

審査報告書

令和3年8月24日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ①ノクサフィル錠 100 mg、②同点滴静注 300 mg
[一 般 名] ポサコナゾール
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和2年11月30日
[剤形・含量] ①1錠中にポサコナゾール 100 mg を含有するフィルムコーティング錠
②1バイアル（16.7 mL）中にポサコナゾール 300 mg を含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の侵襲性アスペルギルス症の治療に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

○造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防

○下記の真菌症の治療

侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫

（下線部追記）

[用法及び用量]

①通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回 300 mg を1日2回、2日目以降は 300 mg を1日1回経口投与する。

②通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回 300 mg を1日2回、2日目以降は 300 mg を1日1回、中心静脈ラインから約 90 分間かけて緩徐に点滴静注する。

（変更なし）

審査報告 (1)

令和 3 年 7 月 29 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	①ノクサフィル錠 100 mg、②同点滴静注 300 mg
〔一 般 名〕	ポサコナゾール
〔申 請 者〕	MSD 株式会社
〔申請年月日〕	令和 2 年 11 月 30 日
〔剤形・含量〕	①1 錠中にポサコナゾール 100 mg を含有するフィルムコーティング錠 ②1 バイアル (16.7 mL) 中にポサコナゾール 300 mg を含有する注射剤
〔申請時の効能・効果〕	○造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防 ○下記の真菌症の治療 <u>侵襲性アスペルギルス症、</u> フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫 (下線部追記)
〔申請時の用法・用量〕	①通常、成人にはポサコナゾールとして初日は 1 回 300 mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。 ②通常、成人にはポサコナゾールとして初日は 1 回 300 mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 300 mg を 1 日 1 回、中心静脈ラインから約 90 分間かけて緩徐に点滴静注する。 (変更なし)

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	8
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	26
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	27
10. その他	28

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ボサコナゾール（本薬）は Schering-Plough Corporation [現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., USA (MSD)] により創製、開発されたアゾール系抗真菌薬であり、エルゴステロールの生合成を阻害することにより、抗真菌活性を示す。本邦では、本薬を有効成分として含有するフィルムコーティング錠（販売名：ノクサフィル錠 100 mg）及び静注用溶液（販売名：ノクサフィル点滴静注 300 mg）が、造血幹細胞移植患者又は好中球減少症が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防、及び深在性真菌症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）の治療に関する効能・効果で 2020 年 1 月に承認されている。

地域及び時期に関わらず、深在性真菌症の中で頻度が最も高いのは、*Aspergillus* 属による感染症であり、重篤例の割合も高い。また、侵襲性アスペルギルス症は、現在利用可能な抗真菌薬で治療を行った場合でも、効果は十分ではなく、死亡率が高いなど、患者の予後を左右する重症感染症である。本邦では現在、ポリエン系、アゾール系、フルオロピリミジン系、キャンディン系からなる 4 つのクラスの抗真菌薬が侵襲性アスペルギルス症に対して使用可能であるが、国内診療ガイドラインで第一選択として推奨されている薬剤は、ボリコナゾール及びアムホテリシン B リポソーム製剤のみである（深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014、深在性真菌症のガイドライン作成委員会）。

しかしながら、第一選択とされる 2 つの薬剤は、肝毒性又は腎機能障害等の副作用、血中濃度の著しい個体間差、投与患者におけるムーコル症のブレイクスルー感染等の課題があるため、*Aspergillus* 属及びムーコル目の双方に対する有効性に加え、良好な安全性プロファイルを有し、利便性の高い抗真菌薬の開発が期待されている。

申請者は、今般、侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（P069 試験）成績、日本人深在性真菌症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（P101 試験）成績等に基づき、本薬錠剤及び静注用溶液について、侵襲性アスペルギルス症の治療の効能・効果の追加に係る承認事項一部変更承認申請を行った。

2021 年 6 月時点で、本薬は海外において、侵襲性アスペルギルス症の救済治療に対する治療薬として計 66 の国又は地域で承認されている¹⁾。また、米国及び欧州において、本薬錠剤及び静注用溶液は侵襲性アスペルギルス症に対する治療薬（一次治療又は救済治療を問わない）として 2020 年 8 月に承認申請され、米国で 2021 年 6 月に承認、欧州は現在審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際して、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たに効力を裏付ける試験が提出された。なお、以降の項で用いる菌種の略語一覧は表 1 のとおりである。

¹⁾ 海外においては、本薬は錠剤又は静注用溶液の開発に先立ち、経口懸濁液の剤形での開発が行われており、標準抗真菌薬が無効又は不耐容の深在性真菌症患者（侵襲性アスペルギルス症患者を含む）を対象に本薬経口懸濁液を用いた第Ⅲ相試験（P00041 試験）が実施され、当該試験成績等を踏まえ、欧州やオーストラリア等では他の治療法が無効又は不耐容の患者における侵襲性アスペルギルス症の治療の効能・効果が承認されている。

表 1 菌種略語一覧

略語	学名	略語	学名
<i>A. aculeatus</i>	<i>Aspergillus aculeatus</i>	<i>A. ustus</i>	<i>Aspergillus ustus</i>
<i>A. alabamensis</i>	<i>Aspergillus alabamensis</i>	<i>A. versicolor</i>	<i>Aspergillus versicolor</i>
<i>A. flavus</i>	<i>Aspergillus flavus</i>	<i>E. dermatitidis</i>	<i>Exophiala dermatitidis</i>
<i>A. foetidus</i>	<i>Aspergillus foetidus</i>	<i>F. incarnatum-equiseti</i>	<i>Fusarium incarnatum-equiseti</i>
<i>A. fumigatus</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i>	<i>F. solani</i>	<i>Fusarium solani</i>
<i>A. lentulus</i>	<i>Aspergillus lentulus</i>	<i>G. fujikuroi</i>	<i>Gibberella fujikuroi</i>
<i>A. nidulans</i>	<i>Aspergillus nidulans</i>	<i>L. prolificans</i>	<i>Lomentospora prolificans</i>
<i>A. niger</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>M. circinelloides</i>	<i>Mucor circinelloides</i>
<i>A. nomius</i>	<i>Aspergillus nomius</i>	<i>P. lilacinum</i>	<i>Purpureocillium lilacinum</i>
<i>A. parasiticus</i>	<i>Aspergillus parasiticus</i>	<i>R. microsporus</i>	<i>Rhizopus microsporus</i>
<i>A. piperis</i>	<i>Aspergillus piperis</i>	<i>R. oryzae</i>	<i>Rhizopus oryzae</i>
<i>A. sydowii</i>	<i>Aspergillus sydowii</i>	<i>R. pusillus</i>	<i>Rhizomucor pusillus</i>
<i>A. tamarai</i>	<i>Aspergillus tamarai</i>	<i>S. apiospermum</i>	<i>Scedosporium apiospermum</i>
<i>A. terreus</i>	<i>Aspergillus terreus</i>	<i>S. boydii</i>	<i>Scedosporium boydii</i>
<i>A. tubingensis</i>	<i>Aspergillus tubingensis</i>	<i>S. kiliense</i>	<i>Sarocladium kiliense</i>
<i>A. unguis</i>	<i>Aspergillus unguis</i>		

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 海外臨床分離株に対する *in vitro* 抗真菌活性（参考 CTD 5.3.5.4.1）

海外（北米、欧州、アジア太平洋、中南米）の各種感染症²⁾ 患者由来の糸状菌の臨床分離株（分離年：20██～20██ 年）に対する各被験薬の抗真菌活性が、CLSI の抗真菌薬感受性試験法（M38）に準拠した微量液体希釈法により検討され、結果は表 2 のとおりであった。

表 2 海外臨床分離株に対する抗菌活性（分離年：20██～20██ 年）

検出菌種	株数	MIC ₉₀ （検討株数が 10 未満の場合は範囲 ^{a)} ）（μg/mL）		
		本薬	VRCZ	ITCZ
<i>A. fumigatus</i>	1483	0.5	0.5	1
<i>A. flavus</i> SC	202	0.5	1	1
<i>A. nomius</i>	3	0.25 – 0.5	0.5	0.5
<i>A. parasiticus</i>	3	0.12 – 0.5	0.25 – 1	0.12 – 1
<i>A. tamarai</i>	4	0.06 – 0.12	0.12 – 0.5	0.12 – 0.25
<i>A. niger</i>	100	1	1	2
<i>A. niger</i> SC	98	1	2	4
<i>A. aculeatus</i>	1	0.06	0.06	0.25
<i>A. foetidus</i>	1	0.5	1	1
<i>A. piperis</i>	1	0.5	1	2
<i>A. tubingensis</i>	6	0.25 – 1	0.5 – 2	1 – 2
<i>A. terreus</i>	58	0.5	0.5	1
<i>A. terreus</i> SC	29	0.5	1	1
<i>A. alabamensis</i>	4	0.25 – 0.5	0.25 – 0.5	0.5
<i>A. nidulans</i>	34	0.5	0.25	0.5
<i>A. nidulans</i> SC	6	0.12 – 0.25	0.06 – 0.5	0.12 – 0.5
<i>A. unguis</i>	4	0.25 – 1	0.06 – 0.5	0.25 – 4
<i>A. ustus</i>	9	4 – >8	4 – >8	4 – 8
<i>A. ustus</i> SC	3	0.5 – 4	0.25 – 8	0.25 – 8
<i>A. versicolor</i>	10	1	1	2
<i>A. versicolor</i> SC	2	0.5	0.5 – 1	1
<i>A. sydowii</i>	15	1	1	2
<i>F. solani</i> SC	49	>8	>8	>8
<i>G. fujikuroi</i> SC	30	>8	8	>8
ムーコル目 ^{b)}	81	2	>8	8
<i>R. oryzae</i>	11	2	>8	8
<i>R. microsporus</i> group	27	4	>8	8
<i>S. apiospermum</i> (<i>S. boydii</i>)	65	2	1	8
<i>L. prolificans</i>	16	>8	>8	>8
<i>E. dermatitidis</i>	15	0.5	0.25	0.5
<i>S. kiliense</i>	19	>8	4	>8
<i>P. lilacinum</i>	21	1	0.5	>8

SC : speices complex（種複合体）

a) 1 株の場合は個別値

b) *R. oryzae* 及び *R. microsporus* group を含む

²⁾ 院内肺炎、皮膚・軟部組織感染症、菌血症、尿路感染症、腹腔内感染症、その他

3.1.2 海外臨床試験における臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性 (CTD 5.3.5.1)

海外第Ⅲ相試験 (P069 試験) のベースライン時に分離された臨床分離株 (分離年: 2013~2019 年) に対する各被験薬の抗真菌活性が CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (M27 及び M38) に準拠した微量液体希釈法により検討され、結果は表 3 のとおりであった。

表 3 海外第Ⅲ相試験の臨床分離株 (申請適応菌種) に対する抗菌活性 (分離年: 2013~2019 年)

検討菌種	株数	MIC _{50/90} (検討株数が 10 未満の場合は範囲 ^{a)}) (µg/mL)		
		本薬	VRCZ	ITCZ
<i>A. fumigatus</i>	76	0.5/ 0.5	0.25/ 0.5	1/ 1
<i>A. flavus</i> SC	19	0.5/ 1	1/ 1	0.5/ 1
<i>A. niger</i>	1	1	1	2
<i>A. niger</i> SC	3	0.5 - 1	0.5 - 1	2 - 4
<i>A. tubingensis</i>	6	0.5 - 1	1	1 - 4
<i>A. terreus</i>	4	0.5	0.25 - 0.5	0.5
<i>A. terreus</i> SC	3	0.5	0.25 - 0.5	0.5
<i>A. lentulus</i>	4	0.5 - 1	2	1 - 4
<i>A. nidulans</i> SC	1	1	0.5	1
<i>A. sydowii</i>	1	1	0.5	1
<i>A. ustus</i> SC	1	>8	4	>8
<i>F. incarnatum-equiseti</i> SC	1	2	2	8
<i>M. circinelloides</i>	1	2	>8	4
<i>R. oryzae</i>	1	1	8	2
<i>R. pusillus</i>	1	0.5	0.25	0.5
<i>Lasiodiplodia</i> 属	1	8	2	>8

SC: speices complex (種複合体)

a) 1 株の場合は個別値

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の抗真菌活性及び感受性の国内外差について

申請者は、本薬の抗真菌活性及び感受性の国内外差について、以下のように説明している。

国内感染症由来 (分離年: 2013~2017 年) 及び国内第Ⅲ相試験 (P101 試験) (ベースライン時) の臨床分離株と海外感染症由来 (分離年: 2013~2019 年、3.1.1 参照) 及び海外第Ⅲ相試験 (P069 試験) (ベースライン時) の臨床分離株 (分離年: 2013~2019 年、3.1.2 参照) に対する本薬の抗真菌活性を比較した結果は、表 4 のとおりであり、*Aspergillus* 属の菌種を含め、比較可能であった菌種について、本薬の感受性に国内外で明らかな差異は認められなかった。

表 4 臨床分離株に対する本薬の抗真菌活性

菌種	国内				海外			
	分離年	由来	株数	MIC _{50/90} ^{a)} (µg/mL)	分離年	由来	株数	MIC _{50/90} ^{a)} (µg/mL)
<i>A. fumigatus</i>	2013 - 2017	A	25	0.06/ 0.12	2013 - 2019	C	1483	0.25/ 0.5
	2014 - 2017	B	31	0.06/ 0.25	2013 - 2019	D	76	0.5/ 0.5
<i>A. flavus</i>	2013 - 2017	A	10	0.25/ 0.5	-	-	-	-
	2014 - 2017	B	1	0.25	-	-	-	-
<i>A. flavus</i> SC	-	-	-	-	2013 - 2019	C	202	0.5/ 0.5
<i>A. nomius</i>	2014 - 2017	B	1	0.06	2013 - 2019	D	19	0.5/ 1
<i>A. parasiticus</i>	-	-	-	-	2013 - 2019	C	3	0.25 - 0.5
<i>A. tamarii</i>	-	-	-	-	2013 - 2019	C	3	0.12 - 0.5
<i>A. niger</i>	2013 - 2017	A	10	0.5/ 0.5	2013 - 2019	C	4	0.06 - 0.12
	2014 - 2017	B	1	0.25	2013 - 2019	C	100	0.5/ 1
<i>A. niger</i> SC	-	-	-	-	2013 - 2019	D	1	1
	-	-	-	-	2013 - 2019	D	98	0.5/ 1
<i>A. aculeatus</i>	-	-	-	-	2013 - 2019	D	3	0.5 - 1
<i>A. foetidus</i>	-	-	-	-	2013 - 2019	D	1	0.06
<i>A. piperis</i>	-	-	-	-	2013 - 2019	C	1	0.5
<i>A. tubingensis</i>	-	-	-	-	2013 - 2019	C	6	0.25 - 1
	-	-	-	-	2013 - 2019	D	6	0.5 - 1
<i>A. terreus</i>	2013 - 2017	A	5	0.12 - 0.25	2013 - 2019	C	58	0.25/ 0.5
	2014 - 2017	B	2	0.03 - 0.12	2013 - 2019	D	4	0.5

菌種	国内				海外			
	分離年	由来	株数	MIC _{50/90} ^{a)} (μg/mL)	分離年	由来	株数	MIC _{50/90} ^{a)} (μg/mL)
<i>A. terreus</i> SC	—	—	—	—	20██–20██	C	29	0.25/0.5
	—	—	—	—	2013–2019	D	3	0.5
<i>A. alabamensis</i>	—	—	—	—	20██–20██	C	4	0.25–0.5
<i>A. nidulans</i>	2014–2017	B	1	0.015	20██–20██	C	34	0.25/0.5
<i>A. nidulans</i> SC	—	—	—	—	20██–20██	C	6	0.12–0.25
	—	—	—	—	2013–2019	D	1	1
<i>A. unguis</i>	—	—	—	—	20██–20██	C	4	0.25–1
<i>Fusarium</i> 属	20██–20██	A	10	>8/ >8	20██–20██	C	98	>8/ >8
	—	—	—	—	2013–2019	D	1	2
<i>Mucor</i> 属	20██–20██	A	10	1/8	2013–2019	D	1	2
<i>Rhizopus</i> 属	20██–20██	A	7	0.25–1	20██–20██	C	38	0.5/4
	2014–2017	B	1	1	2013–2019	D	1	1
<i>Rhizomucor</i> 属	20██–20██	A	2	0.5	2013–2019	D	1	0.5

SC : speices complex (種複合体)

a) 検討株数が 10 未満の場合は MIC 範囲、1 株の場合は個別値。

由来 :

A : 国内感染症患者由来の臨床分離株 [ノクスフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書 (令和元年 11 月 6 日付け)]。

B : P101 試験における臨床分離株 [ノクスフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書 (令和元年 11 月 6 日付け)]。

C : 海外感染症患者由来の臨床分離株 (3.1.1 参照)。

D : P069 試験における臨床分離株 (3.1.2 参照)。

機構は、上記の申請者の説明並びに本薬の初回承認申請時に提出された *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験における本薬の抗真菌活性の成績 [ノクスフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書 (令和元年 11 月 6 日付け)] を踏まえると、非臨床薬理の観点から、*Aspergillus* 属に対する本薬の抗真菌活性は期待できると考える。また、国内外の臨床分離株における本薬に対する感受性について、明らかな差異は認められていないことを確認した。

3.R.2 本薬の耐性プロファイルについて

申請者は、*Aspergillus* 属における本薬の耐性プロファイルについて以下のように説明している。

20██ 年～20██ 年に収集した *A. fumigatus* の海外臨床分離株 (3.1.1 参照) における epidemiological cutoff value (ECV³⁾、0.5 μg/mL) に基づくと、各分離年の 0.9～6.2%の菌株が非野生型株に分類され、このうち欧州における臨床分離株の非野生型株は、1.5%から 4.5%への一定した増加が認められた (表 5)。また、本薬と ITCZ の両方に対して非野生型株⁴⁾ に分類された 16 株のうち、10 株において CYP51A にアゾール系農薬の使用により *A. fumigatus* に誘導されると考えられている特定の多剤耐性変異 (TR34/L98H) が認められ、いずれも欧州で分離された株であった。2000 年以降欧州を中心に本薬を含むアゾール系抗真菌薬に対する耐性を示す *A. fumigatus* の臨床分離株の増加が報告されており (Plos Med 2008; 5: e219、Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 2425-30 等)、このことが欧州の臨床分離株における非野生型株の頻度の増加の一因と考えられる。

表 5 本薬に対する *A. fumigatus* の非野生型株^{a)} の割合

分離年	全地域併合			欧州			北米			中南米			アジア太平洋地域		
	株数		非野生型の割合 (%)	株数		非野生型の割合 (%)	株数		非野生型の割合 (%)	株数		非野生型の割合 (%)	株数		非野生型の割合 (%)
	全株数	非野生型		全株数	非野生型		全株数	非野生型		全株数	非野生型		全株数	非野生型	
20██–20██	224	14	6.2	65	1	1.5	125	12	9.6	22	1	4.5	12	0	0
20██–20██	663	6	0.9	229	4	1.7	313	1	0.3	31	0	0	90	1	1.1
20██–20██	596	11	1.8	199	9	4.5	319	2	0.6	9	0	0	69	0	0

a) 当該菌株の MIC が、集団の 97.5%に相当する MIC から算出した ECV (0.5 μg/mL) を上回ったもの。

³⁾ MIC の分布から上位 2.5%を選択するためのカットオフ値。ECV を上回る MIC を示す株は非野生型株と分類されている。

⁴⁾ 本薬の ECV (0.5 μg/mL) 及び ITCZ の ECV (1 μg/mL) をともに上回る MIC を示した株。

海外第Ⅲ相試験（P069 試験）における臨床分離株 127 株のうち、2 名の被験者から本薬に対する非野生型⁵⁾と判定された *A. flavus* SC が 3 株検出されたが、分離された地域又は時期に一定の傾向は認められず、アミノ酸変異に係る解析は行われていないことから、当該非野生型株の低感受性の機序は不明であった。しかしながら、これらの菌株の MIC は、アゾール系抗真菌薬である本薬、ITCZ 及び VRCZ のいずれにおいても 1 µg/mL であり、ITCZ 及び VRCZ に対しては野生型⁶⁾と判定されており、本薬の ECV (0.5 µg/mL) との差異はわずかであること、P069 試験から分離された非野生型株は 3/127 株と限られていること等から、当該非野生型株の薬理学的又は臨床的な意義は限定的と考える。

次に、国内臨床分離株における本薬の耐性プロファイルについて、1994 年～2010 年に分離された *A. fumigatus* 196 株⁷⁾のうち非野生型株⁸⁾は 2.6% (5 株) であり、これらの株の CYP51A 領域には G54E/I266N (2 株)、G54W (2 株) 又は G54R (1 株) のアミノ酸変異が認められたことが報告されているが (Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 584-7)、これらの非野生型株から、欧州を中心に増加している多剤耐性株で確認されている変異 (TR34/L98H) は検出されていない。また、2011～2019 年に収集された国内感染症患者由来の臨床分離株及び国内第Ⅲ相試験（P101 試験）で収集された臨床分離株〔ノクスフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書（令和元年 11 月 6 日付け）〕の *Aspergillus* 属 4 菌種 (*A. fumigatus* : 56 株、*A. flavus* : 11 株、*A. niger* : 11 株、*A. terreus* : 7 株)のうち、本薬に対する非野生型株⁹⁾は *A. fumigatus* の 1 株で認められたのみであり、非野生型株が増加する傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本邦において、本薬に対する非野生型株の増加傾向は認められていないことを確認した。しかしながら、海外からアゾール系抗真菌薬に対する耐性を示す株及び多剤耐性株が本邦に流入する可能性並びに欧州と同様の耐性選択が生じる可能性は否定できないと考えることから、現在実施中の特定使用成績調査において引き続き国内臨床分離株の本薬に対する感受性に関して情報収集し、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

⁵⁾ CLSI (CLSI M59 Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing, 2nd edition; CLSI; 2018) における *A. flavus* に対する本薬の ECV (0.5 µg/mL) を上回る MIC を示した株。

⁶⁾ CLSI (CLSI M59 Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing, 2nd edition; CLSI; 2018) における *A. flavus* に対する ITCZ の ECV (1 µg/mL) 及び VRCZ の ECV (2 µg/mL) 以下の MIC を示した株。

⁷⁾ MIC₅₀ : 0.06 µg/mL、MIC₉₀ : 0.25 µg/mL、MIC 範囲 : ≤0.03 - >16 µg/mL

⁸⁾ 過去の報告 (J Clin Microbiol 2010; 48: 3251-7、J Clin Microbiol 2011; 49: 586-90) を基に設定した ECV (0.5 µg/mL) を上回る MIC を示した株

⁹⁾ *A. fumigatus* では 2011～2019 年に収集された海外臨床分離株から算出した本薬の ECV (0.5 µg/mL) を上回る MIC を示した株、*A. flavus*、*A. niger*、*A. terreus* では、CLSI (CLSI M59 Epidemiological cutoff values for antifungal susceptibility testing, 2nd edition; CLSI; 2018) における本薬の ECV (0.5 µg/mL、2 µg/mL 及び 1 µg/mL) を上回る MIC を示した株。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して新たに提出された臨床試験（P069 試験）では、本薬の市販製剤であるノクサフィル錠 100 mg 及びノクサフィル点滴静注 300 mg が使用された。ヒト血漿中本薬濃度の測定には液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（定量下限：5.0 ng/mL）が用いられた。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（P069 試験）における PK の成績及び PPK 解析の結果が提出された。

6.2.1 侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：P069 試験＜2013 年 10 月～2019 年 9 月＞）

外国人侵襲性アスペルギルス症患者（本薬の PK 評価例数：264 例¹⁰⁾）を対象に、本薬静注用溶液又は本薬錠剤を表 6 に示す用法・用量で反復投与したときの血漿中本薬トラフ濃度は表 7 のとおりであった。

表 6 P069 試験の用法・用量^{a)}

静注用溶液	本薬投与 1 日目は 300 mg BID にて約 120 分かけて中心静脈内投与、2 日目以降は 300 mg QD にて、約 90 分かけて中心静脈内投与
錠剤	本薬投与 1 日目は 300 mg BID、2 日目以降は 300 mg QD にて経口投与

a) 被験者の状態に応じて医師の判断により、投与開始時の製剤（錠剤又は静注用溶液）が選択された。また、静注用溶液で投与開始された被験者のうち、患者の状態が安定しており、経口投与が可能な場合には、錠剤への切替えが可能とされた。また、投与期間は原則として 84 日間（最長 94 日間）とされた。

表 7 外国人侵襲性アスペルギルス症患者に、本薬静注用溶液又は本薬錠剤を反復投与したときの血漿中本薬トラフ濃度

	測定時期	1 週目	2 週目	4 週目	6 週目	12 週目/治験薬投与終了時
全体						
—	評価例数	183	160	146	123	111
	C _{trough} (ng/mL)	1,386 (68.8)	1,521 (74.0)	1,494 (77.1)	1,502 (82.7)	1,577 (93.1)
投与経路別						
静脈内投与のみ	評価例数	20	11	6	3	12
	C _{trough} (ng/mL)	1,735 (76.6)	2,066 (91.0)	1,588 (168)	2,329 (58.4)	1,664 (80.0)
経口投与のみ	評価例数	69	62	60	48	43
	C _{trough} (ng/mL)	1,299 (71.8)	1,647 (57.5)	1,557 (73.6)	1,708 (64.3)	1,542 (114)
静脈内投与と経口投与の切替え	評価例数	94	87	80	72	56
	C _{trough} (ng/mL)	1,385 (64.2)	1,382 (81.4)	1,442 (75.0)	1,353 (93.4)	1,586 (81.6)
経口投与時における食事摂取の有無別						
食後	評価例数	58	64	67	65	49
	C _{trough} (ng/mL)	1,374 (68.0)	1,668 (67.6)	1,740 (61.9)	1,568 (97.3)	1,776 (79.8)
空腹時	評価例数	24	33	43	34	35
	C _{trough} (ng/mL)	1,075 (84.9)	1,232 (74.9)	1,184 (75.2)	1,277 (55.3)	1,285 (112.0)
不明	評価例数	11	9	12	8	10
	C _{trough} (ng/mL)	1,385 (67.0)	1,612 (45.4)	1,346 (126.8)	1,619 (90.7)	1,567 (68.6)

幾何平均（幾何 CV%）

6.2.2 PPK 解析（参考 CTD 5.3.5.3.1）

国内外の臨床試験 13 試験¹¹⁾ から得られた健康被験者、外国人予防患者、並びに日本人及び外国人治療患者の本薬の PK データ（1,092 例、11,466 測定点）を用いて、PPK 解析（NONMEM version 7.4.3）が実施された。最終モデルは、ラグタイム経過後の 0 次－1 次の逐次吸収過程及び中心コンパートメントからの 1 次消失を仮定した 2 コンパートメントモデルで記述され、CL に対して体重、年齢、病態（侵襲

¹⁰⁾ 本薬の PK 評価例数（264 例）のうち、血漿中本薬トラフ濃度が 1 ポイント以上得られた例数は 228 例であった。

¹¹⁾ 第 I 相試験（P04975、P05637、P07764、P07783、P07691、P111、P067、P120、P05520）及び第Ⅲ相試験（P05615、P117、P101、P069）

性アスペルギルス症の治療、その他の真菌症の治療、それ以外)、人種(中国人、それ以外)、Q に対して体重、F1 に対して食事、Vc 及び Vp に対して体重、病態(健康被験者、それ以外)、D1 に対して病態(健康被験者、それ以外)がそれぞれ共変量として選択された¹²⁾。当該 PPK モデルを用いて、内因性要因(体重、年齢)による本薬の PK に及ぼす影響が検討され、体重 70 kg 又は 51 歳(解析対象集団の中央値)の患者と比較して、血漿中本薬の C_{avg} は体重 50 及び 120 kg の患者でそれぞれ 19%高値及び 25%低値を示し、80 歳の患者で 11%高値を示すと推定された。

申請者は、最終モデルを用いて、日本人、中国人又はそれ以外の外国人の侵襲性アスペルギルス症患者に本薬錠剤又は静注用溶液を臨床推奨用法・用量で経口又は静脈内反復投与したときの投与 42 日目の C_{avg} 及び C_{min} を推定した結果は表 8 とおりであり、日本人侵襲性アスペルギルス症患者では C_{avg} 及び C_{min} のばらつきは大きかったものの、分布は日本人と外国人で概ね重なっていること等から、本薬の初回承認審査時[ノクサフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書(令和元年 11 月 6 日付け)]と同様に、本薬の PK に臨床的に意義のある民族差は認められないと考える、と説明している。

表 8 日本人、中国人又はそれ以外の外国人の侵襲性アスペルギルス症患者に本薬を臨床推奨用法・用量で経口又は静脈内反復投与したときの投与 42 日目の PK パラメータ(C_{avg} 及び C_{min})の推定値

	C _{avg} (ng/mL)			C _{min} (ng/mL)		
	中国人以外の外国人	中国人	日本人	中国人以外の外国人	中国人	日本人
例数	235	29	9	235	29	9
経口投与 (空腹時)	1,720 (1,150, 2,360) [540, 4,830]	2,390 (1,610, 3,610) [841, 5,170]	1,680 (1,420, 4,300) [341, 7,230]	1,460 (900, 2,020) [351, 4,470]	2,050 (1,330, 3,290) [660, 4,890]	1,480 (1,070, 4,110) [150, 6,800]
経口投与 (食後)	2,130 (1,510, 2,740) [691, 5,380]	2,850 (2,080, 4,260) [1,280, 6,180]	2,090 (1,470, 4,300) [341, 8,460]	1,780 (1,190, 2,400) [419, 5,040]	2,450 (1,820, 3,890) [1,030, 5,840]	1,840 (1,200, 4,110) [150, 7,950]
静脈内 投与	2,180 (1,570, 2,790) [706, 5,460]	2,910 (2,120, 4,340) [1,300, 6,320]	2,140 (1,500, 4,380) [353, 8,610]	1,690 (1,130, 2,310) [348, 5,020]	2,320 (1,730, 3,760) [953, 5,800]	1,780 (1,050, 3,900) [94.8, 7,900]

中央値(第 1 四分位、第 3 四分位) [最小値、最大値]

6.2.3 曝露－反応解析(CTD 5.3.5.1 : P069 試験<2013 年 10 月～2019 年 9 月>)

申請者は、以下のように説明している。

侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(P069 試験)のデータを用いて、本薬の血漿中トラフ濃度の四分位値に基づき 4 つの集団に区分し、有効性に係る指標(ITT 集団における 42 日目までの全死亡率、FAS 集団における 6 週時点の総合効果)との関連を検討した結果、本薬の血漿中トラフ濃度と有効性との間に明確な関連性は認められなかったことから、本薬を臨床推奨用法・用量で投与したときに得られる血漿中曝露量は、有効性が最大となる付近に到達している可能性がある。

また、本薬の血漿中トラフ濃度の四分位値に基づき 4 つの集団に区分し、主な副作用(いずれかの群で発現割合が 2%以上)の発現の有無との関連を検討した結果、第 4 四分位の血漿中トラフ濃度の集団において ALT 増加、悪心及び嘔吐の副作用の発現割合が高くなる傾向が認められた。しかしながら、これらの副作用については、以下の点を踏まえると、いずれも使用実態下で管理可能な事象と考えており、追加の対応は不要と考える。

- 四分位毎の曝露量の増加とともに発現割合が単調に増加するような強い関連性ではなく、当該副作用

¹²⁾ CL に対して年齢、CLcr、病態(健康、予防、侵襲性アスペルギルス症、その他の真菌感染症)、食事状態(空腹時、食後)、民族、性別、Vc 及び Vp に対して年齢、病態(健康、予防、侵襲性アスペルギルス症、その他の真菌感染症)、民族、性別、F1 に対して病態(健康、予防、侵襲性アスペルギルス症、その他の真菌感染症)、製剤(新錠剤 A 及び B、C 又は D)、食事状態(空腹時、食後)、民族、性別、Ka に対して病態(健康、予防、侵襲性アスペルギルス症、その他の真菌感染症)、製剤(新錠剤 A 及び B、C 又は D)、食事状態(空腹時、食後)、民族、D1 に対して病態(健康、予防、侵襲性アスペルギルス症、その他の真菌感染症)、製剤(新錠剤 A 及び B、C 又は D)、食事状態(空腹時、食後)、民族が共変量として検討された。

用のうち重度の副作用又は投与中止に至った副作用は表 9 のとおり、いずれも 1%以下であり、対照群（VRCZ 群）における発現割合とも類似していたこと。

表 9 本薬の血漿中トラフ濃度との関連が認められた副作用（ALT 増加、悪心、嘔吐）のうち重度の副作用又は投与中止に至った副作用

事象名	重度の副作用		投与中止に至った副作用	
	本薬群 (288例)	VRCZ群 (287例)	本薬群 (288例)	VRCZ群 (287例)
ALT増加	3 (1.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
悪心	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)
嘔吐	0	0	1 (0.3)	0

例数 (%)

- 本薬錠剤又は静注用溶液を用いて P069 試験と同等以上の曝露量が得られた他の臨床試験において、曝露量と副作用の発現割合との関連性は認められていないこと〔ノクサフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書（令和元年 11 月 6 日付け）〕。
- 定期的な肝機能検査等の安全性確保のための方策について添付文書ですでに注意喚起されていること。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 侵襲性アスペルギルス症患者の治療に係る用法・用量の設定について

申請者は、侵襲性アスペルギルス症患者の治療に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

- 本薬の経口懸濁液¹³⁾を用いて実施された海外試験 3 試験（治療：P00041 試験、予防：P01899 試験及び C/I98-316 試験）における有効性と曝露量（C_{avg}）との関連性の検討結果に基づき、本薬の有効性が期待できる目標曝露量（C_{avg}）を 500 ng/mL 以上と設定した〔ノクサフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書（令和元年 11 月 6 日付け）〕。
- 本薬錠剤又は静注用溶液を用いて外国人予防患者を対象に実施された海外第 I /Ⅲ相試験（P05615 試験及び P05520 試験）において、本薬錠剤又は静注用溶液を 1 日目 300 mg BID、2 日目以降 300 mg QD で反復投与したとき、90%以上の患者において定常状態で目標曝露量（C_{avg}：500 ng/mL 以上）を達成し、安全性は許容されうることが示された〔ノクサフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書（令和元年 11 月 6 日付け）〕。
- 上記の海外第 I /Ⅲ相試験（P05615 試験及び P05520 試験）の成績に加え、日本人及び外国人健康被験者において本薬投与時の PK パラメータは類似していたこと〔ノクサフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書（令和元年 11 月 6 日付け）〕等を踏まえ、海外第Ⅲ相試験（P069 試験）¹⁴⁾及び国内第Ⅲ相試験（P101 試験）における本薬錠剤又は静注用溶液の用法・用量についても、1 日目 300 mg BID、2 日目以降 300 mg QD と設定した。

¹³⁾ 本薬の製剤開発の経緯は、以下のとおり。

本薬について、まず経口懸濁液が開発されたが、経口懸濁液の BA は用量に依存して変動し、高脂肪食摂取後において本薬の吸収性が増加したことから、経口懸濁液は食事と共に服用することが推奨された。その後、特に食事と共に経口懸濁液を服用することが難しい患者や経口投与が困難な患者等でも、食事の摂取を必要とせず、1 日 1 回の投与で有効性が期待される本薬の曝露量を達成することを目的とし、腸溶化及び溶解性を向上させた新錠剤及び静注用溶液が開発された〔ノクサフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書（令和元年 11 月 6 日付け）〕。

¹⁴⁾ P101 試験及び既承認用法における本薬静注用溶液の点滴時間は投与日によらず約 90 分と設定された一方、P069 試験においては対照薬（VRCZ）の点滴時間を考慮し、盲検性を保つために本薬静注用溶液の点滴時間は投与 1 日目のみ約 120 分（投与 2 日目以降は約 90 分）と設定された。

- P069 試験及び P101 試験の結果、日本人と外国人侵襲性アスペルギルス症患者の間に本薬の PK に臨床的に意義のある民族差は認められず（6.2.2 参照）、侵襲性アスペルギルス症患者に対する本薬の有効性は確認され、安全性についても許容されうることが示された（7.1 参照）。

以上から、侵襲性アスペルギルス症患者の治療に係る本薬の用法・用量について、既承認用法・用量と同様に、1 日目 300 mg BID、2 日目以降 300 mg QD（なお、点滴時間は投与日によらず 90 分）と設定することは適切と考える。

機構は、侵襲性アスペルギルス症患者の治療に係る本薬の用法・用量の設定根拠について、臨床薬理学の観点から申請者の説明は受入れ可能と考える。なお、本薬の申請用法・用量における有効性及び安全性については、引き続き 7.R.1 及び 7.R.2 で議論する。

7. 臨床的有效性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する評価資料として、表 10 に示す臨床試験成績が提出された。

表 10 主な臨床試験の概要

資料区分	試験名 (実地地域相)	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
評価	P069 試験 (海外・Ⅲ)	侵襲性 アスペルギルス 症	①293 例 ②292 例	①本薬群:錠剤又は静注用溶液 300 mg を治験薬投与 1 日目は BID、治験薬投与 2 日目以降は原則 84 日目まで 300 mg を QD にて投与 ②VRCZ 群: 錠剤 300 mg を治験薬投与 1 日目は BID、治験薬投与 2 日目以降は原則 84 日目まで 200 mg を BID にて投与 又は 注射溶液 6 mg/kg を治験薬投与 1 日目は BID、治験薬投与 2 日目以降は原則 84 日目まで 4 mg/kg を BID にて投与	有効性 安全性 PK
評価	P101 試験 (国内・Ⅲ)	深在性真菌症患者（侵襲性アスペルギルス症、慢性肺アスペルギルス症、フサリウム症又はムーコル症）	①78 例 ②38 例	①本薬群:錠剤又は静注用溶液 300 mg を治験薬投与 1 日目は BID、治験薬投与 2 日目以降は原則 84 日目まで 300 mg を QD にて投与 ②VRCZ 群: 錠剤 300mg を治験薬投与 1 日目は BID、治験薬投与 2 日目以降は原則 84 日目まで 200 mg を BID にて投与 又は 注射溶液 6 mg/kg を治験薬投与 1 日目は BID、治験薬投与 2 日目以降は原則 84 日目まで 4 mg/kg を BID にて投与。VRCZ の血漿中トラフ濃度に基づき適宜用量調節	安全性 有効性 PK

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：P069 試験＜2013 年 10 月～2019 年 9 月＞）

侵襲性アスペルギルス症患者¹⁵⁾ [目標例数 600 例（各群 300 例）¹⁶⁾] を対象に、本薬静注用溶液又は本薬錠剤の侵襲性アスペルギルス症の一次治療における有効性及び安全性をアゾール系抗真菌薬である VRCZ と比較検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験がベルギー、中国、イスラエル等 26 カ国 91 施設で実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 11 のとおりであった。

¹⁵⁾ 侵襲性アスペルギルス症（確定診断例、臨床診断例又は疑い例）の患者（侵襲性アスペルギルス症の診断基準は 10.1、表 27 参照）

¹⁶⁾ 主要評価項目である治験薬投与 42 日後までの全死亡率について、本薬群と VRCZ 群の期待死亡率を共に 23%と仮定し、非劣性マージンを 10%、有意水準両側 5%の下、検出力を約 80%確保するために必要な例数として 1 群 300 例（2 群 600 例）とされた。

表 11 P069 試験における主な被験者の選択・除外基準

選択基準	- 本治験の同意時点で 13 歳以上の男性又女性で無作為化時の体重が 40 kg 超 150 kg 以下の被験者（ただし、13、14 歳の被験者は体重が 50kg 以上） - 治験薬の投与が可能な被験者〔錠剤を服用可能又は中心静脈内投与が可能（中心静脈カテーテルが留置済み又は留置可能）〕。 - 表 27 の侵襲性アスペルギルス症の診断基準定義に該当する被験者 - 侵襲性アスペルギルス症発症後 30 日以内の被験者
除外基準	- 接合菌類を含む既知の侵襲性真菌症の共感染、及び／又は既知のアスペルギルス属による真菌感染症で治験薬が有効でないと想定される被験者 - 発症後 30 日以上、再燃／再発又は前治療の抗真菌薬に反応性を示さなかった難治性の侵襲性アスペルギルス症の被験者 - 肺サルコイドーシス、アスペルギローマ又はアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の被験者。 - 無作為化後 7 日間を超える生存が困難と考えられる被験者 - 重度の肝機能障害を有する被験者 - 無作為化時に腎機能障害を有する（推定クレアチニンクリアランスが 20 mL/min 未満）又は無作為化時に透析を実施中の被験者（治験期間中に透析が必要となりそうな場合も含む） - 人工呼吸器の装着又は非侵襲的陽圧換気の処置を受けている被験者

用法・用量は、表 12 のとおり設定され、投与期間は原則として 84 日間とされた。

表 12 P069 試験の用法・用量^{a)}

本薬群	静注用溶液	治験薬投与 1 日目は 300 mg BID、約 120 分かけて中心静脈内投与 2 日目以降は 300 mg QD にて、約 90 分かけて中心静脈内投与
	錠剤	治験薬投与 1 日目は 300 mg BID、2 日目以降は 300 mg QD にて経口投与
VRCZ 群	静注用溶液	治験薬投与 1 日目は 6 mg/kg BID、約 120 分かけて中心静脈内投与 2 日目以降は 4 mg/kg BID ^{b)} にて、約 90 分かけて中心静脈内投与
	錠剤	治験薬投与 1 日目は 300 mg BID、2 日目以降は 200 mg BID ^{b)} にて経口投与

a) いずれの投与群においても、被験者の状態に応じて医師の判断により、投与開始時の製剤（錠剤又は静注用溶液）が選択された。また、試験期間中も被験者の状態に応じて静注用溶液又は錠剤への切替えが可能とされた。

b) 軽度又は中等度肝硬変（Child-Pugh スコア A 又は B）の患者では、負荷用量は標準のままとするが、維持用量は減量することとした（静注用溶液：2 mg/kg BID、錠剤：100 mg BID）。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 575 例（本薬群 288 例、VRCZ 群 287 例）が安全性解析対象集団及び ITT 集団であった。ITT 集団のうち、臨床判定委員会により侵襲性アスペルギルス症の確定診断例又は臨床診断例と判定された 334 例（本薬群 163 例、VRCZ 群 171 例）が FAS 集団であった。ITT 集団が主要評価項目の有効性解析対象集団とされ、FAS 集団が副次評価項目の有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与 42 日後までの全死亡率¹⁷⁾は、本薬群 15.3%（44/288 例）、VRCZ 群 20.6%（59/287 例）で、群間差 [95%信頼区間]¹⁸⁾は -5.3 [-11.6, 1.0] %であり、95%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン（10%）を下回ったことから、VRCZ に対する本薬の非劣性が検証された。

安全性について、有害事象¹⁹⁾は本薬群 97.6%（281/288 例）、VRCZ 群 97.6%（280/287 例）、副作用²⁰⁾は、本薬群 29.9%（86/288 例）、VRCZ 群 40.1%（115/287 例）に認められ、主な事象は表 13 のとおりであった。

¹⁷⁾ データが欠測又は判定不能の場合は、死亡とみなされた。

¹⁸⁾ ベースライン時の死亡／悪化リスク（高リスク又は非高リスク）を層別因子とした Miettinen and Nurminen 法

¹⁹⁾ 治験薬投与開始から治験薬投与終了後 30 日目までに発現した事象及び治験薬の投与期間にかかわらず試験期間全体の死亡の有無を追跡調査した事象を集計

²⁰⁾ 時間的関連性があり他の原因はゼロではないが考えにくい、又は他の原因が考えられるが治験薬との関連を除外できない有害事象

表 13 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (288例)	VRCZ群 (287例)	本薬群 (288例)	VRCZ群 (287例)
全体	281 (97.6)	280 (97.6)	86 (29.9)	115 (40.1)
低カリウム血症	82 (28.5)	49 (17.1)	11 (3.8)	1 (0.3)
発熱	81 (28.1)	72 (25.1)	1 (0.3)	1 (0.3)
悪心	65 (22.6)	51 (17.8)	12 (4.2)	11 (3.8)
下痢	52 (18.1)	52 (18.1)	4 (1.4)	2 (0.7)
嘔吐	52 (18.1)	39 (13.6)	9 (3.1)	5 (1.7)
発熱性好中球減少症	42 (14.6)	38 (13.2)	0	0
ALT増加	42 (14.6)	37 (12.9)	22 (7.6)	18 (6.3)
AST増加	38 (13.2)	36 (12.5)	18 (6.3)	16 (5.6)
肺炎	36 (12.5)	26 (9.1)	1 (0.3)	0
頭痛	35 (12.2)	25 (8.7)	0	3 (1.0)
便秘	32 (11.1)	23 (8.0)	0	3 (1.0)
末梢性浮腫	32 (11.1)	24 (8.4)	2 (0.7)	1 (0.3)
鼻出血	32 (11.1)	17 (5.9)	0	0
咳嗽	30 (10.4)	24 (8.4)	2 (0.7)	0
腹痛	29 (10.1)	24 (8.4)	2 (0.7)	4 (1.4)
低マグネシウム血症	29 (10.1)	18 (6.3)	2 (0.7)	1 (0.3)
呼吸困難	28 (9.7)	24 (8.4)	0	1 (0.3)
高血圧	28 (9.7)	23 (8.0)	2 (0.7)	0
貧血	25 (8.7)	29 (10.1)	0	1 (0.3)
食欲減退	25 (8.7)	14 (4.9)	4 (1.4)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	24 (8.3)	20 (7.0)	8 (2.8)	5 (1.7)
血小板減少症	23 (8.0)	18 (6.3)	0	1 (0.3)
低リン酸血症	22 (7.6)	9 (3.1)	0	0
浮動性めまい	22 (7.6)	12 (4.2)	2 (0.7)	3 (1.0)
血中ALP増加	21 (7.3)	29 (10.1)	7 (2.4)	16 (5.6)
低血圧	20 (6.9)	19 (6.6)	1 (0.3)	0
疲労	19 (6.6)	7 (2.4)	1 (0.3)	1 (0.3)
菌血症	19 (6.6)	11 (3.8)	0	0
四肢痛	19 (6.6)	13 (4.5)	0	0
発疹	19 (6.6)	22 (7.7)	2 (0.7)	1 (0.3)
関節痛	18 (6.3)	9 (3.1)	0	0
胸痛	18 (6.3)	11 (3.8)	0	0
不眠症	18 (6.3)	16 (5.6)	0	2 (0.7)
急性腎障害	18 (6.3)	12 (4.2)	1 (0.3)	0
サイトメガロウイルス感染	17 (5.9)	15 (5.2)	0	1 (0.3)
敗血症性ショック	17 (5.9)	16 (5.6)	0	0
γ-GT増加	15 (5.2)	15 (5.2)	5 (1.7)	11 (3.8)
血小板数減少	15 (5.2)	11 (3.8)	0	0
低カルシウム血症	15 (5.2)	13 (4.5)	1 (0.3)	0
悪寒	15 (5.2)	8 (2.8)	0	1 (0.3)
肝機能異常	15 (5.2)	8 (2.8)	5 (1.7)	4 (1.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	13 (4.5)	18 (6.3)	4 (1.4)	3 (1.0)
低ナトリウム血症	12 (4.2)	19 (6.6)	2 (0.7)	0
頻脈	11 (3.8)	18 (6.3)	0	0
錯乱状態	10 (3.5)	16 (5.6)	1 (0.3)	2 (0.7)
幻覚	6 (2.1)	15 (5.2)	4 (1.4)	12 (4.2)

例数 (%)

死亡に至った有害事象¹⁹⁾は、本薬群 86 例、VRCZ 群 87 例に認められ、内訳は表 14 のとおりであった。このうち、VRCZ 群 3 例（肺炎、大脳障害、脳症各 1 例）は治験薬との関連は否定されなかった。

表 14 死亡の内訳

本薬群 (86 例)	敗血症性ショック 12 例、呼吸不全 8 例、急性骨髄性白血病 6 例、気管支肺アスペルギルス症、肺炎、敗血症各 4 例、急性リンパ性白血病 3 例、再発急性リンパ性白血病、菌血症、脳出血、死亡、喀血各 2 例、急性冠動脈症候群、急性移植片対宿主病、急性腎障害、急性肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、心停止、心不全、慢性閉塞性肺疾患、クロストリジウム・ディフィシル感染、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、治療抵抗性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、憩室炎、脳症、生着症候群、腸球菌性敗血症、真菌感染、全身健康状態悪化、消化管移植片対宿主病、頭蓋内出血、低酸素症、感染性胸水、
------------	---

	間質性肺疾患、クレブシエラ性敗血症、左室不全、細菌性下気道感染、リンパ腫、骨髓異形成症候群、肺神経内分泌腫瘍、形質細胞性骨髄腫、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、治療抵抗性前駆Tリンパ芽球性リンパ腫・白血病、偽膜性大腸炎、肺胞出血、肺動脈血栓症、肺塞栓症、呼吸窮迫、ショック、全身性カンジダ、血栓性血小板減少性紫斑病、水痘帯状疱疹ウイルス感染各1例（重複含む）
VRCZ 群（87例）	急性骨髄性白血病12例、敗血症性ショック11例、呼吸不全、敗血症各4例、気管支肺アスペルギルス症、肺炎、肺出血各3例、死亡、アスペルギルス感染、多臓器機能不全症候群、真菌性肺炎各2例、急性リンパ性白血病、再発急性リンパ性白血病、脳出血、急性呼吸窮迫症候群、心停止、脳症、全身健康状態悪化、頭蓋内出血、形質細胞性骨髄腫、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、肺胞出血、全身性カンジダ、腹部敗血症、急性呼吸不全、不整脈、B細胞型急性白血病、細菌性敗血症、脳膿瘍、脳浮腫、カンジダ性敗血症、咽頭蜂巣炎、脳アスペルギルス症、大脳障害、慢性リンパ性白血病、播種性サイトメガロウイルス感染、大腸菌性菌血症、胃静脈瘤出血、胃腸出血、腸閉塞、肺浸潤、リンパ性白血病、悪性新生物進行、ムコール症、非ホジキンリンパ腫、脾炎、細菌性肺炎、クレブシエラ菌性肺炎、ウイルス性肺炎、真菌性気道感染、副鼻腔炎、真菌性副鼻腔炎各1例（重複含む）

重篤な有害事象¹⁹⁾は、本薬群178例、VRCZ群172例に認められ、主な内訳は表15のとおりであった。このうち、本薬群16例〔ALT増加3例、AST増加、 γ -GT増加、幻覚、肝機能異常各2例、腹痛、急性腎障害、骨髓機能不全、錯乱状態、全身性剥脱性皮膚炎、脳症、胃腸障害、高ビリルビン血症、痙攣発作各1例（重複含む）〕、VRCZ群20例〔脳症3例、ALT増加、AST増加、幻覚、肝機能異常、高ビリルビン血症、血中ALP増加、大脳障害、急性胆嚢炎、頭痛、肝細胞損傷、肝毒性、腎移植拒絶反応、肝機能検査値上昇、精神状態変化、筋攣縮、悪心、食道潰瘍、脾炎、肺塞栓症、斑状丘疹状皮疹、中毒性皮疹、トランスアミナーゼ上昇、霧視各1例（重複含む）〕は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、死亡したVRCZ群3例（脾炎、大脳障害、脳症各1例）並びに本薬群6例〔錯乱状態、肝機能異常、高ビリルビン血症、ALT増加、AST増加、 γ -GT増加、骨髓機能不全各1例（重複含む）〕及びVRCZ群3例（悪心、腎移植拒絶反応、血中ALP増加各1例）を除きいずれも回復であった。

表15 2例以上に認められた重篤な有害事象の内訳

本薬群（178例）	発熱性好中球減少症24例、肺炎23例、敗血症性ショック16例、呼吸不全、敗血症各10例、急性腎障害9例、急性骨髄性白血病、発熱各7例、気管支肺アスペルギルス症6例、菌血症5例、心房細動、喀血、低カリウム血症各4例、急性リンパ性白血病、再発急性リンパ性白血病、急性呼吸窮迫症候群、ALT増加、骨髓機能不全、脳症、大腸菌性菌血症、肝機能異常、低血圧、低酸素症、インフルエンザ各3例、腹痛、再発急性骨髄性白血病、貧血、AST増加、心不全、脳出血、クロストリジウム・ディフィシル感染、大腸炎、錯乱状態、サイトメガロウイルス感染、死亡、鼻出血、熱性感染症、 γ -GT増加、消化管移植片対宿主病、幻覚、高ビリルビン血症、高カリウム血症、リンパ腫、好中球減少症、好中球減少性大腸炎、形質細胞性骨髄腫、誤嚥性肺炎、サイトメガロウイルス性肺炎、気胸、偽膜性大腸炎、肺胞出血、肺塞栓症、失神、全身性カンジダ、尿路感染各2例（重複含む）
VRCZ群(172例)	発熱性好中球減少症21例、敗血症性ショック16例、肺炎、急性骨髄性白血病各12例、呼吸不全、敗血症各7例、気管支肺アスペルギルス症6例、急性腎障害、発熱、脳症各5例、肺水腫4例、菌血症、再発急性リンパ性白血病、ALT増加、急性呼吸不全、胃腸出血、クレブシエラ性菌血症、多臓器機能不全症候群、肺出血各3例、心房細動、急性呼吸窮迫症候群、骨髓機能不全、大腸菌性菌血症、AST増加、脳出血、サイトメガロウイルス感染、死亡、消化管移植片対宿主病、肺塞栓症、下痢、真菌性肺炎、痙攣発作、アスペルギルス感染、脳浮腫、急性胆嚢炎、慢性リンパ性白血病、クロストリジウム・ディフィシル大腸炎、エンテロバクター性肺炎、大腸菌性敗血症、肝毒性、悪心、非ホジキンリンパ腫、クレブシエラ菌性肺炎、肺空洞形成、ブドウ球菌性敗血症各2例（重複含む）

中止に至った有害事象¹⁹⁾は、本薬群93例、VRCZ群102例に認められ、内訳は表16のとおりであった。このうち、本薬群18例〔幻覚3例、ALT増加、AST増加、肝機能異常、痙攣発作各2例、急性腎障害、副腎機能不全、血中ALP増加、血中ビリルビン増加、骨髓機能不全、認知障害、全身性剥脱性皮膚炎、浮動性めまい、脳症、歩行障害、 γ -GT増加、胃腸障害、幻視、骨髓異形成症候群、汎血球減少症、嘔吐各1例（重複含む）〕及びVRCZ群28例〔幻覚3例、ALT増加、脳症各2例、AST増加、肝機能異常、血中ALP増加、血中ビリルビン増加、 γ -GT増加、汎血球減少症、大脳障害、凝血異常、錯乱状態、

うつ病、薬物相互作用、真菌感染、頭痛、肝細胞損傷、肝毒性、過敏症、腎移植拒絶反応、肝機能検査値上昇、精神状態変化、筋攣縮、悪心、腭炎、発疹、斑状丘疹状皮疹、中毒性皮疹、トランスアミナーゼ上昇、蕁麻疹各1例（重複含む）]は治験薬との関連が否定されなかった。また、これらの転帰は、死亡したVRCZ群3例（腭炎、大脳障害、脳症各1例）並びに本薬群6例〔高ビリルビン血症、肝機能異常、副腎機能不全、ALT増加、AST増加、骨髓異形成症候群、汎血球減少症、骨髓機能不全、認知障害、幻視各1例（重複含む）]及びVRCZ群5例（悪心、腎移植拒絶反応、錯乱状態、汎血球減少症、蕁麻疹各1例）を除きいずれも回復であった。

表 16 2例以上に認められた中止に至った有害事象の内訳

本薬群（93例）	敗血症性ショック9例、呼吸不全8例、気管支肺アスペルギルス症6例、肺炎5例、急性腎障害、急性骨髄性白血病各4例、脳症、幻覚各3例、再発急性リンパ性白血病、ALT増加、AST増加、心房細動、真菌感染、咯血、肝機能異常、痙攣発作、敗血症、嘔吐各2例（重複含む）
VRCZ群（102例）	敗血症性ショック、急性骨髄性白血病各8例、肺炎5例、気管支肺アスペルギルス症、脳症各4例、幻覚、ALT増加、敗血症各3例、呼吸不全、AST増加、アスペルギルス感染、慢性リンパ性白血病、頭痛、肝毒性、肺出血、真菌性副鼻腔炎各2例（重複含む）

7.1.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2：P101試験＜2014年8月～2018年1月＞）

日本人深在性真菌症患者（侵襲性アスペルギルス症²¹⁾、慢性肺アスペルギルス症²²⁾、フサリウム症又はムーコル症）〔目標例数：アスペルギルス症患者として90例²³⁾（本薬群60例、VRCZ群30例）〕を対象に、本薬静注用溶液又は本薬錠剤の有効性及び安全性を本邦における第一選択薬であるVRCZと比較検討すること等を目的とした非盲検実薬対照並行群間比較試験が国内53施設で実施された。試験開始後に、体重45kg以上の選択基準を追加する治験実施計画書の改訂²⁴⁾が行われ、改訂後に登録された被験者（コホート2）が本試験の主な解析対象集団とされた。なお、改訂前に登録された被験者（コホート1）については、安全性を記述的に検討することとされた。最終的な本試験の主な選択基準・除外基準は表17のとおりであった。

²¹⁾ 確定診断例、臨床診断例又は疑い例。（侵襲性真菌症の診断基準は10.1、表28参照）。

²²⁾ 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該当する活動性の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）の患者

- ・ 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、慢性閉塞性肺疾患等）を有する。
- ・ 臨床的基準：慢性的な臨床症状を有し、胸部画像診断で合致する陰影が認められる。
- ・ 真菌学的基準：真菌学的検査又は血清学的検査で以下の①～③のいずれかに該当する。①治験薬投与前14日以内に得られた生検材料（気管支粘膜、肺組織等）、気管支肺胞洗浄液、喀痰、経気管吸引痰、胸水、その他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陽性となる（確定診断例）。②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する（確定診断例）。③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、又はアスペルギルス抗体検査で陽性となる（臨床診断例）

²³⁾ フサリウム症及びムーコル症の目標例数は設定されず、すべて本薬群に割り付けることとされた。また、治験実施計画書改訂時に目標例数は、コホート1の22例に加えて、コホート2でアスペルギルス症患者として更に90例と再設定された。

²⁴⁾ 試験開始後22例（本薬群15例、VRCZ群7例）が登録された時点でVRCZ群〔14.3%（1/7例）〕と比較して本薬群〔73.3%（11/15例）〕で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、登録が一旦中止され、治験実施計画書の改訂に至った。

表 17 P101 試験における主な被験者の選択基準・除外基準

選択基準	- 本試験の同意時点で 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 - 試験薬の投与が可能な被験者〔錠剤を服用可能又は中心静脈内投与が可能（中心静脈カテーテルが留置済み又は留置可能）〕 - 試験薬投与前 7 日以内のスクリーニング検査の結果から、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（10.1 表 28 参照）
除外基準	- アスペルギルス属、ムーコル目、フサリウム属以外の真菌を起因真菌として有する被験者 - アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性アスペルギルス副鼻腔炎又は眼疾患に限定されたアスペルギルス症の被験者 - 試験薬により臨床症状及び画像所見の改善が期待できない長期間非活動性のアスペルギローマを有する被験者 - 試験期間中の生存が困難と考えられる - 重大な肝機能障害を有する（スクリーニング時の臨床検査において、総ビリルビンが基準値上限の 15 倍を超え、かつ AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える） - 無作為化時に腎機能障害を有する（推定クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）又は無作為化時に透析を実施中（試験期間中に透析が必要となりそうな場合も含む）

用法・用量は、コホート 1 及び 2 とともに表 18 のとおり設定され、投与期間は原則として 84 日間とされた。

表 18 P101 試験の用法・用量^{a)}

本薬群	静注用溶液	試験薬投与 1 日目は 300 mg BID、2 日目以降は 300 mg QD にて、約 90 分かけて中心静脈内投与
	錠剤	試験薬投与 1 日目は 300 mg BID、2 日目以降は 300 mg QD にて経口投与
VRCZ 群	静注用溶液	試験薬投与 1 日目は 6 mg/kg BID、2 日目以降は 4 mg/kg BID にて、3 mg/kg/時間を超えない速度で静脈内投与
	錠剤	試験薬投与 1 日目は 300 mg BID、2 日目以降は 200 mg BID にて経口投与

a) いずれの投与群においても、被験者の状態に応じて医師の判断により、投与開始時の製剤（錠剤又は静注用溶液）が選択された。また、静注用溶液で投与開始された被験者のうち、患者の状態が安定しており、経口投与が可能な場合には、錠剤への切替えが可能とされ、中等度の腎機能障害患者（推定 CLcr 30～50 mL/分）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された。なお、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せず、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とされた。

コホート 1 及び 2 において無作為化され、試験薬が 1 回以上投与された 115 例〔コホート 1（本薬群 15 例、VRCZ 群 7 例）²⁵⁾、コホート 2（本薬群 62 例、VRCZ 群 31 例）²⁶⁾〕が安全性解析対象集団であり、無作為化されたコホート 2 の被験者において、試験実施計画書で定義された有効性評価基準²⁷⁾を満たす 82 例〔本薬群 56 例、VRCZ 群 26 例〕が有効性解析対象集団であった。

有効性について、侵襲性アスペルギルス症の主要評価項目である試験薬投与 42 日後における総合効果の有効率²⁸⁾は、本薬群 40.0%（2/5 例）²⁹⁾ 及び VRCZ 群 100%（3/3 例）³⁰⁾ であった。

安全性について、有害事象³¹⁾は本薬群 100%（77/77 例）、VRCZ 群 97.4%（37/38 例）、副作用³²⁾は本薬群 72.7%（56/77 例）、VRCZ 群 89.5%（34/38 例）に認められ、主な事象は表 19 のとおりであった。

²⁵⁾ 全例が慢性肺アスペルギルス症。

²⁶⁾ 侵襲性アスペルギルス症：本薬群 9 例、VRCZ 群 4 例、慢性肺アスペルギルス症：本薬群 48 例、VRCZ 群 23 例、ムーコル症：本薬群 3 例、その他：本薬群 2 例、VRCZ 群 4 例

²⁷⁾ 以下を満たす患者。

- 臨床判定委員会により対象疾患（確定診断例、臨床診断例）であると診断された患者
- 試験薬を 1 回以上投与された患者
- 解析項目のベースラインデータを有する患者

²⁸⁾ 臨床判定委員会により、臨床症状、画像診断及び真菌学的効果に基づき、完全奏効、一部奏効、不変、悪化、判定不能のいずれかで判定され、完全奏効又は一部奏効と判定された割合が有効率とされた。

²⁹⁾ 一部奏効 2 例、不変 1 例、判定不能 2 例。

³⁰⁾ 一部奏効 3 例。

³¹⁾ 試験薬投与開始から試験薬投与終了後 14 日目までに発現した事象及び当該期間外に試験担当医師が知り得た重篤な有害事象で試験薬との因果関係について「関連あり」と判断された事象を集計

³²⁾ 試験薬との関連が否定されなかった有害事象

表 19 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (77例)	VRCZ群 (38例)	本薬群 (77例)	VRCZ群 (38例)
全体	77 (100)	37 (97.4)	56 (72.7)	34 (89.5)
発熱	25 (32.5)	2 (5.3)	17 (22.1)	0
低カリウム血症	16 (20.8)	1 (2.6)	10 (13.0)	0
肝機能異常	14 (18.2)	6 (15.8)	10 (13.0)	6 (15.8)
高血圧	14 (18.2)	1 (2.6)	11 (14.3)	1 (2.6)
食欲減退	14 (18.2)	0	9 (11.7)	0
便秘	13 (16.9)	6 (15.8)	2 (2.6)	0
肺炎	12 (15.6)	2 (5.3)	3 (3.9)	0
AST増加	10 (13.0)	4 (10.5)	7 (9.1)	3 (7.9)
ALT増加	9 (11.7)	2 (5.3)	7 (9.1)	2 (5.3)
悪心	7 (9.1)	1 (2.6)	4 (5.2)	1 (2.6)
末梢性浮腫	7 (9.1)	1 (2.6)	3 (3.9)	0
心電図QT延長	7 (9.1)	2 (5.3)	6 (7.8)	2 (5.3)
発疹	6 (7.8)	2 (5.3)	4 (5.2)	1 (2.6)
下痢	6 (7.8)	4 (10.5)	3 (3.9)	0
細菌性肺炎	6 (7.8)	1 (2.6)	0	0
羞明	5 (6.5)	11 (28.9)	0	11 (28.9)
口内炎	5 (6.5)	0	1 (1.3)	0
C-反応性蛋白増加	5 (6.5)	0	2 (2.6)	0
血小板数減少	5 (6.5)	2 (5.3)	1 (1.3)	0
発熱性好中球減少症	4 (5.2)	1 (2.6)	0	0
心不全	4 (5.2)	0	1 (1.3)	0
上気道感染	4 (5.2)	0	0	0
低アルブミン血症	4 (5.2)	0	0	0
咯血	4 (5.2)	1 (2.6)	0	0
口腔咽頭痛	4 (5.2)	0	1 (1.3)	0
皮膚乾燥	4 (5.2)	0	3 (3.9)	0
嘔吐	3 (3.9)	2 (5.3)	0	1 (2.6)
上咽頭炎	3 (3.9)	7 (18.4)	0	0
血中ALP増加	3 (3.9)	5 (13.2)	2 (2.6)	4 (10.5)
血中クレアチニン増加	3 (3.9)	3 (7.9)	0	1 (2.6)
不眠症	3 (3.9)	6 (15.8)	2 (2.6)	3 (7.9)
貧血	2 (2.6)	2 (5.3)	1 (1.3)	1 (2.6)
口唇乾燥	2 (2.6)	2 (5.3)	0	2 (5.3)
四肢痛	2 (2.6)	2 (5.3)	0	0
喘息	2 (2.6)	2 (5.3)	0	0
霧視	1 (1.3)	4 (10.5)	1 (1.3)	4 (10.5)
γ-GT増加	1 (1.3)	4 (10.5)	1 (1.3)	4 (10.5)
肝機能検査値上昇	1 (1.3)	2 (5.3)	1 (1.3)	1 (2.6)
高カリウム血症	1 (1.3)	3 (7.9)	0	2 (5.3)
味覚異常	1 (1.3)	3 (7.9)	0	2 (5.3)
上気道の炎症	1 (1.3)	2 (5.3)	0	0
後天性色覚異常	0	5 (13.2)	0	5 (13.2)
視力障害	0	5 (13.2)	0	5 (13.2)
肝胆道系疾患	0	2 (5.3)	0	2 (5.3)
譫妄	0	3 (7.9)	0	2 (5.3)
幻覚	0	3 (7.9)	0	3 (7.9)
光線過敏性反応	0	2 (5.3)	0	1 (2.6)

例数 (%)

死亡に至った有害事象³¹⁾は、本薬群 6 例（肺性心、多臓器機能不全症候群、肺炎、敗血症、間質性肺炎、誤嚥性肺炎各 1 例）、VRCZ 群 1 例（気管支肺アスペルギルス症）に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象³¹⁾は、本薬群 30 例、VRCZ 群 5 例に認められ、内訳は表 20 のとおりであった。本薬群 5 例（肺炎 2 例、発熱、関節炎、呼吸不全各 1 例）は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、後遺症が残存した肺炎 1 例を除き回復であった。

表 20 重篤な有害事象の内訳

本薬群 (30 例)	肺炎 9 例、発熱、細菌性肺炎、敗血症、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患各 2 例、発熱性好中球減少症、心不全、うっ血性心不全、肺性心、胸痛、多臓器機能不全症候群、気管支炎、気管支肺炎、アスペルギルス症、骨髄炎、腎盂腎炎、ブドウ球菌性菌血症、好中球数減少、白血球数減少、関節炎、関節滲出液、遠隔転移を伴う肺癌、肺扁平上皮癌、意識消失、急性腎障害、喀血、高炭酸ガス血症、誤嚥性肺炎、呼吸不全各 1 例（重複含む）
VRCZ 群 (5 例)	発熱、感染性水疱、気管支炎、気管支肺炎、アスペルギルス症、上咽頭炎、脊椎圧迫骨折、白血球数減少、胃癌、喀血各 1 例（重複含む）

中止に至った有害事象³¹⁾は、本薬群 25 例、VRCZ 群 3 例に認められ、内訳は表 21 のとおりであった。本薬群 18 例（発熱 5 例、肝機能異常、肺炎、食欲減退各 2 例、蜂巣炎、心電図 QT 延長、心電図 ST 部分上昇、 γ -GT 増加、低カリウム血症、関節炎、呼吸不全各 1 例）、VRCZ 群 3 例（歩行障害、心電図 QT 延長、 γ -GT 増加各 1 例）は治験薬との関連が否定されず、これらの転帰は、後遺症が残存した本薬群の肺炎 1 例を除き回復であった。

表 21 中止に至った有害事象の内訳

本薬群 (25 例)	発熱 5 例、肺炎 3 例、肝機能異常、食欲減退、低カリウム血症各 2 例、肺性心、細気管支炎、蜂巣炎、敗血症、心電図 QT 延長、心電図 ST 部分上昇、 γ -GT 増加、関節炎、関節滲出液、間質性肺疾患、誤嚥性肺炎、呼吸不全各 1 例（重複含む）
VRCZ 群 (3 例)	歩行障害、心電図 QT 延長、 γ -GT 増加各 1 例

なお、侵襲性アスペルギルス症の被験者（本薬群 9 例、VRCZ 群 4 例）に係る安全性について、有害事象³¹⁾は本薬群 100% (9/9 例)、VRCZ 群 100% (4/4 例)、副作用³²⁾は本薬群 66.7% (6/9 例)、VRCZ 群 100% (4/4 例) に認められ、主な事象は表 22 のとおりであった。

表 22 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群 (9例)	VRCZ群 (4例)	本薬群 (9例)	VRCZ群 (4例)
全体	9 (100)	4 (100)	6 (66.7)	4 (100)
低カリウム血症	4 (44.4)	1 (25.0)	2 (22.2)	0
発熱性好中球減少症	2 (22.2)	1 (25.0)	0	0
細菌性肺炎	2 (22.2)	0	0	0
ALT増加	2 (22.2)	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (25.0)
AST増加	2 (22.2)	1 (25.0)	1 (11.1)	1 (25.0)
食欲減退	2 (22.2)	0	0	0
肝胆道系疾患	0	2 (50.0)	0	2 (50.0)
例数 (%)				

死亡に至った有害事象³¹⁾は、本薬群 1 例（多臓器機能不全症候群）に認められたが、治験薬との関連は否定された。重篤な有害事象³¹⁾は、本薬群 2 例（多臓器機能不全症候群及び肺炎）、VRCZ 群 1 例（胃癌）に認められたが、治験薬との関連は否定された。中止に至った有害事象³¹⁾は、本薬群 1 例（肝機能異常）に認められ、治験薬との関連は否定されなかったが、転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

7.R.1.1 侵襲性アスペルギルス症に対する開発計画について

申請者は、侵襲性アスペルギルス症の治療効能の開発計画について、以下のように説明している。侵襲性アスペルギルス症の日本人患者数は限定的であり、国内で検証的試験を実施することは困難であったことから、無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施された海外第Ⅲ相試験（P069 試験）成績を中心に評価を行い、国内第Ⅲ相試験（P101 試験）は侵襲性アスペルギルス症を含む深在性真菌症患者を対象とした非盲検試験として実施し、当該試験成績も利用しながら、日本人患者における本薬の有効

性を説明することとした。なお、以下の理由等から、海外第Ⅲ相試験（P069 試験）成績を中心に評価を行うことは可能と考えた。

- *Aspergillus* 属の臨床分離株における本薬に対する感受性について、国内外で大きな差異は認められないこと（3.R.1 参照）。
- 本薬の PK は日本人及び外国人で概ね類似していること（6.2.2 参照）。
- 侵襲性アスペルギルス症の診断及び治療に関する医療環境は、国内外の主なガイドライン³³⁾に基づく、以下のとおり、国内外で大きな差異はないこと。
 - 診断基準又は診断方法について、国内外ともにリスクファクターの考慮、並びに CT 画像検査及びガラクトマンナン抗原検査等を中心とし、気管支肺胞洗浄液や生検検体を用いた診断法（培養、鏡検又は病理組織学的検査）による真菌の同定も重要とされていること。
 - 治療方法について、海外のガイドラインでは ISA³⁴⁾ が第一選択薬又は第一選択の代替として推奨されている点を除き、国内外で推奨されている治療方法に大きな差異はないこと。
- P069 試験と P101 試験では、国内外で侵襲性アスペルギルス症の第一選択薬として推奨されている VRCZ を対照薬に設定し、その他の主な試験デザイン（治験薬の用法・用量、組入れ基準、治験薬製剤、投与期間、有効性評価方法等）を両試験で同様に設定し、両試験の比較可能性を考慮したデザインとして実施したこと。なお、日本人では CYP2C19 の Poor metabolizer の割合が高いため、TDM による VRCZ の用量調整を適宜行う必要があると考えたことから、P069 試験への本邦からの参加又は二重盲検での P101 試験の実施は困難と判断した。

機構は、日本人侵襲性アスペルギルス症患者数が限られることを踏まえると、海外第Ⅲ相試験（P069 試験）成績を中心とする開発計画としたことはやむを得ず、提示された試験成績に基づき、日本人侵襲性アスペルギルス症患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは許容可能と考える。

7.R.1.2 侵襲性アスペルギルス症に対する有効性について

申請者は、7.R.1.1 での議論を踏まえ、侵襲性アスペルギルス症に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした P069 試験において、主要評価項目である ITT 集団における治験薬投与 42 日後までの全死亡率は、本薬群で 15.3% (44/288 例)、VRCZ 群で 20.6% (59/287 例)、群間差 [95%信頼区間] は -5.3 [-11.6, 1.0] % であり、95%信頼区間の上限値が事前に設定された非劣性マージン (10%) を下回ったことから、VRCZ に対する本薬の非劣性が検証された。また、その他の有効性に係る主要な副次評価項目は、表 23 のとおりであった。死因別の死亡率について、侵襲性アスペルギルス症による死亡率は、本薬群で高い傾向であったものの、死因が判定不能とされた例も多く、当該結果から本薬と VRCZ の有効性を比較することは困難であり、その他の有効性に係る副次評価項目の結果について、本薬群と VRCZ 群で明確な差異は認められなかった。

³³⁾ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン（2014 年 2 月）、JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. ライフサイエンス出版; 2019. p115-6、Clin Infect Dis 2016; 63: e1-60、Clin Microbiol Infect 2018; 24: e1-38

³⁴⁾ 本邦未承認のアゾール系抗真菌薬

表 23 P069 試験における有効性に係る主要な副次評価項目

	本薬群 ^{a)}	VRCZ 群 ^{a)}	群間差の点推定値 [95%信頼区間]
42 日後までの全死亡率 (FAS)	19.0 (31/163)	18.7 (32/171)	0.3 [-8.2, 8.8]
84 日後までの全死亡率 (ITT 集団)	28.1 (81/288)	30.7 (88/287) ^{b)}	-2.5 [-9.9, 4.9]
84 日後までの全死亡率 (FAS)	34.4 (56/163)	31.0 (53/171) ^{b)}	3.1 [-6.9, 13.1]
42 日後までの全死亡例のうちの死因別の死亡率 (臨床判定委員会判定、FAS)			
侵襲性アスペルギルス症	51.6 (16/31)	31.3 (10/32)	20.4 [-4.1, 42.7]
侵襲性アスペルギルス症以外の深在性真菌症	3.2 (1/31)	0	3.2 [-7.8, 16.3]
その他	9.7 (3/31)	12.5 (4/32)	-2.8 [-20.2, 14.6]
判定不能	35.5 (11/31)	56.3 (18/32)	-20.8 [-43.1, 4.0]
84 日後までの全死亡例のうちの死因別の死亡率 (臨床判定委員会判定、FAS)			
侵襲性アスペルギルス症	39.3 (22/56)	28.0 (14/50)	11.3 [-6.9, 28.6]
侵襲性アスペルギルス症以外の深在性真菌症	1.8 (1/56)	0	1.8 [-5.5, 9.5]
その他	17.9 (10/56)	16.0 (8/50)	1.9 [-13.2, 16.4]
判定不能	41.1 (23/56)	56.0 (28/50)	-14.9 [-33.0, 4.2]
6 週後における総合効果 (臨床判定委員会判定) の有効率 (FAS)	44.8 (73/163)	45.6 (78/171)	-0.6 [-11.2, 10.1]
12 週後における総合効果 (臨床判定委員会判定) の有効率 (FAS)	42.3 (69/163)	46.2 (79/171)	-3.4 [-13.9, 7.1]

a) % (例数)

b) 死亡状態が不明であった VRCZ 群の 3 例は、死亡例として集計した。

また、ITT 集団における全死亡までの Kaplan-Meier 曲線は図 1 のとおりであり、本薬群と VRCZ 群で明確な差異は認められなかった。

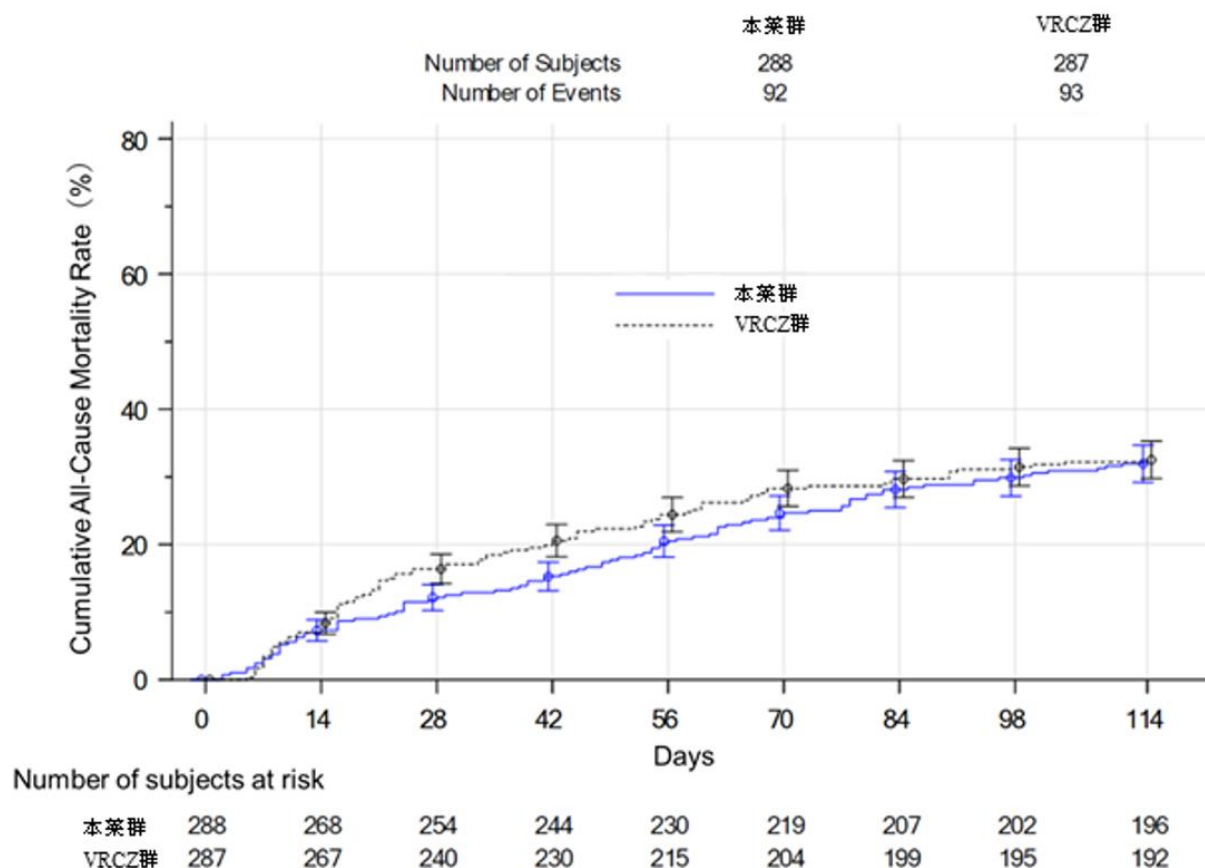


図 1 全死亡をイベントとした Kaplan-Meier 曲線 (P069 試験、ITT 集団)

次に、P101 試験については、主要評価項目である治験薬投与 42 日後における総合効果の有効率²⁸⁾は、本薬群 40.0% (2/5 例) 及び VRCZ 群 100% (3/3 例) であった。本薬群において総合効果が有効と判定されなかった 3 例中 2 例は、臨床判定委員会により画像診断効果が評価不能と判定された症例であり、残りの 1 例も不変と判定されており、悪化と判定された症例は認められなかった。なお、評価不能とされた 2 例における臨床症状効果は改善又は解消、真菌学的効果は消失又は不変であった。P101 試験における侵襲性アスペルギルス症に対する有効性評価例数は非常に限られていることから、試験間での厳密な有効性の比較は困難であるが、P101 試験で確認された本薬の有効性は、P069 試験で確認された本薬の有効性と矛盾するものではないと考える。

以上より、侵襲性アスペルギルス症患者に対して本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験 (P069 試験) において、第一選択薬である VRCZ との非劣性が検証され本薬の侵襲性アスペルギルス症に対する有効性が示されている。また、国内第Ⅲ相試験 (P101 試験) では、VRCZ 群 100% (3/3 例) と比較して、本薬群では 40% (2/5 例) と 42 日後の総合効果の有効率が低かったが、海外試験 (P069 試験) の 6 週間後の本薬群の総合効果 [44.8% (73/163 例)] と同程度の試験結果が得られており、有効と判断されなかった 3 例は悪化例ではなかったことを踏まえると、本薬の有効性が VRCZ より劣ることを示唆する結果ではないと考えられ、日本人の侵襲性アスペルギルス症患者においても本薬の一定の有効性は期待できると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2 安全性について

申請者は、侵襲性アスペルギルス症患者における本薬の安全性について以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験 (P101 試験) における侵襲性アスペルギルス症患者を含む日本人深在性真菌症患者に対する本薬の安全性については、本薬の初回承認申請時に評価を実施済みであることから [ノクサフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書 (令和元年 11 月 6 日付け)]、本申請に際しては、P101 試験を含むこれまでに実施された本薬の深在性真菌症の治療及び予防投与に係る臨床試験で得られた安全性情報を確認しながら、新たに得られた海外第Ⅲ相試験 (P069 試験) の成績を中心に安全性評価を行うこととした。

これまでに実施された深在性真菌症の治療投与及び予防投与に係る国内外の主要な臨床試験における本薬の安全性の概要は表 24 のとおりであり、P069 試験及び P101 試験の侵襲性アスペルギルス症患者において認められた有害事象等の発現割合は、これまでに実施された本薬の治療投与及び予防投与に係る臨床試験で認められた発現割合と比較して大きな差異は認められなかった。また、P069 試験では、VRCZ 群と比較して、本薬群の副作用の発現割合は低く、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象等の発現割合は類似しており、P101 試験では日本人侵襲性アスペルギルス症患者に特有の安全性所見は確認されなかった。

表 24 本薬の安全性の概要

対象患者	外国人		日本人		外国人	外国人		
	侵襲性アスペルギルス症患者		侵襲性アスペルギルス症患者 ^{a)}		真菌感染症 患者	深在性真菌症のハイリスク患者（予防）		
試験名	P069 試験		P101 試験		P00041 試験 及び P01893 試験	P05615 試験 300 mg コホ ート	P05520 試験 300 mg コホ ート ^{b)}	C/198-316 試 験及び P01899 試験 併合
本薬の主な 使用製剤	錠剤及び静 注用溶液	—	錠剤及び 静注用溶 液	—	経口懸濁液	錠剤	静注用溶液 又は経口懸 濁液	経口懸濁液
投与群	本薬群 (288 例)	VRCZ 群 (287 例)	本薬群 (9 例)	VRCZ 群 (4 例)	本薬投与例 ^{c)、g)} (397 例)	本薬投与例 ^{d)} (210 例)	本薬投与例 ^{e)、g)} (237 例)	本薬投与例 ^{f)、g)} (605 例)
有害事象	281 (97.6)	280 (97.6)	9 (100)	4 (100)	383 (96.5)	207 (98.6)	235 (99.2)	595 (98.3)
副作用	86 (29.9)	115 (40.1)	6 (66.7)	4 (100)	158 (39.8)	84 (40.0)	90 (38.0)	209 (34.5)
重篤な有害 事象	178 (61.8)	172 (59.9)	2 (22.2)	1 (25.0)	275 (69.3)	69 (32.9)	71 (30.0)	381 (63.0)
重篤な副作 用	16 (5.6)	20 (7.0)	0	0	35 (8.8)	6 (2.9)	3 (1.3)	59 (9.8)
死亡に至っ た有害事象	86 (29.9)	87 (30.3)	1 (11.1)	0	144 (36.3)	18 (8.6)	17 (7.2)	121 (20.0)
死亡に至っ た副作用	0	3 (1.0)	0	0	3 (0.8)	0	0	4 (0.7)
中止に至っ た有害事象	93 (32.3)	102 (35.5)	1 (11.1)	0	124 (31.2)	38 (18.1)	45 (19.0)	202 (33.4)
中止に至っ た副作用	18 (6.3)	28 (9.8)	1 (11.1)	0	23 (5.8)	11 (5.2)	13 (5.5)	58 (9.6)

例数 (%)

- a) P101 試験に組み入れられた深在性真菌症患者（侵襲性アスペルギルス症患者、慢性肺アスペルギルス症患者、ムーコル症患者等）のうち、侵襲性アスペルギルス症患者の成績のみ記載。なお、P101 試験における安全性解析対象集団全例における安全性の概要については 7.1.2 を参照。
- b) コホート 2 及び 3（静脈内投与後、経口懸濁液を経口投与）の全試験期間における有害事象の要約を記載。
- c) 本薬経口懸濁液を 800 mg/日で投与された被験者を併合
- d) 本薬錠剤 300 mg を投与 1 日目は BID、2 日目以降は QD で投与された被験者を併合
- e) 以下の用法・用量で投与された被験者を併合
- コホート 2：本薬静注用溶液 300 mg を投与 1 日目は BID、2～14 日目は QD で投与し、投与 15～28 日目は本薬経口懸濁液 400 mg を BID にて投与
 - コホート 3：本薬静注用溶液 300 mg を投与 1 日目は BID、2 日目以降は QD で 5 日間以上投与し、その後、切替え可能な場合は本薬経口懸濁液 200 mg を TID 又は 400 mg を BID にて投与
- f) 本薬経口懸濁液 200 mg を TID にて投与された被験者を併合
- g) 本薬経口懸濁液の 1 日あたりの投与量は、申請製剤（本薬錠剤及び静注用溶液）における既承認用法・用量よりも高用量であった。ただし、製剤間の BA の差異等から、本薬経口懸濁液を投与した臨床試験（P00041 試験、C/198-316 試験、P01899 試験等）における血漿中本薬曝露量と比較して、本薬錠剤及び静注用溶液を既承認用法・用量で投与した臨床試験（P101 試験、P05615 試験等）における血漿中本薬曝露量は同程度以上であった〔ノクサフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg 審査報告書（令和元年 11 月 6 日付け）〕。

また、これまでに実施された非臨床試験成績、臨床試験成績、製造販売後の症例報告等に基づき、本薬の医薬品リスク管理計画書で重要な特定されたリスクとして、「肝酵素増加、肝毒性、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸」、「血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群」、「心室頻拍（トルサード ド ポアントを含む）、QT 延長」、「副腎機能不全」、「低カリウム血症」、「急性腎障害、腎不全、静注液に含まれるシクロデキストリンの腎臓への影響」、重要な潜在的风险として「痙攣」、「脳血管発作」、「肺出血」、「高血圧」、「光視症、視覚の明るさ、視覚障害」、「皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）」、「汎血球減少症、白血球減少症」が設定されている。P069 試験における、これらの安全性検討事項に関連する副作用の発現状況は表 25 のとおりであり、VRCZ 群と比較して、本薬群において低カリウム血症の副作用の発現割合が高い傾向が認められたが、重篤な副作用は報告されなかった。

表 25 本薬の重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに関する P069 試験における副作用の発現状況

重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスク	本薬群 (288 例)		VRCZ 群 (287 例)	
	すべて (重篤及び非重篤)	重篤	すべて (重篤及び非重篤)	重篤
肝酵素増加、肝毒性、胆汁うっ滞、胆汁うっ滞性肝炎、肝不全、肝炎、黄疸 ^{a)}	30 (10.4)	5 (1.7)	24 (8.4)	4 (1.4)
血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群 ^{b)}	0	0	0	0
心室頻拍 (トルサード・ド・ボアントを含む)、QT 延長 ^{c)}	1 (0.3)	0	0	0
副腎機能不全 ^{d)}	1 (0.3)	0	0	0
低カリウム血症 ^{e)}	11 (3.8)	0	1 (0.3)	0
急性腎障害、腎不全、静注液に含まれるシクロデキストリンの腎臓への影響 ^{f)}	3 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0
痙攣 ^{b)}	0	0	0	0
脳血管発作 ^{b)}	0	0	0	0
肺出血 ^{b)}	0	0	0	0
高血圧 ^{g)}	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0
光視症、視覚の明るさ、視覚障害 ^{h)}	0	0	0	7 (2.4)
皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群 ⁱ⁾)	0	0	0	0
汎血球減少症、白血球減少症 ^{j)}	1 (0.3)	0	3 (1.0)	0

例数 (%)

- a) MedDRA における以下の下層語 (LLT) に該当する事象 [ただし、事象の集計は基本語 (PT) で行った]。
肝性昏睡、肝性脳症、肝細胞融解性肝炎、急性肝不全、肝不全、肝壊死、肝炎、急性肝炎、胆汁うっ滞性肝炎、劇症肝炎、中毒性肝炎、黄疸、胆汁うっ滞性黄疸、肝細胞性黄疸、肝障害、肝硬変、肝細胞損傷、肝腎不全、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、ALT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、高ビリルビン血症、肝毒性、黄疸眼、肝機能異常、血中ビリルビン異常、ALT 異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、肝酵素異常、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇
- b) 069 試験で報告された本薬群 86 例、VRCZ 群 115 例の副作用 (PT) から、医学的判断に基づき、当該安全性検討事項に関連すると考えられる PT を抽出したところ、該当する事象はなかった。
- c) 上記 b) と同様に PT を抽出したところ、「心電図 QT 延長」が該当。
- d) 上記 b) と同様に PT を抽出したところ、「副腎機能不全」が該当。
- e) 上記 b) と同様に PT を抽出したところ、「低カリウム血症」及び「血中カリウム減少」が該当。
- f) PT の「急性腎障害」及び「腎不全」に該当。
- g) 上記 b) と同様に PT を抽出したところ、「高血圧」及び「血圧上昇」が該当
- h) MedDRA における以下の LLT に該当する事象 (ただし、事象の集計は PT で行った)。
光視症、視覚の明るさ、視覚障害
- i) PT の「皮膚粘膜眼症候群」及び「スティーブンス・ジョンソン症候群」に該当する事象は認められなかった。
- j) 上記 b) と同様に PT を抽出したところ、「汎血球減少症」及び「白血球減少症」が該当。

また P069 試験では、被験者の状態に応じて医師の判断により投与開始時の製剤 (錠剤又は静注用溶液) が選択され、また試験期間中も被験者の状態に応じて静注用溶液又は錠剤への切替えが可能とされており、投与経路別の安全性は表 26 のとおりであった。

表 26 投与経路別の安全性 (P069 試験)

	静脈内投与のみ		経口投与のみ		静脈内投与から経口投与へ切替え ^{a)}		経口投与から静脈内投与へ切替え ^{a)}	
	本薬群 (40 例)	VRCZ 群 (58 例)	本薬群 (115 例)	VRCZ 群 (108 例)	本薬群 (119 例)	VRCZ 群 (113 例)	本薬群 (14 例)	VRCZ 群 (8 例)
有害事象	40 (100)	57 (98.3)	110 (95.7)	103 (95.4)	117 (98.3)	112 (99.1)	14 (100)	8 (100)
副作用	12 (30.0)	24 (41.4)	24 (20.9)	42 (38.9)	48 (40.3)	46 (40.7)	2 (14.3)	3 (37.5)
重篤な有害事象	33 (82.5)	45 (77.6)	61 (53.0)	61 (56.5)	73 (61.3)	59 (52.2)	11 (78.6)	7 (87.5)
重篤な副作用	5 (12.5)	7 (12.1)	1 (0.9)	9 (8.3)	10 (8.4)	4 (3.5)	0	0
死亡に至った有害事象	28 (70.0)	40 (69.0)	24 (20.9)	23 (21.3)	30 (25.2)	24 (21.2)	4 (28.6)	0
中止に至った有害事象	28 (70.0)	40 (69.0)	24 (20.9)	31 (28.7)	37 (31.1)	29 (25.7)	4 (28.6)	2 (25.0)
中止に至った副作用	4 (10.0)	12 (20.7)	3 (2.6)	9 (8.3)	11 (9.2)	6 (5.3)	0	1 (12.5)
中止に至った重篤な有害事象	24 (60.0)	32 (55.2)	18 (15.7)	26 (24.1)	30 (25.2)	23 (20.4)	4 (28.6)	1 (12.5)
中止に至った重篤な副作用	3 (7.5)	6 (10.3)	0	6 (5.6)	7 (5.9)	2 (1.8)	0	0

例数 (%)

- a) P069 試験では医師の判断により試験期間中に経口剤と注射剤で相互の切替えが行われたことから、投与経路の切替えが複数回となる被験者も存在したため、投与経路の初回の切替え方向 (静脈内投与から経口投与へ切替え、経口投与から静脈内投与へ切替え) に基づき被験者を分類した。

P069 試験では被験者の状態に応じて医師の判断により製剤（錠剤又は静注用溶液）の選択及び切替えが行われたこと等から、治験薬投与の転帰は、投与された製剤よりも被験者の状態による影響を強く受けると考えられるため、結果の解釈には注意が必要であるが、有害事象、副作用等の発現割合は、投与経路にかかわらず、本薬群と VRCZ 群で概ね同程度であった。なお、本薬群又は VRCZ 群で認められた主な有害事象（発現割合 15%以上：低カリウム血症、発熱、悪心、嘔吐、下痢）のうち、低カリウム血症の発現割合はいずれの投与経路においても、本薬群で VRCZ 群より高値を示したが、特定の投与経路で低カリウム血症の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

次に申請者は、海外及び国内における本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明している。

海外における本薬の 2005 年 10 月 25 日から 2021 年 4 月 25 日までの累積出荷数に基づく推定使用患者数は、経口懸濁液 ■■■■ 人、錠剤 ■■■■ 人、静注用溶液 ■■■■ 人であった。これらの本薬投与例において、2021 年 4 月 25 日までに自発報告された重篤な副作用は 2,711 件であり、このうち報告件数が 20 件以上の事象³⁵⁾ は、薬効欠如 84 件、死亡 68 件、低カリウム血症 55 件、心電図 QT 延長 41 件、肝細胞溶解 40 件、好中球減少症、急性腎障害各 34 件、肝毒性 33 件、胆汁うっ滞 31 件、アスペルギルス感染 27 件、腎不全 26 件、肺炎、発熱、血小板減少症、気管支肺炎アスペルギルス症各 25 件、下痢 24 件、嘔吐 22 件、薬物性肝障害 21 件、敗血症、真菌感染各 20 件、であった。

また、国内の製造販売後に、自発報告として 75 例 103 件の副作用を収集した（カットオフ日：2021 年 4 月 25 日）。そのうち重篤な副作用は 32 例 38 件報告され、2 例以上報告された重篤な副作用は低カリウム血症（15 例 15 件）、末梢性ニューロパチー、腎機能障害及び心電図 QT 延長（各 2 例 2 件）であった。

以上の検討の結果、本薬の安全性プロファイルは概ね初回承認時までの状況と類似しており、現時点で製造販売後に新たな安全性上の懸念は認められておらず、日本人患者においても特有の安全性上の懸念は認められていない。

以上より、外国人を対象とした P069 試験と日本人を対象とした P101 試験において侵襲性アスペルギルス症患者に本薬錠剤又は静注用溶液を用いた場合の安全性に問題はなく、製造販売後の安全性情報からも安全性の懸念は認められていないこと等から、侵襲性アスペルギルス症の治療の効能追加に際して、新たな注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

提出された本薬錠剤及び静注用溶液投与時における臨床試験成績、製造販売後の安全性情報等を踏まえると、侵襲性アスペルギルス症患者における本薬の安全性プロファイルについて、初回承認時の本薬の安全性プロファイルを上回るリスクは認められておらず、現時点で追加の対応が必要となる問題は生じていないことを確認したことから、侵襲性アスペルギルス症患者に対する本薬錠剤又は静注用溶液の安全性は許容可能と判断した。

ただし、日本人の低体重かつ／又は高齢の患者における安全性情報は限定的であることから、現在実施中の特定使用成績調査において侵襲性アスペルギルス症患者も含めて引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に臨床現場に情報提供する必要がある。

³⁵⁾ 事象名として「薬物間相互作用」、「有害事象」と集計されたものは、副作用には該当しないと考えことから省略した。

以上の機構の判断は、専門協議にて議論する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、侵襲性アスペルギルス症の治療における本薬の臨床的位置付けについて、国内外の主なガイドライン³³⁾に基づき、以下のように説明している。

侵襲性アスペルギルス症の治療について、米国及び欧州では第一選択薬として VRCZ 又は ISA、第一選択の代替薬として ISA 又は L-AMB が推奨されているが、本邦においては第一選択として利用可能な薬剤は VRCZ 及び L-AMB の 2 剤のみに限られており、これらの薬剤には、以下のような課題点が認められる。

- VRCZ では視覚障害、幻覚等の特有の副作用が発現すること。海外において VRCZ の血中曝露量と肝毒性や神経毒性の発現頻度に関連性が認められるとの報告もあること（J Antimicrob Chemother 2018; 73 Suppl 1: i26-i32, J Antimicrob Chemother 2016; 71: 1772-85）。また、VRCZ は主に CYP2C19 により代謝されるが、CYP2C19 には遺伝子多型が存在するため、血中濃度の個体間差が大きいこと等を踏まえ、国内ガイドラインでは VRCZ の TDM の実施が推奨されており（抗菌薬 TDM ガイドライン、日本化学療法学会; 2016. p118-36）、患者及び医療現場に対して一定の負担を要することが想定されること。
- VRCZ はムーコル目に対する抗真菌活性が低く、VRCZ 投与患者におけるムーコル症のブレイクスルー感染が報告されていること。また、ムーコル症と侵襲性アスペルギルス症を鑑別することは容易ではないことから、VRCZ で侵襲性アスペルギルス症を治療する際には、ムーコル症の潜在的リスクも考慮しながら治療を継続する必要があること。
- L-AMB は低カリウム血症、点滴注射中の発熱、悪寒、嘔吐等の副作用が報告されており、投与後の患者の状態を注意深く観察し、副作用の程度に応じて用量調節を行う必要があること。また、利用可能な剤形は点滴静注のみであり、経口剤が使用できないことから、状態が安定している患者や長期治療が必要な患者においては利便性が低いと考えられること。

本邦における侵襲性アスペルギルス症に対する既存の治療薬における課題に対し、本薬の有する以下の点を踏まえると、本薬は侵襲性アスペルギルス症の治療における一次治療として利用可能な治療選択肢となると考える。

- 侵襲性アスペルギルス症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（P069 試験）において、有効性の主要評価項目について VRCZ に対する本薬の非劣性が検証されたこと。また、安全性は VRCZ 群と比較して本薬群で副作用の発現頻度が低い傾向が示されており、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象等の発現頻度について明確な差異は認められなかったこと。
- 本薬は侵襲性アスペルギルス症との鑑別が困難なムーコル症の原因真菌であるムーコル目に対する治療適応を有し、海外のガイドラインにおいてもムーコル症の治療選択肢として本薬が推奨されていること。
- 患者の状態に応じて静注用溶液及び錠剤の 2 つの製剤が選択可能であること。

機構は、7.R.1 及び 7.R.2 での検討、並びに上記の内容を踏まえ、本邦において、本薬は侵襲性アスペルギルス症の一次治療として利用可能な治療選択肢の一つとなりうるとの申請者の説明は受入れ可能と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、侵襲性アスペルギルス症患者における本薬の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）について検討した結果、本薬の効能・効果として、侵襲性アスペルギルス症の治療を設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

機構は、侵襲性アスペルギルス症患者における本薬の用法・用量について、設定根拠（6.R.1 参照）、有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）に関する検討を踏まえ、既承認用法・用量と同様に、錠剤及び静注用溶液ともに投与 1 日目は 300 mg BID、2 日目以降は 300 mg QD と設定し、静注用溶液については、中心静脈ラインから約 90 分かけて緩徐に点滴静注と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、侵襲性アスペルギルス症患者に対する本薬の使用に際して、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えること（7.R.2 参照）等から、侵襲性アスペルギルス症の治療の効能・効果の追加に際して、製造販売後調査として新たな使用成績調査は計画していない。

機構は、以上について了承するが、初回承認において、低体重かつ高齢の患者における安全性の確認を目的として特定使用成績調査が実施されていることから、当該調査に侵襲性アスペルギルス症患者も含めて引き続き情報収集することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- 一部の被験者が併用禁止療法に係る規定に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた件に関し、モニタリングで適切に把握していなかった
- 一部の被験者が併用禁止療法に係る規定に抵触していたにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた件に関し、モニタリングで適切な時期に把握していなかった

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の侵襲性アスペルギルス症の治療に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、侵襲性アスペルギルス症の治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

10.1 臨床試験における深在性真菌症の診断基準

国内外の臨床試験で用いられた深在性真菌症の診断基準は表 27 及び表 28 のとおりであった。

表 27 P069 試験における侵襲性アスペルギルス症の診断基準^{a)}

確定診断例	- 穿孔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が確認されるときに、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）も確認されること又は - 通常は無菌的であるが感染症症状を示す臨床又は放射線画像上の異常がある部位から無菌的操作で得られた検体（気管支肺胞洗浄液、頭蓋空洞及び尿検体を除く）の培養検査でアスペルギルス属が確認されること
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、それぞれ一つ以上満たすもの。 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 $500/\text{mm}^3$ 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（アレムツズマブ等）、ヌクレオシドアナログなどの 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平均用量が 0.3mg/kg/日 以上の副腎皮質ホルモン剤の持続投与を受けている（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の患者を除く） - 重度の先天性免疫不全（慢性肉芽腫症、複合型免疫不全症等） b) 臨床的基準 - 下気道感染では、濃く辺縁鮮明な結節影、air-crescent sign 又は空洞のうち、一つ以上が 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 - 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、一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 c) 真菌学的基準 - 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、糸状菌の菌要素を確認する又は検体の培養検査で糸状菌（アスペルギルス属）を確認 - 血清検体又は気管支肺胞洗浄液からガラクトマンナン抗原を検出
疑い例	上記臨床診断例の a) 宿主因子、b) 臨床的基準をそれぞれ 1 つ以上満たす被験者。

a) EORTC/MSG の深在性真菌症の診断基準 2008 年版（Clin Infect Dis 2008; 46: 1813-21）に基づき設定された。

表 28 P101 試験における深在性真菌症の診断基準^{a)}

侵襲性アスペルギルス症	
確定診断例	- 穿孔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が確認されるときに、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）も確認されること又は - 通常は無菌的であるが感染症症状を示す臨床又は放射線画像上の異常がある部位から無菌的操作で得られた検体（気管支肺胞洗浄液、頭蓋空洞及び尿検体を除く）の培養検査でアスペルギルス属が確認されること
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、それぞれ一つ以上満たすもの。 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 $500/\text{mm}^3$ 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（アレムツズマブ等）、ヌクレオシドアナログ等の 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平均用量が 0.3mg/kg/日 以上の副腎皮質ホルモン剤の持続投与を受けている（アレルギー性気管支肺アスペルギルス症の患者を除く） - 重度の先天性免疫不全（慢性肉芽腫症、複合型免疫不全症等） - 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） b) 臨床的基準 - 下気道感染では、濃く辺縁鮮明な結節影、air-crescent sign 又は空洞のうち、一つ以上が 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 - 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、一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 c) 真菌学的基準 - 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、糸状菌の菌要素を確認する又は検体の培養検査で糸状菌（アスペルギルス属）を確認 - 血清検体又は気管支肺胞洗浄液からガラクトマンナン抗原を検出
疑い例	上記臨床診断例の a) 宿主因子、b) 臨床的基準をそれぞれ 1 つ以上満たす被験者。

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等〕を有する b) 臨床的基準 以下をいずれも満たす被験者 - 慢性的な臨床症状〔咳嗽、喀痰（血痰、喀血等）、呼吸困難、発熱、体重減少等〕を有する被験者 - 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、鏡面形成等〕がみられ、他の原因は否定的と判断される被験者 c) 真菌学的基準 以下のいずれかに該当する - 生検材料（気管支粘膜又は肺組織等）、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培養検査でアスペルギルス属を確認 - 病理組織学的検査でアスペルギルス属を検出 - 血清又は気管支肺胞洗浄液からガラクトマンナン抗原（アスペルギルス抗原）を検出する又はアスペルギルス抗体検査が陽性
ムーコル症	
	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 - 生検材料（気管支粘膜又は肺組織等）、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（<i>Rhizopus</i>、<i>Absidia</i>、<i>Rhizomucor</i>、<i>Mucor</i>、<i>Cunninghamella</i>等）の菌要素を検出する又は培養検査でムーコル目を確認 - 病理組織学的検査でムーコル目を検出
フサリウム症	
	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 - 生検材料（気管支粘膜又は肺組織等）、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 <i>Fusarium</i> 属の菌要素を検出する又は培養検査で <i>Fusarium</i> 属を確認 - 病理組織学的検査で <i>Fusarium</i> 属を検出

a) EORTC/MSG の深在性真菌症の診断基準 2008 年度版（Clin Infect Dis 2008; 46: 1813-21）、日本化学療法学会抗真菌薬臨床評価委員会 指針（日本化学療法学会雑誌 2012; 60: 347-53.）等を参考にに基づき設定された。

以上

審査報告 (2)

令和 3 年 8 月 23 日

申請品目

[販 売 名] ノクサフィル錠 100 mg、同点滴静注 300 mg
[一 般 名] ポサコナゾール
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 11 月 30 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、製造販売後の検討事項として、実施中の低体重かつ高齢の患者における安全性の確認を目的とした特定使用成績調査において、侵襲性アスペルギルス症患者も含めて情報収集するように指示し、申請者は了解した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 10 年 1 月 22 日まで）と設定する。

[効能・効果]

- 造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防
- 下記の真菌症の治療

侵襲性アスペルギルス症、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫

(下線部追記)

[用法・用量]

- ①通常、成人にはポサコナゾールとして初日は 1 回 300 mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。

②通常、成人にはポサコナゾールとして初日は1回 300 mg を1日2回、2日目以降は 300 mg を1日1回、中心静脈ラインから約 90 分間かけて緩徐に点滴静注する。

(変更なし)

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BID	bis in die	1 日 2 回
C _{avg}	Average concentration	平均濃度
CL	Clearance	クリアランス
CLcr	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	臨床・検査標準委員会
C _{min}	Minimum concentration	最低濃度
C _{tau}	Concentration at the end of the dosing interval	トラフ濃度
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CT	Computed tomography	コンピュータ断層診断撮影
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
D1	Duration of zero-order absorption into depot compartment	0 次吸収時間
ECV	Epidemiological cutoff value	
ELISA	Enzyme-linked immuno sorbent assay	酵素免疫測定法
EORTC/MSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group	
FAS	Full analysis set	
F1	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
GT	Glutamyltransferase	グルタミルトランスフェラーゼ
ISA	Isavuconazonium sulfate	
ITCZ	Itraconazole	イトラコナゾール
ITT	Intent-to-treat	
L-AMB	Liposomal amphotericin B	アムホテリシン B リポソーム製剤
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MIC _x	Minimum inhibitory concentration x	x%以上の株の発育を阻止する抗菌薬の最低濃度
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像診断
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
Q	Inter-compartmental clearance	コンパートメント間クリアランス
QD	quaque die	1 日 1 回
QID	quarter in die	1 日 4 回
SC	Species complex	種複合体
TID	ter in die	1 日 3 回
TNF	Tumor necrosis factor	
V _c	Central volume of distribution	中心コンパートメントの分布容積
V _p	Peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの分布容積
VRCZ	Voriconazole	ボリコナゾール
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

略語	英語	日本語
効能・効果		効能及び効果
治療患者		深在性真菌症の治療を目的とした患者
本薬	Posaconazole	ポサコナゾール
用法・用量		用法及び用量
予防患者		深在性真菌症の予防を目的とした患者（血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症患者、同種幹細胞移植後の移植片対宿主病患者等）