセル	リトナビル100 mg	カプセル剤
† 治験実施医療機関で購入のため不明		

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^{2}以上33 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

薬物濃度測定用検体の頻回採取のため、以下に示す時点で採血を行った。

パート1

ミダゾラムの血漿中薬物濃度測定用検体を-2、-1、6、7、13、14、43、44、50及び51日目（投与順序1）又は-2、-1、6、7、36、37、43、44、50及び51日目（投与順序2）の各投与前（経口投与のみ）及び各投与後24時間までの規定した時点で採取した。ミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}及び$t_{1/2}$等）を算出した。

パート2

シロリムスの全血中濃度測定用検体を1及び36日目の各投与前及び各投与後216時間までの規定した時点で採取した。シロリムスの全血中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$等）を算出した。

パート3

アタザナビルの血漿中薬物濃度測定用検体を7、14、49及び56日目の各投与前及び各投与後24時間までの規定した時点で採取した。リトナビルの血漿中薬物濃度測定用検体を7及び14日目（投与順序1）又は49及び56日目（投与順序2）の各投与前及び各投与後24時間までの規定した時点で採取した。アタザナビル及びリトナビルの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}、T_{max}及び$t_{1/2}$等）を算出した。また、ポサコナゾールの血漿中薬物濃度測定用検体を14日目（投与順序1）又は56日目（投与順序2）の各投与後72時間までの規定した時点で採取し、ポサコナゾールの血漿中薬物濃度を測定した。

Confidential

パート4

エファビレンツの血漿中薬物濃度測定用検体を10及び20日目（投与順序1）又は20及び58日目（投与順序2）の各投与前及び各投与後24時間までの規定した時点で採取した。ポサコナゾールの血漿中薬物濃度測定用検体を20及び58日目（投与順序1）又は10及び20日目（投与順序2）の各投与前及び各投与後24時間までの規定した時点で採取した。エファビレンツ及びポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、C_{max}及びT_{max}等）を算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

一元配置型分散分析モデルを用い、AUC及びC_{max}の対数変換値を解析し、各処置が各化合物の薬物動態に及ぼす影響を90%信頼区間を算出し評価した。

各化合物の薬物動態の比較において、C_{max}及びAUCを主要なパラメータとした。被験者が中止した場合、完全なデータが得られた被験者のデータのみで処置群間の比較を行った。

【安全性】

有害事象は、器官別大分類及び程度ごとに集計し、処置別及び試験全体で要約した。心電図、安全性に関する臨床検査値、及びバイタルサインは、試験日及び時点別に一覧表を作成した。

2.7.6.2.38.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳を[表 2.7.6.2.38-2]、[表 2.7.6.2.38-3]、[表 2.7.6.2.38-4]及び[表 2.7.6.2.38-5]、並びに被験者の背景を[表 2.7.6.2.38-6]、[表 2.7.6.2.38-7]、[表 2.7.6.2.38-8]及び[表 2.7.6.2.38-9]に示す。

表 2.7.6.2.38-2　被験者の内訳（P04490 試験、パート 1）

	投与順序1		投与順序2	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6	
内訳				
完了	6	(100)	6	(100)
中止	0	(0)	0	(0)

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.2.4.1.1

C Confidential

表 2.7.6.2.38-3　被験者の内訳（P04490 試験、パート 2）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	12	
内訳		
完了	12	(100)
中止	0	(0)

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.2.4.1.2

表 2.7.6.2.38-4　被験者の内訳（P04490 試験、パート 3）

	投与順序1		投与順序2	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6	
内訳				
完了	6	(100)	6	(100)
中止	0	(0)	0	(0)

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.2.4.1.3

表 2.7.6.2.38-5　被験者の内訳（P04490 試験、パート 4）

	投与順序1		投与順序2	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	8		9	
内訳				
完了	6	(75)	4	(44)
中止	2	(25)	5	(56)
有害事象	1	(13)	4	(44)
治験実施計画書の不遵守	1	(13)	1	(11)

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.2.4.1.4

Confidential

表 2.7.6.2.38-6　被験者の背景（P04490 試験、パート 1）

	投与順序1		投与順序2		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6		12	
性別						
男性	6	(100)	5	(83)	11	(92)
女性	0	(0)	1	(17)	1	(8)
年齢（歳）						
18～65歳	6	(100)	6	(100)	12	(100)
算術平均	45.0		40.5		42.8	
標準偏差	6.0		7.8		7.0	
中央値	42.5		41.0		42.0	
範囲	39 - 53		28 - 51		28 - 53	
体重（kg）						
算術平均	84.72		76.45		80.58	
標準偏差	7.00		6.25		7.66	
中央値	85.15		75.75		77.55	
範囲	77.2 - 94.9		69.4 - 87.6		69.4 - 94.9	
身長（cm）						
算術平均	177.42		177.58		177.50	
標準偏差	5.28		7.63		6.26	
中央値	175.25		177.00		175.75	
範囲	173.0 - 187.0		168.0 - 187.5		168.0 - 187.5	
BMI（kg/m^2）						
算術平均	26.88		24.23		25.56	
標準偏差	1.17		1.03		1.74	
中央値	26.90		24.20		25.60	
範囲	25.5 - 28.8		22.7 - 25.7		22.7 - 28.8	
人種						
白人	6	(100)	6	(100)	12	(100)
民族						
非ヒスパニック系又は非ラテン系	6	(100)	6	(100)	12	(100)

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 14.1.1.1

Confidential

表 2.7.6.2.38-7　被験者の背景（P04490 試験、パート 2）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	12	
性別		
男性	7	(58)
女性	5	(42)
年齢（歳）		
18～65歳	12	(100)
算術平均	39.8	
標準偏差	10.7	
中央値	39.5	
範囲	22 - 54	
体重（kg）		
算術平均	77.39	
標準偏差	7.24	
中央値	75.85	
範囲	66.3 - 90.2	
身長（cm）		
算術平均	171.38	
標準偏差	7.71	
中央値	170.50	
範囲	160.0 - 192.0	
BMI（kg/m^2）		
算術平均	26.38	
標準偏差	2.22	
中央値	26.35	
範囲	21.9 - 29.6	
人種		
白人	11	(92)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	1	(8)
民族		
ヒスパニック系又はラテン系	1	(8)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	11	(92)

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 14.1.1.2

Confidential

表 2.7.6.2.38-8　被験者の背景（P04490 試験、パート 3）

	投与順序1		投与順序2	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	6		6	
性別				
男性	6	(100)	5	(83)
女性	0	(0)	1	(17)
年齢（歳）				
18～65歳	6	(100)	6	(100)
算術平均	42.8		47.3	
標準偏差	10.3		3.7	
中央値	43.0		45.0	
範囲	27 - 54		45 - 53	
体重（kg）				
算術平均	77.17		76.55	
標準偏差	11.53		9.41	
中央値	77.00		72.90	
範囲	60.5 - 96.0		66.5 - 91.0	
身長（cm）				
算術平均	177.33		175.33	
標準偏差	3.78		10.99	
中央値	177.00		175.75	
範囲	173.0 - 184.0		159.0 - 193.0	
BMI（kg/m^2）				
算術平均	24.45		24.87	
標準偏差	2.86		1.66	
中央値	24.70		24.90	
範囲	19.5 - 28.4		22.8 - 27.0	
人種				
白人	6	(100)	6	(100)
民族				
非ヒスパニック系又は非ラテン系	6	(100)	6	(100)

Data source: [資料5 3 3.4.8: P04490] 14.1.1.3

C Confidential

表 2.7.6.2.38-9　被験者の背景（P04490 試験、パート 4）

	投与順序1		投与順序2	
	n	(%)	n	(%)
総被験者数	8		9	
性別				
男性	8	(100)	8	(89)
女性	0	(0)	1	(11)
年齢（歳）				
18～65歳	8	(100)	9	(100)
算術平均	44.4		42.6	
標準偏差	4.1		12.2	
中央値	46.0		47.0	
範囲	37 - 48		22 - 54	
体重（kg）				
算術平均	72.55		75.01	
標準偏差	6.61		9.31	
中央値	72.30		74.00	
範囲	63.6 - 81.4		60.8 - 87.8	
身長（cm）				
算術平均	176.56		174.89	
標準偏差	3.49		6.74	
中央値	177.25		177.00	
範囲	170.0 - 180.0		160.0 - 182.0	
BMI（kg/m^2）				
算術平均	23.26		24.57	
標準偏差	1.89		3.26	
中央値	23.15		23.40	
範囲	20.5 - 26.1		20.2 - 29.5	
人種				
白人	8	(100)	9	(100)
民族				
ヒスパニック系又はラテン系	1	(13)	0	(0)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	7	(88)	9	(100)

Data source: [資料5 3 3.4.8: P04490] 14.1.1.4

2.7.6.2.38.3　薬物動態の結果

パート1

本試験のパート1では、ポサコナゾール、ミダゾラム及びケトコナゾールを投与した被験者12例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。

健康被験者にミダゾラム2 mg を単回経口投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、ポサコナゾール200 mg 及び400 mg の併用投与により、それぞれ単独投与時の約2倍及び約5倍に上昇したが、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の変化はポサコナゾールの用量間で同程度であり、したがって、CYP3A4の阻害作用は同程度であることが示唆された。また、ケトコナゾール400 mg の併用投与では、ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ単独投与時の約3倍及び約8倍に上昇し、ケトコナゾール400 mg 併用投与時の CYP3A4阻害作用はポサコナゾール200 mg 又は400 mg 併用投与時より強いことが示唆された[表 2.7.6.2.38-10] [表 2.7.6.2.38-11]。

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} 中央値及び $t_{1/2}$の算術

Confidential

平均は単独投与時と比較して延長し、V_d/F 及び CL/F は単独投与と比較して減少した[表 2.7.6.2.38-10]。

表 2.7.6.2.38-10　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血漿中薬物動態パラメータの要約（P04490 試験、パート 1）

処置	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d/F (L)	CL/F (L/hr)
ミダゾラム単独（ポサコナゾール投与前）	7.03 (32)	30.9 (38)	31.9 (39)	1.00 (0.50 - 4.00)	4.00 (53)	361 (39)	71.4 (37)
ポサコナゾール 200 mg 併用	15.4 (20)	137 (27)	159 (34)	2.00 (0.5 - 4.00)	8.51 (27)	158 (14)	13.9 (33)
ポサコナゾール 400 mg 併用	16.3 (22)	148 (25)	168† (25)	2.50 (1.00 - 4.00)	10.5† (25)	191† (40)	12.6† (26)
ミダゾラム単独（ケトコナゾール投与前）	6.62 (25)	29.0 (39)	30.1 (39)	0.58 (0.50 - 2.00)	3.38 (45)	333 (32)	75.8 (37)
ケトコナゾール 400 mg 併用	18.1 (11)	206 (14)	230‡ (15)	3.00 (1.00 - 4.00)	8.37‡ (20)	106‡ (16)	8.91‡ (17)

n=12; 算術平均（%CV）、T_{max} は中央値（範囲）
CV：変動係数
† n=10
‡ n=9

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.1.1.3

表 2.7.6.2.38-11　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（P04490 試験、パート 1）

薬物動態パラメータ	処置	最小二乗平均†	比較	比の推定値	90%信頼区間
$AUC_{0\text{-}last}$	Pre-POS	28.9	Pre-KCZ／Pre-POS	0.94	(0.84, 1.04)
	POS 200 mg	132.6	POS 200 mg／Pre-POS	4.59	(4.12, 5.11)
	POS 400 mg	143.7	POS 400 mg／Pre-POS	4.97	(4.46, 5.54)
	Pre-KCZ	27.1	KCZ／Pre-KCZ	7.52	(6.75, 8.38)
	KCZ	204.0	POS 200 mg／KCZ	0.65	(0.58, 0.72)
			POS 400 mg／KCZ	0.70	(0.63, 0.78)
			POS 400 mg／POS 200 mg	1.08	(0.97, 1.21)
C_{max}	Pre-POS	6.7	Pre-KCZ／Pre-POS	0.96	(0.86, 1.07)
	POS 200 mg	15.1	POS 200 mg／Pre-POS	2.26	(2.02, 2.53)
	POS 400 mg	16.0	POS 400 mg／Pre-POS	2.38	(2.13, 2.66)
	Pre-KCZ	6.4	KCZ／Pre-KCZ	2.79	(2.50, 3.13)
	KCZ	18.0	POS 200 mg／KCZ	0.84	(0.75, 0.94)
			POS 400 mg／KCZ	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：ミダゾラムとポサコナゾール200 mg を併用、
POS 400 mg：ミダゾラムとポサコナゾール400 mg を併用、Pre-KCZ：ミダゾラム単独投与（ケトコナゾール投与前）、
KCZ：ミダゾラムとケトコナゾール400 mg を併用
n=12
†$AUC_{0\text{-}last}$：ng·hr/mL、C_{max}：ng/mL

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.1.3.1

健康被験者にミダゾラム0.4 mg を単回静脈内投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、ポサコナゾール200 mg 又は400 mg の併用投与により、それぞれ単独投与時の約1.3～1.6倍及び約5～6倍に上昇した。また、ケトコナゾール400 mg の併用投与では、ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ はそれぞれ単独投与時の約1.6倍及び約8倍に上昇した。ケトコナゾール400 mg 併用時の CYP3A4阻害作用はポサコナゾール200 mg 又は400 mg の併用投与時より強いことが示唆された[表 2.7.6.2.38-12] [表 2.7.6.2.38-13]。

ポサコナゾール200 mg 若しくは400 mg、又はケトコナゾール400 mg の併用投与により、ミダゾラム0.4 mg を単回静脈内投与した際の $t_{1/2}$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 2.7.6.2.38-12]。

表 2.7.6.2.38-12　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血漿中薬物動態パラメータ（P04490 試験、パート 1）

処置	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d (L)	CL (L/hr)
ミダゾラム単独（ポサコナゾール投与前）	5.62 (19)	10.8 (30)	11.6 (30)	3.69 (32)	188 (23)	37.4 (31)
ポサコナゾール 200 mg 併用	7.32† (23)	52.0† (43)	51.3†‡ (43)	8.48‡ (22)	103‡ (24)	9.01‡ (38)
ポサコナゾール 400 mg 併用	9.35† (29)	70.2† (41)	72.3†§ (46)	8.51§ (34)	81.9§ (47)	6.54§ (41)
ミダゾラム単独（ケトコナゾール投与前）	6.31 (20)	11.2 (29)	12.1 (29)	3.84 (34)	186 (24)	35.4 (26)
ケトコナゾール 400 mg 併用	10.1† (29)	93.1† (35)	95.2†§ (27)	9.78§ (15)	61.1§ (14)	4.5§ (28)

n=12; 算術平均（%CV）
CV：変動係数
† ミダゾラムの静脈内投与前日にミダゾラム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ており、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。
‡ n=9
§ n=8

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.1.2.2

C Confidential

表 2.7.6.2.38-13　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（P04490 試験、パート 1）

薬物動態パラメータ	処置	最小二乗平均‡	比較	比の推定値	90%信頼区間
$AUC_{0\text{-last}}$	Pre-POS	10.4	Pre-KCZ／Pre-POS	1.04	(0.90, 1.19)
	POS 200 mg	48.0	POS 200 mg／Pre-POS	4.62†	(4.02, 5.30)
	POS 400 mg	64.8	POS 400 mg／Pre-POS	6.24†	(5.43, 7.16)
	Pre-KCZ	10.8	KCZ／Pre-KCZ	8.19†	(7.13, 9.40)
	KCZ	88.5	POS 200 mg／KCZ	0.54	(0.47, 0.62)
			POS 400 mg／KCZ	0.73	(0.64, 0.84)
			POS 400 mg／POS 200 mg	1.35	(1.18, 1.55)
C_{max}	Pre-POS	5.5	Pre-KCZ／Pre-POS	1.12	(0.98, 1.28)
	POS 200 mg	7.2	POS 200 mg／Pre-POS	1.30†	(1.13, 1.48)
	POS 400 mg	8.9	POS 400 mg／Pre-POS	1.62†	(1.41, 1.86)
	Pre-KCZ	6.2	KCZ／Pre-KCZ	1.59†	(1.39, 1.82)
	KCZ	9.8	POS 200 mg／KCZ	0.73	(0.63, 0.83)
			POS 400 mg／KCZ	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：ミダゾラムとポサコナゾール200 mg を併用、
POS 400 mg：ミダゾラムとポサコナゾール400 mg を併用、Pre-KCZ：ミダゾラム単独投与（ケトコナゾール投与前）、
KCZ：ミダゾラムとケトコナゾール400 mg を併用
n=12
† ミダゾラムの静脈内投与前日にミダゾラム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ており、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。
‡ $AUC_{0\text{-last}}$：ng·hr/mL、C_{max}：ng/mL

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.1.3.1

<u>パート2</u>

本試験のパート2では、ポサコナゾール及びシロリムスを投与した被験者12例から得られた血中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。健康被験者にシロリムス2 mg を単回経口投与した際の、ポサコナゾール（400 mg 1日2回16日間反復経口投与）非併用時に対する併用時のシロリムスの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ6.72（5.62, 8.03）及び8.88（7.26, 10.85）で、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上昇した[表 2.7.6.2.38-14] [表 2.7.6.2.38-15]。

表 2.7.6.2.38-14　健康被験者にシロリムス 2 mg を単独で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全血中薬物動態パラメータの要約（P04490 試験、パート 2）

処置	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-last}}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d/F (L)	CL/F (L/hr)
シロリムス単独	4.90 (38)	145 (45)	186† (42)	3 (1 - 8)	65.0† (29)	1070† (24)	12.5† (43)
ポサコナゾール併用	31.2 (16)	1210 (24)	1470‡ (24)	4 (1 - 8)	99.0‡ (12)	204‡ (25)	1.42‡ (22)

n=12; 算術平均（%CV）、T_{max} は中央値（範囲）
CV：変動係数
† n=10
‡ n=11

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.2.1

表 2.7.6.2.38-15　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	処置	最小二乗平均‡	比較	比の推定値	90%信頼区間
$AUC_{0\text{-last}}$	シロリムス単独	133	ポサコナゾール併用／シロリムス単独	8.88	(7.26, 10.85)
	ポサコナゾール併用	1182			
$AUC_{0\text{-}\infty}$†	シロリムス単独	159	ポサコナゾール併用／シロリムス単独	9.16	(7.76, 10.82)
	ポサコナゾール併用	1458			
C_{max}	シロリムス単独	4.58	ポサコナゾール併用／シロリムス単独	6.72	(5.62, 8.03)
	ポサコナゾール併用	30.8			

n=12
† n=9
‡ AUC：ng·hr/mL、C_{max}：ng/mL

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.2.3

パート3

本試験のパート3では、ポサコナゾール、アタザナビル及びリトナビルを投与した被験者12例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。

健康被験者にアタザナビル300 mg を1日1回7日間反復経口投与した際、ポサコナゾール（400 mg 1日2回7日間反復経口投与）非併用時に対する併用時のアタザナビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ2.55（1.89, 3.45）及び3.68（2.89, 4.70）で、ポサコナゾール併用によりアタザナビルの血漿中曝露量は有意に上昇した。また、アタザナビルの T_{max} の中央値は、単独投与時の1.5時間から、ポサコナゾールの併用投与により2時間に延長した[表 2.7.6.2.38-16] [表 2.7.6.2.38-17]。

また、アタザナビル300 mg 及びリトナビル100 mg を1日1回7日間併用反復経口投与した際、ポサコナゾール（400 mg 1日2回7日間反復経口投与）非併用時に対する併用時のアタザナビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.53（1.13, 2.07）及び2.46（1.93, 3.13）で、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血漿中曝露量は有意に上昇した。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2時間から4時間に延長した[表 2.7.6.2.38-16] [表 2.7.6.2.38-17]。

Confidential

表 2.7.6.2.38-16　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血漿中薬物動態パラメータの要約（P04490 試験、パート 3）

処置	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d/F (L)	CL/F (L/hr)
ATV と POS を併用	3570 (26)	33400 (27)	2.00 (1.00 - 4.00)	11.1 (20)†	173 (7)†	9.61 (27)
ATV と RTV を併用	3930 (35)	35400 (30)	2.00 (1.00 - 4.00)	9.02‡ (26)	124‡ (26)	9.16 (29)
ATV、RTV と POS を併用	5780 (18)	85000 (18)	4.00 (2.00 - 4.00)	-	-	3.64 (18)
ATV 単独	1660 (44)	10800 (58)	1.50 (1.00 - 4.00)	5.85 (28)	393 (125)	49.7 (127)

n=12; 算術平均（%CV）、T_{max} は中央値（範囲）
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
CV：変動係数
† n=3
‡ n=8

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.3.1

表 2.7.6.2.38-17　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 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} の比較（P04490 試験、パート 3）

薬物動態パラメータ	処置	最小二乗平均†	比較	比の推定値	90% 信頼区間
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	ATV と RTV を併用	34037	ATV、RTV と POS を併用／ATV と RTV を併用	2.46	(1.93, 3.13)
	ATV、RTV と POS を併用	83697			
	ATV 単独	8761	ATV と POS を併用／ATV 単独	3.68	(2.89, 4.70)
	ATV と POS を併用	32282			
C_{max}	ATV と RTV を併用	3715	ATV、RTV と POS を併用／ATV と RTV を併用	1.53	(1.13, 2.07)
	ATV、RTV と POS を併用	5686			
	ATV 単独	1348	ATV と POS を併用／ATV 単独	2.55	(1.89, 3.45)
	ATV と POS を併用	3443			

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
n=12
† $AUC_{0\text{-}24\ hr}$：ng·hr/mL、C_{max}：ng/mL

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.3.4

さらに、アタザナビル300 mg 及びリトナビル100 mg を1日1回7日間併用反復経口投与した際、ポサコナゾール（400 mg 1日2回7日間反復経口投与）非併用時に対する併用時のリトナビルの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.49（1.04, 2.15）及び1.80（1.39, 2.31）で、ポサコナゾール併用によりリトナビルの血漿中曝露量は有意に上昇した。また、ポサコナゾールとの併用により、リトナビルの T_{max} の中央値は2時間から4時間に、$t_{1/2}$ の算術平均は4.3時間から5.5時間に延長した[表 2.7.6.2.38-18] [表 2.7.6.2.38-19]。

C Confidential

表 2.7.6.2.38-18　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血漿中薬物動態パラメータの要約（P04490 試験、パート 3）

処置	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d/F (L)	CL/F (L/hr)
ATV と RTV を併用	1190 (58)	7850 (53)	2.00 (1.00 - 8.00)	4.27† (38)	95.5† (55)	17.5 (64)
ATV、RTV と POS を併用	1510 (27)	12800 (35)	4.00 (2.00 - 4.00)	5.54 (35)	65.5 (29)	8.58 (28)

n=12; 算術平均（%CV）、T_{max} は中央値（範囲）
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
CV：変動係数
† n=11

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.3.2

表 2.7.6.2.38-19　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 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} の比較（P04490 試験、パート 3）

薬物動態パラメータ	処置	最小二乗平均†	比較	比の推定値	90% 信頼区間
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	ATV と RTV を併用	6769	ATV、RTV と POS を併用 ／ ATV と RTV を併用	1.80	(1.39, 2.31)
	ATV、RTV と POS を併用	12157			
C_{max}	ATV と RTV を併用	981	ATV、RTV と POS を併用 ／ATV と RTV を併用	1.49	(1.04, 2.15)
	ATV、RTV と POS を併用	1462			

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
n=12
† $AUC_{0\text{-}24\ hr}$：ng·hr/mL、C_{max}：ng/mL

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.3.4

パート3ではポサコナゾール400 mg（1日2回）をアタザナビル300 mg（1日1回）と併用により7日間反復経口投与した際、並びにアタザナビル300 mg 及びリトナビル100 mg（1日1回）と併用により7日間反復経口投与した際の各最終投与後24、48及び72時間の血漿中ポサコナゾールを測定した。アタザナビル（非ブーストレジメン）併用時とアタザナビル／リトナビル（ブーストレジメン）併用時のポサコナゾールの血漿中濃度の幾何平均（変動係数）はそれぞれ投与後24時間で2890（35%）及び2790（31%）ng/mL、投与後48時間で2030（36%）及び1910（33%）ng/mL、投与後72時間で1450（55%）及び1140（36%）ng/mL で、有意な差は認められなかった。

<u>パート4</u>

本試験のパート4で、エファビレンツの評価については、ポサコナゾール及び／又はエファビレンツを投与した被験者17例中11例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。薬物動態解析から除外したのは、薬物動態評価のためのデータが十分ではなかった1例と薬物濃度

C Confidential

測定用検体が得られなかった5例である。また、ポサコナゾールの評価については、ポサコナゾール及び／又はエファビレンツを投与した全被験者17例中13例から得られた血漿中薬物濃度データを用いて薬物動態解析を実施した。薬物動態解析から除外したのは、薬物動態評価のためのデータが十分ではなかった1例と薬物動態測定用検体が得られなかった3例であった。

健康被験者にエファビレンツ400 mg を1日1回10日間反復経口投与した際、ポサコナゾール（400 mg 1日2回10日間反復経口投与）非併用時に対する併用時のエファビレンツの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ1.13（1.04, 1.23）及び1.00（0.94, 1.05）で、ポサコナゾール併用はエファビレンツの血漿中曝露量に影響を及ぼさなかった。エファビレンツの T_{max} の中央値はポサコナゾールの併用により2時間から4時間に延長した[表 2.7.6.2.38-20] [表 2.7.6.2.38-21]。

表 2.7.6.2.38-20　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血漿中薬物動態パラメータの要約（P04490 試験、パート 4）

処置	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	CL/F (L/hr)
エファビレンツ単独†	3280 (29)	49400 (34)	2.00 (1.00 - 4.00)	9.18 (45)
ポサコナゾール併用‡	3640 (25)	48800 (33)	4.00 (2.00 - 4.00)	9.21 (42)

算術平均（%CV）、T_{max} は中央値（範囲）
CV：変動係数
† n=10
‡ n=11

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.4.1

表 2.7.6.2.38-21　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 $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ 及び C_{max} の比較（P04490 試験、パート 4）

薬物動態パラメータ	処置	最小二乗平均‡	比較	比の推定値	90% 信頼区間
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$†	EFV 単独	48979	EFV と POS を併用／EFV 単独	1.00	(0.94, 1.05)
	EFV と POS を併用	48778			
C_{max}†	EFV 単独	3242	EFV と POS を併用／EFV 単独	1.13	(1.04, 1.23)
	EFV と POS を併用	3668			

EFV：エファビレンツ400 mg 1日1回10日間反復経口投与、POS：ポサコナゾール400 mg 1日2回10日間反復経口投与
† n=10
‡ $AUC_{0\text{-}24\ hr}$：ng·hr/mL、C_{max}：ng/mL

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.4.3

一方、健康被験者にポサコナゾール400 mg を1日2回10日間反復経口投与した際、エファビレンツ（400 mg 1日1回10日間反復経口投与）非併用時に対する併用時のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}12\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ0.55（0.47, 0.66）及び0.50（0.43, 0.60）で、エ

ファビレンツの併用はポサコナゾールの血漿中曝露量を有意に低下させた[表 2.7.6.2.38-22] [表 2.7.6.2.38-23]。ポサコナゾールは主としてUGT1A4により代謝されるため、エファビレンツもUGTの活性を誘導することが示唆された。

表 2.7.6.2.38-22　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血漿中薬物動態パラメータの要約（P04490 試験、パート 4）

処置	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	CL/F (L/hr)
ポサコナゾール単独†	3000 (27)	33300 (28)	4.00 (4.00 - 12.0)	13.1 (35)
エファビレンツ併用‡	1790 (41)	18000 (44)	4.00 (4.00 - 4.00)	26.1 (41)

算術平均（%CV）、T_{max}は中央値（範囲）
CV：変動係数
† n=13
‡ n=11

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.1.9.2.4.2

表 2.7.6.2.38-23　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$AUC_{0\text{-}12\ hr}$及びC_{max}の比較（P04490 試験、パート 4）

薬物動態パラメータ	処置	最小二乗平均‡	比較	比の推定値	90% 信頼区間
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$†	POS 単独	33530	POS と EFV を併用／POS 単独	0.50	(0.43, 0.60)
	POS と EFV を併用	16884			
C_{max}†	POS 単独	3039	POS と EFV を併用／POS 単独	0.55	(0.47, 0.66)
	POS と EFV を併用	1686			

EFV：エファビレンツ400 mg 1日1回10日間反復経口投与、POS：ポサコナゾール400 mg 1日2回10日間反復経口投与
† n=11
‡ $AUC_{0\text{-}12\ hr}$：ng·hr/mL、C_{max}：ng/mL

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16 1 9 2.4 3

2.7.6.2.38.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者53例を安全性解析対象集団に含めた。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなかった。パート1～3で、有害事象により中止した被験者はいなかった。

<u>パート1</u>

健康被験者にミダゾラム2 mg を単独で単回経口投与し翌日に0.4 mg の単回静脈内投与、ポサコナゾール200 mg 若しくは400 mg を1日2回高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用で、又はケトコナゾール400 mg の1日1回反復経口投与と併用でミダゾラムを投与した際、いずれも安全で忍容性は良好であった。治験薬投与後、12例中7例に有害事象が報告され、いずれの被験者でも副作用が報告された。最もよくみられた有害事象は、下痢及び鼓腸であった。いずれの処置においても、臨

床検査、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。いずれの時点においても QTcF 延長（男性450 msec 超、女性470 msec 超）は認められなかった。

パート2

健康被験者にシロリムス2 mg を単独で単回経口投与、又はポサコナゾール400 mg を1日2回16日間高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用でシロリムスを単回投与した際、安全で忍容性は良好であった。治験薬投与後、12例中9例に有害事象が報告され、いずれの被験者でも副作用が報告された。最もよくみられた有害事象は、咽喉頭疼痛、頭痛及び下痢であった。いずれの処置においても、臨床検査、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。いずれの時点においても QTcF 延長（男性450 msec 超、女性470 msec 超）は認められなかった。

パート3

健康被験者にアタザナビル300 mg を1日1回単独で反復経口投与、又はリトナビル100 mg を1日1回と併用で反復経口投与後に、さらにポサコナゾール400 mg を1日2回7日間高脂肪食摂取後に反復経口投与を併用した際、総ビリルビンを除き、いずれの処置でも臨床的に意味のある影響又は変動は認められなかった。治験薬投与後、12例中11例に有害事象が報告され、いずれの被験者でも副作用が報告された。最もよくみられた有害事象は、黄疸眼、頻尿、腹痛、単純ヘルペス感染及び食欲不振であった。すべての有害事象は軽度又は中等度であった。いずれの処置においても、総ビリルビンを除く臨床検査、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。いずれの時点においても QTcF 延長（男性450 msec 超、女性470 msec 超）は認められなかった。

12例中11例［投与順序1（アタザナビル、リトナビル及びポサコナゾール投与後）：6例中6例、投与順序2（アタザナビル及びポサコナゾール投与後）：6例中5例］で、総ビリルビンの臨床的に重要な上昇が認められた（範囲：それぞれ79～156 µmol/L 及び48～121 µmol/L）。アタザナビルの血中濃度が高いとビリルビン濃度が上昇することが添付文書でも注意喚起されており、本試験で認められた総ビリルビンの臨床的に重要な上昇も予測された結果であった。

パート4

健康被験者にエファビレンツ400 mg を1日1回とポサコナゾール400 mg を1日2回10日間それぞれ単独又は併用で高脂肪食摂取後（ポサコナゾールのみ）に反復経口投与した際に、安全性に関して臨床的に意味のある影響は認められなかった。治験薬投与後、17例中16例に有害事象が報告され、いずれの被験者でも副作用が報告された。最もよくみられた有害事象は、浮動性めまい、疲労、頭痛、傾眠及び口唇乾燥であった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。ポサコナゾール400 mg 単独投与後に1例で重度の副作用（悪心及び頭痛）が報告され、直後に試験を中止した。

中止した被験者は7例（有害事象：5例、治験実施計画書の不遵守：2例）であり、有害事象による中止の詳細を[表 2.7.6.2.38-24]に示す。なお、有害事象で中止した被験者5例のうち4例が、エフ

ァビレンツの単独又はポサコナゾールとの併用投与後であった。

表 2.7.6.2.38-24　有害事象により中止した被験者の一覧（P04490 試験、パート 4）

被験者	中止日（日目）	最終処置	治験中止に至った有害事象
A	5	エファビレンツ単独（1～10日目）	錯乱状態、傾眠、注意力障害
B	15	ポサコナゾール400 mg1日2回とエファビレンツを併用（11～20日目）	末梢性浮腫
C	10	ポサコナゾール400 mg1日2回の単独（1～10日目）	腹部膨満、腹痛、便秘、頭痛、悪心、疲労、口腔感染
D	13	ポサコナゾール400 mg1日2回とエファビレンツを併用（11～20日目）	浮動性めまい、歯肉出血、腹部膨満
E	51	エファビレンツ単独（49～58日目）	嘔吐

Data source: [資料5.3.3.4.8: P04490] 16.2.1.4.1, 16.2.5.1.4, 16.2.7.4.2

2.7.6.2.38.5　　結論

パート1

1) 健康被験者にポサコナゾール200 mg 又は400 mg の1日2回反復経口投与にミダゾラムの単回経口投与及び単回静脈内投与を併用した際、ミダゾラムの C_{max}（最大約2.4倍）及び AUC（最大約5～6倍）は顕著に上昇した。ポサコナゾール200 mg 及び400 mg の CYP3A4阻害作用は同程度であった。
2) 強力な CYP3A4阻害薬であるケトコナゾールの併用により、ミダゾラムの C_{max}（最大約2.8倍）及び AUC（最大約8倍）は顕著に上昇した。
3) ケトコナゾールはポサコナゾールよりわずかに強力な CYP3A4阻害作用を示した。
4) 健康被験者にミダゾラムを単独で単回経口及び単回静脈内投与、ポサコナゾール200 mg 又は400 mg を高脂肪食摂取後に1日2回反復経口投与と併用で、又はケトコナゾールと併用でミダゾラムを投与した際、安全で忍容性は良好であった。

パート2

1) 健康被験者にポサコナゾール400 mg を1日2回16日間反復経口投与にシロリムス単回経口投与を併用で投与した際、シロリムスの C_{max} 及び AUC がそれぞれ6.7倍及び8.9倍に上昇した。
2) 健康被験者にシロリムスを単独で単回経口投与又はポサコナゾール400 mg を1日2回高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用で投与した際、安全で忍容性は良好であった。

パート3

1) 健康被験者にポサコナゾール400 mg を1日2回7日間反復経口投与に、アタザナビルを単独又はリトナビルと併用した際、アタザナビルの C_{max} 及び AUC がアタザナビル単独（非ブーストレジメン）ではそれぞれ2.6倍及び3.7倍に、アタザナビルとリトナビル併用（ブーストレジメン）ではそれぞれ1.5倍及び2.5倍に上昇した。
2) ポサコナゾールの血漿中濃度に対し、アタザナビル単独（非ブーストレジメン）とアタザ

C Confidential

ナビルとリトナビル併用（ブーストレジメン）の間に有意差は認められなかった。

3) ポサコナゾール400 mg 1日2回投与を、アタザナビルとリトナビルの併用（ブーストレジメン）にさらに併用した際、リトナビルの C_{max} 及び AUC がそれぞれ1.5倍及び1.8倍に上昇した。

4) ポサコナゾール400 mg 1日2回投与を併用した際、アタザナビル単独（非ブーストレジメン）でのアタザナビルの血漿中曝露量に対する影響より、アタザナビルとリトナビルの併用（ブーストレジメン）でのアタザナビルやリトナビルの血漿中曝露量に対する影響が小さかった。

5) 健康被験者にアタザナビルを単独で反復経口投与、又はリトナビルと併用で反復経口投与後に、さらにポサコナゾール400 mg を1日2回7日間高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用した際、総ビリルビンを除き、いずれの処置でも臨床的に意味のある影響又は変動は認められなかった。アタザナビルの血中濃度が高いとビリルビン濃度が上昇することが知られており、本試験で認められた総ビリルビンの臨床的に重要な上昇も予測された結果であった。

<u>パート4</u>

1) ポサコナゾール400 mg を1日2回10日間高脂肪食摂取後に反復経口投与とエファビレンツの反復経口投与との併用は、エファビレンツの定常状態の血漿中濃度及び曝露量にほとんど影響を及ぼさなかった。

2) エファビレンツの併用投与により、ポサコナゾールの C_{max} 及び AUC が臨床的に意味のある低下を示した（それぞれ約45%及び50%低下）。これはエファビレンツの反復投与による UGT の誘導に起因すると考えられる。

3) 健康被験者にエファビレンツ400 mg を1日1回とポサコナゾール400 mg を1日2回10日間それぞれ単独又は併用で反復経口投与した際に、安全性に関して臨床的に意味のある影響は認められなかった。なお、有害事象により中止した被験者の5例のうち4例がエファビレンツの単独又はポサコナゾールとの併用投与後であった。

Confidential

2.7.6.2.39　非日本人健康被験者を対象としたミダゾラム及びシンバスタチンとの薬物相互作用試験（P05359試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.9: P05359]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.39.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたポサコナゾールがミダゾラム及びシンバスタチン（2種類のCYP3A4基質）の薬物動態に及ぼす影響を評価する試験／P05359試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

1)　ポサコナゾールがシンバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を評価する。
2)　ミダゾラムと併用投与し、低用量のポサコナゾール（200 mg 以下）の CYP3A4阻害作用を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、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及ぼす影響を評価する、非盲検、無作為化、投与順序固定、並行群間、反復投与試験であった。

-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後に、被験者をポサコナゾール50 mg、100 mg 又は200 mg 投与群のいずれかに無作為割付けした。1～13日目に、ポサコナゾール50 mg、100 mg 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。

投与期間

反復（13日間）

C Confidential

用法・用量

ミダゾラム2 mg 及びシンバスタチン40 mg（40 mg×1錠）を空腹時に単独で単回経口投与、又はポサコナゾール50、100又は200 mg の1日1回13日間反復経口投与と併用した。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（ミダゾラム又はシンバスタチンとの併用投与日）は、空腹時に投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.39-1]に示す。

表 2.7.6.2.39-1　治験薬の内容（P05359 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール経口懸濁液	ポサコナゾール40 mg/mL	液剤
ミダゾラムシロップ	ミダゾラム2 mg/mL	シロップ剤
シンバスタチン錠	シンバスタチン40 mg	錠剤

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

ミダゾラムの血漿中薬物濃度測定用の検体を-9日目及び8日目の投与前及び投与後48時間まで、シンバスタチン及びシンバスタチン酸（活性代謝物）の血漿中薬物濃度測定用の検体を-6日目及び11日目の投与前及び投与後48時間までの規定した時点で採取した。ミダゾラム、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び V_d/F 等）を算出した。

【安全性】

本試験期間を通じて、有害事象、血液学的検査、血液生化学検査、バイタルサイン及び心電図により、安全性及び忍容性を評価した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

ポサコナゾール各用量群別の薬物動態パラメータの対数変換値を、処置及び被験者を項とする分散分析モデルを用いて解析した。ミダゾラム単独投与時に対するミダゾラム同用量とポサコナゾール50 mg、100 mg 又は200 mg との併用投与時の各パラメータの幾何平均比の推定値及びその90%信頼区間を算出した。シンバスタチン及びシンバスタチン酸についても同様に解析した。3つの用量群の結果が同程度であった場合、本試験の検出力を高めるために、用量群を併合した。本

C Confidential

解析において、AUC 及び C_{max} を主要な薬物動態パラメータとした。

【安全性】

有害事象は、器官別大分類ごとに集計し、処置ごとに要約した。心電図、バイタルサイン、及び安全性に関する臨床検査値は、日及び時点ごとの一覧表を作成した。

2.7.6.2.39.2　　被験者の内訳及び背景

本治験では38例が組み入れられ、3例がミダゾラム又はシンバスタチン単独投与後、無作為化の前に治験を中止した。本試験の無作為化された被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.39-2]及び[表 2.7.6.2.39-3]に示す。

表 2.7.6.2.39-2　被験者の内訳（P05359 試験）

	ポサコナゾール 50 mg 1日1回、ミダゾラム2 mg とシンバスタチン 40 mg を併用		ポサコナゾール 100 mg 1日1回、ミダゾラム2 mg とシンバスタチン 40 mg を併用		ポサコナゾール 200 mg 1日1回、ミダゾラム2 mg とシンバスタチン 40 mg を併用		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	11		12		12		35	
内訳								
完了	11	(100)	12	(100)	12	(100)	35	(100)

Data source: [資料5.3.3.4.9: P05359] 14.1.2.2

Confidential

表 2.7.6.2.39-3　被験者の背景（P05359 試験）

	ポサコナゾール 50 mg 1日1回、ミダゾラム2 mg とシンバスタチン 40 mg を併用		ポサコナゾール 100 mg 1日1回、ミダゾラム2 mg とシンバスタチン 40 mg を併用		ポサコナゾール 200 mg 1日1回、ミダゾラム2 mg、シンバスタチン 40 mg を併用		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	11		12		12		35	
性別								
男性	8	(73)	9	(75)	6	(50)	23	(66)
女性	3	(27)	3	(25)	6	(50)	12	(34)
年齢（歳）								
18～65歳	11	(100)	12	(100)	12	(100)	35	(100)
算術平均	35.5		39.1		37.1		37.3	
標準偏差	8.7		10.3		9.1		9.3	
中央値	40.0		41.0		40.0		40.0	
範囲	18 - 45		19 - 55		21 - 51		18 - 55	
体重（kg）								
算術平均	78.22		77.55		76.41		77.37	
標準偏差	12.93		11.07		9.31		10.84	
中央値	77.90		77.80		76.50		77.70	
範囲	60.7 - 97.0		59.3 - 96.9		63.1 - 90.4		59.3 - 97.0	
人種								
白人	10	(91)	9	(75)	9	(75)	28	(80)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	0		1	(8)	1	(8)	2	(6)
多人種	1	(9)	2	(17)	2	(17)	5	(14)

Data source: [資料5.3.3.4.9: P05359] 14.1.1

2.7.6.2.39.3　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾール、ミダゾラム及びシンバスタチンを投与した被験者38例（無作為化されなかった3例については、ミダゾラム又はシンバスタチン単独投与時）から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。

健康被験者にミダゾラム2 mg を単回経口投与した際、ミダゾラム単独投与時と比較してポサコナゾール（50 mg、100 mg 又は200 mg 1日1回反復経口投与）併用時のミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均比はそれぞれ約2～3倍及び約3～6倍で、ポサコナゾールの併用はミダゾラムの血漿中曝露量を統計的に有意に増加させた[表 2.7.6.2.39-4] [表 2.7.6.2.39-5]。また、シンバスタチン40 mg を単回経口投与した際、シンバスタチン単独投与時と比較してポサコナゾール（50 mg、100 mg 又は200 mg 1日1回反復経口投与）併用時のシンバスタチンの C_{max} 及び AUC の幾何平均比はそれぞれ約7～11倍及び約5～11倍、シンバスタチン酸の C_{max} 及び AUC の幾何平均比はそれぞれ約6～10倍及び約5～8倍で、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血漿中曝露量を統計的に有意に増加させた[表 2.7.6.2.39-6] [表 2.7.6.2.39-7] [表 2.7.6.2.39-8] [表 2.7.6.2.39-9]。ポサコナゾールはミダゾラム、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の CYP3A4による代謝を阻害することが示唆された。

Confidential

表 2.7.6.2.39-4　健康被験者にミダゾラム 2 mg を単独又はポサコナゾール（50 mg、100 mg 又は 200 mg 1 日 1 回反復経口投与）と併用で単回経口投与した際のミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータの要約（P05359 試験）

処置	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	T_{max}† (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d/F (L)	CL/F (L/hr)
MID 単独 (n=38、併合)	9.83 (36)	27.6 (58)	28.9 (58)‡	0.5 (0.47 - 1)	4.12 (45)‡	450 (28)‡	88.4 (44)‡
MID 単独投与後 POS 50 mg と併用投与							
MID 単独 (n=13)	9.75 (29)	24.6 (43)	25.7 (42)	0.5 (0.47 - 1)	3.90 (38)	462 (28)	88.4 (35)
MID と POS 50 mg を併用 (n=11)	18.6 (18)	73.2 (24)	76.2 (24)	1 (0.5 - 1)	6.79 (30)	259 (24)	27.9 (29)
MID 単独投与後 POS 100 mg と併用投与							
MID 単独 (n=13)	10.0 (44)	32.3 (64)	33.8 (63)	1 (0.5 - 1)	4.26 (51)	396 (27)	81.0 (53)
MID と POS 100 mg を併用 (n=12)	22.7 (28)	121 (46)	126 (46)	0.525 (0.5 - 1)	8.74 (43)	206 (26)	19.9 (55)
MID 単独投与後 POS 200 mg と併用投与							
MID 単独 (n=12)	9.68 (37)	25.7 (57)	26.9 (61)§	0.5 (0.5 - 1)	4.21 (46)§	498 (26)§	97.2 (45)§
MID と POS 200 mg を併用 (n=12)	25.2 (18)	138 (40)	147 (44)	0.525 (0.5 - 1)	10.7 (40)	215 (21)	16.0 (40)

算術平均（%CV）
CV：変動係数、MID：ミダゾラム、POS：ポサコナゾール
† 中央値（範囲）
‡ n=37
§ n=11

Data source: [資料5.3.3.4.9: P05359] 16.1.9.2.1

表 2.7.6.2.39-5　健康被験者にミダゾラム 2 mg を単独又はポサコナゾール（50 mg、100 mg 又は 200 mg 1 日 1 回反復経口投与）と併用で単回経口投与した際のミダゾラムの AUC 及び C_{max} の比較（P05359 試験）

POS 用量 (mg)	薬物動態パラメータ	n		最小二乗平均‡		MID と POS を併用／MID 単独	
		MID 単独	MID と POS を併用	MID 単独	MID と POS を併用	比の推定値	90%信頼区間
50	$AUC_{0\text{-}\infty}$	13	11	24.0	73.0	3.04	(2.57, 3.60)
	$AUC_{0\text{-}last}$	13	11	22.9	70.0	3.05	(2.57, 3.62)
	C_{max}	13	11	9.33	18.3	1.96	(1.65, 2.32)
100	$AUC_{0\text{-}\infty}$	13	12	28.6	113	3.95	(3.05, 5.11)
	$AUC_{0\text{-}last}$	13	12	27.3	109	3.99	(3.06, 5.19)
	C_{max}	13	12	9.18	21.9	2.38	(1.96, 2.89)
200	$AUC_{0\text{-}\infty}$	11†	12	22.6	135	6.00	(5.15, 6.98)
	$AUC_{0\text{-}last}$	12	12	22.5	129	5.70	(4.82, 6.74)
	C_{max}	12	12	9.26	24.9	2.69	(2.46, 2.93)

MID：ミダゾラム、POS：ポサコナゾール
† 1例で $AUC_{0\text{-}\infty}$を算出できなかった。
‡ AUC：ng·hr/mL、C_{max}：ng/mL

Data source: [資料5.3.3.4.9: P05359] 16.1.9.2.7

Confidential

表 2.7.6.2.39-6　健康被験者にシンバスタチン 40 mg を単独又はポサコナゾール（50 mg、100 mg 又は 200 mg 1 日 1 回反復経口投与）と併用で単回経口投与した際のシンバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P05359 試験）

処置	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)	T_{max}† (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	V_d/F (L)	CL/F (L/hr)
SMV 単独 (n=37、併合)	13.7 (89)	50 (66)	53 (63)‡	1 (0.5 - 6)	6.97 (50)‡	10800 (78)‡	1270 (95)‡
SMV 単独投与後 POS 50 mg と併用投与							
SMV 単独 (n=13)	10.1 (54)	49.1 (57)	49.8 (56)§	1 (0.5 - 2)	8.41 (40)§	11900 (59)§	1050 (55)§
SMV と POS 50 mg を併用 (n=11)	67.8 (42)	247 (43)	252 (43)	1 (1 - 4)	5.92 (32)	1530 (38)	191 (46)
SMV 単独投与後 POS 100 mg と併用投与							
SMV 単独 (n=12)	16.3 (70)	49.1 (75)	54.8 (69)‖	1 (0.5 - 2)	5.60 (61)‖	9740 (98)‖	1610 (118)‖
SMV と POS 100 mg を併用 (n=12)	121 (52)	434 (56)	436 (55)	1.5 (1 - 3)	4.96 (30)	895 (58)	150 (91)
SMV 単独投与後 POS 200 mg と併用投与							
SMV 単独 (n=12)	15.1 (116)	52.0 (70)	54.6 (68)	2 (0.5 - 6)	6.80 (52)	10600 (85)	1180 (73)
SMV と POS 200 mg を併用 (n=12)	133 (51)	535 (65)	539 (64)	1 (1 - 3)	6.22 (33)	1010 (77)	117 (79)

算術平均（%CV）
CV：変動係数、SMV：シンバスタチン、POS：ポサコナゾール
† 中央値（範囲）
‡ n=35
§ n=12
‖ n=11

Data source: [資料5.3.3.4.9: P05359] 16.1.9.2.4

Confidential

表 2.7.6.2.39-7　健康被験者にシンバスタチン 40 mg を単独又はポサコナゾール（50 mg、100 mg 又は 200 mg 1 日 1 回反復経口投与）と併用で単回経口投与した際のシンバスタチンの AUC 及び C_{max} の比較（P05359 試験）

POS 用量（mg）	薬物動態パラメータ	n		最小二乗平均‡		SMV と POS を併用／SMV 単独	
		SMV 単独	SMV と POS を併用	SMV 単独	SMV と POS を併用	比の推定値	90%信頼区間
50	$AUC_{0-\infty}$	12†	11	43.5	233	5.36	(4.17, 6.88)
	AUC_{0-last}	13	11	42.2	239	5.65	(4.43, 7.22)
	C_{max}	13	11	8.67	64.4	7.43	(5.65, 9.76)
100	$AUC_{0-\infty}$	11†	12	37.0	356	9.61	(7.71,11.99)
	AUC_{0-last}	12	12	34.3	354	10.31	(8.40,12.67)
	C_{max}	12	12	11.1	104	9.41	(7.13,12.44)
200	$AUC_{0-\infty}$	12	12	43.3	436	10.06	(8.19,12.37)
	AUC_{0-last}	12	12	40.7	432	10.60	(8.63,13.02)
	C_{max}	12	12	99.8	114	11.41	(7.99,16.29)

SMV：シンバスタチン、POS：ポサコナゾール
† 1例で $AUC_{0-\infty}$を算出できなかった。
‡ AUC：ng·hr/mL、C_{max}：ng/mL

Data source: [資料5.3.3.4.9: P05359] 16.1.9.2.7

表 2.7.6.2.39-8　健康被験者にシンバスタチン 40 mg を単独又はポサコナゾール（50 mg、100 mg 又は 200 mg 1 日 1 回反復経口投与）と併用で単回経口投与した際のシンバスタチン酸の血漿中薬物動態パラメータの要約（P05359 試験）

処置	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-last} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	T_{max}† (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
SMV 単独 (n=37、併合)	2.12 (67)	21.2 (64)	24.8 (55)‡	4 (3 - 12)	5.31 (43)‡
SMV 単独投与後 POS 50 mg と併用投与					
SMV 単独 (n=13)	1.80 (46)	16.6 (52)	20.3 (41)§	4 (4 - 8)	5.28 (39)§
SMV と POS 50 mg を併用 (n=11)	10.6 (48)	88.4 (46)	94.2 (46)	3 (2 - 6)	4.42 (42)
SMV 単独投与後 POS 100 mg と併用投与					
SMV 単独 (n=12)	2.59 (71)	25.7 (60)	27.2 (59)‖	4 (3 - 12)	4.58 (21)‖
SMV と POS 100 mg を併用 (n=12)	23.0 (54)	184 (50)	189 (49)	4 (2 - 8)	3.87 (18)
SMV 単独投与後 POS 200 mg と併用投与					
SMV 単独 (n=12)	2.00 (72)	21.7 (71)	26.9 (59)¶	4 (3 - 8)	6.25 (54)¶
SMV と POS 200 mg を併用 (n=12)	17.7 (57)	173 (66)	178 (67)††	4 (2 - 6)	5.13 (39)††

算術平均（%CV）
CV：変動係数、SMV：シンバスタチン、POS：ポサコナゾール
† 中央値（範囲）
‡ n=27
§ n=9
‖ n=10
¶ n=8
†† n=11

Data source: [資料5.3.3.4.9: P05359] 16.1.9.2.5

表 2.7.6.2.39-9　健康被験者にシンバスタチン 40 mg を単独又はポサコナゾール（50 mg、100 mg 又は 200 mg 1 日 1 回反復経口投与）と併用で単回経口投与した際のシンバスタチン酸の AUC 及び C_{max} の比較（P05359 試験）

POS 用量（mg）	薬物動態パラメータ	n		最小二乗平均¶		SMV と POS を併用／SMV 単独	
		SMV 単独	SMV と POS を併用	SMV 単独	SMV と POS を併用	比の推定値	90%信頼区間
50	$AUC_{0-\infty}$	9†	11	15.9	79.4	4.99	(3.74, 6.65)
	AUC_{0-last}	13	11	14.3	76.7	5.35	(4.18, 6.84)
	C_{max}	13	11	1.60	8.86	5.52	(4.31, 7.08)
100	$AUC_{0-\infty}$	10‡	12	24.1	165	6.84	(5.45, 8.58)
	AUC_{0-last}	12	12	21.8	160	7.34	(5.82, 9.25)
	C_{max}	12	12	2.16	19.8	9.17	(7.36, 11.43)
200	$AUC_{0-\infty}$	8§	11‖	19.6	146	7.45	(6.45, 8.60)
	AUC_{0-last}	12	12	16.7	142	8.48	(7.04, 10.23)
	C_{max}	12	12	1.58	15.1	9.51	(8.15, 11.10)

SMV：シンバスタチン、POS：ポサコナゾール
† 4例で $AUC_{0-\infty}$を算出できなかった。
‡ 2例で $AUC_{0-\infty}$を算出できなかった。
§ 4例で $AUC_{0-\infty}$を算出できなかった。
‖ 1例で $AUC_{0-\infty}$を算出できなかった。
¶ AUC：ng·hr/mL、C_{max}：ng/mL

Data source: [資料5.3.3.4.9: P05359] 16.1.9.2.7

2.7.6.2.39.4　安全性の結果

本試験では、無作為化し、ポサコナゾールを投与した全被験者35例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者にミダゾラム2 mg 又はシンバスタチン40 mg 単回経口投与とポサコナゾール50 mg、100 mg 又は200 mg1日1回反復経口投与を併用した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。治験薬投与後に35例中13例（ポサコナゾール50 mg 併用群で4例、ポサコナゾール100 mg 併用群で5例、ポサコナゾール200 mg 併用群で4例）に有害事象が報告された。最もよくみられた有害事象は、傾眠、便秘及び口内乾燥であった。傾眠はいずれもミダゾラムの併用投与日（8日目）に報告され、ミタゾラムで知られている作用である。臨床検査、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。心電図を評価したいずれの時点においても QTcF の延長（男性450 msec 以上、女性470 msec 以上）は認められなかった。

2.7.6.2.39.5　結論

1) ポサコナゾールを50～200 mg の用量範囲で併用投与すると、ミダゾラムの AUC はミダゾラム単独投与時の約3～6倍に増加した。
2) ポサコナゾールを50～200 mg の用量範囲で併用投与すると、シンバスタチンの AUC はシンバスタチン単独投与時の約5～11倍に、シンバスタチン酸の AUC はシンバスタチン単独投与時の約5～8倍に増加した。
3) 健康被験者にミダゾラム2 mg 又はシンバスタチン40 mg 単回経口投与とポサコナゾール50 mg、100 mg 又は200 mg を1日1回反復経口投与を併用で投与した際、安全で忍容性は良

好であった。

Confidential

2.7.6.2.40　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.10: P02489]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.40.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたポサコナゾールと併用した際の glipizide の薬物動態、薬力学及び安全性を評価する非盲検、薬物相互作用試験／P02489試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

公表文献

Courtney R, Sansone A, Statkevich P, Martinho M, Laughlin M.　Assessment of the pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD) interaction potential between posaconazole and glipizide in healthy volunteers.　Clinical Pharmacology and Therapeutics 2003 (FEB); Vol. 73, No. 2: 45.

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

ポサコナゾールが glipizide の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

1)　ポサコナゾールと glipizide を併用した際の安全性及び忍容性を評価する。
2)　glipizide がポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価する。
3)　ポサコナゾール投与後の心電図パラメータを評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、ポサコナゾールと glipizide の薬物相互作用を評価する、非盲検、反復経口投与試験であった。1日目及び11日目に glipizide 10 mg を単回経口投与し、2日目～11日目にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回10日間高脂肪食摂取後反復経口投与した。

Confidential

投与期間

反復（10日間）

用法・用量／製剤番号

1日目及び11日目に glipizide 10 mg（5 mg×2錠）を高脂肪食摂取後に単回経口投与し、2日目～11日目にポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回10日間高脂肪食摂取後に反復経口投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.40-1]に示す。

表 2.7.6.2.40-1　治験薬の内容（P02489 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール経口懸濁液	ポサコナゾール40 mg/mL	液剤
Glipizide 錠	Glipizide 5 mg	錠剤

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が19 kg/m^2以上29 kg/m^2以下で、18歳以上45歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

Glipizide の血漿中薬物濃度測定用検体を1日目及び11日目の各投与前及び各投与後24時間までの規定した時点で採取した。また、ポサコナゾールの血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び11日目の朝の投与後12時間までの規定した時点で採取した。Glipizide の血漿中薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$等）及びポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ（AUC、C_{max} 及び T_{max} 等）を算出した。

【薬力学】

血漿中グルコース濃度測定用検体を投与前及び11日目の投与後24時間までの規定した時点で採取した。血漿中グルコース動態パラメータ（AUC、C_{max} 及び T_{max} 等）を算出した。また、時間を一致させた心電図を-1日目（ベースライン）、8日目及び10日目にそれぞれ12時間で6回測定し、各測定時点で心電図パラメータのベースラインからの変化量を算出した。

【安全性】

規定した時点に、身体所見、心電図検査、バイタルサイン及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）を実施し、安全性及び忍容性を評価した。また、治験期間を通して有害事象を収集した。

C Confidential

統計計画及び解析

【薬物動態】

Glipizide 及びポサコナゾールの両者について、単独投与時と併用投与時の相対的バイオアベイラビリティを、分散分析モデルを用いて比較した。AUC 及び C_{max} の対数変換値を用いて解析し、単独投与時に対する併用投与時の AUC 及び C_{max} の幾何平均比を算出し、その90%信頼区間も提示した。

【薬力学】

グルコース濃度の1日目（glipizide 単独投与）に対する11日目（glipizide とポサコナゾール併用投与）の比の95%信頼区間を算出した。QTc のベースラインから8日目及び10日目の平均変化量及び平均最大変化量を要約し、対応する95%信頼区間を算出した。

2.7.6.2.40.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.40-2]及び[表 2.7.6.2.40-3]に示す。

表 2.7.6.2.40-2　被験者の内訳（P02489 試験）

	n	(%)
総被験者数	12	
内訳		
完了	12	(100.0)

Data source: [資料5.3.3.4.10: P02489] 16.2.4.1

C Confidential

表 2.7.6.2.40-3　被験者の背景（P02489 試験）

	n	(%)
総被験者数	12	
性別		
男性	9	(75.0)
女性	3	(25.0)
年齢（歳）		
18～45歳	12	(100.0)
算術平均	28.7	
標準偏差	6.1	
中央値	29.0	
範囲	21 - 38	
身長（cm）		
算術平均	172.7	
標準偏差	8.5	
中央値	175.2	
範囲	154.9 - 182.9	
体重（kg）		
算術平均	71.3	
標準偏差	10.7	
中央値	71.8	
範囲	55.7 - 89.4	
BMI（kg/m^2）		
算術平均	23.9	
標準偏差	2.8	
中央値	24.8	
範囲	19.3 - 28.1	
人種		
白人	2	(16.7)
黒人	10	(83.3)

Data source: [資料5.3.3.4.10: P02489] 14.1.2.1

2.7.6.2.40.3　薬物動態の結果

本試験では、glipizide 及びポサコナゾールを投与した被験者12例から得られた血漿中薬物濃度データを用いてポサコナゾールの薬物動態解析を実施した。また、外れ値を示した1例を除いた11例の血漿中薬物濃度データを用いて glipizide の薬物動態解析を実施した。

健康被験者に glipizide 10 mg を単回経口投与した際、ポサコナゾール（400 mg 1日2回反復経口投与）非併用時に対する併用時の glipizide の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ1.02（0.88, 1.17）及び1.18（1.08, 1.28）で、ポサコナゾールの併用は glipizide の血漿中曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[表 2.7.6.2.40-4]。

一方、glipizide（10 mg 単回経口投与）非併用時に対する併用時のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0-12\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）はそれぞれ0.917（0.86, 0.98）及び0.907（0.85, 0.97）で、glipizide の併用はポサコナゾールの血漿中曝露量に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった[表 2.7.6.2.40-5]。

表 2.7.6.2.40-4　健康被験者に glipizide 10 mg を高脂肪食摂取後に単独単回経口投与（1 日目）及びポサコナゾール 400 mg を 1 日 2 回高脂肪食摂取後反復経口投与と併用（11 日目）した際の glipizide の血漿中薬物動態パラメータの要約（P02489 試験）

薬物動態パラメータ	1日目（Glipizide 単独）n＝11	11日目（ポサコナゾールと併用）n＝11	幾何平均比 (90%信頼区間) ポサコナゾールと併用／単独
C_{max} (ng/mL)	848 (23)	856 (20)	1.02 (0.88, 1.17)
$AUC_{0\text{-}last}$ (ng·hr/mL)	5366 (32)	6014 (24)	-
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·hr/mL)†	5518 (37)	6358 (29)	1.18 (1.08, 1.28)
T_{max} (hr)‡	2.50 (1.00 - 8.00)	4.00 (1.50 - 5.00)	-
$t_{1/2}$ (hr)†	4.38 (28)	4.65 (30)	-

算術平均 (%CV)、1例の glipizide のデータは外れ値であったため、glipizide の薬物動態の解析から除外した。
CV：変動係数
† n=10、1例の glipizide の $AUC_{0\text{-}\infty}$における外挿部分が25%超であったため、$t_{1/2}$及び $AUC_{0\text{-}\infty}$を示さなかった。
‡ 中央値（範囲）

Data source: [資料5.3.3.4.10: P02489] 16.2.5.3.1

表 2.7.6.2.40-5　健康被験者にポサコナゾール 400 mg を 1 日 2 回高脂肪食摂取後に反復経口投与した際の単独（10 日目）及び glipizide 10 mg 単回経口投与と併用（11 日目）した際のポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータの要約（P02489 試験）

薬物動態パラメータ	10日目（ポサコナゾール単独）n＝12	11日目（Glipizide と併用）n＝12	幾何平均比 (90%信頼区間) Glipizide 併用／単独
C_{max} (ng/mL)	3190 (34)	2938 (39)	0.917 (0.86, 0.98)
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ (ng·hr/mL)	32421 (35)	29308 (37)	0.907 (0.85, 0.97)
T_{max} (hr)†	5.00 (2.00 - 6.00)	3.00 (0.00 - 6.00)	-

算術平均 (%CV)
CV：変動係数
† 中央値（範囲）

Data source: [資料5.3.3.4.10: P02489] 16.2.5.3.1

2.7.6.2.40.4　薬力学の結果

血漿中グルコース濃度

本試験では、glipizide 及びポサコナゾールを投与した被験者12例のうち、glipizide の血漿中濃度が外れ値であった1例を除いた11例を血漿中グルコースの解析に含めた。健康被験者に glipizide 10 mg を高脂肪食摂取後に単独で単回経口投与（1日目）、及びポサコナゾール400 mg を1日2回10日間高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用した際（11日目）の血漿中グルコース濃度のパラメータの要約を[表 2.7.6.2.40-6]に示す。

表 2.7.6.2.40-6　健康被験者に glipizide 10 mg を高脂肪食摂取後に単独で単回経口投与（1 日目）及びポサコナゾール 400 mg を 1 日 2 回 11 日間高脂肪食摂取後反復経口投与と併用（11 日目）した際の血漿中グルコース濃度のパラメータの要約（P02489 試験）

血漿中グルコース濃度パラメータ	1日目（Glipizide 単独）n＝11	11日目（ポサコナゾール併用）n＝11	幾何平均比 (95%信頼区間) ポサコナゾール併用／単独
C_{max} (mg/dL)	128 (15)	111 (16)	0.868 (0.79, 0.96)
T_{max} (hr)	11.2 (93)	5.50 (99)	-
C_{min} (mg/dL)	44.5 (16)	37.6 (15)	0.846 (0.73, 0.98)
T_{min} (hr)	2.27 (54)	2.27 (37)	-
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (mg·hr/dL)	2225 (11)	1947 (12)	0.874 (0.82, 0.93)

算術平均 (%CV)、1例の glipizide のデータは外れ値であったため、解析から除外した。
CV：変動係数

Data source: [資料5.3.3.4.10: P02489] 16.2.5.3.1

Glipizide を高脂肪食摂取後に単独投与時（1日目）に対するポサコナゾール併用時（11日目）の血漿中グルコース濃度の1日目の C_{max}、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比の点推定値及びその95%信頼区間は、それぞれ0.868（0.79, 0.96）、0.846（0.73, 0.98）及び0.874（0.82, 0.93）であり、血漿中グルコース濃度はポサコナゾールの併用により統計的に有意な低下を示した。評価対象とした11例中6例で C_{min} は低下したが、グルコース濃度の低下に伴う臨床症状の悪化はみられず、すべての被験者で、ポサコナゾール投与完了後24時間以内にグルコース濃度は正常値に回復した。低血糖症状を軽減するために、低血糖症状を示した3例に、11日目にオレンジジュースを摂取させたが、このうち2例で低血糖症状が再度認められた。なお、オレンジジュースの併用は、本試験の結論に影響を及ぼさなかった。

心電図データ

本試験では、-1日目（ベースライン）、8日目及び10日目に、心電図を12時間に6回測定した。QTcF の全体のベースラインからの平均変化量は、8日目で-5.32 msec (95%信頼区間 : -14.00, 3.36 msec)、10日目では-4.38 msec (95%信頼区間 : -12.56, 3.81 msec)であった。QTcF の測定時点別のベースラインからの平均変化量は、8日目で-16.17 msec（投与後2時間）～9.00 msec（投与後12時間）、10日目で-10.67 msec（投与後2時間）～6.00 msec（投与後12時間）であった。QTcF がベースラインから最も延長した時点及びその変化量は、8日目の投与後12時間で34 msec 及び10日目の投与後12時間で31 msec であった。QTcF がベースラインから最も短縮した時点及びその変化量は、8日目の投与後6時間で57 msec 及び10日目の投与後5時間で60 msec であった。QTcF の変化量と T_{max} の中央値との間に明確な関連性は認められなかった。投与後5時間（T_{max} の中央値）のベースラインからの平均変化量は、8日目で-9.45 msec、10日目で-7.82 msec であった。QTcF の変化量の分布から、大半の被験者（8日目で約67%、10日目で約58%）の投与後で QTcF の短縮が認められた。すべての被験者において、時間を一致させた QTcF の平均変化量は30 msec 未満であり、その最大値（延長）は、8日目で8.00 msec、10日目で18.50 msec であった。

Confidential

2.7.6.2.40.5　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者12例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者にポサコナゾール400 mg を1日2回10日間高脂肪食摂取後に反復経口投与（2～11日目）に、glipizide 10 mg の単回経口投与を併用（11日目）した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなく、中止した被験者はいなかった。Glipizide を単独で経口投与した際に4例、ポサコナゾールを経口投与した際に5例並びにポサコナゾール及び glipizide を併用投与した際に7例で有害事象が報告された。最もよくみられた有害事象は、glipizide を経口投与した際の浮動性めまい（4例）及び多汗（3例）、ポサコナゾールを経口投与した際の筋痛（2例）、glipizide 及びポサコナゾールを併用投与した際の浮動性めまい（4例）及び多汗（2例）であった。いずれの有害事象も軽度又は中等度であった。1例でポサコナゾール最終投与の翌日に ALT 増加が認められたが、ポサコナゾール最終投与後19日に正常値に回復した。それ以外の臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.40.6　　結論

1) ポサコナゾールは glipizide の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさず、また、glipizide 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) ポサコナゾールと glipizide の併用投与により平均血漿中グルコース濃度が約15%低下したが、この低下は主として、一部の被験者でのグルコース濃度の顕著な低下に起因した。
3) ポサコナゾールは QTc を延長させなかった。
4) 健康被験者に高脂肪食摂取後にポサコナゾール400 mg 1日2回10日間反復経口投与と glipizide 10 mg 単回経口投与を併用した際、安全で忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.41　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.11: P04931]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.41.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

非日本人健康被験者を対象としたポサコナゾールがカスポファンギン及びミカファンギンの薬物動態に及ぼす影響を評価する試験／P04931試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

【主要目的】

コホート1：ポサコナゾールがカスポファンギンの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

コホート2：ポサコナゾールがミカファンギンの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、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する、非盲検、無作為化、並行群間、反復投与試験であった。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）及び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、処置2でカスポファンギン70 mg（1日目）及び50 mg（2日目以降）を1日1回14日間反復静脈内投与とポサコナゾール経口懸濁液400 mg 1日2回14日間反復経口投与を併用した。また、コホート2では、処置1でミカファンギン150 mg を単独で1日1回7日間反復静脈内投与、処置2でミカファンギン150 mg を1日1回7日間反復静脈内投与とポサコナゾール経口懸濁液400 mg 1日2回7日間反復経口投与を併用した。

投与期間

反復（コホート1：14日間、コホート2：7日間）

C Confidential

用法・用量

コホート1で、カスポファンギンは1日目に70 mg、2日目以降に50 mg を60分かけて単独で1日1回14日間反復静脈内投与（第1期）、又はポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回14日間高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用で投与した（第2期）。また、コホート2では、ミカファンギン150 mg を60分かけて単独で1日1回7日間反復静脈内投与（第1期）、又はポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回7日間高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用で投与した（第2期）。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.41-1]に示す。

表 2.7.6.2.41-1　　治験薬の内容（P04931 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール経口懸濁液	ポサコナゾール40 mg/mL	液剤
カスポファンギン	カスポファンギン70 mg／バイアル	注射剤
カスポファンギン	カスポファンギン50 mg／バイアル	注射剤
ミカファンギン	ミカファンギン100 mg／バイアル	注射剤
ミカファンギン	ミカファンギン50 mg／バイアル	注射剤

診断／選択基準

スクリーニング時に BMI が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下で、18歳以上45歳未満の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

コホート1では、カスポファンギンの血漿中薬物濃度測定用検体（処置1及び2）を1日目の投与前及び14日目の投与開始後24時間までの規定した時点、並びにポサコナゾールの血漿中薬物濃度測定用検体（処置2のみ）を1日目朝の投与前及び14日目朝の投与後12時間までの規定した時点で採取した。

ミカファンギンの血漿中薬物濃度測定用検体（処置1及び2）を1日目の投与前及び7日目の投与開始後24時間までの規定した時点、並びにポサコナゾールの血漿中薬物濃度測定用検体（処置2のみ）を1日目の投与前及び7日目朝の投与後12時間までの規定した時点で頻回採取した。

カスポファンギン、ミカファンギン及びポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\tau}$、C_{max}、T_{max}、累積係数等）を推定した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

C Confidential

統計計画及び解析

【薬物動態】

コホート1の1日目及び14日目並びにコホート2の1日目及び7日目の各投与日について、処置群を項とする分散分析モデルを用い、薬物動態パラメータの AUC 及び C_{max} を対数変換値に基づき解析した。幾何平均比及びその両側90%信頼区間を算出した。

【安全性】

安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。安全性解析対象集団には、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての被験者を含めた。有害事象は、期間別大分類及び基本語で集計した。心電図検査、臨床検査及びバイタルサインの結果を一覧表で示した。

2.7.6.2.41.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.41-2]及び[表 2.7.6.2.41-3]に示す。

表 2.7.6.2.41-2　被験者の内訳（P04931 試験）

	コホート1				コホート2			
	処置1（カスポファンギン単独）		処置2（カスポファンギンとポサコナゾールを併用）		処置1（ミカファンギン単独）		処置2（ミカファンギンとポサコナゾールを併用）	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	16	(100)	19	(100)	16	(100)	16	(100)
内訳								
完了	16	(100)	15	(79)	15	(94)	16	(100)
中止	0	(0)	4	(21)	1	(6)	0	(0)
有害事象	0	(0)	3	(16)	0	(0)	0	(0)
同意撤回	0	(0)	1	(5)	1	(6)	0	(0)

Data source: [資料5.3.3.4.11: P04931] 14.1.2.2, 16.2.4.1

Confidential

表 2.7.6.2.41-3　　被験者の背景（P04931 試験）

	コホート1				コホート2			
	処置1（カスポファンギン単独）		処置2（カスポファンギンとポサコナゾールを併用）		処置1（ミカファンギン単独）		処置2（ミカファンギンとポサコナゾールを併用）	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
総被験者数	16		19		16		16	
性別								
男性	8	(50)	18	(95)	9	(56)	9	(56)
女性	8	(50)	1	(5)	7	(44)	7	(44)
年齢（歳）								
0～17歳	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
18～45歳	16	(100)	19	(100)	16	(100)	16	(100)
46～65歳	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
65歳超	0	(0)	0	(0)	0	(0)	0	(0)
平均	31.1		27.1		24.7		28.1	
標準偏差	7.6		7.1		4.3		7.3	
中央値	30.0		26.0		23.5		25.5	
範囲	19 - 43		18 - 38		20 - 39		21 - 44	
体重（kg）								
平均	72.01		77.98		70.93		69.21	
標準偏差	9.13		12.28		12.56		7.08	
中央値	70.75		78.80		67.30		70.65	
範囲	56.4 - 88.4		54.0 - 93.3		54.1 - 97.4		60.2 - 81.3	
身長（cm）								
平均	168.56		177.13		169.16		169.51	
標準偏差	10.47		7.72		7.36		9.56	
中央値	168.95		177.50		169.05		168.15	
範囲	154.4 - 186.9		167.9 - 195.6		157.5 - 183.6		157.0 - 184.4	
BMI（kg/m^2）								
平均	25.33		24.81		24.68		24.16	
標準偏差	2.03		3.31		3.09		2.43	
中央値	25.55		24.90		24.10		23.85	
範囲	21.5 - 27.8		19.0 - 29.6		20.2 - 29.4		20.8 - 29.4	
人種								
白人	12	(75)	13	(68)	15	(94)	15	(94)
アジア人	0	(0)	1	(5)	0	(0)	1	(6)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	4	(25)	5	(26)	1	(6)	0	(0)

Data source: [資料5.3.3.4.11: P04931] 14.1.1, 16.2.4.1

2.7.6.2.41.3　　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾール、カスポファンギン及びミカファンギンを投与した被験者67例から得られた血漿中薬物濃度データを用いて薬物動態解析を実施した。

カスポファンギン単独投与時に対するポサコナゾール併用投与時のカスポファンギンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の幾何平均比（90%信頼区間）は、反復投与後（14日目）で0.898（0.825, 0.978）及び0.975（0.885, 1.073）であった[表 2.7.6.2.41-4] [表 2.7.6.2.41-5]。

ミカファンギン単独投与時に対するポサコナゾール併用投与時のミカファンギンの C_{max} 及び

Confidential

$AUC_{0\text{-}24\ hr}$の幾何平均比（90%信頼区間）は、反復投与後（7日目）で1.044（0.947, 1.152）及び1.091（0.985, 1.207）であった[表 2.7.6.2.41-6] [表 2.7.6.2.41-7]。

ポサコナゾール400 mgを1日2回14日間高脂肪食摂取後に反復投与と併用した際、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。

表 2.7.6.2.41-4　健康被験者にカスポファンギン 70 mg（1 日目）及び 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 日間高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用した際のカスポファンギンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P04931 試験）

薬物動態パラメータ	カスポファンギン単独			カスポファンギンとポサコナゾールを併用		
	1日目 (n=16)	14日目 (n=16)	累積係数	1日目 (n=19)	14日目 (n=15)	累積係数
C_{max} (μg/mL)	11.9 (12)	9.8 (12)	0.82	10.9 (11)	8.8 (15)	0.81
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)	96 (13)	87 (15)	0.91	86 (14)	85 (16)	0.99
T_{max} (hr)†	1.00 (1.00 - 1.25)	1.00 (1.00 - 1.25)	-	1.00 (1.00 - 1.50)	1.00 (0.00 - 1.50)	-
算術平均 (%CV) CV：変動係数 † T_{max}は中央値 (範囲)						

Data source: [資料5.3.3.4.11: P04931] 14.2.2 Table 5, 6, 7 and 8

表 2.7.6.2.41-5　健康被験者にカスポファンギン 70 mg（1 日目）及び 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 日間高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用した際のカスポファンギンの血漿中薬物動態パラメータの要約並びに C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P04931 試験）

薬物動態パラメータ	最小二乗平均		カスポファンギンとポサコナゾールを併用／カスポファンギン単独	
	カスポファンギンとポサコナゾールを併用	カスポファンギン単独	比の推定値	90%信頼区間
1日目				
C_{max} (μg/mL)	10.8	11.8	0.914	(0.857, 0.974)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)	84.9	95.1	0.893	(0.828, 0.963)
14日目				
C_{max} (μg/mL)	8.7	9.7	0.898	(0.825, 0.978)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)	83.9	86.1	0.975	(0.885, 1.073)

Data source: [資料5.3.3.4.11: P04931] 16.1.9.2.2

C Confidential

表 2.7.6.2.41-6　健康被験者にミカファンギン150 mgを1日1回7日間単独で反復静脈内投与、又はポサコナゾール400 mg 1日2回7日間高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用した際のミカファンギンの血漿中薬物動態パラメータの要約（P04931試験）

薬物動態パラメータ	ミカファンギン単独			ミカファンギンとポサコナゾールを併用		
	1日目 (n=16)	7日目 (n=15)	累積係数	1日目 (n=16)	7日目 (n=16)	累積係数
C_{max} (μg/mL)	11.7 (19)	15.6 (17)	1.3	12.8 (13)	16.3 (14)	1.3
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)	116 (19)	182 (19)	1.6	124 (11)	197 (14)	1.6
T_{max} (hr)†	1.00 (1.00 - 1.25)	1.00 (1.00 - 1.00)	-	1.00 (1.00 - 1.00)	1.00 (1.00 - 1.25)	-

算術平均（%CV）
CV：変動係数
†　中央値（範囲）

Data source: [資料5.3.3.4.11: P04931] 14.2.2 Table 20, 21, 22 and 23

表 2.7.6.2.41-7　健康被験者にミカファンギン150 mgを1日1回7日間単独で反復静脈内投与、又はポサコナゾール400 mg 1日2回7日間高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用した際のミカファンギンの血漿中薬物動態パラメータの要約並びに C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ の比較（P04931試験）

薬物動態パラメータ	最小二乗平均		MICA と POS を併用／MICA 単独	
	MICA と POS を併用	MICA	比の推定値	90%信頼区間
1日目				
C_{max} (μg/mL)	12.7	11.4	1.106	(0997, 1.227)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)	123.7	113.8	1.087	(0.981, 1.205)
7日目				
C_{max} (μg/mL)	16.1	15.4	1.044	(0.947, 1.152)
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (μg·hr/mL)	194.9	178.7	1.091	(0.985, 1.207)

MICA：ミカファンギン、POS：ポサコナゾール

Data source: [資料5.3.3.4.11: P04931] 16.1.9.2.2

2.7.6.2.41.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者67例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者にカスポファンギン70 mg（1日目）及び50 mg（2日目以降）を単独で60分かけて1日1回14日間反復静脈内投与又はミカファンギン150 mg を単独で60分かけて1日1回7日間反復静脈内投与、及びそれぞれポサコナゾール400 mg 1日2回14日間又は7日間高脂肪食摂取後に反復経口投与と併用した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなかった。治験薬投与後、コホート1では35例中31例（カスポファンギン単独投与：16例中12例、カスポファンギン及びポサコナゾール併用投与：19例中19例）及びコホート2では32例中20例（ミカファンギン単独投与：16例中9例、ミカファンギン及びポサコナゾール併用投与：16例中11例）で有害事象が報告された。このうちコホート1で35例中14例及びコホート2で32例中3例は副作用であった。すべての有害事象は軽度又は中等度であった。2例以上の被験者で報告された有害事象は、カスポファンギン単独投与では静脈炎、注入部位反応及び頭痛であり、カスポファンギンとポサコナゾールの併用投与では静脈炎、

C Confidential

頭痛、下痢、アフタ性口内炎、口唇のひび割れ、鼓腸、口の感覚鈍麻、悪心、疲労、咽喉乾燥及び皮膚炎であった。また、ミカファンギン単独投与では静脈炎、頭痛及び上気道感染であり、ミカファンギンとポサコナゾールの併用投与では静脈炎、悪心及び咽頭炎であった。

カスポファンギンとポサコナゾールを併用投与した1例で臨床的に意味のある心電図の変化が認められ、10日目に治験薬の投与を中止した。その他の臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.41.5　結論

1) ポサコナゾールの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薬物動態に影響を及ぼさなかった。
2) 健康被験者にカスポファンギン70 mg（1日目）及び50 mg（2日目以降）を単独で60分かけて1日1回14日間反復静脈内投与、ミカファンギン150 mg を単独で60分かけて1日1回7日間反復静脈内投与、及びそれぞれにポサコナゾール400 mg 1日2回14日間又は7日間高脂肪食摂取後に反復経口投与を併用した際、安全で忍容性は良好であった。

Confidential

2.7.6.2.42　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.12: C[redacted]_120]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.42.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

健康成人被験者を対象とした制酸剤がポサコナゾールの吸収に及ぼす影響／C[redacted]-120試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第Ⅰ相

目的

非日本人健康成人を対象に、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 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する。

試験デザイン

本試験は、健康成人対象とした、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 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する、非盲検、無作為化、4期クロスオーバー、単回投与試験であった。ポサコナゾール旧錠剤200 mg を単独又は制酸剤と共に、空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与した。投与期の間は7日以上間隔を空けた。

投与期間

単回

用法・用量

処置 A 及び B では、いずれも10時間以上絶食後にポサコナゾール旧錠剤200 mg 単独又はポサコナゾールと Mylanta 登録商標（制酸剤）20mL を単回経口投与した。処置 C 及び D では、ポサコナゾール旧錠剤200 mg と Mylanta 登録商標（制酸剤）20mL 又はポサコナゾール単独を高脂肪食摂取後に単回経口投与した。

処置 A：ポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）を空腹時に単独単回経口投与

C Confidential

処置 B：ポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）を、Mylanta 登録商標（制酸剤）20mL と共に空腹時に単回併用投与

処置 C：ポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）を、Mylanta 登録商標20mL と共に高脂肪食摂取後に単回併用投与

処置 D：ポサコナゾール旧錠剤200 mg（100 mg×2錠）を、高脂肪食摂取後に単独単回経口投与

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.42-1]に示す。

表 2.7.6.2.42-1　　治験薬の内容（C[redacted]-120 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール旧錠剤	ポサコナゾール100 mg	錠剤
Mylanta 登録商標 Double Strength（2倍力価）（国内未発売）	-	液剤

診断／選択基準

スクリーニング時に保険数理表に基づく体重の±15%以内の体重で、18歳以上45歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

血漿中薬物濃度測定用検体を投与前及び投与72時間後までの規定した時点で頻回採取した。血漿中ポサコナゾールの AUC 及び C_{max} を主要評価項目とし、T_{max}、k_{el}、$t_{1/2}$及び V_d/F も算出した。

【安全性】

バイタルサイン、身体所見、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

統計計画及び解析

【薬物動態】

各処置の薬物動態パラメータを要約した。また、被験者、試験期及び処置を項とする分散分析モデルを用いて解析した。AUC 及び C_{max} の対数変換値に基づく相対的バイオアベイラビリティ（制酸剤併用／制酸剤非併用）を食事条件（空腹時又は高脂肪食摂取後）ごとに示した。

【安全性】

有害事象並びに身体所見、バイタルサイン、心電図及び臨床検査の結果に基づき、安全性を評価した。

2.7.6.2.42.2　　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.42-2]及び[表 2.7.6.2.42-3]に示す。

表 2.7.6.2.42-2　　被験者の内訳（C[redacted]-120 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	12	
内訳		
完了	12	(100.0)

Data source: [資料5.3.3.4.12: C[redacted]_120] Appendix 9

表 2.7.6.2.42-3　　被験者の背景（C[redacted]-120 試験）

	合計	
	n	(%)
総被験者数	12	
性別		
男性	12	(100.0)
女性	0	(0.0)
年齢（歳）		
算術平均	34.1	
中央値	34	
範囲	20-42	
身長（inch †）		
算術平均	70.3	
中央値	70.5	
範囲	62-76	
体重（lb ‡）		
算術平均	170.5	
中央値	170.0	
範囲	130-205	
人種		
白人	4	(33.3)
黒人	8	(66.7)

† 1 inch = 2.54 cm
‡ 1 lb = 0.4536 kg

Data source: [資料5.3.3.4.12: C[redacted]_120] Appendix 9

2.7.6.2.42.3　　薬物動態の結果

本試験では、ポサコナゾールを投与した被験者12例から得られた血漿中薬物濃度データを薬物動態解析に含めた。ポサコナゾール旧錠剤200 mg を単独又は制酸剤併用で高脂肪食摂取後に又は空腹時に単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータを食事条件（空腹時又は高脂肪食摂取後）と制酸剤の併用条件（併用又は非併用）ごとに[表 2.7.6.2.42-4]に要約した。また、制酸剤併用の影響を食事条件（空腹時又は高脂肪食摂取後）ごとに[表 2.7.6.2.42-5]に示した。

ポサコナゾールの AUC は高脂肪食摂取後投与では空腹時投与に比べ約3～4倍に増加した。また、制酸剤非併用時に対する併用時のポサコナゾールの血漿中 AUC の幾何平均比（90%信頼区間）は空腹時投与で1.15（0.92, 1.43）、高脂肪食摂取後投与で0.88（0.71, 1.10）で、制酸剤併用によるポ

C Confidential

サコナゾールの曝露量への影響は臨床的に意味がないと考えられた。

表 2.7.6.2.42-4　　ポサコナゾール旧錠剤 200 mg を単独又は制酸剤との併用で高脂肪食摂取後又は空腹時に投与した際の薬物動態パラメータ（C[redacted]-120 試験）

ポサコナゾールの薬物動態パラメータ†	制酸剤非併用／空腹時		制酸剤併用／空腹時		制酸剤非併用／高脂肪食摂取後		制酸剤併用／高脂肪食摂取後	
	算術平均	%CV	算術平均	%CV	算術平均	%CV	算術平均	%CV
C_{max}（ng/mL）	92.5	46	94.6	36	365.6	28	326.3	47
T_{max}（hr）	9.0	47	8.92	40	7.58	42	8.50	41
$AUC_{0\text{-}last}$（ng·hr/mL）	2718.09	41	2930.10	29	10220.25	30	9513.31	45
CV：変動係数 † n=12								

Data source: [資料5 3 3.4 12: C[redacted]_120] Appendix 6

表 2.7.6.2.42-5　　ポサコナゾール旧錠剤 200 mg を高脂肪食摂取後又は空腹時に投与した際の制酸剤併用によるポサコナゾールの血漿中曝露量への影響（C[redacted]-120 試験）

薬物動態パラメータ	ポサコナゾール - 空腹時		ポサコナゾール - 高脂肪食摂取後	
	点推定値†	90%信頼区間	点推定値†	90%信頼区間
C_{max}	1.07	(0.82, 1.39)	0.84	(0.64, 1.09)
$AUC_{0\text{-}last}$	1.15	(0.92, 1.43)	0.88	(0.71, 1.10)
† 制酸剤非併用時に対する制酸剤併用時のポサコナゾールの幾何平均比				

Data source: [資料5.3.3.4.12: C[redacted]_120] Appendix 6

2.7.6.2.42.4　　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者12例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者にポサコナゾール旧錠剤200 mg を空腹時に単独単回経口投与、Mylanta 登録商標20mL と共に空腹時に単回併用投与、Mylanta 登録商標20mL と共に高脂肪食摂取後に単回併用投与及び高脂肪食摂取後に単独単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。12例中1例に1件の有害事象が認められた。本被験者に認められた頭痛は軽度であり、副作用と判定された。中等度、重度の有害事象は認められなかった。

臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.42.5　　結論

1) 健康被験者に対して制酸剤の併用下及び非併用下で、ポサコナゾール旧錠剤200 mg を高脂肪食摂取後に又は空腹時に投与した際、安全で忍容性は良好であった。
2) ポサコナゾール200 mg を単回経口投与した際、制酸剤非併用時に対する併用時のポサコナゾールの AUC に基づく相対的バイオアベイラビリティは空腹時では15%増加し、高脂肪食摂取後では12%減少した。これらの変化に臨床的な意味はないと考えられる。
3) ポサコナゾール旧錠剤200 mg を単回経口投与した際、ポサコナゾールの AUC は高脂肪食

C Confidential

投与では空腹時の約3～4倍であった。

Confidential

2.7.6.2.43　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）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.3.4.13: P07764]の概要を以下に示す。

2.7.6.2.43.1　試験方法

治験実施計画書標題／番号

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併用薬がポサコナゾール経口固形製剤の薬物動態に及ぼす影響を評価する試験／P07764試験

治験責任医師／実施医療機関

[redacted]（米国）

治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

開発の相

第 I 相

目的

【主要目的】

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経口固形製剤を投与した際のポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価する。

【副次目的】

胃内 pH 及び消化管運動に影響する薬剤と併用した際のポサコナゾールの安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした、胃内 pH を上昇させる薬剤や消化管運動を変化させる薬剤がポサコナゾールの薬物動態に及ぼす影響を評価する、非盲検、無作為化、5期クロスオーバー、単回投与試験であった。各投与期で、空腹時にポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg を単独あるいは 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併用で単回経口投与した。

投与期間

単回

用法・用量

処置 A : ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg（100 mg×4錠）を空腹時に単回経口投与した。

処置 B : Mylanta 登録商標20 mL を空腹時に単回経口投与した直後に、ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg（100 mg×4錠）を空腹時に単回経口投与した。

処置 C : ラニチジン150 mg（150 mg×1錠）を朝空腹時に経口投与した1時間後に、ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg（100 mg×4錠）を空腹時に単回経口投与し、朝投与の12時間後にラニチジン150 mg（150 mg×1錠）を空腹時に経口投与した。

処置 D : エソメプラゾール40 mg（40 mg×1カプセル）を空腹時に1日1回朝に5日間反復経口投与し、5日目にポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg（100 mg×4錠）を単回経口併用投与した。

処置 E : メトクロプラミド15 mg を空腹時に1日4回（各食事前30分又は就寝前）2日間反復経口投与し、2日目の朝にポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg（100 mg×4錠）を単回経口併用投与した。

治験薬の内容を、[表 2.7.6.2.43-1]に示す。

表 2.7.6.2.43-1　　治験薬の内容（P07764 試験）

薬剤	力価	剤形
ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）	ポサコナゾール400 mg	錠剤
Mylanta 登録商標 Ultimate Strength Liquid	25.4 meq/5 mL	液剤
ラニチジン	ラニチジン150 mg	錠剤
エソメプラゾール	エソメプラゾール40 mg	カプセル剤
メトクロプラミド	-†	錠剤
† 治験実施医療機関で購入のため不明		

診断／選択基準

投与5日前に BMI が18 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下で、18歳以上55歳以下の健康な男性及び女性

評価基準

【薬物動態】

各投与期に、ポサコナゾールの血漿中薬物濃度測定用検体をポサコナゾール投与後168時間までの規定した時点で採取した。ポサコナゾール単回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ 等を推定した。

【安全性】

バイタルサイン、心電図及び臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）により、安全性及び忍容性を評価した。有害事象は治験期間を通して収集した。

Confidential

統計計画及び解析

【薬物動態】

ポサコナゾールの $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} を処置及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。$AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の対数変換値を解析し、ポサコナゾール単独投与時に対する他剤併用時の $AUC_{0\text{-}last}$ 及び C_{max} の幾何平均比とその90%信頼区間を求めた。幾何平均比の90%信頼区間が[0.5, 2.0]の範囲内に入る場合、ポサコナゾール経口投与後の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響はないと判定した。

【安全性】

心電図、バイタルサイン及び臨床検査値を被験者ごとに一覧表で示し、処置ごとに集計し、要約統計量を用いて要約した。有害事象は、処置別及び試験全体で集計した。

2.7.6.2.43.2　被験者の内訳及び背景

本試験の被験者の内訳及び背景を、[表 2.7.6.2.43-2]及び[表 2.7.6.2.43-3]に示す。

表 2.7.6.2.43-2　被験者の内訳（P07764 試験）

	n	(%)
総被験者数	21	
内訳		
完了	20	(95.2)
中止	1	(4.8)
同意撤回	1	(4.8)

Data source: [資料5.3.3.4.13: P07764] 16.2.4.1

Confidential

表 2.7.6.2.43-3　　被験者の背景（P07764 試験）

	n	(%)
総被験者数	21	
性別		
男性	18	(86)
女性	3	(14)
年齢（歳）		
18～65歳	21	(100)
算術平均	38.2	
標準偏差	7.3	
中央値	38.0	
範囲	24 - 53	
体重（kg）		
算術平均	79.60	
標準偏差	13.93	
中央値	78.20	
範囲	52.5 - 105.1	
身長（cm）		
算術平均	173.48	
標準偏差	8.76	
中央値	175.00	
範囲	158.0 - 186.5	
BMI（kg/m^2）		
算術平均	26.30	
標準偏差	3.23	
中央値	25.90	
範囲	21.0 - 31.7	
肘幅（cm）		
算術平均	7.22	
標準偏差	0.56	
中央値	7.30	
範囲	6.3 - 8.0	
人種		
白人	7	(33)
アジア人	1	(5)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	13	(62)
民族		
非ヒスパニック系又は非ラテン系	21	(100)

Data source: [資料5.3.3.4.13: P07764] 14.1.1

2.7.6.2.43.3　　薬物動態の結果

本試験では、治験薬を投与した被験者21例から得られた血漿中薬物濃度データを用いて薬物動態解析を実施した。被験者1例がポサコナゾール新錠剤 D（緑色）及び Mylanta 登録商標の単回経口併用投与後に中止したため、当該処置（ポサコナゾール及び Mylanta 登録商標の併用投与）のみ21例で、他の処置は20例であった。ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）単独投与時に対する 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併用投与時のポサコナゾールの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均比の90%信頼区間はいずれもあらかじめ規定した[0.5, 2.0]の範囲内に入ることが確認され、胃内 pH 及び消化管運動に影響する薬剤はポサコナゾール経口投与後の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された[表 2.7.6.2.43-4] [表

Confidential

2.7.6.2.43-5] [表 2.7.6.2.43-6] [表 2.7.6.2.43-7]。

表 2.7.6.2.43-4　健康被験者にポサコナゾール 400 mg を単独で空腹時単回経口投与又は Mylanta 登録商標 Ultimate Strength Liquid 20 mL 空腹時単回経口投与と併用した際のポサコナゾールの薬物動態パラメータの要約（P07764 試験）

薬物動態パラメータ	ポサコナゾール単独			Mylanta 併用			併用／単独投与		rMSE†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-last}}$ ‡	20	36892	(30370, 44813)	21	38394	(31697, 46507)	1.04	(0.90, 1.20)	0.271
C_{max} ‡	20	982	(815, 1184)	21	1045	(871, 1255)	1.06	(0.90, 1.26)	0.314

CI：信頼区間、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比
† rMSE：線形混合効果モデルで求めた平均二乗誤差（残差誤差）の平方根。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CVの近似値となる。
‡ 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

Data source: [資料5.3.3.4.13: P07764] 16.1.9.2.2

表 2.7.6.2.43-5　健康被験者にポサコナゾール 400 mg を単独で空腹時単回経口投与又はラニチジン 150 mg 1 日 2 回反復経口投与と併用した際のポサコナゾールの薬物動態パラメータの要約（P07764 試験）

薬物動態パラメータ	ポサコナゾール単独			ラニチジン併用			併用／単独投与		rMSE†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-last}}$ ‡	20	36892	(30370, 44813)	20	35963	(29606, 43684)	0.97	(0.84, 1.12)	0.271
C_{max} ‡	20	982	(815, 1184)	20	1022	(848, 1231)	1.04	(0.88, 1.23)	0.314

CI：信頼区間、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比
† rMSE：線形混合効果モデルで求めた平均二乗誤差（残差誤差）の平方根。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CVの近似値となる。
‡ 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

Data source: [資料5.3.3.4.13: P07764] 16.1.9.2.2

表 2.7.6.2.43-6　健康被験者にポサコナゾール 400 mg を単独で空腹時単回経口投与又はエソメプラゾール 40 mg 1 日 1 回反復経口投与と併用した際のポサコナゾールの薬物動態パラメータの要約（P07764 試験）

薬物動態パラメータ	ポサコナゾール単独			エソメプラゾール併用			併用／単独投与		rMSE†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-last}}$ ‡	20	36892	(30370, 44813)	20	37534	(30905, 45586)	1.02	(0.88, 1.17)	0.271
C_{max} ‡	20	982	(815, 1184)	20	1033	(857, 1245)	1.05	(0.89, 1.24)	0.314

CI：信頼区間、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比
† rMSE：線形混合効果モデルで求めた平均二乗誤差（残差誤差）の平方根。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CVの近似値となる。
‡ 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

Data source: [資料5.3.3.4.13: P07764] 16.1.9.2.2

表 2.7.6.2.43-7　健康被験者にポサコナゾール 400 mg を単独で空腹時単回経口投与又はメトクロプラミド 15 mg 1 日 4 回反復経口投与と併用した際のポサコナゾールの薬物動態パラメータの要約（P07764 試験）

薬物動態パラメータ	ポサコナゾール単独			メトクロプラミド併用			併用／単独投与		rMSE†
	N	GM	95%CI	N	GM	95%CI	GMR	90%CI	
$AUC_{0\text{-last}}$ ‡	20	36892	(30370, 44813)	20	34150	(28113, 41483)	0.93	(0.80, 1.07)	0.271
C_{max} ‡	20	982	(815, 1184)	20	847	(703, 1021)	0.86	(0.73, 1.02)	0.314

CI：信頼区間、CV：変動係数、GM：幾何平均、GMR：幾何平均比
† rMSE：線形混合効果モデルで求めた平均二乗誤差（残差誤差）の平方根。rMSE × 100%は元の尺度での被験者内%CVの近似値となる。
‡ 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

Data source: [資料5.3.3.4.13: P07764] 16.1.9.2.2

2.7.6.2.43.4　安全性の結果

本試験では、治験薬を投与した全被験者21例を安全性解析対象集団に含めた。健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg を空腹時に単独あるいは 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併用で単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。重篤な有害事象、妊娠及び死亡はなく、有害事象により中止した被験者もいなかった。治験薬投与後、21例中19例に有害事象が報告され、このうち14例は副作用であった。最もよくみられた有害事象は、傾眠、下痢、挫傷及び鼓腸であった。すべての有害事象は軽度又は中等度であった。2例が有害事象［クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加及びジストニー／口下顎ジストニー］により治験薬の投与を一時中断したが、いずれの有害事象も一過性で、これら被験者は試験を完了した。1例に CPK 増加がみられたが、その他の臨床検査、バイタルサイン又は心電図に臨床的に意味のある一貫した変化はなかった。

2.7.6.2.43.5　結論

1) ポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg の単独投与時に対する 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投与時のポサコナゾールの $AUC_{0\text{-last}}$ 及び C_{max} の幾何平均比の90%信頼区間が[0.5, 2.0]の範囲内に入ったことから、胃内 pH 又は消化管運動に影響するこれらの薬剤との併用は、ポサコナゾールの薬物動態に対し臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。
2) 健康被験者にポサコナゾール新錠剤 D（緑色）400 mg を空腹時に単独あるいは 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併用で単回経口投与した際、安全で忍容性は良好であった。

C Confidential

2.7.6.3　有効性及び安全性試験―比較対象試験―

2.7.6.3.1　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）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、無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験（P01899試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.1: P01899]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.1.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

好中球減少症を有する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侵襲性真菌症に対する予防効果を標準的アゾール系抗真菌薬と比較する無作為化比較試験

実施医療機関

海外多施設共同（米国を含む計31ヵ国の89施設）

治験期間

2002年8月8日～2005年4月5日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

化学療法のサイクルごとに以下のいずれかに該当するまで投与し、無作為割付けから最長84日間（12週間）継続した。

- 好中球減少症［好中球絶対数（ANC）<500/mm^3（0.5×10^9/L）］の回復
- 急性骨髄性白血病（AML）及び骨髄異形成症候群（MDS）の完全寛解
- 侵襲性真菌症の発症
- その他の中止／終了基準に該当

目的

【主要目的】

- 侵襲性真菌症のハイリスク患者におけるポサコナゾール経口懸濁液の予防効果を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）と比較検討する。

【副次目的】

- 侵襲性真菌症のハイリスク患者にポサコナゾール経口懸濁液を予防投与した際の安全性及

C Confidential

び忍容性を評価する。また、ポサコナゾールの薬物動態を評価し、血漿中薬物濃度とブレークスルー真菌症（確定診断例／臨床診断例）の予防効果との関係を検討する。

治験デザイン

P01899試験は、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）を対象に、ポサコナゾール経口懸濁液又は標準的アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール又はイトラコナゾール）を予防投与する第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。

P01899試験は、実施医療機関で標準的に使用されている真菌症予防薬を用いる実薬対照試験としたが、「用法・用量」の項に示すとおり、6種類の治験薬の用法・用量が異なることから、試験の実現可能性を確保しながら、治験担当医師のバイアスを最小限に抑えるため、外部に設置した盲検下の評価者［データレビュー委員会（DRC）］が侵襲性真菌症の発症の有無を判定する治験デザインを用いることとした。

対照薬は、各実施医療機関で最初の被験者の無作為割付け前にフルコナゾール又はイトラコナゾールのいずれか一方を指定し、当該実施医療機関の対照群に割り付けられたすべての被験者に同一の対照薬を使用した。

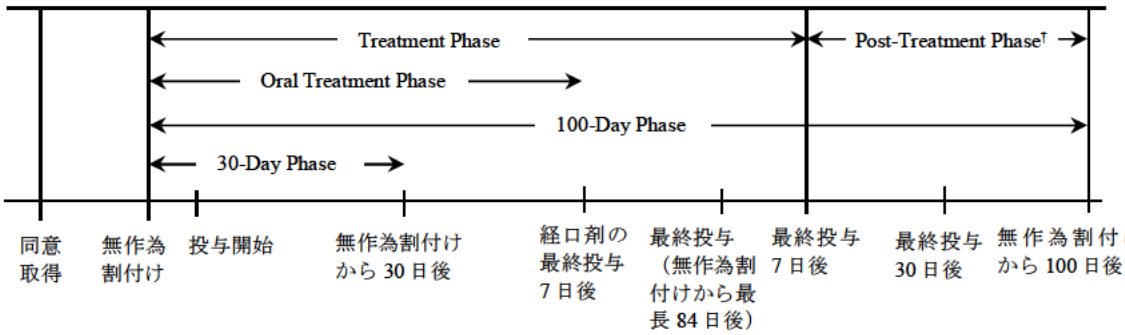
被験者はベースライン時の診断又は状態（初発 AML／初回の再発 AML／MDS 又はその他の二次性 AML）、地域（カナダ／欧州／極東／中南米／米国）、実施医療機関（標準的アゾール系抗真菌薬にフルコナゾールを使用／イトラコナゾールを使用）を層別因子として1:1の比でポサコナゾール群又は標準的アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール又はイトラコナゾール）群に割り付けられた。

P01899試験の評価期間を以下に示す。また、評価期間の略図を[図 2.7.6.3.1-1]に示す。

- 治療期
  (1) 無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）
  (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）
  (3) 無作為割付けから30日後まで（30-Day Phase）（死亡及び侵襲性真菌症の発症の有無の評価）
- 追跡調査期
  (1) 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日後のいずれか遅い時点まで（Post-Treatment Phase）
  (2) 無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）（死亡及び侵襲性真菌症の発症の有無の評価）

C Confidential

図 2.7.6.3.1-1 評価期間の略図（P01899 試験）



†治験薬最終投与30日後又は無作為割付けから100日後のいずれか遅い時点まで

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回食事又は脂肪分を含む経口栄養補助剤とともに経口投与した。
- 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を400 mg 1日1回食事条件を規定せず経口投与、又はイトラコナゾール内用液を200 mg 1日2回空腹時又はグレープフルーツ／グレープフルーツジュース非摂取時に経口投与した。

経口投与に不耐容の被験者には、化学療法の1サイクルのうち最長3日間（又は最長84日間の投与期間のうち10日間）治験薬投与を休薬又は以下の代替薬を静脈内投与した。

- ポサコナゾール群

  アムホテリシン B デオキシコール酸製剤0.3～0.5 mg/kg/日を4～6時間かけて静脈内投与した。
- フルコナゾール／イトラコナゾール群

  フルコナゾール静注用溶液400 mg を1日1回2時間かけて静脈内投与、又はイトラコナゾール静注用溶液200 mg を1日2回1時間かけて静脈内投与した。

主な診断／選択基準

- 13歳以上で体重が34 kg を超える患者（性別及び人種不問）
- 以下のいずれかの理由により、3～5日以内に7日間以上持続する可能性がある好中球減少症［ANC<500/mm^3（0.5×10^9/L）］の発症が見込まれる患者又はベースライン時に好中球減少症と診断され、7日間以上持続する可能性がある患者
  a) 初発 AML に対する強力な標準的寛解導入化学療法及びアントラサイクリン系又はその他の認められたレジメン（他の治験薬を除く）の投与

Confidential

b)　初回再発の AML に対する再寛解導入化学療法の投与
c)　AML に移行した MDS 又は急性転化した慢性骨髄性白血病以外の二次性 AML に対する骨髄抑制導入療法の投与

評価基準

【有効性】

1)　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（治験薬未投与例は無作為割付けから中止日までの発症率）

2)　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（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例†）の発症率
(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
(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日後のいずれか遅い時点まで（Post-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
(5)　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）の死亡までの期間
(6)　無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）の侵襲性真菌症（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

以下の場合を治療失敗とし、それ以外を治療成功とした。

a)　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
b)　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
c)　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
d)　副作用による中止
e)　同意撤回及び追跡不能

3)　その他の副次評価項目

(1)　侵襲性真菌症が疑われる被験者［侵襲性真菌症（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、及び無作為割付けから100日後まで（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日後のいずれか遅い時点まで（Post-Treatment Phase）の侵襲性真菌症（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侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡

† European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group（EORTC-MSG）の診断基準（2002年版）に基づき、治験担当医師は侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例／疑い例／侵襲性真菌症なしに分類し、また、治療失敗例（治療失敗の基準に基づく）を判定した。DRCは、データベース固定前に、盲検下で治験担当医師が収集した侵襲性真菌症が疑われる被験者の全例について、各被験者の侵襲性真菌症の状態を確定診断例／臨床診断例／疑い例のいずれかに該当するかについて判定した。

【薬物動態】

血漿中薬物濃度を測定し、ポサコナゾール経口懸濁液が投与された被験者の薬物動態パラメータを評価した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図を評価した。有害事象は、同意取得から追跡調査期までの各評価時点で得られた事象を収集した。有害事象及び臨床検査値の程度（Grade）は、CTCを用いて評価し、治験担当医師が程度［4段階：軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）］を判定した。有害事象名は、治験担当医師が症例報告書に記載した事象名をWHO-ARTの器官別大分類及び基本語で読み替えた。

統計計画及び解析

【有効性】

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。

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

Confidential

の判定基準は、95.13%信頼区間の上限が0%未満とした。その他の副次評価項目については、投与群別に要約した。

【安全性】

安全性解析対象集団は、無作為割付けされたすべての被験者（All Randomized Subjects）とした。

有害事象は、無作為割付けから治験薬最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計した。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、この期間外であっても、同意取得後に有害事象として報告された事象はすべて集計した。また、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を投与群別に集計した。

C Confidential

2.7.6.3.1.2　　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.1.2.1　　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）の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.1-1]に示す。

P01899試験では、計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（フルコナゾール240例、イトラコナゾール58例)］が無作為に割り付けられた。治験薬投与例は590例であった。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。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)］であった。有害事象による中止の割合は両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。

表 2.7.6.3.1-1 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）

	Number (%) of Subjects	
Disposition	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（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

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日後のいずれか遅い時点まで（Post-Treatment Phase）の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.1-2]に示す。無作為割付けされた被験者のうち、Post-Treatment Phase 完了例は、ポサコナゾール群84%（237/281例)、フルコナゾール／イトラコナゾール群80%（220/275例）であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-2 被験者の内訳：
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 日後のいずれか遅い時点まで（Post-Treatment Phase）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

	Number (%) of Subjects†	
Disposition	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)
Entered Follow-Up	281 (100)	275 (100)
Completed Follow-Up	237 (84)	220 (80)
Discontinued Follow-Up	44 (16)	55 (20)
Adverse event	32 (11)	28 (10)
Treatment failure‡	5 (2)	17 (6)
Subject did not wish to continue, reasons unrelated	4 (1)	6 (2)
Lost to follow-up	1 (<1)	3 (1)
Noncompliance with protocol	2 (1)	1 (<1)
Never Entered Follow-Up	23	23

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
† 被験者の割合は Post-Treatment Phase 移行例を基に算出した。
‡ 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（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.2.2　解析対象集団

解析対象集団の内訳を[表 2.7.6.3.1-3]に示す。

無作為割付けされたすべての被験者（All Randomized Subjects）は、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、無作為割付けされたが、治験薬の投与を受けなかった被験者が計12例（ポサコナゾール群6例、フルコナゾール群2例、イトラコナゾール群4例）いた。また、ポサコナゾール群の1例で、治験薬（経口剤）の経口投与ができず、治験実施計画書で規定された治験薬の代替薬であるアムホテリシン B デオキシコール酸製剤の静脈内投与を1回のみ受けた。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-3 解析対象集団の内訳（P01899 試験）

Data Set Analyzed	Number (%) of Subjects†	
	POS	FLCZ/ITCZ
All Randomized	304 (100)	298 (100)
- Not treated with oral study drug	7 (2)	6 (2)
MITT	297 (98)	292 (98)
- Did not meet entry criteria ‡	0	1 (<1)
- Non-compliance with study conduct §	17 (6)	17 (6)
- Unacceptable concomitant medication ‖	1 (<1)	1 (<1)
- Non-compliance with study treatment ¶	18 (6)	13 (4)
Efficacy Evaluable	265 (87)	263 (88)

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、MITT：Modified Intent-to-Treat
† 被験者の割合は All Randomized Subjects を基に算出した。
‡ AML 若しくは MDS と診断されなかった被験者又は持続する好中球減少症の発症が見込まれる強力な化学療法を受けなかった被験者を含む（AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群）。
§ 7日間以上持続する好中球減少症（ANC <500/mm³）を発症しなかった被験者又は連続4日間以上若しくは延べ10日間以上治験薬の代替薬が静脈内投与された被験者を含む（ANC：好中球絶対数）。
‖ アゾール系抗真菌薬の血清中濃度を下げる可能性のある薬剤を5日間以上併用した被験者を含む。
¶ 治験薬（経口剤）の連続投与日数が4日間未満の被験者を含む。
注：1例で複数の除外基準に該当する場合もある。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.2.3　人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の背景因子を[表 2.7.6.3.1-4]に、ベースライン特性を[表 2.7.6.3.1-5]に示す。

無作為割付けされた被験者の平均年齢はポサコナゾール群49歳（範囲：13～82歳）、フルコナゾール／イトラコナゾール群50歳（範囲：13～81歳）で、65歳以上の被験者の割合はポサコナゾール群19%（58/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群22%（67/298例）であった。性別は、ポサコナゾール群で男性52%（158/304例）及び女性48%（146/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群で男性54%（160/298例）及び女性46%（138/298例）であった。平均体重はポサコナゾール群74 kg、フルコナゾール／イトラコナゾール群77 kg であった。被験者の多くは白人［ポサコナゾール群72%（220/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群78%（231/298例）］であった。

ベースライン時の基礎疾患別の被験者の割合は、初発 AML がポサコナゾール群70%（213/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群74%（222/298例）、初回再発 AML がポサコナゾール群14%（42/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群13%（38/298例）及び MDS がポサコナゾール群16%（49/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群13%（38/298例）であった。好中球減少症（ANC<500/mm³）の割合は両投与群とも63%で、重度の好中球減少症（ANC≤100/mm³）は、両投与群で24%に認められた。

被験者の背景因子及びベースライン特性は両投与群で類似していた。

Confidential

表 2.7.6.3.1-4 被験者の背景因子（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

Demographic Characteristic	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)
Age (years)		
Mean (SD)	49 (16.5)	50 (16.1)
Median	53	53
Range	13 - 82	13 - 81
Age: Number (%) of Subjects		
<18 years	8 (3)	8 (3)
18 to <65 years	238 (78)	223 (75)
≥65 years	58 (19)	67 (22)
≤Median age†	165 (54)	157 (53)
>Median age†	139 (46)	141 (47)
Race: Number (%) of Subjects		
Caucasian	220 (72)	231 (78)
Non-Caucasian	84 (28)	67 (22)
Black	16 (5)	9 (3)
Asian	13 (4)	9 (3)
Hispanic	51 (17)	47 (16)
Other‡	4 (1)	2 (1)
Sex: Number (%) of Subjects		
Male	158 (52)	160 (54)
Female	146 (48)	138 (46)
Weight (kg)		
Mean (SD)	74 (18.6)	77 (17.9)
Median	72	75
Range	34 - 150	39 -160
Missing	1 (<1)	7 (2)
Weight: Number (%) of Subjects		
<65 kg	95 (31)	83 (28)
≥65 to <85 kg	135 (44)	123 (41)
≥85 to <100 kg	50 (16)	62 (21)
≥100 kg	23 (8)	23 (8)
≤ Median weight†	167 (55)	136 (46)
> Median weight†	136 (45)	155 (52)
Region: Number (%) of Subjects		
US	81 (27)	78 (26)
Europe	125 (41)	127 (43)
Canada	14 (5)	14 (5)
Far East§	18 (6)	21 (7)
Latin America	66 (22)	58 (19)

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、SD：標準偏差
† すべての投与群を併合して算出した中央値
‡ インド人、米国先住民など
§ オーストラリア、シンガポール及び南アフリカを含む。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

表 2.7.6.3.1-5 ベースライン特性（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

Baseline Characteristic	Number (%) of Subjects	
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)
Primary diagnosis at study entry		
AML (new diagnosis)	213 (70)	222 (74)
AML (first relapse)	42 (14)	38 (13)
MDS	49 (16)	38 (13)
Severity of neutropenia at Baseline		
Neutropenic	192 (63)	189 (63)
Severe neutropenia (ANC ≤100/mm^3)	73 (24)	71 (24)
Non-Severe neutropenia (ANC >100/mm^3 to <500/mm^3)	119 (39)	118 (40)
Non-neutropenic (ANC ≥500/mm^3)	98 (32)	94 (32)
Missing or unknown	14 (5)	15 (5)
Aspergillus antigen status on or before first date of study drug†		
<0.5 GMI	230 (76)	231 (78)
0.5 - 1.5 GMI	8 (3)	7 (2)
>1.5 GMI	4 (1)	6 (2)
Missing or unknown	62 (20)	54 (18)
Colonization status at Baseline		
Negative	147 (48)	144 (48)
Positive	133 (44)	121 (41)
Missing or unknown	24 (8)	33 (11)
Use of systemic antifungals as prophylaxis prior to randomization		
No	262 (86)	256 (86)
Yes	42 (14)	42 (14)
1 to 3 days	32 (11)	31 (10)
4 to 7 days	5 (2)	7 (2)
>7 days	5 (2)	4 (1)
Mean (SD)	4 (7.4)	3 (5.4)
Median	1	1
Range	1 - 45	1 - 31
Mucositis score on or before first date of study drug†		
No mucositis	164 (54)	154 (52)
CTC Grade 1-2	93 (31)	97 (33)
CTC Grade 3-4	7 (2)	3 (1)
Missing or unknown	40 (13)	44 (15)

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、AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群、ANC：好中球絶対数、GMI：ガラクトマンナン指数、SD：標準偏差、CTC：共通毒性規準
† 無作為割付けされたが治験薬が1度も投与されなかった被験者については、無作為割付日又はそれ以前の情報を使用した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.2.4　曝露期間

ポサコナゾール群の7例、フルコナゾール／イトラコナゾール群の6例は、無作為割付けされたが治験薬（経口剤）の投与を一度も受けなかった。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。

C Confidential

2.7.6.3.1.3　有効性の結果

2.7.6.3.1.3.1　主要評価項目

2.7.6.3.1.3.1.1　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：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 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）の発症率を[表 2.7.6.3.1-6]に示す。

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2%（7/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群8%（25/298例）であった。また、その発症率の群間差［（ポサコナゾール群）-（フルコナゾール／イトラコナゾール群）］（95.13%信頼区間）は、-6.09%（-9.68%～-2.50%）であった。治験実施計画書で事前に規定した標準的アゾール系抗真菌薬（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非劣性の基準（信頼区間上限値が4%未満）だけでなく、優越性の基準（信頼区間上限値が0%未満）も満たされ、標準的アゾール系抗真菌薬（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検証された（P=0.0009）。

表 2.7.6.3.1-6 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（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.3.2　重要な副次評価項目

2.7.6.3.1.3.2.1　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（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 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（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率を[表 2.7.6.3.1-7]に示す。

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）のフルコナゾ

Confidential

ール／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）の発症率は、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）であった（群間差：-6.73%、群間差の95.13%信頼区間：-9.98%～-3.49%）。

表 2.7.6.3.1-7 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（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
FLCZ/ITCZ-Resistant IFI	3 (1)†	23 (8)†	-6.73%	-9.98% to -3.49%	<0.0001

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
†イトラコナゾール耐性菌ではなく、フルコナゾール耐性菌を示した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.3.2.2　*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：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）

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例で最もよくみられた原因真菌は *Aspergillus* 属であった（22例）。

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）における *Aspergillus* 属よる侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率を[表 2.7.6.3.1-8]に示す。

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1%（2/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群7%（20/298例）であった（群間差：-6.05%、群間差の95.13%信頼区間：-9.05%～-3.05%）。

表 2.7.6.3.1-8 *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：
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 Due to *Aspergillus*	2 (1)	20 (7)	-6.05%	-9.05% to -3.05%	0.0001

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（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.3.2.3　侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率及び発症までの期間：無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）

All Randomized Subjects の無作為割付けから100日後まで（100-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）の発症率を[表 2.7.6.3.1-9]に示す。

無作為割付けから100日後まで（100-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）の発症率は、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例）であった（群間差：-6.47%、群間差の95.13%信頼区間：-10.76%～-2.17%）。

表 2.7.6.3.1-9 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 100 日後まで（100-Day Phase）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

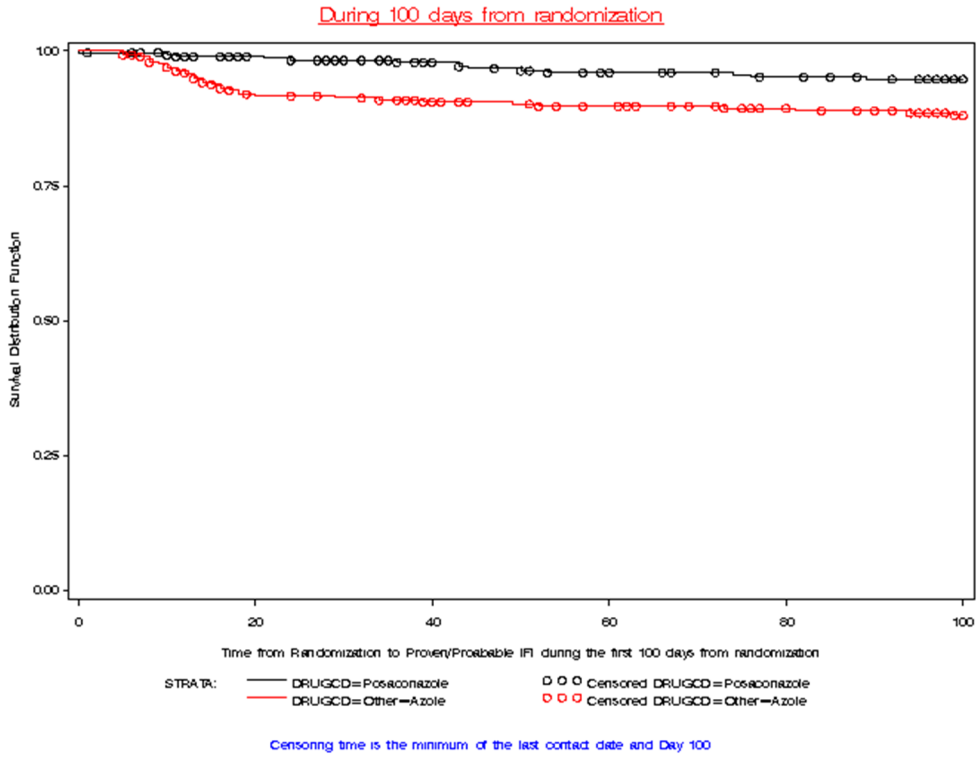
	Number (%) of Subjects				
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	Difference	95.13% Confidence Interval for the Difference	P-Value
IFI	14 (5)	33 (11)	-6.47%	-10.76% to -2.17%	0.0031

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（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

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（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両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P=0.0029）[図 2.7.6.3.1-2]。

Confidential

図 2.7.6.3.1-2 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）（P01899 試験）



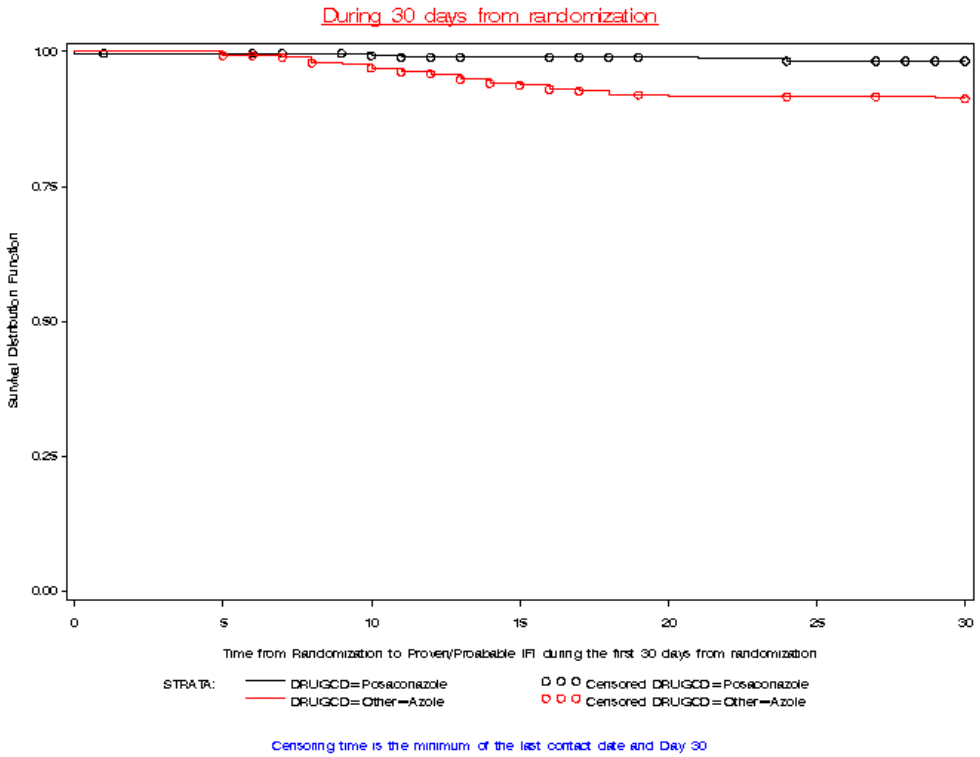
Other-Azole：フルコナゾール／イトラコナゾール、IFI：侵襲性真菌症
無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）生存していたすべての被験者は無作為割付けから100日終了時点で、早期中止した被験者は最終観察時点で打切りとした。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.3.2.4　侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率及び発症までの期間：無作為割付けから30日後まで（30-Day Phase）

All Randomized Subjects の無作為割付けから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）の発症率は、ポサコナゾール群2%（5/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群8%（25/298例）であった（P=0.0001）。

また、無作為割付けから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）の発症までの期間の両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P=0.0002）[図 2.7.6.3.1-3]。

図 2.7.6.3.1-3 侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症までの期間の Kaplan-Meier 曲線：無作為割付けから 30 日後まで（30-Day Phase）（P01899 試験）



Other-Azole：フルコナゾール／イトラコナゾール、IFI：侵襲性真菌症
無作為割付けから30日後まで（30-Day Phase）生存していたすべての被験者は無作為割付けから30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（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.3.2.5　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日後のいずれか遅い時点まで（Post-Treatment Phase）

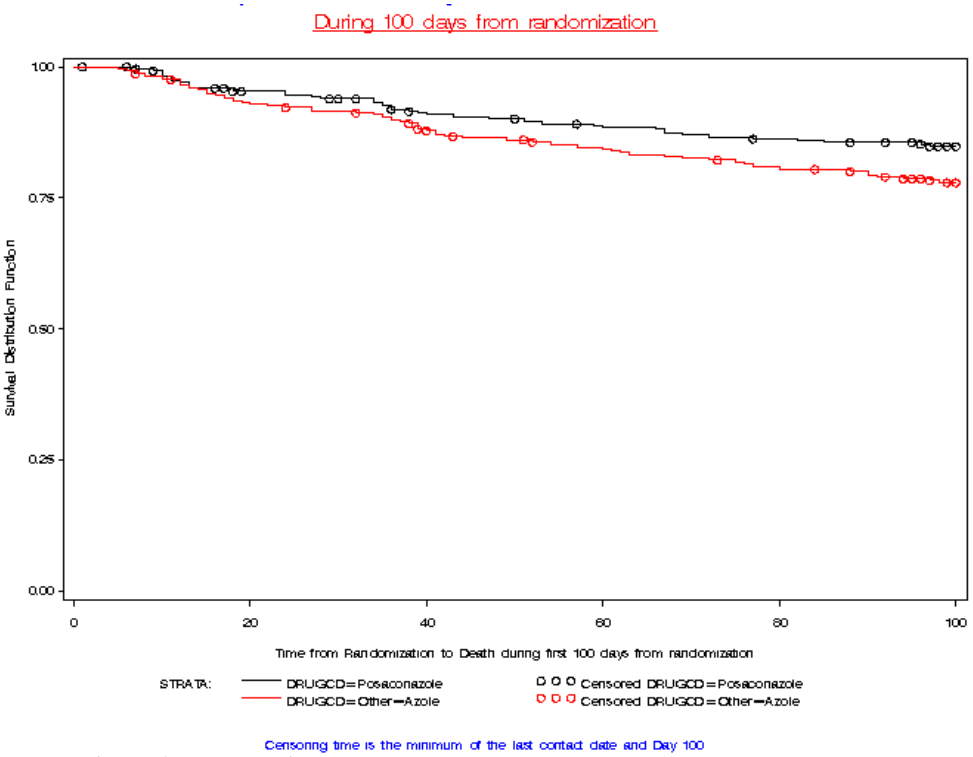
All Randomized Subjects の治験薬最終投与8日後から治験薬最終投与30日後又は無作為割付けから100日後のいずれか遅い時点まで（Post-Treatment Phase）の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、ポサコナゾール群3%（10/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群3%（9/298例）であった（群間差：0.27%、群間差の95.13%信頼区間：-2.54%～3.08%）。

2.7.6.3.1.3.2.6　死亡までの期間：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）

All Randomized Subjects の無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）の死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.6.3.1-4]に示す。無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）生存していたすべての被験者は無作為割付けから100日終了時点で、早期中止した被験者は最終観察時点で打切りとした。

無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）の死亡率は、ポサコナゾール群15.0%、フルコナゾール／イトラコナゾール群21.9%であり、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P=0.0354）。

図 2.7.6.3.1-4 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）（P01899 試験）



Other-Azole：フルコナゾール／イトラコナゾール
無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）生存していたすべての被験者は無作為割付けから100日終了時点で、早期中止した被験者は最終観察時点で打切りとした。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

なお、無作為割付けから30日後まで（30-Day Phase）の死亡率は、ポサコナゾール群6.0%、フル

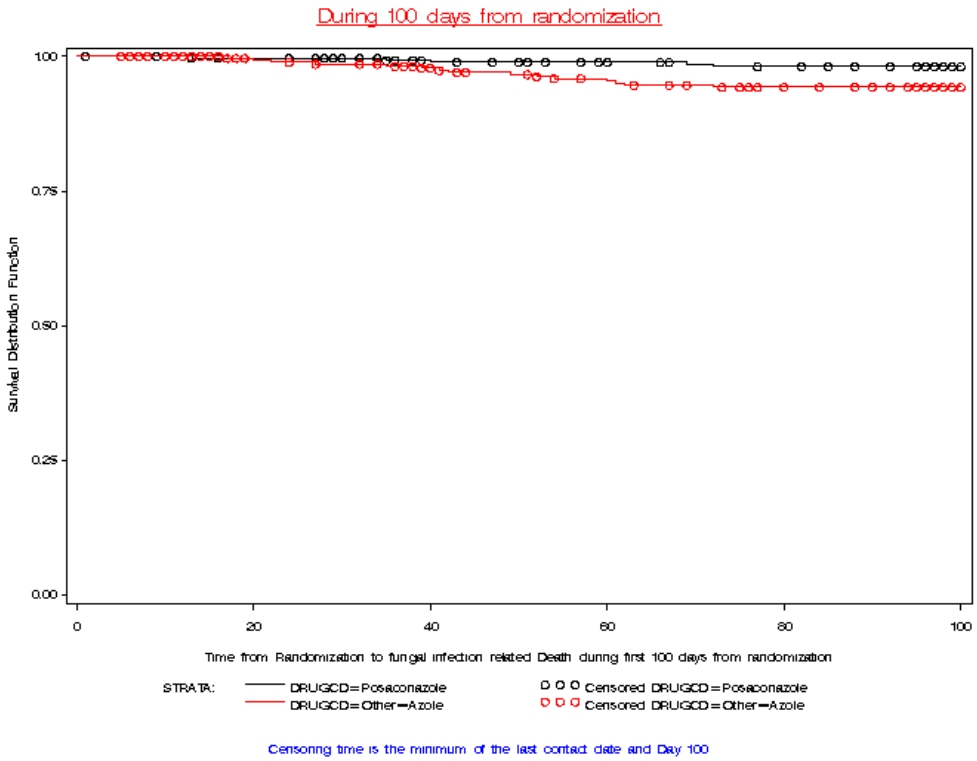
コナゾール／イトラコナゾール群8.4%であった。

2.7.6.3.1.3.2.7　侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡までの期間：無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）

All Randomized Subjects の無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）の侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.6.3.1-5]に示す。無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）生存していたすべての被験者は無作為割付けから100日終了時点で、早期中止した被験者は最終観察時点で打切りとした。

無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）の侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡率は、ポサコナゾール群1.8%、フルコナゾール／イトラコナゾール群5.7%であり、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P=0.0209）。

図 2.7.6.3.1-5 侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡までの期間の Kaplan-Meier 曲線：無作為割付けから 100 日後まで（100-Day Phase）（P01899 試験）



Other-Azole：フルコナゾール／イトラコナゾール
無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）生存していたすべての被験者は無作為割付けから100日終了時点で、早期中止した被験者は最終観察時点で打切りとした。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.3.2.8　治療失敗率：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 の無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）の治療失敗率を[表 2.7.6.3.1-10]に示す。なお、無作為割付けされたが、治験薬（経口剤）が一度も経口投与されなかった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（Treatment Phase）の治療失敗率は、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）であった（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　治療失敗率：
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）

	Number (%) of Subjects				
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	Difference	95.13% Confidence Interval for the Difference	P-Value
Failure †	109 (36)	138 (46)	10.45%	2.59% to 18.32%	0.0091
Success	195 (64)	160 (54)			

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
†無作為割付けされたが、治験薬（経口剤）が一度も経口投与されなかった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、治療失敗として扱った。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.3.3　その他の副次評価項目

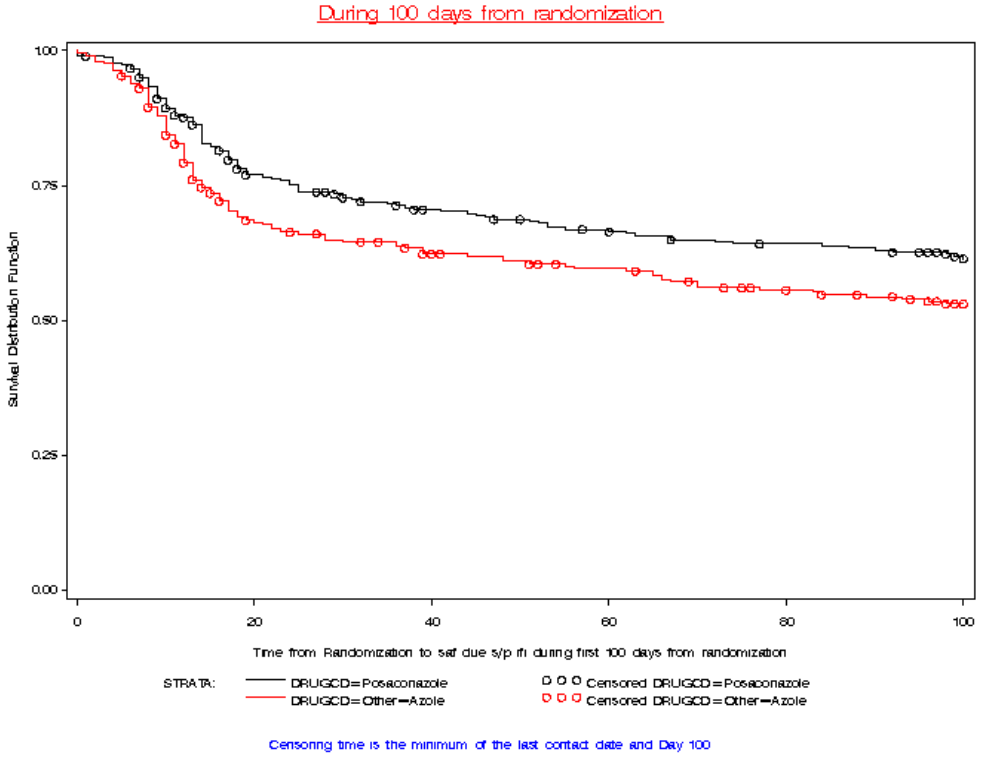
2.7.6.3.1.3.3.1　侵襲性真菌症が疑われる被験者に対する全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の使用

All Randomized Subjects のうち、無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）に全身性抗真菌薬（治験薬を除く）を使用した侵襲性真菌症が疑われる被験者［侵襲性真菌症（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］の割合は、ポサコナゾール群27%（81/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群38%（112/298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。

無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）の侵襲性真菌症が疑われる被験者に対する全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の投与開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.6.3.1-6]に示す。無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）のイベント発生率は、ポサコナゾール群38.7%、フルコナゾール/イトラコナゾール群46.8%であり、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P=0.0235）。また、無作為割付けから30日後まで（30-Day Phase）においても同程度の結果が認

められた（P=0.0214）。

図 2.7.6.3.1-6 侵襲性真菌症が疑われる被験者に対する全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の投与開始までの期間の Kaplan-Meier 曲線：
無作為割付けから 100 日後まで（100-Day Phase）
（P01899 試験）



Other-Azole：フルコナゾール／イトラコナゾール
無作為割付けから100日後まで（100-Day Phase）生存していたすべての被験者は無作為割付けから100日終了時点で、早期中止した被験者は最終観察時点で打切りとした。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.3.3.2　侵襲性真菌症（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

All Randomized Subjects の侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例／疑い例）の発症率は、投与群及び観察期にかかわらず、治験担当医師判定の場合と比較して DRC 判定の場合の方が高かった[表 2.7.6.3.1-11]。

Confidential

表 2.7.6.3.1-11　　投与群／観察期別の侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例／疑い例）の分布（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

	Number (%) of Subjects	
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)
IFI Incidence per DRC		
Treatment Phase†	66 (22)	79 (27)
Post-Treatment Phase	23 (8)	20 (7)
IFI Incidence per Investigator		
Treatment Phase†	32 (11)	53 (18)
Post-Treatment Phase	16 (5)	15 (5)

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、DRC：データレビュー委員会
†無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液 200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.3.3.3　　真菌のコロナイゼーション

All Randomized Subjects のベースライン時に検出された主な定着真菌は、両投与群で *C. albicans* であった［ポサコナゾール群37%（104/280例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群32%（84/266例）］。*C. albicans* の定着は、各測定時点で一定の減少が認められた。無作為割付けから6週後（42日後）時点の検体を有する被験者で *C. albicans* の定着が認められた被験者の割合は、ポサコナゾール群6%（6/108例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群6%（5/89例）で、両投与群で同等であった。また、ベースライン時に *C. glabrata* の定着が認められた被験者の割合［ポサコナゾール群6%（16/280例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群6%（16/266例）］は、無作為割付けから6週後（42日後）時点では両投与群でわずかな増加がみられた［ポサコナゾール群9%（10/108例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群7%（6/89例）］。フルコナゾールが投与された被験者における *C. krusei* の定着は、ベースライン時1%（3/215例）、無作為割付けから6週後（42日後）時点3%（2/71例）であった。その他の定着真菌に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.3.1.3.3.4　　表在性真菌症の発症率：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 の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は、ポサコナゾール群4%（13/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群3%（9/298例）であり、両投与群で同程度であった。

2.7.6.3.1.3.3.5　　死亡及び侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡：試験期間全体

All Randomized Subjects の試験期間全体における死因の要約を[表 2.7.6.3.1-12]に示す。

P01899試験では、治験実施計画書で規定した観察期間（無作為割付けから100日後及び治験薬最

終投与30日後）を経過後に死亡した7例（ポサコナゾール群4例、フルコナゾール／イトラコナゾール群3例）を含め、計116例［ポサコナゾール群16%（49/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群22%（67/298例）］が死亡した。死亡の割合は、フルコナゾール／イトラコナゾール群に比べてポサコナゾール群で低かった（P=0.0477）。侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡の割合は、ポサコナゾール群2%（5/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群5%（16/298例）であった。このうちポサコナゾール群の1例及びフルコナゾール／イトラコナゾール群の13例は、DRC により侵襲性真菌症の確定診断例又は臨床診断例と判定された。

表 2.7.6.3.1-12　　死因の要約：試験期間全体
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
死亡	49 (16)	67 (22)	58 (24)	9 (16)
有害事象	20 (7)	30 (10)	27 (11)	3 (5)
侵襲性真菌症†	5 (2)	16 (5)	12 (5)	4 (7)
基礎疾患（AML/MDS 又は好中球減少症）の進行	24 (8)	21 (7)	19 (8)	2 (3)

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、AML：急性骨髄性白血病、MDS：骨髄異形成症候群
† 予防投与期間中に診断されたブレークスルー侵襲性真菌症又は追跡調査期の真菌症の発症による死亡
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

なお、無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）の死亡は44例［ポサコナゾール群6%（18/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群9%（26/298例）］であった。このうち侵襲性真菌症による死亡は3例（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1例）のみであった。

2.7.6.3.1.4　　薬物動態の結果

本試験で得られたポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータに関しては[2.7.2.1.4.1 項]に記載した。

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）を発症したポサコナゾール群7例で得られたポサコナゾールの血漿中薬物濃度を[表 2.7.6.3.1-13]に示す。侵襲性真菌症発症者の血漿中濃度は全体集団と違いはないと考えられる。

表 2.7.6.3.1-13　　DRC 判定による確定診断例／臨床診断例における
血漿中薬物濃度（P01899 試験）

Center/ Subject No.	Age/ Sex/ Race†	Pathogen/ Proven or Probable IFI	Treatment Duration (Days)	Study Day of IFI Onset‡	PK Sample Day§	Plasma POS Concentration (ng/mL)
[redacted]	[redacted]	*Pneumocystis carinii*/ Proven	45	51 (6)	8 8 17 17 43 43	781 577 699 929 389 398
[redacted]	[redacted]	Mould/ Probable	9	12 (2)	10 10	227 361
[redacted]	[redacted]	*Aspergillus sp.*/ Probable	54	54	8 8	427 406
[redacted]	[redacted]	*Candida glabrata*/ Proven	48	44	10 10	509 473
[redacted]	[redacted]	*Candida tropicalis*/ Proven	5	1	N/A	N/A
		Aspergillus sp./ Probable	92	44	9	254
		Candida glabrata/ Proven	12	11	11 11	655 556

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
DRC：データレビュー委員会、IFI：侵襲性真菌症、PK：薬物動態、POS：ポサコナゾール、N/A：該当なし
† 年齢（歳）、性別（M：男性、F：女性）、人種（A：アジア人、C：白人、H：ヒスパニック）
‡ 無作為割付けから侵襲性真菌症発症までの期間。() 内は、治験薬最終投与日からの経過日数
§ 無作為割付け日からの経過日数

Confidential

2.7.6.3.1.5　安全性の結果

2.7.6.3.1.5.1　有害事象及び副作用

2.7.6.3.1.5.1.1　有害事象の要約

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）に、ポサコナゾール経口懸濁液又は標準的アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール又はイトラコナゾール）を予防投与した P01899試験で認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.3.1-14]に示す。

有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群99%（302/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群100%（298/298例）であった。副作用の発現割合は、両投与群とも34%（ポサコナゾール群102/304例、フルコナゾール／イトラコナゾール群101/298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15%（47/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群22%（67/298例）、重篤な有害事象の発現割合は、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59%（175/298例）、重篤な副作用の発現割合は、ポサコナゾール群6%（19/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群2%（6/298例）、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%（99/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群40%（120/298例）に認められた。

表 2.7.6.3.1-14　有害事象の要約（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

	Number (%) of Subjects	
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)
有害事象	302 (99)	298 (100)
副作用	102 (34)	101 (34)
重篤な有害事象	159 (52)	175 (59)
重篤な副作用	19 (6)	6 (2)
死亡に至った有害事象	47 (15)	67 (22)
投与中止に至った有害事象	99 (33)	120 (40)

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
注：有害事象及び副作用は、無作為割付けから治験薬最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計し、死亡に至った有害事象、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は、同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.5.1.2　有害事象

すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合10%以上の集計表を[表 2.7.6.3.1-15]に示す。また、すべての有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合0%超の集計表を[付録 2.7.6.3.1-1]に示す。

C Confidential

有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群99%（302/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群100%（298/298例）であった。よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合30%以上）は、発熱［ポサコナゾール群53%（161/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群59%（176/298例）、以下同順］、下痢［47%（142/304例）、51%（153/298例）］、悪心［39%（119/304例）、45%（133/298例）］、低カリウム血症［39%（119/304例）、42%（125/298例）］、発熱性好中球減少症［38%（114/304例、35%（103/298例）］、血小板減少症［35%（107/304例）、36%（107/298例）］、頭痛［32%（97/304例）、30%（89/298例）］、嘔吐［31%（93/304例）、39%（115/298例）］、粘膜炎 NOS［30%（92/304例）、25%（74/298例）］、好中球減少症［29%（89/304例）、31%（93/298例）］及び腹痛［28%（85/304例）、30%（89/298例）］であった。有害事象の発現割合は、両投与群で概して類似していた。

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77%（234/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群75%（224/298例）であり、両投与群で類似していた。よくみられた重度／生命を脅かす有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）は、血小板減少症［ポサコナゾール群30%（91/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群30%（88/298例）、以下同順］、好中球減少症［22%（68/304例）、25%（75/298例）］、発熱性好中球減少症［16%（48/304例）、15%（44/298例）］、貧血［13%（40/304例）、13%（40/298例）］、菌血症［13%（38/304例）、12%（35/298例）］、発熱［9%（26/304例）、13%（40/304例）］及び低血圧［5%（14/304例）、10%（30/304例）］であった。

Confidential

表 2.7.6.3.1-15　　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

	Number (%) of Subjects							
	POS (n=304)		FLCZ/ITCZ (n=298)		FLCZ (n=240)		ITCZ (n=58)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT	All	Severe/LT	All	Severe/LT
Subjects Reporting Any Adverse Event	302 (99)	234 (77)	298 (100)	224 (75)	240 (100)	177 (74)	58 (100)	47 (81)
適用部位障害								
カテーテル留置部位疼痛	29 (10)	0	23 (8)	0	20 (8)	0	3 (5)	0
カテーテル留置部位関連反応	44 (14)	1 (<1)	46 (15)	2 (1)	33 (14)	1 (<1)	13 (22)	1 (2)
一般的全身障害								
食欲不振	41 (13)	3 (1)	65 (22)	3 (1)	49 (20)	3 (1)	16 (28)	0
胸痛	31 (10)	4 (1)	29 (10)	0	22 (9)	0	7 (12)	0
浮動性めまい	29 (10)	0	32 (11)	0	27 (11)	0	5 (9)	0
浮腫	30 (10)	1 (<1)	42 (14)	4 (1)	34 (14)	4 (2)	8 (14)	0
下肢浮腫	33 (11)	0	29 (10)	0	18 (8)	0	11 (19)	0
疲労	41 (13)	6 (2)	36 (12)	1 (<1)	31 (13)	1 (<1)	5 (9)	0
発熱	161 (53)	26 (9)	176 (59)	40 (13)	144 (60)	31 (13)	32 (55)	9 (16)
頭痛	97 (32)	9 (3)	89 (30)	8 (3)	66 (28)	6 (3)	23 (40)	2 (3)
低酸素症	15 (5)	7 (2)	29 (10)	12 (4)	22 (9)	5 (2)	7 (12)	7 (12)
悪寒	85 (28)	4 (1)	75 (25)	3 (1)	58 (24)	1 (<1)	17 (29)	2 (3)
心・血管障害（一般）								
高血圧	28 (9)	5 (2)	33 (11)	7 (2)	30 (13)	6 (3)	3 (5)	1 (2)
低血圧	42 (14)	14 (5)	53 (18)	30 (10)	43 (18)	25 (10)	10 (17)	5 (9)
血液およびリンパ系障害								
貧血	77 (25)	40 (13)	77 (26)	40 (13)	61 (25)	29 (12)	16 (28)	11 (19)
発熱性好中球減少症	114 (38)	48 (16)	103 (35)	44 (15)	80 (33)	37 (15)	23 (40)	7 (12)
好中球減少症	89 (29)	68 (22)	93 (31)	75 (25)	70 (29)	56 (23)	23 (40)	19 (33)
免疫系障害								
輸血反応	29 (10)	0	24 (8)	1(<1)	15 (6)	1 (<1)	9 (16)	0
生殖系および乳房障害								
腟出血†	18 (12)	6 (4)	18 (13)	3 (2)	15 (13)	3 (3)	3 (12)	0
消化管障害								
腹痛	85 (28)	6 (2)	89 (30)	9 (3)	68 (28)	9 (4)	21 (36)	0
便秘	83 (27)	0	75 (25)	2 (1)	65 (27)	1 (<1)	10 (17)	1 (2)
下痢	142 (47)	4 (1)	153 (51)	10 (3)	118 (49)	7 (3)	35 (60)	3 (5)
消化不良	35 (12)	0	36 (12)	1 (<1)	30 (13)	1 (<1)	6 (10)	0
痔核	24 (8)	1 (<1)	35 (12)	1 (<1)	24 (10)	0	11 (19)	1 (2)
粘膜炎 NOS	92 (30)	18 (6)	74 (25)	12 (4)	59 (25)	11 (5)	15 (26)	1 (2)
悪心	119 (39)	4 (1)	133 (45)	5 (2)	103 (43)	4 (2)	30 (52)	1 (2)
嘔吐	93 (31)	5 (2)	115 (39)	4 (1)	91 (38)	4 (2)	24 (41)	0
心拍数・心リズム障害								
頻脈	32 (11)	4 (1)	33 (11)	3 (1)	30 (13)	2 (1)	3 (5)	1 (2)
感染症および寄生虫症								
菌血症	70 (23)	38 (13)	68 (23)	35 (12)	52 (22)	24 (10)	16 (28)	11 (19)
単純ヘルペス	48 (16)	1 (<1)	41 (14)	3 (1)	31 (13)	3 (1)	10 (17)	0
咽頭炎	44 (14)	0	47 (16)	1 (<1)	35 (15)	1 (<1)	12 (21)	0
肺炎	26(9)	15(5)	31(10)	14(5)	25(10)	11(5)	6(10)	3(5)
肝臓・胆管系障害								
ビリルビン血症	27 (9)	11 (4)	34 (11)	19 (6)	23 (10)	13 (5)	11 (19)	6 (10)

C Confidential

表 2.7.6.3.1-15　　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects							
	POS (n=304)		FLCZ/ITCZ (n=298)		FLCZ (n=240)		ITCZ (n=58)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT	All	Severe/LT	All	Severe/LT
代謝・栄養障害								
低カルシウム血症	32 (11)	5 (2)	36 (12)	2 (1)	31 (13)	1 (<1)	5 (9)	1 (2)
低カリウム血症	119 (39)	20 (7)	125 (42)	21 (7)	95 (40)	16 (7)	30 (52)	5 (9)
低マグネシウム血症	67 (22)	4 (1)	59 (20)	1 (<1)	48 (20)	1 (<1)	11 (19)	0
低リン酸血症	33 (11)	6 (2)	24 (8)	3 (1)	21 (9)	2 (1)	3 (5)	1 (2)
体重減少	24 (8)	1 (<1)	31 (10)	1 (<1)	27 (11)	1 (<1)	4 (7)	0
筋・骨格系障害								
背部痛	32 (11)	1 (<1)	37 (12)	1 (<1)	33 (14)	0	4 (7)	1 (2)
筋骨格痛	48 (16)	4 (1)	49 (16)	1 (<1)	40 (17)	0	9 (16)	1 (2)
血小板・出血凝血障害								
点状出血	48 (16)	2 (1)	51 (17)	2 (1)	42 (18)	2 (1)	9 (16)	0
血小板減少症	107 (35)	91 (30)	107 (36)	88 (30)	87 (36)	73 (30)	20 (34)	15 (26)
精神障害								
不安	28 (9)	0	35 (12)	1 (<1)	26 (11)	1 (<1)	9 (16)	0
不眠症	61 (20)	0	51 (17)	0	40 (17)	0	11 (19)	0
呼吸器系障害								
咳嗽	75 (25)	0	64 (21)	0	50 (21)	0	14 (24)	0
呼吸困難	50 (16)	10 (3)	60 (20)	8 (3)	45 (19)	4 (2)	15 (26)	4 (7)
鼻出血	56 (18)	6 (2)	65 (22)	3 (1)	53 (22)	3 (1)	12 (21)	0
皮膚および皮下組織障害								
脱毛症	30 (10)	2 (1)	25 (8)	2 (1)	22 (9)	2 (1)	3 (5)	0
紅斑	29 (10)	0	21 (7)	0	17 (7)	0	4 (7)	0
そう痒症	38 (13)	1 (<1)	50 (17)	2 (1)	39 (16)	2 (1)	11 (19)	0
発疹	75 (25)	2 (1)	83 (28)	4 (1)	58 (24)	1 (<1)	25 (43)	3 (5)

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、LT：生命を脅かす、NOS：特定不能
†女性被験者のみで発現割合を算出した。
注：無作為割付けから治験薬最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.5.1.3　　副作用

すべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数について、いずれかの投与群で発現割合2%以上の集計表を[表 2.7.6.3.1-16]に示す。また、すべての副作用発現例数について、いずれかの投与群で発現割合0%超の集計表を[付録 2.7.6.3.1-2]に示す。

副作用の発現割合は、ポサコナゾール群34%（102/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群34%（101/298例）であった。よくみられた副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）は、悪心［ポサコナゾール群7%（22/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群8%（25/298例）、以下同順］、下痢［7%（20/304例）、7%（21/298例）］及び嘔吐［5%（14/304例）、7%（20/298例）］

であった。副作用の発現割合は両投与群間で類似していた。

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12%（35/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群7%（20/298例）で、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高かったが、個々の重度／生命を脅かす副作用のほとんどの発現割合は、両投与群で同程度であった。

表 2.7.6.3.1-16　すべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 2%以上）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

	Number (%) of Subjects							
	POS (n=304)		FLCZ/ITCZ (n=298)		FLCZ (n=240)		ITCZ (n=58)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT	All	Severe/LT	All	Severe/LT
Subjects Reporting Any Adverse Event	102 (34)	35 (12)	101 (34)	20 (7)	71 (30)	14 (6)	30 (52)	6 (10)
一般的全身障害								
頭痛	5 (2)	0	1 (<1)	0	0	0	1 (2)	0
消化管障害								
腹痛	9 (3)	1 (<1)	9 (3)	0	8 (3)	0	1 (2)	0
便秘	3 (1)	0	7 (2)	0	7 (3)	0	0	0
下痢	20 (7)	2 (1)	21 (7)	1 (<1)	12 (5)	1 (<1)	9 (16)	0
消化不良	5 (2)	0	3 (1)	0	3 (1)	0	0	0
粘膜炎 NOS	7 (2)	2 (1)	0	0	0	0	0	0
悪心	22 (7)	1 (<1)	25 (8)	1 (<1)	17 (7)	1 (<1)	8 (14)	0
嘔吐	14 (5)	1 (<1)	20 (7)	1 (<1)	14 (6)	1 (<1)	6 (10)	0
心拍数・心リズム障害								
QT/QTc 延長	12 (4)	1 (<1)	9 (3)	0	5 (2)	0	4 (7)	0
肝臓・胆管系障害								
ビリルビン血症	7 (2)	5 (2)	8 (3)	6 (2)	5 (2)	4 (2)	3 (5)	2 (3)
γ-GT 増加	5 (2)	3 (1)	2 (1)	0	1 (<1)	0	1 (2)	0
肝酵素上昇	7 (2)	5 (2)	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	0	0
血清 GOT 増加	6 (2)	0	5 (2)	1 (<1)	4 (2)	1 (<1)	1 (2)	0
血清 GPT 増加	7 (2)	3 (1)	5 (2)	5 (2)	4 (2)	4 (2)	1 (2)	1 (2)
代謝・栄養障害								
低カリウム血症	9 (3)	2 (1)	6 (2)	2 (1)	5 (2)	1 (<1)	1 (2)	1 (2)
皮膚および皮下組織障害								
発疹	9 (3)	1 (<1)	11 (4)	0	10 (4)	0	1 (2)	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、LT：生命を脅かす、NOS：特定不能、
QTc：補正 QT 間隔、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、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
注：無作為割付けから治験薬最終投与30日後までに発現又は悪化した副作用を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

C Confidential

2.7.6.3.1.5.2　　死亡

死亡に至った有害事象の発現例数について、いずれかの投与群で発現割合0%超の集計表を[表2.7.6.3.1-17]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15%（47/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群22%（67/298例）であった。よくみられた死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合2%以上）は、急性骨髄性白血病進行［ポサコナゾール群3%（10/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群2%（7/298例）、以下同順］、敗血症性ショック［2%（7/304例）、3%（8/298例）］、血小板減少症［2%（6/304例）、2%（6/298例）］、呼吸不全［2%（5/304例）、4%（12/298例）］、敗血症［2%（5/304例）、3%（10/298例）］、肺炎［2%（5/304例）、3%（8/298例）］、多臓器不全［2%（5/304例）、1%（4/298例）］、脳出血［2%（5/304例）、1%（4/298例）］、心停止［1%（4/304例）、2%（5/298例）］、急性骨髄性白血病［1%（3/304例）、2%（5/298例）］、菌血症［1%（3/304例）、2%（5/298例）］、頭蓋内出血［<1%（1/304例）、2%（7/298例）］及びアスペルギルス症 NOS［<1%（1/304例）、2%（6/298例）］であった。器官別大分類の「感染症および寄生虫症」［6%（17/304例）、10%（31/298例）］及び「呼吸器系障害」［4%（13/304例）、6%（18/298例）］に該当する有害事象で両投与群の発現割合に差がみられた。

死亡に至った副作用は、ポサコナゾール群の2例3件（ビリルビン血症／脳症1例、肝不全1例）のみであった。その他の事象は、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

このほか、有害事象として報告されなかった死亡がポサコナゾール群で2例いた。いずれも治験薬最終投与30日後又は無作為割付けから100日後以降の死亡であり、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

なお、死亡に至った有害事象の一覧は[資料5.3.7.4.3: P01899_death]に、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5.3.5.1.1: 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 2.7.6.3.1-3]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.1-17　　死亡に至った有害事象の発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
Subjects Reporting Any Adverse Event	47 (15)	67(22)	58 (24)	9 (16)
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）	14 (5)	17 (6)	16 (7)	1 (2)
急性骨髄性白血病進行	10 (3)	7 (2)	6 (3)	1 (2)
白血病	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
急性白血病	0	1 (<1)	1 (<1)	0
急性骨髄性白血病	3 (1)	5 (2)	5 (2)	0
悪性新生物	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
一般的全身障害	6 (2)	9 (3)	7 (3)	2 (3)
疾患進行	0	1 (<1)	1 (<1)	0
頭痛	0	1 (<1)	0	1 (2)
低酸素症	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
多臓器不全	5 (2)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
突然死	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心・血管障害（一般）	11 (4)	12 (4)	11 (5)	1 (2)
心不全	4 (1)	2 (1)	2 (1)	0
心肺停止	4 (1)	4 (1)	4 (2)	0
心血管障害 NOS	0	1 (<1)	1 (<1)	0
循環不全	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
心疾患	0	1 (<1)	1 (<1)	0
低血圧	2 (1)	4 (1)	4 (2)	0
心筋梗塞	0	1 (<1)	0	1 (2)
中枢・末梢神経系障害	9 (3)	13 (4)	12 (5)	1 (2)
脳幹障害	0	1 (<1)	0	1 (2)
小脳出血	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
脳出血	5 (2)	4 (1)	4 (2)	0
脳梗塞	1 (<1)	0	0	0
昏睡	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
脳炎 NOS	1 (<1)	0	0	0
脳症	1 (<1)	0	0	0
不全片麻痺	0	2 (1)	2 (1)	0
頭蓋内出血	1 (<1)	7 (2)	7 (3)	0
出血性卒中	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
水頭症	0	1 (<1)	0	1 (2)
意識消失	2 (1)	3 (1)	3 (1)	0
血液およびリンパ系障害	4 (1)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
発熱性好中球減少症	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
溶血	0	1 (<1)	1 (<1)	0
骨髄抑制	1 (<1)	0	0	0
骨髄異形成症候群	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
好中球減少症	0	1 (<1)	0	1 (2)
汎血球減少症	1 (<1)	0	0	0
眼障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
散瞳	0	1 (<1)	1 (<1)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
月経過多†	0	1 (1)	1 (1)	0
消化管障害	2 (1)	6 (2)	4 (2)	2 (3)
腹水	0	1 (<1)	1 (<1)	0
大腸炎	0	1 (<1)	0	1 (2)
血性下痢	0	1 (<1)	1 (<1)	0

C Confidential

表 2.7.6.3.1-17　　死亡に至った有害事象の発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
胃腸出血	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
吐血	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口腔内出血	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心拍数・心リズム障害	4 (1)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
心停止	4 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
心房細動	0	1 (<1)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	17 (6)	31 (10)	26 (11)	5 (9)
膿瘍	0	1 (<1)	1 (<1)	0
アスペルギルス症 NOS	1 (<1)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
菌血症	3 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
真菌血症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
細菌感染	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
ムコール症	0	1 (<1)	0	1 (2)
肺炎	5 (2)	8 (3)	7 (3)	1 (2)
真菌性肺炎 NOS	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
敗血症	5 (2)	10 (3)	9 (4)	1 (2)
敗血症性ショック	7 (2)	8 (3)	6 (3)	2 (3)
副鼻腔炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
全身性カンジダ	0	1 (<1)	1 (<1)	0
中毒性ショック症候群 NOS	0	1 (<1)	0	1 (2)
肝臓・胆管系障害	3 (1)	2 (1)	2 (1)	0
ビリルビン血症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
肝不全	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
肝機能異常	1 (<1)	0	0	0
筋・骨格系障害	0	1 (<1)	0	1 (2)
ヘルニア	0	1 (<1)	0	1 (2)
血小板・出血凝血障害	8 (3)	8 (3)	7 (3)	1 (2)
硬膜下血腫	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
血小板減少症	6 (2)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
腎および尿路障害	1 (<1)	8 (3)	8 (3)	0
腎不全	0	4 (1)	4 (2)	0
急性腎不全	0	2 (1)	2 (1)	0
腎不全増悪	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎機能不全	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
呼吸器系障害	13 (4)	18 (6)	17 (7)	1 (2)
急性呼吸窮迫症候群	0	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
急性呼吸不全	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
胞隔炎	0	1 (<1)	0	1 (2)
呼吸困難	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
喀血	2 (1)	0	0	0
誤嚥性肺臓炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肺水腫	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
肺出血	4 (1)	0	0	0
肺梗塞	0	1 (<1)	1 (<1)	0
呼吸障害	1 (<1)	0	0	0
呼吸不全	5 (2)	12 (4)	12 (5)	0
呼吸不全増悪	0	1 (<1)	1 (<1)	0

Confidential

表 2.7.6.3.1-17　　死亡に至った有害事象の発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
血管（心臓外）障害	2 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
肺塞栓症	0	1 (<1)	0	1 (2)
血液量減少性ショック	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
ショック	0	2 (1)	2 (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、NOS：特定不能
† 女性被験者のみで発現割合を算出した。
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.5.3　　重篤な有害事象

重篤な有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合0%超の集計表を[表2.7.6.3.1-18]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群で52%（159/304例）及びフルコナゾール／イトラコナゾール群59%（175/298例）であった。よくみられた重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）は、血小板減少症［ポサコナゾール群15%（46/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群17%（52/298例）、以下同順］、発熱性好中球減少症［10%（29/304例）、12%（36/298例）］、貧血［8%（25/304例）、5%（15/298例）］、発熱［8%（23/304例）、10%（31/298例）］、好中球減少症［7%（22/304例）、8%（23/298例）］、菌血症［5%（16/304例）、7%（22/298例）］、敗血症［5%（15/304例）、8%（25/298例）］、敗血症性ショック［5%（14/304例）、6%（17/298例）］、低血圧［3%（10/304例）、7%（21/298例）］、呼吸不全［3%（8/304例）、6%（18/298例）］及び肺炎［2%（6/304例）、5%（14/298例）］で、低血圧、貧血、呼吸不全及び肺炎の発現割合に両投与群でわずかな差が認められた。

重篤な副作用の発現割合は、ポサコナゾール群6%（19/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群2%（6/298例）で、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高かったが、個々の重篤な副作用の発現割合は、両投与群で同程度であった。最もよくみられた重篤な副作用は、ビリルビン血症［2%（5/304例）、1%（3/298例）］であった。重篤な副作用のうち、ポサコナゾール群の骨髄無形成／脳症／ビリルビン血症1例、ビリルビン血症1例及び肝不全1例が死亡したほかは、休薬／投与中止等により回復した。

なお、重篤な有害事象の一覧は[資料5.3.7.5.3: P01899_sae]に、重篤な有害事象の叙述は[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の叙述は[付録2.7.6.3.1-3]に示す。

表 2.7.6.3.1-18　　重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

	Number (%) of Subjects							
	POS (n=304)		FLCZ/ITCZ (n=298)		FLCZ (n=240)		ITCZ (n=58)	
Subjects Reporting Any Adverse Event	159	(52)	175	(59)	143	(60)	32	(55)
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）	25	(8)	25	(8)	23	(10)	2	(3)
急性骨髄性白血病進行	11	(4)	12	(4)	10	(4)	2	(3)
ホジキン病 NOS	1	(<1)	0		0		0	
白血病	8	(3)	3	(1)	3	(1)	0	
急性白血病	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
急性骨髄性白血病	6	(2)	7	(2)	7	(3)	0	
悪性新生物	1	(<1)	3	(1)	3	(1)	0	
腫瘍崩壊	1	(<1)	0		0		0	
一般的全身障害	43	(14)	52	(17)	37	(15)	15	(26)
無力症	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
胸痛	1	(<1)	2	(1)	2	(1)	0	
コンピュータ断層撮影異常	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
状態悪化	1	(<1)	0		0		0	
疾患進行	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
薬物相互作用	1	(<1)	0		0		0	
末梢性浮腫	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
転倒	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
疲労	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
発熱	23	(8)	31	(10)	22	(9)	9	(16)
発熱増悪	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
癆孔	0		1	(<1)	0		1	(2)
頭痛	4	(1)	2	(1)	0		2	(3)
異常高熱	1	(<1)	1	(<1)	0		1	(2)
低体温	1	(<1)	0		0		0	
低酸素症	4	(1)	8	(3)	4	(2)	4	(7)
倦怠感	0		1	(<1)	0		1	(2)
多臓器不全	6	(2)	6	(2)	4	(2)	2	(3)
活動状態低下	1	(<1)	0		0		0	
悪寒	2	(1)	3	(1)	1	(<1)	2	(3)
突然死	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
失神	3	(1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
脱力	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
心・血管障害（一般）	27	(9)	30	(10)	25	(10)	5	(9)
狭心症	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
心不全	6	(2)	3	(1)	3	(1)	0	
心タンポナーデ	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
心筋トロポニン I 増加	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
心肺停止	4	(1)	5	(2)	4	(2)	1	(2)
心血管障害 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
循環不全	1	(<1)	3	(1)	3	(1)	0	
駆出率減少	1	(<1)	0		0		0	
心疾患	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
高血圧	2	(1)	0		0		0	
高血圧増悪	0		1	(<1)	0		1	(2)
低血圧	10	(3)	21	(7)	17	(7)	4	(7)
体位性低血圧	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
心筋梗塞	3	(1)	2	(1)	1	(<1)	1	(2)
心筋炎	1	(<1)	0		0		0	
心筋心膜炎	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
心膜炎	1	(<1)	0		0		0	

C Confidential

表 2.7.6.3.1-18　　重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects							
	POS (n=304)		FLCZ/ITCZ (n=298)		FLCZ (n=240)		ITCZ (n=58)	
中枢・末梢神経系障害	14	(5)	22	(7)	21	(9)	1	(2)
脳幹障害	0		1	(<1)	0		1	(2)
小脳出血	1	(<1)	1	(<1)	0		1	(2)
脳出血	6	(2)	4	(1)	4	(2)	0	
脳梗塞	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
昏睡	1	(<1)	3	(1)	3	(1)	0	
錯乱	1	(<1)	2	(1)	2	(1)	0	
意識低下	2	(1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
痙攣	3	(1)	3	(1)	3	(1)	0	
脳浮腫	2	(1)	0		0		0	
脳炎 NOS	1	(<1)	0		0		0	
脳症	1	(<1)	0		0		0	
不全片麻痺	0		3	(1)	3	(1)	0	
頭蓋内出血	1	(<1)	7	(2)	7	(3)	0	
出血性卒中	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
水頭症	0		1	(<1)	0		1	(2)
意識消失	3	(1)	5	(2)	4	(2)	1	(2)
精神状態変化	1	(<1)	3	(1)	3	(1)	0	
不全麻痺	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
昏迷	1	(<1)	0		0		0	
くも膜下出血	1	(<1)	0		0		0	
一過性脳虚血発作	1	(<1)	0		0		0	
血液およびリンパ系障害	70	(23)	78	(26)	64	(27)	14	(24)
無顆粒球症	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
貧血	25	(8)	15	(5)	11	(5)	4	(7)
貧血増悪	3	(1)	1	(<1)	0		1	(2)
骨髄無形成	1	(<1)	0		0		0	
発熱性好中球減少症	29	(10)	36	(12)	32	(13)	4	(7)
ヘマトクリット減少	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
ヘモグロビン減少	1	(<1)	2	(1)	2	(1)	0	
溶血	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
白血球減少症	6	(2)	8	(3)	6	(3)	2	(3)
リンパ節症	0		1	(<1)	0		1	(2)
骨髄抑制	1	(<1)	0		0		0	
骨髄異形成症候群	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
好中球減少症	22	(7)	23	(8)	18	(8)	5	(9)
好中球減少症増悪	2	(1)	0		0		0	
汎血球減少症	4	(1)	4	(1)	4	(2)	0	
耳および迷路障害	1	(<1)	0		0		0	
聴力障害	1	(<1)	0		0		0	
眼障害	1	(<1)	7	(2)	5	(2)	2	(3)
瞳孔不同症	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
失明	0		1	(<1)	0		1	(2)
複視	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
散瞳	0		2	(1)	2	(1)	0	
眼振	0		1	(<1)	0		1	(2)
眼出血	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
免疫系障害	3	(1)	4	(1)	3	(1)	1	(2)
アレルギー反応	1	(<1)	2	(1)	1	(<1)	1	(2)
輸血反応	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
C-反応性蛋白増加	1	(<1)	0		0		0	
移植片対宿主病	1	(<1)	0		0		0	

Confidential

表 2.7.6.3.1-18　　重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects							
	POS (n=304)		FLCZ/ITCZ (n=298)		FLCZ (n=240)		ITCZ (n=58)	
非特異的炎症	1	(<1)	0		0		0	
移植拒絶反応	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
生殖系および乳房障害	5	(2)	3	(1)	3	(1)	0	
月経過多†	0		2	(1)	2	(2)	0	
精巣疾患†	1	(1)	0		0		0	
子宮類線維症†	1	(1)	0		0		0	
腟出血†	4	(3)	1	(1)	1	(1)	0	
内分泌障害	0		1	(<1)	0		1	(2)
副腎機能不全	0		1	(<1)	0		1	(2)
消化管障害	33	(11)	24	(8)	16	(7)	8	(14)
腹痛	3	(1)	6	(2)	4	(2)	2	(3)
急性腹症	1	(<1)	0		0		0	
裂肛	1	(<1)	0		0		0	
虫垂炎	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
腹水	1	(<1)	2	(1)	2	(1)	0	
盲腸炎	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
大腸炎	0		2	(1)	1	(<1)	1	(2)
下痢	2	(1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
血性下痢	0		2	(1)	2	(1)	0	
十二指腸炎	0		1	(<1)	0		1	(2)
出血性十二指腸炎	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
嚥下障害	1	(<1)	0		0		0	
小腸炎	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
腸炎	3	(1)	0		0		0	
出血性胃潰瘍	1	(<1)	0		0		0	
胃炎	1	(<1)	0		0		0	
出血性胃炎	1	(<1)	0		0		0	
胃腸出血	8	(3)	3	(1)	2	(1)	1	(2)
歯肉出血	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
舌炎	1	(<1)	0		0		0	
吐血	4	(1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
痔核	1	(<1)	0		0		0	
イレウス	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
麻痺性イレウス	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
腸閉塞	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
吸収不良	1	(<1)	0		0		0	
メレナ	1	(<1)	1	(<1)	0		1	(2)
口腔内潰瘍形成	1	(<1)	0		0		0	
粘膜炎 NOS	3	(1)	0		0		0	
悪心	2	(1)	3	(1)	1	(<1)	2	(3)
悪心増悪	1	(<1)	1	(<1)	0		1	(2)
口腔内出血	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
腹膜炎	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
直腸出血	1	(<1)	0		0		0	
唾液腺腫大	0		1	(<1)	0		1	(2)
唾液腺炎	1	(<1)	0		0		0	
嘔吐	2	(1)	1	(<1)	0		1	(2)
心拍数・心リズム障害	12	(4)	20	(7)	16	(7)	4	(7)
心房細動悪化	0		1	(<1)	0		1	(2)
心房粗動	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
徐脈	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
心停止	4	(1)	6	(2)	5	(2)	1	(2)

C Confidential

表 2.7.6.3.1-18　　重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects							
	POS (n=304)		FLCZ/ITCZ (n=298)		FLCZ (n=240)		ITCZ (n=58)	
心房細動	2	(1)	6	(2)	5	(2)	1	(2)
心室細動	1	(<1)	0		0		0	
心室性期外収縮	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
QT/QTc 延長	1	(<1)	2	(1)	2	(1)	0	
頻脈	2	(1)	1	(<1)	0		1	(2)
上室性頻脈	1	(<1)	4	(1)	3	(1)	1	(2)
洞性頻脈	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
トルサードドポアント	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
感染症および寄生虫症	68	(22)	87	(29)	69	(29)	18	(31)
腹部膿瘍	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
膿瘍	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
抗生物質関連大腸炎	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
アスペルギルス症 NOS	2	(1)	8	(3)	6	(3)	2	(3)
菌血症	16	(5)	22	(7)	18	(8)	4	(7)
血液培養陽性	1	(<1)	3	(1)	2	(1)	1	(2)
カテーテル関連感染	1	(<1)	6	(2)	3	(1)	3	(5)
細菌定着	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
培養 NOS 陽性	1	(<1)	0		0		0	
サイトメガロウイルス感染	1	(<1)	0		0		0	
丹毒	0		1	(<1)	0		1	(2)
毛包炎	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
真菌血症	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
単純ヘルペス	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
感染	1	(<1)	0		0		0	
細菌感染	4	(1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
真菌感染	3	(1)	4	(1)	3	(1)	1	(2)
下気道感染	0		2	(1)	2	(1)	0	
ムコール症	1	(<1)	1	(<1)	0		1	(2)
中耳炎	1	(<1)	0		0		0	
肛門周囲膿瘍	1	(<1)	3	(1)	3	(1)	0	
咽頭炎	0		1	(<1)	0		1	(2)
肺炎	6	(2)	14	(5)	12	(5)	2	(3)
細菌性肺炎 NOS	2	(1)	0		0		0	
真菌性肺炎 NOS	4	(1)	7	(2)	5	(2)	2	(3)
ニューモシスチス・カリニ肺炎	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
緑膿菌感染	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
敗血症	15	(5)	25	(8)	20	(8)	5	(9)
敗血症性塞栓	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
ブドウ球菌性敗血症	1	(<1)	0		0		0	
敗血症性ショック	14	(5)	17	(6)	12	(5)	5	(9)
副鼻腔炎	1	(<1)	2	(1)	2	(1)	0	
ブドウ球菌感染 NOS	1	(<1)	0		0		0	
全身性カンジダ	3	(1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
歯膿瘍	2	(1)	0		0		0	
中毒性ショック症候群 NOS	0		1	(<1)	0		1	(2)
上気道感染	1	(<1)	0		0		0	
傷害及び中毒	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
骨折	1	(<1)	0		0		0	
事故による外傷	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
肝臓・胆管系障害	17	(6)	10	(3)	8	(3)	2	(3)
ビリルビン血症	7	(2)	5	(2)	4	(2)	1	(2)
γ-GT 増加	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	

Confidential

表 2.7.6.3.1-18　　重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects							
	POS (n=304)		FLCZ/ITCZ (n=298)		FLCZ (n=240)		ITCZ (n=58)	
肝酵素上昇	4	(1)	2	(1)	2	(1)	0	
肝不全	2	(1)	2	(1)	2	(1)	0	
肝機能異常	1	(<1)	0		0		0	
肝炎	1	(<1)	0		0		0	
肝細胞損傷	1	(<1)	0		0		0	
黄疸	1	(<1)	0		0		0	
血清 GPT 増加	2	(1)	1	(<1)	0		1	(2)
代謝・栄養障害	11	(4)	6	(2)	6	(3)	0	
アシドーシス	1	(<1)	0		0		0	
血中重炭酸塩減少	1	(<1)	0		0		0	
脱水	1	(<1)	0		0		0	
電解質異常	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
水分過負荷	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
痛風	1	(<1)	0		0		0	
高リン酸塩血症	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
低カルシウム血症	1	(<1)	0		0		0	
低血糖	1	(<1)	0		0		0	
低カリウム血症	2	(1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
低ナトリウム血症	1	(<1)	0		0		0	
代謝性アシドーシス	2	(1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
アルカリホスファターゼ増加	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
筋・骨格系障害	3	(1)	2	(1)	1	(<1)	1	(2)
関節痛	1	(<1)	0		0		0	
骨痛	1	(<1)	0		0		0	
骨痛増悪	1	(<1)	0		0		0	
ヘルニア	0		2	(1)	1	(<1)	1	(2)
筋骨格痛	1	(<1)	0		0		0	
血小板・出血凝血障害	52	(17)	57	(19)	48	(20)	9	(16)
凝固障害	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
凝固時間延長	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
DIC	1	(<1)	0		0		0	
硬膜下血腫	2	(1)	3	(1)	3	(1)	0	
出血 NOS	1	(<1)	0		0		0	
点状出血	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
プロトロンビン時間延長	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
血小板減少症	46	(15)	52	(17)	43	(18)	9	(16)
血小板減少症増悪	3	(1)	2	(1)	2	(1)	0	
精神障害	0		2	(1)	2	(1)	0	
不安	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
行動障害	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
うつ病	0		2	(1)	2	(1)	0	
自殺念慮	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
腎および尿路障害	7	(2)	13	(4)	12	(5)	1	(2)
血中クレアチニン増加	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
BUN 増加	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
腎不全	1	(<1)	5	(2)	5	(2)	0	
急性腎不全	3	(1)	4	(1)	3	(1)	1	(2)
腎不全増悪	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
腎機能異常	1	(<1)	0		0		0	
腎機能不全	2	(1)	2	(1)	2	(1)	0	
呼吸器系障害	33	(11)	40	(13)	30	(13)	10	(17)
急性呼吸窮迫症候群	0		6	(2)	5	(2)	1	(2)

C Confidential

表 2.7.6.3.1-18　　重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects							
	POS (n=304)		FLCZ/ITCZ (n=298)		FLCZ (n=240)		ITCZ (n=58)	
急性呼吸不全	6	(2)	1	(<1)	1	(<1)	0	
胞隔炎	0		1	(<1)	0		1	(2)
無呼吸	2	(1)	0		0		0	
無気肺	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
気管支肺炎 NOS	3	(1)	0		0		0	
特発性器質化肺炎	1	(<1)	0		0		0	
呼吸困難	4	(1)	6	(2)	3	(1)	3	(5)
呼吸困難増悪	0		1	(<1)	0		1	(2)
鼻出血	1	(<1)	2	(1)	1	(<1)	1	(2)
喀血	3	(1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
血胸	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
胸水症	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
喉頭浮腫	0		1	(<1)	0		1	(2)
肺硬化	0		1	(<1)	0		1	(2)
胸水	1	(<1)	0		0		0	
間質性肺炎	1	(<1)	0		0		0	
肺臓炎	1	(<1)	0		0		0	
誤嚥性肺臓炎	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
気胸	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
肺水腫	7	(2)	8	(3)	7	(3)	1	(2)
肺出血	7	(2)	1	(<1)	1	(<1)	0	
肺梗塞	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
呼吸障害	1	(<1)	1	(<1)	0		1	(2)
呼吸不全	8	(3)	18	(6)	16	(7)	2	(3)
呼吸不全増悪	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
レチノイン酸症候群	1	(<1)	0		0		0	
頻呼吸	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
皮膚および皮下組織障害	4	(1)	3	(1)	3	(1)	0	
蜂巣炎	2	(1)	2	(1)	2	(1)	0	
そう痒性皮疹	1	(<1)	0		0		0	
小水疱性皮疹	1	(<1)	0		0		0	
皮膚病変 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)	0	
外科および内科処置	6	(2)	3	(1)	2	(1)	1	(2)
“Procedure”‡	2	(1)	3	(1)	2	(1)	1	(2)
移植	4	(1)	0		0		0	
血管（心臓外）障害	6	(2)	7	(2)	6	(3)	1	(2)
深部静脈血栓症 NOS	1	(<1)	1	(<1)	1	(<1)	0	
肺塞栓症	1	(<1)	1	(<1)	0		1	(2)
血液量減少性ショック	3	(1)	2	(1)	2	(1)	0	
ショック	0		2	(1)	2	(1)	0	
血管障害	1	(<1)	0		0		0	
静脈閉塞性疾患	0		1	(<1)	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、NOS：特定不能、QTc：補正 QT 間隔、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、GPT：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、DIC：播種性血管内凝固、BUN：血中尿素窒素
† 性特異的な有害事象の発現割合は、該当する性別の被験者数に基づき算出した。
‡ “Procedure”の医師記載報告事象名は、ポサコナゾール群で地固め化学療法のため入院及び地固め化学療法 各1例、フルコナゾール／イトラコナゾール群で中心静脈カテーテル留置、地固め化学療法及び肛門手術のため入院 各1例であった。
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

Confidential

2.7.6.3.1.5.4　　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合0%超の集計表を[表2.7.6.3.1-19]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%（99/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群40%（120/298例）であった。よくみられた投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）は、発熱性好中球減少症［ポサコナゾール群3%（9/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群5%（14/298例）、以下同順］、真菌感染［2%（5/304例）、5%（15/298例）］及び発熱［2%（6/304例）、5%（14/298例）］であり、ポサコナゾール群では5%以上の割合で発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。

投与中止に至った副作用の発現割合は、ポサコナゾール群8%（25/304例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群8%（25/298例）であった。投与中止に至った副作用のうち、ポサコナゾール群の1例（黄疸）が好中球減少症発現中に敗血症性ショック及び菌血症を併発し、未回復のまま死亡した。また、フルコナゾール／イトラコナゾール群の1例（アルカリホスファターゼ増加）が最終評価時点で未回復であった。そのほかの事象はいずれも加療等により回復・軽快した。

なお、投与中止に至った有害事象の一覧は[資料5.3.7.6.3: P01899_discon]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.3.1-19　　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
Subjects Reporting Any Adverse Event	99 (33)	120 (40)	94 (39)	26 (45)
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 (1)	3 (1)	3 (1)	0
急性骨髄性白血病進行	2 (1)	0	0	0
白血病	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
急性骨髄性白血病	2 (1)	0	0	0
一般的全身障害	10 (3)	19 (6)	15 (6)	4 (7)
疾患進行	0	1 (<1)	1 (<1)	0
発熱	6 (2)	14 (5)	12 (5)	2 (3)
発熱増悪	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
高熱	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
低酸素症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
臨床検査異常	0	1 (<1)	0	1 (2)
悪寒	1 (<1)	0	0	0
心・血管障害（一般）	3 (1)	5 (2)	5 (2)	0
心不全	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
心肺停止	0	1 (<1)	1 (<1)	0
低血圧	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
中枢・末梢神経系障害	8 (3)	10 (3)	10 (4)	0
脳出血	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
昏睡	1 (<1)	0	0	0
錯乱	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
意識低下	1 (<1)	0	0	0
痙攣	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脳浮腫	1 (<1)	0	0	0
頭蓋内出血	1 (<1)	4 (1)	4 (2)	0
出血性卒中	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
意識消失	0	2 (1)	2 (1)	0
昏迷	1 (<1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	10 (3)	14 (5)	11 (5)	3 (5)
発熱性好中球減少症	9 (3)	14 (5)	11 (5)	3 (5)
骨髄異形成症候群	1 (<1)	0	0	0
免疫系障害	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
アレルギー反応	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
C-反応性蛋白増加	1 (<1)	0	0	0
非特異的炎症	1 (<1)	0	0	0
消化管障害	16 (5)	13 (4)	7 (3)	6 (10)
腹痛	1 (<1)	0	0	0
急性腹症	1 (<1)	0	0	0
腹水	0	1 (<1)	1 (<1)	0
大腸炎	0	1 (<1)	0	1 (2)
下痢	2 (1)	4 (1)	0	4 (7)
嚥下障害	1 (<1)	0	0	0
腸炎	1 (<1)	0	0	0
胃腸出血	3 (1)	0	0	0
舌炎	1 (<1)	0	0	0
粘膜炎 NOS	1 (<1)	0	0	0
悪心	2 (1)	3 (1)	3 (1)	0
悪心増悪	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
嘔吐	2 (1)	5 (2)	5 (2)	0
嘔吐増悪	1 (<1)	0	0	0

C Confidential

表 2.7.6.3.1-19　　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
心拍数・心リズム障害	11 (4)	7 (2)	4 (2)	3 (5)
徐脈	1 (<1)	2 (1)	0	2 (3)
心停止	1 (<1)	0	0	0
心房細動	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
心室性期外収縮	1 (<1)	0	0	0
QT/QTc 延長	7 (2)	5 (2)	3 (1)	2 (3)
トルサード ド ポアント	1 (<1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	22 (7)	38 (13)	33 (14)	5 (9)
アスペルギルス症 NOS	0	5 (2)	3 (1)	2 (3)
菌血症	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
細菌定着	1 (<1)	0	0	0
真菌血症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
真菌検査陽性	0	1 (<1)	1 (<1)	0
真菌感染	5 (2)	15 (5)	14 (6)	1 (2)
下気道感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肺膿瘍 NOS	1 (<1)	0	0	0
肺炎	4 (1)	3 (1)	3 (1)	0
細菌性肺炎 NOS	2 (1)	0	0	0
真菌性肺炎 NOS	1 (<1)	6 (2)	6 (3)	0
大葉性肺炎	1 (<1)	0	0	0
敗血症	2 (1)	5 (2)	5 (2)	0
敗血症性ショック	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
副鼻腔炎	0	2 (1)	2 (1)	0
全身性カンジダ	3 (1)	0	0	0
中毒性ショック症候群 NOS	0	1 (<1)	0	1 (2)
肝臓・胆管系障害	8 (3)	7 (2)	6 (3)	1 (2)
ビリルビン血症	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
肝障害 NOS	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝酵素上昇	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
肝不全	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝機能異常	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝炎	1 (<1)	0	0	0
肝細胞損傷	1 (<1)	0	0	0
黄疸	2 (1)	0	0	0
血清 GOT 増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血清 GPT 増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0
代謝・栄養障害	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
脱水	0	1 (<1)	1 (<1)	0
代謝性アシドーシス	1 (<1)	0	0	0
アルカリホスファターゼ増加	0	1 (<1)	0	1 (2)
血小板・出血凝血障害	3 (1)	0	0	0
DIC	1 (<1)	0	0	0
硬膜下血腫	1 (<1)	0	0	0
血小板減少症	1 (<1)	0	0	0
精神障害	1 (<1)	0	0	0
幻覚	1 (<1)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
腎不全	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
急性腎不全	0	1 (<1)	1 (<1)	0

C Confidential

表 2.7.6.3.1-19　　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
呼吸器系障害	11 (4)	9 (3)	7 (3)	2 (3)
急性呼吸窮迫症候群	0	1 (<1)	1 (<1)	0
急性呼吸不全	1 (<1)	0	0	0
咳嗽	0	1 (<1)	0	1 (2)
喀血	1 (<1)	0	0	0
間質性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
肺臓炎	1 (<1)	0	0	0
肺水腫	1 (<1)	0	0	0
肺出血	2 (1)	0	0	0
肺浸潤	4 (1)	3 (1)	3 (1)	0
肺小結節	1 (<1)	0	0	0
呼吸障害	0	1 (<1)	0	1 (2)
呼吸不全	0	2 (1)	2 (1)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (<1)	5 (2)	3 (1)	2 (3)
蜂巣炎	0	1 (<1)	0	1 (2)
発疹	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
皮膚病変 NOS	0	2 (1)	2 (1)	0
その他の特殊感覚障害	0	1 (<1)	0	1 (2)
味覚倒錯	0	1 (<1)	0	1 (2)
血管（心臓外）障害	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
血液量減少性ショック	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
ショック	0	1 (<1)	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、NOS：特定不能、QTc：補正 QT 間隔、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、DIC：播種性血管内凝固
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

2.7.6.3.1.5.5　　臨床検査値

両投与群で、肝機能、電解質及びクレアチニンに関連する臨床検査値の変動［Grade 0、1又は2（ベースライン時）から Grade 3又は4（治療期）への変動］が認められたが、該当する被験者の割合は、ほとんどの項目において両投与群で同程度であった。γ-GT の変動が認められた被験者の割合は、ポサコナゾール群8%（20/239例）、フルコナゾール／イトラコナゾール群4%（10/235例）とポサコナゾール群が高かった。

2.7.6.3.1.5.6　　バイタルサイン及びその他の安全性に関連した所見

バイタルサイン及び体重では、両投与群で臨床的に意味のある差は認められなかった。

心電図では、無作為割付けから治験薬最終投与7日後まで（Treatment Phase）に Fridericia 法で補正した QT 間隔が500 msec 以上に延長した被験者が、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1例で報告された。いずれの被験者にも電解質不均衡と関連した QTc 延長の既往

歴があり、このうち、ポサコナゾール群1例及びフルコナゾール／イトラコナゾール群1例（イトラコナゾール投与例）は、治験薬との因果関係ありと判定された。

Confidential

2.7.6.3.1.6　　結論

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）を対象に、ポサコナゾール経口懸濁液の予防効果、薬物動態及び安全性を、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）を対照に評価した、第Ⅲ相、無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験において以下の結論が得られた。

【有効性】

- 侵襲性真菌症の予防効果において、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200 mg 1日3回経口投与の優越性が示された。
- 全死亡及び侵襲性真菌症と関連のある死亡について、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ベネフィットが示された。

【安全性】

- ポサコナゾール経口懸濁液の安全性プロファイルは、標準的アゾール系抗真菌薬（フルコナゾール又はイトラコナゾール）と類似していた。
- ポサコナゾール経口懸濁液及び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）は、いずれも良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.3.1.7　　付録

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
Subjects Reporting Any Adverse Event	302 (99)	298 (100)	240 (100)	58 (100)
適用部位障害	80 (26)	79 (27)	56 (23)	23 (40)
カテーテル留置部位出血	7 (2)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
カテーテル留置部位炎症	8 (3)	10 (3)	3 (1)	7 (12)
カテーテル留置部位疼痛	29 (10)	23 (8)	20 (8)	3 (5)
カテーテル留置部位静脈炎	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
カテーテル留置部位関連反応	44 (14)	46 (15)	33 (14)	13 (22)
埋込み合併症	4 (1)	2 (1)	2 (1)	0
注射部位漏出	0	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位炎症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
注射部位疼痛	1 (<1)	0	0	0
注射部位反応	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
穿刺部位疼痛	4 (1)	3 (1)	3 (1)	0
自律神経系障害	2 (1)	11 (4)	8 (3)	3 (5)
潮紅	2 (1)	10 (3)	7 (3)	3 (5)
ほてり	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	31 (10)	32 (11)	29 (12)	3 (5)
急性骨髄性白血病進行	11 (4)	8 (3)	8 (3)	0
嚢胞 NOS	2 (1)	3 (1)	3 (1)	0
血管腫	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
白血病	8 (3)	7 (2)	7 (3)	0
皮膚白血病	0	1 (<1)	0	1 (2)
急性骨髄性白血病	6 (2)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
脂肪腫	1 (<1)	0	0	0
腫瘤 NOS	3 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
髄膜腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0
悪性新生物	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
副鼻腔ポリープ	2 (1)	0	0	0
甲状腺腺腫	1 (<1)	0	0	0
一般的全身障害	256 (84)	266 (89)	211 (88)	55 (95)
腹部腫瘤	1 (<1)	0	0	0
食欲不振	41 (13)	65 (22)	49 (20)	16 (28)
無力症	17 (6)	16 (5)	12 (5)	4 (7)
中心静脈圧低下	1 (<1)	0	0	0
胸痛	31 (10)	29 (10)	22 (9)	7 (12)
前胸部痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
胸骨下痛	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
胸壁痛	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
コンピュータ断層撮影異常	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
状態悪化	1 (<1)	0	0	0
チアノーゼ	0	1 (<1)	1 (<1)	0
疾患進行	0	1 (<1)	1 (<1)	0
浮動性めまい	29 (10)	32 (11)	27 (11)	5 (9)
薬物相互作用	1 (<1)	0	0	0
浮腫	30 (10)	42 (14)	34 (14)	8 (14)
浮腫増悪	0	1 (<1)	0	1 (2)
全身性浮腫	7 (2)	13 (4)	12 (5)	1 (2)
下肢浮腫	33 (11)	29 (10)	18 (8)	11 (19)
末梢性浮腫	17 (6)	13 (4)	12 (5)	1 (2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
顔面痛	2 (1)	5 (2)	5 (2)	0
転倒	9 (3)	17 (6)	12 (5)	5 (9)
疲労	41 (13)	36 (12)	31 (13)	5 (9)
疲労増悪	0	4 (1)	4 (2)	0
冷感	3 (1)	2 (1)	2 (1)	0
発熱	161 (53)	176 (59)	144 (60)	32 (55)
発熱増悪	4 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
瘻孔	0	1 (<1)	0	1 (2)
側腹部痛	0	4 (1)	3 (1)	1 (2)
鼠径部痛	1 (<1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
頭痛	97 (32)	89 (30)	66 (28)	23 (40)
頭痛増悪	1 (<1)	0	0	0
異常高熱	0	1 (<1)	0	1 (2)
高熱	4 (1)	3 (1)	0	3 (5)
低体温	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
低酸素症	15 (5)	29 (10)	22 (9)	7 (12)
注入に伴う症状	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
臨床検査異常	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	2 (3)
倦怠感	5 (2)	6 (2)	4 (2)	2 (3)
MRI 異常	1 (<1)	0	0	0
多臓器不全	4 (1)	4 (1)	2 (1)	2 (3)
疼痛	19 (6)	14 (5)	12 (5)	2 (3)
疼痛増悪	0	1 (<1)	1 (<1)	0
蒼白	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
活動状態低下	2 (1)	0	0	0
処置後痛	17 (6)	12 (4)	12 (5)	0
悪寒	85 (28)	75 (25)	58 (24)	17 (29)
突然死	0	1 (<1)	1 (<1)	0
失神	10 (3)	3 (1)	1 (<1)	2 (3)
耐性低下	1 (<1)	0	0	0
潰瘍 NOS	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
脱力	6 (2)	11 (4)	9 (4)	2 (3)
離脱症候群	0	2 (1)	2 (1)	0
心・血管障害（一般）	95 (31)	102 (34)	86 (36)	16 (28)
狭心症	0	2 (1)	2 (1)	0
心房肥大	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心障害 NOS	1 (<1)	0	0	0
心不全	5 (2)	5 (2)	5 (2)	0
心雑音 NOS	8 (3)	6 (2)	6 (3)	0
心筋トロポニン I 増加	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
心肺停止	3 (1)	3 (1)	3 (1)	0
心拡大	4 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
心筋症	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
心血管障害 NOS	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
循環不全	1 (<1)	4 (1)	4 (2)	0
ばち状指	0	1 (<1)	1 (<1)	0
冠動脈疾患	1 (<1)	0	0	0
拡張機能障害	1 (<1)	0	0	0
動性浮腫	1 (<1)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
駆出率減少	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
心疾患	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
高血圧	28 (9)	33 (11)	30 (13)	3 (5)

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
高血圧増悪	10 (3)	9 (3)	6 (3)	3 (5)
高血圧クリーゼ	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
低血圧	42 (14)	53 (18)	43 (18)	10 (17)
低血圧増悪	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
体位性低血圧	8 (3)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
僧帽弁不全	3 (1)	0	0	0
心筋梗塞	3 (1)	0	0	0
心筋虚血	2 (1)	0	0	0
心筋炎	1 (<1)	0	0	0
心筋心膜炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
起坐呼吸	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
心嚢液貯留	5 (2)	10 (3)	9 (4)	1 (2)
心膜炎	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (<1)	0	0	0
心室機能不全	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
心室肥大	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
中枢・末梢神経系障害	49 (16)	65 (22)	53 (22)	12 (21)
アカシジア	0	1 (<1)	1 (<1)	0
無動	0	1 (<1)	1 (<1)	0
運動失調	1 (<1)	0	0	0
脳幹障害	0	1 (<1)	0	1 (2)
小脳出血	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
脳動脈瘤	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脳出血	5 (2)	4 (1)	4 (2)	0
脳梗塞	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
舞踏病アテトーゼ	0	1 (<1)	1 (<1)	0
昏睡	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
集中力障害	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
錯乱	12 (4)	18 (6)	15 (6)	3 (5)
意識低下	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
痙攣	4 (1)	4 (1)	4 (2)	0
譫妄	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
構語障害	0	1 (<1)	0	1 (2)
発声障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
脳浮腫	2 (1)	0	0	0
脳症	2 (1)	0	0	0
錐体外路障害	1 (<1)	0	0	0
顔面神経麻痺	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
歩行異常	2 (1)	5 (2)	5 (2)	0
不全片麻痺	0	3 (1)	3 (1)	0
片麻痺	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
頭蓋内出血	1 (<1)	7 (2)	7 (3)	0
出血性卒中	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
水頭症	0	1 (<1)	0	1 (2)
知覚過敏	1 (<1)	0	0	0
反射亢進	1 (<1)	0	0	0
筋緊張亢進	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
感覚鈍麻	2 (1)	6 (2)	3 (1)	3 (5)
運動低下	1 (<1)	0	0	0
反射減弱	0	1 (<1)	1 (<1)	0
筋緊張低下	0	1 (<1)	1 (<1)	0
白質脳症	1 (<1)	0	0	0

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
意識消失	3 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
記憶障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
精神状態変化	3 (1)	4 (1)	4 (2)	0
片頭痛	1 (<1)	0	0	0
ミオクローヌス	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
神経疾患 NOS	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
ニューロパチー	0	1 (<1)	0	1 (2)
末梢性ニューロパチー	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
不全麻痺	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
錯感覚	4 (1)	8 (3)	7 (3)	1 (2)
多発ニューロパチーNOS	0	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
精神運動亢進	1 (<1)	0	0	0
坐骨神経痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
傾眠	7 (2)	4 (1)	4 (2)	0
会話障害	0	3 (1)	3 (1)	0
昏迷	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
くも膜下出血	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
一過性脳虚血発作	1 (<1)	0	0	0
振戦	3 (1)	6 (2)	4 (2)	2 (3)
攣縮	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
血管迷走神経性発作	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
血液およびリンパ系障害	207 (68)	194 (65)	153 (64)	41 (71)
貧血	77 (25)	77 (26)	61 (25)	16 (28)
貧血増悪	6 (2)	7 (2)	5 (2)	2 (3)
骨髄無形成	1 (<1)	0	0	0
血中好中球数減少	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
骨髄障害	1 (<1)	0	0	0
発熱性好中球減少症	114 (38)	103 (35)	80 (33)	23 (40)
顆粒球減少症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
ヘモグロビン減少	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
溶血	0	1 (<1)	1 (<1)	0
白血球増加症	2 (1)	3 (1)	3 (1)	0
白血球減少症	13 (4)	18 (6)	13 (5)	5 (9)
リンパ節炎 NOS	1 (<1)	0	0	0
リンパ節症	6 (2)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
頚部リンパ節症	1 (<1)	5 (2)	3 (1)	2 (3)
リンパ管炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
リンパ球減少症	0	1 (<1)	0	1 (2)
骨髄抑制	1 (<1)	0	0	0
単球増加症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
骨髄異形成症候群	1 (<1)	0	0	0
好中球減少症	89 (29)	93 (31)	70 (29)	23 (40)
好中球減少症増悪	4 (1)	3 (1)	3 (1)	0
汎血球減少症	5 (2)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
脾臓障害	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
脾腫	4 (1)	2 (1)	2 (1)	0
白血球数減少	0	1 (<1)	0	1 (2)
耳および迷路障害	25 (8)	25 (8)	21 (9)	4 (7)
耳異常	2 (1)	0	0	0
耳の障害 NOS	3 (1)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
耳垢	1 (<1)	0	0	0
耳痛	11 (4)	8 (3)	7 (3)	1 (2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
聴力障害	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
聴覚過敏	1 (<1)	0	0	0
聴力低下	1 (<1)	0	0	0
中耳滲出液	1 (<1)	0	0	0
耳閉感	0	3 (1)	1 (<1)	2 (3)
耳鳴	0	1 (<1)	1 (<1)	0
回転性めまい	7 (2)	8 (3)	8 (3)	0
眼障害	63 (21)	79 (27)	69 (29)	10 (17)
瞳孔不同症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
眼瞼炎	0	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
充血した眼	1 (<1)	0	0	0
白内障	2 (1)	0	0	0
結膜変色	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
結膜浮腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0
結膜出血	6 (2)	7 (2)	6 (3)	1 (2)
結膜炎	16 (5)	14 (5)	14 (6)	0
角膜障害 NOS	0	3 (1)	3 (1)	0
綿花状白斑	0	1 (<1)	0	1 (2)
複視	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼脂	1 (<1)	0	0	0
眼の障害 NOS	0	2 (1)	0	2 (3)
眼出血	2 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
眼刺激	8 (3)	11 (4)	8 (3)	3 (5)
眼痛	9 (3)	12 (4)	10 (4)	2 (3)
眼乾燥	8 (3)	11 (4)	10 (4)	1 (2)
眼圧上昇	0	1 (<1)	1 (<1)	0
角膜炎	2 (1)	0	0	0
流涙	1 (<1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
流涙異常	0	1 (<1)	1 (<1)	0
散瞳	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
眼振	0	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
眼出血	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
羞明	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
網膜障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
暗点	1 (<1)	0	0	0
麦粒腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0
視覚異常	6 (2)	7 (2)	6 (3)	1 (2)
霧視	6 (2)	14 (5)	11 (5)	3 (5)
視覚障害	0	2 (1)	0	2 (3)
視力低下	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
硝子体剥離	0	1 (<1)	1 (<1)	0
硝子体浮遊物	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
免疫系障害	56 (18)	51 (17)	35 (15)	16 (28)
アレルギー反応	18 (6)	21 (7)	16 (7)	5 (9)
アレルギー	5 (2)	4 (1)	2 (1)	2 (3)
輸血反応	29 (10)	24 (8)	15 (6)	9 (16)
C-反応性蛋白増加	3 (1)	3 (1)	1 (<1)	2 (3)
GVHD 増悪	1 (<1)	0	0	0
肉芽腫病変	1 (<1)	0	0	0
非特異的炎症	5 (2)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
生殖系および乳房障害	38 (13)	43 (14)	35 (15)	8 (14)
亀頭包皮炎 †	0	1 (1)	1 (1)	0

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
バルトリン腺膿瘍	1 (<1)	0	0	0
良性前立腺肥大 †	1 (1)	0	0	0
乳房障害 NOS	1 (<1)	0	0	0
月経困難症 †	2 (1)	4 (3)	4 (4)	0
陰嚢浮腫 †	2 (1)	4 (3)	4 (3)	0
精巣上体炎 †	2 (1)	1 (1)	1 (1)	0
月経中間期出血 †	4 (3)	4 (3)	4 (4)	0
白帯下 †	0	2 (1)	1 (1)	1 (4)
乳腺炎	1 (<1)	0	0	0
月経過多 †	2 (1)	5 (4)	4 (4)	1 (4)
月経障害 †	3 (2)	3 (2)	2 (2)	1 (4)
卵巣嚢胞 †	1 (1)	0	0	0
陰茎障害 †	0	2 (1)	1 (1)	1 (3)
女性会陰痛 †	1 (1)	0	0	0
会陰痛 NOS	1 (<1)	0	0	0
精巣痛 †	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0
子宮類線維症 †	1 (1)	0	0	0
腟障害 †	2 (1)	2 (1)	2 (2)	0
腟出血 †	18 (12)	18 (13)	15 (13)	3 (12)
腟炎 †	2 (1)	0	0	0
外陰部障害 †	1 (1)	1 (1)	0	1 (4)
内分泌障害	3 (1)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
副腎障害 NOS	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
副腎機能不全	0	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
糖尿病	1 (<1)	0	0	0
糖尿病増悪	0	1 (<1)	1 (<1)	0
抗利尿ホルモン分泌不適合症候群	0	1 (<1)	1 (<1)	0
閉経期症状	1 (<1)	0	0	0
甲状腺結節	0	1 (<1)	1 (<1)	0
消化管障害	269 (88)	270 (91)	213 (89)	57 (98)
腹部腫脹	1 (<1)	0	0	0
腹部膨満	18 (6)	22 (7)	18 (8)	4 (7)
腹痛	85 (28)	89 (30)	68 (28)	21 (36)
腹部圧痛	4 (1)	8 (3)	5 (2)	3 (5)
急性腹症	1 (<1)	0	0	0
裂肛	8 (3)	3 (1)	1 (<1)	2 (3)
肛門の炎症	1 (<1)	0	0	0
肛門障害	2 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
腹水	7 (2)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
血便	5 (2)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
腸管蠕動低下	2 (1)	2 (1)	0	2 (3)
腸雑音異常	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
盲腸炎	4 (1)	6 (2)	6 (3)	0
口唇炎	2 (1)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
大腸炎	6 (2)	7 (2)	4 (2)	3 (5)
潰瘍性大腸炎	1 (<1)	0	0	0
痙性結腸	1 (<1)	0	0	0
便秘	83 (27)	75 (25)	65 (27)	10 (17)
便秘増悪	0	1 (<1)	1 (<1)	0
下痢	142 (47)	153 (51)	118 (49)	35 (60)
血性下痢	0	3 (1)	3 (1)	0
食道障害	0	1 (<1)	0	1 (2)

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
憩室症	1 (<1)	0	0	0
十二指腸炎	0	1 (<1)	0	1 (2)
出血性十二指腸炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
消化不良	35 (12)	36 (12)	30 (13)	6 (10)
嚥下障害	5 (2)	13 (4)	9 (4)	4 (7)
小腸炎	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
腸炎	3 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
おくび	1 (<1)	0	0	0
食道痛	0	3 (1)	2 (1)	1 (2)
食道炎	2 (1)	5 (2)	5 (2)	0
宿便	0	1 (<1)	1 (<1)	0
便失禁	1 (<1)	5 (2)	5 (2)	0
便潜血陽性	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
鼓腸	8 (3)	18 (6)	16 (7)	2 (3)
排便回数増加	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
胃障害	0	1 (<1)	0	1 (2)
出血性胃潰瘍	1 (<1)	0	0	0
胃炎	13 (4)	14 (5)	10 (4)	4 (7)
出血性胃炎	1 (<1)	0	0	0
胃食道逆流	9 (3)	7 (2)	7 (3)	0
胃食道逆流増悪	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胃腸出血	9 (3)	6 (2)	6 (3)	0
歯肉出血	22 (7)	12 (4)	11 (5)	1 (2)
歯肉障害 NOS	0	1 (<1)	0	1 (2)
歯肉痛	3 (1)	4 (1)	4 (2)	0
歯肉炎	5 (2)	8 (3)	7 (3)	1 (2)
舌炎	5 (2)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
歯肉増生	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血便排泄	2 (1)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
吐血	7 (2)	4 (1)	4 (2)	0
痔出血	6 (2)	2 (1)	2 (1)	0
痔核	24 (8)	35 (12)	24 (10)	11 (19)
痔核増悪	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
裂孔ヘルニア	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
しゃっくり	5 (2)	8 (3)	7 (3)	1 (2)
回腸炎	2 (1)	0	0	0
イレウス	1 (<1)	0	0	0
麻痺性イレウス	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
胃排出不全	1 (<1)	0	0	0
腸管障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腸閉塞	0	2 (1)	2 (1)	0
腸管ストーマ部出血	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口腔内白斑症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口唇乾燥	2 (1)	7 (2)	7 (3)	0
ゆるい便	11 (4)	14 (5)	12 (5)	2 (3)
吸収不良	1 (<1)	0	0	0
メレナ	6 (2)	10 (3)	9 (4)	1 (2)
口内乾燥	6 (2)	11 (4)	9 (4)	2 (3)
口腔内潰瘍形成	20 (7)	19 (6)	12 (5)	7 (12)
粘膜炎 NOS	92 (30)	74 (25)	59 (25)	15 (26)
悪心	119 (39)	133 (45)	103 (43)	30 (52)
悪心増悪	8 (3)	4 (1)	1 (<1)	3 (5)

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
嚥下痛	4 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
口腔内出血	13 (4)	9 (3)	6 (3)	3 (5)
口腔粘膜障害	5 (2)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
口腔内痛	20 (7)	22 (7)	19 (8)	3 (5)
膵炎	0	2 (1)	2 (1)	0
歯周炎	2 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
腹膜炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肛門周囲痛	3 (1)	12 (4)	10 (4)	2 (3)
直腸炎	2 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
直腸出血	8 (3)	9 (3)	5 (2)	4 (7)
直腸障害	0	3 (1)	3 (1)	0
直腸痛	6 (2)	5 (2)	3 (1)	2 (3)
レッチング	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
右上腹部痛	1 (<1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
唾液変性	0	1 (<1)	1 (<1)	0
唾液増加	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
唾液障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
唾液腺腫大	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
唾液腺痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
唾液腺炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
口内炎	7 (2)	10 (3)	4 (2)	6 (10)
アフタ性口内炎	5 (2)	4 (1)	2 (1)	2 (3)
潰瘍性口内炎	0	1 (<1)	0	1 (2)
便異常	0	1 (<1)	1 (<1)	0
しぶり	2 (1)	0	0	0
咽喉絞扼感	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
舌水疱形成	1 (<1)	0	0	0
舌変色	7 (2)	3 (1)	3 (1)	0
舌障害	2 (1)	3 (1)	3 (1)	0
舌潰瘍	4 (1)	7 (2)	5 (2)	2 (3)
歯の障害	2 (1)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
歯痛	8 (3)	12 (4)	10 (4)	2 (3)
嘔吐	93 (31)	115 (39)	91 (38)	24 (41)
嘔吐増悪	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
心拍数・心リズム障害	77 (25)	79 (27)	62 (26)	17 (29)
不整脈	9 (3)	3 (1)	3 (1)	0
心房性不整脈	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心房細動悪化	0	1 (<1)	0	1 (2)
心房粗動	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
AV ブロック	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
徐脈	5 (2)	10 (3)	6 (3)	4 (7)
脚ブロック	0	2 (1)	2 (1)	0
心停止	2 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
ECG 異常	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
特異的 ECG 異常	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
期外収縮	1 (<1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
心房細動	6 (2)	11 (4)	10 (4)	1 (2)
心ブロック	1 (<1)	0	0	0
動悸	2 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
心房性期外収縮	3 (1)	0	0	0
心室性期外収縮	5 (2)	0	0	0
QT/QTc 延長	20 (7)	20 (7)	14 (6)	6 (10)

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
頻脈	32 (11)	33 (11)	30 (13)	3 (5)
頻脈増悪	0	2 (1)	0	2 (3)
上室性頻脈	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
洞性頻脈	4 (1)	6 (2)	4 (2)	2 (3)
トルサード ド ポアント	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	211 (69)	230 (77)	177 (74)	53 (91)
膿瘍	5 (2)	6 (2)	6 (3)	0
抗生物質関連大腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
アスペルギルス症 NOS	3 (1)	7 (2)	5 (2)	2 (3)
菌血症	70 (23)	68 (23)	52 (22)	16 (28)
細菌尿陽性 NOS	0	2 (1)	2 (1)	0
バルトリン腺炎	1 (<1)	0	0	0
血液培養陽性	10 (3)	9 (3)	7 (3)	2 (3)
口腔カンジダ症	8 (3)	9 (3)	6 (3)	3 (5)
カテーテル関連感染	26 (9)	26 (9)	18 (8)	8 (14)
ブドウ球菌性蜂巣炎	1 (<1)	0	0	0
偽膜性大腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
細菌定着	4 (1)	7 (2)	6 (3)	1 (2)
培養 NOS 陽性	0	2 (1)	2 (1)	0
便培養陽性	6 (2)	5 (2)	5 (2)	0
サイトメガロウイルス感染	3 (1)	0	0	0
真菌性皮膚炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
クロストリジウム・ディフィシレ性下痢	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
耳感染 NOS	3 (1)	2 (1)	2 (1)	0
喉頭蓋炎	1 (<1)	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (<1)	0	0	0
丹毒	0	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
毛包炎	10 (3)	11 (4)	8 (3)	3 (5)
真菌血症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
真菌検査陽性	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
ヘルペス性食道炎	0	1 (<1)	0	1 (2)
単純ヘルペス	48 (16)	41 (14)	31 (13)	10 (17)
単純ヘルペス増悪	0	1 (<1)	1 (<1)	0
帯状疱疹	2 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
感染	7 (2)	10 (3)	7 (3)	3 (5)
細菌感染	23 (8)	19 (6)	17 (7)	2 (3)
真菌感染	10 (3)	23 (8)	17 (7)	6 (10)
ウイルス感染	0	1 (<1)	0	1 (2)
眼感染	0	1 (<1)	0	1 (2)
寄生虫感染	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
原虫感染	2 (1)	0	0	0
インフルエンザ	2 (1)	0	0	0
下気道感染	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
肺膿瘍 NOS	1 (<1)	0	0	0
乳様突起炎	2 (1)	0	0	0
モニリア症	0	2 (1)	2 (1)	0
性器モニリア症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
MRSA 感染	1 (<1)	0	0	0
爪真菌感染 NOS	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
骨髄炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
外耳炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚寄生	1 (<1)	0	0	0

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
肛門周囲膿瘍	5 (2)	6 (2)	6 (3)	0
咽頭炎	44 (14)	47 (16)	35 (15)	12 (21)
肺炎	26 (9)	31 (10)	25 (10)	6 (10)
細菌性肺炎 NOS	5 (2)	0	0	0
真菌性肺炎 NOS	3 (1)	10 (3)	8 (3)	2 (3)
大葉性肺炎	1 (<1)	0	0	0
ニューモシスチス・カリニ肺炎	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
緑膿菌感染	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
肺感染	0	1 (<1)	0	1 (2)
膿尿	1 (<1)	0	0	0
敗血症	21 (7)	26 (9)	18 (8)	8 (14)
ブドウ球菌性敗血症	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
敗血症性ショック	12 (4)	16 (5)	11 (5)	5 (9)
副鼻腔炎	8 (3)	12 (4)	10 (4)	2 (3)
副鼻腔炎増悪	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚感染 NOS	2 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
皮膚細菌感染	0	2 (1)	2 (1)	0
ブドウ球菌感染 NOS	7 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0
全身性カンジダ	7 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0
扁桃炎	1 (<1)	5 (2)	3 (1)	2 (3)
歯膿瘍	3 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
中毒性ショック症候群 NOS	0	1 (<1)	0	1 (2)
上気道感染	8 (3)	11 (4)	6 (3)	5 (9)
尿路感染	11 (4)	15 (5)	11 (5)	4 (7)
バンコマイシン耐性腸球菌感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ウイルス感染	0	1 (<1)	1 (<1)	0
創傷感染	0	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
傷害及び中毒	37 (12)	45 (15)	39 (16)	6 (10)
動物咬傷	0	1 (<1)	0	1 (2)
カテーテル合併症	15 (5)	16 (5)	14 (6)	2 (3)
挫傷	0	1 (<1)	1 (<1)	0
斑状出血	5 (2)	15 (5)	12 (5)	3 (5)
眼の熱傷	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
骨折	2 (1)	0	0	0
事故による外傷	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
皮膚裂傷	5 (2)	3 (1)	3 (1)	0
術後合併症 NOS	5 (2)	4 (1)	4 (2)	0
皮膚損傷 NOS	1 (<1)	0	0	0
皮膚損傷	3 (1)	4 (1)	4 (2)	0
創傷	0	7 (2)	7 (3)	0
肝臓・胆管系障害	80 (26)	70 (23)	52 (22)	18 (31)
胆泥	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
ビリルビン血症	27 (9)	34 (11)	23 (10)	11 (19)
胆嚢炎	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	2 (3)
胆石症	2 (1)	5 (2)	3 (1)	2 (3)
胆汁うっ滞	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
胆嚢障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
胆嚢コレステリン沈着症	1 (<1)	0	0	0
γ-GT 増加	17 (6)	11 (4)	7 (3)	4 (7)
肝障害 NOS	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
肝酵素上昇	17 (6)	16 (5)	15 (6)	1 (2)
肝不全	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
肝機能異常	2 (1)	3 (1)	3 (1)	0
肝炎	1 (<1)	0	0	0
肝細胞損傷	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
肝腫大	8 (3)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
肝脾腫大	2 (1)	3 (1)	3 (1)	0
黄疸	11 (4)	12 (4)	11 (5)	1 (2)
脂肪肝	0	1 (<1)	1 (<1)	0
門脈血栓症	1 (<1)	0	0	0
血清 GOT 増加	8 (3)	10 (3)	7 (3)	3 (5)
血清 GPT 増加	15 (5)	13 (4)	10 (4)	3 (5)
代謝・栄養障害	182 (60)	196 (66)	154 (64)	42 (72)
アシドーシス	2 (1)	4 (1)	2 (1)	2 (3)
呼吸性アルカローシス	0	2 (1)	2 (1)	0
アミラーゼ増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0
食欲障害 NOS	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
血中重炭酸塩減少	2 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
BUN 減少	0	1 (<1)	1 (<1)	0
クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<1)	0	0	0
クレアチニン減少	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脱水	7 (2)	9 (3)	7 (3)	2 (3)
電解質異常	0	6 (2)	1 (<1)	5 (9)
フェリチン増加	0	1 (<1)	1 (<1)	0
水分過負荷	13 (4)	12 (4)	10 (4)	2 (3)
糖尿	1 (<1)	0	0	0
痛風	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
痛風増悪	1 (<1)	0	0	0
高カルシウム血症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
高クロール血症	1 (<1)	0	0	0
高コレステロール血症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
高血糖	17 (6)	22 (7)	20 (8)	2 (3)
高カリウム血症	5 (2)	6 (2)	4 (2)	2 (3)
高マグネシウム血症	5 (2)	5 (2)	2 (1)	3 (5)
高ナトリウム血症	3 (1)	5 (2)	3 (1)	2 (3)
高浸透圧症候群	1 (<1)	0	0	0
高リン酸塩血症	6 (2)	6 (2)	6 (3)	0
高尿酸血症	1 (<1)	5 (2)	5 (2)	0
血液量増加症	0	2 (1)	2 (1)	0
低アルブミン血症	13 (4)	9 (3)	6 (3)	3 (5)
低カルシウム血症	32 (11)	36 (12)	31 (13)	5 (9)
低血糖	4 (1)	4 (1)	4 (2)	0
低カリウム血症	119 (39)	125 (42)	95 (40)	30 (52)
低マグネシウム血症	67 (22)	59 (20)	48 (20)	11 (19)
低ナトリウム血症	19 (6)	14 (5)	11 (5)	3 (5)
低リン酸血症	33 (11)	24 (8)	21 (9)	3 (5)
低蛋白血症	3 (1)	2 (1)	0	2 (3)
血液量減少症	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
LDH 増加	3 (1)	5 (2)	5 (2)	0
栄養障害	0	5 (2)	5 (2)	0
代謝性アシドーシス	7 (2)	3 (1)	1 (<1)	2 (3)
代謝性アルカローシス	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血中アルカリホスファターゼ減少	0	1 (<1)	0	1 (2)
アルカリホスファターゼ増加	6 (2)	6 (2)	5 (2)	1 (2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
血中リン減少	2 (1)	5 (2)	2 (1)	3 (5)
呼吸性アシドーシス	1 (<1)	0	0	0
糖尿病網膜症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口渇	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
ビタミン K 欠乏	0	1 (<1)	1 (<1)	0
体重減少	24 (8)	31 (10)	27 (11)	4 (7)
体重増加	10 (3)	10 (3)	5 (2)	5 (9)
筋・骨格系障害	106 (35)	118 (40)	96 (40)	22 (38)
関節痛	25 (8)	24 (8)	19 (8)	5 (9)
関節炎	2 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
関節障害	6 (2)	2 (1)	2 (1)	0
背部痛	32 (11)	37 (12)	33 (14)	4 (7)
背部痛増悪	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
骨痛	16 (5)	14 (5)	11 (5)	3 (5)
骨痛増悪	1 (<1)	0	0	0
滑液包炎	1 (<1)	0	0	0
両下肢痙攣	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
ヘルニア	0	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
関節硬直	0	1 (<1)	1 (<1)	0
筋萎縮	1 (<1)	0	0	0
筋痙攣	2 (1)	0	0	0
筋障害	0	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
筋痙縮	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
筋捻挫	1 (<1)	0	0	0
筋力低下	2 (1)	3 (1)	3 (1)	0
筋骨格痛	48 (16)	49 (16)	40 (17)	9 (16)
筋骨格系胸痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
筋肉痛	18 (6)	20 (7)	18 (8)	2 (3)
筋炎	1 (<1)	0	0	0
頚部硬直	2 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
骨壊死	1 (<1)	0	0	0
再発性多発性軟骨炎	0	1 (<1)	0	1 (2)
脊椎障害	2 (1)	0	0	0
腫脹 NOS	1 (<1)	0	0	0
腱炎	4 (1)	2 (1)	0	2 (3)
腱障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血小板・出血凝血障害	176 (58)	176 (59)	147 (61)	29 (50)
挫傷	4 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
挫傷	3 (1)	6 (2)	6 (3)	0
凝固障害	12 (4)	13 (4)	12 (5)	1 (2)
凝固因子減少	1 (<1)	0	0	0
凝固時間延長	2 (1)	4 (1)	4 (2)	0
DIC	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
血漿フィブリノゲン減少	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
血腫	13 (4)	20 (7)	13 (5)	7 (12)
硬膜下血腫	2 (1)	3 (1)	3 (1)	0
出血 NOS	9 (3)	6 (2)	6 (3)	0
後腹膜出血	1 (<1)	0	0	0
INR 増加	3 (1)	2 (1)	2 (1)	0
点状出血	48 (16)	51 (17)	42 (18)	9 (16)
血小板数減少	4 (1)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
プロトロンビン減少	5 (2)	8 (3)	7 (3)	1 (2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
プロトロンビン増加	2 (1)	3 (1)	3 (1)	0
プロトロンビン時間延長	3 (1)	8 (3)	5 (2)	3 (5)
紫斑	8 (3)	5 (2)	3 (1)	2 (3)
網膜出血	5 (2)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
血小板血症	0	3 (1)	2 (1)	1 (2)
血小板減少症	107 (35)	107 (36)	87 (36)	20 (34)
血小板減少症増悪	8 (3)	9 (3)	8 (3)	1 (2)
精神障害	106 (35)	111 (37)	87 (36)	24 (41)
激越	10 (3)	11 (4)	8 (3)	3 (5)
健忘	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
怒り	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
不安	28 (9)	35 (12)	26 (11)	9 (16)
不安増悪	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
行動障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
閉所恐怖症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
うつ病	21 (7)	25 (8)	22 (9)	3 (5)
うつ病の増悪	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
情動不安定	2 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
多幸症	4 (1)	0	0	0
幻覚	5 (2)	9 (3)	6 (3)	3 (5)
不眠症	61 (20)	51 (17)	40 (17)	11 (19)
不眠症増悪	0	3 (1)	2 (1)	1 (2)
易刺激性	0	1 (<1)	1 (<1)	0
神経過敏	2 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
魔夢	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
恐怖症性障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
睡眠障害	2 (1)	5 (2)	5 (2)	0
腎および尿路障害	76 (25)	81 (27)	64 (27)	17 (29)
アルブミン尿	1 (<1)	0	0	0
無尿	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
膀胱痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
膀胱痙縮	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血中クレアチニン増加	9 (3)	15 (5)	13 (5)	2 (3)
BUN 増加	2 (1)	5 (2)	5 (2)	0
膀胱炎	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
排尿困難	13 (4)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
血尿	18 (6)	20 (7)	13 (5)	7 (12)
水腎症	2 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
排尿異常	3 (1)	0	0	0
排尿頻回	4 (1)	2 (1)	2 (1)	0
中毒性ネフロパシー	0	1 (<1)	1 (<1)	0
夜間頻尿	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
乏尿	7 (2)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
多尿	3 (1)	0	0	0
腎結石	1 (<1)	0	0	0
腎嚢胞	0	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
腎障害 NOS	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎不全	3 (1)	8 (3)	8 (3)	0
急性腎不全	6 (2)	9 (3)	7 (3)	2 (3)
腎不全増悪	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腎機能異常	2 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
腎機能不全	10 (3)	14 (5)	12 (5)	2 (3)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
腎尿細管壊死	0	2 (1)	2 (1)	0
尿失禁	9 (3)	4 (1)	4 (2)	0
尿閉	4 (1)	8 (3)	6 (3)	2 (3)
尿検査異常	1 (<1)	0	0	0
尿変色	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
呼吸器系障害	184 (61)	192 (64)	153 (64)	39 (67)
急性呼吸窮迫症候群	0	6 (2)	5 (2)	1 (2)
急性呼吸不全	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0
胞隔炎	0	1 (<1)	0	1 (2)
無呼吸	1 (<1)	0	0	0
誤嚥	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
喘息増悪	1 (<1)	0	0	0
無気肺	10 (3)	9 (3)	6 (3)	3 (5)
気管支炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
気管支肺炎 NOS	0	1 (<1)	0	1 (2)
気管支痙攣	3 (1)	6 (2)	6 (3)	0
胸部 X 線異常	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
慢性閉塞性気道疾患	1 (<1)	0	0	0
COPD 増悪	0	2 (1)	2 (1)	0
乾性咳嗽	12 (4)	20 (7)	17 (7)	3 (5)
咳嗽	75 (25)	64 (21)	50 (21)	14 (24)
咳嗽増悪	1 (<1)	0	0	0
突発性器質化肺炎	1 (<1)	0	0	0
呼吸困難	50 (16)	60 (20)	45 (19)	15 (26)
呼吸困難増悪	1 (<1)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
肺気腫	1 (<1)	0	0	0
鼻出血	56 (18)	65 (22)	53 (22)	12 (21)
喀血	12 (4)	12 (4)	9 (4)	3 (5)
血胸	0	1 (<1)	1 (<1)	0
嗄声	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
胸水症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肺高血圧症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
過換気	3 (1)	0	0	0
低炭酸症	1 (<1)	0	0	0
低換気	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
喉頭炎	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
喉頭浮腫	0	1 (<1)	0	1 (2)
肺硬化	3 (1)	3 (1)	1 (<1)	2 (3)
鼻閉	14 (5)	10 (3)	8 (3)	2 (3)
鼻部障害 NOS	1 (<1)	0	0	0
鼻乾燥	1 (<1)	4 (1)	4 (2)	0
鼻刺激感	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
鼻閉塞	1 (<1)	0	0	0
咽頭障害 NOS	2 (1)	0	0	0
胸水	23 (8)	18 (6)	14 (6)	4 (7)
胸膜痛	4 (1)	5 (2)	5 (2)	0
胸膜炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
間質性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
肺臓炎	3 (1)	0	0	0
誤嚥性肺臓炎	0	1 (<1)	1 (<1)	0
気胸	3 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (2)
後鼻漏	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0

Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
肺うっ血	5 (2)	2 (1)	2 (1)	0
肺水腫	9 (3)	15 (5)	12 (5)	3 (5)
肺出血	7 (2)	4 (1)	4 (2)	0
肺梗塞	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肺浸潤	11 (4)	9 (3)	9 (4)	0
肺小結節	4 (1)	2 (1)	2 (1)	0
ラ音	21 (7)	26 (9)	21 (9)	5 (9)
呼吸障害	14 (5)	8 (3)	6 (3)	2 (3)
呼吸不全	9 (3)	16 (5)	14 (6)	2 (3)
呼吸不全増悪	0	1 (<1)	1 (<1)	0
レチノイン酸症候群	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
鼻炎	3 (1)	3 (1)	3 (1)	0
アレルギー性鼻炎 NOS	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻漏	12 (4)	10 (3)	6 (3)	4 (7)
低音性連続性ラ音	2 (1)	4 (1)	4 (2)	0
副鼻腔うっ血	4 (1)	3 (1)	3 (1)	0
副鼻腔痛	2 (1)	4 (1)	4 (2)	0
くしゃみ	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
喀痰増加	7 (2)	7 (2)	6 (3)	1 (2)
変色痰	0	1 (<1)	1 (<1)	0
頻呼吸	12 (4)	15 (5)	10 (4)	5 (9)
鼻潰瘍	1 (<1)	0	0	0
声帯障害 NOS	0	1 (<1)	1 (<1)	0
喘鳴	7 (2)	13 (4)	8 (3)	5 (9)
皮膚および皮下組織障害	186 (61)	187 (63)	147 (61)	40 (69)
棘融解	1 (<1)	0	0	0
ざ瘡	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
脱毛症	30 (10)	25 (8)	22 (9)	3 (5)
血性水疱	3 (1)	3 (1)	1 (<1)	2 (3)
水疱性皮疹	6 (2)	3 (1)	3 (1)	0
蜂巣炎	12 (4)	15 (5)	13 (5)	2 (3)
褥瘡性潰瘍	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
皮膚炎	11 (4)	5 (2)	5 (2)	0
皮膚炎増悪	1 (<1)	0	0	0
接触皮膚炎	1 (<1)	0	0	0
皮膚乾燥	15 (5)	7 (2)	6 (3)	1 (2)
湿疹	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
口腔浮腫	1 (<1)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	7 (2)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
表皮壊死融解症	1 (<1)	0	0	0
紅斑	29 (10)	21 (7)	17 (7)	4 (7)
結節性紅斑	0	1 (<1)	0	1 (2)
顔面浮腫	9 (3)	7 (2)	6 (3)	1 (2)
亀裂	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
せつ腫症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
粘膜びらん NOS	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
爪の障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
寝汗	11 (4)	7 (2)	6 (3)	1 (2)
皮膚疼痛	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
手掌紅斑	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
手掌・足底症候群	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
丘疹	0	4 (1)	1 (<1)	3 (5)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
光線過敏性反応	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
異常色素沈着	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
褥瘡	0	1 (<1)	1 (<1)	0
痒疹	1 (<1)	0	0	0
そう痒症	38 (13)	50 (17)	39 (16)	11 (19)
そう痒症増悪	0	1 (<1)	0	1 (2)
肛門周囲そう痒症	2 (1)	0	0	0
陰部そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
乾癬	0	1 (<1)	1 (<1)	0
膿疱	2 (1)	3 (1)	3 (1)	0
発疹	75 (25)	83 (28)	58 (24)	25 (43)
発疹増悪	0	2 (1)	2 (1)	0
紅斑性皮疹	6 (2)	11 (4)	10 (4)	1 (2)
毛孔性皮疹	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
斑状皮疹	3 (1)	3 (1)	1 (<1)	2 (3)
斑状丘疹状皮疹	14 (5)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
そう痒性皮疹	8 (3)	6 (2)	6 (3)	0
小水疱性皮疹	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
痂皮	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0
皮膚火傷	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚変色	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚障害	7 (2)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
皮膚剥脱	3 (1)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
皮膚病変 NOS	12 (4)	14 (5)	11 (5)	3 (5)
皮膚壊死	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚小結節	5 (2)	2 (1)	2 (1)	0
皮膚潰瘍形成	4 (1)	0	0	0
汗腺障害	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
多汗	14 (5)	17 (6)	14 (6)	3 (5)
スウィート症候群	0	1 (<1)	0	1 (2)
蕁麻疹	12 (4)	13 (4)	11 (5)	2 (3)
その他の特殊感覚障害	2 (1)	7 (2)	6 (3)	1 (2)
味覚消失	0	3 (1)	3 (1)	0
味覚倒錯	2 (1)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
外科および内科処置	7 (2)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
歯科治療	1 (<1)	0	0	0
術後出血	2 (1)	0	0	0
“Procedure”‡	2 (1)	4 (1)	3 (1)	1 (2)
移植	3 (1)	0	0	0
創部ドレナージ	0	2 (1)	2 (1)	0
血管（心臓外）障害	24 (8)	36 (12)	32 (13)	4 (7)
間欠性跛行	1 (<1)	0	0	0
深部静脈血栓症 NOS	4 (1)	6 (2)	6 (3)	0
四肢塞栓症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肺塞栓症	1 (<1)	0	0	0
壊疽	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血液量減少性ショック	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
虚血	0	1 (<1)	1 (<1)	0
網状皮斑	0	1 (<1)	1 (<1)	0
静脈炎	6 (2)	8 (3)	7 (3)	1 (2)
末梢循環不良	0	2 (1)	2 (1)	0
ショック	0	3 (1)	3 (1)	0

付録 2.7.6.3.1-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
血栓性静脈炎	4 (1)	5 (2)	5 (2)	0
表在性血栓性静脈炎	0	1 (<1)	0	1 (2)
血栓症	3 (1)	2 (1)	2 (1)	0
血管障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
血管炎	4 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
静脈拡張	0	1 (<1)	0	1 (2)
静脈閉塞性疾患	0	1 (<1)	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、NOS：特定不能、MRI：核磁気共鳴画像法、GVHD：移植片対宿主病、AV：房室、ECG：心電図、QTc：補正 QT 間隔、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、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、BUN：血中尿素窒素、LDH：乳酸脱水素酵素、DIC：播種性血管内凝固、INR：国際標準比、COPD：慢性閉塞性肺疾患

† 性特異的な有害事象の発現割合は、該当する性別の被験者数に基づき算出した。

‡“Procedure”の医師記載報告事象名は、ポサコナゾール群で幹細胞採取及び中心静脈カテーテル除去 各1例、フルコナゾール／イトラコナゾール群で中心静脈カテーテル留置、中心静脈カテーテル除去、地固め化学療法及び肛門手術のため入院 各1例であった。

注：無作為割付けから治験薬最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。

治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）

・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与

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

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
Subjects Reporting Any Adverse Event	102 (34)	101 (34)	71 (30)	30 (52)
自律神経系障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ほてり	0	1 (<1)	1 (<1)	0
一般的全身障害	13 (4)	9 (3)	6 (3)	3 (5)
食欲不振	3 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
無力症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胸痛	1 (<1)	0	0	0
前胸部痛	0	1 (<1)	1 (<1)	0
浮動性めまい	0	2 (1)	2 (1)	0
薬物相互作用	1 (<1)	0	0	0
末梢性浮腫	0	1 (<1)	1 (<1)	0
転倒	1 (<1)	0	0	0
疲労	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
冷感	0	1 (<1)	1 (<1)	0
頭痛	5 (2)	1 (<1)	0	1 (2)
悪寒	0	1 (<1)	1 (<1)	0
失神	2 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
心・血管障害（一般）	2 (1)	0	0	0
心拡大	1 (<1)	0	0	0
駆出率減少	1 (<1)	0	0	0
高血圧	1 (<1)	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
集中力障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脳症	1 (<1)	0	0	0
感覚鈍麻	1 (<1)	0	0	0
精神状態変化	1 (<1)	0	0	0
錯感覚	1 (<1)	0	0	0
傾眠	1 (<1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	2 (1)	0	0	0
貧血	1 (<1)	0	0	0
骨髄無形成	1 (<1)	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
聴力障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼障害	0	3 (1)	3 (1)	0
複視	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼乾燥	0	1 (<1)	1 (<1)	0
霧視	0	1 (<1)	1 (<1)	0
免疫系障害	3 (1)	3 (1)	3 (1)	0
アレルギー反応	3 (1)	3 (1)	3 (1)	0
非特異的炎症	1 (<1)	0	0	0
消化管障害	56 (18)	59 (20)	40 (17)	19 (33)
腹部膨満	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
腹痛	9 (3)	9 (3)	8 (3)	1 (2)
腸管蠕動低下	1 (<1)	0	0	0
便秘	3 (1)	7 (2)	7 (3)	0
下痢	20 (7)	21 (7)	12 (5)	9 (16)
消化不良	5 (2)	3 (1)	3 (1)	0
嚥下障害	2 (1)	0	0	0
便失禁	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鼓腸	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
胃障害	0	1 (<1)	0	1 (2)

C Confidential

付録 2.7.6.3.1-2　副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
出血性胃炎	1 (<1)	0	0	0
胃食道逆流	2 (1)	0	0	0
歯肉炎	1 (<1)	0	0	0
舌炎	1 (<1)	0	0	0
しゃっくり	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ゆるい便	1 (<1)	4 (1)	4 (2)	0
メレナ	1 (<1)	0	0	0
口内乾燥	0	1 (<1)	0	1 (2)
口腔内潰瘍形成	1 (<1)	0	0	0
粘膜炎 NOS	7 (2)	0	0	0
悪心	22 (7)	25 (8)	17 (7)	8 (14)
悪心増悪	1 (<1)	2 (1)	0	2 (3)
直腸痛	0	1 (<1)	0	1 (2)
アフタ性口内炎	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
舌変色	1 (<1)	0	0	0
嘔吐	14 (5)	20 (7)	14 (6)	6 (10)
嘔吐増悪	1 (<1)	0	0	0
心拍数・心リズム障害	19 (6)	12 (4)	7 (3)	5 (9)
不整脈	1 (<1)	0	0	0
徐脈	1 (<1)	2 (1)	0	2 (3)
脚ブロック	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ECG 異常	1 (<1)	0	0	0
期外収縮	1 (<1)	0	0	0
心房細動	1 (<1)	0	0	0
心房性期外収縮	1 (<1)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (<1)	0	0	0
QT/QTc 延長	12 (4)	9 (3)	5 (2)	4 (7)
頻脈	2 (1)	0	0	0
洞性頻脈	0	1 (<1)	1 (<1)	0
トルサード ド ポアント	1 (<1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (<1)	0	0	0
カテーテル関連感染	1 (<1)	0	0	0
傷害及び中毒	1 (<1)	0	0	0
斑状出血	1 (<1)	0	0	0
肝臓・胆管系障害	24 (8)	17 (6)	14 (6)	3 (5)
ビリルビン血症	7 (2)	8 (3)	5 (2)	3 (5)
胆石症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
胆汁うっ滞	0	1 (<1)	1 (<1)	0
γ-GT 増加	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
肝酵素上昇	7 (2)	3 (1)	3 (1)	0
肝不全	1 (<1)	0	0	0
肝機能異常	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝炎	1 (<1)	0	0	0
肝細胞損傷	1 (<1)	0	0	0
肝脾腫大	1 (<1)	0	0	0
黄疸	2 (1)	2 (1)	2 (1)	0
血清 GOT 増加	6 (2)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
血清 GPT 増加	7 (2)	5 (2)	4 (2)	1 (2)
代謝・栄養障害	13 (4)	10 (3)	7 (3)	3 (5)
高血糖	1 (<1)	0	0	0
低カリウム血症	9 (3)	6 (2)	5 (2)	1 (2)
低マグネシウム血症	1 (<1)	2 (1)	2 (1)	0

付録 2.7.6.3.1-2　副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01899 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects			
	POS (n=304)	FLCZ/ITCZ (n=298)	FLCZ (n=240)	ITCZ (n=58)
低リン酸血症	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
LDH 増加	1 (<1)	0	0	0
代謝性アシドーシス	1 (<1)	0	0	0
アルカリホスファターゼ増加	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
体重減少	0	1 (<1)	1 (<1)	0
体重増加	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (2)
筋・骨格系障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
筋肉痛	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
血小板・出血凝血障害	1 (<1)	3 (1)	3 (1)	0
凝固障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
凝固時間延長	1 (<1)	0	0	0
点状出血	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血小板数減少	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血小板減少症	0	1 (<1)	1 (<1)	0
精神障害	0	1 (<1)	1 (<1)	0
情動不安定	0	1 (<1)	1 (<1)	0
呼吸器系障害	3 (1)	1 (<1)	0	1 (2)
乾性咳嗽	1 (<1)	0	0	0
咳嗽	0	1 (<1)	0	1 (2)
鼻閉	1 (<1)	0	0	0
間質性肺炎	1 (<1)	0	0	0
肺臓炎	1 (<1)	0	0	0
後鼻漏	1 (<1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	21 (7)	20 (7)	17 (7)	3 (5)
ざ瘡	1 (<1)	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (<1)	0	1 (2)
皮膚乾燥	2 (1)	0	0	0
そう痒症	3 (1)	3 (1)	3 (1)	0
発疹	9 (3)	11 (4)	10 (4)	1 (2)
発疹増悪	0	1 (<1)	1 (<1)	0
紅斑性皮疹	0	1 (<1)	1 (<1)	0
毛孔性皮疹	1 (<1)	0	0	0
斑状皮疹	1 (<1)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
そう痒性皮疹	3 (1)	3 (1)	3 (1)	0
多汗	0	1 (<1)	0	1 (2)
蕁麻疹	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
その他の特殊感覚障害	0	3 (1)	2 (1)	1 (2)
味覚倒錯	0	3 (1)	2 (1)	1 (2)
血管（心臓外）障害	0	2 (1)	1 (<1)	1 (2)
網状皮斑	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血管炎	0	1 (<1)	0	1 (2)

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、NOS：特定不能、ECG：心電図、QTc：補正 QT 間隔、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、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、LDH：乳酸脱水素酵素
注：無作為割付けから治験薬最終投与30日後までに発現又は悪化した副作用を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回、BID：1日2回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を TID 経口投与
・フルコナゾール／イトラコナゾール群：フルコナゾール経口懸濁液400 mg を QD 経口投与又はイトラコナゾール内用液200 mg を BID 経口投与

付録 2.7.6.3.1-3　死亡に至った重篤な副作用及びその他の重篤な副作用の叙述（P01899 試験）

1)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：舌炎、非特異的炎症、嚥下障害、アレルギー反応

(1)　患者背景
既往歴：なし
合併症：不整脈、胆嚢結石症、貧血、発熱、咳嗽、肺浸潤（非定型）、急性骨髄性白血病（AML）、好中球減少症
併用薬：シタラビン、ゲンタマイシン、ピペラシリン、ビソプロロール

(2)　有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてダウノルビシン（治験薬投与開始7日前～治験薬投与開始5日前及びシタラビン（治験薬投与開始7日前～治験薬投与開始5日前及び治験薬投与開始3日前～治験薬投与終了後1日目）を投与された。治験薬投与開始1日前、生命を脅かす程度の好中球減少症（検査値未報告）が認められた。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。同日の臨床検査の結果は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）61 U/L、白血球数1.3×10^9/L、血小板数125×10^9/Lであった。治験薬の初回投与後に、舌炎、粘膜の炎症（有害事象名：非特異的炎症）及び嚥下障害が発現し、治験薬に対するアレルギー反応が疑われ、これらの事象のため治験薬の投与を中止したが、治験薬投与終了後1日目にいずれの事象も無処置で回復した。治験薬投与終了後3日目、生命を脅かす程度の血小板減少症（血小板数12×10^9/L）が認められ、血小板製剤を輸血した。治験薬投与終了後3日目～治験薬投与終了後35日目の期間、血小板数は3×10^9/L～39×10^9/L であった。治験薬投与終了後4日目、フルコナゾールの予防投与を開始した。治験薬投与終了後10日目に実施した胸部 CT では、治験薬投与開始5日前に CT で確認された肺炎の改善が認められた。治験薬投与終了後10日目、発熱性好中球減少症（白血球数0.6×10^9/L）が発現した。治験薬投与終了後11日目、胸部うっ血が発現した。治験薬投与終了後13日目、高用量のシタラビンによる化学療法の2サイクル目を開始した。治験薬投与終了後16日目、咳嗽増加が認められた。治験薬投与終了後17日目、湿性咳嗽が認められた。アスペルギルス抗原検査は陰性であった。また、イトラコナゾールの予防投与を開始した。発熱性好中球減少症の治療として、ロキシスロマイシン、イミペネム／シラスタチン、エリスロマイシン及び顆粒球コロニー刺激因子を投与し、合併症の肺浸潤の治療として、ゲンタマイシン及びピペラシリンの投与を継続した。また、フルコナゾールの予防投与を終了した。治験薬投与終了後18日目、高用量のシタラビンによる化学療法の2サイクル目を終了した。治験薬投与終了後20日目、重度の γ-GT 増加（検査値未報告）が認められた（最高値は治験薬投与終了後32日目の421 U/L）。治験薬投与終了後25日目、肺の真菌感

Confidential

染の可能性と診断されたため、入院期間が延長となった。胸部 CT で、両肺に真菌性肺炎が疑われる病変が確認され、真菌感染（疑い例）の治療として、ボリコナゾールの投与を開始した。また、イトラコナゾールの予防投与を終了した。治験薬投与終了後27日目、ブドウ球菌による菌血症の治療としてバンコマイシンを投与した。治験薬投与終了後28日目、咳嗽増加は回復した。治験薬投与終了後35日目、生命を脅かす程度の好中球減少症（好中球絶対数1.82×10^9/L）及び生命を脅かす程度の血小板減少症（血小板数17×10^9/L）は回復した。治験薬投与終了後66日目、真菌感染は回復したと判定された。経過観察の CT では、以前の病変がわずかに瘢痕として残っているのが認められた。最終評価来院日である治験薬投与終了後117日目の時点で、重度の γ-GT 増加及び真菌感染は回復しており（γ-GT 36 U/L）、被験者の生存を確認した。

治験担当医師は、舌炎、非特異的炎症、嚥下障害、アレルギー反応、好中球減少症、血小板減少症及び真菌感染は重篤な有害事象で、好中球減少症及び血小板減少症の程度は生命を脅かすものであり、舌炎、非特異的炎症、嚥下障害及びアレルギー反応と治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。また、その他の事象（好中球減少症、血小板減少症及び真菌感染）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

C Confidential

2)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝酵素上昇

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：下痢（間欠性）、悪心（間欠性）、嘔吐、発熱、貧血（Grade 2）、血小板減少症（Grade 4）、疲労、頭痛、うつ病、肝酵素上昇（Grade 1）、低カリウム血症（間欠性）、低カルシウム血症（間欠性）、黄疸（Grade 2）、AML、好中球減少症（Grade 4）

併用薬：シタラビン、アロプリノール、オンダンセトロン、メトクロプラミド、ジフェンヒドラミン、モルヒネ、経口避妊薬、アセトアミノフェン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてシタラビン（治験薬投与開始5日前～治験薬投与3日目）及びイダルビシン（治験薬投与開始5日前～治験薬投与開始3日前）を投与された。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与2日目、発熱性好中球減少症（白血球数0.2×10^9/L）が発現した。発熱性好中球減少症の治療として、治験薬投与2日目にバンコマイシン及びセフタジジムの投与を開始し、治験薬投与3日目にクリンダマイシンの投与を開始した。治験薬投与4日目、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）は92 U/L、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）は224 U/L、総ビリルビンは67 µmol/L であり、中等度の肝酵素上昇が認められ、併用被疑薬はアロプリノール、バンコマイシン及び経口避妊薬であり、治験薬投与5日目にアロプリノールの投与を中止した。治験薬投与6日目、発疹が発現した。治験薬投与7日目、肝酵素上昇（検査値未報告）が悪化（有害事象名：肝酵素上昇）し、生命を脅かす程度となった。治験薬投与8日目、SGOT は202 U/L、SGPT は397 U/L、総ビリルビンは74 µmol/L であった。治験薬投与9日目に実施した皮膚生検で、薬物反応の所見と一致する皮膚炎が認められた。また、バンコマイシンの投与を中止した。治験薬投与10日目、肝酵素上昇（検査値未報告）のため治験薬の投与を中止した。また、回転性めまい及び低血圧が発現した。治験薬投与終了後1日目、ヘモグロビンは84 g/L、血小板数は19×10^9/L であり、失神が発現したが、同日中に無処置で回復し、回転性めまいも回復した。心電図は正常で、心拍数は81 bpm であった。治験薬投与終了後2日目、血小板アフェレーシス及び赤血球製剤の輸血を実施した。また、低血圧は回復した。治験薬投与終了後3日目、経口避妊薬の投与を中止した。治験薬投与終了後6日目、発熱性好中球減少症（検査値未報告）は回復した。治験薬投与終了後12日目、SGOT は72 U/L、SGPT は306 U/L、総ビリルビンは15 µmol/L となり、肝酵素上昇の悪化に回復がみられ、治験薬投与終了後13日目に肝酵素上昇は軽度になったと判定された。治験薬投与終了後15日目、軽度の断続的な腟出血が発現した。治験薬投与終了後35日目、軽度の肝酵素上昇は回復した。同日、高用量のシタラビ

ンによる化学療法を開始し、治験薬投与終了後40日目に化学療法を終了した。治験薬投与終了後53日目、発熱性好中球減少症（検査値未報告）が発現し、治験薬投与終了後54日目に悪化したため（白血球数0.5×10^9/L）、被験者は入院し、治療としてセフタジジム、シプロフロキサシン及びガチフロキサシンを投与された。胸部X線検査で肺炎は認められず、血液培養及び尿培養は陰性であった。治験薬投与終了後56日目、発熱性好中球減少症（検査値未報告）及び軽度の断続的な腟出血は回復した。最終評価来院日である治験薬投与終了後90日目の時点で被験者の生存を確認した。治験薬投与終了後98日目、被験者は強化化学療法を更に1コース受けるために入院した。その後、治験薬投与終了後113日目に被験者は発熱性好中球減少症（検査値未報告）のため再度入院し、治療としてクリンダマイシン、リネゾリド、ピペラシリン／タゾバクタム及びトブラマイシンを投与された。治験薬投与終了後114日目、急性の腟出血のために被験者は集中治療室に移されたが、腹部及び骨盤のCTで膿瘍又は後腹膜出血の所見は認められなかった。治療としてノルゲストレル／エチニルエストラジオール及び血液製剤を投与した。治験薬投与終了後116日目までに腟出血はわずかとなり、膣出血は血小板減少状態により生じたものと考えられた。治験薬投与終了後121日目、被験者は退院した。

治験担当医師は、肝酵素上昇（肝酵素上昇の悪化、治験薬投与7日目発現）及び発熱性好中球減少症（治験薬投与終了後53日目発現）は重篤な有害事象で、肝酵素上昇の程度は生命を脅かすものであり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、発熱性好中球減少症と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、肝酵素上昇（2回発現：治験薬投与4日目発現及び治験薬投与終了後13日目発現）及び発熱性好中球減少症（治験薬投与2日目発現）は非重篤な有害事象であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	Hgb (g/L)	WBC (10^9/L)	PLT (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	LDH (U/L)	T.bili (μmol/L)	Pulse (bpm)
治験薬投与1日目	84	0.4	18	47	51	105	683	56	56
治験薬投与2日目	-	0.2	-	-	-	-	-	-	-
治験薬投与4日目	-	-	-	92	224	-	-	67	-
治験薬投与8日目	-	-	-	202	397	-	-	74	-
治験薬投与終了後1日目	84	-	19	-	-	-	-	-	81†
治験薬投与終了後5日目	-	-	-	390	756	-	-	34	-
治験薬投与終了後7日目	-	-	-	367	1018	-	-	36	-
治験薬投与終了後12日目	-	-	-	72	306	-	-	15	-
治験薬投与終了後35日目	-	-	-	30	42	-	-	10	-
治験薬投与終了後54日目	-	0.5	-	-	-	-	-	-	-

†医療機関から報告された値

C Confidential

3)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
死亡に至った重篤な副作用名：脳症、ビリルビン血症
その他の重篤な副作用名：骨髄無形成

(1)　患者背景
既往歴：なし
合併症：アルコール乱用なし、高リン酸塩血症、低蛋白血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、四肢浮腫、腹痛、腎結石、貧血、脾腫、疲労、左胸壁痛、浮動性めまい、振戦（手）、AML、好中球減少症
併用薬：シタラビン、ラニチジン、オキシコドン／アセトアミノフェン、ベンラファキシン

(2)　有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてシタラビン（治験薬投与開始6日前～治験薬投与1日目）及びイダルビシン（治験薬投与開始6日前～治験薬投与開始4日前）を投与された。ウイルス検査結果では、サイトメガロウイルス（CMV）や単純ヘルペスウイルスの感染歴はなく、水痘帯状疱疹ウイルス及びエプスタイン・バーウイルスの感染歴があった。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。胸部 X 線は正常であり、粘膜炎のスコアは Grade 0であった。治験薬投与1日目～治験薬投与終了後1日目の期間、アスペルギルス抗原検査を10回実施したが、結果は陰性であった。治験薬投与2日目、大腸菌による血尿及び尿路感染が認められ、セフェピム及びガチフロキサシンを投与した。また、CMV 予防のため、バルガンシクロビルを投与した。治験薬投与3日目、白血球数は1.2×10^9/L、好中球絶対数は0.48×10^9/L、ヘモグロビンは75 g/L、血小板数は26×10^9/L であり、医学的に重要と判断された汎血球減少症が認められ、被験者の死亡時まで持続した。治験薬投与10日目、両側の肺に異常音（低音性連続性ラ音及びラ音）が認められたが、胸部 X 線検査では正常であった。治験薬投与12日目、口腔粘膜炎が認められた。治験薬投与13日目、発熱性好中球減少症が発現し、治療として顆粒球コロニー刺激因子、バンコマイシン及びトブラマイシンを投与した。セフェピムの投与は継続していた。治験薬投与14日目、パラセタモールの投与を開始した。また、大腸菌による血尿及び尿路感染は回復した。治験薬投与15日目、総ビリルビンは46 μmol/L、SGOT は10 U/L、SGPT は12 U/L、乳酸脱水素酵素（LDH）は107 U/L であり、中等度のビリルビン血症及び低カリウム血症（検査値未報告）が認められた。胸部 CT で、少量の胸水、すりガラス様陰影及び気腔硬化を伴う右肺基底部の間質肥厚、腹水とみられる肝周囲液が認められ、被験者は医学的に重要と判断された肺炎と診断された。治験薬投与16日目、カリウム値は3.1 mmol/L であったため、カリウム補給剤を投与した。また、心室性不整脈が認められた。さらに、全身性の疼痛も発現し、メトロニダゾールを追加した。腹部 CT では、右肺基底部にすり

ガラス様陰影及び結節性の硬化（無気肺の可能性）を伴う胸水が認められ、少量の腹水及び左腎結石も認められた。治験薬投与19日目、軽度の精神状態変化が認められた。治験薬投与20日目、血清クレアチニンは124 µmol/L であり、腎機能不全が発現し、浮腫の治療としてフロセミド及びスピロノラクトンを投与した。治験薬投与21日目に実施した右上腹部の超音波検査で胆泥が認められたが、胆石や肝外胆管の拡張は認められなかった。治験薬投与24日目、医学的に重要と判断された骨髄無形成が認められた。治験薬投与25日目、口腔粘膜炎は回復した。治験薬投与27日目、低カリウム血症は回復したが、総ビリルビンが62 µmol/L となり、ビリルビン血症が重度となった（その他の肝酵素に特に異常はなかった）。治験薬投与28日目、治験薬の投与を終了した。治験薬投与終了後1日目、侵襲性真菌感染症が疑われたため、アムホテリシン B 脂質製剤の投与を開始し、また、パラセタモールの投与を終了した。また、医学的に重要と判断された腹水、生命を脅かす程度の脳症及びビリルビン血症（総ビリルビン180 µmol/L）が認められた。アンモニア値は基準範囲内であった（20 µmol/L 未満、基準範囲16～60 µmol/L）。治験薬投与終了後2日目、黄疸が認められた。胸部及び腹部の CT で右肺の浸潤の発現及び腹水の増加が認められたが、気管支肺胞洗浄及び肺生検では微生物は認められなかった。肺炎の治療としてバンコマイシンを追加投与し、セフェピム投与を継続した。また、腹部超音波検査で大量の腹水が認められたが、胆嚢炎又は胆管拡張は認められなかった。治験薬投与終了後3日目、被験者は敗血症と診断されたが、肝臓の穿刺による培養の結果は陰性であった。治験薬投与終了後4日目、総ビリルビンが583 µmol/L まで増加したが、その他の肝酵素は異常なしのままであった。同日、セフェピムの投与を中止した。治験薬投与終了後5日目、被験者は死亡した。治験担当医師は、急性白血病、脳症及び肺炎（真菌性肺炎の疑い）とともに、ビリルビン血症が被験者の死亡の要因となった可能性があると判定した。剖検の結果、小結節性肝硬変及び血球貪食症候群が認められ、これらは感染原因との関連の可能性があるが、治験薬との関連はないと判定された。

治験担当医師は、骨髄無形成、脳症、ビリルビン血症、汎血球減少症、肺炎、腎機能不全及び腹水は重篤な有害事象であり、脳症及びビリルビン血症の程度は生命を脅かすものであり、黄疸は非重篤な有害事象であり、骨髄無形成、脳症、ビリルビン血症及び黄疸と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、ビリルビン血症が被験者の死亡の要因となった可能性があることから、死亡と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。その他の事象（汎血球減少症、肺炎、腎機能不全及び腹水）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

C Confidential

Day	Hgb (g/L)	PLT (10^9/L)	WBC (10^9/L)	NEUT (10^9/L)	BUN (mmol/L)	血清クレアチニン (μmol/L)	K (mmol/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	LDH (U/L)	T.bili (μmol/L)
治験薬投与1日目	84	51	2.3	1.52	9.3	88	-	16	21	160	14
治験薬投与3日目	75	26	1.2	0.48	-	-	-	-	-	-	-
治験薬投与13日目	-	-	0.9	0.07	-	-	-	-	-	-	-
治験薬投与15日目	-	-	-	-	-	-	-	10	12	107	46
治験薬投与16日目	-	-	-	-	-	-	3.1	-	-	-	-
治験薬投与20日目	-	-	-	-	-	124	-	-	-	-	-
治験薬投与27日目	-	-	-	-	-	-	3.2	-	-	-	62
治験薬投与終了後1日目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	180
治験薬投与終了後4日目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	583

C Confidential

4)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：ビリルビン血症

(1)　患者背景
既往歴：なし
合併症：静脈炎、貧血（Grade 2）、血小板減少症（Grade 3）、白血球減少症（Grade 4）、好中球減少症（Grade 4）、点状出血、紫斑、脾腫、肝腫大、A 型肝炎ウイルス IgG 抗体陽性、AML、好中球減少症
併用薬：なし

(2)　有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてシタラビン（治験薬投与開始10日前～治験薬投与開始3日前）及びミトキサントロン（治験薬投与開始4日前～治験薬投与開始2日前）を投与された。治験薬投与開始4日前、白血球数は0.85×10^9/L、ヘモグロビンは92 g/L、血小板数は35×10^9/L であり、生命を脅かす程度の血小板減少症が認められ、血小板輸血を実施した。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。同日、生命を脅かす程度の貧血が発現し、必要に応じて赤血球製剤を輸血した。治験薬投与2日目～治験薬投与終了後20日目の期間、アスペルギルス抗原に対する血清学的検査を複数回実施したところ、結果は陰性であった。治験薬投与4日目、発熱性好中球減少症が発現したが、治療としてセフタジジム及びアミカシンを投与し、同日中に回復した。治験薬投与13日目、重度の発熱性好中球減少症（検査値未報告）が発現した。治験薬投与14日目、中等度の肝機能不全（有害事象名：肝機能異常）及び直接ビリルビン増加（検査値未報告）が認められた。胸部 X 線検査は正常であり、血液培養ではエンテロコッカス・フェカーリスが陽性であった。治療としてピペラシリン、タゾバクタム、バンコマイシン、アミカシン、セフタジジム及び顆粒球コロニー刺激因子を投与した。治験薬投与15日目、総ビリルビンは65 µmol/L であり、総ビリルビン増加が認められ、また肝機能異常は悪化して重度となった。複数の抗菌薬を投与したが発熱は持続し、真菌感染が疑われたが、確定はされなかった。治験薬投与19日目、敗血症のため治験薬の投与を中止した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.3: P01899_ae]では敗血症は治験薬投与終了後1日目に重篤な有害事象として報告された）。同日、アムホテリシン B の投与を開始した。治験薬投与終了後5日目、肝機能異常及びビリルビン血症（直接ビリルビン増加）が悪化していずれも生命を脅かす程度となり、ビリルビン血症（総ビリルビン増加）（検査値未報告）も悪化して重度となった。治験薬投与終了後6日目の臨床検査結果は、SGOT 7 U/L、SGPT 20 U/L、γ-GT 28 U/L、総ビリルビン310 µmol/L であり、腹水及び黄疸が認められた。また、腹部及び骨盤の超音波検査で、横隔膜下腔及び骨盤領域に遊離液体が認められた。被験者は表在性真菌症と診断され、皮膚病変の培養では、*Fusarium* 属が陽性であった。治療としてイミペネ

C Confidential

ム／シラスタチン、metamizole、シプロフロキサシン、モキシフロキサシン、アジスロマイシン、バンコマイシン及びリネゾリドを投与した。治験薬投与終了後11日目、ヘモグロビンが最低値の58 g/L となった。治験薬投与終了後13日目に実施した胸部 CT で、両側の胸水及び右肺基底部の浸潤が認められ、副鼻腔 CT では右副鼻腔に固形腫瘤が認められ、左副鼻腔にポリープの可能性がある病変が認められた。治験薬投与終了後14日目に実施した胸水培養の結果は陰性であり、胸水の細胞診では腫瘍細胞は認められなかった。治験薬投与終了後17日目、アムホテリシン B の投与を終了した。治験薬投与終了後18日目、生命を脅かす程度の骨髄抑制が発現した。腹部超音波検査では、脾腫及び腹水が認められた。治験薬投与終了後19日目に実施した心エコーで軽度から中等度の僧帽弁閉鎖不全が認められ、胸部 X 線検査では、左肺基底部の陰影、両側肺底部の間質の変化、右側横隔膜の挙上が認められた。治験薬投与終了後20日目の臨床検査の結果は、SGOT 18 U/L、SGPT 33 U/L、γ-GT 60 U/L、総ビリルビン739 μmol/L であり、肝機能異常の治療として、マンニトール、ラクツロース、スピロノラクトン、フロセミド、アルブミン及びメチルプレドニゾロンを投与した。また、カスポファンギンを投与した。本試験中に投与したその他の薬剤はイブプロフェン、ナルブフィン及びジクロフェナクであった。治験薬投与終了後21日目、血小板数は3×10^9/L であり、生命を脅かす程度の血小板減少症が持続していた。また、生命を脅かす程度の多臓器不全が発現し、さらに呼吸困難となり、同日、被験者は死亡した。剖検は実施しなかった。治験担当医師は、死因を敗血症、不可逆性の骨髄無形成、多臓器不全をもたらした肝機能異常であると判定した。

治験担当医師は、ビリルビン血症（直接ビリルビン増加）、血小板減少症、貧血、敗血症、肝機能異常、骨髄抑制及び多臓器不全は重篤な有害事象であり、ビリルビン血症（直接ビリルビン増加）、血小板減少症、貧血、肝機能異常、骨髄抑制及び多臓器不全の程度は生命を脅かすものであり、ビリルビン血症（総ビリルビン増加）は非重篤な有害事象であると判定した。また、ビリルビン血症は治験薬との因果関係はたぶんありと判定し、その他の事象（血小板減少症、貧血、敗血症、肝機能異常、骨髄抑制及び多臓器不全）及び死亡は治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	Hgb (g/L)	WBC (109/L)	PLT (109/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	T.bili (μmol/L)
治験薬投与開始7日前	-	-	-	8	9	-	14
治験薬投与開始4日前	92	0.85	35	-	-	-	-
治験薬投与1日目	68	-	-	-	-	-	-
治験薬投与4日目	-	0.5	-	-	-	-	-
治験薬投与15日目	-	-	-	-	-	-	65
治験薬投与終了後6日目	-	-	-	7	20	28	310
治験薬投与終了後11日目	58	-	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後20日目	-	-	-	18	33	60	739
治験薬投与終了後21日目	-	-	3	-	-	-	-

C Confidential

5)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：失神、QTc 延長、トルサード ド ポアント

(1)　患者背景

既往歴：動悸（軽度、試験開始の2年前に発現、受診なし）

合併症：AML、突然死症候群の家族歴なし、アゾール系薬剤の使用、心電図正常、QTc 間隔延長（低カリウム血症との関連の疑い）、貧血（Grade 3）、血小板減少症、白血球減少症（Grade 4）、好中球減少症（Grade 4）、不随意運動（手）、低カリウム血症、低マグネシウム血症、好中球減少症

併用薬：クロナゼパム、ラニチジン、静注用カリウム、セフタジジム、バンコマイシン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてイダルビシン（治験薬投与開始8日前～治験薬投与開始6日前）及びシタラビン（治験薬投与開始8日前～治験薬投与開始2日前）を投与された。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。同日の心電図で QTc は430 msec であった。また、重度の低カリウム血症増悪が認められ、カリウムの静脈内投与に経口投与を追加した。治験薬投与6日目、カリウムの経口投与を終了した。治験薬投与9日目、*Micrococcus* 属による菌血症が発現し、そのため被験者は入院した。治療としてセフタジジム、バンコマイシン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム及びイミペネム／シラスタチンを投与した。治験薬投与10日目、ヘモグロビン値は60 g/L であり、生命を脅かす程度の貧血が発現し、赤血球製剤を投与した。治験薬投与19日目の臨床検査結果は、カルシウム2 mmol/L、マグネシウム0.64 mmol/L、カリウム3.2 mmol/L であり、低カルシウム血症及び低マグネシウム血症が認められた。また、医学的に重要と判断された失神が発現したが、同日中に無処置で回復した。さらに、心電図で突発性の心室粗動・細動が認められた。QTc 間隔は458 msec であり、被験者はトルサード ド ポアント及び QTc 延長と診断され、生命を脅かす程度と判定され、治療としてリドカイン及び静注用硫酸マグネシウムを投与された。治験薬投与20日目に実施した心電図で QTc 間隔は566 msec であり、QTc 延長及びトルサード ド ポアントのため治験薬の投与を中止した。同日、QTc 延長は回復したと判定された。治験薬投与終了後3日目、*Micrococcus* 属による菌血症が回復した。治験薬投与終了後4日目、重度の低カリウム血症は回復した。治験薬投与終了後6日目に再度実施した臨床検査では、カルシウム2.13 mmol/L、マグネシウム0.72 mmol/L、カリウム5.2 mmol/L であり、カリウムの静脈内投与を終了した。治験薬投与終了後7日目に実施した心電図では QTc は463 msec であり、トルサード ド ポアントは回復したと判定された。治験薬投与終了後13日目に実施した心電図では QTc 間隔のわずかな延長（470 msec）が認められた。治験薬投与終了後30日目、ヘモグロビン値は99 g/L であり、生命を脅かす程度の貧血は回復した。治験薬投与終了後34日目、被験者は入院し、フ

C Confidential

ルダラビンによる化学療法を開始し、本事象は、重篤な有害事象（有害事象名：“Procedure”（医師記載報告事象名：地固め化学療法）として報告された。治験薬投与終了後35日目、イダルビシン及び高用量シタラビンによる化学療法を開始した。治験薬投与終了後36日目に実施したホルター心電図では異常はなかった。治験薬投与終了後37日目、フルダラビン及びイダルビシンによる化学療法を終了した。治験薬投与終了後38日目、高用量シタラビンによる化学療法を終了し、合併症の好中球減少症の治療として顆粒球コロニー刺激因子の投与を開始した。治験薬投与終了後47日目の臨床検査結果は、白血球数0.1×10^9/L、血小板数2×10^9/L であり、生命を脅かす程度の好中球減少症（検査値未報告）、白血球減少症及び血小板減少症増悪が認められ、血小板製剤を輸血した。治験薬投与終了後48日目、被験者は緑色連鎖球菌による菌血症と診断され、治療としてセフタジジム、バンコマイシン、メトロニダゾール及びイミペネム／シラスタチンを投与した。治験薬投与終了後49日目、ヘモグロビンは64 g/L であり、生命を脅かす程度の貧血が発現し、赤血球製剤を投与した。また、心エコーは正常であった。治験薬投与終了後51日目、ヘモグロビンは61 g/L であった。治験薬投与終了後66日目、緑色連鎖球菌による菌血症、好中球減少症及び貧血は回復した。最終評価来院日である治験薬投与終了後79日目の時点で被験者の生存を確認した。同日の白血球数は2.5×10^9/L、血小板数は181×10^9/L であり、白血球減少症及び血小板減少症増悪は回復したと判定された。

治験担当医師は、失神、トルサードドポアント、QT/QTc 延長、菌血症（*Micrococcus* 属による）、貧血（2回発現：治験薬投与10日目及び治験薬投与終了後49日目）、“Procedure”（医師記載報告事象名：地固め化学療法）、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症増悪及び菌血症（緑色連鎖球菌による）は重篤な有害事象であり、トルサードドポアント、QT/QTc 延長、貧血、好中球減少症、白血球減少症及び血小板減少症増悪の程度は生命を脅かすものであり、失神、トルサードドポアント及び QT/QTc 延長と治験薬との因果関係をどちらともいえないと判定した。また、その他の事象［菌血症（*Micrococcus* 属による）、貧血、“Procedure”（医師記載報告事象名：地固め化学療法）、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症増悪及び菌血症（緑色連鎖球菌による）］については治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

C Confidential

Day	Hgb (g/L)	NEUT (10^9/L)	PLT (10^9/L)	WBC (10^9/L)	Ca (mmol/L)	K (mmol/L)	Mg (mmol/L)
治験薬投与開始2日前	81	0.01	43	0.3	2.2	3.3	0.66
治験薬投与1日目	-	-	-	-	-	2.8	-
治験薬投与10日目	60	-	-	-	-	-	-
治験薬投与19日目	-	-	-	-	2	3.2	0.64
治験薬投与終了後4日目	-	-	-	-	-	4.2	-
治験薬投与終了後6日目	-	-	-	-	2.13	5.2	0.72
治験薬投与終了後30日目	99	-	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後47日目	-	-	2	0.1	-	-	-
治験薬投与終了後49日目	64	-	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後51日目	61	-	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後66日目	82	2.02	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後79日目	-	-	181	2.5	-	-	-

6)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ増加、薬物相互作用

(1)　患者背景
既往歴：なし
合併症：頭痛、AML、好中球減少症
併用薬：シタラビン、パラセタモール

(2)　有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてシタラビン（治験薬投与開始5日前～治験薬投与2日目）及びミトキサントロン（治験薬投与開始5日前～治験薬投与開始3日前）を投与された。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与3日目、合併症の好中球減少症の治療としてアミカシン及びセフトリアキソンの投与を開始した。治験薬投与7日目、血小板数は7×10^9/L であり、血小板減少症及び膣出血が認められたため、エチニルエストラジオール／レボノルゲストレルの投与を開始した。同日中に血小板減少症は回復し（検査値未報告）、治験薬投与11日目に膣出血は回復した。治験薬投与12日目、血小板減少症（検査値未報告）が再発した。ラニチジンの投与を開始し、ジメンヒドリナートを投与し、アミカシンの投与を終了した。治験薬投与12日目～治験薬投与17日目及び治験薬投与46日目～治験薬投与48日目の期間、血小板数は3×10^9/L～26×10^9/L であった。治験薬投与13日目、合併症の好中球減少症の治療としてゲンタマイシン及びバンコマイシンの投与を開始した。治験薬投与17日目、血小板減少症（検査値未報告）は回復したが、月経困難症が発現し、治療としてアセトアミノフェンの投与を開始した。また、ラニチジン及びゲンタマイシンの投与を終了した。治験薬投与18日目、セフトリアキソンの投与を終了した。治験薬投与21日目の臨床検査結果は、SGOT 380 U/L、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）858 U/L、総ビリルビン26 µmol/L であり、SGOT 増加、SGPT 増加及び総ビリルビン増加（有害事象名：ビリルビン血症）と判定された。また、医学的に重要と判断された薬物相互作用が認められた。SGPT 増加、総ビリルビン増加（有害事象名：ビリルビン血症）及び薬物相互作用のため、治験薬の投与を中断した。また、エチニルエストラジオール／レボノルゲストレルの投与を中止した。治験薬投与22日目、頭痛及び咽喉痛が発現し、トラマドール及び metamizole を投与した。治験薬投与24日目の臨床検査の結果は、SGOT 57 U/L、SGPT 264 U/L、総ビリルビン 12 µmol/L であり、総ビリルビン増加、薬物相互作用、頭痛及び咽喉痛は回復した。同日、治験薬の投与を再開した。治験薬投与28日目の臨床検査結果は、SGOT 18 U/L、SGPT 63 U/L、総ビリルビン15 µmol/L であり、SGPT 増加及び SGOT 増加は回復したと判定された。治験薬投与32日目、シタラビンの皮下投与を開始した。治験薬投与34日目、バンコマイシンの

投与を中止した。治験薬投与40日目、シタラビンの皮下投与を終了し、シタラビンの静脈内投与を開始した。治験薬投与43日目、シタラビンの静脈内投与を終了した。治験薬投与46日目の臨床検査の結果は、SGOT 37 U/L、SGPT 39 U/L、総ビリルビン9 µmol/L であり、血小板減少症が再発したと判定された。治験薬投与49日目、血小板減少症は医学的に重要な事象と判定され、治験薬投与63日目に回復した。この期間の血小板数は3×10^9/L～60×10^9/Lであり、血小板製剤及び赤血球製剤の輸血を複数回実施した。治験薬投与79日目、治験薬の投与を終了した。最終評価来院日である治験薬投与終了後30日目の時点で被験者の生存を確認した。

治験担当医師は、血清 GPT 増加、薬物相互作用及び血小板減少症（治験薬投与46日目発現）は重篤な有害事象であり、血清 GOT 増加、ビリルビン血症及び血小板減少症（2回発現：治験薬投与7日目及び治験薬投与12日目）は非重篤な有害事象で、血清 GPT 増加及び血清 GOT 増加と治験薬との因果関係はたぶんありと判定し、薬物相互作用及びビリルビン血症と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。血小板減少症と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、治験薬とエチニルエストラジオール／レボノルゲストレルとの薬物相互作用又はエチニルエストラジオール／レボノルゲストレルについて、肝酵素異常との関連性を否定できないと報告した。

Day	PLT (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	T.bili (µmol/L)
治験薬投与開始5日前	202†	32	42	7
治験薬投与7日目	7†	-	-	-
治験薬投与21日目	-	380	858	26
治験薬投与24日目	-	57	264	12
治験薬投与28日目	-	18	63	15
治験薬投与46日目	3†	37	39	9
治験薬投与49日目	26	-	-	-
治験薬投与63日目	60†	-	-	-

†医療機関から報告された値

C Confidential

7)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：ビリルビン血症

(1)　患者背景

既往歴：中心静脈カテーテル留置

合併症：貧血（Grade 3）、血小板減少症、高血圧、心拡大（うっ血性心不全による）、AML、好中球減少症

併用薬：シタラビン、ジゴキシン、エナラプリル、トラマドール

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてイダルビシン（治験薬投与開始7日前～治験薬投与開始5日前）及びシタラビン（治験薬投与開始7日前～治験薬投与1日目）を投与された。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与6日目、発熱及びカテーテル感染が発現し、治療としてバンコマイシン及びセフタジジムの投与を開始した。血液培養を実施したところ、ブドウ球菌が陽性となり、病原菌と判定された。また、中等度の γ-GT 増加が認められた（γ-GT 302 U/L）。治験薬投与9日目、ヘモグロビンは40 g/L であり、生命を脅かす程度の貧血が発現した。また、生命を脅かす程度の腟出血が発現し、子宮の超音波検査によって複数の筋腫（有害事象名：子宮類線維症）が認められた。同日、出血防止のためにメドロキシプロゲステロンの投与を開始し、治験薬投与10日目に投与を終了した。治験薬投与10日目に再実施した血液培養でも、ブドウ球菌陽性で、病原菌と判定された。治験薬投与11日目、出血防止のためにゴセレリンを投与し、血小板製剤及び濃厚赤血球製剤の輸血を行ったところ、同日中に貧血は回復した。治験薬投与12日目、腟出血は回復した。治験薬投与13日目、総ビリルビンは192 μmol/L であり、医学的に重要と判断されたビリルビン血症（胆汁うっ滞）が認められたが、治療は行わなかった。ほかの肝機能検査結果は SGOT 31 U/L、SGPT 46 U/L、γ-GT 659 U/L であった。同日、セフタジジムの投与を終了した。治験薬投与14日目に実施した肝臓の超音波検査は正常であった。治験薬投与16日目、バンコマイシンの投与を中止した。治験薬投与17日目、白血球数は9.4×10^9/L であり、原疾患の好中球減少症が回復したため、治験薬の初回サイクルを終了した。治験薬投与26日目、月経中間期出血が発現した。治験薬投与30日目、2コース目の化学療法（イダルビシン及びシタラビン）を開始し、治験薬投与35日目に終了した。治験薬投与38日目、総ビリルビンが24 μmol/L となり、医学的に重要と判断されたビリルビン血症は回復した。治験薬投与43日目、治験薬投与を再開した。治験薬投与44日目、総ビリルビンは24 μmol/L であった。治験薬投与45日目、白血球数は1.4×10^9/L、好中球絶対数は0.83×10^9/L であり、再開した治験薬投与を中断した。治験薬投与46日目、Grade 4の血小板減少症が認められ、被験者は入院した。赤血球製剤及び血小板製剤を輸血した。治験薬投与47日目、Grade 4の血小板減少症（検査値未報告）は回復した。

C Confidential

治験薬投与57日目、子宮摘出術が実施され、月経中間期出血は回復した。治験薬投与74日目、治験薬投与を再開した。治験薬投与76日目、医学的に重要と判断された血小板減少症（検査値未報告）が認められ、血小板を投与した。治験薬投与79日目、医学的に重要と判断された血小板減少症（検査値未報告）は回復した。治験薬投与80日目に実施した腹部及び骨盤 CT の所見として、肝嚢胞が認められた。治験薬投与82日目、白血球数は6.6×10^9/L、好中球絶対数は3.9×10^9/L となり、再開した治験薬の投与を終了した。治験薬投与終了後12日目、高用量のシタラビンの投与を開始し、治験薬投与終了後15日目に投与を終了した。治験薬投与終了後23日目の臨床検査結果は、白血球数0.2×10^9/L、ヘモグロビン74 g/L、血小板数8×10^9/L であり、好中球減少症及び血小板減少症が認められ、また、発熱が発現し、被験者は入院した。大腸菌による菌血症と診断され、治療としてセフタジジム、イミペネム、血小板製剤及び濃厚赤血球製剤を投与したところ、同日中に菌血症は回復した。治験薬投与終了後24日目、血小板数は26×10^9/L であり、血小板減少症は回復した。治験薬投与終了後27日目、医学的に重要と判断された貧血（検査値未報告）が認められ、治験薬投与終了後28日目に回復した（検査値未報告）。治験薬投与終了後30日目、好中球絶対数は1.32×10^9/L であり、好中球減少症は回復した。最終評価来院日である治験薬投与終了後31日目、被験者の生存を確認した。同日、発熱は回復した。治験薬投与終了後32日目、白血球数は3×10^9/L、血小板数は23×10^9/L、γ-GT は998 U/L、総ビリルビンは29 μmol/L であった。

治験担当医師は、ビリルビン血症、貧血（2回発現：治験薬投与9日目及び治験薬投与終了後27日目）、腟出血、子宮類線維症、血小板減少症（3回発現：治験薬投与46日目、治験薬投与76日目及び治験薬投与終了後23日目）、好中球減少症及び発熱は重篤な有害事象であり、貧血（治験薬投与9日目発現）及び腟出血の程度は生命を脅かすものであり、ビリルビン血症と治験薬及びプロゲステロンとの因果関係はどちらともいえないと判定した。また、それ以外の事象（貧血、腟出血、子宮類線維症、血小板減少症、好中球減少症及び発熱）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Confidential

Day	Hgb (g/L)	PLT (10^9/L)	WBC (10^9/L)	NEUT (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	T.bili (μmol/L)
治験薬投与開始1日前	74	23	0.9	0.3	35	31	83	32
治験薬投与6日目	-	-	-	-	-	-	302	-
治験薬投与9日目	40	-	-	-	-	-	-	-
治験薬投与11日目	89	-	-	-	-	-	-	-
治験薬投与13日目	-	-	-	-	31	46	659	192
治験薬投与17日目	-	-	9.4	-	-	-	-	-
治験薬投与38日目	-	-	-	-	-	-	-	24
治験薬投与44日目	-	-	-	-	-	-	-	24
治験薬投与45日目	-	-	1.4	0.83	-	-	-	-
治験薬投与46日目	-	2	-	-	-	-	-	-
治験薬投与82日目	-	-	6.6	3.9	-	-	-	-
治験薬投与終了後23日目	74	8	0.2	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後24日目	-	26	-	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後30日目	-	-	-	1.32	-	-	-	-
治験薬投与終了後32日目	-	23	3	-	-	-	998	29

8)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：黄疸、ビリルビン血症

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：好中球減少症、貧血、血小板減少症、頭痛（白血病の中枢神経系浸潤による）、AML

併用薬：エトポシド、セフタジジム、トラマドール

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてミトキサントロン（治験薬投与開始5日前～治験薬投与開始3日前）、エトポシド（治験薬投与開始5日前～治験薬投与2日目）、経口ヒドロキシカルバミド（治験薬投与開始9日前～治験薬投与開始3日前）、髄腔内メトトレキサート（治験薬投与開始11日前、治験薬投与開始2日前、治験薬投与4日目）、髄腔内デキサメタゾン（治験薬投与開始11日前、治験薬投与開始2日前）及び髄腔内シタラビン（治験薬投与開始11日前、治験薬投与開始2日前、治験薬投与4日目）を投与された。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与8日目、医学的に重要と判断された発熱性好中球減少症（検査値未報告）及び菌血症が発現した。血液培養の結果、*Enterobacter cloacae* が陽性であった。治験薬投与9日目、生命を脅かす程度の敗血症性ショック、医学的に重要と判断された低体温及び黄疸が発現した。同日、菌血症、敗血症性ショック及び黄疸のため治験薬の投与を中止し、治療としてフルコナゾール、顆粒球コロニー刺激因子、バンコマイシン、イミペネム及びシプロフロキサシンを投与した。治験薬投与終了後1日目、白血球数は0.2×10^9/L、SGOT は70 U/L、SGPT は71 U/L、総ビリルビン513 µmol/L であり、医学的に重要と判断されたビリルビン血症が認められた。同日、敗血症性ショック及び好中球減少症を発症している状態での *Enterobacter cloacae* による菌血症により、被験者は死亡した。剖検は実施しなかった。

治験担当医師は、黄疸、ビリルビン血症、発熱性好中球減少症、菌血症、敗血症性ショック及び低体温は重篤な有害事象であり、敗血症性ショックの程度は生命を脅かすものであり、黄疸及びビリルビン血症と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、それ以外の事象（発熱性好中球減少症、菌血症、敗血症性ショック及び低体温）及び死亡については治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	WBC (109/L)	NEUT (109/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	T.bili (µmol/L)
治験薬投与開始1日前	-	-	7	13	-
治験薬投与1日目	1.2	0.54	-	-	27
治験薬投与終了後1日目	0.2	-	70	71	513

9)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝炎

(1)　患者背景

既往歴：ホジキン病、胆嚢切除

合併症：水疱（ヒックマンカテーテル挿入部位上）、発赤（わずかな、ヒックマンカテーテル挿入部位）、紅斑（古い静脈内投与部位）、発熱、アルコール乱用なし、免疫グロブリン G 陽性（CMV、単純ヘルペスウイルス及び水痘帯状疱疹ウイルスに対し）、B 型肝炎表面抗原陰性、C 型肝炎抗体陰性、骨髄異形成症候群、好中球減少症

併用薬：シタラビン、チカルシリン／クラブラン酸、クロトリマゾール、バンコマイシン、シプロフロキサシン、バラシクロビル

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてイダルビシン（治験薬投与開始7日前～治験薬投与開始4日前）及びシタラビン（治験薬投与開始7日前～治験薬投与1日目）を投与された。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与4日目、SGPT は312 U/L、γ-GT は360 U/L であり、急性肝炎が発現し、治験薬の投与を中止した。腹部超音波検査は正常で、ウイルス性肝炎に対する血清学的検査ではアデノウイルス、CMV、エプスタイン・バーウイルス、A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス及び水痘帯状疱疹ウイルスはいずれも陰性であった。治験薬投与終了後1日目に実施したトキソプラズマ症及びクリプトコックス症に対する血清学的検査の結果は陰性であった。治験薬投与終了後3日目の臨床検査の結果は、SGPT 136 U/L、γ-GT 273 U/L、総ビリルビン11 μmol/L であった。同日、フルコナゾールの予防投与を開始した。治験薬投与終了後8日目、急性肝炎（検査値未報告）は回復した。治験薬投与終了後28日目、イダルビシン及びシタラビンによる化学療法の2サイクル目を開始し、治験薬投与終了後35日目、化学療法の2サイクル目を終了した。治験薬投与終了後39日目、ヒックマンカテーテル感染が発現し、大腸菌に起因する敗血症によるものであり、治療としてセフェピム、ゲンタマイシン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、メトロニダゾール及びメロペネムを投与した。治験薬投与終了後43日目、敗血症は回復した。治験薬投与終了後47日目、発熱性好中球減少症（検査値未報告）及び *Enterococcus gallinarum* によるヒックマンカテーテル感染が認められ、治療としてバンコマイシン、アンピシリン及びシプロフロキサシンの投与を開始した。治験薬投与終了後49日目、発熱性好中球減少症（検査値未報告）は回復した。治験薬投与終了後50日目、ヒックマンカテーテル感染は回復した。治験薬投与終了後76日目、シタラビンの投与を開始した。治験薬投与終了後77日目、アムサクリンの投与を開始し、治験薬投与終了後78日目に投与を終了した。治験薬投与終

了後83日目、シタラビンの投与を終了した。治験薬投与終了後87日目、発熱性好中球減少症（39.1℃）（検査値未報告）及び大腸菌によるヒックマンカテーテル感染が再発し、治療としてバンコマイシン、チカルシリン／クラブラン酸及びゲンタマイシンの投与を開始した。治験薬投与終了後88日目、生命を脅かす程度の好中球減少性敗血症（有害事象名：敗血症）（検査値未報告）及び敗血症性ショックが発現したが、治療としてアンピシリンの投与を追加したところ、同日中に回復した。また、大腸菌によるヒックマンカテーテル感染も回復した。治験薬投与終了後90日目、発熱性好中球減少症（検査値未報告）は回復した。最終評価来院日である治験薬投与終了後96日目の時点で被験者の生存を確認した。

治験担当医師は、肝炎、敗血症及び敗血症性ショックは重篤な有害事象であり、敗血症及び敗血症性ショックの程度は生命を脅かすものであり、肝炎と治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。また、それ以外の事象（敗血症及び敗血症性ショック）については治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	WBC (10^9/L)	NEUT (10^9/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	T.bili (μmol/L)
治験薬投与開始1日前	0.43	0.01	29	66	5
治験薬投与4日目	-	-	312	360	-
治験薬投与終了後3日目	-	-	136	273	11

C Confidential

10) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mgを食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝酵素上昇

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：骨髄異形成症候群、間欠熱（低Grade）、体重減少、汎血球減少症、乳酸脱水素酵素増加、アルコール摂取（中等度）、痔核、AML、好中球減少症

併用薬：ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、アセトアミノフェン、セフェピム、バンコマイシン

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとして高用量シタラビン（治験薬投与開始7日前～治験薬投与開始3日前）及びイダルビシン（治験薬投与開始7日前～治験薬投与開始5日前）を投与された。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与5日目、ガチフロキサシンの予防投与を開始した。治験薬投与9日目の臨床検査結果は、総ビリルビン0.9（単位の報告なし）、SGPT 267 U/L、SGOTが基準範囲上限（ULN）の2倍であり、医学的に重要と判断された発熱及び肝機能検査値上昇（有害事象名：肝酵素上昇）が認められた。また、培養で陽性結果は認められなかった。治験薬投与12日目に実施した胸部X線検査で、急性疾患又は肺炎の所見は認められなかったが、腹部及び骨盤 CT では医学的に重要と判断された直腸周囲膿瘍（有害事象名：肛門周囲膿瘍）が認められ、大きさは0.7 cm で左前外側に位置していた。治療としてセフェピム、メトロニダゾール及びバンコマイシンを投与した。治験薬投与13日目の臨床検査結果は、白血球数1.5×10^9/L、好中球絶対数1.35×10^9/L、SGPT 264 U/L、SGOT 100 U/L、LDH 996 U/L、γ-GT 530 U/L、総ビリルビン38 μmol/Lであり、肝酵素上昇のため治験薬の投与を中止した。肝臓の超音波検査で、胆嚢に濃厚な胆泥が認められた。また、発熱は回復したが、黄疸が発現した。治験薬投与終了後1日目、黄疸は回復した。治験薬投与終了後2日目の臨床検査結果は、SGPT 119 U/L、SGOT 28 U/L及び総ビリルビン10 μmol/Lであった。同日、アムホテリシンBリポソーム製剤の投与を開始した。治験薬投与終了後3日目に実施した胸部CTで、散在する複数の微小な肺小結節が認められたが、浸潤の所見は認められなかった。同日、ガチフロキサシンの予防投与を終了した。治験薬投与終了後5日目、アムホテリシンBリポソーム製剤の投与を中止した。治験薬投与終了後7日目、直腸周囲膿瘍のドレナージを実施し、直腸周囲膿瘍は同日中に回復した。治験薬投与終了後16日目、SGOT は19 U/L、SGPT は72 U/L、LDH は817 U/L、総ビリルビンは3 μmol/L未満となり、肝酵素上昇は回復したと判定された。最終評価来院日である治験薬投与終了後99日目の時点で被験者の生存を確認した。

治験担当医師は、肝酵素上昇、発熱及び肛門周囲膿瘍は重篤な有害事象であり、肝酵素

C Confidential

上昇と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、その他の事象（発熱及び肛門周囲膿瘍）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	Hgb (g/L)	PLT (10^9/L)	WBC (10^9/L)	NEUT (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	LDH (U/L)	T.bili (μmol/L)
治験薬投与開始1日前	83	53	1.2	1.04	14	14	23	767	12
治験薬投与9日目	-	-	-	-	-	267†	-	-	-
治験薬投与13日目	-	-	1.5	1.35	100	264	530	996	38
治験薬投与終了後2日目	-	-	-	-	28	119	-	-	10
治験薬投与終了後16日目	-	-	-	-	19	72	-	817	<3

†医療機関から報告された値

Confidential

11) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：ビリルビン血症、肝酵素上昇

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：AML、中心静脈カテーテル留置、発熱（低 Grade）、ビリルビン値上昇、好中球減少症

併用薬：ナイスタチン、レボフロキサシン、フィルグラスチム、バラシクロビル

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてヒドロキシカルバミド（治験薬投与開始8日前～治験薬投与開始2日前）、イダルビシン（治験薬投与開始5日前～治験薬投与開始3日前）及び高用量シタラビン（治験薬投与開始5日前～治験薬投与開始3日前）を投与された。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与5日目の臨床検査結果は、SGOT 169 U/L、SGPT 422 U/L、γ-GT 1149 U/L、総ビリルビン80 µmol/L であり、医学的に重要と判断されたビリルビン血症及び肝酵素上昇が発現し、黄疸も認められたため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目の臨床検査結果は、SGOT 181 U/L、SGPT 430 U/L、総ビリルビン166 µmol/L であった。治験薬投与終了後2日目、γ-GT は1100 U/L であった。治験薬投与終了後4日目、黄疸は回復した。治験薬投与終了後7日目、総ビリルビンは22 µmol/L となり、ビリルビン血症は回復した。治験薬投与終了後8日目、イトラコナゾールの予防投与を開始した。治験薬投与終了後21日目の臨床検査結果は、SGOT 20 U/L、SGPT 51 U/L、γ-GT 84 U/L、総ビリルビン5 µmol/L であり、肝酵素上昇は回復したと判定された。治験薬投与終了後51日目、シタラビン及びフルダラビンによる化学療法の2サイクル目を開始し、治験薬投与終了後56日目に化学療法の2サイクル目を終了した。治験薬投与終了後62日目、発熱及び前頭部の壊死性皮膚病変のため被験者は入院した。生検の結果、ムーコル症が陽性であったため、治療としてトブラマイシン、ピペラシリン／タゾバクタム、アムホテリシン B（後にアムホテリシン B リポソーム製剤）、カスポファンギン及びバンコマイシンを投与した。治験薬投与終了後69日目に実施した造影剤を使用した脳 CT で、結果は正常であった。治験薬投与終了後73日目に実施した造影剤を使用した脳 MRI で、神経周囲の拡張の所見は認められず、胸部 X 線検査は正常であった。治験薬投与終了後78日目、発熱は回復した。最終評価来院日である治験薬投与終了後99日目の時点で被験者の生存を確認した。真菌感染は持続しており、アムホテリシン B リポソーム製剤及びカスポファンギンの投与を継続した。

治験担当医師は、ビリルビン血症、肝酵素上昇、発熱及びムーコル症は重篤な有害事象であり、ビリルビン血症及び肝酵素上昇と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、それ以外の事象（発熱及びムーコル症）と治験薬との因果関係は考えにく

C Confidential

いと判定した。

Day	WBC (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	T.bili (μmol/L)
治験薬投与1日目	0.3	15	30	28	22
治験薬投与5日目	-	169	422	1149	80
治験薬投与終了後1日目	-	181	430	-	166
治験薬投与終了後2日目	-	-	-	1100	-
治験薬投与終了後7日目	-	-	-	-	22
治験薬投与終了後21日目	-	20	51	84	5

C Confidential

12) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mgを食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：間質性肺炎、肺臓炎

(1) 患者背景
既往歴：なし
合併症：ビリルビン増加、肝炎、B型肝炎コア抗体陽性、ラ音（右肺底）、労作性呼吸困難、浮動性めまい、紅斑（ヒックマンカテーテル周囲）、疼痛（ヒックマンカテーテル周囲）、発熱（低Grade）、汎血球減少症、C-反応性蛋白増加、喫煙、AML、好中球減少症
併用薬：シタラビン、バラシクロビル、セフェピム、ゲンタマイシン

(2) 有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとして高用量シタラビン（治験薬投与開始3日前～治験薬投与5日目）及びイダルビシン（治験薬投与開始3日前～治験薬投与開始1日前）を投与された。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。同日の心電図は正常で、QTcは421 msecであった。胸部X線検査では、側面像でのみ左肺基底部に密度のわずかな増加が認められた。また、発熱が発現し、治療としてセフェピム、ゲンタマイシン、バンコマイシン及びテイコプラニンを投与した。血液、血管留置カテーテル及び尿の培養の結果は、陰性であった。治験薬投与1日目～治験薬投与終了後74日目の期間に中央検査機関で実施したアスペルギルス抗原検査は9回とも陰性であった。治験薬投与2日目、総ビリルビンは33 μmol/L であり、合併症のビリルビン血症増悪が認められ、C-反応性蛋白増加も認められた。治験薬投与3日目、乾性咳嗽が認められた。治験薬投与5日目、好中球絶対数は0.4×10^9/L であり、好中球減少症が認められ、顆粒球コロニー刺激因子の投与を開始した。治験薬投与7日目、総ビリルビンは17 μmol/L となり、ビリルビン血症増悪は回復した。治験薬投与10日目、C-反応性蛋白増加は回復した。治験薬投与11日目、QTc 延長が認められた。治験薬投与14日目、発熱の治療としてセフタジジムの投与を開始した。治験薬投与16日目、顆粒球コロニー刺激因子の投与を終了した。治験薬投与18日目、QTcは462 msecとなり、QTc延長のため同日1回分の治験薬投与を休止した。治験薬投与19日目、発熱の治療としてセフェピムの投与を開始した。治験薬投与20日目、QTc は462 msec であった。同日、顆粒球コロニー刺激因子を投与した。治験薬投与21日目の臨床検査結果は、カルシウム2.28 mmol/L、リン酸1.28 mmol/L、マグネシウム0.96 mmol/L、ナトリウム138 mmol/L及びカリウム3.8 mmol/Lであった。QTcは445 msecとなり、QTc 延長は回復したと判定された。血液及び血管留置カテーテルの培養結果は、陰性であった。また、C-反応性蛋白増加が再発した。同日の白血球数は9.4×10^9/L、好中球絶対数は6.6×10^9/L であり、治験実施計画書に従って治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目に実施した胸部、腹部及び骨盤のCTで、肺気腫性変化、両上葉の陰影及び周辺

部に密度の低い領域が認められ（すりガラス様変化との関連が考えられる）、小結節は認められなかった。治験薬投与終了後4日目に実施した胸部のガリウム検査によって肺炎状態が認められ、ニューモシスチス・カリニの可能性が非常に高いが、これに特異的ではないと判定されたため、確定診断には至らなかった。同日中に肺炎状態は回復した。また、間質性肺炎も診断されたが、同日中に回復し、発熱も回復した。治験薬投与終了後8日目、C-反応性蛋白増加は回復した。治験薬投与終了後10日目、薬剤誘発性肺臓炎（有害事象名：肺臓炎）が認められ、顆粒球コロニー刺激因子との関連の可能性ありと判定された。薬剤誘発性肺臓炎及び間質性肺炎のため、治験薬投与の新たなサイクルは再開しなかった。治験薬投与終了後14日目、乾性咳嗽は回復した。治験薬投与終了後15日目、薬剤誘発性肺臓炎は回復し、高分解能 CT で肺気腫が認められたが、その他には重要な異常所見は認められなかった。治験薬投与終了後29日目に実施した胸部 X 線検査は正常であった。最終評価来院日である治験薬投与終了後74日目の時点で被験者の生存を確認した。

治験担当医師は、間質性肺炎、肺臓炎及びニューモシスチス・カリニ肺炎は重篤な有害事象であり、間質性肺炎及び肺臓炎と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、ニューモシスチス・カリニ肺炎と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、乾性咳嗽及び QT/QTc 延長は非重篤な有害事象で、いずれの事象も治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Day	WBC (10^9/L)	NEUT (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	LDH (U/L)	T.bili (μmol/L)
治験薬投与1日目	0.7	0.5	12	27	51	144	20
治験薬投与2日目	-	-	-	-	-	-	33
治験薬投与5日目	-	0.4	-	-	-	-	-
治験薬投与7日目	-	-	-	-	-	-	17
治験薬投与21日目	9.4	6.6	-	-	-	-	-

C Confidential

13) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mgを食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝細胞融解

(1) 患者背景

既往歴：心筋梗塞
合併症：血小板減少症、骨髄異形成症候群、好中球減少症
併用薬：シタラビン、ニトログリセリン、アテノロール、アロプリノール、イミペネム、シプロフロキサシン、バンコマイシン、メトクロプラミド、オメプラゾール、グラニセトロン

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてシタラビン（治験薬投与開始6日前～治験薬投与1日目）及びダウノルビシン（治験薬投与開始6日前～治験薬投与開始3日前）を投与された。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与35日目以前に投与された他の薬剤は、ピペラシリン（治験薬投与8日目投与）、アミカシン（治験薬投与8日目投与開始）、リネゾリド（治験薬投与8日目投与開始）、セフタジジム（治験薬投与8日目投与開始）、レノグラスチム（治験薬投与10日目投与開始）、トラマドール（治験薬投与10日目投与）、デクスクロルフェニラミン（治験薬投与13日目投与開始）及びセフトリアキソン（治験薬投与24日目投与開始）であった。治験薬投与35日目の臨床検査結果は、SGOT 111 U/L、SGPT 320 U/L、LDH 350 U/L、γ-GT 338 U/L、総ビリルビン14 μmol/Lであり、医学的に重要と判断された肝細胞融解が発現したため、治験薬投与38日目に治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後5日目、白血球数は1.43×10^9/Lであった。治験薬投与終了後7日目、医学的に重要と判断された発熱性好中球減少症が発現し、治療としてセフトリアキソン及びオフロキサシンを投与した。治験薬投与終了後9日目、発熱性好中球減少症（検査値未報告）は回復した。治験薬投与終了後10日目の臨床検査結果は、SGOT 32 U/L、SGPT 102 U/L、LDH 350 U/L、γ-GT 288 U/L、総ビリルビン12 μmol/Lであり、肝細胞融解は回復したと判定された。治験薬投与終了後13日目、白血球数は3.27×10^9/Lであった。最終評価来院日である治験薬投与終了後62日目の時点で被験者の生存を確認した。

治験担当医師は、肝細胞融解及び発熱性好中球減少症は重篤な有害事象であり、肝細胞融解と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、アテノロール及びアロプリノールが本事象の併用被疑薬であると判定した。また、発熱性好中球減少症と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

C Confidential

Day	WBC (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	LDH (U/L)	T.bili (μmol/L)
治験薬投与開始3日前	4.45	38	42	38	-	14
治験薬投与35日目	-	111	320	338	350	14
治験薬投与終了後5日目	1.43	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後7日目	2.5	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後10日目	-	32	102	288	350	12
治験薬投与終了後13日目	3.27	-	-	-	-	-

C Confidential

14) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mgを食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：駆出率減少

(1) 患者背景

既往歴：心房細動

合併症：高血圧、低カリウム血症、白血球減少症、発熱性好中球減少症、血小板減少症、鼻声、AML、好中球減少症

併用薬：フロセミド、アミオダロン、カリウム、アミカシン、メロペネム

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、白血病による口蓋の病変に対する化学療法の初回サイクルとしてヒドロキシ尿素（治験薬投与開始9日前～治験薬投与開始6日前）、並びにエトポシド及びミトキサントロン（いずれも治験薬投与開始6日前～治験薬投与開始2日前）を投与された。治験薬投与開始1日前の白血球数は0.11×10^9/Lであった。ベースライン（日付不明）での駆出率は70%であった。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与3日目、Grade 1の粘膜炎が発現し、治療としてアシクロビルの投与を開始し、非経口栄養を投与した。また、発熱性好中球減少症が発現し、治療としてバンコマイシン、テイコプラニン及び顆粒球コロニー刺激因子を投与した。治験薬投与5日目、白血球数は0.13×10^9/Lであった。治験薬投与6日目、粘膜炎がGrade 2に悪化した。治験薬投与7日目、粘膜炎はGrade 4の重篤な有害事象と判定され、粘膜炎の治療としてプレドニゾンを追加した。また、真菌感染の疑いのため治験薬の投与を中止し、アムホテリシンBの投与を開始した。治験薬投与終了後1日目、粘膜炎はGrade 3へ改善した。治験薬投与終了後7日目、胸膜痛が発現し、聴診によって肺硬化が認められた。真菌性肺炎が疑われたため、カスポファンギンを開始し、アムホテリシンBの投与を終了した。治験薬投与終了後9日目に実施した胸部CTで両側の胸水、両肺尖部の硬化及び心拡大が認められた。心エコーでは駆出率が48%と減少し、この日を駆出率減少の発現日と判定し、治療としてカプトプリル、カルベジロール、フロセミド及びスピロノラクトンを投与した。治験薬投与終了後15日目、被験者は乳様突起炎と診断され、治療としてクロニキシンの投与を受けた。治験薬投与終了後16日目、敗血症性ショックが発現し、治療としてドパミン、アミカシン及びセフタジジムを投与した。治験薬投与終了後19日目、敗血症性ショックは回復した。治験薬投与終了後30日目、肺炎は回復し、カスポファンギンの投与を中止した。AMLは寛解しなかった（芽球8%）。被験者の心臓の状態及び年齢から、再導入療法は行わないことが決定された。治験薬投与終了後58日目、放射線療法を開始した。治験薬投与終了後69日目、駆出率減少は回復した。治験薬投与終了後79日目、放射線療法を終了した。治験薬投与終了後153日目、AMLが再発した。治験薬投与終了後164日目、AMLの進行のため被験者は死亡した。剖検は実施しなかった。

C Confidential

治験担当医師は、駆出率減少、粘膜炎及び敗血症性ショックは重篤な有害事象であり、心拡大は非重篤な有害事象であり、駆出率減少及び心拡大と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、その他の事象（粘膜炎及び敗血症性ショック）及び死亡と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	WBC (10^9/L)
治験薬投与開始1日前	0.11
治験薬投与3日目	0.12
治験薬投与5日目	0.13

Confidential

15) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：腹痛

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：貧血、血小板減少症、裂孔ヘルニア、びらん性十二指腸炎、逆流性食道炎、AML、好中球減少症

併用薬：トレチノイン、プレドニゾン、オメプラゾール、メトクロプラミド

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてトレチノイン（治験薬投与開始9日前～治験薬投与開始3日前、治験薬投与開始1日前～治験薬投与6日目、治験薬投与9日目～報告日時点で継続中）及びイダルビシン（治験薬投与開始7日前～治験薬投与開始1日前）を投与された。治験薬投与開始7日前～治験薬投与開始1日前にデキサメタゾンを投与された。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与2日目、医学的に重要として、重篤な事象であると判断された心窩部痛（有害事象名：腹痛）のため治験薬の投与を中止した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.3: P01899_ae]では心窩部痛は治験薬投与終了後1日目に発現したと報告された）。治療として水酸化アルミニウム、メトクロプラミド及びクレボプリドを投与した。また、下痢、腸管蠕動低下及び腹部膨満が発現した。治験薬投与終了後2日目、腸管蠕動低下は回復したが、嘔吐が発現した。治験薬投与終了後3日目、下痢及び腹部膨満は回復した。治験薬投与終了後9日目、重度の腹痛は回復した。治験薬投与終了後10日目、胃痛（有害事象名：腹痛）が再発した。治験薬投与終了後13日目、嘔吐は回復した。治験薬投与終了後14日目、胃痛は回復した。

治験担当医師は、腹痛（治験薬投与終了後1日目発現）は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係をどちらともいえないと判定し、下痢、腸管蠕動低下、腹部膨満及び腹痛（治験薬投与終了後10日目発現）は非重篤な有害事象であり、下痢、腸管蠕動低下及び腹部膨満と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、腹痛（治験薬投与終了後10日目発現）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

C Confidential

16) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：失神、転倒、貧血、メレナ、出血性胃炎

(1)　患者背景
既往歴：なし
合併症：貧血、好中球減少症、AML、好中球減少症
併用薬：トレチノイン、オメプラゾール、トロピセトロン、プレドニゾン、レボフロキサシン、アシクロビル

(2)　有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてイダルビシン（治験薬投与開始7日前～治験薬投与開始1日前）及びトレチノイン（治験薬投与開始11日前～治験薬投与終了後1日目及び治験薬投与終了後4日目～治験薬投与終了後11日目）を投与された。また、治験薬投与開始7日前～治験薬投与開始1日前にデキサメタゾンの静脈内投与を受けていた。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。同日の心電図で徐脈（46 bpm）及び不完全右脚前枝ブロックが認められた。治験薬投与5日目、トラネキサム酸の投与を開始した。治験薬投与8日目、重度の血小板減少症（検査値未報告）が認められ、また、発熱を伴う真菌性肺炎の可能性が認められた。治験薬投与10日目、医学的に重要と判断された失神が発現した。被験者は転倒して第1腰椎を骨折し、転倒は生命を脅かす程度と判定されたが、同日中に失神及び転倒は回復した。また、ヘモグロビン値は65 g/L、血小板数は12×10^9/L であり、医学的に重要と判断された貧血が認められた。治療として血小板製剤及び濃厚赤血球製剤の輸血を行った。心電図では、完全右脚前枝ブロック及びQRS-T 角異常が認められたが、洞性徐脈は認められなかった（70 bpm）。治験薬投与12日目、血小板数は20×10^9/L であり、医学的に重要と判断されたメレナが発現し、被験者は医学的に重要と判断された出血性胃炎と診断されたが、同日中にいずれの事象も回復した。治験薬投与13日目、メレナ及び出血性胃炎のため治験薬の投与を中止し、治験薬の代替の薬剤（アムホテリシン B）を静脈内投与した。治験薬投与終了後1日目、貧血は回復した。侵襲性真菌感染症の疑いのため、アムホテリシン B を投与した。治験薬投与終了後2日目、血小板減少症は回復した（検査値未報告）。また、心電図で完全右脚前枝ブロック及び陰性 T 波が認められ、トラネキサム酸の投与を終了した。治験薬投与終了後5日目に実施した胸部CT で複数の肺陰影が認められた。最終評価来院日である治験薬投与終了後90日目、腰椎骨折は回復したと判定された。

治験担当医師は、失神、転倒、貧血、メレナ、出血性胃炎及び骨折は重篤な有害事象であり、転倒及び骨折の程度は生命を脅かすものであり、失神、転倒、貧血、メレナ及び出血性胃炎と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、骨折と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	Hgb (g/dL)	PLT (10^9/L)
治験薬投与開始5日前	109	103
治験薬投与10日目	65	12
治験薬投与12日目	-	20
治験薬投与終了後1日目	91	-

Confidential

17) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：心房細動

(1)　患者背景

既往歴：心房細動（甲状腺腺腫による）、甲状腺腺腫（放射性ヨード療法後に回復）
合併症：貧血、血小板減少症、高血圧、AML、好中球減少症
併用薬：オールトランスレチノイン酸、リシノプリル、プロパフェノン、レボフロキサシン、アシクロビル

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとしてオールトランスレチノイン酸（治験薬投与開始13日前～治験薬投与終了後7日目）及びイダルビシン（治験薬投与開始8日前～治験薬投与開始2日前）を投与された。治験薬投与開始3日前、ヘモグロビン値は95 g/L であった。治験薬投与開始1日前に実施した心電図では洞調律が認められ、心拍数は65 bpm であった。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与9日目、ヘモグロビンは66 g/L であり、医学的に重要と判断された貧血及び心房細動が報告された。心房細動のため治験薬の投与を中止したが、同日中に心房細動は回復した。心房細動の治療として、ジゴキシン投与及びプロパフェノン静脈内投与を行い、貧血の治療として濃厚赤血球製剤の輸血を行った。治験薬投与終了後2日目、貧血（検査値未報告）は回復した。治験薬投与終了後3日目、ヘモグロビン値は80 g/L であり、心電図では洞調律が認められ、心拍数は62 bpm であった。最終評価来院日である治験薬投与終了後82日目の時点で被験者の生存を確認した。

治験担当医師は、心房細動及び貧血は重篤な有害事象であり、心房細動と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、貧血と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	Hgb (g/L)
治験薬投与開始3日前	95
治験薬投与9日目	66
治験薬投与終了後3日目	80

C Confidential

18) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mgを食事とともに1日3回経口投与）
その他の重篤な副作用名：下痢

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：貧血、好中球数低値、血小板数低値、真菌感染（足指爪）、AML、好中球減少症

併用薬：アシクロビル、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、シプロフロキサシン、プレドニゾロン、コデイン、テイコプラニン、メロペネム

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとして高用量シタラビン（治験薬投与開始6日前～治験薬投与開始2日前）、フルダラビン（治験薬投与開始6日前～治験薬投与開始2日前）及びイダルビシン（治験薬投与開始4日前～治験薬投与開始2日前）を投与された。治験薬投与開始4日前、中等度の下痢が発現した。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与6日目、下痢は重度となり、医学的に重要な事象と判定され、治療としてロペラミドを投与した。治験薬投与7日目、抗真菌薬の予防投与としてイトラコナゾールを開始した。治験薬投与8日目、下痢のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後2日目、重度の下痢は回復した。最終評価来院日である治験薬投与終了後92日目の時点で被験者の生存を確認した。

治験担当医師は、下痢（治験薬投与6日目以降）は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係をどちらともいえないと判定した。また、下痢（治験薬投与開始4日前から治験薬投与6日目まで）は非重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

C Confidential

19) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液200 mg を食事とともに1日3回経口投与）
死亡に至った重篤な副作用名：肝不全

(1) 患者背景
既往歴：なし
合併症：AML、高血圧、貧血、血小板減少症、好中球減少症、呼吸困難
併用薬：シタラビン、フルダラビン、レボフロキサシン、アシクロビル、アムロジピン、フィルグラスチム

(2) 有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、化学療法の初回サイクルとして高用量シタラビン（治験薬投与開始2日前～治験薬投与3日目）及びフルダラビン（治験薬投与開始2日前～治験薬投与3日目）を投与された。治験薬投与開始1日前に実施した心電図は正常で、QTc は423 msec であった。治験薬投与1日目、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与11日目に実施した心電図で心房性期外収縮が認められた。治験薬投与15日目、ゲムツズマブを投与した。治験薬投与17日目に実施した心電図で洞性頻脈（105 bpm）及び心房性期外収縮が認められ、QTc 間隔は477 msec であった。また、心室性期外収縮及び胸痛が発現し、さらに、低カリウム血症及び低カルシウム血症が認められ、低カリウム血症の治療としてカリウムを投与、低カルシウム血症の治療としてカルシウムを投与し、胸痛の治療としてトリニトログリセリンを投与した。治験薬投与18日目、心室性期外収縮及び胸痛は回復した。治験薬投与24日目、軽度の錯乱が発現した。治験薬投与28日目、ゲムツズマブを投与した。AML は化学療法が無効と判定された。治験薬投与34日目、錯乱が悪化し、医学的に重要な事象と判定され、治療として、リスペリドンを投与した。脳 MRI の結果、増強領域として亜急性梗塞が疑われる所見が認められ、周囲に出血による少量の生成物がみられた。治験薬投与35日目、医学的に重要と判断された発熱性好中球減少症が発現し、そのため治験薬の投与を中止し、バンコマイシン、セフェピム及びアシクロビルを投与した。同日に実施した頭部 CT で、1～2週間が経過した梗塞と思われる病変とともに点状出血の変化が認められた。血液、血管留置カテーテル及び髄液のグラム染色は陰性であった。治験薬投与終了後1日目、好中球絶対数は0.01×10^9/L であった。同日、医学的に重要と判断された腎機能不全及び肝不全が発現した。また、真菌感染（疑い例）の治療としてカスポファンギンの投与を開始した。治験薬投与終了後2日目、発熱性好中球減少症は回復した。治験薬投与終了後3日目に実施した臨床検査の結果は、SGOT 310 U/L、SGPT 74 U/L、総ビリルビン24 μmol/L、血清クレアチニン433 μmol/L であった。治験薬投与終了後5日目、重度の痙攣発作及びミオクロニー単収縮が認められ、治療としてロラゼパム及びフェニトインを投与した。胸部 X 線検査は正常であった。尿グラム染色は陰性であった。同日、カスポファンギンの投与を終了した。治験薬投与終了後8日目、AML の疾患関連合併症及び多

Confidential

臓器不全による心停止に至り、被験者は死亡した。剖検は実施しなかった。

治験担当医師は、肝不全、錯乱、発熱性好中球減少症及び腎機能不全は重篤な有害事象であり、肝不全と治験薬との因果関係をどちらともいえないと判定した。また、それ以外の事象（錯乱、発熱性好中球減少症及び腎機能不全）及び死亡と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

なお MedWatch において、データベース固定後の治験薬投与終了後280日目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 ULN 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かったと報告されている。

Day	WBC (10^9/L)	NEUT (10^9/L)	血清クレアチニン (μmol/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	LDH (U/L)	T.bili (μmol/L)
治験薬投与開始1日前	1.4	0.06	133	16	14	14	111	10
治験薬投与35日目	0.4	-	-	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後1日目	-	0.01	274	276	74	-	-	-
治験薬投与終了後2日目	0.4	-	-	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後3日目	-	-	433	310	74	-	-	24

Confidential

2.7.6.3.2　侵襲性真菌症のハイリスク患者（同種造血幹細胞移植後の移植片対宿主病患者）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、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験（C/I98-316試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.2: CI98_316]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.2.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

侵襲性真菌症のハイリスク患者［同種造血幹細胞移植（HSCT）後の移植片対宿主病（GVHD）患者］を対象にポサコナゾール経口懸濁液を予防投与した際の安全性、忍容性及び有効性をフルコナゾールと比較検討する第Ⅲ相、無作為化、二重盲検比較試験

実施医療機関

海外多施設共同（米国を含む計25ヵ国の90施設）

治験期間

1999年3月1日～2003年2月27日

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

16週間又は侵襲性真菌症（確定診断例又は臨床診断例）の発症まで投与した。

目的

- 侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象に、ポサコナゾール経口懸濁液を予防投与した際の安全性、忍容性及び有効性を評価する。

【主要目的】

- 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の確定診断例又は臨床診断例に対するポサコナゾール経口懸濁液の予防効果をフルコナゾールと比較検討する。また、治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）のポサコナゾール経口懸濁液の予防効果をフルコナゾールと比較検討する。

治験デザイン

C/I98-316試験は、侵襲性真菌症のハイリスク患者（同種 HSCT 後の GVHD 患者）を対象に、ポサコナゾール経口懸濁液又はフルコナゾールを予防投与する第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬

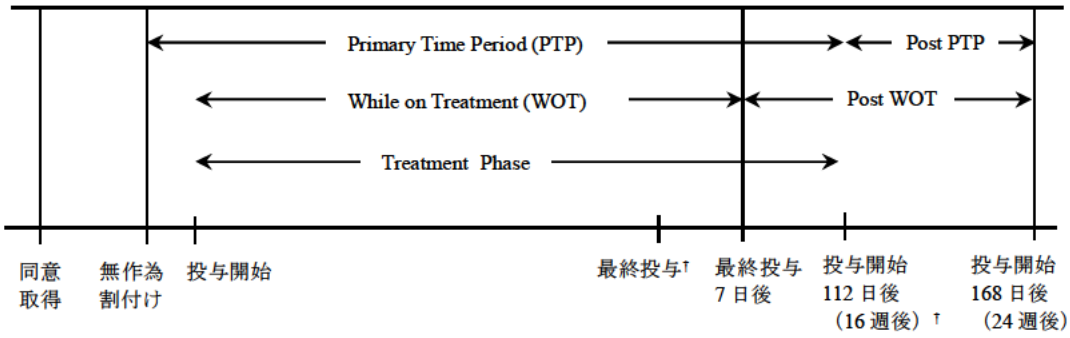
対照、並行群間、多施設共同、比較試験である。

被験者は、施設及びGVHDの分類（急性／慢性）を層別因子として1:1の比でポサコナゾール群又はフルコナゾール群に割り付けられた。

C/I98-316試験の各評価期間を以下に示す。また、評価期間の略図を[図 2.7.6.3.2-1]に示す。

- 治療期
  (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）
  (2) 治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）
  (3) 治験薬投与開始から112日後（16週後）まで（Treatment Phase）
- 追跡調査期（治験薬投与20週後及び24週後に有効性及び安全性を評価）
  (1) 治験薬投与113日後（16週＋1日後）から追跡調査のための最終コンタクト日まで（Post Primary Time Period）
  (2) 治験薬最終投与8日後から追跡調査のための最終コンタクト日まで（Post While on Treatment）

図 2.7.6.3.2-1 評価期間の略図（C/I98-316 試験）



† 16週間の投与期間を完了した被験者では、最終投与日=投与開始112日後（16週後）

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回食事とともに経口投与した。
- 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回食事条件を規定せず経口投与した。

盲検性を維持するため、ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールカプセル剤のそれぞれに対応するプラセボを被験者に投与した。

主な診断／選択基準

- 13歳以上で体重が34 kgを超える患者（性別及び人種不問）

- 同種 HSCT 後の Grade 2～4の急性 GVHD 又は慢性 GVHD を有する侵襲性真菌症のハイリスク患者又は組入れ後に GVHD に対して以下の高用量の免疫抑制治療を2週間以上受けることが見込まれる患者
  (1) Grade 2～4の急性 GVHD に対して高用量の免疫抑制剤を投与中で、以下のいずれかの免疫抑制剤の追加又は代替が必要な患者
    a) メチルプレドニゾロン1 mg/kg/日以上又は同等の薬剤
    b) 急性 GVHD の治療として抗胸腺細胞グロブリン（ATG）
    c) タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル又はその他のステロイド節減免疫抑制療法
  (2) 慢性 GVHD に対して高用量の免疫抑制剤を投与中で、以下のいずれか1つ以上の免疫抑制剤の追加又は代替が必要な患者
    a) プレドニゾン1 mg/kg 以上（メチルプレドニゾロン0.8 mg/kg 又は同等の薬剤）隔日投与
    b) 広範な慢性 GVHD では、2つ以上の治療を受けることを可能とするため、維持療法に1つ以上の免疫抑制剤［タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、Psoralen Ultra-Violet A（PUVA）療法、放射線治療又はフォトフェレーシスなど］を追加

<u>評価基準</u>

【有効性】

1) 主要評価項目
  (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）における侵襲性真菌症［データレビュー委員会（DRC）判定による確定診断例／臨床診断例†］の発症率（治験薬未投与例は無作為割付けから112日後までの発症率）

2) 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
  (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
  (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
  (4) 治験薬投与開始‡から最終投与7日後まで（While on Treatment）における侵襲性真菌症発症までの期間［治験薬投与開始から侵襲性真菌症（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

Confidential

(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

以下の場合を治療失敗とし、それ以外を治療成功とした。

a) 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

b) 連続6日間以上の全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の使用

c) 試験中止（追跡不能）

3) 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）における侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例†）の発症率

(2) 追跡調査期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

(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（治験薬を除く）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

(6) 試験期間全体での死亡及び侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡

† European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group（EORTC-MSG）の診断基準（1998年版）に基づき、治験担当医師は侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例／疑い例／侵襲性真菌症なしに分類し、また、治療失敗例（全身性抗真菌薬の使用を要する患者等）を判定した。DRC は、データベース固定前に、盲検下で治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例、並びに治療失敗例（全身性抗真菌薬の使用を要する患者等）の全例について、EORTC-MSG の診断基準（2002年版）に基づき、各被験者の侵襲性真菌症の状態を確定診断例／臨床診断例／疑い例のいずれかに該当するかについて判定した。

‡ 治験実施計画書では無作為割付けからとしていたが、無作為割付け日に治験薬の投与を開始していない被験者がいることから、治験薬投与開始から評価することとした。

【薬物動態】

ポサコナゾール経口懸濁液が投与された被験者の血漿中薬物濃度を測定し、ポサコナゾールの薬物動態パラメータを算出した。

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図を評価した。有害事象は、同意取得から追跡調査期までの各評価時点で得られた事象を収集した。有害事象の程度は Acquired Immunodeficiency Syndrome（AIDS）/ National Institute of Allergy and Infectious Diseases（NIAID）の基準を、臨床検査値の程度（Grade）は CTC を用いて評価し、治験担当医師が程度［4段階：軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）］を判定した。有害事

象名は、治験担当医師が症例報告書に記載した事象名を WHO-ART の器官別大分類及び基本語で読み替えた。

統計計画及び解析

【有効性】

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。

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。治療失敗率の解析も同様の基準を用いて比較した。その他の副次評価項目は投与群別に要約した。

なお、ポサコナゾール群のフルコナゾール群に対する非劣性の検証は、治験実施計画書の3.6.1 項及び3.6.4 項で異なる解析対象集団を示していた（3.6.1 項では All Randomized Subjects、3.6.4 項では All Treated Subjects）が、主要評価項目の評価期間は、無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）であるため、All Randomized Subjects をもとに評価することとした。

【安全性】

安全性解析対象集団は、無作為割付けされたすべての被験者（All Randomized Subjects）とした。

有害事象は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計した。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、この期間外であっても、同意取得後に有害事象として報告された事象はすべて集計した。また、臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図について投与群ごとに集計した。

2.7.6.3.2.2　　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.2.2.1　　被験者の内訳

無作為割付けから治験薬最終投与7日後までの被験者の内訳を[表 2.7.6.3.2-1]に示す。

C/I98-316試験では、計600例の被験者が1:1の割合でポサコナゾール群又はフルコナゾール群に無作為に割り付けられた（ポサコナゾール群301例、フルコナゾール群299例）。治験薬投与例は579例（ポサコナゾール群291例、フルコナゾール群288例）であった。そのうち治験薬投与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）であり、早期中止例は、ポサコナゾール群45%（136/301例）、フルコナゾール群52%（155/299例）であった。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）及びフルコナゾール群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 2.7.6.3.2-1 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）

Disposition	POS (N=301) n (%)	FLCZ (N=299) 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（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

無作為割付けから治験薬投与112日目（16週後）まで（Primary Time Period）の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.2-2]に示す。なお、治験薬投与を早期中止した場合でも、無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）までの期間（Primary Time Period）の終了まで治験担当医師の評価を受けた被験者は、この期間（Primary Time Period）の終了者数に含まれる。

無作為割付けされた被験者の約2/3［ポサコナゾール群69%（207/301例）、フルコナゾール群64%

（192/299例）］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（Primary Time Period）を終了した。

表 2.7.6.3.2-2 被験者の内訳：
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）

Disposition	POS (N=301) n (%)	FLCZ (N=299) n (%)
Subjects Who Completed Primary Time Period†	207 (69)	192 (64)
Subjects Who Discontinued From the study During the Primary Time Period	94 (31)	105 (35)
Administrative	1 (<1)	0
Adverse Event	57 (19)	55 (18)
Did Not Meet Protocol Eligibility	3 (1)	5 (2)
Lost To Follow Up	1 (<1)	0
Non-compliance With Protocol	6 (2)	4 (1)
Subjects Did Not Wish to Continue	15 (5)	12 (4)
Treatment Failure‡	11 (4)	29 (10)
Disposition Unknown	0	2 (1)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール
† 治験薬投与を早期中止した被験者を含む、無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）までの期間（Primary Time Period）の終了まで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（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

治験薬投与168日後（24週後）（追跡調査期）の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.2-3]に示す。なお、治験薬投与を早期中止した場合でも、治験薬投与168日後（24週後）の追跡調査のための治験担当医師の評価を受けた被験者は、この期間（追跡調査期）の終了者数に含まれる。

無作為割付けされた600例のうち、治験薬投与168日後（24週後）の評価を受けた追跡調査期完了例はポサコナゾール群62%（186/301例）、フルコナゾール群55%（163/299例）であった。

表 2.7.6.3.2-3 被験者の内訳：
治験薬投与 168 日後（24 週後）（追跡調査期）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

Disposition	POS (N=301) n (%)	FLCZ (N=299) n (%)
Subjects Who Completed Follow-Up (Week 24) †	186 (62)	163 (55)
Subjects Who Discontinued Follow-Up (Week 24)	113 (38)	133 (44)
Administrative	0	1 (<1)
Adverse Event	9 (3)	11 (4)
Lost to Follow-up	1 (<1)	3 (1)
Never Entered Follow-up	99 (33)	110 (37)
Subjects Did Not Wish to Continue	3 (1)	5 (2)
Treatment Failure ‡	1 (<1)	3 (1)
Disposition Unknown	2 (1)	3 (1)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール
† 治験薬投与を早期中止した被験者を含む、治験薬投与168日後（24週後）（追跡調査期）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（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.2.2　解析対象集団

解析対象集団の内訳を[表 2.7.6.3.2-4]に示す。

無作為割付けされたすべての被験者（All Randomized Subjects）（ポサコナゾール群301例、フルコナゾール群299例）のうち、治験薬を1回以上投与された被験者（All Treated Subjects）はポサコナゾール群291例及びフルコナゾール群288例であった。

表 2.7.6.3.2-4 解析対象集団の内訳（C/I98-316 試験）

Data Set Analyzed	n (%) of Subjects†	
	POS	FLCZ
All Randomized Subjects	301 (100)	299 (100)
All Treated	291 (97)	288 (96)
Modified Intent-to-Treat	211 (70)	234 (78)
Efficacy-Evaluable	180 (60)	204 (68)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール
† 被験者の割合は All Randomized Subjects に基づいて算出した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.2.3　　人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の背景因子を[表 2.7.6.3.2-5]に、ベースライン特性を[表 2.7.6.3.2-6]に示す。

被験者の背景因子及びベースライン特性は、ポサコナゾール群及びフルコナゾール群で類似していた。無作為割付けされた600例の平均年齢はポサコナゾール群42.2歳（範囲：13～72歳）及びフルコナゾール群40.4歳（範囲：13～70歳）で、65歳以上の被験者の割合は両投与群とも2%（ポサコナゾール群5/301例、フルコナゾール群5/209例）であった。性別は、ポサコナゾール群で男性67%（203/301例）及び女性33%（98/301例）、フルコナゾール群で男性63%（187/299例）及び女性37%（112/299例）であった。平均体重は両投与群とも約72 kg で、被験者の多くは白人［ポサコナゾール群86%（259/301例）、フルコナゾール群82%（246/299例）］であった。

ベースライン時の GVHD（急性又は慢性）の割合は、急性 GVHD がポサコナゾール群67%（202/301例）、フルコナゾール群66%（197/299例）、慢性 GVHD がポサコナゾール群33%（98/301例）、フルコナゾール群33%（100/299例）であった。

Confidential

表 2.7.6.3.2-5 被験者の背景因子（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

	POS (N=301)	FLCZ (N=299)
	n (%)	n (%)
Age: years		
Mean (SD)	42.2 (11.4)	40.4 (12.2)
Median	43.0	41.0
Range	13 - 72	13 - 70
Age: no. (%) subjects		
13 to <18	4 (1)	8 (3)
18 to <65	292 (97)	286 (96)
≥65	5 (2)	5 (2)
Race: no. (%) subjects		
Caucasian	259 (86)	246 (82)
Non-Caucasian	42 (14)	53 (18)
American Indian	2 (1)†	1 (<1)
Asian	9 (3)	10 (3)
Black	12 (4)	18 (6)
Hispanic	19 (6)	24 (8)
Sex: no. (%) subjects		
Male	203 (67)	187 (63)
Female	98 (33)	112 (37)
Weight (kg)		
Mean (SD)	72.43 (16.63)	72.48 (16.38)
Median	70.95	70.40
Range	39.0 - 150.4	39.0 - 139.1
Missing	9	11
Height (cm)		
Mean (SD)	172.05 (10.18)	170.50 (10.13)
Median	172.85	170.70
Range	147.3 - 193.0	137.0 - 195.5
Missing	21	20
Region		
United States	117 (39)	121 (40)
Non-United States	184 (61)	178 (60)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、SD：標準偏差
† アジア人被験者1例が誤って米国先住民と報告され、米国先住民の集計に含まれた。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

表 2.7.6.3.2-6 ベースライン特性（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

	POS (N=301)	FLCZ (N=299)
	n (%)	n (%)
Primary Underlying Diagnosis †		
Acute Myelogenous/Non-lymphocytic Leukemia	81 (27)	66 (22)
Acute Lymphoblastic Leukemia	25 (8)	36 (12)
Chronic Myelogenous Leukemia	98 (33)	104 (35)
Myelodysplastic Disorder	19 (6)	13 (4)
Non-Hodgkin's Lymphoma	39 (13)	35 (12)
Hodgkin's Lymphoma	2 (1)	7 (2)
Multiple Myeloma	10 (3)	12 (4)
Aplastic Anemia	8 (3)	7 (2)
Chronic Lymphoblastic Leukemia	10 (3)	11 (4)
Other Leukemia	3 (1)	0
Other	9 (3)	9 (3)
None	0	1 (<1)
GVHD Class at Baseline		
Acute Grade 1	3 (1)	1 (<1)
Acute Grade 2	135 (45)	136 (45)
Acute Grade 3	52 (17)	54 (18)
Acute Grade 4	12 (4)	6 (2)
Chronic Limited	2 (1)	1 (<1)
Chronic Extensive	96 (32)	99 (33)
Missing	1 (<1)	2 (1)
Time From Transplant to Baseline Date		
<30 days	45 (15)	37 (12)
30 to 60 days	98 (33)	103 (34)
61 to 100 days	32 (11)	37 (12)
≥101 days	124 (41)	121 (40)
Missing	2 (1)	1 (<1)
Mean (SD)	156.1 (229.2)	171.6 (262.3)
Median	63	64
Range	0 - 1858	0 - 1692
Prior History of Invasive Yeast or Mould	8 (3)	15 (5)
Oral Swish Positive for Yeast at Baseline	95 (32)	85 (28)
Oral Swish Positive for Yeast During Treatment		
Persistently	27 (9)	29 (10)
Intermittently	84 (28)	77 (26)
Negative	190 (63)	193 (65)
T-cell Depleted Stem Cells Transplanted at Latest Transplant Prior to Study Entry	37 (12)	32 (11)
Body Irradiation on Or Before Transplant Date	135 (45)	146 (49)
Aspergillus Antigen at Baseline		
Positive (≥0.5 at Baseline)	21 (7)	30 (10)
None	259 (86)	243 (81)
Missing	21 (7)	26 (9)
ECOG Performance Status		
Grade 0, 1, or 2	269 (89)	258 (86)
Grade 3 or 4	24 (8)	28 (9)
Missing	8 (3)	13 (4)
Neutropenia (Baseline ANC <500/mm^3)		
Yes	6 (2)	1 (<1)
No	277 (92)	280 (94)
Missing	18 (6)	18 (6)

Confidential

表 2.7.6.3.2-6 ベースライン特性（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS (N=301)	FLCZ (N=299)
	n (%)	n (%)
Maximum Duration of Neutropenia Since Transplant (Total Days)		
>30 Days	9 (3)	14 (5)
15 to 30 Days	123 (41)	121 (40)
≤15 Days or None	169 (56)	164 (55)
CMV Positive During Treatment	96 (32)	78 (26)
Baseline Corticosteroids (mg/kg/day)		
≥2.0	41 (14)	32 (11)
<2.0 but ≥1.0	107 (36)	129 (43)
<1.0 but ≥0.4	108 (36)	100 (33)
<0.4 but ≥0	34 (11)	27 (9)
Dose Unknown	10 (3)	10 (3)
None	1 (<1)	1 (<1)
No. of Immunosuppressive Agents at Baseline		
1	64 (21)	48 (16)
2	151 (50)	168 (56)
3 or more	85 (28)	82 (27)
None	1 (<1)	1 (<1)
Duration of Prior Antifungal Therapy on or Before First Dose		
≤7 days	109 (36)	116 (39)
7 to 13 days	30 (10)	17 (6)
≥14 days	162 (54)	166 (56)
Mean (SD)	26.4 (38.76)	35.3 (82.23)
Median	16	19
Range	0 - 254	0 - 1002
Central Venous Catheter Present at Baseline	216 (72)	221 (74)
Risk Associated With Donor Type		
Low Risk	180 (60)	205 (69)
Intermediate/High Risk	121 (40)	93 (31)
Missing	0	1 (<1)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group、ANC：好中球絶対数、
CMV：サイトメガロウイルス、GVHD：移植片対宿主病、SD：標準偏差
† 主要診断を複数回受けた被験者はそれぞれの主要診断カテゴリーでカウントした。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.2.4　　曝露期間

ポサコナゾール群の10例、フルコナゾール群の11例は、無作為割付けされたが治験薬の投与を一度も受けなかった。All Treated Subjects での各治験薬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。

2.7.6.3.2.3　有効性の結果

2.7.6.3.2.3.1　主要評価項目

2.7.6.3.2.3.1.1　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：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 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）の発症率を[表 2.7.6.3.2-7]に示す。

無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）における侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症率は、ポサコナゾール群5%（16/301例）、フルコナゾール群9%（27/299例）であった。侵襲性真菌症の発症率のオッズ比は0.5614と推定され、その95.01%信頼区間は0.2959～1.0651であった。95.01%信頼区間の上限が事前に規定した最大値（侵襲性真菌症の発症率の15%の差に相当）の1.1625未満であったため、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。ポサコナゾール群のフルコナゾール群に対する優越性は認められなかった（P=0.0740）。

表 2.7.6.3.2-7 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（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.3.1.2　原因真菌別の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の検出数：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 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）における原因真菌別の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の内訳を[表 2.7.6.3.2-8]に示す。

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例で最もよくみられた原因真菌は *Aspergillus*

属であった（ポサコナゾール群7/16例、フルコナゾール群21/27例）。次いで、*Candida* 属（各群4例）、*Pseudallescheria* 属、*Trichosporon* 属、*Scedosporium* 属（ポサコナゾール群各1例）、*Rhizomucor* 属（フルコナゾール群1例）及びその他の糸状菌（ポサコナゾール群2例、フルコナゾール群1例）が検出された。なお、この期間（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例中38例（ポサコナゾール群14例、フルコナゾール群24例）で検出された原因真菌は、フルコナゾール耐性菌であった[2.7.6.3.2.3.3.5 項]。

表 2.7.6.3.2-8 原因真菌別の侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の内訳：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）

Pathogen or Pathogen Group	No. Subjects With Proven/Probable IFI	
	POS	FLCZ
Aspergillus	7	21
Candida	4	4
Other Fungi	5	2
Pseudallescheria	1	0
Rhizomucor miehei	0	1
Trichosporon beigelii	1	0
Scedosporium prolificans	1	0
Mould	2	1
All	16	27

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、IFI：侵襲性真菌症
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.3.2　重要な副次評価項目

2.7.6.3.2.3.2.1　*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：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 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 *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）の発症率を[表 2.7.6.3.2-9]に示す。

無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）の期間に最もよくみられた *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2%（7/301例）、フルコナゾール群7%（21/299例）であった（オッズ比：0.3121、95.01%信頼区間：0.1306～0.7458）。

表 2.7.6.3.2-9 *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：
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†
7 (2)	21 (7)	0.3121	0.0059	0.1306 - 0.7458	1.1579

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
POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、CI：信頼区間、IFI：侵襲性真菌症
† 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（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.3.2.2　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：治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）

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）の発症率を[表 2.7.6.3.2-10]に示す。

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（オッズ比：0.2956、95.01%信頼区間：0.1239～0.7057）。

表 2.7.6.3.2-10　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：
治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（While on Treatment）
（All Treated Subjects）（C/I98-316 試験）

Subjects With Proven/Probable IFI, n (%)					
POS N=291	FLCZ N=288	Odds Ratio	P-value	95.01% CI	Max Value†
7 (2)	22 (8)	0.2956	0.0038	0.1239 - 0.7057	1.1585

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
POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、CI：信頼区間、IFI：侵襲性真菌症
† 治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）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（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.3.2.3　*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：治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）

治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）の期間に侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）を発症した29例で最もよくみられた原因真菌は *Aspergillus* 属であった（ポサコナゾール群3/7例、フルコナゾール群17/22例）。

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 *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）の発症率を[表 2.7.6.3.2-11]に示す。

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1%（3/291例）、フルコナゾール群6%（17/288例）であった（オッズ比：0.1665、95.01%信頼区間：0.0484～0.5720）。

表 2.7.6.3.2-11　*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：治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（While on Treatment）（All Treated Subjects）（C/I98-316 試験）

Subjects With Proven/Probable IFI, n (%)					
POS N=291	FLCZ N=288	Odds Ratio	P-value	95.01% CI	Max Value†
3 (1)	17 (6)	0.1665	0.0013	0.0484 - 0.5720	1.1558

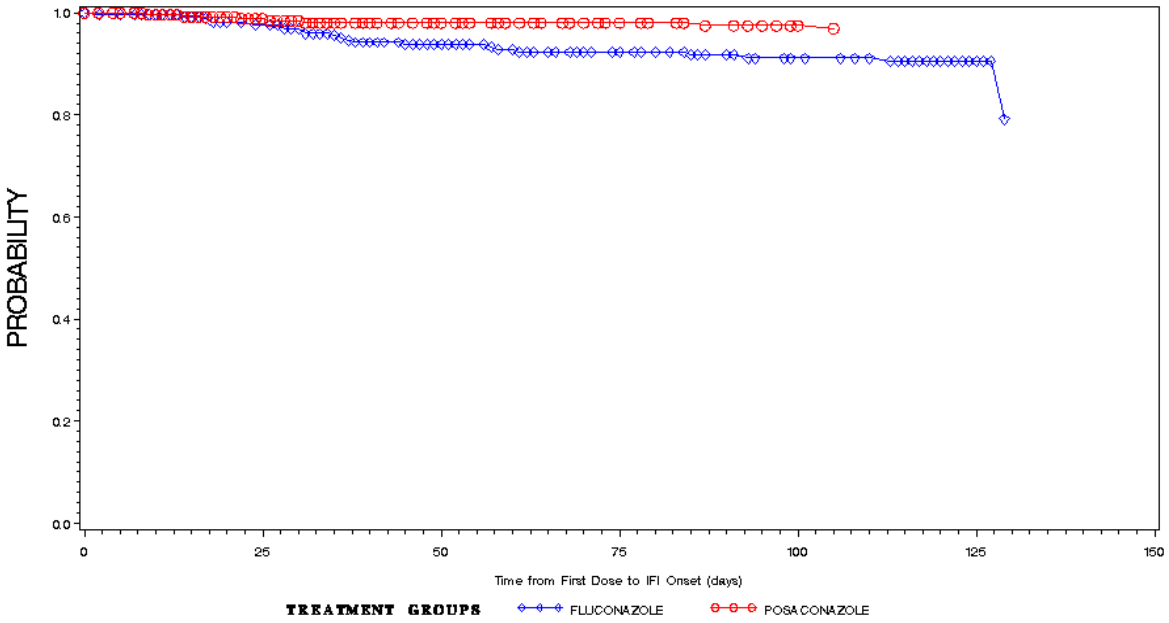
ベースライン時の GVHD 分類（急性又は慢性）で調整した Mantel-Haenszel 検定
POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、CI：信頼区間、IFI：侵襲性真菌症
† 治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）でフルコナゾール群と比較して侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の発症率の15%の差に相当する値
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.3.2.4　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：治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）

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）の発症までの期間の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.6.3.2-2]に示す。すべての被験者は、最終投与7日後で打切りとした。

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）の発症までの期間の両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P=0.0034）。

図 2.7.6.3.2-2 侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症までの期間の Kaplan-Meier 曲線：
治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（While on Treatment）
（All Treated Subjects）（C/I98-316 試験）



すべての被験者は、治験薬最終投与7日後で打切りとした。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

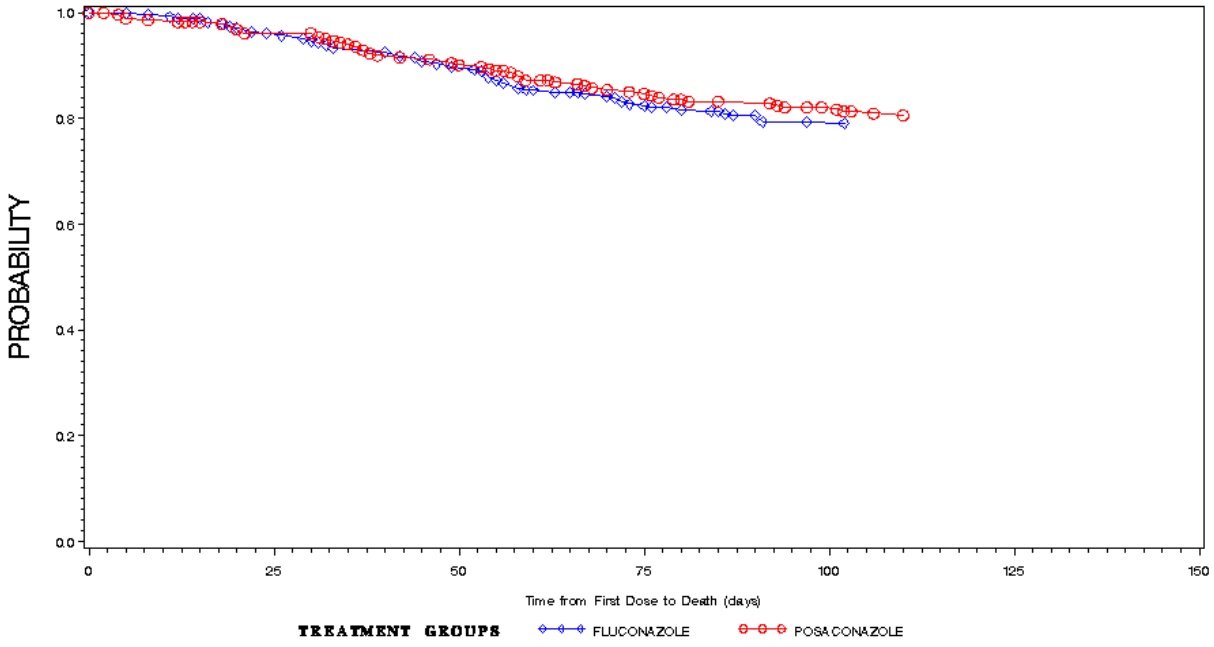
同様に、All Treated Subjects の治験薬投与開始から112日後（16週後）まで（Treatment Phase）における侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症までの期間の両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた（P=0.0479）。

2.7.6.3.2.3.2.5　死亡までの期間：治験薬投与開始から112日後（16週後）まで（Treatment Phase）

All Treated Subjects の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の Kaplan-Meier 曲線を[図 2.7.6.3.2-3]に示す。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）。

図 2.7.6.3.2-3 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（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.3.2.6　治療失敗率：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 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）における治療失敗率は、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）。

2.7.6.3.2.3.3　その他の副次評価項目

2.7.6.3.2.3.3.1　侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例）の発症率：治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）

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）における疑い例を含めた侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例）の発症率を[表 2.7.6.3.2-12]に示す。

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／疑い例）の発症率は、ポサコナゾール群7%（20/291例）、フルコナゾール群14%（41/288例）であった（オッズ比：0.4411、95.01%信頼区間：0.2507～0.7759）。

表 2.7.6.3.2-12　侵襲性真菌症
（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例／疑い例）の発症率：
治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（While on Treatment）
（All Treated Subjects）（C/I98-316 試験）

Subjects With Proven/Probable/Possible IFI, n (%)					
POS N=291	FLCZ N=288	Odds Ratio	P-value	95.01% CI	Max Value†
20 (7)	41 (14)	0.4411	0.0038	0.2507-0.7759	1.1690

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
POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、CI：信頼区間、IFI：侵襲性真菌症
† 治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）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／疑い例）の発症率の15%の差に相当する値。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.3.3.2　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：追跡調査期

All Randomized Subjects の治験薬投与113日後（16週＋1日後）から追跡調査のための最終コンタクト日まで（Post 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1%（4/301例）及びフルコナゾール群5%（15/299例）であった（オッズ比：0.2479、95.01%信頼区間：0.0808～0.7609）。

All Randomized Subjects の治験薬最終投与8日後から追跡調査のための最終コンタクト日まで（Post 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4%（12/301例）、フルコナゾール群7%（20/299例）であった（オッズ比：0.5760、95.01%信頼区間：0.2764～1.2004）。

2.7.6.3.2.3.3.3　全身性抗真菌薬（治験薬を除く）の使用：治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）

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）における全身性抗真菌薬（治験薬を除く）を使用した被験者の割合は、ポサコナゾール群11%（31/291例）、フルコナゾール群10%（29/288例）であった。

2.7.6.3.2.3.3.4　表在性真菌症の発症率：治験薬投与開始から112日後（16週後）まで（Treatment Phase）

表在性真菌症の情報の収集は、治験薬投与開始から112日後（16週後）まで（Treatment Phase）ではなく、有害事象の収集期間を基に実施した。All Randomized Subjects の治験薬投与開始から最終投与30日後までにおける表在性真菌症に対応する有害事象の発現割合は、口腔カンジダ症［ポサコナゾール群5%（14/301例）、フルコナゾール群6%（18/299例）、以下同順］、性器モニリア症［0%、1%（3/299例）］及び皮膚真菌感染［<1%（1/301例）、<1%（1/299例）］であった。

2.7.6.3.2.3.3.5　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：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 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、ポサコナゾール群5%（14/301例）、フルコナゾール群8%（24/299例）であった（オッズ比：0.5559、95.01%信頼区間：0.2819～1.0959）。

また、フルコナゾール耐性菌に起因した *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2%（7/301例）、フルコナゾール群7%（21/299例）であった（オッズ比：0.3121、95.01%信頼区間：0.1306～0.7458）。

2.7.6.3.2.3.3.6　死亡及び侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡：試験期間全体

All Randomized Subjects の試験期間全体における死因の要約を[表 2.7.6.3.2-13]に示す。

C/I98-316試験では、治験実施計画書で規定した観察期間（治験薬投与168日後まで）を経過後に死亡したポサコナゾール群の10例及びフルコナゾール群の12例を含め、計160例［ポサコナゾール群25%（76/301例）及びフルコナゾール群28%（84/299例）］が死亡した。侵襲性真菌症（治験担当医師判定）による死亡の割合は、ポサコナゾール群1%（4/301例）、フルコナゾール群4%（12/299例）であった。このうち、ポサコナゾール群の2例及びフルコナゾール群の11例は、DRC により侵襲性真菌症の確定診断例又は臨床診断例と判定された。

表 2.7.6.3.2-13　　死因の要約：試験期間全体
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

	POS N=301	FLCZ N=299
	n (%)	n (%)
死亡	76 (25)	84 (28)
有害事象	39 (13)	37 (12)
侵襲性真菌症	4 (1)	12 (4)
基礎疾患（GVHD）の進行	31 (10)	33 (11)
その他	2 (1)	2 (1)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、GVHD：移植片対宿主病
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

なお、無作為割付けから治験薬投与112日後（16週後）まで（Primary Time Period）の死亡の割合は、ポサコナゾール群19%（58/301例）、フルコナゾール群20%（59/299例）であった。このうち侵襲性真菌症（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）の発症例は、ポサコナゾール群10例、フルコナゾール群18例であった。治験薬投与開始から最終投与7日後まで（While on Treatment）の死亡の割合は、ポサコナゾール群8%（22/301例）、フルコナゾール群8%（24/299例）であった。

2.7.6.3.2.4　　薬物動態の結果

本試験で得られたポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータに関しては[2.7.2.1.4.1 項]に記載した。

2.7.6.3.2.5　　安全性の結果

2.7.6.3.2.5.1　　有害事象及び副作用

2.7.6.3.2.5.1.1　　有害事象の要約

侵襲性真菌症のハイリスク患者（同種 HSCT 後の GVHD 患者）にポサコナゾール経口懸濁液又はフルコナゾールを予防投与した C/I98-316試験で認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.3.2-14]に示す。

有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群97%（293/301例）、フルコナゾール群97%（291/299例）であった。副作用の発現割合は、ポサコナゾール群36%（107/301例）、フルコナゾール群38%（115/299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25%（74/301例）、フルコナゾール群27%（81/299例）、重篤な有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群74%（222/301例）、フルコナゾール群74%（221/299例）、重篤な副作用の発現割合は、ポサコナゾール群13%（40/301例）、フルコナゾール群10%（29/299例）、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34%（103/301例）、フルコナゾール群38%（114/299例）であった。

表 2.7.6.3.2-14　　有害事象の要約（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

	POS (N=301)	FLCZ (N=299)
	n (%)	n (%)
有害事象	293 (97)	291 (97)
副作用	107 (36)	115 (38)
重篤な有害事象	222 (74)	221 (74)
重篤な副作用	40 (13)	29 (10)
死亡に至った有害事象	74 (25)	81 (27)
投与中止に至った有害事象	103 (34)	114 (38)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール
注:有害事象及び副作用は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計し、死亡に至った有害事象、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は、同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.5.1.2　　有害事象

すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合10%以上の集計表を[表 2.7.6.3.2-15]に、発現割合0%超の集計表を[付録 2.7.6.3.2-1]に示す。

有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群97%（293/301例）、フルコナゾール群97%（291/299例）であった。よくみられた有害事象（いずれかの投与群で発現割合20%以上）は、下痢［ポサコナゾール群38%（114/301例）、フルコナゾール群31%（94/299例）、以下同順］、発熱［38%（113/301例）、37%（110/299例）］、悪心［38%（113/301例）、32%（95/299例）］、嘔吐［27%（81/301例）、

27%（82/299例）］、サイトメガロウイルス感染［26%（79/301例）、23%（69/299例）］、高血圧［26%（78/301例）、19%（58/299例）］、腹痛［25%（76/301例）、26%（79/299例）］、頭痛［25%（74/301例）、25%（75/299例）］、貧血［24%（72/301例）、21%（63/299例）］、咳嗽［24%（71/301例）、27%（80/299例）］、呼吸困難［24%（71/301例）、24%（71/299例）］、血小板減少症［23%（68/301例）、20%（59/299例）］、低カリウム血症［21%（62/301例）、16%（47/299例）］、疲労［20%（60/301例）、22%（67/299例）］及び下肢浮腫［20%（60/301例）、16%（49/299例）］であった。有害事象の発現割合は全般的に両投与群で類似していた。高血圧の発現割合は、フルコナゾール群［19%（58/299例）］と比べてポサコナゾール群［26%（78/301例）］で高かったが、高血圧増悪の発現割合は、ポサコナゾール群［1%（4/301例）］と比べてフルコナゾール群［4%（11/299例）］で高かった。低カリウム血症はフルコナゾール群［16%（47/299例）］と比べてポサコナゾール群［21%（62/301例）］で多く認められた。

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71%（214/301例）及びフルコナゾール群68%（204/299例）と同程度であった。よくみられた重度／生命を脅かす有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）は、血小板減少症［ポサコナゾール群14%（42/301例）、フルコナゾール群11%（34/299例）、以下同順］、GVHD 増悪［9%（26/301例）、9%（27/299例）］、好中球減少症［8%（25/301例）、7%（22/299例）］、下痢［8%（25/301例）、6%（18/299例）］、呼吸困難［8%（24/301例）、9%（26/299例）］、低血圧［8%（24/301例）、5%（16/299例）］、貧血［7%（22/301例）、5%（15/299例）］、サイトメガロウイルス感染［7%（21/301例）、6%（17/299例）］、γ-GT 増加［4%（13/301例）、7%（21/299例）］、発熱［6%（19/301例）、7%（22/299例）］、菌血症［6%（17/301例）、4%（13/299例）］、悪心［6%（17/301例）、2%（5/299例）］、移植片対宿主病［5%（15/301例）、3%（10/299例）］、腹痛［5%（14/301例）、5%（15/299例）］、高血糖［5%（14/301例）、5%（14/299例）］及びビリルビン血症［4%（13/301例）、5%（14/299例）］であった。重度／生命を脅かす有害事象のうち、悪心、血小板減少症及び低血圧の発現割合はフルコナゾール群と比べてポサコナゾール群でわずかに高かったが、γ-GT 増加はポサコナゾール群と比べてフルコナゾール群で高い傾向がみられた。

表 2.7.6.3.2-15　　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
Subjects Reporting Any Adverse Event	293 (97)	214 (71)	291 (97)	204 (68)
一般的全身障害	233 (77)	73 (24)	239 (80)	75 (25)
食欲不振	51 (17)	7 (2)	45 (15)	9 (3)
無力症	18 (6)	5 (2)	32 (11)	4 (1)
浮動性めまい	35 (12)	2 (1)	29 (10)	2 (1)
浮腫	24 (8)	2 (1)	34 (11)	3 (1)
下肢浮腫	60 (20)	4 (1)	49 (16)	4 (1)
疲労	60 (20)	7 (2)	67 (22)	6 (2)
発熱	113 (38)	19 (6)	110 (37)	22 (7)
頭痛	74 (25)	6 (2)	75 (25)	6 (2)
悪寒	37 (12)	4 (1)	29 (10)	1 (<1)
脱力	45 (15)	9 (3)	43 (14)	9 (3)
心・血管障害（一般）	128 (43)	38 (13)	113 (38)	34 (11)
高血圧	78 (26)	5 (2)	58 (19)	7 (2)
低血圧	41 (14)	24 (8)	36 (12)	16 (5)
中枢・末梢神経系障害	113 (38)	32 (11)	112 (37)	30 (10)
振戦	45 (15)	0	38 (13)	2 (1)
血液およびリンパ系障害	139 (46)	60 (20)	137 (46)	62 (21)
貧血	72 (24)	22 (7)	63 (21)	15 (5)
好中球減少症	52 (17)	25 (8)	52 (17)	22 (7)
免疫系障害	77 (26)	41 (14)	85 (28)	41 (14)
移植片対宿主病	29 (10)	15 (5)	30 (10)	10 (3)
GVHD 増悪	40 (13)	26 (9)	48 (16)	27 (9)
消化管障害	233 (77)	73 (24)	219 (73)	75 (25)
腹痛	76 (25)	14 (5)	79 (26)	15 (5)
便秘	43 (14)	1 (<1)	29 (10)	1 (<1)
下痢	114 (38)	25 (8)	94 (31)	18 (6)
悪心	113 (38)	17 (6)	95 (32)	5 (2)
嘔吐	81 (27)	10 (3)	82 (27)	8 (3)
心拍数・心リズム障害	68 (23)	21 (7)	68 (23)	12 (4)
頻脈	40 (13)	2 (1)	45 (15)	2 (1)
感染症および寄生虫症	221 (73)	100 (33)	230 (77)	84 (28)
菌血症	37 (12)	17 (6)	46 (15)	13 (4)
サイトメガロウイルス感染	79 (26)	21 (7)	69 (23)	17 (6)
単純ヘルペス	40 (13)	3 (1)	30 (10)	3 (1)
上気道感染	36 (12)	2 (1)	48 (16)	2 (1)
肝臓・胆管系障害	104 (35)	50 (17)	100 (33)	55 (18)
ビリルビン血症	32 (11)	13 (4)	28 (9)	14 (5)
γ-GT 増加	25 (8)	13 (4)	31 (10)	21 (7)
代謝・栄養障害	177 (59)	62 (21)	161 (54)	48 (16)
高血糖	51 (17)	14 (5)	56 (19)	14 (5)
低カリウム血症	62 (21)	8 (3)	47 (16)	2 (1)
低マグネシウム血症	43 (14)	5 (2)	36 (12)	2 (1)

表 2.7.6.3.2-15　　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 10%以上）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
筋・骨格障害	137 (46)	28 (9)	137 (46)	17 (6)
関節痛	44 (15)	4 (1)	48 (16)	5 (2)
背部痛	31 (10)	7 (2)	33 (11)	3 (1)
筋骨格痛	47 (16)	5 (2)	42 (14)	3 (1)
血小板・出血凝血障害	106 (35)	56 (19)	104 (35)	51 (17)
血小板減少症	68 (23)	42 (14)	59 (20)	34 (11)
精神障害	107 (36)	11 (4)	100 (33)	10 (3)
不安	24 (8)	2 (1)	35 (12)	4 (1)
うつ病	29 (10)	1 (<1)	23 (8)	4 (1)
不眠症	42 (14)	1 (<1)	52 (17)	1 (<1)
腎および尿路障害	118 (39)	36 (12)	125 (42)	30 (10)
血中クレアチニン増加	28 (9)	2 (1)	35 (12)	3 (1)
腎機能不全	22 (7)	8 (3)	29 (10)	6 (2)
呼吸器系障害	169 (56)	59 (20)	170 (57)	66 (22)
咳嗽	71 (24)	3 (1)	80 (27)	6 (2)
呼吸困難	71 (24)	24 (8)	71 (24)	26 (9)
皮膚および皮下組織障害	132 (44)	18 (6)	127 (42)	11 (4)
そう痒症	31 (10)	2 (1)	23 (8)	0
発疹	38 (13)	2 (1)	38 (13)	1 (<1)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、LT：生命を脅かす、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、
GVHD：移植片対宿主病
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.5.1.3　　副作用

すべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数について、いずれかの投与群で発現割合2%以上の集計表を[表 2.7.6.3.2-16]に、発現割合0%超の集計表を[付録 2.7.6.3.2-2]に示す。

副作用の発現割合は、ポサコナゾール群36%（107/301例）及びフルコナゾール群38%（115/299例）であり、両投与群間で同程度であった。よくみられた副作用（いずれかの投与群で発現割合5%以上）は、悪心［ポサコナゾール群7%（22/301例）、フルコナゾール群9%（28/299例）］及び嘔吐［ポサコナゾール群4%（13/301例）、フルコナゾール群5%（15/299例）］であった。

副作用の程度はほとんどが軽度又は中等度であり、重度／生命を脅かす副作用の発現割合は、両投与群で同程度であった［ポサコナゾール群15%（46/301例）、フルコナゾール群13%（39/299例）］。

表 2.7.6.3.2-16　　すべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 2%以上）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
Subjects Reporting Any Adverse Event	107 (36)	46 (15)	115 (38)	39 (13)
一般的全身障害	25 (8)	8 (3)	26 (9)	5 (2)
食欲不振	3 (1)	1 (<1)	7 (2)	0
浮動性めまい	4 (1)	0	5 (2)	1 (<1)
薬物濃度変化	5 (2)	3 (1)	2 (1)	2 (1)
疲労	4 (1)	0	6 (2)	1 (<1)
頭痛	3 (1)	0	8 (3)	1 (<1)
脱力	3 (1)	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)
心・血管障害（一般）	2 (1)	0	6 (2)	1 (<1)
高血圧	2 (1)	0	5 (2)	0
中枢・末梢神経系障害	14 (5)	5 (2)	14 (5)	1 (<1)
振戦	4 (1)	0	6 (2)	1 (<1)
眼障害	7 (2)	0	7 (2)	1 (<1)
霧視	3 (1)	0	5 (2)	0
消化管障害	46 (15)	8 (3)	55 (18)	7 (2)
腹痛	4 (1)	0	7 (2)	2 (1)
便秘	1 (<1)	0	5 (2)	0
下痢	8 (3)	2 (1)	12 (4)	0
消化不良	3 (1)	1 (<1)	6 (2)	0
悪心	22 (7)	4 (1)	28 (9)	0
嘔吐	13 (4)	3 (1)	15 (5)	2 (1)
肝臓・胆管系障害	31 (10)	21 (7)	23 (8)	14 (5)
ビリルビン血症	8 (3)	5 (2)	5 (2)	2 (1)
γ-GT 増加	9 (3)	7 (2)	7 (2)	4 (1)
肝酵素上昇	8 (3)	6 (2)	7 (2)	2 (1)
血清 GOT 増加	8 (3)	2 (1)	3 (1)	2 (1)
血清 GPT 増加	9 (3)	4 (1)	4 (1)	3 (1)
代謝・栄養障害	19 (6)	7 (2)	18 (6)	3 (1)
アルカリホスファターゼ増加	5 (2)	2 (1)	5 (2)	0
腎および尿路障害	14 (5)	3 (1)	21 (7)	2 (1)
血中クレアチニン増加	6 (2)	1 (<1)	5 (2)	0
その他の特殊感覚障害	3 (1)	0	6 (2)	0
味覚倒錯	3 (1)	0	5 (2)	0

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、LT：生命を脅かす、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、
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
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した副作用を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.5.2　　死亡

死亡に至った有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合1%以上の集計表を[表2.7.6.3.2-17]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25%（74/301例）、フルコナゾール群27%（81/299例）であり、両投与群で同程度であった。よくみられた死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合5%以上）は、呼吸不全［ポサコナゾール群4%（13/301例）、フルコナゾール群8%（23/299例）、以下同順］、GVHD 悪化［5%（16/301例）、4%（12/299例）］、敗血症［5%（14/301例）、4%（11/299例）］及び多臓器不全［5%（16/301例）、3%（8/299例）］であった。

死亡に至った副作用は、ポサコナゾール群の薬物毒性 NOS 及び脳症 各1例、フルコナゾール群の腎不全1例のみであった。その他の事象は、いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。

このほか、有害事象として報告されなかった死亡がポサコナゾール群で2例及びフルコナゾール群で3例いた。いずれも治験薬投与168日後（24週後）以降の死亡であり、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

なお、死亡に至った有害事象の一覧は[資料5.3.7.4.4: CI98_316_death]に、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]に示す。

表 2.7.6.3.2-17　　死亡に至った有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 1%以上）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

	POS (N=301)	FLCZ (N=299)
	n (%)	n (%)
Subjects Reporting Any Adverse Event	74 (25)	81 (27)
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）	20 (7)	17 (6)
急性骨髄性白血病	8 (3)	3 (1)
急性リンパ性白血病	0	4 (1)
白血病	4 (1)	3 (1)
悪性リンパ腫	0	2 (1)
リンパ腫 NOS	2 (1)	1 (<1)
非ホジキンリンパ腫進行	0	2 (1)
非ホジキンリンパ腫	2 (1)	0
一般的全身障害	21 (7)	17 (6)
疾患進行	0	2 (1)
低酸素症	4 (1)	2 (1)
多臓器不全	16 (5)	8 (3)
心・血管障害（一般）	14 (5)	10 (3)
心不全	2 (1)	1 (<1)
心肺停止	1 (<1)	5 (2)
低血圧	7 (2)	2 (1)
中枢・末梢神経系障害	15 (5)	11 (4)
小脳出血	2 (1)	0
昏睡	2 (1)	1 (<1)
脳症	2 (1)	2 (1)
頭蓋内出血	4 (1)	3 (1)
血液およびリンパ系障害	6 (2)	1 (<1)
溶血	2 (1)	0
汎血球減少症	3 (1)	0
免疫系障害	23 (8)	16 (5)
移植片対宿主病	7 (2)	4 (1)
GVHD 悪化	16 (5)	12 (4)
消化管障害	8 (3)	9 (3)
腹水	1 (<1)	2 (1)
下痢	2 (1)	0
胃腸出血	4 (1)	4 (1)
心拍数・心リズム障害	6 (2)	6 (2)
心停止	6 (2)	3 (1)
洞性頻脈	0	2 (1)
感染症および寄生虫症	31 (10)	40 (13)
アスペルギルス症 NOS	1 (<1)	3 (1)
サイトメガロウイルス感染	2 (1)	4 (1)
真菌感染	5 (2)	6 (2)
肺炎	5 (2)	4 (1)
細菌性肺炎 NOS	3 (1)	0
真菌性肺炎 NOS	0	2 (1)
敗血症	14 (5)	11 (4)
敗血症性ショック	4 (1)	4 (1)
トキソプラズマ症	1 (<1)	3 (1)
水痘	2 (1)	0

表 2.7.6.3.2-17　　死亡に至った有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 1%以上）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS (N=301)	FLCZ (N=299)
	n (%)	n (%)
肝臓・胆管系障害	9 (3)	4 (1)
ビリルビン血症	2 (1)	1 (<1)
肝不全	4 (1)	2 (1)
血小板・出血凝血障害	5 (2)	5 (2)
出血 NOS	0	2 (1)
血小板減少症	2 (1)	2 (1)
腎および尿路障害	6 (2)	8 (3)
腎不全	2 (1)	3 (1)
急性腎不全	1 (<1)	2 (1)
腎機能不全	1 (<1)	2 (1)
呼吸器系障害	27 (9)	41 (14)
急性呼吸窮迫	2 (1)	2 (1)
急性呼吸窮迫症候群	3 (1)	1 (<1)
細気管支炎	0	2 (1)
気管支肺アスペルギルス症	1 (<1)	6 (2)
呼吸困難	3 (1)	2 (1)
肺水腫	2 (1)	0
肺出血	2 (1)	4 (1)
肺浸潤	1 (<1)	3 (1)
肺小結節	0	2 (1)
呼吸不全	13 (4)	23 (8)
頻呼吸	2 (1)	2 (1)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、NOS：特定不能、GVHD：移植片対宿主病
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.5.3　　重篤な有害事象

重篤な有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合2%以上の集計表を、ポサコナゾール群を基準とした発現割合順に[表 2.7.6.3.2-18]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群74%（222/301例）、フルコナゾール群74%（221/299例）であり、両投与群で同様であった。よくみられた重篤な有害事象（いずれかの投与群で発現割合10%以上）は、発熱［ポサコナゾール群18%（54/301例）、フルコナゾール群17%（52/299例）、以下同順］、GVHD 増悪［12%（36/301例）、10%（29/299例）］、下痢［11%（34/301例）、8%（24/299例）］、呼吸不全［7%（20/301例）、11%（33/299例）］、サイトメガロウイルス感染［10%（31/301例）、10%（31/299例）］及び呼吸困難［10%（29/301例）、9%（27/299例）］であった。

重篤な副作用の発現割合はポサコナゾール群13%（40/301例）、フルコナゾール群10%（29/299例）であった。よくみられた重篤な副作用（いずれかの投与群で発現割合2%以上）は、γ-GT 増加［ポサコナゾール群2%（5/301例）、フルコナゾール群1%（3/299例）］及び肝酵素上昇［ポサコナゾール群2%（6/301例）、フルコナゾール群<1%（1/299例）］であった。

重篤な有害事象は、概して加療又は治験薬の休薬／投与中止等により回復した。

なお、重篤な有害事象の一覧は[資料5.3.7.5.4: CI98_316_sae]に、重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.5.1.2: CI98_316] 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の叙述は[付録2.7.6.3.2-3]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.2-18　　重篤な有害事象発現例数（%）
（基本語別、ポサコナゾール群を基準とした発現割合順、いずれかの投与群で発現割合 2%以上）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

Serious Adverse Events: Descending Overall Frequency	POS N=301 n (%)	FLCZ N=299 n (%)
Any Event	222 (74)	221 (74)
発熱	54 (18)	52 (17)
GVHD 増悪	36 (12)	29 (10)
下痢	34 (11)	24 (8)
サイトメガロウイルス感染	31 (10)	31 (10)
呼吸困難	29 (10)	27 (9)
敗血症	26 (9)	25 (8)
低血圧	25 (8)	28 (9)
血小板減少症	24 (8)	9 (3)
呼吸不全	20 (7)	33 (11)
菌血症	19 (6)	20 (7)
悪心	19 (6)	5 (2)
肺炎	19 (6)	21 (7)
嘔吐	19 (6)	11 (4)
胃腸出血	18 (6)	16 (5)
多臓器不全	18 (6)	9 (3)
腹痛	16 (5)	17 (6)
移植片対宿主病	16 (5)	18 (6)
貧血	15 (5)	8 (3)
咳嗽	14 (5)	12 (4)
ビリルビン血症	12 (4)	11 (4)
低酸素症	12 (4)	16 (5)
胸水	12 (4)	5 (2)
脱水	11 (4)	9 (3)
肝酵素上昇	11 (4)	4 (1)
真菌感染	11 (4)	11 (4)
腎機能不全	11 (4)	10 (3)
γ-GT 増加	10 (3)	14 (5)
急性骨髄性白血病	10 (3)	3 (1)
悪寒	10 (3)	10 (3)
副鼻腔炎	10 (3)	4 (1)
血尿	9 (3)	4 (1)
好中球減少症	9 (3)	11 (4)
肺水腫	8 (3)	7 (2)
脱力	8 (3)	11 (4)
昏睡	7 (2)	8 (3)
錯乱	7 (2)	4 (1)
痙攣	7 (2)	7 (2)
肝不全	7 (2)	5 (2)
急性腎不全	7 (2)	5 (2)
血液培養陽性	6 (2)	12 (4)
心停止	6 (2)	3 (1)
カテーテル関連感染	6 (2)	9 (3)
胸痛	6 (2)	5 (2)
出血性膀胱炎	6 (2)	6 (2)
肺塞栓症	6 (2)	0
脳症	6 (2)	4 (1)
疲労	6 (2)	4 (1)
頭痛	6 (2)	9 (3)
溶血性尿毒症症候群	6 (2)	2 (1)

表 2.7.6.3.2-18　　重篤な有害事象発現例数（%）
（基本語別、ポサコナゾール群を基準とした発現割合順、いずれかの投与群で発現割合 2%以上）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

Serious Adverse Events: Descending Overall Frequency	POS N=301 n (%)	FLCZ N=299 n (%)
肝細胞損傷	6 (2)	0
帯状疱疹	6 (2)	7 (2)
白血病	6 (2)	5 (2)
精神状態変化	6 (2)	7 (2)
汎血球減少症	6 (2)	9 (3)
肺臓炎	6 (2)	3 (1)
肺浸潤	6 (2)	13 (4)
敗血症性ショック	6 (2)	8 (3)
上気道感染	6 (2)	2 (1)
アシドーシス	5 (2)	2 (1)
急性呼吸窮迫	5 (2)	3 (1)
高血糖	5 (2)	8 (3)
高カリウム血症	5 (2)	5 (2)
高血圧	5 (2)	3 (1)
細菌感染	5 (2)	4 (1)
腎不全	5 (2)	11 (4)
血栓性血小板減少性紫斑病	5 (2)	4 (1)
移植拒絶反応	5 (2)	4 (1)
食欲不振	4 (1)	8 (3)
無力症	4 (1)	6 (2)
血中クレアチニン増加	4 (1)	5 (2)
気管支肺アスペルギルス症	4 (1)	9 (3)
発熱性好中球減少症	4 (1)	5 (2)
肝機能異常	4 (1)	9 (3)
血清 GPT 増加	4 (1)	10 (3)
尿路感染	4 (1)	5 (2)
肺出血	3 (1)	5 (2)
頻呼吸	3 (1)	7 (2)
腹水	2 (1)	7 (2)
喀血	2 (1)	5 (2)
アスペルギルス症 NOS	1 (<1)	9 (3)
心肺停止	1 (<1)	5 (2)
呼吸障害	1 (<1)	6 (2)
急性リンパ性白血病	0	6 (2)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、GVHD：移植片対宿主病、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、
GPT：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、NOS：特定不能
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.5.4　　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合1%以上の集計表を、ポサコナゾール群を基準とした発現割合順に[表 2.7.6.3.2-19]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34%（103/301例）及びフルコナゾール群38%（114/299例）であり、両投与群で同程度であった。よくみられた投与中止に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合2%以上）は、悪心［ポサコナゾール群4%（13/301例）、フルコナゾール群3%（9/299例）、以下同順］、嘔吐［3%（10/301例）、4%（12/299例）］、ビリルビン血症［2%（5/301例）、2%（6/299例）］、肝酵素上昇［2%（7/301例、1%（4/299例）］、アスペルギルス症 NOS［<1%（1/301例）、2%（7/299例）］、腹痛［1%（3/301例、2%（6/299例）］、呼吸困難［<1%（1/301例）、2%（6/299例）］、真菌感染［1%（4/301例）、2%（5/299例）］及び肝機能異常［1%（2/301例）、2%（5/299例）］であった。

投与中止に至った副作用の発現割合はポサコナゾール群11%（33/301例）及びフルコナゾール群12%（37/299例）であり、両投与群で同程度であった。よくみられた投与中止に至った副作用（いずれかの投与群で発現割合2%以上）は、悪心［3%（10/301例）、2%（6/299例）］、嘔吐［2%（7/301例）、2%（7/299例）］及び肝酵素上昇［2%（6/301例）、1%（2/299例）］であった。

なお、投与中止に至った有害事象の一覧は[資料5.3.7.6.4: CI98_316_discon]に示す。

表 2.7.6.3.2-19　　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（基本語別、ポサコナゾール群を基準とした発現割合順、いずれかの投与群で発現割合 1%以上）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

Adverse Events: Descending Overall Frequency	POS (N=301) n (%)	FLCZ (N=299) n (%)
Any Event	103 (34)	114 (38)
悪心	13 (4)	9 (3)
嘔吐	10 (3)	12 (4)
肝酵素上昇	7 (2)	4 (1)
ビリルビン血症	5 (2)	6 (2)
下痢	4 (1)	4 (1)
GVHD 増悪	4 (1)	3 (1)
真菌感染	4 (1)	5 (2)
肺炎	4 (1)	1 (<1)
腹痛	3 (1)	6 (2)
痙攣	3 (1)	2 (1)
脳症	3 (1)	0
頭痛	3 (1)	1 (<1)
肝細胞損傷	3 (1)	0
精神状態変化	3 (1)	1 (<1)
悪心増悪	3 (1)	1 (<1)
敗血症性ショック	3 (1)	2 (1)

表 2.7.6.3.2-19　　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（基本語別、ポサコナゾール群を基準とした発現割合順、いずれかの投与群で発現割合 1%以上）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

Adverse Events: Descending Overall Frequency	POS (N=301) n (%)	FLCZ (N=299) n (%)
ビリルビン血症増悪	2 (1)	1 (<1)
血中クレアチニン増加	2 (1)	0
咳嗽	2 (1)	0
消化不良	2 (1)	0
γ-GT 増加	2 (1)	2 (1)
胃腸出血	2 (1)	1 (<1)
肝機能異常	2 (1)	5 (2)
白血病	2 (1)	2 (1)
急性骨髄性白血病	2 (1)	0
粘膜炎 NOS	2 (1)	2 (1)
多臓器不全	2 (1)	0
真菌性肺炎 NOS	2 (1)	2 (1)
肺小結節	2 (1)	0
急性腎不全	2 (1)	1 (<1)
呼吸不全	2 (1)	2 (1)
敗血症	2 (1)	2 (1)
血清 GPT 増加	2 (1)	1 (<1)
振戦	2 (1)	0
嘔吐増悪	2 (1)	0
脱力	2 (1)	1 (<1)
貧血	1 (<1)	2 (1)
アスペルギルス症 NOS	1 (<1)	7 (2)
呼吸困難	1 (<1)	6 (2)
食道カンジダ症	1 (<1)	2 (1)
味覚倒錯	1 (<1)	2 (1)
血小板減少症	1 (<1)	3 (1)
腹部膨満	0	2 (1)
急性リンパ性白血病	0	3 (1)
気管支肺アスペルギルス症	0	3 (1)
脱水	0	2 (1)
心房細動	0	3 (1)
真菌検査陽性	0	2 (1)
胃炎	0	2 (1)
低血圧	0	2 (1)
低酸素症	0	2 (1)
インポテンス†	0	1 (1)
好中球減少症	0	3 (1)
傾眠	0	2 (1)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、GVHD：移植片対宿主病、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、
NOS：特定不能、GPT：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
†性特異的な有害事象の発現割合は、該当する性別の被験者数に基づき算出した。
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

2.7.6.3.2.5.5　　臨床検査値、バイタルサイン及びその他の安全性に関連した所見

臨床検査値、バイタルサイン、体重及び心電図では、ポサコナゾール群及びフルコナゾール群の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

Confidential

2.7.6.3.2.6　　結論

侵襲性真菌症のハイリスク患者（同種 HSCT 後の GVHD 患者）を対象に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をフルコナゾールと比較検討した、第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験において、以下の結論が得られた。

【有効性】

- 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、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。
- 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。
- 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%（7/301例）、フルコナゾール群7%（21/299例）であった。
- 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1%（3/291例）、フルコナゾール群6%（17/288例）であった。

【安全性】

- 侵襲性真菌症のハイリスク患者（同種 HSCT 後の GVHD 患者）におけるポサコナゾールの安全性プロファイルは、フルコナゾールと同程度であることが示唆された。また、易感染性状態の集団において、ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールともに忍容性は良好であった。

2.7.6.3.2.7　　付録

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
Subjects Reporting Any Adverse Event	293 (97)	214 (71)	291 (97)	204 (68)
適用部位障害	19 (6)	0	24 (8)	0
カテーテル留置部位疼痛	13 (4)	0	15 (5)	0
カテーテル留置部位関連反応	5 (2)	0	11 (4)	0
注射部位炎症	0	0	1 (<1)	0
注射部位内出血	3 (1)	0	2 (1)	0
注射部位反応	0	0	1 (<1)	0
自律神経系障害	4 (1)	0	5 (2)	0
潮紅	2 (1)	0	4 (1)	0
ほてり	2 (1)	0	1 (<1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	36 (12)	24 (8)	33 (11)	23 (8)
急性リンパ性白血病	0	0	6 (2)	5 (2)
腺腫 NOS	0	0	1 (<1)	0
状態悪化	0	0	1 (<1)	1 (<1)
急性骨髄性白血病進行	1 (<1)	1 (<1)	0	0
基底細胞癌	0	0	1 (<1)	0
緑色腫	1 (<1)	0	0	0
慢性骨髄性白血病進行	1 (<1)	1 (<1)	0	0
嚢胞 NOS	1 (<1)	0	0	0
血管腫	0	0	1 (<1)	0
ホジキン病 NOS	0	0	2 (1)	2 (1)
白血病	6 (2)	5 (2)	4 (1)	3 (1)
急性骨髄性白血病	9 (3)	9 (3)	3 (1)	3 (1)
慢性骨髄性白血病	0	0	1 (<1)	0
脂肪腫	1 (<1)	0	0	0
悪性リンパ腫	1 (<1)	0	2 (1)	2 (1)
リンパ腫 NOS	3 (1)	3 (1)	2 (1)	2 (1)
リンパ増殖性障害 NOS	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
腫瘤 NOS	4 (1)	0	3 (1)	0
良性腫瘤	1 (<1)	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	1 (<1)	0
髄膜腫	1 (<1)	1 (<1)	0	0
転移	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
多発性骨髄腫	0	0	1 (<1)	1 (<1)
新生物 NOS	1 (<1)	1 (<1)	0	0
神経腫	1 (<1)	0	0	0
非ホジキンリンパ腫進行	0	0	3 (1)	3 (1)
非ホジキンリンパ腫	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
腎癌	1 (<1)	0	0	0
腎癌増悪	1 (<1)	1 (<1)	0	0
皮膚癌	1 (<1)	0	0	0
扁平上皮癌	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
一般的全身障害	233 (77)	73 (24)	239 (80)	75 (25)
腹部腫瘤	0	0	2 (1)	1 (<1)
食欲不振	51 (17)	7 (2)	45 (15)	9 (3)
食欲亢進	1 (<1)	0	0	0
無力症	18 (6)	5 (2)	32 (11)	4 (1)
萎縮 NOS	0	0	1 (<1)	0
血液ガス NOS 異常	0	0	1 (<1)	0
胸痛	25 (8)	3 (1)	19 (6)	6 (2)
胸骨下痛	1 (<1)	0	0	0
胸壁痛	4 (1)	0	1 (<1)	0
慢性疲労症候群	1 (<1)	0	0	0
コンパートメント症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
コンピュータ断層撮影異常	0	0	3 (1)	1 (<1)
状態悪化	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
死亡	0	0	1 (<1)	1 (<1)
疾患進行	0	0	3 (1)	1 (<1)
浮動性めまい	35 (12)	2 (1)	29 (10)	2 (1)
薬物相互作用	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
薬物濃度変化	6 (2)	3 (1)	6 (2)	2 (1)
浮腫	24 (8)	2 (1)	34 (11)	3 (1)
浮腫増悪	4 (1)	1 (<1)	3 (1)	0
全身性浮腫	9 (3)	2 (1)	11 (4)	4 (1)
下肢浮腫	60 (20)	4 (1)	49 (16)	4 (1)
末梢性浮腫	16 (5)	2 (1)	17 (6)	0
運動耐性低下	1 (<1)	0	0	0
顔面痛	2 (1)	0	4 (1)	0
成長障害	1 (<1)	1 (<1)	4 (1)	0
転倒	9 (3)	1 (<1)	5 (2)	0
疲労	60 (20)	7 (2)	67 (22)	6 (2)
疲労増悪	7 (2)	3 (1)	5 (2)	1 (<1)
冷感	0	0	6 (2)	0
発熱	113 (38)	19 (6)	110 (37)	22 (7)
発熱増悪	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
瘻孔	1 (<1)	0	0	0
側腹部痛	6 (2)	1 (<1)	4 (1)	1 (<1)
鼡径部痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
頭痛	74 (25)	6 (2)	75 (25)	6 (2)
頭痛増悪	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)
治癒不良	1 (<1)	0	0	0
高熱	0	0	1 (<1)	1 (<1)
低体温	0	0	2 (1)	1 (<1)
低酸素症	17 (6)	7 (2)	23 (8)	17 (6)
インフルエンザ様症候群	2 (1)	0	2 (1)	0
倦怠感	10 (3)	0	7 (2)	1 (<1)
多臓器不全	13 (4)	13 (4)	7 (2)	7 (2)
壊死 NOS	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
疼痛	13 (4)	0	6 (2)	2 (1)
疼痛増悪	1 (<1)	0	0	0
蒼白	4 (1)	1 (<1)	2 (1)	0
処置後痛	5 (2)	0	5 (2)	0
先行疾患の改善	1 (<1)	0	0	0
脈拍欠損	0	0	1 (<1)	1 (<1)
悪寒	37 (12)	4 (1)	29 (10)	1 (<1)
失神	7 (2)	3 (1)	5 (2)	3 (1)
耐性低下	0	0	2 (1)	2 (1)
潰瘍 NOS	1 (<1)	0	3 (1)	0
脱力	45 (15)	9 (3)	43 (14)	9 (3)
X 線 NOS 異常	1 (<1)	0	3 (1)	0
心・血管障害（一般）	128 (43)	38 (13)	113 (38)	34 (11)
狭心症	4 (1)	1 (<1)	0	0
大動脈弁閉鎖不全	1 (<1)	0	1 (<1)	0
心障害 NOS	0	0	3 (1)	2 (1)
心不全	2 (1)	1 (<1)	4 (1)	4 (1)
心不全増悪	2 (1)	1 (<1)	0	0
心雑音 NOS	6 (2)	0	1 (<1)	0
心タンポナーデ	0	0	1 (<1)	0
心筋トロポニン I 増加	0	0	1 (<1)	1 (<1)
心肺停止	0	0	3 (1)	3 (1)
心拡大	3 (1)	1 (<1)	0	0
心筋症	2 (1)	0	0	0
心肺不全	1 (<1)	1 (<1)	0	0
循環不全	2 (1)	2 (1)	3 (1)	2
拡張機能障害	0	0	1 (<1)	0
心房拡張	1 (<1)	1 (<1)	0	0
動性浮腫	0	0	1 (<1)	0
心内膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
心疾患	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
心疾患増悪	0	0	1 (<1)	1 (<1)
高血圧	78 (26)	5 (2)	58 (19)	7 (2)
高血圧増悪	4 (1)	1 (<1)	11 (4)	4 (1)
低血圧	41 (14)	24 (8)	36 (12)	16 (5)
体位性低血圧	11 (4)	2 (1)	6 (2)	0
僧帽弁不全	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
僧帽弁疾患 NOS	1 (<1)	0	0	0
心筋梗塞	2 (1)	2 (1)	0	0
起坐呼吸	1 (<1)	0	2 (1)	0
心嚢液貯留	3 (1)	0	8 (3)	2 (1)
心膜摩擦音	0	0	1 (<1)	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (<1)	0	0	0
心室機能不全	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0
心室肥大	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	0

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
心室壁運動低下	0	0	1 (<1)	1 (<1)
中枢・末梢神経系障害	113 (38)	32 (11)	112 (37)	30 (10)
反射消失	1 (<1)	1 (<1)	0	0
運動失調	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0
平衡障害 NOS	2 (1)	0	3 (1)	1 (<1)
脳ヘルニア	1 (<1)	1 (<1)	0	0
中枢神経系病変	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
小脳出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0
大脳萎縮	1 (<1)	0	0	0
脳出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脳梗塞	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脳虚血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脳血管発作 NOS	1 (<1)	1 (<1)	0	0
脳血管障害	0	0	2 (1)	2 (1)
認知障害	3 (1)	2 (1)	1 (<1)	0
昏睡	3 (1)	3 (1)	5 (2)	5 (2)
集中力障害	0	0	5 (2)	0
錯乱	19 (6)	3 (1)	16 (5)	2 (1)
意識低下	0	0	2 (1)	1 (<1)
痙攣	6 (2)	6 (2)	7 (2)	5 (2)
CSF 異常	0	0	1 (<1)	0
譫妄	3 (1)	0	0	0
脱髄	4 (1)	1 (<1)	0	0
構語障害	1 (<1)	0	0	0
発声障害	3 (1)	0	2 (1)	0
ジストニア	1 (<1)	0	0	0
脳浮腫	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	2 (1)
EEG 異常	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
脳炎 NOS	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	2 (1)
脳症	6 (2)	4 (1)	6 (2)	3 (1)
錐体外路障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
顔面神経麻痺	0	0	2 (1)	1 (<1)
歩行異常	9 (3)	0	9 (3)	2 (1)
ギラン・バレー症候群	0	0	1 (<1)	1 (<1)
不全片麻痺	0	0	4 (1)	2 (1)
片麻痺	0	0	1 (<1)	1 (<1)
頭蓋内出血	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
知覚過敏	0	0	2 (1)	0
運動過多	1 (<1)	0	1 (<1)	0
反射亢進	0	0	2 (1)	0
筋緊張亢進	0	0	3 (1)	0
感覚鈍麻	11 (4)	2 (1)	11 (4)	0
反射減弱	5 (2)	0	1 (<1)	0
筋緊張低下	1 (<1)	0	1 (<1)	0
白質脳症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
意識消失	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
記憶障害	1 (<1)	0	0	0
髄膜症	1 (<1)	1 (<1)	0	0
髄膜炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
精神状態変化	9 (3)	5 (2)	10 (3)	5 (2)
片頭痛	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0
脊髄炎	1 (<1)	0	0	0
ミオクローヌス	1 (<1)	0	0	0
神経痛	5 (2)	2 (1)	6 (2)	2 (1)
神経疾患 NOS	0	0	3 (1)	0
ニューロパチー	6 (2)	1 (<1)	7 (2)	1 (<1)
ニューロパチー増悪	1 (<1)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	4 (1)	0	7 (2)	0
脳 MRI 異常	0	0	1 (<1)	0
麻痺	1 (<1)	1 (<1)	0	0
顔面麻痺	1 (<1)	0	0	0
不全麻痺	0	0	1 (<1)	1 (<1)
錯感覚	23 (8)	0	18 (6)	0
腓骨神経麻痺	0	0	1 (<1)	0
多発ニューロパチーNOS	2 (1)	0	2 (1)	0
坐骨神経痛	1 (<1)	0	0	0
傾眠	11 (4)	3 (1)	8 (3)	3 (1)
会話障害	2 (1)	0	3 (1)	0
昏迷	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
くも膜下出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0
振戦	45 (15)	0	38 (13)	2 (1)
攣縮	2 (1)	0	1 (<1)	0
血液およびリンパ系障害	139 (46)	60 (20)	137 (46)	62 (21)
貧血	72 (24)	22 (7)	63 (21)	15 (5)
貧血増悪	7 (2)	2 (1)	7 (2)	3 (1)
溶血性貧血	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)
芽球細胞数増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血中好塩基球増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血液障害 NOS	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血中好中球数減少	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
好酸球増加症	2 (1)	0	0	0
赤血球異常 NOS	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
発熱性好中球減少症	4 (1)	1 (<1)	5 (2)	3 (1)
顆粒球減少症	0	0	2 (1)	0
ヘマトクリット減少	0	0	2 (1)	1 (<1)
ヘモグロビン減少	5 (2)	0	1 (<1)	0
溶血	5 (2)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)
溶血性尿毒症症候群	6 (2)	5 (2)	3 (1)	1 (<1)
鉄欠乏性貧血	0	0	1 (<1)	0
白血球増加症	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	0

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
白血球減少症	22 (7)	8 (3)	28 (9)	7 (2)
リンパ節症	4 (1)	1 (<1)	5 (2)	2 (1)
頚部リンパ節症	3 (1)	0	1 (<1)	0
リンパ球増加症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
リンパ球減少症	0	0	2 (1)	2 (1)
大赤血球症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
骨髄抑制	3 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
骨髄異形成症候群	0	0	1 (<1)	0
好中球減少症	52 (17)	25 (8)	52 (17)	22 (7)
好中球減少症増悪	0	0	4 (1)	0
汎血球減少症	13 (4)	5 (2)	16 (5)	9 (3)
赤血球増加症	0	0	1 (<1)	0
脾腫	7 (2)	0	5 (2)	0
WBC 異常 NOS	0	0	1 (<1)	0
白血球数減少	3 (1)	2 (1)	2 (1)	0
白血球数増加	1 (<1)	0	0	0
耳および迷路障害	26 (9)	2 (1)	15 (5)	2 (1)
難聴	1 (<1)	0	0	0
耳ドレナージ	2 (1)	0	0	0
耳異常	1 (<1)	0	0	0
耳痛	6 (2)	0	7 (2)	0
聴力障害	6 (2)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
中耳滲出液	1 (<1)	0	0	0
耳閉感	4 (1)	0	3 (1)	1 (<1)
耳鳴	4 (1)	0	2 (1)	0
回転性めまい	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
眼障害	67 (22)	1 (<1)	76 (25)	6 (2)
白内障	1 (<1)	0	4 (1)	0
結膜変色	0	0	1 (<1)	0
結膜浮腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0
結膜出血	1 (<1)	0	8 (3)	2 (1)
結膜充血	1 (<1)	0	1 (<1)	0
結膜炎	8 (3)	0	11 (4)	2 (1)
角膜障害 NOS	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
複視	1 (<1)	0	2 (1)	0
眼の異常	2 (1)	0	1 (<1)	0
眼脂	1 (<1)	0	1 (<1)	0
眼の障害 NOS	0	0	3 (1)	0
眼出血	1 (<1)	0	2 (1)	0
眼の炎症 NOS	0	0	1 (<1)	0
眼刺激	9 (3)	0	5 (2)	0
眼痛	6 (2)	0	4 (1)	0
眼乾燥	12 (4)	0	17 (6)	0
緑内障増悪	1 (<1)	1 (<1)	0	0
虹彩炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
流涙	4 (1)	0	8 (3)	0
眼振	0	0	1 (<1)	0
羞明	5 (2)	0	6 (2)	1 (<1)
光視症	2 (1)	0	0	0
強膜炎	0	0	1 (<1)	0
暗点	2 (1)	0	0	0
視覚異常	5 (2)	0	5 (2)	0
霧視	20 (7)	0	19 (6)	0
視覚障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
視力低下	2 (1)	0	4	1 (<1)
視野欠損	0	0	1 (<1)	1 (<1)
硝子体障害	1 (<1)	0	0	0
眼球乾燥症	2 (1)	0	1 (<1)	0
免疫系障害	77 (26)	41 (14)	85 (28)	42 (14)
アレルギー反応	3 (1)	0	1 (<1)	0
アレルギー	1 (<1)	0	2 (1)	0
アナフィラキシー反応	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	2 (1)
輸血反応	5 (2)	0	2 (1)	0
C-反応性蛋白増加	2 (1)	0	2 (1)	1 (<1)
γグロブリン減少	7 (2)	1 (<1)	5 (2)	0
移植片対宿主病	29 (10)	15 (5)	30 (10)	10 (3)
GVHD 増悪	40 (13)	26 (9)	48 (16)	27 (9)
肉芽腫病変	2 (1)	0	0	0
免疫系障害 NOS	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
非特異的炎症	0	0	1 (<1)	0
サルコイドーシス増悪	1 (<1)	0	0	0
移植拒絶反応	6 (2)	4 (1)	3 (1)	3 (1)
生殖系および乳房障害	20 (7)	3 (1)	18 (6)	3 (1)
亀頭包皮炎†	1 (<1)	0	0	0
良性前立腺肥大†	1 (<1)	0	0	0
乳房腫瘤†	1 (1)	0	0	0
乳房痛†	1 (1)	0	1 (1)	0
性交困難†	1 (1)	0	0	0
陰嚢浮腫†	1 (<1)	1 (<1)	0	0
女性化乳房†	1 (<1)	0	0	0
月経中間期出血†	0	0	2 (2)	0
白帯下†	0	0	1 (1)	0
月経障害†	2 (2)	1 (1)	0	0
骨盤痛†	2 (2)	0	1 (1)	0
陰茎障害†	0	0	3 (2)	1 (1)
予定外妊娠†	1 (1)	0	0	0
前立腺症†	1 (<1)	0	0	0
前立腺炎†	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0
陰嚢痛†	0	0	1 (<1)	0
性機能不全 NOS†	0	0	1 (1)	0

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
精巣痛†	0	0	1 (1)	1 (1)
精巣疾患†	1 (<1)	0	0	0
子宮障害 NOS†	1 (1)	0	0	0
子宮類線維症†	1 (1)	0	0	0
子宮出血†	0	0	1 (1)	1 (1)
腟障害†	1 (1)	0	1 (1)	0
腟乾燥†	1 (1)	0	0	0
腟出血†	6 (6)	0	5 (4)	0
外陰部障害†	0	0	1 (1)	0
内分泌障害	44 (15)	6 (2)	39 (13)	1 (<1)
副腎皮質機能亢進症	0	0	1 (<1)	0
副腎機能不全	3 (1)	0	2 (1)	0
糖尿病性昏睡	1 (<1)	1 (<1)	0	0
クッシング症候群	1 (<1)	1 (<1)	0	0
クッシング様症状	24 (8)	0	26 (9)	0
糖尿病	13 (4)	2 (1)	6 (2)	1 (<1)
糖尿病増悪	3 (1)	2 (1)	0	0
甲状腺腫	1 (<1)	0	0	0
ゴナドトロピン減少	3 (1)	0	1 (<1)	0
甲状腺機能低下症	0	0	2 (1)	0
抗利尿ホルモン分泌不適合症候群	0	0	1 (<1)	0
閉経期症状	1 (<1)	0	0	0
甲状腺機能正常症候群	0	0	1 (<1)	0
テストステロン減少†	2 (1)	0	1 (1)	0
甲状腺機能検査 NOS 異常	0	0	1 (<1)	0
TSH 減少	1 (<1)	0	0	0
消化管障害	233 (77)	73 (24)	219 (73)	75 (25)
腹部膨満	22 (7)	2 (1)	26 (9)	3 (1)
腹痛	76 (25)	14 (5)	79 (26)	15 (5)
腹痛増悪	7 (2)	2 (1)	2 (1)	0
腹部圧痛	7 (2)	1 (<1)	8 (3)	1 (<1)
急性腹症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
裂肛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腹水	15 (5)	3 (1)	13 (4)	5 (2)
腹水増悪	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血便	9 (3)	1 (<1)	4 (1)	2 (1)
腸梗塞	1 (<1)	1 (<1)	0	0
腸管虚血	1 (<1)	1 (<1)	0	0
腸雑音異常	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)
盲腸炎	1 (<1)	0	0	0
便習慣変化 NOS	3 (1)	1 (<1)	0	0
口唇炎	1 (<1)	0	3 (1)	0
大腸炎	5 (2)	1 (<1)	4 (1)	4 (1)
潰瘍性大腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0
便秘	43 (14)	1 (<1)	29 (10)	1 (<1)

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
下痢	114 (38)	25 (8)	94 (31)	18 (6)
血性下痢	5 (2)	4 (1)	8 (3)	3 (1)
食道障害	0	0	1 (<1)	0
憩室症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
十二指腸炎	6 (2)	1 (<1)	2 (1)	0
消化不良	26 (9)	1 (<1)	20 (7)	1 (<1)
嚥下障害	5 (2)	1 (<1)	11 (4)	5 (2)
小腸炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
腸炎	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
おくび	2 (1)	0	0	0
食道炎	9 (3)	3 (1)	2 (1)	2 (1)
食道炎増悪	2 (1)	0	0	0
食道潰瘍形成	2 (1)	1 (<1)	0	0
便失禁	5 (2)	2 (1)	7 (2)	2 (1)
便潜血陽性	4 (1)	0	3 (1)	0
鼓腸	8 (3)	0	9 (3)	0
排便回数増加	1 (<1)	0	0	0
胃拡張	1 (<1)	0	0	0
胃障害	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0
胃潰瘍	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)
出血性胃潰瘍	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
胃静脈瘤	1 (<1)	0	0	0
胃炎	15 (5)	0	14 (5)	3 (1)
消化管障害 NOS	0	0	2 (1)	0
胃腸炎	3 (1)	1 (<1)	3 (1)	2 (1)
胃食道逆流	9 (3)	1 (<1)	5 (2)	0
胃食道逆流増悪	2 (1)	0	0	0
消化管穿孔	1 (<1)	1 (<1)	0	0
胃腸出血	25 (8)	15 (5)	14 (5)	11 (4)
歯肉出血	3 (1)	0	0	0
歯肉炎	1 (<1)	0	0	0
口臭	1 (<1)	0	0	0
吐血	7 (2)	2 (1)	4 (1)	3 (1)
直腸出血	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
痔出血	3 (1)	0	1 (<1)	0
痔核	9 (3)	2 (1)	6 (2)	0
痔核増悪	1 (<1)	0	1 (<1)	0
血栓性痔核	1 (<1)	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (<1)	0	2 (1)	0
しゃっくり	7 (2)	0	0	0
回腸炎	1 (<1)	0	0	0
イレウス	4 (1)	4 (1)	5 (2)	5 (2)
麻痺性イレウス	0	0	1 (<1)	0
胃排出不全	2 (1)	0	1 (<1)	0
腸管障害	1 (<1)	0	0	0
腸閉塞	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
腸管潰瘍形成	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
口腔内白斑症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
口唇乾燥	2 (1)	0	3 (1)	0
ゆるい便	6 (2)	0	5 (2)	1 (<1)
吸収不良	1 (<1)	1 (<1)	0	0
メレナ	9 (3)	3 (1)	3 (1)	2 (1)
口内乾燥	28 (9)	1 (<1)	20 (7)	0
口腔内潰瘍形成	21 (7)	1 (<1)	9 (3)	0
粘膜過形成	0	0	1 (<1)	0
粘膜炎 NOS	13 (4)	0	9 (3)	4 (1)
悪心	113 (38)	17 (6)	95 (32)	5 (2)
悪心増悪	9 (3)	2 (1)	6 (2)	2 (1)
嚥下痛	2 (1)	0	1 (<1)	0
口腔内出血	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)
口腔扁平苔癬	2 (1)	0	5 (2)	0
口腔粘膜障害	2 (1)	0	1 (<1)	0
口腔内痛	11 (4)	2 (1)	12 (4)	3 (1)
膵炎	2 (1)	2 (1)	0	0
歯周炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腸壁嚢状気腫症	0	0	1 (<1)	0
気腹	1 (<1)	0	0	0
肛門周囲痛	3 (1)	0	0	0
直腸炎	0	0	1 (<1)	0
潰瘍性直腸炎	0	0	1 (<1)	0
直腸出血	7 (2)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
直腸障害	0	0	3 (1)	0
直腸痛	3 (1)	0	5 (2)	1 (<1)
レッチング	4 (1)	0	4 (1)	0
右上腹部痛	4 (1)	0	8 (3)	3 (1)
唾液変性	4 (1)	0	2 (1)	0
唾液増加	0	0	1 (<1)	0
唾液腺腫大	0	0	1 (<1)	0
口内炎	3 (1)	0	1 (<1)	0
便異常	2 (1)	0	1 (<1)	0
しぶり	2 (1)	1	1 (<1)	1 (<1)
咽喉刺激感	2 (1)	0	3 (1)	1 (<1)
舌変色	10 (3)	0	6 (2)	0
舌障害	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)
舌潰瘍	0	0	4 (1)	0
歯の変色	1 (<1)	0	0	0
歯の障害	2 (1)	0	1 (<1)	0
歯の脱落	1 (<1)	0	0	0
歯痛	3 (1)	0	4 (1)	0
嘔吐	81 (27)	10 (3)	82 (27)	8 (3)
嘔吐増悪	5 (2)	1 (<1)	3 (1)	2 (1)

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
心拍数・心リズム障害	68 (23)	21 (7)	68 (23)	12 (4)
不整脈	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	0
心房粗動	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)
徐脈	6 (2)	2 (1)	3 (1)	1 (<1)
脚ブロック	3 (1)	0	6 (2)	2 (1)
心停止	5 (2)	5 (2)	2 (1)	2 (1)
ECG 異常	1 (<1)	0	0	0
特異的 ECG 異常	3 (1)	1 (<1)	0	0
期外収縮	1 (<1)	0	1 (<1)	0
心房細動	6 (2)	4 (1)	5 (2)	3 (1)
動悸	3 (1)	1 (<1)	6 (2)	0
心室性期外収縮	3 (1)	1 (<1)	2 (1)	0
QT/QTc 延長	4 (1)	1 (<1)	6 (2)	2 (1)
頻脈	40 (13)	2 (1)	45 (15)	2 (1)
上室性頻脈	2 (1)	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
頻脈増悪	1 (<1)	1 (<1)	0	0
心室性頻脈	1 (<1)	0	1 (<1)	0
洞性頻脈	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	2 (1)
感染症および寄生虫症	221 (73)	100 (33)	230 (77)	84 (28)
膿瘍	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)
アメーバ赤痢	1 (<1)	0	0	0
腹水感染	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
アスペルギルス症 NOS	2 (1)	1 (<1)	8 (3)	4 (1)
非定型マイコバクテリア感染	1 (<1)	0	0	0
菌血症	37 (12)	17 (6)	46 (15)	13 (4)
細菌尿陽性 NOS	3 (1)	0	2 (1)	1 (<1)
血液培養陽性	25 (8)	5 (2)	26 (9)	9 (3)
カンピロバクター腸感染	1 (<1)	0	0	0
カンジダ感染 NOS	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
口腔カンジダ症	14 (5)	0	18 (6)	1 (<1)
カテーテル関連感染	20 (7)	8 (3)	27 (9)	9 (3)
疱疹性以外の口唇ヘルペス	2 (1)	0	1 (<1)	0
偽膜性大腸炎	5 (2)	2 (1)	7 (2)	2 (1)
サイトメガロウイルス性大腸炎	5 (2)	1 (<1)	3 (1)	2 (1)
細菌定着	4 (1)	0	2 (1)	0
培養 NOS 陽性	9 (3)	2 (1)	15 (5)	3 (1)
便培養陽性	9 (3)	2 (1)	9 (3)	0
サイトメガロウイルス感染	79 (26)	21 (7)	69 (23)	17 (6)
クロストリジウム・ディフィシレ性下痢	1 (<1)	0	2 (1)	0
耳感染 NOS	1 (<1)	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	4 (1)	1 (<1)	4 (1)	4 (1)
食道カンジダ症	1 (<1)	0	2 (1)	2 (1)
毛包炎	1 (<1)	0	5 (2)	0
真菌血症	2 (1)	0	0	0
真菌検査陽性	2 (1)	0	6 (2)	3 (1)

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
ウイルス性胃腸炎 NOS	1 (<1)	0	1 (<1)	0
消化器カンジダ症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ヘルペス性食道炎	0	0	1 (<1)	0
単純ヘルペス	40 (13)	3 (1)	30 (10)	3 (1)
単純ヘルペス増悪	1 (<1)	1 (<1)	0	0
帯状疱疹	19 (6)	4 (1)	12 (4)	1 (<1)
感染	4 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)
細菌感染	8 (3)	4 (1)	7 (2)	1 (<1)
真菌感染	9 (3)	6 (2)	14 (5)	9 (3)
結核感染	0	0	1 (<1)	0
ウイルス感染	4 (1)	0	8 (3)	2 (1)
眼感染	2 (1)	0	1 (<1)	0
マイコバクテリア感染	0	0	2 (1)	2 (1)
原虫感染	1 (<1)	0	0	0
インフルエンザ	3 (1)	0	4 (1)	1 (<1)
下気道感染	5 (2)	1 (<1)	6 (2)	0
肺膿瘍 NOS	1 (<1)	1 (<1)	0	0
乳様突起炎	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
性器モニリア症	0	0	3 (1)	0
MRSA 感染	1 (<1)	0	3 (1)	0
外耳炎	0	0	1 (<1)	0
中耳炎	2 (1)	0	4 (1)	0
皮膚寄生	0	0	1	0
肛門周囲膿瘍	2 (1)	1 (<1)	0	0
咽頭炎	27 (9)	1 (<1)	25 (8)	2 (1)
肺炎	27 (9)	12 (4)	26 (9)	12 (4)
肺炎増悪	0	0	1 (<1)	1 (<1)
細菌性肺炎 NOS	3 (1)	3 (1)	3 (1)	2 (1)
真菌性肺炎 NOS	3 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
大葉性肺炎	5 (2)	2 (1)	4 (1)	3 (1)
ブドウ球菌性肺炎	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
ニューモシスチス・カリニ肺炎	1 (<1)	0	0	0
緑膿菌感染	5 (2)	0	4 (1)	2 (1)
肺感染	4 (1)	1 (<1)	0	0
呼吸器カンジダ症	0	0	1 (<1)	0
サルモネラ感染 NOS	1 (<1)	0	0	0
敗血症	21 (7)	17 (6)	20 (7)	13 (4)
二次性敗血症	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
敗血症性塞栓	1 (<1)	1 (<1)	0	0
敗血症性ショック	4 (1)	4 (1)	5 (2)	3 (1)
副鼻腔炎	24 (8)	5 (2)	18 (6)	0
副鼻腔炎増悪	3 (1)	2 (1)	1 (<1)	0
皮膚感染 NOS	0	0	2 (1)	0
皮膚細菌感染	1 (<1)	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0
ブドウ球菌感染 NOS	5 (2)	0	2 (1)	1 (<1)

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
歯膿瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0
トキソプラズマ症	2 (1)	0	3 (1)	2 (1)
上気道感染	36 (12)	2 (1)	48 (16)	2 (1)
尿路感染	18 (6)	2 (1)	22 (7)	3 (1)
バンコマイシン耐性腸球菌感染	0	0	1 (<1)	0
水痘	3 (1)	1 (<1)	0	0
性病性疣贅	1 (<1)	0	0	0
ウイルス感染	9 (3)	1 (<1)	8 (3)	1 (<1)
外陰膣炎 NOS	1 (<1)	0	0	0
創傷感染	0	0	2 (1)	0
傷害及び中毒	43 (14)	7 (2)	41 (14)	4 (1)
カテーテル合併症	13 (4)	1 (<1)	11 (4)	0
圧迫骨折	1 (<1)	1 (<1)	0	0
挫傷	0	0	2 (1)	0
薬物毒性 NOS	8 (3)	2 (1)	7 (2)	2 (1)
斑状出血	4 (1)	0	6 (2)	0
焼痂	2 (1)	0	1 (<1)	0
骨折	4 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (<1)
事故による外傷	6 (2)	0	7 (2)	0
昆虫咬傷	1 (<1)	0	0	0
関節捻挫	1 (<1)	0	1 (<1)	0
皮膚裂傷	8 (3)	0	7 (2)	0
過量投与 NOS	0	0	1 (<1)	1 (<1)
処置後ドレナージ	0	0	2 (1)	0
皮膚損傷	5 (2)	0	1 (<1)	0
外傷	2 (1)	0	1 (<1)	0
肝臓・胆管系障害	104 (35)	50 (17)	100 (33)	55 (18)
固定姿勢保持困難	1 (<1)	0	0	0
胆泥	1 (<1)	0	1 (<1)	0
胆道障害 NOS	0	0	1 (<1)	0
ビリルビン血症	32 (11)	13 (4)	28 (9)	14 (5)
ビリルビン血症増悪	4 (1)	3 (1)	4 (1)	3 (1)
ビリルビン尿	0	0	1 (<1)	0
胆嚢炎	0	0	1 (<1)	0
胆石症	3 (1)	0	2 (1)	0
胆汁うっ滞	3 (1)	1 (<1)	2 (1)	0
γ-GT 増加	25 (8)	13 (4)	31 (10)	21 (7)
肝障害 NOS	3 (1)	0	0	0
肝酵素上昇	21 (7)	14 (5)	21 (7)	8 (3)
肝不全	6 (2)	5 (2)	4 (1)	4 (1)
肝機能異常	14 (5)	6 (2)	18 (6)	10 (3)
肝壊死	1 (<1)	1 (<1)	0	0
肝炎	2 (1)	0	3 (1)	2 (1)
肝細胞損傷	7 (2)	7 (2)	2 (1)	0

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
肝腫大	2 (1)	0	2 (1)	0
肝脾腫大	1 (<1)	0	0	0
門脈圧亢進症	1 (<1)	0	2 (1)	0
黄疸	24 (8)	4 (1)	15 (5)	2 (1)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (<1)	0	0	0
肝膿瘍	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脂肪肝	1 (<1)	0	0	0
肝小結節	1 (<1)	0	0	0
血清 GOT 増加	11 (4)	2 (1)	11 (4)	6 (2)
血清 GPT 増加	24 (8)	10 (3)	20 (7)	11 (4)
代謝・栄養障害	177 (59)	62 (21)	161 (54)	48 (16)
アシドーシス	9 (3)	5 (2)	4 (1)	1 (<1)
食欲障害 NOS	5 (2)	0	7 (2)	0
血中重炭酸塩減少	1 (<1)	0	3 (1)	0
悪液質	2 (1)	1 (<1)	0	0
炭水化物渇望	1 (<1)	0	0	0
脱水	20 (7)	6 (2)	21 (7)	4 (1)
電解質異常	6 (2)	3 (1)	5 (2)	0
酵素異常	1 (<1)	0	0	0
フェリチン増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0
水分過負荷	13 (4)	0	8 (3)	3 (1)
耐糖能異常	0	0	1 (<1)	0
糖尿	1 (<1)	0	1 (<1)	0
痛風	0	0	3 (1)	0
ヘモクロマトーシス	0	0	1 (<1)	0
ヘモジデリン沈着症	0	0	2 (1)	1 (<1)
高アルブミン血症	0	0	2 (1)	0
高アンモニア血症	1 (<1)	1 (<1)	0	0
高カルシウム血症	2 (1)	0	2 (1)	0
高クロール血症	1 (<1)	0	0	0
高コレステロール血症	7 (2)	1 (<1)	0	0
高コレステロール血症増悪	1 (<1)	0	0	0
高血糖	51 (17)	14 (5)	56 (19)	14 (5)
高血糖増悪	3 (1)	3 (1)	0	0
高カリウム血症	10 (3)	3 (1)	21 (7)	5 (2)
高脂血症	0	0	1 (<1)	0
高マグネシウム血症	2 (1)	0	1 (<1)	0
高ナトリウム血症	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
高リン酸塩血症	1 (<1)	0	4 (1)	0
高蛋白血症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
高トリグリセリド血症	4 (1)	1 (<1)	4 (1)	1 (<1)
高尿酸血症	8 (3)	3 (1)	10 (3)	0
血液量増加症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
低アルブミン血症	21 (7)	4 (1)	18 (6)	2 (1)
低カルシウム血症	24 (8)	3 (1)	24 (8)	2 (1)
低クロール血症	0	0	1 (<1)	0

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
低血糖	7 (2)	3 (1)	5 (2)	0
低カリウム血症	62 (21)	8 (3)	47 (16)	2 (1)
低マグネシウム血症	43 (14)	5 (2)	36 (12)	2 (1)
低ナトリウム血症	11 (4)	0	19 (6)	4 (1)
低リン酸血症	14 (5)	1 (<1)	15 (5)	1 (<1)
低蛋白血症	3 (1)	2 (1)	3 (1)	0
ビタミン欠乏症	2 (1)	0	1 (<1)	0
血液量減少症	2 (1)	0	4 (1)	2 (1)
ラクトース不耐性	0	0	1 (<1)	0
LDH 増加	15 (5)	2 (1)	14 (5)	8 (3)
栄養障害	5 (2)	4 (1)	11 (4)	4 (1)
代謝性アシドーシス	3 (1)	3 (1)	5 (2)	4 (1)
代謝性アルカローシス	0	0	1 (<1)	0
代謝障害 NOS	1 (<1)	0	0	0
NPN 増加	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
肥満	0	0	2 (1)	0
アルカリホスファターゼ増加	11 (4)	4 (1)	15 (5)	0
血中リン減少	2 (1)	0	2 (1)	0
呼吸性アシドーシス	0	0	2 (1)	1 (<1)
口渇	7 (2)	0	3 (1)	1 (<1)
ビタミン B12欠乏	1 (<1)	0	0	0
ビタミン K 欠乏	2 (1)	0	1 (<1)	0
体重減少	17 (6)	6 (2)	23 (8)	4 (1)
体重増加	4 (1)	0	6 (2)	1 (<1)
筋・骨格障害	137 (46)	28 (9)	137 (46)	17 (6)
関節痛	44 (15)	4 (1)	48 (16)	5 (2)
関節痛増悪	2 (1)	0	1 (<1)	0
関節炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
関節炎増悪	1 (<1)	0	0	0
関節障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
無菌性骨壊死	1 (<1)	0	0	0
背部痛	31 (10)	7 (2)	33 (11)	3 (1)
背部痛増悪	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
骨障害	0	0	1 (<1)	0
骨痛	16 (5)	3 (1)	7 (2)	1 (<1)
滑液包炎	0	0	1 (<1)	0
拘縮 NOS	1 (<1)	1 (<1)	0	0
四肢痙攣	13 (4)	1 (<1)	13 (4)	0
両下肢痙攣	14 (5)	1 (<1)	16 (5)	1 (<1)
筋膜炎	1 (<1)	0	0	0
病的骨折	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ヘルニア	4 (1)	0	0	0
椎間板ヘルニア	0	0	1 (<1)	1 (<1)
関節硬直	3 (1)	0	4 (1)	0
筋萎縮	3 (1)	0	1 (<1)	0

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
筋痙攣	3 (1)	0	7 (2)	0
筋障害	1 (<1)	0	0	0
筋痙縮	2 (1)	0	5 (2)	0
筋捻挫	1 (<1)	0	1 (<1)	0
筋力低下	17 (6)	4 (1)	9 (3)	1 (<1)
筋力低下増悪	1 (<1)	1 (<1)	0	0
筋骨格痛	47 (16)	5 (2)	42 (14)	3 (1)
筋肉痛	14 (5)	3 (1)	15 (5)	2 (1)
筋肉痛増悪	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ミオパチー	19 (6)	7 (2)	11 (4)	1 (<1)
ミオパチー増悪	1 (<1)	1 (<1)	0	0
頚部硬直	2 (1)	0	3 (1)	1 (<1)
変形性関節障害 NOS	0	0	2 (1)	1 (<1)
骨壊死	0	0	2 (1)	1 (<1)
骨減少症	2 (1)	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	2 (1)	0
脊椎障害	1 (<1)	0	0	0
脊椎症	1 (<1)	0	0	0
血小板・出血凝血障害	106 (35)	56 (19)	104 (35)	51 (17)
出血時間延長	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
挫傷	4 (1)	0	2 (1)	0
挫傷	6 (2)	0	9 (3)	2 (1)
血餅退縮遅延	0	0	1 (<1)	0
凝固障害	6 (2)	1 (<1)	7 (2)	4 (1)
凝固因子減少	0	0	1 (<1)	0
凝固時間短縮	1 (<1)	0	0	0
凝固時間延長	1 (<1)	0	0	0
DIC	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)	3 (1)
線維素溶解亢進	0	0	1 (<1)	0
血腫	9 (3)	1 (<1)	8 (3)	0
後腹膜出血	1 (<1)	0	0	0
出血 NOS	4 (1)	1 (<1)	6 (2)	2 (1)
INR 増加	1 (<1)	0	0	0
点状出血	16 (5)	0	12 (4)	0
血小板数減少	5 (2)	1 (<1)	2 (1)	0
プロトロンビン減少	1 (<1)	0	1 (<1)	0
プロトロンビン時間延長	0	0	4 (1)	0
紫斑	3 (1)	0	1 (<1)	0
紫斑性皮疹	0	0	1 (<1)	0
網膜出血	0	0	2 (1)	0
血小板減少症	68 (23)	42 (14)	59 (20)	34 (11)
血小板減少症増悪	10 (3)	6 (2)	7 (2)	7 (2)
血小板減少性紫斑病増悪	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	8 (3)	7 (2)	4 (1)	3 (1)

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
精神障害	107 (36)	11 (4)	100 (33)	10 (3)
攻撃的反応	1 (<1)	0	0	0
激越	12 (4)	1 (<1)	7 (2)	0
健忘	4 (1)	1 (<1)	2 (1)	0
不安	24 (8)	2 (1)	35 (12)	4 (1)
不安増悪	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
無感情	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
行動障害	0	0	1 (<1)	0
うつ病	29 (10)	1 (<1)	23 (8)	4 (1)
精神病性うつ病	1 (<1)	0	0	0
うつ病の増悪	7 (2)	3 (1)	0	0
薬物乱用	0	0	1 (<1)	1 (<1)
薬物依存	0	0	1 (<1)	0
情動不安定	8 (3)	0	8 (3)	2 (1)
多幸症	2 (1)	0	0	0
幻覚	2 (1)	1 (<1)	0	0
インポテンス†	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)	0
不相応な情動	1 (<1)	0	0	0
不眠症	42 (14)	1 (<1)	52 (17)	1 (<1)
不眠症増悪	1 (<1)	0	1 (<1)	0
易刺激性	3 (1)	0	1 (<1)	0
躁的反応	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0
精神障害 NEC	1 (<1)	0	1 (<1)	0
神経過敏	6 (2)	0	4 (1)	0
強迫性障害	1 (<1)	0	0	0
妄想反応	0	0	2 (1)	0
魔夢	2 (1)	0	1 (<1)	0
精神病	2 (1)	0	2 (1)	0
社会問題 NOS	1 (<1)	1 (<1)	0	0
自殺念慮	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
自殺企図	0	0	1 (<1)	1 (<1)
思考異常	0	0	1 (<1)	0
腎および尿路障害	118 (39)	36 (12)	125 (42)	30 (10)
アルブミン尿	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
無尿	3 (1)	3 (1)	0	0
膀胱障害	0	0	1 (<1)	0
膀胱痛	2 (1)	0	0	0
膀胱痙縮	6 (2)	2 (1)	3 (1)	0
血中クレアチニン増加	28 (9)	2 (1)	35 (12)	3 (1)
BUN 増加	3 (1)	2 (1)	8 (3)	1 (<1)
クレアチニン・クリアランス減少	2 (1)	0	6 (2)	0
膀胱炎	9 (3)	3 (1)	3 (1)	0
出血性膀胱炎	12 (4)	4 (1)	12 (4)	3 (1)
排尿困難	0	0	1 (<1)	0
排尿困難	23 (8)	2 (1)	24 (8)	3 (1)

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
血尿	24 (8)	8 (3)	27 (9)	5 (2)
排尿異常	4 (1)	0	5 (2)	0
排尿頻回	12 (4)	0	9 (3)	0
間質性腎炎	0	0	2 (1)	1 (<1)
夜間頻尿	0	0	3 (1)	0
腎閉塞	0	0	1 (<1)	1 (<1)
乏尿	5 (2)	4 (1)	2 (1)	1 (<1)
多尿	9 (3)	1 (<1)	2 (1)	0
腎結石	3 (1)	0	0	0
腎嚢胞	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腎障害 NOS	3 (1)	0	1 (<1)	0
腎不全	6 (2)	3 (1)	9 (3)	7 (2)
急性腎不全	5 (2)	4 (1)	5 (2)	5 (2)
腎機能異常	11 (4)	3 (1)	16 (5)	3 (1)
腎機能不全	22 (7)	8 (3)	29 (10)	6 (2)
腎機能不全増悪	6 (2)	2 (1)	5 (2)	0
腎臓痛	1 (<1)	0	0	0
腎尿細管壊死	0	0	1 (<1)	1 (<1)
尿道障害	0	0	2 (1)	1 (<1)
尿失禁	6 (2)	0	8 (3)	2 (1)
尿閉	4 (1)	1 (<1)	3 (1)	0
尿閉増悪	1 (<1)	0	0	0
尿路障害 NOS	1 (<1)	0	0	0
尿変色	1 (<1)	0	1 (<1)	0
悪臭尿	1 (<1)	0	0	0
呼吸器系障害	169 (56)	59 (20)	170 (57)	66 (22)
急性呼吸窮迫	5 (2)	5 (2)	3 (1)	1 (<1)
急性呼吸窮迫症候群	4 (1)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)
成人呼吸窮迫症候群	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
無呼吸	1 (<1)	1 (<1)	0	0
誤嚥	0	0	1 (<1)	1 (<1)
喘息	2 (1)	0	0	0
喘息増悪	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
無気肺	15 (5)	2 (1)	6 (2)	1 (<1)
気管支閉塞	0	0	1 (<1)	1 (<1)
細気管支炎	6 (2)	1 (<1)	3 (1)	2 (1)
気管支炎	16 (5)	3 (1)	14 (5)	4 (1)
気管支炎増悪	0	0	1 (<1)	1 (<1)
気管支肺炎 NOS	1 (<1)	0	2 (1)	0
気管支肺アスペルギルス症	2 (1)	2 (1)	6 (2)	6 (2)
気管支痙攣	6 (2)	0	3 (1)	0
胸部 X 線異常	0	0	2 (1)	2 (1)
慢性閉塞性気道疾患	1 (<1)	0	0	0
COPD 増悪	1 (<1)	0	0	0
乾性咳嗽	27 (9)	1 (<1)	16 (5)	1 (<1)

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
咳嗽	71 (24)	3 (1)	80 (27)	6 (2)
咳嗽増悪	3 (1)	0	3 (1)	0
呼吸困難	71 (24)	24 (8)	71 (24)	26 (9)
呼吸困難増悪	3 (1)	2 (1)	7 (2)	5 (2)
肺気腫	0	0	1 (<1)	0
鼻出血	26 (9)	4 (1)	20 (7)	2 (1)
鼻出血増悪	0	0	1 (<1)	0
喀血	10 (3)	1 (<1)	10 (3)	3 (1)
血胸	0	0	2 (1)	2 (1)
嗄声	0	0	3 (1)	0
胸水症	1 (<1)	1 (<1)	0	0
高炭酸ガス血症	1 (<1)	1 (<1)	0	0
肺高血圧症	2 (1)	1 (<1)	0	0
低換気	2 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
喉頭炎	2 (1)	0	0	0
喉頭浮腫	1 (<1)	0	0	0
肺硬化	1 (<1)	0	1 (<1)	0
縦隔気腫	0	0	1 (<1)	0
鼻閉	11 (4)	0	13 (4)	0
鼻刺激感	1 (<1)	0	0	0
鼻閉塞	1 (<1)	0	1 (<1)	0
咽頭障害 NOS	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)
胸水	25 (8)	4 (1)	25 (8)	5 (2)
胸水増悪	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
胸膜痛	5 (2)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
胸膜摩擦音	1 (<1)	0	1 (<1)	0
誤嚥性肺炎	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
間質性肺炎	0	0	2 (1)	2 (1)
肺臓炎	6 (2)	6 (2)	4 (1)	2 (1)
誤嚥性肺臓炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0
気胸	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0
後鼻漏	5 (2)	0	3 (1)	0
肺虚脱	0	0	2 (1)	0
肺うっ血	3 (1)	0	0	0
肺水腫	9 (3)	5 (2)	8 (3)	5 (2)
肺線維症	0	0	1 (<1)	0
肺線維症増悪	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肺機能検査の変化	1 (<1)	0	1 (<1)	0
肺出血	3 (1)	3 (1)	3 (1)	3 (1)
肺浸潤	12 (4)	3 (1)	15 (5)	6 (2)
肺小結節	5 (2)	1 (<1)	5 (2)	3 (1)
ラ音	20 (7)	0	12 (4)	0
呼吸不全	16 (5)	15 (5)	25 (8)	25 (8)
呼吸不全増悪	1 (<1)	0	0	0
呼吸停止	1 (<1)	1 (<1)	0	0
呼吸障害	12 (4)	5 (2)	12 (4)	6 (2)

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
気道出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0
拘束性肺疾患	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	0
鼻炎	4 (1)	0	5 (2)	0
鼻漏	21 (7)	0	18 (6)	0
低音性連続性ラ音	5 (2)	0	6 (2)	0
副鼻腔うっ血	13 (4)	0	10 (3)	1 (<1)
副鼻腔障害 NOS	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
副鼻腔痛	5 (2)	0	3 (1)	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	1 (<1)	0
くしゃみ	1 (<1)	0	2 (1)	0
喀痰増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0
変色痰	3 (1)	0	2 (1)	0
頻呼吸	8 (3)	4 (1)	7 (2)	4 (1)
咽喉乾燥	1 (<1)	0	2 (1)	0
鼻潰瘍	0	0	1 (<1)	0
喘鳴	12 (4)	0	15 (5)	1 (<1)
皮膚および皮下組織障害	132 (44)	18 (6)	127 (42)	11 (4)
ざ瘡	1 (<1)	0	6 (2)	0
脱毛症	2 (1)	0	3 (1)	0
血性水疱	2 (1)	0	2 (1)	1 (<1)
水疱性皮疹	3 (1)	2 (1)	4 (1)	0
蜂巣炎	6 (2)	1 (<1)	6 (2)	2 (1)
蜂巣炎増悪	1 (<1)	1 (<1)	0	0
褥瘡性潰瘍	2 (1)	0	3 (1)	1 (<1)
皮膚炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
皮膚乾燥	10 (3)	0	9 (3)	2 (1)
湿疹	1 (<1)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	5 (2)	0	4 (1)	0
表皮壊死融解症	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
紅斑	22 (7)	1 (<1)	19 (6)	0
多形紅斑	0	0	1 (<1)	0
顔面浮腫	4 (1)	0	5 (2)	0
足の潰瘍	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)
多毛症	4 (1)	0	1 (<1)	0
粘膜びらん NOS	0	0	2 (1)	0
爪の障害	9 (3)	0	2 (1)	0
母斑	0	0	1 (<1)	0
寝汗	7 (2)	1 (<1)	3 (1)	0
皮膚疼痛	5 (2)	1 (<1)	2 (1)	0
手掌紅斑	1 (<1)	0	0	0
爪囲炎	2 (1)	0	1 (<1)	0
異常色素沈着	6 (2)	0	3 (1)	0
足底疣贅	1 (<1)	0	0	0
褥瘡	2 (1)	0	1 (<1)	0

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
そう痒症	31 (10)	2 (1)	23 (8)	0
そう痒症増悪	0	0	1 (<1)	1 (<1)
発疹	38 (13)	2 (1)	38 (13)	1 (<1)
発疹増悪	6 (2)	4 (1)	6 (2)	2 (1)
紅斑性皮疹	3 (1)	0	1 (<1)	0
毛孔性皮疹	0	0	2 (1)	0
斑状丘疹状皮疹	5 (2)	0	6 (2)	0
そう痒性皮疹	1 (<1)	0	7 (2)	2 (1)
膿疱性皮疹	1 (<1)	0	0	0
小水疱性皮疹	2 (1)	0	1 (<1)	0
痂皮	1 (<1)	0	0	0
落屑	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
脂漏	0	0	1 (<1)	0
皮膚萎縮	0	0	1 (<1)	0
皮膚火傷	2 (1)	0	1 (<1)	0
皮膚冷湿	1 (<1)	1 (<1)	0	0
皮膚変色	3 (1)	1 (<1)	4 (1)	0
皮膚障害	4 (1)	1 (<1)	4 (1)	1 (<1)
皮膚剥脱	5 (2)	0	10 (3)	0
皮膚病変 NOS	13 (4)	1 (<1)	12 (4)	1 (<1)
皮膚線条	0	0	3 (1)	0
皮膚潰瘍形成	2 (1)	0	2 (1)	0
皮下気腫	1 (<1)	1 (<1)	0	0
多汗	6 (2)	0	5 (2)	0
股部白癬	0	0	2 (1)	0
蕁麻疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0
尋常性白斑	0	0	1 (<1)	0
乾燥症	1 (<1)	0	0	0
その他の特殊感覚障害	11 (4)	0	8 (3)	0
嗅覚錯誤	1 (<1)	0	0	0
味覚消失	3 (1)	0	2 (1)	0
味覚倒錯	7 (2)	0	6 (2)	0
外科および内科処置	2 (1)	0	8 (3)	1 (<1)
歯科治療	1 (<1)	0	3 (1)	0
術後出血	0	0	1 (<1)	0
“Procedure”‡	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
予防	0	0	1 (<1)	0
創部ドレナージ	0	0	2 (1)	0
血管（心臓外）障害	22 (7)	6 (2)	20 (7)	8 (3)
アテローム性動脈硬化症	1 (<1)	0	0	0
シャント血栓症	1 (<1)	0	0	0
毛細血管漏出症候群	1 (<1)	0	0	0
深部静脈血栓症 NOS	2 (1)	0	5 (2)	2 (1)
凝固血液塞栓症	0	0	1 (<1)	0
動脈塞栓症	0	0	1 (<1)	1 (<1)

付録 2.7.6.3.2-1　すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
肺塞栓症	6 (2)	2 (1)	0	0
壊疽	0	0	1 (<1)	0
血液量減少性ショック	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
虚血	2 (1)	0	1 (<1)	0
微小血管症	1 (<1)	1 (<1)	0	0
静脈炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0
末梢循環不良	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
ショック	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血栓塞栓症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血栓性静脈炎	0	0	1 (<1)	0
上肢血栓性静脈炎	1 (<1)	0	0	0
血栓症	4 (1)	1 (<1)	4 (1)	1 (<1)
上大静脈血栓	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血管障害	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
静脈障害	0	0	1 (<1)	0
静脈拡張	1 (<1)	0	0	0
静脈瘤	1 (<1)	0	0	0

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、NOS：特定不能、CSF：脳脊髄液、EEG：脳波、MRI：核磁気共鳴画像法、WBC：白血球、GVHD：移植片対宿主病、TSH：甲状腺刺激ホルモン、ECG：心電図、QTc：補正 QT 間隔、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、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、LDH：乳酸脱水素酵素、NPN：非蛋白窒素、DIC：播種性血管内凝固、INR：国際標準比、BUN：血中尿素窒素、COPD：慢性閉塞性肺疾患

†性特異的な有害事象の発現割合は、該当する性別の被験者数に基づき算出した。

‡“Procedure”の医師報告事象名は、非経口栄養（ポサコナゾール群1例）及び気管支鏡検査（フルコナゾール群1例）であった。

注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。

治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）

・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与

・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
Subjects Reporting Any Adverse Event	107 (36)	46 (15)	115 (38)	39 (13)
自律神経系障害	0	0	2 (1)	0
潮紅	0	0	1 (<1)	0
ほてり	0	0	1 (<1)	0
一般的全身障害	25 (8)	8 (3)	26 (9)	5 (2)
食欲不振	3 (1)	1 (<1)	7 (2)	0
無力症	2 (1)	1 (<1)	2 (1)	0
浮動性めまい	4 (1)	0	5 (2)	1 (<1)
薬物相互作用	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
薬物濃度変化	5 (2)	3 (1)	2 (1)	2 (1)
浮腫	0	0	1 (<1)	0
全身性浮腫	1 (<1)	0	0	0
下肢浮腫	1 (<1)	0	2 (1)	0
転倒	0	0	1 (<1)	0
疲労	4 (1)	0	6 (2)	1 (<1)
疲労増悪	2 (1)	1 (<1)	0	0
発熱	2 (1)	0	3 (1)	0
頭痛	3 (1)	0	8 (3)	1 (<1)
インフルエンザ様症候群	1 (<1)	0	0	0
疼痛	1 (<1)	0	0	0
潰瘍 NOS	0	0	1 (<1)	0
脱力	3 (1)	1 (<1)	5 (2)	1 (<1)
心・血管障害（一般）	2 (1)	0	6 (2)	1 (<1)
高血圧	2 (1)	0	5 (2)	0
低血圧	0	0	1 (<1)	1 (<1)
心室肥大	1 (<1)	0	0	0
中枢・末梢神経系障害	14 (5)	5 (2)	14 (5)	1 (<1)
反射消失	1 (<1)	1 (<1)	0	0
運動失調	1 (<1)	1 (<1)	0	0
錯乱	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
痙攣	1 (<1)	1 (<1)	0	0
ジストニア	1 (<1)	0	0	0
EEG 異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0
脳症	1 (<1)	1 (<1)	0	0
反射亢進	0	0	1 (<1)	0
感覚鈍麻	1 (<1)	1 (<1)	2	0
反射減弱	2 (1)	0	0	0
髄膜症	1 (<1)	1 (<1)	0	0
髄膜炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0
精神状態変化	2 (1)	1 (<1)	0	0
片頭痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0
神経痛	0	0	1 (<1)	0
ニューロパチー	1 (<1)	1 (<1)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (<1)	0	1 (<1)	0
錯感覚	4 (1)	0	3 (1)	0

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
傾眠	1 (<1)	0	3 (1)	0
会話障害	0	0	1 (<1)	0
昏迷	1 (<1)	1 (<1)	0	0
振戦	4 (1)	0	6 (2)	1 (<1)
攣縮	1 (<1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	8 (3)	5 (2)	5 (2)	3 (1)
貧血	4 (1)	3 (1)	2 (1)	1 (<1)
好酸球増加症	1 (<1)	0	0	0
溶血性尿毒症症候群	1 (<1)	1 (<1)	0	0
白血球減少症	2 (1)	1 (<1)	0	0
好中球減少症	2 (1)	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
汎血球減少症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
脾腫	1 (<1)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0
耳痛	1 (<1)	0	0	0
回転性めまい	0	0	1 (<1)	0
眼障害	7 (2)	0	7 (2)	1 (<1)
結膜炎	0	0	1 (<1)	1 (<1)
複視	1 (<1)	0	0	0
眼乾燥	2 (1)	0	1 (<1)	0
流涙	0	0	1 (<1)	0
羞明	1 (<1)	0	0	0
暗点	1 (<1)	0	0	0
視覚異常	0	0	1 (<1)	0
霧視	3 (1)	0	5 (2)	0
免疫系障害	2 (1)	1 (<1)	0	0
GVHD 増悪	1 (<1)	1 (<1)	0	0
サルコイドーシス増悪	1 (<1)	0	0	0
消化管障害	46 (15)	8 (3)	55 (18)	7 (2)
腹部膨満	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腹痛	4 (1)	0	7 (2)	2 (1)
腹水	1 (<1)	0	0	0
便秘	1 (<1)	0	5 (2)	0
下痢	8 (3)	2 (1)	12 (4)	0
血性下痢	1 (<1)	1 (<1)	0	0
十二指腸炎	0	0	1 (<1)	0
消化不良	3 (1)	1 (<1)	6 (2)	0
嚥下障害	0	0	1 (<1)	0
食道炎	2 (1)	0	0	0
食道潰瘍形成	1 (<1)	0	0	0
鼓腸	2 (1)	0	0	0
胃炎	2 (1)	0	3 (1)	2 (1)
胃食道逆流	1 (<1)	0	0	0
胃腸出血	0	0	1 (<1)	1 (<1)
イレウス	0	0	1 (<1)	1 (<1)

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
腸管潰瘍形成	0	0	1 (<1)	1 (<1)
口唇乾燥	0	0	2 (1)	0
ゆるい便	0	0	1 (<1)	0
口内乾燥	3 (1)	0	1 (<1)	0
口腔内潰瘍形成	1 (<1)	0	0	0
悪心	22 (7)	4 (1)	28 (9)	0
悪心増悪	1 (<1)	0	1 (<1)	0
口腔内痛	0	0	1 (<1)	0
唾液変性	1 (<1)	0	0	0
舌変色	2 (1)	0	0	0
舌潰瘍	0	0	1 (<1)	0
歯の変色	1 (<1)	0	0	0
嘔吐	13 (4)	3 (1)	15 (5)	2 (1)
嘔吐増悪	1 (<1)	0	0	0
心拍数・心リズム障害	8 (3)	2 (1)	4 (1)	1 (<1)
脚ブロック	2 (1)	0	0	0
特異的 ECG 異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0
期外収縮	1 (<1)	0	0	0
心房細動	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (1)
動悸	1 (<1)	0	0	0
心室性期外収縮	0	0	1 (<1)	0
QT/QTc 延長	2 (1)	0	1 (<1)	0
頻脈	2 (1)	0	1 (<1)	0
感染症および寄生虫症	2 (1)	0	4 (1)	1 (<1)
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (<1)	0
真菌検査陽性	0	0	1 (<1)	0
真菌感染	0	0	1 (<1)	1 (<1)
咽頭炎	0	0	1 (<1)	0
緑膿菌感染	1 (<1)	0	0	0
上気道感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0
傷害及び中毒	3 (1)	2 (1)	2 (1)	1 (<1)
薬物毒性 NOS	3 (1)	2 (1)	1 (<1)	0
過量投与 NOS	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝臓・胆管系障害	31 (10)	21 (7)	23 (8)	14 (5)
固定姿勢保持困難	1 (<1)	0	0	0
胆泥	1 (<1)	0	0	0
ビリルビン血症	8 (3)	5 (2)	5 (2)	2 (1)
ビリルビン血症増悪	2 (1)	2 (1)	0	0
γ-GT 増加	9 (3)	7 (2)	7 (2)	4 (1)
肝酵素上昇	8 (3)	6 (2)	7 (2)	2 (1)
肝不全	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肝機能異常	2 (1)	1 (<1)	4 (1)	3 (1)
肝炎	1 (<1)	0	0	0
肝細胞損傷	4 (1)	4 (1)	0	0
黄疸	3 (1)	1 (<1)	0	0

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
血清 GOT 増加	8 (3)	2 (1)	3 (1)	2 (1)
血清 GPT 増加	9 (3)	4 (1)	4 (1)	3 (1)
代謝・栄養障害	19 (6)	7 (2)	18 (6)	3 (1)
食欲障害 NOS	0	0	1 (<1)	0
電解質異常	1 (<1)	0	0	0
高コレステロール血症増悪	1 (<1)	0	0	0
高血糖	1 (<1)	0	3 (1)	2 (1)
高カリウム血症	2 (1)	2 (1)	4 (1)	1 (<1)
高トリグリセリド血症	1 (<1)	0	0	0
高尿酸血症	1 (<1)	1 (<1)	0	0
低カリウム血症	2 (1)	0	1 (<1)	0
低マグネシウム血症	1 (<1)	1 (<1)	4 (1)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
LDH 増加	4 (1)	0	0	0
代謝障害 NOS	1 (<1)	0	0	0
肥満	0	0	1 (<1)	0
アルカリホスファターゼ増加	5 (2)	2 (1)	5 (2)	0
口渇	1 (<1)	0	0	0
ビタミン K 欠乏	1 (<1)	0	0	0
体重減少	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)	0
筋・骨格系障害	8 (3)	3 (1)	9 (3)	0
関節痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0
骨痛	0	0	1 (<1)	0
四肢痙攣	2 (1)	0	2 (1)	0
両下肢痙攣	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
筋膜炎	1 (<1)	0	0	0
筋痙攣	1 (<1)	0	1 (<1)	0
筋力低下	2 (1)	2 (1)	1 (<1)	0
筋骨格痛	2 (1)	0	1 (<1)	0
筋肉痛	1 (<1)	0	2 (1)	0
血小板・出血凝血障害	6 (2)	2 (1)	5 (2)	3 (1)
挫傷	0	0	1 (<1)	1 (<1)
凝固障害	0	0	1 (<1)	1 (<1)
点状出血	0	0	1 (<1)	0
血小板数減少	1 (<1)	0	0	0
網膜出血	0	0	1 (<1)	0
血小板減少症	4 (1)	1 (<1)	2 (1)	2 (1)
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (<1)	1 (<1)	0	0
精神障害	2 (1)	0	3 (1)	0
インポテンス†	0	0	1 (1)	0
不眠症	1 (<1)	0	1 (<1)	0
神経過敏	0	0	1 (<1)	0
精神病	1 (<1)	0	0	0
腎および尿路障害	14 (5)	3 (1)	21 (7)	2 (1)
血中クレアチニン増加	6 (2)	1 (<1)	5 (2)	0

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
BUN 増加	0	0	2 (1)	0
クレアチニン・クリアランス減少	2 (1)	0	4 (1)	0
排尿困難	2 (1)	0	1 (<1)	0
血尿	1 (<1)	0	1 (<1)	0
排尿頻回	1 (<1)	0	1 (<1)	0
腎結石	1 (<1)	0	0	0
腎不全	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
急性腎不全	1 (<1)	1 (<1)	0	0
腎機能異常	2 (1)	2 (1)	3 (1)	0
腎機能不全	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)
腎機能不全増悪	1 (<1)	0	1 (<1)	0
呼吸器系障害	5 (2)	0	4 (1)	2 (1)
無気肺	1 (<1)	0	0	0
乾性咳嗽	1 (<1)	0	0	0
咳嗽	2 (1)	0	2 (1)	1 (<1)
呼吸困難	1 (<1)	0	0	0
鼻出血	0	0	1 (<1)	0
肺高血圧症	1 (<1)	0	0	0
鼻閉	0	0	2 (1)	0
咽頭障害 NOS	0	0	1 (<1)	1 (<1)
ラ音	1 (<1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (2)	0	8 (3)	3 (1)
血性水疱	0	0	1 (<1)	1 (<1)
皮膚乾燥	1 (<1)	0	0	0
紅斑	0	0	1 (<1)	0
寝汗	1 (<1)	0	0	0
異常色素沈着	0	0	1 (<1)	0
そう痒症	1 (<1)	0	2 (1)	0
発疹	3 (1)	0	0	0
発疹増悪	0	0	1 (<1)	1 (<1)
毛孔性皮疹	0	0	1 (<1)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0
そう痒性皮疹	0	0	2 (1)	1 (<1)
皮膚変色	0	0	1 (<1)	0
皮膚線条	0	0	1 (<1)	0
多汗	1 (<1)	0	0	0
その他の特殊感覚障害	3 (1)	0	6 (2)	0
味覚消失	0	0	1 (<1)	0
味覚倒錯	3 (1)	0	5 (2)	0

付録 2.7.6.3.2-2　すべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）（All Randomized Subjects）（C/I98-316 試験）（続き）

	POS N=301		FLCZ N=299	
	n (%)		n (%)	
	All	Severe/LT	All	Severe/LT
血管（心臓外）障害	1 (<1)	0	3 (1)	3 (1)
深部静脈血栓症 NOS	1 (<1)	0	0	0
動脈塞栓症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
肺塞栓症	1 (<1)	0	0	0
血栓塞栓症	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血栓症	0	0	1 (<1)	1 (<1)

POS：ポサコナゾール、FLCZ：フルコナゾール、NOS：特定不能、EEG：脳波、GVHD:移植片対宿主病、ECG：心電図、QTc：補正 QT 間隔、γ-GT:γ-グルタミルトランスフェラーゼ、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、LDH：乳酸脱水素酵素、BUN：血中尿素窒素
†性特異的な有害事象の発現割合は、該当する性別の被験者数に基づき算出した。
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した副作用を集計した。
治験薬の用法・用量（TID：1日3回、QD：1日1回）
・ポサコナゾール群：ポサコナゾール経口懸濁液を200 mg TID 経口投与
・フルコナゾール群：フルコナゾールカプセル剤を400 mg QD 経口投与

付録 2.7.6.3.2-3　死亡に至った重篤な副作用及びその他の重篤な副作用の叙述（C/I98-316 試験）

1)　割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：霧視

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：多発性骨髄腫、骨髄移植（HLA 適合血縁者間移植）、慢性移植片対宿主病（GVHD）、慢性疲労、両側性白内障、うつ病、不眠症、タバコ乱用

併用薬：シクロスポリン、プレドニゾン、パロキセチン、テマゼパム、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、ペニシリン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与開始3日前に神経学的検査を実施し、その結果は正常であった。また、二点識別覚、振動感覚及び立体認知の検査は実施しなかった。治験薬投与5日目、霧視、疲労、消化不良及び腹痛が発現した。被験者は、テレビを見るときに視界がぼやけ、老眼鏡を以前より頻繁に使うようになったと報告した。被験者は喫煙しており、「ニコチンパッチ」を使用していた。霧視、疲労、消化不良又は腹痛に対する処置はされなかった。治験薬投与11日目、霧視、疲労、消化不良及び腹痛により治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後2日目、眼底検査で両側性の白内障が認められ、2 cm 離れた2点が識別できなかった。また、眼科の診察では、視野欠損を伴わない暗点のみが認められた。神経学的検査では深部腱反射の減弱が認められた。治験薬投与終了後15日目、疲労、消化不良及び腹痛は回復したが、霧視は持続していた。治験薬投与終了後36日目、霧視は回復した。

治験担当医師は、霧視は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、疲労、消化不良、腹痛、反射減弱及び暗点は非重篤な有害事象であり、いずれの事象も治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

被験者は、データベース固定前に盲検解除された。

Confidential

2)　割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：高カリウム血症、脚ブロック、特異的 ECG 異常、薬物相互作用

(1)　患者背景

既往歴：骨髄移植

合併症：骨髄移植（HLA 適合非血縁者間移植）、慢性 GVHD、ホジキンリンパ腫、高血圧、高コレステロール血症、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）増加、肝機能検査増加、腎機能不全、腎毒性、高カリウム血症、肥満

併用薬：タクロリムス、プレドニゾン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与開始48日前、高カリウム血症が初めて発現し（5.2 mEq/L）、血清クレアチニンの軽度上昇が認められた。治験薬投与7日目、血清クレアチニン増加（186 µmol/L）を伴う高カリウム血症（6.0 mEq/L）が重篤な有害事象として報告されたため、被験者は入院し、処置として生理食塩水及びポリスチレンスルホン酸ナトリウムの投与、並びにカリウムを制限した食事療法を開始した。治験薬投与13日目、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムの投与を終了した。治験薬投与14日目、合併症の高血圧が悪化したため（193/103 mmHg）、ニフェジピンの投与を開始した。治験薬投与28日目、高カリウム血症（6.8 mEq/L）及び血清クレアチニン増加（159 µmol/L）の持続が報告され、血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）増加（47 U/L）も認められた。また、左脚前枝ブロック（有害事象名：脚ブロック）及び R 波上昇異常を伴う T 波増加（ベースラインの心電図では左軸偏位のみが認められた）（有害事象名：特異的 ECG 異常）が認められたため、被験者は入院した。心臓モニターを装着し、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムを投与した。プレドニゾン及びタクロリムス投与による薬物相互作用の発現と判定されたことから、これらの薬剤を減量した（被験者に発現した高カリウム血症は、タクロリムス及びプレドニゾンとポサコナゾールとの相互作用によると考えられた）。さらに、合併症の高コレステロール血症が悪化して、中等度と判定されたが、処置はされなかった。また、同日、生理食塩水の投与を終了した。治験薬投与29日目、特異的 ECG 異常及び薬物相互作用は回復し、被験者は退院した。治験薬投与38日目、高カリウム血症［6.4（単位の記載なし）］により再入院し、フロセミドの投与を追加した。血清クレアチニン増加（検査値未報告）は持続していた。治験薬投与39日目、被験者は退院した。治験薬投与42日目、軽度の高トリグリセリド血症が発現したが、処置はされなかった。治験薬投与111日目、規定どおり治験薬の投与を終了した。治験薬投与終了後1日目、心電図で脚ブロックが認められた。また、高カリウム血症は回復したため（4.2 mEq/L）、ポリスチレンスルホン酸ナトリウムの投与を終了し、さらに、ニフェジピ

ンも投与を終了した。治験薬投与終了後29日目、高血圧（178/102 mmHg）が悪化したことから、ニフェジピンの投与を再開した。また、重度の血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）増加が認められた。脚ブロックの回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、高カリウム血症、脚ブロック、特異的 ECG 異常及び薬物相互作用は重篤な有害事象であり、高カリウム血症と治験薬、タクロリムス、プレドニゾン又はこれら薬剤の薬物相互作用との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、脚ブロック、特異的 ECG 異常及び薬物相互作用と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Day	K (mEq/L)	血清クレアチニン (μmol/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)
治験薬投与開始48日前	5.2†	-	-	-	-
治験薬投与開始1日前	5.0	124	59	204	369
治験薬投与7日目	6.0	186	-	-	-
治験薬投与28日目	6.8	159	47	-	-
治験薬投与終了後1日目	4.2	-	-	-	-
治験薬投与終了後29日目	-	-	-	1036	-

†医療機関から報告された値

3)　割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：薬物毒性 NOS

(1)　患者背景

既往歴：自己骨髄移植、細菌感染

合併症：多発性骨髄腫、骨髄移植（HLA 適合血縁者間移植）、急性 GVHD（Grade 2）、心房細動、深部静脈血栓症、腎機能不全、好中球減少症、血小板減少症、霧視、緑内障、不眠症

併用薬：タクロリムス、プレドニゾン、オキシコドン、ワルファリン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与開始3日前に実施した神経学的検査で、上下肢深部腱反射欠損及びひきずり歩行が認められた。また、血清クレアチニン値が159 µmol/L であったため、組入れ時のフルコナゾールのプラセボ・カプセルの用量を2カプセル1日1回投与に減量した。治験薬投与3日目、合併症の不眠症に対する治療としてテマゼパムの投与を開始した。治験薬投与5日目、血清クレアチニン増加（検査値未報告）が非重篤な有害事象として報告され、フルコナゾールのプラセボ・カプセルの減量を継続した。治験薬投与7日目、神経学的検査で上肢深部腱反射減弱、下肢深部腱反射欠損及び歩行異常が認められ、その他の神経学的検査の結果は正常又は未実施であった。治験薬投与10日目、歩行異常は重篤な有害事象であると判定され、このため被験者は入院した。また、テマゼパムの投与を終了した。治験薬投与13日目、霧視を伴う末期緑内障が報告されたが、本事象に対しての薬剤は追加されなかった。治験薬投与16日目、GVHD の治療としてミコフェノール酸の投与を開始した。治験薬投与18日目、被験者は転倒した。被験者の妻が転倒した被験者を床で発見した際、被験者は会話ができ、見当識が保たれていた。被験者は尿失禁をしており、混乱（有害事象名：錯乱）していた。傾眠も認められた。問診では、場所、時間及び病歴に関する質問に対し、被験者の回答に遅延が認められた。着席時又は歩行時に右側への傾きがみられたが、それ以外の局所神経障害はなかった。強度（詳細不明）、握力及び可動域は正常であった。第2脳神経から第12脳神経まで局所障害はなく、肉眼で見たところは正常であり、上肢及び下肢ともに深部腱反射の誘発はなかった。バイタルサインは、血圧113/82 mmHg、心拍数101/分であった。MRI で、両側の頭頂から後頭部の白質内に T2延長の異常箇所が認められ、毒性としての白質変性症と判定されたが、同日中に回復した。これらの事象は、タクロリムスの毒性に続発したと判定された。また視覚障害が認められ、脱髄及び脳症と診断され、被験者は入院した。軽い発作（詳細不明）が発現したと判定され、発作の予防として、フェニトインの投与を開

始した。視覚状態の変化及び精神状態変化は持続した。神経科医の診察では、局所脳神経障害はなかったものの色知覚困難が認められ、運動性及び小脳の検査では、局所神経障害はなかった。また、下肢の遠位感覚消失が認められ、下肢深部腱反射欠損が再び認められた。言語機能は正常で、集中力、記憶力、知識への障害が認められた。同日、アシクロビル及びゾルピデムの投与を中止した。治験薬投与20日目、発作予防のためバルプロ酸の投与を開始した。治験薬投与21日目、脳脊髄液の検査では、真菌、抗酸性桿菌、単純ヘルペスウイルス1及び2並びに莢膜を有する酵母様真菌が陰性であった。同日、ワルファリン及びバラシクロビルの投与を中止した。治験薬投与22日目、脳症及び血清クレアチニン増加（検査値未報告）のため、治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後2日目、神経眼科の診察で、色知覚の視覚障害に変化がないことが判明したが、正式な視野検査は実施できなかった。また、前房圧上昇及び Cup/Disk 比の異常（0.99）が認められ、これらの所見は末期緑内障の過去の診断と一致していた。眼科診察では、視力喪失は主に末期緑内障によるものであると判定された。治験薬投与終了後3日目、重度の脱力が認められ、また、フルコナゾールの経口投与を開始した。脳波では右前頭部に徐波が認められ、神経学科医は発作焦点の可能性と判定した。治験薬投与終了後4日目、発熱が認められたが、同日中に回復した。また、低血圧を伴う敗血症と診断され、血液培養では、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出された。敗血症の治療としてセフェピム及びバンコマイシンを投与した。治験薬投与終了後5日目、凝固亢進が認められ、ビタミン K を投与した。治験薬投与終了後7日目、シプロフロキサシンの投与を追加した。治験薬投与終了後8日目、発熱が再発し、トブラマイシン及びフルコナゾール（静脈内）の投与を開始した。治験薬投与終了後9日目、発熱は回復したが、上室性頻脈が発現した。また、低血圧の治療としてドパミンの投与を開始した。血液培養、真菌培養、糞便培養及びサイトメガロウイルス（CMV）検査は陰性であった。治験薬投与終了後10日目に実施した血液の再検査はいずれも陰性であり、試験を通して、*Aspergillus* 及び *Candida* のポリメラーゼ連鎖反応検査並びに血清 *Aspergillus* 検査は陰性であった。また、胸部 X 線検査では右下葉の浸潤及び胸水が認められた。同日、アムホテリシン B、アムホテリシン B 脂質複合体及びメトロニダゾールの投与を開始した。治験薬投与終了後11日目、血性下痢、腹部膨満及び過活動性腸管が発現したが、緩和ケアのみ実施し、治験薬投与終了後12日目に回復した。治験薬投与終了後14日目に重度の乏尿、治験薬投与終了後15日目に無尿が認められた。治験薬投与終了後16日目、被験者は死亡した。剖検は実施しなかった。

治験担当医師は、薬物毒性 NOS、歩行異常、緑内障増悪、転倒、錯乱、視覚障害、脳症、敗血症、凝固障害、上室性頻脈及び無尿は重篤な有害事象であり、脳症及び敗血症の程度は生命を脅かすものであり、死亡は敗血症によるものと判定した。薬物毒性 NOS としての白質変性症は、タクロリムスに続発した可能性があり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、視覚障害及び脳症はフルダラビンが要因であると判定した。また、歩行異常、緑内障増悪、転倒、錯乱、視覚障害、脳症、敗血症、凝固障害、上室性頻脈及び無尿と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

C Confidential

被験者はデータベース固定前に盲検解除された。

4)　割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝酵素上昇

(1)　患者背景

既往歴：自己骨髄移植

合併症：末梢血幹細胞移植（HLA 適合非血縁者間移植）、結節性硬化症型ホジキン病（再燃）、急性 GVHD（Grade 2）、高血糖、下痢、好中球減少性腸炎、低カリウム血症、低マグネシウム血症、急性腎不全

併用薬：シクロスポリン、プレドニゾン、ウルソデオキシコール酸

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ･カプセル）の投与を開始した。治験薬投与開始1日前、中等度の肝臓の GVHD が発現した。治験薬投与62日目、被験者は生命を脅かす程度の脱水のため入院し、輸液の静脈内投与を受けた。治験薬投与63日目、脱水は回復したが、電解質異常（詳細不明）が認められ、被験者は引き続き入院した。電解質を投与したところ、治験薬投与64日目に電解質異常は回復した。治験薬投与113日目、SGOT は460 U/L、SGPT は246 U/L、γ-GT は309 U/L であり、それぞれの検査値に上昇が認められた。治験薬投与118日目、Grade 4の肝酵素上昇（検査値未報告）が重篤な有害事象と判定された。治験薬投与123日目、肝生検で軽度の胆管増殖及び炎症浸潤が認められた。GVHD は認められなかったが、肝臓の好酸球増加症（検査値未報告）が認められた。治験薬投与124日目規定どおり治験薬の投与を終了した。治験薬投与終了後1日目の臨床検査の結果は、SGOT 328 U/L、SGPT 346 U/L、γ-GT 1053 U/L 及び総ビリルビン 62 μmol/L であり、ビリルビン血症が発現したと判定された。また、出血時間延長が認められた。治験薬投与終了後58日目、ビリルビン増加は回復したが、肝酵素上昇（いずれも検査値未報告）は持続していた。

治験担当医師は、肝酵素上昇、脱水及び電解質異常は重篤な有害事象であるとし、肝酵素上昇及び脱水の程度は生命を脅かすものであり、肝酵素上昇と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。脱水及び電解質異常と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、ビリルビン血症は非重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Day	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	LDH (U/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与開始2日前	19	6	20	366	10
治験薬投与113日目	460	246	309	-	-
治験薬投与終了後1日目	328	346	1053	-	62
治験薬投与終了後30日目	193	450	1322	-	55

Confidential

5)　割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：下痢

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：末梢血幹細胞移植（HLA 適合非血縁者間移植）、慢性骨髄性白血病（CML）（寛解期）、急性 GVHD（Grade 3）、下痢、腹部不快感、食道炎、胃潰瘍、疲労、脱力、気管支炎

併用薬：なし

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与6日目、合併症の下痢増悪のため、被験者は入院した。治験薬投与7日目、GVHD の治療としてメチルプレドニゾロンの投与を開始し、下痢の治療としてオクトレオチドの投与を開始した。治験薬投与8日目に実施した結腸内視鏡検査で、直腸、遠位 S 状結腸及び回腸に原因不明の粘膜炎が認められ、GVHD の可能性が考えられた。治験薬投与56日目、下痢は回復した。治験薬投与110日目、被験者は呼吸困難、重度の背部痛、肺梗塞及び無気肺のため入院した（有害事象の一覧[資料5.3.7.3.4: CI98_316_ae]では、この日から肺梗塞及び無気肺は重篤な有害事象と判定された）。血液培養ではコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出されたが、これは混入によるものと考えられた。治験薬投与111日目、規定どおり治験薬の投与を終了した。治験薬投与終了後1日目、背部痛は回復したが、胸部 X 線検査で認められた斑状の肺基底部の混濁は肺基底部の肺炎の所見と一致し、肺容量の低下は肺梗塞の所見と一致した。治験薬投与終了後2日目に実施した CT スキャンで大きな急性肺塞栓症が認められた。また、重度の無気肺も認められ、エノキサパリンを投与した。治験薬投与終了後6日目、呼吸困難及び肺塞栓症は回復した。治験薬投与終了後19日目、無気肺は回復したが、被験者は重度の肺炎のため入院し、セフトリアキソン及びアジスロマイシンの投与を受けた。治験薬投与終了後35日目、肺炎は回復した。治験薬投与終了後41日目、被験者は菌血症（コアグラーゼ陰性ブドウ球菌）のため入院した。また、被験者の中心静脈カテーテルを、末梢から中心静脈まで挿入したカテーテルに取り替え、バンコマイシンの投与を開始した。治験薬投与終了後56日目に実施した血液培養検査ではコアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性であった。治験薬投与終了後59日目、菌血症は回復した。治験薬投与終了後76日目、バンコマイシンの投与を終了した。

治験担当医師は、下痢、背部痛、呼吸困難、肺塞栓症、無気肺、肺炎及び菌血症は重篤な有害事象であり、下痢と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、その他の有害事象（背部痛、呼吸困難、肺塞栓症、無気肺、肺炎及び菌血症）と治験薬と

の因果関係は考えにくいと判定した。

Confidential

6)　割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝酵素上昇

(1)　患者背景
既往歴：なし
合併症：CML（寛解期）、骨髄移植（HLA 不適合移植）、慢性 GVHD、肝酵素上昇、高血糖
併用薬：ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、プレドニゾン、シプロフロキサシン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール合剤、アシクロビル

(2)　有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与1日目に胸部 X 線検査を実施し、結果は正常であった。治験薬投与44日目、肝機能検査値上昇（検査値未報告）のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目の臨床検査の結果は、SGOT 116 U/L、SGPT 187 U/L、γ-GT 793 U/L であり、肝機能検査値上昇（有害事象名：肝酵素上昇）の程度は重度となり、重篤な有害事象と判定された。総ビリルビンは14 μmol/L であった。同日に実施したヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）の血清学検査が陽性（有害事象名：単純ヘルペス）であったため、被験者は入院した。また、アシクロビルの投与を中止し、ガンシクロビルの投与を開始し、経験的治療としてフルコナゾールの投与を開始した。治験薬投与終了後22日目、SGOT 及び SGPT はベースラインより低値となり、肝酵素上昇は回復したと判断された（SGOT 56 U/L、SGPT 87 U/L、γ-GT 値は不明）。また、HHV-6 感染は回復した。治験薬投与終了後42日目、軽度の上気道感染が発現したが、治療としてアジスロマイシンを投与し、治験薬投与終了後64日目に回復した。治験薬投与終了後71日目、発熱が発現し、治験薬投与終了後77日目に発熱の治療としてレボフロキサシンの投与を開始した。治験薬投与終了後78日目、悪寒が発現した。治験薬投与終了後79日目、悪寒は回復したが、呼吸困難のため被験者は入院した。胸部 X 線検査で広汎な間質性陰影が認められ、肺炎の所見と一致していた。CT スキャンでは両側全葉の肺胞浸潤及び周辺部の結節性斑点が認められ、空洞病巣はなかった。鑑別診断は、真菌性肺炎及び異型肺炎であった。気管支鏡検査法洗浄液のグラム染色で、混合細菌叢が検出され、気管支肺胞洗浄は、HHV-6陽性であった。治験薬投与終了後80日目、被験者は多臓器不全［医師記載報告事象名：肺炎となった全身性炎症反応症候群（SIRS）］を発現し、生命を脅かす程度と判定された。さらに、被験者は呼吸不全を発現し、人工呼吸器を必要とした。同日、フルコナゾール及びレボフロキサシンの投与を中止し、アムホテリシン B 脂質複合体、ガンシクロビル、バンコマイシン及びゲンタマイシンの投与を開始した。治験薬投与終了後84日目、発熱は回復した。治験薬投与終了後111日目、呼吸不全は回復した。治験薬投与終了後126日目、

肺炎、SIRS 及び多臓器不全は回復した。

治験担当医師は、肝酵素上昇、単純ヘルペス、呼吸困難、呼吸不全及び多臓器不全は重篤な有害事象であり、多臓器不全の程度は生命を脅かすものであり、肝酵素上昇と治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。また、その他の有害事象（単純ヘルペス、呼吸困難、呼吸不全及び多臓器不全）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

被験者は、データベース固定前に盲検解除された。

Day	SGOT (U/L) （基準範囲： 8~42 U/L）	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L) （基準範囲： 15~73 U/L）	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与1日目	98	-	684	12
治験薬投与終了後1日目	116	187	793	14
治験薬投与終了後22日目	56	87	-	-

Confidential

7)　割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：心房細動

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：骨髄移植（HLA 適合非血縁者間移植）、非ホジキンリンパ腫、急性 GVHD（Grade 1）、腎機能不全、咳嗽、呼吸音減弱（肺底）、息切れ、間欠性低血圧、疲労、下痢、卵円孔開存

併用薬：エノキサパリン、ダクリズマブ、バラシクロビル、シクロスポリン、プレドニゾン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験実施計画書の例外的措置（好中球減少症のため、高用量のステロイド投与中であった）として C/I98-316試験に組み入れられ、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与9日目、被験者は重度の息切れ（有害事象名：呼吸困難）のために入院した。疲労増悪及び神経過敏も認められたが、同日中に疲労増悪は回復した。心電図では、生命を脅かす程度の心房細動及び中等度の心室性期外収縮が認められ、心室性期外収縮の治療として、メトプロロールを投与した。生命を脅かす程度の心房細動は入院の原因となった有害事象でもあった。また、頻脈が認められたが、心筋酵素は正常であった。ニューロパチーも発現した。治験薬投与10日目に実施した経食道心エコーでは、駆出分画は50～55%で、中等度の後方焦点僧帽弁逆流及び軽度の三尖弁逆流が認められた。治験薬投与11日目、息切れ、心房細動及び心室性期外収縮は回復した。治験薬投与21日目、ニューロパチーが悪化し、中等度と判定された。治験薬投与22日目、軽度の筋力低下が認められたが、ステロイド投与を減量中であり、処置はされなかった。治験薬投与29日目、ニューロパチーは改善して軽度になったが、その後も持続した。治験薬投与44日目、筋力低下は悪化し中等度と判定された。治験薬投与61日目、息切れ増悪及び疲労増悪が再発し、筋力低下が悪化して重度と判定されたが、処置はされなかった。治験薬投与73日目、息切れ増悪は回復した。治験薬投与78日目、右側筋骨格痛及び小規模な胸水（胸部 X 線検査で確認）が発現した。治験薬投与89日目、息切れ増悪が再発した。治験薬投与93日目、筋骨格痛は回復した。治験薬投与109日目、息切れ増悪が重度化し、また、湿性咳嗽、悪寒戦慄、疲労増悪、浮腫増悪及び脱力増悪が認められた。脱力増悪はステロイド投与に続発したミオパチーと診断され、プレドニゾンを5 mg/日へ再度減量した。小規模であった胸水は拡大／重度化し、胸部 X 線検査では右滲出液の減少及び左滲出液の増加が認められ、さらに、肺高血圧症（治療としてベナゼプリルを投与）及び拘束性肺疾患が発現した。肺高血圧症、呼吸困難増悪、胸水増悪、脱力及び拘束性肺疾患のため、被験者は入院し、肺高血圧症及び呼吸困難増悪

の治療として酸素療法を開始した。治験薬投与109日目、規定どおり治験薬の投与を終了した。治験薬投与終了後1日目、フルコナゾールの予防投与を開始した。治験薬投与終了後5日目に実施した胸部X線検査で、右側に被包化された胸水、小葉間裂の液体量の増加及び左右の肺に両線形の間質性の突起（後者は広汎性リンパ管症又は浮腫を示す可能性があった）が認められ、また、心カテーテル検査では拘束性心筋症が認められた。治験薬投与終了後8日目に実施した胸部及び心臓の蛍光透視法では、結果は正常であった。治験薬投与終了後19日目に実施した胸部X線検査で、軽度の心拡大、血管の鬱血の持続、小葉間裂の液体量減少を伴う右胸水が認められたが、限局性浸潤又は硬化はみられなかった。同日、酸素療法を終了した。ニューロパチーの回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、心房細動、呼吸困難、呼吸困難増悪（治験薬投与89日目発現）、胸水増悪、咳嗽、脱力、ミオパチー、肺高血圧症及び拘束性肺疾患はいずれも重篤な有害事象であり、心房細動の程度は生命を脅かすものであり、期外収縮及び呼吸困難増悪（治験薬投与61日目発現）は非重篤な有害事象であると判定した。また、心房細動及び期外収縮と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。その他の事象（呼吸困難、呼吸困難増悪、胸水増悪、咳嗽、脱力、ミオパチー、肺高血圧症及び拘束性肺疾患）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Confidential

8)　割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：悪心、嘔吐、下痢

(1)　患者背景
既往歴：痔核手術
合併症：末梢血幹細胞移植（HLA適合血縁者間移植）、非ホジキンリンパ腫、急性GVHD（Grade 2）
併用薬：プレドニゾン

(2)　有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与1日目、霧視及び鼓腸が発現した。治験薬投与5日目、重度の嘔吐及び中等度の悪心が発現し、被験者は入院した。また、体重が約2.3 kg減少していることが確認された。治験薬投与4日目に霧視、鼓腸、脱力、嘔吐及び悪心のためフルコナゾールのプラセボ・カプセルの投与を中断し、治験薬投与6日目にポサコナゾール懸濁液の投与を中断した。治験薬投与12日目、治験薬の投与を再開したが、Grade 4の生命を脅かす程度の下痢が発現したため被験者は入院し、治験薬の投与を中止した。下痢の治療として、アトロピン／ジフェノキシラート合剤の投与を開始した（治験薬投与11日目から投与開始と報告された）。治験薬投与終了後1日目、下痢の治療として輸液の投与を開始した。治験薬投与終了後2日目、下痢は回復した。治験薬投与終了後14日目、中等度の直腸痛が発現した。同時に血栓性痔核も認められたため、血栓性痔核の治療として局所コルチコステロイド及びジブカインを投与した。治験薬投与終了後15日目、中等度の下痢が発現した。治験薬投与終了後16日目、直腸を含む肛門周囲膿瘍のため、被験者は入院した。また、中等度の血小板減少症（検査値未報告）が認められた。治験薬投与終了後17日目に実施した腹部及び骨盤のCTスキャンでは、肛門周囲膿瘍の所見と一致しており、膿瘍からのドレナージの培養で、*Streptococcus viridans*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Escherichia coli*及び*Bacteroides*を含む多くの細菌が検出された。肛門周囲膿瘍の治療として、手術を実施し、イミペネム、クリンダマイシン、シプロフロキサシン及びバンコマイシンを静脈内投与した結果、被験者の状態は改善した。治験薬投与終了後30日目、中等度の悪心は回復した。治験薬投与終了後31日目、中等度の下痢は回復した。重度の嘔吐の回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、悪心、嘔吐、下痢（治験薬投与12日目発現）及び肛門周囲膿瘍は重篤な有害事象であり、下痢の程度は生命を脅かすものであり、悪心、嘔吐及び下痢と治験薬との因果関係はたぶんありと判定し、肛門周囲膿瘍と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、霧視、鼓腸、下痢（治験薬投与終了後15日目発現）及び血小板減少症は非重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

9)　割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：血小板減少症

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：急性骨髄性白血病（寛解期）、末梢血幹細胞移植（HLA 適合血縁者間移植）、急性 GVHD（Grade 3）、副鼻腔炎、不整脈、高血圧、好中球減少症、部分トロンボプラスチン時間延長（凝固障害の詳細不明）、高ビリルビン血症

併用薬：シクロスポリン、メチルプレドニゾロン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与15日目の血小板数は38×10^9/L であり、医学的に重要と判断された血小板減少症が認められ、そのため治験薬投与16日目に治験薬の投与を中断した。血小板減少症は死亡時まで持続した。治験薬投与27日目、合併症の慢性副鼻腔炎再発のため、被験者は入院した。セフトリアキソン、ロラタジン及びセフロキシムの投与を開始したが、副鼻腔炎は持続した。治験薬投与28日目に実施した骨髄生検では、芽球細胞10%、前骨髄球8%であり、骨髄細胞減少が認められ、生命を脅かす可能性のある急性骨髄性白血病の再発が報告された。治験薬投与30日目、治験薬の投与を再開した。治験薬投与36日目、合併症の高ビリルビン血症（検査値未報告）が悪化した。治験薬投与37日目、高ビリルビン血症増悪（検査値未報告）のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後7日目、重度のイレウスが発現した。治験薬投与終了後8日目、直腸出血が発現した。治験薬投与終了後14日目、重度の胃腸出血が発現した。治験薬投与終了後16日目、ディフィシレ菌大腸炎と診断され、治療としてメトクロプラミド及びメトロニダゾールを投与した。治験薬投与終了後20日目、重度の発作（有害事象名：痙攣）が発現し、治療としてジアゼパム、フェニトイン及びクロルプロマジンを投与した。治験薬投与終了後21日目、肝不全と推定される症状及び白血病再発により被験者は死亡した。剖検は実施しなかった。

治験担当医師は、血小板減少症、副鼻腔炎、急性白血病、イレウス、胃腸出血、痙攣及び肝不全は重篤な有害事象であり、急性白血病及び肝不全の程度は生命を脅かすものであり、血小板減少症と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、その他の有害事象（副鼻腔炎、急性白血病、イレウス、胃腸出血、痙攣及び肝不全）及び死亡と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	Platelets (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与1日目	120	70†	106†	498†	234†
治験薬投与15日目	38	-	-	-	-
治験薬投与終了後1日目	-	26	69	-	445
治験薬投与終了後19日目	-	54	103	-	339

†医療機関から報告された値

10) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝酵素上昇、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：慢性リンパ性白血病、末梢血幹細胞移植（HLA 適合血縁者間移植）、限定性慢性 GVHD、浮腫、下痢、食道炎、嚢胞肝、悪心、嘔吐、非特異性大腸炎、貧血、血小板減少症、発熱、疲労、ステロイド性筋肉の消耗、疼痛、末梢性ニューロパチー、閉塞性細気管支炎

併用薬：ミコフェノール酸モフェチル、デキサメタゾン、シクロスポリン、メチルプレドニゾロン

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与21日目、重度のステロイド誘発性ミオパチー（有害事象名：ミオパチー増悪）が発現したため、被験者は入院した。治療として、理学療法及びリハビリテーションを行い、すでに減量中であったメチルプレドニゾロンの用量を更に減量して継続投与したが、ミオパチーは持続した。治験薬投与27日目、中等度のトランスアミナイティス（有害事象名：肝酵素上昇）（検査値未報告）が認められ、治験薬の投与を中断した。治験薬投与32日目の臨床検査の結果は、SGPT 693 U/L、SGOT 326 U/L、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）1870 U/L であり、トランスアミナイティスの程度が重度となり、医学的に重要と判定され重篤な有害事象となり、また、γ-GT 増加も認められた。治験薬投与34日目、治験薬の投与を再開した。治験薬投与42日目の臨床検査の結果は、SGPT 273 U/L、SGOT 89 U/L、γ-GT 689 U/L であり、トランスアミナーゼ値上昇及びγ-GT 増加のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後14日目、トランスアミナイティス（検査値未報告）は回復した。

治験担当医師は、肝酵素上昇（治験薬投与32日目以降）、γ-GT 増加及びミオパチー増悪は重篤な有害事象であり、肝酵素上昇及びγ-GT 増加と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、ミオパチー増悪と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、肝酵素上昇（治験薬投与27日目から治験薬投与31日目まで）は非重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)
治験薬投与1日目	-	147†	280†
治験薬投与32日目	326	693	1870
治験薬投与42日目	89†	273†	689†
治験薬投与終了後78日目	20†	18†	38†

†医療機関から報告された値

11) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：血尿、腎結石

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：CML、骨髄移植（HLA 適合血縁者間移植）、慢性 GVHD、CMV 陽性、皮膚潰瘍（下肢、重度、GVHD）、労作性呼吸困難、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、間質性肺疾患、うっ血性心不全、高血圧、頻脈、栄養障害、悪心、消化性潰瘍疾患、慢性疼痛、全身脱力、下肢創（GVHD）、拘縮（GVHD）、多発性胸椎圧迫骨折、下肢脱力、慢性腎機能不全

併用薬：トリメトプリム／スルファメトキサゾール合剤、エストラジオール、メドロキシプロゲステロン、アザチオプリン、クロファジミン、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与11日目から治験薬投与22日目まで、蜂巣炎の治療のため、レボフロキサシンを投与した。治験薬投与23日目、血尿、腎結石、下肢拘縮増悪、下肢創増悪（有害事象名：蜂巣炎増悪）及び肺機能不全増悪（有害事象名：呼吸不全増悪）が認められ、血尿及び腎結石は死亡時まで持続した。合併症の GVHD の治療として、メチルプレドニゾロンの投与を開始した。治験薬投与24日目に実施した下肢創培養は、*Pseudomonas aeruginosa* 陽性であり、下肢創の治療としてセフタジジム、乳酸アンモニウム（局所）、スルファジアジン（局所）を投与し、理学療法を実施した。また、左下肢の脈管化を向上させるため、糊状のニトログリセリンを塗布したが、下肢創は持続した。治験薬投与26日目に実施した胸部 X 線検査で、両側亜区域性の基部の無気肺及び吸気努力の著しい低下が認められ、被験者は入院した。また、GVHD の治療としてアザチオプリンの投与を中止した。治験薬投与36日目、下痢、筋肉痛及び骨不快感（有害事象名：筋骨格痛）が発現し、下痢並びに筋肉痛及び骨不快感の疼痛管理のため被験者は入院した。鎮痛剤の投与は継続し、下痢の治療としてロペラミド及びアトロピン／ジフェノキシラート合剤を投与した。治験薬投与38日目、安静時に重度の息切れが発現したため、治験薬投与39日目にフロセミドの投与を開始したが、安静時の呼吸困難は持続した。治験薬投与42日目、フロセミドの投与を終了した。治験薬投与90日目、代謝性脳症が発現した。治験薬投与91日目、栄養障害が認められ、サプリメントが投与された。治験薬投与92日目、重度の嗜眠（有害事象名：無力症）が発現し COPD 悪化を伴ったため、酸素療法を実施した。心エコーでは、駆出率30～40%であり、広範囲の心筋症が認められた。一連の胸部 X 線検査では、両側性無気肺及び水分過負荷が認められたが、膿瘍、空洞

病巣又は硬化浸潤はなく、これらは COPD の所見と一致していた。治験薬投与94日目、全身脱力、脱水及び下肢痛増悪が認められた。また新規部位の下肢蜂巣炎も発現し、栄養障害、脱水及び下肢蜂巣炎のため、被験者は入院した。被験者はホスピスケアを希望し、治験の継続を望まなかったため治験薬の投与を中止した。尿培養は、*Enterococcus faecalis* 陽性であった。治験薬投与終了後1日目、下腿潰瘍からの培養で *Pseudomonas aeruginosa* 及びバンコマイシン耐性 *Enterococcus* が検出されたため、治療としてセフタジジム、イミペネム及びバンコマイシンが投与されたが、下肢創は持続した。また、重度の肝機能不全（検査値未報告）が発現した。治験薬投与終了後2日目、尿失禁が発現し、オキシブチニンが投与された。治験薬投与終了後3日目に実施した尿培養では、*Enterococcus faecalis* が検出された。また、過栄養療法を開始した。治験薬投与終了後4日目の臨床検査の結果は、SGOT 11 U/L、SGPT 29 U/L、乳酸脱水素酵素（LDH）272 U/L、γ-GT 169 U/L、ALP 299 U/L、総ビリルビン7 µmol/L であった。治験薬投与終了後5日目に実施した血液培養は陰性であった。治験薬投与終了後6日目、抗真菌薬予防投与としてフルコナゾールを開始した。治験薬投与終了後11日目、アムホテリシン B リポソーム製剤を1日間投与した。タクロリムス、メチルプレドニゾロン及びミコフェノール酸の投与を継続したものの、慢性 GVHD は悪化し続けた。治験薬投与終了後12日目に実施した膀胱超音波では、特徴的な所見はなかった。治験薬投与終了後15日目、水分過負荷が認められた。治験薬投与終了後17日目、うっ血性心不全が認められた。治験薬投与終了後22日目、フロセミド及びカルベジロールが投与され、被験者はホスピスケアのため、退院した。治験薬投与終了後25日目、被験者は進行性 GVHD による心肺不全のため死亡した。剖検は実施しなかった。

治験担当医師は、血尿、腎結石、拘縮 NOS、呼吸不全増悪、蜂巣炎増悪、下痢、筋肉痛、筋骨格痛、脳症、栄養障害、無力症、脱水、蜂巣炎、肝機能異常、心不全増悪及び呼吸不全はいずれも重篤な有害事象であり、呼吸不全の程度は生命を脅かすものであり、血尿及び腎結石と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、その他の事象（拘縮 NOS、呼吸不全増悪、蜂巣炎増悪、下痢、筋肉痛、筋骨格痛、脳症、栄養障害、無力症、脱水、蜂巣炎、肝機能異常、心不全増悪及び呼吸不全）及び死亡と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	血清クレアチニン (µmol/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	T. Bili (µmol/L)
治験薬投与開始1日前	177†	20†	34†	63†	125†	216†	5†
治験薬投与23日目	150†	-	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後4日目	-	11†	29†	169†	299†	272†	7†

†医療機関から報告された値

12) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）

死亡に至った重篤な副作用名：薬物毒性 NOS

その他の重篤な副作用名：血中クレアチニン増加、急性腎不全

(1)　患者背景

既往歴：シクロスポリン毒性

合併症：末梢血幹細胞移植（HLA 適合血縁者間移植）、急性 GVHD（Grade 3）、非ホジキンリンパ腫（寛解期）、ヘルペス眼感染、高血圧、高血糖、単純ヘルペスウイルス価陽性、アルカリホスファターゼ増加、SGOT 増加、SGPT 増加、高ビリルビン血症、肺炎、菌血症、汎血球減少症、クレアチニン増加（Grade 1）

併用薬：トリメトプリム／スルファメトキサゾール、クロニジン、シクロスポリン、メチルプレドニゾロン、ナイスタチン、インスリン、抱合型エストロゲン、メドロキシプロゲステロン、アムロジピン、セフェピム、アシクロビル、ウルソデオキシコール酸

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験組入れ時に肺炎及び菌血症の治療中であった。治験薬投与4日目、血中クレアチニン増加（検査値未報告）が認められ、そのため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目、シクロスポリン値が428 µg/L となり、薬物毒性としてシクロスポリン濃度の上昇が発現したと判定された。また、手の振戦及び錯乱が発現し、血中クレアチニン増加（検査値未報告）の程度が重度となった。治験薬投与終了後2日目、血清クレアチニンは442 µmol/L となり、急性腎不全が認められた。また、アシドーシスが発現し、皮膚に複数の斑状出血が認められ、生命を脅かす程度の血小板減少症が発現した（血小板数13×10^9/L）。脳波で代謝異常の可能性が示されたが、頭部の CT スキャンは正常であった。MRI で白質変性症が認められ、シクロスポリン毒性の所見と一致しており、被験者は白質脳症及び小脳ヘルニア（有害事象名：脳ヘルニア）と診断された。被験者は呼吸窮迫（有害事象名：呼吸困難）を発現したため、挿管及び人工呼吸器を設置した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.4: CI98_316_ae]では呼吸困難は治験薬投与終了後3日目に重篤な有害事象と判定された）。治験薬投与終了後3日目、急性腎不全の治療としてマンニトールが投与され、透析を開始した。高血圧が悪化し、ラベタロールを投与した。また、クレアチニン増加（検査値未報告）が悪化して、生命を脅かす程度となったが、同日中に重度に改善した（検査値未報告）。治験薬投与終了後4日目、シクロスポリン値は192 µg/L であったが、血清クレアチニンは583 µmol/L となり、同日中に被験者は死亡した。剖検では、播種性ムコール症、播種性ヘルペス、腎臓の CMV 感染の徴候及び播種性血管内凝血異常が認められた。

Confidential

治験担当医師は、血中クレアチニン増加、薬物毒性 NOS、急性腎不全、血小板減少症、白質脳症、脳ヘルニア、呼吸困難及び高血圧増悪は重篤な有害事象であり、血中クレアチニン増加（治験薬投与終了後3日目発現）、急性腎不全、薬物毒性 NOS、血小板減少症、白質脳症、脳ヘルニア、呼吸困難及び高血圧増悪の程度は生命を脅かすもので、血中クレアチニン増加及び急性腎不全と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、薬物毒性としてのシクロスポリン濃度の上昇は治験薬との薬物相互作用に起因する可能性があり、薬物毒性 NOS と治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。また、その他の事象（血小板減少症、白質脳症、脳ヘルニア、呼吸困難及び高血圧増悪）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。死亡と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、死亡は白質脳症を伴う脳ヘルニアによるもので、シクロスポリンと関連がある可能性が高く、脳ヘルニアに高血圧増悪が続発したと判定した。

被験者は、データベース固定前に盲検解除された。

Day	Platelets (10^9/L)	血清クレアチニン (μmol/L)	血清シクロスポリン値 (μg/L) （基準範囲：200 μg/L ~300 μg/L）
治験薬投与開始4日前	-	-	313†
治験薬投与開始2日前	-	106†	-
治験薬投与終了後1日目	-	-	428†
治験薬投与終了後2日目	13†	442†	-
治験薬投与終了後4日目	-	583†	192†

†医療機関から報告された値

Confidential

13) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：ビリルビン血症、ビリルビン血症増悪

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：骨髄異形成障害、骨髄移植（HLA適合非血縁者間移植）、慢性GVHD、CMV陽性、肝酵素増加［SGOT及びSGPT（Grade 1）、γ-GT（Grade 4）、アルカリホスファターゼ（Grade 2）、高ビリルビン血症（Grade 1）］、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎

併用薬：プレドニゾン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、アシクロビル

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与15日目、重度のSGPT増加（396 U/L）が発現したが、処置はされなかった。治験薬投与29日目、重度のビリルビン血症（108 µmol/L）及びLDH増加（1157 U/L）が認められた。治験薬投与36日目に実施した腹部の超音波検査の結果は正常であった。治験薬投与43日目、SGPT増加及びビリルビン血症が持続していたため、治験薬の投与を中止し、抗真菌薬予防投与として、フルコナゾールを開始した。治験薬投与終了後11日目、高ビリルビン血症が増悪（有害事象名：ビリルビン血症増悪）（検査値未報告）し、生命を脅かす事象と判定された。治験薬投与終了後14日目、総ビリルビンは192 µmol/L となり、生命を脅かす程度のアルカリホスファターゼ増加（1268 U/L）が認められたため、ウルソデオキシコール酸の投与を開始した。治験薬投与終了後15日目に実施した腹部の超音波検査の結果は、正常であった。治験薬投与終了後16日目、生命を脅かす程度のアルカリホスファターゼ増加（検査値未報告）は回復したが、B 型肝炎が発現した。治験薬投与終了後24日目、B 型肝炎の治療としてラミブジンの投与を開始した。治験薬投与終了後25日目、生命を脅かす程度のアルカリホスファターゼ増加が再発した。治験薬投与終了後30日目、損傷に続発した左股関節骨折により、被験者は入院した。骨盤のX線検査では、左大腿骨転子間近位粉砕骨折が認められた。また、ビリルビン血症（検査値未報告）が生命を脅かす程度から重度へと改善し非重篤な事象と判定されたものの、その後持続した。治験薬投与終了後31日目に実施した下肢の超音波検査では、深部静脈構造は正常であった。治験薬投与終了後32日目、左股関節の骨折内固定を実施した。また、生命を脅かす程度のアルカリホスファターゼ増加（検査値未報告）は重度へと改善した。SGPT増加は試験期間中及び追跡調査期間を通じて発現し（118～443 U/L）、治験薬投与終了後119日目は、232 U/L であった。

治験担当医師は、ビリルビン血症（治験薬投与29日目発現）、ビリルビン血症増悪、アルカリホスファターゼ増加（2回発現：治験薬投与終了後14日目及び治験薬投与終了後25日目）

及び骨折はいずれも重篤な有害事象であり、ビリルビン血症増悪及びアルカリホスファターゼ増加の程度は生命を脅かすものであり、ビリルビン血症及びビリルビン血症増悪と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。その他の事象（アルカリホスファターゼ増加及び骨折）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。ビリルビン血症（治験薬投与終了後30日目以降）、SGPT 増加及び LDH 増加は非重篤な有害事象であり、ビリルビン血症（治験薬投与終了後30日目以降）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定し、SGPT 増加及び LDH 増加と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、治験担当医師は、肝酵素増加は B 型肝炎及び C 型肝炎に続発したものと判定した。

被験者は、データベース固定前に盲検解除された。

Day	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与開始4日前	90	137	1371	517	440	46
治験薬投与15日目	-	396	-	-	-	-
治験薬投与29日目	-	-	-	-	1157	108 (Grade 4)
治験薬投与43日目	-	265	-	-	-	79
治験薬投与終了後14日目	-	-	-	1268 (Grade 4)	-	192
治験薬投与終了後25日目	-	-	-	1276	-	-
治験薬投与終了後119日目	-	232	-	-	-	-

C Confidential

14) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：ビリルビン血症増悪

(1)　患者背景

既往歴：ホジキン病（骨髄移植を伴う脾摘を実施）、シクロスポリン誘導溶血性尿毒症症候群（HUS）／血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）

合併症：末梢血幹細胞移植（HLA 適合血縁者間移植）、慢性 GVHD、急性骨髄性白血病（寛解期）、骨髄異形成障害、下痢、胃腸出血、GVHD（Grade 2、肝臓）、高ビリルビン血症（Grade 4）、貧血、疲労、成長障害

併用薬：ミコフェノール酸モフェチル、メチルプレドニゾロン、ウルソデオキシコール酸、アシクロビル、ペンタミジン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与開始2日前、QTc 間隔の延長が認められた（520 msec）。治験薬投与6日目、被験者は重度の下痢のため入院した。便培養はロタウイルス陽性であり、便検査ではクロストリジウム・ディフィシレ陰性であった。静脈内輸液の投与により、被験者の状態は改善したが、同日、疲労増悪が認められた。治験薬投与8日目、血小板数は22×10^9/L であり、重度の血小板減少症が認められたが、下痢は回復し、被験者は退院した。治験薬投与18日目、ヘモグロビン低下（検査値未報告）を伴う胃腸出血のため被験者は入院した。治験薬投与19日目、胃腸出血のため治験薬の投与を中断した。治験薬投与20日目、ヘモグロビンが低下して74 g/L となり、重篤な有害事象と判定され、フルコナゾールのプラセボ・カプセルを減量（2カプセル／日）して投与した。また、ポサコナゾールの投与を再開した。治験薬投与21日目、胃腸出血のため治験薬の投与を中断した。食道胃十二指腸内視鏡検査で、胃食道接合部に約2×3 mm の複数の潰瘍が認められ、治療としてビタミン K、濃厚赤血球、血小板、ファモチジン及びランソプラゾールを投与した。被験者の状態は改善し、治験薬投与22日目に胃腸出血は回復し、治験薬の投与を再開した。治験薬投与23日目、被験者は退院した。治験薬投与24日目、胃腸出血が再発したため、被験者は再入院し、治験薬の投与を中断した。治験薬投与25日目、治験薬投与を再開した。被験者の状態は改善し、治験薬投与27日目に胃腸出血は回復し、被験者は退院した。治験薬投与31日目、近位筋力低下が発現した。治験薬投与終了後1日目、生命を脅かす程度のビリルビン血症（156 μmol/L）（有害事象名：ビリルビン血症増悪）が報告されたため、治験薬の投与を中止し、フルコナゾールの抗真菌薬予防投与を開始した。そのため、治験薬投与33日目が治験薬の投与の最終日となった。治験薬投与終了後7日目、肝臓の GVHD の治療としてドキシサイクリンを追加した。治験薬投与終了後15日目、フルコナゾールの投与を終了し、イトラコナゾールの抗真菌薬予防投与を開

始した。治験薬投与終了後19日目、重度の下痢、胃腸出血、メレナ及び多臓器不全のため、被験者は入院した。治験薬投与終了後20日目、血小板数は16×10^9/L であり、血小板減少症が認められ、治療として血小板輸血を実施した。食道胃十二指腸内視鏡検査では、十二指腸下行部及び球状部は正常であり、胃検査では、空洞に沿って線状の潰瘍が3列示されたが、潰瘍治癒部位と見受けられ、可視血管はなく、底部を洗浄した。食道の検査では、食道中間部に粘着性で黄緑がかった白色の痰が認められた。便検査では、卵、寄生虫及び白血球は検出されず、微生物は認められなかった。治験薬投与終了後22日目、傾眠が発現し、HUS 及び TTP と診断された。治験薬投与終了後23日目、錯乱並びに HUS 及び TTP に起因する重度の腎機能不全（血清クレアチニン212 μmol/L）が認められた。超音波検査で、全身性疾患を示唆する低エコー性腎臓、骨盤腹水、門脈の海綿状変化及び右胸水が認められた。治験薬投与終了後24日目、血液透析を開始した。治験薬投与終了後25日目に実施した胸部 X 線検査では、両側性胸水及び基底部の混濁が認められ、無気肺及び肺炎の所見と一致していた。治験薬投与終了後26日目、ビリルビン血症増悪は回復したが、口腔内細菌の培養は *Candida glabrata* 陽性であり、血清アスペルギルス抗原は陽性であった（ガラクトマンナン指標は、2.822）。治験薬投与終了後27日目、血漿交換法を開始した。治験薬投与終了後36日目、ビンクリスチンを GVHD の治療に追加した。治験薬投与終了後37日目に実施した血液培養は、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌陽性であったため、細菌性敗血症の治療としてバンコマイシンを投与した。血清アスペルギルス抗原は陽性であった（ガラクトマンナン指標は3.087）。治験薬投与終了後39日目、中等度の肺水腫が発現した。治験薬投与終了後41日目、白血球数は0.4×10^9/L であり、生命を脅かす程度の好中球減少症が認められ、顆粒球コロニー刺激因子療法を実施した。治験薬投与終了後42日目に実施した血液培養で、*Candida glabrata* 及びコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が検出された（有害事象名：真菌感染）。胸部 X 線検査では、左上葉及び右下葉の硬化が認められた。試験期間を通して、真菌 PCR 検査は *Candida* 及び *Aspergillus* 陰性であった。同日の治験薬投与終了後42日目、イトラコナゾールの投与を中止した。治験薬投与終了後43日目、アムホテリシン B 脂質複合体の投与を開始した。また、敗血症のため、ヒックマンカテーテルを除去し、新しいものに取り替えた。治験薬投与終了後44日目、肺水腫が悪化して重度となり、重度の呼吸困難及び生命を脅かす程度の低血圧が発現し、ドパミン、ノルエピネフリン、酸素、アミカシン及びアルブミンの投与を開始した。被験者家族の決定に基づき、被験者は蘇生処置拒否とみなされており、挿管は行わなかった。治験薬投与終了後45日目、血漿交換法を終了した。治験薬投与終了後46日目、敗血症性ショック、GVHD 悪化及び多臓器不全のため、被験者は死亡した。剖検を実施したところ、播種性真菌感染（菌糸体）が認められた。

治験担当医師は、ビリルビン血症増悪、下痢（2回発現：治験薬投与6日目及び治験薬投与終了後19日目）、ヘモグロビン減少、胃腸出血（3回発現：治験薬投与18日目、治験薬投与24日目及び治験薬投与終了後19日目）、メレナ、多臓器不全、HUS、TTP、腎機能不全、敗血症、好中球減少症、真菌感染、肺水腫、呼吸困難、低血圧、敗血症性ショック及び GVHD 悪化は重篤な有害事象であり、ビリルビン血症増悪、好中球減少症、低血圧、敗血症性シ

C Confidential

ョック及びGVHD悪化の程度は生命を脅かすものであり、ビリルビン血症増悪と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。その他の事象（下痢、ヘモグロビン減少、胃腸出血、メレナ、多臓器不全、HUS、TTP、腎機能不全、敗血症、好中球減少症、真菌感染、肺水腫、呼吸困難、低血圧、敗血症性ショック及びGVHD悪化）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、筋力低下は非重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

被験者は、データベース固定前に盲検解除された。

Day	Hgb (g/L)	Platelets (10^9/L)	WBC (10^9/L)	血清クレアチニン (μmol/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与開始2日前	150	139	-	80	181
治験薬投与8日目	-	22	-	-	-
治験薬投与20日目	74 (Grade 2)	-	-	-	-
治験薬投与終了後1日目	-	-	-	-	156 (Grade 4)
治験薬投与終了後20日目	-	16†	-	-	-
治験薬投与終了後23日目	-	-	-	212	-
治験薬投与終了後26日目	-	-	-	-	96
治験薬投与終了後41日目	-	-	0.4	-	-

†医療機関から報告された値

15) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：精神病、精神状態変化

(1) 患者背景

既往歴：多剤乱用

合併症：骨髄移植（HLA 適合血縁者間移植）、急性骨髄性白血病又は急性非リンパ性白血病（寛解期）、慢性 GVHD、ステロイド誘発性ミオパチー、ステロイド誘発性ニューロパチー、適応障害、不安、双極性うつ病障害、ステロイド誘発性気分障害、不眠症

併用薬：エストラジオール／ノルエチンドロン、ネファゾドン、ゾルピデム、バクロフェン、ヒドロキシジン、チアガビン、クロナゼパム、ヒドロコドン／アセトアミノフェン合剤、プレドニゾン

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与開始7日前に神経学的検査を実施し、結果は正常であった。治験薬投与10日目、錯乱が発現した。治験薬投与13日目、精神病性障害（有害事象名：精神病）のため被験者は入院した。精神科の診療では、精神病はステロイド療法及び睡眠不足によるもので、基礎疾患としての情動の気分障害と連動していると判定された。脳の CT スキャン及び MRI の結果は正常であった。治療として、ハロペリドール、バルプロ酸ナトリウム及びジプラシドンを投与した。被験者の状態は改善し、治験薬投与17日目の退院時には、機敏で見当識が保たれていた。治験薬投与27日目、精神状態変化が悪化傾向となったため被験者は再入院し、このため治験薬の投与を中止した。また、急性精神病及び激越の治療として、ロラゼパムの投与を開始した。脊髄液にアスペルギルス抗原は検出されなかった。治験薬投与終了後2日目、脳の MRI を再実施したが、結果は正常であった。治験薬投与終了後5日目、急性精神病及び気分障害の治療としてオランザピンの投与を開始し、ジプラシドンの投与を中止した。治験薬投与終了後6日目、プレドニゾンの投与を中止した。治験薬投与終了後9日目、急性精神病及び気分障害の治療として炭酸リチウムの投与を開始した。治験薬投与終了後15日目、ベンズトロピンを治療に追加した。治験薬投与終了後16日目に実施した脊髄液の組織学的検査は、陰性であった。治験薬投与終了後22日目に実施した血管造影で、左頸動脈に8 mm の動脈瘤が認められた。治験薬投与終了後25日目、精神病性障害は回復した。治験薬投与終了後35日目、精神状態変化は回復した。錯乱の回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、精神病及び精神状態変化は重篤な有害事象であり、いずれの事象も治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

16) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：薬物濃度変化、悪心、嘔吐、クレアチニン・クリアランス減少、低酸素症

(1) 患者背景

既往歴：心嚢液貯留

合併症：非ホジキンリンパ腫、末梢血移植（HLA 適合血縁者間移植）、慢性 GVHD、皮膚硬化、起立性低血圧、下痢、悪心、嘔吐、消化不良、筋痙攣、乳酸脱水素酵素（LDH）増加

併用薬：ネオマイシン、ランソプラゾール、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、キニーネ、ペニシリン

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与1日目、胸部 X 線検査は正常であった。治験薬投与8日目、腎機能不全（検査値未報告）が認められた。治験薬投与15日目、血清クレアチニンは141 µmol/L、ヘモグロビンは123 g/L、LDH は1399 U/L であった。この時点で腎機能不全による治験薬の減量は実施しなかった。治験薬投与20日目、錯乱、赤血球数減少（検査値未報告）（有害事象名：赤血球異常 NOS）及び LDH 増加（検査値未報告）のため、被験者は入院した。また、薬物濃度変化としてのタクロリムス濃度の上昇（検査値未報告）がみられたため、タクロリムスの投与を中止した。治験薬投与21日目、貧血及び血小板減少症（いずれも検査値未報告）が発現したため、濃厚赤血球製剤輸血を開始した。また、治験薬投与22日目に血小板製剤輸血を実施した。同日、溶血（中等度～多数の破砕赤血球が認められた）が発現した。治験薬投与23日目、タクロリムス濃度は基準範囲内となった（検査値未報告）。治験薬投与26日目、キニーネの投与を終了した。治験薬投与30日目、錯乱は回復したが、LDH は治験薬投与開始後の最高値を示した（5823 U/L）。治験薬投与34日目、LDH 増加（検査値未報告）及び溶血は回復した。また、タクロリムスの投与を再開した。治験薬投与77日目、悪心及び嘔吐が発現したため、治験薬の投与を中断した。治験薬投与78日目、悪心及び嘔吐は回復したため、治験薬投与79日目に治験薬の投与を再開した。治験薬投与84日目、血清クレアチニンは186 µmol/L となり、クレアチニン・クリアランスが減少したため、フルコナゾールのプラセボ・カプセルを2カプセル1日1回に減量した。治験薬投与112日目、副鼻腔炎が発現した。治験薬投与113日目、規定どおり治験薬の投与を終了した。治験薬投与終了後6日目、予防投与としてフルコナゾールの投与を開始した。治験薬投与終了後13日目、副鼻腔炎が悪化して中等度となり、アジスロマイシンの投与を開始した。治験薬投与終了後17日目、アジスロマイシンの投与を終了した。治験薬投与終了後34日目、胸痛が発現した。また、副鼻腔炎の治

療としてアジスロマイシンの投与を再開した。治験薬投与終了後38日目、アジスロマイシンの投与を終了した。治験薬投与終了後40日目、脱力（有害事象名：無力症）、呼吸困難、低酸素症、起坐呼吸及び精神状態変化のため、被験者は入院した。治験薬投与終了後41日目、呼吸不全、両側性胸水、硬膜下出血（有害事象名：頭蓋内出血）及び肺水腫が発現した。治験薬投与終了後42日目、副鼻腔炎は回復した。治験薬投与終了後43日目、医学的に重要と判断された水分過負荷及び細気管支炎が発現し、水分過負荷の治療としてフロセミドの静脈内投与を開始した。気管支鏡検査で得られた検体からは細菌は検出されなかったが、予防投与としてバンコマイシン及びセフェピムの投与を開始した。治験薬投与終了後44日目、真菌感染症の予防投与としてアムホテリシンの静脈内投与を開始した。治験薬投与終了後49日目、腎機能不全が増悪し（検査値未報告）、尿毒症が発現した。治験薬投与終了後52日目、被験者は昏睡状態となり、脳の CT スキャンでは右後側頭／後頭葉に認められた1.5 cm の輪状病変による、軽度の偏位を伴う腫瘤効果がみられた（有害事象名：中枢神経系病変）。髄液は、クリプトコックス、単純ヘルペスウイルス1型及び2型並びに CMV が陰性であった。治験薬投与終了後53日目、尿毒症のため悪化した腎機能の治療として血液透析を開始した。治験薬投与終了後54日目、脳の MRI で、右後葉及び前側頭葉へ拡張した右頭頂葉の増強、左方偏位を伴う顕著な腫瘤効果、感染による悪化、並びに鉤ヘルニアの徴候が認められた（有害事象名：脳浮腫）。また、アムホテリシンの静脈内投与を終了した。治験薬投与終了後55日目、脳の CT スキャンで、右大脳半球及び右側頭葉に腫瘤効果を伴う皮質及び皮質下の腫脹が認められた。これらの所見は過去の CT スキャンで得られた所見の進行と一致していた。痙攣発作の予防としてフェニトインの投与を開始した。また、腎機能不全の治療としてクロロチアジド及びマンニトールの投与を開始した。治験薬投与終了後56日目、喀痰培養でムーコル属が陽性となり、アムホテリシン B リポソーム製剤の投与を開始した（有害事象名：真菌感染）（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.4: CI98_316_ae]では真菌感染は治験薬投与終了後52日目に発現したと報告された）。また、気管支鏡検査で得られた検体でもグラム陽性球菌が陽性であった。治験薬投与終了後58日目、腎機能不全の治療としてメトラゾンの投与を開始した。治験薬投与終了後61日目、水分過負荷は回復した。治験薬投与終了後63日目、硬膜下出血、呼吸困難、肺水腫、真菌感染、脳浮腫及び脳病変（有害事象名：小脳出血）のため、被験者は死亡した。剖検を実施したところ、右頭頂葉、側頭葉及び後頭葉にかけて複数の腫瘍が認められ、ムーコル症、両側性脳浮腫、脳幹出血、小さな硬膜下血腫及び右小脳扁桃嵌頓が認められた。

治験担当医師は、錯乱、LDH 増加、赤血球異常 NOS、薬物濃度変化、悪心、嘔吐、クレアチニン・クリアランス減少、無力症、呼吸困難、低酸素症、起坐呼吸、精神状態変化、呼吸不全、頭蓋内出血、肺水腫、水分過負荷、細気管支炎、尿毒症、昏睡、中枢神経系病変、真菌感染、脳浮腫及び小脳出血は重篤な有害事象であると判定し、頭蓋内出血及び小脳出血の程度は生命を脅かすものであると判定した。また、治験担当医師は、これらの重篤な有害事象及び死亡と治験薬との因果関係は考えにくいと判定したが、薬物濃度変化、悪心、嘔吐、クレアチニン・クリアランス減少及び低酸素症については治験薬との因果関

係は不明のままであった。

Day	HGB (g/L)	血清クレアチニン (μmol/L)	LDH (U/L)
治験薬投与1日目	143	97	481
治験薬投与15日目	123	141	1399
治験薬投与30日目	-	-	5823
治験薬投与84日目	-	186	-

Confidential

17) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：ジストニア、振戦、攣縮

(1)　患者背景
既往歴：なし
合併症:急性リンパ性白血病、骨髄移植（HLA 適合非血縁者間移植）、急性 GVHD（Grade 2）、CMV 陽性、汎血球減少症、うつ病、攣縮、体のゆれ（抑制不能）
併用薬：タクロリムス、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、マグネシウム、シタロプラム、エリスロポエチン、ペニシリン、ペンタミジン

(2)　有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与16日目、好中球絶対数は1.51×10^9/L であり、血液培養でコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が陽性となったため、バンコマイシンを投与した。治験薬投与23日目、菌血症は回復し、バンコマイシンの投与を中止した。ペニシリン及びペンタミジンの予防投与は継続した。治験薬投与35日目、ジストニアとの関連が疑われる斜頚並びに振戦及び攣縮が発現したため、被験者は入院したが、同日中にジストニア、振戦及び攣縮は無処置で回復した。MRI を実施し、軽度の大脳容積減少が認められた。治験薬投与37日目、帯状疱疹と診断され、アシクロビルの投与を開始した。治験薬投与51日目、好中球絶対数は1.69×10^9/L であった。血液培養で大腸菌の増殖（有害事象名：血液培養陽性）が認められたため、セフトリアキソン、セフタジジム及びアミカシンの投与を開始した。治験薬投与54日目、血液培養陽性は陰性化した。治験薬投与100日目、シプロフロキサシンによる予防投与を開始した。治験薬投与127日目、規定どおり治験薬投与を終了した。治験薬投与終了後33日目、血液培養でコアグラーゼ陰性ブドウ球菌が陽性となり、バンコマイシン及びゲンタマイシンを投与した。治験薬投与終了後35日目、イトラコナゾールの予防投与を開始した。治験薬投与終了後40日目、発熱、重度の頭痛及び軽度の副鼻腔炎が発現し、被験者は入院した。好中球絶対数は1.5×10^9/L であり、息切れ及び咳嗽も発現した。胸部及び副鼻腔の CT で両肺下葉の浸潤、肺尖部並びに左下葉の上下葉区及び後部外側にかけての区域に斑状の硬化が認められ、副鼻腔炎の所見に一致した。気管支肺胞洗浄による検体で *Pneumocystis carinii* が陽性（有害事象名：ニューモシスチス・カリニ肺炎）となり、ペンタミジンを投与した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.4: CI98_316_ae]ではニューモシスチス・カリニ肺炎は治験薬投与終了後41日目に重篤な有害事象として報告された）。治験薬投与終了後42日目、重度の好中球減少症（検査値未報告）のため、ペンタミジンの投与を中止し、代わりにトリメトプリム／スルファメトキサゾールの投与を開始した。また、イトラコナゾールの投与を中止し、セフタジジムを投与した。治験薬投与終了後43日目、アムホテリシン B 脂質複合体製剤の

投与を開始した。治験薬投与終了後48日目、アムホテリシンB脂質複合体製剤の投与を終了し、イトラコナゾールの投与を再開した。治験薬投与終了後50日目、副鼻腔炎が悪化して中等度と判定された。治験薬投与終了後56日目に実施した気管支鏡検査では、ニューモシスチス、悪性細胞、微生物又はウイルスは検出されず、血液培養ではエンテロコッカス・フェカーリスの増殖（有害事象名：血液培養陽性）が認められたが、新たな治療は行わなかった。治験薬投与終了後60日目、副鼻腔炎、発熱、頭痛及び血液培養陽性は回復した。治験薬投与終了後63日目、ニューモシスチス・カリニ肺炎は回復した。治験薬投与終了後87日目、血液培養陽性、紅斑性皮疹及びトリメトプリム／スルファメトキサゾールによる毒性のため、被験者は入院した。治験薬投与終了後88日目、肺浸潤が認められた。タクロリムス、フォリン酸及びメチルプレドニゾロンを投与した。MedWatchからの情報では、被験者は改善したと報告され（日付不明）、治験薬投与終了後95日目、シプロフロキサシンによる予防投与を終了した。

治験担当医師は、ジストニア、振戦、攣縮、血液培養陽性（エンテロコッカス・フェカーリスの増殖）、発熱、頭痛、ニューモシスチス・カリニ肺炎、副鼻腔炎及び血液培養陽性（大腸菌の増殖）は重篤な有害事象であり、ジストニア、振戦及び攣縮と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、それ以外の事象［血液培養陽性（エンテロコッカス・フェカーリスの増殖）、発熱、頭痛、ニューモシスチス・カリニ肺炎、副鼻腔炎及び血液培養陽性（大腸菌の増殖）］と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	ANC (10^9/L)
治験薬投与16日目	1.51
治験薬投与51日目	1.69
治験薬投与終了後40日目	1.50

18) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：悪心、嘔吐、片頭痛

(1)　患者背景

既往歴：片頭痛、副鼻腔炎
合併症：CML（寛解期）、骨髄移植（HLA 適合血縁者間移植）、慢性 GVHD、トランスアミナーゼ上昇（Grade 4）、副鼻腔うっ血、CMV 血症、肺浸潤
併用薬：タクロリムス、プレドニゾン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与2日目、悪心、嘔吐及び重度の片頭痛が発現したため、被験者は入院し、治験薬投与3日目にこれらの事象のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目、片頭痛の治療としてスマトリプタン及びヒドロモルホンの投与を開始し、悪心及び嘔吐の治療としてプロメタジンの投与を開始した。また、CMV 血症（有害事象名：サイトメガロウイルス感染）が認められ、CMV 免疫グロブリンの投与を開始した。胸部 X 線検査では両側肺門周囲の浸潤影が確認され、頭部 CT で蝶形骨洞の遊離液体を伴う両側上顎洞の広範な副鼻腔炎の所見が認められた。治験薬投与終了後2日目、被験者は副鼻腔炎の増悪と診断され、汎副鼻腔炎の治療としてカスポファンギンの投与を開始した。また、両側性肺浸潤の治療としてセフェピムの投与を開始し、CMV 感染の治療としてガンシクロビルの投与を開始した。治験薬投与終了後4日目、汎副鼻腔炎の治療としてバンコマイシンの投与を開始した。治験薬投与終了後5日目、両側性肺浸潤及び汎副鼻腔炎の治療としてレボフロキサシンの投与を開始した。治験薬投与終了後8日目、片頭痛のためデータベース固定前に被験者の盲検解除を行った。治験薬投与終了後9日目、嘔吐は回復した。治験薬投与終了後11日目、片頭痛は回復した。治験薬投与終了後13日目、悪心は回復した。治験薬投与終了後15日目、CMV 感染は回復した。治験薬投与終了後23日目、カスポファンギンの投与を終了した。治験薬投与終了後47日目、被験者は脱水のため入院し、CMV 感染が認められた。治験薬投与終了後51日目、倦怠感、呼吸困難、CMV 抗原血症増悪（有害事象名：サイトメガロウイルス感染）が発現し、タクロリムスによる薬物毒性も認められ、これらの状態から入院が継続された。CMV 感染の治療として、ガンシクロビルの投与を開始した。治験薬投与終了後52日目、タクロリムスの投与を中断した。また、呼吸困難は回復した。治験薬投与終了後55日目、タクロリムスによる薬物毒性は回復し、タクロリムスの投与を再開した。治験薬投与終了後56日目、倦怠感は回復した。治験薬投与終了後58日目、脱水は回復した。治験薬投与終了後64日目、CMV 感染は回復したと判定された。また、バラシクロビルの投与を開始した。

治験担当医師は、悪心、嘔吐、片頭痛、副鼻腔炎増悪、脱水、倦怠感、呼吸困難、サイ

トメガロウイルス感染（治験薬投与終了後51日目発現）及び薬物毒性 NOS は重篤な有害事象であり、サイトメガロウイルス感染（治験薬投与終了後1日目発現）は非重篤な有害事象であると判定した。また、悪心、嘔吐及び片頭痛と治験薬の因果関係はどちらともいえないと判定し、その他の事象（副鼻腔炎増悪、脱水、倦怠感、呼吸困難、サイトメガロウイルス感染及び薬物毒性 NOS）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Confidential

19) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：ビリルビン血症

(1) 患者背景

既往歴：腎機能不全

合併症：非ホジキンリンパ腫（寛解期）、末梢血移植（HLA 適合血縁者間移植）、急性GVHD（Grade 2）、ステロイド誘発性糖尿病、胆汁うっ滞性黄疸、肝酵素上昇

併用薬：シクロスポリン、プレドニゾン、レボフロキサシン、ガンシクロビル、ダプソン

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始3日前に GVHD の治療のため、プレドニゾンを増量された。真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与8日目、GVHD の治療のためプレドニゾンを増量した。治験薬投与12日目、糖尿病の増悪が認められたため、プレドニゾンを減量し、グリピジドの投与を開始した。また、薬物濃度変化としてシクロスポリン濃度の上昇が認められたが、処置はされなかった。治験薬投与14日目、ビリルビン増加（有害事象名：ビリルビン血症）（総ビリルビン130 µmol/L）及び黄疸が発現し、ビリルビン血症のため治験薬の投与を中止した。血糖値は29.9 mmol/L であった。治験薬投与終了後6日目、シクロスポリンの投与を中止した。治験薬投与終了後7日目、インスリンの投与を追加した。治験薬投与終了後13日目、シクロスポリンが併用被疑薬として考えられる溶血性微小血管症が認められたため、シクロスポリンの投与は再開しなかった。治験薬投与終了後20日目、ビリルビン血症（検査値未報告）は回復し、ミコフェノール酸の投与を開始した。糖尿病増悪の回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、ビリルビン血症及び糖尿病増悪は重篤な有害事象であり、ビリルビン血症と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、糖尿病増悪と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、薬物濃度変化及び黄疸は非重篤な有害事象であり、いずれの事象も治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Day	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	T. Bili (µmol/L)	Glucose (mmol/L)
治験薬投与開始1日前	94†	85†	1173†	60†	12 5†
治験薬投与14日目	-	-	-	130†	29 9†

†医療機関から報告された値

Confidential

20) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）

死亡に至った重篤な副作用名：脳症

その他の重篤な副作用名：運動失調、浮動性めまい、ニューロパチー、髄膜症、昏迷、痙攣、髄膜炎

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：CML（寛解期）、末梢血幹細胞移植（HLA 適合非血縁者間移植）、急性 GVHD（Grade 2）、心筋症、低血圧、高ビリルビン血症（GVHD）、好中球減少症、貧血、血小板減少症、発熱

併用薬：シクロスポリン、プレドニゾロン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与8日目、シクロスポリンを中止してタクロリムスの投与を開始した。治験薬投与9日目、GVHD 治療に体外光化学療法を追加した。治験薬投与11日目、運動失調、浮動性めまい、羞明及び振戦が発現し、さらに同日発現した生命を脅かす程度の中毒性ニューロパチーのため被験者は入院した。治験薬投与13日目、生命を脅かす程度の脳症、髄膜症、昏迷及び痙攣発作が発現した。髄膜脳炎が疑われたため、脳の MRI を実施したが、結果は正常で、神経学的検査で局所所見は認められず、また、髄液培養でも、*Cryptococcus neoformans* などの微生物は陰性であった。同日、羞明、振戦、中毒性ニューロパチー、脳症、髄膜症、昏迷及び痙攣発作のため、治験薬の投与を中止し、痙攣発作の治療としてフェニトインを投与した。治験薬投与終了後1日目、痙攣発作は回復したが、脳髄膜炎の疑い（有害事象名：髄膜炎）と報告され、アシクロビルを投与した後、セフトリアキソン及びガンシクロビルを投与した。治験薬投与終了後2日目、運動失調は回復した。治験薬投与終了後3日目に実施した脳 MRI で炎症性変化又は白血病浸潤の所見は認められなかった。治験薬投与終了後5日目、生命を脅かす程度の γ-GT 増加が認められた（検査値未報告）。治験薬投与終了後6日目、ウルソデオキシコール酸の投与を開始した。治験薬投与終了後7日目、SGPT が222 U/L に増加し、被験者には肝細胞損傷があると判定された。データベース固定前の同日に被験者の盲検解除を行った。治験薬投与終了後8日目、医学的に重要と判断されたアルカリホスファターゼ増加（検査値未報告）が認められた。また、原因不明の発熱が発現し、その後間欠的に発現と回復を繰り返したため、複数の抗菌薬及びアムホテリシン B を投与した。治験薬投与終了後9日目、浮動性めまい及び昏迷は回復した。治験薬投与終了後10日目、生命を脅かす程度のビリルビン血症が認められた。治験薬投与終了後14日目、アルカリホスファターゼ増加（検査値未報告）が生命を脅かす程度となった。治験薬投与終了後15日目、重度の GVHD

進行（有害事象名：GVHD 増悪）が報告された。治験薬投与終了後16日目、髄膜症、羞明及び振戦はそれぞれ回復した。治験薬投与終了後18日目、好中球減少症（好中球絶対数1.73×10^9/L）が認められた。治験薬投与終了後24日目、痙攣発作が再発したため、フェニトインに加えて、クロナゼパム及びジアゼパムを投与した。治験薬投与終了後25日目、脳波図によって広汎性異常が認められたが、焦点性変化は認められなかった。治験薬投与終了後27日目、痙攣発作は回復した。治験薬投与終了後30日目、γ-GT は悪化傾向にあり1950 U/L となり、総ビリルビンは877 μmol/L に増加した。治験薬投与終了後35日目、SGPT は30 U/L に減少した。治験薬投与終了後38日目、生命を脅かす程度の脳症及び中毒性ニューロパチーは改善していずれも中等度となったが、被験者の状態は悪化し続けた。治験薬投与終了後43日目、GVHD 増悪は悪化し、生命を脅かす程度となった。治験薬投与終了後45日目、γ-GT は4390 U/L に増加した。同日以降、被験者の死亡時（治験薬投与終了後79日目）まで総ビリルビンは700 μmol/L 超を維持した。治験薬投与終了後65日目、原因不明の間欠的な発熱は回復した。治験薬投与終了後79日目、肝臓及び腸の治療抵抗性 GVHD による多臓器不全並びに脳症のため、被験者は死亡した。剖検は実施しなかった。

治験担当医師は、運動失調、浮動性めまい、ニューロパチー、脳症、髄膜症、昏迷、痙攣（2回発現：治験薬投与13日目及び治験薬投与終了後24日目）、髄膜炎、γ-GT 増加、肝細胞損傷、発熱、アルカリホスファターゼ増加、ビリルビン血症、GVHD 増悪及び多臓器不全は重篤な有害事象であり、ニューロパチー、脳症、髄膜症、昏迷、γ-GT 増加、アルカリホスファターゼ増加、ビリルビン血症、GVHD 増悪及び多臓器不全の程度は生命を脅かすものであり、運動失調、浮動性めまい、ニューロパチー、脳症、髄膜症、昏迷、痙攣及び髄膜炎と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。その他の事象（γ-GT 増加、肝細胞損傷、発熱、アルカリホスファターゼ増加、ビリルビン血症、GVHD 増悪及び多臓器不全）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、羞明及び振戦は非重篤な有害事象であり、いずれの事象も治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Day	ANC (10^9/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	ALP (U/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与1日目	-	33	107	-	50
治験薬投与終了後7日目	-	222	-	-	-
治験薬投与終了後10日目	-	-	-	-	104
治験薬投与終了後18日目	1.73	-	-	-	-
治験薬投与終了後30日目	-	-	1950	-	877
治験薬投与終了後35日目	-	30	-	-	-
治験薬投与終了後45日目	-	-	4390	2470	-

21) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、腎不全

(1) 患者背景

既往歴：膵炎、血尿、貧血、カンジダ血症
合併症：急性リンパ性白血病、末梢細胞移植（HLA不適合血縁者間移植）、慢性GVHD、クレアチニンクリアランス上昇、血小板減少症
併用薬：プレドニゾン、アザチオプリン、ウルソデオキシコール酸、ペニシリンVカリウム、トリメトプリム／スルファメトキサゾール

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与92日目、血小板数は54（単位の記載なし）であり、進行性の血小板減少症を伴う重度の血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）及び中等度の溶血性尿毒症症候群（HUS）が認められた。また、血清クレアチニンは190 µmol/L で、クレアチニンの上昇がみられ、中等度の腎機能異常も認められた。治験薬投与95日目、HUS が重度となり、重篤な有害事象と判定された。TTP（血小板数41×10^9/L）、HUS（血清クレアチニン234 µmol/L、ヘモグロビン86 g/L、末梢血塗抹標本で破砕赤血球が認められた）及び腎機能異常のため被験者は入院した。治験薬投与99日目、クレアチニンクリアランス低値（検査値未報告）のため治験薬を減量し、治験薬投与101日目、TTP及びHUSのため、治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目、血清クレアチニンは279 µmol/L、ヘモグロビンは93 g/L、血小板数は59×10^9/L であった。血漿交換を実施し、シクロホスファミド及びビンクリスチンを投与した。治験薬投与終了後9日目、HUSにより腎機能が悪化し、重度の腎機能異常と判定され、透析を開始した。治験薬投与終了後12日目、HUSによる腎不全と判定された。治験薬投与終了後15日目、血清クレアチニンは407 µmol/L であった。同日、脾摘出術を実施し、経験的治療として免疫グロブリンの投与を開始した。治験薬投与終了後16日目に実施した胸部X線検査で両側の肺基底部に陰影の増加が認められ、早期の肺炎の可能性が考えられた。治験薬投与終了後17日目に実施した胸部X線検査で両肺下葉に無気肺の所見と一致する陰影の増加が認められたが、両肺上葉には引き続き異常がなかった。治験薬投与終了後18日目、経験的治療としての免疫グロブリンの投与を終了した。治験薬投与終了後22日目に実施した胸部X線検査で、右上下葉を含め両側に肺炎の所見と一致する肺陰影の顕著な増加が認められたが、腎不全からの変化である可能性を除外できなかった。治験薬投与終了後25日目に実施した胸部X線検査で、右上葉の浸潤が回復したことが確認された。右下葉及び左下葉の浸潤は依然として認められたため、アジスロマイシンの投与を開始した。治験薬投与終了後30日目に実施した胸部X線検査で、両下葉の肺炎進行が認められた。治験薬投与終了後37日目、肺炎

は回復した。治験薬投与終了後45日目、低 Grade の発熱が発現した。治験薬投与終了後47日目、低 Grade の発熱は回復したが、呼吸状態が悪化したため、被験者は ICU に移された。治験薬投与終了後48日目、血液培養で緑色連鎖球菌が陽性となり、セフタジジムの投与を開始した。治験薬投与終了後54日目、胸部 X 線検査で浸潤の持続が認められた。治験薬投与終了後55日目に気管支鏡検査とともに気管支肺胞洗浄を実施した。微生物学的検査で真菌は陰性であったが、細胞病理学的検査で真菌が陽性となり（酵母胞子が認められたが、カンジダかアスペルギルスかは判断できなかった）（有害事象名：真菌感染）、アスペルギルス抗原検査では1回のみ陽性となった（ガラクトマンナン指標0.575）。治療として、アムホテリシン B の投与を開始した。治験薬投与終了後60日目、血胸のため開胸術を実施した。治験薬投与終了後68日目、長期の挿管のため気管切開を実施した。治験薬投与終了後74日目、胸部 X 線検査で左肺門周囲領域及び両肺底部に気腔疾患の増悪が認められた。被験者の状態は悪化し続けた。治験薬投与終了後91日目、多臓器不全のため被験者は死亡した。

治験担当医師は、TTP、HUS、腎不全及び真菌感染は重篤な有害事象であり、TTP、HUS、腎不全及び死亡と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、真菌感染と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

データベース固定前に被験者の盲検解除を行った。

Day	Hgb (g/L)	Platelets (10^9/L)	血清クレアチニン (μmol/L)
治験薬投与開始4日前	96	314	169
治験薬投与74日目	-	159	-
治験薬投与88日目	-	52	-
治験薬投与92日目	-	-	190†
治験薬投与95日目	86†	41†	234†
治験薬投与終了後1日目	93	59	279
治験薬投与終了後15日目	-	-	407

†医療機関から報告された値

Confidential

22) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：腎機能不全増悪

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：多発性骨髄腫、骨髄移植（HLA適合血縁者間移植）、慢性GVHD、下痢（GVHD）、肺容量減少、胃腸出血、腎機能不全（シクロスポリンに関連する）、溶血性尿毒症症候群、低アルブミン血症、貧血、血小板減少症、TTP、CMV性小腸炎

併用薬：メチルプレドニゾロン、シクロスポリン、赤血球製剤、血小板製剤

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与1日目、中等度の腹水、腹部膨満及び重度の低アルブミン血症が認められ、フロセミド及びアルブミン（静脈内）の投与を開始した。治験薬投与2日目及び治験薬投与5日目にGrade 4の血小板減少症（血小板数は、各々18×10^9/L、17×10^9/L）が認められたが、血小板輸血を実施し、いずれも同日中に回復した（検査値未報告）。治験薬投与12日目、Grade 4の貧血（ヘモグロビン値未報告）が発現し、輸血を実施した。治験薬投与14日目、貧血は回復したが（検査値未報告）、血清クレアチニン増加（検査値未報告）が認められ、フルコナゾールのプラセボ・カプセルの用量を1日2カプセルに減量した。治験薬投与15日目、低血圧及び呼吸障害を伴う輸血反応が認められた。治験薬投与18日目、Grade 4の血小板減少症（血小板数11×10^9/L）が発現したが、治験薬投与20日目に回復した（検査値未報告）。治験薬投与24日目、Grade 4の血小板減少症（血小板数17×10^9/L）が再発したが、同日中に回復した（検査値未報告）。また、血性下痢が発現したが、アミノカプロン酸を投与し、同日中に回復した。治験薬投与25日目、痙攣が発現し、フェニトインの投与を開始した。また、合併症の腎機能不全が増悪し、TTP（シクロスポリンと関連あり）が認められた。治験薬投与26日目、TTPの治療としてプラスマフェレシスのため中心静脈カテーテルを挿入したが、カテーテルから採取した血液の1回の培養でブドウ球菌が陽性となったため、セフタジジムの投与を開始した。治験薬投与27日目、発熱及び血性下痢が発現し、バンコマイシンの投与を追加した。治験薬投与29日目、痙攣のため治験薬の投与を中止した。CTの結果は正常で（脳出血の徴候なし）、脳波図及びMRIは実施しなかった。治験薬投与終了後1日目、CMV感染のためガンシクロビルの投与を開始し、フルコナゾールの静脈内投与も開始した。治験薬投与終了後3日目、吐血及びGrade 4の貧血（検査値未報告）が発現したが、同日中に吐血は回復し、治験薬投与終了後4日目に貧血は回復した（検査値未報告）。治験薬投与終了後5日目、腹水とともに呼吸困難、低酸素症及び乾性咳嗽が発現し、酸素療法を開始した。また、呼吸困難の治療としてフロセミドを投与した。治験薬投与終了後6日目、肺水腫が発現した。治験薬

投与終了後12日目、間質性肺臓炎が発現した。胸部X線検査で両側の気腔疾患、持続性の腹部膨満及び腹水が認められた。また、肝臓のGVHDに関連するGrade 4のビリルビン血症（総ビリルビン105 µmol/L）が認められ、メチルプレドニゾロンを増量した。治験薬投与終了後13日目に実施した心エコーでは、移植前の治験薬投与開始165日前～治験薬投与開始136日前のいずれかの日に実施した心エコーの結果と比較して、左室機能の悪化が認められた。治験薬投与終了後14日目、気管支鏡検査で、びまん性の出血性気管気管支炎が認められた。治験薬投与終了後15日目、喀痰培養でグラム陽性球菌の増殖が認められ、レボフロキサシンの投与を開始した。治験薬投与終了後17日目、急性呼吸窮迫症候群のため、被験者はICUに入院し、挿管された。家族の同意の下で生命維持装置を外し、同日、被験者は呼吸停止及び多臓器不全のため死亡した。剖検は実施しなかった。データベース固定前の治験薬投与終了後40日目、治験薬投与25日目に発現した痙攣のため、被験者の盲検解除を行った。

治験担当医師は、腎機能不全増悪、血小板減少症（4回発現：治験薬投与2日目、治験薬投与5日目、治験薬投与18日目及び治験薬投与24日目）、貧血（2回発現：治験薬投与12日目及び治験薬投与終了後3日目）、血性下痢（治験薬投与24日目発現）、痙攣、TTP、肺臓炎、ビリルビン血症、気管支炎、急性呼吸窮迫症候群及び多臓器不全は重篤な有害事象であり、血小板減少症、貧血、ビリルビン血症、急性呼吸窮迫症候群及び多臓器不全の程度は生命を脅かすものであり、血性下痢（治験薬投与27日目発現）は非重篤な有害事象であると判定した。また、腎機能不全増悪と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、その他の事象（血小板減少症、貧血、血性下痢、痙攣、TTP、肺臓炎、ビリルビン血症、気管支炎、急性呼吸窮迫症候群及び多臓器不全）及び死亡と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	Hgb (g/L)	Platelets (10^9/L)	血清クレアチニン (µmol/L)
治験薬投与1日目	119	20	139
治験薬投与2日目	-	18 (Grade 4)	-
治験薬投与5日目	-	17 (Grade 4)†	-
治験薬投与15日目	-	-	151
治験薬投与18日目	-	11 (Grade 4)†	-
治験薬投与24日目	-	17 (Grade 4)†	-
治験薬投与27日目	-	-	188

†医療機関から報告された値

23) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加

(1) 患者背景

既往歴：なし
合併症：CML、骨髄移植（HLA 不適合血縁者間移植）、急性 GVHD（Grade 2）、発熱性好中球減少症、血小板減少症
併用薬：プレドニゾン、シクロスポリン、ヒドロキシウレア

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与51日目、血小板数は21×10^9/L であり、重度の血小板減少症と判定され、輸血が必要となった。治験薬投与112日目、規定どおり試験を終了した。治験薬投与終了後5日目、咳嗽及び鼻感冒が発現し、レボフロキサシンの投与を開始した。治験薬投与終了後6日目、被験者は発熱のため入院した。また、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）は333 U/L であり、γ-GT 増加が重篤な有害事象と判定されたが、処置はされなかった。治験薬投与終了後9日目、咽喉痛が発現した。治験薬投与終了後13日目、発熱は持続しており、被験者は重度の副鼻腔炎と診断された。治験薬投与終了後15日目、血液培養は陰性であり、被験者は退院した。治験薬投与終了後16日目、副鼻腔炎は改善して中等度になった。治験薬投与終了後18日目、血液培養は陰性であった。治験薬投与終了後21日目、副鼻腔炎が悪化して重度となり、被験者は再入院した。CT で汎副鼻腔炎が認められ、前頭洞の下方に軽度の粘膜肥厚、篩骨洞には広範な混濁、両側の上顎洞及び蝶形骨洞の下方に粘膜肥厚及び混濁がそれぞれ認められた。発熱は慢性副鼻腔炎に関連するものであった。治験薬投与終了後28日目、レボフロキサシンの投与を終了した。

治験担当医師は、γ-GT 増加、血小板減少症、発熱及び副鼻腔炎は重篤な有害事象であり、γ-GT 増加と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、その他の事象（血小板減少症、発熱及び副鼻腔炎）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	Platelets (10^9/L)	γ-GT (U/L)
治験薬投与開始1日前	49	222
治験薬投与51日目	21	-
治験薬投与終了後6日目	-	333†

†医療機関から報告された値

24) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ増加、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ増加、アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加

(1)　患者背景
既往歴：自己骨髄移植
合併症：CML、骨髄移植（HLA不適合血縁者間移植）、急性GVHD（Grade 2）、糖尿病、肝脾腫大、肝酵素上昇、ビリルビン増加、好中球減少症、胃痛
併用薬：シクロスポリン、メチルプレドニゾロン

(2)　有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与6日目、重度の医学的に重要と判断された血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）（検査値未報告）、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）（検査値未報告）及びアルカリホスファターゼの増加が報告された。治験薬投与8日目、以下の肝酵素上昇が認められた：SGOT 233 U/L、SGPT 1085 U/L、γ-GT 1188 U/L、アルカリホスファターゼ997 U/L。また、CMV抗原が陽性となり、CMV感染の治療としてガンシクロビルの投与を開始した。治験薬投与9日目、SGOT、SGPT、γ-GT及びアルカリホスファターゼの増加（いずれも検査値未報告）のため治験薬の投与を中断した。治験薬投与15日目、SGOT増加（検査値未報告）は回復した。治験薬投与16日目、アシクロビルの投与を開始した。治験薬投与18日目、CMV感染は回復した。治験薬投与22日目、アルカリホスファターゼの増加（検査値未報告）は回復し、治験薬の投与を再開した。治験薬投与23日目、アシクロビルの投与を終了した。治験薬投与30日目、SGPT増加（検査値未報告）は回復した。治験薬投与44日目の臨床検査の結果は、SGOT 80 U/L、SGPT 244 U/L、γ-GT 1145 U/L、ALP 283 U/L、総ビリルビン16 μmol/Lであり、SGPT増加及びγ-GT増加のため治験薬の投与を中止したが、同日中にγ-GT増加は回復した。治験薬投与終了後14日目、重度のCMV感染が再発し、被験者は入院した。治験薬投与終了後16日目、被験者は脊髄炎と判定された。治験薬投与終了後19日目、脳炎が疑われ、発熱、股関節痛（有害事象名：関節痛）、膝痛（有害事象名：関節痛）及び背部痛が発現し、また、気分障害、攻撃性（有害事象名：攻撃的反応）及び理解障害（有害事象名：認知障害）も認められた（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.4: CI98_316_ae]では脳炎、発熱、関節痛及び背部痛は治験薬投与終了後16日目に重篤な有害事象として報告された）。脳炎、発熱、股関節痛、膝痛、背部痛、攻撃性及び理解障害のため被験者は入院した。関節痛及びCMV感染の治療としてパラセタモール、ネホパム、キニーネ及びガンシクロビルの投与を開始し、脳炎の治療としてオフロキサシン、

チカルシリン、バンコマイシン、シプロフロキサシン、トブラマイシン、セフォタキシム及びアムホテリシン B の投与を開始し、認知障害の治療としてブロマゼパムの投与を開始した。治験薬投与終了後20日目、錯乱が認められた。脳の CT で両側前頭部に軽度の皮質萎縮が認められたが、正常と判断された。また、同日に認知障害は回復した。治験薬投与終了後21日目、SGPT 増加（検査値未報告）は回復し、また、会話障害が認められたが、頭部 MRI の結果は正常であった。ヘルペス性髄膜脳炎の治療としてホスカルネットの投与を開始し、掻痒の治療としてヒドロコルチゾンの投与を開始した。治験薬投与終了後22日目、脳波図で電気発生の顕著な緩徐化が認められた。血清の免疫蛍光検査及び脳脊髄液の PCR 測定ではいずれも水痘帯状疱疹ウイルスが陽性となったが、単純ヘルペスウイルス1型及び2型に対する脳脊髄液 PCR は陰性であった。血液 PCR ではエプスタイン・バーウイルスが陽性であり、ヘルペス性髄膜脳炎が疑われ、アシクロビルの投与を開始した。同日、CMV 感染、関節痛、背部痛及び攻撃性は回復した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.4: CI98_316_ae]では治験薬投与終了後24日目、帯状疱疹及びエプスタイン・バーウイルス感染が発現したと報告された）。治験薬投与終了後25日目、気分障害は回復した。治験薬投与終了後26日目、発熱は回復した。治験薬投与終了後37日目、小脳症候群が認められた。治験薬投与終了後42日目に実施したエプスタイン・バーウイルスに対する血清の免疫蛍光検査は、陰性であった。モルヒネ、トラマドール、デキストロプロポキシフェン／パラセタモール、パラセタモール／コデイン及びチオコルヒチンなどの複数の鎮痛薬を投与し、てんかん予防のためにカルバマゼピンを投与した。治験薬投与終了後55日目、帯状疱疹は回復した。肝酵素の間欠的な上昇が依然として認められ、γ-GT の最高値は治験薬投与終了後55日目の2019 U/L であった。治験薬投与終了後65日目、被験者は集中力変化（有害事象名：集中力障害）のため入院した。同時に、激越及び会話障害も認められた。治験薬投与終了後66日目、医学的に重要と判断された錐体路症候群（有害事象名：錐体外路障害）、硬膜外炎及び馬尾症候群が認められた。治験薬投与終了後101日目、腰椎の MRI で、錐体路症候群の持続とともに脊髄炎の進行が認められた。治験薬投与終了後111日目、生命を脅かす程度の CML 進行のため、被験者は再入院し、リンパ球輸注を受けた。また、同日、エプスタイン・バーウイルス感染は回復したと報告された。治験薬投与終了後125日目、馬尾症候群及び錯乱は回復した。脊髄炎、脳炎、小脳症候群、集中力変化、錐体路症候群、硬膜外炎及び CML 進行の回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、血清 GOT 増加、血清 GPT 増加（治験薬投与6日目発現）、アルカリホスファターゼ増加、γ-GT 増加（治験薬投与8日目発現）、サイトメガロウイルス感染（治験薬投与終了後14日目発現）、脳炎、発熱、関節痛（有害事象名：股関節痛）、関節痛（有害事象名：膝痛）、背部痛、攻撃的反応、認知障害、錯乱、帯状疱疹、エプスタイン・バーウイルス感染、小脳症候群、集中力障害、錐体外路障害、硬膜外炎、馬尾症候群及び CML 進行は重篤な有害事象であり、CML 進行の程度は生命を脅かすものであり、血清 GPT 増加（治験薬投与44日目発現）、γ-GT 増加（治験薬投与44日目発現）及びサイトメガロウイルス感染（治験薬投与8日目発現）は非重篤な有害事象であると判定した。また、血清 GOT

増加、血清 GPT 増加、アルカリホスファターゼ増加及び γ-GT 増加と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、その他の重篤な有害事象（サイトメガロウイルス感染、脳炎、発熱、関節痛、背部痛、攻撃的反応、認知障害、錯乱、帯状疱疹、エプスタイン・バーウイルス感染、小脳症候群、集中力障害、錐体外路障害、硬膜外炎、馬尾症候群及び CML 進行）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

データベース固定前に被験者の盲検解除を行った。

Day	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与1日目	139	126	939†	1107†	299†	114
治験薬投与6日目	-	-	-	1090	-	-
治験薬投与8日目	233	1085	1188	997	-	-
治験薬投与44日目	80	244	1145	283	-	16†
治験薬投与終了後55日目	-	-	2019†	-	-	-

†医療機関から報告された値

C Confidential

25) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝細胞損傷

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：CML（寛解期）、骨髄移植（HLA適合非血縁者間移植）、慢性GVHD、トランスアミナーゼ上昇、腎機能不全、白血球減少症、血小板減少症、肺炎

併用薬：プレドニゾロン、顆粒球コロニー刺激因子、アモキシシリン、ホスカルネット

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与1日目に実施した胸部X線検査の結果は正常と判断された。腹部CTでは、複数の低濃度の肝病変が認められ、それぞれの大きさは約0.2 cmであり、リンパ節転移と真菌感染の鑑別診断が検討された。治験薬投与4日目に実施した肝生検で真菌感染は陰性となった。治験薬投与8日目、セフロキシムを治療に追加した。治験薬投与24日目、GVHDの治療としてシクロスポリンの投与を開始した。治験薬投与25日目、SGOTは136 U/L、SGPTは428 U/L、γ-GTは5094 U/L、ALPは656 U/Lであり、被験者は生命を脅かす程度の肝毒性（有害事象名：肝細胞損傷）と診断された。治験薬投与31日目、被験者は生命を脅かす程度の肺炎と診断され、両肺の浸潤のため入院した。また、肝毒性増悪及び肺炎のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目に実施した胸部X線検査で左側の胸水が認められ、肺炎の治療としてゲンタマイシン及びピペラシリン／タゾバクタムの投与を開始した。治験薬投与終了後2日目に実施した血液培養は、陰性であったが、気管支鏡検査による吸引液のグラム染色では、混在した細菌叢が認められ、被験者は集中治療室に移された。治験薬投与終了後3日目、喀痰培養は陰性であった。治験薬投与終了後4日目、肺炎及び胸水のため被験者は死亡した。剖検は実施しなかった。

治験担当医師は、肝細胞損傷、肺炎及び胸水は重篤な有害事象であり、肝細胞損傷及び肺炎の程度は生命を脅かすものであり、肝細胞損傷と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、その他の事象（肺炎及び胸水）及び死亡と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	HGB (g/L)	Platelets (10^9/L)	WBC (10^9/L)	ANC (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与1日目	100	20	2.5	1.95	46	135	1440	444	816	9
治験薬投与25日目	-	-	-	-	136	428	5094	656	-	-
治験薬投与終了後1日目	-	-	-	-	62	146	3321	665	-	43

26) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：感覚鈍麻、筋力低下、反射消失

(1)　患者背景

既往歴：血栓症（左腕）、好中球減少症
合併症:非ホジキンリンパ腫、骨髄移植（HLA 適合血縁者間移植）、急性 GVHD（Grade 3）、下痢（GVHD）、肝臓異常（GVHD）、貧血、血小板減少症
併用薬：バラシクロビル、ペニシリン、プレドニゾン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与開始1日前に実施した神経学的検査の所見は正常であった。治験薬投与11日目、脱力が認められた。治験薬投与15日目、血小板数は20×10^9/L であった。治験薬投与18日目、以下の事象のため、被験者は入院した：進行性の肝機能障害（有害事象名：肝機能異常）、黄疸及び血小板減少症（検査値未報告）、手足の感覚低下（有害事象名：感覚鈍麻）、四肢の筋力低下、反射消失並びに高用量ステロイドによるミオパチー。感覚低下及びミオパチーは5週間にわたって悪化傾向が認められた。治験薬投与19日目に実施した肝超音波検査の結果は正常であったが、肝生検によって GVHD が認められた。骨髄生検は汎血球減少症（検査値未報告）の所見と一致し、濃厚赤血球輸血及び血小板輸血を複数回にわたって実施した。治験薬投与20日目、GVHD 治療としてのシクロスポリンを増量した。治験薬投与22日目の胸部 X 線検査の結果は正常であったが、脳の MRI で両半球の脳室に高信号を伴う複数の病変が認められ、第4脳室に圧迫がみられた。コントラスト後の増強はなかった。GVHD 増悪及び精神状態変化のため、治験薬の投与を中止し、GVHD の治療として抗胸腺細胞グロブリンの投与を開始し、シクロスポリンの投与を中止した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.4: CI98_316_ae]では GVHD 増悪及び精神状態変化は、治験薬投与終了後1日目にそれぞれ重篤な有害事象及び有害事象として報告された）。治験薬投与終了後1日目、プレドニゾンを減量し、ホスカルネット及びトリメトプリム／スルファメトキサゾールの投与を開始した。治験薬投与終了後3日目に実施した便培養で大腸菌及びチフス菌が陽性となった。治験薬投与終了後7日目、血液培養で肺炎桿菌が陽性となった。また、神経学的検査で、精神状態変化及び上下肢の反射の異常が認められた。治験薬投与終了後11日目、重度の GVHD との関連が疑われる疾患進行、及び GVHD による血管炎が原因と思われる脳症のため、被験者は死亡した。剖検所見として、脳内のトキソプラズマ症、肝不全、進行性の GVHD 及び肝腎症候群が認められた。

治験担当医師は、感覚鈍麻、筋力低下、反射消失、肝機能異常、黄疸、ミオパチー、血小板減少症及び GVHD 増悪は重篤な有害事象であり、感覚鈍麻、筋力低下及び反射消失と

治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、その他の事象（肝機能異常、黄疸、ミオパチー、血小板減少症及びGVHD増悪）及び死亡と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	Platelets (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	LDH (U/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与開始1日前	46	216	885	778	756	147
治験薬投与15日目	20	-	-	-	-	-
治験薬投与18日目	-	77	567	1125	-	-
治験薬投与終了後7日目	26	48	106	493	953	419

27) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：深部静脈血栓症 NOS、肺塞栓症

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：CML、末梢血移植（HLA 適合血縁者間移植）、急性 GVHD（Grade 2）、アレルギー性気管支炎

併用薬：アシクロビル、ペニシリン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、シクロスポリン、プレドニゾン

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与42日目、左ふくらはぎの疼痛（有害事象名：筋骨格痛）が認められた。治験薬投与86日目、中等度の呼吸困難が認められた。治験薬投与92日目、右脚の疼痛（有害事象名：筋骨格痛）が認められた。治験薬投与98日目、左ふくらはぎの疼痛は回復した。治験薬投与99日目、深部静脈血栓症（DVT）及び肺塞栓症のため、被験者は入院した。脚の超音波検査で遠位静脈の血栓症が認められ、肺換気・肺血流シンチグラフィで肺塞栓症の疑いと判定され、低分子量ヘパリン及びワルファリンを投与した。DVT及び肺塞栓症と診断された時点で中心静脈カテーテルは挿入されていなかった。また、SGOT増加（192 U/L）、SGPT増加（408 U/L）及びアルカリホスファターゼ増加（510 U/L）も認められた。治験薬投与112日目、規定どおり試験を終了した。治験薬投与終了後1日目、中等度の呼吸困難及び右脚の疼痛は回復した。治験薬投与終了後26日目、SGOTは改善して軽度となった。治験薬投与終了後34日目、SGPT増加（検査値未報告）は改善して中等度になった。治験薬投与終了後36日目、アルカリホスファターゼ増加（検査値未報告）は回復したと判定された。治験薬投与終了後54日目、SGPT（検査値未報告）は改善して軽度になった。治験薬投与終了後57日目の最終評価時点で、DVT及び肺塞栓症は持続中であり、臨床検査結果はSGOT 46 U/L及びSGPT 108 U/Lであった。

治験担当医師は、深部静脈血栓症NOS及び肺塞栓症は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、シクロスポリン及びプレドニゾンを併用被疑薬であると判定した。また、筋骨格痛（2回発現：治験薬投与42日目及び治験薬投与92日目）、呼吸困難、血清 GOT 増加、血清 GPT 増加及びアルカリホスファターゼ増加は非重篤な有害事象であり、いずれの事象も治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Day	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与1日目	14	32	30†	132	182†	20
治験薬投与99日目	192	408	-	510	-	-
治験薬投与終了後26日目	72	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後57日目	46	108	-	-	-	-

†医療機関から報告された値

28) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：腎機能異常、薬物濃度変化

(1)　患者背景

既往歴：肺炎、結核
合併症：急性骨髄性（又は急性非リンパ性）白血病（寛解期）、末梢血幹細胞移植（HLA適合血縁者間移植）、慢性GVHD、不安、うつ病、振戦、低マグネシウム血症
併用薬：タクロリムス、プレドニゾン、インドメタシン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ･カプセル）の投与を開始した。治験薬投与開始1日前、クレアチニンは88 µmol/L であった。治験薬投与2日目、頭痛、傾眠、咳嗽、悪心、嘔吐、疲労、全身脱力及び合併症の振戦の増加が認められた。治験薬投与17日目、クレアチニンが336 µmol/L となり、重度の腎機能異常が発現し、また薬物濃度変化としてのタクロリムス濃度上昇（数値の報告なし）が認められ、いずれの事象も医学的に重要なものと判定された。有害事象（頭痛、咳嗽、悪心、嘔吐、振戦の増加、腎機能異常及びタクロリムス濃度上昇）のため試験を中止した。治験薬投与終了後2日目、頭痛、傾眠、悪心、嘔吐、疲労、脱力及び振戦の増加は回復した。治験薬投与終了後8日目、咳嗽は回復した。治験薬投与終了後9日目、タクロリムスを減量したところ、タクロリムス濃度上昇は回復した。治験薬投与終了後11日目、上気道感染及び発熱が発現したため、シプロフロキサシン及びアモキシシリン／クラブラン酸を投与した。治験薬投与終了後14日目、クレアチニンは97 µmol/L であった。胸部 X 線検査の結果は正常であり、上気道感染及び発熱は回復した。治験薬投与終了後24日目、クレアチニンは150 µmol/L であった。治験薬投与終了後31日目、上気道感染及び発熱（39°C）が再発し、被験者は入院した。同日実施した胸部 X 線検査の結果は正常であったが、治験薬投与終了後32日目に実施した胸部 CT で、右の肺尖部及び肺基底部に境界不明瞭な陰影が認められた。同日、喀痰培養では肺炎球菌が陽性となり、レボフロキサシンを投与した。治験薬投与終了後33日目、発熱は回復した。治験薬投与終了後36日目に実施した胸部 CT の結果は正常であり、上気道感染は回復した。治験薬投与終了後77日目、クレアチニン値は治験薬投与終了後24日目以降の最高値である194 µmol/L となった。治験薬投与終了後102日目、腎機能異常は回復したと判定されたが、クレアチニン値は高値が持続し、最終評価時点（治験薬投与終了後147日目）で124 µmol/であった。

治験担当医師は、腎機能異常、薬物濃度変化、上気道感染（治験薬投与終了後31日目発現）及び発熱（治験薬投与終了後31日目発現）は重篤な有害事象であり、頭痛、傾眠、咳嗽、悪心、嘔吐、疲労、脱力、振戦、上気道感染（治験薬投与終了後11日目発現）及び発熱（治験薬投与終了後11日目発現）は非重篤な有害事象であると判定した。また、腎機能

異常、薬物濃度変化、頭痛、傾眠、咳嗽、悪心、嘔吐、疲労、脱力及び振戦については、治験薬の投与中に発現し、治験薬投与中止後に改善したことから、これらの事象と治験薬との因果関係はたぶんありと判定し、上気道感染及び発熱と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	血清クレアチニン (μmol/L)
治験薬投与開始1日前	88
治験薬投与17日目	336
治験薬投与終了後14日目	97
治験薬投与終了後24日目	150
治験薬投与終了後77日目	194
治験薬投与終了後147日目	124

Confidential

29) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝細胞損傷

(1) 患者背景

既往歴：血小板減少症

合併症：急性リンパ性白血病（寛解期）、末梢血骨髄移植（HLA 適合血縁者間移植）、慢性 GVHD、慢性 GVHD（肝臓）、貧血、気管切開部位感染

併用薬：免疫グロブリン、メチルプレドニゾロン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、イミペネム、バンコマイシン

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与8日目、軽度の貧血（検査値未報告）が認められた。治験薬投与12日目、中等度の肝細胞損傷が認められた。治験薬投与15日目、SGOT は139 U/L、SGPT は153 U/L であった。治験薬投与19日目、軽度の血小板数減少（検査値未報告）が発現したが、処置はされなかった。治験薬投与29日目、GVHD の治療としてシクロホスファミドの投与を追加した。治験薬投与31日目、肝細胞損傷が悪化して生命を脅かす程度となり、固定姿勢保持困難も認められた。治験薬投与33日目、SGOT は113 U/L、SGPT は359 U/L であった。治験薬投与34日目、肝細胞損傷のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後79日目、貧血（検査値未報告）は回復した。肝細胞損傷及び固定姿勢保持困難の回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、肝細胞損傷は重篤な有害事象であり、程度は生命を脅かすものであり、治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。また、貧血、血小板数減少及び固定姿勢保持困難は非重篤な有害事象であり、貧血及び血小板数減少と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、固定姿勢保持困難と治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。

Day	Hgb (g/L)	Platelets (10^9/L)	WBC (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	ALP (U/L)
治験薬投与1日目	103	127	3.0	59	48	591	1499
治験薬投与15日目	-	-	-	139	153	-	-
治験薬投与33日目	-	-	-	113	359	-	-

30) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：貧血、血小板減少症

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：CML（寛解期）、骨髄移植（HLA 適合血縁者間移植）、急性 GVHD（Grade 2）、出血、貧血、血小板減少症

併用薬：ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、シクロスポリン、シプロフロキサシン

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与開始1日前の血液学的検査の結果は、白血球数0.9×10^9/L、ヘモグロビン104 g/L 及び血小板数38×10^9/L であり、基準範囲を下回っていた。治験薬投与32日目、ヘモグロビンは76 g/L、血小板数は30×10^9/L であり、中等度の貧血及び血小板減少症が認められ、被験者は入院し濃厚赤血球の投与を受けた。造血を補助するために、治験薬投与34日目にメステロロンの投与を開始し、治験薬投与36日目にビタミン B の投与を開始した。治験薬投与43日目、下痢が発現し、便培養でアメーバが陽性となったため、メトロニダゾールの投与を開始した。治験薬投与44日目、膣出血が発現した。治験薬投与46日目、ヘモグロビンは58 g/L であり、貧血が悪化して重度となり、被験者は入院した。治験薬投与54日目、下痢は回復したが、骨髄移植片機能損失の徴候、血球数減少及び骨髄細胞減少が認められ、エリスロポエチンの投与を開始した。治験薬投与58日目、腹痛が発現した。治験薬投与59日目、下痢が再発し、メレナも発現した。治験薬投与60日目、ヘモグロビンは29 g/L、血小板数は3×10^9/L であり、貧血及び血小板減少症が悪化し生命を脅かす程度と判定され、輸血及び血小板のアフェレーシスを実施した。治験薬投与61日目、貧血のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後6日目、ヘモグロビンは24 g/L、血小板数は3×10^9/L であり、シクロスポリンの投与を中止した。新たな移植手術が予定されたが、ドナーの問題によって手術が不可能となった。被験者は退院した。退院時に使用している薬剤はなかった。

治験担当医師は、貧血及び血小板減少症は重篤な有害事象であり、治験薬投与60日目以降に発現したエピソードの程度は生命を脅かすものであった。いずれの事象も治験薬投与32日目から発現したエピソードについては治験薬との因果関係は考えにくいと判定したが、治験薬投与60日目以降に発現したエピソードについては治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Day	Hgb (g/L)	Platelets (10^9/L)	WBC (10^9/L)
治験薬投与開始1日前	104	38	0.9
治験薬投与32日目	76	30	-
治験薬投与46日目	58	-	-
治験薬投与60日目	29	3	-
治験薬投与終了後6日目	24	3	-

Confidential

31) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝細胞損傷

(1) 患者背景

既往歴：粘膜炎・口内炎、口囲皮膚炎・紅皮症、痔核
合併症：フィラデルフィア染色体陽性CML（寛解期）、骨髄移植（HLA適合非血縁者間移植）、急性GVHD（Grade 2）、高血圧、貧血、血小板減少症、脂肪肝、発熱
併用薬：カプトプリル、ニトレンジピン、シプロフロキサシン、ガンシクロビル、プレドニゾロン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与開始13日前～治験薬投与9日目の期間に実施したCMV検査の結果は陰性であった。治験薬投与15日目、CMV検査の結果が陽性となり、被験者はCMV感染再活性化のため入院し、ホスカルネット及びシドホビルの投与を受けた。治験薬投与42日目、被験者の状態は改善し、CMV感染は回復したと判定された。治験薬投与54日目、シドホビルの投与を中止した。治験薬投与55日目、被験者はCMV感染進行のため再入院し、ガンシクロビルの投与が追加された。ホスカルネットの投与は継続していた。治験薬投与71日目、腎機能不全（検査値未報告）が認められた。治験薬投与71日目～治験薬投与81日目の期間、クレアチニンクリアランスは50 mL/minの範囲であり、治験薬投与72日目の血清クレアチニンは144 µmol/Lであった。治験薬投与79日目、急性腎機能不全の治療としてドパミンの投与を開始した。治療を継続し、治験薬投与80日目、被験者は退院した。治験薬投与82日目、クレアチニンクリアランスが42 mL/minとなり、ホスカルネットの投与を中止した。治験薬投与83日目、ドパミンの投与を終了した。治験薬投与85日目、血清クレアチニンは229 µmol/Lであった。治験薬投与86日目、被験者は消化管のGVHD増悪のため入院した。また、腎機能不全のため治験薬の減量を開始した。治験薬投与87日目に実施した内視鏡検査でGrade 1のGVHDが確認された。同日、急性腎機能不全の治療としてドパミンを投与した。治験薬投与89日目、治験薬の減量を終了し、ガンシクロビルの投与を中止した。GVHDに対する処置として、シクロスポリンの投与は継続し、プレドニゾロンを再開するとともに、ブデソニドの投与を開始した。治験薬投与91日目、GVHDは回復し、被験者は退院した。治験薬投与96日目、CMV感染は回復した。治験薬投与100日目の臨床検査の結果は、SGOT 51 U/L、SGPT 98 U/L、LDH 425 U/L、γ-GT 2535 U/L、ALP 108 U/L、ビリルビン33 µmol/Lであり、肝毒性（有害事象名：肝細胞損傷）が認められた。治験薬投与105日目、規定どおり治験薬の投与を終了した。治験薬投与終了後1日目、アムホテリシンBの予防投与を開始した。治験薬投与終了後4日目、CMV再活性化が認められ、外来でガンシクロビルの投与を開始した。治験薬投

与終了後28日目、胸膜炎性胸痛（有害事象名：胸膜痛）及び肺浸潤が発現し、被験者は入院した。咳嗽及び呼吸困難もみられ、ロキシスロマイシンを投与した。治験薬投与終了後29日目、経験的治療としてアムホテリシンBの静脈内投与を開始し、CMV感染の治療としてホスカルネットの静脈内投与を開始した。胸部CTではアスペルギルス症が疑われ、治験薬投与終了後30日目にピペラシリン／タゾバクタムをレジメンに追加した。治験薬投与終了後30日目、細菌感染は確認されなかった。治験薬投与終了後31日目、アスペルギルス抗原は陰性であった。治験薬投与終了後33日目、気管支鏡検査を実施した。血液、経気管吸引物及び気管支肺胞洗浄液の真菌培養は陰性であり、経気管吸引物の免疫組織学的検査で細胞毒性ウイルスに誘発された変化が認められたが、真菌症の所見は認められなかった。同日、ホスカルネットの静脈内投与を終了した。治験薬投与終了後34日目、アムホテリシンBの静脈内投与を終了した。治験薬投与終了後35日目、アムホテリシンBに代えてアムホテリシンBリポソーム製剤の投与を開始した。治験薬投与終了後41日目、イトラコナゾール及びセファクロルの投与を開始した。治験薬投与終了後42日目、アムホテリシンBリポソーム製剤の投与を終了した。治験薬投与終了後47日目、肺浸潤は回復し被験者は退院した。治験薬投与終了後58日目、胸痛は回復した。治験薬投与終了後59日目、アスペルギルス抗原は陰性であった。腎機能不全、肝細胞損傷及びCMV感染の回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、肝細胞損傷、CMV感染（2回発現：治験薬投与15日目及び治験薬投与55日目）、腎機能不全、移植片対宿主病、胸膜痛及び肺浸潤は重篤な有害事象であり、CMV感染（治験薬投与終了後4日目発現）は非重篤な有害事象であると判定した。肝細胞損傷と治験薬との因果関係はたぶんありと判定し、ステロイド及びホスカルネットとの因果関係はどちらともいえないと判定した。また、その他の有害事象（CMV感染、腎機能不全、移植片対宿主病、胸膜痛及び肺浸潤）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定し、腎機能不全はホスカルネット及びガンシクロビルが原因であると判定した。

Day	血清クレアチニン (μmol/L)	クレアチニンクリアランス (mL/min)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	Bili (μmol/L)
治験薬投与1日目	59†	-	18†	48†	223†	147†	172†	19†
治験薬投与72日目	144†	-	-	-	-	-	-	-
治験薬投与82日目	-	42†	-	-	-	-	-	-
治験薬投与85日目	229†	-	-	-	-	-	-	-
治験薬投与100日目	-	-	51†	98†	2535†	108†	425†	33†

†医療機関から報告された値

32) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝酵素上昇

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：前リンパ性白血病（寛解期）、末梢血移植（HLA 適合非血縁者間移植）、急性GVHD（Grade 2）、肝酵素上昇、糖代謝障害、脾腫、腎嚢胞、貧血、血小板減少症、ステロイド性ミオパチー

併用薬：シプロフロキサシン、スルファメトキサゾール、アシクロビル、メチルプレドニゾロン、シクロスポリン、ブデソニド

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与15日目、血小板数は13×10^9/L であった。治験薬投与17日目、生命を脅かす程度の血小板減少症（検査値未報告）が認められ、血小板輸血を実施した。治験薬投与22日目、生命を脅かす程度の血小板減少症（検査値未報告）は持続しており、生命を脅かす程度の肝酵素上昇（検査値未報告）が認められたことから、治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目、フルコナゾールの投与を開始した。治験薬投与終了後3日目、フルコナゾールの投与を終了し、イトラコナゾールの投与を開始した。治験薬投与終了後8日目の臨床検査の結果は、SGOT 73 U/L、SGPT 471 U/L、LDH 459 U/L、γ-GT 1086 U/L、ALP 129 U/L、総ビリルビン42 μmol/L であり、肝酵素上昇は回復したと判定された。治験薬投与終了後22日目、シクロスポリンの投与を中止した。治験薬投与終了後23日目、タクロリムスの投与を開始した。治験薬投与終了後32日目を発現日としてシクロスポリンによって誘発された肝障害（検査値未報告）が報告された。治験薬投与終了後36日目の臨床検査の結果は、SGOT 59 U/L、SGPT 198 U/L、LDH 610 U/L、γ-GT 1311 U/L、ALP 165 U/L、総ビリルビン39 μmol/L であった。治験薬投与終了後46日目、タクロリムスの投与を中止し、シクロスポリンの投与を再開した。治験薬投与終了後84日目、イトラコナゾールの投与を終了した。治験薬投与終了後87日目、アムホテリシン B の投与を開始した。治験薬投与終了後119日目の臨床検査の結果は、γ-GT 423 U/L、総ビリルビン18 μmol/L であり、肝酵素値の改善が認められた。また、血小板数は54×10^9/L であった。治験薬投与終了後127日目、血小板減少症（検査値未報告）は回復したと判定された。肝障害の回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、肝酵素上昇及び血小板減少症は重篤な有害事象であり、いずれの事象も程度は生命を脅かすものであり、肝酵素上昇と治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。また、血小板減少症はシクロスポリンが誘発したものと判定し、治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	Platelets (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与1日目	-	33†	73†	188†	82†	260†	20†
治験薬投与15日目	13†	-	-	-	-	-	-
治験薬投与終了後8日目	-	73†	471†	1086†	129†	459†	42†
治験薬投与終了後36日目	-	59†	198†	1311†	165†	610†	39†
治験薬投与終了後119日目	54†	-	-	423†	-	-	18†

†医療機関から報告された値

33) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）

その他の重篤な副作用名：血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ増加、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝細胞損傷

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：急性リンパ性白血病（寛解期）、骨髄移植（HLA 適合血縁者間移植）、急性 GVHD（Grade 2）、CMV 感染、貧血、好中球減少症、血小板減少症

併用薬：シクロスポリン、ガンシクロビル

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与開始1日前の臨床検査の結果は、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）76 U/L、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）177 U/L、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）216 U/L、ALP 201 U/L、総ビリルビン24 μmol/L であり、この時点でトランスアミナーゼ値の上昇が認められていた。治験薬投与4日目、免疫抑制療法にプレドニゾロンを追加した。治験薬投与6日目、SGOT 増加、SGPT 増加及び γ-GT 増加（いずれも検査値未報告）が医学的に重要と判定され、重篤な有害事象として報告された。肝細胞損傷が発現していると判定されたが、処置はされなかった。治験薬投与14日目の臨床検査の結果は、SGOT 70 U/L、SGPT 294 U/L、γ-GT 1007 U/L、総ビリルビン16 μmol/L であった。治験薬投与21日目、黒舌が認められた。治験薬投与28日目の臨床検査の結果は、SGOT 61 U/L、SGPT 219 U/L、γ-GT 797 U/L、総ビリルビン12 μmol/L であり、SGOT 増加は回復したと判定された。治験薬投与42日目の臨床検査の結果は、SGOT 71 U/L、SGPT 199 U/L、γ-GT 607 U/L、総ビリルビン11 μmol/L であった。同日、黒舌のため、治験薬の投与を中止し、アムホテリシン B の投与を開始した。治験薬投与終了後10日目、気管支炎が発現し、アモキシシリン／クラブラン酸及びオフロキサシンを投与した。治験薬投与終了後14日目の血液学的検査結果は、白血球数1.56×10^9/L、好中球絶対数0.14×10^9/L、ヘモグロビン81 g/L、血小板数21×10^9/L であり、医学的に重要と判断された汎血球減少症が報告された。レノグラスチムを投与し、濃厚赤血球及び血小板を輸血した。治験薬投与終了後18日目、呼吸障害を伴う低酸素性肺炎が発現し、胸部 X 線検査で中等度の間質性肺臓炎が認められた。ニューモシスチス予防のためトリメトプリム／スルファメトキサゾールの投与を開始し、肺炎の治療としてシプロフロキサシン及びピペラシリン／タゾバクタムの投与を開始した。治験薬投与終了後20日目、気管支肺胞洗浄で *Aspergillus fumigatus* が陽性となり、被験者は両側気管支内のアスペルギルス症（有害事象名：気管支肺アスペルギルス症）のため入院

した。また、重度のアシドーシス及び高炭酸ガス血症も発現し、機械的換気が必要となった。治験薬投与終了後22日目、胸部 CT で両側の肺に陰影及び胸膜炎が認められた。治験薬投与終了後24日目、気管支肺アスペルギルス症及び低酸素性肺炎のため、被験者は死亡した。剖検は実施しなかった。

治験担当医師は、血清 GOT 増加、血清 GPT 増加、γ-GT 増加、肝細胞損傷、汎血球減少症、呼吸障害、肺炎、気管支肺アスペルギルス症、アシドーシス及び高炭酸ガス血症は重篤な有害事象であり、呼吸障害、肺炎及び気管支肺アスペルギルス症の程度は生命を脅かすものであると判定した。血清 GOT 増加、血清 GPT 増加、γ-GT 増加及び肝細胞損傷と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、その他の事象（汎血球減少症、呼吸障害、肺炎、気管支肺アスペルギルス症、アシドーシス及び高炭酸ガス血症）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、汎血球減少症はガンシクロビルが原因であると判定した。

Day	Hgb (g/L)	Platelets (10^9/L)	WBC (10^9/L)	ANC (10^9/L)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	ALP (U/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与開始1日前	91†	70†	10.58†	8.78†	76†	177†	216†	201†	24†
治験薬投与14日目	-	-	-	-	70†	294†	1007†	-	16†
治験薬投与28日目	-	-	-	-	61†	219†	797†	-	12†
治験薬投与42日目	-	-	-	-	71†	199†	607†	-	11†
治験薬投与終了後14日目	81†	21†	1.56†	0.14†	-	-	-	-	-

†医療機関から報告された値

Confidential

34) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、黄疸、肝酵素上昇、ビリルビン血症

(1) 患者背景
既往歴：なし
合併症：CML、末梢血移植（HLA適合非血縁者間移植）、急性GVHD（Grade 2）、γ-GT増加、アルカリホスファターゼ増加、LDH増加、悪心、咽頭炎
併用薬：シクロスポリン、プレドニゾン、免疫グロブリン、ホスカルネット、プレドニゾロン、アンピシリン／スルバクタム、トリメトプリム／スルファメトキサゾール

(2) 有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与27日目、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）は587 U/Lであり、中等度のγ-GT増加が認められ、治験薬投与28日目にウルソデオキシコール酸をレジメンに追加した。治験薬投与55日目の臨床検査の結果は、SGOT 566 U/L、SGPT 594 U/L、LDH 350 U/L、γ-GT 820 U/L、ALP 1422 U/L、総ビリルビン109 µmol/Lであり、γ-GT増加は悪化して生命を脅かす程度となり、重度のトランスアミナーゼ上昇（有害事象名：肝酵素上昇）、ビリルビン増加（有害事象名：ビリルビン血症）及びアルカリホスファターゼ増加が認められた。治験薬投与58日目、生命を脅かす程度の黄疸が発現した。また、肝酵素上昇及び高ビリルビン血症（有害事象名：ビリルビン血症）（検査値未報告）がいずれも悪化して生命を脅かす程度となったため治験薬の投与を中止した。被験者は入院し、γ-GT増加の治療としてアスパラギン酸オルニチンの投与を開始し、免疫抑制薬の投与を調整した。治験薬投与終了後15日目、高ビリルビン血症の治療としてフェノバルビタールの投与を開始し、治験薬投与終了後22日目に投与を終了した。治験薬投与終了後33日目の臨床検査の結果は、SGOT 197 U/L、SGPT 317 U/L、γ-GT 2191 U/L、ALP 1318 U/L、総ビリルビン99 µmol/Lであり、被験者に改善が認められ、高ビリルビン血症としては回復とし、ビリルビン、SGOT、SGPT及びALPの増加（有害事象名：肝酵素上昇）は中等度になった。生命を脅かす程度のγ-GT増加及び黄疸は持続中であった。治験薬投与終了後118日目、肝炎の治療としてラミブジンの投与を開始し、治験薬投与終了後124日目に投与を終了した。治験薬投与終了後125日目の臨床検査の結果は、SGOT 83 U/L、SGPT 16 U/L、LDH 159 U/L、γ-GT 2021 U/L、ALP 1841 U/L、総ビリルビン128 µmol/Lであり、被験者は追跡期間を終了した。治験薬投与終了後153日目、被験者は、肺炎、肝脾腫大、発熱、肝機能不全及び腎機能不全のため入院し、セフェピム、硫酸ネチルマイシン、免疫グロブリン、スピロノラクトン及びジゴキシンを投与されたが、心不全

及び呼吸不全のため、死亡した。

治験担当医師は、γ-GT 増加（治験薬投与55日目以降）、黄疸、肝酵素上昇及びビリルビン血症は重篤な有害事象であり、いずれの事象も程度は生命を脅かすものであり、γ-GT 増加（治験薬投与27日目発現から治験薬投与54日目まで）及びアルカリホスファターゼ増加は非重篤な有害事象であると判定した。γ-GT 増加（治験薬投与55日目以降）、黄疸、肝酵素上昇、ビリルビン血症及びアルカリホスファターゼ増加と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、γ-GT 増加（治験薬投与27日目発現から治験薬投与54日目まで）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、末期の事象（肺炎、肝脾腫大、発熱、肝機能不全、腎機能不全、心不全、呼吸不全）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	T. Bili (μmol/L)
治験薬投与1日目	18	15	273	183	465	9
治験薬投与27日目	-	-	587	-	-	-
治験薬投与55日目	566	594	820	1422	350	109
治験薬投与58日目	-	1205	849	-	-	-
治験薬投与終了後33日目	197	317	2191	1318	-	99
治験薬投与終了後125日目	83	16	2021	1841	159	128

Confidential

35) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝酵素上昇

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：CML、骨髄移植（HLA 適合非血縁者間移植）、急性 GVHD（Grade 2）、トランスアミナーゼ上昇、γ-GT 増加

併用薬：シクロスポリン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、免疫グロブリン、セフタジジム、ガンシクロビル

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与4日目、重度のトランスアミナーゼ上昇（有害事象名：肝酵素上昇）（検査値未報告）が報告され、肝機能障害の治療としてオルニチンの投与を開始した。治験薬投与5日目、感染予防のためにアンピシリン／スルバクタムの投与を開始した。治験薬投与11日目、SGPT は642 U/L であり、トランスアミナーゼ上昇のため治験薬の投与を中止し、治験薬投与終了後1日目に真菌症予防のためフルコナゾールの投与を開始した。治験薬投与終了後4日目の臨床検査の結果は、SGOT 192 U/L、SGPT 323 U/L、γ-GT 473 U/L であり、合併症の γ-GT 増加の悪化が認められた。治験薬投与終了後17日目、オルニチンの投与を終了した。治験薬投与終了後18日目、SGOT は54 U/L、SGPT は107 U/L であり、トランスアミナーゼ上昇は改善して中等度になった。最終評価日である治験薬投与終了後45日目の時点で、トランスアミナーゼ上昇及び γ-GT 増加は持続中であった（いずれも検査値未報告）。

治験担当医師は、肝酵素上昇は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、γ-GT 増加は非重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	γ-GT (U/L)
治験薬投与1日目	69	163	118
治験薬投与11日目	-	642	-
治験薬投与終了後4日目	192	323	473
治験薬投与終了後18日目	54	107	-

36) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：食欲不振

(1) 患者背景

既往歴：なし
合併症：腎細胞癌再発、骨髄移植（HLA適合血縁者間移植）、急性GVHD（Grade 2）、肺転移、左腎摘除、貧血
併用薬：シクロスポリン、メチルプレドニゾロン

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与33日目、軽度の下痢が発現し、治験薬投与45日目に回復した。治験薬投与105日目、被験者は食欲不振及び悪液質のため入院した。治験薬投与109日目、悪液質のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目、悪液質が悪化して生命を脅かす程度となり、呼吸不全及び意識消失が認められ、同日中に被験者は死亡した。剖検を実施したが、結果の報告はなかった。

治験担当医師は、食欲不振、悪液質、呼吸不全及び意識消失は重篤な有害事象であり、悪液質及び呼吸不全の程度は生命を脅かすものであり、下痢は非重篤な有害事象であると判定した。また、食欲不振及び下痢と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、それ以外の事象（悪液質、呼吸不全及び意識消失）及び死亡は治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

37) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：そう痒症、斑状丘疹状皮疹

(1) 患者背景

既往歴：なし
合併症：急性リンパ性白血病、骨髄移植（HLA 適合非血縁者間移植）、慢性 GVHD、痛風、慢性肺疾患（GVHD）
併用薬：シクロスポリン、プレドニゾロン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与11日目、発熱が発現した。治験薬投与13日目、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹が発現したため、被験者は入院し、ポサコナゾール経口懸濁液の治験薬を減量した。発疹は最初に顔に発現して下方へ広がり、体幹及び手掌を含む上下肢に及び、日光への露出部分の方が状態は悪かった。気管支痙攣、粘膜浮腫又はアナフィラキシーの所見は認められなかった。治験薬投与14日目、治験薬の投与を中断した。皮膚生検で、表層の血管周囲にリンパ球及び組織球の浸潤が認められたが、好酸球はなく、表皮は正常であった。表層の血管周囲皮膚炎と診断され、クロルフェニラミン、ロラタジン、アセトアミノフェン及び静注メチルプレドニゾロンを投与した。治験薬投与17日目、斑状丘疹状皮疹及びそう痒症は回復した。治験薬投与28日目、治験薬の投与を再開したが、治験薬を投与して数時間後の午後1時30分、同様の発疹及びそう痒症が発現したため、試験を中止し、クロルフェニラミンを投与した。治験薬投与終了後1日目、そう痒症は回復した。治験薬投与終了後14日目、発疹は回復した。

治験担当医師は、そう痒症（治験薬投与13日目発現）及び斑状丘疹状皮疹は重篤な有害事象であり、発熱、発疹（治験薬投与28日目発現）及びそう痒症（治験薬投与28日目発現）は非重篤な有害事象であり、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、発熱及び発疹と治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。

38) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝炎

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：急性骨髄性白血病、末梢血移植（HLA 適合血縁者間移植）、慢性 GVHD、肝酵素上昇（GVHD）

併用薬：トリメトプリム／スルファメトキサゾール、プレドニゾン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与8日目、CMV感染の予防投与としてアシクロビルの投与を開始した。治験薬投与27日目の臨床検査の結果は、SGOT 105 U/L、SGPT 529 U/L、LDH 341 U/L であり、中等度の肝炎と判定され、被験者は肝生検のため入院した。生検で好酸球性肉芽腫が認められた。治験薬投与41日目の臨床検査の結果は、SGOT 86 U/L、SGPT 489 U/L、LDH 334 U/L であり、肝炎は無処置で軽度になったが、持続していた。治験薬投与55日目、SGPT が169 U/L まで低下した。治験薬投与69日目、SGPT は再び上昇して433 U/L となったが、この日が肝酵素の回復日と判定された。治験薬投与117日目、規定どおり治験薬の投与を終了した。

治験担当医師は、肝炎は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Day	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	LDH (U/L)
治験薬投与開始1日前	118	213	494
治験薬投与27日目	105	529	341
治験薬投与41日目	86	489	334
治験薬投与55日目	-	169	-
治験薬投与69日目	210	433	527

39) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：低マグネシウム血症、悪心、嘔吐

(1) 患者背景

既往歴：食欲不振、消化不良、悪心
合併症：急性骨髄性白血病（又は急性非リンパ性白血病、再発）、末梢血細胞移植（HLA不適合非血縁者間移植）、急性GVHD（Grade 2）、下痢、胃逆流、低マグネシウム血症、低カリウム血症、粘膜炎、血小板減少症、CMV感染（再活性化）
併用薬：ナイスタチン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、アスパラギン酸マグネシウム、シクロスポリン、プレドニゾロン

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始2日前、マグネシウム補充を開始した。真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与1日目、血小板数は103×10^9/L、血清マグネシウムは0.57 mmol/Lであり、生命を脅かす程度の低マグネシウム血症が認められた。治験薬投与2日目、低マグネシウム血症は改善して重度となり、同日中に回復した（血清マグネシウム0.66 mmol/L）。治験薬投与5日目、低マグネシウム血症（検査値未報告）が再発し、血小板減少症（検査値未報告）も発現した。試験を通して、血小板減少症の治療はされなかった。治験薬投与7日目、血小板減少症（検査値未報告）は回復した。同日の血清マグネシウムは0.48 mmol/Lであった。治験薬投与9日目、血小板減少症（検査値未報告）が再発したが、同日中に回復した（検査値未報告）。治験薬投与12日目、血小板減少症が再発し、低マグネシウム血症（検査値未報告）は回復した。治験薬投与14日目、点状出血が発現した。また、CMV感染の治療としてガンシクロビルの投与を開始した。低マグネシウム血症（検査値未報告）が再発したが、同日中に回復した（検査値未報告）。治験薬投与16日目、低マグネシウム血症（検査値未報告）が再発し、血小板減少症は回復した（血小板数64×10^9/L）。治験薬投与18日目、血小板減少症（検査値未報告）が発現したが、同日中に回復した（検査値未報告）。治験薬投与19日目、血小板減少症（血小板数51×10^9/L）が再発したが、同日中に回復した（検査値未報告）。低マグネシウム血症も回復した（検査値未報告）。治験薬投与21日目、低マグネシウム血症及び血小板減少症（いずれも検査値未報告）が再発し、血小板減少症は同日中に回復した（検査値未報告）。治験薬投与23日目、血小板減少症（検査値未報告）が再発し、低マグネシウム血症は回復した（検査値未報告）。治験薬投与26日目、低マグネシウム血症（検査値未報告）が再発した。治験薬投与33日目、低マグネシウム血症及び血小板減少症は回復した（いずれも検査値未報告）。治験薬投与35日目、低マグネシウム血症及び血小板減少症（いずれも検査値未報告）が再発した。治験薬の最終投与日は治験薬投与42日目であった。治験薬投与終了後1日目、生命を脅かす程度の悪心及び

嘔吐のため被験者は入院した。静脈内補液、パントプラゾール、メトクロプラミド及びトロピセトロンを投与し、ガンシクロビルの投与を中止した。なお、治験薬投与終了後1日目～治験薬投与終了後3日目、服薬不遵守により治験薬は投与されなかった。治験薬投与終了後4日目、悪心及び嘔吐のため治験薬の投与を中止すると判断がなされ、被験者が本試験への参加継続を希望しなかったため、治験薬の投与が再開されることはなかった。また、治験薬投与終了後4日目に低マグネシウム血症（検査値未報告）は回復した。治験薬投与終了後5日目、生命を脅かす程度の悪心及び嘔吐は改善して重度になったと判定された。治験薬投与終了後7日目、生命を脅かす程度の急性骨髄性白血病再発と診断された。骨髄穿刺液では、赤血球系及び顆粒球の異形成変化を伴う芽球増加（12%）が認められた。治験薬投与終了後9日目、低マグネシウム血症（検査値未報告）が再発した。低マグネシウム血症、血小板減少症、悪心及び嘔吐の回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、低マグネシウム血症（5回発現：治験薬投与1日目、治験薬投与5日目、治験薬投与16日目、治験薬投与26日目及び治験薬投与終了後9日目）、血小板減少症（3回発現：治験薬投与12日目、治験薬投与19日目及び治験薬投与23日目）、悪心、嘔吐及び急性骨髄性白血病は重篤な有害事象であり、低マグネシウム血症、悪心、嘔吐及び急性骨髄性白血病の程度は生命を脅かすものであり、その他の低マグネシウム血症及び血小板減少症は非重篤な事象であると判定した。低マグネシウム血症（5回発現：治験薬投与2日目、治験薬投与14日目、治験薬投与21日目、治験薬投与35日目及び治験薬投与終了後9日目）、血小板減少症（5回発現：治験薬投与5日目、治験薬投与9日目、治験薬投与18日目、治験薬投与21日目及び治験薬投与35日目）、悪心及び嘔吐と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。低マグネシウム血症（4回発現：治験薬投与1日目、治験薬投与5日目、治験薬投与16日目及び治験薬投与26日目）、血小板減少症（3回発現：治験薬投与12日目、治験薬投与19日目及び治験薬投与23日目）及び急性骨髄性白血病と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、悪心及び嘔吐はガンシクロビル及び消化管 GVHD が原因であると判定した。

Day	Platelets (10^9/L)	Mg (mmol/L)
治験薬投与1日目	103	0.57†
治験薬投与2日目	-	0.66†
治験薬投与7日目	-	0.48†
治験薬投与12日目	63	-
治験薬投与16日目	64†	-
治験薬投与19日目	51†	-

†医療機関から報告された値

Confidential

40) 割付番号[redacted]（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回食事とともに経口投与）
その他の重篤な副作用名：移植片対宿主病増悪、咳嗽、ラ音

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：骨髄異形成疾患（寛解期）、末梢血細胞移植（HLA 適合血縁者間移植）、慢性GVHD、GVHD（口腔、口腔内潰瘍を伴う）、体重減少、上気道感染、咳嗽

併用薬：プレドニゾロン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、トリメトプリム／スルファメトキサゾール、アモキシシリン／クラブラン酸

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、真菌症予防のため、盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液及びフルコナゾールのプラセボ・カプセル）の投与を開始した。治験薬投与開始12日前～治験薬投与終了後2日目のいずれかの日に（正確な日付は不明）、悪心を発現し、下気道感染と診断された。また、食欲不振及び重度の嗜眠（有害事象名：無力症）が認められたが、治療は行わなかった。治験薬投与5日目、被験者は口腔及び咽喉の移植片対宿主病（GVHD）増悪のため入院し、治験薬投与8日目から経口プレドニゾロンを100 mg 1日1回に増量した。その後、治験薬投与12日目、被験者は咳嗽及び左肺の断続性ラ音のため再入院した。胸部 X 線検査の結果は正常であったが、口腔の CMV 感染と診断されたため、治験薬投与13日目にファムシクロビルの投与を開始した。治験薬投与14日目、悪心及び口腔GVHD のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目、単純ヘルペスウイルス感染と診断された。また、真菌症予防のためフルコナゾールの投与を開始した。治験薬投与終了後4日目、喀痰培養で緑膿菌及びメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が陽性となった。治験薬投与終了後11日目、気道感染の治療としてシプロフロキサシン、テイコプラニン及びチカルシリン／クラブラン酸の投与を開始した。なお、本症例は治験薬投与終了後17日目以降、追跡調査期に参加しておらず、以下は臨床試験データベースではなく、MedWatch のみに基づいた情報である。治験薬投与終了後40日目、被験者は口腔の CMV 感染及び汎血球減少症のため再入院した。治験薬投与終了後45日目に実施した胸部 X 線検査で、両肺にびまん性の硬化が認められた。治験薬投与終了後46日目に実施した気管支肺胞洗浄で *Scedosporium prolificans* が認められた。挿管を行い、透析を開始するとともに強心薬及び抗菌薬を投与した。治験薬投与終了後66日目、被験者は死亡した。剖検によって、アスペルギルス属による血管侵入性感染に続発した壊死性出血性肺炎が認められた。その他の剖検所見として、GVHD の所見に一致する肝臓及び結腸の変化、肝静脈流出路閉塞、腎移植後腎症の変化に併発したシクロスポリン誘発性の腎毒性、肝臓及び脾臓の髄外造血が認められた。治験担当医師はこれらの末期的事象と治験薬との因果関係を評価していない。

治験担当医師は、GVHD 増悪、咳嗽、ラ音及び下気道感染は重篤な有害事象であり、悪

心、食欲不振及び嗜眠は非重篤な有害事象であり、GVHD 増悪、咳嗽、ラ音、食欲不振及び嗜眠と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、悪心と治験薬との因果関係はたぶんありと判定し、下気道感染と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

2.7.6.3.3　侵襲性真菌症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験［(P00041試験 [2.7.6.4.1 項]) と (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］

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試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P02952]の概要を以下に示す。P02952試験について要約する本項では、ポサコナゾール群（P00041試験）と外部対照群（P02387試験）の侵襲性真菌症［データレビュー委員会（DRC）判定による標準的抗真菌治療が無効又は不耐容かつ侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例：Modified Intent-to-Treat Subset（MITT)］の被験者背景及び有効性の比較結果を侵襲性真菌症全体及び8つの主要原因真菌別に示し、さらに、評価例数が最も多かった *Aspergillus* 属を主要評価対象の原因真菌とし、ポサコナゾール群と外部対照群の有効性について統計学的に比較・評価した。なお、P00041試験[2.7.6.4.1 項]、P02387試験[2.7.6.4.2 項]では、各試験における MITT 集団のさらなる評価結果、及び DRC 判定による侵襲性真菌症の確定診断例／臨床診断例の評価結果を示した。P02387試験では安全性データを収集しなかったため、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におけるポサコナゾール経口懸濁液の安全性については[2.7.6.4.1 項]に示した。

2.7.6.3.3.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

P00041試験と P02387試験の結果のデータレビュー委員会による比較検討

実施医療機関

P00041試験：海外多施設共同（米国を含む計11ヵ国の72施設）

P02387試験：海外多施設共同（米国を含む計7ヵ国の33施設。うち、28施設が P00041試験と同一）

治験期間

- P00041試験：1999年2月11日～2002年3月26日（最初の症例の初回来院日から最終症例の最終コンタクト日）
- P02387試験：1996年5月25日～2002年6月12日（最初の症例の初回来院日から最終症例の最

終コンタクト日）

- P02952試験：2002年4月29日～2003年6月16日（DRC の初回開催日から最終開催日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

- P00041試験（ポサコナゾール群）：最長365日[2.7.6.4.1.1 項]
- P02387試験（外部対照群）：外部対照のレトロスペクティブ試験であり、治験薬の投与は実施していない[2.7.6.4.2.1 項]。P02387試験では、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）から最長365日間の救済治療の期間のデータを収集した。

このため、データ解析のための投与期間は最長365日とし、観察期間は最長372日（365日+7日）までのデータを用いた。観察期間が372日を超えた場合は、372日までのデータを用いた。

目的

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（DRC 判定による確定診断例又は臨床診断例）を対象に、治療終了時（End of Treatment）の総合効果（DRC 判定）の有効率及び生存期間に基づき、ポサコナゾール経口懸濁液の有効性（P00041試験）を外部対照群（P02387試験）と比較する。

有効性の主たる比較対象は、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容の *Aspergillus* 感染の確定診断例又は臨床診断例とする。

治験デザイン

P02952試験は、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に、ポサコナゾール経口懸濁液を経口投与した P00041試験と標準的抗真菌治療を実施した P02387試験の有効性データを比較した試験である。DRC†が盲検化された各被験者データに基づき、以下について判定した。

1) 被験者としての適格性（侵襲性真菌症の確定診断例又は臨床診断例‡、並びに標準的抗真菌治療が無効又は不耐容）
2) 適格と判定された被験者の臨床転帰（総合効果）

† DRC は、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名から構成された。放射線専門家2名は、DRC 開催前に評価対象被験者のすべての画像を評価後、当該被験者の経過の全般的結果をまとめ、それを支持する画像を選択し、DRC 判定用に提出することとした。
真菌症の診断及び治療の専門家2～3名から構成されるワーキンググループでは、ワーキンググループの各メンバーが被験者プロファイル／画像データ（放射線専門家提出）／真菌培養データ／病理組織学データを用いて診断結果及び感染部位を確認し、上記1)、2）の順で各被験者のデータを判定した。
同一被験者に対する判定結果に関してワーキンググループメンバー間に相異がある場合は、以下の規定に基づき、DRC 判定を決定した。
多数決アルゴリズムに従うもの：
被験者の適格性評価（全体の適格性評価に影響を及ぼさないマイナーな不一致）、感染部位、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）投与1ヵ月後の総合効果判定（酵母/*Candida* 属以外）、死因（侵襲性真菌症関連の死亡）、総合効果判定［総合効果判定（有効 vs. 無効）に影響を及ぼさないマイナーな不一致］
審査を要するもの：
被験者の適格性評価［重大な不一致があり、全体の適格性評価（確定診断例・臨床診断例 vs. 疑い例、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容あるいはいずれでもないの区分）が変更となるもの］、総合効果判定｛重大な不一致があり、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）投与3ヵ月後及び治療終了時（End of Treatment）の総合効果判定［有効 vs. 無効、無効の区分（不変、悪化又は判定不能）］が変更になるもの｝

‡ European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group（EORTC-MSG）の侵襲性真菌症の診断基準（2001年版）に基づく

用法・用量

- ポサコナゾール群（P00041試験）

(1)　入院被験者

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、食事又は栄養補助剤とともに経口投与した。

(2)　外来被験者

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した。

- 外部対照群（P02387試験）

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（アムホテリシン B 製剤、アゾール系抗真菌薬等）

主な診断／選択基準

- 13歳以上の患者（性別及び人種不問）
- 以下のいずれかに該当する侵襲性真菌症患者（確定診断例／臨床診断例）

(1)　標準的抗真菌治療が無効又は他に有効な治療法がない†

(2)　標準的抗真菌治療と因果関係のある重度若しくは生命を脅かす毒性の既往歴を有する、又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

† 「他に有効な治療法がない」は P00041試験のみの基準

評価基準

【有効性】

DRC は以下の項目を判定した。

1)　主要評価項目

- 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

臨床症状、画像診断及び真菌学的効果に基づき、総合効果（完全奏効、一部奏効、不変、悪化及び判定不能）を判定した。完全奏効及び一部奏効を有効とし、それ以外を無効とした。

治療終了時（End of Treatment）は、ポサコナゾール群では、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。

2)　副次評価項目

- 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日間の侵襲性真菌症患者全体及び *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の生存期間

注：被験者の生存に関する情報は、ポサコナゾール群（P00041試験）では治験薬最終投与30日後まで、外部対照群（P02387試験）では標準的抗真菌治療終了7日後までのデータを収集した。なお、外部対照群（P02387試験）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。

- 主要原因真菌別の治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率
- 治験薬投与1ヵ月後の *Candida* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率

【安全性】

該当なし

<u>統計計画及び解析</u>

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。

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日間の生存期間は、Kaplan-Meier 法による生存曲線を用いて算出した。

2.7.6.3.3.2　　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.3.2.1　　被験者の内訳

侵襲性真菌症患者を対象としたP00041試験（ポサコナゾール群）及びP02387試験（外部対照群）の被験者の内訳は、それぞれ[2.7.6.4.1.2.1 項]、[2.7.6.4.2.2.1 項]に示す。

2.7.6.3.3.2.2　　解析対象集団、人口統計学的特性及びベースライン特性

2.7.6.3.3.2.2.1　　侵襲性真菌症患者全体

ポサコナゾール群（P00041試験）及び外部対照群（P02387試験）におけるMITTの被験者の背景因子を[表 2.7.6.3.3-1]に示す。

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、ポサコナゾール群282例、外部対照群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を満たすMITTは、ポサコナゾール群238例、外部対照群218例であった。

MITTの被験者の平均年齢は、ポサコナゾール群44.1歳（範囲：8～83歳）、外部対照群42.4歳（範囲：14～93歳）であり、いずれの投与群も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11%（25/238例）、外部対照群10%（22/218例）であった。性別は、ポサコナゾール群で男性68%（161/238例）、女性32%（77/238例）、外部対照群で男性69%（150/218例）、女性31%（68/218例）であった。平均体重は、ポサコナゾール群66.5 kg、外部対照群67.8 kg であった。人種の分布はポサコナゾール群と外部対照群で若干異なるが、これはレトロスペクティブにデータを収集したP02387試験（外部対照群）では、プライバシーに関するフランスの法律により、フランスで組み入れられた30例の人種情報が得られず、集計では非白人に分類したことが一因と考えられた。また、被験者の組入れ年は、ポサコナゾール群と外部対照群で若干異なった。これは、P02387試験（外部対照群）の実施医療機関は、被験者スクリーニングを2001年4月分の患者データから始め、1996年4月分の患者データまでさかのぼるとしたことが一因と考えられた。なお、P02387試験の被験者のスクリーニング対象期間のうち、1996～1998年は、P00041試験の組入れ期間（1999～2001年）以前ではあるが、この期間に利用可能であった薬剤及び診断方法は1999～2001年と同様であったため、2つの期間の真菌症治療の内容には大きな違いはないと考えられた。

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63%（150/238例）、外部対照群58%（126/218例）、無効かつ不耐容例は、ポサコナゾール群23%（55/238例）、外部対照群19%（41/218例）、不耐容例は、ポサコナゾール群14%（33/238例）、外部対照群23%（51/218例）であり、両投与群で類似していた。また、悪性腫瘍及び造血幹細胞移植の既往等のベースライン時の基礎疾患、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）†の分布を含め、その他の被験者の背景因子は両投与群で概して類似していた。

† 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）。

表 2.7.6.3.3-1 被験者の背景因子及びベースライン特性：侵襲性真菌症患者全体
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

ALL PATHOGENS	Posaconazole (P00041)		Control (P02387)	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	(%)	N	(%)
ALL SUBJECTS HAVING A PRIMARY PATHOGEN	238	(100.0)	218	(100.0)
DEMOGRAPHY				
Age (y)				
<18 y	11	(5)	6	(3)
18 to 64 y	202	(85)	190	(87)
≥65 y	25	(11)	22	(10)
Mean (SD)	44.1 (16.1) y		42.4 (15.9) y	
Median	43.0 y		39.0 y	
Minimum to Maximum	8 to 83 y		14 to 93 y	
Sex				
Female	77	(32)	68	(31)
Male	161	(68)	150	(69)
Race				
Caucasian	143	(60)	96	(44)
non Caucasian	95	(40)	122†	(56)
Body Weight (kg)				
<65 kg	106	(45)	71	(33)
≥65 kg	114	(48)	77	(35)
Missing	18	(8)	70	(32)
N	220		148	
Mean (SD)	66.5 (16.0) kg		67.8 (16.2) kg	
Median	65.3 kg		66.5 kg	
Minimum to Maximum	24.0 to 113.0 kg		31.0 to 110.0 kg	
OTHER SUBJECT CHARACTERISTICS				
Mechanical Ventilation	8	(3)	3	(1)
Neutropenia (Baseline ANC < 500/mm^3)	33	(14)	38	(17)
History of Bone Marrow Transplant	73	(31)	52	(24)
History of Solid Organ Transplant	23	(10)	13	(6)
FUNGAL DISEASE CHARACTERISTICS				
Duration of Prior Effective Antifungal Therapy‡				
≤30 days	137	(58)	178	(82)
31 to 60 days	40	(17)	20	(9)
61 to 90 days	13	(5)	6	(3)
91 to 180 days	16	(7)	11	(5)
>180 days	32	(13)	3	(1)
Enrollment Reason§				
Refractory	150	(63)	126	(58)
Intolerant	33	(14)	51	(23)
Refractory and Intolerant	55	(23)	41	(19)
General Site of Infection‖				
Pulmonary	93	(39)	79	(36)
Extrapulmonary	100	(42)	87	(40)
Disseminated With Pulmonary Involvement	16	(7)	29	(13)
Disseminated Without Confirmed Pulmonary Involvement	29	(12)	23	(11)

表 2.7.6.3.3-1 被験者の背景因子及びベースライン特性：侵襲性真菌症患者全体（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）（続き）

ALL PATHOGENS	Posaconazole (P00041)		Control (P02387)	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	(%)	N	(%)
ALL SUBJECTS HAVING A PRIMARY PATHOGEN	238	(100.0)	218	(100.0)
OTHER DISEASE HISTORY¶				
Hematologic Malignancy	120	(50)	93	(43)
Nonhematologic Malignancy	25	(11)	14	(6)
Nonmalignant Hematologic Disorder	167	(70)	94	(43)
Immunosuppressed - Acquired	89	(37)	107	(49)
Immunosuppressed - Congenital	8	(3)	7	(3)
Renal Disease	112	(47)	37	(17)
Hepatic Disease	74	(31)	24	(11)
OTHER PHARMACOTHERAPIES				
Corticosteroids				
Prior Use	126	(53)	108	(50)
Concomitant Use	145	(61)	105	(48)
Myelosuppressive Therapies				
Prior Use	31	(13)	33	(15)
Concomitant Use	39	(16)	21	(10)
Immunosuppressive Therapies				
Prior Use	93	(39)	68	(31)
Concomitant Use	110	(46)	70	(32)
Growth Factors				
Prior Use	75	(32)	67	(31)
Concomitant Use	98	(41)	73	(33)
ENROLLMENT/CENTER CHARACTERISTICS				
Time Interval of Enrollment				
30 APR 1996 to 31 DEC 1998	NA		57	(26)
01 JAN to 31 DEC 1999	33	(14)	57	(26)
01 JAN to 31 DEC 2000	151	(63)	79	(36)
01 JAN to 30 APR 2001	54	(23)	25	(11)
Centers Contributing Data to				
P00041 and P02387	170	(71)	192	(88)
P00041 only	68	(29)	NA	
P02387 only	NA		26	(12)
Study Center Size				
Large Site (MDACC)	60	(25)	38	(17)
Other Sites Combined	178	(75)	180	(83)
Study Center Location				
USA	165	(69)	117	(54)
non USA	73	(31)	101	(46)

ANC：好中球絶対数、Bone Marrow Transplant：造血幹細胞移植［P02952試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P02952]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］、MDACC：The University of Texas MD Anderson Cancer Center（施設番号：P00041試験では No.6、P02387試験では No.13）、NA：該当なし、y：歳、SD：標準偏差

† フランスで組み入れられた30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。

‡ 原因真菌に対して有効性が認められている抗真菌治療

§ DRC による判定

‖ 有効性の症例一覧[資料5.3.7.2.5: P02952_effi]には、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を示すが、本表では 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の4分類。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）による感染部位を示す。

¶ 病歴データに関し、治癒又は持続中の疾患を要約した。

治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

ITT 及び MITT を DRC が判定した8つの主要原因真菌に分類した[表 2.7.6.3.3-2]。
両投与群とも、*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の占める割合が高かった。

表 2.7.6.3.3-2 ベースライン時の主要原因真菌
（Intent-to-Treat Subset／Intent-to-Treat Subset 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）／Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

ALL PATHOGENS	Intent-to-Treat Subset		Intent-to-Treat Subset 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）		Modified Intent-to-Treat Subset	
	Posaconazole (P00041)	Control (P02387)	Posaconazole (P00041)	Control (P02387)	Posaconazole (P00041)	Control (P02387)
Pathogen Group†	N	N	N	N	N	N
ALL SUBJECTS	330	279	282	270	238	218
Aspergillus	141	97	117	94	107	86
Fusarium	24	6	24	6	18	4
Zygomycetes	13	11	13	10	11	8
Chromoblastomycosis/Mycetoma	12	3	11	2	11	2
Coccidioides	21	7	19	7	16	7
Candida	39	51	28	49	23	30
Cryptococcus	46	80	45	80	31	64
Other Fungi	40	28	36	26	30	20
Missing‡	5	0	NA	NA	NA	NA

NA：該当なし
Intent-to-Treat Subset（ITT）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を示す。
Modified Intent-to-Treat Subset は、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を示す。
† 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。
‡ 主要原因真菌が、DRC 判定では特定されなかった被験者を示す。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.2.2.2　*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者

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。

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117例、外部対照群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MITTはポサコナゾール群107例、外部対照群86例であった。

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、いずれの投与群も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。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）］。

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%）、造血幹細胞移植（そのうち、同種造血幹細胞移植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）、血液、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）、血液及び中枢神経 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 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-4]。

† 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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

表 2.7.6.3.3-3 被験者の背景因子：*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者

（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

ASPERGILLUS (Baseline)	Posaconazole (P00041)		Control (P02387)	
Demography or Baseline Characteristic	N	(%)	N	(%)
ALL SUBJECTS HAVING *ASPERGILLUS* AS A PRIMARY PATHOGEN	107	(100)	86	(100)
DEMOGRAPHY				
Age				
<18 y	4	(4)	3	(3)
18 to 64 y	90	(84)	74	(86)
≥65 y	13	(12)	9	(10)
Mean (SD)	46.0 (15.7) y		46.6 (15.4) y	
Median	45 y		47.5 y	
Minimum to Maximum	8 to 83		15 to 77	
Sex				
Female	36	(34)	24	(28)
Male	71	(66)	62	(72)
Race				
Caucasian	84	(79)	54	(63)
non Caucasian	23	(21)	32†	(37)
Black	10	(9)	3	(3)
Asian	4	(4)	0	(0)
Hispanic	9	(8)	10	(12)
Other	0	0	19†	(22)
Body Weight				
<65 kg	44	(41)	33	(38)
≥65 kg	55	(51)	46	(53)
Missing	8	(7)	7	(8)
N	99		79	
Mean (SD)	69.4 (17.2) kg		70.5 (15.3) kg	
Median	67.9 kg		68.0 kg	
Minimum to Maximum	24.0 to 105.0 kg		35.7 to 110.0 kg	
OTHER SUBJECT CHARACTERISTICS				
Mechanical Ventilation	4	(4)	0	(0)
Neutropenia (Baseline ANC < 500/mm^3)	21	(20)	26	(30)
History of Bone Marrow Transplant	55	(51)	38	(44)
Allogeneic	48	(45)	34	(40)
Autologous	7	(7)	4	(5)
History of Solid Organ Transplant	12	(11)	7	(8)

ANC：好中球絶対数、Bone Marrow Transplant：造血幹細胞移植［P02952試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P02952]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］、y：歳、SD：標準偏差
†フランスで組み入れられた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。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

表 2.7.6.3.3-4 ベースライン特性：*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

ASPERGILLUS (Baseline)	Posaconazole (P00041)		Control (P02387)	
Fungal Disease Characteristics	N	(%)	N	(%)
ALL SUBJECTS HAVING *ASPERGILLUS* AS A PRIMARY PATHOGEN	107	(100)	86	(100)
Duration of Prior Effective Antifungal Therapy†				
≤30 days	69	(64)	71	(83)
31 to 60 days	21	(20)	8	(9)
61 to 90 days	7	(7)	3	(3)
91 to 180 days	7	(7)	4	(5)
>180 days	3	(3)	0	(0)
Enrollment Reason‡				
Refractory	55	(51)	48	(56)
Intolerant	13	(12)	18	(21)
Refractory and Intolerant	39	(36)	20	(23)
General Site of Infection§				
Pulmonary	79	(74)	67	(78)
Extrapulmonary	19	(18)	11	(13)
Disseminated With Pulmonary Involvement	3	(3)	3	(3)
Disseminated Without Confirmed Pulmonary Involvement	6	(6)	5	(6)

† *Aspergillus* 属による感染症に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療（アムホテリシン B 製剤、イトラコナゾール、ボリコナゾール、カスポファンギン又はミカファンギン）
‡ DRC による判定
§ 有効性の症例一覧[資料5.3.7.2.5: P02952_effi]には、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を示すが、本表では 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の4分類。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）による感染部位を示す。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

MITT における *Aspergillus* 属による治験担当医師による侵襲性真菌症診断後のベースライン以前の標準的真菌治療の投与日数を[表 2.7.6.3.3-5]に示す。

表 2.7.6.3.3-5 治験担当医師による侵襲性真菌症診断後のベースライン以前の標準的真菌治療の投与日数：*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

ASPERGILLUS (Baseline)	Posaconazole (P00041)					Control (P02387)				
Prior Effective Antifungal Therapy†	n	Mean	SD	Median	Range	n	Mean	SD	Median	Range
Refractory (With or Without Intolerance)	(N=94)					(N=68)				
Amphotericin B	33	19.8	23.5	12.0	1 to 109	31	11.3	7.1	10.0	1 to 33
Lipid Amphotericin	71	27.6	36.1	16.0	1 to 193	41	23.0	26.3	12.0	1 to 141
Any Amphotericin	**86**	**28.6**	**35.3**	**17.0**	**1 to 193**	**64**	**20.1**	**22.8**	**12.5**	**1 to 141**
Itraconazole	48	30.4	40.9	17.0	1 to 190	31	23.6	25.4	14.0	1 to 106
Voriconazole	5	33.2	25.4	30.0	3 to 65	0				
Any Azole	**53**	**30.7**	**39.6**	**17.0**	**1 to 190**	**31**	**23.6**	**25.4**	**14.0**	**1 to 106**
Echinocandins	5	73.2	74.2	74.0	7 to 187	0				
Any Antifungal (Days)	**92**‡	**36.3**	**42.3**	**23.0**	**1 to 203**	**68**	**25.7**	**29.0**	**16.0**	**4 to 141**
Any Antifungal (Duration)	**92**‡	**41.3**	**69.1**	**23.0**	**1 to 583**	**68**	**26.1**	**29.9**	**16.0**	**4 to 151**
Intolerant Only	(N=13)					(N=18)				
Amphotericin B	4	4.0	2.2	3.5	2 to 7	14	10.1	12.0	4.0	1 to 42
Lipid Amphotericin	12	23.6	26.1	10.5	2 to 83	3	6.0	4.4	8.0	1 to 9
Any Amphotericin	**12**	**23.9**	**25.8**	**10.5**	**4 to 83**	**16**	**9.9**	**11.2**	**5.5**	**1 to 42**
Itraconazole	3	8.3	4.0	9.0	4 to 12	3	4.7	1.5	5.0	3 to 6
Any Azole	**3**	**8.3**	**4.0**	**9.0**	**4 to 12**	**3**	**4.7**	**1.5**	**5.0**	**3 to 6**
Any Antifungal (Days)	**12**§	**24.4**	**26**	**12.0**	**4 to 83**	**17**§	**9.8**	**10.8**	**5.0**	**2 to 42**
Any Antifungal (Duration)	**12**§	**29.3**	**33.3**	**12.0**	**4 to 97**	**17**§	**9.8**	**10.8**	**6.0**	**2 to 42**

N：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の合計、SD：標準偏差、Duration：ベースライン以前の標準的抗真菌治療の実際の投与期間と中断期間の合計
† *Aspergillus* 属による真菌症に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療（アムホテリシン B 製剤、イトラコナゾール、ボリコナゾール、カスポファンギン又はミカファンギン）
‡すべての被験者は DRC により標準的抗真菌治療が無効であると判定されたが、侵襲性真菌症の診断日から試験開始日までの期間に標準的抗真菌治療が投与されなかった被験者が2例（ポサコナゾール群）いた。
§すべての被験者は DRC により標準的抗真菌治療が不耐容であると判定されたが、侵襲性真菌症の診断日から試験開始日までの期間に標準的抗真菌治療が投与されなかった被験者が2例（ポサコナゾール群1例、外部対照群1例）いた。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.2.2.3　*Fusarium* 属による侵襲性真菌症患者

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）は、ポサコナゾール群24例、外部対照群6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 MITT はポサコナゾール群18例、外部対照群4例であった。

MITT の *Fusarium* 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45.6歳（範囲：10～75歳）、外部対照群52.8歳（範囲：41～65歳）で、65歳以上の被験者は、ポサコナゾール群17%（3/18例）、外部対照群25%（1/4例）であった。性別は、ポサコナゾール群で男性44%（8/18例）、女性56%（10/18例）、外部対照群で男性50%（2/4例）、女性50%（2/4例）であった。平均体重は、ポサコナゾール群75.3 kg、外部対照群75.3 kg であった。人種は、ポサコナゾール群で白人78%（14/18例）、ヒスパニック系17%（3/18例）、黒人6%（1/18例）、外部対照群で白人100%（4/4例）

であった[表 2.7.6.4.1-4] [表 2.7.6.4.2-3]。

組入れ理由は、ポサコナゾール群では DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例は67%（12/18例）、無効かつ不耐容例は11%（2/18例）、不耐容例は22%（4/18例）であり、無効例（無効かつ不耐容例も含む）全例及び不耐容例のうちの3例は、アムホテリシン B 製剤（脂質製剤を含む）が投与された[表 2.7.6.4.1-7] [表 2.7.6.4.1-8]。外部対照群は4例とも（100%）DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例で、いずれもアムホテリシン B 製剤（脂質製剤を含む）が投与されていた[表 2.7.6.4.2-6]。ベースライン時の基礎疾患は、血液悪性腫瘍はポサコナゾール群72%（13/18例）、外部対照群50%（2/4例）、好中球減少症（ANC<500/mm^3）はポサコナゾール群33%（6/18例）、外部対照群0例、造血幹細胞移植の既往ありの割合はポサコナゾール群33%（6/18例）、外部対照群50%（2/4例）、臓器移植の既往ありの割合はポサコナゾール群11%（2/18例）、外部対照群0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11%（2/18例）、外部対照群25%（1/4例）、肺外感染がポサコナゾール群39%（7/18例）、外部対照群25%（1/4例）、肺及び播種性感染がポサコナゾール群11%（2/18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39%（7/18例）、外部対照群50%（2/4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播種性感染50%（9/18例）、皮膚39%（7/18例）、下気道、副鼻腔及び皮下組織 各11%（2/18例）、血液、眼、気道及び上気道 各6%（1/18例）、外部対照群で播種性感染50%（2/4例）、下気道、眼及び皮膚 各25%（1/4例）であった[表 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-4]。

[†] 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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.6.3.3.2.2.4　　ムーコル目による侵襲性真菌症患者

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13例、外部対照群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 MITT はポサコナゾール群11例、外部対照群8例であった。

MITT のムーコル目におけ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）、黒人9%（1/11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[表 2.7.6.4.1-4] [表 2.7.6.4.2-3]。

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27%（3/11例）、外部対照群38%（3/8例）、無効かつ不耐容例は、ポサコナゾール群27%（3/11例）、外部対照群50%

（4/8例）、不耐容例は、ポサコナゾール群45%（5/11例）、外部対照群13%（1/8例）であった。ベースライン時の基礎疾患は、血液悪性腫瘍は、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）、造血幹細胞移植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[表 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-4]。

† 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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.6.3.3.2.2.5　　クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による真菌症患者

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真菌症例（確定診断例／臨床診断例）は、ポサコナゾール群11例、外部対照群2例であり、いずれの被験者も 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していた（MITT）。なお、ポサコナゾール群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例であり、外部対照群の2例は、いずれもクロモブラストミコーシスの原因真菌による感染例であった。

MITT のクロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による真菌症患者の平均年齢は、ポサコナゾール群48.9歳（範囲：35～69歳）、外部対照群68.0歳（範囲：64～72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50%（1/2例）であった。性別は、ポサコナゾール群で男性91%（10/11例）、女性9%（1/11例）、外部対照群で男性50%（1/2例）、女性50%（1/2例）であった。平均体重は、ポサコナゾール群67.9 kg、外部対照群67.0 kg であった。人種は、ポサコナゾール群でヒスパニック系64%（7/11例）、白人及び黒人 各18%（2/11例）、外部対照群でヒスパニック系及び白人 各50%（1/2例）であった[表 2.7.6.4.1-4] [表 2.7.6.4.2-3]。

組入れ理由は、ポサコナゾール群11例、外部対照群2例のいずれも DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例であった。ベースライン時に臨床的に意味のある基礎疾患を有する被験者は、ポサコナゾール群の非血液悪性腫瘍18%（2/11例）を除き、いなかった。ベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数の範囲は、ポサコナゾール群62～2,260日、外部対照群112～123日であり、

いずれもアゾール系抗真菌薬が投与されていた[表 2.7.6.4.1-7] [表 2.7.6.4.2-6]。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、肺外感染のみで、ポサコナゾール群11例、外部対照群2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皮膚100%（11/11例）、足18%（2/11例）、骨及び皮下組織 各9%（1/11例）、外部対照群で皮膚100%（2/2例）であった[表 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-4]。

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）の前30日以内に培養で特定された菌種は、*Fonsecaea pedrosoi* がポサコナゾール群5例、外部対照群1例であり、ポサコナゾール群でのみ認められた菌種は *Madurella* 2例、*Madurella mycetomatis* 1例であった[付録 2.7.6.4.1-1] [付録 2.7.6.4.2-1]。

† 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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.6.3.3.2.2.6　*Coccidioides* 属による侵襲性真菌症患者

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19例、外部対照群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。

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）、アジア人6%（1/16例）、外部対照群は、いずれもヒスパニック系であった[表 2.7.6.4.1-4] [表 2.7.6.4.2-3]。

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81%（13/16例）、外部対照群43%（3/7例）、無効かつ不耐容例は、ポサコナゾール群13%（2/16例）、外部対照群0例、不耐容例は、ポサコナゾール群6%（1/16例）、外部対照群57%（4/7例）であった。ポサコナゾール群の無効例（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306.0日（範囲：31～2,553日）で、そのうち2種以上の抗真菌薬を服用していた被験者は8例であった。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29.0日（範囲：2～121日）、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335.0日（範囲：31～2,553日）であった[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16.0日及びフルコナゾール11.0日であった[表 2.7.6.4.1-8]。外部対照群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、無効例3

例で156.0日（範囲：58～205日）、不耐容例4例で8.5日（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[表 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-4]。

† 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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.6.3.3.2.2.7　*Candida* 属による侵襲性真菌症患者

ITT のうち、DRC 判定による *Candida* 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28例、外部対照群49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 MITT はポサコナゾール群23例、外部対照群30例であった。

MITT の *Candida* 属におけ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40.7歳（範囲：12～77歳）、外部対照群48.0歳（範囲：21～85歳）で、両投与群ともに18～64歳の被験者が大多数（83%）を占め、65歳以上の被験者は、ポサコナゾール群4%（1/23例）、外部対照群では17%（5/30例）であった。性別は、ポサコナゾール群で男性65%（15/23例）、女性35%（8/23例）、外部対照群で男性47%（14/30例）、女性53%（16/30例）であった。平均体重は、ポサコナゾール群63.3 kg、外部対照群66.0 kg であった。人種は、ポサコナゾール群で白人74%（17/23例）、ヒスパニック系22%（5/23例）、アジア人4%（1/23例）、外部対照群で白人63%（19/30例）、ヒスパニック系7%（2/30例）であり、両投与群とも白人の割合が高かった[表 2.7.6.4.1-4] [表 2.7.6.4.2-3]。

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65%（15/23例、外部対照群53%（16/30例）、無効かつ不耐容例は、ポサコナゾール群17%（4/23例）、外部対照群23%（7/30例）、不耐容例は、ポサコナゾール群17%（4/23例）、外部対照群23%（7/30例）であった。ベースライン時の基礎疾患は、血液悪性腫瘍はポサコナゾール群48%（11/23例）、外部対照群50%（15/30例）、好中球減少症（ANC<500/mm^3）はポサコナゾール群13%（3/23例）、外部対照群27%（8/30例）、造血幹細胞移植の既往ありの割合はポサコナゾール群13%（3/23例）、外部対照群27%（8/30例）、臓器移植の既往ありの割合はポサコナゾール群13%（3/23例）、外部対照群7%（2/30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9%（2/23例）、外部対照群3%（1/30例）、肺外感染がポサコナゾール群52%（12/23例）、外部対照群23%（7/30例）、肺及び播種性感染がポサコナゾール群30%（7/23例）、外部対照群73%（22/30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%（2/23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消化管43%（10/23例）、血液30%（7/23例）、播種性感染17%（4/23例）、腹部、食道及び下気道 各13%（3/23例）、胸膜9%（2/23例）、骨、中枢神経、肝胆道、関節、肝臓、下部尿路、中咽頭及び脾臓 各4%（1/23例）、外部対照群で血液73%（22/30例）、播種性感染及び消化管 各13%（4/30例）、下部尿路10%（3/30例）、腹部、下気道及び腹膜 各7%（2/30例）、肝胆道、関節、皮下組織及び上部尿路 各3%（1/30例）であった[表 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-4]。

† 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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.6.3.3.2.2.8　*Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症患者

ITT のうち、DRC 判定による *Cryptococcus* 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45例、外部対照群80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 MITT はポサコナゾール群31例、外部対照群64例であった。

MITT の *Cryptococcus* 属における侵襲性真菌症患者の平均年齢は、ポサコナゾール群34.8歳（範囲：21～64歳）、外部対照群33.8歳（範囲：15～68歳）であり、外部対照群の18歳未満の1例及び65歳以上の1例を除き、いずれも18～64歳の被験者であった。性別は、ポサコナゾール群で男性90%（28/31例）、女性10%（3/31例）、外部対照群で男性73%（47/64例）、女性27%（17/64例）であった。平均体重は、ポサコナゾール群55.4 kg、外部対照群56.1 kg であった。人種は、ポサコナゾール群でヒスパニック系48%（15/31例）、アジア人35%（11/31例）、白人10%（3/31例）、黒人6%（2/31例）、外部対照群でアジア人52%（33/64例）、ヒスパニック系16%（10/64例）、白人13%（8/64例）、黒人5%（3/64例）であり、ほとんどがヒスパニック系又はアジア人であった[表 2.7.6.4.1-4] [表 2.7.6.4.2-3]。

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87%（27/31例）、外部対照群64%（41/64例）、無効かつ不耐容例は、ポサコナゾール群3%（1/31例）、外部対照群9%（6/64例）、不耐容例は、ポサコナゾール群10%（3/31例）、外部対照群27%（17/64例）であった。ベースライン時の基礎疾患は、血液悪性腫瘍はポサコナゾール群0例、外部対照群2%（1/64例）、好中球減少症（ANC<500/mm^3）はポサコナゾール群3%（1/31例）、外部対照群2%（1/64例）、造血幹細胞移植の既往ありの割合はポサコナゾール群0例、外部対照群2%（1/64例）、臓器移植の既往ありの割合はポサコナゾール群3%（1/31例）、外部対照群3%（2/64例）であった。また、HIV 感染の割合は、ポサコナゾール群90%（28/31例）、外部対照群89%（57/64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0例、外部対照群3%（2/64例）、肺外感染がポサコナゾール群90%（28/31例）、外部対照群88%（56/64例）、肺及び播種性感染がポサコナゾール群0例、外部対照群2%（1/64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10%（3/31例）、外部対照群8%（5/64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中枢神経90%（28/31例）、播種性感染16%（5/31例）、皮膚6%（2/31例）及び下気道3%（1/31例）、外部対照群で中枢神経92%（59/64例）、播種性感染11%（7/64例）、下気道5%（3/64例）及び血液3%（2/64例）であった[表 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-4]。

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）の前30日以内に培養で特定された菌種はほとんどの被験者で *Cryptococcus neoformans* であり［ポサコナゾール群94%（29/31例）、外部対照群91%（58/64例）］[付録 2.7.6.4.1-1] [付録 2.7.6.4.2-1]、また、大多数は治験担当医師がクリプトコックス性髄膜炎（又は中枢神経／神経／脳クリプトコックス症あるいは髄液培養で *Cryptococcus neoformans* が分離）と診断した被験者であった［ポサコナゾール群94%（29/31例）、外部対照群92%（59/64例）］。

† 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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.6.3.3.2.2.9　　その他の真菌による侵襲性真菌症患者

ITT のうち、DRC 判定によるその他の真菌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36例、外部対照群26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 MITT はポサコナゾール群30例、外部対照群20例であった。

MITT のその他の真菌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46.9歳（範囲：16～80歳）、外部対照群41.6歳（範囲：16～76歳）であり、65歳以上の被験者は、ポサコナゾール群10%（3/30例）、外部対照群15%（3/20例）であった。性別は、ポサコナゾール群で男性67%（20/30例）、女性33%（10/30例）、外部対照群で男性70%（14/20例）、女性30%（6/20例）であった。平均体重は、ポサコナゾール群68.9 kg、外部対照群66.4 kg であった。人種は、ポサコナゾール群で白人77%（23/30例）、ヒスパニック系17%（5/30例）、黒人7%（2/30例）、外部対照群で白人45%（9/20例）、ヒスパニック系40%（8/20例）であった[表 2.7.6.4.1-4] [表 2.7.6.4.2-3]。

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63%（19/30例）、外部対照群60%（12/20例）、無効かつ不耐容例は、ポサコナゾール群27%（8/30例）、外部対照群20%（4/20例）、不耐容例は、ポサコナゾール群10%（3/30例）、外部対照群20%（4/20例）であった。ベースライン時の基礎疾患は、血液悪性腫瘍はポサコナゾール群50%（15/30例）、外部対照群20%（4/20例）、好中球減少症（ANC<500/mm^3）はポサコナゾール群10%（3/30例）、外部対照群15%（3/20例）、造血幹細胞移植の既往ありの割合はポサコナゾール群30%（9/30例）、外部対照群10%（2/20例）、臓器移植の既往ありの割合はポサコナゾール群13%（4/30例）、外部対照群5%（1/20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20%（6/30例）、外部対照群10%（2/20例）、肺外感染がポサコナゾール群47%（14/30例）、外部対照群15%（3/20例）、肺及び播種性感染がポサコナゾール群10%（3/30例）、外部対照群20%（4/20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23%（7/30例）、外部対照群55%（11/20例）であった[表 2.7.6.4.1-5] [表 2.7.6.4.2-4]。

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）の前30日以内に培養で特定された主な菌種は、ポサコナゾール群で *Pseudallescheria boydii* 4例、Histoplasmosis 3例、外部対照群で Histoplasmosis 4例、*Ajellomyces capsulatus* 3例であった[付録 2.7.6.4.1-1] [付録 2.7.6.4.2-1]。

† 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）。

Confidential

2.7.6.3.3.3　有効性の結果

2.7.6.3.3.3.1　主要評価項目

2.7.6.3.3.3.1.1　総合効果の有効率

MITT における治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率を[表2.7.6.3.3-6]に示す。

MITT における治療終了時（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（P=0.0459）。

表 2.7.6.3.3-6 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)	
	N	(%)	N	(%)
Total Number (%) of Subjects	238	(100.0)	218	(100.0)
Responders	119	(50.0)	96	(44.0)
Nonresponders	119	(50.0)	122	(56.0)
Treatment versus Control†				
P Value	0.0459			
Odds Ratio	1.75			
95% Confidence Interval for the Odds Ratio	(1.01, 3.02)			

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
DRC は、ポサコナゾール群では、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）の結果、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日間以内の救済治療最終投与日（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）の結果を利用して判定した。
† ポサコナゾール群及び外部対照群を、主要原因真菌、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）、人種、組入れ時期、血液悪性腫瘍、非悪性血液疾患、後天的免疫抑制、腎疾患、肝疾患及びコルチコステロイドの併用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。主要原因真菌は、*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、その他及び重複感染とし、各被験者は、これらのうち、いずれか1種に含まれた。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

MITT における主要原因真菌別の治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率を[表 2.7.6.3.3-7]に示す。

表 2.7.6.3.3-7 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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2　副次評価項目

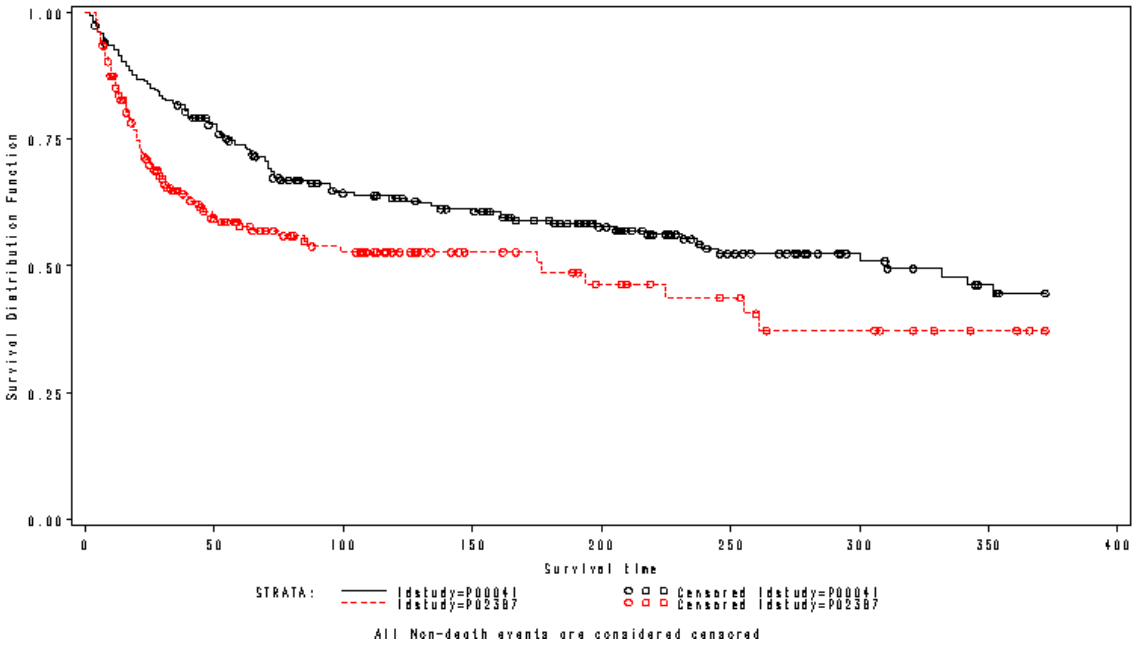
2.7.6.3.3.3.2.1　生存期間

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 Kaplan-Meier 法による生存曲線を[図 2.7.6.3.3-1]に示す。

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=0.0028）。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、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。また、治験薬投与180日時点の生存率は、ポサコナゾール群59%、外部対照群49%であり、外部対照群では、治験薬投与開始から約6ヵ月以内に MITT 218例の約半数は死亡した。

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治験薬最終投与30日後まで、外部対照群では標準的抗真菌治療終了7日後までのデータを収集した。また、外部対照群では、救済療法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。評価にあたっては、上記情報収集期間以降に報告された死亡情報（ポサコナゾール群14例、外部対照群6例）も含めた。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が、外部対照群より良好な結果が得られた。

図 2.7.6.3.3-1 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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2　主要原因真菌別の結果

2.7.6.3.3.3.2.2.1　*Aspergillus* 属（主要解析対象集団）

2.7.6.3.3.3.2.2.1.1　総合効果の有効率

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[表 2.7.6.3.3-8]に示す。

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）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 2.7.6.3.3-8 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）、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。
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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.1.2　総合効果の内訳

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）の内訳を[表 2.7.6.3.3-9]に示す。

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例（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、両投与群とも、一部奏効の割合がポサコナゾール群35.5%（38/107例）、外部対照群16.3%（14/86例）と高かった。総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）は、悪化の割合がポサコナゾール群36.4%（39/107例）、外部対照群60.5%（52/86例）であり、外部対照群に比べてポサコナゾール群で低かった。

表 2.7.6.3.3-9 総合効果（DRC 判定）の内訳：
***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)	
Response Category	N	(%)	N	(%)
Total Number (%) of Subjects	107	(100.0)	86	(100.0)
Responder	45	(42.1)	22	(25.6)
Complete Response	7	(6.5)	8	(9.3)
Partial Response	38	(35.5)	14	(16.3)
Nonresponder	62	(57.9)	64	(74.4)
Stable Disease	10	(9.3)	7	(8.1)
Failure	39	(36.4)	52	(60.5)
Unable to Determine	13	(12.1)	5	(5.8)

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
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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.1.3　菌種別の総合効果の有効率

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（外部対照群は救済治療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た被験者が、ポサコナゾール群では MITT の約1/3の割合、外部対照群では約1/4の割合で存在した。治験薬投与開始の前30日以内に培養で *Aspergillus* 属が特定された 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を菌種別に[表 2.7.6.3.3-10]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* で52.6%（10/19例）、18.8%（3/16例）、*A. terreus* で28.6%（4/14例）、15.4%（2/13例）及び *A. niger* で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 2.7.6.3.3-10　　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［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）］の前30日以内に培養で特定された主要原因真菌と一致する菌種／属について要約した。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多い順に示した。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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.1.4　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

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）及び造血幹細胞移植の既往ありの被験者では、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、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。

2.7.6.3.3.3.2.2.1.5　　外部対照群の治療薬別の総合効果の有効率

MITT における外部対照群のうち、アムホテリシン B 製剤（脂質製剤を含む）投与例は93%（80/86例）、イトラコナゾール投与例は57%（49/86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投与例は52%（45/86例）であった。外部対照群の治療薬別の治療終了時（End of Treatment）の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の有効率を[表 2.7.6.3.3-11]に示す。

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）投与例20.0%（16/80例）、イトラコナゾール投与例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投与例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　　外部対照群の治療薬別の総合効果（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）

ASPERGILLUS			
	Responders		
Salvage Therapy	N	n	(%)
Posaconazole	107	45	(42.1)
Control: All Salvage Therapies	86	22	(25.6)
Control: Amphotericin B†	80	16	(20.0)
Control: Itraconazole‡	49	14	(28.6)
Control: Amphotericin B and Itraconazole§	45	10	(22.2)
Control: Other therapies‖	36	11	(30.6)

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
† アムホテリシン B 製剤（脂質製剤を含む）を投与された被験者（他の標準的抗真菌治療を併用していた被験者も含む）
‡ イトラコナゾールを投与された被験者（他の標準的抗真菌治療を併用していた被験者も含む）
§ 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投与された被験者（他の標準的抗真菌治療を併用していた被験者も含む）
‖ テルビナフィン、ナイスタチン、フルコナゾール、カスポファンギン及び不特定の治験薬を含む他の標準的抗真菌治療を実施した被験者。2例の除くすべての被験者は、アムホテリシン B 製剤（脂質製剤を含む）及び／又はイトラコナゾールを併用していた。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.1.6　　生存期間

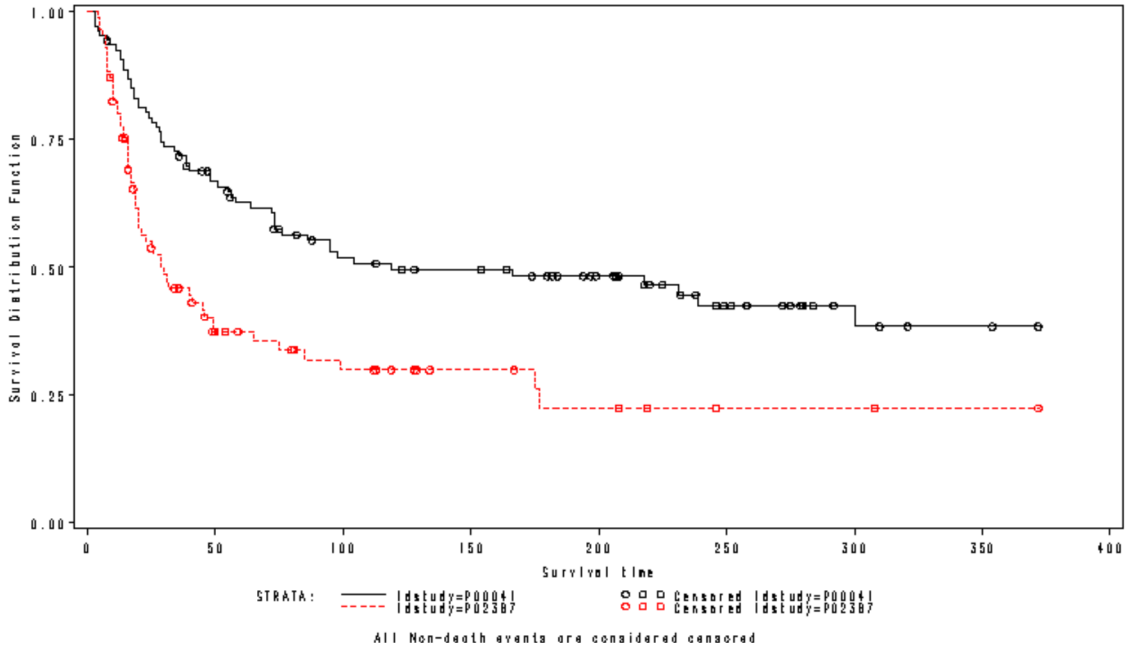
MITT における治験薬投与開始（外部対照群は救済治療としての標準的抗真菌治療開始日）からの372日間の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の Kaplan-Meier 法による生存曲線を[図2.7.6.3.3-2]に示す。

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（±標準誤差）は、ポサコナゾール群では164（±13）日、外部対照群では71（±8）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治験薬最終投与30日後まで、外部対照群では標準的抗真菌治療終了7日後までのデータを収集した。また、外部対照群では、救済療法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。評価にあたっては、上記情報収集期間以降に報告された死亡情報（ポサコナゾール群6例、外部対照群4例）も含めた。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が、外部対照群より良好な結果が得られた。

Confidential

図 2.7.6.3.3-2 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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.2　*Aspergillus* 属以外の主要原因真菌

MITT／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）における治療終了時（End of Treatment）の *Aspergillus* 属以外の主要原因真菌別の侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の有効率を[表 2.7.6.3.3-12]に示す。

各主要原因真菌による侵襲性真菌症の結果は、それぞれの結果の項で示す。

表 2.7.6.3.3-12　総合効果（DRC 判定）の有効率：
Aspergillus 属以外の主要原因真菌別の侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment）
[Modified Intent-to-Treat Subset／Intent-to-Treat Subset 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）]（P02952 試験）

Primary Pathogen Group†	MITT Subset		Intent-To-Treat Subset 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）	
	Posaconazole	Control	Posaconazole	Control
Fusarium	38.9% (7/18)	50.0% (2/4)	45.8% (11/24)	50.0% (3/6)
Zygomycetes	54.5% (6/11)	50.0% (4/8)	53.8% (7/13)	50.0% (5/10)
Chromoblasto-mycosis/ Mycetoma	81.8% (9/11)	0.0% (0/2)	81.8% (9/11)	0.0% (0/2)
Coccidioides	68.8% (11/16)	42.9% (3/7)	63.2% (12/19)	42.9% (3/7)
Candida	47.8% (11/23)	53.3% (16/30)	42.9% (12/28)	46.9% (23/49)
Cryptococcus	48.4% (15/31)	57.8% (37/64)	48.9% (22/45)	56.3% (45/80)
Other Fungi	63.3% (19/30)	60.0% (12/20)	69.4% (25/36)	65.4% (17/26)

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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.2.1　*Fusarium* 属

2.7.6.3.3.3.2.2.2.1.1　総合効果の有効率

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 2.7.6.3.3-7]。

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]。

2.7.6.3.3.3.2.2.2.1.2　総合効果の内訳

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（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.3.3-13]に示す。

表 2.7.6.3.3-13　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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.2.1.3　被験者背景因子別の総合効果の有効率

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（DRC 判定）の有効率を背景因子別に[付録 2.7.6.3.3-2]に示す。

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（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）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。

好中球減少症（ANC<500/mm^3）及び同種造血幹細胞移植の既往ありの被験者の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、副腎皮質ステロイド又は成長因子の使用が、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。

[†] 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）。

C Confidential

2.7.6.3.3.3.2.2.2.2　　ムーコル目

2.7.6.3.3.3.2.2.2.2.1　　総合効果の有効率

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 2.7.6.3.3-7]。

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）を含む］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]。

2.7.6.3.3.3.2.2.2.2.2　　総合効果の内訳

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（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.3.3-14]に示す。

表 2.7.6.3.3-14　　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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.2.2.3　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

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（DRC 判定）の有効率を背景因子別に[付録 2.7.6.3.3-3]に示す。

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（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）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。

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た被験者のうち、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は認められ（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）。

[†] 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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

Confidential

2.7.6.3.3.3.2.2.2.3　　クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌

2.7.6.3.3.3.2.2.2.3.1　　総合効果の有効率

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の原因真菌による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81.8%（9/11例）であった。外部対照群2例に有効例はいなかった[表 2.7.6.3.3-7]。

クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による真菌症患者では、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]。

2.7.6.3.3.3.2.2.2.3.2　　総合効果の内訳

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の原因真菌による真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.3.3-15]に示す。

表 2.7.6.3.3-15　　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の原因真菌による真菌症に対する
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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.2.3.3　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

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の原因真菌による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 2.7.6.3.3-4]に示す。

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、180日を超える標準的抗真菌治療歴があり、標準的抗真菌治療が無効の18～64歳の非白人男性であり、肺外感染の真菌症患者）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総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）について結論付けることは困難であった。

2.7.6.3.3.3.2.2.2.4　*Coccidioides* 属

2.7.6.3.3.3.2.2.2.4.1　総合効果の有効率

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 2.7.6.3.3-7]。

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例を含む）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]。外部対照群では、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。

2.7.6.3.3.3.2.2.2.4.2　総合効果の内訳

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（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.3.3-16]に示す。

表 2.7.6.3.3-16　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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.2.4.3　被験者背景因子別の総合効果の有効率

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（DRC 判定）の有効率を背景因子別に[付録 2.7.6.3.3-5]に示す。

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別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）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。

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、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で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。

† 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）。

C Confidential

2.7.6.3.3.3.2.2.2.5　*Candida* 属

2.7.6.3.3.3.2.2.2.5.1　治療終了時（End of Treatment）及び治験薬投与1ヵ月後の総合効果の有効率

Candida 属よる侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率の主要評価時期は、治験薬投与1ヵ月後と規定していた。MITT における治療終了時（End of Treatment）及び治験薬投与1ヵ月後の *Candida* 属よる侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の有効率を[表 2.7.6.3.3-17]に示す。

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 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47.8%（11/23例）、外部対照群53.3%（16/30例）であった。治験薬投与1ヵ月後の総合効果の有効率は、ポサコナゾール群52.2%（12/23例）、外部対照群53.3%（16/30例）であり、両投与群で同程度であった。

ITT のうち、DRC 判定による *Candida* 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5例、外部対照群19例）を含む］では、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45.8%（12/28例）、外部対照群46.9%（23/49例）であった[表 2.7.6.3.3-12]。

表 2.7.6.3.3-17　総合効果（DRC 判定）の有効率：
Candida 属による侵襲性真菌症に対する治療終了時（End of Treatment）
及び治験薬投与 1 ヵ月後
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02952 試験）

CANDIDA	Posaconazole (P00041)		Control (P02387)	
	n	(%)	n	(%)
ALL SUBJECTS HAVING CANDIDA AS A PRIMARY PATHOGEN	23	(100.0)	30	(100.0)
Limit of Evaluation	Responders		Responders	
Month 1	12	(52.2)	16	(53.3)
End of Treatment	11	(47.8)	16	(53.3)

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.2.5.2　総合効果の内訳

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.3.3-18]に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.3-18　　総合効果（DRC 判定）の内訳：
Candida 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）

CANDIDA	Responders				Nonresponders					
	Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
Treatment [N]	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Posaconazole [23]	8	(34.8)	3	(13.0)	4	(17.4)	6	(26.1)	2	(8.7)
Control [30]	9	(30.0)	7	(23.3)	0	(0.0)	12	(40.0)	2	(6.7)

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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.2.5.3　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 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 2.7.6.3.3-6]に示す。

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（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、肺及び播種性感染（カンジダ血症）では、ポサコナゾール群57.1%（4/7例）、外部対照群（主にアムホテリシン B 製剤又はポサコナゾール以外の治験薬の投与例）54.5%（12/22例）、肺外感染では、ポサコナゾール群58.3%（7/12例）、外部対照群57.1%（4/7例）であり、総合効果の有効率は両投与群で類似していた。

ポサコナゾール群及び外部対照群とも、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30日間以下の被験者が多数を占めた。総合効果の有効率は、標準的抗真菌治療の無効例では、ポサコナゾール群60.0%（9/15例）及び外部対照群50.0%（8/16例）、ベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与期間が30日間以下の被験者では、ポサコナゾール群53.3%（8/15例）及び外部対照群54.2%（13/24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）。

2.7.6.3.3.3.2.2.2.6　*Cryptococcus* 属

2.7.6.3.3.3.2.2.2.6.1　総合効果の有効率

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 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48.4%（15/31例）、外部対照群57.8%（37/64例）であった[表 2.7.6.3.3-7]。

ITT のうち、DRC 判定による *Cryptococcus* 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14例、外部対照群16例）を含む］では、総合効果の有効率は、ポサコナゾール群48.9%（22/45例）、外部対照群56.3%（45/80例）であった[表 2.7.6.3.3-12]。

2.7.6.3.3.3.2.2.2.6.2　総合効果の内訳

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.3.3-19]に示す。

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果の完全奏効の割合は、ポサコナゾール群16.1%（5/31例）、外部対照群15.6%（10/64例）であり両群で同様であった。

表 2.7.6.3.3-19　総合効果（DRC 判定）の内訳：
Cryptococcus 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）

CRYPTOCOCCUS	Responders				Nonresponders					
	Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
Treatment [N]	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Posaconazole [31]	5	(16.1)	10	(32.3)	7	(22.6)	8	(25.8)	1	(3.2)
Control [64]	10	(15.6)	27	(42.2)	6	(9.4)	12	(18.8)	9	(14.1)

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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

2.7.6.3.3.3.2.2.2.6.3　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 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 2.7.6.3.3-7]に示す。

ポサコナゾール群及び外部対照群のいずれも、部分集団内の被験者の大部分の背景因子は均質

（大多数の被験者は、18～64歳の非白人男性、HIV 又は AIDS に罹患し、肺外感染の真菌症患者）であるものの、部分集団内の各評価区分別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）について結論付けることは困難であった。確認できたデータの範囲からは、特定の部分集団で特筆すべき所見は認められなかった。

2.7.6.3.3.3.2.2.2.7　　その他の真菌

MITT における治療終了時（End of Treatment）のその他の真菌による侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、ポサコナゾール群63.3%（19/30例）、外部対照群60.0%（12/20例）であった[表 2.7.6.3.3-7]。

ITT のうち、DRC 判定によるその他の真菌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6例）を含む］では、総合効果の有効率は、ポサコナゾール群69.4%（25/36例）、外部対照群65.4%（17/26例）であった[表 2.7.6.3.2-12]。ポサコナゾール群で治験薬投与開始の前30日以内に培養で特定された主な菌種は *Pseudallescheria boydii* 4例、Histplasmosis 4例であった[資料 5.3.7.2.5: P02952_effi]。それぞれの菌種の治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、*Pseudallescheria boydii* 25.0%（1/4例）、Histplasmosis 100%（4/4例）であった†。

† P02952試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P02952]では、治験薬投与開始の前30日以内に菌種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特定された菌種も含めた治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率が記載されている。

2.7.6.3.3.4　　結論

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（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）を対象に、DRC が盲検下でポサコナゾール経口懸濁液の有効性（P00041試験）を救済治療としての標準的抗真菌治療を実施した外部対照群（P02387試験）と比較した結果、以下の結論が得られた。

- 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）における治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対するポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日経口投与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、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。
- 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ポサコナゾール経口懸濁液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）であり、外部対照群と比較して有意に高かった。
- *Aspergillus* 属以外の希少真菌による侵襲性真菌症に対するポサコナゾール経口懸濁液の有効性が、以下の通り認められた。
  (1) MITT における *Fusarium* 属による侵襲性真菌症に対するポサコナゾール経口懸濁液の総合効果の有効率は38.9%（7/18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）の総合効果の有効率は45.8%（11/24例）であった。
  (2) MITT におけるムーコル目による侵襲性真菌症に対するポサコナゾール経口懸濁液の総合効果の有効率は54.5%（6/11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）の総合効果の有効率は53.8%（7/13例）であった。
  (3) MITT におけ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真菌症に対するポサコナゾール経口懸濁液の総合効果の有効率は81.8%（9/11例）であった。
  (4) MITT における *Coccidioides* 属による侵襲性真菌症に対するポサコナゾール経口懸濁液の総合効果の有効率は68.8%（11/16例）であった。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）の総合効果の有効率は63.2%（12/19例）であった。
  (5) MITT における *Candida* 属による侵襲性真菌症に対するポサコナゾール経口懸濁液の総合効果の有効率は47.8%（11/23例）、また、*Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率は48.4%（15/31例）であった。

2.7.6.3.3.5　　付録

付録 2.7.6.3.3-1　　背景因子別、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)		
ASPERGILLUS	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
ALL SUBJECTS HAVING *ASPERGILLUS* AS A PRIMARY PATHOGEN[†]	107	45	(42.1)	86	22	(25.6)
DEMOGRAPHY						
Age						
<18 y	4	3	(75.0)	3	1	(33.3)
18 to 64 y	90	34	(37.8)	74	20	(27.0)
≥65 y	13	8	(61.5)	9	1	(11.1)
Sex						
Female	36	13	(36.1)	24	3	(12.5)
Male	71	32	(45.1)	62	19	(30.6)
Race						
Caucasian	84	35	(41.7)	54	13	(24.1)
non Caucasian	23	10	(43.5)	32[‡]	9[‡]	(28.1)
Body Weight						
<65 kg	44	18	(40.9)	33	7	(21.2)
≥65 kg	55	23	(41.8)	46	12	(26.1)
Missing	8	4	(50.0)	7	3	(42.9)
OTHER SUBJECT CHARACTERISTICS						
Neutropenia (Baseline ANC < 500/mm^3)	21	5	(23.8)	26	2	(7.7)
History of Bone Marrow Transplant	55	21	(38.2)	38	7	(18.4)
Allogeneic	48	15	(31.3)	34	7	(20.6)
Autologous	7	6	(85.7)	4	0	(0.0)
History of Solid Organ Transplant	12	7	(58.3)	7	5	(71.4)
FUNGAL DISEASE CHARACTERISTICS						
Duration of Prior Effective Antifungal Therapy[§]						
≤30 days	69	31	(44.9)	71	17	(23.9)
31 to 60 days	21	8	(38.1)	8	4	(50.0)
61 to 90 days	7	2	(28.6)	3	1	(33.3)
91 to 180 days	7	3	(42.9)	4	0	(0.0)
>180 days	3	1	(33.3)	0	0	(0.0)
Enrollment Reason[†]						
Refractory	55	24	(43.6)	48	10	(20.8)
Intolerant	13	5	(38.5)	18	9	(50.0)
Refractory and Intolerant	39	16	(41.0)	20	3	(15.0)
All Refractory[‖]	94	40	(42.6)	68	13	(19.1)
All Refractory With Proven Infection	62	27	(43.5)	36	10	(27.8)
General Site of Infection[¶]						
Pulmonary	79	31	(39.2)	67	17	(25.4)
Extrapulmonary	19	10	(52.6)	11	5	(45.5)
Disseminated With Pulmonary Involvement	3	1	(33.3)	3	0	(0.0)
Disseminated Without Confirmed Pulmonary Involvement	6	3	(50.0)	5	0	(0.0)

付録 2.7.6.3.3-1　背景因子別、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）（続き）

	Posaconazole (P00041)			Control (P02387)		
ASPERGILLUS	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
OTHER DISEASE HISTORY[#]						
Hematologic Malignancy	79	29	(36.7)	70	16	(22.9)
Nonhematologic Malignancy	13	6	(46.2)	5	1	(20.0)
Nonmalignant Hematologic Disorder	91	36	(39.6)	52	11	(21.2)
Aplastic anemia	2	0	(0.0)	3	1	(33.3)
Myelodysplastic syndrome	7	1	(14.3)	9	1	(11.1)
Immunocompromised – Acquired	28	13	(46.4)	19	6	(31.6)
Diabetes mellitus	15	7	(46.7)	14	3	(21.4)
HIV infection NOS	5	2	(40.0)	3	1	(33.3)
AIDS	2	1	(50.0)	0	0	(0.0)
Immunocompromised – Congenital	2	1	(50.0)	3	0	(0.0)
Chronic Granulomatous Disease	1	1	(100.0)	1	0	(0.0)
Fibrocystic Disease of the Pancreas	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
Renal Disease	68	27	(39.7)	21	5	(23.8)
Hepatic Disease	43	16	(37.2)	6	0	(0.0)
OTHER PHARMACOTHERAPIES						
Corticosteroids						
Prior Use	78	30	(38.5)	60	10	(16.7)
Concomitant Use	84	32	(38.1)	59	15	(25.4)
Myelosuppressive Therapies						
Prior Use	18	2	(11.1)	19	3	(15.8)
Concomitant Use	20	9	(45.0)	15	7	(46.7)
Immunosuppressive Therapies						
Prior Use	62	23	(37.1)	44	10	(22.7)
Concomitant Use	70	26	(37.1)	49	14	(28.6)
Growth Factors						
Prior Use	48	16	(33.3)	48	8	(16.7)
Concomitant Use	65	25	(38.5)	50	7	(14.0)
ENROLLMENT/CENTER CHARACTERISTICS						
Study Center Location						
USA	94	38	(40.4)	68	16	(23.5)
non USA	13	7	(53.8)	18	6	(33.3)
Time Interval of Enrollment						
30 APR 1996 to 31 DEC 1998	NA			26	7	(26.9)
01 JAN to 31 DEC 1999	20	8	(40.0)	23	6	(26.1)
01 JAN to 31 DEC 2000	64	26	(40.6)	29	7	(24.1)
01 JAN to 30 APR 2001	23	11	(47.8)	8	2	(25.0)
Study Center Size						
Large Site (MDACC)	42	13	(31.0)	36	6	(16.7)
Other Sites Combined	65	32	(49.2)	50	16	(32.0)
Centers Contributing Data to						
P00041 and P02387	73	30	(41.1)	76	19	(25.0)
P00041 only	34	15	(44.1)	NA		
P02387 only	NA			10	3	(30.0)

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
ANC：好中球絶対数、Bone Marrow Transplant：造血幹細胞移植［P02952試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P02952]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］、MDACC：The University of Texas MD Anderson Cancer Center（施設番号：P00041試験では No.6、P02387試験では No.13）、NA：該当なし、NOS：特定不能、y：歳

† 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。
‡ フランスで組み入れられた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。17例のうち、有効例は6例であった。
§ *Aspergillus* 属による真菌症に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療（アムホテリシン B 製剤、イトラコナゾール、ボリコナゾール、カスポファンギン又はミカファンギン）
‖ DRC により標準的抗真菌治療が無効と判定された被験者及び無効かつ不耐容と判定された被験者
¶ 有効性の症例一覧[資料5.3.7.2.5: P02952_effi]には、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を示すが、本表では 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の4分類。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）による感染部位を示す。
# 病歴データに関し、治癒又は持続中の疾患を要約した。
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（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

付録 2.7.6.3.3-2　背景因子別、総合効果（DRC 判定）の有効率：*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）

	Posaconazole (P00041)			Control (P02387)		
FUSARIUM	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
ALL SUBJECTS HAVING *FUSARIUM* AS A PRIMARY PATHOGEN†	18	7	(38.9)	4	2	(50.0)
DEMOGRAPHY						
Age						
<18 y	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)
18 to 64 y	13	5	(38.5)	3	1	(33.3)
≥65 y	3	2	(66.7)	1	1	(100.0)
Sex						
Female	10	4	(40.0)	2	1	(50.0)
Male	8	3	(37.5)	2	1	(50.0)
Race						
Caucasian	14	5	(35.7)	4	2	(50.0)
non Caucasian	4	2	(50.0)	0	0	(0.0)
Body Weight						
<65 kg	2	0	(0.0)	1	0	(0.0)
≥65 kg	14	6	(42.9)	3	2	(66.7)
Missing	2	1	(50.0)	0	0	(0.0)
OTHER SUBJECT CHARACTERISTICS						
Neutropenia (Baseline ANC < 500/mm^3)	6	1	(16.7)	0	0	(0.0)
History of Bone Marrow Transplant	6	1	(16.7)	2	0	(0.0)
Allogeneic	4	1	(25.0)	2	0	(0.0)
Autologous	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)
History of Solid Organ Transplant	2	2	(100.0)	0	0	(0.0)
FUNGAL DISEASE CHARACTERISTICS						
Duration of Prior Effective Antifungal Therapy‡						
≤30 days	17	6	(35.3)	3	1	(33.3)
31 to 60 days	1	1	(100.0)	0	0	(0.0)
61 to 90 days	0	0	(0.0)	1	1	(100.0)
Enrollment Reason†						
Refractory	12	4	(33.3)	4	2	(50.0)
Intolerant	4	2	(50.0)	0	0	(0.0)
Refractory and Intolerant	2	1	(50.0)	0	0	(0.0)
General Site of Infection§						
Pulmonary	2	1	(50.0)	1	0	(0.0)
Extrapulmonary	7	4	(57.1)	1	1	(100.0)
Disseminated With Pulmonary Involvement	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Disseminated Without Confirmed Pulmonary Involvement	7	2	(28.6)	2	1	(50.0)

付録 2.7.6.3.3-2　背景因子別、総合効果（DRC 判定）の有効率：*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）（続き）

FUSARIUM	Posaconazole (P00041)			Control (P02387)		
	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
OTHER DISEASE HISTORY‖						
Hematologic Malignancy	13	4	(30.8)	2	1	(50.0)
Nonhematologic Malignancy	2	0	(0.0)	1	1	(100.0)
Nonmalignant Hematologic Disorder	16	5	(31.3)	4	2	(50.0)
Myelodysplastic syndrome	0	0	(0.0)	1	1	(100.0)
Immunocompromised – Acquired	5	2	(40.0)	0	0	(0.0)
Diabetes mellitus	5	2	(40.0)	0	0	(0.0)
Renal Disease	10	3	(30.0)	0	0	(0.0)
Hepatic Disease	8	2	(25.0)	1	1	(100.0)
OTHER PHARMACOTHERAPIES						
Corticosteroids						
Prior Use	13	5	(38.5)	2	0	(0.0)
Concomitant Use	16	7	(43.8)	4	2	(50.0)
Myelosuppressive Therapies						
Prior Use	4	2	(50.0)	1	0	(0.0)
Concomitant Use	6	4	(66.7)	2	0	(0.0)
Immunosuppressive Therapies						
Prior Use	9	5	(55.6)	2	0	(0.0)
Concomitant Use	12	5	(41.7)	3	1	(33.3)
Growth Factors						
Prior Use	10	3	(30.0)	3	1	(33.3)
Concomitant Use	12	4	(33.3)	3	1	(33.3)
ENROLLMENT/CENTER CHARACTERISTICS						
Study Center Location						
USA	17	6	(35.3)	4	2	(50.0)
non USA	1	1	(100.0)	0	0	(0.0)
Time Interval of Enrollment						
30 APR 1996 to 31 DEC 1998	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
01 JAN to 31 DEC 1999	3	0	(0.0)	1	1	(100.0)
01 JAN to 31 DEC 2000	13	7	(53.8)	2	1	(50.0)
01 JAN to 30 APR 2001	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Study Center Size						
Large Site (MDACC)	8	4	(50.0)	1	0	(0.0)
Other Sites Combined	10	3	(30.0)	3	2	(66.7)
Centers Contributing Data to						
P00041 and P02387	14	7	(50.0)	3	1	(33.3)
P00041 only	4	0	(0.0)	0	0	(0.0)
P02387 only	0	0	(0.0)	1	1	(100.0)

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
ANC：好中球絶対数、Bone Marrow Transplant：造血幹細胞移植［P02952試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P02952]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］、MDACC：The University of Texas MD Anderson Cancer Center（施設番号：P00041試験では No.6、P02387試験では No.13）、y：歳
† 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。
‡ *Fusarium* 属による真菌症に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療（アムホテリシン B 製剤又はボリコナゾール）
§ 有効性の症例一覧[資料5 3.7 2 5: P02952_effi]には、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を示すが、本表では 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

の4分類。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）による感染部位を示す。
‖病歴データに関し、治癒又は持続中の疾患を要約した。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

Confidential

付録 2.7.6.3.3-3　背景因子別、総合効果（DRC 判定）の有効率：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）

	Posaconazole (P00041)			Control (P02387)		
ZYGOMYCETES	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
ALL SUBJECTS HAVING ZYGOMYCETES AS A PRIMARY PATHOGEN†	11	6	(54.5)	8	4	(50.0)
DEMOGRAPHY						
Age						
<18 y	1	0	(0.0)	1	1	(100.0)
18 to 64 y	8	4	(50.0)	6	3	(50.0)
≥65 y	2	2	(100.0)	1	0	(0.0)
Sex						
Female	3	2	(66.7)	3	2	(66.7)
Male	8	4	(50.0)	5	2	(40.0)
Race						
Caucasian	4	3	(75.0)	3	2	(66.7)
non Caucasian	7	3	(42.9)	5‡	2	(40.0)
Body Weight						
<65 kg	4	3	(75.0)	1	1	(100.0)
≥65 kg	5	2	(40.0)	4	2	(50.0)
Missing	2	1	(50.0)	3	1	(33.3)
OTHER SUBJECT CHARACTERISTICS						
Neutropenia (Baseline ANC < 500/mm^3)	1	0	0.0	1	1	(100.0)
History of Bone Marrow Transplant	5	2	(40.0)	3	1	(33.3)
Allogeneic	4	1	(25.0)	3	1	(33.3)
Autologous	1	1	(100.0)	0	0	(0.0)
History of Solid Organ Transplant	2	1	(50.0)	1	1	(100.0)
FUNGAL DISEASE CHARACTERISTICS						
Duration of Prior Effective Antifungal Therapy§						
≤30 days	8	4	(50.0)	7	3	(42.9)
31 to 60 days	1	1	(100.0)	0	0	(0.0)
61 to 90 days	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)
>180 days	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Enrollment Reason†						
Refractory	3	2	(66.7)	3	2	(66.7)
Intolerant	5	3	(60.0)	1	1	(100.0)
Refractory and Intolerant	3	1	(33.3)	4	1	(25.0)
General Site of Infection‖						
Pulmonary	1	1	(100.0)	1	0	0.0
Extrapulmonary	7	4	(57.1)	7	4	(57.1)
Disseminated With Pulmonary Involvement	2	1	(50.0)	0	0	(0.0)
Disseminated Without Confirmed Pulmonary Involvement	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)

付録 2.7.6.3.3-3　背景因子別、総合効果（DRC 判定）の有効率：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）（続き）

	Posaconazole (P00041)			Control (P02387)		
ZYGOMYCETES	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
OTHER DISEASE HISTORY¶						
Hematologic Malignancy	8	4	(50.0)	3	1	(33.3)
Nonhematologic Malignancy	2	2	(100.0)	0	0	(0.0)
Nonmalignant Hematologic Disorder	10	5	(50.0)	3	2	(66.7)
Immunocompromised – Acquired	2	2	(100.0)	5	3	(60.0)
Diabetes mellitus	2	2	(100.0)	5	3	(60.0)
Renal Disease	6	4	(66.7)	3	1	(33.3)
Hepatic Disease	3	0	(0.0)	2	2	(100.0)
OTHER PHARMACOTHERAPIES						
Corticosteroids						
Prior Use	8	3	(37.5)	5	3	(60.0)
Concomitant Use	10	6	(60.0)	4	2	(50.0)
Myelosuppressive Therapies						
Prior Use	1	0	(0.0)	1	1	(100.0)
Concomitant Use	4	4	(100.0)	0	0	(0.0)
Immunosuppressive Therapies						
Prior Use	8	3	(37.5)	5	3	(60.0)
Concomitant Use	8	4	(50.0)	4	2	(50.0)
Growth Factors						
Prior Use	6	2	(33.3)	2	0	(0.0)
Concomitant Use	6	3	(50.0)	1	0	(0.0)
ENROLLMENT/CENTER CHARACTERISTICS						
Study Center Location						
USA	10	5	(50.0)	3	2	(66.7)
non USA	1	1	(100.0)	5	2	(40.0)
Time Interval of Enrollment						
30 APR 1996 to 31 DEC 1998	0	0	(0.0)	3	3	(100.0)
01 JAN to 31 DEC 1999	2	1	(50.0)	3	1	(33.3)
01 JAN to 31 DEC 2000	6	3	(50.0)	2	0	(0.0)
01 JAN to 30 APR 2001	3	2	(66.7)	0	0	(0.0)
Study Center Size						
Large Site (MDACC)	3	2	(66.7)	0	0	(0.0)
Other Sites Combined	8	4	(50.0)	8	4	(50.0)
Centers Contributing Data to						
P00041 and P02387	6	5	(83.3)	8	4	(50.0)
P00041 only	5	1	(20.0)	0	0	(0.0)
P02387 only	0	0	(0.0)	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
ANC：好中球絶対数、Bone Marrow Transplant：造血幹細胞移植［P02952試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P02952]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］、MDACC：The University of Texas MD Anderson Cancer Center（施設番号：P00041試験では No.6、P02387試験では No.13）、y：歳
† 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。
‡ フランスで組み入れられた1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。当該被験者は総合効果の無効例であった。
§ ムーコル目による真菌症に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療（アムホテリシン B 製剤）
‖ 有効性の症例一覧[資料5.3.7.2.5: P02952_effi]には、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を示

すが、本表では 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の4分類。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）による感染部位を示す。
¶病歴データに関し、治癒又は持続中の疾患を要約した。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

付録 2.7.6.3.3-4　背景因子別、総合効果（DRC 判定）の有効率：クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による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)		
CHROMOBLASTOMYCOSIS/MYCETOMA	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
ALL SUBJECTS HAVING CHROMOBLASTOMYCOSIS/MYCETOMA AS A PRIMARY PATHOGEN†	11	9	(81.8)	2	0	(0.0)
DEMOGRAPHY						
Age						
18 to 64 y	9	7	(77.8)	1	0	(0.0)
≥65 y	2	2	(100.0)	1	0	(0.0)
Sex						
Female	1	1	(100.0)	1	0	(0.0)
Male	10	8	(80.0)	1	0	(0.0)
Race						
Caucasian	2	2	(100.0)	1	0	(0.0)
non Caucasian	9	7	(77.8)	1	0	(0.0)
Body Weight						
<65 kg	3	3	(100.0)	0	0	(0.0)
≥65 kg	8	6	(75.0)	1	0	(0.0)
Missing	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
FUNGAL DISEASE CHARACTERISTICS						
Duration of Prior Effective Antifungal Therapy‡						
61 to 90 days	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
91 to 180 days	0	0	(0.0)	2	0	(0.0)
>180 days	10	9	(90.0)	0	0	(0.0)
Enrollment Reason†						
Refractory	11	9	(81.8)	2	0	(0.0)
General Site of Infection§						
Extrapulmonary	11	9	(81.8)	2	0	(0.0)
OTHER DISEASE HISTORY‖						
Nonhematologic Malignancy	2	2	(100.0)	0	0	(0.0)
ENROLLMENT/CENTER CHARACTERISTICS						
Study Center Location						
USA	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
non USA	11	9	(81.8)	2	0	(0.0)
Time Interval of Enrollment						
30 APR 1996 to 31 DEC 1998	0	0	(0.0)	2	0	(0.0)
01 JAN to 31 DEC 1999	3	3	(100.0)	0	0	(0.0)
01 JAN to 31 DEC 2000	7	5	(71.4)	0	0	(0.0)
01 JAN to 30 APR 2001	1	1	(100.0)	0	0	(0.0)
Study Center Size						
Large Site (MDACC)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Other Sites Combined	11	9	(81.8)	2	0	(0.0)
Centers Contributing Data to						
P00041 and P02387	9	8	(88.9)	2	0	(0.0)
P00041 only	2	1	(50.0)	0	0	(0.0)
P02387 only	0	0	0.0	0	0	(0.0)

Confidential

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
ANC：好中球絶対数、Bone Marrow Transplant：造血幹細胞移植［P02952試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P02952]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］、MDACC : The University of Texas MD Anderson Cancer Center（施設番号：P00041試験では No.6、P02387試験では No.13）、y：歳
† 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。
‡ クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による真菌症に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療［ケトコナゾール、イトラコナゾール、テルビナフィン塩酸塩、フルシトシン又はアムホテリシン B 製剤（フルシトシンとの併用のみ投与可）］
§ 有効性の症例一覧[資料5 3.7 2 5: P02952_effi]には、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を示すが、本表では 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の4分類。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）による感染部位を示す。
‖ 病歴データに関し、治癒又は持続中の疾患を要約した。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

付録 2.7.6.3.3-5　背景因子別、総合効果（DRC 判定）の有効率：*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）

	Posaconazole (P00041)			Control (P02387)		
Coccidioides	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
ALL SUBJECTS HAVING *COCCIDIOIDES* AS A PRIMARY PATHOGEN†	16	11	(68.8)	7	3	(42.9)
DEMOGRAPHY						
Age						
<18 y	1	1	(100.0)	0	0	(0.0)
18 to 64 y	14	9	(64.3)	6	2	(33.3)
≥65 y	1	1	(100.0)	1	1	(100.0)
Sex						
Female	9	7	(77.8)	0	0	(0.0)
Male	7	4	(57.1)	7	3	(42.9)
Race						
Caucasian	4	3	(75.0)	0	0	(0.0)
non Caucasian	12	8	(66.7)	7	3	(42.9)
Body Weight						
<65 kg	11	8	(72.7)	2	1	(50.0)
≥65 kg	4	2	(50.0)	1	0	(0.0)
Missing	1	1	(100.0)	4	2	(50.0)
OTHER SUBJECT CHARACTERISTICS						
History of Bone Marrow Transplant	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Allogeneic	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
FUNGAL DISEASE CHARACTERISTICS						
Duration of Prior Effective Antifungal Therapy‡						
≤30 days	1	0	(0.0)	3	1	(33.3)
31 to 60 days	2	1	(50.0)	2	1	(50.0)
61 to 90 days	1	1	(100.0)	0	0	(0.0)
91 to 180 days	2	2	(100.0)	1	1	(100.0)
>180 days	10	7	(70.0)	1	0	(0.0)
Enrollment Reason†						
Refractory	13	10	(76.9)	3	2	(66.7)
Intolerant	1	0	0.0	4	1	(25.0)
Refractory and Intolerant	2	1	(50.0)	0	0	(0.0)
General Site of Infection§						
Pulmonary	8	5	(62.5)	6	3	(50.0)
Extrapulmonary	4	2	(50.0)	0	0	(0.0)
Disseminated Without Confirmed Pulmonary Involvement	4	4	(100.0)	1	0	(0.0)
OTHER DISEASE HISTORY‖						
Hematologic Malignancy	1	0	0.0	0	0	(0.0)
Nonhematologic Malignancy	1	1	(100.0)	1	0	(0.0)
Nonmalignant Hematologic Disorder	8	4	(50.0)	3	2	(66.7)
Immunocompromised – Acquired	5	3	(60.0)	3	0	(0.0)
Diabetes mellitus	2	2	(100.0)	1	0	(0.0)
HIV infection NOS	0	0	(0.0)	3	0	(0.0)
Renal Disease	5	2	(40.0)	1	0	(0.0)
Hepatic Disease	2	1	(50.0)	0	0	(0.0)

付録 2.7.6.3.3-5　背景因子別、総合効果（DRC 判定）の有効率：*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）（続き）

	Posaconazole (P00041)			Control (P02387)		
Coccidioides	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
OTHER PHARMACOTHERAPIES						
Corticosteroids						
Prior Use	4	3	(75.0)	4	2	(50.0)
Concomitant Use	5	3	(60.0)	1	0	(0.0)
Myelosuppressive Therapies						
Concomitant Use	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Immunosuppressive Therapies						
Prior Use	0	0	(0.0)	2	1	(50.0)
Growth Factors						
Prior Use	1	1	(100.0)	0	0	(0.0)
Concomitant Use	2	1	(50.0)	0	0	(0.0)
ENROLLMENT/CENTER CHARACTERISTICS						
Study Center Location						
USA	11	7	(63.6)	3	1	(33.3)
non USA	5	4	(80.0)	4	2	(50.0)
Time Interval of Enrollment						
30 APR 1996 to 31 DEC 1998	0	0	(0.0)	4	1	(25.0)
01 JAN to 31 DEC 1999	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)
01 JAN to 31 DEC 2000	9	7	(77.8)	1	1	(100.0)
01 JAN to 30 APR 2001	5	4	(80.0)	2	1	(50.0)
Study Center Size						
Large Site (MDACC)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Other Sites Combined	15	11	(73.3)	7	3	(42.9)
Centers Contributing Data to						
P00041 and P02387	14	10	(71.4)	7	3	(42.9)
P00041 only	2	1	(50.0)	0	0	(0.0)
P02387 only	0	0	(0.0)	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
ANC：好中球絶対数、Bone Marrow Transplant：造血幹細胞移植［P02952試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P02952]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］、MDACC：The University of Texas MD Anderson Cancer Center（施設番号：P00041試験では No.6、P02387試験では No.13）、y：歳
†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。
‡*Coccidioides* 属による真菌症に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療（アムホテリシン B 製剤、フルコナゾール、ケトコナゾール又はイトラコナゾール）
§有効性の症例一覧[資料5 3.7 2 5: P02952_effi]には、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を示すが、本表では 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の4分類。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）による感染部位を示す。
‖病歴データに関し、治癒又は持続中の疾患を要約した。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

付録 2.7.6.3.3-6　背景因子別、総合効果（DRC 判定）の有効率：*Candida* 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)		
Candida	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
ALL SUBJECTS HAVING *CANDIDA* AS A PRIMARY PATHOGEN†	23	11	(47.8)	30	16	(53.3)
DEMOGRAPHY						
Age						
<18 y	3	1	(33.3)	0	0	(0.0)
18 to 64 y	19	9	(47.4)	25	13	(52.0)
≥65 y	1	1	(100.0)	5	3	(60.0)
Sex						
Female	8	1	(12.5)	16	9	(56.3)
Male	15	10	(66.7)	14	7	(50.0)
Race						
Caucasian	17	8	(47.1)	19	12	(63.2)
non Caucasian	6	3	(50.0)	11‡	4‡	(36.4)
Body Weight						
<65 kg	12	4	(33.3)	13	7	(53.8)
≥65 kg	10	7	(70.0)	12	5	(41.7)
Missing	1	0	(0.0)	5	4	(80.0)
OTHER SUBJECT CHARACTERISTICS						
Neutropenia (Baseline ANC < 500/mm^3)	3	2	(66.7)	8	3	(37.5)
History of Bone Marrow Transplant	3	1	(33.3)	8	4	(50.0)
Allogeneic	3	1	(33.3)	7	4	(57.1)
Autologous	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
History of Solid Organ Transplant	3	0	(0.0)	2	1	(50.0)
FUNGAL DISEASE CHARACTERISTICS						
Duration of Prior Effective Antifungal Therapy§						
≤30 days	15	8	(53.3)	24	13	(54.2)
31 to 60 days	3	2	(66.7)	5	2	(40.0)
61 to 90 days	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
91 to 180 days	2	0	(0.0)	1	1	(100.0)
>180 days	2	1	(50.0)	0	0	(0.0)
Enrollment Reason†						
Refractory	15	9	(60.0)	16	8	(50.0)
Intolerant	4	2	(50.0)	7	4	(57.1)
Refractory and Intolerant	4	0	(0.0)	7	4	(57.1)
General Site of Infection‖						
Pulmonary¶	2	0	(0.0)	1	0	(0.0)
Extrapulmonary#	12	7	(58.3)	7	4	(57.1)
Disseminated With Pulmonary Involvement††	7	4	(57.1)	22	12	(54.5)
Disseminated Without Confirmed Pulmonary Involvement	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)

付録 2.7.6.3.3-6　背景因子別、総合効果（DRC 判定）の有効率：*Candida* 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）（続き）

	Posaconazole (P00041)			Control (P02387)		
Candida	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
OTHER DISEASE HISTORY‡‡						
Hematologic Malignancy	11	4	(36.4)	15	7	(46.7)
Nonhematologic Malignancy	2	2	(100.0)	5	2	(40.0)
Nonmalignant Hematologic Disorder	19	10	(52.6)	14	8	(57.1)
Aplastic anemia	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
Immunocompromised – Acquired	13	8	(61.5)	11	8	(72.7)
Diabetes mellitus	4	3	(75.0)	8	6	(75.0)
HIV infection NOS	7	5	(71.4)	2	1	(50.0)
AIDS	2	2	(100.0)	1	1	(100.0)
Immunocompromised – Congenital	2	1	(50.0)	1	1	(100.0)
Fibrocystic disease of pancreas	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Renal Disease	11	5	(45.5)	6	4	(66.7)
Hepatic Disease	9	4	(44.4)	6	4	(66.7)
OTHER PHARMACOTHERAPIES						
Corticosteroids						
Prior Use	11	4	(36.4)	14	8	(57.1)
Concomitant Use	11	5	(45.5)	15	8	(53.3)
Myelosuppressive Therapies						
Prior Use	5	3	(60.0)	10	6	(60.0)
Concomitant Use	5	3	(60.0)	4	4	(100.0)
Immunosuppressive Therapies						
Prior Use	6	1	(16.7)	10	6	(60.0)
Concomitant Use	8	3	(37.5)	10	6	(60.0)
Growth Factors						
Prior Use	6	3	(50.0)	11	5	(45.5)
Concomitant Use	9	6	(66.7)	11	4	(36.4)
ENROLLMENT/CENTER CHARACTERISTICS						
Study Center Location						
USA	17	7	(41.2)	21	13	(61.9)
non USA	6	4	(66.7)	9	3	(33.3)
Time Interval of Enrollment						
30 APR 1996 to 31 DEC 1998	0	0	(0.0)	4	2	(50.0)
01 JAN to 31 DEC 1999	0	0	(0.0)	12	7	(58.3)
01 JAN to 31 DEC 2000	16	8	(50.0)	10	4	(40.0)
01 JAN to 30 APR 2001	7	3	(42.9)	4	3	(75.0)
Study Center Size						
Large Site (MDACC)	4	1	(25.0)	3	0	(0.0)
Other Sites Combined	19	10	(52.6)	27	16	(59.3)
Centers Contributing Data to						
P00041 and P02387	17	6	(35.3)	23	10	(43.5)
P00041 only	6	5	(83.3)	0	0	(0.0)
P02387 only	0	0	(0.0)	7	6	(85.7)

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
ANC：好中球絶対数、Bone Marrow Transplant：造血幹細胞移植［P02952試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P02952]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］、MDACC：The University of Texas MD Anderson Cancer Center（施設番号：P00041試験では No.6、P02387試験では No.13）、NOS：特定不能、y：歳
† 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。
‡フランスで組み入れられた8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。8例のうち、有効例は3例であった。

§ *Candida* 属による真菌症に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療（フルコナゾール、アムホテリシン B 製剤、イトラコナゾール、ミカファンギン、フルシトシン、ケトコナゾール、テルビナフィン塩酸塩又はボリコナゾール）
‖ 有効性の症例一覧[資料5.3.7.2.5: P02952_effi]には、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を示すが、本表では 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の4分類。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）による感染部位を示す。
¶ カンジダ血症を除く肺感染
# カンジダ血症を除く食道カンジダ症及び *Candida* 属によるその他の侵襲性真菌症
†† 肺及び播種性感染に分類されたすべての被験者は、少なくともカンジダ血症を罹患していた。
‡‡ 病歴データに関し、治癒又は持続中の疾患を要約した。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

付録 2.7.6.3.3-7　背景因子別、総合効果（DRC 判定）の有効率：*Cryptococcus* 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)		
Cryptococcus	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
ALL SUBJECTS HAVING *CRYPTOCOCCUS* AS A PRIMARY PATHOGEN†	31	15	(48.4)	64	37	(57.8)
DEMOGRAPHY						
Age						
<18 y	0	0	(0.0)	1	1	(100.0)
18 to 64 y	31	15	(48.4)	62	35	(56.5)
≥65 y	0	0	(0.0)	1	1	(100.0)
Sex						
Female	3	0	(0.0)	17	7	(41.2)
Male	28	15	(53.6)	47	30	(63.8)
Race						
Caucasian	3	1	(33.3)	8	5	(62.5)
non Caucasian	28	14	(50.0)	56‡	32‡	(57.1)
Body Weight						
<65 kg	22	11	(50.0)	14	10	(71.4)
≥65 kg	7	3	(42.9)	5	3	(60.0)
Missing	2	1	(50.0)	45	24	(53.3)
OTHER SUBJECT CHARACTERISTICS						
Neutropenia (Baseline ANC < 500/mm^3)	1	0	(0.0)	1	1	(100.0)
History of Bone Marrow Transplant	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
Allogeneic	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
History of Solid Organ Transplant	1	1	(100.0)	2	1	(50.0)
FUNGAL DISEASE CHARACTERISTICS						
Duration of Prior Effective Antifungal Therapy§						
≤30 days	18	10	(55.6)	59	35	(59.3)
31 to 60 days	8	4	(50.0)	2	1	(50.0)
61 to 90 days	1	1	(100.0)	0	0	(0.0)
91 to 180 days	3	0	(0.0)	2	0	(0.0)
>180 days	1	0	(0.0)	1	1	(100.0)
Enrollment Reason†						
Refractory	27	12	(44.4)	41	23	(56.1)
Intolerant	3	3	(100.0)	17	13	(76.5)
Refractory and Intolerant	1	0	(0.0)	6	1	(16.7)
General Site of Infection‖						
Pulmonary	0	0	(0.0)	2	1	(50.0)
Extrapulmonary	28	13	(46.4)	56	33	(58.9)
Disseminated With Pulmonary Involvement	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
Disseminated Without Confirmed Pulmonary Involvement	3	2	(66.7)	5	3	(60.0)

付録 2.7.6.3.3-7　背景因子別、総合効果（DRC 判定）の有効率：*Cryptococcus* 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）（続き）

	Posaconazole (P00041)			Control (P02387)		
Cryptococcus	Total	Responders		Total	Responders	
Baseline Characteristic or Subgroup	N	n	(%)	N	n	(%)
OTHER DISEASE HISTORY[¶]						
Hematologic Malignancy	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
Nonhematologic Malignancy	3	1	(33.3)	2	1	(50.0)
Nonmalignant Hematologic Disorder	13	5	(41.7)	14	7	(50.0)
Aplastic anemia	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
Immunocompromised – Acquired	28	14	(50.0)	58	33	(56.9)
HIV infection NOS	28	14	(50.0)	57	32	(56.1)
AIDS	1	1	(100.0)	4	2	(50.0)
Immunocompromised – Congenital	2	1	(50.0)	3	0	(0.0)
Renal Disease	2	1	(50.0)	3	1	(33.3)
Hepatic Disease	6	6	(100.0)	6	3	(50.0)
OTHER PHARMACOTHERAPIES						
Corticosteroids						
Prior Use	2	1	(50.0)	20	9	(45.0)
Concomitant Use	5	4	(80.0)	18	8	(44.4)
Myelosuppressive Therapies						
Concomitant Use	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Immunosuppressive Therapies						
Prior Use	1	1	(100.0)	5	1	(20.0)
Concomitant Use	2	2	(100.0)	4	1	(25.0)
Growth Factors						
Prior Use	0	0	(0.0)	1	0	(0.0)
Concomitant Use	0	0	(0.0)	6	1	(16.7)
ENROLLMENT/CENTER CHARACTERISTICS						
Study Center Location						
USA	2	1	(50.0)	12	6	(50.0)
non USA	29	14	(48.3)	52	31	(59.6)
Time Interval of Enrollment						
30 APR 1996 to 31 DEC 1998	0	0	(0.0)	12	11	(91.7)
01 JAN to 31 DEC 1999	1	1	(100.0)	16	10	(62.5)
01 JAN to 31 DEC 2000	23	9	(39.1)	28	14	(50.0)
01 JAN to 30 APR 2001	7	5	(71.4)	8	2	(25.0)
Study Center Size						
Large Site (MDACC)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)
Other Sites Combined	31	15	(48.4)	64	37	(57.8)
Centers Contributing Data to						
P00041 and P02387	26	15	(57.7)	59	36	(61.0)
P00041 only	5	0	(0.0)	0	0	(0.0)
P02387 only	0	0	(0.0)	5	1	(20.0)

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
ANC：好中球絶対数、Bone Marrow Transplant：造血幹細胞移植［P02952試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P02952]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］、MDACC：The University of Texas MD Anderson Cancer Center（施設番号：P00041試験では No.6、P02387試験では No.13）、NOS：特定不能、y：歳
† 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。
‡ フランスで組み入れられた2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。2例とも有効例であった。
§ *Cryptococcus* 属による真菌症に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療（アムホテリシン B 製剤、フルシトシン又はフルコナゾール）
‖ 有効性の症例一覧[資料5.3.7.2.5: P02952_effi]には、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を示すが、本表では 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

の4分類。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）による感染部位を示す。
¶病歴データに関し、治癒又は持続中の疾患を要約した。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・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 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
・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

Confidential

2.7.6.3.4　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ポサコナゾール経口懸濁液治療の海外第Ⅱ相、非盲検、無作為化、多施設共同、用量比較試験（P01893試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.4: P01893]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.4.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

免疫不全の侵襲性真菌症患者に対するポサコナゾール経口懸濁液の安全性、忍容性、有効性及び薬物動態を評価する第Ⅱ相試験

実施医療機関

海外多施設共同（米国を含む計4ヵ国の12施設）

治験期間

2001年1月24日～2002年3月26日

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

薬物動態評価期間として10日間（負荷用量2日間、維持用量8日間）投与後、疾患によって以下のように投与を継続した。

1)　難治性侵襲性真菌症患者：最長6ヵ月間

以下の目安を基に、治験担当医師が被験者ごとに適切な投与期間を判断した。

- 難治性侵襲性真菌症の臨床診断
- 原因となる病原真菌
- 難治性侵襲性真菌症の重症度
- 基礎疾患の重症度
- 免疫抑制からの回復
- 臨床反応速度

28日間以上、かつ、症状の回復後7日間以上投与した。カンジダ症のうち、カンジダ血症、播種性／転移性（深部器官）、肝脾カンジダ症又はカンジダ心内膜炎の患者では、治験薬を14日間以上、かつ、症状の回復後7日間以上投与した。

2)　発熱性好中球減少症患者：最長42日間

発熱性好中球減少症患者では、治験薬を薬物動態評価期間終了時又は好中球絶対数（ANC）が500/mm^{3}に回復までのいずれか遅い方まで継続した。ただし、好中球数の回復後も最長3日

Confidential

間は投与可とした（好中球数の回復は、6時間以上の間隔が開いた連続2回の検査の ANC が500/mm^{3}以上と定義した）。

目的

- 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薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を評価する。
- 最高曝露量が得られる投与スケジュールを決定する。

治験デザイン

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薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を評価する第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、ポサコナゾールの3種類の投与レジメンに1:1:1の比で割り付けられた。

P01893試験の評価期間を以下に示す。

- 治療期
  (1)　薬物動態評価期間：治験薬投与開始から10日間
  (2)　薬物動態評価期間後：
    a)　難治性侵襲性真菌症患者：治験薬投与11日目から最終投与7日後まで
    b)　発熱性好中球減少症患者：治験薬投与11日目から最終投与3日後まで
- 追跡調査期（発熱性好中球減少症患者のみ）：治験薬最終投与7日後

用法・用量

ポサコナゾール経口懸濁液を、投与群別に以下の用法・用量で食事とともに又は食後直ちに経口投与した。

1)　薬物動態評価期間

- 400 mg BID 群
  負荷用量としてポサコナゾール経口懸濁液200 mg を1日4回（QID）2日間経口投与後、維持用量としてポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回（BID）8日間経口投与
- 600 mg BID 群
  負荷用量としてポサコナゾール経口懸濁液400 mg QID を2日間経口投与後、維持用量としてポサコナゾール経口懸濁液600 mg BID を8日間経口投与
- 800 mg QD 群
  負荷用量としてポサコナゾール経口懸濁液800 mg BID を2日間経口投与後、維持用量としてポサコナゾール経口懸濁液800 mg 1日1回（QD）を8日間経口投与

2)　薬物動態評価期間後

各投与群の維持用量の用法・用量で、ポサコナゾール経口懸濁液の投与を継続した。

主な診断／選択基準

- 18歳以上で治験薬の投与（経口投与又は経鼻チューブを用いた投与）が可能な患者（性別及び人種不問）
- 以下のいずれかの診断基準を満たす患者

1)　標準的抗真菌治療†が無効の侵襲性真菌症患者（確定診断例、臨床診断例及び疑い例‡）

† アムホテリシン B、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルシトシン
‡ 侵襲性真菌症の診断基準及び標準的抗真菌治療が無効の侵襲性真菌症の分類基準は、[資料5.3.5.1.4: P01893] 16.1.1.1 項 Appendix 3参照

2)　以下の(1)又は(2)を満たす発熱性好中球減少症患者

(1)　以下に該当する全身性抗菌薬の経験的治療を72時間以上受けた患者

a)　好中球減少症（ANC<500/mm^3）を有する患者

b)　口腔体温38°C（100.4°F）を超える発熱が48時間以内に2度観察された患者、又は、抗菌薬治療で発熱の回復後、広域抗菌薬の治療中に発熱（口腔体温38°C 以上）が再発した患者

(2)　抗菌薬の経験的治療中に発熱を伴う好中球減少症を有する患者で、組入れ時に菌血症がコントロールされている患者又は治療歴のある全身性真菌症（確定診断例）の患者

評価基準

1)　主要評価項目

【薬物動態】

曝露量の評価に用いる主要薬物動態パラメータは C_{avg} とし、以下の AUC を算出可能な検体を有する被験者で評価した。

- 治験薬投与3日目の $AUC_{0\text{-}12\ hr}$
- 治験薬投与10日目の $AUC_{0\text{-}\tau}$

2)　副次評価項目

【有効性】

難治性侵襲性真菌症患者では、臨床症状、画像診断及び気管支鏡の異常所見に基づき、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（完全奏効、一部奏効、不変、悪化、判定不能）を評価した。完全奏効及び一部奏効を有効、不変及び悪化を無効とし、治療期終了時の臨床効果の有効率を評価した。

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日後の治験担当医師判定による臨床効果の有効率を評価した。以下の基準すべてに合致した場合、有効と判定した。

- 治験薬最終投与7日後の生存

- 好中球減少症（ANC<500/mm^3）発現中の発熱回復
- 組入れ時に真菌症が微生物学的に認められた被験者では、真菌感染の消失
- 治験薬投与期間中又は最終投与7日後までに真菌症の発症なし
- 有害事象又は治療失敗による治験薬投与の早期中止なし

また、ベースライン時の培養結果が陽性又は原発部位に原因真菌が組織学的に認められ、真菌学的評価が臨床的に必要な被験者では、毎月及び治療期終了時に真菌学的効果（消失、推定消失、不変、該当なし）を評価し、消失及び推定消失を有効、不変を無効とした。

【薬物動態】

副次評価項目として、以下の薬物動態パラメータを評価した。

- C_{max}
- T_{max}
- CL/F

【安全性】

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を評価した。有害事象は、同意取得から治験薬最終投与7日後までの各評価時点で得られた事象を収集し、治験薬最終投与後30日間追跡した。有害事象及び臨床検査値の程度（Grade）は CTC を用いて評価し、治験担当医師が程度［4段階：軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）］を判定した。有害事象名は、治験担当医師が症例報告書に記載した事象名を WHO-ART の器官別大分類及び基本語で読み替えた。

<u>統計計画及び解析</u>

【有効性】

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（薬物動態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、治療期終了時の臨床効果、原因真菌別の臨床効果及び真菌学的効果を要約した。

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日後の臨床効果を要約した。

【薬物動態】

薬物動態解析対象集団は、治験薬投与3日目又は10日目の薬物動態評価が可能な被験者とした。

薬物動態パラメータは自然対数変換し、一般化線形モデルを用いて解析した。対数変換した C_{avg}（治験薬投与3日目又は10日目）を応答変数とし、投与レジメンを主効果とした。共変量（骨髄移植歴、移植の種類、基礎疾患、肝機能検査、性別、年齢、人種及び体重）の統計的有意性を探索

的に評価した。要因（投与レジメン、骨髄移植、性別等）の水準間で曝露量の差を推定し、統計的有意性を評価した。また、各要因の水準ごとに曝露量の最小二乗平均を算出した。

【安全性】

安全性解析対象集団は、無作為割付けされたすべての被験者（All Randomized Subjects）とした。

有害事象は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計した。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、この期間外であっても、同意取得後に有害事象として報告された事象はすべて集計した。また、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を投与群ごとに集計した。

2.7.6.3.4.2　　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.4.2.1　　被験者の内訳

無作為割付けから治験薬最終投与7日後までの被験者の内訳を[表 2.7.6.3.4-1]に示す。

P01893試験では、98例が用量の異なるポサコナゾール経口懸濁液の3つの投与群に無作為割付けされた。投与群別の内訳は、ポサコナゾール400 mg BID 群35例、600 mg BID 群31例及び800 mg QD 群32例であった。治験薬投与例は93例（ポサコナゾール400 mg BID 群35例、600 mg BID 群30例及び800 mg QD 群28例）であった。治療期完了例は50%（49/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群51%（18/35例）、600 mg BID 群45%（14/31例）及び800 mg QD 群53%（17/32例）］、早期中止例は50%（49/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群49%（17/35例）、600 mg BID 群55%（17/31例）及び800 mg QD 群47%（15/32例）］であった。主な中止理由は有害事象［ポサコナゾール400 mg BID 群23%（8/35例）、600 mg BID 群26%（8/31例）及び800 mg QD 群19%（6/32例）］、治療失敗［ポサコナゾール400 mg BID 群20%（7/35例）、600 mg BID 群13%（4/31例）及び800 mg QD 群13%（4/32例）］及び同意撤回［ポサコナゾール400 mg BID 群6%（2/35例）、600 mg BID 群6%（2/31例）及び800 mg QD 群3%（1/32例）］であった。

発熱性好中球減少症患者では、治験薬最終投与7日後に追跡調査を行った（追跡調査期）。発熱性好中球減少症患者66例における追跡調査期完了例は73%（48/66例）［ポサコナゾール400 mg BID 群87%（20/23例）、600 mg BID 群76%（16/21例）及び800 mg QD 群55%（12/22例）］で、早期中止例（追跡調査期に移行しなかった被験者を含む）は27%（18/66例）［ポサコナゾール400 mg BID 群13%（3/23例）、600 mg BID 群24%（5/21例）及び800 mg QD 群45%（10/22例）］であった。

表 2.7.6.3.4-1 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）（P01893 試験）

Final Status	POS Treatment Groups 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)
All Randomized Subjects				
Completed Treatment	18 (51)	14 (45)	17 (53)	49 (50)
Discontinued Treatment	17 (49)	17 (55)	15 (47)	49 (50)
Adverse Event	8 (23)	8 (26)	6 (19)	22 (22)
Treatment Failure†	7 (20)	4 (13)	4 (13)	15 (15)
Subject did not wish to continue, reasons unrelated	2 (6)	2 (6)	1 (3)	5 (5)
Non-compliance	0	2 (6)	1 (3)	3 (3)
Did not meet protocol requirements	0	1 (3)	3 (9)	4 (4)
All Randomized Febrile Neutropenic Subjects				
	(n=23)	(n=21)	(n=22)	(n=66)
Completed Follow-up‡	20 (87)	16 (76)	12 (55)	48 (73)
Discontinued Follow-up or Never Entered Follow-up	3 (13)	5 (24)	10 (45)	18 (27)
Adverse Event	0	1 (5)	1 (5)	2 (3)
Lost to follow up	0	1 (5)	0	1 (2)
Subject did not wish to continue, reasons unrelated	1 (4)	0	0	1 (2)
Non-compliance	0	1 (5)	0	1 (2)
Never entered follow-up	2 (9)	2 (10)	9 (41)	13 (20)

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量
† 治療失敗=効果不十分により早期中止した被験者
‡ 発熱性好中球減少症患者で、治験薬最終投与7日後の追跡調査を完了した被験者
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

2.7.6.3.4.2.2　解析対象集団

解析対象集団の内訳を[表 2.7.6.3.4-2]に示す。

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）は93例（ポサコナゾール400 mg BID 群35例、600 mg BID 群30例及び800 mg QD 群28例）であった。Efficacy Evaluable Subjects は74例（ポサコナゾール400 mg BID 群28例、600 mg BID 群24例及び800 mg QD 群22例）で、そのうち難治性侵襲性真菌症患者は21例（ポサコナゾール400 mg BID 群9例、600 mg BID 群6例及び800 mg QD 群6例）、発熱性好中球減少症患者は53例（ポサコナゾール400 mg BID 群19例、600 mg BID 群18例及び800 mg QD 群16例）であった。

治験薬投与3日目の薬物動態解析対象集団は69例（ポサコナゾール400 mg BID 群24例、600 mg BID 群21例及び800 mg QD 群24例）、10日目の薬物動態解析対象集団は61例（ポサコナゾール400 mg BID 群24例、600 mg BID 群19例及び800 mg QD 群18例）であった。

安全性解析対象集団（All Randomized Subjects）は98例（ポサコナゾール400 mg BID 群35例、600 mg BID 群31例及び800 mg QD 群32例）であった。

表 2.7.6.3.4-2 解析対象集団の内訳（P01893 試験）

	POS Treatment Groups			
Subset of Subjects	200 mg QID LD 400 mg BID MD	400 mg QID LD 600 mg BID MD	800 mg BID LD 800 mg QD MD	Total
All Randomized†	35	31	32	98
All Treated‡	35	30	28	93
PK Evaluable:§				
Day 3	24	21	24	69
Day 10	24	19	18	61
Efficacy Evaluable‖	28	24	22	74

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量
† 安全性評価が可能な無作為割付けされたすべての被験者
‡ 治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
§ 無作為割付けされ、規定の測定時点での薬物動態評価が可能な被験者
‖ 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（薬物動態評価の妥当性は問わない）
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

2.7.6.3.4.2.3　　人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の背景因子を[表 2.7.6.3.4-3]に、ベースライン特性を[表 2.7.6.3.4-4]に示す。

P01893試験に無作為割付けされた98例の平均年齢は48.4歳（範囲：18～74歳）で、65歳以上の被験者の割合は15%（15/98例）であった。性別は男性61%（60/98例）及び女性39%（38/98例）で、平均体重は73.6 kg であった。また、被験者のほとんどは白人で92%（90/98例）であった。ベースライン時の基礎疾患は、発熱性好中球減少症67%（66/98例）、難治性侵襲性真菌症33%（32/98例）であった。粘膜炎の重症度は、Grade 0～2が89%（87/98例）、Grade 3～4が11%（11/98例）であった。

侵襲性真菌症発現の危険因子は、悪性腫瘍95%（93/98例）［化学療法が必要な血液悪性腫瘍が91%（89/98例）］、骨髄移植32%（31/98例）、腎疾患24%（24/98例）及び肝疾患20%（20/98例）であった。

被験者の背景因子（年齢、性別、人種、体重）及びベースライン特性（基礎疾患、粘膜炎の重症度及び危険因子）の分布は、3投与群間で概して類似していた。

表 2.7.6.3.4-3 被験者の背景因子（All Randomized Subjects）（P01893 試験）

Demographic Characteristic	POS Treatment Groups 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)
Age (yr)				
Mean (SD)	45.3 (16.2)	49.2 (14.0)	51.2 (13.3)	48.4 (14.7)
Median	46.0	54.0	50.0	50.0
Min-Max	18.0 - 73.0	20.0 - 73.0	20.0 - 74.0	18.0 - 74.0
Age (n, %)				
≥18-<65 years	30 (86)	27 (87)	26 (81)	83 (85)
≥65 years	5 (14)	4 (13)	6 (19)	15 (15)
Sex (n, %)				
Female	14 (40)	14 (45)	10 (31)	38 (39)
Male	21 (60)	17 (55)	22 (69)	60 (61)
Race (n, %)				
Caucasian	32 (91)	31 (100)	27 (84)	90 (92)
Other	3 (9)	0	5 (16)	8 (8)
Weight (kg)†				
Mean (SD)	71.7 (15.7)	74.6 (15.0)	74.7 (13.7)	73.6 (14.8)
Median	68.0	72.5	75.4	70.7
Min-Max	49.8 -111.0	52.8 -112.4	49.3 - 101.1	49.3 - 112.4
Height (cm)				
Mean (SD)	171.7 (9.9)	172.5 (9.4)	173.4 (8.2)	172.5 (9.1)
Median	170.0	172.0	174.0	172.4
Min-Max	152.0 - 196.0	154.0 - 187.0	154.9 - 191.0	152.0 - 196.0

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量、SD：標準偏差
†800 mg QD 群のベースライン時の体重は、「該当なし」の1例を除く31例の平均値（標準偏差）
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

表 2.7.6.3.4-4 ベースライン特性（All Randomized Subjects）（P01893 試験）

Disease Characteristic	POS Treatment Groups			
	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)
Primary Diagnosis†				
Febrile Neutropenia	23 (66)	21 (68)	22 (69)	66 (67)
Refractory Invasive Fungal Infection	12 (34)	10 (32)	10 (31)	32 (33)
Mucositis Grade‡				
Grade 0, 1, or 2	30 (86)	29 (94)	28 (88)	87 (89)
Grade 3 or 4	5 (14)	2 (6)	4 (13)	11 (11)
Risk Factors§				
Malignancy	33 (94)	29 (94)	31 (97)	93 (95)
Non-hematologic	2 (6)	2 (6)	0	4 (4)
Hematologic	31 (89)	27 (87)	31 (97)	89 (91)
Hematologic disorders - nonmalignant‖	34 (97)	28 (90)	30 (94)	92 (94)
Transplant – BMT	13 (37)	9 (29)	9 (28)	31 (32)
Renal disease¶	7 (20)	8 (26)	9 (28)	24 (24)
Hepatic disease#	10 (29)	6 (19)	4 (13)	20 (20)
Immunocompromised, acquired	2 (6)	3 (10)	3 (9)	8 (8)
Immunocompromised, congenital	0	0	1 (3)	1 (1)

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量、BMT：骨髄移植
† 組入れ時の基礎疾患
‡ 粘膜炎の定義は[資料5.3.5.1.4: P01893] 16.1.1.1 項 Appendix 4参照
§ 危険因子は2件以上カウントされる場合もある
‖ 非悪性血液疾患には、貧血、血小板減少症、好中球減少症等を含む
¶ 腎疾患の既往歴がある被験者
# 肝疾患の既往歴がある被験者
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

2.7.6.3.4.2.4　曝露期間

ポサコナゾール600 mg BID 群の1例及び800 mg QD 群4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。ポサコナゾール経口懸濁液が投与された被験者の曝露期間は、3ヵ月未満が86%（84/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群89%（31/35例）、600 mg BID 群94%（29/31例）及び800 mg QD 群75%（24/32例）］で、3ヵ月以上6ヵ月未満が2%（2/98例）（ポサコナゾール800 mg QD 群のみ）、6ヵ月以上が7%（7/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群11%（4/35例）、600 mg BID 群3%（1/31例）及び800 mg QD 群6%（2/32例）］であり、9ヵ月を超えた被験者はいなかった。曝露期間の分布は、各投与群で類似していた。

2.7.6.3.4.3　有効性の結果

2.7.6.3.4.3.1　難治性侵襲性真菌症の臨床効果

難治性侵襲性真菌症患者にポサコナゾール経口懸濁液を3種類の用法・用量で投与した際の治験担当医師判定による臨床効果を[表 2.7.6.3.4-5]に示す。また、主要原因真菌別の有効性症例一覧を[付録 2.7.6.3.4-1]に示す。

Efficacy Evaluable Subjects における治療期終了時の臨床効果の有効率（完全奏効又は一部奏効）は43%（9/21例）［ポサコナゾール400 mg BID 群56%（5/9例）、600 mg BID 群17%（1/6例）及び800 mg QD 群50%（3/6例）］であった。臨床効果が有効であった判定の内訳は、完全奏効10%（2/21例）及び一部奏効33%（7/21例）であった。完全奏効と判定された2例はいずれもポサコナゾール800 mg QD 群の被験者であった。

表 2.7.6.3.4-5 難治性侵襲性真菌症の臨床効果（治験担当医師判定）
（Efficacy Evaluable Subjects）（P01893 試験）

	POS Treatment Groups			
Clinical Response	200 mg QID LD 400 mg BID MD (n=9)	400 mg QID LD 600 mg BID MD (n=6)	800 mg BID LD 800 mg QD MD (n=6)	Total (n=21)
Month 1 (n)				
Responder (Complete + Partial)	7	1	3	11
Non-Responder	2	3	2	7
Unable to Determine	0	1	1	2
Month 3 (n)				
Responder (Complete + Partial)	3	0	3	6
Non-Responder	2	1	1	4
Unable to Determine	0	0	0	0
Month 6 (n)				
Responder (Complete + Partial)	3	0	2	5
Non-Responder	1	1	0	2
Unable to Determine	0	0	0	0
End of Treatment (EOT) (n, %)				
Responder (Complete + Partial)	5 (56)	1 (17)	3 (50)	9 (43)
Complete Response	0	0	2 (33)	2 (10)
Partial Response	5 (56)	1 (17)	1 (17)	7 (33)
Non-Responder	4 (44)	3 (50)	2 (33)	9 (43)
Stable Disease	1 (11)	1 (17)	1 (17)	3 (14)
Failure	3 (33)	2 (33)	1 (17)	6 (29)
Unable to Determine	0	1 (17)	1 (17)	2 (10)
Missing	0	1 (17)	0	1 (5)

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

原因真菌別の臨床効果

難治性侵襲性真菌症（Efficacy Evaluable Subjects）の主な原因真菌は、*Aspergillus* 属（10例）、*Fusarium* 属（2例）及びムーコル目（3例）であった。治療期終了時の主な原因真菌に対する臨床効果の有効例（完全奏効又は一部奏効）は、*Aspergillus* 属の2/10例（ポサコナゾール400 mg BID 群及び800 mg QD 群 各1例）、*Fusarium* 属の2/2例（ポサコナゾール400 mg BID 群 2例）、ムーコル目の1/3例（ポサコナゾール600 mg BID 群 1例）、クロモブラストミコーシス1/1例（ポサコナゾール800 mg QD 群 1例）であった。また、原因真菌が詳細不明の真菌症患者の3/5例（ポサコナゾール400 mg BID 群 2例及び800 mg QD 群 1例）も有効例であった。

2.7.6.3.4.3.2　　発熱性好中球減少症の臨床効果

発熱性好中球減少症患者にポサコナゾール経口懸濁液を3種類の用法・用量で投与した際の治験担当医師判定による臨床効果を[表 2.7.6.3.4-6]に示す。

Efficacy Evaluable Subjects における治療期終了時の臨床効果の有効率は77%（41/53例）［ポサコナゾール400 mg BID 群74%（14/19例）、600 mg BID 群78%（14/18例）及び800 mg QD 群81%（13/16例）］であった。

治験薬最終投与7日後の臨床効果の有効率は81%（38/47例）［ポサコナゾール400 mg BID 群76%（13/17例）、600 mg BID 群82%（14/17例）及び800 mg QD 群85%（11/13例）］であった。

表 2.7.6.3.4-6 発熱性好中球減少症の臨床効果（治験担当医師判定）
（Efficacy Evaluable Subjects）（P01893 試験）

	POS Treatment Groups			
Efficacy Outcome†	200 mg QID LD 400 mg BID MD	400 mg QID LD 600 mg BID MD	800 mg BID LD 800 mg QD MD	Total
End of Treatment	(n=19)	(n=18)	(n=16)	(n=53)
Success	14 (74)	14 (78)	13 (81)	41 (77)
Failure	5 (26)	3 (17)	2 (13)	10 (19)
Missing	0	1 (6)	1 (6)	2 (4)
End of Treatment Plus Seven Days	(n=17)	(n=17)	(n=13)	(n=47)
Success	13 (76)	14 (82)	11 (85)	38 (81)
Failure	4 (24)	2 (12)	2 (15)	8 (17)
Missing	0	1 (6)	0	1 (2)

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量
† 治験薬最終投与7日後までの結果を含む
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

2.7.6.3.4.3.3　　真菌学的効果

難治性侵襲性真菌症患者にポサコナゾール経口懸濁液を3種類の用法・用量で投与した際の治験担当医師判定による真菌学的効果を[表 2.7.6.3.4-7]に示す。

真菌学的効果は、難治性侵襲性真菌症患者32例のうち、ベースライン時の培養結果が陽性であった21例で評価した。なお、このうちベースライン後に真菌学的効果を評価するための培養検体が採取できなかった13例は「Not Applicable（該当なし）」と判定された。

治療期終了時の真菌学的効果の有効率（消失又は推定消失）は24%（5/21例）［ポサコナゾール400 mg BID 群22%（2/9例）、600 mg BID 群17%（1/6例）及び800 mg QD 群33%（2/6例）］であった。

表 2.7.6.3.4-7 難治性侵襲性真菌症の真菌学的効果（治験担当医師判定）（Efficacy Evaluable Subjects）（P01893 試験）

	POS Treatment Groups†			
Mycological Response	200 mg QID LD 400 mg BID MD (n=9)	400 mg QID LD 600 mg BID MD (n=6)	800 mg BID LD 800 mg QD MD (n=6)	Total (n=21)
Month 1 (n)				
Responder	1	1	0	2
Non-Responder	0	0	1	1
Not Applicable‡	8	3	4	15
Month 3 (n)				
Responder	1	0	3	4
Non-Responder	2	0	0	2
Not Applicable‡	2	1	1	4
Month 6 (n)				
Responder	2	0	1	3
Non-Responder	0	0	0	0
Not Applicable‡	2	1	1	4
End of Treatment (EOT) (n, %)				
Responder	2 (22)	1 (17)	2 (33)	5 (24)
Eradication	1 (11)	0	0	1 (5)
Presumed eradication	1 (11)	1 (17)	2 (33)	4 (19)
Non-Responder (Persistence)	1 (11)	0	0	1 (5)
Not Applicable‡	6 (67)	4 (67)	3 (50)	13 (62)
Missing	0	1 (17)	1 (17)	2 (10)

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量
† ベースライン時の培養結果が陽性又は原発部位に原因真菌が組織学的に認められ、真菌学的評価が臨床的に必要な被験者のみ
‡ ベースライン後に真菌学的効果を評価するための培養検体が採取できなかった被験者
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

2.7.6.3.4.4　　薬物動態の結果

治験薬投与3日目及び10日目に得られたポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータを[表 2.7.6.3.4-8]及び[表 2.7.6.3.4-9]に示す。薬物動態に関するより詳細な結果は本治験総括報告書を参照のこと[資料5.3.5.1.4: P01893]。

治験薬投与3日目の薬物動態解析対象集団69例の C_{avg} に対して投与レジメンを要因とした分散分析の結果、3つの投与レジメン（ポサコナゾールの負荷用量：200 mg QID 群、400 mg QID 群及び800 mg BID 群）では各群間で有意差は認められなかった。また、共分散分析の結果、同種骨髄移植歴のある被験者（19例）の曝露量は、骨髄移植歴のない被験者（42例）と比べて57%、自家骨髄移植歴のある被験者（8例）と比べて43%低かった。発熱性好中球減少症患者（42例）の曝露量は、難治性侵襲性真菌症患者（27例）と比べて53%低かった。

表 2.7.6.3.4-8 治験薬投与 3 日目のポサコナゾールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（P01893 試験）

Parameter (Units)	Mean	%CV	Min	Max
POS 200 mg QID (n=24)				
C_{max} (ng/mL)	539	82	24.1	1390
C_{avg} (ng/mL)†	447	84	20.1	1080
T_{max} (hr)‡	3.23	102	0	11.8
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ (ng·hr/mL)	5314	83	245	12960
$t_{1/2}$ (hr)	11.9	2	11.3	12.3
POS 400 mg QID (n=21)				
C_{max} (ng/mL)	531	71	88.0	1570
C_{avg} (ng/mL)†	423	70	66.5	1271
T_{max} (hr)‡	5.57	53	2	12.4
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ (ng·hr/mL)	5075	71	797	15255
$t_{1/2}$ (hr)	11.9	2	11.0	12.4
POS 800 mg BID (n=24)				
C_{max} (ng/mL)	417	60	67.2	1190
C_{avg} (ng/mL)†	340	63	47.8	1045
T_{max} (hr)‡	5.54	61	0	11.9
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ (ng·hr/mL)	4035	63	574	12542
$t_{1/2}$ (hr)	11.9	4	9.92	12.3

ポサコナゾール経口懸濁液を、負荷用量（200 mg QID／400 mg QID／800 mg BID）で2日間投与した後、同用量による3日目初回投与後の薬物動態パラメータ
CV：変動係数、POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回
† $C_{avg} = AUC_{0\text{-}12\ hr}/12$ hr
‡ T_{max} の中央値は、ポサコナゾール200 mg QID 群2.65時間、400 mg QID 群5.78時間及び800 mg BID 群4.21時間

治験薬投与10日目の薬物動態解析対象集団61例の C_{avg} に対する投与レジメンを要因とする分散分析の結果、3つの投与レジメン（ポサコナゾールの維持用量：400 mg BID 群、600 mg BID 群及び800 mg QD 群）では、各投与群間で有意差が認められ（P=0.01）、ポサコナゾール400 mg BID 群

で最大の曝露量が得られることが示された。また、骨髄移植歴の種類（移植歴なし、同種骨髄移植又は自家骨髄移植）を含めた共分散分析でも、ポサコナゾール400 mg BID 群で最大の曝露量が得られた。同種骨髄移植歴のある被験者（12例）の曝露量は、骨髄移植歴のない被験者（42例）と比べて52%、自家骨髄移植歴のある被験者（6例）と比べて54%低かった。

表 2.7.6.3.4-9 治験薬投与 10 日目のポサコナゾールの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（P01893 試験）

Parameter (Units)	Mean	%CV	Min	Max
POS 400 mg BID (n=24)				
C_{max} (ng/mL)	851	82	11.3	2540
C_{avg} (ng/mL)†	723	86	6.70	2256
T_{max} (hr)‡	4.20	96	0	12.5
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ (ng·hr/mL)	8619	86	80.4	26582
$t_{1/2}$ (hr)	11.9	3	10.8	12.5
NAUC (ng·hr/mL)	8619	86	80.4	26582
CL/F (L/hr)	283	354	15.0	4974
POS 600 mg BID (n=19)				
C_{max} (ng/mL)	579	71	124	1590
C_{avg} (ng/mL)†	490	71	96.4	1295
T_{max} (hr)‡	3.98	56	0	10
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$ (ng·hr/mL)	5823	71	1141	15214
$t_{1/2}$ (hr)	12.0	3	11.2	12.7
NAUC (ng·hr/mL)	3882	71	761	10143
CL/F (L/hr)	179	82	39.4	526
POS 800 mg QD (n=18)				
C_{max} (ng/mL)	361	74	82.6	1120
C_{avg} (ng/mL)†	259	72	44.6	668
T_{max} (hr)‡	5.77	61	2.42	12.5
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$ (ng·hr/mL)	6199	71	1060	15643
$t_{1/2}$ (hr)	24.0	2	23.3	25.8
NAUC (ng·hr/mL)	3099	71	530	7822
CL/F (L/hr)	215	81	51.1	755

ポサコナゾール経口懸濁液を以下の要領で投与した。

- 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8日間経口投与した（ただし、3日目の初回投与量は200 mg を投与した）。
- 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8日間経口投与した（ただし、3日目の初回投与量は400 mg を投与した）。
- 800 mg QD 群：負荷用量800 mg BID を3日間経口投与後、維持用量800 mg QD を7日間経口投与した。

CV：変動係数、POS：ポサコナゾール、BID：1日2回、NAUC：投与量あたりの AUC、QD：1日1回

† $C_{avg} = AUC_{0\text{-}\tau}/\tau$（BID の群では τ=12 hr、QD の群では τ=24 hr）

‡ T_{max}の中央値は、ポサコナゾール 400 mg BID 群3時間、600 mg BID 群3.83時間及び800 mg QID 群4.04時間

2.7.6.3.4.5　安全性の結果

2.7.6.3.4.5.1　有害事象及び副作用

2.7.6.3.4.5.1.1　有害事象の要約

難治性侵襲性真菌症患者又は発熱性好中球減少症患者にポサコナゾール経口懸濁液を3種類の投与レジメンで経口投与した P01893試験で認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.3.4-10]に示す。

有害事象の発現割合は91%（89/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群94%（33/35例）、600 mg BID 群94%（29/31例）及び800 mg QD 群84%（27/32例）］であった。副作用の発現割合は24%（24/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群31%（11/35例）、600 mg BID 群19%（6/31例）及び800 mg QD 群22%（7/32例）］であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は22%（22/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群9例、600 mg BID 群7例及び800 mg QD 群6例］であった。重篤な有害事象の発現割合は46%（45/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群49%（17/35例）、600 mg BID 群45%（14/31例）及び800 mg QD 群44%（14/32例）］であったが、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は24%（24/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群23%（8/35例）、600 mg BID 群29%（9/31例）及び800 mg QD 群22%（7/32例）］であった。

表 2.7.6.3.4-10　有害事象の要約（All Randomized Subjects）（P01893 試験）

	POS Treatment Groups			
	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)
有害事象	33 (94)	29 (94)	27 (84)	89 (91)
副作用	11 (31)	6 (19)	7 (22)	24 (24)
死亡に至った有害事象	9 (26)	7 (23)	6 (19)	22 (22)
重篤な有害事象	17 (49)	14 (45)	14 (44)	45 (46)
重篤な副作用	0	0	0	0
重度／生命を脅かす有害事象	17 (49)	18 (58)	19 (59)	54 (55)
投与中止に至った有害事象	8 (23)	9 (29)†	7 (22)†	24 (24)†

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量
† 投与中止に至った有害事象発現例数の合計は24例であるが、[表 2.7.6.3.4-1]では、そのうちの600 mg BID 群1例は治療失敗、800 mg QD 群1例は治験実施計画書上の規定を不遵守としてカウントしたため、22例となっている。
注：有害事象、副作用及び重度／生命を脅かす有害事象は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計し、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、同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

2.7.6.3.4.5.1.2　　有害事象

有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合5%以上の集計表を[表 2.7.6.3.4-11]に、発現割合0%超の集計表を[付録 2.7.6.3.4-2]に示す。

有害事象の発現割合は91%（89/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群94%（33/35例）、600 mg BID 群94%（29/31例）及び800 mg QD 群84%（27/32例）］であった。よくみられた有害事象（全体で発現割合10%以上）は、発熱24%（24/98例）、低カリウム血症21%（21/98例）、下痢20%（20/98例）、腹痛18%（18/98例）、悪心18%（18/98例）、呼吸困難16%（16/98例）、嘔吐15%（15/98例）、頭痛15%（15/98例）、胸痛13%（13/98例）、低血圧12%（12/98例）、粘膜炎 NOS 11%（11/98例）、不眠症11%（11/98例）及び腟出血11%（4/38例）であった。このほか、そう痒症、食欲不振、貧血増悪、高血圧、頻脈及び鼻出血が各10%（10/98例）に認められた。

重度／生命を脅かす有害事象の発現割合は、55%（54/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群49%（17/35例）、600 mg BID 群58%（18/31例）及び800 mg QD 群59%（19/32例）］であった（[資料5.3.5.1.4: P01893] 14.3.1.1 項）。

認められた有害事象は、投与群間で類似していた。

表 2.7.6.3.4-11　　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）

	POS Treatment Groups			
	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)
Subjects Reporting Any Adverse Event	33 (94)	29 (94)	27 (84)	89 (91)
適用部位障害	3 (9)	1 (3)	4 (13)	8 (8)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	2 (6)	2 (2)
カテーテル留置部位関連反応	3 (9)	1 (3)	1 (3)	5 (5)
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 (6)	3 (10)	5 (16)	10 (10)
急性骨髄性白血病進行	2 (6)	1 (3)	2 (6)	5 (5)
慢性骨髄性白血病進行	0	2 (6)	1 (3)	3 (3)
一般的全身障害	25 (71)	20 (65)	19 (59)	64 (65)
食欲不振	5 (14)	1 (3)	4 (13)	10 (10)
無力症	1 (3)	2 (6)	0	3 (3)
胸痛	4 (11)	5 (16)	4 (13)	13 (13)
浮動性めまい	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
薬物濃度変化	2 (6)	0	0	2 (2)
浮腫	3 (9)	2 (6)	1 (3)	6 (6)
全身性浮腫	1 (3)	2 (6)	2 (6)	5 (5)
下肢浮腫	3 (9)	2 (6)	4 (13)	9 (9)
疲労	1 (3)	1 (3)	2 (6)	4 (4)
発熱	12 (34)	8 (26)	4 (13)	24 (24)
側腹部痛	0	2 (6)	2 (6)	4 (4)
頭痛	8 (23)	2 (6)	5 (16)	15 (15)
多臓器不全	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
処置後痛	1 (3)	0	3 (9)	4 (4)
悪寒	4 (11)	2 (6)	2 (6)	8 (8)

表 2.7.6.3.4-11　　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）（続き）

	POS Treatment Groups			
	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)
脱力	2 (6)	1 (3)	3 (9)	6 (6)
心・血管障害（一般）	11 (31)	10 (32)	7 (22)	28 (29)
心肺停止	2 (6)	2 (6)	0	4 (4)
高血圧	4 (11)	4 (13)	2 (6)	10 (10)
高血圧増悪	2 (6)	1 (3)	2 (6)	5 (5)
低血圧	5 (14)	4 (13)	3 (9)	12 (12)
中枢・末梢神経系障害	11 (31)	8 (26)	7 (22)	26 (27)
脳出血	1 (3)	0	2 (6)	3 (3)
昏睡	4 (11)	1 (3)	1 (3)	6 (6)
錯乱	3 (9)	1 (3)	2 (6)	6 (6)
感覚鈍麻	2 (6)	0	0	2 (2)
意識消失	0	2 (6)	0	2 (2)
精神状態変化	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
振戦	3 (9)	1 (3)	2 (6)	6 (6)
血液およびリンパ系障害	9 (26)	7 (23)	5 (16)	21 (21)
貧血	1 (3)	3 (10)	1 (3)	5 (5)
貧血増悪	4 (11)	2 (6)	4 (13)	10 (10)
白血球減少症	3 (9)	0	0	3 (3)
好中球減少症増悪	3 (9)	1 (3)	1 (3)	5 (5)
汎血球減少症	3 (9)	0	1 (3)	4 (4)
眼障害	6 (17)	5 (16)	9 (28)	20 (20)
結膜炎	2 (6)	0	2 (6)	4 (4)
眼刺激	1 (3)	0	2 (6)	3 (3)
眼痛	0	1 (3)	2 (6)	3 (3)
霧視	1 (3)	3 (10)	0	4 (4)
眼球乾燥症	1 (3)	0	2 (6)	3 (3)
免疫系障害	6 (17)	3 (10)	6 (19)	15 (15)
アレルギー反応	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
移植片対宿主病	2 (6)	2 (6)	3 (9)	7 (7)
生殖系および乳房障害	3 (9)	1 (3)	0	4 (4)
腟出血†	3 (21)	1 (7)	0	4 (11)
消化管障害	20 (57)	18 (58)	18 (56)	56 (57)
腹痛	11 (31)	3 (10)	4 (13)	18 (18)
便秘	3 (9)	1 (3)	2 (6)	6 (6)
便秘増悪	1 (3)	3 (10)	1 (3)	5 (5)
下痢	8 (23)	6 (19)	6 (19)	20 (20)
消化不良	2 (6)	0	2 (6)	4 (4)
歯肉出血	1 (3)	2 (6)	0	3 (3)
口内乾燥	2 (6)	2 (6)	0	4 (4)
粘膜炎 NOS	5 (14)	3 (10)	3 (9)	11 (11)
悪心	10 (29)	5 (16)	3 (9)	18 (18)
悪心増悪	1 (3)	2 (6)	1 (3)	4 (4)
口腔内痛	2 (6)	0	0	2 (2)
歯痛	2 (6)	0	0	2 (2)
嘔吐	4 (11)	6 (19)	5 (16)	15 (15)
心拍数・心リズム障害	7 (20)	5 (16)	5 (16)	17 (17)
心室細動	2 (6)	0	0	2 (2)
頻脈	4 (11)	4 (13)	2 (6)	10 (10)

表 2.7.6.3.4-11　　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）（続き）

	POS Treatment Groups			
	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)
感染症および寄生虫症	20 (57)	13 (42)	11 (34)	44 (45)
膿瘍	2 (6)	0	0	2 (2)
アスペルギルス症 NOS	0	2 (6)	0	2 (2)
菌血症	1 (3)	2 (6)	1 (3)	4 (4)
血液培養陽性	4 (11)	1 (3)	2 (6)	7 (7)
細菌定着	2 (6)	1 (3)	5 (16)	8 (8)
サイトメガロウイルス感染	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
単純ヘルペス	2 (6)	2 (6)	0	4 (4)
真菌感染	5 (14)	0	1 (3)	6 (6)
咽頭炎	2 (6)	0	2 (6)	4 (4)
肺炎	2 (6)	4 (13)	1 (3)	7 (7)
真菌性肺炎 NOS	3 (9)	2 (6)	2 (6)	7 (7)
敗血症	4 (11)	1 (3)	2 (6)	7 (7)
上気道感染	2 (6)	0	0	2 (2)
代謝・栄養障害	18 (51)	15 (48)	14 (44)	47 (48)
脱水	1 (3)	0	4 (13)	5 (5)
電解質異常	2 (6)	0	0	2 (2)
高血糖	1 (3)	2 (6)	3 (9)	6 (6)
高カリウム血症	4 (11)	1 (3)	2 (6)	7 (7)
高尿酸血症	2 (6)	1 (3)	0	3 (3)
血液量増加症	1 (3)	2 (6)	0	3 (3)
低カルシウム血症	4 (11)	2 (6)	1 (3)	7 (7)
低カリウム血症	10 (29)	4 (13)	7 (22)	21 (21)
低マグネシウム血症	3 (9)	5 (16)	1 (3)	9 (9)
低リン酸血症	1 (3)	2 (6)	0	3 (3)
血液量減少症	3 (9)	1 (3)	0	4 (4)
代謝性アシドーシス	1 (3)	1 (3)	3 (9)	5 (5)
呼吸性アシドーシス	2 (6)	0	0	2 (2)
筋・骨格系障害	9 (26)	4 (13)	9 (28)	22 (22)
関節痛	2 (6)	2 (6)	3 (9)	7 (7)
骨痛	2 (6)	2 (6)	2 (6)	6 (6)
筋骨格痛	4 (11)	1 (3)	4 (13)	9 (9)
筋肉痛	4 (11)	1 (3)	2 (6)	7 (7)
血小板・出血凝血障害	7 (20)	12 (39)	4 (13)	23 (23)
凝固障害	1 (3)	2 (6)	1 (3)	4 (4)
血腫	1 (3)	2 (6)	1 (3)	4 (4)
点状出血	2 (6)	4 (13)	0	6 (6)
プロトロンビン時間異常 NOS	1 (3)	2 (6)	0	3 (3)
血小板減少症	0	5 (16)	0	5 (5)
血小板減少症増悪	3 (9)	0	1 (3)	4 (4)
精神障害	7 (20)	8 (26)	11 (34)	26 (27)
激越	4 (11)	1 (3)	2 (6)	7 (7)
不安増悪	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
幻覚	0	1 (3)	2 (6)	3 (3)
不眠症	4 (11)	3 (10)	4 (13)	11 (11)
腎および尿路障害	7 (20)	4 (13)	8 (25)	19 (19)
血中クレアチニン増加	3 (9)	0	1 (3)	4 (4)
排尿頻回	2 (6)	0	0	2 (2)
腎機能異常	1 (3)	0	2 (6)	3 (3)

表 2.7.6.3.4-11　　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）（続き）

	POS Treatment Groups			
	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)
腎機能不全	1 (3)	1 (3)	3 (9)	5 (5)
呼吸器系障害	17 (49)	20 (65)	13 (41)	50 (51)
気管支肺アスペルギルス症	2 (6)	1 (3)	0	3 (3)
乾性咳嗽	0	2 (6)	1 (3)	3 (3)
咳嗽	3 (9)	1 (3)	0	4 (4)
呼吸困難	6 (17)	6 (19)	4 (13)	16 (16)
呼吸困難増悪	4 (11)	3 (10)	2 (6)	9 (9)
鼻出血	3 (9)	4 (13)	3 (9)	10 (10)
喀血	2 (6)	1 (3)	0	3 (3)
鼻乾燥	0	1 (3)	3 (9)	4 (4)
胸水	1 (3)	0	2 (6)	3 (3)
胸膜痛	3 (9)	0	0	3 (3)
肺浸潤	3 (9)	1 (3)	2 (6)	6 (6)
ラ音	0	1 (3)	2 (6)	3 (3)
呼吸障害	2 (6)	1 (3)	0	3 (3)
呼吸不全	2 (6)	3 (10)	1 (3)	6 (6)
鼻炎	0	2 (6)	0	2 (2)
鼻漏	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
皮膚および皮下組織障害	14 (40)	9 (29)	9 (28)	32 (33)
脱毛症	0	2 (6)	0	2 (2)
褥瘡	0	0	3 (9)	3 (3)
そう痒症	6 (17)	3 (10)	1 (3)	10 (10)
発疹	4 (11)	4 (13)	1 (3)	9 (9)
皮膚病変 NOS	3 (9)	1 (3)	0	4 (4)
多汗	2 (6)	0	1 (3)	3 (3)
外科および内科処置	1 (3)	1 (3)	4 (13)	6 (6)
“Procedure”‡	1 (3)	1 (3)	3 (9)	5 (5)

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量、NOS：特定不能
†女性被験者のみで発現割合を算出した。
‡“Procedure”の医師記載報告事象名は、骨髄移植（400 mg BID 群1例）、化学療法（BFM）（600 mg BID 群1例）、同種幹細胞移植、カテーテル除去手術及び膿瘍の疑いによる緊急開腹術（800 mg QD 群各1例）であった。
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

2.7.6.3.4.5.1.3　　副作用

副作用発現例数について、いずれかの投与群で発現割合0%超の集計表を[表 2.7.6.3.4-12]に示す。

副作用の発現割合は、24%（24/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群31%（11/35例）、600 mg BID 群19%（6/31例）及び800 mg QD 群22%（7/32例）］であった。よくみられた副作用（いずれかの投与群で発現割合10%以上）は、ポサコナゾール400 mg BID 群の悪心11%（4/35例）で、その他の副作用は、すべて発現割合10%未満であった。

重度／生命を脅かす副作用の発現割合は、ポサコナゾール600 mg BID 群で認められた腹痛1例

のみであった（[資料5.3.5.1.4: P01893] 14.3.1.2 項）。

表 2.7.6.3.4-12　　副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）

	POS Treatment Groups			
	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)
Subjects Reporting Adverse Events	11 (31)	6 (19)	7 (22)	24 (24)
一般的全身障害	3 (9)	2 (6)	2 (6)	7 (7)
下肢浮腫	0	0	1 (3)	1 (1)
頭痛	2 (6)	2 (6)	1 (3)	5 (5)
悪寒	1 (3)	0	0	1 (1)
心・血管障害（一般）	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
高血圧	1 (3)	0	0	1 (1)
低血圧	0	0	1 (3)	1 (1)
中枢・末梢神経系障害	0	1 (3)	0	1 (1)
認知障害	0	1 (3)	0	1 (1)
眼障害	0	1 (3)	3 (9)	4 (4)
結膜炎	0	0	1 (3)	1 (1)
眼刺激	0	0	1 (3)	1 (1)
眼痛	0	0	1 (3)	1 (1)
霧視	0	1 (3)	0	1 (1)
消化管障害	7 (20)	2 (6)	6 (19)	15 (15)
腹部膨満	0	1 (3)	0	1 (1)
腹痛	0	2 (6)	0	2 (2)
口唇炎	0	0	1 (3)	1 (1)
便秘	0	0	1 (3)	1 (1)
下痢	3 (9)	0	1 (3)	4 (4)
消化不良	1 (3)	0	0	1 (1)
口内乾燥	1 (3)	0	0	1 (1)
悪心	4 (11)	0	0	4 (4)
嘔吐	3 (9)	0	3 (9)	6 (6)
肝臓・胆管系障害	0	1 (3)	0	1 (1)
肝機能異常	0	1 (3)	0	1 (1)
筋・骨格系障害	0	1 (3)	1 (3)	2 (2)
骨痛	0	0	1 (3)	1 (1)
筋肉痛	0	1 (3)	0	1 (1)
腎および尿路障害	1 (3)	0	0	1 (1)
排尿異常	1 (3)	0	0	1 (1)
皮膚および皮下組織障害	2 (6)	1 (3)	0	3 (3)
亀裂	1 (3)	0	0	1 (1)
そう痒症	1 (3)	0	0	1 (1)
発疹	0	1 (3)	0	1 (1)

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した副作用を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

2.7.6.3.4.5.2　　死亡

死亡に至った有害事象の発現割合は、22%（22/98例）（ポサコナゾール400 mg BID 群9例、600 mg BID 群7例及び800 mg QD 群6例）であった。基礎疾患別の内訳は、難治性侵襲性真菌症患者15例及び発熱性好中球減少症患者7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なしと判定された。

なお、重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の一覧は[資料5.3.5.1.4: P01893] 14.3.2.2 項に、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 項に示す。

2.7.6.3.4.5.3　　重篤な有害事象

重篤な有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合5%以上の集計表を、ポサコナゾール400 mg BID 群を基準とした発現割合順に[表 2.7.6.3.4-13]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、46%（45/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群49%（17/35例）、600 mg BID 群45%（14/31例）及び800 mg QD 群44%（14/32例）］であった。よくみられた重篤な有害事象（全体で発現割合5%以上）は、発熱17%（17/98例）、敗血症7%（7/98例）、呼吸不全6%（6/98例）、真菌性肺炎 NOS6%（6/98例）、低血圧6%（6/98例）、昏睡5%（5/98例）及び呼吸困難5%（5/98例）であった。発現したすべての重篤な有害事象は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

なお、重篤な有害事象の一覧は[資料5.3.5.1.4: P01893] 14.3.2.2 項に、重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.5.1.4: P01893] 14.3.3 項に示す。

Confidential

表 2.7.6.3.4-13　　重篤な有害事象発現例数（%）
（基本語別発現割合順、いずれかの投与群で発現割合 5%以上）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）

Serious Adverse Event	POS Treatment Groups† 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)
Subjects Reporting Any Serious Adverse Event	17 (49)	14 (45)	14 (44)	45 (46)
発熱	8 (23)	6 (19)	3 (9)	17 (17)
敗血症	4 (11)	1 (3)	2 (6)	7 (7)
昏睡	3 (9)	1 (3)	1 (3)	5 (5)
呼吸困難	3 (9)	1 (3)	1 (3)	5 (5)
低血圧	3 (9)	3 (10)	0	6 (6)
真菌感染	3 (9)	0	1 (3)	4 (4)
腟出血‡	1 (7)	0	0	1 (3)
血液培養陽性	2 (6)	0	0	2 (2)
心肺停止	2 (6)	2 (6)	0	4 (4)
電解質異常	2 (6)	0	0	2 (2)
心室細動	2 (6)	0	0	2 (2)
白血球減少症	2 (6)	0	0	2 (2)
精神状態変化	2 (6)	0	1 (3)	3 (3)
多臓器不全	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
汎血球減少症	2 (6)	0	0	2 (2)
真菌性肺炎 NOS	2 (6)	2 (6)	2 (6)	6 (6)
呼吸不全	2 (6)	3 (10)	1 (3)	6 (6)
急性骨髄性白血病進行	1 (3)	1 (3)	2 (6)	4 (4)
脱水	1 (3)	0	2 (6)	3 (3)
呼吸困難増悪	1 (3)	2 (6)	1 (3)	4 (4)
移植片対宿主病	1 (3)	2 (6)	0	3 (3)
“Procedure”§	1 (3)	0	2 (6)	3 (3)
貧血	0	2 (6)	0	2 (2)
脳出血	0	0	2 (6)	2 (2)
粘膜炎 NOS	0	2 (6)	0	2 (2)

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量、NOS：特定不能
† ポサコナゾール400 mg BID 群を基準とした基本語別発現割合順
‡ 女性被験者のみで発現割合を算出した。
§ “Procedure”の医師記載事象名は、骨髄移植（400 mg BID 群1例）、カテーテル除去手術及び膿瘍の疑いによる緊急開腹術（800 mg QD 群各1例）であった。
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

2.7.6.3.4.5.4　　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象発現例数について、いずれかの投与群で発現割合0%超の集計表を[表2.7.6.3.4-14]に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、24%（24/98例）［ポサコナゾール400 mg BID 群23%（8/35例）、600 mg BID 群29%（9/31例）及び800 mg QD 群22%（7/32例）］であった。全体で最もよくみられた投与中止に至った有害事象は、呼吸不全及び昏睡 各4%（4/98例）であった。

投与中止に至った副作用は、ポサコナゾール400 mg BID 群の悪心／嘔吐1例と800 mg QD 群の嘔吐1例の2例のみであった。いずれも非重篤で、投与中止後に回復した。

表 2.7.6.3.4-14　　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）

	POS Treatment Groups			
	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)
Subjects Reporting Adverse Events	8 (23)	9 (29) †‡	7 (22) †‡	24 (24)†‡
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）	1 (3)	0	0	1 (1)
急性骨髄性白血病進行	1 (3)	0	0	1 (1)
血液およびリンパ系障害	0	1 (3)	0	1 (1)
再生不良性貧血増悪	0	1 (3)	0	1 (1)
一般的全身障害	2 (6)	2 (6) †	1 (3)	5 (5) †
状態悪化	1 (3)	1 (3) †	0	2 (2) †
発熱	0	1 (3)	0	1 (1)
低酸素症	0	1 (3)	0	1 (1)
多臓器不全	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
心・血管障害（一般）	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
心肺停止	0	1 (3)	0	1 (1)
低血圧	1 (3)	0	0	1 (1)
中枢・末梢神経系障害	2 (6)	1 (3)	3 (9)	6 (6)
脳出血	0	0	2 (6)	2 (2)
昏睡	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
錯乱	0	0	1 (3)	1 (1)
譫妄	0	0	1 (3)	1 (1)
顔面神経麻痺	0	0	1 (3)	1 (1)
麻痺	0	0	1 (3)	1 (1)
会話障害	0	0	1 (3)	1 (1)
眼障害	0	0	1 (3)	1 (1)
瞳孔反射障害	0	0	1 (3)	1 (1)
消化管障害	1 (3)	2 (6) ‡	2 (6)	5 (5) ‡
粘膜炎 NOS	0	1 (3) ‡	0	1 (1) ‡
悪心	1 (3)	0	0	1 (1)
嘔吐	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)
嘔吐増悪	0	0	1 (3)	1 (1)

表 2.7.6.3.4-14　　投与中止に至った有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）（続き）

	POS Treatment Groups			
	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)
心拍数・心リズム障害	1 (3)	0	1 (3)†‡	2 (2)†‡
ECG 異常	0	0	1 (3)†‡	1 (1)†‡
心室細動	1 (3)	0	0	1 (1)
感染症および寄生虫症	1 (3)	2 (6)	1 (3)	4 (4)
アスペルギルス症 NOS	0	1 (3)	0	1 (1)
モニリア症	0	0	1 (3)	1 (1)
真菌性肺炎 NOS	0	1 (3)	0	1 (1)
敗血症	1 (3)	0	0	1 (1)
敗血症性ショック	0	1 (3)	0	1 (1)
代謝・栄養障害	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)
血液量増加症	0	1 (3)	0	1 (1)
代謝性アシドーシス	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
呼吸器系障害	3 (9)	2 (6)	1 (3)	6 (6)
肺水腫	0	1 (3)	0	1 (1)
肺浸潤	1 (3)	0	0	1 (1)
呼吸障害	0	1 (3)	0	1 (1)
呼吸不全	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
血管（心臓外）障害	0	1 (3)	0	1 (1)
ショック	0	1 (3)	0	1 (1)

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量、NOS：特定不能、
ECG：心電図
†投与中止に至った有害事象発現例数の合計は24例であるが、[表 2.7.6.3.4-1]では、そのうちの600 mg BID 群1例は治療失敗、800 mg QD 群1例は治験実施計画書上の規定を不遵守としてカウントしたため、22例となっている。
‡治験薬投与開始前に発現した事象（600 mg BID 群：粘膜炎 NOS 1例、800 mg QD 群：ECG 異常1例）
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

2.7.6.3.4.5.5　　臨床検査値

ヘモグロビン、ヘマトクリット、ALT、AST、総ビリルビン、白血球、血小板及び ANC の変動［Grade 0、1又は2（ベースライン時）から Grade 3又は4（治療期）への変動］を評価した結果、治験薬投与による悪影響を示唆する傾向又はパターンは認められなかった。ポサコナゾール 400 mg BID 群では AST 又は ALT の変動はみられなかった。ポサコナゾール600 mg BID 群では AST の変動はみられず、ALT の変動が8%（2/25例）で認められた。ポサコナゾール800 mg QD 群では、AST の変動が4%（1/25例）及び ALT の変動が8%（2/25例）で認められた。

2.7.6.3.4.5.6　　安全性に関連したその他の所見

バイタルサインでは、被験者の基礎疾患の状態に起因する変動が認められたが、治験薬の投与に起因する変動は認められなかった。また、臨床的に意味のある心電図の変動は認められなかっ

た。

2.7.6.3.4.6　　結論

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薬物動態、安全性、忍容性及び有効性を評価した第Ⅱ相、非盲検、無作為化、用量比較試験において、以下の結論が得られた。

【薬物動態】

- 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、200 mg QID にて2日間経口投与後に400 mg BID 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、この投与レジメンより高い曝露量は認められなかった。

【有効性】

- 難治性侵襲性真菌症に対する治療期終了時の臨床効果の有効率（完全奏効又は一部奏効）は、ポサコナゾール群全体で43%（9/21例）であった。
- 発熱性好中球減少症に対す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。

【安全性】

- 有害事象及び重篤な有害事象は、P01893試験に組み入れられた重病患者集団で予見されるものであった。
- よくみられた副作用は消化管障害に関連するもので、投与中止に至った副作用はほとんどなかった。
- 重篤な副作用はみられなかった。

2.7.6.3.4.7　　付録

付録 2.7.6.3.4-1　主要原因真菌別の有効性の症例一覧

（P01893 試験）

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen
List of Abbreviations

Data Point	Original Text	Abbreviation
Species	APOPHYSOMYCES	APOPHY.
	ASPERGILLUS	ASPER.
	CANDIDA	CAND.
	CAPSULATUS	CAPS
	COCCIDIOIDES	COCCI
	CRYPTOCOCCUS	CRYPTO
	FUSARIUM	FUS.
	MUCORMYCOSIS	MUCOR
	NEOFORMANS	NEOF
	PARAPSILOSIS	PARAP
	PENICILLIUM	PENICL.
	PSEUDALLESCHERIA	PSEUDALL
	SACCHAROMYCES	SACCH.
	SYNCEPHALASTRUM	SYNCEPHAL.
	TRICHOSPORON	TRICHO.
	ZYGOMYCETES	ZYGO.
Risks	CD4 COUNT DECREASED	CD4 DECREASE
	CONGENITAL	CONGEN
	DIABETES MELLITUS	DIABETES
	HIV INFECTION NOS	HIV
	HIV TEST POSITIVE	HIV
	IMMUNOCOMPROMISED	IMMUNOCOMP.
	MALIGNANCY	MALIG
	MYELODYSPLASTIC	MYELODYS.
	NO KNOWN UNDERLYING DISEASE	NONE
Infection Sites	BLOODSTREAM	BLD.
	CENTRAL NERVOUS SYSTTEN	CNS

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen
List of Abbreviations

Data Point	Original Text	Abbreviation
	DISSEMINATED	DISSEM
	GASTROINTESTINAL	GASTRO.
	HEPATOBILIARY	HEPATOBIL.
	LOWER	L.
	ORAL CAVITY-OROPHARYNX	OROPH.
	OTHER	OTH.
	RESPIRATORY	RESP
	UPPER	U.
	URINARY	URIN.

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
Aspergillus															
1893/1-65	A	D	PROV		NONE	N	MYELODYS. SYNDROME NONHEMATOLOGIC MALIG RENAL DISEASE	L.RESP	?	CASPOFUNGIN	-85	-85	91	FL	Y
										CASPOFUNGIN	-84	-79			
										FLUCONAZOLE	-79	-20			
										LIPID AMPHOTERICIN	-20	-8			
										CASPOFUNGIN	-20	-20			
										CASPOFUNGIN	-19	-2			
										ITRACONAZOLE	-8	-4			
										LIPID AMPHOTERICIN	-4	-2			

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-74	A	D	PROB	ASPER. VERSICOLOR CLADOSPORIUM PENICL. SP.	ALLO	N	HEMATOLOGIC MALIG RENAL DISEASE	L.RESP	?	LIPID AMPHOTERICIN	-81	-66	186	SD	N
										CASPOFUNGIN	-80	-80			
										CASPOFUNGIN	-79	-65			
										LIPID AMPHOTERICIN	-65	-57			
										CASPOFUNGIN	-64	-47			
										CASPOFUNGIN	-46	-1			
										LIPID AMPHOTERICIN	-42	-2			
										ITRACONAZOLE	-30	-30			
1893/15-196	A	D	PROB		AUTO	N	HEMATOLOGIC MALIG HEPATIC DISEASE	L.RESP	N	CASPOFUNGIN	-27	-1	24	FL	N
1893/1-82	A	D	POSS		NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG	L.RESP	N	FLUCONAZOLE	-22	-20	181	PR	N

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-93	A	P	PROV	ASPER. TERREUS	ALLO	Y	HEMATOLOGIC MALIG RENAL DISEASE	L.RESP	N	ITRACONAZOLE	-22	-20	42	PR	Y
										LIPID AMPHOTERICIN	-20	-13			
										CASPOFUNGIN	-20	-20			
										CASPOFUNGIN	-19	-13			
										LIPID AMPHOTERICIN	-7	-1			
										LIPID AMPHOTERICIN	-35	-1			
										CASPOFUNGIN	-35	-1			
1893/1-95	A	P	PROV	ASPER. TERREUS	ALLO	Y	HEMATOLOGIC MALIG	L.RESP	N	ITRACONAZOLE	-11	2	8	MIS	Y
										LIPID AMPHOTERICIN	-42	-3			
										CASPOFUNGIN	-37	-1			

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-87	B	D	PROV	ASPER. FUMIGATUS	NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG HEPATIC DISEASE MYELODYS. SYNDROME	L.RESP	Y	LIPID AMPHOTERICIN	-14	-9	39	FL	Y
										CASPOFUNGIN	-11	-1			
										LIPID AMPHOTERICIN	-8	-1			
1893/1-78	B	D	PROB	ASPER. FUMIGATUS	NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG HEPATIC DISEASE	L.RESP	?	LIPID AMPHOTERICIN	-41	-36	35	MIS	N
										FLUCONAZOLE	-32	-32			
										ITRACONAZOLE	-32	-32			
										LIPID AMPHOTERICIN	-31	-15			
										CASPOFUNGIN	-30	-30			
										CASPOFUNGIN	-29	-15			

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
										LIPID AMPHOTERICIN	-14	-9			
										LIPID AMPHOTERICIN	-7	-3			
										CASPOFUNGIN	-6	-3			
										LIPID AMPHOTERICIN	-2	-1			
										CASPOFUNGIN	-2	-1			
1893/1-92	B	D	POSS		NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG MYELODYS. SYNDROME RENAL DISEASE	L.RESP	?	LIPID AMPHOTERICIN	-33	-21	18	UTD	Y
										LIPID AMPHOTERICIN	-20	-2			
										CASPOFUNGIN	-13	-11			
1893/1-81	B	P	PROV		ALLO	N	HEMATOLOGIC MALIG RENAL DISEASE	L.RESP	N	LIPID AMPHOTERICIN	-49	-1	10	MIS	Y

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-90	B	P	PROB		ALLO	Y	HEMATOLOGIC MALIG RENAL DISEASE	L.RESP	N	CASPOFUNGIN	-34	-1	3	MIS	Y
										LIPID AMPHOTERICIN	-22	-2			
										CASPOFUNGIN	-21	-21			
										CASPOFUNGIN	-20	-1			
1893/1-91	B	R	PROV	ASPER. FLAVUS ASPER. FUMIGATUS	ALLO	Y	HEMATOLOGIC MALIG RENAL DISEASE	ORAL.	?	FLUCONAZOLE	-77	-77		MIS	N
										AMPHOTERICIN-B	-76	-50			
										LIPID AMPHOTERICIN	-55	-52			
										LIPID AMPHOTERICIN	-51	-50			
										LIPID AMPHOTERICIN	-49	1			
										CASPOFUNGIN	-49	-49			

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-66	C	D	PROB		NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG RENAL DISEASE	L.RESP	N	CASPOFUNGIN	-48	1	91	CR	N
										LIPID AMPHOTERICIN	-33	-5			
										CASPOFUNGIN	-20	-5			
1893/1-71	C	D	PROB	ASPER. TERREUS	NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG	L.RESP	N	LIPID AMPHOTERICIN	-31	-29	44	UTD	N
										LIPID AMPHOTERICIN	-28	-22			
										LIPID AMPHOTERICIN	-21	-14			
										LIPID AMPHOTERICIN	-13	-8			
										LIPID AMPHOTERICIN	-6	-6			
										LIPID AMPHOTERICIN	-5	-2			

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-83	C	D	PROB	ASPER. FLAVUS ASPER. FUMIGATUS ASPER. TERREUS	ALLO	Y	HEMATOLOGIC MALIG HEPATIC DISEASE	L.RESP	N	CASPOFUNGIN	-3	-3	157	SD	N
										CASPOFUNGIN	-2	-1			
										LIPID AMPHOTERICIN	-7	-7			
										FLUCONAZOLE	-7	2			
										LIPID AMPHOTERICIN	-6	1			
1893/1-79	C	P	PROV		AUTO	N	HEMATOLOGIC MALIG	L.RESP	?	CASPOFUNGIN	-6	-6	7	MIS	Y
										CASPOFUNGIN	-5	-1			
										LIPID AMPHOTERICIN	-17	-12			
										LIPID AMPHOTERICIN	-11	-10			
										CASPOFUNGIN	-11	-11			

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-94	C	P	POSS		ALLO	N	HEMATOLOGIC MALIG RENAL DISEASE	L.RESP	Y	CASPOFUNGIN LIPID AMPHOTERICIN LIPID AMPHOTERICIN LIPID AMPHOTERICIN LIPID AMPHOTERICIN CASPOFUNGIN CASPOFUNGIN	-10 -9 -4 -35 -4 -4 -3	-1 -5 -1 -5 -1 -4 -1	83	CR	N
Fusarium															
1893/1-84	A	D	PROV	PENICL. SP.	NONE	N	DIABETES HEMATOLOGIC MALIG	L.RESP	N	LIPID AMPHOTERICIN LIPID AMPHOTERICIN	-74 -62	-63 -39	183	PR	N

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-69	A	D	PROB	FUS. SP.	NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG HEPATIC DISEASE RENAL DISEASE	L.RESP	Y	LIPID AMPHOTERICIN	-36	-15	35	PR	Y
										ITRACONAZOLE	-19	-8			
										LIPID AMPHOTERICIN	-14	-11			
										LIPID AMPHOTERICIN	-41	-21			
										CASPOFUNGIN	-37	-9			
										LIPID AMPHOTERICIN	-20	-9			
										ITRACONAZOLE	-16	-7			
										LIPID AMPHOTERICIN	-8	-7			
										LIPID AMPHOTERICIN	-6	-4			

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-68	B	P	PROV	FUS. SP.	NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG RENAL DISEASE	BLD.	?	CASPOFUNGIN CASPOFUNGIN LIPID AMPHOTERICIN ITRACONAZOLE LIPID AMPHOTERICIN CASPOFUNGIN CASPOFUNGIN	-5 -4 -3 -31 -9 -9 -8	-5 -1 -1 -9 -1 -9 -1	4	MIS	N
Zygomycetes															
1893/1-86	A	D	PROB	CUNNINGHAMELLA	NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG HEPATIC DISEASE	L.RESP	N	LIPID AMPHOTERICIN LIPID AMPHOTERICIN	-14 -8	-9 -7	20	FL	Y

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-75	B	D	PROV	RHIZOPUS SP.	NONE	N	DIABETES HEMATOLOGIC MALIG	SINUSES	N	LIPID AMPHOTERICIN	-6	-1	39	PR	Y
										CASPOFUNGIN	-19	-1			
										LIPID AMPHOTERICIN	-12	-1			
1893/1-76	C	D	PROB	CHAETOMIUM	ALLO	Y	DIABETES HEMATOLOGIC MALIG HEPATIC DISEASE RENAL DISEASE	L.RESP	N	LIPID AMPHOTERICIN	-19	-7	18	FL	Y
										CASPOFUNGIN	-8	-8			
										CASPOFUNGIN	-7	-1			
										LIPID AMPHOTERICIN	-6	-1			

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
Chromoblastomycosis/Mycetoma															
1893/1-96	C	D	PROV	CLADOPHIALOPHORA BANTIANA	ALLO	Y	DIABETES HEMATOLOGIC MALIG RENAL DISEASE	SKIN	N	LIPID AMPHOTERICIN	-70	-12	192	CR	N
										LIPID AMPHOTERICIN	-10	-9			
										LIPID AMPHOTERICIN	-8	-1			
Other Fungi															
1893/1-89	A	P	PROV	PSEUDALLOBOYDII	ALLO	Y	HEMATOLOGIC MALIG RENAL DISEASE	L.RESP	N	LIPID AMPHOTERICIN	-63	-19	4	MIS	Y
										ITRACONAZOLE	-61	-13			
1893/1-80	B	D	PROB	ASPER. TERREUS CURVULARIA SP.	NONE	N	NONHEMATOLOGIC MALIG RENAL DISEASE	L.RESP	N	LIPID AMPHOTERICIN	-30	-27	188	SD	N
										LIPID AMPHOTERICIN	-26	-22			
										ITRACONAZOLE	-26	-1			

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
										CASPOFUNGIN	-21	-21			
										CASPOFUNGIN	-20	-6			
Unspecified Fungi															
1893/1-72	A	D	POSS		NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG HEPATIC DISEASE	L.RESP	N	ITRACONAZOLE	-17	-15	199	PR	N
										LIPID AMPHOTERICIN	-15	-11			
										LIPID AMPHOTERICIN	-9	-9			
										LIPID AMPHOTERICIN	-7	-6			
										CASPOFUNGIN	-7	-7			
										CASPOFUNGIN	-6	-1			
										LIPID AMPHOTERICIN	-5	-1			

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-73	A	D	POSS		ALLO	N	ANEMIA APLASTIC HEMATOLOGIC MALIG HEPATIC DISEASE MYELODYS.	L.RESP	N	LIPID AMPHOTERICIN	-48	-46	42	PR	Y
										LIPID AMPHOTERICIN	-45	-13			
										CASPOFUNGIN	-45	-1			
										AMPHOTERICIN-B	-38	-22			
										LIPID AMPHOTERICIN	-12	1			
1893/1-67	B	D	POSS	ASPER. FLAVUS	NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG HEPATIC DISEASE MYELODYS. SYNDROME	L.RESP	N	LIPID AMPHOTERICIN	-44	-18	17	FL	N
										CASPOFUNGIN	-44	-37			
										LIPID AMPHOTERICIN	-17	-6			

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-77	C	D	POSS	ALTERNARIA CLADOSPORIUM	NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG	L.RESP	N	LIPID AMPHOTERICIN	-5	-4	184	PR	N
										FLUCONAZOLE	-5	-3			
										CASPOFUNGIN	-5	1			
										LIPID AMPHOTERICIN	-3	-1			
										LIPID AMPHOTERICIN	-28	-22			
										LIPID AMPHOTERICIN	-21	-15			
										LIPID AMPHOTERICIN	-12	-7			
										ITRACONAZOLE	-7	-4			
										LIPID AMPHOTERICIN	-3	1			
										ITRACONAZOLE	-3	-1			

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-85	C	S	POSS		NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG	L.RESP	N	LIPID AMPHOTERICIN	-51	-46	3	MIS	Y
										LIPID AMPHOTERICIN	-44	-40			
										LIPID AMPHOTERICIN	-38	-29			
										ITRACONAZOLE	-29	-22			
										FLUCONAZOLE	-21	-11			
										LIPID AMPHOTERICIN	-14	-10			
										CASPOFUNGIN	-14	-14			
										CASPOFUNGIN	-13	-1			
										LIPID AMPHOTERICIN	-9	-4			
										LIPID AMPHOTERICIN	-3	-1			

Confidential

P01893
All Randomized IFI Subjects
Listing of Key Subject Data Points by Primary Pathogen

Subject No.	Study TX	Sub Set	IFI Diag	All Positive Cultures Before BL	BMT	GVHD	Additional Risks	INF Site	ANC <500	Prior AF			TRX Dur	Clin Resp	Died ?
										Med	Beg Day	End Day			
1893/1-70	C	R	POSS		NONE	N	HEMATOLOGIC MALIG MYELODYS. SYNDROME	L.RESP	?	FLUCONAZOLE	-24	-21		MIS	N
										LIPID AMPHOTERICIN	-21	-3			
										CASPOFUNGIN	-13	-13			
										LIPID AMPHOTERICIN	-2	*			

Notes: 1. Study TX: A=Posaconazole 400 mg BID, B=Posaconazole 600 mg BID, C=Posaconazole 800 mg QD.
2. Subset: D=Valid for PK/PD, P=Valid for PK, V=Valid for Efficacy, R=Randomized,but Not Treated.
3. Clinical Response Codes: CR=Complete Response, PR=Partial Response, SD=Stable Disease, FL=Failure, UTD=Unable to Determine, MIS=Missing.
4. ANC refers to the subjects Baseline Neutrophil Count (cells/mm^3).
5. 'Died ?' refers to death at any time as determined by the investigator.
6. *=Missing.

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）

	POS Treatment Groups			
	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)
Subjects Reporting Any Adverse Event	33 (94)	29 (94)	27 (84)	89 (91)
適用部位障害	3 (9)	1 (3)	4 (13)	8 (8)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	2 (6)	2 (2)
カテーテル留置部位関連反応	3 (9)	1 (3)	1 (3)	5 (5)
注射部位漏出	0	0	1 (3)	1 (1)
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 (6)	3 (10)	5 (16)	10 (10)
急性骨髄性白血病進行	2 (6)	1 (3)	2 (6)	5 (5)
慢性骨髄性白血病進行	0	2 (6)	1 (3)	3 (3)
白血病	0	0	1 (3)	1 (1)
非ホジキンリンパ腫進行	0	0	1 (3)	1 (1)
非ホジキンリンパ腫	0	0	1 (3)	1 (1)
一般的全身障害	25 (71)	20 (65)	19 (59)	64 (65)
食欲不振	5 (14)	1 (3)	4 (13)	10 (10)
無力症	1 (3)	2 (6)	0	3 (3)
胸痛	4 (11)	5 (16)	4 (13)	13 (13)
胸壁痛	1 (3)	0	0	1 (1)
状態悪化	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
浮動性めまい	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
薬物濃度変化	2 (6)	0	0	2 (2)
浮腫	3 (9)	2 (6)	1 (3)	6 (6)
全身性浮腫	1 (3)	2 (6)	2 (6)	5 (5)
下肢浮腫	3 (9)	2 (6)	4 (13)	9 (9)
末梢性浮腫	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
顔面痛	1 (3)	0	0	1 (1)
成長障害	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
転倒	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
疲労	1 (3)	1 (3)	2 (6)	4 (4)
疲労増悪	1 (3)	0	0	1 (1)
発熱	12 (34)	8 (26)	4 (13)	24 (24)
発熱増悪	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
側腹部痛	0	2 (6)	2 (6)	4 (4)
頭痛	8 (23)	2 (6)	5 (16)	15 (15)
頭痛増悪	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
低酸素症	0	1 (3)	0	1 (1)
倦怠感	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
多臓器不全	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
疼痛	1 (3)	0	0	1 (1)
処置後痛	1 (3)	0	3 (9)	4 (4)
脈拍欠損	1 (3)	0	0	1 (1)
悪寒	4 (11)	2 (6)	2 (6)	8 (8)
失神	0	1 (3)	0	1 (1)
脱力	2 (6)	1 (3)	3 (9)	6 (6)
心・血管障害（一般）	11 (31)	10 (32)	7 (22)	28 (29)
狭心症	1 (3)	0	0	1 (1)
心不全	0	0	1 (3)	1 (1)
心肺停止	2 (6)	2 (6)	0	4 (4)
心肺不全	1 (3)	0	0	1 (1)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）（続き）

	POS Treatment Groups			
	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)
循環不全	0	1 (3)	0	1 (1)
高血圧	4 (11)	4 (13)	2 (6)	10 (10)
高血圧増悪	2 (6)	1 (3)	2 (6)	5 (5)
低血圧	5 (14)	4 (13)	3 (9)	12 (12)
中枢・末梢神経系障害	11 (31)	8 (26)	7 (22)	26 (27)
脳出血	1 (3)	0	2 (6)	3 (3)
脳梗塞	0	0	1 (3)	1 (1)
認知障害	0	1 (3)	0	1 (1)
昏睡	4 (11)	1 (3)	1 (3)	6 (6)
錯乱	3 (9)	1 (3)	2 (6)	6 (6)
痙攣	1 (3)	0	0	1 (1)
譫妄	0	1 (3)	1 (3)	2 (2)
脳症	1 (3)	0	0	1 (1)
顔面神経麻痺	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
歩行異常	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
筋緊張亢進	1 (3)	0	0	1 (1)
感覚鈍麻	2 (6)	0	0	2 (2)
筋緊張低下	0	1 (3)	0	1 (1)
痙攣様運動 NOS	1 (3)	0	0	1 (1)
意識消失	0	2 (6)	0	2 (2)
記憶障害	0	0	1 (3)	1 (1)
精神状態変化	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
ミオクローヌス	1 (3)	0	0	1 (1)
麻痺	0	0	1 (3)	1 (1)
精神運動発達障害	1 (3)	0	0	1 (1)
傾眠	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
会話障害	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)
振戦	3 (9)	1 (3)	2 (6)	6 (6)
攣縮	1 (3)	0	0	1 (1)
血液およびリンパ系障害	9 (26)	7 (23)	5 (16)	21 (21)
貧血	1 (3)	3 (10)	1 (3)	5 (5)
貧血増悪	4 (11)	2 (6)	4 (13)	10 (10)
再生不良性貧血	0	1 (3)	0	1 (1)
再生不良性貧血増悪	0	1 (3)	0	1 (1)
骨髄無形成	0	0	1 (3)	1 (1)
芽球細胞数増加	1 (3)	0	0	1 (1)
ヘモグロビン減少	0	1 (3)	0	1 (1)
白血球減少症	3 (9)	0	0	3 (3)
好中球減少症	0	0	1 (3)	1 (1)
好中球減少症増悪	3 (9)	1 (3)	1 (3)	5 (5)
汎血球減少症	3 (9)	0	1 (3)	4 (4)
脾腫	0	1 (3)	0	1 (1)
白血球数増加	0	1 (3)	0	1 (1)
耳および迷路障害	3 (9)	2 (6)	1 (3)	6 (6)
耳痛	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
聴力障害	1 (3)	0	0	1 (1)
回転性めまい	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）（続き）

	POS Treatment Groups			
	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)
眼障害	6 (17)	5 (16)	9 (28)	20 (20)
瞳孔不同症	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
失明	0	1 (3)	0	1 (1)
結膜炎	2 (6)	0	2 (6)	4 (4)
眼刺激	1 (3)	0	2 (6)	3 (3)
眼痛	0	1 (3)	2 (6)	3 (3)
涙腺障害	0	1 (3)	0	1 (1)
流涙	1 (3)	0	0	1 (1)
瞳孔反射障害	0	0	1 (3)	1 (1)
視覚異常	0	1 (3)	0	1 (1)
霧視	1 (3)	3 (10)	0	4 (4)
眼球乾燥症	1 (3)	0	2 (6)	3 (3)
免疫系障害	6 (17)	3 (10)	6 (19)	15 (15)
アレルギー反応	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
アレルギー	0	0	1 (3)	1 (1)
アレルギー増悪	1 (3)	0	0	1 (1)
関節リウマチ	0	0	1 (3)	1 (1)
輸血反応	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
移植片対宿主病	2 (6)	2 (6)	3 (9)	7 (7)
GVHD 増悪	1 (3)	0	0	1 (1)
生殖系および乳房障害	3 (9)	1 (3)	0	4 (4)
腟出血 †	3 (21)	1 (7)	0	4 (11)
内分泌障害	2 (6)	0	1 (3)	3 (3)
クッシング症候群	1 (3)	0	0	1 (1)
ゴナドトロピン減少	0	0	1 (3)	1 (1)
甲状腺機能亢進症	1 (3)	0	0	1 (1)
消化管障害	20 (57)	18 (58)	18 (56)	56 (57)
腹部膨満	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)
腹痛	11 (31)	3 (10)	4 (13)	18 (18)
腹痛増悪	0	1 (3)	1 (3)	2 (2)
腹水	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
血便	1 (3)	0	0	1 (1)
口唇炎	0	0	1 (3)	1 (1)
大腸炎	1 (3)	0	0	1 (1)
便秘	3 (9)	1 (3)	2 (6)	6 (6)
便秘増悪	1 (3)	3 (10)	1 (3)	5 (5)
下痢	8 (23)	6 (19)	6 (19)	20 (20)
憩室炎	1 (3)	0	0	1 (1)
消化不良	2 (6)	0	2 (6)	4 (4)
嚥下障害	1 (3)	0	0	1 (1)
便潜血陽性	0	0	1 (3)	1 (1)
鼓腸	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)
胃腸出血	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
歯肉出血	1 (3)	2 (6)	0	3 (3)
吐血	0	0	1 (3)	1 (1)
痔核	0	1 (3)	0	1 (1)
口内乾燥	2 (6)	2 (6)	0	4 (4)
粘膜炎 NOS	5 (14)	3 (10)	3 (9)	11 (11)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）（続き）

	POS Treatment Groups			
	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)
悪心	10 (29)	5 (16)	3 (9)	18 (18)
悪心増悪	1 (3)	2 (6)	1 (3)	4 (4)
口腔内痛	2 (6)	0	0	2 (2)
直腸出血	1 (3)	0	0	1 (1)
右上腹部痛	1 (3)	0	0	1 (1)
胃穿孔	0	1 (3)	0	1 (1)
口内炎	0	0	1 (3)	1 (1)
歯痛	2 (6)	0	0	2 (2)
嘔吐	4 (11)	6 (19)	5 (16)	15 (15)
嘔吐増悪	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
心拍数・心リズム障害	7 (20)	5 (16)	5 (16)	17 (17)
不整脈	0	0	1 (3)	1 (1)
心停止	1 (3)	0	0	1 (1)
ECG 異常	0	0	1 (3)	1 (1)
期外収縮	0	1 (3)	0	1 (1)
心房細動	1 (3)	0	0	1 (1)
心室細動	2 (6)	0	0	2 (2)
QT/QTc 延長	0	1 (3)	0	1 (1)
頻脈	4 (11)	4 (13)	2 (6)	10 (10)
上室性頻脈	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
頻脈増悪	1 (3)	0	0	1 (1)
感染症および寄生虫症	20 (57)	13 (42)	11 (34)	44 (45)
膿瘍	2 (6)	0	0	2 (2)
アスペルギルス症 NOS	0	2 (6)	0	2 (2)
菌血症	1 (3)	2 (6)	1 (3)	4 (4)
細菌尿陽性 NOS	0	0	1 (3)	1 (1)
血液培養陽性	4 (11)	1 (3)	2 (6)	7 (7)
脳膿瘍 NOS	1 (3)	0	0	1 (1)
カテーテル関連感染	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)
細菌定着	2 (6)	1 (3)	5 (16)	8 (8)
便培養陽性	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)
サイトメガロウイルス感染	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
真菌血症	1 (3)	0	0	1 (1)
単純ヘルペス	2 (6)	2 (6)	0	4 (4)
感染	1 (3)	0	0	1 (1)
細菌感染	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
真菌感染	5 (14)	0	1 (3)	6 (6)
ウイルス感染	0	0	1 (3)	1 (1)
マイコバクテリア感染	0	0	1 (3)	1 (1)
モニリア症	0	0	1 (3)	1 (1)
骨髄炎	0	1 (3)	0	1 (1)
肛門周囲膿瘍	1 (3)	0	0	1 (1)
咽頭炎	2 (6)	0	2 (6)	4 (4)
肺炎	2 (6)	4 (13)	1 (3)	7 (7)
肺炎増悪	0	1 (3)	0	1 (1)
真菌性肺炎 NOS	3 (9)	2 (6)	2 (6)	7 (7)
緑膿菌感染	0	1 (3)	0	1 (1)
敗血症	4 (11)	1 (3)	2 (6)	7 (7)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）（続き）

	POS Treatment Groups			
	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)
敗血症性ショック	0	1 (3)	0	1 (1)
副鼻腔炎	1 (3)	0	0	1 (1)
皮膚真菌感染	1 (3)	0	0	1 (1)
上気道感染	2 (6)	0	0	2 (2)
尿路感染	1 (3)	0	0	1 (1)
傷害及び中毒	0	1 (3)	2 (6)	3 (3)
カテーテル合併症	0	0	1 (3)	1 (1)
斑状出血	0	1 (3)	1 (3)	2 (2)
肝臓・胆管系障害	4 (11)	2 (6)	3 (9)	9 (9)
固定姿勢保持困難	0	0	1 (3)	1 (1)
ビリルビン血症	1 (3)	0	0	1 (1)
胆石症	0	1 (3)	0	1 (1)
肝障害 NOS	1 (3)	0	0	1 (1)
肝酵素上昇	1 (3)	0	0	1 (1)
肝機能異常	0	1 (3)	1 (3)	2 (2)
黄疸	1 (3)	0	0	1 (1)
血清 GOT 増加	0	0	1 (3)	1 (1)
血清 GPT 増加	0	0	1 (3)	1 (1)
代謝・栄養障害	18 (51)	15 (48)	14 (44)	47 (48)
呼吸性アルカローシス	1 (3)	0	0	1 (1)
血中鉄増加	0	0	1 (3)	1 (1)
BUN 減少	1 (3)	0	0	1 (1)
脱水	1 (3)	0	4 (13)	5 (5)
電解質異常	2 (6)	0	0	2 (2)
水分過負荷	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
高カルシウム血症	0	1 (3)	0	1 (1)
高血糖	1 (3)	2 (6)	3 (9)	6 (6)
高血糖増悪	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)
高カリウム血症	4 (11)	1 (3)	2 (6)	7 (7)
高ナトリウム血症	1 (3)	0	0	1 (1)
高尿酸血症	2 (6)	1 (3)	0	3 (3)
血液量増加症	1 (3)	2 (6)	0	3 (3)
低アルブミン血症	1 (3)	0	0	1 (1)
低カルシウム血症	4 (11)	2 (6)	1 (3)	7 (7)
低血糖	0	1 (3)	0	1 (1)
低カリウム血症	10 (29)	4 (13)	7 (22)	21 (21)
低マグネシウム血症	3 (9)	5 (16)	1 (3)	9 (9)
低ナトリウム血症	0	1 (3)	0	1 (1)
低リン酸血症	1 (3)	2 (6)	0	3 (3)
低蛋白血症	1 (3)	0	0	1 (1)
血液量減少症	3 (9)	1 (3)	0	4 (4)
LDH 増加	1 (3)	0	0	1 (1)
栄養障害	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
代謝性アシドーシス	1 (3)	1 (3)	3 (9)	5 (5)
呼吸性アシドーシス	2 (6)	0	0	2 (2)
体重減少	0	1 (3)	0	1 (1)
筋・骨格系障害	9 (26)	4 (13)	9 (28)	22 (22)
関節痛	2 (6)	2 (6)	3 (9)	7 (7)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）（続き）

	POS Treatment Groups			
	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)
関節痛増悪	0	1 (3)	0	1 (1)
関節障害	0	0	1 (3)	1 (1)
背部痛	0	0	1 (3)	1 (1)
骨痛	2 (6)	2 (6)	2 (6)	6 (6)
四肢痙攣	0	1 (3)	0	1 (1)
両下肢痙攣	0	1 (3)	0	1 (1)
筋力低下	0	0	1 (3)	1 (1)
筋骨格痛	4 (11)	1 (3)	4 (13)	9 (9)
筋肉痛	4 (11)	1 (3)	2 (6)	7 (7)
筋肉痛増悪	1 (3)	0	0	1 (1)
ミオパチー	1 (3)	0	0	1 (1)
滑膜炎	0	0	1 (3)	1 (1)
血小板・出血凝血障害	7 (20)	12 (39)	4 (13)	23 (23)
凝固障害	1 (3)	2 (6)	1 (3)	4 (4)
血腫	1 (3)	2 (6)	1 (3)	4 (4)
INR 減少	0	0	1 (3)	1 (1)
点状出血	2 (6)	4 (13)	0	6 (6)
プロトロンビン時間異常 NOS	1 (3)	2 (6)	0	3 (3)
血小板減少症	0	5 (16)	0	5 (5)
血小板減少症増悪	3 (9)	0	1 (3)	4 (4)
精神障害	7 (20)	8 (26)	11 (34)	26 (27)
適応反応	0	1 (3)	0	1 (1)
激越	4 (11)	1 (3)	2 (6)	7 (7)
健忘	0	0	1 (3)	1 (1)
不安	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)
不安増悪	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
うつ病	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
うつ病の増悪	0	0	1 (3)	1 (1)
幻覚	0	1 (3)	2 (6)	3 (3)
不眠症	4 (11)	3 (10)	4 (13)	11 (11)
不眠症増悪	0	0	1 (3)	1 (1)
睡眠障害	0	0	1 (3)	1 (1)
腎および尿路障害	7 (20)	4 (13)	8 (25)	19 (19)
膀胱痙縮	1 (3)	0	0	1 (1)
血中クレアチニン増加	3 (9)	0	1 (3)	4 (4)
BUN 増加	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
出血性膀胱炎	1 (3)	0	0	1 (1)
排尿困難	1 (3)	0	0	1 (1)
血尿	1 (3)	0	0	1 (1)
排尿異常	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
排尿頻回	2 (6)	0	0	2 (2)
急性腎不全	0	1 (3)	0	1 (1)
腎機能異常	1 (3)	0	2 (6)	3 (3)
腎機能不全	1 (3)	1 (3)	3 (9)	5 (5)
腎機能不全増悪	0	1 (3)	0	1 (1)
尿毒症	0	1 (3)	0	1 (1)
呼吸器系障害	17 (49)	20 (65)	13 (41)	50 (51)
急性呼吸窮迫	0	0	1 (3)	1 (1)

Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）（続き）

	POS Treatment Groups			
	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)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (3)	1 (1)
急性呼吸不全	1 (3)	0	0	1 (1)
細気管支炎	1 (3)	0	0	1 (1)
気管支炎	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
気管支炎増悪	1 (3)	0	0	1 (1)
気管支肺アスペルギルス症	2 (6)	1 (3)	0	3 (3)
気管支痙攣増悪	0	0	1 (3)	1 (1)
COPD 増悪	0	1 (3)	0	1 (1)
乾性咳嗽	0	2 (6)	1 (3)	3 (3)
咳嗽	3 (9)	1 (3)	0	4 (4)
咳嗽増悪	0	0	1 (3)	1 (1)
呼吸困難	6 (17)	6 (19)	4 (13)	16 (16)
呼吸困難増悪	4 (11)	3 (10)	2 (6)	9 (9)
鼻出血	3 (9)	4 (13)	3 (9)	10 (10)
喀血	2 (6)	1 (3)	0	3 (3)
血胸	0	1 (3)	0	1 (1)
過換気	1 (3)	0	0	1 (1)
低酸素症増悪	0	1 (3)	1 (3)	2 (2)
鼻閉	0	1 (3)	0	1 (1)
鼻乾燥	0	1 (3)	3 (9)	4 (4)
鼻浮腫	1 (3)	0	0	1 (1)
咽頭障害 NOS	0	1 (3)	0	1 (1)
胸水	1 (3)	0	2 (6)	3 (3)
胸膜痛	3 (9)	0	0	3 (3)
間質性肺炎	1 (3)	0	0	1 (1)
誤嚥性肺臓炎	1 (3)	0	0	1 (1)
気胸	1 (3)	0	0	1 (1)
後鼻漏	0	0	1 (3)	1 (1)
肺うっ血	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
肺水腫	0	1 (3)	1 (3)	2 (2)
肺出血	1 (3)	0	0	1 (1)
肺浸潤	3 (9)	1 (3)	2 (6)	6 (6)
ラ音	0	1 (3)	2 (6)	3 (3)
呼吸不全	2 (6)	3 (10)	1 (3)	6 (6)
呼吸障害	2 (6)	1 (3)	0	3 (3)
鼻炎	0	2 (6)	0	2 (2)
鼻炎増悪	0	1 (3)	0	1 (1)
鼻漏	2 (6)	1 (3)	1 (3)	4 (4)
副鼻腔うっ血	0	1 (3)	0	1 (1)
頻呼吸	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
喘鳴	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)
喘鳴増悪	0	0	1 (3)	1 (1)
皮膚および皮下組織障害	14 (40)	9 (29)	9 (28)	32 (33)
脱毛症	0	2 (6)	0	2 (2)
血性水疱	1 (3)	0	0	1 (1)
蜂巣炎	0	1 (3)	0	1 (1)
眼窩周囲浮腫	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
紅斑	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)
顔面浮腫	1 (3)	0	0	1 (1)

C Confidential

付録 2.7.6.3.4-2　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（All Randomized Subjects）（P01893 試験）（続き）

	POS Treatment Groups			
	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)
亀裂	1 (3)	0	0	1 (1)
褥瘡	0	0	3 (9)	3 (3)
そう痒症	6 (17)	3 (10)	1 (3)	10 (10)
陰部そう痒症	0	1 (3)	0	1 (1)
発疹	4 (11)	4 (13)	1 (3)	9 (9)
紅斑性皮疹	1 (3)	0	1 (3)	2 (2)
斑状丘疹状皮疹	1 (3)	0	0	1 (1)
皮膚障害	0	1 (3)	1 (3)	2 (2)
皮膚病変 NOS	3 (9)	1 (3)	0	4 (4)
多汗	2 (6)	0	1 (3)	3 (3)
蕁麻疹	1 (3)	1 (3)	0	2 (2)
疣贅	0	0	1 (3)	1 (1)
外科および内科処置	1 (3)	1 (3)	4 (13)	6 (6)
生検	0	0	1 (3)	1 (1)
“Procedure” ‡	1 (3)	1 (3)	3 (9)	5 (5)
血管（心臓外）障害	1 (3)	1 (3)	1 (3)	3 (3)
網状皮斑	0	0	1 (3)	1 (1)
ショック	0	1 (3)	0	1 (1)
血栓性静脈炎	1 (3)	0	0	1 (1)

POS：ポサコナゾール、QID：1日4回、BID：1日2回、QD：1日1回、LD：負荷用量、MD：維持用量、NOS：特定不能、
GVHD：移植片対宿主病、ECG：心電図、QTc：補正 QT 間隔、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、BUN：血中尿素窒素、LDH：乳酸脱水素酵素、INR：国際標準比、
COPD：慢性閉塞性肺疾患
† 女性被験者のみで発現割合を算出した。
‡“Procedure”の医師記載報告事象名は、骨髄移植（400 mg BID 群1例）、化学療法（BFM）（600 mg BID 群1例）、同種幹細胞移植、カテーテル除去手術及び膿瘍の疑いによる緊急開腹術（800 mg QD 群各1例）であった。
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量
・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

Confidential

2.7.6.3.5　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無作為化、実薬対照、第Ⅲ相非盲検試験（P101試験）［評価資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.1.5: P101]の概要を以下に示す。

2.7.6.3.5.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

深在性真菌症の日本人患者を対象とした MK-5592（ポサコナゾール）とボリコナゾールの安全性及び有効性を検討する無作為化、実薬対照、第Ⅲ相非盲検試験

実施医療機関

53施設

治験期間

2014年8月4日（第1被験者の来院1の来院日）～2018年1月24日（最終被験者の最終来院日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

原則として84日間

目的

【主要目的】

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（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)］の日本人患者におけるポサコナゾールの安全性をボリコナゾールと比較検討する。

【副次目的】

侵襲性アスペルギルス症の日本人患者におけるポサコナゾールの Day 42の総合効果をボリコナゾールと比較検討する。

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）の日本人患者におけるポサコナゾールの Day 84の総合効果をボリコナゾールと比較検討する。

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（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)］の日本人患者におけるポサコナゾールの最終投与時の総合効果をボリコナゾールと比較検討する。

フサリウム症及びムーコル症の日本人患者におけるポサコナゾールの安全性及び有効性を検

Confidential

討する。

深在性真菌症の日本人患者におけるポサコナゾールの薬物動態プロファイルを検討する。

以上のすべての目的の評価はコホート2のみで行い、コホート1は安全性及び薬物動態の結果について別途要約する。なお、延長投与期（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の投与）のデータはコホート2の解析からは除外する。

治験デザイン

無作為化、実薬対照、並行群間、多施設共同、非盲検試験

用法・用量

治験薬の用法・用量は[表 2.7.6.3.5-1]のとおりとした。

なお、ポサコナゾール静注用溶液及び注射用ボリコナゾールには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）が添加されていることから、重度の腎機能障害患者［推定 CCr <30 mL/min］及び透析患者は試験の対象患者から除外し、中等度の腎機能障害患者（推定 CCr 30～50 mL/min）では、血清クレアチニンを注意深く観察し、上昇が見られた場合は経口剤への切替えを検討することとした。

表 2.7.6.3.5-1 治験薬の用法・用量及び投与計画（コホート 1 及び 2）（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。

主な診断／選択基準

1) 本治験の同意時点で18歳以上の日本人男性又は女性で無作為化時の体重が45 kg 以上の被験者
2) 治験薬投与前7日以内のスクリーニング検査の結果から、以下4つの真菌感染症のうちのいずれか1つの定義に合致する被験者：
   (1) 侵襲性アスペルギルス症
   以下の確定診断例、臨床診断例又は疑い例のいずれかを満たす被験者
   a) 確定診断例：以下の(a) 又は(b)のいずれかを満たす。

C Confidential

(a) 治験薬投与前14日以内に得られた穿刺吸引検体又は生検材料の組織病理学的検査、細胞病理学的†検査又は直接鏡検で菌糸型を確認するとともに、組織損傷の関連所見（顕微鏡による確認又は画像検査による浸潤や病変の確認）を伴うこと。

† 真菌の構造を観察するため、組織病理学的検査、細胞病理学的に提出された組織と細胞をグロコット染色（Grocott-Gomori methenamine 銀染色）又は PAS 染色（Periodic Acid Schiff 染色）で染色する。実施可能な施設では、侵襲性真菌症に関連する病巣から得られた検体の wet mount を蛍光染色する（例：カルコフロール又はブランコフォア）

(b) 気管支肺胞洗浄液、頭蓋空洞及び尿検体を除き、通常無菌的な組織又は感染症症状と関連して臨床上、放射線画像上の異常がある部位から、治験薬投与前14日以内に無菌的操作で得られた検体の培養検査でアスペルギルス属が確認されること。

b) 臨床診断例：以下の宿主因子、臨床的基準及び真菌学的基準のすべてについてそれぞれ1つ以上を満たす被験者

(a) 宿主因子‡

- 真菌症の発症と時間的に関連した好中球減少（10日間を超えて好中球数が500 /mm^{3}未満）の病歴を直近で有する
- 同種造血幹細胞移植を受けた
- シクロスポリン、TNF-α 遮断薬、特定のモノクローナル抗体（アレムツズマブなど）又はヌクレオシドアナログのような T 細胞免疫抑制剤を過去90日間に投与された
- 3週間を超えてプレドニゾン換算の最低平均用量が0.3 mg/kg/day 以上のコルチコステロイドの持続投与を受けている（アレルギー性肺アスペルギルス症の患者を除く）
- 重度な先天性免疫不全（慢性肉芽腫症、複合型免疫不全症など）
- 侵襲性アスペルギルス症を発症するのに相違ない宿主因子（この場合、(b) 臨床的基準及び(c) 真菌学的基準のそれぞれ一つ以上を満たし、治験依頼者の事前承認を得ていることが必要）

‡ 宿主因子はリスクファクターと同義ではなく、それによってどの宿主が侵襲性真菌症を発症しやすいかを認識できるという特徴である。宿主因子は悪性疾患の治療を受ける患者や同種造血幹細胞移植、臓器移植を受けた患者が該当することを意図している。これらの宿主因子はコルチコステロイドや他の T 細胞抑制剤を使用している患者や原発性免疫不全の患者にも該当する。

(b) 臨床的基準§

- 下気道感染‖では、濃く辺縁鮮明な結節影（halo-sign の有無は問わない）、Air-crescent sign 又は空洞のうち、1つ以上が CT で確認される
- 気管・気管支感染では、気管・気管支潰瘍、結節、偽膜、斑点又は痂皮が気管支鏡検査で確認される

Confidential

- 副鼻腔感染では、副鼻腔炎が画像検査で確認されることに加え、急性局所疼痛（眼部への放散痛を含む）、黒色痂皮を伴う鼻潰瘍、副鼻腔から眼窩を含む骨性バリアを超える進展のうち、1つ以上が確認される
- 中枢神経感染では、画像検査で限局性病変、又は MRI や CT で髄膜増強像が確認される

§ 真菌学的所見がある場合はそれと一致し、現在の感染症の発現と時間的に関連していること
‖ 他の病因を排除するために適切な検査をすべて試みること

(c)　真菌学的基準

- 直接的検査（細胞診、直接鏡検又は培養検査）：治験薬投与前14日以内に得られた喀痰、気管支肺胞洗浄液、気管支擦過検体又は副鼻腔吸引検体にて、糸状菌の菌要素（菌糸体）を確認する又は治験薬投与前14日以内に得られた検体の培養検査で糸状菌（アスペルギルス属）を確認
- 間接的検査（抗原又は細胞壁構成成分の検出）：血清検体又は気管支肺胞洗浄液から ELISA 法によるガラクトマンナン抗原（アスペルギルス抗原）を検出する［陽性の定義は、カットオフ値≥1.0（血清検体又は気管支肺胞洗浄液から1度でも検出された場合）又は≥0.5（血清検体から2回続けて検出された場合）とする］

c)　疑い例：上記臨床診断例の(a) 宿主因子（vi は対象外）、(b) 臨床的基準をそれぞれ1つ以上満たす被験者（疑い例として登録された被験者のうち、無作為化後7日以内の検査で確定診断例又は臨床診断例の基準を満たした場合、確定診断例又は臨床診断例として取り扱う）

(2)　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）

以下の宿主因子、臨床的基準及び真菌学的基準の3項目すべてに該当し、活動性の慢性肺アスペルギルス症を有する被験者：

a)　宿主因子

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）のリスク因子［陳旧性肺結核症、COPD、気管支拡張症、空洞性病変（嚢胞を含む）、肺非結核性抗酸菌症、間質性肺炎、胸部外科手術の既往など］を有する

b)　臨床的基準：以下の(a) 及び(b)のいずれも満たす被験者

(a)　慢性的な臨床症状［咳嗽、喀痰（血痰、喀血など）、呼吸困難、発熱、体重減少など］を有する被験者

(b)　胸部画像診断（CT）で陰影［空洞性陰影の拡大、空洞壁の肥厚（空洞周囲浸潤影の拡大）、真菌球様の陰影、胸膜肥厚の進行、鏡面形成など］がみられ、他の原因は否定的と判断される被験者

C Confidential

c)　真菌学的基準

真菌学的検査又は血清学的検査で下記のいずれかに該当する

(a)　治験薬投与前14日以内に得られた生検材料（気管支粘膜又は肺組織など）、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水やその他の適切な方法で得られた検体の直接鏡検でアスペルギルス属の菌要素を検出する又は治験薬投与前14日以内に得られた検体の培養検査でアスペルギルス属を確認（確定診断例）

(b)　治験薬投与前14日以内に得られた検体の病理組織学的検査でアスペルギルス属を検出（確定診断例）

(c)　血清又は気管支肺胞洗浄液から ELISA 法によるガラクトマンナン抗原（アスペルギルス抗原）を検出する［陽性の定義は、カットオフ値≥1.0（血清検体又は気管支肺胞洗浄液から1度でも検出された場合）又は≥0.5（血清検体から2回続けて検出された場合）とする］又はアスペルギルス抗体検査が陽性（臨床診断例）

アスペルギルス抗体検査は治験薬投与前28日以内のデータであればスクリーニング結果として代用できる

(3)　ムーコル症（ポサコナゾール群に割り付けられる）

臨床症状又は画像等より真菌感染が強く疑われ、かつ以下のいずれかに該当する被験者。なお、a)及び b)は治験薬投与前14日以内のデータであればスクリーニング結果として代用できる：

a)　生検材料（気管支粘膜又は肺組織など）、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水、血液やその他の適切な方法で得られた検体の直接鏡検でムーコル目（*Rhizopus*、*Absidia*、*Rhizomucor*、*Mucor*、*Cunninghamella* など）の菌要素（菌糸体）を検出する又は培養検査でムーコル目を確認

b)　病理組織学的検査でムーコル目を検出

(4)　フサリウム症（ポサコナゾール群に割り付けられる）

臨床症状又は画像等より真菌感染が強く疑われ、かつ以下のいずれかに該当する被験者。なお、a)及び b)は治験薬投与前14日以内のデータであればスクリーニング結果として代用できる：

a)　生検材料（気管支粘膜又は肺組織など）、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水、血液やその他の適切な方法で得られた検体の直接鏡検で *Fusarium* 属の菌要素を検出する又は培養検査で *Fusarium* 属を確認

b)　病理組織学的検査で *Fusarium* 属を検出

<u>評価基準</u>

1)　解析対象集団

本治験の解析は、主に以下に定義する集団を対象として実施した。

(1)　FAS

本治験における主要な有効性解析対象集団は Full Analysis Set（FAS）とした。各評価項目における FAS は、以下を満たす無作為化されたコホート2のすべての被験者から構成される。

- 臨床判定委員会により本治験の対象疾患（確定診断例、臨床診断例）であると診断がなされた
- 治験薬を1回以上投与された
- 解析項目のベースラインデータを有する

(2)　ASaT

本治験における安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与された、組み入れられたすべての被験者［All Subjects as Treated（ASaT)］とした。

2)　有効性

(1)　主要評価項目

- 侵襲性アスペルギルス症の Day 42の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定）
- 慢性肺アスペルギルス症の Day 84の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定）

(2)　副次評価項目

- 侵襲性アスペルギルス症の Day 84の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定）
- 慢性肺アスペルギルス症の Day 42の総合効果（FAS）（臨床判定委員会判定）
- 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（FAS）（臨床判定委員会判定）
- 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（FAS）（臨床判定委員会判定）

3)　安全性

安全性の解析は、ASaT 集団を対象として実施した。安全性及び忍容性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図など関連するすべてのパラメータを臨床的に検討し評価した。

治験薬投与開始（Day 1）以降は、治験薬投与終了後14日目まですべての有害事象を治験依頼者に報告することとした。また、この期間外であっても、治験担当医師が知り得た重篤な有害事象で治験薬との因果関係について「関連あり」と判断された事象も報告することとした。治験担当医師は、CTCAE (the NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events) (version 4.0) に基づいて有害事象ごとに程度及び関連性を評価した。

治験依頼者は、症例報告書に記載されたすべての有害事象を、ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）Version 20.1を用いて、基本語（PT）に読み替え、器官別大分類別に分類し集計

C Confidential

した。

統計計画及び解析

1)　例数及び検出力

本治験は当初90例を登録する計画であったが、選択除外基準などを変更したため、コホート1として既に組み入れられた22例に加えて、コホート2として更に90例を登録することとした。したがって、計112例を登録することとした。コホート2は本治験の当初の計画どおりに登録した。

本治験は安全性評価対象例数として、ポサコナゾール群60例、ボリコナゾール投与群30例の計90例を目標とした。本治験は、これまでの治験依頼者の経験並びに他剤の報告から実施可能性を鑑み、90例を目標被験者数とした。

計90例の目標は、侵襲性アスペルギルス症及び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）の被験者数である。限られた被験者の中で、ポサコナゾール群のデータを可能な限り多く集積するため、割付け比を2対1とした。侵襲性アスペルギルス症は15例を目安として登録する。フサリウム症及びムーコル症は、まれな真菌感染症であり、ムーコル症はボリコナゾールが無効であるとの報告があることから、これらの症例は、ポサコナゾール群に割り付け、目標被験者数は定めない。

欧米で承認、販売中のポサコナゾール経口懸濁液の臨床試験データ及びこれまでのポサコナゾールの投与経験から、比較的多く認められる個別の有害事象（発熱、下痢、悪心、頭痛、嘔吐及び咳嗽）の発現率は10～20%程度であると想定される。ポサコナゾール群及びボリコナゾール投与群のこれらの有害事象の発現率が同程度と仮定すると、ポサコナゾール群60例及びボリコナゾール群30例では、発現率の差の95%信頼区間の半幅は14.6%～17.9%である。また、ポサコナゾール群60例で、ある特定の有害事象が1件も発現しない場合は、その有害事象の真の発現率は80%の信頼度をもって2.6%未満である。有効性評価については、総合効果の有効率が60%（80%）の時、ポサコナゾール群60例では、両側95%信頼区間の下限は46.5%（67.7%）になる。

2)　重要な統計手法

本治験では、安全性評価が主目的であるため、有効性に関する正式な仮説検定は実施しなかった。名目上のP値及び信頼区間を計算する際は、$\alpha = 0.05$（両側）を用いた。

(1)　主要な有効性解析

有効性の主要な評価項目は、臨床判定委員会が判定した総合効果である。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（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）のDay 84の総合効果の有効率（有効症例の割合）及び両側95%信頼区間を投与群ごとに算出することとした。ポサコナゾール群の経口投与例、

C Confidential

中心静脈内投与例及び中心静脈内から経口への切り替え例は、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ポサコナゾールの目標とする血漿中濃度に達することから、併合して解析することとした。同様に、ボリコナゾール群の経口投与例、静脈内投与例及び静脈内から経口への切替え例も併合して解析する。信頼区間は、Clopper-Pearson 法による正確な95%信頼区間を算出することとした。

(2)　副次的な有効性解析

侵襲性アスペルギルス症の Day 84の総合効果及び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）の Day 42の総合効果の有効率を FAS を対象に投与群ごとに算出することとした。

アスペルギルス症全体（侵襲性アスペルギルス症と慢性肺アスペルギルス症を併合）の総合効果の最終投与時の有効率を投与群ごとに算出することとした。

侵襲性アスペルギルス症及び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）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の有効率を投与群ごとに算出することとした。

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、ポサコナゾール投与群の総合効果を一覧として示すこととした。

感度分析として、Per Protocol（PP）集団を対象に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（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）の Day 84の総合効果の有効率を投与群ごとに算出することとした。PP 集団の解析では、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解析を行うこととした。さらに、これらの総合効果の有効率は ITT を対象に算出するとともに、治験担当医師の判定に基づく総合効果の有効率は FAS を対象に算出することとした。

(3)　安全性の解析

安全性データの解析には、段階的な方法（tiered approach）を用いるが、本治験では関心のある注目すべき事象「Tier 1」は定義しない。段階（tier）によって実施する解析が異なる。いずれかの投与群で4例以上に発現した有害事象及び事前に規定した変動の範囲（PDLC）を超える変動を「Tier 2」とし、その他のすべての有害事象及び事前に規定した範囲を超える変動はすべて「Tier 3」とした。また、臨床症状及び臨床検査値に関する有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用及び有害事象による中止の被験者の割合を「Tier 2」の評価項目とした。「Tier 2」の安全性評価項目については、群間比較のための点推定値と95%信頼区間を用いて評価した。「Tier 3」の安全性評価項目については、投与群別の点推定値のみを用いて要約することとした。

Confidential

2.7.6.3.5.2　　被験者の内訳及び背景

2.7.6.3.5.2.1　　被験者の内訳

コホート1では、当初、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の投与中止に至った被験者の割合が高い傾向が認められたことから、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一時中断し、その原因分析を行った。その後、治験実施計画書を改訂しコホート2として引き続き治験を実施したため、結果として、コホート1は22例の被験者の組入れにて終了した。

コホート1

コホート1の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.5-2]に示す。

本治験の対象疾患とした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のうち、コホート1では慢性肺アスペルギルス症被験者のみが組み入れられた。

コホート1の被験者22例のうち、Day 84までの投与を完了したのは、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、治験薬の投与を中止したのは、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。

Confidential

表 2.7.6.3.5-2 被験者の内訳（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 1）（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]

Confidential

コホート2

コホート2の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.5-3]に示す。

本治験の対象疾患とした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のうち、コホート2では侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症及びムーコル症の被験者のみが組み入れられた。

コホート2で Day 42までの投与を完了した被験者の割合は、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）であった。また、Day 84までの投与を完了した被験者の割合は、ポサコナゾール群54.8%（34/62例）、ボリコナゾール群80.6%（25/31例）であった。

表 2.7.6.3.5-3 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]

Confidential

1)　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）

コホート2のアスペルギルス症全体の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.5-4]に示す。

コホート2の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）84例の内訳は、ポサコナゾール群67.9%（57/84例）、ボリコナゾール群32.1%（27/84例）であった。

表 2.7.6.3.5-4 被験者の内訳（アスペルギルス症全体）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）

Treatment Disposition of Subjects
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	57		27		84	
Treated	57		27		84	
Treatment Disposition Through Day 42						
Completed Day 42	34	(59.6)	23	(85.2)	57	(67.9)
Discontinued	23	(40.4)	4	(14.8)	27	(32.1)
Adverse Event	16	(28.1)	2	(7.4)	18	(21.4)
Lack Of Efficacy	3	(5.3)	1	(3.7)	4	(4.8)
Physician Decision	2	(3.5)	0	(0.0)	2	(2.4)
Withdrawal By Subject	2	(3.5)	1	(3.7)	3	(3.6)
Treatment Disposition Through Day 84						
Completed Day 84	30	(52.6)	22	(81.5)	52	(61.9)
Discontinued	27	(47.4)	5	(18.5)	32	(38.1)
Adverse Event	17	(29.8)	3	(11.1)	20	(23.8)
Lack Of Efficacy	3	(5.3)	1	(3.7)	4	(4.8)
Physician Decision	5	(8.8)	0	(0.0)	5	(6.0)
Withdrawal By Subject	2	(3.5)	1	(3.7)	3	(3.6)

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]

C Confidential

2)　侵襲性アスペルギルス症

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者の内訳を[表 2.7.6.3.5-5]に示す。

コホート2の侵襲性アスペルギルス症13例の内訳は、ポサコナゾール群69.2%（9/13例）、ボリコナゾール群30.8%（4/13例）であった。

表 2.7.6.3.5-5 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]

C Confidential

3)　慢性肺アスペルギルス症

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者の内訳を[表 2.7.6.3.5-6]に示す。

コホート2の慢性肺アスペルギルス症71例の内訳は、ポサコナゾール群67.6%（48/71例）、ボリコナゾール群32.4%（23/71例）であった。

表 2.7.6.3.5-6 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]

C Confidential

4)　ムーコル症

コホート2のムーコル症の被験者の内訳を[表 2.7.6.3.5-7]に示す。

コホート2でムーコル症の被験者は3例であった。治験実施計画書で規定されたとおり、これらの被験者はポサコナゾールの投与を開始し、いずれも Day 84までの投与を完了した。

表 2.7.6.3.5-7 被験者の内訳（ムーコル症）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Treatment Disposition of Subjects
Cohort 2
(ASaT restricted to Zygomycosis Confirmed by CAC in MK-5592 Treatment Group)

	MK-5592	
	n	(%)
Subjects in population	3	
Treated	3	
Treatment Disposition Through Day 42		
Completed Day 42	3	(100.0)
Discontinued	0	(0.0)
Treatment Disposition Through Day 84		
Completed Day 84	3	(100.0)
Discontinued	0	(0.0)

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]

2.7.6.3.5.2.2　人口統計学的特性及びベースライン特性

2.7.6.3.5.2.2.1　背景因子

コホート1

コホート1の慢性肺アスペルギルス症被験者の背景因子を[表 2.7.6.3.5-8]に示す。

コホート1に組み入れられた被験者の性別の割合は、ポサコナゾール群で男性80.0%（12/15例）及び女性20.0%（3/15例）、ボリコナゾール群で男性57.1%（4/7例）及び女性42.9%（3/7例）であり、両投与群とも男性の割合が高かった。年齢範囲はポサコナゾール群49～80歳及びボリコナゾール群61～74歳で、中央値はポサコナゾール群66.0歳及びボリコナゾール群71.0歳であった。65歳以上の年齢層はポサコナゾール群60.0%（9/15例）及びボリコナゾール群85.7%（6/7例）で、両投与群とも高齢の被験者が多く組み入れられた。体重（平均±標準偏差）は、ポサコナゾール群46.1±10.0 kg（中央値：45.3 kg）及びボリコナゾール群42.9±7.5 kg（中央値：46.2 kg）で、両投与群で類似していた。

Confidential

表 2.7.6.3.5-8 被験者の背景因子（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 1）（P101 試験）

Subject Characteristics
Cohort 1
(ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	15		7		22	
Gender						
Male	12	(80.0)	4	(57.1)	16	(72.7)
Female	3	(20.0)	3	(42.9)	6	(27.3)
Age (Years)						
< 65	6	(40.0)	1	(14.3)	7	(31.8)
65 to < 70	4	(26.7)	2	(28.6)	6	(27.3)
>= 70	5	(33.3)	4	(57.1)	9	(40.9)
Mean	64.3		69.9		66.0	
SD	9.5		4.5		8 5	
Median	66.0		71.0		67 5	
Range	49 to 80		61 to 74		49 to 80	
Race						
Asian	15	(100.0)	7	(100.0)	22	(100.0)
Race by Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	15	(100.0)	7	(100.0)	22	(100.0)
Asian	15	(100.0)	7	(100.0)	22	(100.0)
Weight (kg)						
<= 50	11	(73.3)	5	(71.4)	16	(72.7)
> 50 to 60	2	(13.3)	2	(28.6)	4	(18.2)
> 60	2	(13.3)	0	(0.0)	2	(9.1)
Subjects with data	15		7		22	
Mean	46.1		42.9		45 1	
SD	10.0		7.5		9 2	
Median	45.3		46.2		45.7	
Range	31.4 to 65.3		34.2 to 50.7		31.4 to 65.3	
BMI (kg/m^2)						
Subjects with data	15		7		22	
Mean	17.1		17.0		17.0	
SD	2.7		3.4		2.8	
Median	17.0		16.0		16.6	
Range	12.7 to 23.4		13.8 to 23.8		12.7 to 23.8	

n (%) = Number (percent) of subjects in each sub-category.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: analysis-adsl]

コホート2

本治験ではコホート1の試験中断後の治験実施計画書改訂に伴い、被験者の選択基準に体重の基準（体重45 kg以上）を追加した。そのためコホート2のすべての被験者の体重は45 kg以上であった。

1)　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）

コホート2のアスペルギルス症全体の被験者の背景因子を[表 2.7.6.3.5-9]に示す。

コホート2のアスペルギルス症全体の被験者集団（ASaT）において、全般的に、組み入れられた被験者のほとんどが男性で、ポサコナゾール群94.7%（54/57例）、ボリコナゾール群92.6%（25/27例）の割合であった。性別、体重及び BMI の背景因子は両投与群で類似していた。一方、年齢では若干の違いがみられた。すなわち、ポサコナゾール群では70歳以上の割合が40.4%及び65歳未満の割合が40.4%に対し、ボリコナゾール群ではそれぞれ14.8%及び66.7%と、70歳以上の被験者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、逆に65歳未満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低かった。また、平均年齢についてもポサコナゾール群65.6歳に対してボリコナゾール群58.2歳と、ポサコナゾール群の方が高かった。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-9 被験者の背景因子（アスペルギルス症全体）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）

Subject Characteristics
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	57		27		84	
Gender						
Male	54	(94.7)	25	(92.6)	79	(94.0)
Female	3	(5.3)	2	(7.4)	5	(6.0)
Age (Years)						
< 65	23	(40.4)	18	(66.7)	41	(48.8)
65 to < 70	11	(19.3)	5	(18.5)	16	(19.0)
>= 70	23	(40.4)	4	(14.8)	27	(32.1)
Mean	65.6		58.2		63 3	
SD	12.3		13.9		13 2	
Median	67.0		61.0		65.0	
Range	32 to 90		25 to 84		25 to 90	
Race						
Asian	57	(100.0)	27	(100.0)	84	(100.0)
Race by Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	57	(100.0)	27	(100.0)	84	(100.0)
Asian	57	(100.0)	27	(100.0)	84	(100.0)
Weight (kg)						
<= 50	16	(28.1)	8	(29.6)	24	(28.6)
> 50 to 60	25	(43.9)	11	(40.7)	36	(42.9)
> 60	16	(28.1)	8	(29.6)	24	(28.6)
Subjects with data	57		27		84	
Mean	54.8		57.7		55.7	
SD	7.2		12.2		9 1	
Median	53.2		55.0		53.6	
Range	44.7 to 71.2		45.1 to 99.0		44.7 to 99.0	
BMI (kg/m^2)						
Subjects with data	57		27		84	
Mean	19.7		20.2		19 9	
SD	2.6		3.6		2 9	
Median	19.3		19.7		19.4	
Range	15.2 to 25.2		16.0 to 32.7		15.2 to 32.7	

n (%) = Number (percent) of subjects in each sub-category.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: analysis-adsl]

2)　侵襲性アスペルギルス症

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者の背景因子を[表 2.7.6.3.5-10]に示す。

コホート2の侵襲性アスペルギルス症の被験者集団（ASaT）において、全般的に、組み入れられた被験者のほとんどが男性で、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）の割合であった。性別、体重及び BMI の各背景因子は両投与群で概して類似していたが、年齢については、ボリコナゾール群では65歳以上の被験者は組み入れられなかったのに対してポサコナゾール群では9例中3例が65歳以上の被験者であり、平均年齢もボリコナゾール群（平均48.5歳、中央値54.0歳）よりもポサコナゾール群（平均56.8歳、中央値62.0歳）で高かった。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-10　　被験者の背景因子（侵襲性アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Subject Characteristics Cohort 2 (ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	9		4		13	
Gender						
Male	8	(88.9)	3	(75.0)	11	(84.6)
Female	1	(11.1)	1	(25.0)	2	(15.4)
Age (Years)						
< 65	6	(66.7)	4	(100.0)	10	(76.9)
65 to < 70	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(7.7)
>= 70	2	(22.2)	0	(0.0)	2	(15.4)
Mean	56.8		48.5		54 2	
SD	15.1		16.5		15.4	
Median	62.0		54.0		59.0	
Range	32 to 75		25 to 61		25 to 75	
Race						
Asian	9	(100.0)	4	(100.0)	13	(100.0)
Race by Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	9	(100.0)	4	(100.0)	13	(100.0)
Asian	9	(100.0)	4	(100.0)	13	(100.0)
Weight (kg)						
<= 50	1	(11.1)	2	(50.0)	3	(23.1)
> 50 to 60	4	(44.4)	0	(0.0)	4	(30.8)
> 60	4	(44.4)	2	(50.0)	6	(46.2)
Subjects with data	9		4		13	
Mean	59.0		64.9		60.8	
SD	5.8		24.6		13 5	
Median	59.3		56.8		59 3	
Range	49.4 to 68.0		46.8 to 99.0		46.8 to 99.0	
BMI (kg/m^2)						
Subjects with data	9		4		13	
Mean	20.3		22.3		20 9	
SD	1.7		7.4		4 1	
Median	20.3		19.7		20 3	
Range	17.7 to 22.7		16.9 to 32.7		16.9 to 32.7	

n (%) = Number (percent) of subjects in each sub-category.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: analysis-adsl]

3)　慢性肺アスペルギルス症

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者の背景因子を[表 2.7.6.3.5-11]に示す。

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者集団（ASaT）において、全般的に、組み入れられた被験者のほとんどが男性で、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）の割合であった。性別、体重及び BMI の各背景因子は、両投与群で概して類似していた。年齢については、ポサコナゾール群では65歳未満の被験者が35.4%（17/48例）及び70歳以上の被験者が43.8%（21/48例）なのに対してボリコナゾール群では65歳未満の被験者が60.9%（14/23例）及び70歳以上の被験者が17.4%（4/23例）と年齢分布に違いがみられ、平均年齢もポサコナゾール群（67.3歳）でボリコナゾール群（59.9歳）よりも高かった。

Confidential

表 2.7.6.3.5-11　　被験者の背景因子（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Subject Characteristics Cohort 2 (ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	48		23		71	
Gender						
Male	46	(95.8)	22	(95.7)	68	(95.8)
Female	2	(4.2)	1	(4.3)	3	(4.2)
Age (Years)						
< 65	17	(35.4)	14	(60.9)	31	(43.7)
65 to < 70	10	(20.8)	5	(21.7)	15	(21.1)
>= 70	21	(43.8)	4	(17.4)	25	(35.2)
Mean	67.3		59.9		64 9	
SD	11.1		13.0		12 2	
Median	68.0		61.0		67.0	
Range	39 to 90		37 to 84		37 to 90	
Race						
Asian	48	(100.0)	23	(100.0)	71	(100.0)
Race by Ethnicity						
Not Hispanic Or Latino	48	(100.0)	23	(100.0)	71	(100.0)
Asian	48	(100.0)	23	(100.0)	71	(100.0)
Weight (kg)						
<= 50	15	(31.3)	6	(26.1)	21	(29.6)
> 50 to 60	21	(43.8)	11	(47.8)	32	(45.1)
> 60	12	(25.0)	6	(26.1)	18	(25.4)
Subjects with data	48		23		71	
Mean	54.0		56.4		54.8	
SD	7.2		9.1		7 9	
Median	52.5		55.0		53 2	
Range	44.7 to 71.2		45.1 to 75.1		44.7 to 75.1	
BMI (kg/m^2)						
Subjects with data	48		23		71	
Mean	19.6		19.8		19.7	
SD	2.7		2.7		2.7	
Median	19.0		19.7		19 3	
Range	15.2 to 25.2		16.0 to 26.6		15.2 to 26.6	

n (%) = Number (percent) of subjects in each sub-category.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: analysis-adsl]

C Confidential

4)　ムーコル症

コホート2のムーコル症の被験者の背景因子を[表 2.7.6.3.5-12]に示す。

ムーコル症の被験者3例はすべて男性で、平均年齢67.7歳（60～74歳）、平均体重は60.9 kg（47.4～69.8 kg）であった。

表 2.7.6.3.5-12　被験者の背景因子（ムーコル症）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Subject Characteristics
Cohort 2
(ASaT restricted to Zygomycosis Confirmed by CAC in MK-5592 Treatment Group)

	MK-5592	
	n	(%)
Subjects in population	3	
Gender		
Male	3	(100.0)
Age (Years)		
< 65	1	(33.3)
65 to < 70	1	(33.3)
>= 70	1	(33.3)
Mean	67.7	
SD	7.1	
Median	69.0	
Range	60 to 74	
Race		
Asian	3	(100.0)
Race by Ethnicity		
Not Hispanic Or Latino	3	(100.0)
Asian	3	(100.0)
Weight (kg)		
<= 50	1	(33.3)
> 60	2	(66.7)
Subjects with data	3	
Mean	60.9	
SD	11.9	
Median	65.6	
Range	47.4 to 69.8	
BMI (kg/m^2)		
Subjects with data	3	
Mean	21.7	
SD	3.1	
Median	21.9	
Range	18.6 to 24.7	
n (%) = Number (percent) of subjects in each sub-category.		
CAC: Clinical Adjudication Committee.		

Source: [P101MK5592: analysis-adsl]

Confidential

2.7.6.3.5.2.2.2　　スクリーニング時に分離された菌株

スクリーニング時の菌株の分離はコホート2の被験者を対象として実施した。

1)　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）

コホート2の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）の被験者集団（FAS）におけるスクリーニング時に分離された各病原真菌株の内訳を[表2.7.6.3.5-13]に示す。スクリーニング時に分離された病原真菌株は、ポサコナゾール群では*Aspergillus fumigatus* が21例と最も多く、そのほか *Aspergillus flavus*、*Aspergillus nidulans*、*Aspergillus niger*、*Aspergillus nomius* 及び *Aspergillus species* が各1例であった。また、ボリコナゾール群では、*Aspergillus fumigatus* が7例と最も多く、そのほかに *Aspergillus terreus* が1例であった。

表 2.7.6.3.5-13　　スクリーニング時に分離された病原真菌株
（アスペルギルス症全体）（FAS）（コホート 2）（P101 試験）
Species Isolated at Screening Samples
Cohort 2
(FAS restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	53		26		79	
Fungal Species						
Aspergillus fumigatus	21	(39.6)	7	(26.9)	28	(35.4)
Aspergillus flavus	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
Aspergillus nidulans	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
Aspergillus niger	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
Aspergillus nomius	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.3)
Aspergillus terreus	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(1.3)
Aspergillus species	1	(1.9)	0	(0.0)	1	(1.3)

Subjects with multiple species isolated were counted for each category.
n (%) = Number (percent) of subjects in each sub-category.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: adam-adsl]

C Confidential

2)　侵襲性アスペルギルス症

コホート2の侵襲性アスペルギルス症の被験者集団（ASaT）におけるスクリーニング時に分離された各病原真菌株の内訳を[表 2.7.6.3.5-14]に示す。スクリーニング時に分離された菌株は、ポサコナゾール群では *Aspergillus fumigatus* が1例であった。ボリコナゾール群では病原真菌は分離されなかった。

表 2.7.6.3.5-14　　スクリーニング時に分離された病原真菌株
（侵襲性アスペルギルス症）（FAS）（コホート 2）（P101 試験）
Species Isolated at Screening Samples
Cohort 2
(FAS restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	5		3		8	
Fungal Species						
Aspergillus fumigatus	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(12.5)

Subjects with multiple species isolated were counted for each category.
n (%) = Number (percent) of subjects in each sub-category.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: adam-adsl]

C Confidential

3)　慢性肺アスペルギルス症

コホート2の慢性肺アスペルギルス症の被験者集団（ASaT）におけるスクリーニング時に分離された各病原真菌株の内訳を[表 2.7.6.3.5-15]に示す。スクリーニング時に分離された菌株は、ポサコナゾール群では *Aspergillus fumigatus* が20例と最も多く、そのほか *Aspergillus flavus*、*Aspergillus nidulans*、*Aspergillus niger*、*Aspergillus nomius* 及び *Aspergillus species* が各1例であった。また、ボリコナゾール群では、*Aspergillus fumigatus* が7例と最も多く、そのほかに *Aspergillus terreus* が1例であった。

表 2.7.6.3.5-15　　スクリーニング時に分離された病原真菌株
（慢性肺アスペルギルス症）（FAS）（コホート 2）（P101 試験）
Species Isolated at Screening Samples
Cohort 2
(FAS restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	48		23		71	
Fungal Species						
Aspergillus fumigatus	20	(41.7)	7	(30.4)	27	(38.0)
Aspergillus flavus	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.4)
Aspergillus nidulans	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.4)
Aspergillus niger	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.4)
Aspergillus nomius	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.4)
Aspergillus terreus	0	(0.0)	1	(4.3)	1	(1.4)
Aspergillus species	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(1.4)

Subjects with multiple species isolated were counted for each category.
n (%) = Number (percent) of subjects in each sub-category.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: adam-adsl]

C Confidential

4)　ムーコル症

コホート2のムーコル症の被験者集団（FAS）におけるスクリーニング時に分離された各病原真菌株の内訳を[表 2.7.6.3.5-16]に示す。ムーコル症の被験者3例のうち1例でスクリーニング時に *Rhizopus microsporus* が分離された。

表 2.7.6.3.5-16　　スクリーニング時に分離された病原真菌株
（ムーコル症）（FAS）（コホート 2）（P101 試験）
Species Isolated at Screening Samples
Cohort 2
(FAS restricted to Zygomycosis Confirmed by CAC in MK-5592 Treatment Group)

	MK-5592	
	n	(%)
Subjects in population	3	
Fungal Species		
Rhizopus microsporus	1	(33.3)

Subjects with multiple species isolated were counted for each category.
n (%) = Number (percent) of subjects in each sub-category.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: adam-adsl]

2.7.6.3.5.2.3　　解析対象集団

本治験では、臨床判定委員会が判定した診断名（慢性肺アスペルギルス症、侵襲性アスペルギルス症、ムーコル症）に基づきすべての解析を実施した。なお、臨床判定委員会により本治験の対象疾患（慢性肺アスペルギルス症、侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症）のいずれにも該当しないと判定されたものについては、「その他」として分類した。

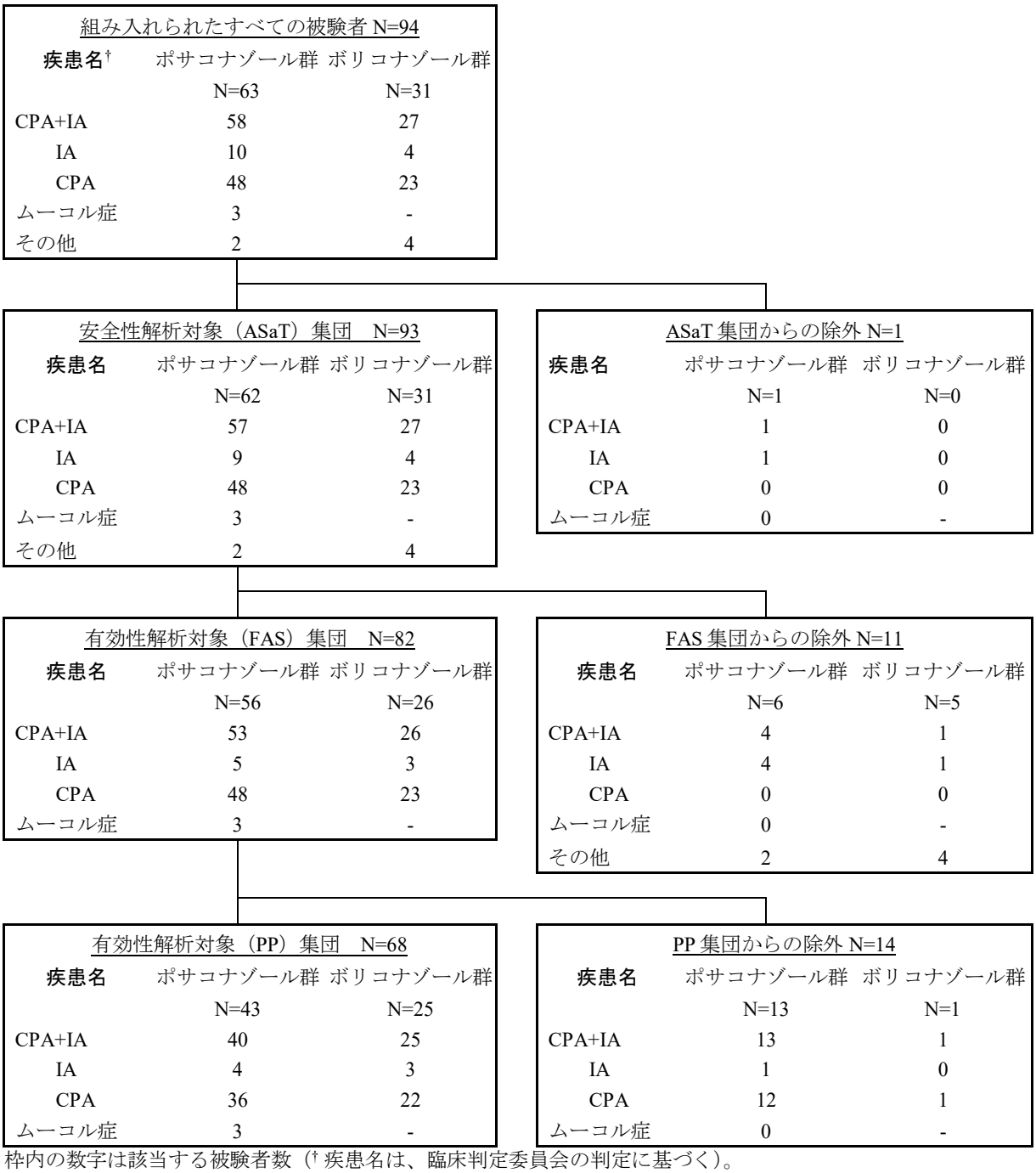
コホート1の安全性解析対象集団は、ASaT 集団としたが、コホート1に組み入れられた22例はいずれも慢性肺アスペルギルス症被験者で、全例が治験薬の投与を1回以上受けており、ASaT 集団に含まれた。22例の内訳は、ポサコナゾール群15例及びボリコナゾール群7例であった。

コホート2で解析したデータセットの概略図を[図 2.7.6.3.5-1]に示す

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、ポサコナゾール群の1例が治験薬投与開始前に治験を中止したことにより、ASaT 集団から除外された。そのためコホート2の ASaT 集団は、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。

Confidential

図 2.7.6.3.5-1 解析対象集団の概略図（コホート 2）（P101 試験）



枠内の数字は該当する被験者数（† 疾患名は、臨床判定委員会の判定に基づく）。
CPA：慢性肺アスペルギルス症、IA：侵襲性アスペルギルス症、CPA+IA：CPA と IA の合計、その他：臨床判定委員会にて本治験の対象疾患（IA、CPA、フサリウム症、ムーコル症）ではないと判定された被験者数

2.7.6.3.5.2.4　　曝露期間

コホート1における投与経路、投与期間別の被験者数を、ポサコナゾール群については[付録 2.7.6.3.5-1]に、ボリコナゾール群については[付録 2.7.6.3.5-2]に示す。

Confidential

投与経路にかかわらず治験薬の平均投与期間（中央値、範囲）は、ポサコナゾール群で33.9日間（16.0日間、1～84日間）、ボリコナゾール群で77.3日間（82.0日間、45～84日間）であった。

両投与群の投与期間別被験者数を比較すると、投与期間が28日間未満の被験者はポサコナゾール群では10例であったが、ボリコナゾール群では、最も短い投与期間は45日間であり、該当する被験者はいなかった。そのほかの両投与群の被験者は、いずれも70日間以上の投与期間であった。

コホート2における疾患［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）、侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症、ムーコル症］、投与経路及び投与期間別の被験者数をポサコナゾール群については[付録 2.7.6.3.5-3]に、ボリコナゾール群については[付録 2.7.6.3.5-4]に示す。

投与経路にかかわらず治験薬の平均投与期間（中央値、範囲）は、アスペルギルス症全体の被験者では、ポサコナゾール群56.2日間（80.0日間、5～85日間）及びボリコナゾール群72.2日間（84.0日間、2～86日間）（以下同順）、侵襲性アスペルギルス症被験者ではそれぞれ56.7日間（62.0日間、5～84日間）及び82.5日間（84.0日間、78～84日間）、慢性肺アスペルギルス症被験者ではそれぞれ56.2日間（81.0日間、5～85日間）及び70.4日間（84.0日間、2～86日間）であった。

ポサコナゾールを投与されたムーコル症被験者3例の投与期間は全例が84日間であった。なお、この後、延長投与期に移行した2例の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。

本治験では、過量投与はコホート2のボリコナゾール群1例に認められたが、この被験者は有害事象を伴わない故意又は過失による過量投与であった。

2.7.6.3.5.3　有効性の結果

2.7.6.3.5.3.1　主要評価項目

本治験の主要評価項目である、コホート2の FAS 集団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（Successful Response：完全奏効又は一部奏効を示した被験者の割合）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（Successful Response：奏効を示した被験者の割合）を[表 2.7.6.3.5-17]及び[表 2.7.6.3.5-18]に示す。

コホート2の FAS 集団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 集団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。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-17　　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 Confirmed 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]

C Confidential

表 2.7.6.3.5-18　　慢性肺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 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]

2.7.6.3.5.3.2　　副次評価項目

1) 侵襲性アスペルギルス症の Day 84の総合効果（臨床判定委員会判定）

コホート2の FAS 集団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を示した被験者の割合）［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 2.7.6.3.5-17]）。

2) 慢性肺アスペルギルス症の Day 42の総合効果（臨床判定委員会判定）

コホート2の FAS 集団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 2.7.6.3.5-18]）。

3) 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（臨床判定委員会判定）

コホート2の FAS 集団における臨床判定委員会が判定したアスペルギルス症全体の最終

C Confidential

投与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58.5%（31/53例）［44.1, 71.9］、ボリコナゾール群88.5%（23/26例）［69.8, 97.6］であった。

4)　ムーコル症の Day 42及び Day 84の総合効果（臨床判定委員会判定）

コホート2の FAS 集団における臨床判定委員会が判定したムーコル症の Day 42時点の総合効果判定の内訳は、一部奏効66.7%（2/3例）及び悪化33.3%（1/3例）であり、組み入れられた3例のうち2例が有効であった。

また、コホート2の FAS 集団における臨床判定委員会が判定したムーコル症の Day 84時点の総合効果判定については、3例全例が一部奏効で、有効であった。

5)　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（治験担当医師判定）

コホート2の FAS 集団における治験担当医師が判定した侵襲性アスペルギルス症の 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80.0%（4/5例）［28.4, 99.5］、ボリコナゾール群66.7%（2/3例）［9.4, 99.2］であった。

また、コホート2の FAS 集団における治験担当医師が判定した慢性肺アスペルギルス症の 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60.4%（29/48例）［45.3, 74.2］、ボリコナゾール群78.3%（18/23例）［56.3, 92.5］であった。

6)　侵襲性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（臨床判定委員会判定）

(1)　臨床症状効果

コホート2の FAS 集団における、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。

また、コホート2の FAS 集団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 84時点の臨床症状効果における解消の割合は、ポサコナゾール群60.0%（3/5例）及びボリコナゾール群33.3%（1/3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33.3%（1/3例）であった。

(2)　画像診断効果

コホート2の FAS 集団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時点の画像診断効果における解消の割合は、両投与群とも0%であった。改善の割合は、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）であった。

また、コホート2の FAS 集団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 84時点の画像診断効果における解消の割合は、両投与群とも0%であった。改善の

Confidential

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100%（3/3例）であった。

(3)　真菌学的効果

コホート2の FAS 集団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時点の真菌学的効果における消失の割合は、ポサコナゾール群20.0%（1/5例）及びボリコナゾール群0%（0/3例）であった。また、Day 84時点の真菌学的効果の各評価の割合は、両投与群とも Day 42時点と同一の結果であった。

7)　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（臨床判定委員会判定）

(1)　臨床症状効果

コホート2の FAS 集団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 Day 42時点の臨床症状効果における改善の割合は、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）であった。

また、コホート2の FAS 集団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 Day 84時点の臨床症状効果における改善の割合は、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)　画像診断効果

コホート2の FAS 集団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 Day 42時点の画像診断効果における改善の割合は、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）であった。

コホート2の FAS 集団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 Day 84時点の画像診断効果の各評価の割合は、両投与群とも Day 42時点と同一の結果であった。

(3)　真菌学的効果

コホート2の FAS 集団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 Day 42時点の真菌学的効果における消失の割合は、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）であった。

また、コホート2の FAS 集団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 Day 84時点の真菌学的効果における消失の割合は、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。

2.7.6.3.5.4　　薬物動態の結果

ポサコナゾールの薬物動態の結果については[2.7.2.1.4.3.1 項]及び[2.7.2.2.4.1 項]に示す。

Confidential

2.7.6.3.5.5　安全性の結果

2.7.6.3.5.5.1　安全性の結果（コホート1）

2.7.6.3.5.5.1.1　有害事象及び副作用（コホート1）

2.7.6.3.5.5.1.1.1　有害事象の要約（コホート1）

コホート1（慢性肺アスペルギルス症）における有害事象の要約を投与群別に[表 2.7.6.3.5-19]に示す。

有害事象の発現割合はポサコナゾール群100%（15/15例）及びボリコナゾール群85.7%（6/7例）（以下同順）で、副作用の発現割合は80.0%（12/15例）及び71.4%（5/7例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は20.0%（3/15例）及び28.6%（2/7例）で、重篤な副作用の発現割合は6.7%（1/15例）及び0%（0/7例）であった。死亡に至った有害事象は6.7%（1/15例）及び14.3%（1/7例）に認められた。投与中止に至った有害事象の発現割合は46.7%（7/15例）及び0%（0/7例）で、このうち副作用と判定されたのはポサコナゾール群の33.3%（5/15例）であった。

表 2.7.6.3.5-19　有害事象の要約（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）
（コホート 1）（P101 試験）
Adverse Event Summary
Cohort 1
(ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	15		7		22	
with one or more adverse events	15	(100.0)	6	(85.7)	21	(95.5)
with no adverse event	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(4.5)
with drug-related† adverse events	12	(80.0)	5	(71.4)	17	(77.3)
with serious adverse events	3	(20.0)	2	(28.6)	5	(22.7)
with serious drug-related adverse events	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(4.5)
who died	1	(6.7)	1	(14.3)	2	(9.1)
discontinued‡ due to an adverse event	7	(46.7)	0	(0.0)	7	(31.8)
discontinued due to a drug-related adverse event	5	(33.3)	0	(0.0)	5	(22.7)
discontinued due to a serious adverse event	2	(13.3)	0	(0.0)	2	(9.1)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	1	(6.7)	0	(0.0)	1	(4.5)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2.7.6.3.5.5.1.1.2　有害事象（コホート1）

コホート1における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）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表 2.7.6.3.5-20]に示す。また、有害事象の発現例数（いずれかの投与

C Confidential

群で発現割合0%超）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[付録 2.7.6.3.5-5]に示す。

コホート1における有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群で100%（15/15例）、ボリコナゾール群で85.7%（6/7例）であり、いずれの投与群でもほぼすべての被験者で有害事象が報告された。コホート1における主な有害事象（いずれかの投与群で発現割合が20%以上）は、ポサコナゾール群では発熱33.3%（5/15例）、食欲減退26.7%（4/15例）、低カリウム血症20.0%（3/15例）及び高血圧20.0%（3/15例）であり、ボリコナゾール群では血中アルカリホスファターゼ増加57.1%（4/7例）、後天性色覚異常、羞明、下痢、上咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加及び高カリウム血症が各28.6%（2/7例）であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-20　　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）（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 1）（P101 試験）

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1
(ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	15		7	
with one or more adverse events	15	(100.0)	6	(85.7)
with no adverse events	0	(0.0)	1	(14.3)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
好酸球増加症	1	(6.7)	0	(0.0)
眼障害	**2**	**(13.3)**	**3**	**(42.9)**
眼瞼炎	1	(6.7)	0	(0.0)
後天性色覚異常	0	(0.0)	2	(28.6)
眼乾燥	0	(0.0)	1	(14.3)
羞明	0	(0.0)	2	(28.6)
霧視	1	(6.7)	1	(14.3)
視力障害	0	(0.0)	1	(14.3)
胃腸障害	**4**	**(26.7)**	**3**	**(42.9)**
上腹部痛	0	(0.0)	1	(14.3)
便秘	2	(13.3)	1	(14.3)
齲歯	1	(6.7)	0	(0.0)
下痢	2	(13.3)	2	(28.6)
悪心	2	(13.3)	1	(14.3)
口腔知覚不全	1	(6.7)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	1	(14.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**8**	**(53.3)**	**0**	**(0.0)**
倦怠感	1	(6.7)	0	(0.0)
末梢性浮腫	2	(13.3)	0	(0.0)
発熱	5	(33.3)	0	(0.0)
口渇	2	(13.3)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
肝機能異常	1	(6.7)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**9**	**(60.0)**	**3**	**(42.9)**
感染性水疱	0	(0.0)	1	(14.3)
細気管支炎	1	(6.7)	0	(0.0)
気管支肺アスペルギルス症	1	(6.7)	1	(14.3)
蜂巣炎	1	(6.7)	0	(0.0)
医療機器関連感染	1	(6.7)	0	(0.0)
上咽頭炎	2	(13.3)	2	(28.6)
歯周炎	1	(6.7)	0	(0.0)
咽頭炎	1	(6.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1
(ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**9**	**(60.0)**	**3**	**(42.9)**
肺炎	2	(13.3)	1	(14.3)
敗血症	1	(6.7)	0	(0.0)
上気道感染	2	(13.3)	0	(0.0)
尿路感染	1	(6.7)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**1**	**(6.7)**	**1**	**(14.3)**
靭帯捻挫	1	(6.7)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(14.3)
臨床検査	**3**	**(20.0)**	**5**	**(71.4)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(13.3)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(13.3)	2	(28.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	4	(57.1)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	2	(28.6)
血中カリウム減少	1	(6.7)	0	(0.0)
心電図ＱＴ延長	1	(6.7)	1	(14.3)
心電図ＳＴ部分上昇	1	(6.7)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(14.3)
腎機能検査異常	0	(0.0)	1	(14.3)
代謝および栄養障害	**7**	**(46.7)**	**2**	**(28.6)**
食欲減退	4	(26.7)	0	(0.0)
高カリウム血症	0	(0.0)	2	(28.6)
高尿酸血症	0	(0.0)	1	(14.3)
低アルブミン血症	1	(6.7)	0	(0.0)
低血糖	1	(6.7)	0	(0.0)
低カリウム血症	3	(20.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
関節周囲炎	1	(6.7)	0	(0.0)
神経系障害	**2**	**(13.3)**	**2**	**(28.6)**
浮動性めまい	1	(6.7)	0	(0.0)
味覚異常	1	(6.7)	1	(14.3)
頭痛	0	(0.0)	1	(14.3)
嗅覚錯誤	1	(6.7)	0	(0.0)
精神障害	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
不眠症	1	(6.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1
(ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**
頻尿	0	(0.0)	1	(14.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(20.0)**	**1**	**(14.3)**
喘息	1	(6.7)	0	(0.0)
鼻出血	1	(6.7)	0	(0.0)
喀血	1	(6.7)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	1	(6.7)	0	(0.0)
胸水	1	(6.7)	0	(0.0)
上気道の炎症	0	(0.0)	1	(14.3)
皮膚および皮下組織障害	**8**	**(53.3)**	**1**	**(14.3)**
接触皮膚炎	2	(13.3)	0	(0.0)
紅斑	2	(13.3)	0	(0.0)
結節性紅斑	1	(6.7)	0	(0.0)
血管周囲細胞浸潤性皮膚炎	1	(6.7)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	1	(14.3)
発疹	2	(13.3)	0	(0.0)
皮膚刺激	1	(6.7)	0	(0.0)
血管障害	**3**	**(20.0)**	**0**	**(0.0)**
高血圧	3	(20.0)	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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2.7.6.3.5.5.1.1.3　　副作用（コホート1）

コホート1における副作用の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[付録 2.7.6.3.5-6]に示す。

コホート1の副作用の発現割合は、ポサコナゾール群80.0%（12/15例）及びボリコナゾール群71.4%（5/7例）であり、両投与群ともほとんどの被験者で副作用が認められた。

コホート1における主な副作用（いずれかの投与群で2例以上発現）は、ポサコナゾール群では発熱が26.7%（4/15例）、食欲減退及び高血圧が各20.0%（3/15例）並びに悪心及び発疹が各13.3%（2/15例）であり、ボリコナゾール群では血中アルカリホスファターゼ増加が42.9%（3/7例）、並びに後天性色覚異常、羞明及び高カリウム血症が各28.6%（2/7例）であった。

Confidential

2.7.6.3.5.5.1.2　　死亡（コホート1）

コホート1で発現した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）を[表 2.7.6.3.5-21]に示す。また、コホート1で発現した死亡に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.4.6: P101_death]に、叙述を[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.7.3 項に添付する。

コホート1における死亡に至った有害事象は、ポサコナゾール群6.7%（1/15例、敗血症）及びボリコナゾール群14.3%（1/7例、気管支肺アスペルギルス症）で認められた。

ポサコナゾール群の1例は、Day 17に治験薬の投与を中止後、追跡調査期間中の Day 18に重篤な有害事象として敗血症を発現し、発現3日後に死亡した。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。

また、ボリコナゾール群の1例は、Day 45で治験薬の投与を終了後、追跡調査期間中の Day 52に重篤な有害事象として気管支肺アスペルギルス症を発現し、発現10日後に死亡した。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。

表 2.7.6.3.5-21　　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 1）（P101 試験）
Subjects With Adverse Events Resulting in Death
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1
(ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	15		7	
with one or more adverse events resulting in death	1	(6.7)	1	(14.3)
with no adverse events resulting in death	14	(93.3)	6	(85.7)
感染症および寄生虫症	**1**	**(6.7)**	**1**	**(14.3)**
気管支肺アスペルギルス症	0	(0.0)	1	(14.3)
敗血症	1	(6.7)	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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2.7.6.3.5.5.1.3　　重篤な有害事象（コホート1）

コホート1で発現した重篤な有害事象（死亡を含む）の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を[表 2.7.6.3.5-22]に示す。また、重篤な有害事象（死亡を含む）の一覧を[資料5.3.7.5.6: P101_sae]に、叙述を[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.7.3 項に添付する。さらに、ポサコナゾール群の重

篤な副作用の叙述を[付録 2.7.6.3.5-14]に添付する。

コホート1における重篤な有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群20.0%（3/15例に4件）、ボリコナゾール群28.6%（2/7例に3件）であり、ポサコナゾール群と比較してボリコナゾール群の発現割合が数値的に高かった。報告された重篤な有害事象は、ポサコナゾール群では肺炎（1例）、敗血症（1例）並びに肺炎及び気管支肺アスペルギルス症（1例）で、ボリコナゾール群では、感染性水疱及び気管支肺アスペルギルス症（1例）、並びに脊椎圧迫骨折（1例）であった。これらの重篤な有害事象のうち、ポサコナゾール群の1例に発現した肺炎を除き、治験担当医師によりいずれの事象とも治験薬との因果関係はなしと判定された。なお、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判定された肺炎の1例は、Day 11に重篤な有害事象として Grade 4の肺炎を発現したため発現当日に治験薬の投与を中止した。被験者の最終観察時点における本事象の転帰は回復（後遺症あり）であった。

表 2.7.6.3.5-22　　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）（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 1）（P101 試験）
Subjects With Serious Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1
(ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	15		7	
with one or more serious adverse events	3	(20.0)	2	(28.6)
with no serious adverse events	12	(80.0)	5	(71.4)
感染症および寄生虫症	**3**	**(20.0)**	**1**	**(14.3)**
感染性水疱	0	(0.0)	1	(14.3)
気管支肺アスペルギルス症	1	(6.7)	1	(14.3)
肺炎	2	(13.3)	0	(0.0)
敗血症	1	(6.7)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**
脊椎圧迫骨折	0	(0.0)	1	(14.3)

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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2.7.6.3.5.5.1.4　　投与中止に至った有害事象（コホート1）

コホート1で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）を[表 2.7.6.3.5-23]に示す。また、コホート1で発現した治験薬の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]に添付する。

コホート1における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46.7%（7/15例）及びボリコナゾール群0%（0/7例）であった。また、ポサコナゾール群で投与中止に至った副作用の発現割合は、33.3%（5/15例）であった。

ポサコナゾール群で投与中止に至った有害事象7例の内訳は、敗血症、心電図 ST 部分上昇、発熱、低カリウム血症、肺炎、食欲不振、並びに発熱及び細気管支炎の各1例であった。このうち、敗血症、細気管支炎及び低カリウム血症は、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が、発熱（2例）、並びに心電図 ST 部分上昇、肺炎及び食欲不振（各1例）については、治験薬との因果関係はありと判定された。また、敗血症の1例（転帰：死亡）及び肺炎の1例［転帰：回復（後遺症あり）］を除き、投与中止に至った有害事象はいずれも回復した。

表 2.7.6.3.5-23　　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）（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 1）（P101 試験）

Subjects With Adverse Events Resulting in Study Medication Discontinuation
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1
(ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	15		7	
with one or more adverse events resulting in study medication discontinuation	7	(46.7)	0	(0.0)
with no adverse events resulting in study medication discontinuation	8	(53.3)	7	(100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2**	**(13.3)**	**0**	**(0.0)**
発熱	2	(13.3)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**3**	**(20.0)**	**0**	**(0.0)**
細気管支炎	1	(6.7)	0	(0.0)
肺炎	1	(6.7)	0	(0.0)
敗血症	1	(6.7)	0	(0.0)
臨床検査	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
心電図ＳＴ部分上昇	1	(6.7)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**2**	**(13.3)**	**0**	**(0.0)**
食欲減退	1	(6.7)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(6.7)	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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2.7.6.3.5.5.1.5　　臨床検査値（コホート1）

コホート1の慢性肺アスペルギルス症被験者において、各臨床検査項目の平均値のうち、カリウム値はボリコナゾール群と比較してポサコナゾール群でベースライン時から数値的に減少傾向が認められた。その他の臨床検査項目では両投与群の間に特徴的な差は認められなかった。また、両投与群とも各臨床検査項目の平均値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.3.5.5.1.6　　安全性に関連したその他の所見（コホート1）

バイタルサイン及び12誘導心電図ではいずれのパラメータも、両投与群の間に特徴的な差は認められなかった。また、両投与群とも各パラメータの平均値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.3.5.5.2　　安全性の結果（コホート2）

コホート2における安全性評価を、組入れ対象とした疾患別に示す。

2.7.6.3.5.5.2.1　　有害事象及び副作用（コホート2）

2.7.6.3.5.5.2.1.1　　有害事象の要約（コホート2）

1)　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）（ASaT）（コホート2）

コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における有害事象の要約を[表 2.7.6.3.5-24]に示す。

コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群100%（57/57例）及びボリコナゾール群100%（27/27例）（以下同順）で、副作用の発現割合は73.7%（42/57例）及び96.3%（26/27例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は43.9%（25/57例）及び7.4%（2/27例）、重篤な副作用の発現割合は7.0%（4/57例）及び0%（0/27例）であった。死亡に至った有害事象は8.8%（5/57例）及び0%（0/27例）に認められたが、治験担当医師によりいずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は29.8%（17/57例）及び11.1%（3/27例）であったが、このうち副作用と判定されたのは21.1%（12/57例）及び11.1%（3/27例）であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-24　　有害事象の要約（アスペルギルス症全体）（ASaT）
（コホート 2）（P101 試験）
Adverse Event Summary
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	57		27		84	
with one or more adverse events	57	(100.0)	27	(100.0)	84	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	42	(73.7)	26	(96.3)	68	(81.0)
with serious adverse events	25	(43.9)	2	(7.4)	27	(32.1)
with serious drug-related adverse events	4	(7.0)	0	(0.0)	4	(4.8)
who died	5	(8.8)	0	(0.0)	5	(6.0)
discontinued‡ due to an adverse event	17	(29.8)	3	(11.1)	20	(23.8)
discontinued due to a drug-related adverse event	12	(21.1)	3	(11.1)	15	(17.9)
discontinued due to a serious adverse event	9	(15.8)	0	(0.0)	9	(10.7)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	4	(7.0)	0	(0.0)	4	(4.8)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2)　侵襲性アスペルギルス症（ASaT）（コホート2）

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における有害事象の要約を[表 2.7.6.3.5-25]に示す。

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群100%（9/9例）及びボリコナゾール群100%（4/4例）（以下同順）で、副作用の発現割合は66.7%（6/9例）及び100%（4/4例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は22.2%（2/9例）及び25.0%（1/4例）であった。重篤な副作用は両投与群とも認められなかった。死亡に至った有害事象はポサコナゾール群11.1%（1/9例）に認められたが、治験担当医師により治験薬と当該事象との因果関係はなしと判定された。ボリコナゾール群では死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はポサコナゾール群11.1%（1/9例）に認められ、当該事象は副作用と判定された。ボリコナゾール群では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.5-25　　有害事象の要約（侵襲性アスペルギルス症）（ASaT）
（コホート 2）（P101 試験）
Adverse Event Summary
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	9		4		13	
with one or more adverse events	9	(100.0)	4	(100.0)	13	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	6	(66.7)	4	(100.0)	10	(76.9)
with serious adverse events	2	(22.2)	1	(25.0)	3	(23.1)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
who died	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(7.7)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(7.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(7.7)
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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

3)　慢性肺アスペルギルス症（ASaT）（コホート2）

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における有害事象の要約を[表 2.7.6.3.5-26]に示す。

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群100%（48/48例）及びボリコナゾール群100%（23/23例）（以下同順）であった。副作用の発現割合は75.0%（36/48例）及び95.7%（22/23例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は47.9%（23/48例）及び4.3%（1/23例）、重篤な副作用の発現割合は8.3%（4/48例）及び0%（0/23例）であった。死亡に至った有害事象はポサコナゾール群8.3%（4/48例）に認められたが、治験担当医師によりいずれの事象も治験薬との因果関係はなしと判定された。ボリコナゾール群では死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は33.3%（16/48例）及び13.0%（3/23例）であったが、このうち副作用と判定されたのは22.9%（11/48例）及び13.0%（3/23例）であった。

表 2.7.6.3.5-26　　有害事象の要約（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）
（コホート 2）（P101 試験）
Adverse Event Summary
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	48		23		71	
with one or more adverse events	48	(100.0)	23	(100.0)	71	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	36	(75.0)	22	(95.7)	58	(81.7)
with serious adverse events	23	(47.9)	1	(4.3)	24	(33.8)
with serious drug-related adverse events	4	(8.3)	0	(0.0)	4	(5.6)
who died	4	(8.3)	0	(0.0)	4	(5.6)
discontinued‡ due to an adverse event	16	(33.3)	3	(13.0)	19	(26.8)
discontinued due to a drug-related adverse event	11	(22.9)	3	(13.0)	14	(19.7)
discontinued due to a serious adverse event	9	(18.8)	0	(0.0)	9	(12.7)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	4	(8.3)	0	(0.0)	4	(5.6)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

4)　ムーコル症（ASaT）（コホート2）

コホート2のポサコナゾールの投与を受けたムーコル症被験者の治療期（Day 84まで）における有害事象の要約を[表 2.7.6.3.5-27]に示す。

ムーコル症被験者の治療期における有害事象の発現割合は100%（3/3例）で、副作用の発現割合は0%（0/3例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は33.3%（1/3例）に認められたが、治験担当医師により当該事象と治験薬との因果関係はなしと判定された。死亡に至った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。

なお、延長投与期に移行した被験者2例では、延長投与期中に2例全例に有害事象が認められたが、副作用の発現割合は0%（0/2例）であった。延長投与期に移行した被験者2例のうち1例に重篤な有害事象が認められ、他の1例に重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象に該当する事象が認められた。なお、これらの2例に発現し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。

Confidential

表 2.7.6.3.5-27　　有害事象の要約（ムーコル症）（ASaT）
（コホート 2）（P101 試験）
Adverse Event Summary
Cohort 2
(ASaT restricted to Zygomycosis Confirmed by CAC in MK-5592 Treatment Group)

	MK-5592	
	n	(%)
Subjects in population	3	
with one or more adverse events	3	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	0	(0.0)
with serious adverse events	1	(33.3)
with serious drug-related adverse events	0	(0.0)
who died	0	(0.0)
discontinued‡ due to an adverse event	0	(0.0)
discontinued due to a drug-related adverse event	0	(0.0)
discontinued due to a serious adverse event	0	(0.0)
discontinued due to a serious drug-related adverse event	0	(0.0)

† Determined by the investigator to be related to the drug.
‡ Study medication withdrawn.
CAC: Clinical Adjudication Committee.

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

5)　その他

臨床委員会判定で本治験の対象疾患外と判定された被験者については、「その他」と分類した。その他の有害事象の要約を[表 2.7.6.3.5-28]に示す。

コホート2のその他の被験者における有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群100%（2/2例）及びボリコナゾール群100%（4/4例）（以下同順）、副作用の発現割合は100%（2/2例）及び75.0%（3/4例）であった。いずれかの投与群で2例以上に認められた有害事象は肝機能異常で、50.0%（1/2例）及び50.0%（2/4例）の発現割合であった。

重篤な有害事象の発現割合は50.0%（1/2例）及び25.0%（1/4例）であった。ポサコナゾール群の1例に認められた重篤な有害事象は慢性閉塞性肺疾患であった。本事象の転帰は回復で、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。また、ボリコナゾール群の1例に認められた重篤な有害事象は、上咽頭炎、白血球数減少及び発熱であった。いずれの事象も回復しており、治験担当医師によりこれらの事象はいずれも治験薬との因果関係はなしと判定された。死亡に至った有害事象は両投与群とも認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はポサコナゾール群50.0%（1/2例）で、心電図 QT 延長が認められた。本事象は治験薬の投与中止後に回復し、副作用と判定された。ボリコナゾール群では治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Confidential

表 2.7.6.3.5-28　　有害事象の要約（その他）（ASaT）
（コホート 2）（P101 試験）
Adverse Event Summary
Cohort 2
(ASaT restricted to Other Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	2		4		6	
with one or more adverse events	2	(100.0)	4	(100.0)	6	(100.0)
with no adverse event	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
with drug-related† adverse events	2	(100.0)	3	(75.0)	5	(83.3)
with serious adverse events	1	(50.0)	1	(25.0)	2	(33.3)
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)
discontinued‡ due to an adverse event	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
discontinued due to a drug-related adverse event	1	(50.0)	0	(0.0)	1	(16.7)
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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
Other: Clinical Adjudication Committee was unable to determine disease category.

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2.7.6.3.5.5.2.1.2　　有害事象（コホート2）

1)　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）

コホート2の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）の被験者における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）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表 2.7.6.3.5-29]に示す。また、コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合が0%超）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[付録 2.7.6.3.5-7]に示す。

コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群100%（57/57例）、ボリコナゾール群100%（27/27例）であった。

発現割合が20%以上の有害事象は、ポサコナゾール群では発熱35.1%（20/57例）、肝機能異常21.1%（12/57例）及び低カリウム血症22.8%（13/57例）で、ボリコナゾール群では羞明29.6%（8/27例）及び不眠症22.2%（6/27例）であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-29　　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）
（アスペルギルス症全体）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	57		27	
with one or more adverse events	57	(100.0)	27	(100.0)
with no adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	**6**	**(10.5)**	**4**	**(14.8)**
貧血	2	(3.5)	2	(7.4)
発熱性好中球減少症	3	(5.3)	1	(3.7)
心臓障害	**7**	**(12.3)**	**4**	**(14.8)**
心不全	4	(7.0)	0	(0.0)
眼障害	**10**	**(17.5)**	**18**	**(66.7)**
後天性色覚異常	0	(0.0)	2	(7.4)
眼充血	3	(5.3)	0	(0.0)
羞明	5	(8.8)	8	(29.6)
霧視	0	(0.0)	3	(11.1)
視力障害	0	(0.0)	4	(14.8)
胃腸障害	**24**	**(42.1)**	**12**	**(44.4)**
腹部不快感	3	(5.3)	1	(3.7)
便秘	11	(19.3)	4	(14.8)
下痢	4	(7.0)	1	(3.7)
口唇乾燥	2	(3.5)	2	(7.4)
悪心	4	(7.0)	0	(0.0)
口内炎	3	(5.3)	0	(0.0)
嘔吐	3	(5.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**30**	**(52.6)**	**6**	**(22.2)**
末梢性浮腫	5	(8.8)	0	(0.0)
発熱	20	(35.1)	1	(3.7)
肝胆道系障害	**12**	**(21.1)**	**6**	**(22.2)**
肝機能異常	12	(21.1)	4	(14.8)
肝胆道系疾患	0	(0.0)	2	(7.4)
感染症および寄生虫症	**32**	**(56.1)**	**8**	**(29.6)**
結膜炎	3	(5.3)	1	(3.7)
上咽頭炎	1	(1.8)	4	(14.8)
肺炎	10	(17.5)	1	(3.7)
細菌性肺炎	5	(8.8)	1	(3.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
傷害、中毒および処置合併症	**10**	**(17.5)**	**2**	**(7.4)**
臨床検査	**24**	**(42.1)**	**9**	**(33.3)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(12.3)	2	(7.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	(14.0)	2	(7.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	3	(5.3)	1	(3.7)
血中クレアチニン増加	3	(5.3)	1	(3.7)
Ｃ－反応性蛋白増加	5	(8.8)	0	(0.0)
心電図ＱＴ延長	5	(8.8)	1	(3.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.8)	3	(11.1)
肝機能検査値上昇	1	(1.8)	2	(7.4)
血小板数減少	4	(7.0)	1	(3.7)
代謝および栄養障害	**23**	**(40.4)**	**3**	**(11.1)**
食欲減退	9	(15.8)	0	(0.0)
低アルブミン血症	3	(5.3)	0	(0.0)
低カリウム血症	13	(22.8)	1	(3.7)
筋骨格系および結合組織障害	**12**	**(21.1)**	**4**	**(14.8)**
四肢痛	2	(3.5)	2	(7.4)
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）	**3**	**(5.3)**	**2**	**(7.4)**
神経系障害	**4**	**(7.0)**	**6**	**(22.2)**
味覚異常	0	(0.0)	2	(7.4)
精神障害	**4**	**(7.0)**	**10**	**(37.0)**
譫妄	0	(0.0)	2	(7.4)
幻覚	0	(0.0)	3	(11.1)
不眠症	2	(3.5)	6	(22.2)
腎および尿路障害	**6**	**(10.5)**	**1**	**(3.7)**
腎機能障害	3	(5.3)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**18**	**(31.6)**	**8**	**(29.6)**
喘息	1	(1.8)	2	(7.4)
喀血	3	(5.3)	1	(3.7)
口腔咽頭痛	3	(5.3)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	**15**	**(26.3)**	**7**	**(25.9)**
光線過敏性反応	0	(0.0)	2	(7.4)
発疹	4	(7.0)	2	(7.4)
血管障害	**11**	**(19.3)**	**2**	**(7.4)**
高血圧	10	(17.5)	1	(3.7)

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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2)　侵襲性アスペルギルス症

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における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）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表 2.7.6.3.5-30]に示す。また、コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合が0%超）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[付録 2.7.6.3.5-8]に示す。

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群で100%（9/9例）、ボリコナゾール群で100%（4/4例）であった。

いずれかの投与群で2例以上に発現した有害事象は、ポサコナゾール群では発熱性好中球減少症、細菌性肺炎、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、食欲減退［いずれも22.2%（2/9例）］及び低カリウム血症44.4%（4/9例）であり、ボリコナゾール群では肝胆道系疾患50.0%（2/4例）であった。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-30　　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）（侵襲性アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	9		4	
with one or more adverse events	9	(100.0)	4	(100.0)
with no adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	**2**	**(22.2)**	**2**	**(50.0)**
貧血	0	(0.0)	1	(25.0)
発熱性好中球減少症	2	(22.2)	1	(25.0)
心臓障害	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
心不全	1	(11.1)	0	(0.0)
眼障害	**1**	**(11.1)**	**2**	**(50.0)**
羞明	1	(11.1)	1	(25.0)
霧視	0	(0.0)	1	(25.0)
胃腸障害	**3**	**(33.3)**	**2**	**(50.0)**
口唇炎	1	(11.1)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	1	(25.0)
消化器痛	0	(0.0)	1	(25.0)
悪心	1	(11.1)	0	(0.0)
口内炎	1	(11.1)	0	(0.0)
嘔吐	1	(11.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(33.3)**	**2**	**(50.0)**
カテーテル留置部位紅斑	0	(0.0)	1	(25.0)
倦怠感	0	(0.0)	1	(25.0)
粘膜の炎症	1	(11.1)	0	(0.0)
多臓器機能不全症候群	1	(11.1)	0	(0.0)
末梢性浮腫	1	(11.1)	0	(0.0)
発熱	1	(11.1)	1	(25.0)
肝胆道系障害	**1**	**(11.1)**	**2**	**(50.0)**
肝機能異常	1	(11.1)	0	(0.0)
肝胆道系疾患	0	(0.0)	2	(50.0)
免疫系障害	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
サイトカイン放出症候群	1	(11.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**6**	**(66.7)**	**1**	**(25.0)**
口角口唇炎	0	(0.0)	1	(25.0)
細菌性敗血症	1	(11.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	**6**	**(66.7)**	**1**	**(25.0)**
細菌性胃腸炎	1	(11.1)	0	(0.0)
インフルエンザ	1	(11.1)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	1	(11.1)	0	(0.0)
肺炎	1	(11.1)	0	(0.0)
細菌性肺炎	2	(22.2)	0	(0.0)
敗血症	1	(11.1)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	**2**	**(22.2)**	**0**	**(0.0)**
処置後合併症	1	(11.1)	0	(0.0)
移植合併症	1	(11.1)	0	(0.0)
臨床検査	**6**	**(66.7)**	**3**	**(75.0)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(22.2)	1	(25.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(22.2)	1	(25.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(11.1)	1	(25.0)
血中クレアチニン増加	1	(11.1)	1	(25.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	(0.0)	1	(25.0)
血圧上昇	1	(11.1)	0	(0.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	(0.0)	1	(25.0)
心電図ＱＴ延長	1	(11.1)	0	(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(25.0)
好中球数減少	0	(0.0)	1	(25.0)
血小板数減少	1	(11.1)	1	(25.0)
体重減少	1	(11.1)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(11.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**6**	**(66.7)**	**2**	**(50.0)**
食欲減退	2	(22.2)	0	(0.0)
高カリウム血症	1	(11.1)	1	(25.0)
低血糖	1	(11.1)	0	(0.0)
低カリウム血症	4	(44.4)	1	(25.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(25.0)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(22.2)**	**1**	**(25.0)**
シタラビン症候群	1	(11.1)	0	(0.0)
四肢腫瘤	1	(11.1)	0	(0.0)
四肢痛	0	(0.0)	1	(25.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	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）	**1**	**(11.1)**	**2**	**(50.0)**
急性骨髄性白血病	1	(11.1)	0	(0.0)
胃癌	0	(0.0)	1	(25.0)
皮膚乳頭腫	0	(0.0)	1	(25.0)
神経系障害	**1**	**(11.1)**	**1**	**(25.0)**
頭痛	1	(11.1)	0	(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0	(0.0)	1	(25.0)
精神障害	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
不眠症	0	(0.0)	1	(25.0)
腎および尿路障害	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
腎機能障害	1	(11.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1**	**(11.1)**	**2**	**(50.0)**
鼻出血	1	(11.1)	0	(0.0)
器質化肺炎	0	(0.0)	1	(25.0)
口腔咽頭不快感	0	(0.0)	1	(25.0)
皮膚および皮下組織障害	**3**	**(33.3)**	**1**	**(25.0)**
褥瘡性潰瘍	1	(11.1)	0	(0.0)
結節性紅斑	1	(11.1)	0	(0.0)
点状出血	1	(11.1)	0	(0.0)
発疹	1	(11.1)	1	(25.0)
血管障害	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
高血圧	1	(11.1)	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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

3)　慢性肺アスペルギルス症

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における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）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表 2.7.6.3.5-31]に示す。また、コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合が0%超）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[付録 2.7.6.3.5-9]に示す。

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群で100%（48/48例）、ボリコナゾール群で100%（23/23例）であった。

発現割合が20%以上の有害事象は、ポサコナゾール群では便秘22.9%（11/48例）、発熱39.6%

（19/48例）及び肝機能異常22.9%（11/48例）であり、ボリコナゾール群では羞明30.4%（7/23例）及び不眠症21.7%（5/23例）であった。

表 2.7.6.3.5-31　　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）
（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	48		23	
with one or more adverse events	48	(100.0)	23	(100.0)
with no adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	**4**	**(8.3)**	**2**	**(8.7)**
心臓障害	**6**	**(12.5)**	**4**	**(17.4)**
心不全	3	(6.3)	0	(0.0)
眼障害	**9**	**(18.8)**	**16**	**(69.6)**
後天性色覚異常	0	(0.0)	2	(8.7)
眼充血	3	(6.3)	0	(0.0)
羞明	4	(8.3)	7	(30.4)
霧視	0	(0.0)	2	(8.7)
視力障害	0	(0.0)	4	(17.4)
胃腸障害	**21**	**(43.8)**	**10**	**(43.5)**
腹部不快感	3	(6.3)	1	(4.3)
便秘	11	(22.9)	4	(17.4)
下痢	4	(8.3)	0	(0.0)
口唇乾燥	2	(4.2)	2	(8.7)
悪心	3	(6.3)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**27**	**(56.3)**	**4**	**(17.4)**
末梢性浮腫	4	(8.3)	0	(0.0)
発熱	19	(39.6)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**11**	**(22.9)**	**4**	**(17.4)**
肝機能異常	11	(22.9)	4	(17.4)
感染症および寄生虫症	**26**	**(54.2)**	**7**	**(30.4)**
結膜炎	3	(6.3)	1	(4.3)
上咽頭炎	1	(2.1)	4	(17.4)
肺炎	9	(18.8)	1	(4.3)
細菌性肺炎	3	(6.3)	1	(4.3)
傷害、中毒および処置合併症	**8**	**(16.7)**	**2**	**(8.7)**
臨床検査	**18**	**(37.5)**	**6**	**(26.1)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	(10.4)	1	(4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(12.5)	1	(4.3)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
臨床検査	**18**	**(37.5)**	**6**	**(26.1)**
Ｃ－反応性蛋白増加	5	(10.4)	0	(0.0)
心電図ＱＴ延長	4	(8.3)	1	(4.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.1)	2	(8.7)
肝機能検査値上昇	1	(2.1)	2	(8.7)
血小板数減少	3	(6.3)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	**17**	**(35.4)**	**1**	**(4.3)**
食欲減退	7	(14.6)	0	(0.0)
低アルブミン血症	3	(6.3)	0	(0.0)
低カリウム血症	9	(18.8)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**10**	**(20.8)**	**3**	**(13.0)**
神経系障害	**3**	**(6.3)**	**5**	**(21.7)**
味覚異常	0	(0.0)	2	(8.7)
精神障害	**4**	**(8.3)**	**9**	**(39.1)**
譫妄	0	(0.0)	2	(8.7)
幻覚	0	(0.0)	3	(13.0)
不眠症	2	(4.2)	5	(21.7)
腎および尿路障害	**5**	**(10.4)**	**1**	**(4.3)**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**17**	**(35.4)**	**6**	**(26.1)**
喘息	1	(2.1)	2	(8.7)
喀血	3	(6.3)	1	(4.3)
口腔咽頭痛	3	(6.3)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	**12**	**(25.0)**	**6**	**(26.1)**
光線過敏性反応	0	(0.0)	2	(8.7)
発疹	3	(6.3)	1	(4.3)
血管障害	**10**	**(20.8)**	**2**	**(8.7)**

Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence ≥5% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
血管障害	**10**	**(20.8)**	**2**	**(8.7)**
高血圧	9	(18.8)	1	(4.3)

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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

4)　ムーコル症

コホート2でポサコナゾールの投与を受けたムーコル症被験者における有害事象の発現例数（発現割合0%超）を器官別大分類・基本語別に[付録 2.7.6.3.5-10]に示す。

コホート2でポサコナゾールの投与を受けたムーコル症被験者における有害事象の発現割合は、100%（3/3例）であった。2例以上に認められた有害事象は、口内炎66.6%（2/3例）のみで、その他の有害事象はいずれも1例ずつの発現であった。

なお、延長投与期に移行した2例について、延長投与期に新たに発現した有害事象はいずれの被験者にも認められた。その内訳は、低酸素症、サイトメガロウイルス感染及び倦怠感が各1例で、このうち低酸素症及び倦怠感は重篤な有害事象として報告された。

2.7.6.3.5.5.2.1.3　副作用（コホート2）

1)　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）

コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における副作用の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[付録 2.7.6.3.5-11]に示す。

コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における副作用の発現割合はポサコナゾール群73.7%（42/57例）及びボリコナゾール群96.3%（26/27例）であった。発現割合が20%以上の副作用は、ポサコナゾール群では発熱22.8%（13/57例）で、ボリコナゾール群では羞明29.6%（8/27例）であった。

2)　侵襲性アスペルギルス症

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における副作用の発現例数（いずれかの投与群で発現割合0%超）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[付録 2.7.6.3.5-12]に示す。

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における副作用の発現割合はポサコナゾール群66.7%（6/9例）及びボリコナゾール群100%（4/4例）であった。いずれかの投与群で2例以上に認められた副作用は、ポサコナゾール群では低カリウム血症22.2%（2/9例）で、ボリコナゾール群では肝胆道系疾患50.0%（2/4例）であった。

3)　慢性肺アスペルギルス症

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における副作用の発現例数(いずれかの投与群で発現割合0%超）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[付録 2.7.6.3.5-13]に示す。

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における副作用の発現割合はポサコナゾール群75.0%（36/48例）及びボリコナゾール群95.7%（22/23例）であった。発現割合が20%以上の副作用は、ポサコナゾール群では発熱27.1%（13/48例）で、ボリコナゾール群では羞明30.4%（7/23例）であった。

4)　ムーコル症

コホート2でポサコナゾールの投与を受けたムーコル症被験者3例では、治療期（Day 84まで）及び延長投与期を通じて副作用は認められなかった。

2.7.6.3.5.5.2.2　　死亡（コホート2）

1)　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）

コホート2の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）の被験者における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が0%超）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表 2.7.6.3.5-32]に示す。また、コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における死亡に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.4.6: P101_death]に、叙述を[資料5.3.5.1.5: P101]16.2.7.3 項に添付する。

コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における死亡に至った有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群8.8%（5/57例）及びボリコナゾール群0%（0/27例）であった。

ポサコナゾール群に認められた死亡に至った有害事象は、肺性心、多臓器機能不全症候群、肺炎、間質性肺疾患及び誤嚥性肺炎の各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。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-32　　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（アスペルギルス症全体）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Subjects With Adverse Events Resulting in Death
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	57		27	
with one or more adverse events resulting in death	5	(8.8)	0	(0.0)
with no adverse events resulting in death	52	(91.2)	27	(100.0)
心臓障害	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
肺性心	1	(1.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
多臓器機能不全症候群	1	(1.8)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
肺炎	1	(1.8)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(3.5)**	**0**	**(0.0)**
間質性肺疾患	1	(1.8)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(1.8)	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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2)　侵襲性アスペルギルス症

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における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が0%超）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表 2.7.6.3.5-33]に示す。また、コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における死亡に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.4.6: P101_death]に、叙述を[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.7.3 項に添付する。

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における死亡に至った有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群11.1%（1/9例）及びボリコナゾール群0%（0/4例）であった。ポサコナゾール群の1例に認められた死亡に至った有害事象は多臓器機能不全症候群で、治験薬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

表 2.7.6.3.5-33　　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（侵襲性アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Subjects With Adverse Events Resulting in Death
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	9		4	
with one or more adverse events resulting in death	1	(11.1)	0	(0.0)
with no adverse events resulting in death	8	(88.9)	4	(100.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
多臓器機能不全症候群	1	(11.1)	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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

3)　慢性肺アスペルギルス症

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における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が0%超）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表 2.7.6.3.5-34]に示す。また、コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における死亡に至った有害事象の一覧を[資料5.3.7.4.6: P101_death]に、叙述を[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.7.3 項に添付する。

コホート2でポサコナゾールの投与を受けた慢性肺アスペルギルス症被験者における死亡に至った有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群8.3%（4/48例）及びボリコナゾール群0%（0/23例）であった。ポサコナゾール群に認められた死亡に至った有害事象は、肺性心、肺炎、間質性肺疾患及び誤嚥性肺炎の各1例で、治験担当医師によりいずれの事象も治験薬と因果関係はなしと判定された。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-34　　死亡に至った有害事象（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Subjects With Adverse Events Resulting in Death
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	48		23	
with one or more adverse events resulting in death	4	(8.3)	0	(0.0)
with no adverse events resulting in death	44	(91.7)	23	(100.0)
心臓障害	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
肺性心	1	(2.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
肺炎	1	(2.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**
間質性肺疾患	1	(2.1)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(2.1)	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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

4)　ムーコル症

コホート2でポサコナゾールの投与を受けたムーコル症被験者3例の治療期（Day 84まで）では、死亡に至った有害事象は認められなかった。

なお、延長投与期では、延長投与期に移行したムーコル症被験者2例のうち、1例に低酸素症の死亡に至った有害事象が認められた[資料5.3.7.4.6: P101_death]。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。

2.7.6.3.5.5.2.3　　重篤な有害事象（コホート2）

1)　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）

コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における重篤な有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現例数0%超）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表 2.7.6.3.5-35]に示す。また、コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における重篤な有害事象（死亡を含む）の一覧を[資料5.3.7.5.6: P101_sae]に、叙述を[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.7.3 項に、ポサコナゾール群の重篤な副作用の叙述を[付録 2.7.6.3.5-14]に添付する。

コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における重篤な有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群43.9%（25/57例）及びボリコナゾール群7.4%（2/27例）であった。

ポサコナゾール群で認められた重篤な有害事象の転帰は、遠隔転移を伴う肺癌を発現した1例は最終観察時点で未回復であった。また、敗血症、腎盂腎炎、うっ血性心不全及び急性腎障害を発現した1例は未回復のまま誤嚥性肺炎を併発し死亡し、高炭酸ガス血症を発現した1例は未回復のまま肺炎を併発し死亡した。このほかに転帰が死亡であった重篤な有害事象は、間質性肺疾患、肺性心及び多臓器機能不全症候群の各1例であった。なお、これら以外の重篤な有害事象はいずれも回復した。

ポサコナゾール群で認められた重篤な有害事象は、関節炎、呼吸不全、発熱及び肺炎の各1例を除き、すべて治験担当医師に治験薬との因果関係はなしと判定された。

なお、ボリコナゾール群で認められた重篤な有害事象は、いずれも回復した。また、いずれの事象も治験担当医師に治験薬との因果関係はなしと判定された。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-35　　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）
（アスペルギルス症全体）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Subjects With Serious Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	57		27	
with one or more serious adverse events	25	(43.9)	2	(7.4)
with no serious adverse events	32	(56.1)	25	(92.6)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
発熱性好中球減少症	1	(1.8)	0	(0.0)
心臓障害	**3**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**
心不全	1	(1.8)	0	(0.0)
うっ血性心不全	1	(1.8)	0	(0.0)
肺性心	1	(1.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4**	**(7.0)**	**0**	**(0.0)**
胸痛	1	(1.8)	0	(0.0)
多臓器機能不全症候群	1	(1.8)	0	(0.0)
発熱	2	(3.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**12**	**(21.1)**	**1**	**(3.7)**
気管支炎	1	(1.8)	1	(3.7)
骨髄炎	1	(1.8)	0	(0.0)
肺炎	7	(12.3)	0	(0.0)
細菌性肺炎	2	(3.5)	0	(0.0)
腎盂腎炎	1	(1.8)	0	(0.0)
敗血症	1	(1.8)	0	(0.0)
臨床検査	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
好中球数減少	1	(1.8)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(1.8)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(3.5)**	**0**	**(0.0)**
関節炎	1	(1.8)	0	(0.0)
関節滲出液	1	(1.8)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**(3.5)**	**1**	**(3.7)**
胃癌	0	(0.0)	1	(3.7)
遠隔転移を伴う肺癌	1	(1.8)	0	(0.0)
肺扁平上皮癌	1	(1.8)	0	(0.0)
神経系障害	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Serious Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
神経系障害	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
意識消失	1	(1.8)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
急性腎障害	1	(1.8)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**7**	**(12.3)**	**1**	**(3.7)**
慢性閉塞性肺疾患	1	(1.8)	0	(0.0)
喀血	1	(1.8)	1	(3.7)
高炭酸ガス血症	1	(1.8)	0	(0.0)
間質性肺疾患	2	(3.5)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(1.8)	0	(0.0)
呼吸不全	1	(1.8)	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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2)　侵襲性アスペルギルス症

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における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) を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表 2.7.6.3.5-36]に示す。また、コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における重篤な有害事象の一覧を[資料5.3.7.5.6: P101_sae]に、叙述を[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.7.3 項に添付する。

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における重篤な有害事象の発現割合はポサコナゾール群22.2%（2/9例）及びボリコナゾール群25.0%（1/4例）であった。

認められた重篤な有害事象は、ポサコナゾール群では多臓器機能不全症候群及び肺炎が各1例、ボリコナゾール群では胃癌であった。

認められた重篤な有害事象の転帰は、多臓器機能不全症候群の1例が死亡であったほかは、いずれの事象も回復した。また、肺炎の1例は治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判定され、胃癌の1例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。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-36　　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）（侵襲性アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）

Subjects With Serious Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	9		4	
with one or more serious adverse events	2	(22.2)	1	(25.0)
with no serious adverse events	7	(77.8)	3	(75.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
多臓器機能不全症候群	1	(11.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
肺炎	1	(11.1)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
胃癌	0	(0.0)	1	(25.0)

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.

CAC: Clinical Adjudication Committee.

MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

3)　慢性肺アスペルギルス症

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における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）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表 2.7.6.3.5-37]に示す。また、コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における重篤な有害事象の一覧を[資料5.3.7.5.6: P101_sae]に、叙述を[資料5.3.5.1.5: P101] 16.2.7.3 項に、ポサコナゾール群の重篤な副作用の叙述を[付録 2.7.6.3.5-14]に添付する。

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における重篤な有害事象の発現割合はポサコナゾール群47.9%（23/48例）及びボリコナゾール群4.3%（1/23例）であった。

ポサコナゾール群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（6例）、発熱（2例）、細菌性肺炎（2例）及び間質性肺疾患（2例）で、いずれもポサコナゾール群のみに報告された。

ポサコナゾール群で認められた重篤な有害事象の転帰は、遠隔転移を伴う肺癌を発現した1例は未回復であった。また、敗血症、腎盂腎炎、うっ血性心不全及び急性腎障害を発現した1例は未回復のまま誤嚥性肺炎を発現し死亡し、高炭酸ガス血症を発現した1例は未回復のまま肺炎を発現し死亡した。このほかに転帰が死亡であった重篤な有害事象は、間質性肺疾患1例及び肺性心1例であった。なお、これら以外の重篤な有害事象はいずれも回復した。

ポサコナゾール群で認められた重篤な有害事象は、関節炎、呼吸不全及び発熱の各1例は、治験担当医師により治験薬との因果関係はありと判定された。これら以外の事象では、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。

ボリコナゾール群で認められた重篤な有害事象は気管支炎及び喀血を発現した1例であった。本事象は回復しており、治験担当医師に本事象と治験薬との因果関係はなしと判定された。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-37　　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）
（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Subjects With Serious Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	48		23	
with one or more serious adverse events	23	(47.9)	1	(4.3)
with no serious adverse events	25	(52.1)	22	(95.7)
血液およびリンパ系障害	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
発熱性好中球減少症	1	(2.1)	0	(0.0)
心臓障害	**3**	**(6.3)**	**0**	**(0.0)**
心不全	1	(2.1)	0	(0.0)
うっ血性心不全	1	(2.1)	0	(0.0)
肺性心	1	(2.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(6.3)**	**0**	**(0.0)**
胸痛	1	(2.1)	0	(0.0)
発熱	2	(4.2)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**11**	**(22.9)**	**1**	**(4.3)**
気管支炎	1	(2.1)	1	(4.3)
骨髄炎	1	(2.1)	0	(0.0)
肺炎	6	(12.5)	0	(0.0)
細菌性肺炎	2	(4.2)	0	(0.0)
腎盂腎炎	1	(2.1)	0	(0.0)
敗血症	1	(2.1)	0	(0.0)
臨床検査	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
好中球数減少	1	(2.1)	0	(0.0)
白血球数減少	1	(2.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**
関節炎	1	(2.1)	0	(0.0)
関節滲出液	1	(2.1)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**
遠隔転移を伴う肺癌	1	(2.1)	0	(0.0)
肺扁平上皮癌	1	(2.1)	0	(0.0)
神経系障害	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
意識消失	1	(2.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Serious Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
腎および尿路障害	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
急性腎障害	1	(2.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**7**	**(14.6)**	**1**	**(4.3)**
慢性閉塞性肺疾患	1	(2.1)	0	(0.0)
喀血	1	(2.1)	1	(4.3)
高炭酸ガス血症	1	(2.1)	0	(0.0)
間質性肺疾患	2	(4.2)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(2.1)	0	(0.0)
呼吸不全	1	(2.1)	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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

4)　ムーコル症

コホート2でポサコナゾールの投与を受けたムーコル症被験者の治療期（Day 84まで）における重篤な有害事象の発現割合は、33.3%（1/3例）で、ブドウ球菌性菌血症が1例に認められた。本事象の転帰は回復で、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[資料5.3.7.5.6: P101_sae]。

なお、延長投与期では、延長投与期に移行後に低酸素症1例及び倦怠感1例の重篤な有害事象が認められた。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。

2.7.6.3.5.5.2.4　　投与中止に至った有害事象（コホート2）

1)　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）

コホート2の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）の被験者における治験薬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）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表 2.7.6.3.5-38]に示す。また、コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における治験薬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]に添付する。

コホート2のアスペルギルス症全体の被験者における治験薬の投与中止に至った有害事象の

発現割合は、ポサコナゾール群29.8%（17/57例）及びボリコナゾール群11.1%（3/27例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象のうちいずれかの投与群で2例以上に認められた事象は、いずれもポサコナゾール群の被験者のみに認められた発熱（3例）、肝機能異常（2例）及び肺炎（2例）であった。

ポサコナゾール群の治験薬の投与中止に至った有害事象の転帰は、肺性心、肺炎、間質性肺疾患及び誤嚥性肺炎の各1例が死亡であった以外はいずれも回復した。また、関節滲出液の1例及び前述した転帰が死亡であった4例については、治験担当医師により治験薬の投与中止に至った有害事象と治験薬との因果関係はなしと判定されたが、それ以外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ありと判定された。

ボリコナゾール群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はγ-GTP増加、心電図QT延長及び歩行障害の各1例であった。いずれも転帰は回復しており、これらの事象はいずれも副作用と判定された。

C Confidential

表 2.7.6.3.5-38　　治験薬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例数割合 0%超）（アスペルギルス症全体）（ASaT）
（コホート 2）（P101 試験）

Subjects With Adverse Events Resulting in Study Medication Discontinuation
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	57		27	
with one or more adverse events resulting in study medication discontinuation	17	(29.8)	3	(11.1)
with no adverse events resulting in study medication discontinuation	40	(70.2)	24	(88.9)
心臓障害	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
肺性心	1	(1.8)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(5.3)**	**1**	**(3.7)**
歩行障害	0	(0.0)	1	(3.7)
発熱	3	(5.3)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**2**	**(3.5)**	**0**	**(0.0)**
肝機能異常	2	(3.5)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**3**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**
蜂巣炎	1	(1.8)	0	(0.0)
肺炎	2	(3.5)	0	(0.0)
臨床検査	**1**	**(1.8)**	**2**	**(7.4)**
心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	1	(3.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(1.8)	1	(3.7)
代謝および栄養障害	**2**	**(3.5)**	**0**	**(0.0)**
食欲減退	1	(1.8)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(1.8)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(3.5)**	**0**	**(0.0)**
関節炎	1	(1.8)	0	(0.0)
関節滲出液	1	(1.8)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**
間質性肺疾患	1	(1.8)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(1.8)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events Resulting in Study Medication Discontinuation
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**
呼吸不全	1	(1.8)	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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

2)　侵襲性アスペルギルス症

コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における治験薬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）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表2.7.6.3.5-39]に示す。また、コホート2の侵襲性アスペルギルス症被験者における治験薬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]に添付する。

コホート2の侵襲性アスペルギルス症における治験薬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11.1%（1/9例）及びボリコナゾール群0%（0/4例）であった。

ポサコナゾール群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は肝機能異常であった。本事象の転帰は回復で、治験薬担当医師により治験薬との因果関係はありと判定された。

Confidential

表 2.7.6.3.5-39　　治験薬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）（侵襲性アスペルギルス症）（ASaT）
（コホート 2）（P101 試験）
Subjects With Adverse Events Resulting in Study Medication Discontinuation
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	9		4	
with one or more adverse events resulting in study medication discontinuation	1	(11.1)	0	(0.0)
with no adverse events resulting in study medication discontinuation	8	(88.9)	4	(100.0)
肝胆道系障害	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
肝機能異常	1	(11.1)	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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

3)　慢性肺アスペルギルス症

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における治験薬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）を投与群及び器官別大分類・基本語別に[表2.7.6.3.5-40]に示す。また、コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における治験薬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]に添付する。

コホート2の慢性肺アスペルギルス症被験者における治験薬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33.3%（16/48例）及びボリコナゾール群13.0%（3/23例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象のうちいずれかの投与群で2例以上に認められた事象は、ポサコナゾール群に認められた発熱（3例）及び肺炎（2例）であった。ボリコナゾール群の治験薬投与中止に至った有害事象はいずれも1例ずつの発現であった。

ポサコナゾール群の治験薬の投与中止に至った有害事象の転帰は、肺性心、肺炎、間質性肺疾患及び誤嚥性肺炎の各1例が死亡であったほかはいずれも回復した。

また、関節滲出液の1例及び前述した転帰が死亡であった4例の投与中止に至った有害事象については、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が、それ以外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ありと判定された。

ボリコナゾール群で認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は γ-GTP 増加、心電図 QT 延長及び歩行障害の各1例であった。転帰はいずれも回復しており、これらの事象はいずれ

C Confidential

も治験薬担当医師により治験薬との因果関係はありと判定された。

表 2.7.6.3.5-40　　治験薬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）（慢性肺アスペルギルス症）（ASaT）
（コホート 2）（P101 試験）
Subjects With Adverse Events Resulting in Study Medication Discontinuation
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	48		23	
with one or more adverse events resulting in study medication discontinuation	16	(33.3)	3	(13.0)
with no adverse events resulting in study medication discontinuation	32	(66.7)	20	(87.0)
心臓障害	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
肺性心	1	(2.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	**3**	**(6.3)**	**1**	**(4.3)**
歩行障害	0	(0.0)	1	(4.3)
発熱	3	(6.3)	0	(0.0)
肝胆道系障害	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
肝機能異常	1	(2.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	**3**	**(6.3)**	**0**	**(0.0)**
蜂巣炎	1	(2.1)	0	(0.0)
肺炎	2	(4.2)	0	(0.0)
臨床検査	**1**	**(2.1)**	**2**	**(8.7)**
心電図ＱＴ延長	0	(0.0)	1	(4.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(2.1)	1	(4.3)
代謝および栄養障害	**2**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**
食欲減退	1	(2.1)	0	(0.0)
低カリウム血症	1	(2.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	**2**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**
関節炎	1	(2.1)	0	(0.0)
関節滲出液	1	(2.1)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(6.3)**	**0**	**(0.0)**
間質性肺疾患	1	(2.1)	0	(0.0)
誤嚥性肺炎	1	(2.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events Resulting in Study Medication Discontinuation
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**3**	**(6.3)**	**0**	**(0.0)**
呼吸不全	1	(2.1)	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.
CAC: Clinical Adjudication Committee.
MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

4)　ムーコル症

コホート2でポサコナゾールの投与を受けたムーコル症被験者の治療期（Day 84まで）における治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、延長投与期では、治験薬投与中止に至った有害事象は、低酸素症が1例に認められた。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[資料5.3.7.6.6: P101_discon]。

2.7.6.3.5.5.2.5　　臨床検査値（コホート2）

コホート2の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）、侵襲性アスペルギルス症及び慢性肺アスペルギルス症被験者において、各臨床検査項目の平均値のうち、カリウム値はボリコナゾール群と比較してポサコナゾール群でベースライン時から数値的に減少傾向が認められたものの、その他の臨床検査項目では両投与群の間に特徴的な差は認められなかった。また、両投与群とも各臨床検査項目の平均値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

コホート2でポサコナゾールの投与を受けたムーコル症被験者において､各臨床検査項目の平均値のうち、カリウム値はコホート2の慢性肺アスペルギルス症及び侵襲性アスペルギルス症と類似してベースライン時から数値的に減少傾向が認められたものの、その他の臨床検査項目では臨床的に意味のある変動は認められなかった。

2.7.6.3.5.5.2.6　　安全性に関連したその他の所見（コホート2）

コホート2の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）、侵襲性アスペルギルス症及び慢性肺アスペルギルス症被験者において、バイタルサイン及び心電

図のいずれのパラメータも両投与群の間に特徴的な差は認められなかった。また、両投与群とも各バイタルサインの平均値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

コホート2のポサコナゾールの投与を受けたムーコル症被験者においても、バイタルサイン及び心電図パラメータにベースラインからの平均変化量に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.3.5.6　　結論

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18歳以上の日本人患者を対象に、ポサコナゾール（静注用溶液又は新錠剤）又はボリコナゾール（注射用ボリコナゾール又はボリコナゾール錠）を84日間投与した。また、ムーコル症の18歳以上の日本人患者を対象に、ポサコナゾール（静注用溶液又は新錠剤）を84日間（延長投与期に移行した場合は84日間超）投与した。なお、ポサコナゾールの用法用量は、静注用溶液では300 mg 1日1回（初日は300 mg 1日2回）を約1.5時間かけて中心静脈内投与とし、新錠剤では300 mg 1日1回（初日は300 mg 1日2回）を経口投与とした。また、ボリコナゾールの用法用量は、注射用ボリコナゾールでは4 mg/kg（初日は6 mg/kg）を1日2回静脈内投与とし、ボリコナゾール錠では200 mg（初日は300 mg）1日2回を経口投与とした。その結果、以下の結論が得られた。

- ポサコナゾールの投与により、侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症及びムーコル症のすべての被験者に有害事象が認められたものの、特定の事象が高頻度に発現するといった安全性の懸念は認められなかった。
- コホート2の FAS 集団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時点の総合効果において、ポサコナゾールの有効性が認められた。
- ムーコル症では、組み入れられた3例全例が規定の84日間を投与され、かつポサコナゾールの有効性が認められた。

C Confidential

2.7.6.3.5.7　　付録

付録 2.7.6.3.5-1　曝露期間別被験者数（慢性肺アスペルギルス症）（ポサコナゾール群）（ASaT）（コホート 1）（P101 試験）
Extent of Exposure to MK-5592 by Disease Category and Route of Administration
Cohort 1 (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
Chronic Pulmonary Aspergillosis										
Any Route of Administration	7	3	0	0	0	2	3	15	1 to 84 days	33.9 (16.0) days
Oral only	4	3	0	0	0	1	3	11	2 to 84 days	37.5 (17.0) days
IV only	2	0	0	0	0	0	0	2	1 to 8 days	4.5 (4.5) days
IV and Oral	1	0	0	0	0	1	0	2	9 to 78 days	43.5 (43.5) 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
Subjects with confirmed diagnosis by Clinical Adjudication Committee were analyzed.

Source: [P101MK5592: adam-adsl]

Confidential

付録 2.7.6.3.5-2　曝露期間別被験者数（慢性肺アスペルギルス症）（ボリコナゾール群）（ASaT）（コホート 1）（P101 試験）

Extent of Exposure to Voriconazole by Disease Category and Route of Administration
Cohort 1 (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
Chronic Pulmonary Aspergillosis										
Any Route of Administration	0	0	0	1	0	3	3	7	45 to 84 days	77.3 (82.0) days
Oral only	0	0	0	1	0	3	1	5	45 to 84 days	74.6 (82.0) days
IV and Oral	0	0	0	0	0	0	2	2	84 to 84 days	84.0 (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
Subjects with confirmed diagnosis by Clinical Adjudication Committee were analyzed.

Source: [P101MK5592: adam-adsl]

Confidential

付録 2.7.6.3.5-3　曝露期間別被験者数（ポサコナゾール群）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Extent of Exposure to MK-5592 by Disease Category and Route of Administration Cohort 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
Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis										
Any Route of Administration	9	7	5	3	1	6	26	57	5 to 85 days	56.2 (80.0) days
Oral only	8	6	3	3	0	4	20	44	5 to 85 days	54.3 (76.5) days
IV only	1	0	0	0	0	0	0	1	6 to 6 days	6.0 (6.0) days
IV and Oral	0	1	2	0	1	2	6	12	17 to 84 days	67.6 (83.5) days
Invasive Aspergillosis										
Any Route of Administration	2	0	0	2	1	0	4	9	5 to 84 days	56.7 (62.0) days
Oral only	2	0	0	2	0	0	2	6	5 to 84 days	46.7 (48.5) days
IV and Oral	0	0	0	0	1	0	2	3	62 to 84 days	76.7 (84.0) days
Chronic Pulmonary Aspergillosis										
Any Route of Administration	7	7	5	1	0	6	22	48	5 to 85 days	56.2 (81.0) days
Oral only	6	6	3	1	0	4	18	38	5 to 85 days	55.5 (79.0) days
IV only	1	0	0	0	0	0	0	1	6 to 6 days	6.0 (6.0) days
IV and Oral	0	1	2	0	0	2	4	9	17 to 84 days	64.6 (83.0) days
Zygomycosis										
Any Route of Administration	0	0	0	0	0	0	3	3	84 to 84 days	84.0 (84.0) days
Oral only	0	0	0	0	0	0	1	1	84 to 84 days	84.0 (84.0) days
IV only	0	0	0	0	0	0	1	1	84 to 84 days	84.0 (84.0) days
IV and Oral	0	0	0	0	0	0	1	1	84 to 84 days	84.0 (84.0) days
Other										
Any Route of Administration	0	0	0	1	0	0	1	2	43 to 84 days	63.5 (63.5) days

Confidential

Extent of Exposure to MK-5592 by Disease Category and Route of Administration
Cohort 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
Oral only	0	0	0	1	0	0	1	2	43 to 84 days	63.5 (63.5) 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
Subjects with confirmed diagnosis by Clinical Adjudication Committee were analyzed.
Other: Clinical Adjudication Committee was unable to determine disease category.

Source: [P101MK5592: adam-adsl]

Confidential

付録 2.7.6.3.5-4　曝露期間別被験者数（ボリコナゾール群）（ASaT）（コホート 2）（P101 試験）
Extent of Exposure to Voriconazole by Disease Category and Route of Administration Cohort 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
Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis										
Any Route of Administration	2	2	0	0	1	1	21	27	2 to 86 days	72.2 (84.0) days
Oral only	2	1	0	0	1	0	18	22	2 to 86 days	72.9 (84.0) days
IV only	0	1	0	0	0	0	0	1	15 to 15 days	15.0 (15.0) days
IV and Oral	0	0	0	0	0	1	3	4	78 to 85 days	82.8 (84.0) days
Invasive Aspergillosis										
Any Route of Administration	0	0	0	0	0	1	3	4	78 to 84 days	82.5 (84.0) days
Oral only	0	0	0	0	0	0	2	2	84 to 84 days	84.0 (84.0) days
IV and Oral	0	0	0	0	0	1	1	2	78 to 84 days	81.0 (81.0) days
Chronic Pulmonary Aspergillosis										
Any Route of Administration	2	2	0	0	1	0	18	23	2 to 86 days	70.4 (84.0) days
Oral only	2	1	0	0	1	0	16	20	2 to 86 days	71.8 (84.0) days
IV only	0	1	0	0	0	0	0	1	15 to 15 days	15.0 (15.0) days
IV and Oral	0	0	0	0	0	0	2	2	84 to 85 days	84.5 (84.5) days
Other										
Any Route of Administration	0	1	0	0	0	0	3	4	15 to 84 days	66.8 (84.0) days
Oral only	0	0	0	0	0	0	2	2	84 to 84 days	84.0 (84.0) days
IV only	0	1	0	0	0	0	0	1	15 to 15 days	15.0 (15.0) days

C Confidential

Extent of Exposure to Voriconazole by Disease Category and Route of Administration
Cohort 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
IV and Oral	0	0	0	0	0	0	1	1	84 to 84 days	84.0 (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
Subjects with confirmed diagnosis by Clinical Adjudication Committee were analyzed.
Other: Clinical Adjudication Committee was unable to determine disease category.

Source: [P101MK5592: adam-adsl]

Confidential

付録 2.7.6.3.5-5　有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（慢性肺アスペルギルス症）（コホート 1）（ASaT）（P101 試験）

Subjects With Adverse Events (Incidence >0% in One or More Treatment Groups) Cohort 1 (ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	15		7	
with one or more adverse events	15	(100.0)	6	(85.7)
with no adverse events	0	(0.0)	1	(14.3)
Blood and lymphatic system disorders	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
Eosinophilia	1	(6.7)	0	(0.0)
Eye disorders	**2**	**(13.3)**	**3**	**(42.9)**
Blepharitis	1	(6.7)	0	(0.0)
Colour blindness acquired	0	(0.0)	2	(28.6)
Dry eye	0	(0.0)	1	(14.3)
Photophobia	0	(0.0)	2	(28.6)
Vision blurred	1	(6.7)	1	(14.3)
Visual impairment	0	(0.0)	1	(14.3)
Gastrointestinal disorders	**4**	**(26.7)**	**3**	**(42.9)**
Abdominal pain upper	0	(0.0)	1	(14.3)
Constipation	2	(13.3)	1	(14.3)
Dental caries	1	(6.7)	0	(0.0)
Diarrhoea	2	(13.3)	2	(28.6)
Nausea	2	(13.3)	1	(14.3)
Oral dysaesthesia	1	(6.7)	0	(0.0)
Vomiting	0	(0.0)	1	(14.3)
General disorders and administration site conditions	**8**	**(53.3)**	**0**	**(0.0)**
Malaise	1	(6.7)	0	(0.0)
Oedema peripheral	2	(13.3)	0	(0.0)
Pyrexia	5	(33.3)	0	(0.0)
Thirst	2	(13.3)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
Hepatic function abnormal	1	(6.7)	0	(0.0)
Infections and infestations	**9**	**(60.0)**	**3**	**(42.9)**
Blister infected	0	(0.0)	1	(14.3)
Bronchiolitis	1	(6.7)	0	(0.0)
Bronchopulmonary aspergillosis	1	(6.7)	1	(14.3)
Cellulitis	1	(6.7)	0	(0.0)
Device related infection	1	(6.7)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	2	(13.3)	2	(28.6)
Periodontitis	1	(6.7)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(6.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1
(ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**9**	**(60.0)**	**3**	**(42.9)**
Pneumonia	2	(13.3)	1	(14.3)
Sepsis	1	(6.7)	0	(0.0)
Upper respiratory tract infection	2	(13.3)	0	(0.0)
Urinary tract infection	1	(6.7)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**1**	**(6.7)**	**1**	**(14.3)**
Ligament sprain	1	(6.7)	0	(0.0)
Spinal compression fracture	0	(0.0)	1	(14.3)
Investigations	**3**	**(20.0)**	**5**	**(71.4)**
Alanine aminotransferase increased	2	(13.3)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	2	(13.3)	2	(28.6)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	4	(57.1)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	2	(28.6)
Blood potassium decreased	1	(6.7)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	1	(6.7)	1	(14.3)
Electrocardiogram ST segment elevation	1	(6.7)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	(0.0)	1	(14.3)
Renal function test abnormal	0	(0.0)	1	(14.3)
Metabolism and nutrition disorders	**7**	**(46.7)**	**2**	**(28.6)**
Decreased appetite	4	(26.7)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	0	(0.0)	2	(28.6)
Hyperuricaemia	0	(0.0)	1	(14.3)
Hypoalbuminaemia	1	(6.7)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	1	(6.7)	0	(0.0)
Hypokalaemia	3	(20.0)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
Periarthritis	1	(6.7)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**2**	**(13.3)**	**2**	**(28.6)**
Dizziness	1	(6.7)	0	(0.0)
Dysgeusia	1	(6.7)	1	(14.3)
Headache	0	(0.0)	1	(14.3)
Parosmia	1	(6.7)	0	(0.0)
Psychiatric disorders	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
Insomnia	1	(6.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1
(ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Renal and urinary disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(14.3)**
Pollakiuria	0	(0.0)	1	(14.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**3**	**(20.0)**	**1**	**(14.3)**
Asthma	1	(6.7)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(6.7)	0	(0.0)
Haemoptysis	1	(6.7)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	1	(6.7)	0	(0.0)
Pleural effusion	1	(6.7)	0	(0.0)
Upper respiratory tract inflammation	0	(0.0)	1	(14.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**8**	**(53.3)**	**1**	**(14.3)**
Dermatitis contact	2	(13.3)	0	(0.0)
Erythema	2	(13.3)	0	(0.0)
Erythema nodosum	1	(6.7)	0	(0.0)
Perivascular dermatitis	1	(6.7)	0	(0.0)
Pruritus	0	(0.0)	1	(14.3)
Rash	2	(13.3)	0	(0.0)
Skin irritation	1	(6.7)	0	(0.0)
Vascular disorders	**3**	**(20.0)**	**0**	**(0.0)**
Hypertension	3	(20.0)	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.

CAC: Clinical Adjudication Committee.

MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

付録 2.7.6.3.5-6　副作用の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（慢性肺アスペルギルス症）（コホート 1）（ASaT）（P101 試験）

Subjects With Drug-Related Adverse Events (Incidence >0% in One or More Treatment Groups) Cohort 1 (ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	15		7	
with one or more drug-related adverse events	12	(80.0)	5	(71.4)
with no drug-related adverse events	3	(20.0)	2	(28.6)
Eye disorders	**1**	**(6.7)**	**3**	**(42.9)**
Colour blindness acquired	0	(0.0)	2	(28.6)
Photophobia	0	(0.0)	2	(28.6)
Vision blurred	1	(6.7)	1	(14.3)
Visual impairment	0	(0.0)	1	(14.3)
Gastrointestinal disorders	**3**	**(20.0)**	**1**	**(14.3)**
Constipation	1	(6.7)	0	(0.0)
Diarrhoea	1	(6.7)	0	(0.0)
Nausea	2	(13.3)	1	(14.3)
Oral dysaesthesia	1	(6.7)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**6**	**(40.0)**	**0**	**(0.0)**
Malaise	1	(6.7)	0	(0.0)
Oedema peripheral	1	(6.7)	0	(0.0)
Pyrexia	4	(26.7)	0	(0.0)
Thirst	1	(6.7)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
Hepatic function abnormal	1	(6.7)	0	(0.0)
Infections and infestations	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
Pneumonia	1	(6.7)	0	(0.0)
Investigations	**2**	**(13.3)**	**4**	**(57.1)**
Alanine aminotransferase increased	1	(6.7)	0	(0.0)
Aspartate aminotransferase increased	1	(6.7)	1	(14.3)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	3	(42.9)
Blood creatinine increased	0	(0.0)	1	(14.3)
Electrocardiogram QT prolonged	1	(6.7)	1	(14.3)
Electrocardiogram ST segment elevation	1	(6.7)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	(0.0)	1	(14.3)
Metabolism and nutrition disorders	**3**	**(20.0)**	**2**	**(28.6)**
Decreased appetite	3	(20.0)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	0	(0.0)	2	(28.6)
Hypokalaemia	1	(6.7)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 1
(ASaT: Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Nervous system disorders	**1**	**(6.7)**	**1**	**(14.3)**
Dizziness	1	(6.7)	0	(0.0)
Dysgeusia	0	(0.0)	1	(14.3)
Psychiatric disorders	**1**	**(6.7)**	**0**	**(0.0)**
Insomnia	1	(6.7)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**3**	**(20.0)**	**0**	**(0.0)**
Erythema	1	(6.7)	0	(0.0)
Rash	2	(13.3)	0	(0.0)
Vascular disorders	**3**	**(20.0)**	**0**	**(0.0)**
Hypertension	3	(20.0)	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.

CAC: Clinical Adjudication Committee.

MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

付録 2.7.6.3.5-7　有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（アスペルギルス症全体）（コホート 2）（ASaT）（P101 試験）

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	57		27	
with one or more adverse events	57	(100.0)	27	(100.0)
with no adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood and lymphatic system disorders	**6**	**(10.5)**	**4**	**(14.8)**
Anaemia	2	(3.5)	2	(7.4)
Febrile neutropenia	3	(5.3)	1	(3.7)
Hypochromic anaemia	1	(1.8)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	0	(0.0)	1	(3.7)
Thrombocytopenia	2	(3.5)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**7**	**(12.3)**	**4**	**(14.8)**
Atrioventricular block first degree	0	(0.0)	1	(3.7)
Bundle branch block right	0	(0.0)	1	(3.7)
Cardiac failure	4	(7.0)	0	(0.0)
Cardiac failure congestive	2	(3.5)	0	(0.0)
Cor pulmonale	1	(1.8)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	1	(3.7)
Tachycardia	0	(0.0)	1	(3.7)
Ear and labyrinth disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.7)**
Tinnitus	0	(0.0)	1	(3.7)
Eye disorders	**10**	**(17.5)**	**18**	**(66.7)**
Colour blindness acquired	0	(0.0)	2	(7.4)
Conjunctival hyperaemia	1	(1.8)	0	(0.0)
Diplopia	1	(1.8)	0	(0.0)
Dyschromatopsia	0	(0.0)	1	(3.7)
Ocular hyperaemia	3	(5.3)	0	(0.0)
Ocular hypertension	1	(1.8)	0	(0.0)
Photophobia	5	(8.8)	8	(29.6)
Vision blurred	0	(0.0)	3	(11.1)
Visual impairment	0	(0.0)	4	(14.8)
Gastrointestinal disorders	**24**	**(42.1)**	**12**	**(44.4)**
Abdominal discomfort	3	(5.3)	1	(3.7)
Cheilitis	1	(1.8)	1	(3.7)
Constipation	11	(19.3)	4	(14.8)
Dental caries	0	(0.0)	1	(3.7)
Diarrhoea	4	(7.0)	1	(3.7)
Enterocolitis	1	(1.8)	1	(3.7)
Faeces hard	0	(0.0)	1	(3.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**24**	**(42.1)**	**12**	**(44.4)**
Faeces soft	1	(1.8)	0	(0.0)
Gastrointestinal disorder	0	(0.0)	1	(3.7)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	1	(3.7)
Haemorrhoidal haemorrhage	1	(1.8)	0	(0.0)
Haemorrhoids	0	(0.0)	1	(3.7)
Hypoaesthesia oral	1	(1.8)	0	(0.0)
Lip dry	2	(3.5)	2	(7.4)
Melaena	1	(1.8)	0	(0.0)
Nausea	4	(7.0)	0	(0.0)
Oral discomfort	1	(1.8)	1	(3.7)
Stomatitis	3	(5.3)	0	(0.0)
Trichoglossia	1	(1.8)	0	(0.0)
Vomiting	3	(5.3)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**30**	**(52.6)**	**6**	**(22.2)**
Catheter site erythema	0	(0.0)	1	(3.7)
Chest discomfort	1	(1.8)	1	(3.7)
Chest pain	2	(3.5)	0	(0.0)
Chills	1	(1.8)	0	(0.0)
Fatigue	2	(3.5)	1	(3.7)
Gait disturbance	0	(0.0)	1	(3.7)
Malaise	1	(1.8)	1	(3.7)
Mucosal inflammation	1	(1.8)	0	(0.0)
Multiple organ dysfunction syndrome	1	(1.8)	0	(0.0)
Oedema	1	(1.8)	0	(0.0)
Oedema peripheral	5	(8.8)	0	(0.0)
Peripheral swelling	1	(1.8)	0	(0.0)
Pyrexia	20	(35.1)	1	(3.7)
Thirst	1	(1.8)	1	(3.7)
Hepatobiliary disorders	**12**	**(21.1)**	**6**	**(22.2)**
Hepatic function abnormal	12	(21.1)	4	(14.8)
Hepatobiliary disease	0	(0.0)	2	(7.4)
Immune system disorders	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
Cytokine release syndrome	1	(1.8)	0	(0.0)
Infections and infestations	**32**	**(56.1)**	**8**	**(29.6)**
Angular cheilitis	2	(3.5)	1	(3.7)
Bacterial sepsis	1	(1.8)	0	(0.0)

Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**32**	**(56.1)**	**8**	**(29.6)**
Blister infected	1	(1.8)	0	(0.0)
Bronchiolitis	1	(1.8)	0	(0.0)
Bronchitis	1	(1.8)	1	(3.7)
Cellulitis	1	(1.8)	0	(0.0)
Conjunctivitis	3	(5.3)	1	(3.7)
Gastroenteritis bacterial	1	(1.8)	0	(0.0)
Gingivitis	0	(0.0)	1	(3.7)
Infected dermal cyst	1	(1.8)	0	(0.0)
Influenza	1	(1.8)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	1	(1.8)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	1	(1.8)	4	(14.8)
Oral herpes	1	(1.8)	0	(0.0)
Osteomyelitis	1	(1.8)	0	(0.0)
Paronychia	1	(1.8)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(1.8)	1	(3.7)
Pneumonia	10	(17.5)	1	(3.7)
Pneumonia bacterial	5	(8.8)	1	(3.7)
Pyelonephritis	1	(1.8)	0	(0.0)
Sepsis	2	(3.5)	0	(0.0)
Tinea pedis	0	(0.0)	1	(3.7)
Upper respiratory tract infection	2	(3.5)	0	(0.0)
Urinary tract infection	1	(1.8)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**10**	**(17.5)**	**2**	**(7.4)**
Accidental overdose	0	(0.0)	1	(3.7)
Arthropod bite	1	(1.8)	0	(0.0)
Contusion	1	(1.8)	1	(3.7)
Fall	1	(1.8)	0	(0.0)
Laceration	1	(1.8)	0	(0.0)
Post procedural complication	1	(1.8)	0	(0.0)
Postoperative fever	1	(1.8)	0	(0.0)
Skin abrasion	1	(1.8)	0	(0.0)
Spinal compression fracture	1	(1.8)	0	(0.0)
Thermal burn	0	(0.0)	1	(3.7)
Transplantation complication	1	(1.8)	0	(0.0)
Wound	1	(1.8)	0	(0.0)
Investigations	**24**	**(42.1)**	**9**	**(33.3)**
Alanine aminotransferase increased	7	(12.3)	2	(7.4)
Aspartate aminotransferase increased	8	(14.0)	2	(7.4)

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Investigations	**24**	**(42.1)**	**9**	**(33.3)**
Blood alkaline phosphatase increased	3	(5.3)	1	(3.7)
Blood creatinine increased	3	(5.3)	1	(3.7)
Blood glucose increased	1	(1.8)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(1.8)	1	(3.7)
Blood potassium decreased	1	(1.8)	0	(0.0)
Blood pressure increased	1	(1.8)	0	(0.0)
Blood urea decreased	1	(1.8)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	5	(8.8)	0	(0.0)
Cytomegalovirus test positive	0	(0.0)	1	(3.7)
Electrocardiogram QT prolonged	5	(8.8)	1	(3.7)
Eosinophil count increased	1	(1.8)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(1.8)	3	(11.1)
Liver function test increased	1	(1.8)	2	(7.4)
Neutrophil count decreased	1	(1.8)	1	(3.7)
Platelet count decreased	4	(7.0)	1	(3.7)
Weight decreased	1	(1.8)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	2	(3.5)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**23**	**(40.4)**	**3**	**(11.1)**
Decreased appetite	9	(15.8)	0	(0.0)
Dehydration	0	(0.0)	1	(3.7)
Hyperkalaemia	1	(1.8)	1	(3.7)
Hypoalbuminaemia	3	(5.3)	0	(0.0)
Hypoglycaemia	1	(1.8)	0	(0.0)
Hypokalaemia	13	(22.8)	1	(3.7)
Hyponatraemia	2	(3.5)	1	(3.7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**12**	**(21.1)**	**4**	**(14.8)**
Arthralgia	2	(3.5)	0	(0.0)
Arthritis	1	(1.8)	0	(0.0)
Back pain	1	(1.8)	1	(3.7)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	1	(1.8)	0	(0.0)
Cytarabine syndrome	1	(1.8)	0	(0.0)
Flank pain	0	(0.0)	1	(3.7)
Joint effusion	1	(1.8)	0	(0.0)
Limb mass	1	(1.8)	0	(0.0)
Muscle spasms	1	(1.8)	0	(0.0)
Muscular weakness	1	(1.8)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	0	(0.0)	1	(3.7)
Osteoporosis	1	(1.8)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**12**	**(21.1)**	**4**	**(14.8)**
Pain in extremity	2	(3.5)	2	(7.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**3**	**(5.3)**	**2**	**(7.4)**
Acute myeloid leukaemia	1	(1.8)	0	(0.0)
Cancer pain	1	(1.8)	0	(0.0)
Gastric cancer	0	(0.0)	1	(3.7)
Lung cancer metastatic	1	(1.8)	0	(0.0)
Skin papilloma	0	(0.0)	1	(3.7)
Squamous cell carcinoma of lung	1	(1.8)	0	(0.0)
Tumour inflammation	1	(1.8)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**4**	**(7.0)**	**6**	**(22.2)**
Dysgeusia	0	(0.0)	2	(7.4)
Head discomfort	0	(0.0)	1	(3.7)
Headache	1	(1.8)	0	(0.0)
Hypoaesthesia	1	(1.8)	0	(0.0)
Hypogeusia	0	(0.0)	1	(3.7)
Loss of consciousness	1	(1.8)	0	(0.0)
Mental impairment	0	(0.0)	1	(3.7)
Neuropathy peripheral	1	(1.8)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	0	(0.0)	1	(3.7)
Somnolence	0	(0.0)	1	(3.7)
Psychiatric disorders	**4**	**(7.0)**	**10**	**(37.0)**
Anxiety	1	(1.8)	0	(0.0)
Delirium	0	(0.0)	2	(7.4)
Hallucination	0	(0.0)	3	(11.1)
Hallucination, auditory	0	(0.0)	1	(3.7)
Insomnia	2	(3.5)	6	(22.2)
Mental disorder	1	(1.8)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**6**	**(10.5)**	**1**	**(3.7)**
Acute kidney injury	1	(1.8)	0	(0.0)
Hypertonic bladder	1	(1.8)	0	(0.0)
Neurogenic bladder	1	(1.8)	1	(3.7)
Renal impairment	3	(5.3)	0	(0.0)
Urethral pain	0	(0.0)	1	(3.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	**2**	**(3.5)**	**0**	**(0.0)**
Benign prostatic hyperplasia	2	(3.5)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**18**	**(31.6)**	**8**	**(29.6)**
Asthma	1	(1.8)	2	(7.4)
Bronchitis chronic	0	(0.0)	1	(3.7)
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(1.8)	0	(0.0)
Cough	1	(1.8)	0	(0.0)
Epistaxis	2	(3.5)	1	(3.7)
Haemoptysis	3	(5.3)	1	(3.7)
Hypercapnia	1	(1.8)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	2	(3.5)	0	(0.0)
Laryngeal pain	1	(1.8)	0	(0.0)
Organising pneumonia	0	(0.0)	1	(3.7)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	1	(3.7)
Oropharyngeal pain	3	(5.3)	0	(0.0)
Pleural effusion	1	(1.8)	0	(0.0)
Pneumonia aspiration	1	(1.8)	0	(0.0)
Pneumothorax	0	(0.0)	1	(3.7)
Pneumothorax spontaneous	1	(1.8)	0	(0.0)
Respiratory failure	1	(1.8)	0	(0.0)
Upper respiratory tract inflammation	1	(1.8)	1	(3.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**15**	**(26.3)**	**7**	**(25.9)**
Alopecia	1	(1.8)	0	(0.0)
Decubitus ulcer	2	(3.5)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	1	(1.8)	0	(0.0)
Dermatitis contact	0	(0.0)	1	(3.7)
Drug eruption	1	(1.8)	0	(0.0)
Dry skin	2	(3.5)	0	(0.0)
Eczema asteatotic	1	(1.8)	0	(0.0)
Erythema	1	(1.8)	0	(0.0)
Erythema nodosum	1	(1.8)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	0	(0.0)	1	(3.7)
Hyperkeratosis	1	(1.8)	1	(3.7)
Petechiae	2	(3.5)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	2	(7.4)
Rash	4	(7.0)	2	(7.4)
Rash maculo-papular	1	(1.8)	0	(0.0)
Rash pruritic	1	(1.8)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**15**	**(26.3)**	**7**	**(25.9)**
Skin exfoliation	0	(0.0)	1	(3.7)
Vascular disorders	**11**	**(19.3)**	**2**	**(7.4)**
Hypertension	10	(17.5)	1	(3.7)
Orthostatic hypotension	1	(1.8)	0	(0.0)
Thrombophlebitis	0	(0.0)	1	(3.7)

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.

CAC: Clinical Adjudication Committee.

MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

C Confidential

付録 2.7.6.3.5-8　有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（侵襲性アスペルギルス症）（コホート 2）（ASaT）（P101 試験）

Subjects With Adverse Events (Incidence >0% in One or More Treatment Groups) Cohort 2 (ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	9		4	
with one or more adverse events	9	(100.0)	4	(100.0)
with no adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood and lymphatic system disorders	**2**	**(22.2)**	**2**	**(50.0)**
Anaemia	0	(0.0)	1	(25.0)
Febrile neutropenia	2	(22.2)	1	(25.0)
Cardiac disorders	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
Cardiac failure	1	(11.1)	0	(0.0)
Eye disorders	**1**	**(11.1)**	**2**	**(50.0)**
Photophobia	1	(11.1)	1	(25.0)
Vision blurred	0	(0.0)	1	(25.0)
Gastrointestinal disorders	**3**	**(33.3)**	**2**	**(50.0)**
Cheilitis	1	(11.1)	0	(0.0)
Diarrhoea	0	(0.0)	1	(25.0)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	1	(25.0)
Nausea	1	(11.1)	0	(0.0)
Stomatitis	1	(11.1)	0	(0.0)
Vomiting	1	(11.1)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**3**	**(33.3)**	**2**	**(50.0)**
Catheter site erythema	0	(0.0)	1	(25.0)
Malaise	0	(0.0)	1	(25.0)
Mucosal inflammation	1	(11.1)	0	(0.0)
Multiple organ dysfunction syndrome	1	(11.1)	0	(0.0)
Oedema peripheral	1	(11.1)	0	(0.0)
Pyrexia	1	(11.1)	1	(25.0)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(11.1)**	**2**	**(50.0)**
Hepatic function abnormal	1	(11.1)	0	(0.0)
Hepatobiliary disease	0	(0.0)	2	(50.0)
Immune system disorders	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
Cytokine release syndrome	1	(11.1)	0	(0.0)
Infections and infestations	**6**	**(66.7)**	**1**	**(25.0)**
Angular cheilitis	0	(0.0)	1	(25.0)
Bacterial sepsis	1	(11.1)	0	(0.0)
Gastroenteritis bacterial	1	(11.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**6**	**(66.7)**	**1**	**(25.0)**
Influenza	1	(11.1)	0	(0.0)
Oral herpes	1	(11.1)	0	(0.0)
Pneumonia	1	(11.1)	0	(0.0)
Pneumonia bacterial	2	(22.2)	0	(0.0)
Sepsis	1	(11.1)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**2**	**(22.2)**	**0**	**(0.0)**
Post procedural complication	1	(11.1)	0	(0.0)
Transplantation complication	1	(11.1)	0	(0.0)
Investigations	**6**	**(66.7)**	**3**	**(75.0)**
Alanine aminotransferase increased	2	(22.2)	1	(25.0)
Aspartate aminotransferase increased	2	(22.2)	1	(25.0)
Blood alkaline phosphatase increased	1	(11.1)	1	(25.0)
Blood creatinine increased	1	(11.1)	1	(25.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	(0.0)	1	(25.0)
Blood pressure increased	1	(11.1)	0	(0.0)
Cytomegalovirus test positive	0	(0.0)	1	(25.0)
Electrocardiogram QT prolonged	1	(11.1)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	(0.0)	1	(25.0)
Neutrophil count decreased	0	(0.0)	1	(25.0)
Platelet count decreased	1	(11.1)	1	(25.0)
Weight decreased	1	(11.1)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	1	(11.1)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**6**	**(66.7)**	**2**	**(50.0)**
Decreased appetite	2	(22.2)	0	(0.0)
Hyperkalaemia	1	(11.1)	1	(25.0)
Hypoglycaemia	1	(11.1)	0	(0.0)
Hypokalaemia	4	(44.4)	1	(25.0)
Hyponatraemia	0	(0.0)	1	(25.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**2**	**(22.2)**	**1**	**(25.0)**
Cytarabine syndrome	1	(11.1)	0	(0.0)
Limb mass	1	(11.1)	0	(0.0)
Pain in extremity	0	(0.0)	1	(25.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(11.1)**	**2**	**(50.0)**
Acute myeloid leukaemia	1	(11.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(11.1)**	**2**	**(50.0)**
Gastric cancer	0	(0.0)	1	(25.0)
Skin papilloma	0	(0.0)	1	(25.0)
Nervous system disorders	**1**	**(11.1)**	**1**	**(25.0)**
Headache	1	(11.1)	0	(0.0)
Peripheral sensory neuropathy	0	(0.0)	1	(25.0)
Psychiatric disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
Insomnia	0	(0.0)	1	(25.0)
Renal and urinary disorders	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
Renal impairment	1	(11.1)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1**	**(11.1)**	**2**	**(50.0)**
Epistaxis	1	(11.1)	0	(0.0)
Organising pneumonia	0	(0.0)	1	(25.0)
Oropharyngeal discomfort	0	(0.0)	1	(25.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**3**	**(33.3)**	**1**	**(25.0)**
Decubitus ulcer	1	(11.1)	0	(0.0)
Erythema nodosum	1	(11.1)	0	(0.0)
Petechiae	1	(11.1)	0	(0.0)
Rash	1	(11.1)	1	(25.0)
Vascular disorders	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
Hypertension	1	(11.1)	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.

CAC: Clinical Adjudication Committee.

MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

付録 2.7.6.3.5-9　有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（慢性肺アスペルギルス症）（コホート 2）（ASaT）（P101 試験）

Subjects With Adverse Events (Incidence >0% in One or More Treatment Groups) Cohort 2 (ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	48		23	
with one or more adverse events	48	(100.0)	23	(100.0)
with no adverse events	0	(0.0)	0	(0.0)
Blood and lymphatic system disorders	**4**	**(8.3)**	**2**	**(8.7)**
Anaemia	2	(4.2)	1	(4.3)
Febrile neutropenia	1	(2.1)	0	(0.0)
Hypochromic anaemia	1	(2.1)	0	(0.0)
Iron deficiency anaemia	0	(0.0)	1	(4.3)
Thrombocytopenia	2	(4.2)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**6**	**(12.5)**	**4**	**(17.4)**
Atrioventricular block first degree	0	(0.0)	1	(4.3)
Bundle branch block right	0	(0.0)	1	(4.3)
Cardiac failure	3	(6.3)	0	(0.0)
Cardiac failure congestive	2	(4.2)	0	(0.0)
Cor pulmonale	1	(2.1)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	1	(4.3)
Tachycardia	0	(0.0)	1	(4.3)
Ear and labyrinth disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.3)**
Tinnitus	0	(0.0)	1	(4.3)
Eye disorders	**9**	**(18.8)**	**16**	**(69.6)**
Colour blindness acquired	0	(0.0)	2	(8.7)
Conjunctival hyperaemia	1	(2.1)	0	(0.0)
Diplopia	1	(2.1)	0	(0.0)
Dyschromatopsia	0	(0.0)	1	(4.3)
Ocular hyperaemia	3	(6.3)	0	(0.0)
Ocular hypertension	1	(2.1)	0	(0.0)
Photophobia	4	(8.3)	7	(30.4)
Vision blurred	0	(0.0)	2	(8.7)
Visual impairment	0	(0.0)	4	(17.4)
Gastrointestinal disorders	**21**	**(43.8)**	**10**	**(43.5)**
Abdominal discomfort	3	(6.3)	1	(4.3)
Cheilitis	0	(0.0)	1	(4.3)
Constipation	11	(22.9)	4	(17.4)
Dental caries	0	(0.0)	1	(4.3)
Diarrhoea	4	(8.3)	0	(0.0)
Enterocolitis	1	(2.1)	1	(4.3)
Faeces hard	0	(0.0)	1	(4.3)
Faeces soft	1	(2.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Gastrointestinal disorders	**21**	**(43.8)**	**10**	**(43.5)**
Gastrointestinal disorder	0	(0.0)	1	(4.3)
Haemorrhoidal haemorrhage	1	(2.1)	0	(0.0)
Haemorrhoids	0	(0.0)	1	(4.3)
Hypoaesthesia oral	1	(2.1)	0	(0.0)
Lip dry	2	(4.2)	2	(8.7)
Melaena	1	(2.1)	0	(0.0)
Nausea	3	(6.3)	0	(0.0)
Oral discomfort	1	(2.1)	1	(4.3)
Stomatitis	2	(4.2)	0	(0.0)
Trichoglossia	1	(2.1)	0	(0.0)
Vomiting	2	(4.2)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**27**	**(56.3)**	**4**	**(17.4)**
Chest discomfort	1	(2.1)	1	(4.3)
Chest pain	2	(4.2)	0	(0.0)
Chills	1	(2.1)	0	(0.0)
Fatigue	2	(4.2)	1	(4.3)
Gait disturbance	0	(0.0)	1	(4.3)
Malaise	1	(2.1)	0	(0.0)
Oedema	1	(2.1)	0	(0.0)
Oedema peripheral	4	(8.3)	0	(0.0)
Peripheral swelling	1	(2.1)	0	(0.0)
Pyrexia	19	(39.6)	0	(0.0)
Thirst	1	(2.1)	1	(4.3)
Hepatobiliary disorders	**11**	**(22.9)**	**4**	**(17.4)**
Hepatic function abnormal	11	(22.9)	4	(17.4)
Infections and infestations	**26**	**(54.2)**	**7**	**(30.4)**
Angular cheilitis	2	(4.2)	0	(0.0)
Blister infected	1	(2.1)	0	(0.0)
Bronchiolitis	1	(2.1)	0	(0.0)
Bronchitis	1	(2.1)	1	(4.3)
Cellulitis	1	(2.1)	0	(0.0)
Conjunctivitis	3	(6.3)	1	(4.3)
Gingivitis	0	(0.0)	1	(4.3)
Infected dermal cyst	1	(2.1)	0	(0.0)
Lower respiratory tract infection	1	(2.1)	0	(0.0)
Nasopharyngitis	1	(2.1)	4	(17.4)
Osteomyelitis	1	(2.1)	0	(0.0)
Paronychia	1	(2.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Infections and infestations	**26**	**(54.2)**	**7**	**(30.4)**
Pharyngitis	1	(2.1)	1	(4.3)
Pneumonia	9	(18.8)	1	(4.3)
Pneumonia bacterial	3	(6.3)	1	(4.3)
Pyelonephritis	1	(2.1)	0	(0.0)
Sepsis	1	(2.1)	0	(0.0)
Tinea pedis	0	(0.0)	1	(4.3)
Upper respiratory tract infection	2	(4.2)	0	(0.0)
Urinary tract infection	1	(2.1)	0	(0.0)
Injury, poisoning and procedural complications	**8**	**(16.7)**	**2**	**(8.7)**
Accidental overdose	0	(0.0)	1	(4.3)
Arthropod bite	1	(2.1)	0	(0.0)
Contusion	1	(2.1)	1	(4.3)
Fall	1	(2.1)	0	(0.0)
Laceration	1	(2.1)	0	(0.0)
Postoperative fever	1	(2.1)	0	(0.0)
Skin abrasion	1	(2.1)	0	(0.0)
Spinal compression fracture	1	(2.1)	0	(0.0)
Thermal burn	0	(0.0)	1	(4.3)
Wound	1	(2.1)	0	(0.0)
Investigations	**18**	**(37.5)**	**6**	**(26.1)**
Alanine aminotransferase increased	5	(10.4)	1	(4.3)
Aspartate aminotransferase increased	6	(12.5)	1	(4.3)
Blood alkaline phosphatase increased	2	(4.2)	0	(0.0)
Blood creatinine increased	2	(4.2)	0	(0.0)
Blood glucose increased	1	(2.1)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(2.1)	0	(0.0)
Blood potassium decreased	1	(2.1)	0	(0.0)
Blood urea decreased	1	(2.1)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	5	(10.4)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	4	(8.3)	1	(4.3)
Eosinophil count increased	1	(2.1)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(2.1)	2	(8.7)
Liver function test increased	1	(2.1)	2	(8.7)
Neutrophil count decreased	1	(2.1)	0	(0.0)
Platelet count decreased	3	(6.3)	0	(0.0)
White blood cell count decreased	1	(2.1)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**17**	**(35.4)**	**1**	**(4.3)**
Decreased appetite	7	(14.6)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Metabolism and nutrition disorders	**17**	**(35.4)**	**1**	**(4.3)**
Dehydration	0	(0.0)	1	(4.3)
Hypoalbuminaemia	3	(6.3)	0	(0.0)
Hypokalaemia	9	(18.8)	0	(0.0)
Hyponatraemia	2	(4.2)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**10**	**(20.8)**	**3**	**(13.0)**
Arthralgia	2	(4.2)	0	(0.0)
Arthritis	1	(2.1)	0	(0.0)
Back pain	1	(2.1)	1	(4.3)
Chondrocalcinosis pyrophosphate	1	(2.1)	0	(0.0)
Flank pain	0	(0.0)	1	(4.3)
Joint effusion	1	(2.1)	0	(0.0)
Muscle spasms	1	(2.1)	0	(0.0)
Muscular weakness	1	(2.1)	0	(0.0)
Musculoskeletal pain	0	(0.0)	1	(4.3)
Osteoporosis	1	(2.1)	0	(0.0)
Pain in extremity	2	(4.2)	1	(4.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**2**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**
Cancer pain	1	(2.1)	0	(0.0)
Lung cancer metastatic	1	(2.1)	0	(0.0)
Squamous cell carcinoma of lung	1	(2.1)	0	(0.0)
Tumour inflammation	1	(2.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**3**	**(6.3)**	**5**	**(21.7)**
Dysgeusia	0	(0.0)	2	(8.7)
Head discomfort	0	(0.0)	1	(4.3)
Hypoaesthesia	1	(2.1)	0	(0.0)
Hypogeusia	0	(0.0)	1	(4.3)
Loss of consciousness	1	(2.1)	0	(0.0)
Mental impairment	0	(0.0)	1	(4.3)
Neuropathy peripheral	1	(2.1)	0	(0.0)
Somnolence	0	(0.0)	1	(4.3)
Psychiatric disorders	**4**	**(8.3)**	**9**	**(39.1)**
Anxiety	1	(2.1)	0	(0.0)
Delirium	0	(0.0)	2	(8.7)
Hallucination	0	(0.0)	3	(13.0)
Hallucination, auditory	0	(0.0)	1	(4.3)
Insomnia	2	(4.2)	5	(21.7)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	**4**	**(8.3)**	**9**	**(39.1)**
Mental disorder	1	(2.1)	0	(0.0)
Renal and urinary disorders	**5**	**(10.4)**	**1**	**(4.3)**
Acute kidney injury	1	(2.1)	0	(0.0)
Hypertonic bladder	1	(2.1)	0	(0.0)
Neurogenic bladder	1	(2.1)	1	(4.3)
Renal impairment	2	(4.2)	0	(0.0)
Urethral pain	0	(0.0)	1	(4.3)
Reproductive system and breast disorders	**2**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**
Benign prostatic hyperplasia	2	(4.2)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**17**	**(35.4)**	**6**	**(26.1)**
Asthma	1	(2.1)	2	(8.7)
Bronchitis chronic	0	(0.0)	1	(4.3)
Chronic obstructive pulmonary disease	1	(2.1)	0	(0.0)
Cough	1	(2.1)	0	(0.0)
Epistaxis	1	(2.1)	1	(4.3)
Haemoptysis	3	(6.3)	1	(4.3)
Hypercapnia	1	(2.1)	0	(0.0)
Interstitial lung disease	2	(4.2)	0	(0.0)
Laryngeal pain	1	(2.1)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	3	(6.3)	0	(0.0)
Pleural effusion	1	(2.1)	0	(0.0)
Pneumonia aspiration	1	(2.1)	0	(0.0)
Pneumothorax	0	(0.0)	1	(4.3)
Pneumothorax spontaneous	1	(2.1)	0	(0.0)
Respiratory failure	1	(2.1)	0	(0.0)
Upper respiratory tract inflammation	1	(2.1)	1	(4.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**12**	**(25.0)**	**6**	**(26.1)**
Alopecia	1	(2.1)	0	(0.0)
Decubitus ulcer	1	(2.1)	0	(0.0)
Dermatitis acneiform	1	(2.1)	0	(0.0)
Dermatitis contact	0	(0.0)	1	(4.3)
Drug eruption	1	(2.1)	0	(0.0)
Dry skin	2	(4.2)	0	(0.0)
Eczema asteatotic	1	(2.1)	0	(0.0)
Erythema	1	(2.1)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	0	(0.0)	1	(4.3)

C Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**12**	**(25.0)**	**6**	**(26.1)**
Hyperkeratosis	1	(2.1)	1	(4.3)
Petechiae	1	(2.1)	0	(0.0)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	2	(8.7)
Rash	3	(6.3)	1	(4.3)
Rash maculo-papular	1	(2.1)	0	(0.0)
Rash pruritic	1	(2.1)	0	(0.0)
Skin exfoliation	0	(0.0)	1	(4.3)
Vascular disorders	**10**	**(20.8)**	**2**	**(8.7)**
Hypertension	9	(18.8)	1	(4.3)
Orthostatic hypotension	1	(2.1)	0	(0.0)
Thrombophlebitis	0	(0.0)	1	(4.3)

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.

CAC: Clinical Adjudication Committee.

MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

付録 2.7.6.3.5-10　有害事象の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（ムーコル症）（コホート 2）（ASaT）（P101 試験）

Subjects With Adverse Events (Incidence >0%) Cohort 2 (ASaT restricted to Zygomycosis Confirmed by CAC in MK-5592 Treatment Group)

	MK-5592	
	n	(%)
Subjects in population	3	
with one or more adverse events	3	(100.0)
with no adverse events	0	(0.0)
Blood and lymphatic system disorders	**1**	**(33.3)**
Febrile neutropenia	1	(33.3)
Gastrointestinal disorders	**2**	**(66.7)**
Haemorrhoids	1	(33.3)
Nausea	1	(33.3)
Stomatitis	2	(66.7)
Immune system disorders	**1**	**(33.3)**
Graft versus host disease in gastrointestinal tract	1	(33.3)
Infections and infestations	**2**	**(66.7)**
Conjunctivitis bacterial	1	(33.3)
Cystitis viral	1	(33.3)
Cytomegalovirus infection	1	(33.3)
Device related infection	1	(33.3)
Enterocolitis viral	1	(33.3)
Pneumonia bacterial	1	(33.3)
Staphylococcal bacteraemia	1	(33.3)
Injury, poisoning and procedural complications	**2**	**(66.7)**
Allergic transfusion reaction	1	(33.3)
Complications of bone marrow transplant	1	(33.3)
Limb injury	1	(33.3)
Investigations	**2**	**(66.7)**
Neutrophil count decreased	1	(33.3)
Platelet count decreased	1	(33.3)
Metabolism and nutrition disorders	**1**	**(33.3)**
Decreased appetite	1	(33.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1**	**(33.3)**
Tumour associated fever	1	(33.3)
Nervous system disorders	**1**	**(33.3)**
Headache	1	(33.3)

Confidential

Subjects With Adverse Events
(Incidence >0%)
Cohort 2
(ASaT restricted to Zygomycosis Confirmed by CAC in MK-5592 Treatment Group)

	MK-5592	
	n	(%)
Reproductive system and breast disorders	**1**	**(33.3)**
Benign prostatic hyperplasia	1	(33.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1**	**(33.3)**
Dyspnoea	1	(33.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**2**	**(66.7)**
Dry skin	1	(33.3)
Ingrowing nail	1	(33.3)

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 meets the incidence criterion in the report title, after rounding.

CAC: Clinical Adjudication Committee.

MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

付録 2.7.6.3.5-11　副作用の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（アスペルギルス症全体）（コホート 2）（ASaT）（P101 試験）

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	57		27	
with one or more drug-related adverse events	42	(73.7)	26	(96.3)
with no drug-related adverse events	15	(26.3)	1	(3.7)
Blood and lymphatic system disorders	**2**	**(3.5)**	**1**	**(3.7)**
Anaemia	1	(1.8)	1	(3.7)
Thrombocytopenia	2	(3.5)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**1**	**(1.8)**	**2**	**(7.4)**
Bundle branch block right	0	(0.0)	1	(3.7)
Cardiac failure	1	(1.8)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	1	(3.7)
Ear and labyrinth disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(3.7)**
Tinnitus	0	(0.0)	1	(3.7)
Eye disorders	**1**	**(1.8)**	**18**	**(66.7)**
Colour blindness acquired	0	(0.0)	2	(7.4)
Diplopia	1	(1.8)	0	(0.0)
Dyschromatopsia	0	(0.0)	1	(3.7)
Photophobia	0	(0.0)	8	(29.6)
Vision blurred	0	(0.0)	3	(11.1)
Visual impairment	0	(0.0)	4	(14.8)
Gastrointestinal disorders	**6**	**(10.5)**	**5**	**(18.5)**
Abdominal discomfort	1	(1.8)	1	(3.7)
Constipation	1	(1.8)	0	(0.0)
Diarrhoea	2	(3.5)	0	(0.0)
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	1	(3.7)
Lip dry	0	(0.0)	2	(7.4)
Nausea	2	(3.5)	0	(0.0)
Oral discomfort	0	(0.0)	1	(3.7)
Stomatitis	1	(1.8)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**18**	**(31.6)**	**3**	**(11.1)**
Chest pain	1	(1.8)	0	(0.0)
Fatigue	2	(3.5)	1	(3.7)
Gait disturbance	0	(0.0)	1	(3.7)
Malaise	1	(1.8)	1	(3.7)
Oedema	1	(1.8)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
General disorders and administration site conditions	**18**	**(31.6)**	**3**	**(11.1)**
Oedema peripheral	2	(3.5)	0	(0.0)
Pyrexia	13	(22.8)	0	(0.0)
Hepatobiliary disorders	**8**	**(14.0)**	**6**	**(22.2)**
Hepatic function abnormal	8	(14.0)	4	(14.8)
Hepatobiliary disease	0	(0.0)	2	(7.4)
Infections and infestations	**3**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**
Cellulitis	1	(1.8)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(1.8)	0	(0.0)
Pneumonia	2	(3.5)	0	(0.0)
Investigations	**12**	**(21.1)**	**6**	**(22.2)**
Alanine aminotransferase increased	6	(10.5)	2	(7.4)
Aspartate aminotransferase increased	6	(10.5)	2	(7.4)
Blood alkaline phosphatase increased	2	(3.5)	1	(3.7)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(1.8)	1	(3.7)
Blood potassium decreased	1	(1.8)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	2	(3.5)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	4	(7.0)	1	(3.7)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(1.8)	3	(11.1)
Liver function test increased	1	(1.8)	1	(3.7)
Platelet count decreased	1	(1.8)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**15**	**(26.3)**	**0**	**(0.0)**
Decreased appetite	6	(10.5)	0	(0.0)
Hypokalaemia	9	(15.8)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**3**	**(5.3)**	**0**	**(0.0)**
Arthralgia	1	(1.8)	0	(0.0)
Arthritis	1	(1.8)	0	(0.0)
Limb mass	1	(1.8)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**0**	**(0.0)**	**3**	**(11.1)**
Dysgeusia	0	(0.0)	1	(3.7)
Head discomfort	0	(0.0)	1	(3.7)
Hypogeusia	0	(0.0)	1	(3.7)
Mental impairment	0	(0.0)	1	(3.7)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive and Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Psychiatric disorders	**1**	**(1.8)**	**7**	**(25.9)**
Delirium	0	(0.0)	1	(3.7)
Hallucination	0	(0.0)	3	(11.1)
Hallucination, auditory	0	(0.0)	1	(3.7)
Insomnia	1	(1.8)	3	(11.1)
Renal and urinary disorders	**1**	**(1.8)**	**0**	**(0.0)**
Hypertonic bladder	1	(1.8)	0	(0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**4**	**(7.0)**	**0**	**(0.0)**
Epistaxis	1	(1.8)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	1	(1.8)	0	(0.0)
Pleural effusion	1	(1.8)	0	(0.0)
Respiratory failure	1	(1.8)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**6**	**(10.5)**	**3**	**(11.1)**
Dermatitis acneiform	1	(1.8)	0	(0.0)
Dry skin	2	(3.5)	0	(0.0)
Erythema	1	(1.8)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	0	(0.0)	1	(3.7)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	1	(3.7)
Rash	2	(3.5)	1	(3.7)
Rash maculo-papular	1	(1.8)	0	(0.0)
Vascular disorders	**8**	**(14.0)**	**1**	**(3.7)**
Hypertension	8	(14.0)	1	(3.7)

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.

CAC: Clinical Adjudication Committee.

MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

付録 2.7.6.3.5-12　副作用の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）（侵襲性肺アスペルギルス症）（コホート 2）（ASaT）（P101 試験）

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	9		4	
with one or more drug-related adverse events	6	(66.7)	4	(100.0)
with no drug-related adverse events	3	(33.3)	0	(0.0)
Eye disorders	**0**	**(0.0)**	**2**	**(50.0)**
Photophobia	0	(0.0)	1	(25.0)
Vision blurred	0	(0.0)	1	(25.0)
Gastrointestinal disorders	**1**	**(11.1)**	**1**	**(25.0)**
Gastrointestinal pain	0	(0.0)	1	(25.0)
Nausea	1	(11.1)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**0**	**(0.0)**	**1**	**(25.0)**
Malaise	0	(0.0)	1	(25.0)
Hepatobiliary disorders	**1**	**(11.1)**	**2**	**(50.0)**
Hepatic function abnormal	1	(11.1)	0	(0.0)
Hepatobiliary disease	0	(0.0)	2	(50.0)
Investigations	**2**	**(22.2)**	**1**	**(25.0)**
Alanine aminotransferase increased	1	(11.1)	1	(25.0)
Aspartate aminotransferase increased	1	(11.1)	1	(25.0)
Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	1	(25.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	0	(0.0)	1	(25.0)
Electrocardiogram QT prolonged	1	(11.1)	0	(0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	0	(0.0)	1	(25.0)
Metabolism and nutrition disorders	**2**	**(22.2)**	**0**	**(0.0)**
Hypokalaemia	2	(22.2)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
Limb mass	1	(11.1)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Invasive Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1**	**(11.1)**	**0**	**(0.0)**
Rash	1	(11.1)	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.

CAC: Clinical Adjudication Committee.

MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

付録 2.7.6.3.5-13　副作用の発現例数（いずれかの投与群で発現割合 0%超）
（慢性肺アスペルギルス症）（コホート 2）（ASaT）（P101 試験）
Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Subjects in population	48		23	
with one or more drug-related adverse events	36	(75.0)	22	(95.7)
with no drug-related adverse events	12	(25.0)	1	(4.3)
Blood and lymphatic system disorders	**2**	**(4.2)**	**1**	**(4.3)**
Anaemia	1	(2.1)	1	(4.3)
Thrombocytopenia	2	(4.2)	0	(0.0)
Cardiac disorders	**1**	**(2.1)**	**2**	**(8.7)**
Bundle branch block right	0	(0.0)	1	(4.3)
Cardiac failure	1	(2.1)	0	(0.0)
Sinus bradycardia	0	(0.0)	1	(4.3)
Ear and labyrinth disorders	**0**	**(0.0)**	**1**	**(4.3)**
Tinnitus	0	(0.0)	1	(4.3)
Eye disorders	**1**	**(2.1)**	**16**	**(69.6)**
Colour blindness acquired	0	(0.0)	2	(8.7)
Diplopia	1	(2.1)	0	(0.0)
Dyschromatopsia	0	(0.0)	1	(4.3)
Photophobia	0	(0.0)	7	(30.4)
Vision blurred	0	(0.0)	2	(8.7)
Visual impairment	0	(0.0)	4	(17.4)
Gastrointestinal disorders	**5**	**(10.4)**	**4**	**(17.4)**
Abdominal discomfort	1	(2.1)	1	(4.3)
Constipation	1	(2.1)	0	(0.0)
Diarrhoea	2	(4.2)	0	(0.0)
Lip dry	0	(0.0)	2	(8.7)
Nausea	1	(2.1)	0	(0.0)
Oral discomfort	0	(0.0)	1	(4.3)
Stomatitis	1	(2.1)	0	(0.0)
General disorders and administration site conditions	**18**	**(37.5)**	**2**	**(8.7)**
Chest pain	1	(2.1)	0	(0.0)
Fatigue	2	(4.2)	1	(4.3)
Gait disturbance	0	(0.0)	1	(4.3)
Malaise	1	(2.1)	0	(0.0)
Oedema	1	(2.1)	0	(0.0)
Oedema peripheral	2	(4.2)	0	(0.0)
Pyrexia	13	(27.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Hepatobiliary disorders	**7**	**(14.6)**	**4**	**(17.4)**
Hepatic function abnormal	7	(14.6)	4	(17.4)
Infections and infestations	**3**	**(6.3)**	**0**	**(0.0)**
Cellulitis	1	(2.1)	0	(0.0)
Pharyngitis	1	(2.1)	0	(0.0)
Pneumonia	2	(4.2)	0	(0.0)
Investigations	**10**	**(20.8)**	**5**	**(21.7)**
Alanine aminotransferase increased	5	(10.4)	1	(4.3)
Aspartate aminotransferase increased	5	(10.4)	1	(4.3)
Blood alkaline phosphatase increased	2	(4.2)	0	(0.0)
Blood lactate dehydrogenase increased	1	(2.1)	0	(0.0)
Blood potassium decreased	1	(2.1)	0	(0.0)
C-reactive protein increased	2	(4.2)	0	(0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	3	(6.3)	1	(4.3)
Gamma-glutamyltransferase increased	1	(2.1)	2	(8.7)
Liver function test increased	1	(2.1)	1	(4.3)
Platelet count decreased	1	(2.1)	0	(0.0)
Metabolism and nutrition disorders	**13**	**(27.1)**	**0**	**(0.0)**
Decreased appetite	6	(12.5)	0	(0.0)
Hypokalaemia	7	(14.6)	0	(0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**2**	**(4.2)**	**0**	**(0.0)**
Arthralgia	1	(2.1)	0	(0.0)
Arthritis	1	(2.1)	0	(0.0)
Nervous system disorders	**0**	**(0.0)**	**3**	**(13.0)**
Dysgeusia	0	(0.0)	1	(4.3)
Head discomfort	0	(0.0)	1	(4.3)
Hypogeusia	0	(0.0)	1	(4.3)
Mental impairment	0	(0.0)	1	(4.3)
Psychiatric disorders	**1**	**(2.1)**	**7**	**(30.4)**
Delirium	0	(0.0)	1	(4.3)
Hallucination	0	(0.0)	3	(13.0)
Hallucination, auditory	0	(0.0)	1	(4.3)
Insomnia	1	(2.1)	3	(13.0)
Renal and urinary disorders	**1**	**(2.1)**	**0**	**(0.0)**
Hypertonic bladder	1	(2.1)	0	(0.0)

C Confidential

Subjects With Drug-Related Adverse Events
(Incidence >0% in One or More Treatment Groups)
Cohort 2
(ASaT restricted to Chronic Pulmonary Aspergillosis Confirmed by CAC)

	MK-5592		Voriconazole	
	n	(%)	n	(%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**4**	**(8.3)**	**0**	**(0.0)**
Epistaxis	1	(2.1)	0	(0.0)
Oropharyngeal pain	1	(2.1)	0	(0.0)
Pleural effusion	1	(2.1)	0	(0.0)
Respiratory failure	1	(2.1)	0	(0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**5**	**(10.4)**	**3**	**(13.0)**
Dermatitis acneiform	1	(2.1)	0	(0.0)
Dry skin	2	(4.2)	0	(0.0)
Erythema	1	(2.1)	0	(0.0)
Hyperhidrosis	0	(0.0)	1	(4.3)
Photosensitivity reaction	0	(0.0)	1	(4.3)
Rash	1	(2.1)	1	(4.3)
Rash maculo-papular	1	(2.1)	0	(0.0)
Vascular disorders	**8**	**(16.7)**	**1**	**(4.3)**
Hypertension	8	(16.7)	1	(4.3)

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.

CAC: Clinical Adjudication Committee.

MedDRA Version 20.1

Source: [P101MK5592: analysis-adsl] [P101MK5592: tabulations-aeplus]

Confidential

付録 2.7.6.3.5-14　死亡に至った重篤な副作用及びその他の重篤な副作用の叙述（P101 試験）

1)　割付番号[redacted]（コホート1：ポサコナゾール群）
臨床判定委員会の判定による診断名：慢性肺アスペルギルス症
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（あり）

(1)　患者背景
既往歴：肺結核
合併症：肺気腫
重篤な有害事象発現までに使用された併用薬：デキストロメトルファン臭化水素酸塩、カルボシステイン、ケトプロフェン

(2)　有害事象の経過
本被験者（[redacted]歳、[redacted]性）はポサコナゾール群に割り付けられ、治験薬を11日間経口投与された。スクリーニング時の治験担当医師による診断は慢性肺アスペルギルス症であった。被験者は治験薬投与11日目に、重篤な有害事象として Grade 4の肺炎を発現し、治験薬投与終了後259日目に回復（後遺症あり）した。

治験薬投与6日目、咳及び痰が悪化した。胸部 X 線検査では問題は認められなかった。治験薬投与7日目に CRP 値の上昇（3.49 mg/dL）が認められたが、発熱は認められず、治験薬投与11日目に CRP は更に上昇（5.61 mg/dL）した。また、胸部 X 線及び CT 検査ですりガラス様陰影が認められた。同日、入院期間を延長した。肺アスペルギルス症を悪化させたか、又は薬剤性肺炎を引き起こした可能性があるため治験薬投与11日目に治験薬の投与を中止した。
治験薬投与終了後2日目、発熱が認められた。治験薬投与11日目に実施した喀痰検査の結果、*Klebsiella pneumonia* が検出された。治験薬投与終了後3日目、細菌性肺炎に対してタゾバクタムナトリウム／ピペラシリンナトリウムの投与を開始し、低酸素症に対して酸素吸入を実施した。治験薬投与終了後4日目、肺アスペルギルス症が悪化したためアムホテリシン B リポソーム製剤の投与を開始した。治験薬投与終了後7日目、血痰が増加し、左肺野にすりガラス様陰影が認められ、細菌性肺炎の悪化に対してメチルプレドニゾロンのパルス療法を開始した。治験薬投与終了後8日目、画像診断では軽度改善がみられた。治験薬投与終了後10日目、パルス療法を終了し、プレドニゾロン（65 mg／日）の投与を開始した。呼吸不全が悪化したため鼻カニューレにて酸素吸入（5 L/min）を実施した。治験薬投与終了後11日目、呼吸不全が更に悪化したためネーザルハイフロー（FiO_2 0.4、flow 40 L/min）を実施した。治験薬投与終了後25日目、リンパ球刺激試験（DLST）の結果はポサコナゾールのみに陽性であった。タゾバクタムナトリウム／ピペラシリンナトリウムの投与が無効で

C Confidential

あったため細菌性肺炎は否定されたこと及び DLST の結果から、この肺炎は薬剤性肺炎であると治験薬投与終了後29日目に臨床的に判断した。同日、低酸素症が改善したためネーザルハイフローから鼻カニューレにて酸素吸入（2 L/min）に変更し、翌日は更に酸素吸入を1 L/min に変更した。

治験薬投与終了後175日目、被験者は退院した。退院時点での有害事象の grade は不変で、未回復であった。治験薬投与終了後248日目、被験者の状態は退院後も不変であった。酸素療法により改善傾向であったが酸素療法は必要で、肺機能は完全には回復していなかった。したがって、本事象の転帰は後遺症を伴う回復と判定した。

治験担当医師は、肺炎と治験薬との因果関係はありと判定した。

2)　割付番号[redacted]（コホート2：ポサコナゾール群）
臨床判定委員会の判定による診断名：慢性肺アスペルギルス症
重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：肺炎（あり）

(1)　患者背景

既往歴：急性骨髄性白血病

合併症：糖尿病、骨粗鬆症、間質性肺疾患、高脂血症、低カリウム血症、褥瘡性潰瘍

重篤な有害事象発現までに使用された併用薬：アセトアミノフェン、アシクロビル、アレンドロネートナトリウム、ベザフィブラート、カルボシステイン、セフェピム塩酸塩、ランソプラゾール、レボフロキサシン、メトホルミン塩酸塩、ミチグリニドカルシウム水和物／ボグリボース、塩化カリウム、プレドニゾロン、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、ビルダグリプチン

(2)　有害事象の経過

本被験者（[redacted]歳、[redacted]性）はポサコナゾール群に割り付けられ、治験薬を6日間、中心静脈内投与された。スクリーニング時の治験担当医師による診断は侵襲性アスペルギルス症であった。被験者は治験薬投与終了後1日目に、重篤な有害事象として Grade 4の肺炎を発現し、治験薬投与終了後18日目に回復した。

治験薬投与5日目、発熱（39.5°C）が認められた。治験薬投与6日目に治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目、呼吸不全、発熱（38.1°C）、肺間質陰影の悪化が認められ、臨床検査では CRP 18.13 mg/dL 及び SpO_2 87～89%（酸素吸入7 L 下）であった。リザーバーマスクに変更し、酸素吸入（95% 30 L/min）を開始した。また、ステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（1 g、1日1回）を治験薬投与終了後1～3日目に静脈内投与した。治験薬投与5日目～治験薬投与終了後6日目（8日間）にセフェピムを投与し、治験薬投与終了後7日目よりレボフロキサシンの投与を開始した。

治験薬投与終了後2日目の SpO_2はネーザルハイフロー下で98%に回復した。治験薬投与終了後3日目、ステロイドパルス療法を終了した。治験薬投与終了後4日目、メチルプレドニゾロン60 mg／日の投与を開始した。治験薬投与終了後15日目、SpO_2は96～98%（ベンチュリーマスク又は鼻カニューレ、12 L/min）であった。治験薬投与終了後18日目、X 線検査にて肺炎は回復したことを確認した。

肺炎は治験薬投与中に発現し、投与中止後に改善した。本事象の発現はステロイド減量に伴う慢性移植片対宿主病の再発の可能性もあるが、治験薬投与による可能性が高いと考えられた。治験担当医師は、肺炎と治験薬との因果関係はありと判定した。

Confidential

3)　割付番号[redacted]（コホート2：ポサコナゾール群）

臨床判定委員会の判定による診断名：慢性肺アスペルギルス症

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：関節炎（あり）

(1)　患者背景

既往歴：自然気胸、肺結核

合併症：慢性閉塞性肺疾患、糖尿病、便秘

重篤な有害事象発現までに使用された併用薬：アセトアミノフェン／無水カフェイン／プロメタジンメチレンジサリチル酸塩／サリチルアミド、アンブロキソール塩酸塩、アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム、セフジトレン ピボキシル、クロルヘキシジングルコン酸塩、ジメチコン、ヒアルロン酸ナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、ポビドンヨード、プロカテロール塩酸塩、レバミピド、チオトロピウム臭化物

(2)　有害事象の経過

本被験者（[redacted]歳、[redacted]性）はポサコナゾール群に割り付けられ、治験薬を29日間、中心静脈内（Day1～8）及び経口（Day9～29）投与された。スクリーニング時の治験担当医師による診断は慢性肺アスペルギルス症であった。被験者は治験薬投与13日目に、重篤な有害事象として Grade 1の関節炎を発現し、治験薬投与終了後15日目に回復した。

治験薬投与13日目、右手第2指中手指節関節に膨脹と圧痛が発現した。

治験薬投与16日目、被験者は外来を受診し、セファレキシンカプセルの投与［500 mg を1日3回（治験薬投与16～22日目）］を開始した。体温37.2°C 及び CRP7.65 mg/dL であった。右手第2指中手指節関節に発赤、腫脹及び熱が認められた。疼痛部位は、中手骨の先端に潰瘍のある第2指中手指節関節の関節側であった。動作時痛（+）、軽度の安静時痛（+）、伸筋腱脱臼（-）、指の屈曲痛（+）、指の交差痛（-）及びカナベルサイン時の伸筋腱の痛み（-）（痛みはわずか）であった。

治験薬投与23日目、指関節の症状は不変で、体温37.2°C 及び CRP9.06 mg/dL であった。アジスロマイシンの投与を開始した。治験薬投与27日目、右手の関節痛が悪化した。左手首及び右膝の関節痛が発現した。

治験薬投与29日目、インフルエンザ検査は陰性であった。同日、被験者は関節痛の原因を調べるため入院し、アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウム（3 g を1日2回）及びロキソプロフェンナトリウム（60 mg を1日2回、翌日より1日3回）の経口投与を開始した。体温38.5°C 及び CRP10.97 mg/dL であった。関節痛のため翌日より治験薬を休薬した（最終的に、治験薬投与を再開しないまま投与中止したため、この日が治験薬投与終了後1日目に相当）。

治験薬投与終了後3日目時点で細菌は検出されなかった。関節の超音波検査では、関節部

C Confidential

分に滑液の貯留はなかったが、血流の増加が認められ、右手第2指中手指節関節の有害事象は Grade 1と判断した。左手首を含む他の関節では滑液は認められず、血流の増加もなく、周囲の腱鞘に炎症は認められなかった。

治験薬投与終了後7日目、アンピシリンナトリウム／スルバクタムナトリウムの静脈内投与を終了した。治験薬投与終了後14日目、体温37.2°C 及び CRP5.61 mg/dL で、関節症状は回復した。治験薬投与終了後15日目、ロキソプロフェンナトリウムの投与を終了した。治験薬は関節痛による治験薬投与終了後1日目の休薬後に投与再開することなく、そのまま投与を中止した。治験薬投与終了後24日目、ロキソプロフェンナトリウムの投与終了後に症状の再燃は認められなかったため回復日は治験薬投与終了後15日目と判断した。

本事象は治験薬の投与により発現したため、他の原因というよりも治験薬によるものと考えるのが妥当と判断し、治験担当医師は、関節炎と治験薬との因果関係はありと判定した。

表　体温及び CRP の推移

検査日	体温（°C）	CRP（mg/dL）
治験薬投与16日目　（Day 16）	37.2	7.65
治験薬投与23日目　（Day 23）	37.2	9.06
治験薬投与29日目　（Day 29）	38.5	10.97
治験薬投与終了後1日目　（Day 30）	37.7	-
治験薬投与終了後2日目　（Day 31）	37.4	-
治験薬投与終了後3日目　（Day 32）	37.2	7.31
治験薬投与終了後7日目　（Day 36）	36.9	3.49
治験薬投与終了後14日目　（Day 43）	37.2	5.61
治験薬投与終了後20日目　（Day 49）	-	9.85
治験薬投与終了後24日目　（Day 53）	-	3.23

重篤な有害事象に関連する主な測定日・測定項目の結果を記載
Day：治験薬投与開始日からの相対日（例：治験薬投与1日目=Day 1）

Confidential

4)　割付番号[redacted]（コホート2：ポサコナゾール群）

臨床判定委員会の判定による診断名：慢性肺アスペルギルス症

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：呼吸不全（あり）

(1)　患者背景

既往歴：大腿骨骨折

合併症：高血圧、良性前立腺肥大症、胸膜炎、慢性閉塞性肺疾患

重篤な有害事象発現までに使用された併用薬：セフェピム塩酸塩、ロキソプロフェンナトリウム、レバミピド、タムスロシン塩酸塩

(2)　有害事象の経過

本被験者（[redacted]歳、[redacted]性）はポサコナゾール群に割り付けられ、治験薬を6日間経口投与された。スクリーニング時の治験担当医師による診断は慢性肺アスペルギルス症であった。被験者は治験薬投与終了後1日目に、重篤な有害事象として Grade 4の呼吸不全を発現し、治験薬投与終了後31日目に回復した。

治験薬投与2日目、被験者に38.3°C の発熱が認められ、インフルエンザ検査は陰性であった。同日の夜より抗菌薬（セフェピム塩酸塩 2 g／日）の静脈内投与を開始するとともに、発熱に対してはロキソプロフェンを投与した。胸部 X 線検査で左下葉に新規の陰影が認められた。治験薬投与3日目の体温は38.1°C で、治験薬投与6日目は38°C であった。治験薬投与6日目の胸部 X 線検査で右肺に胸水が認められた。臨床検査では CRP20.42 mg/dL 白血球数14800/μL で、発熱及び炎症反応が継続していた。抗菌薬の投与にもかかわらず発熱及び炎症反応の改善は認められなかった。

発熱の原因は治験薬と考え、翌日より治験薬を休薬した（最終的に、治験薬投与を再開しないまま投与中止したため、この日が治験薬投与終了後1日目に相当）。SpO_2が70%台まで減少したため酸素吸入（4 L/min、マスク装着下）を実施したところ、SpO_2は96%まで改善した。軽度の心拡大が認められたが、その他の変化は認められなかった。同日夜より抗菌薬をセフェピム塩酸塩（2 g／日、静脈内投与）からメロペネム（1.5 g／日、静脈内投与）に変更した。同日夜の SpO_2は96%であった（2 L/min、カニューレ）。

治験薬投与終了後2日目の体温は38°C であった。自分で体を動かすことが困難となった。同日夕食より絶食を開始した。呼吸状態が悪化したため酸素吸入を2 L/min（カニューレ）から4 L/min（マスク装着下）に増量したところ、SpO_2は90%以上となった。尿量が減少したためフロセミド（10 mg／日）の静脈内投与を開始した。尿道カテーテルを装着した。胸部 CT 検査で両肺に胸水が認められた。治験薬投与開始1日前の胸部 CT 画像と比較して、すりガラス様陰影がわずかに広がっており、心拡大が進行していた。臨床検査ではプロカルシトニン0.33 ng/dL 及び KL-6 543 IU/mL であった。治験薬投与2日目に採取した血液検体

C Confidential

で実施された細菌検査の結果は陰性であった。

治験薬投与終了後3日目、体温は38°C で、SpO_2（3 L/min、カニューレ）は90%台で、症状の改善は認められなかった。臨床検査では脳性ナトリウム利尿ペプチド90.7 pg/mL であった。本事象は生命を脅かす重篤な有害事象と判断し、治験薬の投与を中止した。

また同日、胸部 X 線検査で両肺の下葉に侵襲性の陰影及び胸水が認められた。心拡大が認められた。

治験薬投与終了後4日目、体温38°C であったため、ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム（100 mg/2 mL）の静脈内投与を開始した。

治験薬投与終了後5日目、胸部 X 線検査で胸水はやや減少した。体温36～37°C で、SpO_2（2 L/min、カニューレ）は90%以上であった。食事をお粥にて再開した。

治験薬投与終了後6日目、体温38°C で疲労感が認められた。ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム（100 mg/2 mL）を静脈内投与した。

治験薬投与終了後7日目、体温36°C で、SpO_2（2 L/min、カニューレ）は90%以上であった。胸部 X 線検査では胸水は減少していた。

治験薬投与終了後8日目、体温36～37°C で、SpO_2（1 L/min、カニューレ）は90%以上であった。同日16:00に SpO_2が80%台に低下したため、呼吸状態に合わせて酸素吸入を1 L/min から2 L/min（カニューレ）に増量した。なお、呼吸は安定していた。

治験薬投与終了後9目、体温36°C で、SpO_2（2 L/min、カニューレ）は90%以上であった。

治験薬投与終了後12日目、ツロブテロールテープ及びチオトロピウム臭化物2.5 μg の投与を開始した。同日、メロペネムの投与を終了した。メシル酸ガレノキサシン錠200 mg の投与を開始した。体温は36～37°C で、SpO_2（2 L/min、カニューレ）は90%以上であった。動作時に SpO_2が80%台に低下した。胸部 X 線検査では両肺の胸水は減少していたが、陰影は不変であった。

治験薬投与終了後16日目、SpO_2（2 L/min、カニューレ）は90%以上であった。酸素吸入を2 L/min から1 L/min（カニューレ）に減量した。胸部 X 線検査では両肺の胸水及び陰影は不変であった。

治験薬投与終了後17日目、フロセミドの製剤を注射剤から錠剤に変更して継続投与した。同日、尿道カテーテルを抜去した。

治験薬投与終了後22日目、動作時に息切れがみられたが、安静時の呼吸は安定していた。歩行器による歩行が可能となった。胸部 X 線検査では、両肺の下葉にやや網状の陰影が認められた。胸部 CT 検査では、両肺とも胸水は減少していた。依然としてすりガラス様陰影が右肺の S2の中央部及び左肺の下葉に認められた。

治験薬投与終了後23日目、SpO_2は90%台であった（室内気）が、動作時は80%台に低下した。

治験薬投与終了後25日目、X 線検査では変化は認められなかった。

治験薬投与終了後31日目、SpO_2は90%台で安定していた（室内気）。治験担当医師は、呼

C Confidential

吸器症状及び画像所見から、被験者が回復したと判断した。

治験薬投与終了後46日目、外来を受診した際、被験者は退院後、呼吸不全は起きていない旨を報告した。

治験担当医師は、細菌感染による発熱及び炎症反応が持続しているため、抗菌薬の投与を開始した。しかしながら症状は改善せず、呼吸不全が発現した。細菌感染、薬剤性肺炎及び心不全によって呼吸状態が悪化したこと、若しくは胸膜炎の悪化したため呼吸不全が発現した可能性があるが、原因を特定することはできない。治験担当医師は、治験薬以外に特定の因子はなく、治験薬の投与開始後に発現したことから、呼吸不全と治験薬との因果関係はありと判定した。

表　白血球数及びCRPの推移

検査日	白血球数（/μL）	CRP（mg/dL）
治験薬投与2日目（Day 2）	13500	4.7
治験薬投与3日目（Day 3）	26900	15.59
治験薬投与6日目（Day 6）	14800	20.42
治験薬投与終了後2日目（Day 8）	15500	23.41
治験薬投与終了後3日目（Day 9）	14000	23.21
治験薬投与終了後7日目（Day 13）	8900	6.27
治験薬投与終了後9日目（Day 15）	10500	4.03
治験薬投与終了後12日目（Day 18）	8200	3.08
治験薬投与終了後16日目（Day 22）	8000	4.34
治験薬投与終了後22日目（Day 28）	9600	1.70
治験薬投与終了後29日目（Day 35）	8500	1.62

重篤な有害事象に関連する主な測定日・測定項目の結果を記載
Day：治験薬投与開始日からの相対日（例：治験薬投与1日目=Day 1）

C Confidential

5)　割付番号[redacted]（コホート2：ポサコナゾール群）

臨床判定委員会の判定による診断名：慢性肺アスペルギルス症

重篤な有害事象名（治験薬との因果関係）：発熱（あり）

(1)　患者背景

既往歴：気胸、肺嚢胞

合併症：なし

重篤な有害事象発現までに使用された併用薬：なし

(2)　有害事象の経過

本被験者（[redacted]歳、[redacted]性）はポサコナゾール群に割り付けられ、治験薬を14日間経口投与された。スクリーニング時の治験担当医師による診断は慢性肺アスペルギルス症であった。被験者は治験薬投与1日目に、重篤な有害事象として Grade 1の発熱を発現し、治験薬投与終了後3日目に回復した。

治験薬投与1日目9:00に治験薬を投与した。同日19:20、38.0°C の発熱が認められ、ロキソプロフェンナトリウム（60 mg）を頓服にて投与し経過観察した。血圧108/55 mmHg、脈拍数105 beat/min 及び SpO_2 96%であった。

治験薬投与2日目、発熱は肺アスペルギルス症によるものと考えたが、X 線検査では異常は認められなかった。

治験薬投与3日目、臨床症状及び徴候からは新たな感染の徴候はないと判断し、抗菌薬は投与しなかった。被験者の全身症状は安定しており、発熱は治験薬の既知の有害事象であることから治験薬の投与は継続した。

治験薬投与6日目、無処置で炎症反応は回復した。発熱は治験薬の投与により発現したと判断した。

治験薬投与8日目、肺及び心電図検査で異常は認められなかった。左胸に痛みが認められたが、発熱とは関連なしと判断した。

治験薬投与10日目、体温37.9°C のためロキソプロフェンナトリウムを投与した。発熱、咳及び痰の悪化はなく、それ以外の症状は認められなかった。

治験薬投与11日目、ロキソプロフェンナトリウムを2回投与した。

治験薬投与12日目、ロキソプロフェンナトリウムを投与した。下腹部痛が認められた。胸部 X 線検査で異常は認められなかった。腹部 X 線検査では、腹腔内にガスは認められなかった。被験者は3ヵ月前に結腸ポリープを切除した。憩室炎の診断を受け、セフメタゾールナトリウムの投与を開始した。

治験薬投与13日目、体温38.1°C で、ロキソプロフェンナトリウムを投与した。発熱の原因を調べるため CT 検査を実施したところ、広範囲にわたり結腸粘膜に浮腫が認められた。

C Confidential

治験担当医師は急性腸炎と判断した。

治験薬投与14日目、ロキソプロフェンナトリウムを投与した。腹痛は認められなかった。腸炎の発現前から発熱は持続していた。治験担当医師は、発熱は治験薬によるものと判断した。翌日より治験薬を休薬した（最終的に、治験薬投与を再開しないまま投与中止したため、この日が治験薬投与終了後1日目に相当）。ロキソプロフェンナトリウムを投与した。下痢は認められなかった。発熱の発現により、2週間の予定であった入院期間を延長したため、重篤な有害事象として報告した。

治験薬投与終了後2日目、治験薬投与12日目に採取した血液の培養結果が報告され、真菌及び嫌気性細菌は陰性であったが好気性細菌は陽性（*Bacillus* 属）であった。

治験薬投与終了後3日目、体温36.5℃ で、発熱は回復したと判断した。発熱の原因は治験薬の投与によるものと判断し、被験者も中止を希望したため、治験薬の投与を中止した（最終投与日は治験薬投与14日目）。被験者の症状及び臨床検査所見では肺アスペルギルス症の悪化は認められなかった。

発熱は、腸炎が原因である可能性も考えられたが、腸炎の発現前から認められている。発熱の原因としてそのほかに考えられるものはなく、また、治験薬の休薬後に発熱は全く認められなかった。以上より、治験担当医師は、発熱と治験薬との因果関係はありと判定した。

表　体温及び CRP の推移

検査日	体温（℃）	CRP（mg/dL）
治験薬投与1日目　（Day 1）	38.0	-
治験薬投与2日目　（Day 2）	38.2	-
治験薬投与3日目　（Day 3）	38.2	-
治験薬投与4日目　（Day 4）	36.7	-
治験薬投与6日目　（Day 6）	36.9	1.36
治験薬投与8日目　（Day 8）	37.6	5.39
治験薬投与10日目　（Day 10）	37.9	-
治験薬投与11日目　（Day 11）	38.8	-
治験薬投与12日目　（Day 12）	38.4	11.66
治験薬投与13日目　（Day 13）	38.1	-
治験薬投与14日目　（Day 14）	37.9	7.58
治験薬投与終了後1日目　（Day 15）	38.1	1.35
治験薬投与終了後2日目　（Day 16）	36.5	-
治験薬投与終了後3日目　（Day 17）	36.5	-

重篤な有害事象に関連する主な測定日・測定項目の結果を記載
Day：治験薬投与開始日からの相対日（例：治験薬投与1日目=Day 1）

C Confidential

2.7.6.4　個々の臨床試験のまとめ

2.7.6.4.1　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］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.1: P00041]の概要を以下に示す。

2.7.6.4.1.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

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安全性及び有効性を評価する非盲検試験

実施医療機関

海外多施設共同（米国を含む計11ヵ国の72施設）

治験期間

1999年2月11日～2002年3月26日（最初の症例の初回来院日から最終症例の最終コンタクト日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

以下の指標を基に、治験担当医師が被験者ごとに適切な投与期間を判断した。

- 侵襲性真菌症の臨床診断
- 原因となる病原真菌
- 侵襲性真菌症の重症度
- 基礎疾患の重症度
- 免疫抑制からの回復
- 臨床反応速度

28日間以上、かつ、侵襲性真菌症の症状の回復後7日間以上投与した（最長365日）。

以下の疾患を有する被験者は、別途投与期間を設定した。

1)　14日間以上、かつ、症状の回復後7日間以上投与

　カンジダ症のうち、カンジダ血症、播種性／転移性（深部器官）、肝脾カンジダ症又はカンジダ心内膜炎

2)　好中球減少症［好中球絶対数（ANC）<500/mm^3］の回復後14日間以上投与

　好中球減少症

目的

C Confidential

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［データレビュー委員会（DRC）判定による確定診断例又は臨床診断例］を対象に、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。

治験デザイン

P00041試験は、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に、ポサコナゾール経口懸濁液を投与する海外第Ⅲ相、非盲検、非対照、多施設共同試験である。

P00041試験の結果は、救済治療としての標準的抗真菌治療を実施したP02387試験（外部対照群）の結果とともに、盲検下でDRC†がプロスペクティブに比較したP02952試験で評価された。P00041試験においても、DRCが盲検化された各被験者データに基づき、以下について判定した。

1) 被験者としての適格性（侵襲性真菌症の確定診断例又は臨床診断例‡、並びに標準的抗真菌治療が無効又は不耐容）
2) 適格と判定された被験者の臨床転帰（総合効果）

† DRCは、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名から構成された。放射線専門家2名は、DRC開催前に評価対象被験者のすべての画像を評価後、当該被験者の経過の全般的結果をまとめ、それを支持する画像を選択し、DRC判定用に提出することとした。
真菌症の診断及び治療の専門家2～3名から構成されるワーキンググループでは、ワーキンググループの各メンバーが被験者プロファイル／画像データ（放射線専門家提出）／真菌培養データ／病理組織学データを用いて診断結果及び感染部位を確認し、上記1)、2）の順で各被験者のデータを判定した。
同一被験者に対する判定結果に関してワーキンググループメンバー間に相異がある場合は、以下の規定に基づき、DRC判定を決定した。
多数決アルゴリズムに従うもの：
被験者の適格性評価（全体の適格性評価に影響を及ぼさないマイナーな不一致）、感染部位、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）投与1ヵ月後の総合効果判定（酵母/*Candida* 属以外）、死因（侵襲性真菌症関連の死亡）、総合効果判定［総合効果判定（有効 vs. 無効）に影響を及ぼさないマイナーな不一致］
審査を要するもの：
被験者の適格性評価［重大な不一致があり、全体の適格性評価（確定診断例・臨床診断例 vs. 疑い例、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容あるいはいずれでもないの区分）が変更となるもの］、総合効果判定｛重大な不一致があり、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）投与3ヵ月後及び治療終了時（End of Treatment）の総合効果判定［有効 vs. 無効、無効の区分（不変、悪化又は判定不能）］が変更になるもの｝
‡ European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group（EORTC-MSG）の侵襲性真菌症の診断基準（2001年版）に基づく

P00041試験の評価期間を以下に示す。

- 治療期
  治験薬投与開始から最終投与（治験薬投与の中断期間も含む）7日後まで（Treatment Phase）
- 追跡調査期
  治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）

用法・用量

- 入院被験者
  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、食事又は栄養補助剤とともに経口投与した。

- 外来被験者

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した。

主な診断／選択基準

- 13歳以上の患者（性別及び人種不問）
- 以下のいずれかに該当する侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）患者
  (1) 標準的抗真菌治療が無効又は他に有効な治療法がない
  (2) 標準的抗真菌治療と因果関係のある重度若しくは生命を脅かす毒性の既往歴を有する、又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

評価基準

【有効性】

1) 主要評価項目

- DRC判定による治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率

臨床症状、画像診断及び真菌学的効果に基づき、総合効果（完全奏効、一部奏効、不変、悪化又は判定不能）を判定した。完全奏効及び一部奏効を有効とし、それ以外を無効とした。

治療終了時（End of Treatment）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）とした。

2) 副次評価項目

- 治験薬投与開始からの372日間の侵襲性真菌症患者全体及び*Aspergillus*属による侵襲性真菌症患者の生存期間
- 侵襲性真菌症患者全体及び主要原因真菌別の治験薬最終投与30日後の生存の割合（侵襲性真菌症の進行等の死因別の割合）

注：被験者の生存に関する情報は、P00041試験では治験薬最終投与30日後まで収集した。

以下の項目は、主要原因真菌別に評価した。

- DRC判定による治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率
- DRC判定による治験薬投与1、3及び6ヵ月後の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率
- 被験者背景因子別のDRC判定による治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率
- 治験担当医師判定による治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する臨床効果の有効率

臨床効果は、完全奏効、一部奏効、不変、悪化又は判定不能のいずれかより判定し、完全奏効及び一部奏効を有効とし、それ以外を無効とした。

Confidential

- 治験担当医師判定による治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する真菌学的効果の有効率

  真菌学的効果は、消失、推定消失、不変、該当なしのいずれかより判定し、消失及び推定消失を有効とし、それ以外を無効とした。

【安全性】

造血幹細胞移植は、有害事象等の発現割合に影響を及ぼす可能性があるため、造血幹細胞移植の既往の有無別に有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を評価した。有害事象は、同意取得から治験薬最終投与30日後までに得られた事象を収集した。有害事象の程度（Grade）は、Acquired Immunodeficiency Syndrome（AIDS）/ National Institute of Allergy and Infectious Diseases（NIAID）の基準を用いて、臨床検査値の程度は、CTC を用いて評価し、治験担当医師が程度［4段階：軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）］を判定した。有害事象名は、治験担当医師が症例報告書に記載した事象名を WHO-ART の器官別大分類及び基本語で読み替えた。

<u>統計計画及び解析</u>

【有効性】

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、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（Modified Intent-to-Treat Subset : 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）におけ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）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 が判定した主要原因真菌別の総合効果の有効率及び二項分布の正規近似を用いた95%信頼区間を算出した。各原因真菌による侵襲性真菌症の被験者数が30例未満の場合は、正確な95%信頼区間を算出した。また、DRC 判定による治験薬投与1、3及び6ヵ月後の総合効果、治験担当医師判定による臨床効果並びに真菌学的効果の有効率を要約した。

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。

治験薬投与開始からの372日間の生存期間は、Kaplan-Meier 法による生存曲線を用いて算出した。また、侵襲性真菌症に起因した死亡の発現割合を算出した。被験者の生存に関する情報は、治験薬最終投与30日後まで収集した。収集期間以降であっても、死亡が報告された被験者は死亡例として集計に含めた。

C Confidential

【安全性】

安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）とした。

有害事象は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計した。中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は、この期間外であっても、同意取得後に有害事象として報告された事象はすべて集計した。また、P00041試験では報告された死亡をすべて集計した。なお、治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Treatment Phase）の事象として報告された中止又は死亡に至った有害事象を投与中止又は死亡に至った有害事象とし、治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）の事象を試験中止又は死亡に至った有害事象として、それぞれ臨床症状の有害事象及び臨床検査値関連の有害事象別に集計した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を集計した。

C Confidential

2.7.6.4.1.2　　被験者の内訳及び背景

2.7.6.4.1.2.1　　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）の被験者の内訳を[表 2.7.6.4.1-1]に、治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）の被験者の内訳を[表 2.7.6.4.1-2]に示す。

P00041試験への組入れ例は336例、治験薬投与例は330例であった。そのうち、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。治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）には165例が移行し、81%（133/165例）が完了した。

表 2.7.6.4.1-1 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（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

表 2.7.6.4.1-2 被験者の内訳：
治験薬最終投与 8 日後から 30 日後まで（30-Day Follow-up Phase）
（Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Disposition	Number (%) of Subjects† (n = 330)
Entered Follow-Up	165 (100)‡
Discontinued Follow-Up:	32 (19)
Adverse event	16 (10)
Treatment failure	1 (1)
Lost to follow-up	7 (4)
Did not wish to continue	3 (2)
Non-compliance with protocol	4 (2)
Administrative	1 (1)
Completed Follow-Up	133 (81)
Missing§	1
Never Entered Follow-Up	164

† 治験薬を1回以上投与されたすべての被験者
‡ 割合は、追跡調査に移行した被験者に対する各項目に該当する被験者数を示す。
§ 治験担当医師が当該被験者の情報を適切に入力しなかったため、当該被験者は、上記の項目のいずれにも該当しなかった。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.2.2　解析対象集団

解析対象集団の内訳を[表 2.7.6.4.1-3]に示す。

治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（ITT）は330例であった。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）は238例であった。

表 2.7.6.4.1-3 解析対象集団の内訳（P00041 試験）

Subset	Number (%)of Subjects†
Intent-to-Treat	330 (100)
Subject Without Evidence of Refractory IFI or Not Intolerant of Standard Therapy	71 (22)
Subject Without Proven or Probable IFI	48 (15)
Modified Intent-to-Treat‡	238 (72)
Subject Without DRC-determined Efficacy Outcome	11 (3)
Efficacy Evaluable	227 (69)
Non-compliance with Study Treatment	2 (1)
Prohibited Medications	25 (8)
Protocol Evaluable	201 (61)

IFI：侵襲性真菌症、DRC：データレビュー委員会
† Intent-to-Treat subset（ITT）（治験薬を1回以上投与されたすべての被験者）の被験者数に基づく。
‡ Modified 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）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。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

C Confidential

2.7.6.4.1.2.3　　人口統計学的特性及びベースライン特性

P00041試験における ITT/MITT の被験者の背景因子を[表 2.7.6.4.1-4]に、MITT のベースライン特性を[表 2.7.6.4.1-5]に示す。

MITT の被験者の平均年齢は44.1歳（範囲 : 8～83歳）で、65歳以上の被験者の割合は11%（25/238例）であった。性別は、男性68%（161/238例）、女性32%（77/238例）であった。平均体重は66.5 kgであった。被験者の半数以上は白人であった［60%（143/238例）］。

組入れ理由は、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例63%（150/238例）、無効かつ不耐容例23%（55/238例）、不耐容例14%（33/238例）であった。

MITT を DRC が判定した8つの主要原因真菌に分類した[表 2.7.6.4.1-6]。

MITT 238例のうち、最も多かった主要原因真菌は *Aspergillus* 属（107例）であった。

Confidential

表 2.7.6.4.1-4 被験者の背景因子（Intent-to-Treat Subset/Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Characteristics	Subjects in ITT Subset (n = 330)	MITT Subset								
		Infections: Primary Pathogen Group†								ALL MITT Subjects
		Aspergillus	*Candida*	*Fusarium*	*Crypto-coccus*	*Coccidi-oides*	Zygomy-cetes	Chromo‡/ Mycetoma	Other Fungi	
		(n = 107)	(n = 23)	(n = 18)	(n = 31)	(n = 16)	(n = 11)	(n = 11)	(n = 30)	(n = 238)
Age: years										
Mean (SD)	43.6 (16.2)	46.0 (15.7)	40.7 (16.0)	45.6 (19.1)	34.8 (9.5)	43.6 (17.3)	45.9 (20.3)	48.9 (11.9)	46.9 (18.0)	44.1 (16.1)
Median	43.0	45.0	40.0	48.5	33.0	43.0	52.0	47.0	51.5	43.0
Minimum-Maximum	8-84	8-83	12-77	10-75	21-64	17-65	14-74	35-69	16-80	8-83
Age: no. (%) subjects										
<18 years	16 (5)	4 (4)	3 (13)	2 (11)	0	1 (6)	1 (9)	0	1 (3)	11 (5)
18-<65 years	281 (85)	90 (84)	19 (83)	13 (72)	31 (100)	14 (88)	8 (73)	9 (82)	26 (87)	202 (85)
≥65 years	33 (10)	13 (12)	1 (4)	3 (17)	0	1 (6)	2 (18)	2 (18)	3 (10)	25 (11)
Race: no. (%) subjects										
Caucasian	199 (60)	84 (79)	17 (74)	14 (78)	3 (10)	4 (25)	4 (36)	2 (18)	23 (77)	143 (60)
Black	26 (8)	10 (9)	0	1 (6)	2 (6)	3 (19)	1 (9)	2 (18)	2 (7)	21 (9)
Asian	27 (8)	4 (4)	1 (4)	0	11 (35)	1 (6)	0	0	0	17 (7)
Hispanic	77 (23)	9 (8)	5 (22)	3 (17)	15 (48)	8 (50)	5 (45)	7 (64)	5 (17)	56 (24)
Other	1 (<1)	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	1 (<1)
Sex: no. (%) subjects										
Male	217 (66)	71 (66)	15 (65)	8 (44)	28 (90)	7 (44)	8 (73)	10 (91)	20 (67)	161 (68)
Female	113 (34)	36 (34)	8 (35)	10 (56)	3 (10)	9 (56)	3 (27)	1 (9)	10 (33)	77 (32)
Weight: kg	(n = 308)	(n = 99)	(n = 22)	(n = 16)	(n = 29)	(n = 15)	(n = 9)	(n = 11)	(n = 27)	(n = 220)
Mean (SD)	66.62 (17.02)	69.36 (17.19)	63.28 (17.36)	75.33 (15.14)	55.44 (9.52)	59.60 (11.53)	69.89 (16.73)	67.91 (9.74)	68.87 (12.56)	66.48 (15.96)
Median	65.60	67.90	62.50	75.90	54.00	59.90	71.70	70.00	68.00	65.30
Minimum-Maximum	24.0-124.7	24.0-105.0	33.0-109.4	49.4-113.0	42.4-75.0	39.3-80.7	42.9-94.7	51.0-84.0	44.8-88.3	24.0-113.0

C Confidential

表 2.7.6.4.1-4 被験者の背景因子（Intent-to-Treat Subset/Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）（続き）

Characteristics	Subjects in ITT Subset (n = 330)	MITT Subset								
		Infections: Primary Pathogen Group†								ALL MITT Subjects (n = 238)
		Aspergillus (n = 107)	*Candida* (n = 23)	*Fusarium* (n = 18)	*Crypto-coccus* (n = 31)	*Coccidi-oides* (n = 16)	Zygomy-cetes (n = 11)	Chromo‡/ Mycetoma (n = 11)	Other Fungi (n = 30)	
Mechanical Ventilation: no. (%) subjects										
Yes	11 (3)	4 (4)	2 (9)	1 (6)	0	0	1 (9)	0	1 (3)	8 (3)
No	318 (96)	103 (96)	21 (91)	17 (94)	31 (100)	16 (100)	10 (91)	11 (100)	28 (93)	229 (96)
Missing	1 (<1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (<1)
Region: no. (%) subjects										
USA	224 (68)	94 (88)	17 (74)	17 (94)	2 (6)	11 (69)	10 (91)	0	22 (73)	165 (69)
non USA	106 (32)	13 (12)	6 (26)	1 (6)	29 (94)	5 (31)	1 (9)	11 (100)	8 (27)	73 (31)
Year of Enrollment: no. (%) subjects										
01 JAN 1999 – 31 DEC 1999	44 (13)	20 (19)	0	3 (17)	1 (3)	2 (13)	2 (18)	3 (27)	5 (17)	33 (14)
01 JAN 2000 – 31 DEC 2000	216 (65)	64 (60)	16 (70)	13 (72)	23 (74)	9 (56)	6 (55)	7 (64)	17 (57)	151 (63)
01 JAN 2001 – 30 APR 2001	70 (21)	23 (21)	7 (30)	2 (11)	7 (23)	5 (31)	3 (27)	1 (9)	8 (27)	54 (23)

ITT：Intent-to-Treat、MITT：Modified Intent-to-Treat、SD：標準偏差
† 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。
‡ クロモブラストミコーシス
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

表 2.7.6.4.1-5 ベースライン特性（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Characteristics	Infections: Primary Pathogen Group[†]								ALL MITT Subjects (n = 238)
	Aspergillus (n = 107)	*Candida* (n = 23)	*Fusarium* (n = 18)	*Crypto-coccus* (n = 31)	*Coccidi-oides* (n = 16)	Zygomy-cetes (n = 11)	Chromo[‡]/ Mycetoma (n = 11)	Other Fungi (n = 30)	
Primary Enrollment Reason[§]									
Refractory	55 (51)	15 (65)	12 (67)	27 (87)	13 (81)	3 (27)	11 (100)	19 (63)	150 (63)
Intolerant	13 (12)	4 (17)	4 (22)	3 (10)	1 (6)	5 (45)	0	3 (10)	33 (14)
Refractory and Intolerant	39 (36)	4 (17)	2 (11)	1 (3)	2 (13)	3 (27)	0	8 (27)	55 (23)
High-Level Site of Infection[‖]									
Pulmonary	79 (74)	2 (9)[¶]	2 (11)	0	8 (50)	1 (9)	0	6 (20)	93 (39)
Extrapulmonary	19 (18)	12 (52)[#]	7 (39)	28 (90)	4 (25)	7 (64)	11 (100)	14 (47)	100 (42)
Disseminated With Pulmonary Involvement	3 (3)	7 (30)[††]	2 (11)	0	0	2 (18)	0	3 (10)	16 (7)
Disseminated Without Confirmed Pulmonary Involvement	6 (6)	2 (9)	7 (39)	3 (10)	4 (25)	1 (9)	0	7 (23)	29 (12)
More Detailed Site of Infection, as Determined by Any Member of the DRC[‡‡]									
Abdomen	0	3 (13)	0	0	0	1 (9)	0	0	4 (2)
Adrenal Gland	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (<1)
Blood	1 (1)	7 (30)	1 (6)	0	0	0	0	4 (13)	12 (5)
Bone	2 (2)	1 (4)	0	0	0	0	1 (9)	4 (13)	8 (3)
Central Nervous System	4 (4)	1 (4)	0	28 (90)	1 (6)	0	0	4 (13)	38 (16)
Disseminated	10 (9)	4 (17)	9 (50)	5 (16)	4 (25)	3 (27)	0	9 (30)	43 (18)
Esophagus	0	3 (13)	0	0	0	0	0	0	3 (1)
Foot	0	0	0	0	0	0	2 (18)	1 (3)	3 (1)
Hepatobiliary	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Joint	0	1 (4)	0	0	1 (6)	0	0	1 (3)	3 (1)
Liver	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Lower Respiratory	84 (79)	3 (13)	2 (11)	1 (3)	8 (50)	2 (18)	0	8 (27)	102 (43)
Lower Urinary	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Lymph Node	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (<1)
Nasopharynx	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Ophthalmic	0	0	1 (6)	0	0	0	0	1 (3)	1 (<1)

C Confidential

表 2.7.6.4.1-5 ベースライン特性（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）（続き）

Characteristics	Infections: Primary Pathogen Group†								ALL MITT Subjects (n = 238)
	Aspergillus (n = 107)	*Candida* (n = 23)	*Fusarium* (n = 18)	*Crypto-coccus* (n = 31)	*Coccidi-oides* (n = 16)	Zygomy-cetes (n = 11)	Chromo‡/ Mycetoma (n = 11)	Other Fungi (n = 30)	
Orbit	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Oropharynx	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Other GI	0	10 (43)	0	0	0	0	0	0	10 (4)
Pelvis	0	0	0	0	1 (6)	0	0	0	1 (<1)
Pleural	0	2 (9)	0	0	0	0	0	0	2 (1)
Respiratory Tract	4 (4)	0	1 (6)	0	1 (6)	0	0	1 (3)	6 (3)
Sinuses	18 (17)	0	2 (11)	0	0	5 (45)	0	3 (10)	27 (11)
Skin	2 (2)	0	7 (39)	2 (6)	1 (6)	2 (18)	11 (100)	6 (20)	31 (13)
Spleen	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Sternum	0	0	0	0	0	0	0	1 (3)	1 (<1)
Subcutaneous Tissue	1 (1)	0	2 (11)	0	0	0	1 (9)	0	4 (2)
Trachea	0	0	0	0	0	1 (9)	0	0	1 (<1)
Upper Respiratory	1 (1)	0	1(6)	0	0	1 (9)	0	1 (3)	4 (2)
History of Underlying Medical Conditions§§									
Hematologic Malignancy	79 (74)	11 (48)	13 (72)	0	1 (6)	8 (73)	0	15 (50)	120 (50)
Nonhematologic Malignancy	13 (12)	2 (9)	2 (11)	3 (10)	1 (6)	2 (18)	2 (18)	1 (3)	25 (11)
Nonmalignant Hematologic Disorder‖‖	91 (85)	19 (83)	16 (89)	12 (39)	8 (50)	10 (91)	0	18 (60)	167 (70)
Aplastic anemia	2 (2)	0	0	0	0	0	0	0	2 (1)
Myelodysplastic syndrome	7 (7)	0	0	0	0	0	0	0	7 (3)
Bone Marrow Transplant¶¶	55 (51)	3 (13)	6 (33)	0	1 (6)	5 (45)	0	9 (30)	73 (31)
Allogeneic	48 (45)	3 (13)	4 (22)	0	1 (6)	4 (36)	0	9 (30)	64 (27)
Solid Organ Transplant	12 (11)	3 (13)	2 (11)	1 (3)	0	2 (18)	0	4 (13)	23 (10)
Renal Disease##	68 (64)	11 (48)	10 (56)	2 (6)	5 (31)	6 (55)	0	16 (53)	112 (47)
Hepatic Disease†††	43 (40)	9 (39)	8 (44)	6 (19)	2 (13)	3 (27)	0	8 (27)	74 (31)

表 2.7.6.4.1-5 ベースライン特性（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）（続き）

Characteristics	Infections: Primary Pathogen Group†								ALL MITT Subjects (n = 238)
	Aspergillus (n = 107)	*Candida* (n = 23)	*Fusarium* (n = 18)	*Crypto-coccus* (n = 31)	*Coccidi-oides* (n = 16)	Zygomy-cetes (n = 11)	Chromo‡/ Mycetoma (n = 11)	Other Fungi (n = 30)	
Immunocompromised, Acquired	28 (26)	13 (57)	5 (28)	28 (90)	5 (31)	2 (18)	0	8 (27)	89 (37)
Diabetes mellitus	15 (14)	4 (17)	5 (28)	0	2 (13)	2 (18)	0	6 (20)	34 (14)
HIV Infection NOS	5 (5)	7 (30)	0	28 (90)	0	0	0	3 (10)	43 (18)
AIDS	2 (2)	2 (9)	0	1 (3)	0	0	0	2 (7)	7 (3)
Immunocompromised, Congenital	2 (2)	2 (9)	0	2 (6)	0	0	0	2 (7)	8 (3)
Chronic granulomatous disease	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Fibrocystic disease of pancreas	0	1 (4)	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Neutropenia (Baseline ANC <500/mm^3)‡‡‡									
Yes	21 (20)	3 (13)	6 (33)	1 (3)	0	1 (9)	0	3 (10)	33 (14)
No	78 (73)	19 (83)	11 (61)	29 (94)	13 (81)	10 (91)	11 (100)	26 (87)	190 (80)
Unknown	8 (7)	1 (4)	1 (6)	1 (3)	3 (19)	0	0	1 (3)	15 (6)
Duration of Prior Effective Antifungal Therapy									
0 to 30 days	69 (64)	15 (65)	17 (94)	18 (58)	1 (6)	8 (73)	0	14 (47)	137 (58)
31 to 60 days	21 (20)	3 (13)	1 (6)	8 (26)	2 (13)	1 (9)	0	6 (20)	40 (17)
61 to 90 days	7 (7)	1 (4)	0	1 (3)	1 (6)	1 (9)	1 (9)	2 (7)	13 (5)
91 to 180 days	7 (7)	2 (9)	0	3 (10)	2 (13)	0	0	2 (7)	16 (7)
≥181 days	3 (3)	2 (9)	0	1 (3)	10 (63)	1 (9)	10 (91)	6 (20)	32 (13)

表 2.7.6.4.1-5 ベースライン特性（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）（続き）

Characteristics	Infections: Primary Pathogen Group†								ALL MITT Subjects (n = 238)
	Aspergillus (n = 107)	*Candida* (n = 23)	*Fusarium* (n = 18)	*Crypto-coccus* (n = 31)	*Coccidi-oides* (n = 16)	Zygomy-cetes (n = 11)	Chromo‡/ Mycetoma (n = 11)	Other Fungi (n = 30)	
Other Prior Therapy									
Corticosteroids	78 (73)	11 (48)	13 (72)	2 (6)	4 (25)	8 (73)	0	15 (50)	126 (53)
Myelosuppressive	18 (17)	5 (22)	4 (22)	0	0	1 (9)	0	3 (10)	31 (13)
Immunosuppressive	62 (58)	6 (26)	9 (50)	1 (3)	0	8 (73)	0	12 (40)	93 (39)
Growth Factors	48 (45)	6 (26)	10 (56)	0	1 (6)	6 (55)	0	7 (23)	75 (32)
Other Concurrent Therapy									
Corticosteroids	84 (79)	11 (48)	16 (89)	5 (16)	5 (31)	10 (91)	0	21 (70)	145 (61)
Myelosuppressive	20 (19)	5 (22)	6 (33)	1 (3)	1 (6)	4 (36)	0	4 (13)	39 (16)
Immunosuppressive	70 (65)	8 (35)	12 (67)	2 (6)	0	8 (73)	0	16 (53)	110 (46)
Growth Factors	65 (61)	9 (39)	12 (67)	0	2 (13)	6 (55)	0	9 (30)	98 (41)

ANC：好中球絶対数、GI：消化管、NOS：特定不能
† 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。
‡ クロモブラストミコーシス
§ DRC による判定
‖ 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）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）。
¶ カンジダ血症を除く肺感染
# カンジダ血症を除く食道カンジダ症及び *Candida* 属によるその他の侵襲性真菌症
†† 肺及び播種性感染に分類されたすべての被験者は、少なくともカンジダ血症を罹患していた。
‡‡ 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。各被験者の感染部位は、1箇所以上存在する。
§§ 病歴データに関し、治癒又は持続中の疾患を要約した。
‖‖ 主な病歴は、貧血、リンパ節症、好中球減少症及び汎血球減少症等であった。
¶¶ 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］
主な病歴は、血中クレアチニン増加又は腎不全などの腎機能障害等であった。
††† 主な病歴は、高ビリルビン血症、肝炎又は酵素値異常等であった。
‡‡‡ 治験薬投与開始の直近の値（治験薬投与開始30日前から投与開始までの期間を含む）
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

表 2.7.6.4.1-6 ベースライン時の主要原因真菌

（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Primary Pathogen Group†	Subjects With Single Primary Pathogen Group, or With Multiple Pathogen Groups, As Indicated	+	Subjects With Two Primary Pathogen Groups	=	Total Number of Subjects With Infection From Indicated Primary Pathogen Group
Aspergillus	100		7		107
Candida	21		2		23
Fusarium	17		1		18
Cryptococcus	31		0		31
Coccidioides	15		1		16
Zygomycetes	9		2		11
Chromoblastomycosis/ Mycetoma	11		0		11
Other Fungi	25		5		30
Subtotal Subjects	229				
Multiple (Two) Primary Pathogen Groups	9				
Total Subjects	238				

† 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（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

MITT のうち、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例（無効かつ不耐容例も含む）における治験担当医師による侵襲性真菌症診断後のベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数を[表 2.7.6.4.1-7]に、不耐容例のベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数を[表 2.7.6.4.1-8]に示す。

Confidential

表 2.7.6.4.1-7 治験担当医師による侵襲性真菌症診断後のベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数：DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例（無効かつ不耐容例も含む）（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Effective Antifungal Therapy‡	n	Actual Number of Days†			
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum to Maximum
All Subjects (n = 205)					
Amphotericin B	83	26.1	28.5	15.0	1-123
Lipid Amphotericin B§	113	28.9	57.1	13.0	1-514
Any Amphotericin	**162**	**32.3**	**58.7**	**15.5**	**1-630**
Fluconazole	34	165.3	453.9	29.5	1-2553
Itraconazole	90	176.2	382.5	26.5	1-2153
Voriconazole	6	34.2	22.9	34.5	3-65
Any Azole	**119**	**190.5**	**427.6**	**30.0**	**1-2553**
Echinocandins	6	86.8	74.3	82.5	7-187
Other Antifungal	8	369.5	248.3	430.0	14-679
Any Antifungal	**199‖**	**144.3**	**383.9**	**28.0**	**1-2553**
Aspergillus (n = 94)					
Amphotericin B	33	19.8	23.5	12.0	1-109
Lipid Amphotericin B§	71	27.6	36.1	16.0	1-193
Any Amphotericin	**86**	**28.6**	**35.3**	**17.0**	**1-193**
Itraconazole	48	30.4	40.9	17.0	1-190
Voriconazole	5	33.2	25.4	30.0	3-65
Any Azole	**53**	**30.7**	**39.6**	**17.0**	**1-190**
Echinocandins	5	73.2	74.2	74.0	7-187
Any Antifungal	**92‖**	**36.3**	**42.3**	**23.0**	**1-203**
Candida (n = 19)					
Amphotericin B	6	19.3	18.4	12.5	2-51
Lipid Amphotericin B§	9	33.4	45.6	11.0	2-147
Any Amphotericin	**11**	**37.7**	**42.0**	**18.0**	**7-147**
Fluconazole	13	19.5	15.0	19.0	1-43
Itraconazole	8	62.6	94.2	14.5	1-218
Voriconazole	2	27.5	16.3	27.5	16-39
Any Azole	**14**	**54.8**	**79.7**	**32.5**	**1-255**
Echinocandins	1	155.0	NA	155.0	155-155
Other Antifungal	1	14.0	NA	14.0	14-14
Any Antifungal	**17‖**	**57.1**	**74.1**	**30.0**	**4-255**
Fusarium (n = 14)					
Amphotericin B	4	11.3	14.7	5.5	1-33
Lipid Amphotericin B§	14	7.6	3.0	8.0	2-13
Any Amphotericin	**14**	**9.9**	**7.3**	**9.0**	**2-33**
Any Antifungal	**14**	**9.9**	**7.3**	**9.0**	**2-33**
Cryptococcus (n = 28)					
Amphotericin B	24	29.3	23.4	19.0	4-91
Lipid Amphotericin B§	3	30.7	50.5	2.0	1-89
Any Amphotericin	**25**	**31.8**	**33.6**	**18.0**	**2-152**
Fluconazole	12	32.7	34.7	14.5	1-101
Any Azole	**12**	**32.7**	**34.7**	**14.5**	**1-101**
Any Antifungal	**27‖**	**39.9**	**40.5**	**27.0**	**2-152**
Coccidioides (n = 15)					
Amphotericin B	4	40.8	54.8	20.0	2-121
Lipid Amphotericin B§	5	38.8	19.1	31.0	24-71
Any Amphotericin	**8**	**44.5**	**42.8**	**29.0**	**2-121**
Fluconazole	9	552.9	786.1	270.0	6-2553
Itraconazole	10	304.5	304.2	273.5	31-1087
Any Azole	**14**	**607.6**	**699.0**	**335.0**	**31-2553**
Any Antifungal	**15**	**581.7**	**693.6**	**306.0**	**31-2553**

Confidential

表 2.7.6.4.1-7 治験担当医師による侵襲性真菌症診断後のベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数：DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例（無効かつ不耐容例も含む）（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）（続き）

Effective Antifungal Therapy‡	n	Actual Number of Days†			
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum to Maximum
Zygomycetes (n = 6)					
Amphotericin B	4	28.8	23.3	24.0	6-61
Lipid Amphotericin B§	4	9.5	3.9	9.5	5-14
Any Amphotericin	**6**	**24.7**	**23.0**	**17.0**	**6-69**
Any Antifungal	**6**	**24.7**	**23.0**	**17.0**	**6-69**
Chromoblastomycosis/Mycetoma (n = 11)					
Amphotericin B	1	1.0	NA	1.0	1-1
Any Amphotericin	**1**	**1.0**	**NA**	**1.0**	**1-1**
Itraconazole	9	747.0	640.3	469.0	185-1865
Any Azole	**11**	**659.5**	**613.8**	**466.0**	**62-1865**
Other Antifungal	6	455.8	216.3	506.5	71-679
Any Antifungal	**11**	**852.3**	**776.0**	**469.0**	**62-2260**
Other Fungi (n = 27)					
Amphotericin B	9	44.8	45.7	33.0	3-123
Lipid Amphotericin B§	15	60.5	134.9	11.0	2-514
Any Amphotericin	**20**	**64.4**	**142.1**	**13.0**	**2-630**
Itraconazole	18	241.6	515.6	62.5	2-2153
Any Azole	**19**	**229.4**	**503.9**	**58.0**	**2-2153**
Other Antifungal	1	207.0	NA	207.0	207-207
Any Antifungal	**26**‖	**204.3**	**487.4**	**37.5**	**3-2318**

NA：該当なし
† 治療歴情報に基づく。投与中断期間を除く。欠測であった被験者は含まない。
‡ 原因真菌による感染症に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療
§ アムホテリシン B 脂質製剤のうちのいずれか
‖すべての被験者は DRC により標準的抗真菌治療が無効であると判定されたが、侵襲性真菌症の診断日から試験開始日までの期間に標準的抗真菌治療が投与されなかった被験者が6例（*Aspergillus* 属2例、*Candida* 属2例、*Cryptococcus* 属1例、その他の真菌1例）いた。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

C Confidential

表 2.7.6.4.1-8 治験担当医師による侵襲性真菌症診断後のベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数：DRC 判定による標準的抗真菌治療の不耐容例（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Effective Antifungal Therapy[‡]	n	Actual Number of Days[†]			
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum to Maximum
All Subjects (n = 33)					
Amphotericin B	11	6.6	5.6	4.0	2-21
Lipid Amphotericin B[§]	24	28.9	59.8	6.5	1-290
Any Amphotericin	**28**	**27.0**	**57.8**	**7.0**	**1-303**
Fluconazole	6	4.5	3.7	3.5	1-11
Itraconazole	5	9.4	5.3	9.0	4-17
Any Azole	**11**	**6.7**	**5.0**	**5.0**	**1-17**
Any Antifungal	**31[‖]**	**25.9**	**55.2**	**7.0**	**1-303**
Aspergillus (n = 13)					
Amphotericin B	4	4.0	2.2	3.5	2-7
Lipid Amphotericin B[§]	12	23.6	26.1	10.5	2-83
Any Amphotericin	**12**	**23.9**	**25.8**	**10.5**	**4-83**
Itraconazole	3	8.3	4.0	9.0	4-12
Any Azole	**3**	**8.3**	**4.0**	**9.0**	**4-12**
Any Antifungal	**12[‖]**	**24.4**	**26.0**	**12.0**	**4-83**
Candida (n = 4)					
Amphotericin B	1	5.0	NA	5.0	5-5
Lipid Amphotericin B[§]	1	1.0	NA	1.0	1-1
Any Amphotericin	**2**	**3.0**	**2.8**	**3.0**	**1-5**
Fluconazole	3	2.7	2.1	2.0	1-5
Any Azole	**3**	**2.7**	**2.1**	**2.0**	**1-5**
Any Antifungal	**4**	**3.3**	**2.1**	**3.5**	**1-5**
Fusarium (n = 4)					
Amphotericin B	1	4.0	NA	4.0	4-4
Lipid Amphotericin B[§]	3	3.7	1.2	3.0	3-5
Any Amphotericin	**3**	**5.0**	**2.0**	**5.0**	**3-7**
Any Antifungal	**3[‖]**	**5.0**	**2.0**	**5.0**	**3-7**
Cryptococcus (n = 3)					
Amphotericin B	2	5.5	2.1	5.5	4-7
Lipid Amphotericin B[§]	1	5.0	NA	5.0	5-5
Any Amphotericin	**2**	**8.0**	**1.4**	**8.0**	**7-9**
Fluconazole	2	4.0	2.8	4.0	2-6
Any Azole	**2**	**4.0**	**2.8**	**4.0**	**2-6**
Any Antifungal	**3**	**7.7**	**6.0**	**7.0**	**2-14**
Coccidioides (n = 1)					
Lipid Amphotericin B[§]	1	16.0	NA	16.0	16-16
Any Amphotericin	**1**	**16.0**	**NA**	**16.0**	**16-16**
Fluconazole	1	11.0	NA	11.0	11-11
Any Azole	**1**	**11.0**	**NA**	**11.0**	**11-11**
Any Antifungal	**1**	**26.0**	**NA**	**26.0**	**26-26**
Zygomycetes (n = 5)					
Amphotericin B	2	8.0	7.1	8.0	3-13
Lipid Amphotericin B[§]	4	91.8	134.3	36.0	5-290
Any Amphotericin	**5**	**76.6**	**128.6**	**13.0**	**3-303**
Any Antifungal	**5**	**76.6**	**128.6**	**13.0**	**3-303**

Confidential

表 2.7.6.4.1-8 治験担当医師による侵襲性真菌症診断後のベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数：DRC 判定による標準的抗真菌治療の不耐容例（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）（続き）

Effective Antifungal Therapy‡	n	Actual Number of Days†			
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum to Maximum
Chromoblastomycosis/Mycetoma (n = 0)					
Other Fungi (n = 3)					
Amphotericin B	1	21.0	NA	21.0	21-21
Lipid Amphotericin B§	2	5.5	0.7	5.5	5-6
Any Amphotericin	**3**	**10.7**	**9.0**	**6.0**	**5-21**
Itraconazole	2	11.0	8.5	11.0	5-17
Any Azole	**2**	**11.0**	**8.5**	**11.0**	**5-17**
Any Antifungal	**3**	**16.3**	**9.9**	**21.0**	**5-23**

NA：該当なし
† 治療歴情報に基づく。投与中断期間を除く。欠測であった被験者は含まない。
‡ 原因真菌に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療
§ アムホテリシン B 脂質製剤のうちのいずれか
‖ すべての被験者は DRC により標準的抗真菌治療が不耐容であると判定されたが、侵襲性真菌症の診断日から試験開始日までの期間に標準的抗真菌治療が投与されなかった被験者が2例（*Aspergillus* 属1例、*Fusarium* 属1例）いた。
注：本表には、DRC により標準的抗真菌治療が無効かつ不耐容と判定された被験者は含まれていない。したがって、[表 2.7.6.4.1-7]と重複する被験者は含まれていない。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.2.4　　曝露期間

ITT における造血幹細胞移植の既往の有無別の治験薬の曝露期間を[表 2.7.6.4.1-9]に示す。

造血幹細胞移植患者の曝露期間の中央値は45日で、非造血幹細胞移植患者の133日に比べて短かったが、最長曝露期間では、造血幹細胞移植患者585日、非造血幹細胞移植患者609日と両投与群ともに約20ヵ月であった。また、両投与群の投与期間が3ヵ月未満、3ヵ月以上6ヵ月未満、6ヵ月以上9ヵ月未満及び9ヵ月以上12ヵ月未満である被験者の割合は大きく乖離していないため、造血幹細胞移植患者の曝露期間は非造血幹細胞移植患者に比べて短い傾向が認められるものの、この傾向が安全性の評価に大きく影響を及ぼす可能性は少ないと考えられた。

C Confidential

表 2.7.6.4.1-9 造血幹細胞移植の既往の有無別の治験薬の曝露期間

（Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Duration of Participation	Number (%) of Subjects		
	BMT Subjects (n=93)	non-BMT Subjects† (n=237)	Total (n=330)
0-<3 Months‡	57 (61)	98 (41)	155 (47)
≤7 Days	12 (13)	16 (7)	28 (8)
≤30 Days	41 (44)	54 (23)	95 (29)
3-<6 Months	16 (17)	57 (24)	73 (22)
6-<9 Months	12 (13)	39 (16)	51 (15)
9-<12 Months	4 (4)	20 (8)	24 (7)
≥12 Months	4 (4)	23 (10)	27 (8)
Treatment Duration Unknown	0	0	0
Minimum Duration (days)	1	1	1
Median Duration (days)	45	133	102.5
Maximum Duration (days)	585	609	609

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］
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。
† 造血幹細胞移植の既往歴がない被験者
‡ 1ヵ月=30日
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

C Confidential

2.7.6.4.1.3　　有効性の結果

2.7.6.4.1.3.1　　主要評価項目

2.7.6.4.1.3.1.1　　総合効果の有効率

MITT における主要原因真菌別の治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率を[表 2.7.6.4.1-10]に示す。

MITT における治療終了時（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、50.0%（119/238例）であった。

主要原因真菌別の侵襲性真菌症に対する有効性の結果については、それぞれの結果の項で示す。

C Confidential

表 2.7.6.4.1-10　　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）（P00041 試験）

Primary Pathogen Group†	Number (%) of Positive Responses: Subjects With Single Primary Pathogen Group, or With Multiple Pathogen Groups, As Indicated	+	Subjects With Two Primary Pathogen Groups	=	Total Number of Subjects With Infection From Indicated Primary Pathogen Group	95% Confidence Interval for Positive Responses in Primary Pathogen Group
Aspergillus	42/100 (42)		3/7 (43)		45/107 (42)	33% - 51%
Candida	11/21 (52)		0/2		11/23 (48)	27% - 69%
Fusarium	6/17 (35)		1/1 (100)		7/18 (39)	17% - 64%
Cryptococcus	15/31 (48)		NA		15/31 (48)	31% - 66%
Coccidioides	11/15 (73)		0/1		11/16 (69)	41% - 89%
Zygomycetes	5/9 (56)		1/2 (50)		6/11 (55)	23% - 83%
Chromoblastomycosis/ Mycetoma	9/11 (82)		NA		9/11 (82)	48% - 98%
Other Fungi	16/25 (64)		3/5 (60)		19/30 (63)	46% - 81%
Subtotal Subjects	115/229 (50)					
Multiple (Two) Primary Pathogen Groups	4/9 (44)					
Total Subjects	119/238 (50)					

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
NA：該当なし（当該真菌を主要原因真菌とする被験者がいない）
†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（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

Confidential

2.7.6.4.1.3.2　副次評価項目

2.7.6.4.1.3.2.1　生存の割合及び生存期間

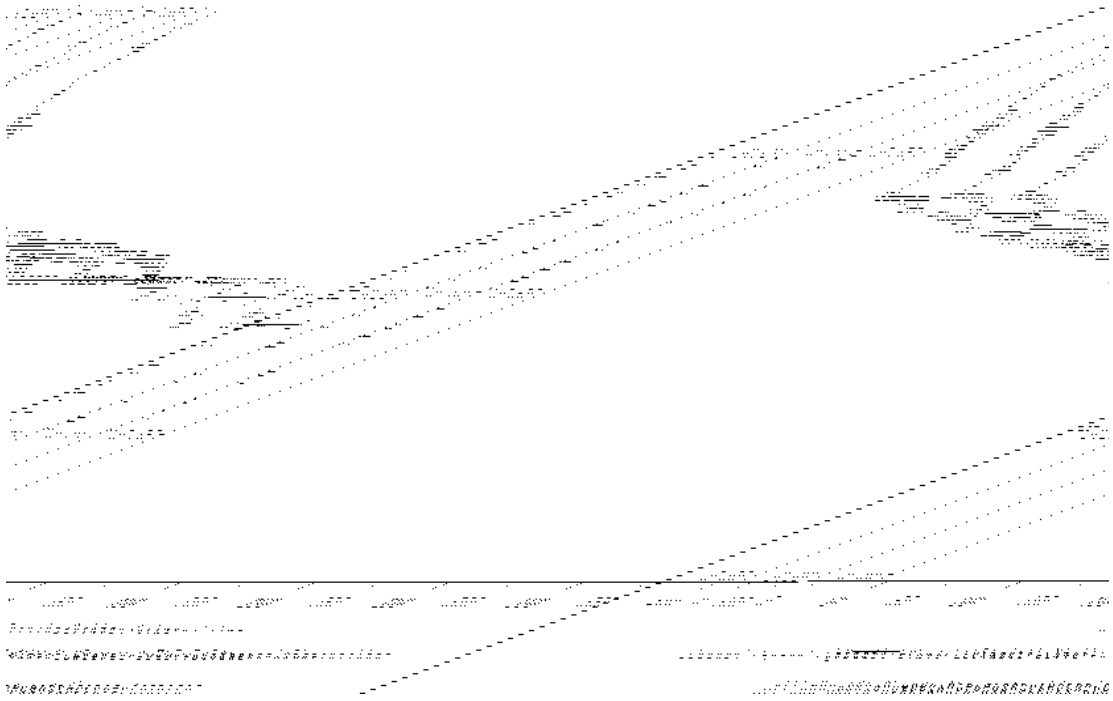
MITTにおける治験薬最終投与30日後の生存の割合は、56.3%（134/238例）であった。主な死因は、有害事象19.3%（46/238例）、合併症12.2%（29/238例）及び侵襲性真菌症の進行11.3%（27/238例）であった。

MITTにおける治験薬投与開始からの372日間のKaplan-Meier法による生存曲線を[図 2.7.6.4.1-1]に示す。

Kaplan-Meier法の解析による治験薬投与372日時点の生存率は、45%であった。

なお、評価にあたっては、治験薬最終投与30日後以降に報告された死亡情報（14例）も含めた。

図 2.7.6.4.1-1 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）（P00041 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（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

Confidential

2.7.6.4.1.3.2.2　　主要原因真菌別の結果

2.7.6.4.1.3.2.2.1　　*Aspergillus* 属（主要解析対象集団）

2.7.6.4.1.3.2.2.1.1　　総合効果

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）の内訳を[表 2.7.6.4.1-11]に示す。

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、42.1%（45/107例）であった[表 2.7.6.4.1-10]。総合効果の内訳は、一部奏効の割合が35.5%（38/107例）と有効例のうちの多くを占め、完全奏効は6.5%（7/107例）であった。また、総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）は、悪化の割合が36.4%（39/107例）とほとんどを占め、不変9.3%（10/107例）、判定不能12.1%（13/107例）であった。

表 2.7.6.4.1-11　　総合効果（DRC 判定）の内訳：
***Aspergillus* 属による侵襲性真菌症に対する治験薬投与終了時（End of Treatment）**
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
7/107	6.5	38/107	35.5	10/107	9.3	39/107	36.4	13/107	12.1

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（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.3.2.2.1.2　　菌種別の総合効果の有効率

MITT における *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の約1/3では、治験薬投与開始の前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た。治験薬投与開始の前30日以内に培養で *Aspergillus* 属が特定された 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／属別に[付録 2.7.6.4.1-1]に示す。

Aspergillus 属の主な菌種での治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、*A. fumigatus* 41.4%（12/29例）、*A. flavus* 52.6%（10/19例）及び *A. terreus* 28.6%（4/14例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.1.3　　総合効果有効例の経時的分布

MITT における *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時

Confidential

的分布を[表 2.7.6.4.1-12]に示す。

MITT における *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、治験薬投与1ヵ月後に28.0%（30/107例）、3ヵ月後に36.4%（39/107例）、6ヵ月後に38.3%（41/107例）であり、有効例のほとんどの被験者は3ヵ月目までに有効と判定された。

表 2.7.6.4.1-12　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布：
***Aspergillus* 属による侵襲性真菌症**
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Limit of Evaluation	Response (Total N = 107)	
	n	%
Month 1 (4 Weeks)	30	28.0
Month 3 (12 Weeks)	39	36.4
Month 6 (24 Weeks)	41	38.3
Cumulative at End of Treatment	45	42.1

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.3.2.2.1.4　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（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（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）については[2.7.6.3.3.3.2.2.1.4 項]に示す。

2.7.6.4.1.3.2.2.1.5　　生存の割合及び生存期間

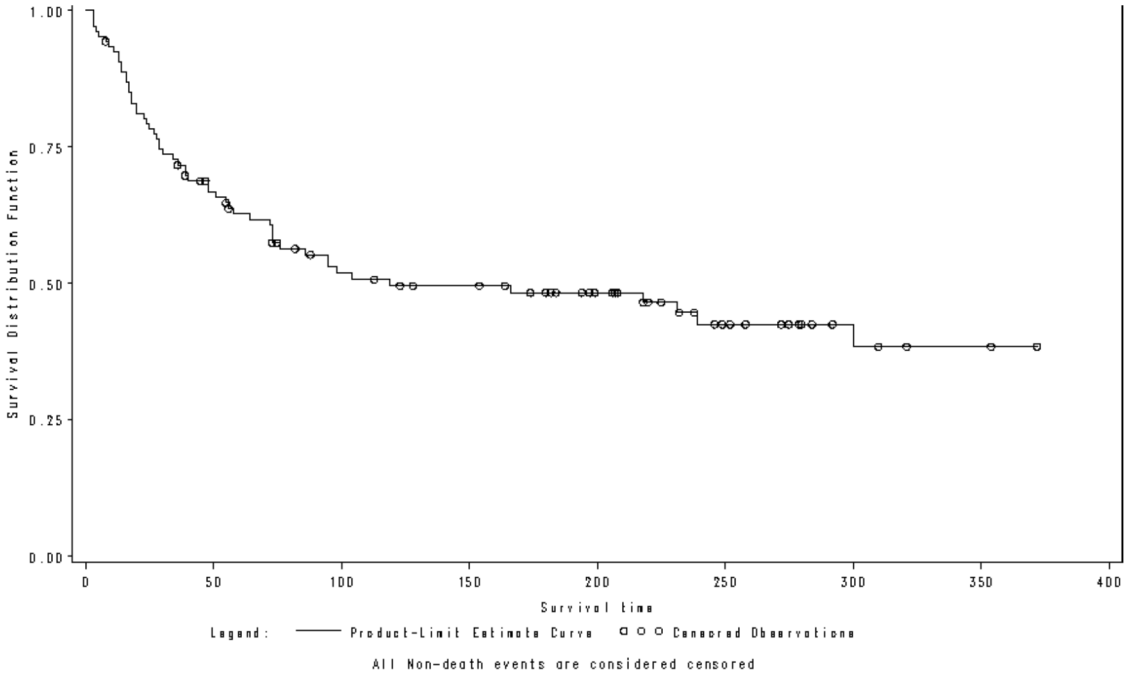
MITT における治験薬最終投与30日後の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、47.7%（51/107例）であった。主な死因は、有害事象20.6%（22/107例）、合併症16.8%（18/107例）及び侵襲性真菌症の進行13.1%（14/107例）であった。

MITT における治験薬投与開始からの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 2.7.6.4.1-2]に示す。

Kaplan-Meier 法の解析による治験薬投与372日時点の生存率は、38%であった。

なお、評価にあたっては、治験薬最終投与30日後以降に報告された死亡情報（6例）も含めた。

図 2.7.6.4.1-2 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）（P00041 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（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.3.2.2.1.6　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

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44.9%（48/107例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.1.7　　治験担当医師判定による真菌学的効果の有効率

真菌学的効果の評価に用いる投与前後の適切な検体は、すべての被験者からは収集できなかった。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真菌学的効果の有効率（治験担当医師判定による消失又は推定消失）は20.6%（22/107例）であった。

Confidential

2.7.6.4.1.3.2.2.2　　*Fusarium* 属

2.7.6.4.1.3.2.2.2.1　　総合効果

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（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.1-13]に示す。

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、38.9%（7/18例）であった[表 2.7.6.4.1-10]。総合効果の有効例の内訳は、完全奏効16.7%（3/18例）、一部奏効22.2%（4/18例）であった。また、総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）は、不変5.6%（1/18例）、悪化50.0%（9/18例）、判定不能5.6%（1/18例）と、悪化が無効例の半数を占めた。

表 2.7.6.4.1-13　　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）（P00041 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
3/18	16.7	4/18	22.2	1/18	5.6	9/18	50.0	1/18	5.6

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（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

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）の24例（MITT の18例以外に6例：症例番号000602、000621、000634、001905、004304及び007601）における治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率は、45.8%（11/24例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.2.2　　菌種別の総合効果の有効率

治験薬投与開始の前30日以内に培養で *Fusarium* 属が特定された 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（DRC 判定）の有効率を菌種／属別に[付録 2.7.6.4.1-1]に示す。

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。

2.7.6.4.1.3.2.2.2.3　　総合効果有効例の経時的分布

MITT における *Fusarium* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.1-14]に示す。

Confidential

MITT における *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、治験薬投与1ヵ月後に27.8%（5/18例）、3ヵ月後に33.3%（6/18例）、6ヵ月後に38.9%（7/18例）となり、増加傾向が認められた。

表 2.7.6.4.1-14　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布：*Fusarium* 属による侵襲性真菌症（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Limit of Evaluation	Response (Total N = 18)	
	n	%
Month 1 (4 Weeks)	5	27.8
Month 3 (12 Weeks)	6	33.3
Month 6 (24 Weeks)	7	38.9
Cumulative at End of Treatment	7	38.9

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.3.2.2.2.4　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（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）については[2.7.6.3.3.3.2.2.2.1.3 項]に示す。

ITT の 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）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、血液及び下気道各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、血液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、血液悪性腫瘍が5例で、そのうち同種造血幹細胞移植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、血液悪性腫瘍は11例で、そのうち同種造血幹細胞移植の既往ありの被験者は5例、自家造血幹細胞移植の既往ありの被験者は2例であった。造血幹細胞移植の既往ありの被験者のうち、移植片対宿主病（GVHD）が認められたのは3例であった。好中球減少症

C Confidential

（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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.6.4.1.3.2.2.2.5　　生存の割合

MITT における治験薬最終投与30日後の *Fusarium* 属による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、44.4%（8/18例）であった。主な死因は、有害事象22.2%（4/18例）、侵襲性真菌症の進行16.7%（3/18例）及び合併症16.7%（3/18例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.2.6　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

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44.4%（8/18例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.2.7　　治験担当医師判定による真菌学的効果の有効率

真菌学的効果の評価に用いる投与前後の適切な検体は、すべての被験者からは収集できなかった。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真菌学的効果の有効率（治験担当医師判定による消失又は推定消失）は33.3%（6/18例）であった。

Confidential

2.7.6.4.1.3.2.2.3　　ムーコル目

2.7.6.4.1.3.2.2.3.1　　総合効果

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（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.1-15]に示す。

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、54.5%（6/11例）であった[表 2.7.6.4.1-10]。総合効果の有効例のほとんどが一部奏効［45.5%（5/11例）］で、完全奏効例は9.1%（1/11例）であった。また、総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）は、悪化が27.3%（3/11例）で、不変及び判定不能は、それぞれ9.1%（1/11例）であった。

表 2.7.6.4.1-15　　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）（P00041 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1/11	9.1	5/11	45.5	1/11	9.1	3/11	27.3	1/11	9.1

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（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

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）の13例（MITT の11例以外に2例：症例番号004208及び004503）における治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、53.8%（7/13例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.3.2　　菌種別の総合効果の有効率

治験薬投与開始の前30日以内に培養でムーコル目が特定されず、病理組織検査の結果に基づき、ムーコル目による侵襲性真菌症と判定された被験者がいた。治験薬投与開始の前30日以内に培養でムーコル目が特定された 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（DRC 判定）の有効率を菌種／属別に[付録 2.7.6.4.1-1]に示す。

ムーコル目で治療終了時（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 各1例であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.3.3　　総合効果有効例の経時的分布

MITT におけるムーコル目による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的

Confidential

分布を[表 2.7.6.4.1-16]に示す。

MITT における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、治験薬投与1ヵ月後に27.3%（3/11例）、3ヵ月後に45.5%（5/11例）、6ヵ月後に36.4%（4/11例）となった。評価対象被験者数が少なく、治療期間と有効率の関連について解釈することは困難であった。

表 2.7.6.4.1-16　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布：
ムーコル目による侵襲性真菌症
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Limit of Evaluation	Response (Total N = 11)	
	n	%
Month 1 (4 Weeks)	3	27.3
Month 3 (12 Weeks)	5	45.5
Month 6 (24 Weeks)	4	36.4
Cumulative at End of Treatment	6	54.5

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.3.2.2.3.4　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（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）については[2.7.6.3.3.3.2.2.2.2.3 項]に示す。

ITT の 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）の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7例のベースライン時の基礎疾患は、血液悪性腫瘍が5例で、そのうち、自家造血幹細胞移植の既往ありの被験者は1例であった。同種造血幹細胞移植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）は

Confidential

いなかった。無効例6例では、血液悪性腫瘍は4例で、そのうち、同種造血幹細胞移植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（骨転移を伴う腎細胞癌）は1例で、当該被験者は、同種造血幹細胞移植及びそれに伴う GVHD の既往があった。また、好中球減少症（ANC<500/mm^3）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、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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.6.4.1.3.2.2.3.5　　生存の割合

MITT における治験薬最終投与30日後のムーコル目による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、27.3%（3/11例）であった。主な死因は、有害事象36.4%（4/11例）、合併症27.3%（3/11例）及び侵襲性真菌症の進行9.1%（1/11例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.3.6　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

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45.5%（5/11例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.3.7　　治験担当医師判定による真菌学的効果の有効率

真菌学的効果の評価に用いる投与前後の適切な検体は、1例の被験者からしか収集できなかった。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真菌学的効果の有効率（治験担当医師判定による消失又は推定消失）は9.1%（1/11例）であった。

C Confidential

2.7.6.4.1.3.2.2.4　　クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌

2.7.6.4.1.3.2.2.4.1　　総合効果

治験薬を1回以上投与されたすべてのクロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による真菌症の被験者（ITT）は、DRC 判定による標準的抗真菌治療が無効又は不耐容に該当した（MITT）。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の原因真菌による真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.1-17]に示す。

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の原因真菌による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、81.8%（9/11例）であった[表 2.7.6.4.1-10]。総合効果の有効例の内訳は、完全奏効36.4%（4/11例）、一部奏効45.5%（5/11例）と同様であった。総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）は、不変18.2%（2/11例）のみであった。

表 2.7.6.4.1-17　　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の原因真菌による真菌症に対する
治療終了時（End of Treatment）
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
4/11	36.4	5/11	45.5	2/11	18.2	0/11	0	0/11	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（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.3.2.2.4.2　　菌種別の総合効果の有効率

治験薬投与開始の前30日以内に培養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 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の原因真菌による真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の有効率を菌種／属別に[付録 2.7.6.4.1-1]に示す。

クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による真菌症の主な菌種での治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、*Fonsecaea pedrosoi* 80.0%（4/5例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.4.3　　総合効果有効例の経時的分布

MITT におけ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真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.1-18]に示す。

Confidential

MITT におけ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、治験薬投与1ヵ月後及び3ヵ月後に45.5%（5/11例）、6ヵ月後に54.5%（6/11例）で、効果の持続が認められた。

表 2.7.6.4.1-18　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布：
クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による真菌症
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Limit of Evaluation	Response (Total N = 11)	
	n	%
Month 1 (4 Weeks)	5	45.5
Month 3 (12 Weeks)	5	45.5
Month 6 (24 Weeks)	6	54.5
Cumulative at End of Treatment	9	81.8

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.3.2.2.4.4　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（End of Treatment）のクロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による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）については[2.7.6.3.3.3.2.2.2.3.3]に示す。

2.7.6.4.1.3.2.2.4.5　　生存の割合

MITT における治験薬最終投与30日後のクロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による真菌症患者の生存の割合は100%（11/11例）で、死亡例はいなかった。

2.7.6.4.1.3.2.2.4.6　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

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の原因真菌による真菌症に対する臨床効果の有効率（治験担当医師判定による完全奏効又は一部奏効）は72.7%（8/11例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.4.7　　治験担当医師判定による真菌学的効果の有効率

真菌学的効果の評価に用いる投与前後の適切な検体は、すべての被験者からは収集できなかった。MITT における治療終了時（End of Treatment）のクロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による真菌症に対する真菌学的効果の有効率（治験担当医師判定による消失又は推定消失）は

27.3%（3/11例）であった。

Confidential

2.7.6.4.1.3.2.2.5　*Coccidioides* 属

2.7.6.4.1.3.2.2.5.1　総合効果

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（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.1-19]に示す。

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、68.8%（11/16例）であった[表 2.7.6.4.1-10]。総合効果の有効例の内訳は、完全奏効25.0%（4/16例）、一部奏効43.8%（7/16例）であった。また、総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）では、不変12.5%（2/16例）及び悪化12.5%（2/16例）と同じ割合であった。

表 2.7.6.4.1-19　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）（P00041 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
4/16	25.0	7/16	43.8	2/16	12.5	2/16	12.5	1/16	6.3

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（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

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）の19例（MITT の16例以外に3例：症例番号000520、001504及び003601）における治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、63.2%（12/19例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.5.2　総合効果有効例の経時的分布

MITT における *Coccidioides* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.1-20]に示す。

MITT における *Coccidioides* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果は、治験薬投与1ヵ月後には半数以上の被験者で有効（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）と判定され、有効率は治験薬投与1ヵ月後の56.3%（9/16例）から治験薬投与6ヵ月後には68.8%（11/16例）となった。

表 2.7.6.4.1-20　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布：
Coccidioides 属による侵襲性真菌症
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Limit of Evaluation	Response (Total N = 16)	
	n	%
Month 1 (4 Weeks)	9	56.3
Month 3 (12 Weeks)	7	43.8
Month 6 (24 Weeks)	11	68.8
Cumulative at End of Treatment	11	68.8

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.3.2.2.5.3　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（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）については[2.7.6.3.3.3.2.2.2.4.3 項]に示す。

ITT の 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）の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（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例では、同種造血幹細胞移植の既往ありの血液悪性腫瘍及び 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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.6.4.1.3.2.2.5.4　　生存の割合

MITT における治験薬最終投与30日後の *Coccidioides* 属による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、87.5%（14/16例）であった。死因は、有害事象6.3%（1/16例）及び侵襲性真菌症の進行6.3%（1/16

例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.5.5　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

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81.3%（13/16例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.5.6　　治験担当医師判定による真菌学的効果の有効率

真菌学的効果の評価に用いる投与前後の適切な検体は、すべての被験者からは収集できなかった。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真菌学的効果の有効率（治験担当医師判定による消失又は推定消失）は31.3%（5/16例）であった。

C Confidential

2.7.6.4.1.3.2.2.6　　*Candida* 属

2.7.6.4.1.3.2.2.6.1　　総合効果

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.1-21]に示す。

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 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、47.8%(11/23例)であった[表 2.7.6.4.1-10]。

総合効果の内訳は、完全奏効が34.8%（8/23例）で有効例のほとんどを占め、一部奏効の割合は13.0%（3/23例）であった。また、総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）は、悪化26.1%（6/23例）、不変17.4%（4/23例）、判定不能8.7%（2/23例）と、悪化が無効例の半数を占めた。

表 2.7.6.4.1-21　　総合効果（DRC 判定）の内訳：
***Candida* 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）（P00041 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
8/23	34.8	3/23	13.0	4/23	17.4	6/23	26.1	2/23	8.7

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（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

ITT のうち、DRC 判定による *Candida* 属による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）の28例（MITT の23例以外に5例：症例番号000203、000502、000604、003906及び004102）における治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、42.9%（12/28例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.6.2　　菌種別の総合効果の有効率

治験薬投与開始の前30日以内に培養で *Candida* 属が特定された MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 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／属別に[付録 2.7.6.4.1-1]に示す。

Candida 属の主な菌種での治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、*C. albicans* 50.0%（4/8例）、*C. krusei* 80.0%（4/5例）、*C. glabrata* 25.0%（1/4例）、*C. parapsilosis* 33.3%（1/3例）であった。

Confidential

2.7.6.4.1.3.2.2.6.3　　総合効果有効例の経時的分布

MITT における *Candida* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.1-22]に示す。

MITT における *Candida* 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、治験薬投与1ヵ月後が最も高く［52.2%（12/23例）］、その後は、3ヵ月後に39.1%（9/23例）、6ヵ月後に43.5%（10/23例）と推移した。

表 2.7.6.4.1-22　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布：
***Candida* 属による侵襲性真菌症**
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Limit of Evaluation	Response (Total N = 23)	
	n	%
Month 1 (4 Weeks)	12	52.2
Month 3 (12 Weeks)	9	39.1
Month 6 (24 Weeks)	10	43.5
Cumulative at End of Treatment	11	47.8

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.3.2.2.6.4　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 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）については[2.7.6.3.3.3.2.2.2.5.3 項]に示す。

ITT の DRC 判定による *Candida* 属による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）の28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、肺外感染7例、肺及び播種性感染5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、消化管7例、血液5例、食道2例、下部尿路、播種性感染、中咽頭、腹部及び肝胆道 各1例であった。無効例16例の DRC 判定に基づく感染部位分類は、肺感染2例、肺外感染6例、肺及び播種性感染6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、血液6例、消化管及び下気道 各4例、播種性感染3例、胸膜及び腹部 各2例、骨、関節、食道、肝臓、脾臓及び中枢神経 各1例であった。

また、上記28例のうち、有効例12例のベースライン時の基礎疾患は、血液悪性腫瘍が5例で、そのうち同種造血幹細胞移植の既往ありの被験者は2例であり、うち、GVHD が1例に認められた。

非血液悪性腫瘍は2例、HIV 感染は5例（カポジ肉腫併発の1例を含む）、糖尿病は3例であった。また、好中球減少症（ANC<500/mm^3）は2例であった。無効例16例では、血液悪性腫瘍は8例で、そのうち同種造血幹細胞移植の既往ありの被験者は2例であり、いずれも GVHD が認められた。臓器移植の既往ありの被験者は3例（肝臓、腎臓／膵臓及び肺 各1例）、非血液悪性腫瘍2例（肝臓癌1例及び前立腺癌1例）、HIV 感染は3例、糖尿病は1例であった。また、好中球減少症（ANC<500/mm^3）は2例（不明1例を含む）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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.6.4.1.3.2.2.6.5　　生存の割合

MITT における治験薬最終投与30日後の *Candida* 属による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、56.5%（13/23例）であった。主な死因は、有害事象17.4%（4/23例）、合併症17.4%（4/23例）及び侵襲性真菌症の進行8.7%（2/23例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.6.6　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 属による侵襲性真菌症に対する臨床効果の有効率（治験担当医師判定による完全奏効又は一部奏効）は56.5%（13/23例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.6.7　　治験担当医師判定による真菌学的効果の有効率

真菌学的効果の評価に用いる投与前後の適切な検体は、すべての被験者からは収集できなかった。MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 属による侵襲性真菌症に対する真菌学的効果の有効率（治験担当医師判定による消失又は推定消失）は34.8%（8/23例）であった。

C Confidential

2.7.6.4.1.3.2.2.7　　*Cryptococcus* 属

2.7.6.4.1.3.2.2.7.1　　総合効果

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.1-23]に示す。

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 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、48.4%（15/31例）であった[表 2.7.6.4.1-10]。総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）では、不変22.6%（7/31例）、悪化25.8%（8/31例）と同様の割合であった。

表 2.7.6.4.1-23　　総合効果（DRC 判定）の内訳：
***Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症に対する治験薬投与終了時**
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
5/31	16.1	10/31	32.3	7/31	22.6	8/31	25.8	1/31	3.2

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（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

ITT のうち、DRC 判定による *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）の45例（MITT の31例以外に14例：症例番号000518、000804、002801、005004、007201、007504、007506、007507、007508、007512、007514、007515、007517及び007519）における治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、48.9%（22/45例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.7.2　　総合効果有効例の経時的分布

MITT における *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.1-24]に示す。

MITT における *Cryptococcus* 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、治験薬投与1ヵ月後が最も高く［54.8%（17/31例）］、その後は、3ヵ月後に51.6%（16/31例）、6ヵ月後に48.4%（15/31例）と推移した。

Confidential

表 2.7.6.4.1-24　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布：
Cryptococcus 属による侵襲性真菌症
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Limit of Evaluation	Response (Total N = 31)	
	n	%
Month 1 (4 Weeks)	17	54.8
Month 3 (12 Weeks)	16	51.6
Month 6 (24 Weeks)	15	48.4
Cumulative at End of Treatment	15	48.4

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.3.2.2.7.3　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 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）については[2.7.6.3.3.3.2.2.2.6.3]に示す。

ITT の DRC 判定による *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）の45例のうち、有効例22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、肺外感染19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、中枢神経19例、播種性感染3例、血液、下気道及び皮膚 各1例であった。無効例23例の DRC 判定に基づく感染部位分類は、肺外感染22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、中枢神経22例、播種性感染2例及び皮膚1例であった。

また、上記45例のうち、有効例22例のベースライン時の基礎疾患は、HIV 感染は21例、非血液悪性腫瘍（カポジ肉腫）は1例、臓器移植（腎移植）の既往ありの被験者は1例で、好中球減少症（ANC<500/mm^3）はいなかった。無効例23例では、HIV 感染は21例、非血液悪性腫瘍は2例（カポジ肉腫1例及び前立腺癌1例）、好中球減少症（ANC<500/mm^3）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、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被験者では、それぞれの部位について症例数をカウントした。

2.7.6.4.1.3.2.2.7.4　　生存の割合

MITT における治験薬最終投与30日後の *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、61.3%（19/31例）であった。死因は、有害事象19.4%（6/31例）、侵襲性真菌症の進行16.1%（5/31

C Confidential

例）及び合併症3.2%（1/31例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.7.5　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症に対する臨床効果の有効率（治験担当医師判定による完全奏効又は一部奏効）は61.3%（19/31例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.7.6　　治験担当医師判定による真菌学的効果の有効率

真菌学的効果の評価に用いる投与前後の適切な検体は、すべての被験者からは収集できなかった。MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症に対する真菌学的効果の有効率（治験担当医師判定による消失又は推定消失）は48.4%（15/31例）であった。

Confidential

2.7.6.4.1.3.2.2.8　　その他の真菌

2.7.6.4.1.3.2.2.8.1　　総合効果

MITT における治療終了時（End of Treatment）のその他の真菌による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.1-25]に示す。

MITT における治療終了時（End of Treatment）のその他の真菌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、63.3%（19/30例）であった[表 2.7.6.4.1-10]。総合効果の有効例の多くが完全奏効［40.0%（12/30例）］で、一部奏効は23.3%（7/30例）であった。総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）は、多くが悪化［23.3%（7/30例）］で、不変は13.3%（4/30例）であった。

表 2.7.6.4.1-25　　総合効果（DRC 判定）の内訳：
その他の真菌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）（P00041 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
OVERALL (n = 30)									
12/30	40.0	7/30	23.3	4/30	13.3	7/30	23.3	0/30	0
Phaeohyphomycetes (n = 5)									
3/5	60.0	1/5	20.0	0/5	0	1/5	20.0	0/5	0
Pseudallescheria (n = 7)									
1/7	14.3	2/7	28.6	2/7	28.6	2/7	28.6	0/7	0
Histoplasma (n = 4)									
1/4	25.0	3/4	75.0	0/4	0	0/4	0	0/4	0
“Other” Fungi† (n = 14)									
7/14	50.0	1/14	7.1	2/14	14.3	4/14	28.6	0/14	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
† *Acremonium* 属、*Curvularia* 属、*Geotrichum* 属、*Penicillium* 属、*Saccharomyces* 属、*Scedosporium* 属、*Scytalidium* 属、*Trichophyton* 属及び *Trichosporon* 属等の分離株を含む。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

ITT のうち、DRC 判定によるその他の真菌による侵襲性真菌症例（確定診断例／臨床診断例）の36例（MITT の30例以外に6例：症例番号000523、000621、001601、004107、009401、009408）における治験薬投与開始の前30日以内に培養で特定された主な菌種は *Pseudallescheria boydii* 4例、Histplasmosis 4例であった。それぞれの菌種の治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、*Pseudallescheria boydii* 25.0%（1/4例）、Histplasmosis 100%（4/4例）であった†。

† P02952試験の治験総括報告書[資料5.3.5.1.3: P02952]では、治験薬投与開始の前30日以内に菌種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特定された菌種も含めた治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率が記載されてい

る。

2.7.6.4.1.3.2.2.8.2　　菌種別の総合効果の有効率

MITT におけるその他の真菌による侵襲性真菌症患者の約1/3では、治験薬投与開始の前30日以内にその他の真菌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その他の真菌が原因真菌と特定された。治験薬投与開始の前30日以内に培養でその他の真菌が特定された MITT における治療終了時（End of Treatment）のその他の真菌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／属別に[付録 2.7.6.4.1-1]に示す。

2.7.6.4.1.3.2.2.8.3　　総合効果有効例の経時的分布

MITT におけるその他の真菌による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.1-26]に示す。

MITT における治験薬投与1ヵ月後のその他の真菌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43.3%（13/30例）で、時間経過とともに有効例が増加する傾向が認められた。

表 2.7.6.4.1-26　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布：
その他の真菌による侵襲性真菌症
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P00041 試験）

Limit of Evaluation	Response (Total N = 30)	
	n	%
Month 1 (4 Weeks)	13	43.3
Month 3 (12 Weeks)	16	53.3
Month 6 (24 Weeks)	15	50.0
Cumulative at End of Treatment	19	63.3

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.3.2.2.8.4　　生存の割合

MITT における治験薬最終投与30日後のその他の真菌による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、63.3%（19/30例）であった。死因は、有害事象16.7%（5/30例）、侵襲性真菌症の進行10.0%（3/30例）及び合併症10.0%（3/30例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.8.5　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

MITT における治療終了時（End of Treatment）のその他の真菌による侵襲性真菌症に対する臨床

C Confidential

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、63.3%（19/30例）であった。

2.7.6.4.1.3.2.2.8.6　　治験担当医師判定による真菌学的効果の有効率

真菌学的効果の評価に用いる投与前後の適切な検体は、すべての被験者からは収集できなかった。MITT における治療終了時（End of Treatment）のその他の真菌による侵襲性真菌症に対する真菌学的効果の有効率（治験担当医師判定による消失又は推定消失）は33.3%（10/30例）であった。

2.7.6.4.1.4　　薬物動態の結果

本試験で得られたポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータに関しては[2.7.2.1.4.1 項]に記載した。

C Confidential

2.7.6.4.1.5　　安全性の結果

2.7.6.4.1.5.1　　有害事象及び副作用

2.7.6.4.1.5.1.1　　有害事象の要約

侵襲性真菌症患者にポサコナゾール経口懸濁液を投与したP00041試験で認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.4.1-27]に示す。

有害事象の発現割合は98%（323/330例）であった。副作用の発現割合は42%（140/330例）であった。

治験薬投与開始から最終投与（治験薬投与の中断期間も含む）7日後まで（Treatment Phase）の投与中止又は死亡に至った臨床症状の有害事象の発現割合は40%（132/330例）、臨床検査値関連の有害事象の発現割合は5%（16/330例）であった。また、治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）の試験中止又は死亡に至った臨床症状の有害事象の発現割合は18%（60/330例）、臨床検査値関連の有害事象の発現割合は2%（7/330例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は74%（244/330例）、重篤な副作用の発現割合は11%（35/330例）であった。

表 2.7.6.4.1-27　　有害事象の要約（All Treated Subjects）（P00041 試験）

	Number (%) of Subjects (n=330)
有害事象	323 (98)
副作用	140 (42)
投与中止又は死亡に至った有害事象（Treatment Phase）†	
臨床症状の有害事象‡	132 (40)
臨床検査値関連の有害事象	16 (5)
試験中止又は死亡に至った有害事象（30-Day Follow-up Phase）†	
臨床症状の有害事象‡	60 (18)
臨床検査値関連の有害事象	7 (2)
重篤な有害事象	244 (74)
重篤な副作用	35 (11)

注：有害事象及び副作用は治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計し、中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び重篤な副作用は、同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
† 治験薬投与開始から最終投与（治験薬投与の中断期間も含む）7日後まで（Treatment Phase）の事象として報告された中止又は死亡に至った有害事象を投与中止又は死亡に至った有害事象、治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）の事象を試験中止又は死亡に至った有害事象とした。
‡ 被験者1例（症例番号000105）は、治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）以降に死亡したが、治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Treatment Phase）の有害事象として集計された。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

Confidential

2.7.6.4.1.5.1.2　　有害事象

すべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数について、発現割合10%以上の集計表を造血幹細胞移植の既往の有無別に[表 2.7.6.4.1-28]に、発現割合0%超の集計表を[付録 2.7.6.4.1-2]に示す。

有害事象の発現割合は98%（323/330例）であった。よくみられた有害事象（発現割合20%以上）は、発熱39%（129/330例）、悪心32%（105/330例）、下痢30%（99/330例）、頭痛29%（95/330例）、嘔吐28%（91/330例）、呼吸困難26%（87/330例）、咳嗽24%（78/330例）及び腹痛20%（67/330例）であった。生命を脅かす（Grade 4）有害事象の発現割合は37%（121/330例）で、よくみられた生命を脅かす有害事象（発現割合2%以上）は、呼吸不全7%（24/330例）、血小板減少症3%（10/330例）、低血圧3%（9/330例）及び呼吸困難2%（7/330例）であった。また、重度（Grade 3）の有害事象の発現割合は67%（221/330例）で、よくみられた重度の有害事象（発現割合5%以上）は、発熱9%（31/330例）、呼吸困難8%（26/330例）、頭痛6%（19/330例）、低血圧6%（20/330例）、下痢5%（18/330例）及び肺炎5%（16/330例）であった。

造血幹細胞移植の既往の有無別の有害事象の発現割合は、造血幹細胞移植患者では100%（93/93例）、非造血幹細胞移植患者では97%（230/237例）であった。生命を脅かす（Grade 4）有害事象の発現割合は、造血幹細胞移植患者52%（48/93例）、非造血幹細胞移植患者31%（73/237例）、重度（Grade 3）の有害事象の発現割合は、造血幹細胞移植患者84%（78/93例）、非造血幹細胞移植患者60%（143/237例）であり、いずれも造血幹細胞移植患者の発現割合の方が数値的に高かった。

C Confidential

表 2.7.6.4.1-28　　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象（発現割合 10%以上）及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別）（All Treated Subjects）（P00041 試験）

	Number (%) of Subjects								
	BMT Subjects (n=93)			non-BMT Subjects† (n=237)			Total (n=330)‡		
	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
ANY EVENT	93 (100)	78 (84)	48 (52)	230 (97)	143 (60)	73 (31)	323 (98)	221 (67)	121 (37)
一般的全身障害									
食欲不振	22 (24)	2 (2)	0	37 (16)	2 (1)	0	59 (18)	4 (1)	0
無力症	15 (16)	4 (4)	0	17 (7)	2 (1)	0	32 (10)	6 (2)	0
胸痛	13 (14)	2 (2)	0	34 (14)	5 (2)	0	47 (14)	7 (2)	0
浮動性めまい	18 (19)	0	0	31 (13)	2 (1)	0	49 (15)	2 (1)	0
下肢浮腫	19 (20)	0	0	31 (13)	2 (1)	0	50 (15)	2 (1)	0
疲労	18 (19)	5 (5)	0	19 (8)	2 (1)	0	37 (11)	7 (2)	0
発熱	42 (45)	12 (13)	0	87 (37)	19 (8)	1 (<1)	129 (39)	31 (9)	1 (<1)
頭痛	22 (24)	5 (5)	0	73 (31)	14 (6)	1 (<1)	95 (29)	19 (6)	1 (<1)
悪寒	15 (16)	6 (6)	0	23 (10)	1 (<1)	0	38 (12)	7 (2)	0
脱力	16 (17)	7 (8)	0	39 (16)	5 (2)	0	55 (17)	12 (4)	0
心・血管障害（一般）									
高血圧	21 (23)	3 (3)	0	22 (9)	1 (<1)	0	43 (13)	4 (1)	0
低血圧	28 (30)	10 (11)	7 (8)	24 (10)	10 (4)	2 (1)	52 (16)	20 (6)	9 (3)
中枢・末梢神経系障害									
精神状態変化	17 (18)	7 (8)	1 (1)	17 (7)	4 (2)	0	34 (10)	11 (3)	1 (<1)
血液およびリンパ系障害									
貧血	12 (13)	3 (3)	1 (1)	39 (16)	7 (3)	3 (1)	51 (15)	10 (3)	4 (1)
消化管障害									
腹痛	25 (27)	6 (6)	0	42 (18)	5 (2)	0	67 (20)	11 (3)	0
便秘	16 (17)	0	0	30 (13)	1 (<1)	0	46 (14)	1 (<1)	0
下痢	34 (37)	7 (8)	0	65 (27)	11 (5)	0	99 (30)	18 (5)	0
悪心	29 (31)	3 (3)	0	76 (32)	9 (4)	0	105 (32)	12 (4)	0
嘔吐	28 (30)	2 (2)	0	63 (27)	9 (4)	1 (<1)	91 (28)	11 (3)	1 (<1)
心拍数・心リズム障害									
頻脈	27 (29)	1 (1)	0	20 (8)	1 (<1)	0	47 (14)	2 (1)	0

Confidential

表 2.7.6.4.1-28　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象（発現割合 10%以上）及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects								
	BMT Subjects (n=93)			non-BMT Subjects† (n=237)			Total (n=330)‡		
	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
感染症および寄生虫症									
菌血症	18 (19)	6 (6)	0	17 (7)	2 (1)	1 (<1)	35 (11)	8 (2)	1 (<1)
咽頭炎	11 (12)	0	0	22 (9)	0	0	33 (10)	0	0
肺炎	14 (15)	5 (5)	1 (1)	20 (8)	11 (5)	0	34 (10)	16 (5)	1 (<1)
上気道感染	10 (11)	2 (2)	0	24 (10)	0	0	34 (10)	2 (1)	0
代謝・栄養障害									
低カリウム血症	13 (14)	0	0	26 (11)	0	1 (<1)	39 (12)	0	1 (<1)
筋・骨格系障害									
関節痛	18 (19)	3 (3)	0	21 (9)	2 (1)	0	39 (12)	5 (2)	0
背部痛	16 (17)	2 (2)	0	20 (8)	0	0	36 (11)	2 (1)	0
筋骨格痛	21 (23)	2 (2)	0	37 (16)	2 (1)	0	58 (18)	4 (1)	0
血小板・出血凝血障害									
血小板減少症	17 (18)	6 (6)	5 (5)	26 (11)	7 (3)	5 (2)	43 (13)	13 (4)	10 (3)
精神障害									
不安	14 (15)	1 (1)	0	23 (10)	0	0	37 (11)	1 (<1)	0
うつ病	20 (22)	0	0	21 (9)	2 (1)	0	41 (12)	2 (1)	0
不眠症	18 (19)	0	0	22 (9)	0	0	40 (12)	0	0
呼吸器系障害									
咳嗽	25 (27)	2 (2)	0	53 (22)	3 (1)	0	78 (24)	5 (2)	0
呼吸困難	33 (35)	10 (11)	5 (5)	54 (23)	16 (7)	2 (1)	87 (26)	26 (8)	7 (2)
鼻出血	19 (20)	2 (2)	0	19 (8)	2 (1)	0	38 (12)	4 (1)	0
喀血	19 (20)	6 (6)	1 (1)	17 (7)	2 (1)	1 (<1)	36 (11)	8 (2)	2 (1)
胸水	15 (16)	4 (4)	0	17 (7)	5 (2)	0	32 (10)	9 (3)	0
呼吸不全	18 (19)	8 (9)	9 (10)	19 (8)	4 (2)	15 (6)	37 (11)	12 (4)	24 (7)
皮膚および皮下組織障害									
発疹	16 (17)	0	0	34 (14)	3 (1)	0	50 (15)	3 (1)	0
外科および内科処置									
“Procedure”	10 (11)	4 (4)	1 (1)	24 (10)	6 (3)	1 (<1)	34 (10)	10 (3)	2 (1)

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］、Grade 3：重度、Grade 4：生命を脅かす

† 造血幹細胞移植の既往歴がない被験者

‡ 「All」の列の有害事象の発現割合が10%以上の有害事象を示す。

Confidential

注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
注：“Procedure”の医師記載報告事象名は、右下葉の肺葉切除、右胸の開胸、白内障切除、全身麻酔下での中心静脈グローションカテーテル除去、頻尿に対するコラーゲンインプラント、副鼻腔のポリープ切除、クリプトコックス病変の皮膚生検、角膜移植、脾摘、ペグチューブ挿入、化学療法のため入院、鼻腔液のドレナージ術、自己骨髄移植、右心房のワイヤーループ、化学療法2コース目、右肺全摘除、フォトフェレーシス、植皮のため入院、植皮ーデブリドマン術、左母趾の爪除去、菌腫の整形外科的手術、左足の生検、肺の手術、化膿部位の除去手術、肺のドレナージ、右中下葉の二肺葉切除、同種移植、総胆管切石、挿管、血液濾過、白内障（SX-OS）、ドナーリンパ球輸注のため入院、左下葉の肺葉切除、鼻腔デブリドマン、右上葉の肺葉切除（入院）、適合非血縁ドナー末梢造血幹細胞移植、発作性上室性頻脈への変化、肺移植、左白内障切除（外来）、根治的デブリドマン術ー骨盤並びに創傷の洗浄及びデブリドマンであった（複数回又は複数の被験者で報告のあった事象も含む）。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

Confidential

2.7.6.4.1.5.1.3　　副作用

すべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用の発現例数について、発現割合2%以上の集計表を造血幹細胞移植の既往の有無別に[表 2.7.6.4.1-29]に、発現割合0%超の集計表を[付録 2.7.6.4.1-3]に示す。

副作用の発現割合は42%（140/330例）であった。よくみられた副作用（発現割合5%以上）は、悪心9%（31/330例）、嘔吐6%（19/330例）、腹痛5%（16/330例）及び頭痛5%（15/330例）であった。生命を脅かす（Grade 4）副作用の発現割合は2%（6/330例）、重度（Grade 3）の副作用の発現割合は11%（36/330例）であった。

造血幹細胞移植の既往の有無別の副作用の発現割合は、造血幹細胞移植患者では32%（30/93例）、非造血幹細胞移植患者では46%（110/237例）であった。生命を脅かす（Grade 4）副作用の発現割合は、造血幹細胞移植患者2%（2/93例）、非造血幹細胞移植患者2%（4/237例）、重度（Grade 3）の副作用の発現割合は、造血幹細胞移植患者10%（9/93例）、非造血幹細胞移植患者11%（27/237例）であり、いずれも造血幹細胞移植の既往の有無による発現割合に大きな相違は認められなかった。

C Confidential

表 2.7.6.4.1-29　　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用の発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 2%以上）（All Treated Subjects）（P00041 試験）

	Number (%) of Subjects†								
	BMT Subjects (n=93)			non-BMT Subjects‡ (n=237)			Total (n=330)		
	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
ANY ADVERSE EVENT	30 (32)	9 (10)	2 (2)	110 (46)	27 (11)	4 (2)	140 (42)	36 (11)	6 (2)
一般的全身障害									
食欲不振	2 (2)	0	0	6 (3)	0	0	8 (2)	0	0
浮動性めまい	1 (1)	0	0	6 (3)	1 (<1)	0	7 (2)	1 (<1)	0
薬物濃度変化	2 (2)	0	1 (1)	5 (2)	2 (1)	0	7 (2)	2 (1)	1 (<1)
疲労	4 (4)	1 (1)	0	3 (1)	0	0	7 (2)	1 (<1)	0
頭痛	2 (2)	1 (1)	0	13 (5)	1 (<1)	0	15 (5)	2 (1)	0
中枢・末梢神経系障害									
痙攣	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
錯感覚	1 (1)	0	0	5 (2)	0	0	6 (2)	0	0
血液およびリンパ系障害									
貧血	0	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	0
生殖系および乳房障害									
月経障害	0	0	0	2 (3)	0	0	2 (2)	0	0
消化管障害									
腹痛	3 (3)	1 (1)	0	13 (5)	2 (1)	0	16 (5)	3 (1)	0
下痢	1 (1)	0	0	10 (4)	1 (<1)	0	11 (3)	1 (<1)	0
口内乾燥	0	0	0	5 (2)	0	0	5 (2)	0	0
悪心	9 (10)	1 (1)	0	22 (9)	1 (<1)	0	31 (9)	2 (1)	0
嘔吐	5 (5)	0	0	14 (6)	0	1 (<1)	19 (6)	0	1 (<1)
心拍数・心リズム障害									
QT/QTc 延長	0	0	0	6 (3)	0	0	6 (2)	0	0
肝臓・胆管系障害									
肝酵素上昇	2 (2)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	7 (2)	1 (<1)	0
血清 GOT 増加	1 (1)	1 (1)	0	8 (3)	2 (1)	0	9 (3)	3 (1)	0
血清 GPT 増加	2 (2)	0	0	9 (4)	2 (1)	0	11 (3)	2 (1)	0

Confidential

表 2.7.6.4.1-29　　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用の発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 2%以上）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects†								
	BMT Subjects (n=93)			non-BMT Subjects‡ (n=237)			Total (n=330)		
	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4	All	Grade 3	Grade 4
代謝・栄養障害									
アルカリホスファターゼ増加	1 (1)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	6 (2)	1 (<1)	0
腎および尿路障害									
血中クレアチニン増加	0	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	5 (2)	1 (<1)	0
皮膚および皮下組織障害									
脱毛症	0	0	0	4 (2)	0	0	4 (1)	0	0
発疹	1 (1)	0	0	8 (3)	2 (1)	0	9 (3)	2 (1)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	0

QTc：補正 QT 間隔、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、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］、Grade 3：重度、Grade 4：生命を脅かす
† 造血幹細胞移植患者、非造血幹細胞移植患者又は Total のいずれかの発現割合が2%以上の副作用を示す。
‡ 造血幹細胞移植の既往歴がない被験者
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した副作用を集計した。
注：性特異的な有害事象の発現割合は、該当する性別の被験者数に基づき算出した。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.5.2　　死亡

P00041試験で報告されたすべての死亡について示す。

全試験期間で認められた死亡は135例†であった。治験薬投与開始から最終投与30日後までの期間での死亡の発現割合は35%（115/330例）で、このうち、造血幹細胞移植患者では52%（48/93例）、非造血幹細胞移植患者では28%（67/237例）であった。造血幹細胞移植患者の死亡の発現割合は、非造血幹細胞移植患者と比べ数値的に高かった。また、治験薬最終投与30日後以降での死亡の発現割合は6%（20/330例）で、このうち造血幹細胞移植患者では8%（7/93例）、非造血幹細胞移植患者では5%（13/237例）であった。

本試験で報告された死亡のうち、死亡に至った有害事象として報告された事象は129例†及び死亡に至った有害事象として報告されなかった事象は7例であった。この7例は、いずれも治験薬最終投与30日後以降の死亡であり、治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

なお、死亡に至った有害事象として報告された事象は中止に至った有害事象とともに[2.7.6.4.1.5.3 項]に示す。

† 被験者1例（症例番号000105）は死亡例であったが、死亡の135例には含まれていない。なお、当該被験者は死亡に至った有害事象の発現例として集計されている。

C Confidential

2.7.6.4.1.5.3　　中止又は死亡に至った有害事象

中止又は死亡に至った有害事象は、治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Treatment Phase）及び治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）に分けて示す。また、中止又は死亡に至った有害事象は、臨床症状の有害事象及び臨床検査値関連の有害事象に分けて示す。

中止又は死亡に至った有害事象の一覧は[資料5.3.7.4.7: P00041_death]に、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5.3.5.2.1: P00041] 14.3.3 項に、重篤な副作用［死亡に至った副作用（汎血球減少症、死亡／心肺停止、及び肝不全 各1例）を含む］の叙述は[付録 2.7.6.4.1-6]に示す。

2.7.6.4.1.5.3.1　　中止又は死亡に至った臨床症状の有害事象

治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Treatment Phase）の投与中止又は死亡に至った臨床症状の有害事象の発現例数について、発現割合2%以上の集計表を造血幹細胞移植の既往の有無別に[表 2.7.6.4.1-30]に、発現割合0%超の集計表を[付録 2.7.6.4.1-4]に示す。

治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Treatment Phase）の投与中止又は死亡に至った臨床症状の有害事象の発現割合は40%（132/330例）であった。このうち、造血幹細胞移植患者では53%（49/93例）、非造血幹細胞移植患者35%（83/237例）であり、非造血幹細胞移植患者に比べて造血幹細胞移植患者の発現割合が数値的に高かった。

C Confidential

表 2.7.6.4.1-30　造血幹細胞移植の既往の有無別の投与中止又は死亡に至った臨床症状の有害事象発現例数（%）：治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（Treatment Phase）（基本語別発現割合順、発現割合 2%以上）（All Treated Subjects）（P00041 試験）

Adverse Events in Decreasing Frequency†	Number (%) of Subjects		
	BMT Subjects (n=93)	non-BMT Subjects‡ (n=237)	Total (n=330)
ANY EVENT	49 (53)	83 (35)	132 (40)
呼吸不全	10 (11)	13 (5)	23 (7)
急性骨髄性白血病進行	5 (5)	7§ (3)	12 (4)
疾患進行	5 (5)	5 (2)	10 (3)
多臓器不全	6 (6)	4 (2)	10 (3)
呼吸困難	3 (3)	6 (3)	9 (3)
真菌感染	5 (5)	4 (2)	9 (3)
心肺停止	2 (2)	6 (3)	8 (2)
腎不全	4 (4)	4 (2)	8 (2)
低血圧	4 (4)	3 (1)	7 (2)
悪心	0	7 (3)	7 (2)
敗血症	1 (1)	6 (3)	7 (2)
嘔吐	0	7 (3)	7 (2)
心停止	0	5 (2)	5 (2)
発熱	0	5 (2)	5 (2)
肝不全	0	5 (2)	5 (2)
真菌性肺炎 NOS	4 (4)	1 (<1)	5 (2)
急性呼吸窮迫症候群	4 (4)	0	4 (1)
状態悪化	0	4 (2)	4 (1)
心不全	2 (2)	2 (1)	4 (1)
昏睡	4 (4)	0	4 (1)
移植片対宿主病	4 (4)	0	4 (1)
頭痛	0	4 (2)	4 (1)
敗血症性ショック	2 (2)	2 (1)	4 (1)
肝酵素上昇	3 (3)	0	3 (1)
肺炎増悪	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
無力症	2 (2)	0	2 (1)
痙攣	2 (2)	0	2 (1)
GVHD 増悪	2 (2)	0	2 (1)
肺出血	2 (2)	0	2 (1)

NOS：特定不能、GVHD：移植片対宿主病、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］

† 発現割合順は、Total の発現割合に基づく。造血幹細胞移植患者、非造血幹細胞移植患者及び Total のいずれかの発現割合が2%以上の有害事象を示す。

‡ 造血幹細胞移植の既往歴がない被験者

§ 被験者1例（症例番号000105）は、治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）以降に死亡したが、治験薬投与開始から最終投与（治験薬投与の中断期間も含む）7日後まで（Treatment Phase）の有害事象として集計された。

注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。なお、治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Treatment Phase）の事象として報告された中止又は死亡に至った有害事象を投与中止又は死亡に至った有害事象とした。

治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）

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

治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）の試験中止又は死亡に至った臨床症状の有害事象の発現例数について、発現割合2%以上の集計表を造血幹細胞移植の既往の有無別に[表 2.7.6.4.1-31]に示す。

治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）の試験中止又は死亡に至った臨床症状の有害事象の発現割合は18%（60/330例）であった。このうち、造血幹細胞移植患者では26%（24/93例）、非造血幹細胞移植患者では15%（36/237例）であり、非造血幹細胞移植患者に比べて造血幹細胞移植患者の発現割合が数値的に高かった。

表 2.7.6.4.1-31　造血幹細胞移植の既往の有無別の試験中止又は死亡に至った臨床症状の有害事象発現例数（%）：
治験薬最終投与 8 日後から 30 日後まで（30-Day Follow-up Phase）
（基本語別発現割合順、発現割合 2%以上）（All Treated Subjects）（P00041 試験）

Adverse Events in Decreasing Frequency†	Number (%) of Subjects		
	BMT Subjects (n=93)	non-BMT Subjects‡ (n=237)	Total (n=330)
ANY EVENT	24 (26)	36 (15)	60 (18)
急性骨髄性白血病進行	4 (4)	6§ (3)	10 (3)
真菌感染	4 (4)	3 (1)	7 (2)
髄膜炎	0	5 (2)	5 (2)
呼吸不全	3 (3)	2 (1)	5 (2)
心肺停止	2 (2)	2 (1)	4 (1)
心停止	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
GVHD 増悪	3 (3)	0	3 (1)
悪性リンパ腫	2 (2)	1 (<1)	3 (1)
精神状態変化	2 (2)	0	2 (1)

GVHD：移植片対宿主病、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］

† 発現割合順は、Total の発現割合に基づく。造血幹細胞移植患者、非造血幹細胞移植患者及び Total のいずれかの発現割合が2%以上の有害事象を示す。

‡ 造血幹細胞移植の既往歴がない被験者

§ 被験者1例（症例番号000105）は、治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）以降に死亡したが、治験薬投与開始から最終投与（治験薬投与の中断期間も含む）7日後まで（Treatment Phase）の有害事象として集計された。

注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。なお、治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）の事象として報告された中止又は死亡に至った有害事象を試験中止又は死亡に至った有害事象とした。

治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

C Confidential

2.7.6.4.1.5.3.2　　中止又は死亡に至った臨床検査値関連の有害事象

治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Treatment Phase）の投与中止又は死亡に至った臨床検査値関連の有害事象の発現例数について、発現割合0%超の集計表を造血幹細胞移植の既往の有無別に[表 2.7.6.4.1-32]に、治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）の試験中止又は死亡に至った臨床検査値関連の有害事象の発現例数について、発現割合0%超の集計表を[表 2.7.6.4.1-33]に示す。

治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Treatment Phase）の試験中止又は死亡に至った臨床検査値関連の有害事象の発現割合は5%（16/330例）であった。

治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）の試験中止又は死亡に至った臨床検査値関連の有害事象の発現割合は2%（7/330例）であった。いずれの期間でも発現割合は高くなかった。

C Confidential

表 2.7.6.4.1-32　造血幹細胞移植の既往の有無別の投与中止又は死亡に至った臨床検査値関連の有害事象発現例数（%）：治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（Treatment Phase）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）

	Number (%) of Subjects		
	BMT Subjects (n=93)	non-BMT Subjects† (n=237)	Total (n=330)
ANY EVENT	7 (8)	9 (4)	16 (5)
一般的全身障害			
薬物濃度変化	1 (1)	0	1 (<1)
血液およびリンパ系障害			
汎血球減少症	0	1 (<1)	1 (<1)
肝臓・胆管系障害			
ビリルビン血症	1 (1)	0	1 (<1)
γ-GT 増加	0	2 (1)	2 (1)
肝酵素上昇	3 (3)	0	3 (1)
肝機能異常	0	1 (<1)	1 (<1)
黄疸	0	1 (<1)	1 (<1)
血清 GPT 増加	0	1 (<1)	1 (<1)
代謝・栄養障害			
高カリウム血症	1 (1)	1 (<1)	2 (1)
血小板・出血凝血障害			
血小板減少症増悪	0	1 (<1)	1 (<1)
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (1)	1 (<1)	2 (1)
腎および尿路障害			
血中クレアチニン増加	0	1 (<1)	1 (<1)
腎機能異常	0	1 (<1)	1 (<1)

γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、GPT：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、BMT：Bone Marrow Transplant：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］

† 造血幹細胞移植の既往歴がない被験者

注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。なお、治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Treatment Phase）の事象として報告された中止又は死亡に至った有害事象を投与中止又は死亡に至った有害事象とした。

治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）

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

C Confidential

表 2.7.6.4.1-33　　造血幹細胞移植の既往の有無別の試験中止又は死亡に至った臨床検査値関連の有害事象発現例数（%）：
治験薬最終投与 8 日後から 30 日後まで（30-Day Follow-up Phase）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）

	Number (%) of Subjects		
	BMT Subjects (n=93)	non-BMT Subjects† (n=237)	Total (n=330)
ANY EVENT	1　(1)	6　(3)	7　(2)
血液およびリンパ系障害			
貧血	0	1　(<1)	1　(<1)
再生不良性貧血増悪	0	1　(<1)	1　(<1)
汎血球減少症	1　(1)	0	1　(<1)
肝臓・胆管系障害			
肝酵素上昇	0	1　(<1)	1　(<1)
黄疸	0	1　(<1)	1　(<1)
血清 GOT 増加	0	1　(<1)	1　(<1)
代謝・栄養障害			
高カリウム血症	0	1　(<1)	1　(<1)

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］
† 造血幹細胞移植の既往歴がない被験者
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。なお、治験薬最終投与8日後から30日後まで（30-Day Follow-up Phase）の事象として報告された中止又は死亡に至った有害事象を試験中止又は死亡に至った有害事象とした。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.5.4　　重篤な有害事象

重篤な有害事象発現例数について、発現割合5%以上の集計表を造血幹細胞移植の既往の有無別に[表 2.7.6.4.1-34]に、発現割合0%超の集計表を[付録 2.7.6.4.1-5]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は74%（244/330例）であった。よくみられた重篤な有害事象（発現割合10%以上）は、発熱21%（68/330例）、呼吸不全12%（38/330例）及び呼吸困難11%（36/330例）であった。造血幹細胞移植の既往の有無別の有害事象の発現割合は、造血幹細胞移植患者では90%（84/93例）、非造血幹細胞移植患者では68%（160/237例）であり、非造血幹細胞移植患者に比べて造血幹細胞移植患者で数値的に高かった。

重篤な副作用の発現割合は11%（35/330例）であった。2例以上に発現した重篤な副作用は、薬物濃度変化4例、肝酵素上昇3例、悪心3例、嘔吐3例及び発疹3例、下痢2例、精神状態変化2例、浮動性めまい2例、薬物毒性 NOS 2例、γ-GT 増加2例、痙攣2例、心肺停止2例、心房細動2例であった。死亡に至った重篤な副作用は、汎血球減少症1例、死亡／心肺停止1例、及び肝不全1例に認められた。重篤な副作用のうち、最終評価時点で回復が報告されなかった事象は、血中クレアチニン増加、腎不全、膵炎及び髄膜炎が各1例に認められたが、そのほかの重篤な副作用は、死亡例を除きいずれも回復した。

なお、重篤な有害事象の一覧は[資料5.3.7.5.7: P00041_sae]に、重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.5.2.1: P00041] 14.3.3 項に、重篤な副作用の叙述は[付録 2.7.6.4.1-6]に示す。

C Confidential

表 2.7.6.4.1-34　　造血幹細胞移植の既往の有無別の重篤な有害事象発現例数（%）
（基本語別発現割合順、発現割合 5%以上）（All Treated Subjects）（P00041 試験）

Serious Adverse Events by Decreasing Occurrence†	Number (%) of Subjects		
	BMT Subjects (n=93)	non-BMT Subjects‡ (n=237)	Total (n=330)
ANY EVENT	84 (90)	160 (68)	244 (74)
発熱	27 (29)	41 (17)	68 (21)
呼吸不全	19 (20)	19 (8)	38 (12)
呼吸困難	15 (16)	21 (9)	36 (11)
急性骨髄性白血病進行	9 (10)	19 (8)	28 (8)
低血圧	15 (16)	12 (5)	27 (8)
下痢	9 (10)	15 (6)	24 (7)
肺炎	8 (9)	16 (7)	24 (7)
嘔吐	5 (5)	18 (8)	23 (7)
敗血症	4 (4)	17 (7)	21 (6)
“Procedure”	6 (6)	14 (6)	20 (6)
真菌感染	9 (10)	10 (4)	19 (6)
悪心	4 (4)	14 (6)	18 (5)
血小板減少症	8 (9)	9 (4)	17 (5)
菌血症	9 (10)	7 (3)	16 (5)
腎不全	10 (11)	6 (3)	16 (5)
脱力	4 (4)	12 (5)	16 (5)
痙攣	6 (6)	9 (4)	15 (5)
好中球減少症	6 (6)	9 (4)	15 (5)

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］
† 発現割合順は、Total の発現割合に基づく。
‡ 造血幹細胞移植の既往歴がない被験者
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
注：“Procedure”の医師記載報告事象名は、右下葉の肺葉切除、右胸の開胸、副鼻腔のポリープ切除、角膜移植、脾摘、化学療法のため入院、右肺全摘除、植皮のため入院、菌腫の整形外科的手術、肺の手術、化膿部位の除去手術、右中下葉の二肺葉切除、挿管、ドナーリンパ球輸注のため入院、左下葉の肺葉切除、右上葉の肺葉切除（入院）、適合非血縁ドナー末梢造血幹細胞移植、発作性上室性頻脈への変化、肺移植及び根治的デブリドマン術ー骨盤であった（複数回又は複数の被験者で報告のあった事象も含む）。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

2.7.6.4.1.5.5　　臨床検査値

All Treated Subjects 330例のうち、ベースライン時及び投与期間中の検査値が得られた被験者で臨床検査値の変動［Grade 0、1又は2（ベースライン時）から Grade 3又は4（治療期）への変動］がみられた臨床検査値項目で、発現割合が10%以上であったものは、ヘマトクリット21%（65/303例）、ヘモグロビン20%（60/304例）、血小板数14%（41/303例）、白血球数12%（35/304例）及び好中球数12%（32/272例）であった。造血幹細胞移植の既往の有無別では、ヘマトクリット［造血幹細胞移植患者：31%（27/86例）、非造血幹細胞移植患者：18%（38/217例）、以下同順］、ヘモグロビン［28%（24/86例）、17%（36/218例）］、血小板数［20%（17/86例）、11%（24/217例）］、好中球数［16%（12/76例）、10%（20/196例）］及び白血球数［16%（14/86例）、10%（21/218例）］の発現割合が造血幹細胞移植患者で数値的に高く、これらの事象は、造血幹細胞移植に関連する事象と

考えられた。

2.7.6.4.1.5.6　　バイタルサイン及びその他の安全性に関連した所見

バイタルサイン及び身体所見の評価で、臨床的に意味のある変動は認められなかった。心電図では、治験薬投与開始から最終投与7日後まで（Treatment Phase）において Bazett 法及び Fridericia 法の両補正法による500 msec 以上の QTc 間隔の延長が8例に認められたが、そのうち6例は有害事象ではなかった。

2.7.6.4.1.6　　結論

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を対象に、ポサコナゾール経口懸濁液を経口投与した海外第Ⅲ相、非盲検、非対照、多施設共同試験において以下の結論が得られた。

- ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日の経口投与は、主要原因真菌である *Aspergillus* 属、*Fusarium* 属、*Coccidioides* 属、ムーコル目、*Candida* 属、*Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌並びに Phaeohyphomycetes、*Pseudallescheria* 属及び *Histoplasma* 属等のその他の真菌に有効であることが示された。
- ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日の経口投与は、良好な忍容性を示した。

Confidential

2.7.6.4.1.7　　付録

付録 2.7.6.4.1-1　ベースライン時†の病原真菌の菌種／属別、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）（P00041 試験）

Primary Disease	Isolate		POS				
			Responders		Non-Responders		Total
			n	%	n	%	N
Aspergillus	None		16	44.4	20	55.6	36
	Aspergillus	*Aspergillus*	1	33.3	2	66.7	3
		Aspergillus flavus	10	52.6	9	47.4	19
		Aspergillus fumigatus	12	41.4	17	58.6	29
		Aspergillus nidulans	2	100	0	0	2
		Aspergillus niger	3	60	2	40	5
		Aspergillus ochraceus	1	50	1	50	2
		Aspergillus sp.	2	33.3	4	66.7	6
		Aspergillus terreus	4	28.6	10	71.4	14
		Aspergillus ustus	1	100	0	0	1
		Aspergillus versicolor	0	0	1	100	1
	Zygomycetes	*Syncephalastrum*	1	100	0	0	1
	Candida	*Candida albicans*	0	0	1	100	1
		Candida glabrata	0	0	1	100	1
	Other Fungi	*Penicillium sp.*	1	100	0	0	1
		Yeast	0	0	1	100	1
		Total	45	42.1	62	57.9	107
Fusarium	None		1	100	0	0	1
	Fusarium	*Fusarium*	3	27.3	8	72.7	11
		Fusarium proliferatum	1	100	0	0	1
		Fusarium solani	3	60	2	40	5
		Fusarium sp.	2	28.6	5	71.4	7
		Total	7	38.9	11	61.1	18
Zygomycetes	None		3	75	1	25	4
	Aspergillus	*Aspergillus flavus*	1	100	0	0	1
	Zygomycetes	*Apophysomyces elegans*	0	0	1	100	1
		Cunninghamella	0	0	1	100	1
		Mucor	0	0	2	100	2
		Rhizopus sp.	1	100	0	0	1
		Syncephalastrum	1	100	0	0	1
		Zygomycetes Mucormycosis	1	100	0	0	1
	Other Fungi	Unidentified basidiomycete	0	0	1	100	1
		Total	6	54.5	5	45.5	11

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-1　　ベースライン時†の病原真菌の菌種／属別、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）（P00041 試験）（続き）

Primary Disease	Isolate		POS				
			Responders		Non-Responders		Total
			n	%	n	%	N
Chromoblastomycosis /Mycetoma	None		2	66.7	1	33.3	3
	Chromoblastomycosis /Mycetoma	*Fonsecaea pedrosoi*	4	80	1	20	5
		Madurella	2	100	0	0	2
		Madurella mycetomatis	1	100	0	0	1
	Total		9	81.8	2	18.2	11
Coccidioides	None		3	60	2	40	5
	Coccidioides	*Coccidioides*	1	100	0	0	1
		Coccidioides immitis	7	70	3	30	10
	Total		11	68.8	5	31.3	16
Candida	None		2	40	3	60	5
	Aspergillus	*Aspergillus terreus*	0	0	1	100	1
	Candida	*Candida*	1	100	0	0	1
		Candida albicans	4	50	4	50	8
		Candida glabrata	1	25	3	75	4
		Candida krusei	4	80	1	20	5
		Candida parapsilosis	1	33.3	2	66.7	3
		Candida tropicalis	0	0	1	100	1
	Total		11	47.8	12	52.2	23
Cryptococcus	None		0	0	2	100	2
	Cryptococcus	*Cryptococcus neoformans*	15	51.7	14	48.3	29
	Total		15	48.4	16	51.6	31

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-1　ベースライン時†の病原真菌の菌種／属別、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）（P00041 試験）（続き）

Primary Disease	Isolate		POS				
			Responders		Non-Responders		Total
			n	%	n	%	N
Other Fungi	None		9	81.8	2	18.2	11
	Aspergillus	*Aspergillus flavus*	1	100	0	0	1
		Aspergillus niger	1	100	0	0	1
	Fusarium	*Fusarium solani*	1	100	0	0	1
	Zygomycetes	*Apophysomyces elegans*	0	0	1	100	1
	Other Fungi	*Acremonium sp.*	1	100	0	0	1
		Acremonium strictum	0	0	1	100	1
		Curvularia	0	0	1	100	1
		Curvularia sp.	0	0	1	100	1
		Geotrichum	0	0	1	100	1
		Penicillium sp.	1	100	0	0	1
		Pseudallescheria boydii	1	25	3	75	4
		Saccharomyces cerevisiae	0	0	1	100	1
		Scedosporium prolificans	0	0	1	100	1
		Scytalidium	1	100	0	0	1
		Trichophyton	1	100	0	0	1
		Trichosporon asahii	1	100	0	0	1
		Trichosporon beigelii	1	100	0	0	1
		Unidentified basidiomycete	0	0	1	100	1
		Mold	1	100	0	0	1
		Yeast	0	0	1	100	1
		Histoplasmosis	3	100	0	0	3
	Total		19	63.3	11	36.7	30
Total	None		35	53.8	30	46.2	65
	Aspergillus	*Aspergillus*	1	33.3	2	66.7	3
		Aspergillus flavus	10	52.6	9	47.4	19
		Aspergillus fumigatus	12	41.4	17	58.6	29
		Aspergillus nidulans	2	100	0	0	2
		Aspergillus niger	3	60	2	40	5
		Aspergillus ochraceus	1	50	1	50	2
		Aspergillus sp.	2	33.3	4	66.7	6
		Aspergillus terreus	4	28.6	10	71.4	14
		Aspergillus ustus	1	100	0	0	1
		Aspergillus versicolor	0	0	1	100	1
	Fusarium	*Fusarium*	3	27.3	8	72.7	11
		Fusarium proliferatum	1	100	0	0	1
		Fusarium solani	3	60	2	40	5
		Fusarium sp.	2	28.6	5	71.4	7
	Zygomycetes	*Apophysomyces elegans*	0	0	1	100	1
		Cunninghamella	0	0	1	100	1
		Mucor	0	0	2	100	2
		Rhizopus sp.	1	100	0	0	1
		Syncephalastrum	1	100	0	0	1
		Zygomycetes Mucormycosis	1	100	0	0	1

付録 2.7.6.4.1-1　ベースライン時†の病原真菌の菌種／属別、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）（P00041 試験）（続き）

Primary Disease	Isolate		POS				
			Responders		Non-Responders		Total
			n	%	n	%	N
	Chromoblastomycosis /Mycetoma	*Fonsecaea pedrosoi*	4	80	1	20	5
		Madurella	2	100	0	0	2
		Madurella mycetomatis	1	100	0	0	1
	Coccidioides	*Coccidioides*	1	100	0	0	1
		Coccidioides immitis	7	70	3	30	10
	Candida	*Candida*	1	100	0	0	1
		Candida albicans	4	50	4	50	8
		Candida glabrata	1	25	3	75	4
		Candida krusei	4	80	1	20	5
		Candida parapsilosis	1	33.3	2	66.7	3
		Candida tropicalis	0	0	1	100	1
	Cryptococcus	*Cryptococcus neoformans*	15	51.7	14	48.3	29
	Other Fungi	*Acremonium sp.*	1	100	0	0	1
		Acremonium strictum	0	0	1	100	1
		Curvularia	0	0	1	100	1
		Curvularia sp.	0	0	1	100	1
		Geotrichum	0	0	1	100	1
		Penicillium sp.	1	100	0	0	1
		Pseudallescheria boydii	1	25	3	75	4
		Saccharomyces cerevisiae	0	0	1	100	1
		Scedosporium prolificans	0	0	1	100	1
		Scytalidium	1	100	0	0	1
		Trichophyton	1	100	0	0	1
		Trichosporon asahii	1	100	0	0	1
		Trichosporon beigelii	1	100	0	0	1
		Unidentified basidiomycete	0	0	1	100	1
		Mold	1	100	0	0	1
		Yeast	0	0	1	100	1
		Histoplasmosis	3	100	0	0	3
	Total		119	50	119	50	238

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
† 治験薬投与開始前30日以内に培養で特定された主要原因真菌と一致する菌種／属について要約した。
注：
1.治験薬投与開始前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。
2.主要原因真菌と菌種が一致しない場合は「None」として取り扱った。
DRC 判定により主要原因真菌が特定された。病理組織学的検査又は初回投与前30日より前の培養で菌種が特定された場合は「None」として取り扱った。すべての侵襲性真菌症患者（確定診断例又は臨床診断例）の主要原因真菌が特定された。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
Subjects Reporting Any Adverse Event	93 (100)	78 (84)	48 (52)	230 (97)	143 (60)	73 (31)	323 (98)	221 (67)	121 (37)
適用部位障害	4 (4)	0	0	10 (4)	0	0	14 (4)	0	0
カテーテル留置部位疼痛	3 (3)	0	0	4 (2)	0	0	7 (2)	0	0
カテーテル留置部位関連反応	1 (1)	0	0	3 (1)	0	0	4 (1)	0	0
埋込み合併症	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
注射部位漏出	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
注射部位炎症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
注射部位反応	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
注射部位疼痛	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
自律神経系障害	5 (5)	0	0	4 (2)	0	0	9 (3)	0	0
潮紅	5 (5)	0	0	3 (1)	0	0	8 (2)	0	0
ほてり	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	22 (24)	10 (11)	10 (11)	51 (22)	30 (13)	12 (5)	73 (22)	40 (12)	22 (7)
急性リンパ性白血病	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0	2 (1)	2 (1)	0
状態悪化	0	0	0	4 (2)	1 (<1)	3 (1)	4 (1)	1 (<1)	3 (1)
急性骨髄性白血病進行	8 (9)	5 (5)	3 (3)	18 (8)	15 (6)	1 (<1)	26 (8)	20 (6)	4 (1)
バレット食道	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
女性乳房の良性新生物	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
緑色腫	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
慢性リンパ性白血病進行	1 (1)	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (1)	0	2 (1)
慢性骨髄性白血病進行	3 (3)	1 (1)	2 (2)	2 (1)	2 (1)	0	5 (2)	3 (1)	2 (1)
嚢胞 NOS	3 (3)	0	0	2 (1)	0	0	5 (2)	0	0

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
肝新生物	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
カポジ肉腫	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
カポジ肉腫増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
白血病	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0	2 (1)	2 (1)	0
急性白血病	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0	2 (1)	2 (1)	0
リンパ性白血病	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
急性骨髄性白血病	1 (1)	0	1 (1)	8 (3)	3 (1)	3 (1)	9 (3)	3 (1)	4 (1)
慢性リンパ性白血病	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
脂肪腫	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
悪性リンパ腫	1 (1)	1 (1)	0	3 (1)	2 (1)	1 (<1)	4 (1)	3 (1)	1 (<1)
リンパ腫 NOS	1 (1)	0	0	2 (1)	2 (1)	0	3 (1)	2 (1)	0
腫瘤 NOS	1 (1)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	6 (2)	1 (<1)	0
多発性骨髄腫増悪	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
新生物 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
非ホジキンリンパ腫	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
気道新生物 NOS	0	0	0	2 (1)	0	1 (<1)	2 (1)	0	1 (<1)
腫瘍崩壊	2 (2)	1 (1)	0	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
一般的全身障害	78 (84)	39 (42)	9 (10)	176 (74)	59 (25)	10 (4)	254 (77)	98 (30)	19 (6)
食欲不振	22 (24)	2 (2)	0	37 (16)	2 (1)	0	59 (18)	4 (1)	0
無力症	15 (16)	4 (4)	0	17 (7)	2 (1)	0	32 (10)	6 (2)	0
血液ガス NOS 異常	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
脳死	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
胸痛	13 (14)	2 (2)	0	34 (14)	5 (2)	0	47 (14)	7 (2)	0

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
前胸部痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
胸骨下痛	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
胸壁痛	2 (2)	0	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
慢性疲労症候群	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
コンパートメント症候群	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
状態悪化	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
チアノーゼ	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
死亡	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
疾患進行	6 (6)	3 (3)	3 (3)	8 (3)	4 (2)	3 (1)	14 (4)	7 (2)	6 (2)
浮動性めまい	18 (19)	0	0	31 (13)	2 (1)	0	49 (15)	2 (1)	0
薬物濃度変化	7 (8)	2 (2)	1 (1)	6 (3)	2 (1)	0	13 (4)	4 (1)	1 (<1)
浮腫	9 (10)	1 (1)	0	8 (3)	0	0	17 (5)	1 (<1)	0
浮腫増悪	2 (2)	0	0	2 (1)	0	0	4 (1)	0	0
全身性浮腫	6 (6)	3 (3)	1 (1)	4 (2)	1 (<1)	0	10 (3)	4 (1)	1 (<1)
下肢浮腫	19 (20)	0	0	31 (13)	2 (1)	0	50 (15)	2 (1)	0
末梢性浮腫	9 (10)	0	0	14 (6)	1 (<1)	0	23 (7)	1 (<1)	0
顔面痛	5 (5)	2 (2)	0	2 (1)	0	0	7 (2)	2 (1)	0
成長障害	3 (3)	0	0	2 (1)	0	0	5 (2)	0	0
転倒	6 (6)	0	0	6 (3)	1 (<1)	0	12 (4)	1 (<1)	0
疲労	18 (19)	5 (5)	0	19 (8)	2 (1)	0	37 (11)	7 (2)	0

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
疲労増悪	3 (3)	1 (1)	0	6 (3)	0	0	9 (3)	1 (<1)	0
冷感	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
発熱	42 (45)	12 (13)	0	87 (37)	19 (8)	1 (<1)	129 (39)	31 (9)	1 (<1)
発熱増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
瘻孔	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
側腹部痛	2 (2)	1 (1)	0	4 (2)	0	0	6 (2)	1 (<1)	0
鼡径部痛	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
頭痛	22 (24)	5 (5)	0	73 (31)	14 (6)	1 (<1)	95 (29)	19 (6)	1 (<1)
頭痛増悪	1 (1)	0	0	4 (2)	0	0	5 (2)	0	0
高熱	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
低体温	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0
低酸素症	16 (17)	4 (4)	0	9 (4)	3 (1)	2 (1)	25 (8)	7 (2)	2 (1)
インフルエンザ様症候群	0	0	0	5 (2)	0	0	5 (2)	0	0
倦怠感	3 (3)	0	0	9 (4)	1 (<1)	0	12 (4)	1 (<1)	0
倦怠感増悪	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
MRI 異常	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
多臓器不全	8 (9)	4 (4)	4 (4)	4 (2)	1 (<1)	2 (1)	12 (4)	5 (2)	6 (2)
壊死 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
疼痛	4 (4)	0	0	15 (6)	4 (2)	0	19 (6)	4 (1)	0
疼痛増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
蒼白	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
身体的診察結果 NOS 異常	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
処置後痛	5 (5)	0	0	7 (3)	1 (<1)	0	12 (4)	1 (<1)	0
悪寒	15 (16)	6 (6)	0	23 (10)	1 (<1)	0	38 (12)	7 (2)	0
失神	0	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
耐性低下	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
脱力	16 (17)	7 (8)	0	39 (16)	5 (2)	0	55 (17)	12 (4)	0
心・血管障害（一般）	56 (60)	18 (19)	13 (14)	74 (31)	18 (8)	14 (6)	130 (39)	36 (11)	27 (8)
狭心症	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
大動脈弁閉鎖不全	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
大動脈弁硬化症	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
心房肥大	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
心筋酵素増加	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
心不全	4 (4)	1 (1)	2 (2)	10 (4)	4 (2)	2 (1)	14 (4)	5 (2)	4 (1)
心不全増悪	1 (1)	1 (1)	0	4 (2)	2 (1)	0	5 (2)	3 (1)	0
心雑音 NOS	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
心筋トロポニンI増加	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
心肺停止	6 (6)	1 (1)	5 (5)	8 (3)	0	8 (3)	14 (4)	1 (<1)	13 (4)
心原性ショック	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
心拡大	3 (3)	0	0	0	0	0	3 (1)	0	0
心筋症	4 (4)	0	0	1 (<1)	0	0	5 (2)	0	0
心肺不全	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
循環不全	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
駆出率減少	2 (2)	0	0	2 (1)	0	0	4 (1)	0	0
心内膜炎	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心疾患	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
心臓弁膜障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
高血圧	21 (23)	3 (3)	0	22 (9)	1 (<1)	0	43 (13)	4 (1)	0
高血圧増悪	2 (2)	0	0	5 (2)	0	0	7 (2)	0	0
低血圧	28 (30)	10 (11)	7 (8)	24 (10)	10 (4)	2 (1)	52 (16)	20 (6)	9 (3)
低血圧増悪	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
体位性低血圧	4 (4)	0	0	3 (1)	0	0	7 (2)	0	0
僧帽弁不全	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
僧帽弁疾患 NOS	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
心筋梗塞	0	0	0	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)
起坐呼吸	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
心嚢液貯留	9 (10)	2 (2)	0	5 (2)	1 (<1)	0	14 (4)	3 (1)	0
心膜摩擦音	3 (3)	0	0	0	0	0	3 (1)	0	0
心膜炎	2 (2)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0
三尖弁閉鎖不全症	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
心室機能不全	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
心室肥大	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
中枢・末梢神経系障害	54 (58)	25 (27)	7 (8)	105 (44)	17 (7)	11 (5)	159 (48)	42 (13)	18 (5)
失語症	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0
くも膜炎	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
運動失調	0	0	0	4 (2)	0	0	4 (1)	0	0
運動失調増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
馬尾症候群	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
中枢神経系病変	0	0	0	4 (2)	0	0	4 (1)	0	0
大脳萎縮	2 (2)	2 (2)	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	2 (1)	0
脳出血	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
脳梗塞	3 (3)	3 (3)	0	1 (<1)	0	0	4 (1)	3 (1)	0
脳血管発作 NOS	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脳血管障害	3 (3)	3 (3)	0	2 (1)	0	1 (<1)	5 (2)	3 (1)	1 (<1)
舞踏病アテトーゼ	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
認知障害	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
昏睡	10 (11)	6 (6)	3 (3)	4 (2)	2 (1)	1 (<1)	14 (4)	8 (2)	4 (1)
錯乱	15 (16)	2 (2)	0	16 (7)	2 (1)	0	31 (9)	4 (1)	0
意識低下	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
痙攣	7 (8)	4 (4)	1 (1)	9 (4)	1 (<1)	0	16 (5)	5 (2)	1 (<1)
協調運動異常	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
脳神経障害 NOS	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
CSF 異常	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
譫妄	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
脱髄	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
不全失語症	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
発声障害	2 (2)	0	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
ジストニア	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
脳浮腫	2 (2)	0	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
EEG 異常	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
脳炎 NOS	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
脳軟化	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
脳症	3 (3)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	4 (1)	1 (<1)	0
錐体外路傷害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
顔面神経麻痺	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
歩行異常	1 (1)	0	0	10 (4)	0	0	11 (3)	0	0
歩行異常増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
不全片麻痺	3 (3)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	1 (<1)	0	5 (2)	2 (1)	1 (<1)
頭蓋内出血	1 (1)	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (1)	0	2 (1)
反射亢進	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
頭蓋内圧亢進症	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	2 (1)	0
筋緊張亢進	1 (1)	0	0	4 (2)	0	0	5 (2)	0	0
感覚鈍麻	11 (12)	0	0	14 (6)	0	0	25 (8)	0	0
運動低下	1 (1)	0	0	4 (2)	0	0	5 (2)	0	0
反射減弱	1 (1)	0	0	3 (1)	0	0	4 (1)	0	0
筋緊張低下	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
意識障害	3 (3)	1 (1)	0	2 (1)	1 (<1)	0	5 (2)	2 (1)	0
脳室内出血 NOS	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
意識消失	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)	2 (1)	0	3 (1)	3 (1)	0
記憶障害	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
髄膜炎	1 (1)	1 (1)	0	10 (4)	2 (1)	6 (3)	11 (3)	3 (1)	6 (2)
精神状態変化	17 (18)	7 (8)	1 (1)	17 (7)	4 (2)	0	34 (10)	11 (3)	1 (<1)
片頭痛	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
単神経炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
ミオクローヌス	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
神経痛	0	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	0
神経疾患 NOS	2 (2)	1 (1)	0	8 (3)	0	0	10 (3)	1 (<1)	0
ニューロパチー	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1)	1 (1)	0	3 (1)	0	0	4 (1)	1 (<1)	0
鈍麻	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
器質性脳症候群	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
麻痺	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
顔面麻痺	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
対麻痺	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
不全麻痺	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
錯感覚	7 (8)	0	0	13 (5)	0	0	20 (6)	0	0
パーキンソニズム	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
眼瞼下垂	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
下肢静止不能症候群	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
傾眠	8 (9)	1 (1)	0	15 (6)	1 (<1)	1 (<1)	23 (7)	2 (1)	1 (<1)
会話障害	4 (4)	1 (1)	0	7 (3)	0	0	11 (3)	1 (<1)	0
昏迷	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
振戦	9 (10)	0	0	14 (6)	0	0	23 (7)	0	0
攣縮増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血管迷走神経性発作	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
声帯麻痺	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血液およびリンパ系障害	44 (47)	15 (16)	5 (5)	79 (33)	25 (11)	6 (3)	123 (37)	40 (12)	11 (3)
貧血	12 (13)	3 (3)	1 (1)	39 (16)	7 (3)	3 (1)	51 (15)	10 (3)	4 (1)
貧血増悪	7 (8)	0	0	10 (4)	4 (2)	1 (<1)	17 (5)	4 (1)	1 (<1)
再生不良性貧血増悪	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
溶血性貧血	1 (1)	0	0	2 (1)	2 (1)	0	3 (1)	2 (1)	0
巨赤芽球性貧血	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
杆状核好中球数増加	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血中好中球数減少	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
骨髄障害	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
好酸球増加症	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
ヘモグロビン減少	4 (4)	1 (1)	1 (1)	2 (1)	0	0	6 (2)	1 (<1)	1 (<1)
溶血	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	2 (1)	0
溶血性尿毒症症候群	4 (4)	3 (3)	0	0	0	0	4 (1)	3 (1)	0
白血球増加症	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0
白血球減少症	4 (4)	0	0	4 (2)	2 (1)	1 (<1)	8 (2)	2 (1)	1 (<1)

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
リンパ節症	3 (3)	0	0	6 (3)	0	0	9 (3)	0	0
頚部リンパ節症	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
骨髄異形成症候群	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
好中球減少症	13 (14)	4 (4)	1 (1)	18 (8)	7 (3)	1 (<1)	31 (9)	11 (3)	2 (1)
好中球減少症増悪	0	0	0	5 (2)	2 (1)	1 (<1)	5 (2)	2 (1)	1 (<1)
汎血球減少症	4 (4)	2 (2)	1 (1)	11 (5)	6 (3)	0	15 (5)	8 (2)	1 (<1)
赤血球増加症	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
脾臓障害	0	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)	0
脾腫	5 (5)	2 (2)	0	4 (2)	0	0	9 (3)	2 (1)	0
白血球数減少	2 (2)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0
白血球数増加	3 (3)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	8 (2)	1 (<1)	0
耳および迷路障害	10 (11)	1 (1)	0	17 (7)	2 (1)	0	27 (8)	3 (1)	0
耳の障害 NOS	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
耳垢	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
耳痛	5 (5)	0	0	6 (3)	0	0	11 (3)	0	0
聴力障害	2 (2)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	7 (2)	1 (<1)	0
聴力低下	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
中耳滲出液	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
耳閉感	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
耳鳴	2 (2)	0	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
回転性めまい	1 (1)	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	5 (2)	1 (<1)	0
眼障害	28 (30)	3 (3)	0	47 (20)	4 (2)	0	75 (23)	7 (2)	0
眼瞼炎	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
失明	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
白内障	2 (2)	0	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
結膜出血	2 (2)	1 (1)	0	3 (1)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0
結膜浮腫	4 (4)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
結膜炎	3 (3)	1 (1)	0	8 (3)	2 (1)	0	11 (3)	3 (1)	0
角膜擦過傷	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
角膜障害 NOS	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
角膜穿孔	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
複視	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
眼の異常	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
眼脂	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
眼の障害 NOS	1 (1)	0	0	4 (2)	0	0	5 (2)	0	0
眼刺激	3 (3)	0	0	5 (2)	0	0	8 (2)	0	0
眼痛	3 (3)	0	0	7 (3)	1 (<1)	0	10 (3)	1 (<1)	0
半盲	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
涙道閉塞	2 (2)	1 (1)	0	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
流涙	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0
散瞳	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
近視	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
眼振	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
視神経萎縮	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
視神経乳頭浮腫	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
羞明	3 (3)	0	0	1 (<1)	0	0	4 (1)	0	0
眼球突出	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
瞳孔反射障害	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
網膜障害	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0
網膜炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
暗点	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
麦粒腫	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
ぶどう膜炎	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
視覚異常	2 (2)	0	0	4 (2)	0	0	6 (2)	0	0
霧視	11 (12)	0	0	12 (5)	0	0	23 (7)	0	0
視覚障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
眼球乾燥症	4 (4)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0
免疫系障害	35 (38)	11 (12)	6 (6)	31 (13)	2 (1)	1 (<1)	66 (20)	13 (4)	7 (2)
アレルギー反応	2 (2)	0	0	6 (3)	0	0	8 (2)	0	0
アレルギー	3 (3)	0	0	10 (4)	1 (<1)	0	13 (4)	1 (<1)	0
輸血反応	1 (1)	0	0	5 (2)	0	0	6 (2)	0	0
γグロブリン減少	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
移植片対宿主病	23 (25)	6 (6)	3 (3)	4 (2)	1 (<1)	0	27 (8)	7 (2)	3 (1)
GVHD 増悪	13 (14)	6 (6)	2 (2)	0	0	0	13 (4)	6 (2)	2 (1)
肉芽腫病変	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
免疫系障害 NOS	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
非特異的炎症	3 (3)	0	0	2 (1)	0	0	5 (2)	0	0
LE 皮疹	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
移植拒絶反応	1 (1)	0	1 (1)	2 (1)	0	1 (<1)	3 (1)	0	2 (1)
生殖系および乳房障害	9 (10)	0	0	18 (8)	1 (<1)	0	27 (8)	1 (<1)	0
無月経	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
良性前立腺肥大	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0
乳房分泌	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
乳房痛	0	0	0	2 (3)	0	0	2 (2)	0	0
月経困難症	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
陰嚢浮腫	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0
前立腺特異性抗原増加	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
月経中間期出血	2 (6)	0	0	0	0	0	2 (2)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
月経障害	0	0	0	2 (3)	0	0	2 (2)	0	0
精巣炎	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
卵巣障害	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
骨盤痛	0	0	0	2 (3)	0	0	2 (2)	0	0
前立腺炎	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0
性機能不全 NOS	1 (2)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
精巣痛	0	0	0	2 (1)	1 (1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
子宮出血	1 (3)	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0
腟分泌物	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
腟障害	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
腟出血	2 (6)	0	0	3 (4)	0	0	5 (4)	0	0
内分泌障害	7 (8)	0	1 (1)	9 (4)	3 (1)	0	16 (5)	3 (1)	1 (<1)
副腎機能不全	3 (3)	0	1 (1)	4 (2)	1 (<1)	0	7 (2)	1 (<1)	1 (<1)
クッシング症候群	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
糖尿病	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
糖尿病増悪	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
グルココルチコイド減少	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
グルココルチコイド増加	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
ゴナドトロピン減少	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
甲状腺機能亢進症増悪	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
甲状腺機能低下症	3 (3)	0	0	1 (<1)	0	0	4 (1)	0	0
消化管障害	72 (77)	21 (23)	2 (2)	171 (72)	38 (16)	4 (2)	243 (74)	59 (18)	6 (2)
腹部膨満	17 (18)	0	0	13 (5)	0	0	30 (9)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
腹痛	25 (27)	6 (6)	0	42 (18)	5 (2)	0	67 (20)	11 (3)	0
腹痛増悪	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0
腹部硬直	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
腹部圧痛	5 (5)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	10 (3)	1 (<1)	0
腹水	6 (6)	1 (1)	0	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)	10 (3)	2 (1)	1 (<1)
腹水増悪	2 (2)	1 (1)	0	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
血便	2 (2)	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	6 (2)	1 (<1)	0
腸梗塞	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
腸管虚血	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腸雑音異常	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
盲腸炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
大腸炎	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
痙性結腸	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
腸管拡張	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
便秘	16 (17)	0	0	30 (13)	1 (<1)	0	46 (14)	1 (<1)	0
下痢	34 (37)	7 (8)	0	65 (27)	11 (5)	0	99 (30)	18 (5)	0
憩室炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
十二指腸潰瘍	3 (3)	1 (1)	0	0	0	0	3 (1)	1 (<1)	0
十二指腸潰瘍増悪	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
十二指腸炎	3 (3)	0	0	0	0	0	3 (1)	0	0
消化不良	5 (5)	0	0	12 (5)	0	0	17 (5)	0	0
嚥下障害	3 (3)	1 (1)	0	13 (5)	0	0	16 (5)	1 (<1)	0
おくび	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
食道痛	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
食道穿孔	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
食道狭窄	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
食道炎	3 (3)	2 (2)	0	4 (2)	0	0	7 (2)	2 (1)	0
食道潰瘍形成	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
便失禁	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
便潜血陽性	2 (2)	0	0	2 (1)	0	0	4 (1)	0	0
便臭異常	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
鼓腸	2 (2)	0	0	11 (5)	0	0	13 (4)	0	0
胃ポリープ	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
胃炎	5 (5)	1 (1)	0	3 (1)	1 (<1)	0	8 (2)	2 (1)	0
胃腸炎	0	0	0	5 (2)	3 (1)	0	5 (2)	3 (1)	0
胃食道逆流	1 (1)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	0
消化管運動過剰	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
胃腸出血	4 (4)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	7 (2)	1 (<1)	0
歯肉出血	3 (3)	0	0	3 (1)	0	0	6 (2)	0	0
歯肉炎	2 (2)	0	0	2 (1)	0	0	4 (1)	0	0
舌炎	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
歯肉増生	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
吐血	5 (5)	1 (1)	0	2 (1)	0	0	7 (2)	1 (<1)	0
胃腸出血	3 (3)	2 (2)	0	2 (1)	1 (<1)	0	5 (2)	3 (1)	0
直腸出血	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
痔出血	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
痔核	2 (2)	0	0	7 (3)	0	0	9 (3)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
しゃっくり	2 (2)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	5 (2)	1 (<1)	0
回腸炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
イレウス	1 (1)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	6 (2)	1 (<1)	0
麻痺性イレウス	1 (1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
胃排出不全	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
腸閉塞	0	0	0	2 (1)	0	1 (<1)	2 (1)	0	1 (<1)
腸管潰瘍形成	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
過敏性腸症候群	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
口腔内白斑症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
ゆるい便	4 (4)	1 (1)	0	3 (1)	0	0	7 (2)	1 (<1)	0
マロリー・ワイス症候群	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
メレナ	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
口内乾燥	6 (6)	0	0	10 (4)	0	0	16 (5)	0	0
口腔内潰瘍形成	3 (3)	1 (1)	0	7 (3)	0	0	10 (3)	1 (<1)	0
粘膜炎 NOS	2 (2)	0	0	18 (8)	2 (1)	0	20 (6)	2 (1)	0
悪心	29 (31)	3 (3)	0	76 (32)	9 (4)	0	105 (32)	12 (4)	0
悪心増悪	3 (3)	1 (1)	0	0	0	0	3 (1)	1 (<1)	0
嚥下痛	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
口腔内出血	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
口腔内痛	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
膵臓障害 NOS	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
膵酵素 NOS 増加	2 (2)	2 (2)	0	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0
膵炎	1 (1)	0	1 (1)	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)	6 (2)	1 (<1)	2 (1)
出血性膵炎	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腹膜障害 NOS	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腹膜炎	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
肛門周囲痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
直腸出血	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
直腸障害	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
直腸痛	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
レッチング	2 (2)	0	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
右上腹部痛	5 (5)	0	0	2 (1)	0	0	7 (2)	0	0
唾液障害	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
漿膜炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
アフタ性口内炎	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
便異常	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
咽喉絞扼感	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
舌変色	3 (3)	0	0	1 (<1)	0	0	4 (1)	0	0
舌潰瘍	4 (4)	0	0	0	0	0	4 (1)	0	0
齲歯	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
歯の障害	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
歯痛	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
嘔吐	28 (30)	2 (2)	0	63 (27)	9 (4)	1 (<1)	91 (28)	11 (3)	1 (<1)
嘔吐増悪	4 (4)	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	5 (2)	2 (1)	0
心拍数・心リズム障害	39 (42)	6 (6)	4 (4)	61 (26)	11 (5)	7 (3)	100 (30)	17 (5)	11 (3)
不整脈	3 (3)	1 (1)	0	5 (2)	0	0	8 (2)	1 (<1)	0
不整脈増悪	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
心房細動悪化	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心房粗動	4 (4)	3 (3)	0	3 (1)	1 (<1)	0	7 (2)	4 (1)	0
AV ブロック	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
徐脈	2 (2)	1 (1)	1 (1)	8 (3)	1 (<1)	2 (1)	10 (3)	2 (1)	3 (1)
脚ブロック	1 (1)	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	5 (2)	1 (<1)	0
心停止	2 (2)	0	2 (2)	6 (3)	0	6 (3)	8 (2)	0	8 (2)
伝導障害 NOS	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
ECG 異常	3 (3)	0	0	2 (1)	0	0	5 (2)	0	0
特異的 ECG 異常	2 (2)	0	0	5 (2)	0	0	7 (2)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
期外収縮	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
心室細動	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
心房細動	7 (8)	1 (1)	0	10 (4)	3 (1)	0	17 (5)	4 (1)	0
動悸	3 (3)	0	0	3 (1)	0	0	6 (2)	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)	0
QT/QTc 延長	0	0	0	10 (4)	1 (<1)	0	10 (3)	1 (<1)	0
上室性不整脈 NOS	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
頻脈	27 (29)	1 (1)	0	20 (8)	1 (<1)	0	47 (14)	2 (1)	0
上室性頻脈	6 (6)	2 (2)	0	6 (3)	3 (1)	0	12 (4)	5 (2)	0
心室性頻脈	2 (2)	0	1 (1)	4 (2)	1 (<1)	0	6 (2)	1 (<1)	1 (<1)
頻脈増悪	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	2 (1)	0
感染症および寄生虫症	79 (85)	33 (35)	15 (16)	147 (62)	49 (21)	15 (6)	226 (68)	82 (25)	30 (9)
腹部膿瘍	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
膿瘍	3 (3)	0	0	6 (3)	1 (<1)	0	9 (3)	1 (<1)	0
エイズ	0	0	0	3 (1)	1 (<1)	2 (1)	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
抗生物質関連大腸炎	2 (2)	1 (1)	0	3 (1)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0
アスペルギルス症 NOS	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)	1 (<1)	0	3 (1)	2 (1)	0
アスペルギルス症 NOS 増悪	2 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0	3 (1)	2 (1)	1 (<1)
菌血症	18 (19)	6 (6)	0	17 (7)	2 (1)	1 (<1)	35 (11)	8 (2)	1 (<1)
細菌尿陽性 NOS	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
血液培養陽性	9 (10)	2 (2)	0	10 (4)	6 (3)	0	19 (6)	8 (2)	0
脳膿瘍 NOS	2 (2)	0	2 (2)	0	0	0	2 (1)	0	2 (1)
口腔カンジダ症	11 (12)	0	0	3 (1)	0	0	14 (4)	0	0
カテーテル関連感染	4 (4)	1 (1)	0	5 (2)	0	0	9 (3)	1 (<1)	0
偽膜性大腸炎	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
細菌定着	10 (11)	0	1 (1)	9 (4)	1 (<1)	0	19 (6)	1 (<1)	1 (<1)

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
便培養陽性	7 (8)	0	0	5 (2)	0	0	12 (4)	0	0
サイトメガロウイルス感染	9 (10)	0	0	8 (3)	2 (1)	0	17 (5)	2 (1)	0
真菌性皮膚炎	2 (2)	0	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ性下痢	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
耳感染 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
蓄膿	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
眼内炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
食道カンジダ症	0	0	0	3 (1)	2 (1)	0	3 (1)	2 (1)	0
毛包炎	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
真菌血症	2 (2)	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	1 (<1)
肝カンジダ症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
単純ヘルペス	5 (5)	0	0	7 (3)	0	0	12 (4)	0	0
帯状疱疹	3 (3)	0	0	6 (3)	2 (1)	0	9 (3)	2 (1)	0
感染	1 (1)	0	0	7 (3)	0	0	8 (2)	0	0
細菌感染	6 (6)	1 (1)	0	11 (5)	2 (1)	0	17 (5)	3 (1)	0
真菌感染	15 (16)	1 (1)	6 (6)	11 (5)	5 (2)	4 (2)	26 (8)	6 (2)	10 (3)
結核感染	0	0	0	3 (1)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	2 (1)	1 (<1)
ウイルス感染	1 (1)	0	0	4 (2)	0	0	5 (2)	0	0
マイコバクテリア感染	0	0	0	6 (3)	2 (1)	2 (1)	6 (2)	2 (1)	2 (1)
眼感染	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
下気道感染	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
乳様突起炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
モニリア症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
口腔モニリア症	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
MRSA 感染	1 (1)	0	0	3 (1)	0	0	4 (1)	0	0
骨髄炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
中耳炎	1 (1)	1 (1)	0	3 (1)	0	0	4 (1)	1 (<1)	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
寄生虫感染	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚寄生	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
骨盤膿瘍	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
咽頭炎	11 (12)	0	0	22 (9)	0	0	33 (10)	0	0
肺炎	14 (15)	5 (5)	1 (1)	20 (8)	11 (5)	0	34 (10)	16 (5)	1 (<1)
ブドウ球菌性肺炎	2 (2)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)	0
肺炎増悪	5 (5)	4 (4)	0	7 (3)	3 (1)	0	12 (4)	7 (2)	0
細菌性肺炎 NOS	3 (3)	1 (1)	0	3 (1)	0	0	6 (2)	1 (<1)	0
真菌性肺炎 NOS	4 (4)	2 (2)	1 (1)	4 (2)	1 (<1)	2 (1)	8 (2)	3 (1)	3 (1)
大葉性肺炎	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
ニューモシスチス・カリニ肺炎	0	0	0	6 (3)	0	0	6 (2)	0	0
緑膿菌感染	2 (2)	0	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
肺感染	1 (1)	0	0	5 (2)	0	0	6 (2)	0	0
化膿性分泌物	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
腎盂腎炎	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
サイトメガロウイルス性網膜炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
敗血症	7 (8)	4 (4)	1 (1)	20 (8)	10 (4)	5 (2)	27 (8)	14 (4)	6 (2)
化膿性関節炎 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
敗血症性塞栓	4 (4)	3 (3)	0	0	0	0	4 (1)	3 (1)	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	2 (1)	0
敗血症性ショック	5 (5)	3 (3)	2 (2)	2 (1)	0	2 (1)	7 (2)	3 (1)	4 (1)
副鼻腔炎	11 (12)	5 (5)	0	19 (8)	4 (2)	0	30 (9)	9 (3)	0
副鼻腔炎増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
皮膚感染 NOS	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
皮膚ウイルス感染	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
ブドウ球菌感染 NOS	2 (2)	0	0	10 (4)	0	0	12 (4)	0	0
梅毒 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
歯膿瘍	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
トキソプラズマ症	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
上気道感染	10 (11)	2 (2)	0	24 (10)	0	0	34 (10)	2 (1)	0
尿路感染	6 (6)	0	0	15 (6)	1 (<1)	0	21 (6)	1 (<1)	0
バンコマイシン耐性腸球菌感染	3 (3)	0	0	1 (<1)	0	0	4 (1)	0	0
水痘	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
性病 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
ウイルス感染	6 (6)	2 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	7 (2)	3 (1)	0
創傷感染	2 (2)	0	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
傷害及び中毒	15 (16)	1 (1)	0	24 (10)	6 (3)	1 (<1)	39 (12)	7 (2)	1 (<1)
カテーテル合併症	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
挫傷	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
角膜びらん	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
薬物毒性 NOS	1 (1)	0	0	6 (3)	2 (1)	1 (<1)	7 (2)	2 (1)	1 (<1)
斑状出血	8 (9)	1 (1)	0	4 (2)	0	0	12 (4)	1 (<1)	0
焼痂	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
眼の熱傷	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
骨折	2 (2)	0	0	2 (1)	2 (1)	0	4 (1)	2 (1)	0
事故による外傷	4 (4)	0	0	4 (2)	2 (1)	0	8 (2)	2 (1)	0
昆虫咬傷	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
皮膚裂傷	3 (3)	0	0	2 (1)	0	0	5 (2)	0	0
過量投与 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
術後合併症 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
放射線損傷 NOS	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
皮膚損傷	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
外傷	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝臓・胆管系障害	38 (41)	8 (9)	1 (1)	66 (28)	16 (7)	4 (2)	104 (32)	24 (7)	5 (2)
固定姿勢保持困難	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ビリルビン血症	12 (13)	1 (1)	0	14 (6)	1 (<1)	0	26 (8)	2 (1)	0
胆嚢炎	2 (2)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0
胆石症	4 (4)	2 (2)	0	2 (1)	0	0	6 (2)	2 (1)	0
胆汁うっ滞	2 (2)	0	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
胆嚢障害	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
γ-GT 増加	0	0	0	3 (1)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	2 (1)	1 (<1)
肝障害 NOS	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
肝酵素上昇	15 (16)	2 (2)	1 (1)	14 (6)	2 (1)	0	29 (9)	4 (1)	1 (<1)
肝不全	1 (1)	1 (1)	0	6 (3)	2 (1)	3 (1)	7 (2)	3 (1)	3 (1)
肝機能異常	3 (3)	0	0	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)	8 (2)	1 (<1)	1 (<1)
肝壊死	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	2 (1)	0
肝炎	1 (1)	0	0	2 (1)	0	1 (<1)	3 (1)	0	1 (<1)
肝細胞損傷	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
肝腫大	2 (2)	0	0	5 (2)	0	0	7 (2)	0	0
肝脾腫大	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
黄疸	6 (6)	1 (1)	0	11 (5)	1 (<1)	0	17 (5)	2 (1)	0
肝小結節	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
血清 GOT 増加	2 (2)	1 (1)	0	16 (7)	3 (1)	0	18 (5)	4 (1)	0
血清 GPT 増加	9 (10)	0	0	16 (7)	3 (1)	0	25 (8)	3 (1)	0

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
代謝・栄養障害	62 (67)	19 (20)	3 (3)	99 (42)	17 (7)	5 (2)	161 (49)	36 (11)	8 (2)
アシドーシス	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
乳酸アシドーシス	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
呼吸性アルカローシス	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
アミラーゼ増加	1 (1)	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	5 (2)	1 (<1)	0
食欲障害 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血中鉄増加	2 (2)	1 (1)	0	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
血中乳酸増加	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
悪液質	0	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	0
脱水	8 (9)	2 (2)	0	17 (7)	3 (1)	0	25 (8)	5 (2)	0
電解質異常	2 (2)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	5 (2)	1 (<1)	0
フェリチン増加	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
水分過負荷	6 (6)	2 (2)	0	6 (3)	1 (<1)	0	12 (4)	3 (1)	0
高アンモニア血症	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
高カルシウム血症	7 (8)	0	0	2 (1)	0	0	9 (3)	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	4 (2)	0	0	4 (1)	0	0
高血糖	17 (18)	5 (5)	0	8 (3)	1 (<1)	0	25 (8)	6 (2)	0
高血糖増悪	2 (2)	0	0	2 (1)	0	0	4 (1)	0	0
高カリウム血症	11 (12)	2 (2)	1 (1)	11 (5)	1 (<1)	2 (1)	22 (7)	3 (1)	3 (1)
高脂血症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
高ナトリウム血症	4 (4)	0	0	1 (<1)	0	0	5 (2)	0	0
高リン酸塩血症	3 (3)	0	0	3 (1)	0	0	6 (2)	0	0
高トリグリセリド血症	1 (1)	0	0	3 (1)	0	0	4 (1)	0	0
高尿酸血症	3 (3)	0	0	5 (2)	0	0	8 (2)	0	0
低アルブミン血症	3 (3)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	5 (2)	1 (<1)	0
低カルシウム血症	12 (13)	0	1 (1)	9 (4)	0	0	21 (6)	0	1 (<1)
低血糖	1 (1)	1 (1)	0	6 (3)	1 (<1)	0	7 (2)	2 (1)	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
低カリウム血症	13 (14)	0	0	26 (11)	0	1 (<1)	39 (12)	0	1 (<1)
低マグネシウム血症	8 (9)	1 (1)	0	13 (5)	1 (<1)	0	21 (6)	2 (1)	0
低ナトリウム血症	5 (5)	0	0	8 (3)	2 (1)	0	13 (4)	2 (1)	0
低リン酸血症	3 (3)	0	0	4 (2)	0	0	7 (2)	0	0
低蛋白血症	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
血液量減少症	0	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)	0
LDH 増加	4 (4)	2 (2)	0	5 (2)	3 (1)	1 (<1)	9 (3)	5 (2)	1 (<1)
リパーゼ増加	1 (1)	0	0	3 (1)	0	1 (<1)	4 (1)	0	1 (<1)
リポジストロフィー	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
栄養障害	3 (3)	1 (1)	0	6 (3)	2 (1)	0	9 (3)	3 (1)	0
代謝性アシドーシス	9 (10)	3 (3)	1 (1)	7 (3)	3 (1)	0	16 (5)	6 (2)	1 (<1)
代謝性アルカローシス	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0
代謝障害 NOS	2 (2)	1 (1)	0	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
アルカリホスファターゼ増加	10 (11)	1 (1)	0	15 (6)	2 (1)	0	25 (8)	3 (1)	0
腎尿細管性アシドーシス	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0	2 (1)	2 (1)	0
呼吸性アシドーシス	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
口渇	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
体重減少	7 (8)	1 (1)	0	18 (8)	1 (<1)	0	25 (8)	2 (1)	0
体重増加	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
筋・骨格系障害	49 (53)	11 (12)	0	95 (40)	8 (3)	0	144 (44)	19 (6)	0
関節痛	18 (19)	3 (3)	0	21 (9)	2 (1)	0	39 (12)	5 (2)	0
関節痛増悪	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0
関節炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
関節炎増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
関節障害	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
背部痛	16 (17)	2 (2)	0	20 (8)	0	0	36 (11)	2 (1)	0
背部痛増悪	2 (2)	0	0	4 (2)	0	0	6 (2)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
骨障害	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
骨痛	4 (4)	1 (1)	0	3 (1)	0	0	7 (2)	1 (<1)	0
滑液包炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
四肢痙攣	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
両下肢痙攣	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
病的骨折	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
ヘルニア	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
関節可動域低下	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
関節硬直	2 (2)	0	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
骨転移	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
筋萎縮	5 (5)	1 (1)	0	2 (1)	0	0	7 (2)	1 (<1)	0
筋痙攣	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
筋力低下	8 (9)	1 (1)	0	11 (5)	0	0	19 (6)	1 (<1)	0
筋骨格痛	21 (23)	2 (2)	0	37 (16)	2 (1)	0	58 (18)	4 (1)	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
筋肉痛	3 (3)	1 (1)	0	7 (3)	1 (<1)	0	10 (3)	2 (1)	0
ミオパチー	3 (3)	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	4 (1)	2 (1)	0
ミオパチー増悪	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
筋炎	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
頚部硬直	0	0	0	9 (4)	0	0	9 (3)	0	0
骨壊死	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
姿勢異常	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
乾癬性関節症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
横紋筋融解症	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
脊椎障害	3 (3)	1 (1)	0	0	0	0	3 (1)	1 (<1)	0
脊椎症	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
全身性エリテマトーデス	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
腱障害	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
血小板・出血凝血障害	38 (41)	15 (16)	9 (10)	56 (24)	15 (6)	11 (5)	94 (28)	30 (9)	20 (6)
挫傷	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
挫傷	5 (5)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	6 (2)	1 (<1)	0
凝固障害	2 (2)	1 (1)	0	3 (1)	1 (<1)	0	5 (2)	2 (1)	0
凝固時間延長	1 (1)	0	0	2 (1)	2 (1)	0	3 (1)	2 (1)	0
DIC	1 (1)	0	0	4 (2)	2 (1)	1 (<1)	5 (2)	2 (1)	1 (<1)
血漿フィブリノゲン減少	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
血腫	5 (5)	0	1 (1)	5 (2)	0	0	10 (3)	0	1 (<1)
出血 NOS	4 (4)	0	1 (1)	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)	8 (2)	1 (<1)	2 (1)
INR 増加	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
点状出血	6 (6)	0	0	3 (1)	0	0	9 (3)	0	0
血小板数減少	2 (2)	1 (1)	1 (1)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	5 (2)	2 (1)	2 (1)
プロトロンビン増加	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
プロトロンビン時間延長	2 (2)	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	6 (2)	1 (<1)	0
紫斑性皮疹	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血小板血症	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
血小板減少症	17 (18)	6 (6)	5 (5)	26 (11)	7 (3)	5 (2)	43 (13)	13 (4)	10 (3)
血小板減少症増悪	6 (6)	5 (5)	1 (1)	9 (4)	2 (1)	3 (1)	15 (5)	7 (2)	4 (1)
血栓性血小板減少性紫斑病	5 (5)	4 (4)	1 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0	6 (2)	5 (2)	1 (<1)

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
精神障害	47 (51)	2 (2)	0	68 (29)	4 (2)	0	115 (35)	6 (2)	0
攻撃的反応	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
激越	11 (12)	0	0	7 (3)	0	0	18 (5)	0	0
健忘	2 (2)	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	6 (2)	1 (<1)	0
不安	14 (15)	1 (1)	0	23 (10)	0	0	37 (11)	1 (<1)	0
不安増悪	2 (2)	1 (1)	0	4 (2)	0	0	6 (2)	1 (<1)	0
無感情	2 (2)	0	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	0
妄想	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
うつ病	20 (22)	0	0	21 (9)	2 (1)	0	41 (12)	2 (1)	0
うつ病の増悪	4 (4)	1 (1)	0	4 (2)	0	0	8 (2)	1 (<1)	0
反響言語	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
情動不安定	3 (3)	0	0	2 (1)	0	0	5 (2)	0	0
幻覚	4 (4)	0	0	1 (<1)	0	0	5 (2)	0	0
インポテンス	1 (2)	0	0	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0
不眠症	18 (19)	0	0	22 (9)	0	0	40 (12)	0	0
不眠症増悪	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
易刺激性	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
リビドー減退	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
神経過敏	1 (1)	0	0	4 (2)	0	0	5 (2)	0	0
妄想反応	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
魔夢	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
保続	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
精神障害 NOS	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
精神病	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
思考異常	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
腎および尿路障害	59 (63)	21 (23)	5 (5)	56 (24)	18 (8)	4 (2)	115 (35)	39 (12)	9 (3)
無尿	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	2 (1)	0
膀胱痛	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
膀胱痙縮	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
血中クレアチニン増加	13 (14)	1 (1)	0	12 (5)	3 (1)	0	25 (8)	4 (1)	0
BUN 増加	6 (6)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	9 (3)	1 (<1)	0
膀胱炎	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
出血性膀胱炎	2 (2)	1 (1)	0	3 (1)	3 (1)	0	5 (2)	4 (1)	0
排尿困難	10 (11)	1 (1)	0	4 (2)	0	0	14 (4)	1 (<1)	0
血尿	5 (5)	0	0	5 (2)	0	0	10 (3)	0	0
水腎症	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
高尿酸血症性腎症	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
排尿異常	4 (4)	0	0	3 (1)	0	0	7 (2)	0	0
排尿頻回	4 (4)	0	0	1 (<1)	0	0	5 (2)	0	0
腎炎	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
夜間頻尿	2 (2)	0	0	3 (1)	0	0	5 (2)	0	0
乏尿	3 (3)	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	4 (1)	2 (1)	0
多尿	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
腎結石	2 (2)	2 (2)	0	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0
腎嚢胞	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
腎障害 NOS	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
腎不全	12 (13)	6 (6)	2 (2)	8 (3)	6 (3)	2 (1)	20 (6)	12 (4)	4 (1)
腎不全増悪	4 (4)	3 (3)	0	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	7 (2)	4 (1)	1 (<1)
急性腎不全	9 (10)	5 (5)	1 (1)	5 (2)	3 (1)	1 (<1)	14 (4)	8 (2)	2 (1)
腎機能異常	7 (8)	2 (2)	1 (1)	6 (3)	3 (1)	0	13 (4)	5 (2)	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
腎機能不全	15 (16)	1 (1)	0	6 (3)	1 (<1)	0	21 (6)	2 (1)	0
腎機能不全増悪	6 (6)	2 (2)	1 (1)	1 (<1)	0	0	7 (2)	2 (1)	1 (<1)
腎臓痛	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
腎尿細管障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
腎尿細管壊死	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
尿毒症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
尿失禁	6 (6)	1 (1)	0	6 (3)	0	0	12 (4)	1 (<1)	0
尿閉	2 (2)	1 (1)	0	2 (1)	0	0	4 (1)	1 (<1)	0
尿検査異常	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
呼吸器系障害	76 (82)	39 (42)	22 (24)	136 (57)	40 (17)	21 (9)	212 (64)	79 (24)	43 (13)
急性呼吸窮迫	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
急性呼吸窮迫症候群	5 (5)	3 (3)	2 (2)	0	0	0	5 (2)	3 (1)	2 (1)
急性呼吸不全	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
成人呼吸窮迫症候群	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
無呼吸	1 (1)	0	0	2 (1)	0	1 (<1)	3 (1)	0	1 (<1)
喘息	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
喘息増悪	1 (1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)	0
無気肺	4 (4)	2 (2)	0	2 (1)	0	0	6 (2)	2 (1)	0
気管支閉塞	2 (2)	1 (1)	0	2 (1)	0	0	4 (1)	1 (<1)	0
気管支拡張症	1 (1)	1 (1)	0	2 (1)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0
細気管支炎	2 (2)	2 (2)	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	2 (1)	0
気管支炎	4 (4)	1 (1)	0	12 (5)	1 (<1)	0	16 (5)	2 (1)	0
気管支肺炎 NOS	2 (2)	0	1 (1)	1 (<1)	0	0	3 (1)	0	1 (<1)

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
気管支肺アスペルギルス症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
気管支痙攣	2 (2)	0	1 (1)	2 (1)	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)
チェーン・ストークス呼吸	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
慢性閉塞性気道疾患	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
COPD 増悪	0	0	0	4 (2)	2 (1)	1 (<1)	4 (1)	2 (1)	1 (<1)
乾性咳嗽	3 (3)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	8 (2)	1 (<1)	0
咳嗽	25 (27)	2 (2)	0	53 (22)	3 (1)	0	78 (24)	5 (2)	0
咳嗽増悪	2 (2)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	5 (2)	1 (<1)	0
呼吸困難	33 (35)	10 (11)	5 (5)	54 (23)	16 (7)	2 (1)	87 (26)	26 (8)	7 (2)
呼吸困難増悪	7 (8)	5 (5)	0	7 (3)	3 (1)	1 (<1)	14 (4)	8 (2)	1 (<1)
肺気腫	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
鼻出血	19 (20)	2 (2)	0	19 (8)	2 (1)	0	38 (12)	4 (1)	0
喀血	19 (20)	6 (6)	1 (1)	17 (7)	2 (1)	1 (<1)	36 (11)	8 (2)	2 (1)
血胸	2 (2)	2 (2)	0	1 (<1)	0	0	3 (1)	2 (1)	0
嗄声	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
肺高血圧症	1 (1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
低換気	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
低酸素症増悪	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肺硬化	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
縦隔気腫	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
鼻閉	6 (6)	0	0	8 (3)	0	0	14 (4)	0	0
鼻部障害 NOS	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
鼻乾燥	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
鼻刺激感	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
鼻閉塞	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
鼻中隔穿孔	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
鼻中隔潰瘍	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
咽頭障害 NOS	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
胸水	15 (16)	4 (4)	0	17 (7)	5 (2)	0	32 (10)	9 (3)	0
胸水増悪	3 (3)	1 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	4 (1)	2 (1)	0
胸膜痛	6 (6)	1 (1)	0	7 (3)	0	0	13 (4)	1 (<1)	0
間質性肺炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肺臓炎	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
誤嚥性肺臓炎	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
気胸	3 (3)	1 (1)	0	2 (1)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0
後鼻漏	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
肺虚脱	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肺うっ血	2 (2)	1 (1)	0	5 (2)	0	0	7 (2)	1 (<1)	0
肺水腫	5 (5)	2 (2)	0	8 (3)	3 (1)	1 (<1)	13 (4)	5 (2)	1 (<1)
肺線維症	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0
肺機能検査の変化	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
肺出血	6 (6)	2 (2)	3 (3)	4 (2)	1 (<1)	0	10 (3)	3 (1)	3 (1)
肺梗塞	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肺浸潤	9 (10)	3 (3)	0	7 (3)	4 (2)	0	16 (5)	7 (2)	0
肺小結節	3 (3)	2 (2)	0	0	0	0	3 (1)	2 (1)	0
ラ音	5 (5)	0	0	6 (3)	0	0	11 (3)	0	0
呼吸不全	18 (19)	8 (9)	9 (10)	19 (8)	4 (2)	15 (6)	37 (11)	12 (4)	24 (7)
呼吸不全増悪	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
呼吸停止	1 (1)	0	1 (1)	2 (1)	0	2 (1)	3 (1)	0	3 (1)
呼吸障害	10 (11)	1 (1)	0	12 (5)	3 (1)	2 (1)	22 (7)	4 (1)	2 (1)
気道出血	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
鼻炎	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
鼻炎増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
鼻漏	15 (16)	0	0	11 (5)	0	0	26 (8)	0	0

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
低音性連続性ラ音	1 (1)	0	0	5 (2)	0	0	6 (2)	0	0
副鼻腔うっ血	3 (3)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	4 (1)	1 (<1)	0
副鼻腔痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
くしゃみ	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
喀痰増加	2 (2)	0	0	3 (1)	0	0	5 (2)	0	0
頻呼吸	6 (6)	2 (2)	0	10 (4)	2 (1)	0	16 (5)	4 (1)	0
鼻潰瘍	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
声帯障害 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
喘鳴	4 (4)	0	0	10 (4)	0	0	14 (4)	0	0
喘鳴増悪	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	53 (57)	5 (5)	0	107 (45)	11 (5)	0	160 (48)	16 (5)	0
ざ瘡	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
脱毛症	1 (1)	0	0	12 (5)	0	0	13 (4)	0	0
水疱性皮疹	3 (3)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	4 (1)	1 (<1)	0
蜂巣炎	3 (3)	1 (1)	0	11 (5)	1 (<1)	0	14 (4)	2 (1)	0
脂腺嚢腫	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
褥瘡性潰瘍	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚炎	2 (2)	0	0	2 (1)	0	0	4 (1)	0	0
皮膚乾燥	4 (4)	0	0	10 (4)	0	0	14 (4)	0	0
眼窩周囲浮腫	4 (4)	0	0	2 (1)	0	0	6 (2)	0	0
紅斑	9 (10)	0	0	8 (3)	0	0	17 (5)	0	0
顔面浮腫	6 (6)	1 (1)	0	6 (3)	0	0	12 (4)	1 (<1)	0
足の潰瘍	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
せつ腫症	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
粘膜びらん NOS	2 (2)	0	0	2 (1)	0	0	4 (1)	0	0
爪の障害	2 (2)	0	0	6 (3)	0	0	8 (2)	0	0
寝汗	2 (2)	0	0	5 (2)	0	0	7 (2)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
手掌紅斑	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
丘疹	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
爪囲炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
光線過敏性反応	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
異常色素沈着	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
褥瘡	2 (2)	0	0	4 (2)	0	0	6 (2)	0	0
痒疹	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
そう痒症	13 (14)	1 (1)	0	11 (5)	0	0	24 (7)	1 (<1)	0
そう痒症増悪	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0
陰部そう痒症	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
乾癬	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
乾癬増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
発疹	16 (17)	0	0	34 (14)	3 (1)	0	50 (15)	3 (1)	0
発疹増悪	2 (2)	0	0	2 (1)	0	0	4 (1)	0	0
紅斑性皮疹	3 (3)	0	0	2 (1)	0	0	5 (2)	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (2)	0	0	15 (6)	1 (<1)	0	17 (5)	1 (<1)	0
斑状丘疹状皮疹増悪	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
そう痒性皮疹	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
小水疱性皮疹	2 (2)	0	0	4 (2)	0	0	6 (2)	0	0
落屑	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
皮膚冷湿	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚変色	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0
皮膚障害	7 (8)	0	0	4 (2)	0	0	11 (3)	0	0
皮膚剥脱	1 (1)	0	0	3 (1)	0	0	4 (1)	0	0
皮膚病変 NOS	5 (5)	1 (1)	0	6 (3)	2 (1)	0	11 (3)	3 (1)	0

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
皮膚壊死	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚小結節	5 (5)	0	0	4 (2)	0	0	9 (3)	0	0
皮膚潰瘍形成	1 (1)	0	0	3 (1)	0	0	4 (1)	0	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0	2 (1)	2 (1)	0
皮下気腫	2 (2)	0	0	0	0	0	2 (1)	0	0
多汗	3 (3)	0	0	10 (4)	1 (<1)	0	13 (4)	1 (<1)	0
スウィート症候群	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
舌浮腫	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
蕁麻疹	2 (2)	0	0	4 (2)	0	0	6 (2)	0	0
その他の特殊感覚障害	2 (2)	1 (1)	0	3 (1)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0
味覚消失	1 (1)	1 (1)	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0
味覚倒錯	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
外科および内科処置	15 (16)	5 (5)	1 (1)	34 (14)	6 (3)	1 (<1)	49 (15)	11 (3)	2 (1)
生検	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
歯科治療	1 (1)	1 (1)	0	5 (2)	0	0	6 (2)	1 (<1)	0
足部手術 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
術後出血	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
術後創感染	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
“Procedure”	10 (11)	4 (4)	1 (1)	24 (10)	6 (3)	1 (<1)	34 (10)	10 (3)	2 (1)
“Procedure”（有害事象なし）	1 (1)	0	0	4 (2)	0	0	5 (2)	0	0
皮膚外科手術	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
創縁切除	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
創部ドレナージ	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
血管（心臓外）障害	11 (12)	1 (1)	1 (1)	23 (10)	6 (3)	1 (<1)	34 (10)	7 (2)	2 (1)
動脈瘤	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
大動脈瘤	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
動脈瘤 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-2　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての有害事象及び重度／生命を脅かす有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
動脈障害 NOS	3 (3)	0	0	0	0	0	3 (1)	0	0
動脈閉塞 NOS	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
動脈硬化症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
アテローム性動脈硬化症	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
間欠性跛行	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血液量減少性ショック	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
虚血	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
網状皮斑	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
末梢性虚血	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
静脈炎	1 (1)	0	0	5 (2)	0	0	6 (2)	0	0
末梢循環不良	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
レイノー現象増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
出血性ショック	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血栓性静脈炎	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
深部血栓性静脈炎	1 (1)	0	1 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
血栓症	3 (3)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	6 (2)	1 (<1)	0
下肢動脈血栓症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
血管障害	1 (1)	0	1 (1)	2 (1)	0	0	3 (1)	0	1 (<1)
静脈障害	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0

NOS：特定不能、MRI：核磁気共鳴画像法、CSF：脳脊髄液、EEG：脳波、GVHD：移植片対宿主病、LE：エリテマトーデス、AV：房室、ECG：心電図、QTc：補正 QT 間隔、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、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、LDH：乳酸脱水素酵素、DIC：播種性血管内凝固、INR：国際標準比、BUN：血中尿素窒素、COPD：慢性閉塞性肺疾患

† 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］

注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。

注：性特異的な有害事象の発現割合は、該当する性別の被験者数に基づき算出した。

注："Procedure"の医師記載報告事象名は、右下葉の肺葉切除、右胸の開胸、白内障切除、全身麻酔下での中心静脈グローションカテーテル除去、頻尿に対するコラーゲンインプラント、副鼻腔のポリープ切除、クリプトコックス病変の皮膚生検、角膜移植、脾摘、ペグチューブ挿入、化学療法のため入院、鼻腔液のドレナージ術、自己骨髄移植、右心房のワイヤーループ、化学療法2コース目、右肺全摘除、フォトフェレーシス、植皮のため入院、植皮ーデブリドマン術、左母趾の爪除去、菌腫の整形外科的手術、左足の生検、肺の手術、化膿部位の除去手術、肺のドレナージ、右中下葉の二肺葉切除、同種移植、総胆管切石、挿管、血液濾過、白内障（SX-OS）、ドナーリンパ球輸注のため入院、左下葉の肺葉切除、鼻腔デブリドマン、右上葉の肺葉切除（入院）、適合非血縁ドナー末梢造血幹細胞移植、発作性上室性頻脈への変化、肺移植、左白内障切除（外来）、根治的デブリドマン術ー骨盤並びに創傷の洗浄及びデブリドマンであ

った（複数回又は複数の被験者で報告のあった事象も含む）。“Procedure”（有害事象なし）の医師記載報告事象名は、白内障手術、網膜レーザー術、眼の手術及び趾爪除去であった（複数の被験者で報告のあった事象も含む）。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

Confidential

付録 2.7.6.4.1-3　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subject）（P00041 試験）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
Subjects Reporting Any Adverse Event	30 (32)	9 (10)	2 (2)	110 (46)	27 (11)	4 (2)	140 (42)	36 (11)	6 (2)
一般的全身障害	9 (10)	2 (2)	1 (1)	34 (14)	4 (2)	1 (<1)	43 (13)	6 (2)	2 (1)
食欲不振	2 (2)	0	0	6 (3)	0	0	8 (2)	0	0
無力症	1 (1)	0	0	3 (1)	0	0	4 (1)	0	0
血液ガス NOS 異常	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
胸痛	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
胸壁痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
死亡	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
浮動性めまい	1 (1)	0	0	6 (3)	1 (<1)	0	7 (2)	1 (<1)	0
薬物濃度変化	2 (2)	0	1 (1)	5 (2)	2 (1)	0	7 (2)	2 (1)	1 (<1)
下肢浮腫	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
疲労	4 (4)	1 (1)	0	3 (1)	0	0	7 (2)	1 (<1)	0
発熱	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
瘻孔	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
頭痛	2 (2)	1 (1)	0	13 (5)	1 (<1)	0	15 (5)	2 (1)	0
倦怠感	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
疼痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
脱力	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
心・血管障害（一般）	2 (2)	1 (1)	1 (1)	5 (2)	1 (<1)	1 (<1)	7 (2)	2 (1)	2 (1)
大動脈弁硬化症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
心肺停止	1 (1)	0	1 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	2 (1)	0	2 (1)
高血圧	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-3　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）

（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subject）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
低血圧	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
僧帽弁疾患 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
心筋梗塞	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心室肥大	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
中枢・末梢神経系障害	4 (4)	1 (1)	1 (1)	18 (8)	2 (1)	0	22 (7)	3 (1)	1 (<1)
錯乱	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
痙攣	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
譫妄	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
歩行異常増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
反射亢進	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
感覚鈍麻	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
筋緊張低下	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
記憶障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
髄膜炎	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
精神状態変化	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
単神経炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
対麻痺	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
錯感覚	1 (1)	0	0	5 (2)	0	0	6 (2)	0	0
傾眠	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
会話障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
振戦	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	6 (3)	2 (1)	0	6 (2)	2 (1)	0
貧血	0	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	0
好酸球増加症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-3　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）

（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subject）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
汎血球減少症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
耳および迷路障害	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
耳痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
聴力障害	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
耳鳴	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
眼障害	1 (1)	0	0	3 (1)	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	0
結膜炎	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
眼痛	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
霧視	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
アレルギー	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
乳房痛	0	0	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0	0
月経障害	0	0	0	2 (3)	0	0	2 (2)	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
副腎機能不全	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
グルココルチコイド減少	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
ゴナドトロピン減少	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
消化管障害	14 (15)	1 (1)	0	51 (22)	3 (1)	1 (<1)	65 (20)	4 (1)	1 (<1)
腹部膨満	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
腹痛	3 (3)	1 (1)	0	13 (5)	2 (1)	0	16 (5)	3 (1)	0
腹痛増悪	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
腹部圧痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
便秘	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0

付録 2.7.6.4.1-3　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）

（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subject）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
下痢	1 (1)	0	0	10 (4)	1 (<1)	0	11 (3)	1 (<1)	0
消化不良	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
嚥下障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
おくび	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
食道潰瘍形成	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
便臭異常	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
鼓腸	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
胃食道逆流	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
胃腸出血	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
イレウス	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
ゆるい便	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
口内乾燥	0	0	0	5 (2)	0	0	5 (2)	0	0
粘膜炎 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
悪心	9 (10)	1 (1)	0	22 (9)	1 (<1)	0	31 (9)	2 (1)	0
膵酵素 NOS 増加	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
膵炎	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
レッチング	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
嘔吐	5 (5)	0	0	14 (6)	0	1 (<1)	19 (6)	0	1 (<1)
嘔吐増悪	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
心拍数・心リズム障害	3 (3)	0	0	13 (5)	2 (1)	0	16 (5)	2 (1)	0
心房細動悪化	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
心房粗動	1 (1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
脚ブロック	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
ECG 異常	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
特異的 ECG 異常	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-3　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）

（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subject）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
期外収縮	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
心房細動	1 (1)	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	3 (1)	1 (<1)	0
心室性期外収縮	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
QT/QTc 延長	0	0	0	6 (3)	0	0	6 (2)	0	0
頻脈	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
上室性頻脈	1 (1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
心室性頻脈	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
食道カンジダ症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
傷害及び中毒	0	0	0	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)
薬物毒性 NOS	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
過量投与 NOS	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚損傷	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
肝臓・胆管系障害	9 (10)	3 (3)	0	23 (10)	7 (3)	1 (<1)	32 (10)	10 (3)	1 (<1)
ビリルビン血症	1 (1)	1 (1)	0	3 (1)	0	0	4 (1)	1 (<1)	0
胆汁うっ滞	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
γ-GT 増加	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)	1 (<1)
肝酵素上昇	2 (2)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	7 (2)	1 (<1)	0
肝不全	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
肝機能異常	1 (1)	0	0	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
肝細胞損傷	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
肝腫大	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
肝脾腫大	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-3　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）

（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subject）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
黄疸	1 (1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
血清 GOT 増加	1 (1)	1 (1)	0	8 (3)	2 (1)	0	9 (3)	3 (1)	0
血清 GPT 増加	2 (2)	0	0	9 (4)	2 (1)	0	11 (3)	2 (1)	0
代謝・栄養障害	2 (2)	0	0	14 (6)	2 (1)	1 (<1)	16 (5)	2 (1)	1 (<1)
アミラーゼ増加	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
電解質異常	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
高尿酸血症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
低カリウム血症	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
リパーゼ増加	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)
代謝性アシドーシス	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
アルカリホスファターゼ増加	1 (1)	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	6 (2)	1 (<1)	0
腎尿細管性アシドーシス	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
口渇	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
体重減少	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
体重増加	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
筋・骨格系障害	3 (3)	2 (2)	0	4 (2)	0	0	7 (2)	2 (1)	0
関節痛	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
関節痛増悪	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
背部痛	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
骨痛	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0
筋骨格痛	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
頚部硬直	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0

Confidential

付録 2.7.6.4.1-3　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）

（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subject）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
血小板・出血凝血障害	1 (1)	0	0	3 (1)	0	0	4 (1)	0	0
血腫	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血小板減少症	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
精神障害	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
健忘	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
不安増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
腎および尿路障害	2 (2)	0	1 (1)	11 (5)	5 (2)	0	13 (4)	5 (2)	1 (<1)
血中クレアチニン増加	0	0	0	5 (2)	1 (<1)	0	5 (2)	1 (<1)	0
BUN 増加	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
夜間頻尿	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
腎不全	1 (1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
急性腎不全	0	0	0	2 (1)	2 (1)	0	2 (1)	2 (1)	0
腎機能異常	1 (1)	0	1 (1)	0	0	0	1 (<1)	0	1 (<1)
腎機能不全	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
腎機能不全増悪	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
尿検査異常	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
呼吸器系障害	0	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	0
呼吸困難	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
呼吸困難増悪	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻出血	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
肺浸潤	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (3)	0	0	24 (10)	3 (1)	0	27 (8)	3 (1)	0
脱毛症	0	0	0	4 (2)	0	0	4 (1)	0	0

付録 2.7.6.4.1-3　造血幹細胞移植の既往の有無別のすべての副作用及び重度／生命を脅かす副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）（All Treated Subject）（P00041 試験）（続き）

	BMT† Any AE n=93	BMT† Severe n=93	BMT† Life-Threatening n=93	All Others Any AE n=237	All Others Severe n=237	All Others Life-Threatening n=237	Total Any AE n=330	Total Severe n=330	Total Life-Threatening n=330
皮膚炎	1 (1)	0	0	0	0	0	1 (<1)	0	0
皮膚乾燥	1 (1)	0	0	2 (1)	0	0	3 (1)	0	0
そう痒症	0	0	0	3 (1)	0	0	3 (1)	0	0
発疹	1 (1)	0	0	8 (3)	2 (1)	0	9 (3)	2 (1)	0
発疹増悪	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	4 (2)	1 (<1)	0	4 (1)	1 (<1)	0
小水疱性皮疹	0	0	0	2 (1)	0	0	2 (1)	0	0
多汗	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
蕁麻疹	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
その他の特殊感覚障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
味覚倒錯	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
外科および内科処置	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
“Procedure”	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血管（心臓外）障害	0	0	0	2 (1)	1 (<1)	0	2 (1)	1 (<1)	0
アテローム性動脈硬化症	0	0	0	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
虚血	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0
血管障害	0	0	0	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	0

NOS：特定不能、ECG：心電図、QTc：補正 QT 間隔、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、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、BUN：血中尿素窒素
†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］
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した副作用を集計した。
注：性特異的な有害事象の発現割合は、該当する性別の被験者数に基づき算出した。
注：”Procedure”の医師記載報告事象名は、発作性上室性頻脈への変化であった。
治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
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

付録 2.7.6.4.1-4　造血幹細胞移植の既往の有無別の投与中止又は死亡に至った有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（Treatment Phase）（All Treated Subjects）（P00041 試験）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
Subjects Reporting Any Adverse Event	49	(53)	83	(35)	132	(40)
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）	10	(11)	21	(9)	31	(9)
状態悪化	0		4	(2)	4	(1)
急性骨髄性白血病進行	5	(5)	7	(3)	12	(4)
慢性リンパ性白血病進行	1	(1)	0		1	(<1)
慢性骨髄性白血病進行	1	(1)	2	(1)	3	(1)
肝新生物	0		1	(<1)	1	(<1)
カポジ肉腫	0		2	(1)	2	(1)
急性白血病	0		1	(<1)	1	(<1)
急性骨髄性白血病	0		2	(1)	2	(1)
慢性リンパ性白血病	1	(1)	0		1	(<1)
悪性リンパ腫	0		1	(<1)	1	(<1)
リンパ腫 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)
多発性骨髄腫増悪	1	(1)	0		1	(<1)
非ホジキンリンパ腫	1	(1)	0		1	(<1)
気道新生物 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)
一般的全身障害	15	(16)	18	(8)	33	(10)
食欲不振	0		1	(<1)	1	(<1)
無力症	2	(2)	0		2	(1)
脳死	1	(1)	0		1	(<1)
死亡	0		1	(<1)	1	(<1)
疾患進行	5	(5)	5	(2)	10	(3)
浮動性めまい	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
薬物濃度変化	1	(1)	0		1	(<1)
疲労	1	(1)	0		1	(<1)
発熱	0		5	(2)	5	(2)
頭痛	0		4	(2)	4	(1)
倦怠感	0		2	(1)	2	(1)
多臓器不全	6	(6)	4	(2)	10	(3)
悪寒	0		1	(<1)	1	(<1)
脱力	1	(1)	3	(1)	4	(1)
心・血管障害（一般）	7	(8)	14	(6)	21	(6)
心不全	2	(2)	2	(1)	4	(1)
心肺停止	2	(2)	6	(3)	8	(2)
心原性ショック	0		1	(<1)	1	(<1)
高血圧増悪	0		1	(<1)	1	(<1)
低血圧	4	(4)	3	(1)	7	(2)
心筋梗塞	0		1	(<1)	1	(<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-4　造血幹細胞移植の既往の有無別の投与中止又は死亡に至った有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（Treatment Phase）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
中枢・末梢神経系障害	12	(13)	12	(5)	24	(7)
くも膜炎	1	(1)	0		1	(<1)
中枢神経系病変	0		1	(<1)	1	(<1)
脳出血	0		1	(<1)	1	(<1)
脳血管障害	0		1	(<1)	1	(<1)
昏睡	4	(4)	0		4	(1)
錯乱	1	(1)	2	(1)	3	(1)
意識低下	0		1	(<1)	1	(<1)
痙攣	2	(2)	0		2	(1)
脳浮腫	1	(1)	0		1	(<1)
歩行異常	0		1	(<1)	1	(<1)
歩行異常増悪	0		1	(<1)	1	(<1)
不全片麻痺	1	(1)	0		1	(<1)
頭蓋内出血	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
感覚鈍麻	0		1	(<1)	1	(<1)
意識障害	1	(1)	0		1	(<1)
脳室内出血 NOS	1	(1)	0		1	(<1)
意識消失	0		2	(1)	2	(1)
髄膜炎	0		1	(<1)	1	(<1)
精神状態変化	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
神経疾患 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)
錯感覚	0		1	(<1)	1	(<1)
血液およびリンパ系障害	0		1	(<1)	1	(<1)
汎血球減少症	0		1	(<1)	1	(<1)
免疫系障害	5	(5)	1	(<1)	6	(2)
アレルギー	0		1	(<1)	1	(<1)
移植片対宿主病	4	(4)	0		4	(1)
GVHD 増悪	2	(2)	0		2	(1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-4　造血幹細胞移植の既往の有無別の投与中止又は死亡に至った有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（Treatment Phase）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
消化管障害	5	(5)	15	(6)	20	(6)
腹痛	0		1	(<1)	1	(<1)
腹痛増悪	1	(1)	0		1	(<1)
腹水	0		1	(<1)	1	(<1)
血便	0		1	(<1)	1	(<1)
腸管虚血	1	(1)	0		1	(<1)
下痢	0		2	(1)	2	(1)
嚥下障害	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
胃腸出血	0		1	(<1)	1	(<1)
吐血	1	(1)	0		1	(<1)
胃排出不全	0		1	(<1)	1	(<1)
粘膜炎 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)
悪心	0		7	(3)	7	(2)
膵酵素 NOS 増加	1	(1)	0		1	(<1)
膵炎	0		2	(1)	2	(1)
出血性膵炎	1	(1)	0		1	(<1)
漿膜炎	0		1	(<1)	1	(<1)
嘔吐	0		7	(3)	7	(2)
心拍数・心リズム障害	2	(2)	8	(3)	10	(3)
不整脈	1	(1)	0		1	(<1)
徐脈	0		3	(1)	3	(1)
心停止	0		5	(2)	5	(2)
心室細動	0		1	(<1)	1	(<1)
心室性頻脈	1	(1)	2	(1)	3	(1)
感染症および寄生虫症	19	(20)	21	(9)	40	(12)
エイズ	0		2	(1)	2	(1)
アスペルギルス症 NOS	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
アスペルギルス症 NOS 増悪	1	(1)	0		1	(<1)
菌血症	1	(1)	0		1	(<1)
血液培養陽性	0		1	(<1)	1	(<1)
脳膿瘍 NOS	1	(1)	0		1	(<1)
細菌定着	0		1	(<1)	1	(<1)
食道カンジダ症	0		1	(<1)	1	(<1)
真菌血症	1	(1)	0		1	(<1)
真菌感染	5	(5)	4	(2)	9	(3)
結核感染	1	(1)	2	(1)	3	(1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-4　造血幹細胞移植の既往の有無別の投与中止又は死亡に至った有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（Treatment Phase）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
マイコバクテリア感染	0		1	(<1)	1	(<1)
肺炎	0		3	(1)	3	(1)
肺炎増悪	2	(2)	1	(<1)	3	(1)
真菌性肺炎 NOS	4	(4)	1	(<1)	5	(2)
敗血症	1	(1)	6	(3)	7	(2)
敗血症性塞栓	1	(1)	0		1	(<1)
敗血症性ショック	2	(2)	2	(1)	4	(1)
副鼻腔炎	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
傷害及び中毒	0		1	(<1)	1	(<1)
骨折	0		1	(<1)	1	(<1)
肝臓・胆管系障害	4	(4)	9	(4)	13	(4)
ビリルビン血症	1	(1)	0		1	(<1)
γ-GT 増加	0		2	(1)	2	(1)
肝酵素上昇	3	(3)	0		3	(1)
肝不全	0		5	(2)	5	(2)
肝機能異常	0		1	(<1)	1	(<1)
黄疸	0		1	(<1)	1	(<1)
血清 GPT 増加	0		1	(<1)	1	(<1)
代謝・栄養障害	2	(2)	4	(2)	6	(2)
乳酸アシドーシス	1	(1)	0		1	(<1)
アミラーゼ増加	0		1	(<1)	1	(<1)
悪液質	0		1	(<1)	1	(<1)
電解質異常	0		1	(<1)	1	(<1)
高血糖	0		1	(<1)	1	(<1)
高カリウム血症	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
低ナトリウム血症	0		1	(<1)	1	(<1)
リパーゼ増加	0		1	(<1)	1	(<1)
代謝性アシドーシス	0		1	(<1)	1	(<1)
腎尿細管性アシドーシス	0		1	(<1)	1	(<1)
筋・骨格系障害	1	(1)	2	(1)	3	(1)
背部痛	0		2	(1)	2	(1)
骨痛	1	(1)	0		1	(<1)
血小板・出血凝血障害	2	(2)	3	(1)	5	(2)
出血 NOS	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
血小板減少症増悪	0		1	(<1)	1	(<1)
血栓性血小板減少性紫斑病	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
腎および尿路障害	6	(6)	8	(3)	14	(4)
血中クレアチニン増加	0		1	(<1)	1	(<1)
腎不全	4	(4)	4	(2)	8	(2)
急性腎不全	0		1	(<1)	1	(<1)
腎不全増悪	1	(1)	0		1	(<1)
腎機能異常	0		1	(<1)	1	(<1)
腎機能不全増悪	1	(1)	0		1	(<1)
尿検査異常	0		1	(<1)	1	(<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-4　造血幹細胞移植の既往の有無別の投与中止又は死亡に至った有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで（Treatment Phase）（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
呼吸器系障害	23	(25)	25	(11)	48	(15)
急性呼吸窮迫症候群	4	(4)	0		4	(1)
成人呼吸窮迫症候群	0		1	(<1)	1	(<1)
無呼吸	0		1	(<1)	1	(<1)
無気肺	1	(1)	0		1	(<1)
気管支閉塞	1	(1)	0		1	(<1)
細気管支炎	1	(1)	0		1	(<1)
気管支肺炎 NOS	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
チェーン・ストークス呼吸	1	(1)	0		1	(<1)
咳嗽増悪	0		1	(<1)	1	(<1)
呼吸困難	3	(3)	6	(3)	9	(3)
呼吸困難増悪	1	(1)	2	(1)	3	(1)
喀血	1	(1)	0		1	(<1)
血胸	1	(1)	0		1	(<1)
胸水	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
間質性肺炎	0		1	(<1)	1	(<1)
誤嚥性肺臓炎	0		1	(<1)	1	(<1)
肺水腫	0		1	(<1)	1	(<1)
肺出血	2	(2)	0		2	(1)
肺梗塞	0		1	(<1)	1	(<1)
肺浸潤	1	(1)	0		1	(<1)
呼吸停止	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
呼吸障害	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
呼吸不全	10	(11)	13	(5)	23	(7)
呼吸不全増悪	1	(1)	0		1	(<1)
頻呼吸	0		1	(<1)	1	(<1)
喘鳴	0		1	(<1)	1	(<1)
皮膚および皮下組織障害	0		4	(2)	4	(1)
発疹	0		2	(1)	2	(1)
発疹増悪	0		1	(<1)	1	(<1)
斑状丘疹状皮疹	0		1	(<1)	1	(<1)
その他の特殊感覚障害	0		1	(<1)	1	(<1)
味覚倒錯	0		1	(<1)	1	(<1)
外科および内科処置	0		1	(<1)	1	(<1)
“Procedure”	0		1	(<1)	1	(<1)
血管（心臓外）障害	0		1	(<1)	1	(<1)
動脈瘤	0		1	(<1)	1	(<1)

NOS：特定不能、GVHD：移植片対宿主病、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、GPT：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ

† Bone Marrow Transplant：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］

注：同意取得後に有害事象として報告のあった事象を集計した

注：“Procedure”の医師記載報告事象名は、肺移植であった。

治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）

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

付録 2.7.6.4.1-5　造血幹細胞移植の既往の有無別の重篤な有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：（All Treated Subjects）（P00041 試験）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
Subjects Reporting Any Adverse Event	84	(90)	160	(68)	244	(74)
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）	19	(20)	44	(19)	63	(19)
急性リンパ性白血病	0		2	(1)	2	(1)
状態悪化	0		5	(2)	5	(2)
急性骨髄性白血病進行	9	(10)	19	(8)	28	(8)
慢性リンパ性白血病進行	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
慢性骨髄性白血病進行	2	(2)	2	(1)	4	(1)
肝新生物	0		1	(<1)	1	(<1)
ホジキン病 NOS	1	(1)	0		1	(<1)
カポジ肉腫	0		2	(1)	2	(1)
白血病	0		1	(<1)	1	(<1)
急性白血病	0		2	(1)	2	(1)
リンパ性白血病	1	(1)	0		1	(<1)
急性骨髄性白血病	1	(1)	8	(3)	9	(3)
慢性リンパ性白血病	1	(1)	0		1	(<1)
悪性リンパ腫	2	(2)	3	(1)	5	(2)
リンパ腫 NOS	0		2	(1)	2	(1)
腫瘤 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)
多発性骨髄腫増悪	1	(1)	0		1	(<1)
非ホジキンリンパ腫	2	(2)	0		2	(1)
気道新生物 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)
腫瘍崩壊	1	(1)	0		1	(<1)
一般的全身障害	46	(49)	75	(32)	121	(37)
食欲不振	2	(2)	2	(1)	4	(1)
無力症	2	(2)	2	(1)	4	(1)
脳死	1	(1)	0		1	(<1)
胸痛	1	(1)	6	(3)	7	(2)
コンパートメント症候群	1	(1)	0		1	(<1)
状態悪化	0		1	(<1)	1	(<1)
死亡	0		1	(<1)	1	(<1)
疾患進行	6	(6)	8	(3)	14	(4)
浮動性めまい	1	(1)	5	(2)	6	(2)
薬物濃度変化	2	(2)	3	(1)	5	(2)
浮腫	1	(1)	0		1	(<1)
全身性浮腫	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
下肢浮腫	0		2	(1)	2	(1)
末梢性浮腫	0		2	(1)	2	(1)
顔面痛	2	(2)	0		2	(1)
成長障害	0		1	(<1)	1	(<1)
転倒	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
疲労	2	(2)	0		2	(1)
発熱	27	(29)	41	(17)	68	(21)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-5　造血幹細胞移植の既往の有無別の重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：
（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
側腹部痛	1	(1)	0		1	(<1)
頭痛	4	(4)	10	(4)	14	(4)
頭痛増悪	0		1	(<1)	1	(<1)
低酸素症	4	(4)	6	(3)	10	(3)
倦怠感	0		1	(<1)	1	(<1)
倦怠感増悪	1	(1)	0		1	(<1)
多臓器不全	8	(9)	4	(2)	12	(4)
蒼白	0		1	(<1)	1	(<1)
悪寒	5	(5)	5	(2)	10	(3)
失神	0		1	(<1)	1	(<1)
脱力	4	(4)	12	(5)	16	(5)
心・血管障害（一般）	26	(28)	34	(14)	60	(18)
心不全	3	(3)	8	(3)	11	(3)
心不全増悪	0		4	(2)	4	(1)
心筋トロポニンI増加	0		1	(<1)	1	(<1)
心肺停止	6	(6)	8	(3)	14	(4)
心原性ショック	0		1	(<1)	1	(<1)
駆出率減少	0		1	(<1)	1	(<1)
心臓弁膜障害	0		1	(<1)	1	(<1)
高血圧	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
高血圧増悪	1	(1)	0		1	(<1)
低血圧	15	(16)	12	(5)	27	(8)
心筋梗塞	0		3	(1)	3	(1)
心嚢液貯留	2	(2)	1	(<1)	3	(1)
心膜炎	1	(1)	0		1	(<1)
心室肥大	0		1	(<1)	1	(<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-5　造血幹細胞移植の既往の有無別の重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）:
（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
中枢・末梢神経系障害	26	(28)	40	(17)	66	(20)
くも膜炎	1	(1)	0		1	(<1)
運動失調	0		1	(<1)	1	(<1)
馬尾症候群	1	(1)	0		1	(<1)
中枢神経系病変	0		1	(<1)	1	(<1)
大脳萎縮	1	(1)	0		1	(<1)
脳出血	0		1	(<1)	1	(<1)
脳梗塞	3	(3)	0		3	(1)
脳血管発作 NOS	1	(1)	0		1	(<1)
脳血管障害	3	(3)	2	(1)	5	(2)
昏睡	8	(9)	2	(1)	10	(3)
錯乱	5	(5)	1	(<1)	6	(2)
意識低下	0		1	(<1)	1	(<1)
痙攣	6	(6)	9	(4)	15	(5)
譫妄	0		1	(<1)	1	(<1)
脱髄	0		1	(<1)	1	(<1)
ジストニア	0		2	(1)	2	(1)
脳浮腫	2	(2)	1	(<1)	3	(1)
脳炎 NOS	1	(1)	0		1	(<1)
脳軟化	1	(1)	0		1	(<1)
脳症	3	(3)	0		3	(1)
歩行異常	0		1	(<1)	1	(<1)
歩行異常増悪	0		1	(<1)	1	(<1)
不全片麻痺	3	(3)	2	(1)	5	(2)
頭蓋内出血	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
頭蓋内圧亢進症	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
感覚鈍麻	0		1	(<1)	1	(<1)
意識障害	0		1	(<1)	1	(<1)
脳室内出血 NOS	1	(1)	0		1	(<1)
意識消失	0		1	(<1)	1	(<1)
髄膜炎	1	(1)	9	(4)	10	(3)
精神状態変化	7	(8)	6	(3)	13	(4)
ミオクローヌス	1	(1)	0		1	(<1)

付録 2.7.6.4.1-5　造血幹細胞移植の既往の有無別の重篤な有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
神経痛	0		1	(<1)	1	(<1)
錯感覚	1	(1)	0		1	(<1)
傾眠	2	(2)	3	(1)	5	(2)
会話障害	1	(1)	0		1	(<1)
振戦	0		1	(<1)	1	(<1)
攣縮増悪	0		1	(<1)	1	(<1)
血液およびリンパ系障害	17	(18)	24	(10)	41	(12)
貧血	3	(3)	8	(3)	11	(3)
貧血増悪	1	(1)	2	(1)	3	(1)
再生不良性貧血増悪	0		1	(<1)	1	(<1)
溶血性貧血	0		2	(1)	2	(1)
好酸球増加症	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
ヘモグロビン減少	1	(1)	0		1	(<1)
溶血	1	(1)	0		1	(<1)
溶血性尿毒症症候群	3	(3)	0		3	(1)
白血球増加症	1	(1)	0		1	(<1)
白血球減少症	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
リンパ節症	0		1	(<1)	1	(<1)
骨髄異形成症候群	1	(1)	0		1	(<1)
好中球減少症	6	(6)	9	(4)	15	(5)
好中球減少症増悪	0		2	(1)	2	(1)
汎血球減少症	2	(2)	2	(1)	4	(1)
脾臓障害	0		1	(<1)	1	(<1)
脾腫	1	(1)	0		1	(<1)
耳および迷路障害	0		1	(<1)	1	(<1)
回転性めまい	0		1	(<1)	1	(<1)
眼障害	0		7	(3)	7	(2)
失明	0		1	(<1)	1	(<1)
結膜炎	0		2	(1)	2	(1)
角膜穿孔	0		1	(<1)	1	(<1)
複視	0		1	(<1)	1	(<1)
眼痛	0		1	(<1)	1	(<1)
網膜炎	0		1	(<1)	1	(<1)
免疫系障害	21	(23)	6	(3)	27	(8)
アレルギー反応	1	(1)	0		1	(<1)
アレルギー	0		2	(1)	2	(1)
移植片対宿主病	11	(12)	2	(1)	13	(4)
GVHD 増悪	9	(10)	0		9	(3)
移植拒絶反応	2	(2)	2	(1)	4	(1)
内分泌障害	1	(1)	2	(1)	3	(1)
副腎機能不全	1	(1)	2	(1)	3	(1)
糖尿病	0		1	(<1)	1	(<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-5　造血幹細胞移植の既往の有無別の重篤な有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
消化管障害	21	(23)	42	(18)	63	(19)
腹部膨満	0		2	(1)	2	(1)
腹痛	6	(6)	7	(3)	13	(4)
腹部圧痛	0		1	(<1)	1	(<1)
腹水	1	(1)	3	(1)	4	(1)
腹水増悪	1	(1)	0		1	(<1)
血便	0		1	(<1)	1	(<1)
腸管虚血	1	(1)	0		1	(<1)
盲腸炎	0		1	(<1)	1	(<1)
大腸炎	0		1	(<1)	1	(<1)
痙性結腸	0		1	(<1)	1	(<1)
下痢	9	(10)	15	(6)	24	(7)
十二指腸潰瘍	1	(1)	0		1	(<1)
十二指腸潰瘍増悪	1	(1)	0		1	(<1)
十二指腸炎	2	(2)	0		2	(1)
嚥下障害	0		2	(1)	2	(1)
食道潰瘍形成	1	(1)	0		1	(<1)
胃炎	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
胃腸炎	0		2	(1)	2	(1)
胃腸出血	1	(1)	2	(1)	3	(1)
歯肉出血	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
吐血	1	(1)	0		1	(<1)
胃腸出血	2	(2)	1	(<1)	3	(1)
回腸炎	0		1	(<1)	1	(<1)
イレウス	0		2	(1)	2	(1)
麻痺性イレウス	0		1	(<1)	1	(<1)
胃排出不全	0		1	(<1)	1	(<1)
腸閉塞	0		1	(<1)	1	(<1)
腸管潰瘍形成	0		1	(<1)	1	(<1)
マロリー・ワイス症候群	0		1	(<1)	1	(<1)
メレナ	1	(1)	0		1	(<1)
口腔内潰瘍形成	0		1	(<1)	1	(<1)
粘膜炎 NOS	0		2	(1)	2	(1)
悪心	4	(4)	14	(6)	18	(5)
悪心増悪	2	(2)	0		2	(1)
膵酵素 NOS 増加	2	(2)	0		2	(1)
膵炎	1	(1)	2	(1)	3	(1)
出血性膵炎	1	(1)	0		1	(<1)
腹膜障害 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)
腹膜炎	0		1	(<1)	1	(<1)
直腸障害	0		1	(<1)	1	(<1)
右上腹部痛	1	(1)	0		1	(<1)
漿膜炎	0		1	(<1)	1	(<1)
嘔吐	5	(5)	18	(8)	23	(7)
嘔吐増悪	2	(2)	0		2	(1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-5　造血幹細胞移植の既往の有無別の重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）:
（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
心拍数・心リズム障害	14	(15)	23	(10)	37	(11)
不整脈	1	(1)	0		1	(<1)
心房細動悪化	0		1	(<1)	1	(<1)
心房粗動	3	(3)	2	(1)	5	(2)
AV ブロック	0		1	(<1)	1	(<1)
徐脈	2	(2)	3	(1)	5	(2)
心停止	2	(2)	6	(3)	8	(2)
特異的 ECG 異常	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
期外収縮	0		1	(<1)	1	(<1)
心房細動	2	(2)	4	(2)	6	(2)
心室細動	0		1	(<1)	1	(<1)
動悸	0		1	(<1)	1	(<1)
心室性期外収縮	0		2	(1)	2	(1)
QT/QTc 延長	0		3	(1)	3	(1)
上室性不整脈 NOS	1	(1)	0		1	(<1)
頻脈	4	(4)	0		4	(1)
頻脈増悪	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
上室性頻脈	3	(3)	4	(2)	7	(2)
心室性頻脈	2	(2)	3	(1)	5	(2)
感染症および寄生虫症	52	(56)	79	(33)	131	(40)
膿瘍	1	(1)	3	(1)	4	(1)
エイズ	0		3	(1)	3	(1)
アスペルギルス症 NOS	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
アスペルギルス症 NOS 増悪	2	(2)	1	(<1)	3	(1)
菌血症	9	(10)	7	(3)	16	(5)
血液培養陽性	3	(3)	6	(3)	9	(3)
脳膿瘍 NOS	2	(2)	0		2	(1)
カテーテル関連感染	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
細菌定着	3	(3)	3	(1)	6	(2)
サイトメガロウイルス感染	0		4	(2)	4	(1)
蓄膿	0		1	(<1)	1	(<1)
食道カンジダ症	0		2	(1)	2	(1)
真菌血症	1	(1)	0		1	(<1)
肝カンジダ症	0		1	(<1)	1	(<1)
帯状疱疹	1	(1)	3	(1)	4	(1)
感染	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
細菌感染	0		3	(1)	3	(1)
真菌感染	9	(10)	10	(4)	19	(6)
結核感染	0		3	(1)	3	(1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-5　造血幹細胞移植の既往の有無別の重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：
（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
ウイルス感染	0		1	(<1)	1	(<1)
眼感染	1	(1)	0		1	(<1)
マイコバクテリア感染	0		5	(2)	5	(2)
MRSA 感染	0		2	(1)	2	(1)
骨盤膿瘍	0		1	(<1)	1	(<1)
肺炎	8	(9)	16	(7)	24	(7)
肺炎増悪	3	(3)	5	(2)	8	(2)
細菌性肺炎 NOS	1	(1)	2	(1)	3	(1)
真菌性肺炎 NOS	3	(3)	4	(2)	7	(2)
大葉性肺炎	2	(2)	0		2	(1)
ブドウ球菌性肺炎	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
ニューモシスチス・カリニ肺炎	0		2	(1)	2	(1)
緑膿菌感染	1	(1)	0		1	(<1)
肺感染	0		1	(<1)	1	(<1)
腎盂腎炎	1	(1)	0		1	(<1)
サイトメガロウイルス性網膜炎	0		1	(<1)	1	(<1)
敗血症	4	(4)	17	(7)	21	(6)
化膿性関節炎 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)
敗血症性塞栓	3	(3)	0		3	(1)
ブドウ球菌性敗血症	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
敗血症性ショック	4	(4)	2	(1)	6	(2)
副鼻腔炎	5	(5)	4	(2)	9	(3)
ブドウ球菌感染 NOS	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
上気道感染	2	(2)	0		2	(1)
尿路感染	0		1	(<1)	1	(<1)
バンコマイシン耐性腸球菌感染	1	(1)	0		1	(<1)
ウイルス感染	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
創傷感染	0		1	(<1)	1	(<1)
傷害及び中毒	0		9	(4)	9	(3)
薬物毒性 NOS	0		4	(2)	4	(1)
骨折	0		2	(1)	2	(1)
事故による外傷	0		2	(1)	2	(1)
過量投与 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)
術後合併症 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)
外傷	0		1	(<1)	1	(<1)
肝臓・胆管系障害	8	(9)	14	(6)	22	(7)
固定姿勢保持困難	0		1	(<1)	1	(<1)
ビリルビン血症	2	(2)	1	(<1)	3	(1)
胆嚢炎	1	(1)	0		1	(<1)
胆石症	2	(2)	0		2	(1)
γ-GT 増加	0		2	(1)	2	(1)
肝酵素上昇	4	(4)	2	(1)	6	(2)
肝不全	2	(2)	6	(3)	8	(2)
肝機能異常	0		3	(1)	3	(1)
肝壊死	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
肝炎	0		1	(<1)	1	(<1)
黄疸	0		3	(1)	3	(1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-5　造血幹細胞移植の既往の有無別の重篤な有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
代謝・栄養障害	16	(17)	29	(12)	45	(14)
アシドーシス	1	(1)	0		1	(<1)
乳酸アシドーシス	1	(1)	0		1	(<1)
アミラーゼ増加	0		1	(<1)	1	(<1)
悪液質	0		1	(<1)	1	(<1)
脱水	5	(5)	9	(4)	14	(4)
電解質異常	0		1	(<1)	1	(<1)
水分過負荷	2	(2)	1	(<1)	3	(1)
高カルシウム血症	0		1	(<1)	1	(<1)
高血糖	0		2	(1)	2	(1)
高カリウム血症	5	(5)	6	(3)	11	(3)
低アルブミン血症	0		1	(<1)	1	(<1)
低カルシウム血症	1	(1)	0		1	(<1)
低血糖	0		1	(<1)	1	(<1)
低カリウム血症	0		5	(2)	5	(2)
低マグネシウム血症	0		3	(1)	3	(1)
低ナトリウム血症	1	(1)	2	(1)	3	(1)
血液量減少症	0		1	(<1)	1	(<1)
LDH 増加	2	(2)	3	(1)	5	(2)
リパーゼ増加	0		1	(<1)	1	(<1)
栄養障害	0		1	(<1)	1	(<1)
代謝性アシドーシス	3	(3)	2	(1)	5	(2)
腎尿細管性アシドーシス	0		2	(1)	2	(1)
呼吸性アシドーシス	0		1	(<1)	1	(<1)
体重減少	2	(2)	1	(<1)	3	(1)
筋・骨格系障害	7	(8)	7	(3)	14	(4)
関節痛	2	(2)	1	(<1)	3	(1)
背部痛	2	(2)	0		2	(1)
病的骨折	1	(1)	0		1	(<1)
筋力低下	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
筋骨格痛	2	(2)	0		2	(1)
筋肉痛	0		1	(<1)	1	(<1)
ミオパチー	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
頚部硬直	0		1	(<1)	1	(<1)
骨壊死	0		1	(<1)	1	(<1)
全身性エリテマトーデス	0		1	(<1)	1	(<1)

付録 2.7.6.4.1-5　造血幹細胞移植の既往の有無別の重篤な有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
血小板・出血凝血障害	17	(18)	19	(8)	36	(11)
挫傷	1	(1)	0		1	(<1)
凝固障害	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
DIC	0		2	(1)	2	(1)
血腫	1	(1)	0		1	(<1)
出血 NOS	1	(1)	2	(1)	3	(1)
INR 増加	0		1	(<1)	1	(<1)
血小板数減少	1	(1)	0		1	(<1)
プロトロンビン増加	0		1	(<1)	1	(<1)
血小板減少症	8	(9)	9	(4)	17	(5)
血小板減少症増悪	3	(3)	5	(2)	8	(2)
血栓性血小板減少性紫斑病	5	(5)	1	(<1)	6	(2)
精神障害	1	(1)	5	(2)	6	(2)
健忘	0		1	(<1)	1	(<1)
不安	0		2	(1)	2	(1)
妄想	0		1	(<1)	1	(<1)
うつ病	0		1	(<1)	1	(<1)
反響言語	0		1	(<1)	1	(<1)
幻覚	1	(1)	0		1	(<1)
保続	0		1	(<1)	1	(<1)
腎および尿路障害	24	(26)	22	(9)	46	(14)
無尿	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
血中クレアチニン増加	2	(2)	2	(1)	4	(1)
BUN 増加	0		1	(<1)	1	(<1)
出血性膀胱炎	1	(1)	3	(1)	4	(1)
排尿困難	2	(2)	0		2	(1)
腎結石	1	(1)	0		1	(<1)
腎不全	10	(11)	6	(3)	16	(5)
急性腎不全	4	(4)	4	(2)	8	(2)
腎不全増悪	4	(4)	3	(1)	7	(2)
腎機能異常	3	(3)	2	(1)	5	(2)
腎機能不全	0		1	(<1)	1	(<1)
腎機能不全増悪	3	(3)	1	(<1)	4	(1)
腎臓痛	1	(1)	0		1	(<1)
尿閉	1	(1)	0		1	(<1)
尿検査異常	0		1	(<1)	1	(<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-5　造血幹細胞移植の既往の有無別の重篤な有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
呼吸器系障害	48	(52)	51	(22)	99	(30)
急性呼吸窮迫症候群	5	(5)	0		5	(2)
急性呼吸不全	0		1	(<1)	1	(<1)
成人呼吸窮迫症候群	0		1	(<1)	1	(<1)
無呼吸	0		1	(<1)	1	(<1)
喘息増悪	0		1	(<1)	1	(<1)
無気肺	2	(2)	0		2	(1)
気管支拡張症	1	(1)	0		1	(<1)
細気管支炎	2	(2)	1	(<1)	3	(1)
気管支炎	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
気管支肺炎 NOS	2	(2)	1	(<1)	3	(1)
気管支痙攣	1	(1)	0		1	(<1)
チェーン・ストークス呼吸	1	(1)	0		1	(<1)
慢性閉塞性気道疾患	0		1	(<1)	1	(<1)
COPD 増悪	0		3	(1)	3	(1)
咳嗽	3	(3)	2	(1)	5	(2)
呼吸困難	15	(16)	21	(9)	36	(11)
呼吸困難増悪	4	(4)	4	(2)	8	(2)
肺気腫	0		1	(<1)	1	(<1)
鼻出血	3	(3)	1	(<1)	4	(1)
喀血	6	(6)	3	(1)	9	(3)
血胸	2	(2)	0		2	(1)
肺高血圧症	0		1	(<1)	1	(<1)
胸水	4	(4)	4	(2)	8	(2)
胸水増悪	1	(1)	0		1	(<1)
胸膜痛	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
間質性肺炎	0		1	(<1)	1	(<1)
肺臓炎	1	(1)	0		1	(<1)
誤嚥性肺臓炎	0		1	(<1)	1	(<1)
気胸	0		1	(<1)	1	(<1)
肺虚脱	0		1	(<1)	1	(<1)
肺うっ血	1	(1)	0		1	(<1)
肺水腫	3	(3)	4	(2)	7	(2)
肺出血	6	(6)	3	(1)	9	(3)
肺梗塞	0		1	(<1)	1	(<1)
肺浸潤	6	(6)	4	(2)	10	(3)
肺小結節	1	(1)	0		1	(<1)
ラ音	0		1	(<1)	1	(<1)
呼吸停止	1	(1)	2	(1)	3	(1)
呼吸障害	1	(1)	3	(1)	4	(1)
呼吸不全	19	(20)	19	(8)	38	(12)
呼吸不全増悪	1	(1)	0		1	(<1)
鼻炎	1	(1)	0		1	(<1)
副鼻腔うっ血	1	(1)	0		1	(<1)
頻呼吸	2	(2)	2	(1)	4	(1)
喘鳴	0		1	(<1)	1	(<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.1-5　造血幹細胞移植の既往の有無別の重篤な有害事象発現例数（%）（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）：（All Treated Subjects）（P00041 試験）（続き）

	Bone Marrow Transplant† (n=93)		All Others (n=237)		Total (n=330)	
皮膚および皮下組織障害	3	(3)	14	(6)	17	(5)
蜂巣炎	1	(1)	2	(1)	3	(1)
顔面浮腫	1	(1)	0		1	(<1)
せつ腫症	0		2	(1)	2	(1)
褥瘡	0		1	(<1)	1	(<1)
発疹	0		4	(2)	4	(1)
斑状丘疹状皮疹	0		1	(<1)	1	(<1)
小水疱性皮疹	1	(1)	0		1	(<1)
皮膚病変 NOS	0		2	(1)	2	(1)
スティーヴンス・ジョンソン症候群	0		2	(1)	2	(1)
多汗	0		2	(1)	2	(1)
外科および内科処置	10	(11)	18	(8)	28	(8)
生検	0		1	(<1)	1	(<1)
歯科治療	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
術後出血	1	(1)	0		1	(<1)
“Procedure”	6	(6)	14	(6)	20	(6)
“Procedure”（有害事象なし）	1	(1)	1	(<1)	2	(1)
皮膚外科手術	1	(1)	0		1	(<1)
創縁切除	0		1	(<1)	1	(<1)
血管（心臓外）障害	2	(2)	7	(3)	9	(3)
動脈瘤	0		1	(<1)	1	(<1)
大動脈瘤	0		1	(<1)	1	(<1)
動脈瘤 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)
動脈閉塞 NOS	0		1	(<1)	1	(<1)
虚血	0		1	(<1)	1	(<1)
静脈炎	0		2	(1)	2	(1)
出血性ショック	1	(1)	0		1	(<1)
血栓性静脈炎	0		1	(<1)	1	(<1)
深部血栓性静脈炎	1	(1)	0		1	(<1)
血栓症	0		1	(<1)	1	(<1)
下肢動脈血栓症	0		1	(<1)	1	(<1)
血管障害	1	(1)	1	(<1)	2	(1)

NOS：特定不能、GVHD：移植片対宿主病、AV：房室、ECG：心電図、QTc：補正 QT 間隔、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、γ-GT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、DIC：播種性血管内凝固、INR：国際標準比、BUN：血中尿素窒素、COPD：慢性閉塞性肺疾患

† Bone Marrow Transplant：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］

注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。

注：“Procedure”の医師記載報告事象名は、右下葉の肺葉切除、右胸の開胸、副鼻腔のポリープ切除、角膜移植、脾摘、化学療法のため入院、右肺全摘除、植皮のため入院、菌腫の整形外科的手術、肺の手術、化膿部位の除去手術、右中下葉の二肺葉切除、挿管、ドナーリンパ球輸注のため入院、左下葉の肺葉切除、右上葉の肺葉切除（入院）、適合非血縁ドナー末梢造血幹細胞移植、発作性上室性頻脈への変化、肺移植及び根治的デブリドマン術ー骨盤であった（複数回又は複数の被験者で報告のあった事象も含む）。“Procedure”（有害事象なし）の医師記載報告事象名は、白内障手術であった（複数の被験者で報告のあった事象も含む）。

治験薬の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）

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

Confidential

付録 2.7.6.4.1-6　死亡に至った重篤な副作用及びその他の重篤な副作用の叙述（P00041 試験）

1)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：悪心、嘔吐

(1)　患者背景

既往歴：下痢

合併症：非ホジキンリンパ腫、同種骨髄移植、帯状疱疹（眼三叉神経、不快感及び霧視が残存）、僧帽弁逆流、三尖弁逆流、肝不全、腹痛、悪心（断続的、化学療法及び薬物療法と関連あり）、嘔吐（断続的、化学療法及び薬物療法と関連あり）、移植片対宿主病（GVHD）（皮膚、腸）、静脈閉塞性疾患、骨髄異形成症候群

併用薬：プレドニゾン、ガンシクロビル、免疫グロブリン、シクロスポリン、バクトリム

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の肺アスペルギルス症及びカンジダ症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与1日目、発熱が発現した。治験薬投与3日目に実施した肺生検では、仮性菌糸を有する酵母はほとんど認められなかった。同日、発熱は回復した。治験薬投与177日目に筋痙攣及び両脚の脱力、治験薬投与180日目に霧視が発現した。治験薬投与185日目、実施した腰椎穿刺後に頭痛が発現した。治験薬投与194日目、回転性めまい、悪心、喀血、左の手指及び足指のしびれ感及びピリピリ感（有害事象名：錯感覚）が発現し、左上肢及び下肢の脱力（有害事象名：筋力低下）が認められたが、回転性めまい及び悪心は同日中に回復した。治験薬投与195日目、咳嗽及び喀血がみられた。また、急性神経障害が認められ、一過性脳虚血発作の可能性があることから、被験者は入院した。神経科医の診察の結果、急性神経障害は脳血管発作（有害事象名：脳血管障害）の可能性が高いと判定された。神経学的検査では、重要な所見として水平性回旋性眼振及び運動機能障害が認められた。また、脳 MRI で異常は認められなかった（正常脳）。急性神経障害の明確な原因は不明であったが、治験担当医師は、免疫グロブリンの静脈内投与に関連する可能性ありと判定した。治験薬投与197日目、被験者は退院した。なお、治験薬投与197日目に実施した心エコーでは、壁運動異常（虚血の所見に一致していた）、中等度の心嚢液貯留、軽度の僧帽弁逆流及びごく軽度の三尖弁逆流が認められた。また、心電図は正常であった。治験薬投与210日目、発熱、悪心、嘔吐及び下痢が発現し、被験者は入院したが、同日中に悪心、嘔吐及び下痢は回復した。また、腹痛及び右上腹部に圧痛が発現し、腹部超音波検査で肝腫大が認められ、肝酵素上昇が報告された。被験者は、肝臓を標的とする GVHD の可能性と診断された。治験薬投与211日目、発熱は回復した。治験薬投与212日目、被験者は退院した。同日、左眼痛が発現し、左の眼、顔及び頭皮に及ぶ帯状疱疹と診断された。

C Confidential

治験薬投与214日目の時点で、左側の錯感覚が持続していた。治験薬投与219日目、被験者は合併症である骨髄形成異常及び帯状疱疹疼痛のため入院し、アシクロビルの投与を開始した。治験薬の投与は中止しなかった。被験者は回復し、治験薬投与220日目に退院した。治験薬投与344日目、治験薬の投与を終了した。治験薬投与終了後8日目、疾患及び化学療法に起因する複数の齲歯及び歯の選択的抜去を行うため被験者は入院し、治験薬投与終了後10日目に退院した。

治験担当医師は、悪心（治験薬投与210日目発現）、嘔吐、錯感覚、筋力低下、脳血管障害、発熱（治験薬投与210日目発現）、下痢、帯状疱疹及び歯科治療は重篤な有害事象であり、悪心及び嘔吐と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。錯感覚、筋力低下、脳血管障害、発熱、下痢、帯状疱疹及び歯科治療と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、発熱（治験薬投与1日目発現）及び悪心（治験薬投与194日目発現）は非重篤な有害事象で、治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Confidential

2)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：薬物濃度変化

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：慢性閉塞性肺疾患（COPD）、呼吸不全、インスリン依存性糖尿病、細小血管障害、うっ血性心不全、拡張型心筋症、動脈硬化性末梢血管疾患、頚動脈内膜剥離術（右）、心室性頻脈、高血圧、憩室症、腎機能不全

併用薬：プロピオン酸ベクロメタゾン、メチルプレドニゾロン、インスリン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳　[redacted]性）は、治験薬投与開始4日前に臨床検査を実施し、血中尿素窒素（BUN）及び血清クレアチニンの増加がみられていた｛BUN 55 mg/dL、血清クレアチニン2.3 mg/dL［基準範囲上限（ULN）1.5 mg/dL］｝。標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の気管の侵襲性ムーコル症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。被験者は、腎毒性を発現するリスクが高いと判断された。試験組入れ時に、被験者には重度の息切れ及び喘鳴がみられた。治験薬投与104日目、被験者は呼吸障害（COPD 増悪による呼吸困難の悪化）のため入院し、糖尿病による腎機能不全、副腎機能不全及び高カリウム血症（検査値未報告）と診断された（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では副腎機能不全及び高カリウム血症（検査値未報告）は治験薬投与103日目に発現したと報告された）。副腎機能不全の治療として酢酸コルチゾンを投与し、治験薬投与108日目に副腎機能不全は回復した。治験薬投与162日目、悪心、嘔吐、下痢、低カリウム血症（検査値未報告）及び糖尿病コントロール不良のため、被験者は入院した。治験薬投与240日目、被験者は高血糖及び腎不全のため再入院した。インスリンを注入後、血糖値はすぐに基準範囲内まで回復したため、インスリン注入を停止した。治験薬投与253日目、NPH インスリンに加え、レパグリニドの投与を開始した。同日、脱力が発現し、BUN 増加（96 mg/dL）及びクレアチニン増加（4.9 mg/dL）が認められた。治験薬投与307日目、うっ血性心不全の増悪が疑われたため、被験者は入院し、同日治験薬の投与を中断した。治験薬投与308日目、コントロール不能の体のゆれ（有害事象名：振戦）が発現し、血液検査で薬物濃度変化としてのジゴキシン濃度の上昇（Grade 3）が認められた。また、急性腎不全も認められたため、透析を開始した。治験薬投与316日目、治験薬の投与を再開した。治験薬投与324日目、腎不全によるうっ血性心不全のため再び入院した。治験薬投与325日目、薬物濃度変化としてのジゴキシン濃度の上昇は回復した。治験薬投与340日目、脱水及び糖尿病による腎不全のため入院した。治験薬の投与は継続した。治験薬投与352日目、腎不全は生命を脅かす程度となり、被験者は糖尿病による腎不全及び心筋梗塞のため、ホスピス病棟で死亡した。治験薬の最終投与日は、治験薬投与352日目であった。

治験担当医師は、薬物濃度変化、副腎機能不全、高カリウム血症、呼吸障害、COPD 増

Confidential

悪、呼吸困難増悪、悪心、嘔吐、下痢、低カリウム血症、糖尿病、高血糖、腎不全、心不全増悪、振戦、脱水及び心筋梗塞はいずれも重篤な有害事象であり、呼吸障害、COPD 増悪、呼吸困難増悪、高カリウム血症、心筋梗塞及び腎不全の程度は生命を脅かすものであり、薬物濃度変化と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、その他の事象（COPD 増悪、呼吸困難増悪、呼吸障害、副腎機能不全、高カリウム血症、悪心、嘔吐、下痢、低カリウム血症、糖尿病、高血糖、腎不全、心不全増悪、振戦、脱水及び心筋梗塞）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。薬物濃度変化としてのジゴキシン濃度の上昇については腎機能の悪化に起因している可能性が高く、糖尿病が原因で腎不全となり、腎不全によってジゴキシン濃度が上昇したと判定したが、治験薬が一因となっている可能性は否定できないと判定した。

C Confidential

3)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：歩行異常増悪

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：聴神経腫切除（左側）、血管腫切除（脳幹から）、第8神経切断（右側）、洞切除術（複数）、しびれ感（顔面）、ピリピリ感（顔面）、しびれ感（左腕）、錯感覚（左腕）、ピリピリ感（左足）、霧視、平衡障害、腹痛（卵巣嚢胞を原因とする）

併用薬：なし

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の慢性侵襲性真菌性副鼻腔炎と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与40日目、間欠性の腹痛が発現したが、この腹痛は過去に経験した卵巣嚢胞による痛みに似ていた。また、合併症の平衡障害が増悪した（有害事象名：歩行異常増悪）。治験薬投与47日目、顔（上唇）及び左足のしびれ感（有害事象名：感覚鈍麻）及びピリピリ感（有害事象名：錯感覚）が発現し、これらの事象は手術の瘢痕又はほかの何らかの神経毒性の要因によるものであることが疑われた。同日、これらの神経学的事象（歩行異常増悪、感覚鈍麻及び錯感覚）のため治験薬の投与を中止した（一時的な投与中断の予定であったが、これらの事象の評価中に治験薬の休止期間を超えたため、治験薬投与の再開ができなくなった）。治験薬投与終了後10日目、単神経炎が疑われた。治験薬投与終了後31日目、左腕のしびれ感及び錯感覚が認められた。神経科の診察及び筋電計検査が実施される予定であったが、結果は未入手であった。治験薬投与終了後32日目、歩行異常増悪は回復した。

治験担当医師は、歩行異常増悪は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、感覚鈍麻及び錯感覚は非重篤な有害事象で、いずれの事象も治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Confidential

4)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：QT/QTc 延長

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：全身性エリテマトーデス（SLE）（副腎皮質ステロイド薬により治療）、慢性腎不全（SLE による）、腎血管炎、高血圧、一過性失明、悪液質、凝血異常、混合性結合組織病、貧血、低ナトリウム血症、低カリウム血症、逆流

併用薬：メトクロプラミド、ヒドロキシクロロキン、メトプロロール、ニフェジピン、ワルファリン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始1日前に臨床検査を実施し、BUN 及び血清クレアチニンの増加がみられていた［BUN 34 mg/dL、血清クレアチニン2.1 mg/dL（ULN 1.5 mg/dL）］。被験者は標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の下気道の侵襲性真菌感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。試験組入れ時に、被験者には発熱、咳嗽及び脱力がみられた。治験薬投与1日目に実施した心電図では、正常洞調律が認められ、QT は354 msec、QTc は454 msec であった。治験薬投与4日目、被験者は心室性頻脈（メペリジン及びミダゾラム投与後に発現し、内視鏡検査との関連が疑われる）のため入院した。遠隔測定モニターで被験者を2日間にわたって観察したものの、ほかに問題は認められなかった。治験薬投与6日目に実施した心電図では QT は336 msec、QTc は429 msec であった。治験薬投与14日目に実施した2回の QTc 測定値は、それぞれ439 msec 及び442 msec であった。心電図では正常洞調律、ST 上昇及び1回の T 波異常が認められた。治験薬投与35日目、QTc は466 msec であり、心電図で非特異的な波形異常及び QT/QTc 延長が認められた。治験薬投与189日目に実施した心電図では QTc が486 msec であった。心臓病専門医は、心室内伝導障害を示唆する非特異的な QRS 幅拡大及び QTc 延長を報告した。治験薬投与190日目、QTc 延長のため、治験薬及びメトクロプラミドの投与を中断した。治験薬投与191日目、被験者は狼瘡の再燃（有害事象名：SLE）のため入院した。同日の心電図の結果、QTc は452 msec でありベースラインまで回復したため、QT/QTc 延長は回復したと判断された。QTc は治験薬投与194日目は463 msec、治験薬投与195日目は453 msec、治験薬投与196日目は2回測定し、それぞれ463 msec 及び453 msec であった。治験薬投与198日目、治験薬の投与を再開した。被験者の主治医は、治験薬及びメトクロプラミドの投与中止から1日以内に心電図の結果がベースラインまで回復したこと、並びに治験薬の半減期がメトクロプラミドよりも長いことから、QTc 延長はメトクロプラミドによって発現した可能性があると判定した。心臓病専門医は、QRS 幅拡大及び QTc 延長と治験薬、SLE 又は腎障害との因果関係はどちらともいえないと判定した。治験薬投与216日目、狼瘡は回復した。治験薬投与265日目、被験者は狼瘡の再燃のため再入院したが、治

験薬投与266日目に狼瘡は回復した。治験薬投与340日目、被験者は脳血管発作のため入院し、治験薬投与342日目に死亡した。治験薬の最終投与日は治験薬投与342日目であった。剖検は実施しなかった。

治験担当医師は、QT/QTc 延長、心室性頻脈、SLE 及び脳血管障害は重篤な有害事象であり、脳血管障害の程度は生命を脅かすものであり、QT/QTc 延長と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。心室性頻脈、SLE 及び脳血管障害と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、治験担当医師は心室性頻脈と内視鏡検査並びにメペリジン及びミダゾラム投与との因果関係はどちらともいえないと判定した。

C Confidential

5)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：悪心、嘔吐、下痢

(1) 患者背景

既往歴：ホジキンリンパ腫、自家幹細胞移植

合併症：同種骨髄移植、GVHD（重度）（Grade 4）（胃腸、肝臓）、形成不全、肺炎、放射線誘発甲状腺機能低下症、不安、うつ病

併用薬：レボフロキサシン、セフェピム、アシクロビル、濃厚赤血球製剤、血小板製剤、顆粒球コロニー刺激因子

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の *Fusarium* 属による真菌感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与13日目、被験者は発熱（約38.3°C）のため入院したが、同日中に発熱は回復した。治験薬投与17日目に実施した胸部 CT で、左胸水及び左上葉に肺炎増悪の所見と一致する持続性の陰影が認められ、また重度の頭蓋内圧亢進症も認められた。治験薬投与21日目、悪心、嘔吐及び下痢が発現した。治験薬投与22日目、被験者は入院し、ダクリズマブ､抗リンパ球グロブリン及び免疫グロブリン(以上3剤はGVHDの治療として)、オンダンセトロン、ロペラミド、プロクロルペラジン、オクトレオチド、ガンシクロビル及びメチルプレドニゾロンの投与を受けた（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]ではGVHDの発現は治験薬投与23日目と報告された)。治験薬投与25日目、非経口完全栄養を開始した。また、悪心及び嘔吐は回復した。治験薬投与27日目、中等度の錯乱が発現し、治験薬投与28日目に回復したが、中等度の精神状態変化が発現した。治験薬投与28日目に実施したCT検査で重度の脳軟化、治験薬投与29日目に実施したMRI検査で血腫を伴う大脳萎縮が認められ、いずれも治験薬投与30日目に回復した。緊急の徴候・症状に基づき、治験薬投与31日目に頭蓋内出血及び脳室内出血（有害事象名：頭蓋内出血）の診断が確定した。また、MRI で、急性くも膜下出血及び梗塞が認められたが、腫瘤効果はみられなかった。被験者は心肺停止となったが、蘇生に成功した。被験者は挿管された状態のまま、機械的換気のため MICU へ移された。また、発熱に対する経験的治療としてゲンタマイシン及びイミペネム／シラスタチンナトリウムの投与を開始した。治験薬投与32日目、出血の予防として新鮮凍結血漿を投与し、デスモプレシン及びGVHDの治療としてタクロリムスの投与を開始した。治験薬投与33日目、脳室開窓術によって血性の液［頭蓋内圧上昇（23 cm H_2O）を伴う］を排出した。また、重度の肺炎が認められ、胸部X線検査でびまん性両側性肺胞浸潤が認められた。さらに、頭部 CT では出血の持続が認められた。発熱に対する経験的治療としてメトロニダゾール、頭蓋内出血の治療としてニモジピンの投与を開始し、タクロリムスの投与を終了した。治験薬投与34日目、頭蓋内出血のため治験薬の投与を中止した。ゲンタマイシン、イミペネム／シラスタチンナトリウム、デ

スモプレシン、メトロニダゾール、ニモジピンの投与も中止した。同日、*Fusarium* 属による肺炎の増悪、重度の GVHD 及びくも膜下出血が発現した。被験者の生命維持装置を停止し、被験者は5時間後に死亡した。

治験担当医師は、頭部の病変（脳軟化、大脳萎縮及び頭蓋内出血）は侵襲性真菌症の所見と非常によく一致していると考え、いずれも重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は考えにくいと判定し、頭蓋内出血の程度は生命を脅かすものであると判定した。また、悪心、嘔吐、下痢、発熱、肺炎増悪、頭蓋内圧亢進症、移植片対宿主病、錯乱、精神状態変化、心肺停止及び肺炎はいずれも重篤な有害事象で、移植片対宿主病の程度は生命を脅かすものであり、悪心、嘔吐及び下痢と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。その他の事象（発熱、肺炎増悪、頭蓋内圧亢進症、移植片対宿主病、錯乱、精神状態変化、心肺停止及び肺炎）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また治験担当医師は、死亡と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Confidential

6)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：精神状態変化

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：骨髄異形成症候群、急性骨髄性白血病（AML）、好中球減少症、血小板減少症、発熱、バンコマイシン耐性腸球菌陽性、裂肛、肺炎

併用薬：スルファメトキサゾール／トリメトプリム、レボフロキサシン、バラシクロビル、プレドニゾン、フロセミド、濃厚赤血球製剤、血小板製剤、顆粒球製剤

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の下気道及び肺の真菌感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。試験組入れ時に、被験者には発熱、咳嗽、呼吸困難及び喀血がみられた。治験薬投与1日目、白血球数は300/mm^{3}であった。

治験薬投与2日目、感染源の可能性があったため、中心静脈カテーテルを抜去した。カテーテルの挿入部位に膿が認められ、血液培養を実施した結果、コリネ型細菌陽性であった（有害事象名：血液培養陽性）。治療として、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、イミペネム及びバンコマイシンを投与した。治験薬投与3日目、精神状態の不適な変化が認められた。また、ビリルビン血症及び血中クレアチニン増加（いずれも検査値不明）が認められた。治験薬投与5日目、新しいカテーテルを挿入した。治験薬投与11日目、被験者がポサコナゾール経口懸濁液を服用できなくなったため、治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目、敗血症の所見と一致する発熱が発現し、治療としてアムホテリシンB脂質複合体製剤、セフェピム、スルファメトキサゾール／トリメトプリム、バンコマイシン及びアシクロビルを投与した。治験薬投与終了後2日目、精神状態の変化は回復したが、錯乱が認められた。骨髄検査の結果は、芽球12%、白血球数1,100/mm^3、好中球絶対数77/mm^3、末梢血芽球3%であった。被験者に衰弱及び疲労が認められ、被験者はこれ以上の化学療法の継続を拒否し、蘇生処置不要を選択した。退院時診断は、AML（抵抗性）及び便検査でのバンコマイシン耐性腸球菌陽性（治験薬投与開始16日前に発現）であった。治験薬投与終了後9日目、AML増悪（疾患進行）、敗血症及び真菌性肺炎進行のため、被験者は自宅で死亡した。

治験担当医師は、精神状態変化、血液培養陽性、敗血症、AML増悪及び真菌性肺炎は重篤な有害事象であり、真菌性肺炎NOSの程度は生命を脅かすものであり、精神状態変化と治験薬との因果関係をどちらともいえないと判定した。その他の事象（血液培養陽性、敗血症、AML増悪及び真菌性肺炎NOS）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また治験担当医師は、ビリルビン血症及び血中クレアチニン増加は非重篤な有害事象で、いずれの事象も治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、死亡と治験薬との因果

C Confidential

関係は考えにくいと判定した。

Confidential

7)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：心房粗動

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：AML、腎毒性（イトラコナゾール及びアムホテリシンB脂質複合体製剤による）、悪寒（重度、アムホテリシン B 脂質複合体製剤による）、不整脈、心房細動、心室性期外収縮、うっ血性心不全、低マグネシウム血症、高血圧、心拡大、腎不全、汎血球減少症

併用薬：ジゴキシン、ジルチアゼム、フロセミド、濃厚赤血球製剤

(2)　有害事象の経過

被験者は（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容のアスペルギルス性副鼻腔炎と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。試験組入れ時に、被験者には Grade 4の好中球減少症（好中球絶対数182 /mm^3）がみられた。治験薬投与37日目、カリウム値は3.6 mmol/L、ジゴキシン値は3 nmol/L であり、被験者は発熱（39.2°C）のため入院した。被験者は右側の胸痛を訴え、右足指に爪床周囲の圧痛を伴う嵌入爪も認められた。心電図では重度の心房粗動（91 bpm）が認められ、胸部 X 線検査では左心縁及び縦隔に沿って新たな陰影が認められた。疼痛の治療としてモルヒネを投与し、イミペネム／シラスタチンの投与を開始した。また、同日、重度の心室性期外収縮が発現した。治験薬投与38日目、リドカインを投与し、被験者は規則的な調律を取り戻した。また、心房粗動は回復したが、中等度の腹痛が発現し、胸部 X 線検査で左上葉の虚脱に一致する所見が認められた。気管支鏡検査を実施し、気管支肺胞洗浄液の培養で *Torulopsis glabrata* 及び *Candida albicans* の増殖が検出された。治験薬投与39日目、腹部に圧痛があったが、腹部 CT で異常はなかった。同日、メトロニダゾールの投与を開始した。胸部 X 線検査では心嚢液貯留又は浸潤が疑われる縦隔拡大が認められ、胸部 CT で、右肺に大きな空洞性病変及び両肺に広範囲に肺炎状態が認められた。また、同日、呼吸不全が悪化した。さらに、重度の心房細動が発現したため、ジゴキシン及びジルチアゼムを投与したところ、不整脈は回復した。治験薬投与40日目、アミカシンの投与を開始したが、被験者は心停止を発現し、死亡した。治験薬の最終投与日は治験薬投与40日目であった。剖検は実施しなかった。死因は、呼吸不全を伴う播種性真菌性肺炎及び心肺停止を伴う呼吸不全であった。

治験担当医師は、心房粗動、発熱、胸痛、心室性期外収縮、心房細動、心肺停止、真菌性肺炎 NOS 及び呼吸不全は重篤な有害事象であり、心肺停止及び呼吸不全の程度は生命を脅かすものであり、心房粗動と治験薬との因果関係をどちらともいえないと判定した。また、その他の事象（発熱、胸痛、心室性期外収縮、心房細動、心肺停止、真菌性肺炎 NOS 及び呼吸不全）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

C Confidential

8)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：過量投与 NOS、浮動性めまい

(1) 患者背景

既往歴：急性リンパ性白血病、人工膝関節挿入（両側）、深部静脈血栓症

合併症：AML、心房細動、頻脈、冠動脈石灰化、高血圧、腎不全、電解質失調、貧血、血小板減少症

併用薬：バラシクロビル、フロセミド、濃厚赤血球製剤、血小板製剤

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始1日前に実施した心電図で、心房細動、左軸偏位及び非特異的な側方の T 波異常（臨床的に重要ではないと判定された）を示した。標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の下気道のアスペルギルス感染と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与1日目、被験者はポサコナゾール経口懸濁液400 mg を1日2回経口服用するところを誤って800 mg を1日2回経口服用し、過量投与となった（その後は800 mg/日の分割投与を行った）。被験者は浮動性めまいを発現し、同日午後の投与の前には不安定感及びよろめき歩行（有害事象名：歩行障害）が現れ、自力歩行が不可能となった。治験薬投与2日目、浮動性めまいは回復したが、歩行は依然として不安定であった。治験薬投与10日目に実施した頭部の MRI で、左中大脳動脈領域に真菌性動脈瘤に類似した炎症が認められた。左後頭部及び頭頂部の陳旧性梗塞の真上に2箇所以上の低濃度領域が認められ、過去の慢性心房細動と関連している可能性があると判定された。治験薬投与29日目、心電図で第一度 AV ブロック、左軸偏位、ST-T 異常が認められた。これらの所見ではベースラインからの変化が示されたが、治験担当医師は臨床的に重要ではないと判定した。治験薬投与34日目、化学療法（イダルビシン、シタラビン及びフルダラビン）及び顆粒球コロニー刺激因子の投与を開始した。治験薬投与36日目に化学療法（イダルビシン、シタラビン及びフルダラビン）を終了し、治験薬投与38日目に顆粒球コロニー刺激因子の投与を終了した。治験薬投与開始7日前から間欠的に発現していた Grade 4の合併症の血小板減少症は、血小板製剤の投与により改善が認められ、治験薬投与55日目に回復した（血小板数4×10^9/L）。治験薬投与163日目、足に骨折が認められ、顔に重度の皮膚病変が発現した。胸部 CT で、隣接した2つの小結節が右葉に新たに認められ、真菌性肺炎と診断されたため、被験者は疾患進行により入院した。治験薬投与178日目、被験者はブドウ球菌性菌血症、化膿性関節炎（左膝）及び動悸のため再入院した。治療としてセファレキシンを投与し、挿入していた末梢カテーテルを抜去した。治験薬投与195日目、菌血症、化膿性関節炎及び動悸は回復した。同日、治験薬の投与を終了した。

治験担当医師は、過量投与 NOS、浮動性めまい、歩行異常、動脈瘤 NOS、AV ブロック、骨折、皮膚病変 NOS、疾患進行、菌血症、化膿性関節炎 NOS 及び動悸は重篤な有害事象であり、過量投与 NOS 及び浮動性めまいと治験薬との因果関係をどちらともいえないと判

C Confidential

定した。その他の事象（歩行異常、動脈瘤 NOS、AV ブロック、骨折、皮膚病変 NOS、疾患進行、菌血症、化膿性関節炎 NOS 及び動悸）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また治験担当医師は、AV ブロックはジゴキシンの毒性による可能性があると判定し、ジゴキシンの投与との因果関係はどちらともいえないと判定した。

C Confidential

9)　割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：発疹、好酸球増加症

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：AML、ステロイド誘発性糖尿病、発疹（シタラビン投与後に発現）、貧血（化学療法による）、汎血球減少症、発熱性好中球減少症、腎機能不全、電解質失調

併用薬：イトラコナゾール、セフェピム、レボフロキサシン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の肺のアスペルギルス感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与11日目、主に体幹に麻疹様発疹が発現し、上下肢及び顔面にも認められたため、トリアムシノロンクリーム及びヒドロキシジンの投与を開始し、治験薬を400 mg 1日2回から200 mg 1日4回の経口投与に変更した。被験者は事前に計画されていた化学療法を開始するために入院し、シクロホスファミド、トポテカン、シタラビン及びメスナの投与を受けたが、入院中の同日にシタラビンが原因と思われる発熱が発現し、好酸球増加症も認められた（好酸球数5.8×10^9/L）。治験薬投与13日目、シタラビン及びメスナの投与を終了した。治験薬投与14日目、発熱及び寝汗が発現し、セフェピムに加え、バンコマイシンの投与を開始した。同日、発疹及び好酸球増加症のため、治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後2日目、発熱は回復し、バンコマイシンの投与を終了した。治験薬投与終了後5日目、発疹は回復した。治験薬投与終了後7日目、好酸球増加症（検査値未報告）は回復した。

治験担当医師は、発疹、好酸球増加症及び発熱はいずれも重篤な有害事象であり、発疹及び好酸球増加症と治験薬との因果関係をどちらともいえないと判定した。また、発熱と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Confidential

10) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝酵素上昇

(1) 患者背景
既往歴：なし
合併症：AML、同種骨髄移植、腎機能不全、悪心、下痢、発熱、GVHD、好中球減少症
併用薬：タクロリムス、メトトレキサート

(2)　有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び不耐容の下気道のアスペルギルス感染と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。試験組入れ時に、被験者には発熱、咳嗽、呼吸困難及び断続性ラ音がみられた。治験薬投与16日目、悪心及び嘔吐が発現し、GVHD の除外診断を行うために被験者は入院した。治験薬投与17日目に実施した内視鏡検査で、胃炎、十二指腸炎及び裂孔ヘルニアの所見が認められた。生検はGVHD陰性であったが、ヘリコバクターピロリ様の細菌が認められた。GVHD の治療としてメチルプレドニゾロンの投与を開始し、胃炎の治療としてアモキシシリン及びクラリスロマイシンの投与を開始した。治験薬投与20日目、被験者は退院した。治験薬投与28日目、肝酵素上昇が認められ治験薬の投与を中止したが、被験者は入院せず、処置はされなかった。肝炎パネルは陰性であった。治験薬投与終了後9日目、肝酵素上昇（検査値未報告）は回復し、シスプラチンによる化学療法を実施し、アムホテリシン B リポソーム製剤の投与を開始した。治験薬投与終了後10日目、アムホテリシン B リポソーム製剤の投与を終了した。治験薬投与終了後15日目、RS ウイルス抗体が陽性となった。治験薬投与終了後23日目、汎血球減少症（検査値未報告）が認められた。また、骨髄穿刺液で AML 再発が認められた（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では治験薬投与終了後29日目に AML 再発が有害事象として報告された）。移植片対白血病反応を誘導するため免疫抑制薬の投与を中止したが、被験者の状態は悪化し続け、試験的化学療法（MGI-114）、発熱性好中球減少症（検査値未報告）及び AML 再発のため、治験薬投与終了後29日目に被験者は入院した。治験薬投与終了後31日目、発熱が発現した。血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（SGPT）は26 U/L で基準範囲内であった。治験薬投与終了後32日目、発熱の経験的治療としてセフェピムの投与を開始し、カテーテル関連感染疑いに対する治療として抗菌薬を投与した。肝酵素上昇がみられたが、肝炎プロファイル及びサイトメガロウイルスは陰性であり、ビリルビン分画及びハプトグロビンから肝内胆汁うっ滞が示唆された。溶血の所見はなかった。腹部超音波検査で胆管閉塞は認められなかった。また、同日、化学療法及びイトラコナゾールの投与を開始した。治験薬投与終了後33日目、肝不全が発現した。GVHD が疑われたため、高用量のステロイド投与を開始し、また、試験的化学療法を実施した。治験薬投与終了後34日目、胸膜性胸痛も発現し、被験者の全体的な状態が悪化していくにつれて肝性脳症の徴候も認められ始めた。治験薬投与終了後37日目、

黄疸が認められた。治験薬投与終了後44日目、精神状態の悪化及び呼吸困難（呼吸補助筋を使用した呼吸など）が認められた。家族から蘇生処置不要の要請があり、被験者は、AML進行、及び白血病合併症による肝不全のため死亡した。限定的な剖検を実施した結果、AMLによって実質的にすべての臓器が浸潤されていることが認められ、脾臓、骨髄、リンパ節及び肺で重度な浸潤が認められた。死因は肺への白血病性浸潤と考えられた。活動性の真菌感染は報告されなかった。

治験担当医師は、肝酵素上昇、嘔吐、胃炎、十二指腸炎、汎血球減少症、AML、発熱及び肝不全は重篤な有害事象であり、AML及び肝不全の程度は生命を脅かすものであり、肝酵素上昇と治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。嘔吐、胃炎、十二指腸炎、汎血球減少症、AML、発熱及び肝不全と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また治験担当医師は、悪心は非重篤な有害事象で、治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。

Day	WBC (/mm^3)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	LDH（単位の記載なし）	T. Bili (mg/dL)
治験薬投与開始1日前	100†	-	40	-	1.1†
治験薬投与16日目	-	-	134†	-	0.7†
治験薬投与28日目	-	-	908†	1002†	-
治験薬投与終了後1日目	-	189†	909†	865†	-
治験薬投与終了後2日目	-	-	701	-	-
治験薬投与終了後31日目	-	-	26	-	-
治験薬投与終了後32日目	-	-	25†	3739†	-

†医療機関から報告された値

C Confidential

11) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：呼吸困難増悪、斑状丘疹状皮疹

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：AML、発熱性好中球減少症、発疹（両下肢）、乾癬（両脚）、高血圧

併用薬：プレドニゾロン、シクロホスファミド、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球単球コロニー刺激因子、シプロフロキサシン、ピペラシリン／タゾバクタム、リバビリン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、アスペルギルス症の確定診断例（データレビュー委員会判定）であり、治験薬投与開始25日前～治験薬投与開始2日前の期間、アムホテリシン B リポソーム製剤の投与を受けていた。標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容のアスペルギルス性肺炎と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与1日目、白血球数は11600 /mm^3、好酸球は10%であった。

被験者はポサコナゾール経口懸濁液200 mg 1日4回の投与を受けており、治験薬投与2日目1回目の治験薬投与後に発汗、息切れ（有害事象名：呼吸困難）及び胸痛を発現した。肺炎の治療としてトリメトプリム／スルファメトキサゾールの投与を開始し、リバビリン及びピペラシリン／タゾバクタムの投与を中止した。治験薬投与3日目、斑状丘疹状皮疹及び背部痛が認められ、息切れが持続した。治験薬投与4日目、白血球数は19500 /mm^3、好酸球は13%であった。同日、呼吸困難増悪、斑状丘疹状皮疹及び背部痛のため、治験薬の投与を中止した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では呼吸困難は治験薬投与終了後1日目に増悪したと報告された）。また、治験薬投与4日目にアムホテリシン B リポソーム製剤の投与を再開した。治験薬投与終了後1日目、シプロフロキサシンの投与を中止した。治験薬投与終了後2日目、背部痛は回復した。治験薬投与終了後3日目までに斑状丘疹状皮疹はほぼ完全に回復したが、治験薬投与終了後4日目に再発した。斑状丘疹状皮疹はそう痒性で前回よりも広範であり、全身に広がっていた。また、サイトメガロウイルス抗原血症が認められ、ガンシクロビルの投与を開始した。治験薬投与終了後5日目に実施した尿培養では、グラム陰性桿菌陽性であった。治験薬投与終了後6日目、肺炎の治療としてセフェピムの投与を開始した。治験薬投与終了後7日目、斑状丘疹状皮疹は回復した。治験薬投与終了後8日目、白血球数は24600 /mm^{3}であった。治験薬投与終了後9日目、トリメトプリム／スルファメトキサゾールの投与を中止した。治験薬投与終了後10日目、シタラビン及びフルダラビンによる化学療法並びに顆粒球コロニー刺激因子の投与を開始し、治験薬投与終了後11日目に終了した。治験薬投与終了後14日目、不安及び不快感の治療として、ロラゼパム及びモルヒネを投与した。同日、被験者は大量の嘔吐を伴う心肺停止（有害事象名：心停止及び呼吸停止）により死亡した。最終診断は AML 再発（有害事象名：急性骨髄

性白血病進行）及び腹部の閉塞の疑いであった。剖検によって、*Candida krusei* による広範な真菌性肺炎、並びに肺及び脾臓の複数の血栓塞栓症が認められた。肺の培養で腸球菌及び酵母の増殖が認められ、心臓の血液の培養で腸球菌の増殖が認められた。

治験担当医師は、呼吸困難増悪、斑状丘疹状皮疹（治験薬投与終了後4日目発現）、呼吸困難、急性骨髄性白血病進行、心停止及び呼吸停止は重篤な有害事象であり、斑状丘疹状皮疹（治験薬投与3日目発現）及び背部痛は非重篤な有害事象であり、（時間的関連性に基づき）呼吸困難増悪及び斑状丘疹状皮疹と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、呼吸困難、急性骨髄性白血病進行、心停止及び呼吸停止と治験薬との因果関係は考えにくいと判定し、心停止及び呼吸停止は白血病進行により生じた可能性が高いと判定した。

C Confidential

12) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：ビリルビン血症

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：慢性骨髄性白血病、骨髄移植、GVHD（胃腸、肝臓、皮膚）、骨髄炎、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌、高血糖、腎機能不全、肝機能不全

併用薬：レボフロキサシン、セフェピム、バンコマイシン、タクロリムス、インフリキシマブ、ダクリズマブ、メチルプレドニゾロン、免疫グロブリン、フィルグラスチム

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始1日前にクレアチニン及びBUN増加を示し［血清クレアチニン1.6 mg/dL（ULN 1.5 mg/dL）、BUN 24 mg/dL］、SGPTは57 U/L、総ビリルビンは0.8 mg/dLであった。被験者は標準的抗真菌薬が不耐容の右足母指に*Fusarium solani*感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与119日目、咽喉痛及び倦怠感が発現した。治験薬投与121日目、被験者はブドウ球菌性菌血症による発熱のため入院した。治験薬投与124日目、総ビリルビンは2.7 mg/dLであり、ビリルビン血症（Grade 3）が発現したと判定された。治験薬投与125日目、右脚に膿瘍及びシュードモナス感染（有害事象名：緑膿菌感染）が発現し、セフェピム、レボフロキサシン及びバンコマイシンを投与した。治験薬投与141日目、ビリルビン血症（検査値未報告）は回復した。治験薬投与148日目、被験者は右脚の膿瘍のため入院した。治験薬投与176日目、持続中であった真菌感染のため、治験薬の投与を中断した。治験薬投与178日目、右ふくらはぎに蜂巣炎が発現し再入院した。右ふくらはぎの超音波検査で膿瘍の所見と一致する境界明瞭な液貯留が認められ、深部静脈血栓症の所見は認められなかった。皮膚及び創傷の培養では、グラム陽性球菌及び*Fusarium*陽性であったが、胸部X線検査で新たな小結節、浸出液又は浸潤は認められなかった。予防投与としてトリメトプリム／スルファメトキサゾールの投与を開始し、真菌感染の治療としてアムホテリシンBリポソーム製剤の投与を開始した。また、ビリルビン血症（Grade 3）（検査値未報告）の再発が認められ、腎不全が発現した。腎臓の灌流を促進するため、ドパミンの投与を開始した。治験薬投与179日目、蜂巣炎の治療としてピペラシリン／タゾバクタム、ガチフロキサシン及びリファンピシンの投与を開始した。治験薬投与183日目、腎毒性のためアムホテリシンBリポソーム製剤の投与を終了し、治験薬の投与を再開した。治験薬投与186日目、肝臓のGVHDが報告され、経頚静脈的肝生検でGVHDが確認された。ステロイドを増量し、抗リンパ球免疫グロブリン及びインフリキシマブ（抗TNF抗体）を投与したが、効果は認められなかった。また、化学療法としてサリドマイドの投与を開始した。治験薬投与201日目、治療無効のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目、急性腎不全及び肝不全

が認められた（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では肝不全は治験薬投与200日目に発現したと報告され、急性腎不全は有害事象としては報告されなかった）。被験者は在宅ホスピスへ移り、追跡不能となった。

治験担当医師は、ビリルビン血症（治験薬投与178日目発現）、菌血症、発熱、膿瘍、緑膿菌感染、蜂巣炎、腎不全、GVHD 及び肝不全は重篤な有害事象であり、ビリルビン血症と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。その他の事象（菌血症、発熱、膿瘍、緑膿菌感染、蜂巣炎、腎不全、GVHD、肝不全）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、ビリルビン血症（治験薬投与124日目発現）は非重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	BUN (mg/dL)	血清クレアチニン (mg/dL)（ULN 1.5 mg/dL）	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	LDH（単位の記載なし）	T. Bili (mg/dL)（ULN 1 mg/dL）
治験薬投与開始1日前	24†	1.6†	-	57	-	0.8†
治験薬投与63日目	46†	2.2†	-	110	-	0.8†
治験薬投与124日目	-	2.2†	-	-	935†	2.7† (Grade 3)
治験薬投与126日目	-	2.0†	43	111	-	1.6†
治験薬投与148日目	-	-	-	-	848†	1.7†
治験薬投与152日目	26†	1.6†	-	101	-	0.8†
治験薬投与182日目	-	2.3†	-	-	-	1.7†
治験薬投与193日目	-	-	-	-	-	7.4†
治験薬投与終了後1日目	242†	4.6†	-	499 (Grade 4)	-	31.2† (Grade 4)

†医療機関から報告された値

C Confidential

13) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：心室性頻脈

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、同種骨髄移植、GVHD（皮膚、粘膜）、血小板減少症、サイトメガロウイルス抗原血症、糖尿病、頻脈、腎機能不全

併用薬：血小板製剤、インスリン、メチルプレドニゾロン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容のアスペルギルス性肺炎と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。試験組入れ時に、被験者には脱力、背部痛、断続性ラ音及び頻脈がみられた。

ベースライン時の心電図（QTc 間隔を含む）は基準範囲内であったが、治験薬投与1日目午後1時に1回目の治験薬投与後、午後2時20分に心臓モニターで心室性頻脈が確認された。約45～60分後の心電図は基準範囲内であり、心室性頻脈は同日中に無処置で回復した。心臓合併症がないため、治験薬の投与を継続した。また、胸部 X 線検査で、両側に少量の浸出液及び肺門周囲に気腔の陰影が認められ、治験薬投与開始2日前の撮影像と比べ変化はなかったが、治験薬投与開始6日前の撮影像と比べると著しい悪化が認められた。非定型感染（ウイルス感染など）、ニューモシスチス肺炎又はびまん性肺胞出血の鑑別を行った。酸素マスクによって80%の酸素投与を行い、ピペラシリンナトリウム／タゾバクタムナトリウム及びバンコマイシンの投与を開始した。治験薬投与4日目、被験者に鈍麻が認められ、言語刺激又は痛覚刺激に対する反応がなくなった（有害事象名：昏睡）。代謝性脳症が認められ、頭部 CT では右大脳半球に境界不明瞭な低濃度病変が認められ、側脳室に疑わしい影響も認められた。また、乳酸脱水素酵素（LDH）は3500 U/L で、ビリルビン増加、ヘモグロビン減少及び末梢血塗抹標本での破砕赤血球が認められ、血栓性血小板減少性紫斑病及び溶血性尿毒症症候群が発現し、1日1回のプラスマフェレシスを開始した。新鮮凍結血漿の輸血、赤血球製剤及び血小板製剤の投与も実施した。治験薬投与6日目、呼吸不全のため挿管された。胸部 X 線検査で、びまん性実質性肺疾患が認められ、びまん性肺胞出血又は肺炎が懸念された。陰影は肺水腫による可能性も考えられたが、心原性肺水腫を示唆する二次的な徴候は認められなかった。治験薬投与7日目に実施した MRI で両側大脳半球に複数の病変が認められ、敗血症性塞栓及び髄膜炎による軟膜の増強と判定された（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では敗血症性塞栓は治験薬投与終了後1日目に発現したと報告された）。治験薬投与7日目、被験者から抜管した。被験者は蘇生処置不要であることが確認されていた。治験薬投与8日目、治療無効（呼吸不全及び播種性アスペルギルス症）のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後1日目、被験者は死亡した。剖検所見として、骨髄細胞減少、肺・甲状腺・中枢神経系のアスペルギルスが示唆される真

C Confidential

菌感染、広範な肺出血、糸球体のフィブリン血栓を伴う複数の腎梗塞、線維性肉芽腫を伴ううっ血肝、萎縮性の脾臓及びリンパ節、心筋内の間質性浮腫などが認められた。最終的な見解では、死因は肺出血及び真菌感染と判定された。

治験担当医師は、心室性頻脈、昏睡、脳症、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、呼吸不全、髄膜炎、敗血症性塞栓及びアスペルギルス症 NOS は重篤な有害事象であり、時間的関連性に基づき心室性頻脈と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、治験担当医師は、アスペルギルス症 NOS による死亡及びその他の事象（昏睡、脳症、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、呼吸不全、髄膜炎、敗血症性塞栓及びアスペルギルス症 NOS）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

C Confidential

14) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：発疹

(1) 患者背景

既往歴：播種性帯状疱疹ウイルス感染（仙椎、重度）、発熱性好中球減少症［長期、hyper-CVAD 化学療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン及びデキサメタゾン）及び局所放射線療法後の状態並びに治療に伴う］

合併症：非ホジキンリンパ腫（IVb 期）、胸椎転移（脊髄圧迫を伴う）、腰椎転移（脊髄圧迫を伴う）、汎血球減少症［長期、hyper-CVAD 化学療法（シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン及びデキサメタゾン）及び局所放射線療法後の状態並びに治療に伴う］、言語障害（軽度、言語聴覚士による指導を受けていた）、幻覚（精神科医による治療を受けていた）、脱力（下肢、重度）、ステロイド性ミオパチー、脊髄圧迫、アレルギー（発疹、スルファジアジンに対する）

併用薬：アシクロビル、メロペネム、ビンクリスチン、ガバペンチン、ジゴキシン、フロセミド、エポエチンアルファ、顆粒球コロニー刺激因子、血小板製剤

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の皮膚の侵襲性真菌感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与1日目の試験組入れ時に、帯状疱疹による慢性的な殿部病変及び直腸病変、発熱、頻脈、疲労並びに錯乱がみられた。その後、同日中に顔及び上胸部に発疹が発現した。帯状疱疹病変の重複感染の治療として開始したアンピシリンの投与を中止した。治験薬投与2日目、発疹は回復した。治験薬投与3日目、中等度の症候性の右胸水が発現し、経鼻カニューレによって酸素を投与した。治験薬投与9日目、帯状疱疹の治療としてリネゾリド及びチカルシリン／クラブラン酸を投与した。治験薬投与14日目、軽度のうつ病及び器質性脳症候群が認められ、治験薬投与15日目に実施した CT で小脳病変が認められた。同日、リツキシマブによる化学療法を実施し、治験薬投与20日目にシクロホスファミドによる化学療法を実施し、ドキソルビシンによる化学療法を開始し、プレドニゾンの予防投与を開始した。また、リネゾリド及びチカルシリン／クラブラン酸の投与を終了した。治験薬投与21日目、ドキソルビシンの投与を終了した。治験薬投与23日目、右殿部の褥瘡性潰瘍（有害事象名：褥瘡）が認められた。治験薬投与24日目、プレドニゾンの投与を終了した。治験薬投与28日目、洞性頻脈が発現した。治験薬投与29日目、髄腔内化学療法（メトトレキサート／シタラビン）を実施した。治験薬投与35日目には左室駆出率が前回の60%から30%まで低下していた。同日、高血圧の治療としてジゴキシン及びエナラプリルの投与を開始した。治験薬投与37日目、髄腔内化学療法（メトトレキサート／シタラビン）を実施した。髄腔内化学療法の前に採取した脳脊髄液で、リンパ腫性髄膜炎の所見に一致す

る細胞異常が報告された。治験薬投与43日目、髄腔内化学療法（メトトレキサート／シタラビン）を実施した。被験者は近郊の医療機関で腫瘍専門医による治療を継続するために退院した。治験薬投与52日目、被験者は右下肢の静脈炎のため近医に入院し、ワルファリンナトリウムの投与を開始した。入院中に発熱、背部の膿瘍及び重度の凝固障害が認められた。治験薬投与71日目、中等度の抗生物質関連クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎が発現し、治療としてバンコマイシンを経口投与した。同日、被験者は退院した。治験薬投与77日目、被験者は深部静脈血栓症（有害事象名：血栓性静脈炎）のため入院した。治験薬投与82日目、治験薬とは無関係な理由により被験者が治験薬の投与継続を希望しなかったため、治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後2日目、播種性血管内凝固障害（DIC）と診断された。背部の膿瘍を外科的に排膿した。側頭部の頭痛が数日続き、一般用医薬品を服用しても回復しなかったため、治験薬投与終了後3日目に脳 MRI を実施したところ、最近の虚血性梗塞（有害事象名：血管障害）を示唆する異常信号が認められ（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では血管障害は治験薬投与終了後4日目に発現したと判定された）、右半卵円中心に増強を示す腫瘤、右側脳室の近傍に増強を示す上衣下腫瘤が認められた。複数の脳転移を伴う転移性の非ホジキンリンパ腫と診断され、同日、脳への放射線照射を開始した。

治験担当医師は、発疹、褥瘡、髄膜炎、静脈炎、発熱、膿瘍、凝固障害、血栓性静脈炎、DIC、リンパ腫 NOS 及び血管障害は重篤な有害事象であり、発疹と治験薬又はアンピシリンとの因果関係はどちらともいえないと判定した。また、その後に発現した他の事象と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

C Confidential

15) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
死亡に至った重篤な副作用名：汎血球減少症
その他の重篤な副作用名：譫妄、精神状態変化、薬物毒性 NOS

(1) 患者背景
既往歴：リウマチ性心疾患、心臓移植
合併症：うっ血性心不全、虚血性心筋症、サイトメガロウイルス（CMV）感染、ステロイド依存性リウマチ性多発筋痛、高血圧、慢性糸球体腎炎
併用薬：プレドニゾン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、ガンシクロビル

(2)　有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始29日前の血清中シクロスポリン濃度が高値［625 ng/mL（基準範囲100～300 ng/mL）］であった。治験薬投与開始1日前、不安定な錯乱、脱力（移植以降）、Grade 1の血清クレアチニン増加及び BUN 増加が認められ、血清中シクロスポリン濃度は基準範囲内であった。被験者は標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容（アムホテリシンによって腎機能が低下）の下気道の真菌感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与5日目、健忘が発現した。治験薬投与6日目、血中クレアチニン増加（検査値未報告）が認められた。治験薬投与7日目、譫妄、精神状態の低下（有害事象名：精神状態変化）及び脱力が発現した。治験薬投与8日目、被験者は脱力の増悪、及び健忘を伴う錯乱のため入院したが、腰椎穿刺及び MRI で異常はなかった。治験薬投与9日目、精神状態変化のため治験薬の投与を中断し、アムホテリシン B 脂質複合体製剤の投与を開始した。治験薬投与12日目、BUN 増加（58 mg/dL）、クレアチニン増加（2.4 mg/dL）、血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（SGOT）増加（124 U/L）及び SGPT 増加（167 U/L）が認められた。治験薬投与13日目、譫妄は回復したが、筋電図検査で副腎皮質ステロイド作用の所見に一致するミオパチーが認められ（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]ではミオパチーは治験薬投与7日目に発現したと判定された）、プレドニゾンの用量漸減を開始した。また、アムホテリシンの投与を中止した。治験薬投与14日目、被験者の精神状態は回復したため、治験薬の投与を再開した。入院中のシクロスポリン濃度は200 ng/mL であった。治験薬投与24日目、精神状態変化が再発し、脱力、錯乱、失見当識及びシクロスポリンの薬物毒性が発現し、被験者は再入院した。入院の時点で、血小板数は50,000～60,000/mm^3、白血球数は1600 /mm^3、シクロスポリン濃度は1400 ng/mL、肝機能検査値は基準値の1.5倍であり、LDH 増加（検査値未報告）及び塗抹標本での破砕赤血球が認められた。治験薬投与25日目、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の可能性、精神状態変化、シクロスポリン毒性及び脱力のため、治験薬の投与を中止した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では TTP の可能性は治験薬投与24日目に発現したと報告された）。治験薬投与終了後4日目～治

験薬投与終了後5日目の期間、肝機能検査値が基準値の10～20倍に上昇し、血小板数は20,000/mm^{3}まで低下した。D ダイマー検査陽性、プロトロンビン時間正常、シクロスポリン濃度1400 ng/mL 超、高血糖、急性疾患として4型腎尿細管性アシドーシスを伴う慢性腎不全が報告された。TTP の可能性が高いことから、プラスマフェレシスを実施した。治験薬投与終了後5日目、重度の汎血球減少症（検査値未報告）が発現し、被験者は呼吸不全のため死亡した。死亡に至った他の要因は、TTP の可能性、高血糖、低ナトリウム血症、膵炎及び汎血球減少症であった（治験薬投与24日目～治験薬投与終了後5日目のいずれかの日に、高血糖、低ナトリウム血症、膵炎及び汎血球減少症は発現した）。剖検によって以下の所見が認められた：心臓移植後の状態並びに術後の CMV 感染及びアスペルギルス性肺臓炎、小さな膿瘍を伴う肺うっ血、TTP 様の症候群を伴うシクロスポリン毒性、左心房及び右心室の壁在血栓、左腎動脈の完全閉塞及び萎縮を伴う重度の動脈硬化症、膵炎、重度の肝臓うっ血、出血性膀胱炎。治験担当医師は、TTP とみられる症状の発現はシクロスポリン濃度の大幅な上昇と関連している可能性があり、シクロスポリン濃度上昇の原因は不明であるが、原因として治験薬を完全に排除することはできないと評価した。

治験担当医師は、譫妄、精神状態変化（2回発現：治験薬投与7日目及び治験薬投与24日目）、薬物毒性 NOS、汎血球減少症、健忘、脱力、ミオパチー、血栓性血小板減少性紫斑病、腎尿細管性アシドーシス、呼吸不全、高血糖、低ナトリウム血症、膵炎及び出血性膀胱炎は重篤な有害事象であり、薬物毒性 NOS 及び呼吸不全の程度は生命を脅かすものであり、譫妄、精神状態変化、薬物毒性 NOS 及び汎血球減少症と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。その他の事象（健忘、脱力、ミオパチー、血栓性血小板減少性紫斑病、腎尿細管性アシドーシス、呼吸不全、高血糖、低ナトリウム血症、膵炎及び出血性膀胱炎）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、血中クレアチニン増加は非重篤な有害事象で、治験薬との因果関係をどちらともいえないと判定した。

Day	WBC (/mm^3)	PLT (/mm^3)	BUN (mg/dL)	血清クレアチニン (mg/dL) (ULN 1.4 mg/dL)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	血清中シクロスポリン濃度 (ng/mL) (基準範囲 100~300 ng/mL)
治験薬投与開始29日前	-	-	-	-	-	-	625†
治験薬投与開始1日前	-	-	47†	2.1† (Grade 1)	-	-	288†
治験薬投与12日目	-	-	58†	2.4†	124	167	-
治験薬投与24日目	1600†	50,000~ 60,000†	-	-	-	-	1400†

†医療機関から報告された値

C Confidential

16) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
死亡に至った重篤な副作用名：肝不全
その他の重篤な副作用名：黄疸、尿検査異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、腹部膨満

(1) 患者背景
既往歴：なし
合併症：HIV 感染、体重減少、貧血（アムホテリシン B による）
併用薬：ラミブジン／ジドブジン、サキナビル

(2)　有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始51日前に最大50 mg/日（1 mg/kg/日）の用量でアムホテリシン B の静脈内投与を開始した際、Grade 4の貧血及びクレアチニン高値（ベースラインで2.1 mg/dL）を発現していた。被験者は標準的抗真菌薬が無効及びアムホテリシン B に不耐容のクリプトコックス性髄膜炎と判断されたため、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。試験組入れ時に、被験者には頭痛、嘔吐及び視覚異常がみられた。投与8週間後の治験薬投与58日目に実施した脳脊髄液の培養は陰性であり、脳脊髄液のクリプトコックス抗原価は1：32に低下していた（治験薬投与開始7日前は1：128）。治験薬投与139日目、食欲不振が発現した。治験薬投与142日目、黄疸及び暗色尿（有害事象名：尿検査異常）が発現した。治験薬投与152日目に実施した血液生化学検査で、Grade 4の γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）増加（2066 U/L）及び高ビリルビン血症（8.5 mg/dL）が認められたため、治験薬及びすべての併用薬の投与を中止した。黄疸及び尿検査異常も治験薬の投与の中止理由として報告された。治験薬投与終了後1日目、頭痛が発現した。治験薬投与終了後2日目、腹部膨満が発現した。治験薬投与終了後3日目に実施した脳脊髄液の培養では、*Cryptococcus neoformans* 陽性であった。治験薬投与終了後9日目、腹水及び嘔吐が発現し、被験者は黄疸、頭痛、腹部膨満、腹水及び嘔吐のため入院した。血液の培養では、*Cryptococcus neoformans* 陽性であり、クリプトコックス感染に対してアムホテリシン B の静脈内投与を開始した。また、黄疸及び尿検査異常が重度から中等度となった。治験薬投与終了後20日目、γ-GT 増加（検査値未報告）は回復した。治験薬投与終了後24日目に被験者の状態が悪化し、治験薬投与終了後28日目に黄疸増悪、発熱、意識低下、言語緩慢、固定姿勢保持困難、腹水及び上腕の膿瘍のため、被験者は再入院した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では治験薬投与終了後28日目に疾患進行が認められたと判断された）。膿瘍の培養で黄色ブドウ球菌が検出され、また、敗血症及び肝不全が発現し、肝不全の治療としてネオマイシン及びメトロニダゾールの投与を追加した。アムホテリシン B の投与を継続した。治験薬投与終了後29日目、胸部 X 線検査で両側の浸潤が認められた（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では治験薬投与終了後28日目に肺浸潤が発現したと報告された）。また、治験薬投与終了後29日目に呼吸不全が発現し、

心肺蘇生が行われたが、被験者は死亡した。死因は進行性のクリプトコックス症、敗血症及び敗血症性ショックであった。死亡の二次的原因は、免疫不全症及び肝不全であり、肝生検を実施した。

治験担当医師は、黄疸、尿検査異常、γ-GT 増加、腹部膨満、肝不全、頭痛、嘔吐、腹水、疾患進行（クリプトコックス感染）、固定姿勢保持困難、肺浸潤、敗血症及び呼吸不全は重篤な有害事象であり、γ-GT 増加、疾患進行、敗血症、肝不全及び呼吸不全の程度は生命を脅かすものであり、黄疸、尿検査異常、γ-GT 増加、腹部膨満及び肝不全と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。黄疸及びγ-GT 増加は、抗レトロウイルス療法が要因である可能性も否定できないと判定した。また、治験担当医師は、肝不全は既存の肝腫大に関連している可能性があり、敗血症及び抗レトロウイルス薬によって悪化した可能性があると判定した。その他の事象（頭痛、嘔吐、腹水、疾患進行、固定姿勢保持困難、肺浸潤、敗血症及び呼吸不全）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

C Confidential

17) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：眼痛

(1)　患者背景

既往歴：なし

合併症：HIV 感染、帯状疱疹

併用薬：アシクロビル

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効の侵襲性クリプトコックス性髄膜炎と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。試験組入れ時に、被験者に頭痛、発熱及び項部硬直がみられ、帯状疱疹の治療としてアシクロビルを投与した。治験薬投与37日目、中等度の両眼の疼痛（有害事象名：眼痛）が発現した。治験薬投与42日目、眼痛が重度化したため被験者は入院し、服薬不遵守のため治験薬の投与を中止した。髄液が異常を示し（墨汁染色で陽性）、クリプトコックス性髄膜炎の再発が疑われたため、アムホテリシン B の投与を開始した。同日実施した髄液での真菌培養は陰性であった。治験薬投与終了後2日目、アセトアミノフェンの投与により眼痛は回復した。治験薬投与終了後28日目、アムホテリシン B の投与を終了した。

治験担当医師は、眼痛は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Confidential

18) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：痙攣、心肺停止

(1) 患者背景

既往歴：高血圧

合併症：急性リンパ性白血病、同種骨髄移植、肺アスペルギルス症（右肺上葉切除術を実施）、代謝性アシドーシス（痙攣及び心停止を伴う）、高浸透圧性昏睡（痙攣及び心停止を伴う）（頭部画像検査で脳室系の拡大、皮質溝の拡大、原因不明の2箇所の高濃度領域）、肝細胞融解、GVHD（皮膚）、サイトメガロウイルス感染

併用薬：メチルプレドニゾロン、ガンシクロビル、ホスカルネット、クロナゼパム

(2)　有害事象の経過

被験者([redacted]歳 [redacted]性)は、治験薬投与1日目に臨床検査を実施し、SGOT 77 U/L、SGPT 131 U/Lであった。アムホテリシン Bが無効のアスペルギルスによる気道の真菌感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与24日目、被験者は左上顎及び篩骨洞のアスペルギルス症（有害事象名：副鼻腔炎）の疑いにより入院し、セフタジジム及びシプロフロキサシンによる経験的治療及びテイコプラニンの投与を開始した。治験薬投与32日目、副鼻腔炎は回復した。治験薬投与44日目、テイコプラニンの投与を終了した。治験薬投与57日目、セフタジジム及びシプロフロキサシンによる経験的治療を終了した。治験薬投与65日目、発熱及び鼻炎が発現し、また、鼻腔スワブの培養で緑膿菌（有害事象名：副鼻腔炎）が検出されたため、治験薬投与66日目にセフタジジムの静脈内投与を開始した。治験薬投与66日目、被験者は発熱（39.0°C）、鼻炎、紅斑及び腹痛のため再入院した。入院中、高血圧（145/95 mmHg）の治療としてニカルジピンを投与し、GVHD は認められなかった。治験薬投与84日目、39.4°C の発熱が認められた。脳の MRI で、輪状に増強を示す複数の病変（リング状造影）及び病変周囲に感染を示唆する浮腫が認められたが、血管病変及び純粋な髄膜肥厚は認められなかった。治験薬投与85日目に実施した脳脊髄液の蛋白量（2.29 g/L）及びグルコース量（105 mg/dL）は基準値を超えており、脳トキソプラズマ症が疑われたため、ピリメタミン及びスルファジアジンを投与した。治験薬投与94日目、全身痙攣（有害事象名：痙攣）及び発熱が認められた後、心肺停止が発現した。心肺停止は25分間続き、深い昏睡、反射消失、筋緊張低下、及び両眼の非反応性散瞳のため、被験者は入院し、同日、痙攣のため治験薬の投与を中止した。痙攣及び心肺停止は同日中に回復したものの、脳波はほぼ平坦なラインを示し、昏睡の後、多臓器不全となり、治験薬投与終了後1日目に被験者は死亡した。剖検は実施しなかった。頭部 CT（痙攣及び心停止の後）で出血は認められず、その他の所見は不明である。

治験担当医師は、痙攣、心肺停止、副鼻腔炎（2回発現：治験薬投与24日目及び治験薬投与65日目）、発熱、鼻炎、昏睡及び多臓器不全は重篤な有害事象であり、痙攣、心肺停止、昏睡及び多臓器不全の程度は生命を脅かすものであり、痙攣及び心肺停止の事象と治験薬

C Confidential

との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、副鼻腔炎、発熱、鼻炎、昏睡及び多臓器不全と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Confidential

19) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：心房細動

(1) 患者背景
既往歴：なし
合併症：心房細動、動脈バイパス移植術、高血圧、虚血性心疾患、甲状腺中毒症
併用薬：なし

(2) 有害事象の経過
被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の副腎のヒストプラスマ症と判断されたため、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与28日目、胸部 X 線検査は正常であったが、心電図で心房細動が確認されたため、被験者は入院した。治験薬の投与は継続した。治験薬投与29日目、高血圧が認められたが、同日中に回復した。治験薬投与30日目、心房細動は回復し、被験者は退院した。治験薬投与98日目、クレアチニン増加［1.9 mg/dL（ULN 1.4 mg/dL）］が認められた。治験薬投与147日目、被験者は腎機能異常に対する検査を行うため入院した（予定来院）。腹部超音波検査で腎臓及び膀胱は正常であった。同日、心不全に対するアミロライド／フロセミドの投与を終了した。治験薬投与152日目、フロセミドの投与を開始した。治験薬投与168日目、治験薬の投与を終了した。
治験担当医師は、心房細動は重篤な有害事象であり、治験薬の因果関係はどちらともいえないと判定した。

C Confidential

20) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：痙攣

(1) 患者背景

既往歴：急性腎不全、急性腎尿細管壊死

合併症：AML、骨髄移植、心嚢液貯留、胸水、腎機能不全（軽度、タクロリムス及びアムホテリシン B に関連あり）、肺出血（右下葉）

併用薬：フルコナゾール、タクロリムス

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始9日前～治験薬投与開始3日前までイトラコナゾールの投与を受けていた。標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の下気道の侵襲性真菌感染症（肺アスペルギルス症）と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。試験組入れ時に、被験者には息切れ、両側の胸郭下部の疼痛、錯乱、BUN 及びクレアチニンの増加がみられた［治験薬投与開始2日前の時点で BUN 24 mg/dL、血清クレアチニン1.6 mg/dL（ULN 1.4 mg/dL）］。治験薬投与1日目に実施した胸部 X 線検査で、新たな心嚢液貯留を示唆する心陰影の増大が認められた。治験薬投与2日目に実施した心エコーで、駆出率が79%であり、軽度から中等度の大きさの心嚢液貯留（2.8 cm）が認められた。治験薬投与5日目、痙攣（2～3分）が発現し、尿失禁及び便失禁も認められたが、痙攣は同日中に回復した。同日実施した脳波図は異常で、傾眠状態が原因と思われる緩徐化が認められ、何らかの原因による軽度の脳症も示唆されたが、局所的な非対称性又はてんかん病巣はないようであった。脳の CT では、頭蓋内の腫瘤効果は認められず、出血の所見もなく、増強を示す病変も認められなかった。さらに、治験薬投与5日目に実施した腰椎穿刺では、透明な脳脊髄液が認められ、白血球数（リンパ球）17 /mm^3（リンパ球の基準範囲0～5 /mm^3）、グルコース51 mg/dL（基準範囲15～45 mg/dL）、総蛋白 77 mg/dL であった。また、細胞学的検査で少量の単核異型細胞が認められ、悪性腫瘍が疑われた。治験薬投与6日目に再実施した心エコーでは、駆出率は74%で、心嚢液貯留の減少及び多量の胸水が認められた。治験薬投与7日目、痙攣発作のため治験薬の投与を中止し、フェニトインの投与を開始した（除外基準）。また、イトラコナゾールによる治療を再開した。治験薬投与終了後1日目、胸腔穿刺を実施し、穿刺液に急性又は慢性炎症を背景とする反応性中皮細胞が認められた。塗抹標本及び培養は真菌陰性であった。治験薬投与終了後2日目、被験者は退院した。同日、移植片対腫瘍効果を得るためタクロリムスの投与を中止したところ、治験薬投与終了後6日目に皮膚の GVHD（Grade 2）が発現した。痙攣発作はその後報告されなかった。

治験担当医師は、痙攣、心嚢液貯留、胸水及び移植片対宿主病は重篤な有害事象であり、痙攣と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、その他の事象（心嚢液貯留、胸水及び移植片対宿主病）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

C Confidential

21) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：期外収縮、心房細動悪化、上室性頻脈、心筋梗塞、心室肥大、心房細動

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：結節性多発性関節炎、アテローム性疾患（腹大動脈及び分枝）、不整脈（洞性徐脈及び高頻度の心房性期外収縮を伴う）、冠動脈疾患（血管6本の冠動脈バイパス術）、頻脈、高血圧、甲状腺機能低下症

併用薬：なし

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始16日前に基礎疾患として再生不良性貧血及び汎血球減少症と診断された。治験薬投与開始前7日前～治験薬投与開始前5日前に被験者はアムホテリシン B の投与を受け、治験薬投与開始前4日前に急性腎不全を発現した。標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の侵襲性真菌感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。試験組入れ時、被験者に発熱はなかった。また、被験者には間欠的な不整脈が続いており、治験薬投与7日目の入院中に期外収縮及び心房細動増悪が認められたが、同日中に期外収縮は回復した。治験薬投与12日目、上室性頻脈（心拍数180）が認められ、それに伴い胸痛及び咽喉痛が発現したが、上室性頻脈は30分以内に無処置で回復が認められた。事象発現時のヘモグロビンは7.4 g/dL であった。また、同日に実施した心電図で、頻回心室応答を伴う心房細動、著明な ST 異常、下方及び前側壁の心内膜下損傷の可能性が認められ、非 Q 波心筋梗塞と診断されたが、同日中に心筋梗塞は回復した。治験薬投与13日目、心電図で正常洞調律、左房拡大の可能性、右心室肥大の可能性及び非特異的な ST-T 波異常が認められたが、同日中に心室肥大は回復し、心房細動増悪も回復した。トロポニン値上昇［0.418、0.553、0.436（基準範囲0.000～0.150）］が認められ、クレアチンホスホキナーゼ値は9、6及び5 U/L（基準範囲0～220 U/L）であり、ヘモグロビン値は6.0 g/dL であった。2単位の濃厚赤血球製剤を輸血後、ヘモグロビン値は10.20 g/dL に上昇した。また、頻脈の治療としてメトプロロールの投与を開始した。治験薬投与15日目、被験者は緊急治療室から一般病室に移された。治験薬投与22日目、心房細動が再発した。また上室性頻脈（心拍数160）も再発した（MedWach のみの情報）。遠隔モニタリングを行うため被験者を緊急治療室へ移動し、ジゴキシン、塩酸ジルチアゼム及びアミオダロンを静脈内投与した。その後、アミオダロンを経口投与に変更した。治験薬の投与は継続した。治験薬投与25日目、心房細動は回復した。治験薬の最終投与日は治験薬投与41日目であった。

治験担当医師は、期外収縮、心房細動悪化（治験薬投与7日目発現）、上室性頻脈、心筋梗塞、心室肥大及び心房細動（治験薬投与22日目発現）はいずれも重篤な有害事象であり、

C Confidential

治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Confidential

22) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：薬物濃度変化

(1) 患者背景

既往歴：心筋梗塞

合併症：膵腎移植（糖尿病が原因の腎不全による）、網膜症、末梢性ニューロパチー、寝汗、甲状腺機能低下症、末梢血管疾患、メンケベルグ中膜硬化症

併用薬：プレドニゾン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の侵襲性真菌感染症と判断されため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。被験者は異物を踏み、足の感染を発症していた。治験薬投与1日目、クレアチニン値が上昇した（2.4 mg/dL、治験薬投与開始17日前は1.0 mg/dL）。治験薬投与17日目、タクロリムス濃度が30（単位の報告なし）を超え、薬物濃度変化の発現日として報告された。治験薬投与18日目及び治験薬投与20日目にはタクロリムス濃度の変化はみられなかった。治験薬投与20日目、悪心及び嘔吐が発現した。治験薬投与22日目、悪心及び嘔吐は持続しており、多汗及び重度の悪寒も発現したことから、被験者は入院した。タクロリムス濃度は引き続き30（単位の報告なし）を超えていたため、この日から薬物濃度変化としてのタクロリムス濃度の上昇は、重篤な有害事象と判定された。また、同日、タクロリムスの投与は中止され（MedWach のみの情報）、悪心及び嘔吐のため治験薬の投与を中断し、治療としてプロメタジンを投与した。治験薬投与23日目、薬物濃度変化は回復したため、治験薬投与を再開し、ダルテパリンの投与を開始した。治験薬の最終投与日は、治験薬投与185日目であった。

治験担当医師は、薬物濃度変化、悪心、嘔吐、多汗及び悪寒は重篤な有害事象であり、薬物濃度変化と治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。また、その他の事象（悪心、嘔吐、多汗及び悪寒）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Confidential

23) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：副腎機能不全

(1) 患者背景

既往歴：麻酔薬依存、アルコール乱用（痙攣発作を伴う）、膵部分切除
合併症：喘息、膵炎、圧迫骨折（第4頚椎）、うつ病、自殺企図
併用薬：メゲストロール、オキサシリン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始70日前～治験薬投与開始40日前のいずれかの日に腹部 CT を実施したが、副腎の異常は認められなかった。ベースラインでの血清カリウムは4.0 mEq/L（基準範囲3.6～5.1 mEq/L）であった（日付不明）。被験者は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の播種性（骨、脊椎傍組織及び骨盤）真菌感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。試験組入れ時に、被験者には両側の脊椎傍膿瘍及び右鼠径部の膿瘍がみられた。治験薬投与5日目、Grade 1の高カリウム血症（5.6 mEq/L）が発現し、ケイキサレートを投与した。治験薬投与14日目、被験者は創傷感染のため入院したが、感染の診断は確定されなかった（培養の実施なし）。治験薬投与16日目、副腎機能不全が発現したと判定された。治験薬投与17日目、被験者の血清コルチゾールは検出不能（0.5 µg/dL 未満、基準範囲は午前が5.5～20.0 µg/dL、午後が3.0～16.0 µg/dL）であり、Grade 2の高カリウム血症（カリウム値6.2 meq/L）が認められたとの内分泌医の報告により、プレドニゾン及びフルドロコルチゾンの投与を開始し、治験薬の投与を中断した。コシントロピン刺激試験の実施後、血清コルチゾール値は低値が持続していた。治験薬投与23日目、血清コルチゾール低値は持続していたが、血清カリウム値は低下し（4.3 mEq/L）、治験薬の投与を再開した。内分泌医は、副腎機能不全と治験薬又はメゲストロール及びフルチカゾンとの因果関係についてどちらともいえないと判定した。治験薬投与92日目にフルドロコルチゾンの投与を終了し、投与治験薬投与191日目にプレドニゾンの投与を終了した。治験薬投与259日目、副腎機能不全は回復した。治験薬の最終投与日は、治験薬投与353日目であった。

治験担当医師は、副腎機能不全、高カリウム血症及び創傷感染は重篤な有害事象であり、副腎機能不全と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定し、高カリウム血症及び創傷感染と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、高カリウム血症については治験薬と時間的関連性がありと考えた。

Confidential

24) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：薬物毒性 NOS、急性腎不全、血中クレアチニン増加

(1) 患者背景

既往歴：急性呼吸不全（挿管を実施、RS ウイルスによる）、左上葉切除、イレウス、
合併症：末期腎疾患、献腎移植、移植片機能遅延（急性腎尿細管壊死及び尿管吻合部漏出による）、心房細動
併用薬：シクロスポリン、プレドニゾン、ガンシクロビル、ワルファリンナトリウム、ジルチアゼム

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の肺の真菌感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与1日目、Grade 1の血清クレアチニン増加及び BUN 増加が認められた。治験薬投与56日目、国際標準比（INR）増加が認められた（1.9、基準範囲0.9～1.1）。治験薬投与88日目、被験者は腸閉塞及び直腸出血（有害事象名：胃腸出血）のため、別の病院へ移送された。治験薬投与89日目、腹部 CT で部分的な小腸閉塞（有害事象名：腸閉塞）を伴う小腸下部のイレウスの肥厚・炎症（有害事象名：回腸炎）が認められ、経鼻胃管によって減圧した被験者は移送先の病院に到着する前に血液製剤の投与を受けていた可能性が高かった［ヘモグロビン14.3（単位の報告なし）及びヘマトクリット43.2であり、8時間後にそれぞれ8.8（単位の報告なし）及び26.3に減少］。また、INR 増加（1.8～2.0）が認められた。治験薬投与91日目、シプロフロキサシン、メトロニダゾール及びヘパリンの投与を開始した。治験薬投与96日目に実施した大腸内視鏡検査で内痔核が認められた。治験薬投与98日目に実施した腎生検で、急性腎不全［Grade 2の血清クレアチニン増加（2.7 mg/dL）］を伴う移植拒絶反応が認められた（被験者は免疫抑制薬を服用していなかった）（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では移植拒絶反応は治験薬投与99日目に発現したと報告された）。治験薬投与101日目、Grade 3の血清クレアチニン増加（4.1 mg/dL）が認められ、INR は3.9であった。シクロスポリン投与の中止及びワルファリンナトリウムの減量を行い、タクロリムス、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム及びフロセミドの投与を開始した。また、腎臓の超音波検査で軽度から中等度の水腎症が認められた。治験薬投与103日目にシプロフロキサシンの投与を終了し、治験薬投与104日目にメトロニダゾールの投与を終了した。治験薬投与105日目、被験者は退院し、同日ヘパリンの投与を終了した。治験薬投与119日目に発現した INR 高値（有害事象名：INR 増加）（3.8）及びタクロリムス濃度高値［26.8（単位の報告なし）、基準範囲5.0～20.0（単位の報告なし）］を管理するため、被験者は1日間入院し、ワルファリンナトリウム及びタクロリムスを減量した。治験薬投与139日目、薬物毒性としてタクロリムスによる急性腎機能不全（有害事象名：急性腎不全）［Grade 3の血清クレアチニン増加（3.9 mg/dL）］が発現したため被験者は再入院し、タクロリムスの

投与を中断した。治験薬投与141日目、薬物毒性及び急性腎不全（検査値未報告）は回復し、タクロリムスの投与を再開した。治験薬投与142日目、被験者は退院した。治験薬投与147日目、血中クレアチニン増加（血清クレアチニン389 µmol/L）が認められ、急性腎不全が再発した。治験薬投与148日目、被験者はGrade 4の高カリウム血症（7.1単位の報告なし）、INR増加（3.5）及びタクロリムス濃度9.3（単位の報告なし）のため入院し、高カリウム血症に対してケイキサレートの投与を受けた。治験薬投与149日目、クレアチニン増加（血清クレアチニン318 µmol/L）のため、治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後3日目、急性腎不全（検査値未報告）は回復した。

治験担当医師は、薬物毒性NOS、急性腎不全（2回発現：治験薬投与139日目及び治験薬投与147日目）、血中クレアチニン増加、胃腸出血、腸閉塞、回腸炎、移植拒絶反応、INR増加及び高カリウム血症は重篤な有害事象であるとし、腸閉塞及び高カリウム血症の程度は生命を脅かすものであり、薬物毒性NOS、急性腎不全及び血中クレアチニン増加と治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。また、薬物毒性NOSについてはタクロリムスの追加及びワルファリンの増量によって治験薬との相互作用が生じ、これら2剤の血中濃度が上昇した可能性があるためとし、その他の事象（胃腸出血、腸閉塞、回腸炎、移植拒絶反応、INR増加及び高カリウム血症）と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

Day	K（単位の報告なし）	BUN（mg/dL）	血清クレアチニン (mg/dL)（ULN 1.3 mg/dL）	INR（基準範囲0.9～1.1）	タクロリムス濃度［基準範囲5.0～20.0（単位の報告なし）］
治験薬投与1日目	-	41†	1.8† (Grade 1)	-	-
治験薬投与56日目	-	-	-	1.9†	-
治験薬投与98日目	-	-	2.7† (Grade 2)	-	-
治験薬投与101日目	-	-	4.1† (Grade 3)	3.9†	-
治験薬投与119日目	-	-	-	3.8†	26.8†
治験薬投与139日目	-	-	3.9† (Grade 3)	-	-
治験薬投与148日目	7.1† (Grade 4)	-	-	3.5†	9.3†

†医療機関から報告された値

C Confidential

25) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：膵炎、悪心、嘔吐、浮動性めまい、腹痛、電解質異常、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、急性腎不全、腎尿細管性アシドーシス、肝機能異常、イレウス、下痢

(1) 患者背景

既往歴：腎機能障害（水分補給を実施）、下痢、結核の疑い（5ヵ月間治療を実施）
合併症： HIV
併用薬：なし

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始17日前から治験薬投与開始3日前までアムホテリシン B の投与を受けた。標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の侵襲性クリプトコックス性髄膜炎と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与9日目、軽度の腹痛が発現し、この日が膵炎の発現日であると報告された。治験薬投与26日目、悪心、嘔吐、浮動性めまいが発現した。また、腹痛は重度となり、この日から重篤な有害事象と判定された。治験薬投与28日目、膵炎、悪心、嘔吐、浮動性めまい、腹痛、電解質異常、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、急性腎不全、腎尿細管性アシドーシス、肝機能異常及び下痢のため治験薬の投与を中止した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では治験薬投与終了後1日目に電解質異常、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、急性腎不全、腎尿細管性アシドーシス及び肝機能異常、治験薬投与終了後2日目に下痢が発現したと報告された）。悪心、嘔吐、浮動性めまい及び腹痛は持続し、治験薬投与終了後1日目に被験者はショック及び脱水状態で床に倒れていたところを発見され、入院した。脳脊髄液の培養では *Cryptococcus neoformans* 陽性であった。セフロキシムの投与及び水分補給を行ったところ、血圧及び灌流は改善したため、セフロキシムの投与を中止した。神経学的検査で、被験者には当初、意識レベルの低下が確認されたが、血圧が正常に戻ると意識レベルは改善した。また、血液検査で、代謝性アシドーシス［pH 7.26、重炭酸塩8（単位の報告なし）、カリウム1.9（単位の報告なし）］が認められ、電解質異常が発現したと判定された。胃内視鏡検査及び腹部 CT は正常であり、腹部超音波検査で胆嚢は正常で、閉塞の所見は認められなかった。さらに、膵炎は生命を脅かす程度となり、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が発現したと判定され［アミラーゼ865（ULN 220）、リパーゼ829（ULN 190）（いずれも単位の報告なし）］、急性腎不全［血清クレアチニン4.3 mg/dL（ULN 1.1 mg/dL）］、腎尿細管性アシドーシス及び軽度の肝機能障害（有害事象名：肝機能異常）（SGPT 72 IU、SGOT 109 IU）が認められた。同日、悪心、嘔吐、浮動性めまいは回復したが、イレウスが発現した。治験薬投与終了後2日目、軽度の下痢が発現し、腹痛は重度から改善して軽度となった。治験薬投与終了後3日目、下痢は回復し、膵炎は改善して中等度となった。治験薬投与終了後4日目、腹痛は回復した。治験薬投与終了後5日目、

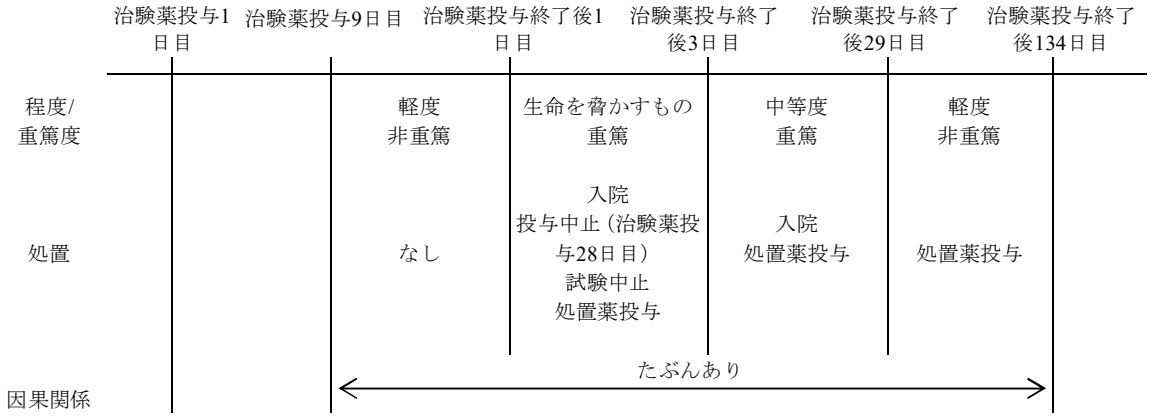
イレウスは回復したが、リパーゼ増加は悪化して生命を脅かす程度となった。治験薬投与終了後6日目、中等度の下痢が発現した。治験薬投与終了後8日目、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加（いずれも検査値未報告）は回復した。治験薬投与終了後9日目、アシドーシスが重度となり、pH 7.21、血清クロール高値、尿 pH 7.26、尿中ナトリウム75、カリウム17（単位の報告なし）、クロール100（単位の報告なし）であった。治験担当医師は、(a) 低カリウム血症、急性腎尿細管壊死及び下痢の併発は、少なくとも部分的にイレウスに起因すると思われるが、これらによって膵炎が悪化し、重度の重炭酸塩喪失が起きた。(b) 腎機能が初めは改善したが、その後恐らく多尿発現中の補液が不十分だったために悪化し、イソスポーラ・ベリによる下痢によって増悪した。(c) アシドーシスは、恐らく腎尿細管性アシドーシスのために持続した、と推測した。治験薬投与終了後10日目、下痢は回復した。治験薬投与終了後12日目、生命を脅かす程度のリパーゼ増加が再発した。治験薬投与終了後14日目、軽度の腹痛が再発した。治験薬投与終了後15日目、中等度の下痢及び嘔吐が発現したが、同日中に嘔吐は回復した。また、同日、腹痛は回復した。治験薬投与終了後16日目、下痢及び生命を脅かす程度のリパーゼ増加（検査値未報告）は回復した。治験薬投与終了後19日目、肝機能異常（検査値未報告）は回復した。治験薬投与終了後22日目の時点で、被験者の状態は回復していた。治験薬投与終了後23日目、急性腎不全（検査値未報告）は回復した。治験薬投与終了後28日目、脱力が認められたが、電解質異常は回復した。治験薬投与終了後29日目、被験者はカルシウム、マグネシウム及びカリウムの補給を受け、腎機能の正常化、アシドーシスの回復、ヘモグロビンの安定化、アミラーゼ及びリパーゼ（いずれも検査値未報告）の改善が認められたため、退院した。治験薬投与終了後35日目、SGPT は23 U/L、SGOT は25 U/L であった。治験薬投与終了後99日目までにアミラーゼはほぼ基準範囲内となり（235、ULN 220未満）（単位の報告なし）、リパーゼも基準範囲内（検査値未報告）となった。治験薬投与134日目、膵炎は軽快した。

治験担当医師は、膵炎、悪心、嘔吐（治験薬投与26日目発現）、浮動性めまい、腹痛（2回発現：治験薬投与9日目及び治験薬投与終了後14日目）、電解質異常、アミラーゼ増加、リパーゼ増加（2回発現：治験薬投与終了後1日目及び治験薬投与終了後12日目）、急性腎不全、腎尿細管性アシドーシス、肝機能異常、イレウス及び下痢（3回発現：治験薬投与終了後2日目、治験薬投与終了後6日目及び治験薬投与終了後15日目）は重篤な有害事象であり、膵炎、嘔吐及びリパーゼ増加の程度は生命を脅かすものであり、悪心、嘔吐、浮動性めまい、腹痛（治験薬投与9日目発現）及びイレウスと治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。その他の事象［膵炎、腹痛（治験薬投与終了後2日目以降、及び14日目発現）、電解質異常、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、急性腎不全、腎尿細管性アシドーシス、肝機能異常及び下痢］と治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。また、嘔吐（治験薬投与終了後15日目発現）は非重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。

注：
有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では、上記の膵炎の一連のエピソードが、程度/重篤度が変動するたびにリストされているが、重複内容（生命を脅かす程度／重篤な膵炎が発現日は治験薬投与9日目、消失日は持続中として）も

リストされている。また、重篤な有害事象の一覧[資料5.3.7.5.7: P00041_sae]では、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]に掲載された情報（重複内容を含む）のうち、軽度の膵炎と判定された期間の情報（治験薬投与9日目～治験薬投与終了後1日目、治験薬投与終了後29日目～治験薬投与終了後134日目）が省かれたものがリストされている。

【膵炎の経過】



Day	pH	重炭酸塩（単位の報告なし）	尿pH	尿中ナトリウム	血清クレアチニン (mg/dL) (ULN 1.1 mg/dL)	カリウム（単位の報告なし）	クロール（単位の報告なし）	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	アミラーゼ（単位の報告なし） (ULN 220)	リパーゼ（単位の報告なし） (ULN 190)
治験薬投与開始1日前	-	-	-	-	1.7†	-	-	60	57	-	-
治験薬投与終了後1日目	7.26†	8†	-	-	4.3†	1.9†	-	109	72	865†	829†
治験薬投与終了後5日目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1397† (Grade 4)
治験薬投与終了後9日目	7.21†	-	7.26†	75†	-	17†	100†	-	-	-	-
治験薬投与終了後12日目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1159†
治験薬投与終了後35日目	-	-	-	-	-	-	-	25	23	-	-
治験薬投与終了後99日目	-	-	-	-	-	-	-	-	-	235†	-

†医療機関から報告された値

26) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝酵素上昇

(1) 患者背景

既往歴：帯状疱疹（胸部）、エプスタイン・バーウイルス感染歴
合併症： HIV 感染、B 型肝炎、サイトメガロウイルス感染（可能性）
併用薬：なし

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の侵襲性クリプトコックス性髄膜炎と判断されたため、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与1日目、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）性敗血症が発現した。治験薬投与2日目、嘔吐、脱力及び食欲不振が発現した。治験薬投与4日目、被験者は発熱のため入院した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では治験薬投与5日目に発熱が発現したと報告された）。肝酵素はベースラインの時点ですでに上昇が認められていたが、試験中も肝酵素上昇が認められ、治験薬投与4日目、ALP は215 U/L（ULN 28～84 U/L）、γ-GT は335 U/L（ULN 5～40 U/L）であった。治験薬投与5日目、左腕に膿瘍が発現し、以前のアムホテリシン B 注入部位に広範な静脈炎も認められたため、アモキシシリン／クラブラン酸の投与を開始し、膿瘍を切開排膿した。嫌気培養は陰性であったが、細菌培養によって MSRA が検出された。治験薬投与6日目、バンコマイシンの投与を開始した。治験薬投与13日目、感染が回復したため、バンコマイシンの投与を中止し被験者は退院した。治験薬投与15日目、SGOT が276 U/L に増加し、SGPT が224 U/L に増加し、この日から肝酵素上昇は重篤な有害事象と判定された。治験薬投与26日目、SGPT 及び SGOT が更に増加し、SGPT は410 U/L（Grade 4）、SGOT は384 U/L（Grade 3）となり、SGPT 増加が発現したと判定された。治験薬投与27日目、Grade 4の SGPT 増加のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後2日目、疾患進行（クリプトコックス性髄膜炎）（有害事象名：真菌感染）が発現したと判定された。治験薬投与終了後35日目、フルコナゾールの投与を開始した。治験薬の投与の中止後に肝酵素は改善し、治験薬投与終了後44日目に実施した最終検査（SGPT 92 U/L 及び SGOT 241 U/L）で中等度の肝酵素上昇は回復したものの、基準値には回復しなかった。同日、重度の疼痛が発現し、夜に被験者は死亡した。治験担当医師は、死因は疾患進行であると判定した。

治験担当医師は、肝酵素上昇、ブドウ球菌性敗血症、嘔吐、脱力、食欲不振、発熱、膿瘍、静脈炎及び真菌感染は重篤な有害事象であり、肝酵素上昇と治験薬との因果関係はたぶんありと判定し、血清 GPT 増加は非重篤な有害事象で治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。ブドウ球菌性敗血症、嘔吐、脱力、食欲不振、発熱、膿瘍、静脈炎及び真菌感染と治験薬との因果関係は考えにくいと判定し、ブドウ球菌性敗血症はアムホテリシン投与による静脈炎と関連していると判定した。

C Confidential

Day	SGOT (U/L) (ULN 10～32 U/L)	SGPT (U/L) (ULN 10～32 U/L)	γ-GT (U/L) (ULN 5～40 U/L)	ALP (U/L) (ULN 28～84 U/L)
治験薬投与開始3日前	73	63	-	-
治験薬投与4日目	-	-	335†	215†
治験薬投与15日目	276	224	-	-
治験薬投与26日目	384† (Grade 3)	410† (Grade 4)	-	-
治験薬投与終了後44日目	241†	92†	-	-

†医療機関から報告された値

C Confidential

27) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：低血圧、腎不全、胃腸出血、薬物濃度変化、腎機能異常

(1) 患者背景

既往歴：慢性骨髄性白血病、GVHD（皮膚、肝臓、腸）

合併症：同種骨髄移植、サイトメガロウイルス感染、甲状腺機能低下症、白内障（左眼、水晶体乳化術及び眼内レンズ挿入を実施）、慢性腎機能不全、胆石症、高血圧

併用薬：シクロスポリン、レボチロキシン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与開始1日前の臨床検査で、Grade 2の血清クレアチニン増加（2.5 mg/dL、ULN 1.5 mg/dL）、BUN 増加（25 mg/dL）、無力症及び体重減少（4日間で約2.3 kg の減少）を示した。標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容のアスペルギルスによる下気道の侵襲性真菌感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与1日目に食道胃十二指腸内視鏡検査でサイトメガロウイルス性十二指腸炎と診断され、治験薬投与5日目に治療としてガンシクロビルの投与を開始した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では治験薬投与14日目に十二指腸炎及びサイトメガロウイルス感染が発現したと報告された）。治験薬投与26日目、白内障に対し、右眼の水晶体乳化術及び眼内レンズ挿入を行った（有害事象名："Procedure"）。治験薬投与77日目、無力症が発現した。治験薬投与78日目、感染源となる可能性があったヒックマンカテーテルを交換する処置を行った後、低血圧、腎不全及び中等度の急性呼吸窮迫症候群が発現した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では治験薬投与17日目及び治験薬投与62日目にカテーテル関連感染が発現したと報告され、治験薬投与77日目に低血圧、腎不全及び中等度の急性呼吸窮迫症候群が発現したと報告された）。急性呼吸窮迫症候群は悪化して重度となり、更に悪化して生命を脅かす程度となったため、治験薬の投与を中断し、被験者は集中治療室に入院して挿管及び100%酸素投与を受けた。昇圧薬、オキサシリン及びアズトレオナムの投与を開始したところ、被験者に徐々に改善が認められた。入院中に報告されたほかの症状は、右上肢の脱力を伴う対麻痺、頻回心室応答を伴う心房細動及び上室性頻脈（治療としてジルチアゼム及びメトプロロールを投与）及び副腎機能不全であった（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では治験薬投与83日目に心房細動が発現し、治験薬投与86日目に上室性頻脈が発現したと報告された）。頭部 CT 及び MRI で異常は認められず、頚部 MRI で硬膜外膿瘍は認められなかったが、第4～5頚椎に脊髄挫傷が認められた。治験薬投与88日目、心房細動及び上室性頻脈は、正常律動に回復した。その後、治験薬投与90日目に被験者は十二指腸潰瘍による胃腸出血のため再入院した。治験薬投与91日目、低血圧は回復し、被験者は医師の助言に反して退院した。治験薬投与92日目、胃腸出血は回復したが、治験薬投与95日目に再発した。治験薬投与96日目、予定されていた外来での経過観察でアルカリホスファターゼ増加が報告された。

C Confidential

治験薬投与99日目に胃腸出血は回復したが、治験薬投与111日目に再発した。治験薬投与112日目に胃腸出血は回復したが、治験薬投与123日目に再発した。胃腸出血、貧血（ヘモグロビン9.7 g/dL、基準範囲12.0～17.6 g/dL）、Grade 3の高カリウム血症（6.6 mmol/L、基準範囲3.3～5.3 mmol/L）を伴う腎機能異常、Grade 2の血清クレアチニン増加（2.9 mg/dL、ULN 1.5 mg/dL）及び BUN 増加（137 mg/dL、基準範囲5～25 mg/dL）のため、被験者は入院し、静注による水分補給、ケイキサレート、50%ブドウ糖液、インスリン及び重炭酸塩の投与並びに輸血を開始した。また、心電図で高い対称性 T 波を伴う頻脈が認められ、内視鏡検査で十二指腸潰瘍、胃炎及び食道炎が認められ、食道生検ではヘルペス食道炎が認められた。さらに、入院中にシクロスポリン濃度が高値（600超、単位不明）となったため、治験薬投与123日目にシクロスポリンの投与を中断し、胃腸出血、薬物濃度変化及び腎機能異常のため治験薬の投与を中断した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では薬物濃度変化及び腎機能異常の発現日は治験薬投与124日目と報告された）。治験薬投与125日目、胃腸出血は回復したと判定され、治験薬の投与を再開し、被験者は退院した。オメプラゾール及びプレドニゾンの投与は継続した。治験薬投与126日目、腎機能異常（血清クレアチニン221 µmol/L）は改善し、薬物濃度変化は回復した。治験薬投与362日目、生命を脅かす程度の血小板減少症（検査値未報告）が認められた。GVHD の再燃（日付不明）の治療としてステロイドを増量した数週間後の治験薬投与455日目に Grade 4の貧血（ヘモグロビン5.1 g/dL）を伴うメレナ、Grade 2の血小板減少症（65,000/mm^3）及び Grade 2の高カリウム血症（6.4 mmol/L）のため被験者は入院し、輸血並びにケイキサレート、ラクツロース及びファモチジンの投与を受けた。内視鏡検査及び生検で食道及び十二指腸の潰瘍が認められたが、GVHD、ウイルス封入体、ヘリコバクター及び悪性腫瘍は認められなかった。治験薬投与458日目に被験者は退院したが、治験薬投与460日目にメレナ増加のため再入院し、治験薬投与462日目にオクトレオチドの投与を開始した。また、1万倍希釈エピネフリンの散布及び電気焼灼の適用も行い、4単位の濃厚赤血球製剤及び1単位の血小板製剤の輸血を実施した。治験薬投与464日目、被験者は退院した。治験薬投与476日目、貧血が発現した。治験薬投与477日目、胃腸出血が発現し、被験者は胃腸出血（メレナ）（ヘモグロビン8.1 g/dL）のため再入院し、濃厚赤血球製剤の輸血を受けた。内視鏡検査で深部十二指腸潰瘍が認められ、10 french gicap ゴールドプローブによる凝固を実施した。治験薬投与478日目、被験者は退院した。治験薬の最終投与日は治験薬投与585日目であった。腎不全の回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、低血圧、腎不全、胃腸出血（4回発現：治験薬投与90日目、治験薬投与95日目、治験薬投与111日目及び123日目）、薬物濃度変化、腎機能異常、十二指腸炎、カテーテル関連感染、“Procedure”（有害事象なし）（医師記載報告事象名：白内障手術）、急性呼吸窮迫症候群、心房細動、上室性頻脈、副腎機能不全、十二指腸潰瘍、高カリウム血症、頻脈、血小板減少症、貧血及び胃腸出血は重篤な有害事象であり、急性呼吸窮迫症候群、副腎機能不全、薬物濃度変化、腎機能異常及び血小板減少症の程度は生命を脅かすものであり、低血圧、腎不全、胃腸出血（治験薬投与123日目発現）、薬物濃度変化及び腎機能異

C Confidential

常と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。十二指腸炎、カテーテル関連感染、“Procedure”、急性呼吸窮迫症候群、心房細動、上室性頻脈、副腎機能不全、十二指腸潰瘍、高カリウム血症、頻脈、血小板減少症、胃腸出血（治験薬投与90日目、治験薬投与95日目及び治験薬投与111日目に発現）、貧血及び胃腸出血と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、無力症、アルカリホスファターゼ増加及び対麻痺は非重篤な有害事象で、いずれの事象も治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Day	HGB (g/dL) （基準範囲 12.0~17.6 g/dL）	PLT (/mm^3)	BUN （mg/dL） （基準範囲 5~25 mg/dL）	血清クレアチニン (mg/dL) （ULN 1.5 mg/dL）	K (mmol/L) （基準範囲 3.3~5.3 mmol/L）
治験薬投与開始1日前	-	-	25†	2.5† (Grade 2)	-
治験薬投与123日目	9.7†	-	137†	2.9† (Grade 2)	6.6† (Grade 3)
治験薬投与455日目	5 1† (Grade 4)	65,000† (Grade 2)	-	-	6.4† (Grade 2)
治験薬投与477日目	8.1†	-	-	-	-

†医療機関から報告された値

C Confidential

28) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：薬物濃度変化

(1) 患者背景

既往歴：血胸（左）、敗血症性ショック（レンサ球菌による）
合併症：AML、甲状腺機能低下症（乳頭様甲状腺癌に対する甲状腺摘除による）、喘息、貧血（間欠性）、血小板減少症（間欠性）
併用薬：プロピオン酸フルチカゾン、レボチロキシンナトリウム、バンコマイシン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容のアスペルギルスによる上気道の真菌感染のため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与105日目、AML の再発（有害事象名：急性骨髄性白血病進行）と診断された。治験薬投与115日目、被験者は適合非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植（有害事象名：“Procedure”）を受けるために入院し、ブスルファンの投与を開始した。治験薬投与119日目、シクロホスファミド、デキサメタゾン及びフルダラビンの投与を開始し、ブスルファンの投与を終了した。治験薬投与120日目、シクロホスファミドの投与を終了した。治験薬投与122日目、デキサメタゾンの投与を終了した。治験薬投与123日目、フルダラビンの投与を終了した。治験薬投与124日目、タクロリムスの投与を開始した。治験薬投与125日目、骨髄移植を実施した。治験薬投与127日目にメトトレキサートの投与を開始し、治験薬投与137日目に投与を終了した。治験薬投与145日目、被験者は退院した。治験薬投与150日目、被験者は発熱（38.3°C）及び皮膚の発赤（有害事象名：発疹）のため入院した。皮膚の Grade 2の GVHD と診断され、トリアムシノロン及びプレドニゾンを投与した。治験薬投与151日目、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの投与を開始した。治験薬投与156日目、被験者は退院し、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの投与を終了した。治験薬投与187日目、下痢、悪心及び嘔吐のため治験薬の投与を中断した（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では、下痢、悪心及び嘔吐は治験薬投与188日目に重篤な有害事象として報告された）。治験薬投与188日目、被験者は食中毒（有害事象名：胃腸炎）と推定される下痢及び嘔吐並びに悪心のため入院し、静脈内輸液の投与を受けた。血液培養は陰性、便培養は陰性であった。治験薬投与190日目、下痢、悪心及び嘔吐は回復したため、被験者は退院し、治験薬の投与を再開した。治験薬投与207日目に帯状疱疹及び筋痙攣（有害事象名：腹痛）が発現したが、治験薬投与210日目にいずれの事象も回復した。治験薬投与214日目、帯状疱疹が再発して重度となった。帯状疱疹及び筋痙攣のため被験者は入院し、帯状疱疹の治療として、アシクロビルの投与を開始した。また、大腸生検で Grade 1 の GVHD が認められ、便培養で *Campylobacter jejuni* の増殖が検出された（有害事象名：細菌感染）。さらに、タクロリムス濃度の上昇が薬物濃度変化として報告された（39.6 ng/mL、基準範囲8.0～18.0 ng/mL、高値18.0 ng/mL 超、危険値20 ng/mL 超）。治験薬投与216日目、

Confidential

細菌感染の治療としてノルフロキサシンの投与を開始した。入院中、腹部骨盤の CT を実施したところ、S 状結腸に隣接して少量の液が認められ、初期の憩室炎を示している可能性と判定された。治験薬投与221日目、Grade 3の高血糖（316 mg/dL）のためインスリンの投与を開始した。治験薬投与226日目、ノルフロキサシンの投与を終了した。治験薬投与228日目、薬物濃度変化としてのタクロリムス濃度の上昇は回復し、帯状疱疹は軽度となった。治験薬投与236日目、帯状疱疹は重度となり、帯状疱疹による疼痛の管理のため被験者は入院し、塩酸ノルトリプチリンの投与を開始した。治験薬投与244日目、帯状疱疹は回復した。治験薬投与248日目、被験者は退院した。治験薬投与253日目、被験者は脱水を伴う嘔吐のため再入院した。治験薬投与259日目、嘔吐は回復し、被験者は退院した。治験薬投与278日目、被験者は RS ウイルス（有害事象名：ウイルス感染）による呼吸困難のため入院し、リバビリンの投与を受けた。治験薬投与279日目、タクロリムスの投与を終了した。治験薬投与283日目）、呼吸窮迫のため処置として挿管された。治験薬投与285日目及び治験薬投与286日目に Grade 1の高カリウム血症（それぞれ5.3 mEq/L、5.8 mEq/L、基準範囲3.5～5.0 mEq/L）が報告され、治験薬投与285日目又は治験薬投与286日目のいずれかの日に Grade 2の血清クレアチニン（4.1 mg/dL、基準範囲0.6～1.4 mg/dL）及び BUN 増加（55 mg/dL、基準範囲7～25 mg/dL）が報告された。治験薬投与296日目、呼吸不全が発現した。治験薬投与297日目、代謝性アシドーシスが発現した。治験薬投与298日目、呼吸不全のため治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後2日目、急性腎不全（BUN 107 mg/dL、血清クレアチニン5.3 mg/dL）による重度の代謝性アシドーシス、高カリウム血症、敗血症、呼吸不全及び嚥下性肺臓炎のため、被験者は死亡した。剖検によって、死因として最も可能性が高いのは嚥下性肺臓炎による肺不全であること、GVHD の所見はないこと、回腸末端及び結腸の広範囲の潰瘍形成はストレス性の潰瘍である可能性が高いこと、腎臓の病理検査結果は血栓性微小血管症及び局所的な急性腎尿細管壊死の所見と一致すること、虚血の結果としてよくみられる異常があったこと、近位尿細管の石灰性沈殿物は抗真菌療法との関連が疑われること、並びに中枢神経系に異常は認められなかったことが確認された。

治験担当医師は、薬物濃度変化、急性骨髄性白血病進行、“Procedure”（医師記載報告事象名：適合非血縁ドナー末梢造血幹細胞移植）、発熱、発疹、移植片対宿主病、胃腸炎、下痢、嘔吐（2回発現：治験薬投与188日目及び253日目）、悪心、帯状疱疹（2回発現：治験薬投与207日目、治験薬投与214日目）、腹痛、細菌感染、脱水、ウイルス感染、呼吸困難、腸管潰瘍形成、処置、敗血症、腎不全、呼吸不全、代謝性アシドーシス、高カリウム血症及び嚥下性肺臓炎は重篤な有害事象であり、呼吸不全及び嚥下性肺臓炎の程度は生命を脅かすものであり、薬物濃度変化と治験薬との因果関係をどちらともいえないと判定した。また、急性骨髄性白血病進行、“Procedure”、発熱、発疹、移植片対宿主病、胃腸炎、下痢、嘔吐、悪心、帯状疱疹、腹痛、細菌感染、脱水、呼吸困難、ウイルス感染、腸管潰瘍形成、処置、敗血症、腎不全、呼吸不全、代謝性アシドーシス、高カリウム血症及び嚥下性肺臓炎と治験薬との因果関係は考えにくいと判定し、死亡と治験薬との因果関係についても考えにくいと判定した。

29) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：“Procedure”（医師記載報告事象名：発作性上室性頻脈への変化）

(1) 患者背景

既往歴：壊死性肺炎（黄色ブドウ球菌による）

合併症：気管支拡張症、両肺移植、リンパ腫、閉塞性気管支拡張症、肺移植拒絶反応、気管切開術（人工呼吸器による補助を使用）、腎機能不全、高血圧、脈絡網膜炎（両側）、開頭術（左前頭部後方の腫瘤に対する）（生検で真菌血管炎を伴う壊死性脳炎が認められた）

併用薬：シクロスポリン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、アジスロマイシン、イミペネム、ドパミン、フェンタニル

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、治験薬投与1日目に頻脈（113拍／分）を示した。心電図ではPR間隔短縮及び上室性期外収縮がみられ、また、Grade 2の血清クレアチニン増加（3.0 mg/dL、ULN 1.4 mg/dL）、BUN増加（85 mg/dL）、呼吸性アシドーシス［pH 7.24（基準範囲7.35～7.45）、二酸化炭素分圧71.0 mmHg（基準範囲35～45 mmHg）］及び好中球絶対数増加（15,222/mm^3）もみられた。標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の中枢神経系及び上気道の真菌感染と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与2日目、発作性上室性頻脈への変化が認められたが、本事象は同日中に回復した。医師記載報告事象名として発作性上室性頻脈の変化（有害事象名：“Procedure”）と報告された。治療としてアデノシン及びジルチアゼムを投与した。治験薬投与4日目、上室性頻脈が発現した。治験薬投与5日目、胸部CTで両側の閉塞性細気管支炎が認められ、右中葉における小結節のサイズの増大及び複数の新たな病巣により、肺感染の進行が認められた。また、合併症の網膜炎増悪が認められた。治験薬投与7日目、全身性浮腫及び尿毒症［BUN 114（単位の報告なし）］のため透析を開始したが、透析によって血清クレアチニン値は低下しなかった。同日、肺アシドーシス（有害事象名：呼吸性アシドーシス）が認められ、治験薬投与8日目、呼吸不全が発現した。治験薬投与9日目、低マグネシウム血症（検査値未報告）が発現した。治験薬投与10日目、500 cc 超の胃内残存物（胃排出不全）が認められたため、治験薬の投与を中止した。同日、心肺停止が発現したと報告された。治験薬投与終了後1日目、被験者は心肺停止により死亡した。

治験担当医師は、“Procedure”（医師記載報告事象名：発作性上室性頻脈への変化）、上室性頻脈、細気管支炎、網膜炎、全身性浮腫、呼吸性アシドーシス、呼吸不全、低マグネシウム血症、胃排出不全及び心肺停止は重篤な有害事象であり、呼吸不全及び心肺停止の程度は生命を脅かすものであり、“Procedure”と治験薬との因果関係をどちらともいえないと判定した。また、上室性頻脈、細気管支炎、網膜炎、全身性浮腫、呼吸性アシドーシス、呼吸不全、低マグネシウム血症、胃排出不全及び心肺停止と治験薬との因果関係は考えに

C Confidential

くいと判定し、死亡と治験薬との因果関係についても考えにくいと判定した。

Confidential

30) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：肝酵素上昇、膵酵素 NOS 増加

(1) 患者背景

既往歴：低酸素症、胸水、カテーテル感染、腎機能障害、血餅（中心静脈）、血餅の可能性（鎖骨下静脈内）

合併症：マントル細胞非ホジキンリンパ腫、同種移植、腎毒性（アムホテリシン B による）、貧血、好中球減少症、血小板減少症、アスペルギルス症（皮膚など）、肺炎、息切れ、悪寒、不安、うつ病、咳嗽、粘膜炎、収縮期雑音、腹痛、下痢、疲労、寝汗、

併用薬：顆粒球単球コロニー刺激因子、シクロスポリン

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の侵襲性真菌感染症と判断されたため、治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与8日目、肝生検で中心周囲に軽度の膨化変性を伴う良性の肝実質及び軽度の胆管周囲炎が認められ、部分的に治療された軽度の GVHD を示唆する特徴が認められた。治験薬投与25日目、重度の腹痛及び食欲不振が発現した。治験薬投与27日目、肝酵素上昇（SGOT 339 U/L、SGPT 371 U/L、ビリルビン1.4 mg/dL）及び膵酵素増加（リパーゼ7638 U/L、アミラーゼ647 U/L）が発現し、被験者は入院した。被験者には悪心もみられた。腹部超音波検査で、膵臓、肝臓、胆管及び門脈は正常であったが、胆嚢に直径約1 cm の胆石が複数認められた（有害事象名：胆石症）。肝動脈の血流速度が136 cm/sec に上昇しており、肝動静脈シャントが示唆された。同日、肝酵素上昇及び膵酵素増加のため、治験薬の投与を中止し、アムホテリシン B 脂質複合体製剤及びイトラコナゾールによる標準的な抗真菌療法を開始した。治験薬投与終了後4日目、重度の腹痛は回復した。治験薬投与終了後23日目、左側の脱力（有害事象名：不全片麻痺）、非ホジキンリンパ腫の進行、錯乱及び膵炎のため、被験者は入院した。脳の CT で、脳アスペルギルス症の所見と一致する多巣性の低濃度病変が認められた。治験薬投与終了後24日目、痙攣発作の予防としてフェニトインナトリウムの投与を開始し、治験薬投与終了後25日目に投与を終了した。被験者は病室で複数回、転倒した。被験者は別の病院に移され、治験薬投与終了後28日目に死亡した。死因は非ホジキンリンパ腫の進行及び膵炎と報告された。剖検は実施しなかった。

治験担当医師は、肝酵素上昇、膵酵素 NOS 増加、胆石症、不全片麻痺、非ホジキンリンパ腫 NOS、錯乱及び膵炎は重篤な有害事象であり、膵炎の程度は生命を脅かすものであり、肝酵素上昇及び膵酵素 NOS 増加と治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。胆石症、不全片麻痺、非ホジキンリンパ腫 NOS、錯乱及び膵炎と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、腹痛（治験薬投与25日目発現）、食欲不振及び悪心は非重篤な有害事象で、いずれの事象も治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Day	BUN (mg/dL)	血清クレアチニン (mg/dL)	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)	T. Bili (mg/dL)	アミラーゼ (U/L)	リパーゼ (U/L)
治験薬投与開始6日前	46†	2.6†	3	11	-	-	-
治験薬投与27日目	-	-	339	371	1.4†	647†	7638†
治験薬投与終了後23日目	56†	1.9†	236	802	3.3†	-	-

†医療機関から報告された値

Confidential

31) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：頭痛、髄膜炎

(1) 患者背景

既往歴：脳トキソプラズマ症

合併症：HIV 感染

併用薬：ジドブジン、ラミブジン、アバカビル、コトリモキサゾール、パラセタモール

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の侵襲性クリプトコックス性髄膜炎と判断されたため（クレアチニン高値）、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。試験組入れ時に、被験者には頭痛、発熱及びインフルエンザ様症状がみられた。

治験薬投与174日目、被験者は投与をしない方が気分が良いとの理由から、治験薬、HIV治療薬（ジドブジン、ラミブジン及びアバカビル）及びコトリモキサゾールの投与を自分の意思で中断した。治験薬投与191日目、頭痛、発熱及び嘔吐が発現した。治験薬投与206日目、原疾患のクリプトコックス性髄膜炎が再発し、そのため被験者は入院した。複視も認められた。同日、HIV 治療薬（ジドブジン、ラミブジン及びアバカビル）及びコトリモキサゾールとともに治験薬の投与を再開した。治験薬投与207日目、脳脊髄液の培養で*Cryptococcus neoformans* が陽性となり、血液でもクリプトコックス抗原が陽性となった。治験薬投与229日目、頭痛は回復した。治験薬投与382日目、中等度の悪心及び嘔吐が発現し、その後持続したため、治験薬投与388日目に治験薬の投与を中止した。治験薬投与終了後2日目、悪心及び嘔吐は回復した。髄膜炎の回復日は報告されなかった。

治験担当医師は、頭痛、髄膜炎、発熱、嘔吐（治験薬投与191日目発現）及び複視は重篤な有害事象であり、頭痛及び髄膜炎と治験薬との因果関係はたぶんありと判定し、発熱、嘔吐及び複視と治験薬との因果関係は考えにくいと判定した。また、悪心及び嘔吐（治験薬投与382日目発現）は非重篤な有害事象で、いずれの事象も治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。

C Confidential

32) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：食道カンジダ症

(1) 患者背景

既往歴：非ホジキンリンパ腫

合併症：HIV 感染、C 型肝炎、静注薬物使用

併用薬：なし

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の食道カンジダ症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。

治験薬投与201日目～治験薬投与230日目の期間のいずれかの日に重度の口腔内灼熱感、嚥下痛及び胸骨後痛が発現した。治験薬投与219日目、食道カンジダ症が再発し、そのため治験薬の投与を中止した。食道カンジダ症に伴って発熱、嚥下障害及び体重減少も確認された。治験薬投与終了後1日目、アムホテリシン B の静脈内投与を開始した。治験薬投与終了後12日目にアムホテリシン B の静脈内投与を中止し、治験薬投与終了後13日目にアムホテリシン B リポソーム製剤の投与を開始した。同日、食道カンジダ症の臨床徴候は回復した。被験者は真菌学的に完全には治癒しなかったため、治験薬に対する耐性の可能性を調べるため、菌類学的標本を採取した。

治験担当医師は、食道カンジダ症は重篤な有害事象であり、再発の理由となるような障害又は外因的事象がなかったため、治験薬との因果関係はたぶんありと判定した。

Confidential

33) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：アレルギー、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、発疹

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：嚢胞性線維症、腎不全（アムホテリシン B リポソーム製剤の毒性による）、蕁麻疹様皮疹（イトラコナゾール反復投与後）、肺移植（嚢胞性線維症のため）

併用薬：なし

(2) 有害事象の経過

被験者（[redacted]歳、[redacted]性）は、標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容のアスペルギルス定着と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与8日目、SGPT は33 U/L、SGOT は19 U/L、総ビリルビンは0.6 mg/dL であった。治験薬投与9日目、中等度のそう痒性皮疹（有害事象名：発疹）が発現し、そのため治験薬の投与を中止したが、本事象は恐らく治験薬に対するアレルギー反応であると判定された（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では中等度のそう痒性皮疹は治験薬投与終了後2日目に発現したと報告された）。被験者の母親から、以前にもイトラコナゾールの反復投与によって同じ反応が起きたことが報告された。治験薬投与終了後2日目、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GT）増加が認められたが、ビリルビン増加はなかった（当日及びベースライン時の検査値は未報告）（ただし、有害事象の一覧[資料5.3.7.3.7: P00041_ae]では γ-GT 増加は治験薬投与9日目に発現したと報告された）。治験薬投与終了後4日目、アレルギー反応、γ-GT 増加及びそう痒性皮疹は回復したと判定された（検査値未報告）。

治験担当医師は、アレルギー、γ-GT 増加及び発疹は重篤な有害事象であり、アレルギー及び発疹の治験薬との因果関係をたぶんありと判定した。また、γ-GT 増加と治験薬との因果関係をどちらともいえないと判定した。

Confidential

34) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
その他の重篤な副作用名：心室性期外収縮

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：末期腎症（2型糖尿病による）、腎移植（非血縁者）、高血圧、虚血性心疾患、膿瘍（左不全片麻痺及び左半側感覚障害を伴う右頭頂前頭部、大量）、開頭術（ドレナージのため）

併用薬：シクロスポリン、プレドニゾン、アスピリン、アムロジピン、クロニジン、ラモトリジン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳 [redacted]性）は、治験薬投与1日目に実施した臨床検査で BUN 増加（30.3 mg/dL）、SGPT 増加（103 U/L）を示し、心電図では正常洞調律、非特異的な ST-T 波、右心室肥大の可能性、約460 msec の QTc がみられ、心室性期外収縮はなかった。標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の中枢神経系の真菌感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与7日目に実施した心電図で1回の心室性期外収縮が認められた。治験薬投与14日目に実施した心電図では正常洞調律、時折の心室性期外収縮、右心房拡大及び非特異的な心室内ブロックが認められた。同日、被験者は退院した。治験薬投与28日目に実施した心電図で正常洞調律、非特異的な ST-T 波、右心室肥大の可能性、約470 msec の QTc 及び心室三段脈が認められ、心臓病専門医の診察を受けるため被験者は入院した。同日、QT/QTc 延長及び心室性期外収縮が発現したと判定された。治験薬投与38日目～治験薬投与67日目のいずれかの日にラモトリジンの投与を中止した。入院中であった治験薬投与42日目に SGPT 増加（51 U/L）及びアルカリホスファターゼ増加（230 U/L）が報告された。治験薬投与43日目、心臓病専門医による診察前の心電図では、高頻度の心室性期外収縮を伴う正常洞調律が認められ、V1における RSR パターン又は QR パターンから右室伝導遅延及び QT 延長が示唆された。治験依頼者が依頼した心臓病専門医の見解では、心電図に変化はなく、正常洞調律、非特異的な ST-T 波、右心室肥大の可能性、460～470 msec の QTc、時折の心室性期外収縮、心室三段脈が認められるとのことであった。心臓病専門医は、臨床的相関がなく微細な変化を定義することはできないが、一連の心電図からは心臓の基礎的状態の明確な変化は示されていないと報告した。また、心臓病専門医は治験薬投与開始2ヵ月程度前～治験薬投与2ヵ月目の期間、心電図に薬物誘発性の変化を表す明らかなシグナルを認めることができなかったことから、治験薬投与の中止の必要性を示す心電図変化は認められないと判定した。結果として、治験薬は継続し、心電図を連日実施することした（結果は不明）。また、治験薬投与43日目にアテノロールの投与を開始した。治験薬投与46日目、クロニジンの投与を中止した。治験薬投与47日目、心室性期外収縮は回復した。治験薬投与70日目に実施した肝機能検査で、SGPT 値低下が認

C Confidential

められた（37 U/L）。治験薬投与609日目、管理上の理由から、治験薬の投与を中止した。

治験担当医師は、心室性期外収縮は重篤な有害事象であり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。また、QT/QTc 延長及び肝酵素上昇は非重篤な有害事象で、いずれの事象も治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Confidential

35) 割付番号[redacted]（ポサコナゾール経口懸濁液800 mg/日を食事とともに分割経口投与）
死亡に至った重篤な副作用名：死亡、心肺停止

(1) 患者背景

既往歴：なし

合併症：末期腎疾患、I型糖尿病、腎移植、低血糖（随時血糖値1.4 mmol/L、日付不明）、胃食道逆流症、末梢性ニューロパチー、高血圧、慢性腎機能不全（腎移植後）、上顎洞炎（両側、壊死組織切除術を実施）

併用薬：シクロスポリンA、プレドニゾン、インスリン、ニフェジピン

(2)　有害事象の経過

被験者（[redacted]歳 [redacted]性）は、治験薬投与1日目にGrade 2の血清クレアチニン増加（2.7 mg/dL、ULN 1.5 mg/dL）、BUN増加（51.5 mg/dL）を示した。標準的抗真菌薬が無効及び／又は不耐容の副鼻腔の真菌感染症と判断されたため、非盲検下で治験薬（ポサコナゾール経口懸濁液）の投与を開始した。治験薬投与119日目、被験者は自宅で死亡し、近医に搬送され、到着時に死亡が確認された（心電図で心停止が認められ、心肺停止と診断された）。被験者の兄弟からの報告によると、治験薬投与119日目に被験者は起床して治療薬を服用したが、気分が悪いという以外は特に症状の訴えはないまま再び眠りにつき、その後、正午までに家族が被験者を起こそうとしたが、被験者に反応がなかったとのことであった。

治験担当医師は、治験薬が心肺停止の原因となった可能性は非常に低いと判断し、被験者はほかの原因（長時間にわたる低血糖など）によって死亡した可能性が高いと考えたが、死亡は予期されておらず、被験者の死亡時の立ち合いがなく、剖検及び臨床検査が行われていないことから、治験薬が死因である可能性を排除できないと報告した。そのため、死亡及び心肺停止は重篤な有害事象で程度はいずれも生命を脅かすものであり、治験薬との因果関係はどちらともいえないと判定した。

Confidential

2.7.6.4.2　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］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.2: P02387]の概要を以下に示す。

2.7.6.4.2.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

侵襲性真菌症患者を対象とした標準的抗真菌治療に対する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試験

実施医療機関

海外多施設共同（米国を含む計7ヵ国の33施設）

治験期間

2001年10月23日～2002年9月17日（試験開始日からデータ収集終了日）

標準的抗真菌治療期間：

1996年5月25日～2002年6月12日（最初の症例の初回来院日から最終症例の最終コンタクト日）

開発の相

第Ⅲ相

投与期間

P02387試験は外部対照のレトロスペクティブ試験であり、治験薬の投与を実施していない。

目的

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［データレビュー委員会（DRC）判定による確定診断例又は臨床診断例］を対象に、P00041試験とほぼ同一医療機関、同時期に実施した、標準的抗真菌治療の外部対照群としての有効性のデータベースをレトロスペクティブに構築する。

治験デザイン

P02387試験は、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に、P00041試験（同様の疾患を有する患者を対象にポサコナゾール経口懸濁液の安全性及び有効性を評価）の外部対照群として、標準的抗真菌治療の有効性のデータベースを構築するレトロスペクティブ、カルテレビュー、多施設共同試験である。

P02387試験は、外部対照で無作為化されていない試験であり、P00041試験の被験者とのバイアスを最小限に抑えるため、以下の条件で実施した。

Confidential

- 可能な限り、P00041試験と同一医療機関で実施
- 診断／選択基準は、P00041試験と類似
- 可能な限り、各被験者の臨床転帰を把握せずに、診断／選択基準に対する適格性を判定
- 標準的抗真菌治療が無効である侵襲性真菌症の定義が P00041試験と同様
- 診断／選択基準に規定した期間に受診した侵襲性真菌症と考えられるすべての患者をスクリーニング
- P00041試験の実施時期とほぼ同時期に実施
- P02387試験及び P00041試験に組み入れられた被験者の評価は、同じ外部機関（DRC†）が盲検下で実施

実施医療機関の治験担当医師は、侵襲性真菌症患者をスクリーニングし、各被験者の総合効果を判定するためのベースライン後の情報を収集した。

P02387試験の結果は、P00041試験の結果とともに盲検下で DRC がプロスペクティブに比較した P02952試験で評価された。P02387試験においても、DRC が盲検化された各被験者データに基づき、以下について判定した。

1) 被験者としての適格性（侵襲性真菌症の確定診断例又は臨床診断例‡、並びに標準的抗真菌治療が無効又は不耐容）
2) 適格と判定された被験者の臨床転帰（総合効果）

† DRC は、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名から構成された。放射線専門家2名は、DRC 開催前に評価対象被験者のすべての画像を評価後、当該被験者の経過の全般的結果をまとめ、それを支持する画像を選択し、DRC 判定用に提出することとした。
真菌症の診断及び治療の専門家2～3名から構成されるワーキンググループでは、ワーキンググループの各メンバーが被験者プロファイル／画像データ（放射線専門家提出）／真菌培養データ／病理組織学データを用いて診断結果及び感染部位を確認し、上記1)、2）の順で各被験者のデータを判定した。
同一被験者に対する判定結果に関してワーキンググループメンバー間に相異がある場合は、以下の規定に基づき、DRC 判定を決定した。
多数決アルゴリズムに従うもの：
被験者の適格性評価（全体の適格性評価に影響を及ぼさないマイナーな不一致）、感染部位、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）投与1ヵ月後の総合効果判定（酵母/*Candida* 属以外）、死因（侵襲性真菌症関連の死亡）、総合効果判定［総合効果判定（有効 vs. 無効）に影響を及ぼさないマイナーな不一致］
審査を要するもの：
被験者の適格性評価［重大な不一致があり、全体の適格性評価（確定診断例・臨床診断例 vs. 疑い例、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容あるいはいずれでもないの区分）が変更となるもの］、総合効果判定｛重大な不一致があり、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）投与3ヵ月後及び治療終了時（End of Treatment）の総合効果判定［有効 vs. 無効、無効の区分（不変、悪化又は判定不能）］が変更になるもの｝

‡ European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group（EORTC-MSG）の侵襲性真菌症の診断基準（2001年版）に基づく

P02387試験の評価期間を以下に示す。

- 治療期

  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）から治療終了（救済治療の中断期間も含む）7日後まで（Treatment Phase）

Confidential

用法・用量

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（アムホテリシン B 製剤、アゾール系抗真菌薬等）

主な診断／選択基準

- 13歳以上の患者（性別及び人種不問）
- 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日までの間に侵襲性真菌症の治療を受けた患者
- 以下のいずれかに該当する侵襲性真菌症患者（確定診断例／臨床診断例）
  (1) 標準的抗真菌治療が無効
  (2) 標準的抗真菌治療と因果関係のある重度若しくは生命を脅かす毒性の既往歴を有する、又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
- 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

評価基準

【有効性】

1)　主要評価項目

- DRC 判定による治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率

臨床症状、画像診断及び真菌学的効果に基づき、総合効果（完全奏効、一部奏効、不変、悪化及び判定不能）を判定した。完全奏効及び一部奏効を有効とし、それ以外を無効とした。

治療終了時（End of Treatment）は、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。

2)　副次評価項目

- 救済治療としての標準的抗真菌治療開始日からの372日間の侵襲性真菌症患者全体及び *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の生存期間
- 侵襲性真菌症患者全体及び主要原因真菌別の標準的抗真菌治療終了7日後の生存の割合（侵襲性真菌症の進行等の死因別の割合）

注：被験者の生存に関する情報は、P02387試験では標準的抗真菌治療終了7日後までのデータを収集した。なお、P02387試験では、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。

以下の項目は、主要原因真菌別に評価した。

- DRC 判定による治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率

C Confidential

- DRC 判定による救済治療としての標準的抗真菌治療開始1、3及び6ヵ月後の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率
- 被験者背景因子別の DRC 判定による治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率
- 治験担当医師判定による治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する臨床効果の有効率

  臨床効果は、完全奏効、一部奏効、不変、悪化又は判定不能のいずれかより判定し、完全奏効及び一部奏効を有効とし、それ以外を無効とした。

【安全性】

該当なし

統計計画及び解析

有効性解析対象集団は、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（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）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（Modified Intent-to-Treat Subset：MITT）とした。

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 が判定した主要原因真菌別の総合効果の有効率及び二項分布の正規近似を用いた95%信頼区間を算出した。各原因真菌による侵襲性真菌症の被験者数が30例未満の場合は、正確な95%信頼区間を算出した。また、DRC 判定による救済治療としての標準的抗真菌治療開始1、3及び6ヵ月後の総合効果並びに治験担当医師判定による臨床効果の有効率を要約した。

救済治療としての標準的抗真菌治療開始日からの372日間の生存期間は、Kaplan-Meier 法による生存曲線を用いて算出した。また、侵襲性真菌症に起因した死亡の発現割合を算出した。被験者の生存に関する情報は、標準的抗真菌治療終了7日後まで収集した。収集期間以降であっても、死亡が報告された被験者は死亡例として集計に含めた。

2.7.6.4.2.2　　被験者の内訳及び背景

2.7.6.4.2.2.1　　被験者の内訳

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）の被験者の内訳を[表 2.7.6.4.2-1]に示す。

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 2.7.6.4.2-1 被験者の内訳：
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）
（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。

C Confidential

2.7.6.4.2.2.2　　解析対象集団

解析対象集団の内訳を[表 2.7.6.4.2-2]に示す。

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（ITT）は279例（2001年5月1日以降の救済治療としての標準的抗真菌治療開始例7例を含む）であった。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）は218例（2001年5月1日以降の救済治療としての標準的抗真菌治療開始例5例を含む）であった。

表 2.7.6.4.2-2 解析対象集団の内訳（P02387 試験）

Subset	No. (%)† of Subjects	
Intent-to-Treat	279	(100)
Subjects Without Refractory IFI And Not Intolerant to Standard Therapy	56	(20)
Subjects Without Proven or Probable IFI	9	(3)
Modified Intent-to-Treat‡	218	(78)
Subjects Without Efficacy Outcome	12	(4)
Efficacy Evaluable	206	(74)
Non-compliance With Study Treatment	4	(1)
Protocol Evaluable	202	(72)

IFI：侵襲性真菌症
† Intent-to-Treat Subset（ITT）（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）の被験者数に基づく。
‡ Modified Intent-to-Treat：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

2.7.6.4.2.2.3　　人口統計学的特性及びベースライン特性

P02387試験における ITT/MITT の被験者の背景因子を[表 2.7.6.4.2-3]に、MITT のベースライン特性を[表 2.7.6.4.2-4]に示す。

MITT の被験者の平均年齢は42.4歳（範囲：14～93歳）で、65歳以上の被験者の割合は、10%（22/218例）であった。性別は、男性69%（150/218例）、女性31%（68/218例）であった。また、平均体重は、67.8 kg であった。人種は、白人が44%（96/218例）と最も割合が高かった。P02387試験の被験者のスクリーニング対象期間のうち、1996～1998年は、P00041試験の組入れ期間（1999～2001年）以前ではあるが、この期間に利用可能であった薬剤及び診断方法は1999～2001年と同様であったため、2つの期間の真菌症治療の内容には大きな違いはないと考えられた。

P02387試験では、P00041試験と同様に、DRC により、標準的抗真菌治療が無効又は不耐容と判定された被験者が組み入れられた。組入れ理由は、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例58%（126/218例）、無効かつ不耐容例19%（41/218例）及び不耐容例23%（51/218例）であった。

MITT を DRC が判定した8つの主要原因真菌に分類した[表 2.7.6.4.2-5]。

MITT 218例のうち、最も多かった主要原因真菌は *Aspergillus* 属（86例）であった。

Confidential

表 2.7.6.4.2-3 被験者の背景因子（Intent-to-Treat Subset/Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

	Subjects in ITT Subset (n=279)	Primary Pathogen† (MITT Subset)								All MITT Subjects (n=218)
		Aspergillus (n=86)	*Candida* (n=30)	*Fusarium* (n=4)	*Cryptococcus* (n=64)	*Coccidioides* (n=7)	*Zygomycetes* (n=8)	Chromo‡/ Mycetoma (n=2)	Other Fungi (n=20)	
Age (yrs)										
Mean ± SD	43.1 (15.9)	46.6 (15.4)	48.0 (18.2)	52.8 (11.1)	33.8 (8.9)	41.4 (23.6)	38.8 (19.2)	68.0 (5.7)	41.6 (16.4)	42.4 (15.9)
Median	40.0	47.5	43.5	52.5	32.0	33.0	35.0	68.0	38.0	39.0
Minimum-Maximum	13-93	15-77	21-85	41-65	15-68	23-93	14-74	64-72	16-76	14-93
Age: no. (%) subjects										
<18 years	8 (3)	3 (3)	0	0	1 (2)	0	1 (13)	0	1 (5)	6 (3)
18-<65 years	240 (86)	74 (86)	25 (83)	3 (75)	62 (97)	6 (86)	6 (75)	1 (50)	16 (80)	190 (87)
≥65 years	31(11)	9 (10)	5 (17)	1 (25)	1 (2)	1 (14)	1 (13)	1 (50)	3 (15)	22 (10)
Race: no. (%) subjects										
Caucasian	118 (42)	54 (63)	19 (63)	4 (100)	8 (13)	0	3 (38)	1 (50)	9 (45)	96 (44)
Black	6 (2)	3 (3)	0	0	3 (5)	0	0	0	0	6 (3)
Asian	40 (14)	0	0	0	33 (52)	0	0	0	0	33 (15)
Hispanic	56 (20)	10 (12)	2 (7)	0	10 (16)	7 (100)	4 (50)	1 (50)	8 (40)	42 (19)
Other§	59 (21)	19 (22)	9 (30)	0	10 (16)	0	1 (13)	0	3 (15)	41 (19)
Sex: no. (%) subjects										
Male	192 (69)	62 (72)	14 (47)	2 (50)	47 (73)	7 (100)	5 (63)	1 (50)	14 (70)	150 (69)
Female	87 (31)	24 (28)	16 (53)	2 (50)	17 (27)	0	3 (38)	1 (50)	6 (30)	68 (31)
Weight (kg)										
n	193	79	25	4	19	3	5	1	15	148
Mean ± SD	68.33 (17.18)	70.52 (15.33)	66.02 (15.40)	75.33 (23.98)	56.05 (13.55)	60.33 (8.01)	74.54 (24.97)	67.00	66.38 (16.33)	67.81 (16.24)
Median	67.00	68.00	64.00	76.15	56.20	60.00	87.80	67.00	58.00	66.50
Minimum-Maximum	28.7-136.0	35.7-110.0	43.6-102.1	47.0-102.0	34.0-80.0	52.5-68.5	31.0-89.1	67.0-67.0	52.3-107.2	31.0-110.0
Mechanical Ventilation										
Yes	5 (2)	0	1 (3)	0	1 (2)	0	0	0	1 (5)	3 (1)
No	272 (97)	85 (99)	28 (93)	4 (100)	63 (98)	7 (100)	8 (100)	2 (100)	19 (95)	213 (98)
Missing	2 (1)	1 (1)	1 (3)	0	0	0	0	0	0	2 (1)
Region: no. (%) subjects										
US	144 (52)	68 (79)	21 (70)	4 (100)	12 (19)	3 (43)	3 (38)	0	9 (45)	117 (54)
Non-US	135 (48)	18 (21)	9 (30)	0	52 (81)	4 (57)	5 (63)	2 (100)	11 (55)	101 (46)

表 2.7.6.4.2-3 被験者の背景因子（Intent-to-Treat Subset/Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）（続き）

	Subjects in ITT Subset (n=279)	Primary Pathogen† (MITT Subset)								All MITT Subjects (n=218)
		Aspergillus (n=86)	*Candida* (n=30)	*Fusarium* (n=4)	*Cryptococcus* (n=64)	*Coccidioides* (n=7)	*Zygomycetes* (n=8)	Chromo‡/ Mycetoma (n=2)	Other Fungi (n=20)	
Year of Enrollment: no. (%) subjects										
1996-1998	78 (28)	26 (30)	4 (13)	1 (25)	12 (19)	4 (57)	3 (38)	2 (100)	6 (30)	57 (26)
1999	70 (25)	23 (27)	12 (40)	1 (25)	16 (25)	0	3 (38)	0	3 (15)	57 (26)
2000	100 (36)	29 (34)	10 (33)	2 (50)	28 (44)	1 (14)	2 (25)	0	8 (40)	79 (36)
2001	31 (11)	8 (9)	4 (13)	0	8 (13)	2 (29)	0	0	3 (15)	25 (11)

SD：標準偏差
† 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。
‡ クロモブラストミコーシス
§ フランスで組み入れられた被験者は、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。

Confidential

表 2.7.6.4.2-4 ベースライン特性（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

	Primary Pathogen Group[†]								
	Aspergillus (n=86)	*Candida* (n=30)	*Fusarium* (n=4)	*Cryptococcus* (n=64)	*Coccidioides* (n=7)	Zygomycetes (n=8)	Chromo[‡]/ Mycetoma (n=2)	Other Fungi (n=20)	MITT Total (n=218)
Primary Enrollment Reason[§]									
Refractory	48 (56)	16 (53)	4 (100)	41 (64)	3 (43)	3 (38)	2 (100)	12 (60)	126 (58)
Intolerance	18 (21)	7 (23)	0	17 (27)	4 (57)	1 (13)	0	4 (20)	51 (23)
Refractory + Intolerance	20 (23)	7 (23)	0	6 (9)	0	4 (50)	0	4 (20)	41 (19)
High-Level Site of Infection[‖]									
Pulmonary	67 (78)	1 (3)[¶]	1 (25)	2 (3)	6 (86)	1 (13)	0	2 (10)	79 (36)
Extra-Pulmonary	11 (13)	7 (23)[#]	1 (25)	56 (88)	0	7 (88)	2 (100)	3 (15)	87 (40)
Disseminated With Pulmonary Involvement	3 (3)	22 (73)[††]	0	1 (2)	0	0	0	4 (20)	29 (13)
Disseminated Without Confirmed Pulmonary Involvement	5 (6)	0	2 (50)	5 (8)	1 (14)	0	0	11 (55)	23 (11)
More Detailed Site of Infection, as Determined by Any Member of the DRC[‡‡]									
Abdomen	0	2 (7)	0	0	0	0	0	0	2 (1)
Blood	2 (2)	22 (73)	0	2 (3)	0	0	0	3 (15)	28 (13)
Bone	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
CNS	2 (2)	0	0	59 (92)	0	1 (13)	0	0	62 (28)
Disseminated	8 (9)	4 (13)	2 (50)	7 (11)	2 (29)	3 (38)	0	14 (70)	38 (17)
Hepatobiliary	0	1 (3)	0	0	0	1 (13)	0	0	2 (1)
Joint	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Lower Respiratory	71 (83)	2 (7)	1 (25)	3 (5)	6 (86)	1 (13)	0	3 (15)	86 (39)
Lower Urinary	0	3 (10)	0	0	0	0	0	0	3 (1)
Lymph Node	1 (1)	0	0	0	0	0	0	1 (5)	2 (1)
Ophthalmic	0	0	1 (25)	0	0	0	0	0	1 (<1)
Other GI	0	4 (13)	0	0	0	0	0	0	4 (2)
Peritoneum	0	2 (7)	0	0	0	0	0	0	2 (1)
Respiratory Tract	3 (3)	0	0	0	0	0	0	0	3 (1)
Sinuses	10 (12)	0	0	0	0	5 (63)	0	1 (5)	16 (7)
Skin	1 (1)	0	1 (25)	0	0	1 (13)	2 (100)	4 (20)	8 (4)
Subcutaneous Tissue	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Upper Respiratory	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Upper Urinary	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	1 (<1)

Confidential

表 2.7.6.4.2-4 ベースライン特性（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）（続き）

	Primary Pathogen Group[†]								
	Aspergillus (n=86)	*Candida* (n=30)	*Fusarium* (n=4)	*Cryptococcus* (n=64)	*Coccidioides* (n=7)	Zygomycetes (n=8)	Chromo[‡]/ Mycetoma (n=2)	Other Fungi (n=20)	MITT Total (n=218)
History of Underlying Medical Conditions[§§]									
Hematologic Malignancy	70 (81)	15 (50)	2 (50)	1 (2)	0	3 (38)	0	4 (20)	93 (43)
Solid Tumor	5 (6)	5 (17)	1 (25)	2 (3)	1 (14)	0	0	0	14 (6)
Nonmalignant Hematologic Disorders[‖‖]	52 (60)	14 (47)	4 (100)	14 (22)	3 (43)	3 (38)	0	7 (35)	94 (43)
Aplastic anemia	3 (3)	1 (3)	0	1 (2)	0	0	0	1 (5)	6 (3)
Myelodysplastic syndrome	9 (10)	0	1 (25)	0	0	0	0	3 (15)	13 (6)
Bone Marrow Transplant[¶¶]	38 (44)	8 (27)	2 (50)	1 (2)	0	3 (38)	0	2 (10)	52 (24)
Allogeneic	34 (40)	7 (23)	2 (50)	1 (2)	0	3 (38)	0	2 (10)	47 (22)
Solid Organ Transplant	7 (8)	2 (7)	0	2 (3)	0	1 (13)	0	1 (5)	13 (6)
Renal Disease[##]	21 (24)	6 (20)	0	3 (5)	1 (14)	3 (38)	0	3 (15)	37 (17)
Hepatic Disease[†††]	6 (7)	6 (20)	1 (25)	6 (9)	0	2 (25)	0	4 (20)	24 (11)
Immunocompromised, Acquired	19 (22)	11 (37)	0	58 (91)	3 (43)	5 (63)	0	11 (55)	107 (49)
Diabetes mellitus	14 (16)	8 (27)	0	0	1 (14)	5 (63)	0	2 (10)	30 (14)
HIV infection NOS	3 (3)	2 (7)	0	57 (89)	3 (43)	0	0	10 (50)[§§§]	75 (34)[§§§]
Immunocompromised, Congenital	3 (3)	1 (3)	0	3 (5)	0	0	0	0	7 (3)
Chronic granulomatous disease	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Fibrocystic disease of pancreas	1 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1)
Neutropenia (Baseline ANC <500 cells/mm^3)[‡‡‡]									
Yes	26 (30)	8 (27)	0	1 (2)	0	1 (13)	0	3 (15)	38 (17)
No	58 (67)	21 (70)	4 (100)	58 (91)	5 (71)	7 (88)	1 (50)	15 (75)	167 (77)
Unknown	2 (2)	1 (3)	0	5 (8)	2 (29)	0	1 (50)	2 (10)	13 (6)
Duration of Prior Effective Antifungal Therapy									
0 to 30 Days (up to 1 month)	71 (83)	24 (80)	3 (75)	59 (92)	3 (43)	7 (88)	0	14 (70)	178 (82)
31 to 60 Days (1 to 2 months)	8 (9)	5 (17)	0	2 (3)	2 (29)	0	0	3 (15)	20 (9)
61 to 90 Days (2 to 3 months)	3 (3)	0	1 (25)	0	0	1 (13)	0	1 (5)	6 (3)
91 to 180 Days (3 to 6 months)	4 (5)	1 (3)	0	2 (3)	1 (14)	0	2 (100)	1 (5)	11 (5)
≥181 Days (≥6 months)	0	0	0	1 (2)	1 (14)	0	0	1 (5)	3 (1)

Confidential

表 2.7.6.4.2-4 ベースライン特性（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）（続き）

	Primary Pathogen Group†								
	Aspergillus (n=86)	*Candida* (n=30)	*Fusarium* (n=4)	*Cryptococcus* (n=64)	*Coccidioides* (n=7)	Zygomycetes (n=8)	Chromo‡/ Mycetoma (n=2)	Other Fungi (n=20)	MITT Total (n=218)
Other Prior Therapy									
Corticosteroids	60 (70)	14 (47)	2 (50)	20 (31)	4 (57)	5 (63)	0	6 (30)	108 (50)
Myelosuppressive	19 (22)	10 (33)	1 (25)	0	0	1 (13)	0	3 (15)	33 (15)
Immunosuppressive	44 (51)	10 (33)	2 (50)	5 (8)	2 (29)	5 (63)	0	2 (10)	68 (31)
Growth Factors	48 (56)	11 (37)	3 (75)	1 (2)	0	2 (25)	0	5 (25)	67 (31)
Other Concurrent Therapy									
Corticosteroids	59 (69)	15 (50)	4 (100)	18 (28)	1 (14)	4 (50)	0	7 (35)	105 (48)
Myelosuppressive	15 (17)	4 (13)	2 (50)	0	0	0	0	2 (10)	21 (10)
Immunosuppressive	49 (57)	10 (33)	3 (75)	4 (6)	0	4 (50)	0	2 (10)	70 (32)
Growth Factors	50 (58)	11 (37)	3 (75)	6 (9)	0	1 (13)	0	5 (25)	73 (33)

CNS：中枢神経、GI：消化管、NOS：特定不能、ANC：好中球絶対数
† 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。
‡ クロモブラストミコーシス
§ DRC による判定
‖ DRC の各ワーキングメンバーは、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）のいずれかに分類した（同一被験者の感染部位に関して、各ワーキング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）。
¶ カンジダ血症を除く肺感染
# カンジダ血症を除く食道カンジダ症及び *Candida* 属によるその他の侵襲性真菌症
†† 肺及び播種性感染に分類されたすべての被験者は、少なくともカンジダ血症を罹患していた。
‡‡ 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。各被験者の感染部位は、1箇所以上存在する。
§§ 病歴データに関し、治癒又は持続中の疾患を要約した。
‖‖ 主な病歴は、貧血、骨髄異形成症候群、好中球減少症又は汎血球減少症等であった。
¶¶ 造血幹細胞移植［P02387試験の治験総括報告書[資料5.3.5.2.2: P02387]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）より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］
主な病歴は、腎不全又は急性腎不全等であった。
††† 主な病歴は、肝炎又は高ビリルビン血症等であった。
‡‡‡ 救済治療としての標準的抗真菌治療開始日の直近の値（救済治療としての標準的抗真菌治療開始30日前から治療開始までの期間を含む）
§§§ 有効性の症例一覧[資料5 3.7 2.8: P02387_effi]における AIDS 罹患の2例（症例番号1/000026、1/000032）は HIV 感染に該当

Confidential

表 2.7.6.4.2-5 ベースライン時の主要原因真菌

（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

Primary Pathogen Group† at Baseline	Subjects With Single Primary Pathogen	+	Subjects Having Two Primary Pathogens	=	Total Subjects
Aspergillus	83		3		86
Candida	29		1		30
Fusarium	2		2		4
Cryptococcus	64		0		64
Coccidioides	7		0		7
Zygomycetes	8		0		8
Chromoblastomycosis/Mycetoma	2		0		2
Other Fungi	20		0		20
Total‡	215		3		218

† DRC による判定
‡ 重複感染している被験者と単独感染している被験者の合計

Confidential

MITT のうち、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例（無効かつ不耐容例も含む）における治験担当医師による侵襲性真菌症診断後のベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数を[表 2.7.6.4.2-6]に、不耐容例におけるベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数を[表 2.7.6.4.2-7]に示す。

表 2.7.6.4.2-6 治験担当医師による侵襲性真菌症診断後のベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数：DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例（無効かつ不耐容例を含む）（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

Effective Antifungal Therapy‡	n	Actual Number of Days†			
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum to Maximum
All Subjects/Pathogens (n=167)					
Amphotericin B	100	13.6	8.8	14.0	1-59
Lipid Amphotericin B§	50	21.5	24.6	12.0	1-141
Any Amphotericin	**140**	**17.4**	**17.1**	**14.0**	**1-141**
Fluconazole	27	36.7	85.8	14.0	1-437
Itraconazole	44	45.6	88.9	15.0	1-553
Any Azole	**69**	**45.6**	**89.4**	**15.0**	**1-553**
Other Antifungal	2	4.5	3.5	4.5	2-7
Any Antifungal	**165‖**	**31.8**	**61.7**	**15.0**	**3-553**
Aspergillus (n=68)					
Amphotericin B	31	11.3	7.1	10.0	1-33
Lipid Amphotericin B§	41	23.0	26.3	12.0	1-141
Any Amphotericin	**64**	**20.1**	**22.8**	**12.5**	**1-141**
Itraconazole	31	23.6	25.4	14.0	1-106
Any Azole	**31**	**23.6**	**25.4**	**14.0**	**1-106**
Any Antifungal	**68**	**25.7**	**29.0**	**16.0**	**4-141**
Candida (n=23)					
Amphotericin B	9	7.9	6.8	5.0	2-22
Lipid Amphotericin B§	5	15.6	16.1	9.0	6-44
Any Amphotericin	**13**	**11.4**	**11.3**	**9.0**	**2-44**
Fluconazole	16	16.6	14.7	9.0	2-53
Itraconazole	2	8.5	9.2	8.5	2-15
Any Azole	**17**	**16.6**	**14.6**	**10.0**	**2-55**
Any Antifungal	**23**	**17.2**	**17.0**	**10.0**	**3-74**
Fusarium (n=4)					
Amphotericin B	3	8.7	9.3	6.0	1-19
Lipid Amphotericin B§	2	12.0	7.1	12.0	7-17
Any Amphotericin	**4**	**12.5**	**6.5**	**12.5**	**6-19**
Any Antifungal	**4**	**12.5**	**6.5**	**12.5**	**6-19**
Cryptococcus (n=47)					
Amphotericin B	43	17.1	7.1	15.0	8-46
Lipid Amphotericin B§	1	22.0	NA	22.0	22-22
Any Amphotericin	**44**	**17.2**	**7.1**	**15.0**	**8-46**
Fluconazole	9	78.8	143.2	15.0	1-437
Any Azole	**9**	**78.8**	**143.2**	**15.0**	**1-437**
Other Antifungal	2	4.5	3.5	4.5	2-7
Any Antifungal	**47**	**30.9**	**65.7**	**15.0**	**13-437**

Confidential

表 2.7.6.4.2-6 治験担当医師による侵襲性真菌症診断後のベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数：DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効例（無効かつ不耐容例を含む）（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）（続き）

Effective Antifungal Therapy‡	n	Actual Number of Days†			
		Mean	Standard Deviation	Median	Minimum to Maximum
Coccidioides (n=3)					
Amphotericin B	1	16.0	NA	16.0	16-16
Any Amphotericin	**1**	**16.0**	NA	**16.0**	**16-16**
Fluconazole	2	8.0	9.9	8.0	1-15
Itraconazole	3	129.0	62.2	155.0	58-174
Any Azole	**3**	**134.3**	**68.1**	**156.0**	**58-189**
Any Antifungal	**3**	**139.7**	**74.8**	**156.0**	**58-205**
Zygomycetes (n=7)					
Amphotericin B	6	16.3	21.0	7.0	6-59
Lipid Amphotericin B§	1	8.0	NA	8.0	8-8
Any Amphotericin	**7**	**15.1**	**19.4**	**7.0**	**6-59**
Any Antifungal	**7**	**15.1**	**19.4**	**7.0**	**6-59**
Chromoblastomycosis/Mycetoma (n=2)					
Itraconazole	2	117.5	7.8	117.5	112-123
Any Azole	**2**	**117.5**	**7.8**	**117.5**	**112-123**
Any Antifungal	**2**	**117.5**	**7.8**	**117.5**	**112-123**
Other Fungi (n=16)					
Amphotericin B	8	10.3	5.0	9.5	5-19
Lipid Amphotericin B§	2	13.0	17.0	13.0	1-25
Any Amphotericin	**10**	**10.8**	**7.3**	**9.5**	**1-25**
Itraconazole	6	105.8	220.0	9.0	1-553
Any Azole	**7**	**111.7**	**201.4**	**9.0**	**1-553**
Any Antifungal	**14**‖	**63.5**	**145.7**	**12.0**	**5-553**

NA：該当なし
† 治療歴情報に基づく。投与中断期間を除く。欠測であった被験者は含まない。
‡ 原因真菌による真菌症に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療
§ アムホテリシン B 脂質製剤のうちのいずれか
‖ すべての被験者は DRC により標準的抗真菌治療が無効であると判定されたが、侵襲性真菌症の診断日から試験開始日までの期間に標準的抗真菌治療が投与されなかった被験者が2例（その他の真菌）いた。

Confidential

表 2.7.6.4.2-7 治験担当医師による侵襲性真菌症診断後のベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与日数：DRC 判定による標準的抗真菌治療の不耐容例（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

		Actual Number of Days[†]			
Effective Antifungal Therapy[‡]	n	Mean	Standard Deviation	Median	Minimum to Maximum
All Subjects/Pathogens (n=51)					
Amphotericin B	39	9.2	9.2	6.0	1-42
Lipid Amphotericin B[§]	7	9.4	12.1	8.0	1-35
Any Amphotericin	**44**	**9.6**	**9.5**	**6.5**	**1-42**
Fluconazole	8	5.9	5.8	3.0	1-18
Itraconazole	7	19.4	27.5	6.0	2-77
Any Azole	**15**	**12.2**	**19.8**	**5.0**	**1-77**
Other Antifungal	8	9.1	7.9	7.0	1-24
Any Antifungal	**50[‖]**	**12.0**	**13.4**	**7.0**	**2-77**
Aspergillus (n=18)					
Amphotericin B	14	10.1	12.0	4.0	1-42
Lipid Amphotericin B[§]	3	6.0	4.4	8.0	1-9
Any Amphotericin	**16**	**9.9**	**11.2**	**5.5**	**1-42**
Itraconazole	3	4.7	1.5	5.0	3-6
Any Azole	**3**	**4.7**	**1.5**	**5.0**	**3-6**
Any Antifungal	**17[‖]**	**9.8**	**10.8**	**5.0**	**2-42**
Candida (n=7)					
Amphotericin B	3	5.3	2.5	5.0	3-8
Lipid Amphotericin B[§]	1	11.0	NA	11.0	11-11
Any Amphotericin	**4**	**6.8**	**3.5**	**6.5**	**3-11**
Fluconazole	4	9.8	6.2	9.0	3-18
Itraconazole	1	10.0	NA	10.0	10-10
Any Azole	**5**	**9.8**	**5.4**	**9.0**	**3-18**
Other Antifungal	2	13.0	7.1	13.0	8-18
Any Antifungal	**7**	**10.6**	**7.3**	**9.0**	**3-19**
Cryptococcus (n=17)					
Amphotericin B	16	8.1	6.0	7.0	3-26
Lipid Amphotericin B[§]	1	1.0	NA	1.0	1-1
Any Amphotericin	**17**	**7.7**	**6.1**	**7.0**	**1-26**
Fluconazole	4	2.0	0.8	2.0	1-3
Any Azole	**4**	**2.0**	**0.8**	**2.0**	**1-3**
Other Antifungal	6	7.8	8.4	5.0	1-24
Any Antifungal	**17**	**8.2**	**5.8**	**7.0**	**3-26**
Coccidioides (n=4)					
Amphotericin B	4	12.8	14.4	8.5	1-33
Lipid Amphotericin B[§]	1	1.0	NA	1.0	1-1
Any Amphotericin	**4**	**13.0**	**14.2**	**8.5**	**2-33**
Itraconazole	1	2.0	NA	2.0	2-2
Any Azole	**1**	**2.0**	NA	**2.0**	**2-2**
Any Antifungal	**4**	**13.5**	**13.7**	**8.5**	**4-33**
Zygomycetes (n=1)					
Amphotericin B	1	6.0	NA	6.0	6-6
Any Amphotericin	**1**	**6.0**	NA	**6.0**	**6-6**
Any Antifungal	**1**	**6.0**	NA	**6.0**	**6-6**
Other Fungi (n=4)					
Amphotericin B	1	13.0	NA	13.0	13-13
Lipid Amphotericin B[§]	1	35.0	NA	35.0	35-35
Any Amphotericin	**2**	**24.0**	**15.6**	**24.0**	**13-35**
Itraconazole	2	55.0	31.1	55.0	33-77
Any Azole	**2**	**55.0**	**31.1**	**55.0**	**33-77**
Any Antifungal	**4**	**39.5**	**26.9**	**34.0**	**13-77**

NA：該当なし
[†] 治療歴情報に基づく。投与中断期間を除く。欠測であった被験者は含まれない。

C Confidential

‡原因真菌に対して有効性が認められている標準的抗真菌治療
§アムホテリシン B 脂質製剤のうちのいずれか
‖すべての被験者は DRC により標準的抗真菌治療が不耐容であると判定されたが、侵襲性真菌症の診断日から試験開始日までの期間に標準的抗真菌治療が投与されなかった被験者が1例（*Aspergillus* 属）いた。
注：本表には、DRC 判定による標準的抗真菌治療の無効かつ不耐容例は含まれていない。したがって、[表 2.7.6.4.2-6]と重複する被験者は含まれていない。

2.7.6.4.2.2.4　　曝露期間

MITT における主要原因真菌別の標準的抗真菌治療の曝露期間（ベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与期間及び救済治療としての標準的抗真菌治療の投与期間の合計）を[表 2.7.6.4.2-8]に示す。

被験者数が最も多い *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者に対する曝露期間は、30日以下が35例と最も多かった。

表 2.7.6.4.2-8 主要原因真菌別の標準的抗真菌治療の曝露期間

（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

	Primary Pathogen Group†							
	Aspergillus (n=86)	*Candida* (n=30)	*Fusarium* (n=4)	*Crypto-coccus* (n=64)	*Coccidi-oides* (n=7)	Zygomy-cetes (n=8)	Chromo/ Mycetoma (n=2)	Other Fungi (n=20)
≤30 days (≤1 month)	35	9	1	14	1	2	0	4
31-90 days (1-3 month)	29	18	1	38	1	4	0	3
91-180 days (3-6 month)	16	3	1	7	2	2	0	3
>181 days (>6 months)	6	0	1	5	3	0	2	10

† 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。
注：曝露期間は、ベースライン以前の標準的抗真菌治療の投与期間及び救済治療としての標準的抗真菌治療の投与期間の合計を示し、休薬及び投薬不遵守は考慮していない。

Confidential

2.7.6.4.2.3　有効性の結果

2.7.6.4.2.3.1　主要評価項目

2.7.6.4.2.3.1.1　総合効果の有効率

MITT における主要原因真菌別の治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の有効率を[表 2.7.6.4.2-9]に示す。

MITT における治療終了時（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、44.0%（96/218例）であった。

主要原因真菌別の侵襲性真菌症に対する有効性の結果については、それぞれの結果の項で示す。

表 2.7.6.4.2-9 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）（P02387 試験）

Primary Pathogen Group†	N	Response		95% Confidence Interval for "% Responders"
		n	%	
Aspergillus	86	22	25.6	16, 35
Candida	30	16	53.3	35, 71
Fusarium	4	2	50.0	7, 93
Cryptococcus	64	37	57.8	46, 70
Coccidioides	7	3	42.9	10, 82
Zygomycetes	8	4	50.0	16, 84
Chromoblastomycosis/Mycetoma	2	0	0	0, 78
Other Fungi	20	12	60.0	36, 81
Total	218	96	44.0	—

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。

Confidential

2.7.6.4.2.3.2　副次評価項目

2.7.6.4.2.3.2.1　生存の割合及び生存期間

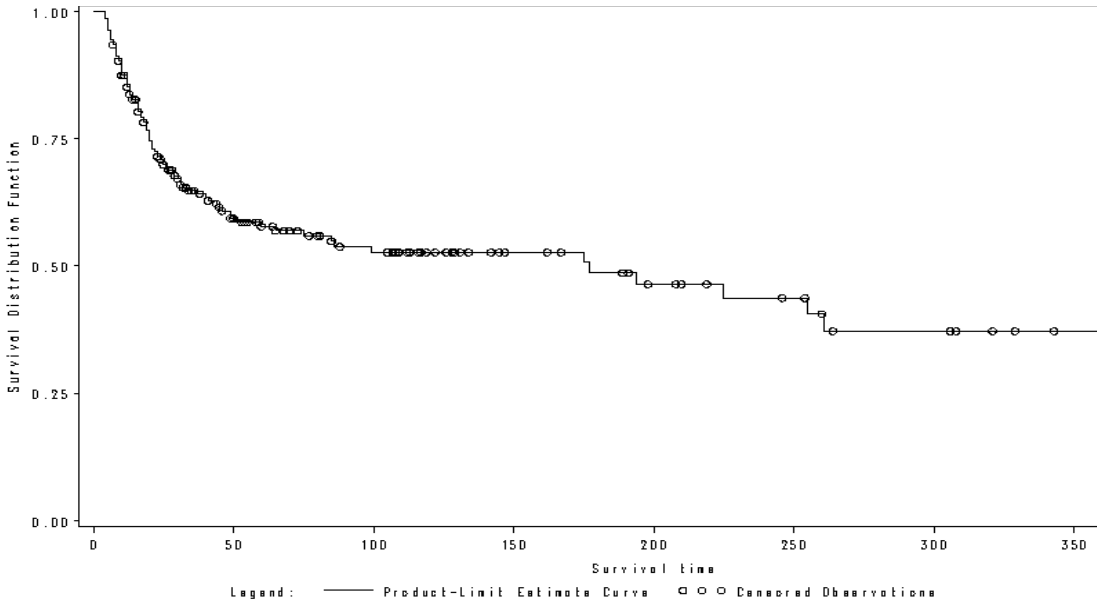
MITT における標準的抗真菌治療終了7日後の生存の割合は、57.3%（125/218例）であった。主な死因は、侵襲性真菌症の進行29.4%（64/218例）、合併症8.7%（19/218例）及び有害事象0.5%（1/218例）であった。

MITT における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 法による生存曲線を[図 2.7.6.4.2-1]に示す。

Kaplan-Meier 法の解析による救済治療としての標準的抗真菌治療開始372日時点の生存率は、37%であった。

なお、評価にあたっては、標準的抗真菌治療終了7日後以降に報告された死亡情報（6例）も含めた。

図 2.7.6.4.2-1 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
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）



救済治療としての標準的抗真菌治療開始日から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。

Confidential

2.7.6.4.2.3.2.2　主要原因真菌別の結果

2.7.6.4.2.3.2.2.1　*Aspergillus* 属（主要解析対象集団）

2.7.6.4.2.3.2.2.1.1　総合効果

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）の内訳を[表 2.7.6.4.2-10]に示す。

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、25.6%（22/86例）であった[表 2.7.6.4.2-9]。

総合効果の有効例の約2/3が一部奏効で16.3%（14/86例）であった。総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化及び判定不能）は、ほとんどが悪化で60.5%（52/86例）であった。

表 2.7.6.4.2-10　総合効果（DRC 判定）の内訳:
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）（P02387 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
8	9.3	14	16.3	7	8.1	52	60.5	5	5.8

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

2.7.6.4.2.3.2.2.1.2　菌種別の総合効果の有効率

MITT における *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の約1/4では、救済治療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た。救済治療としての標準的抗真菌治療開始日の前30日以内に培養で *Aspergillus* 属が特定された 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／属別に[付録 2.7.6.4.2-1]に示す。

Aspergillus 属の主な菌種での治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、*A. fumigatus* 35.3%（12/34例）、*A. flavus* 18.8%（3/16例）及び *A. terreus* 15.4%（2/13例）であった。

2.7.6.4.2.3.2.2.1.3　　総合効果有効例の経時的分布

MITT における *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.2-11]に示す。

MITT における *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、救済治療としての標準的抗真菌治療開始1ヵ月後に23.3%（20/86例）を示し、それ以降も同様の有効率であった。

表 2.7.6.4.2-11　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布:
Aspergillus 属による侵襲性真菌症
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

Limit of Evaluation	Response (N=86)	
	n	%
Month 1	20	23.3
Month 3	22	25.6
Month 6	21	24.4

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。

2.7.6.4.2.3.2.2.1.4　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（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（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）については[2.7.6.3.3.3.2.2.1.4 項]に示す。

2.7.6.4.2.3.2.2.1.5　　生存の割合及び生存期間

MITT における標準的抗真菌治療終了7日後の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、33.7%（29/86例）であった。主な死因は、侵襲性真菌症の進行47.7%（41/86例）及び合併症11.6%（10/86例）であった。

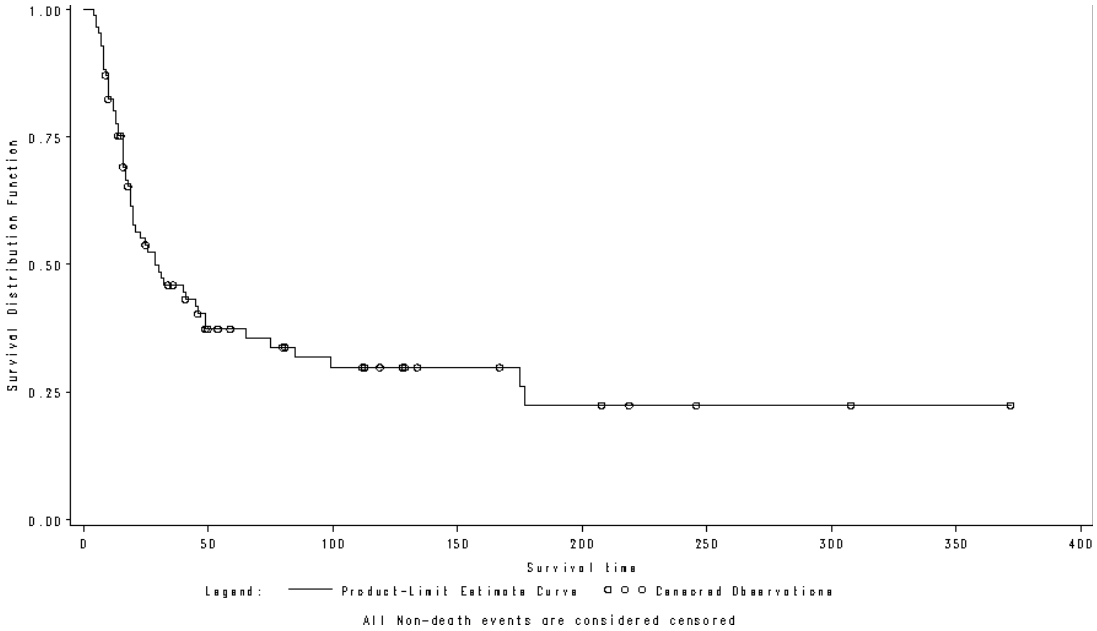
MITT における救済治療としての標準的抗真菌治療開始日からの372日間の *Aspergillus* 属による侵襲性真菌症患者の Kaplan-Meier 法による生存曲線を[図 2.7.6.4.2-2]に示す。

Kaplan-Meier 法の解析による救済治療としての標準的抗真菌治療開始372日時点の生存率は、22%であった。

なお、評価にあたっては、標準的抗真菌治療終了7日後以降に報告された死亡情報（4例）も含めた。

Confidential

図 2.7.6.4.2-2 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：*Aspergillus* 属による侵襲性真菌症（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）



救済治療としての抗真菌治療開始日から372日以内に早期中止また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。

2.7.6.4.2.3.2.2.1.6　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

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26.7%（23/86例）であった。

2.7.6.4.2.3.2.2.2　*Fusarium* 属

2.7.6.4.2.3.2.2.2.1　総合効果

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（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.2-12]に示す。

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、50.0%（2/4例）であった[表 2.7.6.4.2-9]。

表 2.7.6.4.2-12　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）（P02387 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	25.0	1	25.0	0	0	2	50.0	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

2.7.6.4.2.3.2.2.2.2　菌種別の総合効果の有効率

救済治療としての標準的抗真菌治療開始日の前30日以内に培養で *Fusarium* 属に分類される菌種が特定された MITT はいなかった[付録 2.7.6.4.2-1]。

2.7.6.4.2.3.2.2.2.3　総合効果有効例の経時的分布

MITT における *Fusarium* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.2-13]に示す。

MITT における *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、救済治療としての標準的抗真菌治療開始1ヵ月後に50.0%（2/4例）、3ヵ月後に25.0%（1/4例）、6ヵ月後に50.0%（2/4例）となった。評価対象被験者数が少なく、治療期間と総合効果の有効率の関連について解釈することは困難であった。

Confidential

表 2.7.6.4.2-13　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布:
Fusarium 属による侵襲性真菌症
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

Limit of Evaluation	Response (N=4)	
	n	%
Month 1	2	50.0
Month 3	1	25.0
Month 6	2	50.0
Cumulative at End of Treatment	2	50.0

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。

2.7.6.4.2.3.2.2.2.4　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（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）については[2.7.6.3.3.3.2.2.2.1.3 項]に示す。

2.7.6.4.2.3.2.2.2.5　　生存の割合

MITTにおける標準的抗真菌治療終了7日後の *Fusarium* 属による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、50.0%（2/4例）であった。死因は、すべて侵襲性真菌症の進行であった。

2.7.6.4.2.3.2.2.2.6　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

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50.0%（2/4例）であった。

C Confidential

2.7.6.4.2.3.2.2.3　　ムーコル目

2.7.6.4.2.3.2.2.3.1　　総合効果

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（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.2-14]に示す。

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、50.0%（4/8例）であった[表 2.7.6.4.2-9]。総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）は、すべて悪化［50.0%（4/8例）］であった。

表 2.7.6.4.2-14　　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）（P02387 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1	12.5	3	37.5	0	0	4	50.0	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

2.7.6.4.2.3.2.2.3.2　　菌種別の総合効果の有効率

救済治療としての標準的抗真菌治療開始日の前30日以内に培養でムーコル目が特定されたのは2例（*Rhizopus*、*Mucor* 各1例）のみであった[付録 2.7.6.4.2-1]。このうち、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* の1例のみであった。

2.7.6.4.2.3.2.2.3.3　　総合効果有効例の経時的分布

MITT におけるムーコル目による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.2-15]に示す。

MITT における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、救済治療としての標準的抗真菌治療開始1ヵ月後に37.5%（3/8例）で、3ヵ月後及び6ヵ月後は50.0%（4/8例）であった。評価対象被験者数が少なく、治療期間と有効率の関連についての解釈には留意する必要がある。

Confidential

表 2.7.6.4.2-15　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布:
ムーコル目による侵襲性真菌症
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

Limit of Evaluation	Response (N=8)	
	n	%
Month 1	3	37.5
Month 3	4	50.0
Month 6	4	50.0
Cumulative at End of Treatment	4	50.0

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。

2.7.6.4.2.3.2.2.3.4　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（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）を[2.7.6.3.3.3.2.2.2.2.3 項]に示す。

2.7.6.4.2.3.2.2.3.5　　生存の割合

MITT における標準的抗真菌治療終了7日後のムーコル目による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、50.0%（4/8例）であった。死因は、侵襲性真菌症の進行25.0%（2/8例）及び合併症25.0%（2/8例）であった。

2.7.6.4.2.3.2.2.3.6　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

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37.5%（3/8例）であった。

Confidential

2.7.6.4.2.3.2.2.4　クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌

2.7.6.4.2.3.2.2.4.1　総合効果

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の原因真菌による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、0%（0/2例）であった[表 2.7.6.4.2-9]。総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）の内訳は、不変50.0%（1/2例）、悪化50.0%（1/2例）であった。

2.7.6.4.2.3.2.2.4.2　菌種別の総合効果の有効率

救済治療としての標準的抗真菌治療開始日の前30日以内に培養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のは1例（*Fonsecaea pedrosoi*）のみであった[付録 2.7.6.4.2-1]。当該被験者は、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）とは判定されなかった。

2.7.6.4.2.3.2.2.4.3　総合効果有効例の経時的分布

救済治療としての標準的抗真菌治療開始1ヵ月後、3ヵ月後及び6ヵ月後のいずれの時点でも、MITT におけ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真菌症に対する総合効果が有効（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）と判定された被験者はいなかった。

2.7.6.4.2.3.2.2.4.4　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT におけ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真菌症の評価対象被験者数が極めて少なく、被験者背景因子と総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）の関連について明確に結論付けることは困難であった。MITT における被験者背景因子別の治療終了時（End of Treatment）のクロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による真菌症に対する総合効果の有効率については[2.7.6.3.3.3.2.2.2.3.3 項]に示す。

2.7.6.4.2.3.2.2.4.5　生存の割合

MITT における標準的抗真菌治療終了7日後のクロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌による真菌症患者の生存の割合は、100%（2/2例）であった。

2.7.6.4.2.3.2.2.4.6　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

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の原因真菌による真菌症に対する臨床効果の有効率（治験担当医師判定による完全奏効又は一部奏効）は0%（0/2例）であった。

Confidential

2.7.6.4.2.3.2.2.5　　*Coccidioides* 属

2.7.6.4.2.3.2.2.5.1　　総合効果

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（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.2-16]に示す。

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、42.9%（3/7例）であった[表 2.7.6.4.2-9]。総合効果の有効例は、すべて一部奏効であった。

表 2.7.6.4.2-16　　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）（P02387 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0	0	3	42.9	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

2.7.6.4.2.3.2.2.5.2　　総合効果有効例の経時的分布

MITT における *Coccidioides* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.2-17]に示す。

MITT における *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、救済治療としての標準的抗真菌治療開始1ヵ月後に42.9%（3/7例）で、3ヵ月後及び6ヵ月後は14.3%（1/7例）であった。評価対象被験者数が少なく、治療期間と総合効果の有効率の関連について解釈することは困難であった。

表 2.7.6.4.2-17　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布：
Coccidioides 属による侵襲性真菌症
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

Limit of Evaluation	Response (N=7)	
	n	%
Month 1	3	42.9
Month 3	1	14.3
Month 6	1	14.3
Cumulative at End of Treatment	3	42.9

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。

2.7.6.4.2.3.2.2.5.3　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（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）については[2.7.6.3.3.3.2.2.2.4.3 項]に示す。

2.7.6.4.2.3.2.2.5.4　　生存の割合

MITT における標準的抗真菌治療終了7日後の *Coccidioides* 属による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、71.4%（5/7例）であった。死因は、すべて侵襲性真菌症の進行であった。

2.7.6.4.2.3.2.2.5.5　　治験担当医師判定による臨床症状効果の有効率

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臨床症状効果の有効率（治験担当医師判定による完全奏効又は一部奏効）は71.4%（5/7例）であった。

Confidential

2.7.6.4.2.3.2.2.6　*Candida* 属

2.7.6.4.2.3.2.2.6.1　総合効果

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.2-18]に示す。

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 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、53.3%（16/30例）であった[表 2.7.6.4.2-9]。総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）は、ほとんどが悪化［40.0%（12/30例）］であった。

表 2.7.6.4.2-18　総合効果（DRC 判定）の内訳:
Candida 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）（P02387 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
9	30.0	7	23.3	0	NA	12	40.0	2	6.7

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
NA：該当なし

2.7.6.4.2.3.2.2.6.2　菌種別の総合効果の有効率

救済治療としての標準的抗真菌治療開始日の前30日以内に培養で *Candida* 属が特定された MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 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／属別に[付録 2.7.6.4.2-1]に示す。

Candida 属の主な菌種での治療終了時（End of Treatment）の総合効果の有効率（DRC 判定による完全奏効又は一部奏効）は、*C. albicans* 63.6%（7/11例）、*C. glabrata* 50.0%（4/8例）、*C. krusei* 40.0%（2/5例）、*C. parapsilosis* 100%（3/3例）であった。

2.7.6.4.2.3.2.2.6.3　総合効果有効例の経時的分布

MITT における *Candida* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.2-19]に示す。

MITT における *Candida* 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、救済治療としての標準的抗真菌治療開始1ヵ月後に53.3%（16/30例）を示し、3ヵ月後及び6ヵ月後でも維持された。

Confidential

表 2.7.6.4.2-19　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布:
Candida 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）（P02387 試験）

Limit of Evaluation	Response (N=30)	
	n	%
Month 1	16	53.3
Month 3	16	53.3
Month 6	16	53.3
Cumulative at End of Treatment	16	53.3

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。

2.7.6.4.2.3.2.2.6.4　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 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）については[2.7.6.3.3.3.2.2.2.5.3 項]に示す。

2.7.6.4.2.3.2.2.6.5　　生存の割合

MITT における標準的抗真菌治療終了7日後の *Candida* 属による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、63.3%（19/30例）であった。主な死因は、侵襲性真菌症の進行23.3%（7/30例）及び合併症10.0%（3/30例）であった。

2.7.6.4.2.3.2.2.6.6　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Candida* 属による侵襲性真菌症に対する臨床効果の有効率（治験担当医師判定による完全奏効又は一部奏効）は、53.3%（16/30例）であった。

2.7.6.4.2.3.2.2.7　　*Cryptococcus* 属

2.7.6.4.2.3.2.2.7.1　　総合効果

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.2-20]に示す。

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 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、57.8%（37/64例）であった[表 2.7.6.4.2-9]。総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）の約半数は悪化［18.8%（12/64例）］であった。

表 2.7.6.4.2-20　　総合効果（DRC 判定）の内訳:
Cryptococcus 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）（P02387 試験）

Response				Nonresponse					
Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
10	15.6	27	42.2	6	9.4	12	18.8	9	14.1

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

2.7.6.4.2.3.2.2.7.2　　総合効果有効例の経時的分布

MITT における *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.2-21]に示す。

MITT における *Cryptococcus* 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、救済治療としての標準的抗真菌治療開始1ヵ月後に48.4%（31/64例）、3ヵ月後に54.7%（34/64例）、6ヵ月後に56.3%（36/64例）となり、時間経過とともにより多くの有効例が認められた。

表 2.7.6.4.2-21　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布:
Cryptococcus 属による侵襲性真菌症
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

Limit of Evaluation	Response (N=64)	
	n	%
Month 1	31	48.4
Month 3	35	54.7
Month 6	36	56.3
Cumulative at End of Treatment	37	57.8

有効：DRC 判定による総合効果が完全奏効又は一部奏効

Confidential

注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。

2.7.6.4.2.3.2.2.7.3　　被験者背景因子別の総合効果の有効率

MITT における被験者背景因子別の治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 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）については[2.7.6.3.3.3.2.2.2.6.3 項]に示す。

2.7.6.4.2.3.2.2.7.4　　生存の割合

MITT における標準的抗真菌治療終了7日後の *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、79.7%（51/64例）であった。主な死因は、侵襲性真菌症の進行14.1%（9/64例）、有害事象1.6%（1/64例）及び合併症1.6%（1/64例）であった。

2.7.6.4.2.3.2.2.7.5　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

MITT における治療終了時（End of Treatment）の *Cryptococcus* 属による侵襲性真菌症に対する臨床効果の有効率（治験担当医師判定による完全奏効又は一部奏効）は67.2%（43/64例）であった。

Confidential

2.7.6.4.2.3.2.2.8　その他の真菌

2.7.6.4.2.3.2.2.8.1　総合効果

MITT における治療終了時（End of Treatment）のその他の真菌による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）の内訳を[表 2.7.6.4.2-22]に示す。

MITT における治療終了時（End of Treatment）のその他の真菌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、60.0%（12/20例）であった[表 2.7.6.4.2-9]。総合効果の無効例（DRC 判定による不変、悪化又は判定不能）は、ほとんどが悪化［25.0%（5/20例）］であった。

表 2.7.6.4.2-22　総合効果（DRC 判定）の内訳:
その他の真菌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）（P02387 試験）

	Response				Nonresponse					
	Complete Response		Partial Response		Stable Disease		Failure		Unable to Determine	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Phaeohyphomycetes	0	NA	0	NA	0	NA	1	100.0	0	NA
Histoplasma	1	9.1	4	36.4	1	9.1	4	36.4	1	9.1
Blastomyces	1	50.0	1	50.0	0	NA	0	NA	0	NA
Paracoccidioides	0	NA	1	100.0	0	NA	0	NA	0	NA
Sporothrix	1	100.0	0	NA	0	NA	0	NA	0	NA
Other†	2	50.0	1	25.0	1	25.0	0	NA	0	NA

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
NA：該当なし
† *Paecilomyces* 属、*Saccharomyces* 属及び *Trichosporon* 属を含む。

2.7.6.4.2.3.2.2.8.2　菌種別の総合効果の有効率

MITT におけるその他の真菌による侵襲性真菌症患者の約1/3では、救済治療としての標準的抗真菌治療開始日の前30日以内にその他の真菌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その他の真菌が原因真菌と特定された。救済治療としての標準的抗真菌治療開始日の前30日以内に培養でその他の真菌が特定された MITT における治療終了時（End of Treatment）の総合効果（DRC 判定）の有効率を菌種／属別に[付録 2.7.6.4.2-1]に示す。

2.7.6.4.2.3.2.2.8.3　総合効果有効例の経時的分布

MITT におけるその他の真菌による侵襲性真菌症に対する総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布を[表 2.7.6.4.2-23]に示す。

MITT におけるその他の真菌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、救済治療としての標準的抗真菌治療開始1ヵ月後に45.0%（9/20例）

で、3ヵ月後及び6ヵ月後には50.0%（10/20例）となった。

表 2.7.6.4.2-23　　総合効果（DRC 判定）有効例の経時的分布:
その他の真菌による侵襲性真菌症
（Modified Intent-to-Treat Subset）（P02387 試験）

Limit of Evaluation	Response (N=20)	
	n	%
Month 1	9	45.0
Month 3	10	50.0
Month 6	10	50.0
Cumulative at End of Treatment	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
注：規定した評価時点（当該評価時点データとしての採用許容期間の範囲内）以前に被験者が治療終了（End of Treatment）を迎えた場合、当該データはその直後の評価時点データとして扱った。

2.7.6.4.2.3.2.2.8.4　　生存の割合

MITT における標準的抗真菌治療終了7日後のその他の真菌による侵襲性真菌症患者の生存の割合は、70.0%（14/20例）であった。死因は、侵襲性真菌症の進行15.0%（3/20例）及び合併症15.0%（3/20例）であった。

2.7.6.4.2.3.2.2.8.5　　治験担当医師判定による臨床効果の有効率

MITT における治療終了時（End of Treatment）のその他の真菌による侵襲性真菌症に対する臨床効果の有効率（治験担当医師判定による完全奏効又は一部奏効）は55.5%（11/20例）であった。

Confidential

2.7.6.4.2.4　　結論

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（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）を対象に、P00041試験の外部対照群として、標準的抗真菌治療の有効性のデータベースを構築するレトロスペクティブ、カルテレビュー、多施設共同試験において以下の結論が得られた。

- P02387試験は、P00041試験とほぼ同一医療機関、同時期に可能な限り同じ診断／選択基準とした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（DRC 判定による確定診断例／臨床診断例）を対象に実施した。
- 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）における治療終了時（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、44.0%（96/218例）であった。
- MITT における主要原因真菌別の治療終了時（End of Treatment）の侵襲性真菌症に対する総合効果の有効率は以下のとおりであった。
  (1) *Aspergillus* 属：25.6%（22/86例）
  (2) *Fusarium* 属：50.0%（2/4例）
  (3) *Coccidioides* 属：42.9%（3/7例）
  (4) ムーコル目：50.0%（4/8例）
  (5) クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌：0%（0/2例）
  (6) *Candida* 属：53.3%（16/30例）
  (7) *Cryptococcus* 属：57.8%（37/64例）
  (8) その他の真菌：60.0%（12/20例）

Confidential

2.7.6.4.2.5　　付録

付録 2.7.6.4.2-1　ベースライン時†の病原真菌の菌種／属別、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）（P02387 試験）

Primary Disease	Isolate		Controls				
			Responders		Non-Responders		Total
			n	%	n	%	N
Aspergillus	None		4	21.1	15	78.9	19
	Aspergillus	*Aspergillus*	0	0	3	100	3
		Aspergillus flavus	3	18.8	13	81.3	16
		Aspergillus fumigatus	12	35.3	22	64.7	34
		Aspergillus glaucus	0	0	1	100	1
		Aspergillus niger	2	28.6	5	71.4	7
		Aspergillus sp.	0	0	1	100	1
		Aspergillus terreus	2	15.4	11	84.6	13
	Fusarium	*Fusarium sp.*	0	0	2	100	2
	Candida	*Candida krusei*	0	0	1	100	1
	Total		22	25.6	64	74.4	86
Fusarium	*Aspergillus*	*Aspergillus flavus*	0	0	2	100	2
	Fusarium	*Fusarium*	1	100	0	0	1
		Fusarium sp.	1	33.3	2	66.7	3
	Total		2	50	2	50	4
Zygomycetes	None		3	50	3	50	6
	Zygomycetes	*Mucor*	0	0	1	100	1
		Rhizopus	1	100	0	0	1
	Total		4	50	4	50	8
Chromoblastomycosis /Mycetoma	None		0	0	1	100	1
	Chromoblastomycosis /Mycetoma	*Fonsecaea pedrosoi*	0	0	1	100	1
	Total		0	0	2	100	2
Coccidioides	None		2	50	2	50	4
	Coccidioides	*Coccidioides immitis*	1	33.3	2	66.7	3
	Total		3	42.9	4	57.1	7
Candida	*Aspergillus*	*Aspergillus flavus*	0	0	1	100	1
	Candida	*Candida albicans*	7	63.6	4	36.4	11
		Candida glabrata	4	50	4	50	8
		Candida krusei	2	40	3	60	5
		Candida parapsilosis	3	100	0	0	3
		Candida tropicalis	0	0	4	100	4
		Debaryomyces hansenii	1	100	0	0	1
		Pichia guilliermondii	1	100	0	0	1
	Total		16	53.3	14	46.7	30
Cryptococcus	None		5	83.3	1	16.7	6
	Cryptococcus	*Cryptococcus neoformans*	32	55.2	26	44.8	58
	Total		37	57.8	27	42.2	64

Confidential

付録 2.7.6.4.2-1　ベースライン時†の病原真菌の菌種／属別、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）（P02387 試験）（続き）

Primary Disease	Isolate		Controls				
			Responders		Non-Responders		Total
			n	%	n	%	N
Other Fungi	None		6	75	2	25	8
	Other Fungi	*Ajellomyces capsulatus*	0	0	3	100	3
		Histoplasmosis	2	50	2	50	4
		Paecilomyces	0	0	1	100	1
		Saccharomyces cerevisiae	1	100	0	0	1
		Sporothrix schenckii	1	100	0	0	1
		Trichosporon beigelii	1	100	0	0	1
		Trichosporon mucoides	1	100	0	0	1
	Total		12	60	8	40	20
Total	None		20	45.5	24	54.5	44
	Aspergillus	*Aspergillus*	0	0	3	100	3
		Aspergillus flavus	3	18.8	13	81.3	16
		Aspergillus fumigatus	12	35.3	22	64.7	34
		Aspergillus glaucus	0	0	1	100	1
		Aspergillus niger	2	28.6	5	71.4	7
		Aspergillus sp.	0	0	1	100	1
		Aspergillus terreus	2	15.4	11	84.6	13
	Fusarium	*Fusarium*	1	100	0	0	1
		Fusarium sp.	1	33.3	2	66.7	3
	Zygomycetes	*Mucor*	0	0	1	100	1
		Rhizopus	1	100	0	0	1
	Chromoblastomycosis /Mycetoma	*Fonsecaea pedrosoi*	0	0	1	100	1
	Coccidioides	*Coccidioides immitis*	1	33.3	2	66.7	3
	Candida	*Candida albicans*	7	63.6	4	36.4	11
		Candida glabrata	4	50	4	50	8
		Candida krusei	2	40	3	60	5
		Candida parapsilosis	3	100	0	0	3
		Candida tropicalis	0	0	4	100	4
		Debaryomyces hansenii	1	100	0	0	1
		Pichia guilliermondii	1	100	0	0	1
	Cryptococcus	*Cryptococcus neoformans*	32	55.2	26	44.8	58
	Other Fungi	*Ajellomyces capsulatus*	0	0	3	100	3
		Histoplasmosis	2	50	2	50	4
		Paecilomyces	0	0	1	100	1
		Saccharomyces cerevisiae	1	100	0	0	1
		Sporothrix schenckii	1	100	0	0	1
		Trichosporon beigelii	1	100	0	0	1
		Trichosporon mucoides	1	100	0	0	1
	Total		96	44	122	56	218

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
†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）の前30日以内に培養で特定された主要原因真菌と一致する菌種／属について要約した。
注：
1.救済治療としての標準的抗真菌治療開始日の前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。
2.主要原因真菌と菌種が一致しない場合は「None」として取り扱った。
DRC 判定により主要原因真菌が特定された。病理組織学的検査又は救済治療としての標準的抗真菌治療開始日前30日より前の

培養で菌種が特定された場合は「None」として取り扱った。すべての侵襲性真菌症患者（確定診断例又は臨床診断例）の主要原因真菌が特定された。

Confidential

2.7.6.4.3　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ポサコナゾール旧カプセル治療の海外第Ⅱ相、非盲検、非対照、多施設共同試験（C/I97-280試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.3: CI97_280]の概要を以下に示す。

2.7.6.4.3.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

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ポサコナゾール旧カプセル（400 mg 1日1回投与）の安全性、忍容性及び有効性を評価する第Ⅱ相長期投与試験

実施医療機関

海外多施設共同（米国を含む計2ヵ国の9施設）

治験期間

1998年2月12日～2000年2月28日

開発の相

第Ⅱ相

投与期間

6ヵ月間

目的

【主要目的】

- 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6ヵ月間経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

【副次目的】

- 治験薬投与6ヵ月後の臨床効果及び再燃率からポサコナゾール旧カプセルの有効性を評価する。

治験デザイン

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第Ⅱ相、非盲検、非対照、多施設共同試験である。

C/I97-280試験の評価期間†を以下に示す。

- 治療期：治験薬投与開始から最終投与日まで
- 追跡調査期：治験薬の投与期間に応じて以下のとおりとした。
  (1) 治験薬の4～6ヵ月間投与完了した被験者：治験薬最終投与後1年間
  (2) 治験薬投与4ヵ月未満の被験者：治験薬最終投与後1ヵ月間

†プロトコール改訂（1998年9月13日）により、以下の通り変更された。
治療期：12ヵ月間　→　6ヵ月間に変更
追跡調査期：治験薬を4～6ヵ月間投与完了した被験者：
治験薬最終投与6ヵ月後及び12ヵ月後 → 治験薬最終投与後1年間

用法・用量

ポサコナゾール旧カプセルを400 mg 1日1回食事とともに経口投与した。

主な診断／選択基準

- 18歳以上の患者（性別及び人種不問）
- 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
  (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
  a) HIV感染の有無を問わず、肺疾患の症状（咳嗽、胸痛、喀血及び呼吸困難など）が3ヵ月以上あり、胸部画像で慢性活動性肺感染が認められ、痰、気管支洗浄、肺組織又は胸水から *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
  b) 以下のいずれか1つを満たすHIV感染患者で、肺疾患の症状（咳嗽、胸痛、喀血及び呼吸困難など）又は胸部画像で肺異常が3ヵ月未満認められ、痰、気管支洗浄、肺組織又は胸水から *C. immitis* が分離された患者
  - CD4数：250 cells/mm^{3}未満
  - びまん性網状粒状型の肺病変、又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
  (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

- ベースライン時のコクシジオイデス症の標準化スコア†の合計が4ポイント以上の患者（ただし、それ以降の評価が得られない可能性が高い異常値を除く）

† National Institute of Allergy and Infectious Diseases（NIAID）の Mycoses Study Group によるコクシジオイデス症をスコア化するシステム

評価基準

【有効性】

1)　主要評価項目

- 治験薬投与6ヵ月後の臨床効果の有効率

2)　副次評価項目

- 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

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。

【安全性】

1)　主要評価項目

- 投与中止に至った重度の副作用の発現割合

2)　その他の評価項目

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）負荷投与試験及び心電図等を評価した。有害事象は、治験薬投与開始から追跡調査期までの各評価時点で得られた事象を収集した。なお、コクシジオイデス症に関連する症状は有害事象として記録しなかったが、治験薬投与開始後に新たな感染部位が認められた場合は有害事象として記録した。有害事象の程度は Acquired Immunodeficiency Syndrome（AIDS）/NIAID の基準を、臨床検査値の程度（Grade）は WHO 分類を用いて評価し、治験担当医師が程度［4段階：軽度（Grade 1）、中等度（Grade 2）、重度（Grade 3）、生命を脅かす（Grade 4）］を判定した。有害事象名は、治験担当医師が症例報告書に記載した事象名を WHO-ART の器官別大分類及び基本語で読み替えた。

C Confidential

統計計画及び解析

【有効性】

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。

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。

【安全性】

安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）とした。

有害事象は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計した。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、この期間外であっても、同意取得後に有害事象として報告された事象はすべて集計した。また、臨床検査値、バイタルサイン、ACTH 負荷投与試験結果及び心電図を集計した。

C Confidential

2.7.6.4.3.2　　被験者の内訳及び背景

2.7.6.4.3.2.1　　被験者の内訳

治験薬投与開始から追跡調査期までの被験者の内訳を[表 2.7.6.4.3-1]に示す。

C/I97-280試験に組み入れられ、治験薬投与を受けた計20例のうち、治験薬投与の完了例は75%（15/20例）、早期中止例は25%（5/20例）であった。中止理由は、管理上の理由15%（3/20例）、死亡5%（1/20例）及び同意撤回5%（1/20例）であった。

追跡調査の規定は、治験薬の投与期間により異なるが、追跡調査の未実施例20%（4/20例）、追跡調査の完了例70%（14/20例）、追跡調査の中止例10%（2/20例）であった。

表 2.7.6.4.3-1 被験者の内訳：治験薬投与開始から追跡調査期まで（All Treated Subjects）（C/I97-280 試験）

Status	POS (n=20)
Discontinued Treatment	5 (25)
Subject did not wish to continue	1 (5)
Administrative	3 (15)
Death	1 (5)
Completed Treatment	15 (75)
Never Entered Follow-up†	4 (20)
Discontinued Follow-up†	2 (10)
Lost to Follow-up†‡	2 (10)
Completed Follow-up†	14 (70)

POS：ポサコナゾール
† [資料5.3.5.2.3: CI97_280] Table 6では、被験者7例が追跡調査期の未実施例としてカウントされたが、データベース固定後に2例が追跡調査を完了し、1例が治験薬投与30週目の追跡調査を実施していることが判明したため、本表では当該3例を除く4例を追跡調査未実施例としてカウントし、追跡調査完了例に2例、中止例（追跡不能）に1例を加えて集計した。
‡ [資料5.3.5.2.3: CI97_280] Table 6では、被験者1例が追跡不能としてカウントされた。当該被験者は治験薬投与14ヵ月後追跡調査来院を実施していた（C/I97-280試験では、8ヵ月以上の追跡調査が実施されれば、追跡調査期を完了したとみなした）が、その後最終来院を行わず再来院もしなかったため追跡不能とみなされた。このほか、上述のデータベース固定後に治験薬投与30週目の追跡調査を実施していることが判明した1例を加え、本表では2例を追跡不能とした。
治験薬の用法・用量（QD：1日1回）
ポサコナゾール旧カプセル400 mg QD を経口投与

2.7.6.4.3.2.2　　解析対象集団

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、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）に含まれた被験者は15例であった。

2.7.6.4.3.2.3　　人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の背景因子を[表 2.7.6.4.3-2]に、ベースライン特性を[表 2.7.6.4.3-3]に示す。

治験薬が投与された20例での平均年齢は45.5歳（範囲：24～67歳）であった。性別は男性65%（13/20例）及び女性35%（7/20例）であった。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）］であった。

コクシジオイデス症の標準化スコアの合計の平均値は11（範囲：5～27）であった。また、症状スコアの平均値は5（範囲：1～15）で、病変部位数スコアの平均値は4（範囲：2～10）であった。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）。なお、C/I97-280試験では、HIV 陽性患者の組入れを可としていたが、HIV 陽性患者の組入れはなかった。

表 2.7.6.4.3-2 被験者の背景因子（All Treated Subjects）（C/I97-280 試験）

	POS (n=20)
Age (y)	
Mean (SD)	45.5 (14.2)
Median	45.5
Min - Max	24 - 67
Gender (n, %)	
Female	7 (35)
Male	13 (65)
Race (n, %)	
Asian	1 (5)
Black	2 (10)
Caucasian	9 (45)
Hispanic	8 (40)

POS：ポサコナゾール、SD：標準偏差
治験薬の用法・用量（QD：1日1回）
ポサコナゾール旧カプセル400 mg QD を経口投与

表 2.7.6.4.3-3 ベースライン特性（All Treated Subjects）（C/I97-280 試験）

	POS (n = 20)
Total Coccidioidomycosis Score	
Mean (SD)	11 (5.3)
Median	9
Mini - Max	5 - 27
Total Signs/Symptoms Score	
Mean (SD)	5 (3.1)
Median	4.5
Mini - Max	1 - 15
Extent of Involvement Score	
Mean (SD)	4 (2.8)
Median	3
Mini - Max	2 - 10
Disease Class Code (n, %)	
Chronic active pulmonary	8 (40)
Skeletal	5 (25)
Soft tissue	6 (30)
Missing	1 (5)

POS：ポサコナゾール、SD：標準偏差
治験薬の用法・用量（QD：1日1回）
ポサコナゾール旧カプセル400 mg QD を経口投与

C Confidential

2.7.6.4.3.2.4　　曝露期間

治験薬が投与された20例の曝露期間は、6ヵ月以上（181日以上）が40%（8/20例）、151～180日が35%（7/20例）、91～120日が10%（2/20例）、61～90日が10%（2/20例）、1～30日が5%（1/20例）であった。

2.7.6.4.3.3　　有効性の結果

2.7.6.4.3.3.1　　コクシジオイデス症患者の臨床効果：治験薬投与6ヵ月後

コクシジオイデス症患者にポサコナゾール旧カプセル400 mg を1日1回、6ヵ月間経口投与した際の治験薬投与6ヵ月後の臨床効果を[表 2.7.6.4.3-4]に示す。

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、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。

表 2.7.6.4.3-4 コクシジオイデス症患者の臨床効果：治験薬投与 6 ヵ月後
（Protocol Evaluable 及び All Treated Subjects）（C/I97-280 試験）

Result	Protocol Evaluable (n=15)	All Treated (n=20)
Success	12 (80%)	15 (75%)
Failure	3 (20%)	5 (25%)

治験薬の用法・用量（QD：1日1回）
ポサコナゾール旧カプセル400 mg QD を経口投与

2.7.6.4.3.3.2　　コクシジオイデス症患者の臨床効果：治験薬投与4ヵ月後

治験薬投与4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、Protocol Evaluable Subjects 67%（10/15例）及び All Treated Subjects 50%（10/20例）であった。

2.7.6.4.3.3.3　　コクシジオイデス症患者の再燃率

治験薬投与6ヵ月後の臨床効果が有効であった被験者で、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（再燃）した被験者はいなかった。

2.7.6.4.3.4　　薬物動態の結果

本試験で得られたポサコナゾールの血漿中薬物動態パラメータに関しては[2.7.2.1.4.1 項]に記載

した。

2.7.6.4.3.5　　安全性の結果

2.7.6.4.3.5.1　　有害事象及び副作用

2.7.6.4.3.5.1.1　　有害事象の要約

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ヵ月間経口投与をした C/I97-280試験で認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.4.3-5]に示す。

有害事象の発現割合は90%（18/20例）、副作用の発現割合は60%（12/20例）であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は5%（1/20例）、重篤な有害事象の発現割合は15%（3/20例）で、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は5%（1/20例）であった。

表 2.7.6.4.3-5 有害事象の要約
（All Treated Subjects）（C/I97-280 試験）

	POS (N=20)
有害事象	18 (90)
副作用	12 (60)
重篤な有害事象	3 (15)
重篤な副作用	0
死亡に至った有害事象	1 (5)
死亡に至った副作用	0
重度／生命を脅かす有害事象	2 (10)
投与中止に至った有害事象	1 (5)
投与中止に至った副作用	0

POS：ポサコナゾール
注：有害事象、副作用及び重度／生命を脅かす有害事象は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計し、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、同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1回）
ポサコナゾール旧カプセル400 mg QD を経口投与

2.7.6.4.3.5.1.2　　有害事象

有害事象発現例数について、発現割合0%超の集計表を[表 2.7.6.4.3-6]に示す。

有害事象の発現割合は90%（18/20例）であった。2例以上にみられた有害事象は、頭痛30%（6/20例）、口内乾燥25%（5/20例）、関節障害20%（4/20例）、皮膚小結節、多汗、疲労、ウイルス感染、上気道感染、発疹及び結膜炎 各15%（3/20例）、疼痛、高血圧、下痢、消化不良、関節痛、筋肉痛、感染、鼻出血、鼻閉及び咽頭炎 各10%（2/20例）であった。

重度／生命を脅かす有害事象の発現割合は10%（2/20例）（感染1例及び会話障害／心停止／頻呼吸／多汗1例）であった（[資料5.3.5.2.3: CI97_280] 14.3.1.1 項）。

Confidential

表 2.7.6.4.3-6 有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（C/I97-280 試験）

	POS (n=20)
Subjects Reporting Adverse Events	18 (90)
適用部位障害	3 (15)
皮膚小結節	3 (15)
自律神経系障害	7 (35)
高血圧増悪†	1 (5)
口内乾燥	5 (25)
多汗	3 (15)
一般的全身障害	9 (45)
胸痛	1 (5)
紅斑	1 (5)
疲労	3 (15)
発熱	1 (5)
肉芽腫病変	1 (5)
頭痛	6 (30)
疼痛	2 (10)
外傷	1 (5)
心・血管障害（一般）	3 (15)
高血圧	2 (10)
失神	1 (5)
中枢・末梢神経系障害	3 (15)
浮動性めまい	1 (5)
発声障害	1 (5)
会話障害	1 (5)
胎児障害	1 (5)
皮様嚢腫	1 (5)
消化管障害	5 (25)
下痢	2 (10)
消化不良	2 (10)
歯肉炎	1 (5)
悪心	1 (5)
齲歯	1 (5)
嘔吐	1 (5)
心拍数・心リズム障害	1 (5)
心停止	1 (5)
肝臓・胆管系障害	2 (10)
ビリルビン血症	1 (5)
黄疸	1 (5)
代謝・栄養障害	2 (10)
高血糖	1 (5)
低カルシウム血症	1 (5)
口渇	1 (5)
筋・骨格系障害	6 (30)
関節痛	2 (10)
関節障害	4 (20)
筋肉痛	2 (10)
精神障害	3 (15)
うつ病	1 (5)
情動不安定	1 (5)
不眠症	1 (5)

C Confidential

表 2.7.6.4.3-6 有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（C/I97-280 試験）（続き）

	POS (n=20)
女性生殖（器）障害‡	1 (14)
月経障害	1 (14)
抵抗機構障害	6 (30)
単純ヘルペス	1 (5)
感染	2 (10)
ウイルス感染	3 (15)
呼吸器系障害	11 (55)
喘息	1 (5)
気管支炎	1 (5)
咳嗽	1 (5)
鼻出血	2 (10)
鼻閉	2 (10)
鼻刺激感	1 (5)
咽頭炎	2 (10)
呼吸不全	1 (5)
鼻漏	1 (5)
喀痰増加	1 (5)
頻呼吸	1 (5)
上気道感染	3 (15)
皮膚・皮膚付属器障害	6 (30)
ざ瘡	1 (5)
皮膚乾燥	1 (5)
爪の障害	1 (5)
そう痒症	1 (5)
発疹	3 (15)
外科および内科処置	2 (10)
歯科治療	1 (5)
術後創感染	1 (5)
泌尿器系障害	2 (10)
血尿	1 (5)
排尿頻回	1 (5)
視覚障害	3 (15)
結膜炎	3 (15)
白血球・網内系障害	1 (5)
頚部リンパ節症	1 (5)

POS：ポサコナゾール
†高血圧増悪は、器官別大分類の「自律神経系障害」に分類されているが、実際は「心・血管障害（一般）」に分類される事象であった。
‡女性被験者のみで発現割合を算出した。
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1回）
ポサコナゾール旧カプセル400 mg QD を経口投与

C Confidential

2.7.6.4.3.5.1.3　　副作用

副作用発現例数について、発現割合0%超の集計表を[表 2.7.6.4.3-7]に示す。

副作用の発現割合は60%（12/20例）であった。2例以上にみられた副作用は、口内乾燥25%（5/20例）、頭痛15%（3/20例）、皮膚小結節、疲労及び発疹 各10%（2/20例）であった。

重度／生命を脅かす副作用は認められず、副作用の程度はいずれも軽度又は中等度であった（[資料5.3.5.2.3: CI97_280] 14.3.1.2 項）。

表 2.7.6.4.3-7 副作用の発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（C/I97-280 試験）

	POS (n=20)
Subjects Reporting Treatment-Related Adverse Events	12 (60)
適用部位障害	2 (10)
皮膚小結節	2 (10)
自律神経系障害	5 (25)
高血圧増悪†	1 (5)
口内乾燥	5 (25)
多汗	1 (5)
一般的全身障害	6 (30)
紅斑	1 (5)
疲労	2 (10)
肉芽腫病変	1 (5)
頭痛	3 (15)
心・血管障害（一般）	1 (5)
高血圧	1 (5)
中枢・末梢神経系障害	2 (10)
浮動性めまい	1 (5)
発声障害	1 (5)
消化管障害	1 (5)
下痢	1 (5)
消化不良	1 (5)
肝臓・胆管系障害	2 (10)
ビリルビン血症	1 (5)
黄疸	1 (5)
代謝・栄養障害	1 (5)
低カルシウム血症	1 (5)
口渇	1 (5)
筋・骨格系障害	2 (10)
関節痛	1 (5)
関節障害	1 (5)
筋肉痛	1 (5)
精神障害	2 (10)
情動不安定	1 (5)
不眠症	1 (5)
女性生殖（器）障害‡	1 (14)
月経障害 ‡	1 (14)

C Confidential

表 2.7.6.4.3-7 副作用の発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（C/I97-280 試験）（続き）

	POS (n=20)
呼吸器系障害	3 (15)
鼻出血	1 (5)
鼻刺激感	1 (5)
咽頭炎	1 (5)
鼻漏	1 (5)
皮膚・皮膚付属器障害	5 (25)
ざ瘡	1 (5)
皮膚乾燥	1 (5)
そう痒症	1 (5)
発疹	2 (10)
泌尿器系障害	1 (5)
血尿	1 (5)
視覚障害	1 (5)
結膜炎	1 (5)

POS：ポサコナゾール
†高血圧増悪は、器官別大分類の「自律神経系障害」に分類されているが、実際は「心・血管障害（一般）」に分類される事象であった。
‡女性被験者のみで発現割合を算出した。
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した副作用を集計した。
治験薬の用法・用量（QD：1日1回）
ポサコナゾール旧カプセル400 mg QD を経口投与

2.7.6.4.3.5.2　死亡

死亡に至った有害事象は心停止の1例であった。当該被験者は、治験薬投与30日目（治験薬最終投与15日後）に重篤な多汗、頻呼吸及び会話障害を伴う呼吸不全により入院し、同日に心停止を発症し死亡した。心停止は治験担当医師により治験薬との因果関係なしと判定された。

なお、重篤な有害事象（死亡に至った有害事象を含む）の一覧は[資料5.3.5.2.3: CI97_280] 14.3.2.2.1 項に、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5.3.5.2.3: CI97_280] 14.3.3 項に示す。

2.7.6.4.3.5.3　重篤な有害事象

重篤な有害事象は、3例に7件認められた。その内訳は、上述の多汗、頻呼吸及び会話障害を伴う呼吸不全を発現し、心停止により死亡した1例のほか、感染1例及び手術（左足の第2指切断）1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なしと判定された。感染1例は生命を脅かす事象と判定され、最終評価時点で未回復であった。手術1例は有害事象として報告された事象ではないが、治験依頼者の Drug Safety Surveillance のデータベースに含まれた。

なお、重篤な有害事象の一覧は[資料5.3.5.2.3: CI97_280] 14.3.2.2.1 項に、重篤な有害事象の叙述は[資料5.3.5.2.3: CI97_280] 14.3.3 項に示す。

Confidential

2.7.6.4.3.5.4　　投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は心停止1例のみであった。当該被験者は関節リウマチの合併症を有し、治験薬投与14日目に鎮痛剤が効かない関節障害を発現し、治験薬投与15日目に治験薬の投与を中止した。当該被験者は、上述の治験薬投与30日目（治験薬最終投与15日後）に重篤な多汗、頻呼吸及び会話障害を伴う呼吸不全により入院し、同日に心停止を発症し死亡した被験者であった。

C/I97-280試験では投与中止に至った重度の副作用の発現割合を安全性の主要評価項目としたが、該当する被験者はいなかった。

なお、投与中止に至った有害事象の一覧は[資料5.3.5.2.3: CI97_280] 16.2.1.2 項に示す。

2.7.6.4.3.5.5　　臨床検査値

臨床検査値で臨床的に意味のある変動［Grade 0、1又は2（ベースライン時）から Grade 3又は4（治験薬投与6ヵ月後）への変動］は認められなかった。

2.7.6.4.3.5.6　　安全性に関連したその他の所見

全般的に、バイタルサイン及び安全性に関するその他の所見の評価では、基礎疾患に起因する変化が認められた。ACTH 負荷投与試験では、治験薬投与に起因する視床下部－下垂体－副腎（HPA）系の抑制を示すエビデンスは得られなかった。骨密度の測定では、臨床的に意味のある骨密度減少が認められた被験者はいなかった。超音波検査では、女性被験者の卵巣の大きさに臨床的に意味のある変化はなく、ポサコナゾール旧カプセルの長期投与による抗エストロゲン作用は認められなかった。心電図では、臨床的に意味のある所見はみられなかった。

2.7.6.4.3.6　　結論

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400 mg を1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した第Ⅱ相、非盲検、非対照、多施設共同試験において、以下の結論が得られた。

- ポサコナゾールは、良好な忍容性を示した。
- 臨床検査値、バイタルサイン及び安全性に関連するその他の所見の評価においてポサコナゾール旧カプセル投与による臨床的に意味のある傾向又はパターンは認められなかった。
- 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。
- 治験薬投与6ヵ月後の臨床効果が有効であった被験者で、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はいなかった。

Confidential

2.7.6.4.4　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ポサコナゾール経口懸濁液治療の海外後期第Ⅲ相、非盲検、非対照、多施設共同、限定アクセス試験（P02095試験）［参考資料］

治験総括報告書[資料5.3.5.2.4: P02095]の概要を以下に示す。

2.7.6.4.4.1　試験方法の概要

治験実施計画書標題

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非盲検、限定アクセス試験

実施医療機関

海外多施設共同（米国を含む計32ヵ国の310施設）

治験期間

2001年4月23日～2007年3月8日

開発の相

後期第Ⅲ相

投与期間

以下の指標を基に、治験担当医師が被験者ごとに適切な投与期間を判断した。

- 侵襲性真菌症の臨床診断
- 原因となる病原真菌
- 侵襲性真菌症の重症度
- 基礎疾患の重症度
- 免疫抑制からの回復
- 臨床反応速度

28日間以上又は一部奏効以上の臨床症状効果が認められるまで投与した。完全奏効例では、感染症によるすべての徴候及び症状の回復後7日目に投与を中止した。以下の疾患を有する被験者は、別途投与期間を設定した。

1) 14日間以上又は症状の回復後7日間以上投与
　カンジダ症のうち、カンジダ血症、播種性／転移性（深部器官）、肝脾カンジダ症又はカンジダ心内膜炎
2) 好中球減少症［好中球絶対数（ANC）<500/mm^3］の回復後14日間以上投与
　好中球減少症患者（完全奏効例）

延命治療が必要な被験者又は2年以上の治療が必要と見込まれる被験者は、安全性及び忍容性を

C Confidential

1年に1回以上評価し、治療継続の妥当性を判断した。

また、一部の実施医療機関のムーコル症患者（有効性評価対象例）では4週間以上投与し、これらの被験者で、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では最長8週間投与可とした。8週間を超える継続投与が必要な場合は、最長36ヵ月間又はポサコナゾールが上市されるまでP02095試験を継続、あるいは、P02095試験外で既承認のアムホテリシンBデオキシコール酸製剤又はアムホテリシンB脂質製剤を投与可とした。

目的

以下のいずれかに該当する侵襲性真菌症患者を対象に、非盲検下でポサコナゾール経口懸濁液の安全性を評価する。

1) 標準的抗真菌治療†が無効であり、他に有効な治療法がない
2) 過去に実施した標準的抗真菌治療で重篤、重度若しくは生命を脅かす毒性が認められた、又は臓器不全のため、標準的抗真菌治療が不可能
3) 過去の臨床試験（P00041試験、P00298試験又はP01893試験）でポサコナゾールによる治療が有効で、重篤な真菌症の再発予防のため、長期にわたるポサコナゾールの抑制／維持療法が必要

† 標準的抗真菌治療：アムホテリシンB製剤、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール、フルシトシン、カスポファンギンによる治療

治験デザイン

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。また、一部の実施医療機関では、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）を計画した。

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。

P02095試験の評価期間を以下に示す。

- 治療期：治験薬投与開始から最終投与日まで
- 追跡調査期：治験薬最終投与／中止後1ヵ月間

用法・用量

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。状態が安定している外来の被験者では、ポサコナゾール

C Confidential

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した。体重34 kg未満の被験者では、投与レジメンを書面で指示した。小児被験者の推奨用量は、[表2.7.6.4.4-1]のガイドラインを用いた。

表 2.7.6.4.4-1 小児被験者に対するポサコナゾール経口懸濁液の推奨用量（P02095試験）

Baseline Weight	Dose (mg)	Suspension Volume Dispensed (mL)	Frequency
≥ 34 kg	400 mg	10 mL	BID with meals
20-33.9 kg	200 mg	5 mL	BID with meals
15-19.9 kg	100 mg	2.5 mL	BID with meals
< 15 kg	6 mg/kg		BID with meals

BID：1日2回

主な診断／選択基準

- 18歳以上の成人及び2歳以上の小児（性別及び人種不問）
- 以下のいずれかに該当する侵襲性真菌症患者（治験担当医師判定による確定診断例／臨床診断例）
  (1) 他の既承認の抗真菌薬による適切な治療において、感染症が悪化又は不変のために治療失敗した侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）
  (2) 抗真菌治療と因果関係のある重篤、重度又は生命を脅かす毒性の既往歴を有する侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）
  (3) 標準的抗真菌治療の継続が不可能な臓器不全（血清クレアチニンが>2.5 mg/dL又は推定クレアチニンクリアランスが<25 mL/minの腎機能障害等）を併発している侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）
  (4) 現在有効な治療法がない侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）
  (5) 他の抗真菌薬による侵襲性真菌症（確定診断例／臨床診断例）の初回コントロール後、維持療法として抗真菌薬による継続治療が必要で、既承認のアゾール系抗真菌薬に不耐容である患者。医師により非経口抗真菌薬（アムホテリシンB又はキャンディン系）の長期投与が適切又は臨床的に妥当と判断されない場合、ポサコナゾール経口懸濁液が治療選択肢の一つとなりうる。
  (6) 消耗性であるが、直ちに生命を脅かす真菌症ではなく、高い確率で身体障害に至る可能性があり、過去に抗真菌治療で失敗した患者

ムーコル症患者（有効性評価対象例）の選択基準は、上記に加え、以下のいずれか一つ以上に該当する患者とした。

- アムホテリシンBデオキシコール酸製剤又はアムホテリシンB脂質製剤（7日間以上かつ最大14日間）が無効又は不耐容（悪化又は不変）のムーコル症（確定診断例／臨床診断例）

C Confidential

- アムホテリシン B デオキシコール酸製剤又はアムホテリシン B 脂質製剤の投与中に重篤、重度又は生命を脅かす毒性の既往歴を有するムーコル症（確定診断例／臨床診断例）
- 標準的抗真菌治療の継続が不可能な臓器不全（血清クレアチニンが>2.5 mg/dL 又は推定クレアチニンクリアランスが<25 mL/min の腎機能障害等）を併発しているムーコル症（確定診断例／臨床診断例）
- アムホテリシン B デオキシコール酸製剤又はアムホテリシン B 脂質製剤の投与が不可能な臓器不全を併発している患者

評価基準

【有効性】

P02095試験では、侵襲性真菌症の有効性評価は計画しなかったが、一部の実施医療機関では、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）を計画し、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）を評価することとした。無増悪は、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。

【薬物動態】

治験実施計画書改訂2で、治療失敗の徴候がある被験者を対象に、薬物動態の評価のため毎月血漿検体を採取することが追加されたが、治験実施計画書改訂3以降では、薬物動態は評価しないこととした。

【安全性】

有害事象、心電図及び妊娠検査結果を評価した。有害事象の評価項目は、治験実施計画書の改訂に応じて以下のとおりとした。

- 治験実施計画書改訂2まで（2001年4月～2003年12月31日までに治療期を開始し、最終評価が2004年1月30日以前の被験者）は、すべての有害事象を収集した。
- 治験実施計画書改訂3以降（2004年1月1日以降に治療期を開始した被験者及び2004年1月31日以降も治療期を継続した被験者）は、重篤な有害事象及び非重篤かつ未知の副作用を収集した。

有害事象は、同意取得から追跡調査期までの各評価時点で得られた事象を収集した。有害事象の程度は、Acquired Immunodeficiency Syndrome（AIDS）/ National Institute of Allergy and Infectious Diseases（NIAID）の基準を用いて評価し、治験担当医師が程度（4段階：軽度、中等度、重度、生命を脅かす）を判定した。有害事象名は、治験担当医師が症例報告書に記載した事象名をMedDRA v10.0の器官別大分類及び基本語で読み替えた。

C Confidential

統計計画及び解析

【有効性】

ムーコル症患者の対象例が少なかったため、解析は行わなかった。

【薬物動態】

十分な薬物動態データが得られなかったため、解析は行わなかった。

【安全性】

安全性解析対象集団は、治験薬を1回以上投与されたすべての被験者（All Treated Subjects）とした。

有害事象は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計した。死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は、この期間外であっても、同意取得後に有害事象として報告された事象はすべて集計した。また、心電図及び妊娠検査結果を集計した。

P02095試験の被験者の内訳、人口統計学的特性、有害事象及び心電図は治験データベースを用いて集計した。ただし、妊娠に関する情報、及び治験データベース固定後に報告された死亡を含む重篤な有害事象は、治験依頼者の Global Pharmacovigilance（GPV）データベースに登録されたため、死亡を含む重篤な有害事象及び妊娠については、GPV データベースを用いて集計した。

2.7.6.4.4.2　被験者の内訳及び背景

2.7.6.4.4.2.1　被験者の内訳

P02095試験の治験データベースに基づく治験薬投与開始から最終投与日までの被験者の内訳を[表 2.7.6.4.4-2]に、追跡調査期の被験者の内訳を[表 2.7.6.4.4-3]に示す。

P02095試験の治験データベースには、ポサコナゾール経口懸濁液が1回以上投与された985例が含まれた。そのうち治療期完了例は33%（329/985例）、早期中止例は64%（635/985例）であった。主な中止理由は有害事象31%（306/985例）及び治療失敗10%（95/985例）であった。このほか、データベース固定時点で治療期が未完了であった被験者が21例報告された。治療期終了後、1ヵ月間の追跡調査期に移行した被験者は542例であった。そのうち追跡調査期完了例は69%（373/542例）、早期中止例は31%（169/542例）であった。

また、ムーコル症の有効性評価に組み入れられた被験者は6例であった。このうち1例は治験実施計画書の適格性基準に合致していなかったため早期中止した。

GPV データベースに含まれた被験者は989例で、治験データベースに含まれた985例のほか、同意取得後に重篤な有害事象を発現し、治験薬が投与されなかった4例が含まれた。

Confidential

表 2.7.6.4.4-2 被験者の内訳：治験薬投与開始から最終投与日まで（P02095 試験）

Subject Disposition	Number of Subjects (%)
Treated	985 (100)
Completed Treatment Phase	329 (33)
Discontinued Treatment Phase	635 (64)
Adverse Event	306 (31)
Treatment Failure	95 (10)
Subject did not wish to continue, reasons unrelated	49 (5)
Noncompliance with protocol	35 (4)
Lost to follow-up	16 (2)
Did not meet protocol eligibility	8 (1)
Administrative	125 (13)
Other	1 (<1)
Ongoing	21 (2)

注：治験データベースに基づく。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・重篤な疾患を有する被験者：200 mg QID を経口／経腸投与
・状態が安定している外来の被験者：400 mg BID を経口投与
・体重34 kg 未満の被験者：投与レジメンを書面で指示した。
・小児被験者の推奨用量：[表 2.7.6.4.4-1]のガイドラインを用いた。

表 2.7.6.4.4-3 被験者の内訳：追跡調査期（P02095 試験）

Subject Disposition	Number of Subjects (%)
Entered Follow Up	542 (100)
Completed Follow Up	373 (69)
Discontinued Follow Up	169 (31)
Adverse event	55 (10)
Subject did not wish to continue, reasons unrelated	23 (4)
Lost to follow-up	23 (4)
Treatment Failure	17 (3)
Noncompliance with protocol	12 (2)
Did not meet protocol eligibility	2 (<1)
Administrative	37 (7)
Missing	133
Never Entered Follow Up	310

注：治験データベースに基づく。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・重篤な疾患を有する被験者：200 mg QID を経口／経腸投与
・状態が安定している外来の被験者：400 mg BID を経口投与
・体重34 kg 未満の被験者：投与レジメンを書面で指示した。
・小児被験者の推奨用量：[表 2.7.6.4.4-1]のガイドラインを用いた。

2.7.6.4.4.2.2　　解析対象集団

治験薬が1回以上投与された被験者（All Treated Subjects）は、治験データベースで985例、GPV データベース（死亡を含む重篤な有害事象）で989例であった。なお、治験データベースに含まれず、GPV データベースに含まれた4例は治験薬未投与例であったが、All Treated Subjects に含まれた。

Confidential

2.7.6.4.4.2.3　　人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の背景因子（治験データベースに基づく）を[表 2.7.6.4.4-4]に示す。

P02095試験の治験データベースに組み入れられた985例の平均年齢は41.9歳［範囲：1～86歳（下限値22ヵ月。ただし、22ヵ月未満であった2例を除く）］であった。年齢の分布は、18～64歳75%（740/985例）、18歳未満13%（128/985例）、65歳以上11%（112/985例）であった。性別は男性65%（645/985例）及び女性34%（339/985例）で、欠測が1例であった。また、被験者の多くは白人で72%（708/985例）であった。

ムーコル症の有効性評価に組み入れられた6例の性別の内訳は、男性4例及び女性2例で、年齢は18～64歳が3例、65歳以上が3例であった。人種は白人3例、黒人3例であった。早期中止した1例を除く5例は、ポリエン系抗真菌薬を2週間未満投与後、初回治療に不耐容又は基礎疾患が腎機能障害のいずれかの理由により組み入れられた。

表 2.7.6.4.4-4 被験者の背景因子（P02095 試験）

Demographic Characteristic	POS (n=985)
Age (years)	
Mean (SD)	41.9 (18.9)
Median	44.0
Range	1 - 86†
Missing	5
Age: Number (%) of Subjects	
<18 years	128 (13)‡
18 to <65 years	740 (75)
≥65 years	112 (11)‡
Missing	5 (1)
Race: Number (%) of Subjects	
White	708 (72)
Non-White	276 (28)
Black	100 (10)
Asian	30 (3)
Hispanic	130 (13)
Other	16 (2)
Missing	1 (<1)
Sex: Number (%) of Subjects	
Male	645 (65)
Female	339 (34)
Missing	1 (<1)

POS：ポサコナゾール、SD：標準偏差、GPV：Global Pharmacovigilance
† 生後1～14日であった2例を除く。データベース固定後に最年少の被験者を評価した結果、22ヵ月未満が2例（それぞれ生後1日及び14日）認められた。両被験者は誤って成人として報告されていた。当該2例を除く年齢範囲の下限値は22ヵ月であった。P02095試験に組み入れられた全被験者の生年月日情報は、データレビュー又は同程度の確認は必要としないと判断したため、上記2例以外にも年齢又は年齢区分のエラーが存在する可能性がある。なお、P02095試験は、治療使用試験であり、得られたデータの解釈は限定的なことから、これらの情報の治験データベース上の修正は行わなかった。
‡ 小児及び高齢者に含まれた被験者数は、GPV データベースと異なる。
注：治験データベースに基づく。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・重篤な疾患を有する被験者：200 mg QID を経口／経腸投与
・状態が安定している外来の被験者：400 mg BID を経口投与
・体重34 kg 未満の被験者：投与レジメンを書面で指示した。

・小児被験者の推奨用量：[表 2.7.6.4.4-1]のガイドラインを用いた。

2.7.6.4.4.2.4　　曝露期間

治験薬が投与された985例（投与期間不明54例を含む）での曝露期間の中央値は124日（範囲：1～1929日）であった。曝露期間が540日以上の被験者の割合は10%（101/985例）であった。

Confidential

2.7.6.4.4.3　　有効性の結果

一部の実施医療機関では、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）を計画したが、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。

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していなかったため、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の被験者）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なしと判定された、基礎疾患（特発性肺線維症）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。

2.7.6.4.4.4　　薬物動態の結果

治験実施計画書改訂2において治療失敗の徴候がある被験者で血漿中薬物濃度の測定検体を採取することとしたが、治験実施計画書改訂3により薬物動態を評価しないこととなった。詳細は[資料5.3.5.2.4: P02095]を参照のこと。

C Confidential

2.7.6.4.4.5　安全性の結果

2.7.6.4.4.5.1　有害事象及び副作用

2.7.6.4.4.5.1.1　有害事象の要約

侵襲性真菌症患者にポサコナゾール経口懸濁液200 mg を1日4回又は400 mg を1日2回経口投与した P02095試験で認められた有害事象の要約を[表 2.7.6.4.4-5]に示す。

有害事象の発現割合は、治験薬が投与された全被験者（治験データベース）の81%（795/985例）に認められた。治験データベースに基づく副作用の発現割合は31%（302/985例）であった。

GPV データベースに基づく死亡に至った有害事象の発現割合は39%（384/989例）、重篤な有害事象の発現割合は69%（684/989例）、重篤な副作用の発現割合は12%（118/989例）であった。

表 2.7.6.4.4-5 有害事象の要約
（All Treated Subjects）（P02095 試験）

	n/N (%)
有害事象	795/985 (81)
副作用	302/985 (31)
死亡に至った有害事象	384/989 (39)
重篤な有害事象	684/989 (69)
重篤な副作用	118/989 (12)
重度／生命を脅かす有害事象	601/985 (61)

注：非重篤の有害事象は治験データベース、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は Global Pharmacovigilance（GPV）データベースに基づく。
注：有害事象、副作用及び重度／生命を脅かす有害事象は、治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した事象を集計し、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は、同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・重篤な疾患を有する被験者：200 mg QID を経口／経腸投与
・状態が安定している外来の被験者：400 mg BID を経口投与
・体重34 kg 未満の被験者：投与レジメンを書面で指示した。
・小児被験者の推奨用量：[表 2.7.6.4.4-1]のガイドラインを用いた。

2.7.6.4.4.5.1.2　有害事象

治験データベースに基づく有害事象発現例数について、発現割合2%以上の集計表を[表 2.7.6.4.4-6]に、発現割合0%超の集計表を[付録 2.7.6.4.4-1]に、年齢区分別（18歳未満／18～64歳／65歳以上）（いずれかの年齢区分で発現割合2%以上）の集計表を[表 2.7.6.4.4-7]に示す。

有害事象の発現割合は81%（795/985例）であった。よくみられた有害事象（発現割合10%以上）は、発熱17%（171/985例）、悪心15%（144/985例）、嘔吐14%（133/985例）、下痢11%（110/985例）、頭痛11%（110/985例）及び呼吸困難10%（94/985例）であった。

重度／生命を脅かす有害事象の発現割合は61%（601/985例）であった（[資料5.3.5.2.4: P02095] 14.3.1.3 項）。

年齢区分別（18歳未満／18～64歳／65歳以上）では、有害事象の種類及び発現割合に重要な違いはみられなかった。

表 2.7.6.4.4-6 有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）

Summary of Treatment-emergent Adverse Events	Number (%) of Subjects (n=985)
Subjects Reporting any Adverse Event	795 (81)
感染症および寄生虫症	449 (46)
肺炎	73 (7)
敗血症	37 (4)
副鼻腔炎	35 (4)
菌血症	29 (3)
帯状疱疹	22 (2)
上気道感染	22 (2)
ブドウ球菌性菌血症	21 (2)
尿路感染	20 (2)
インフルエンザ	19 (2)
ブドウ球菌感染	19 (2)
蜂巣炎	18 (2)
敗血症性ショック	18 (2)
気管支炎	17 (2)
サイトメガロウイルス感染	17 (2)
真菌性肺炎	17 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	363 (37)
呼吸困難	94 (10)
咳嗽	89 (9)
呼吸不全	71 (7)
胸水	42 (4)
鼻出血	39 (4)
低酸素症	38 (4)
喀血	36 (4)
湿性咳嗽	33 (3)
咽喉頭疼痛	27 (3)
胸膜痛	25 (3)
喘鳴	23 (2)
鼻閉	22 (2)
気胸	20 (2)
呼吸窮迫	20 (2)
肺水腫	19 (2)
労作性呼吸困難	17 (2)
鼻漏	17 (2)
全身障害および投与局所様態	358 (36)
発熱	171 (17)
末梢性浮腫	64 (6)
疲労	53 (5)
疾患進行	48 (5)
悪寒	46 (5)
無力症	44 (4)
胸痛	42 (4)
疼痛	36 (4)
多臓器不全	35 (4)
浮腫	17 (2)
粘膜の炎症	16 (2)

C Confidential

表 2.7.6.4.4-6 有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

Summary of Treatment-emergent Adverse Events	Number (%) of Subjects (n=985)
胃腸障害	339 (34)
悪心	144 (15)
嘔吐	133 (14)
下痢	110 (11)
腹痛	80 (8)
便秘	54 (5)
上腹部痛	35 (4)
腹部膨満	25 (3)
腹水	17 (2)
口内乾燥	17 (2)
消化不良	15 (2)
臨床検査	253 (26)
血中アルカリホスファターゼ増加	37 (4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	31 (3)
体重減少	27 (3)
血中クレアチニン増加	26 (3)
肝機能検査異常	23 (2)
肝酵素上昇	22 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21 (2)
心電図 QT 補正間隔延長	18 (2)
血中ビリルビン増加	16 (2)
神経系障害	250 (25)
頭痛	110 (11)
浮動性めまい	39 (4)
痙攣	28 (3)
傾眠	17 (2)
代謝および栄養障害	221 (22)
低カリウム血症	57 (6)
高血糖	38 (4)
高カリウム血症	30 (3)
脱水	28 (3)
食欲不振	27 (3)
低マグネシウム血症	27 (3)
水分過負荷	22 (2)
低カルシウム血症	20 (2)
食欲減退	17 (2)
低ナトリウム血症	16 (2)
血液およびリンパ系障害	182 (18)
貧血	66 (7)
血小板減少症	53 (5)
発熱性好中球減少症	33 (3)
好中球減少症	32 (3)
白血球減少症	20 (2)
血管障害	171 (17)
低血圧	75 (8)
高血圧	62 (6)

C Confidential

表 2.7.6.4.4-6 有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

Summary of Treatment-emergent Adverse Events	Number (%) of Subjects (n=985)
皮膚および皮下組織障害	164 (17)
発疹	37 (4)
そう痒症	23 (2)
脱毛症	17 (2)
多汗症	15 (2)
筋骨格系および結合組織障害	159 (16)
四肢痛	45 (5)
関節痛	43 (4)
背部痛	40 (4)
筋骨格痛	22 (2)
筋痛	15 (2)
心臓障害	154 (16)
頻脈	33 (3)
徐脈	17 (2)
心肺停止	16 (2)
精神障害	139 (14)
うつ病	43 (4)
不眠症	40 (4)
不安	36 (4)
精神状態変化	21 (2)
錯乱状態	18 (2)
激越	15 (2)
腎および尿路障害	135 (14)
腎不全	37 (4)
急性腎不全	25 (3)
傷害、中毒および処置合併症	109 (11)
処置による疼痛	19 (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）	106 (11)
急性骨髄性白血病	18 (2)
再発急性骨髄性白血病	17 (2)
肝胆道系障害	84 (9)
高ビリルビン血症	30 (3)
眼障害	82 (8)
霧視	16 (2)
免疫系障害	67 (7)
移植片対宿主病	24 (2)

注：治験データベースに基づく。
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・重篤な疾患を有する被験者：200 mg QID を経口／経腸投与
・状態が安定している外来の被験者：400 mg BID を経口投与
・体重34 kg 未満の被験者：投与レジメンを書面で指示した。
・小児被験者の推奨用量：[表 2.7.6.4.4-1]のガイドラインを用いた。

表 2.7.6.4.4-7 有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、年齢区分別、発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）

Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Age	Subjects <18 years (n=128)	Subjects 18 years to <65 years (n=740)	Subjects ≥65 years (n=112)
Subjects Reporting any Adverse Event	104 (81)	594 (80)	92 (82)
感染症および寄生虫症	62 (48)	340 (46)	44 (39)
肺炎	7 (5)	58 (8)	8 (7)
副鼻腔炎	7 (5)	26 (4)	2 (2)
ブドウ球菌感染	7 (5)	11 (1)	1 (1)
菌血症	5 (4)	21 (3)	2 (2)
真菌感染	5 (4)	6 (1)	3 (3)
カンジダ症	4 (3)	10 (1)	0
帯状疱疹	4 (3)	17 (2)	1 (1)
インフルエンザ	4 (3)	13 (2)	2 (2)
骨髄炎	4 (3)	2 (<1)	0
アデノウイルス感染	3 (2)	2 (<1)	0
α溶血性レンサ球菌感染	3 (2)	0	0
細菌性敗血症	3 (2)	9 (1)	2 (2)
胃腸炎	3 (2)	5 (1)	2 (2)
シュードモナス感染	3 (2)	7 (1)	0
敗血症性ショック	3 (2)	12 (2)	3 (3)
ブドウ球菌性菌血症	3 (2)	17 (2)	1 (1)
上気道感染	3 (2)	16 (2)	3 (3)
ウイルス感染	3 (2)	1 (<1)	0
細菌感染	2 (2)	7 (1)	0
気管支肺アスペルギルス症	2 (2)	4 (1)	2 (2)
眼感染	2 (2)	2 (<1)	0
大葉性肺炎	2 (2)	4 (1)	0
肺感染	2 (2)	3 (<1)	0
シュードモナス菌性肺感染	2 (2)	4 (1)	3 (3)
口腔ヘルペス	2 (2)	7 (1)	0
爪囲炎	2 (2)	2 (<1)	0
咽頭炎	2 (2)	2 (<1)	0
シュードモナス性敗血症	2 (2)	4 (1)	0
敗血症	2 (2)	33 (4)	2 (2)
真菌性副鼻腔炎	2 (2)	6 (1)	0
レンサ球菌性菌血症	2 (2)	2 (<1)	0
蜂巣炎	1 (1)	15 (2)	2 (2)
サイトメガロウイルス感染	1 (1)	16 (2)	0
中耳炎	1 (1)	3 (<1)	2 (2)
真菌性肺炎	1 (1)	15 (2)	0
急性副鼻腔炎	0	4 (1)	2 (2)
気管支炎	0	16 (2)	1 (1)
カテーテル関連感染	0	6 (1)	2 (2)
大腸菌感染	0	3 (<1)	2 (2)
腎盂腎炎	0	0	2 (2)
尿路感染	0	18 (2)	2 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	47 (37)	281 (38)	33 (29)
呼吸不全	12 (9)	56 (8)	3 (3)
咳嗽	9 (7)	74 (10)	6 (5)
鼻出血	6 (5)	28 (4)	5 (4)
鼻閉	5 (4)	16 (2)	1 (1)
咽喉頭疼痛	5 (4)	18 (2)	4 (4)

C Confidential

表 2.7.6.4.4-7 有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、年齢区分別、発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Age	Subjects <18 years (n=128)	Subjects 18 years to <65 years (n=740)	Subjects ≥65 years (n=112)
急性呼吸窮迫症候群	4 (3)	9 (1)	1 (1)
胸水	4 (3)	33 (4)	4 (4)
原因不明の器質化性肺炎	3 (2)	1 (<1)	0
呼吸困難	3 (2)	81 (11)	10 (9)
低酸素症	3 (2)	30 (4)	4 (4)
鼻漏	3 (2)	11 (1)	3 (3)
高炭酸ガス血症	2 (2)	3 (<1)	0
気胸	2 (2)	16 (2)	2 (2)
肺出血	2 (2)	9 (1)	1 (1)
肺高血圧症	2 (2)	2 (<1)	0
肺水腫	2 (2)	17 (2)	0
呼吸窮迫	2 (2)	18 (2)	0
無気肺	1 (1)	2 (<1)	2 (2)
発声障害	1 (1)	8 (1)	3 (3)
労作性呼吸困難	1 (1)	15 (2)	1 (1)
喀血	1 (1)	32 (4)	2 (2)
肺浸潤	1 (1)	12 (2)	0
喘鳴	1 (1)	19 (3)	3 (3)
胸膜痛	0	25 (3)	0
湿性咳嗽	0	28 (4)	5 (4)
全身障害および投与局所様態	40 (31)	279 (38)	38 (34)
発熱	24 (19)	131 (18)	16 (14)
疾患進行	5 (4)	40 (5)	3 (3)
疼痛	5 (4)	29 (4)	2 (2)
胸痛	4 (3)	30 (4)	8 (7)
末梢性浮腫	4 (3)	50 (7)	9 (8)
カテーテル留置部位紅斑	3 (2)	2 (<1)	0
悪寒	3 (2)	38 (5)	5 (4)
多臓器不全	3 (2)	29 (4)	3 (3)
全身性浮腫	2 (2)	7 (1)	1 (1)
浮腫	2 (2)	14 (2)	1 (1)
カテーテル留置部位疼痛	1 (1)	2 (<1)	2 (2)
疲労	1 (1)	46 (6)	6 (5)
粘膜の炎症	1 (1)	14 (2)	1 (1)
無力症	0	38 (5)	6 (5)
死亡	0	7 (1)	2 (2)
全身健康状態低下	0	6 (1)	2 (2)
倦怠感	0	12 (2)	1 (1)
胃腸障害	40 (31)	260 (35)	37 (33)
嘔吐	19 (15)	101 (14)	12 (11)
悪心	15 (12)	115 (16)	14 (13)
下痢	14 (11)	85 (11)	10 (9)
腹痛	8 (6)	65 (9)	7 (6)
便秘	7 (5)	42 (6)	5 (4)
上腹部痛	4 (3)	28 (4)	3 (3)
腹水	3 (2)	11 (1)	3 (3)
胃腸出血	3 (2)	6 (1)	0
口腔内潰瘍形成	3 (2)	5 (1)	2 (2)
肛門直腸障害	2 (2)	0	0

C Confidential

表 2.7.6.4.4-7 有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、年齢区分別、発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Age	Subjects <18 years (n=128)	Subjects 18 years to <65 years (n=740)	Subjects ≥65 years (n=112)
消化不良	2 (2)	11 (1)	2 (2)
歯肉炎	2 (2)	2 (<1)	0
イレウス	2 (2)	5 (1)	0
口腔内痛	1 (1)	2 (<1)	2 (2)
腹部膨満	0	23 (3)	2 (2)
口内乾燥	0	15 (2)	2 (2)
鼓腸	0	10 (1)	2 (2)
臨床検査	33 (26)	195 (26)	24 (21)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (5)	22 (3)	1 (1)
血中クレアチニン増加	7 (5)	16 (2)	3 (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (5)	13 (2)	1 (1)
血中尿素増加	4 (3)	8 (1)	0
肝酵素上昇	4 (3)	17 (2)	1 (1)
肝機能検査異常	4 (3)	18 (2)	1 (1)
白血球数増加	3 (2)	1 (<1)	1 (1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (2)	4 (1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2)	34 (5)	1 (1)
血中カリウム増加	2 (2)	3 (<1)	1 (1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2)	2 (<1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	2 (2)	1 (<1)	0
プロトロンビン時間延長	2 (2)	5 (1)	0
血中ビリルビン増加	1 (1)	13 (2)	2 (2)
血液培養陽性	1 (1)	8 (1)	2 (2)
心電図 QT 補正間隔延長	1 (1)	15 (2)	2 (2)
トランスアミナーゼ上昇	1 (1)	6 (1)	2 (2)
体重減少	1 (1)	21 (3)	5 (4)
神経系障害	31 (24)	197 (27)	21 (19)
頭痛	10 (8)	93 (13)	7 (6)
浮動性めまい	4 (3)	31 (4)	4 (4)
脳浮腫	3 (2)	3 (<1)	0
傾眠	3 (2)	13 (2)	1 (1)
感覚鈍麻	2 (2)	11 (1)	1 (1)
意識消失	2 (2)	4 (1)	1 (1)
末梢性ニューロパシー	2 (2)	6 (1)	1 (1)
痙攣	1 (1)	25 (3)	2 (2)
記憶障害	1 (1)	3 (<1)	2 (2)
錯感覚	1 (1)	12 (2)	1 (1)
嗜眠	0	11 (1)	2 (2)
失神	0	2 (<1)	2 (2)
代謝および栄養障害	29 (23)	177 (24)	15 (13)
高血糖	7 (5)	28 (4)	3 (3)
低カリウム血症	7 (5)	46 (6)	4 (4)
低マグネシウム血症	7 (5)	18 (2)	2 (2)
高カリウム血症	5 (4)	22 (3)	3 (3)
水分過負荷	4 (3)	16 (2)	2 (2)
脱水	3 (2)	24 (3)	1 (1)
低カルシウム血症	3 (2)	15 (2)	2 (2)
アシドーシス	2 (2)	4 (1)	1 (1)
食欲不振	2 (2)	24 (3)	1 (1)

C Confidential

表 2.7.6.4.4-7 有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、年齢区分別、発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Age	Subjects <18 years (n=128)	Subjects 18 years to <65 years (n=740)	Subjects ≥65 years (n=112)
高カルシウム血症	2 (2)	6 (1)	0
高リン酸塩血症	2 (2)	2 (<1)	1 (1)
低アルブミン血症	2 (2)	4 (1)	0
低血糖症	2 (2)	11 (1)	0
低ナトリウム血症	2 (2)	10 (1)	4 (4)
鉄過剰	2 (2)	1 (<1)	0
食欲減退	0	15 (2)	2 (2)
血液およびリンパ系障害	25 (20)	136 (18)	19 (17)
貧血	8 (6)	50 (7)	8 (7)
発熱性好中球減少症	8 (6)	22 (3)	3 (3)
血小板減少症	5 (4)	41 (6)	7 (6)
好中球減少症	4 (3)	26 (4)	2 (2)
リンパ節症	3 (2)	2 (<1)	1 (1)
播種性血管内凝固	2 (2)	2 (<1)	1 (1)
脾腫	1 (1)	9 (1)	2 (2)
白血球減少症	0	19 (3)	1 (1)
血管障害	21 (16)	134 (18)	15 (13)
低血圧	10 (8)	56 (8)	8 (7)
高血圧	12 (9)	47 (6)	3 (3)
大動脈瘤	0	0	2 (2)
皮膚および皮下組織障害	19 (15)	131 (18)	14 (13)
皮膚病変	5 (4)	7 (1)	0
皮膚乾燥	3 (2)	9 (1)	0
そう痒症	3 (2)	16 (2)	4 (4)
発疹	3 (2)	29 (4)	5 (4)
そう痒性皮疹	2 (2)	4 (1)	0
蕁麻疹	2 (2)	0	0
脱毛症	1 (1)	16 (2)	0
多汗症	1 (1)	14 (2)	0
褥瘡性潰瘍	0	8 (1)	3 (3)
点状出血	0	5 (1)	2 (2)
斑状丘疹状皮疹	0	3 (<1)	3 (3)
筋骨格系および結合組織障害	10 (8)	131 (18)	18 (16)
四肢痛	4 (3)	37 (5)	4 (4)
関節痛	3 (2)	36 (5)	4 (4)
背部痛	3 (2)	32 (4)	5 (4)
筋痛	2 (2)	13 (2)	0
筋痙縮	1 (1)	9 (1)	2 (2)
筋骨格痛	1 (1)	17 (2)	4 (4)
関節炎	0	3 (<1)	2 (2)
心臓障害	22 (17)	109 (15)	22 (20)
徐脈	4 (3)	12 (2)	1 (1)
心不全	4 (3)	7 (1)	3 (3)
心嚢液貯留	3 (2)	11 (1)	0
心停止	2 (2)	10 (1)	1 (1)
心臓内血栓	2 (2)	0	0
頻脈	2 (2)	28 (4)	3 (3)
心室機能不全	2 (2)	0	1 (1)
心肺停止	1 (1)	11 (1)	4 (4)

表 2.7.6.4.4-7 有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、年齢区分別、発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Age	Subjects <18 years (n=128)	Subjects 18 years to <65 years (n=740)	Subjects ≥65 years (n=112)
動悸	1 (1)	4 (1)	2 (2)
急性心筋梗塞	0	2 (<1)	2 (2)
心房細動	0	8 (1)	2 (2)
精神障害	11 (9)	113 (15)	14 (13)
不眠症	4 (3)	33 (4)	3 (3)
激越	3 (2)	8 (1)	4 (4)
うつ病	3 (2)	35 (5)	5 (4)
不安	1 (1)	32 (4)	3 (3)
精神状態変化	1 (1)	17 (2)	2 (2)
錯乱状態	0	16 (2)	2 (2)
腎および尿路障害	20 (16)	105 (14)	8 (7)
血尿	5 (4)	7 (1)	2 (2)
腎不全	5 (4)	31 (4)	1 (1)
蛋白尿	2 (2)	6 (1)	0
急性腎不全	2 (2)	22 (3)	1 (1)
腎機能障害	2 (2)	3 (<1)	0
排尿困難	1 (1)	12 (2)	1 (1)
夜間頻尿	0	1 (<1)	2 (2)
傷害、中毒および処置合併症	17 (13)	77 (10)	15 (13)
処置による疼痛	7 (5)	11 (1)	1 (1)
術後発熱	2 (2)	0	0
皮膚裂傷	2 (2)	4 (1)	0
挫傷	1 (1)	4 (1)	2 (2)
転倒	0	12 (2)	1 (1)
処置後出血	0	2 (<1)	2 (2)
治療薬毒性	0	1 (<1)	0
輸血反応	0	4 (1)	3 (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）	16 (13)	72 (10)	17 (15)
再発急性リンパ性白血病	3 (2)	2 (<1)	0
白血病再発	3 (2)	4 (1)	0
急性リンパ性白血病	2 (2)	5 (1)	1 (1)
再発急性骨髄性白血病	2 (2)	14 (2)	1 (1)
白血病	2 (2)	5 (1)	1 (1)
肺新生物	2 (2)	5 (1)	0
急性骨髄性白血病	1 (1)	11 (1)	5 (4)
悪性新生物進行	0	1 (<1)	2 (2)
肝胆道系障害	9 (7)	64 (9)	10 (9)
高ビリルビン血症	6 (5)	22 (3)	1 (1)
胆石症	1 (1)	5 (1)	2 (2)
肝腫大	1 (1)	7 (1)	2 (2)
胆嚢炎	0	1 (<1)	3 (3)
急性胆嚢炎	0	2 (<1)	2 (2)
耳および迷路障害	5 (4)	25 (3)	3 (3)
耳痛	3 (2)	6 (1)	2 (2)
眼障害	4 (3)	73 (10)	5 (4)
霧視	1 (1)	14 (2)	1 (1)

Confidential

表 2.7.6.4.4-7 有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、年齢区分別、発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Age	Subjects <18 years (n=128)	Subjects 18 years to <65 years (n=740)	Subjects ≥65 years (n=112)
免疫系障害	13 (10)	51 (7)	3 (3)
急性腸管移植片対宿主病	5 (4)	6 (1)	1 (1)
急性皮膚移植片対宿主病	3 (2)	10 (1)	0
急性肝移植片対宿主病	2 (2)	5 (1)	0
移植片対宿主病	2 (2)	21 (3)	1 (1)
移植拒絶反応	2 (2)	2 (<1)	2 (2)
外科および内科処置	8 (6)	33 (4)	4 (4)
肺葉切除	2 (2)	7 (1)	0
創縁切除	2 (2)	0	0
内分泌障害	2 (2)	20 (3)	2 (2)
副腎機能不全	1 (1)	8 (1)	2 (2)

注：治験データベースに基づく。年齢データが不明の5例も含まれる。
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・重篤な疾患を有する被験者：200 mg QID を経口／経腸投与
・状態が安定している外来の被験者：400 mg BID を経口投与
・体重34 kg 未満の被験者：投与レジメンを書面で指示した。
・小児被験者の推奨用量：[表 2.7.6.4.4-1]のガイドラインを用いた。

2.7.6.4.4.5.1.3　副作用

治験データベースに基づく副作用発現例数について、発現割合1%以上の集計表を[表 2.7.6.4.4-8]に示す。

副作用の発現割合は31%（302/985例）であった。よくみられた副作用（発現割合2%以上）は、悪心5%（51/985例）、嘔吐4%（37/985例）、下痢3%（26/985例）、血中アルカリホスファターゼ増加2%（20/985例）、頭痛2%（17/985例）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加2%（16/985例）及び肝酵素上昇2%（15/985例）であった。

重度／生命を脅かす副作用の発現割合は11%（104/985例）であった（[資料5.3.5.2.4: P02095] 14.3.1.4 項）。

表 2.7.6.4.4-8 副作用発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 1%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）

Summary of Treatment-Related Treatment-emergent Adverse Events	Number (%) of Subjects (n=985)
Subjects Reporting any Adverse Event	302 (31)
胃腸障害	101 (10)
悪心	51 (5)
嘔吐	37 (4)
下痢	26 (3)
腹痛	13 (1)
上腹部痛	7 (1)
臨床検査	96 (10)
血中アルカリホスファターゼ増加	20 (2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	16 (2)
肝酵素上昇	15 (2)
心電図 QT 補正間隔延長	13 (1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (1)
血中ビリルビン増加	11 (1)
肝機能検査異常	10 (1)
神経系障害	48 (5)
頭痛	17 (2)
浮動性めまい	8 (1)
反射亢進	7 (1)
皮膚および皮下組織障害	43 (4)
発疹	11 (1)
脱毛症	9 (1)
全身障害および投与局所様態	42 (4)
発熱	12 (1)
疲労	11 (1)
疾患進行	7 (1)
末梢性浮腫	5 (1)
代謝および栄養障害	31 (3)
食欲減退	7 (1)
低カリウム血症	6 (1)
食欲不振	5 (1)
心臓障害	29 (3)
心房細動	5 (1)
洞性徐脈	5 (1)
肝胆道系障害	28 (3)
高ビリルビン血症	13 (1)
血液およびリンパ系障害	18 (2)
血小板減少症	6 (1)
好中球減少症	5 (1)
血管障害	12 (1)
高血圧	6 (1)

注：治験データベースに基づく
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した副作用を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・重篤な疾患を有する被験者：200 mg QID を経口／経腸投与
・状態が安定している外来の被験者：400 mg BID を経口投与
・体重34 kg 未満の被験者：投与レジメンを書面で指示した。
・小児被験者の推奨用量：[表 2.7.6.4.4-1]のガイドラインを用いた。

2.7.6.4.4.5.2　　死亡

GPV データベースに基づく死亡に至った有害事象発現例数について、年齢区分別（全被験者／18歳未満／65歳以上）（いずれかの年齢区分で発現割合2%以上）の集計表を[表 2.7.6.4.4-9]に示す。

死亡に至った有害事象の発現割合は39%（384/989例）であった。よくみられた死亡に至った有害事象（発現割合2%以上）は、疾患進行11%（111/989例）、呼吸不全8%（76/989例）、多臓器不全5%（47/989例）、敗血症4%（35/989例）、急性骨髄性白血病2%（23/989例）、心肺停止2%（21/989例）、肺炎2%（20/989例）、再発急性骨髄性白血病2%（18/989例）、敗血症性ショック2%（16/989例）及び肺出血2%（15/989例）であった。死亡に至った有害事象はいずれも、P02095試験に組み入れられた重病の患者集団で予見されるものであった。

年齢区分別（18歳未満／65歳以上）では、18歳未満の被験者と全被験者の死亡に至った有害事象の種類及び分布に重要な違いはみられなかった。65歳以上の被験者では、全被験者と比較して死亡に至った有害事象の発現割合が若干高かったが、有害事象の分布は類似していた。

死亡に至った副作用の発現割合は2%（22/989例）であった。2例以上にみられた事象は、多臓器不全<1%（3/989例）、カンジダ性敗血症、敗血症性ショック、疾患進行、血中ビリルビン増加及び肝不全 各<1%（2/989例）であった。

なお、死亡に至った有害事象の一覧は[資料5.3.5.2.4: P02095] 14.3.2.1 項に示す。

Confidential

表 2.7.6.4.4-9 死亡に至った有害事象発現例数
（器官別大分類及び基本語別、年齢区分別、いずれかの年齢区分で発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）

Any Adverse Event by Body System Preferred Term	All Subjects Population (%) (n=989)	Subjects <18 Years (%) (n=129)	Subjects ≥65 Years (%) (n=113)
Subjects Reporting Any Adverse Event	384 (39)	46 (36)	53 (47)
全身障害および投与局所様態	152 (15)	20 (16)	19 (17)
疾患進行	111 (11)	13 (10)	15 (13)
多臓器不全	47 (5)	8 (6)	3 (3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	151 (15)	18 (14)	21 (19)
呼吸不全	76 (8)	13 (10)	6 (5)
肺出血	15 (2)	1 (1)	3 (3)
低酸素症	14 (1)	1 (1)	3 (3)
急性呼吸窮迫症候群	10(1)	2 (2)	2 (2)
呼吸停止	10 (1)	0	2 (2)
喀血	9 (1)	0	4 (4)
誤嚥	3 (<1)	0	2 (2)
肺高血圧症	2 (<1)	2 (2)	0
感染症および寄生虫症	130 (13)	9 (7)	15 (13)
敗血症	35 (4)	2 (2)	1 (1)
肺炎	20 (2)	0	3 (3)
敗血症性ショック	16 (2)	2 (2)	3 (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）	95 (10)	11 (9)	11 (10)
急性骨髄性白血病	23 (2)	1 (1)	4 (4)
再発急性骨髄性白血病	18 (2)	2 (2)	2 (2)
急性リンパ性白血病	11 (1)	2 (2)	1 (1)
白血病再発	8 (1)	2 (2)	0
再発急性リンパ性白血病	5 (1)	3 (2)	0
心臓障害	56 (6)	6 (5)	8 (7)
心肺停止	21 (2)	0	3 (3)
心停止	10 (1)	2 (2)	1 (1)
心不全	9 (1)	2 (2)	1 (1)
心肺不全	4 (<1)	2 (2)	0
心筋梗塞	3 (<1)	0	2 (2)
神経系障害	35 (4)	5 (4)	2 (2)
脳梗塞	4 (<1)	2 (2)	0
脳浮腫	2 (<1)	2 (2)	0
代謝および栄養障害	18 (2)	2 (2)	4 (4)
成長障害	3 (<1)	0	2 (2)
脱水	2 (<1)	0	2 (2)
胃腸障害	15 (2)	3 (2)	3 (3)
胃腸出血	5 (1)	2 (2)	0
肝胆道系障害	15 (2)	3 (2)	1 (1)
肝不全	10 (1)	3 (2)	0
免疫系障害	13 (1)	4 (3)	2 (2)
移植片対宿主病	8 (1)	2 (2)	1 (1)
移植拒絶反応	3 (<1)	2 (2)	1 (1)

注：Global Pharmacovigilance（GPV）データベースに基づく。
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・重篤な疾患を有する被験者：200 mg QID を経口／経腸投与
・状態が安定している外来の被験者：400 mg BID を経口投与
・体重34 kg 未満の被験者：投与レジメンを書面で指示した。
・小児被験者の推奨用量：[表 2.7.6.4.4-1]のガイドラインを用いた。

C Confidential

2.7.6.4.4.5.3　　重篤な有害事象

GPV データベースに基づく重篤な有害事象発現例数について、年齢区分別（全被験者／18歳未満／65歳以上）（いずれかの年齢区分で発現割合2%以上）の集計表を[表 2.7.6.4.4-10]に示す。

重篤な有害事象の発現割合は69%（684/989例）であった。よくみられた重篤な有害事象（発現割合5%以上）は、疾患進行18%（178/989例）、発熱10%（102/989例）、呼吸不全10%（95/989例）、肺炎8%（75/989例）、呼吸困難6%（55/989例）、敗血症5%（48/989例）及び多臓器不全5%（48/989例）であった。重篤な有害事象はいずれも、P02095試験に組み入れられた重病患者集団で予見されるものであった。

年齢区分別（18歳未満／65歳以上）では、18歳未満又は65歳以上の被験者と全被験者の重篤な有害事象の種類及び分布に重要な違いはみられなかった。

重篤な副作用の発現割合は12%（118/989例）であった。よくみられた重篤な副作用（発現割合1%以上）は、悪心2%（15/989例）、嘔吐1%（14/989例）、肝酵素上昇1%（12/989例）、高ビリルビン血症1%（11/989例）、肝機能検査異常1%（10/989例）、疾患進行1%（6/989例）、発熱1%（6/989例）、腹痛1%（5/989例）、下痢1%（5/989例）及び痙攣1%（5/989例）であった。

なお、重篤な有害事象の一覧は[資料5.3.5.2.4: P02095] 14.3.2.2 項に示す。

C Confidential

表 2.7.6.4.4-10　　重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、年齢区分別、いずれかの年齢区分で発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）

Serious adverse event by Body System Preferred Term	All Subjects (%) (n=989)	Subjects <18 Years (%) (n=129)	Subjects ≥65 Years (%) (n=113)
Subjects Reporting Any Adverse Event	684 (69)	95 (74)	79 (70)
感染症および寄生虫症	346 (35)	48 (37)	27 (24)
肺炎	75 (8)	6 (5)	6 (5)
敗血症	48 (5)	2 (2)	3 (3)
菌血症	29 (3)	7 (5)	2 (2)
敗血症性ショック	23 (2)	3 (2)	4 (4)
ブドウ球菌感染	18 (2)	7 (5)	2 (2)
ブドウ球菌性菌血症	14 (1)	2 (2)	0
細菌性肺炎	13 (1)	2 (2)	0
真菌感染	11 (1)	4 (3)	1 (1)
インフルエンザ	11 (1)	4 (3)	1 (1)
細菌感染	10 (1)	2 (2)	0
副鼻腔炎	10 (1)	4 (3)	0
シュードモナス菌性肺感染	8 (1)	0	3 (3)
シュードモナス性敗血症	8 (1)	2 (2)	0
カテーテル関連感染	6 (1)	2 (2)	0
帯状疱疹	6 (1)	3 (2)	0
細菌性敗血症	5 (1)	2 (2)	0
気管支肺アスペルギルス症	4 (<1)	2 (2)	0
カンジダ症	4 (<1)	2 (2)	0
骨髄炎	4 (<1)	3 (2)	0
アデノウイルス感染	3 (<1)	2 (2)	0
α 溶血性レンサ球菌感染	3 (<1)	3 (2)	0
肝膿瘍	3 (<1)	2 (2)	0
細菌性副鼻腔炎	2 (<1)	2 (2)	0
全身障害および投与局所様態	319 (32)	49 (38)	29 (26)
疾患進行	178 (18)	27 (21)	15 (13)
発熱	102 (10)	23 (18)	7 (6)
多臓器不全	48 (5)	8 (6)	4 (4)
胸痛	15 (2)	1 (1)	3 (3)
無力症	14 (1)	1 (1)	2 (2)
末梢性浮腫	9 (1)	1 (1)	3 (3)
疼痛	7 (1)	2 (2)	0
全身健康状態低下	5 (1)	0	2 (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	282 (29)	41 (32)	31 (27)
呼吸不全	95 (10)	18 (14)	7 (6)
呼吸困難	55 (6)	1 (1)	4 (4)
低酸素症	28 (3)	3 (2)	3 (3)
肺出血	24 (2)	3 (2)	3 (3)
呼吸窮迫	22 (2)	4 (3)	2 (2)
喀血	20 (2)	0	4 (4)
咳嗽	18 (2)	5 (4)	1 (1)
胸水	16 (2)	4 (3)	0
気胸	16 (2)	2 (2)	2 (2)
急性呼吸窮迫症候群	15 (2)	3 (2)	2 (2)
呼吸停止	12 (1)	0	3 (3)
肺水腫	10 (1)	2 (2)	1 (1)
鼻出血	9 (1)	4 (3)	0
誤嚥	4 (<1)	0	2 (2)
高炭酸ガス血症	4 (<1)	2 (2)	0

C Confidential

表 2.7.6.4.4-10　　重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、年齢区分別、いずれかの年齢区分で発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

Serious adverse event by Body System Preferred Term	All Subjects (%) (n=989)	Subjects <18 Years (%) (n=129)	Subjects ≥65 Years (%) (n=113)
肺高血圧症	4 (<1)	2 (2)	0
無気肺	3 (<1)	2 (2)	0
咽喉頭疼痛	2 (<1)	2 (2)	0
神経系障害	139 (14)	15 (12)	12 (11)
痙攣	34 (3)	1 (1)	1 (1)
頭痛	21 (2)	5 (4)	0
脳出血	14 (1)	2 (2)	1 (1)
脳梗塞	8 (1)	2 (2)	0
脳浮腫	7 (1)	3 (2)	0
浮動性めまい	6 (1)	2 (2)	1 (1)
胃腸障害	126 (13)	16 (12)	10 (9)
嘔吐	40 (4)	8 (6)	1 (1)
悪心	33 (3)	6 (5)	2 (2)
腹痛	24 (2)	3 (2)	5 (4)
下痢	20 (2)	1 (1)	2 (2)
胃腸出血	14 (1)	3 (2)	0
血液およびリンパ系障害	122 (12)	17 (13)	13 (12)
発熱性好中球減少症	41 (4)	8 (6)	4 (4)
血小板減少症	33 (3)	2 (2)	3 (3)
貧血	29 (3)	2 (2)	4 (4)
好中球減少症	17 (2)	2 (2)	1 (1)
播種性血管内凝固	6 (1)	3 (2)	0
リンパ節症	2 (<1)	0	2 (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）	118 (12)	14 (11)	14 (12)
急性骨髄性白血病	25 (3)	1 (1)	4 (4)
再発急性骨髄性白血病	23 (2)	2 (2)	2 (2)
急性リンパ性白血病	12 (1)	2 (2)	1 (1)
白血病再発	9 (1)	2 (2)	0
再発急性リンパ性白血病	8 (1)	5 (4)	0
臨床検査	112 (11)	17 (13)	8 (7)
肝酵素上昇	14 (1)	2 (2)	1 (1)
肝機能検査異常	14 (1)	2 (2)	1 (1)
血中クレアチニン増加	7 (1)	2 (2)	0
心電図 QT 補正間隔延長	7 (1)	1 (1)	2 (2)
コンピュータ断層撮影異常	2 (<1)	2 (2)	0
心臓障害	102 (10)	14 (11)	16 (14)
心肺停止	25 (3)	1 (1)	3 (3)
心停止	11 (1)	2 (2)	1 (1)
心不全	11 (1)	2 (2)	2 (2)
心房細動	10 (1)	0	2 (2)
心筋梗塞	9 (1)	0	3 (3)
徐脈	8 (1)	3 (2)	1 (1)
うっ血性心不全	8 (1)	1 (1)	2 (2)
心嚢液貯留	7 (1)	3 (2)	1 (1)
心肺不全	4 (<1)	2 (2)	0
代謝および栄養障害	97 (10)	16 (12)	7 (6)
脱水	29 (3)	3 (2)	2 (2)
水分過負荷	8 (1)	4 (3)	0
低カリウム血症	8 (1)	2 (2)	2 (2)

表 2.7.6.4.4-10　　重篤な有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、年齢区分別、いずれかの年齢区分で発現割合 2%以上）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

Serious adverse event by Body System Preferred Term	All Subjects (%) (n=989)	Subjects <18 Years (%) (n=129)	Subjects ≥65 Years (%) (n=113)
成長障害	7 (1)	0	2 (2)
高血糖	7 (1)	2 (2)	0
血管障害	90 (9)	15 (12)	13 (12)
低血圧	41 (4)	8 (6)	5 (4)
高血圧	12 (1)	5 (4)	1 (1)
出血	9 (1)	1 (1)	3 (3)
大動脈瘤	2 (<1)	0	2 (2)
腎および尿路障害	86 (9)	13 (10)	2 (2)
腎不全	38 (4)	7 (5)	2 (2)
急性腎不全	25 (3)	4 (3)	0
肝胆道系障害	55 (6)	9 (7)	7 (6)
高ビリルビン血症	18 (2)	5 (4)	1 (1)
肝不全	12 (1)	4 (3)	0
胆嚢炎	5 (1)	0	4 (4)
免疫系障害	44 (4)	10 (8)	3 (3)
移植片対宿主病	28 (3)	6 (5)	1 (1)
移植拒絶反応	7 (1)	4 (3)	2 (2)
傷害、中毒および処置合併症	41 (4)	7 (5)	5 (4)
転倒	4 (<1)	0	2 (2)
精神障害	37 (4)	1 (1)	4 (4)
精神状態変化	15 (2)	1 (1)	3 (3)
筋骨格系および結合組織障害	34 (3)	5 (4)	3 (3)
背部痛	6 (1)	2 (2)	0
筋力低下	5 (1)	2 (2)	0

注：Global Pharmacovigilance（GPV）データベースに基づく。
注：同意取得後に有害事象として報告された事象を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・重篤な疾患を有する被験者：200 mg QID を経口／経腸投与
・状態が安定している外来の被験者：400 mg BID を経口投与
・体重34 kg 未満の被験者：投与レジメンを書面で指示した。
・小児被験者の推奨用量：[表 2.7.6.4.4-1]のガイドラインを用いた。

2.7.6.4.4.5.4　　投与中止に至った有害事象

P02095試験では、投与中止に至った有害事象は評価しなかった。

2.7.6.4.4.5.5　　臨床検査値

P02095試験では、臨床検査値は評価しなかった。

2.7.6.4.4.5.6　　その他の安全性に関連した所見

4)　心電図

ベースライン時及び治験薬投与後の心電図のデータを有する被験者は219例であった。このうち QT/QTc 間隔のデータを有する217例で評価した結果、ポサコナゾール経口懸濁液投与が

Confidential

QT/QTc 間隔の延長を示唆する傾向は認められなかった。

5)　妊娠

妊娠は4例5件報告された。そのうち2例2件は男性被験者の女性パートナーで、2例3件はポサコナゾール経口懸濁液が投与された女性被験者であった。1例目の男性被験者の女性パートナーは、[redacted]治験薬との因果関係は報告されなかった。2例目の男性被験者の女性パートナーは自然流産に至った。データが限られるものの、治験担当医師は時期的に治験薬との因果関係ありと判定した。女性被験者2例では3件の妊娠が報告された。1例目の女性被験者は[redacted]で、重篤な事象と判定されたが、治験薬との因果関係は否定された（転帰不明）。2例目の女性被験者では[redacted]が報告された。[redacted]に至った。[redacted]妊娠は治験薬の投与中止に至った非重篤の事象と判定された。当該被験者は健康な児を出産した。

2.7.6.4.4.6　　結論

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にポサコナゾール経口懸濁液の安全性を評価した後期第Ⅲ相、非盲検、非対照、多施設共同、限定アクセス試験において、以下の結論が得られた。

- ポサコナゾール経口懸濁液の侵襲性真菌症患者への投与は概して安全で、良好な忍容性が認められた。
- 有害事象及び重篤な有害事象の種類及び発現割合は、ポサコナゾールの既知の安全性プロファイル及び基礎疾患の状態とその治療に伴うものと一致した。
- 有害事象の種類及び発現割合には、年齢区分別（18歳未満／18～64歳／65歳以上）による差はみられなかった。
- 重篤な有害事象の種類及び発現割合には、年齢区分別（18歳未満 vs 全被験者／65歳以上 vs 全被験者）による差はみられなかった。

Confidential

2.7.6.4.4.7　　付録

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）

	Number (%) of Subjects (n=985)
Subjects Reporting any Adverse Event	795 (81)
血液およびリンパ系障害	182 (18)
貧血	66 (7)
巨赤芽球性貧血	1 (<1)
慢性疾患の貧血	1 (<1)
再生不良性貧血	1 (<1)
骨髄機能不全	2 (<1)
凝血異常	7 (1)
播種性血管内凝固	6 (1)
好酸球増加症	2 (<1)
有熱性骨髄無形成	1 (<1)
発熱性好中球減少症	33 (3)
顆粒球減少症	2 (<1)
溶血性貧血	1 (<1)
低グロブリン血症	1 (<1)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (<1)
白血球増加症	11 (1)
白血球減少症	20 (2)
リンパ節炎	1 (<1)
リンパ節症	6 (1)
リンパ球減少症	3 (<1)
小球性貧血	1 (<1)
好中球減少症	32 (3)
汎血球減少症	10 (1)
赤血球増加症	1 (<1)
脾腫	12 (1)
血小板減少症	53 (5)
血小板減少性紫斑病	1 (<1)
血栓性血小板減少性紫斑病	5 (1)
心臓障害	154 (16)
急性心筋梗塞	4 (<1)
狭心症	2 (<1)
大動脈弁閉鎖不全症	2 (<1)
不整脈	5 (1)
上室性不整脈	1 (<1)
冠動脈硬化症	1 (<1)
心房細動	10 (1)
心房粗動	5 (1)
房室ブロック	1 (<1)
房室解離	1 (<1)
徐脈性不整脈	1 (<1)
徐脈	17 (2)
左脚ブロック	2 (<1)
心停止	14 (1)
心不全	14 (1)
うっ血性心不全	9 (1)
心タンポナーデ	1 (<1)
心室障害	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
心肺停止	16 (2)
心原性ショック	2 (<1)
心拡大	2 (<1)
心筋症	1 (<1)
心肺不全	4 (<1)
心血管障害	1 (<1)
うっ血性心筋症	1 (<1)
肺性心	1 (<1)
冠動脈疾患	3 (<1)
チアノーゼ	4 (<1)
拡張機能障害	2 (<1)
心房拡張	1 (<1)
電気収縮解離	1 (<1)
期外収縮	1 (<1)
肝頚静脈逆流	1 (<1)
心臓内血栓	2 (<1)
左房拡張	2 (<1)
左室機能不全	2 (<1)
左室不全	1 (<1)
左室肥大	2 (<1)
僧帽弁閉鎖不全症	2 (<1)
心筋梗塞	6 (1)
心筋虚血	2 (<1)
心筋炎	1 (<1)
結節性調律	1 (<1)
動悸	7 (1)
心膜石灰化	1 (<1)
心嚢液貯留	14 (1)
心膜炎	2 (<1)
尿毒症性心膜炎	1 (<1)
右室肥大	2 (<1)
洞不全症候群	1 (<1)
洞停止	1 (<1)
洞性徐脈	7 (1)
洞性頻脈	6 (1)
上室性頻脈	4 (<1)
頻脈性不整脈	3 (<1)
頻脈	33 (3)
トルサード　ド　ポアン	1 (<1)
三尖弁閉鎖不全症	1 (<1)
心室機能不全	3 (<1)
心室性期外収縮	2 (<1)
心室細動	1 (<1)
心室肥大	1 (<1)
心室性頻脈	3 (<1)
先天性、家族性および遺伝性障害	4 (<1)
嚢胞性線維症	1 (<1)
ゴーシェ病	1 (<1)
混合型高脂血症	1 (<1)
包茎	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
耳および迷路障害	33 (3)
耳垢栓塞	2 (<1)
難聴	4 (<1)
両耳難聴	1 (<1)
耳閉	2 (<1)
耳不快感	2 (<1)
耳痛	11 (1)
聴覚障害	1 (<1)
聴覚過敏	1 (<1)
聴力低下	5 (1)
中耳滲出液	1 (<1)
乗物酔い	1 (<1)
耳漏	3 (<1)
回転性めまい	2 (<1)
内分泌障害	24 (2)
副腎機能不全	11 (1)
副腎抑制	1 (<1)
急性副腎皮質機能不全	2 (<1)
副腎肥大	1 (<1)
クッシング様	4 (<1)
高プロラクチン血症	1 (<1)
甲状腺機能亢進症	1 (<1)
性腺機能低下	1 (<1)
甲状腺機能低下症	4 (<1)
眼障害	82 (8)
黒内障	1 (<1)
不同視	1 (<1)
眼瞼炎	2 (<1)
失明	3 (<1)
片側失明	2 (<1)
白内障	11 (1)
結膜変色	1 (<1)
結膜出血	1 (<1)
結膜炎	12 (1)
複視	3 (<1)
眼乾燥	7 (1)
眼瞼外反	2 (<1)
眼内炎	1 (<1)
眼球突出症	1 (<1)
眼の障害	1 (<1)
眼刺激	3 (<1)
眼痛	8 (1)
眼そう痒症	2 (<1)
眼部腫脹	3 (<1)
眼瞼浮腫	1 (<1)
眼瞼下垂	1 (<1)
緑内障	1 (<1)
角膜炎	1 (<1)
乾性角結膜炎	1 (<1)
流涙増加	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
眼充血	3 (<1)
黄疸眼	5 (1)
眼サルコイドーシス	1 (<1)
視神経萎縮	1 (<1)
視神経症	1 (<1)
視神経乳頭浮腫	1 (<1)
羞明	6 (1)
点状角膜炎	1 (<1)
瞳孔反射障害	1 (<1)
網膜剥離	2 (<1)
網膜障害	1 (<1)
網膜出血	2 (<1)
網膜症	1 (<1)
強膜出血	3 (<1)
暗点	1 (<1)
潰瘍性角膜炎	2 (<1)
霧視	16 (2)
視力低下	4 (<1)
視覚障害	3 (<1)
硝子体剥離	2 (<1)
硝子体浮遊物	2 (<1)
胃腸障害	339 (34)
腹部不快感	7 (1)
腹部膨満	25 (3)
腹部腫瘤	1 (<1)
腹痛	80 (8)
下腹部痛	2 (<1)
上腹部痛	35 (4)
腹部硬直	1 (<1)
腹部圧痛	5 (1)
肛門不快感	1 (<1)
裂肛	2 (<1)
肛門の炎症	1 (<1)
肛門直腸障害	2 (<1)
アフタ性口内炎	1 (<1)
腹水	17 (2)
腸雑音異常	1 (<1)
盲腸炎	2 (<1)
大腸炎	3 (<1)
潰瘍性大腸炎	1 (<1)
便秘	54 (5)
齲歯	1 (<1)
下痢	110 (11)
血性下痢	1 (<1)
口内乾燥	17 (2)
十二指腸潰瘍	1 (<1)
出血性十二指腸潰瘍	1 (<1)
十二指腸炎	1 (<1)
消化不良	15 (2)
嚥下障害	13 (1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
小腸炎	1 (<1)
腸炎	1 (<1)
心窩部不快感	1 (<1)
びらん性食道炎	1 (<1)
便失禁	4 (<1)
糞腫	2 (<1)
変色便	1 (<1)
鼓腸	12 (1)
胃障害	2 (<1)
胃出血	1 (<1)
胃潰瘍	1 (<1)
胃炎	9 (1)
出血性胃炎	1 (<1)
胃腸出血	9 (1)
出血性胃腸潰瘍	1 (<1)
胃食道逆流性疾患	12 (1)
歯肉出血	1 (<1)
歯肉痛	1 (<1)
歯肉炎	4 (<1)
舌痛	1 (<1)
吐血	4 (<1)
血便排泄	2 (<1)
血性腹水	1 (<1)
痔核	9 (1)
裂孔ヘルニア	1 (<1)
口の感覚鈍麻	1 (<1)
イレウス	7 (1)
胃排出不全	4 (<1)
鼠径ヘルニア	2 (<1)
腸管虚血	1 (<1)
腹腔内出血	1 (<1)
過敏性腸症候群	1 (<1)
大腸穿孔	1 (<1)
口唇障害	1 (<1)
口唇乾燥	1 (<1)
口唇浮腫	1 (<1)
口唇痛	2 (<1)
下部消化管出血	3 (<1)
メレナ	3 (<1)
口腔内出血	2 (<1)
口内プラーク	1 (<1)
口腔内潰瘍形成	10 (1)
悪心	144 (15)
嚥下痛	3 (<1)
食道不快感	1 (<1)
食道痛	1 (<1)
食道狭窄	2 (<1)
食道炎	6 (1)
口腔扁平苔癬	2 (<1)
口腔粘膜点状出血	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
口腔内痛	5 (1)
口蓋障害	1 (<1)
膵壊死	1 (<1)
膵炎	5 (1)
急性膵炎	4 (<1)
耳下腺腫大	1 (<1)
肛門周囲紅斑	1 (<1)
腹膜炎	3 (<1)
腸壁気腫症	1 (<1)
気腹	1 (<1)
肛門周囲痛	5 (1)
肛門周囲そう痒症	1 (<1)
直腸出血	3 (<1)
直腸しぶり	1 (<1)
逆流性食道炎	1 (<1)
後腹膜出血	1 (<1)
唾液腺結石	1 (<1)
唾液腺障害	1 (<1)
小腸閉塞	4 (<1)
口内炎	2 (<1)
亜イレウス	2 (<1)
黒毛舌	2 (<1)
舌苔	3 (<1)
舌変色	1 (<1)
舌乾燥	1 (<1)
舌潰瘍	2 (<1)
歯の障害	1 (<1)
歯痛	8 (1)
上部消化管出血	3 (<1)
腸の軸捻転	1 (<1)
嘔吐	133 (14)
全身障害および投与局所様態	358 (36)
無力症	44 (4)
腋窩痛	1 (<1)
カテーテル合併症	7 (1)
カテーテル留置部位紅斑	5 (1)
カテーテル留置部位擦過傷	2 (<1)
カテーテル留置部位出血	2 (<1)
カテーテル留置部位炎症	2 (<1)
カテーテル留置部位疼痛	5 (1)
カテーテル留置部位静脈炎	1 (<1)
胸部不快感	4 (<1)
胸痛	42 (4)
悪寒	46 (5)
状態悪化	2 (<1)
捻髪音	1 (<1)
嚢胞	1 (<1)
死亡	9 (1)
不快感	1 (<1)
疾患進行	48 (5)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
薬効欠如	1 (<1)
薬物相互作用	1 (<1)
早期満腹	1 (<1)
顔面浮腫	5 (1)
顔面痛	2 (<1)
疲労	53 (5)
異常感	1 (<1)
線維症	1 (<1)
歩行障害	5 (1)
全身健康状態低下	8 (1)
全身性浮腫	10 (1)
肉芽腫	1 (<1)
重力性浮腫	1 (<1)
ヘパリン起因性血小板減少症	1 (<1)
ヘルニア痛	1 (<1)
低体温	7 (1)
治癒不良	2 (<1)
炎症	1 (<1)
インフルエンザ様疾患	5 (1)
注入に伴う反応	2 (<1)
注射部位結節	1 (<1)
注射部位疼痛	1 (<1)
易刺激性	3 (<1)
局所腫脹	1 (<1)
限局性浮腫	2 (<1)
注射部位からの吸収不良	1 (<1)
倦怠感	13 (1)
腫瘤	2 (<1)
粘膜の炎症	16 (2)
多臓器障害	1 (<1)
多臓器不全	35 (4)
壊死	1 (<1)
治療効果なし	2 (<1)
小結節	6 (1)
浮腫	17 (2)
末梢性浮腫	64 (6)
疼痛	36 (4)
骨盤腔内腫瘤	1 (<1)
活動状態低下	1 (<1)
圧痕浮腫	1 (<1)
発熱	171 (17)
分泌物分泌	2 (<1)
腫脹	2 (<1)
口渇	2 (<1)
潰瘍性出血	1 (<1)
肝胆道系障害	84 (9)
胆管閉塞	1 (<1)
胆管炎	1 (<1)
胆嚢炎	4 (<1)
急性胆嚢炎	4 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
胆石症	8 (1)
胆汁うっ滞	5 (1)
肝細胞融解性肝炎	4 (<1)
胆嚢障害	1 (<1)
胆嚢ポリープ	1 (<1)
肝嚢胞	2 (<1)
肝不全	10 (1)
肝機能異常	2 (<1)
肝病変	2 (<1)
肝壊死	1 (<1)
肝臓痛	1 (<1)
肝炎	3 (<1)
胆汁うっ滞性肝炎	2 (<1)
中毒性肝炎	1 (<1)
肝細胞障害	1 (<1)
肝腫大	10 (1)
肝脾腫大	4 (<1)
肝毒性	2 (<1)
高ビリルビン血症	30 (3)
虚血性肝炎	2 (<1)
黄疸	7 (1)
肝障害	2 (<1)
免疫系障害	67 (7)
急性移植片対宿主病	1 (<1)
急性腸管移植片対宿主病	12 (1)
急性肝移植片対宿主病	7 (1)
急性皮膚移植片対宿主病	13 (1)
アナフィラキシーショック	1 (<1)
骨髄移植拒絶反応	2 (<1)
慢性移植片対宿主病	3 (<1)
薬物過敏症	6 (1)
移植片対宿主病	24 (2)
過敏症	2 (<1)
低γグロブリン血症	3 (<1)
免疫再構築症候群	1 (<1)
肝移植拒絶反応	1 (<1)
肺移植拒絶反応	2 (<1)
サルコイドーシス	2 (<1)
季節性アレルギー	3 (<1)
移植拒絶反応	6 (1)
感染症および寄生虫症	449 (46)
腹部膿瘍	2 (<1)
膿瘍	3 (<1)
真菌性膿瘍	2 (<1)
四肢膿瘍	1 (<1)
膿瘍破裂	1 (<1)
ダニ症	1 (<1)
ダニ皮膚炎	1 (<1)
抗酸性桿菌感染	1 (<1)
アシネトバクター性菌血症	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
アシネトバクター感染	1 (<1)
後天性免疫不全症候群	4 (<1)
放線菌症	1 (<1)
急性副鼻腔炎	6 (1)
アデノウイルス感染	5 (1)
α溶血性レンサ球菌感染	3 (<1)
アメリカ・トリパノソーマ症	1 (<1)
アメーバ症	1 (<1)
肛門性器疣贅	1 (<1)
虫垂炎	1 (<1)
細菌性関節炎	1 (<1)
感染性関節炎	1 (<1)
アスペルギルス症	5 (1)
菌血症	29 (3)
細菌感染	10 (1)
細菌性敗血症	14 (1)
β溶血性レンサ球菌感染	1 (<1)
BK ウイルス感染	2 (<1)
脳膿瘍	2 (<1)
気管支拡張症	9 (1)
気管支炎	17 (2)
ヘモフィルス属細菌性気管支炎	1 (<1)
気管支肺炎	2 (<1)
気管支肺アスペルギルス症	8 (1)
カンジダ性敗血症	2 (<1)
カンジダ症	14 (1)
カテーテル菌血症	2 (<1)
カテーテル関連感染	8 (1)
カテーテル敗血症	3 (<1)
カテーテル留置部位蜂巣炎	4 (<1)
カテーテル留置部位感染	5 (1)
蜂巣炎	18 (2)
壊疽性蜂巣炎	1 (<1)
中心静脈カテーテル感染	6 (1)
脳真菌感染	3 (<1)
脳トキソプラズマ症	3 (<1)
胸壁膿瘍	1 (<1)
慢性副鼻腔炎	2 (<1)
シトロバクター感染	1 (<1)
クロストリジウム感染	7 (1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	9 (1)
コクシジオイデス症	2 (<1)
感染性結膜炎	1 (<1)
コロナウイルス感染	1 (<1)
コリネバクテリウム性敗血症	2 (<1)
クレブシエラ膀胱炎	1 (<1)
シュードモナス菌性膀胱炎	1 (<1)
サイトメガロウイルス性胃炎	2 (<1)
サイトメガロウイルス性胃腸炎	1 (<1)
サイトメガロウイルス感染	17 (2)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
サイトメガロウイルス性食道炎	1 (<1)
サイトメガロウイルス血症	4 (<1)
ジフテリア	1 (<1)
憩室炎	2 (<1)
耳感染	4 (<1)
細菌性耳感染	2 (<1)
ブドウ球菌性耳感染	1 (<1)
感染性湿疹	1 (<1)
蓄膿	3 (<1)
サイトメガロウイルス性脳炎	1 (<1)
エンテロウイルス性脳炎	1 (<1)
末期エイズ	2 (<1)
心内膜炎	3 (<1)
エンテロバクター性菌血症	1 (<1)
エンテロバクター感染	3 (<1)
腸球菌性菌血症	9 (1)
腸球菌感染	10 (1)
腸球菌性敗血症	3 (<1)
感染性小腸結腸炎	2 (<1)
エプスタイン・バーウイルス感染	3 (<1)
丹毒	2 (<1)
伝染性紅斑	1 (<1)
大腸菌性菌血症	1 (<1)
大腸菌感染	5 (1)
大腸菌性敗血症	2 (<1)
大腸菌性尿路感染	5 (1)
眼感染	4 (<1)
毛包炎	3 (<1)
真菌血症	1 (<1)
真菌感染	14 (1)
真菌性敗血症	1 (<1)
皮膚真菌感染	3 (<1)
せつ	3 (<1)
フサリウム感染	4 (<1)
フソバクテリウム感染	1 (<1)
壊疽	2 (<1)
ウイルス性胃炎	1 (<1)
胃腸炎	10 (1)
ウイルス性胃腸炎	4 (<1)
胃腸感染	1 (<1)
陰部ヘルペス	1 (<1)
ジアルジア症	1 (<1)
ヘモフィルス感染	1 (<1)
ヘリコバクター感染	1 (<1)
細菌性肝感染	2 (<1)
B 型肝炎	1 (<1)
ウイルス性肝炎	1 (<1)
ヘルペス性皮膚炎	1 (<1)
ヘルペス性食道炎	1 (<1)
単純ヘルペス	3 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
ヘルペスウイルス感染	1 (<1)
帯状疱疹	22 (2)
HIV 感染	2 (<1)
麦粒腫	1 (<1)
ヒトヘルペスウイルス6感染	2 (<1)
ヒトポリオーマウイルス感染	1 (<1)
切開部位感染	1 (<1)
感染性皮膚潰瘍	1 (<1)
感染	5 (1)
インフルエンザ	19 (2)
注入部位膿瘍	1 (<1)
注入部位感染	2 (<1)
クレブシエラ性菌血症	2 (<1)
クレブシエラ感染	1 (<1)
クレブシエラ性敗血症	1 (<1)
喉頭炎	1 (<1)
リステリア症	1 (<1)
肝膿瘍	3 (<1)
大葉性肺炎	6 (1)
限局性感染	1 (<1)
下気道感染	1 (<1)
細菌性下気道感染	2 (<1)
真菌性下気道感染	1 (<1)
肺膿瘍	1 (<1)
肺感染	5 (1)
シュードモナス菌性肺感染	9 (1)
乳様突起炎	2 (<1)
縦隔炎	1 (<1)
髄膜炎	1 (<1)
コクシジオイデス性髄膜炎	1 (<1)
クリプトコッカス性髄膜炎	3 (<1)
ブドウ球菌性髄膜炎	1 (<1)
小球菌感染	1 (<1)
ムコール症	12 (1)
真菌性足菌腫	1 (<1)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	5 (1)
ハエウジ症	1 (<1)
爪床感染	1 (<1)
爪感染	3 (<1)
鼻膿瘍	1 (<1)
鼻咽頭炎	7 (1)
壊死性筋膜炎	2 (<1)
好中球減少性敗血症	1 (<1)
ノカルジア症	4 (<1)
食道カンジダ症	2 (<1)
口腔細菌感染	1 (<1)
口腔カンジダ症	6 (1)
口腔真菌感染	1 (<1)
口腔ヘルペス	9 (1)
精巣炎	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
中咽頭カンジダ症	1 (<1)
骨髄炎	6 (1)
外耳炎	1 (<1)
中耳炎	6 (1)
細菌の過剰繁殖	4 (<1)
パラインフルエンザウイルス感染	3 (<1)
爪囲炎	4 (<1)
耳下腺炎	2 (<1)
眼窩周囲蜂巣炎	2 (<1)
細菌性腹膜炎	2 (<1)
咽頭炎	4 (<1)
咽頭扁桃炎	1 (<1)
ニューモシスティスジロヴェシ感染	1 (<1)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (<1)
肺炎	73 (7)
細菌性肺炎	12 (1)
サイトメガロウイルス性肺炎	4 (<1)
大腸菌性肺炎	1 (<1)
真菌性肺炎	17 (2)
ヘモフィルス菌性肺炎	1 (<1)
インフルエンザ性肺炎	2 (<1)
クレブシエラ菌性肺炎	1 (<1)
レジオネラ菌性肺炎	1 (<1)
マイコプラズマ性肺炎	1 (<1)
壊死性肺炎	1 (<1)
パラインフルエンザウイルス性肺炎	1 (<1)
肺炎球菌性肺炎	1 (<1)
RS ウイルス肺炎	1 (<1)
ブドウ球菌性肺炎	5 (1)
レンサ球菌性肺炎	3 (<1)
処置後感染	1 (<1)
術後創感染	3 (<1)
プロピオニバクテリウム感染	1 (<1)
シュードアレシェリア感染	1 (<1)
偽膜性大腸炎	3 (<1)
シュードモナス性菌血症	4 (<1)
シュードモナス性敗血症	6 (1)
シュードモナス感染	10 (1)
肺真菌症	1 (<1)
肺敗血症	1 (<1)
肺結核	1 (<1)
化膿	1 (<1)
腎盂腎炎	2 (<1)
膿胸	1 (<1)
膿疱性皮疹	1 (<1)
腎膿瘍	1 (<1)
呼吸器モニリア症	1 (<1)
RS ウイルス感染	5 (1)
気道感染	4 (<1)
細菌性気道感染	2 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
鼻炎	5 (1)
サルモネラ性敗血症	1 (<1)
サルモネラ症	1 (<1)
セドスポリウム感染	3 (<1)
敗血症	37 (4)
敗血症症候群	1 (<1)
ブドウ球菌性化膿性関節炎	1 (<1)
敗血症性塞栓	2 (<1)
敗血症性壊死	1 (<1)
敗血症性ショック	18 (2)
セラチア感染	1 (<1)
重症急性呼吸器症候群	1 (<1)
唾液腺炎	1 (<1)
副鼻腔炎	35 (4)
細菌性副鼻腔炎	5 (1)
真菌性副鼻腔炎	8 (1)
皮膚感染	1 (<1)
軟部組織感染	1 (<1)
脾臓膿瘍	2 (<1)
スポロトリコーシス	1 (<1)
膿性痰	5 (1)
ブドウ球菌性膿瘍	1 (<1)
ブドウ球菌性菌血症	21 (2)
ブドウ球菌感染	19 (2)
ブドウ球菌性敗血症	8 (1)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (<1)
ステノトロフォモナス感染	2 (<1)
レンサ球菌性菌血症	4 (<1)
レンサ球菌感染	1 (<1)
糞線虫症	2 (<1)
皮下組織膿瘍	4 (<1)
重複感染	1 (<1)
細菌重複感染	1 (<1)
全身性カンジダ	2 (<1)
全身性真菌症	5 (1)
癜風	1 (<1)
歯膿瘍	2 (<1)
歯感染	3 (<1)
中毒性ショック症候群	1 (<1)
上気道感染	22 (2)
細菌性上気道感染	1 (<1)
尿道炎	2 (<1)
尿路感染	20 (2)
細菌性尿路感染	3 (<1)
真菌性尿路感染	1 (<1)
シュードモナス性尿路感染	3 (<1)
腟カンジダ症	1 (<1)
腟感染	2 (<1)
ウイルス性下痢	1 (<1)
ウイルス感染	4 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
ウイルス性上気道感染	1 (<1)
外陰部膿瘍	1 (<1)
創傷感染	2 (<1)
シュードモナス性創感染	2 (<1)
ブドウ球菌性創感染	1 (<1)
接合真菌症	4 (<1)
傷害、中毒および処置合併症	109 (11)
アルコール中毒	1 (<1)
吻合合併症	1 (<1)
背部損傷	1 (<1)
骨の分断化	1 (<1)
脳ヘルニア	1 (<1)
第2度熱傷	1 (<1)
胸部損傷	1 (<1)
肺虚脱	2 (<1)
骨髄移植合併症	1 (<1)
圧迫骨折	1 (<1)
挫傷	7 (1)
医療機器破損	1 (<1)
投薬欠落	1 (<1)
焼痂	2 (<1)
擦過傷	4 (<1)
顔面骨骨折	1 (<1)
転倒	13 (1)
大腿骨頚部骨折	2 (<1)
大腿骨骨折	2 (<1)
足骨折	1 (<1)
眼内異物	1 (<1)
異物による損傷	1 (<1)
移植片機能不全	1 (<1)
外傷性血尿	1 (<1)
血胸	1 (<1)
手骨折	1 (<1)
頭部損傷	1 (<1)
股関節部骨折	2 (<1)
切開部位痛	2 (<1)
損傷	1 (<1)
関節脱臼	1 (<1)
関節損傷	1 (<1)
関節捻挫	1 (<1)
四肢損傷	1 (<1)
下肢骨折	1 (<1)
医療機器合併症	1 (<1)
半月板障害	2 (<1)
筋挫傷	4 (<1)
頚部損傷	1 (<1)
術中出血	1 (<1)
過量投与	1 (<1)
骨盤骨折	1 (<1)
処置後合併症	2 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
処置後不快感	1 (<1)
処置後出血	4 (<1)
処置後浮腫	1 (<1)
処置後腫脹	1 (<1)
外傷後疼痛	1 (<1)
術後発熱	2 (<1)
術後腎不全	1 (<1)
処置合併症	2 (<1)
処置による悪心	1 (<1)
処置による疼痛	19 (2)
放射線皮膚損傷	1 (<1)
肋骨骨折	4 (<1)
交通事故	4 (<1)
坐骨神経損傷	1 (<1)
漿液腫	1 (<1)
シャント機能不全	1 (<1)
皮膚裂傷	6 (1)
サンバーン	3 (<1)
治療薬毒性	1 (<1)
熱傷	1 (<1)
歯牙破折	1 (<1)
隆起骨折	1 (<1)
輸血反応	7 (1)
外傷性血腫	1 (<1)
尺骨神経損傷	1 (<1)
術後尿閉	1 (<1)
大静脈損傷	1 (<1)
むち打ち損傷	1 (<1)
創傷	1 (<1)
創合併症	2 (<1)
創し開	1 (<1)
創部分泌	3 (<1)
臨床検査	253 (26)
活性化部分トロンボプラスチン時間	1 (<1)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	6 (1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ	2 (<1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	31 (3)
アンモニア増加	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21 (2)
気管支吸引	1 (<1)
血中細菌検出	3 (<1)
喀痰細菌検出	2 (<1)
便細菌検出	5 (1)
尿中細菌検出	1 (<1)
細菌培養陽性	2 (<1)
細菌検査陽性	2 (<1)
杆状核好中球数増加	1 (<1)
胆汁量減少	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
抱合ビリルビン	1 (<1)
皮膚生検	1 (<1)
血中アルブミン減少	3 (<1)
血中アルカリホスファターゼ	1 (<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	37 (4)
血中アミラーゼ増加	2 (<1)
血中重炭酸塩減少	2 (<1)
血中ビリルビン異常	1 (<1)
血中ビリルビン増加	16 (2)
血中カルシウム減少	1 (<1)
血中カルシウム増加	1 (<1)
血中クロール増加	1 (<1)
血中コレステロール増加	1 (<1)
血中クレアチン増加	2 (<1)
血中クレアチニン	2 (<1)
血中クレアチニン異常	2 (<1)
血中クレアチニン増加	26 (3)
血液培養陽性	11 (1)
血中ブドウ糖	1 (<1)
血中ブドウ糖変動	1 (<1)
血中ブドウ糖増加	3 (<1)
血中免疫グロブリン A 増加	1 (<1)
血中免疫グロブリン M 増加	1 (<1)
血中鉄減少	1 (<1)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (1)
血中乳酸増加	1 (<1)
血中マグネシウム減少	4 (<1)
血中リン減少	1 (<1)
血中リン増加	2 (<1)
血中カリウム減少	6 (1)
血中カリウム増加	6 (1)
血圧低下	2 (<1)
血圧上昇	2 (<1)
起立血圧	2 (<1)
収縮期血圧上昇	1 (<1)
血中ナトリウム減少	2 (<1)
血中ナトリウム増加	1 (<1)
血中尿素	1 (<1)
血中尿素増加	12 (1)
血中尿酸増加	4 (<1)
呼吸音異常	8 (1)
気管支肺胞洗浄検査異常	1 (<1)
気管支鏡検査	1 (<1)
C-反応性蛋白増加	1 (<1)
二酸化炭素減少	1 (<1)
二酸化炭素増加	2 (<1)
心雑音	7 (1)
心血管評価	1 (<1)
胸部 X 線異常	2 (<1)
クロストリジウム・ディフィシレ毒素検査陽性	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
凝固検査異常	2 (<1)
凝固時間延長	1 (<1)
胸郭コンピュータ断層撮影異常	2 (<1)
CSF 検査異常	2 (<1)
CSF 白血球数陽性	1 (<1)
培養陽性	1 (<1)
尿培養陽性	2 (<1)
膀胱鏡検査	1 (<1)
サイトメガロウイルス抗体陽性	1 (<1)
サイトメガロウイルス検査	1 (<1)
薬物濃度増加	5 (1)
駆出率減少	5 (1)
心電図異常	2 (<1)
心電図 QT 補正間隔延長	18 (2)
心電図 QT 延長	5 (1)
心電図 QT 短縮	2 (<1)
心電図 ST-T 部分下降	1 (<1)
心電図 T 波逆転	1 (<1)
上部消化管内視鏡検査	1 (<1)
好酸球数増加	1 (<1)
エプスタイン・バーウイルス抗体	1 (<1)
運動負荷心電図異常	1 (<1)
真菌培養陽性	1 (<1)
真菌血清学的検査陽性	1 (<1)
真菌喀痰検査陽性	1 (<1)
ギャロップ・リズム陽性	1 (<1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	3 (<1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (<1)
胃内 pH 低下	1 (<1)
全身健康状態異常	4 (<1)
尿中ブドウ糖陽性	1 (<1)
顆粒球数減少	1 (<1)
ヘマトクリット減少	2 (<1)
ヘモグロビン	4 (<1)
ヘモグロビン減少	6 (1)
心拍数増加	2 (<1)
心拍数不整	2 (<1)
心音異常	1 (<1)
肝酵素異常	1 (<1)
肝酵素上昇	22 (2)
C 型肝炎 RNA 陽性	1 (<1)
免疫グロブリン減少	1 (<1)
眼圧上昇	1 (<1)
検査	1 (<1)
リパーゼ増加	2 (<1)
脂質増加	1 (<1)
肝機能検査異常	23 (2)
好中球数	2 (<1)
好中球数増加	2 (<1)
脳核磁気共鳴画像異常	3 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
栄養状態異常	1 (<1)
潜血陽性	5 (1)
酸素消費量増加	1 (<1)
酸素飽和度低下	2 (<1)
膵酵素増加	1 (<1)
パルボウイルス B19血清学的検査	1 (<1)
血小板数減少	6 (1)
PO2低下	1 (<1)
プロトロンビン時間	1 (<1)
プロトロンビン時間異常	1 (<1)
プロトロンビン時間延長	7 (1)
脈欠損	1 (<1)
血沈亢進	2 (<1)
CSF 赤血球陽性	1 (<1)
呼吸数減少	1 (<1)
尿比重減少	1 (<1)
喀痰異常	2 (<1)
トランスアミナーゼ異常	1 (<1)
トランスアミナーゼ上昇	9 (1)
トロポニン I 増加	1 (<1)
尿量減少	3 (<1)
ウイルス培養陽性	1 (<1)
ウイルス血清学的検査陽性	2 (<1)
ビタミン K 減少	1 (<1)
循環血液量低下	1 (<1)
体重減少	27 (3)
体重増加	6 (1)
白血球数減少	2 (<1)
白血球数増加	5 (1)
代謝および栄養障害	221 (22)
アシドーシス	7 (1)
アルカローシス	1 (<1)
食欲不振	27 (3)
食欲障害	1 (<1)
悪液質	4 (<1)
食欲減退	17 (2)
脱水	28 (3)
糖尿病	5 (1)
コントロール不良の糖尿病	1 (<1)
糖尿病性足病変	1 (<1)
糖尿病性ケトアシドーシス	3 (<1)
異脂肪血症	1 (<1)
成長障害	5 (1)
体液平衡失調	1 (<1)
水分過負荷	22 (2)
体液貯留	10 (1)
痛風	1 (<1)
ヘモジデリン沈着症	1 (<1)
高アルブミン血症	1 (<1)
高カルシウム血症	8 (1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
高コレステロール血症	5 (1)
高血糖	38 (4)
高カリウム血症	30 (3)
高脂血症	7 (1)
高マグネシウム血症	1 (<1)
高ナトリウム血症	6 (1)
高リン酸塩血症	5 (1)
高トリグリセリド血症	4 (<1)
高尿酸血症	5 (1)
低アルブミン血症	6 (1)
低カルシウム血症	20 (2)
低血糖症	13 (1)
低カリウム血症	57 (6)
低マグネシウム血症	27 (3)
低ナトリウム血症	16 (2)
低ナトリウム血症候群	1 (<1)
低リン酸血症	6 (1)
血液量減少症	5 (1)
鉄過剰	3 (<1)
乳酸アシドーシス	3 (<1)
栄養障害	9 (1)
代謝性アシドーシス	12 (1)
代謝性アルカローシス	3 (<1)
代謝障害	2 (<1)
経口摂取減少	5 (1)
多飲症	1 (<1)
ビタミン B 群欠乏	1 (<1)
ビタミン D 欠乏	1 (<1)
ビタミン K 欠乏	1 (<1)
体重増加不良	1 (<1)
筋骨格系および結合組織障害	159 (16)
筋萎縮症	2 (<1)
関節痛	43 (4)
関節炎	5 (1)
背部痛	40 (4)
骨侵食	1 (<1)
骨病変	1 (<1)
骨痛	9 (1)
尾骨痛	1 (<1)
肋軟骨炎	2 (<1)
四肢拘縮	1 (<1)
線維筋痛	1 (<1)
側腹部痛	4 (<1)
鼡径部痛	3 (<1)
出血性関節症	1 (<1)
椎間板突出	1 (<1)
関節滲出液	3 (<1)
関節運動範囲減少	2 (<1)
関節硬直	2 (<1)
関節腫脹	6 (1)

Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
筋萎縮	2 (<1)
筋肉内出血	1 (<1)
筋痙縮	12 (1)
筋攣縮	1 (<1)
筋力低下	12 (1)
筋骨格系胸痛	7 (1)
筋骨格不快感	2 (<1)
筋骨格痛	22 (2)
筋骨格硬直	1 (<1)
筋痛	15 (2)
肋間筋痛	1 (<1)
ミオパシー	1 (<1)
ステロイド性ミオパシー	1 (<1)
筋炎	1 (<1)
頚部痛	12 (1)
四肢の結節	1 (<1)
項部硬直	1 (<1)
骨炎	1 (<1)
骨関節炎	5 (1)
骨端症	1 (<1)
骨溶解	1 (<1)
骨壊死	4 (<1)
骨減少症	2 (<1)
骨粗鬆症	5 (1)
四肢痛	45 (5)
顎痛	2 (<1)
側弯症	1 (<1)
軟部組織障害	2 (<1)
腱炎	1 (<1)
趾変形	1 (<1)
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）	106 (11)
急性白血病	1 (<1)
急性リンパ性白血病	8 (1)
再発急性リンパ性白血病	5 (1)
急性骨髄性白血病	18 (2)
再発急性骨髄性白血病	17 (2)
急性前骨髄球性白血病	1 (<1)
肛門癌	1 (<1)
基底細胞癌	1 (<1)
膀胱の良性新生物	1 (<1)
芽球発症	1 (<1)
ボーエン病	1 (<1)
脳幹神経膠腫	1 (<1)
細気管支肺胞上皮癌	1 (<1)
慢性リンパ性白血病	3 (<1)
慢性リンパ性白血病急性転化	1 (<1)
慢性骨髄性白血病	1 (<1)
結腸腺腫	1 (<1)
線維性組織球腫	1 (<1)
ホジキン病	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
大顆粒性リンパ球増多症	1 (<1)
白血病	8 (1)
白血病再発	7 (1)
肺新生物	7 (1)
肺の悪性新生物	1 (<1)
リンパ性白血病	2 (<1)
リンパ腫	3 (<1)
悪性新生物進行	3 (<1)
悪性胸水	2 (<1)
中枢神経系転移	1 (<1)
髄膜転移	1 (<1)
多発性骨髄腫	2 (<1)
骨髄異形成症候群	3 (<1)
ナチュラル・キラー・セルリンパ芽球性リンパ腫	1 (<1)
新生物	1 (<1)
再発神経芽腫	1 (<1)
再発非ホジキンリンパ腫	2 (<1)
食道癌	1 (<1)
良性副甲状腺腫瘍	1 (<1)
悪性心膜炎	1 (<1)
前立腺癌	2 (<1)
転移性前立腺癌	1 (<1)
皮膚乳頭腫	2 (<1)
腫瘍崩壊症候群	2 (<1)
子宮平滑筋腫	1 (<1)
神経系障害	250 (25)
味覚消失	1 (<1)
意識変容状態	1 (<1)
健忘	3 (<1)
失声症	1 (<1)
くも膜炎	1 (<1)
脳浮腫	6 (1)
頚動脈狭窄	1 (<1)
中枢神経系病変	1 (<1)
小脳性運動失調	1 (<1)
大脳障害	1 (<1)
脳出血	8 (1)
脳梗塞	5 (1)
脳血管発作	4 (<1)
間代	2 (<1)
昏睡	9 (1)
複合性局所疼痛症候群	1 (<1)
痙攣	28 (3)
協調運動異常	4 (<1)
重症疾患多発ニューロパシー	1 (<1)
意識レベルの低下	8 (1)
注意力障害	1 (<1)
浮動性めまい	39 (4)
薬物離脱性痙攣	1 (<1)
異常感覚	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
構語障害	3 (<1)
味覚異常	5 (1)
ジストニー	1 (<1)
脳炎	1 (<1)
脳症	3 (<1)
てんかん	1 (<1)
顔面神経麻痺	1 (<1)
グリオーシス	1 (<1)
大発作痙攣	2 (<1)
頭蓋内出血	7 (1)
頭痛	110 (11)
半盲	1 (<1)
不全片麻痺	6 (1)
片麻痺	1 (<1)
肝性脳症	4 (<1)
水頭症	8 (1)
知覚過敏	1 (<1)
反射亢進	7 (1)
感覚鈍麻	14 (1)
運動低下	1 (<1)
反射減弱	7 (1)
筋緊張低下	1 (<1)
思考散乱	1 (<1)
肋間神経痛	1 (<1)
頭蓋内動脈瘤	1 (<1)
頭蓋内圧上昇	3 (<1)
脳室内出血	1 (<1)
尺骨神経病変	1 (<1)
嗜眠	13 (1)
意識消失	7 (1)
記憶障害	6 (1)
髄膜障害	4 (<1)
精神的機能障害	1 (<1)
代謝性脳症	1 (<1)
片頭痛	1 (<1)
不随意性筋収縮	2 (<1)
ミオクローヌス	2 (<1)
神経系障害	3 (<1)
神経痛	3 (<1)
神経学的症状	3 (<1)
ニューロパシー	4 (<1)
末梢性ニューロパシー	9 (1)
眼振	1 (<1)
視神経炎	1 (<1)
錯感覚	14 (1)
対麻痺	1 (<1)
部分発作	2 (<1)
末梢性運動ニューロパシー	1 (<1)
末梢性感覚ニューロパシー	1 (<1)
腓骨神経麻痺	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
気脳体	1 (<1)
多発ニューロパシー	2 (<1)
ヘルペス後神経痛	1 (<1)
精神運動亢進	2 (<1)
橈骨神経管症候群	1 (<1)
神経根障害	1 (<1)
下肢静止不能症候群	2 (<1)
鎮静	1 (<1)
感覚障害	2 (<1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	6 (1)
傾眠	17 (2)
脊髄圧迫	1 (<1)
くも膜下出血	1 (<1)
硬膜下滲出液	1 (<1)
失神	4 (<1)
血管迷走神経性失神	1 (<1)
一過性脳虚血発作	1 (<1)
振戦	13 (1)
トンネル状視野	1 (<1)
刺激無反応	3 (<1)
脳血管炎	1 (<1)
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (<1)
子宮外妊娠	1 (<1)
妊娠	1 (<1)
予定外妊娠	1 (<1)
精神障害	139 (14)
攻撃性	4 (<1)
激越	15 (2)
怒り	2 (<1)
不安	36 (4)
錯乱状態	18 (2)
譫妄	3 (<1)
抑うつ気分	1 (<1)
うつ病	43 (4)
希死念慮を有するうつ病	1 (<1)
失見当識	4 (<1)
幻覚	7 (1)
幻聴	2 (<1)
幻視	4 (<1)
不眠症	40 (4)
精神状態変化	21 (2)
気分変動	2 (<1)
神経過敏	1 (<1)
悪夢	1 (<1)
精神病性障害	2 (<1)
落ち着きのなさ	3 (<1)
睡眠障害	4 (<1)
社会逃避行動	1 (<1)
自殺念慮	1 (<1)
自殺企図	1 (<1)
チック	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
腎および尿路障害	135 (14)
無尿	4 (<1)
高窒素血症	1 (<1)
膀胱憩室	1 (<1)
膀胱腫瘤	1 (<1)
膀胱痛	2 (<1)
膀胱括約筋無緊張症	1 (<1)
膀胱タンポナーデ	1 (<1)
膀胱結石	1 (<1)
着色尿	1 (<1)
出血性膀胱炎	5 (1)
排尿困難	14 (1)
遺尿	1 (<1)
糸球体硬化症	1 (<1)
血尿	14 (1)
水腎症	1 (<1)
緊張性膀胱	1 (<1)
失禁	3 (<1)
腎腫大	1 (<1)
尿意切迫	2 (<1)
間質性腎炎	1 (<1)
腎性尿崩症	1 (<1)
腎結石症	6 (1)
腎症	1 (<1)
ネフローゼ症候群	2 (<1)
夜間頻尿	3 (<1)
乏尿	4 (<1)
頻尿	7 (1)
蛋白尿	8 (1)
腎障害	3 (<1)
腎不全	37 (4)
急性腎不全	25 (3)
慢性腎不全	9 (1)
腎性高血圧	1 (<1)
腎機能障害	6 (1)
腎臓痛	1 (<1)
腎尿細管障害	1 (<1)
腎尿細管壊死	1 (<1)
有痛性排尿困難	1 (<1)
膀胱三角部炎	1 (<1)
尿管閉塞	1 (<1)
尿道拡張	1 (<1)
尿道閉塞	1 (<1)
尿道狭窄	1 (<1)
排尿躊躇	1 (<1)
尿失禁	4 (<1)
尿閉	6 (1)
尿臭異常	1 (<1)
生殖系および乳房障害	29 (3)
乳房腫大	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
乳房腫瘤	1 (<1)
月経困難症	2 (<1)
精巣上体炎	1 (<1)
勃起不全	2 (<1)
女性生殖器瘻	1 (<1)
乳汁漏出症	1 (<1)
生殖器病変	1 (<1)
女性化乳房	7 (1)
血精液症	1 (<1)
出血性卵巣嚢胞	1 (<1)
性器浮腫	1 (<1)
陰茎腫脹	1 (<1)
閉経後出血	1 (<1)
前立腺痛	1 (<1)
陰嚢浮腫	2 (<1)
陰嚢痛	1 (<1)
精巣障害	1 (<1)
精巣痛	1 (<1)
精巣腫脹	1 (<1)
腟分泌物	1 (<1)
腟出血	1 (<1)
腟痛	1 (<1)
精索静脈瘤	1 (<1)
外陰腟不快感	2 (<1)
外陰腟そう痒症	1 (<1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	363 (37)
急性肺水腫	1 (<1)
急性呼吸窮迫症候群	14 (1)
急性呼吸不全	7 (1)
アレルギー性副鼻腔炎	1 (<1)
胞隔炎	1 (<1)
無呼吸	2 (<1)
誤嚥	3 (<1)
喘息	6 (1)
無気肺	5 (1)
気管支閉塞	2 (<1)
気管支分泌物貯留	2 (<1)
気管支胸膜瘻	3 (<1)
気管支痙攣	3 (<1)
息詰まり	1 (<1)
慢性閉塞性肺疾患	3 (<1)
乳び胸症	2 (<1)
咳嗽	89 (9)
原因不明の器質化性肺炎	4 (<1)
びまん性肺胞障害	1 (<1)
発声障害	12 (1)
呼吸困難	94 (10)
労作性呼吸困難	17 (2)
鼻出血	39 (4)
喀血	36 (4)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
しゃっくり	3 (<1)
水気胸	1 (<1)
高炭酸ガス血症	5 (1)
過換気	1 (<1)
低換気	1 (<1)
低酸素症	38 (4)
特発性肺線維症	1 (<1)
上気道分泌増加	1 (<1)
間質性肺疾患	2 (<1)
肺硬化	4 (<1)
肺障害	8 (1)
肺浸潤	13 (1)
縦隔腫瘤	1 (<1)
鼻閉	22 (2)
鼻部不快感	1 (<1)
鼻乾燥	1 (<1)
鼻臭	1 (<1)
鼻潰瘍	1 (<1)
閉塞性細気管支炎	4 (<1)
起坐呼吸	2 (<1)
呼吸時疼痛	3 (<1)
副鼻腔分泌過多	1 (<1)
咽頭紅斑	1 (<1)
咽喉頭疼痛	27 (3)
胸水	42 (4)
胸膜線維症	1 (<1)
胸膜摩擦音	3 (<1)
胸膜炎	2 (<1)
胸膜痛	25 (3)
気縦隔症	3 (<1)
嚥下性肺炎	4 (<1)
肺臓炎	2 (<1)
気胸	20 (2)
後鼻漏	5 (1)
湿性咳嗽	33 (3)
肺胞出血	2 (<1)
肺空洞形成	2 (<1)
肺うっ血	3 (<1)
肺塞栓症	4 (<1)
肺線維症	1 (<1)
肺出血	13 (1)
肺高血圧症	5 (1)
肺壊死	2 (<1)
肺水腫	19 (2)
ラ音	10 (1)
呼吸性アシドーシス	5 (1)
呼吸停止	10 (1)
呼吸抑制	3 (<1)
呼吸障害	6 (1)
呼吸窮迫	20 (2)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
呼吸不全	71 (7)
呼吸系ガス交換障害	1 (<1)
気道うっ血	8 (1)
気道出血	1 (<1)
拘束性肺疾患	1 (<1)
鼻痛	1 (<1)
アレルギー性鼻炎	4 (<1)
鼻漏	17 (2)
低音性連続性ラ音	6 (1)
副鼻腔うっ血	7 (1)
副鼻腔障害	3 (<1)
くしゃみ	1 (<1)
変色痰	1 (<1)
頻呼吸	8 (1)
胸郭出血	2 (<1)
咽喉刺激感	1 (<1)
気管障害	1 (<1)
気管腫瘤	1 (<1)
気管狭窄	1 (<1)
上気道うっ血	1 (<1)
喘鳴	23 (2)
皮膚および皮下組織障害	164 (17)
ざ瘡	5 (1)
脱毛症	17 (2)
水疱	5 (1)
血性水疱	2 (<1)
冷汗	1 (<1)
褥瘡性潰瘍	11 (1)
皮膚炎	1 (<1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (<1)
アレルギー性皮膚炎	4 (<1)
水疱性皮膚炎	1 (<1)
接触性皮膚炎	1 (<1)
皮膚症	1 (<1)
薬疹	1 (<1)
皮膚乾燥	12 (1)
発汗障害	1 (<1)
斑状出血	5 (1)
湿疹	1 (<1)
紅斑	7 (1)
多形紅斑	1 (<1)
過剰肉芽組織	1 (<1)
顔のやせ	1 (<1)
毛髪障害	2 (<1)
毛質異常	1 (<1)
多汗症	15 (2)
多毛症	1 (<1)
嵌入爪	3 (<1)
瘢痕そう痒感	1 (<1)
爪変色	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
爪の障害	2 (<1)
爪ジストロフィー	1 (<1)
寝汗	11 (1)
脂性肌	1 (<1)
爪破損	1 (<1)
爪甲離床症	1 (<1)
皮膚疼痛	1 (<1)
陰茎潰瘍形成	1 (<1)
眼窩周囲浮腫	1 (<1)
点状出血	7 (1)
光線過敏性反応	2 (<1)
色素沈着障害	2 (<1)
痒疹	1 (<1)
そう痒症	23 (2)
乾癬	2 (<1)
電撃性紫斑病	1 (<1)
発疹	37 (4)
紅斑性皮疹	5 (1)
斑状皮疹	4 (<1)
斑状丘疹状皮疹	6 (1)
丘疹	4 (<1)
そう痒性皮疹	6 (1)
レッドマン症候群	2 (<1)
脂漏	2 (<1)
脂漏性皮膚炎	1 (<1)
皮膚萎縮	1 (<1)
皮膚変色	2 (<1)
皮膚障害	5 (1)
皮膚びらん	1 (<1)
皮膚剥脱	10 (1)
皮膚亀裂	1 (<1)
植皮生着不全	1 (<1)
皮膚色素過剰	4 (<1)
皮膚色素減少	1 (<1)
皮膚病変	12 (1)
皮膚小結節	1 (<1)
皮膚潰瘍	2 (<1)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (<1)
皮下気腫	4 (<1)
皮下結節	1 (<1)
顔面腫脹	6 (1)
蕁麻疹	2 (<1)
社会環境	4 (<1)
閉経後	1 (<1)
パートナーの妊娠	1 (<1)
社会問題	1 (<1)
治療非遵守	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
外科および内科処置	45 (5)
膿瘍ドレナージ	1 (<1)
同種骨髄移植療法	1 (<1)
足首手術	1 (<1)
腕切断	1 (<1)
血圧管理	1 (<1)
気管支形成	1 (<1)
心臓ペースメーカー挿入	1 (<1)
子宮頚部周囲縫合法	1 (<1)
化学療法	1 (<1)
胆嚢切除	1 (<1)
開頭	1 (<1)
薬物の解毒	1 (<1)
待期的手術	1 (<1)
歯内療法	1 (<1)
眼部手術	1 (<1)
指抜爪	1 (<1)
胃腸管挿入	2 (<1)
胃瘻造設術	1 (<1)
胃瘻管挿入	1 (<1)
挿管	2 (<1)
下肢切断	1 (<1)
肺葉切除	9 (1)
上顎洞手術	1 (<1)
顎顔面手術	1 (<1)
腎摘除	2 (<1)
食道ステント挿入	1 (<1)
食道胃切除	1 (<1)
骨切り術	1 (<1)
顔面形成手術	1 (<1)
血小板輸血	1 (<1)
肺全摘除	1 (<1)
多剤投与	1 (<1)
術前ケア	1 (<1)
幹細胞移植	3 (<1)
ステント除去	1 (<1)
滑膜切除	1 (<1)
開胸	1 (<1)
抜歯	2 (<1)
気管切開	3 (<1)
移植	1 (<1)
脳室腹腔短絡	1 (<1)
声帯ポリープ切除	1 (<1)
疣贅切除	1 (<1)
創縁切除	2 (<1)
創部ドレナージ	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
血管障害	171 (17)
空気塞栓症	1 (<1)
動脈瘤	1 (<1)
大動脈瘤	2 (<1)
大動脈石灰化	2 (<1)
大動脈壊死	1 (<1)
大動脈破裂	1 (<1)
動脈破裂	1 (<1)
動静脈瘻	1 (<1)
コントロール不良の血圧	1 (<1)
循環虚脱	2 (<1)
深部静脈血栓症	5 (1)
塞栓症	2 (<1)
四肢壊死	3 (<1)
潮紅	2 (<1)
血腫	4 (<1)
血行動態不安定	1 (<1)
出血	5 (1)
ほてり	1 (<1)
高血圧	62 (6)
高血圧性クリーゼ	1 (<1)
低血圧	75 (8)
血液量減少性ショック	1 (<1)
梗塞	1 (<1)
間欠性跛行	1 (<1)
頚静脈拡張	2 (<1)
頚静脈血栓症	1 (<1)
リンパ浮腫	1 (<1)
虚血性壊死	1 (<1)
起立性低血圧	5 (1)
蒼白	3 (<1)
末梢性虚血	2 (<1)
末梢血管障害	1 (<1)
静脈炎	1 (<1)
レイノー現象	1 (<1)
二次性高血圧	1 (<1)
ショック	2 (<1)
出血性ショック	2 (<1)
スチール症候群	1 (<1)
鎖骨下動脈狭窄	1 (<1)
上腸間膜動脈症候群	1 (<1)
上大静脈閉塞	1 (<1)
血栓性静脈炎	4 (<1)
表在性血栓性静脈炎	2 (<1)
血栓症	5 (1)
血管偽動脈瘤	1 (<1)
血管炎	2 (<1)
大静脈血栓症	1 (<1)
静脈閉塞性疾患	3 (<1)
静脈不全	1 (<1)

C Confidential

付録 2.7.6.4.4-1　有害事象発現例数（%）
（器官別大分類及び基本語別、発現割合 0%超）
（All Treated Subjects）（P02095 試験）（続き）

	Number (%) of Subjects (n=985)
静脈狭窄	1 (<1)
静脈血栓症	1 (<1)
四肢静脈血栓症	1 (<1)
創傷出血	1 (<1)

CSF：脳脊髄液
注：治験データベースに基づく。
注：治験薬投与開始から最終投与30日後までに発現又は悪化した有害事象を集計した。
ポサコナゾール経口懸濁液の用法・用量（QID：1日4回、BID：1日2回）
・重篤な疾患を有する被験者：200 mg QID を経口／経腸投与
・状態が安定している外来の被験者：400 mg BID を経口投与
・体重34 kg 未満の被験者：投与レジメンを書面で指示した。
・小児被験者の推奨用量：[表 2.7.6.4.4-1]のガイドラインを用いた。

C Confidential