

審議結果報告書

平成 27 年 8 月 13 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①ブイフェンド錠50mg、同錠200mg、②ブイフェンド200mg
静注用、③ブイフェンドドライシロップ2800mg
[一 般 名] ポリコナゾール
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] ①②平成 26 年 6 月 27 日、③ 平成 27 年 5 月 15 日

[審議結果]

平成 27 年 8 月 3 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 7 月 9 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 ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg
② ブイフェンド 200mg 静注用
③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg
- [一 般 名] ポリコナゾール
- [申 請 者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] ①② 平成 26 年 6 月 27 日、③ 平成 27 年 5 月 15 日
- [剤形・含量] ① 1 錠中にポリコナゾール 50mg 又は 200mg を含有する錠剤
② 1 バイアル中にポリコナゾール 200mg を含有する用時溶解注射剤
③ 1 瓶中にポリコナゾール 2800mg を含有するドライシロップ剤
- [申 請 区 分] (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] ブイフェンドドライシロップ 2800mg については、平成 26 年 6 月 27 日に新効能医薬品及び剤形追加に係る医薬品として製造販売承認申請されたが、同年 9 月 26 日のブイフェンド錠 50mg 等の製造販売承認事項一部変更承認（重症又は難治性真菌感染症に対する小児の用法・用量追加）に伴い、同品目も承認されたことから、改めて、平成 27 年 5 月 15 日に新効能医薬品及び新用量医薬品として製造販売承認事項一部変更承認申請された。
- [審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 7 月 9 日

[販 売 名] ① ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg
② ブイフェンド 200mg 静注用
③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg

[一 般 名] ポリコナゾール

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] ①② 平成 26 年 6 月 27 日、③ 平成 27 年 5 月 15 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本品目の造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に対する有効性は期待でき、期待されるベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と考える。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果並びに用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ① ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・フサリウム症
- ・スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

② ブイフェンド 200mg 静注用

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・フサリウム症
- ・スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

(下線部追加)

[用法・用量] ① ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg

・成人（体重 40kg 以上）

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。

・成人（体重 40kg 未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。

・小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）

ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する）。

ただし、1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。

・小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）

ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

② ブイフェンド 200mg 静注用

・成人

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

・小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する。

・小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

[下線部変更（①及び②は小児の治療に対する用法・用量の承認時
（平成 26 年 9 月 26 日）からの変更）]

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 4 月 28 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg ② ブイフェンド 200mg 静注用 ③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg
[一 般 名]	ポリコナゾール
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 6 月 27 日
[剤形・含量]	① 1 錠中にポリコナゾール 50mg 又は 200mg を含有する錠剤 ② 1 バイアル中にポリコナゾール 200mg を含有する用時溶解注射剤 ③ 1 瓶中にポリコナゾール 2800mg を含有するドライシロップ剤
[申請時効能・効果]	① ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg 下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・フサリウム症 ・スケドスポリウム症 <u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</u> ② ブイフェンド 200mg 静注用 下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・フサリウム症 ・スケドスポリウム症 <u>造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	① ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg 通常、成人（体重 40kg 以上）にはポリコナゾールとして初日に 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間投与する。なお、 <u>患者の状態に応じて</u> 、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。

また、体重 40kg 未満の患者には、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。

通常、2 歳以上 12 歳未満の小児及び 12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 未満の小児には維持投与として 1 回 9mg/kg (ポリコナゾールとして) を 1 日 2 回食間投与する。ただし、1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する (初期最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ増量又は減量する)。

また、12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 以上の小児には維持投与として 1 回 200mg (ポリコナゾールとして) を 1 日 2 回食間投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

② ブイフェンド 200mg 静注用

通常、成人にはポリコナゾールとして初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

通常、2 歳以上 12 歳未満の小児及び 12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 未満の小児にはポリコナゾールとして初日は 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 8mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する。

また、12 歳以上 15 歳未満で体重 50kg 以上の小児にはポリコナゾールとして初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg

通常、成人 (体重 40kg 以上) にはポリコナゾールとして初日に 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。

また、体重 40kg 未満の患者には、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。

通常、2歳以上12歳未満の小児及び12歳以上15歳未満で体重50kg未満の小児には維持投与として1回9mg/kg（ポリコナゾールとして）を1日2回食間投与する。ただし、1回350mg 1日2回を上限とする。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kg ずつ減量する（初期最大投与量として350mgを用いた場合は50mg ずつ増量又は減量する）。
また、12歳以上15歳未満で体重50kg以上の小児には維持投与として1回200mg（ポリコナゾールとして）を1日2回食間投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1回300mg 1日2回まで増量できる。

（下線部追加・変更）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に関するものであるが、申請効能・効果及び用法・用量に関する非臨床試験成績は過去の承認申請時に提出され、既に評価されていることから、今回の承認申請では新たな非臨床試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ポリコナゾール（以下、「本薬」）は、Pfizer社 Sandwich 研究所で創製されたトリアゾール系抗真菌薬であり、真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールの生合成における真菌シトクロム P450 依存 14- α -ステロール脱メチル化酵素を阻害することにより *Aspergillus* 属及びその他の真菌に対して抗真菌活性を示す。本邦では、平成 17 年に本薬を有効成分として含有する錠剤及び静注用製剤が成人の重症又は難治性真菌感染症の効能・効果で承認されている。また、本申請後の平成 26 年 9 月には、錠剤及び静注用製剤の真菌感染症に対する小児用法・用量の追加とともに、本薬を有効成分とするドライシロップ剤が承認されている。

侵襲性真菌感染症は、主に免疫能が低下した患者に *Candida* 属、*Aspergillus* 属等の真菌が感染し発症する日和見感染症である。造血幹細胞移植患者は、移植前治療や移植片対宿主病予防のための免疫抑制剤の使用等により易感染状態にあり、侵襲性真菌感染症が発症した場合の死亡率は高いため^{1, 2)}、国内外の診療ガイドラインにおいて抗真菌薬の予防的投与が推奨されている³⁾。

今般、造血幹細胞移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）において、本薬の侵襲性真菌感染症発症予防効果が示されたこと等を根拠として、本薬を有効成分とする各製剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、平成 27 年 4 月現在、本薬を含有する製剤は 116 の国及び地域で販売されており、このうち、造

¹⁾ Kojima R et al, *Biol Blood Marrow Transplant*, 10: 645-652, 2004

²⁾ Upton A et al, *Clin Infect Dis*, 44: 531-540, 2007

³⁾ 日本造血細胞移植学会 ガイドライン委員会, *造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第2版*, 2012 (<http://www.jshct.com/guideline/pdf/kansenkanri.pdf><2015年4月>)、*深在性真菌症のガイドライン作成委員会編, 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014*, 2-9, 協和企画, 2014、Maertens J et al, *Bone Marrow Transplant*, 46: 709-718, 2011、Freifeld AG et al, *Clin Infect Dis*, 52: e56-e93, 2011、National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 1*, 2013 (<http://www.medicare.wisc.edu/~williams/infections.pdf><2015年4月>)、Tomblin M et al, *Biol Blood Marrow Transplant*, 15: 1143-1238, 2009、Slavin MA, *Intern Med J*, 38: 457-467, 2008

血幹細胞移植患者の侵襲性真菌感染症の予防の効能・効果について、豪州、欧州等 18 の国及び地域で承認されている。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

血漿中本薬濃度測定には、過去の承認申請時と同様、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限 10.0ng/mL）が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として、海外臨床試験成績が提出された。

海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：A1501073 試験<2006年3月～2009年2月>）

侵襲性真菌感染症（以下、「IFI」）の既往のない 12 歳以上の同種造血幹細胞移植（以下、「Allo-HSCT」）患者（薬物動態評価例数 115 例）を対象に、ポリコナゾール（以下、「本薬」）を点滴静脈内投与及び経口投与したときの第 14 日目の本薬の血漿中濃度が測定された。用法・用量は、HSCT 開始日（第 0 日目）に負荷投与として本薬 6mg/kg を 12 時間間隔で 2 回点滴静脈内投与後、第 1 日目は維持投与として本薬 4mg/kg、1 日 2 回（以下、「BID」）を点滴静脈内投与し、第 2 日目以降は錠剤又はドライシロップ剤に切り替え⁴⁾、体重 40kg 以上の被験者に対しては本薬 200mg BID、体重 40kg 未満の被験者に対しては本薬 100mg BID を経口投与することと設定された。

本薬投与後、任意の時間に採血された血漿中濃度の中央値（範囲）は、1.08 (0～9.66) µg/mL であり、トラフ濃度⁵⁾の中央値（範囲）は 0.88 (0～4.53) µg/mL であった。トラフ濃度は、外国人健康成人（34 例）に本薬を投与（第 1 日目に 6mg/kg、第 2～7 日目に 4mg/kg をそれぞれ 12 時間間隔で点滴静脈内投与後、第 8～14 日目に 200mg を 12 時間間隔で経口投与）⁶⁾ したときのトラフ濃度 [中央値（範囲）：0.46 (0.14～4.27) µg/mL] と大きな差異はなかったと申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された臨床薬理試験成績について、特段の問題はないと判断した。

⁴⁾ 錠剤を服用できない又は錠剤の服用を希望しない場合は、ドライシロップ剤を投与することとし、錠剤とドライシロップ剤の切り替えが可能とされた。経口投与時の吸収の障害となる粘膜炎又は消化管の移植片対宿主病が認められる被験者には、第 2 日目以降も点滴静脈内投与（本薬 4mg/kg BID）が許容された。

⁵⁾ 本試験のトラフ濃度は、投与 0 時間後又は 10～13 時間後の血漿中濃度と定義され、33 例からトラフ濃度が得られた。

⁶⁾ A1501092 試験：小児の用法・用量の追加等に係る製造販売承認事項一部変更承認申請時（申請日：平成 25 年 10 月 25 日）に提出済み。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する資料として、海外臨床試験（A1501073 試験及び A1501038 試験）及び国内臨床試験（A1501096 試験）の成績が提出された。国内臨床試験（A1501096 試験）は過去の承認申請時に提出され、既に評価されていることから、本項においては、海外臨床試験 2 試験の成績について記載する。臨床試験の概要は表 1 のとおりである。

表 1 臨床試験の概要

相（試験名）	対象	投与例数	本薬の投与方法
海外第Ⅲ相試験（A1501073）	IFI の既往のない 12 歳以上の Allo-HSCT 患者	489 例	負荷投与（第 0 日目）：6mg/kg を 12 時間間隔で点滴静脈内投与 維持投与（第 1 日目）：4mg/kg BID 点滴静脈内投与 （第 2 日目以降）：体重 40kg 以上の被験者：200mg BID を経口投与 体重 40kg 未満の被験者：100mg BID を経口投与
海外第Ⅲ相試験（A1501038）	IFI の既往のある 18 歳以上の Allo-HSCT 患者	45 例	<静脈内投与> 負荷投与（投与開始 24 時間）：6mg/kg を 12 時間間隔で点滴静脈内投与 維持投与（投与開始 24 時間以降）：4mg/kg を 12 時間間隔で点滴静脈内投与 <経口投与> 体重 40kg 以上の被験者： 負荷投与（投与開始 24 時間）：400mg を 12 時間間隔で経口投与 維持投与（投与開始 24 時間以降）：200mg を 12 時間間隔で経口投与 体重 40kg 未満の被験者： 負荷投与（投与開始 24 時間）：200mg を 12 時間間隔で経口投与 維持投与（投与開始 24 時間以降）：100mg を 12 時間間隔で経口投与

(1) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：A1501073 試験<2006 年 3 月～2009 年 2 月>）

IFI の既往のない⁷⁾ 12 歳以上の Allo-HSCT 患者（目標例数 500 例：各群 250 例）を対象に、本薬の IFI 発症に及ぼす影響を検討することを目的として、イトラコナゾール（以下、「ITCZ」）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験⁸⁾ がカナダ等 12 カ国 47 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では、HSCT 開始日（第 0 日目）に負荷投与として本薬 6mg/kg を 12 時間間隔で 2 回点滴静脈内投与後、第 1 日目に維持投与として本薬 4mg/kg BID を点滴静脈内投与し、第 2 日目以降は錠剤又はドライシロップ剤に切り替え⁴⁾、体重 40kg 以上の被験者に対しては本薬 200mg BID、体重 40kg 未満の被験者に対しては本薬 100mg BID を経口投与することと設定された。ITCZ 群では、HSCT 開始日（第 0 日目）及び第 1 日目に負荷投与として ITCZ 200mg を 12 時間間隔で点滴静脈内投与し、第 2 日目以降は ITCZ 内用液 200mg BID を経口投与⁹⁾ することと設定された。投与期間は、100 日間とされ、併用薬として使用されている免疫抑制剤の投与中止又は移植片対宿主病（以下、「GVHD」）の回復まで、最長 180 日間まで投与継続は可能と設定された（継続可否の基準は「(3) 臨床試験における基準等」の項参照）。

無作為化された 503 例のうち治験薬が投与された 489 例（本薬群 234 例、ITCZ 群 255 例）が、ITT（Intent-To-Treat）集団及び mITT（modified Intent-To-Treat）集団であり、原資料（全治験期間又は一部の期間における診療録）が保存されていなかった 3 例（「Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料

⁷⁾ 6 カ月以内に IFI（確定例又は推定診断例）と診断されていないことが確認された患者（IFI の診断基準は「(3) 臨床試験における基準等」の項参照）。

⁸⁾ 移植前処置（骨髄破壊の処置又は骨髄非破壊の処置）並びに、ドナー適合性及び血縁関係（適合かつ血縁と、不適合又は非血縁）で層別化し、本薬群又は ITCZ 群（割付比：1:1）に無作為化された。

⁹⁾ ITCZ 内用液を服用できない又は ITCZ 内用液の服用を希望しない場合は、計 14 日以内に限りカプセル剤（200mg BID）に変更することが可能とされた。経口投与時の吸収の障害となる粘膜炎又は消化管 GVHD が認められた場合には、点滴静脈内投与（ITCZ 200mg 1 日 1 回）が許容された。

に係る適合性調査結果及び機構の判断、2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断」の項参照)を除く486例(本薬群233例、ITCZ群253例)が安全性解析対象集団とされた。また、このうち治験責任医師の過失(症例報告書と原資料の不一致、原資料の品質管理の不備及び重篤な有害事象報告の遅延)が認められた1施設で登録された24例(本薬群10例、ITCZ群14例)を除く462例(本薬群223例、ITCZ群239例)が、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、移植後100日までに治験薬が86日間以上投与され¹⁰⁾、移植後180日までにIFI発症が認められず、かつ生存していることを全て満たす「移植後180日の真菌感染症の予防成功」と設定された。「移植後180日の真菌感染症の予防成功」と判定された被験者の割合(以下、「予防成功率」)は、表2のとおりであった。両群の予防成功率の群間差[95%信頼区間]は16.3[7.6, 25.0]%であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン(-10%)¹¹⁾を上回ったことから、本薬のITCZに対する非劣性が検証された。

表2 移植後180日の予防成功率(有効性解析対象集団)

	本薬群	ITCZ群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
全体	48.9 (109/223)	33.5 (80/239)	16.3 [7.6, 25.0] %
骨髄破壊的・適合かつ血縁	59.1 (39/66)	45.2 (38/84)	/
骨髄破壊的・不適合又は非血縁	53.4 (31/58)	26.3 (15/57)	
骨髄非破壊的・適合かつ血縁	34.5 (20/58)	28.1 (16/57)	
骨髄非破壊的・不適合又は非血縁	46.3 (19/41)	26.8 (11/41)	

% (例数)

a) 移植前処置(骨髄破壊的処置又は骨髄非破壊的処置)並びに、ドナー適合性及び血縁関係(適合かつ血縁と、不適合又は非血縁)を層としたFleiss法

なお、有効性解析対象集団から除外された27例を含めた場合の移植後180日の真菌感染症の予防成功率は、本薬群49.1%(115/234例)及びITCZ群34.5%(88/255例)であった。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)¹²⁾は、本薬群99.1%(231/233例)及びITCZ群99.6%(252/253例)に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象¹³⁾(以下、「副作用」)は、本薬群52.8%(123/233例)及びITCZ群54.5%(138/253例)に認められた。いずれかの群で発現割合10%以上の有害事象及び副作用は、表3のとおりであった。

表3 いずれかの群で発現割合10%以上の有害事象及び副作用(安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群	ITCZ群	本薬群	ITCZ群
例数	233例	253例	233例	253例
全体	231 (99.1)	252 (99.6)	123 (52.8)	138 (54.5)
貧血	31 (13.3)	30 (11.9)	1 (0.4)	0
発熱性好中球減少症	52 (22.3)	71 (28.1)	4 (1.7)	1 (0.4)
好中球減少症	22 (9.4)	30 (11.9)	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板減少症	36 (15.5)	41 (16.2)	2 (0.9)	2 (0.8)
腹痛	45 (19.3)	51 (20.2)	5 (2.1)	8 (3.2)
便秘	41 (17.6)	20 (7.9)	5 (2.1)	1 (0.4)
下痢	100 (42.9)	137 (54.2)	10 (4.3)	28 (11.1)
消化不良	25 (10.7)	22 (8.7)	5 (2.1)	3 (1.2)

¹⁰⁾ 計15日間以上の治験薬の投与中断がなく、ITCZ群においては、移植後100日までのITCZカプセル剤の投与期間が計14日間以下である患者。

¹¹⁾ ITCZの臨床試験成績(Glasmacher A et al, *J Clin Oncol*, 21: 4615-4626, 2003、Winston DJ et al, *Ann Intern Med*, 138: 705-713, 2003、Marr KA et al, *Blood*, 103: 1527-1533, 2004、Vardakas KZ et al, *Br J Haematol*, 131: 22-28, 2005、Simon A et al, *Support Care Cancer*, 15: 213-220, 2007、Cornely OA et al, *N Engl J Med*, 356: 348-359, 2007)を参考に、本薬群及びITCZ群の脱落率はそれぞれ約10及び約27%、深在性真菌症発症率はそれぞれ約6及び約10%、死亡率はいずれも約33%と仮定され、移植後180日の予防成功率はそれぞれ56.7及び44.0%と推定された。本薬群とITCZ群の臨床的に意味のある差は約13%と想定され、これよりも小さい値として非劣性マージンは-10%と設定された。

¹²⁾ 有害事象は最終投与後7日まで、死亡及び重篤な有害事象は最終投与後28日までを記載。

¹³⁾ 治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「不明」と判定された有害事象。

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群	ITCZ 群	本薬群	ITCZ 群
例数	233 例	253 例	233 例	253 例
全体	231 (99.1)	252 (99.6)	123 (52.8)	138 (54.5)
悪心	85 (36.5)	94 (37.2)	18 (7.7)	38 (15.0)
嘔吐	78 (33.5)	106 (41.9)	9 (3.9)	40 (15.8)
無力症	19 (8.2)	30 (11.9)	0	2 (0.8)
疲労	35 (15.0)	21 (8.3)	5 (2.1)	1 (0.4)
粘膜の炎症	114 (48.9)	141 (55.7)	2 (0.9)	1 (0.4)
末梢性浮腫	37 (15.9)	42 (16.6)	4 (1.7)	6 (2.4)
発熱	119 (51.1)	106 (41.9)	9 (3.9)	5 (2.0)
GVHD ^{a)}	44 (18.9)	41 (16.2)	0	0
サイトメガロウイルス感染	31 (13.3)	26 (10.3)	0	1 (0.4)
食欲不振	19 (8.2)	26 (10.3)	0	6 (2.4)
低カリウム血症	12 (5.2)	30 (11.9)	2 (0.9)	6 (2.4)
低マグネシウム血症	21 (9.0)	30 (11.9)	1 (0.4)	3 (1.2)
背部痛	33 (14.2)	27 (10.7)	5 (2.1)	4 (1.6)
頭痛	63 (27.0)	69 (27.3)	11 (4.7)	13 (5.1)
咳嗽	46 (19.7)	43 (17.0)	5 (2.1)	6 (2.4)
鼻出血	20 (8.6)	30 (11.9)	0	1 (0.4)
紅斑	43 (18.5)	39 (15.4)	4 (1.7)	4 (1.6)
そう痒症	25 (10.7)	24 (9.5)	0	4 (1.6)
発疹	49 (21.0)	45 (17.8)	10 (4.3)	12 (4.7)
高血圧	44 (18.9)	48 (19.0)	3 (1.3)	1 (0.4)

例数 (%)

a) 有害事象として報告

死亡は、本薬群 16 例 (6.9%) [白血病再発、急性 GVHD、急性肝 GVHD 及び多臓器不全各 2 例、疾患進行、再発急性骨髄性白血病、新生物進行、非ホジキンリンパ腫、GVHD、急性皮膚 GVHD、急性腸管 GVHD、肝機能異常、頭蓋内出血、神経系障害、肺感染、シュードモナス菌性肺感染、菌血症、敗血症、敗血症性ショック、サイトメガロウイルス性胃腸炎及び心肺停止各 1 例 (重複含む)] 及び ITCZ 群 16 例 (6.3%) [多臓器不全 3 例、急性骨髄性白血病、疾患進行、GVHD、呼吸不全及び敗血症性ショック各 2 例、急性 GVHD、急性腸管 GVHD、血栓性血小板減少性紫斑病、好中球減少性敗血症、肺炎、肺感染、播種性大細胞型リンパ腫、白血病再発及びサイトメガロウイルス感染各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本薬群 110 例 (47.2%) 及び ITCZ 群 94 例 (37.2%) に認められた。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬群 19 例 [肝毒性 3 例、肝機能異常、肝機能検査異常及び幻視各 2 例、汎血球減少症、光視症、急性胆嚢炎、慢性肝炎、中毒性肝炎、高ビリルビン血症、真菌感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加、心電図 QT 延長、肝酵素上昇、頭痛、肺塞栓症及び四肢壊死各 1 例 (重複含む)] 及び ITCZ 群 13 例 [嘔吐 3 例、下痢、ALT 増加、AST 増加及び食欲不振各 2 例、悪心、無力症、薬物不耐性、活動状態低下、肝毒性、急性 GVHD、気管支肺アスペルギルス症、真菌感染、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ビリルビン増加及び胸水各 1 例 (重複含む)] であり、転帰が未回復であった本薬群 4 例 [肝毒性 2 例、汎血球減少症、肝機能検査異常及び四肢壊死各 1 例 (重複含む)] 及び ITCZ 群 4 例 (肝毒性、気管支肺アスペルギルス症、下痢及び急性 GVHD 各 1 例) を除き、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本薬群 91 例 (39.1%) 及び ITCZ 群 100 例 (39.5%) に認められた。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本薬群 60 例 [肝毒性 12 例、肝機能検査異常 8 例、肝機能異常 5 例、肝細胞融解性肝炎 6 例、胆汁うっ滞及び幻視各 4 例、高ビリルビン血症及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 3 例、視力障害、発疹、心電図 QT 延長、肝酵素上昇及び血

中クレアチニン増加各 2 例、光視症、悪心、嘔吐、急性胆嚢炎、静脈閉塞性肝疾患、慢性肝炎、中毒性肝炎、汎血球減少症、薬物過敏症、斑状丘疹状皮疹、頭痛、心房細動、真菌感染及びリパーゼ増加各 1 例（重複含む）] 及び ITCZ 群 55 例 [悪心及び嘔吐各 17 例、薬物不耐性 5 例、下痢及び肝毒性各 3 例、肝機能異常、肝細胞融解性肝炎、頭痛、心電図 QT 延長及び肝機能検査異常各 2 例、胃腸障害、消化不良、食欲不振、不快感、無力症、活動状態低下、肝炎、肝臓痛、肝脾腫大、胆汁うっ滞、気管支肺アスペルギルス症、真菌感染、急性 GVHD、血小板減少症、洞性徐脈、肝酵素上昇、ALT 増加、AST 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各 1 例（重複含む）] であり、転帰が未回復であった本薬群 14 例 [肝毒性 8 例、肝機能異常及び肝機能検査異常各 2 例、汎血球減少症、高ビリルビン血症、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、リパーゼ増加、肝酵素上昇及び血中クレアチニン増加（重複含む）] 及び ITCZ 群 9 例 [悪心 2 例、下痢、肝毒性、肝臓痛、肝脾腫大、気管支肺アスペルギルス症、急性 GVHD、心電図 QT 延長、肝機能検査異常及び肝酵素上昇（重複含む）] を除き、転帰は回復であった。

なお、安全性解析対象集団から除外された 3 例（本薬群 1 例、ITCZ 群 2 例）については、全例で有害事象が認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、ITCZ 群の大腸菌感染（1 例）であった。死亡は、本薬群 1 例（肺炎）及び ITCZ 群 1 例（多臓器不全）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本薬群 1 例（肺炎及び呼吸不全）及び ITCZ 群 2 例 [肺炎、粘膜の炎症、静脈閉塞性肝疾患、腎不全、多臓器不全、発熱、頭痛及び全身性皮疹各 1 例（重複含む）] に認められた。

(2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1 : A1501038 試験<2005 年 2 月～2008 年 4 月>)

IFI の既往のある¹⁴⁾ 18 歳以上の Allo-HSCT 患者（目標例数 63 例）を対象に、本薬の IFI 発症予防に及ぼす影響を検討することを目的として、非盲検非対照試験がベルギー等 8 カ国 17 施設で実施された。

用法・用量は、静注用製剤では、がん化学療法による移植前治療終了後 48 時間以上経過してから、負荷投与として本薬 6mg/kg を 12 時間間隔で 2 回点滴静脈内投与後、維持投与として本薬 4mg/kg を 12 時間間隔で点滴静脈内投与することと設定された。経口剤（錠剤）は、がん化学療法による移植前治療終了後 48 時間以上経過してから、体重 40kg 以上の患者では、負荷投与として本薬 400mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与後、維持投与として本薬 200mg を 12 時間間隔で経口投与、体重 40kg 未満の患者では、負荷投与として本薬 200mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与後、維持投与として本薬 100mg を 12 時間間隔で経口投与することと設定された¹⁵⁾。投与期間は 100 日間とされ、最長 150 日間まで継続投与は可能とされた（継続可否の基準は「(3) 臨床試験における基準等」の項参照）。

治験薬が投与された 45 例全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団であった。このうち組み入れ基準非該当（IFI の既往が確認されなかった）3 例を除く 42 例が mITT 集団¹⁶⁾ とされ、治験責任医師の過失（症例報告書と原資料の不一致、原資料の品質管理の不備及び重篤な有害事象報告の遅延）が認められた 1 施設で登録された 2 例を除く 40 例が有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である、投与開始 12 カ月後までに IFI を発症した被験者の割合は 7.5% (3/40 例) であった（IFI の診断基準は「(3) 臨床試験における基準等」の項参照）。なお、有効性解析集団のうち、

¹⁴⁾ 12 カ月以内に、IFI（確定例又は推定診断例）と診断され（IFI の診断基準は「(3) 臨床試験における基準等」の項参照）、臨床試験登録時点で活動性の真菌感染がない（画像所見から病変の消失が認められ、かつ培養が陰性化している）ことが確認された患者。

¹⁵⁾ 負荷投与終了後、治験責任医師の判断に基づき、被験者の状態に応じて静注用製剤と経口薬は切り替えが許容された。

¹⁶⁾ 少なくとも 1 回治験薬を投与され、組み入れ後の有効性評価が実施された被験者のうち、データレビュー委員会により IFI の既往が確認された被験者。

投与開始 12 カ月後の、IFI の評価を受けていない 12 例¹⁷⁾ を除いた被験者集団の IFI 発症率は 10.7% (3/28 例) であった。

有害事象及び副作用（臨床検査値異常変動を含む）¹²⁾ は、それぞれ 100% (45/45 例) 及び 57.8% (26/45 例) に認められた。発現割合 10%以上の有害事象及び副作用は、表 4 のとおりであった。

表 4 発現割合 10%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象	副作用
例数	45 例	
全体	45 (100)	26 (57.8)
粘膜の炎症	17 (37.8)	0
下痢	16 (35.6)	1 (2.2)
嘔吐	16 (35.6)	2 (4.4)
発熱	15 (33.3)	0
頭痛	14 (31.1)	3 (6.7)
GVHD ^{a)}	13 (28.9)	0
高血圧	9 (20.0)	2 (4.4)
腹痛	8 (17.8)	0
発熱性好中球減少症	8 (17.8)	0
血小板減少症	8 (17.8)	0
貧血	7 (15.6)	0
不眠症	7 (15.6)	1 (2.2)
上腹部痛	6 (13.3)	0
悪心	6 (13.3)	0
発疹	6 (13.3)	1 (2.2)
便秘	5 (11.1)	1 (2.2)
悪寒	5 (11.1)	1 (2.2)
末梢性浮腫	5 (11.1)	0
肝毒性	5 (11.1)	4 (8.9)
サイトメガロウイルス感染	5 (11.1)	0
紅斑	5 (11.1)	1 (2.2)

例数 (%)

a) 有害事象として報告

死亡は 2 例（疾患進行及び急性リンパ性白血病各 1 例）認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 23 例（51.1%）に認められた。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は 9 例〔肝毒性 2 例、胆汁うっ滞、肝腫大、肝機能検査異常、中毒性肝炎、静脈閉塞性疾患、喀痰培養陽性、頭痛、高血圧、意識消失、下痢、紅斑、嘔吐及び幻覚各 1 例（重複含む）〕であり、肝毒性の 1 例（投薬中止後、原疾患進行により死亡）を除き、いずれの事象も転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、19 例〔肝機能検査異常及び肝毒性各 3 例、胆汁うっ滞 2 例、肝障害、中毒性肝炎、肝細胞融解性肝炎、肝機能異常、血中ビリルビン増加、静脈閉塞性疾患、疾患進行、再発急性骨髄性白血病、中枢神経系白血病、ヘルペス脳炎、喀痰培養陽性、敗血症、真菌血症、カンジダ性敗血症、薬物濃度増加、幻覚及び腎機能障害各 1 例（重複含む）〕に認められた。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 12 例〔肝毒性 3 例、胆汁うっ滞 2 例、肝機能検査異常 2 例、肝障害、中毒性肝炎、肝細胞融解性肝炎、肝機能異常、薬物濃度増加、静脈閉塞性疾患、喀痰培養陽性、幻覚及び腎機能障害各 1 例（重複含む）〕であり、転帰が未回復であった 2 例〔肝機能検査異常、胆汁うっ滞及び肝細胞融解性肝炎各 1 例（重複含む）〕を除き、いずれの事象も転帰は回復であった。

¹⁷⁾ 投与開始 12 カ月後までに死亡したため試験中止 9 例、追跡不能となった後、12 カ月までに死亡 1 例、被験者の希望による中止 1 例、有害事象による中止 1 例。

(3) 臨床試験における基準等

海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）で用いられた European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group（EORTC/MSG）の IFI の診断基準（2002 年度版）¹⁸⁾ の概略は、表 5 のとおりであった。

表 5 IFI 診断基準の概略（2002 年度版）

確定例	深在性真菌症 (糸状菌)	針吸引又は生検標本の病理学的検査又は細胞病理学的検査において、菌糸が検出され、関連部位に組織障害を認めるもの。 又は 臨床的又は画像的に異常を認める無菌であるはずの部位（尿又は粘膜以外）から採取した検体の培養において、糸状菌陽性のもの。
	深在性真菌症 (酵母様真菌)	粘膜以外からの針吸引又は生検標本の病理学的検査又は細胞病理学的検査において、酵母様細胞が検出されたもの。 又は 臨床的又は画像的に異常を認める無菌であるはずの部位（尿、膿瘍又は粘膜以外）から採取した検体の培養において、酵母様真菌陽性のもの。 又は 脳脊髄液において、鏡検で <i>Cryptococcus</i> 属が確認された又はクリプトコッカス抗原が陽性であったもの。
	真菌血症 (糸状菌)	糸状菌感染に矛盾しない臨床症状があり、血液培養で糸状菌 (<i>Aspergillus</i> 属及び <i>Penicillium marneffei</i> , 以外の <i>Penicillium</i> 属を除く) が検出されたもの。
	真菌血症 (酵母様真菌)	酵母様真菌感染に矛盾しない臨床症状があり、血液培養で <i>Candida</i> 属や他の酵母様真菌が検出されたもの。
推定診断例 ^{a)}	宿主因子を一つ以上満たし、真菌学的基準及び臨床的基準を満たすもの。 ● 宿主因子：①10 日間以上の好中球数減少、②3 週以上のステロイド投与、③38℃以上の発熱又は 36℃以下の低体温で次のいずれかを満たす（過去に真菌感染症の既往がある、後天性免疫不全症候群の患者、30 日以内に免疫抑制剤投与、60 日以内に 10 日間以上の好中球数減少）、④4 日間以上持続する広域抗菌薬に不応性の発熱、⑤GVHD ● 真菌学的基準：病巣から採取した検体（喀痰、気管支肺泡洗浄液、副鼻腔吸引物、血液、尿等）の培養、細胞診又は直接鏡検で真菌の存在が確認されているもの。 ● 臨床的基準：下気道感染症、副鼻腔感染症、中枢神経感染症、播種性真菌感染症、慢性播種性カンジダ症又はカンジダ菌血症の画像所見、臨床所見等を認めるもの。	
可能性例	上記の宿主因子を一つ以上満たし、臨床的基準を満たすが、真菌学的基準を満たさないもの。	

a) A1501038 試験では、胸部画像診断で空洞形成を認め、宿主因子と臨床学的基準を満たす場合は、真菌学的基準は満たしてなくても推定診断例とすることとされた。

また、海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）で用いられた投与 100 日以降の治験薬継続可否の基準は表 6 のとおりであった。

表 6 投与 100 日以降の治験薬継続可否の基準

A1501073 試験	以下のいずれかの基準に該当する場合、投与 100 日以降の治験薬投与の継続が可能とされた。 ・プレドニゾン (0.2mg/kg 超)、muromonab-CD3、ミコフェノール酸モフェチル、インフリキシマブ、daclizumab、又は alemtuzumab の投与を受けている患者。 ・抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与を受けている、又は投与 100 日時点において過去 4 週間以内に抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与を受けた患者。 ・好中球数減少（好中球数 500/mm ³ 未満）又はリンパ球数減少（リンパ球絶対数 500/mm ³ 未満）が認められる患者、又は投与 100 日時点において過去 10 日以内に好中球数減少又はリンパ球数減少が認められた患者。 ・GVHD、又は移植後 100 日以降の真菌感染症の発症リスクが持続すると予想される免疫抑制が認められる患者。
A1501038 試験	以下のいずれかの基準に該当する場合、投与 100 日以降の治験薬投与の継続が可能とされた。 ・プレドニゾン (0.2mg/kg 以上)、muromonab-CD3 又はミコフェノール酸モフェチルの投与を受けている患者。 ・抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与を受けている、又は投与 100 日時点において過去 4 週間以内に抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与を受けた患者。 ・好中球数減少（好中球数 500/mm ³ 未満）又は投与 100 日時点において過去 10 日以内に好中球数減少が認められた患者。

¹⁸⁾ Asciglu S et al, *Clin Infect Dis*, 34: 7-14, 2002

<審査の概略>

(1) 海外臨床試験成績の利用について

本申請において、日本人 Allo-HSCT 患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、海外試験成績のみが提出されている。

機構は、日本人の Allo-HSCT 患者を対象にした臨床試験を実施しなかった理由及び本申請において海外臨床試験成績が利用可能であると考えた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦では HSCT は多数の医療機関で実施されているものの、1 施設当たりの例数は少数であり、Allo-HSCT の実施例数は限られていることから¹⁹⁾、本薬の予防的投与時の有効性及び安全性を検討するための検証的試験を本邦単独で実施することは困難と考えた。

● HSCT 患者の医療環境について

HSCT が標準的治療又は積極的に推奨される、疾患、病期、幹細胞源の分類、HSCT 後の入院環境及び IFI 発症予防の推奨薬剤について、国内外の診療ガイドライン^{20, 21, 22)} の記載内容を踏まえると、HSCT が推奨される患者の診断基準を含めた国内外の医療環境に大きな差異はないと考えた。また、HSCT 後の GVHD 予防のために使用される免疫抑制剤については、本邦ではタクロリムス水和物が選択されるケースが海外より多い傾向にあるものの、使用される免疫抑制剤の種類について、国内外で大きな差異はないと考えた^{23, 24, 25)}。

● 本薬の薬物動態及び原因真菌の本薬に対する感受性について

IFI に対する本薬の臨床効果は血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC」）に対する MIC の割合に依存すると考えられている²⁶⁾。日本人と外国人の本薬の薬物動態について、成人ではシトクロム P450（以下、「CYP」）2C19 の遺伝子多型²⁷⁾ 及び身長・体重を共変量として考慮した場合、大きな差異は認められず²⁸⁾、小児でも大きな差異は認められていない²⁹⁾。また、IFI の臨床分離株の本薬に対

¹⁹⁾ 日本造血細胞移植学会, 平成 24 年度全国報告調査書 (http://www.jshct.com/report_recent/#1<2015年4月>)

²⁰⁾ 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編, 造血幹細胞移植の適応ガイドライン, 2002; 造血細胞移植ガイドライン 急性骨髄性白血病, 2009; 造血細胞移植ガイドライン 骨髄異形成症候群 (成人), 2009; 造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理 第2版, 2012 (<http://www.jshct.com/guideline<2015年4月>>)

²¹⁾ 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編, 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014, 2-9, 協和企画, 2014

²²⁾ National Marrow Donor Program/ Be The Match and the American Society for Blood and Marrow Transplantation, *Referral Guidelines: Recommended timing for transplant consultation*, 2013 (<https://www.bethematchclinical.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=3545<2015年4月>>)、Ljungman P et al, *Bone Marrow Transplant*, 45: 219-234, 2010、Tomblyn M et al, *Biol Blood Marrow Transplant*, 15: 1143-1238, 2009、Sehulster L et al, *MMWR Recomm Rep*, 52(RR-10): 1-42, 2003、Siegel JD et al, *Am J Infect Control*, 35(10 Suppl 2): S65-S164, 2007、Yokoe D et al, *Bone Marrow Transplant*, 44: 495-507, 2009、Hughes WT et al, *Clin Infect Dis*, 34: 730-735, 2002、National Disease Surveillance Centre (Ireland), *National Guidelines for the Prevention of Nosocomial Invasive Aspergillosis During Construction/ Renovation Activities*, 2002 (<https://www.hpsc.ie/A-Z/MicrobiologyAntimicrobialResistance/InfectionControlandHAI/Guidelines/File,896,en.pdf<2015年4月>>)

²³⁾ 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編, 造血細胞移植ガイドライン GVHD, 2008 (<http://www.jshct.com/guideline/pdf/2009gvhd.pdf<2015年4月>>)

²⁴⁾ CDC, Infectious Disease Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation, *Cytotherapy*, 3: 41-54, 2001

²⁵⁾ Ruutu T et al, *Bone Marrow Transplant*, 47: 1459-1464, 2012

²⁶⁾ Andes D et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 47: 3165-3169, 2003

²⁷⁾ 本薬は主に CYP2C19 により代謝されるが、CYP2C19 には遺伝子多型が存在し、遺伝子型から推定される表現型として主に EM (extensive metabolizer)、HEM (heterozygous extensive metabolizer) 及び PM (poor metabolizer) に分類される。

²⁸⁾ 日本人は外国人と比較して低体重者の割合が高く、本薬の代謝能が低い CYP2C19 の遺伝子型 PM を有する割合が日本人で高いことが報告されていることから、本邦の用法・用量はこれらの要因を考慮して設定されている (平成 17 年 2 月 16 日 プイフェンド錠 50mg、同錠 200mg 及びプイフェンド 200mg 静注用 審査報告書)。

²⁹⁾ 平成 26 年 8 月 26 日 プイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、プイフェンド 200mg 静注用、プイフェンドドライシロップ 2800mg 審査報告書

する感受性について、国内外で大きな差異は認められていない²⁹⁾。

以上より、国内外の医療環境、本薬の薬物動態及び原因真菌の本薬に対する感受性に国内外で大きな差異はないことから、海外臨床試験成績を利用することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

日本人の HSCT 患者を対象にした本薬の予防的投与の臨床試験を実施しなかったことについて、本邦単独の実施が困難なことは理解できるが、本薬の開発について、国際共同開発とすることも一案であったと考える。

HSCT 患者を対象とした本薬の海外臨床試験成績については、国内外における HSCT の医療環境、CYP2C19 の遺伝子多型及び身長・体重を共変量として考慮した場合の本薬の薬物動態並びに IFI の主な原因真菌の本薬に対する感受性に大きな差異は認められていないことから、海外臨床試験成績は利用可能と考える。ただし、本薬の代謝能が低い CYP2C19 の遺伝子型 PM (poor metabolizer) の割合が日本人では高いことから^{30, 31)}、日本人における安全性には留意する必要がある。

(2) 有効性について

海外第Ⅲ相試験 (A1501073 試験) における有効性の主要評価項目は、移植後 100 日までに治験薬が 86 日間以上投与され¹⁰⁾、移植後 180 日までに IFI 発症が認められず、かつ生存していることを満たす複合エンドポイントである「移植後 180 日の真菌感染症の予防成功」と設定されている。

機構は、A1501073 試験で設定された主要評価項目の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

主要評価項目は、Allo-HSCT 患者における IFI 発症の予防的投与試験³²⁾ で、過去に用いられた主要評価項目である「移植後 180 日目の IFI 発症がなく、生存している被験者の割合」を参考に設定した。主要評価項目では、IFI の発症だけでなく、IFI の確定例又は推定診断例の診断基準に合致しない IFI 発症による死亡、又は被験薬の安全性上の問題による死亡も含めて評価可能であり、これらの評価は臨床的に意義があるものとする。また、移植レジメンにおける免疫抑制剤の長期投与等により、移植後 6 カ月まで IFI 発症の可能性があることが報告されていることから³³⁾、被験薬の長期投与時の忍容性の評価は臨床的に重要であると考え、移植後 100 日までに治験薬が 86 日間以上投与されていることを複合エンドポイントの要素として、設定することとした。

以上より、A1501073 試験で設定した主要評価項目は、被験薬の有効性、安全性及び忍容性を評価することが可能であり、臨床的に意義のある評価ができるものと考えた。

機構は、IFI の既往のない Allo-HSCT 患者を対象として実施された A1501073 試験の有効性に関して、IFI 発症率、死亡した被験者の割合、計 15 日間以上治験薬を中断した被験者の割合について、説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

³⁰⁾ Kubota T et al, *Clin Pharmacol Ther*, 60: 661-666, 1996

³¹⁾ Xie HG et al, *Pharmacogenetics*, 9: 539-549, 1999

³²⁾ Wingard JR et al, *Blood*, 116: 5111-5118, 2010

³³⁾ Garcia-Vidal C et al, *Clin Infect Dis*, 47: 1041-1050, 2008

主要評価項目である移植後 180 日の予防成功率は、本薬群 48.9% (109/223 例) 及び ITCZ 群 33.5% (80/239 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は 16.3 [7.6, 25.0] %であった。群間差の 95%信頼区間の下限值が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、本薬の ITCZ に対する非劣性が検証された。

移植後 180 日までの IFI 発症率は、本薬群 1.3% (3/223 例) 及び ITCZ 群 2.1% (5/239 例) であり、本薬群と ITCZ 群で同程度であった。IFI 発症例の詳細は表 7 のとおりであり、治験薬投与中又は投与終了直後の IFI 発症例は、本薬群で認められず、ITCZ 群で 2 例に認められた。

表 7 IFI 発症例 (有効性解析対象集団)

投与群	疾患名	原因真菌	検体採取部位	重症度	IFI 発症までの日数 ^{a)}	治験薬投与終了日
本薬	アスペルギルス症	<i>Aspergillus fumigatus</i>	肺	中等度	103	48
	敗血症	<i>Candida krusei</i>	血液	重度	102	27
	全身性カンジダ	<i>Candida parapsilosis</i>	血液	重度	152	104
ITCZ	アスペルギルス症	<i>Aspergillus species</i>	肺	重度	11	9
	肺障害	<i>Aspergillus fumigatus</i>	肺	中等度	100	19
	気管支肺アスペルギルス症	<i>Aspergillus species</i>	肺	重度	21	21
	— ^{b)}	<i>Aspergillus species</i>	肺	— ^{b)}	176	20
	アスペルギルス症	<i>Aspergillus fumigatus</i>	肺	重度	80	14

a) 投与開始日からの日数

b) 未報告

IFI の既往のない HSCT 患者に対するプラセボ投与時の IFI 発症率は、2.3~21.6%と報告されており³⁴⁾、本邦の疫学調査において Allo-HSCT 患者に対して抗真菌薬の予防的投与を行わなかった場合の IFI 発症率は 5.4% (19/351 例) と報告されている³⁵⁾。また、HSCT 患者に対する類薬の予防的投与時の IFI 発症率は、フルコナゾール 2.4% (11/457 例) 及びミカファンギン 1.6% (7/425 例)³⁶⁾ であった。厳密な比較は困難であるものの、A1501073 試験における IFI 発症率は、抗真菌薬の予防的投与を行わなかった場合の IFI 発症率よりも低い、又はそれと同様であり、類薬の予防的投与時と同様であった。

移植後 100 日までに、治験薬の投与が 86 日間未満であった被験者の割合 (ITCZ 群においては、ITCZ カプセル剤が計 15 日間以上投与されている患者を含む) は、本薬群 46.2% (103/223 例) 及び ITCZ 群 60.7% (145/239 例) であった。

移植後 180 日までに死亡した被験者の割合は、本薬群 17.5% (39/223 例) 及び ITCZ 群 18.0% (43/239 例) であった。また、移植後 365 日までに死亡した被験者は、本薬群 25.6% (57/223 例) 及び ITCZ 群 31.0% (74/239 例) であり、死因は、原疾患の進行又は再発 (本薬群 23 例、ITCZ 群 35 例)、IFI 以外の感染症 (敗血症性ショックを含む) (本薬群 8 例、ITCZ 群 12 例)、GVHD (本薬群 8 例、ITCZ 群 11 例)、多臓器不全 (本薬群 2 例、ITCZ 群 3 例)、サイトメガロウイルス/エプスタイン・バーウイルス感染 (本薬群 2 例、ITCZ 群 2 例) 等であった。IFI 発症に関連する死亡は、本薬群では認められず、ITCZ 群で 1 例に認められた。

以上より、IFI 発症率での検討においても、IFI の既往のない Allo-HSCT 患者における本薬の有効性は期待できると考える。

なお、海外第Ⅲ相試験 (A1501073 試験) における入院期間の中央値 (範囲) は本薬群 44 (14~183)

³⁴⁾ Kelsey SM et al, *Bone Marrow Transplant*, 23: 163-168, 1999、Slavin MA et al, *J Infect Dis*, 171: 1545-1552, 1995、Goodman JL et al, *N Engl J Med*, 326: 845-851, 1992、Tollema J, *Bone Marrow Transplant*, 12: 577-582, 1993

³⁵⁾ Kurosawa M et al, *Int J Hematol*, 96: 748-757, 2012

³⁶⁾ ファンガード点滴用 25mg、同点滴用 50mg、同点滴用 75mg、申請資料概要 2.5 臨床に関する概括評価、平成 19 年 1 月 (<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/ApprovalSrch<2015年4月>>)

日及び ITCZ 群 43 (3~216) 日であった。本邦における Allo-HSCT 後の入院期間は、患者の状態や医療機関によって異なるものの、移植前治療の内容等から入院期間がより短いとされる患者で 46~101 日 (中央値)、より長いとされる患者で 71~155 日 (中央値) と報告されている^{37, 38, 39, 40)}。本邦の公表文献では、死亡した患者の入院期間は考慮されていないことから、海外第Ⅲ相試験の入院期間と比較検討することには留意する必要があるが、本邦では入院期間が海外より長い傾向が認められた。入院期間の差異による IFI 発症の影響の有無は不明確であるものの、A1501073 試験において、本邦でも HSCT 患者に対して IFI 予防を目的として使用されている ITCZ と同程度の有効性が示されていることから、日本人 HSCT 患者に対しても、本薬の予防的投与の有効性は期待できると考えた。

また、申請者は、IFI の既往のある Allo-HSCT 患者を対象として実施された海外第Ⅲ相試験 (A1501038 試験) の有効性に関して、以下のように説明している。

A1501038 試験において、主要評価項目である本薬投与開始から 12 カ月後までの IFI 発症率は 7.5% (3/40 例) であり、有効性解析集団のうち、投与開始 12 カ月後の IFI の評価を受けていない 12 例¹⁷⁾を除いた被験者における IFI 発症率は 10.7% (3/28 例) であった。IFI の既往のある HSCT 患者に対して抗真菌薬の予防的投与を行わなかった場合の IFI 発症率は 16.7~57.1% と報告されており^{41, 42, 43)}、HSCT 患者に対する類薬の予防的投与時の IFI 発症率は、ITCZ 0~31.9%^{41, 44, 45)}、フルコナゾール 46.4%⁴⁶⁾及びミカファンギン 28.5%⁴⁶⁾と報告されている。厳密な比較は困難であるものの、A1501038 試験の IFI 発症率は、抗真菌薬の予防的投与を行わなかった場合より低く、類薬と同程度又はそれより低かったことから、IFI の既往のある Allo-HSCT 患者における本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、「(1) 海外臨床試験成績の利用について」の項の議論及び上記の申請者の説明を踏まえ、HSCT 患者の IFI 発症予防に対する本薬の有効性について、以下のように考える。

A1501073 試験において、移植後 180 日の予防成功率は本薬群 48.9% (109/223 例) 及び ITCZ 群 33.5% (80/239 例) であり、本薬の有効性が ITCZ 群を上回ったが、移植後 100 日までに治験薬の投与が 86 日間未満である患者の割合は、本薬群 [46.2% (103/223 例)] 及び ITCZ 群 [60.7% (145/239 例)]、移植後 180 日までに死亡した被験者の割合は本薬群 17.5% (39/223 例) 及び ITCZ 群 18.0% (43/239 例) であり、設定された移植後 180 日の予防成功率に対して、治験薬の投与中断がある患者の割合の影響が示された。しかしながら、移植後 180 日までの IFI 発症率は本薬群 1.3% (3/223 例) 及び ITCZ 群 2.1% (5/239 例) であり、IFI の既往のない HSCT 患者における本薬の有効性は期待できると考える。また、IFI の既往のある HSCT 患者においても、本薬の有効性は期待できると考えるとする申請者の説明は受け入れ可能と考えた。ただし、日本人 HSCT 患者における本薬の予防的投与時の臨床試験成績は得られていないことから、製造販売後に日本人 HSCT 患者における本薬の予防的投与の有効性に関する情報収集を行う必要があると考える。

³⁷⁾ Inoue J et al, *Transplant Proc*, 42: 2740-2744, 2010

³⁸⁾ Imataki O et al, *Support Care Cancer*, 18: 1565-1569, 2010

³⁹⁾ 横田 宜子 他, *日本造血細胞移植学会雑誌*, 2: 101-108, 2013

⁴⁰⁾ 神谷 しげみ 他, *静脈経腸栄養*, 26: 737-745, 2011

⁴¹⁾ Lee JY et al, *Korean J Hematol*, 47: 255-259, 2012

⁴²⁾ Offner F et al, *Clin Infect Dis*, 26: 1098-1103, 1998

⁴³⁾ Martino R et al, *Blood*, 108: 2928-2936, 2006

⁴⁴⁾ Liu Q et al, *Biol Blood Marrow Transplant*, 20: 1198-1203, 2014

⁴⁵⁾ Vehreschild JJ et al, *Int J Antimicrob Agents*, 34: 446-450, 2009

⁴⁶⁾ Liu F et al, *Transpl Infect Dis*, 15: 243-250, 2013

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(3) 安全性について

機構は、本薬の安全性について、海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）成績を中心に検討を行った。その結果、死亡や重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象が認められたものの、本薬の投与対象は HSCT 患者であり、IFI 発症により死亡等の重篤な転帰に至ることを踏まえると、添付文書において既に注意喚起されている事象（肝障害、視覚障害、光毒性等）について引き続き注意喚起を行うことで、HSCT 患者に対する本薬の予防的投与における安全性は、許容可能であると判断した。ただし、本薬の予防的投与の可否は、個々の患者のリスク・ベネフィットを考慮し、慎重に判断する必要があると考える。また、日本人 HSCT 患者における本薬の予防的投与時の安全性データは得られていないことから、製造販売後において情報収集を行い、新たな安全性上の懸念が認められた場合は速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 予防的投与における安全性プロファイルについて

申請者は、外国人 HSCT 患者に対する予防的投与時の本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）における安全性の概要は、表 8 のとおりであり、本薬と ITCZ の安全性の概要に大きな差異は認められなかった。

表 8 海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）における安全性の概要

	A1501073 試験		A1501038 試験
	本薬群 (233 例)	ITCZ 群 (253 例)	本薬投与例 (45 例)
有害事象	231 (99.1)	252 (99.6)	45 (100)
副作用	123 (52.8)	138 (54.5)	26 (57.8)
重篤な有害事象	110 (47.2)	93 (36.8)	23 (51.1)
死亡	16 (6.9)	16 (6.3)	2 (4.4)
投与中止に至った有害事象 例数 (%)	91 (39.1)	100 (39.5)	19 (42.2)

下痢、悪心、嘔吐、粘膜の炎症、発熱、GVHD、頭痛等が多く認められたが（「<提出された資料の概略>」の項参照）、これらの事象の多くが本薬との因果関係は否定されており、原疾患や原疾患の治療等に伴い発現した事象であったと考える。また、IFI の既往のない患者（A1501073 試験）と IFI の既往のある患者（A1501038 試験）で、悪心、発熱、咳嗽、GVHD 等の発現割合に差異が認められたが、これらの事象の多くは、本薬との因果関係は否定されており、発現割合に差異が認められた要因は、患者の基礎疾患や移植後の患者の状態の違いによるものと考えられ、HSCT 患者に対する予防的投与時の本薬の安全性プロファイルは、IFI の既往の有無別で特段の差異はないと考える。

日本人真菌感染症患者を対象とした使用成績調査（以下、「国内使用成績調査」）⁴⁷⁾において予防目的で本薬が投与された症例は 52 例収集され、副作用の発現割合は 5.8% (3/52 例) であり、幻覚、羞明、AST 増加、ALT 増加各 1 例（重複含む）が認められた。投与中止に至った副作用は 2 例に認め

⁴⁷⁾ 2005 年 12 月 1 日から 2009 年 11 月 30 日までを調査期間とし、未知の副作用の把握、使用実態下における副作用発生状況の把握、安全性・有効性等に影響を与えと考えられる要因の検討を目的とし、連続調査方式にて目標例数 1,000 例として実施された。

られ、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

以上より、本薬の予防的投与時に認められた安全性プロファイルは既知の本薬の安全性プロファイルと同様であり、新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、予防的投与時には治療投与よりも投与期間が長期になると想定されることから、投与期間が長期になることによる安全性への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

海外第Ⅲ相試験（A1501073 試験）においては、本薬群の投与期間の中央値（範囲）は、97（1～258）日であり、180 日を超えて本薬を投与された患者は 34 例認められた⁴⁸⁾。これら 34 例の投与期間の中央値（範囲）は 183（181～258）日であった。180 日以降に発現した主な有害事象は、下痢、便秘、発熱、好中球減少症、血小板減少症等であり、このうち本薬と因果関係が否定されなかった有害事象は肝毒性 1 例であった。180 日以降に発現した有害事象は、180 日までに発現した事象と同様であった。また、日本人深在性真菌症患者を対象とした国内臨床試験（A1501001 試験）成績⁴⁹⁾ 及び国内使用成績調査結果について、投与期間と有害事象の発現状況を検討したところ、投与期間の長期化に伴い、有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

以上より、本薬の長期投与により、新たな安全性の懸念はないと考えられる。

機構は以下のように考える。

HSCT 患者に対する本薬の予防的投与における安全性について、新たな懸念は認められないとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。ただし、肝機能障害及び視覚障害は、本薬の特徴的な副作用として知られていること、光毒性については、海外の製造販売後の安全性情報や公表文献で、本薬の長期投与と皮膚癌の関連が示唆されており、光線過敏反応は皮膚癌のリスク因子であることが示唆されていることから、HSCT 患者における発現状況を確認する必要があると考え、以下の項において詳細に検討を行った。

2) 肝障害について

申請者は、肝障害関連事象⁵⁰⁾ について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）の本薬群において認められた肝障害関連事象の概要は表 9 のとおりであった。

表 9 海外第Ⅲ相試験の本薬群における肝障害関連事象の概要

	A1501073 試験 (233 例)		A1501038 試験 (45 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	110 (47.2)	71 (30.5)	19 (42.2)	13 (28.9)
重篤	18 (7.7)	13 (5.6)	6 (13.3)	5 (11.1)
未回復	31 (13.3)	16 (6.9)	4 (8.9)	3 (6.7)
投与中止	50 (21.5)	42 (18.0)	12 (26.7)	10 (22.2)

例数 (%)

⁴⁸⁾ 海外第Ⅲ相試験において、治験薬の投与期間は最長 180 日と規定されており、180 日を超える投与を可能と判断する基準は設定されていないが、180 日時点において、免疫抑制剤の投与継続や GVHD の発現等、真菌感染症の発症リスクが高いと考えられた被験者に対して、180 日を超えて治験薬が投与された。

⁴⁹⁾ 初回の承認申請時（申請日：平成 15 年 6 月 26 日）に提出済み。

⁵⁰⁾ MedDRA の器官別大分類において「肝胆道系障害」に分類された事象又は「臨床検査」に分類された事象のうち、高位グループ用語で「肝胆道系検査」に分類される事象。

Allo-HSCT 患者では GVHD 及び肝中心静脈閉塞症の合併並びに移植後に用いられる免疫抑制剤の毒性により、肝障害発現のリスクが高くなると報告されている^{51, 52)}。海外第Ⅲ相試験において、肝障害関連事象を発現したほとんどの患者で、GVHD、肝中心静脈閉塞症等の合併及び免疫抑制剤の併用が認められていることから、これらの要因が肝障害関連事象が高い頻度で認められた一因となったと考える。なお、国内使用成績調査では、予防的投与例（52 例）のうち 1 例に AST 増加及び ALT 増加が認められた。

重篤、未回復及び投与中止に至った肝障害関連事象が認められているものの、現行の添付文書において、重篤な肝障害発現の可能性、本薬投与中の十分な観察及び定期的な肝機能検査の実施等について既に注意喚起を行っており、必要な安全対策はなされていると考えることから、予防的投与時において特別な注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）において、肝障害関連事象が高い頻度で発現しており、重篤、未回復及び投与中止に至った肝障害関連事象が認められていること、並びに Allo-HSCT 患者では肝障害発現のリスクが高くなる可能性があることと報告されていることから、添付文書において、重篤な肝障害発現の可能性、本薬投与中の十分な観察及び定期的な肝機能検査の実施等について、引き続き注意喚起を行い、製造販売後においては、肝障害関連事象の発現状況について、情報収集を行う必要があると考える。

3) 視覚障害について

申請者は、視覚障害⁵³⁾ について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）の本薬群において認められた視覚障害の概要は表 10 のとおりであった。

表 10 海外第Ⅲ相試験の本薬群における視覚障害に関する有害事象の概要

	A1501073 試験 (233 例)		A1501038 試験 (45 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	26 (11.2)	22 (9.4)	2 (4.4)	2 (4.4)
重篤	0	0	0	0
未回復	2 (0.9)	0	0	0
投与中止	2 (0.9)	2 (0.9)	0	0

例数 (%)

海外第Ⅲ相試験（A1501073 試験）で認められた視覚障害は、視力障害 15 例、霧視 4 例、視力低下 3 例、羞明 2 例、色視症及び後天性色盲各 1 例であった。重度の視力低下が 1 例に認められ、本薬との因果関係ありとされたが、転帰は回復であった。その他の視覚障害は軽度又は中等度であり、転帰が未回復であった有害事象は視力低下 2 例であり、1 例は本薬との因果関係は否定されなかった。海外第Ⅲ相試験（A1501038 試験）で認められた視覚障害は、視力障害及び視力障害/色視症各 1 例であり、いずれも軽度であり転帰は回復であった。国内使用成績調査では、予防的投与例（52 例）のうち 1 例に羞明が認められた。

⁵¹⁾ El-Sayed MH et al, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 16: 1347-1354, 2004

⁵²⁾ Kim BK et al, *Bone Marrow Transplant*, 26: 193-197, 2000

⁵³⁾ MedDRA の器官別大分類において「眼障害」に分類された事象のうち、高位グループ用語で「視覚障害」に分類された事象又は基本用語で「羞明」とされた事象。

視覚障害については、現行の添付文書において、羞明、霧視及び視覚障害等の症状は本薬中止後も持続する可能性、これらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないこと等について既に注意喚起を行っており、必要な安全対策はなされていると考えることから、予防的投与時において特別な注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）で認められた視覚障害の多くが軽度で回復が認められており、忍容可能であると考えられる。しかしながら、転帰が未回復であった事象も認められていること、及び視覚障害により、二次的に事故等を起こす危険性も危惧されることから、添付文書において、羞明、霧視及び視覚障害等の症状は本薬中止後も持続する可能性、これらの症状が回復するまでは、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないこと等について、引き続き注意喚起を行い、製造販売後においては、視覚障害の発現状況について、情報収集を行う必要があると考える。

4) 光毒性について

機構は、本薬の長期投与と皮膚癌（扁平上皮癌）発現との関連が、海外における製造販売後の安全性情報⁵⁴⁾ 及び公表文献⁵⁵⁾ で示唆されており、光線過敏反応は皮膚癌のリスク因子であることが示唆されていることから、海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）及び国内使用成績調査の予防的投与例における光毒性に関する有害事象及び本薬長期投与時の皮膚癌発現リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

A1501073 試験において、光毒性に関する有害事象⁵⁶⁾ は本薬群 3 例（サンバーン 2 例及び光線過敏反応 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなしと判断された。A1501038 試験及び国内使用成績調査の予防的投与例（52 例）では、光毒性に関する有害事象は認められなかった。また、いずれの試験においても皮膚癌に関する有害事象は認められなかった。

本薬の国内外の安全性データベース（2002 年 3 月 19 日から 2013 年 2 月 28 日まで）において、皮膚癌又は扁平上皮癌と報告された症例は 72 例であり、これらの症例の大半が本薬の長期投与に関連していると報告された。しかしながら、いずれの症例も免疫抑制療法やその他の免疫不全状態等が交絡することが報告されており、皮膚癌又は扁平上皮癌の発現と本薬との因果関係を裏付ける十分な根拠は得られていない。また、現行の添付文書において、光毒性について既に注意喚起を行っていること、本薬投与後に皮膚癌が発現した報告があること、及び本薬の長期投与中に光線過敏性反応を発現している患者で皮膚癌が発現したとの報告があることを記載していることから、予防的投与時における新たな注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）において、皮膚癌の発現は認められていないものの、HSCT 患者における予防的投与においては、本薬を長期投与することが想定され、本薬の長期投

⁵⁴⁾ 海外の製造販売後（2002 年 3 月 19 日から 2010 年 2 月 28 日まで）において皮膚癌（扁平上皮癌）が 19 例集積された。16/19 例に光線過敏性反応が認められており、16/19 例における本薬の投与期間は 1 年以上であった。

⁵⁵⁾ Cowen EW et al, *J Am Acad Dermatol*, 62: 31-37, 2010

⁵⁶⁾ MedDRA の基本語で「日光角化症」、「光線性皮膚症」、「アレルギー性光線過敏性反応」、「光線過敏性反応」及び「サンバーン」とされた事象。

与と皮膚癌発現との関連が、海外の製造販売後の安全性情報及び公表文献で示唆されていることから、現行の添付文書の記載のとおり、引き続き注意喚起が必要であると考えます。

(4) 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

IFI は、主に免疫能が低下した患者に *Candida* 属、*Aspergillus* 属等の真菌が感染し、発症する日和見感染症である。Allo-HSCT 患者は、がん化学療法剤及び GVHD 予防を含めた免疫抑制剤の投与が行われており、易感染状態にあるため、IFI 発症リスクの高い患者である。IFI は発症すると重篤な転帰に至ることが多いことから^{57, 58)}、抗真菌薬の予防的投与が行われており、国内外の診療ガイドラインにおいて、表 11 のとおり、HSCT 患者において、本薬が推奨又は選択肢の一つとして記載されている。また、小児の Allo-HSCT 患者に対しても抗真菌薬の予防的投与は推奨されている⁵⁹⁾。

表 11 国内外の診療ガイドラインの概要

ガイドライン	概要
日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編, <i>造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理</i> 第2版, 2012 (http://www.jshct.com/guideline/pdf/kansankanri.pdf <2015年4月>)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 深在性真菌症の既往がない患者における Allo-HSCT 後の IFI 発症予防的投与に関して、抗真菌薬の推奨レベルは確定していない。 ・ 深在性真菌症の既往がある場合の予防的投与として本薬が有効であったという報告がある。
深在性真菌症のガイドライン作成委員会編, <i>深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014</i> , 2-9, 協和企画, 2014	<ul style="list-style-type: none"> ・ 深在性真菌症の既往がない患者における HSCT 後の好中球減少症の患者に対する予防的投与におけるアスペルギルス感染対策として、本薬が推奨されている。 ・ 真菌感染症の既往のある患者では、以前に診断あるいは推定された原因真菌や抗真菌薬の治療効果によって、予防的投与の薬剤を選択する。<i>non-albicans Candida</i> やアスペルギルス感染による感染症の既往がある場合は、イトラコナゾール、ミカファンギン、本薬等を選択する。
白血病及び造血幹細胞移植患者における真菌感染管理に関する欧州ガイドライン 2009 改訂 (Maertens J et al, <i>Bone Marrow Transplant</i> , 46: 709-718, 2011)	<ul style="list-style-type: none"> ・ Allo-HSCT 患者 (初期の好中球減少又は重度の GVHD 期) に対して本薬の予防的投与が推奨される。 ・ IFI の既往のある HSCT 患者に対する予防的投与として本薬の投与が推奨される。
好中球減少症を呈するがん患者に対する抗微生物薬の使用に関する実践的臨床ガイドライン: 米国感染症学会による 2010 年改訂版 (Freifeld AG et al, <i>Clin Infect Dis</i> , 52: 427-431, 2011)	<ul style="list-style-type: none"> ・ Allo-HSCT 患者等の侵襲性カンジダ症のリスクが極めて高い患者には、予防的投与が推奨され、本薬が選択肢の一つとされる。 ・ 侵襲性アスペルギルス症の既往がある場合、好中球減少期間が 2 週間以上の場合、又は HSCT 前に持続的な好中球減少が認められた場合には、抗糸状菌活性のある抗真菌薬の投与が推奨される。
NCCN ガイドライン がん関連感染症の予防及び治療 第1版, 2013 (http://www.medicine.wisc.edu/~williams/infections.pdf <2015年4月>)	好中球減少症又は重大な GVHD を合併している Allo-HSCT 患者に対する予防的投与に本薬が推奨される。
HSCT 患者における感染症予防ガイドライン (Tomblin M et al, <i>Biol Blood Marrow Transplant</i> , 15: 1143-1238, 2009)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 真菌感染のリスクの高い期間中は抗真菌薬による予防を考慮すること。本薬はフルコナゾールの代替薬となる。 ・ 侵襲性アスペルギルス症の既往のある患者には、抗真菌薬の予防的投与をすべきであり、本薬は有用である。
豪州及びニュージーランドの血液学・腫瘍学領域における抗真菌薬使用に関するガイドライン 2008 (Slavin MA, <i>Intern Med J</i> , 38: 457-467, 2008)	真菌感染に高リスク及び中等度リスクの患者に対しての予防的投与として、本薬が推奨される。

なお、自家 HSCT 患者は、IFI 発症リスクが高くないことから、国内診療ガイドライン⁵⁹⁾では、一般的に抗真菌薬の予防的投与を行うことは推奨されないが、患者の状態により、抗真菌薬の予防的投与を検討することが望ましい旨の記載があり、予防的投与が必要とされる場合もあると考えます。

本薬は、肝障害、視覚障害、光毒性等の有害事象のリスクがあり、投与の際には十分にリスク・ベネ

⁵⁷⁾ Kojima R et al, *Biol Blood Marrow Transplant*, 10: 645-652, 2004

⁵⁸⁾ Upton A et al, *Clin Infect Dis*, 44: 531-540, 2007

⁵⁹⁾ 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編, *造血細胞移植ガイドライン 移植後早期の感染管理* 第2版, 2012
(<http://www.jshct.com/guideline/pdf/kansankanri.pdf><2015年4月>)

フィットを考慮する必要があるものの、本薬は *Aspergillus* 属とその他の真菌に対する抗真菌活性を有することから、HSCT 後において侵襲性アスペルギルス症を含む IFI 発症の予防に寄与できると考える。

機構は、以下のように考える。

日本人 HSCT 患者に対する本薬の予防的投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験は実施されていないものの、海外第Ⅲ相試験成績から、IFI 発症の予防における本薬の有効性は期待できると考えること、及び国内外の診療ガイドラインにおいて、HSCT 患者に対する IFI 発症の予防について、本薬が選択肢の一つとして、使用が推奨されていることを確認した。本薬は肝障害、視覚障害、光毒性等の有害事象の懸念があるものの、HSCT 患者は一般的に悪性腫瘍に対するがん化学療法の経験と知識を有する医師の管理下にあり、医師がリスク・ベネフィットを考慮し、安全性に留意して投与される薬剤であることを前提とすれば、HSCT 患者の IFI 発症の予防において、選択肢の一つとなると考える。

(5) 効能・効果及び用法・用量について

本申請後の平成 26 年 9 月、本薬を有効成分として含有するドライシロップ剤が錠剤及び静注用製剤における小児の真菌感染症に対する用法・用量の追加とともに承認され、申請者は以下のように本申請の用法・用量を変更した。

[ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg] 及び [ブイフェンドドライシロップ 2800mg]

・成人（体重 40kg 以上）

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。

・成人（体重 40kg 未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。

・小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する）。ただし、1 回 350mg 1 日 2 回を上限とする。

・小児（12 歳以上で体重 50kg 以上）

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1 回 300mg 1 日 2 回まで増量できる。

[ブイフェンド 200mg 静注用]

・成人

通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3mg/kg又は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。

・小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回9mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8mg/kgを1日2回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する。

・小児（12歳以上で体重50kg以上）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。

（下線部：ドライシロップ剤及び小児の治療に対する用法・用量の追加承認時からの変更）

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討、以下の検討並びに類薬の効能・効果を踏まえ、本薬の効能・効果は申請のとおり、「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」と設定し、用法・用量は上記のとおり、既承認用法・用量と同一内容を設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 予防的投与における用法・用量について

申請者は、本薬の予防的投与における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬の血中濃度は、CYP2C19の遺伝子多型、年齢、性差等に起因した個体間変動が大きいことから、暴露量が低くなることによる予防失敗のリスクを低減するため、欧州におけるIFI患者に対する治療時の用法・用量を、海外第Ⅲ相試験（A1501073及びA1501038試験）における用法・用量として設定した。当該用法・用量で、海外第Ⅲ相試験（A1501073及びA1501038試験）において、HSCT患者における本薬の予防的投与時の有効性が示され（「(2) 有効性について」の項参照）、安全性は、添付文書において適切な注意喚起を行うことで許容可能と考えた（「(3) 安全性について」の項参照）。

本邦における深在性真菌症の成人患者に対する治療時の用法・用量は、維持用量が低用量を含むこと等、欧州における用法・用量と一部異なっているが、日本人は外国人と比較して低体重者の割合が高く、本薬の代謝能が低いCYP2C19の遺伝子型PMを有する割合が日本人では高いことを考慮して設定されている²⁸⁾。

日本人の深在性真菌症成人患者の薬物動態について、骨髄移植の有無別で比較したところ、本薬4mg/kgの点滴静脈内投与時又は本薬200mgの経口投与時における投与開始から12時間までのAUC（以下、「AUC₀₋₁₂」）の推定値は図1のとおりであった。

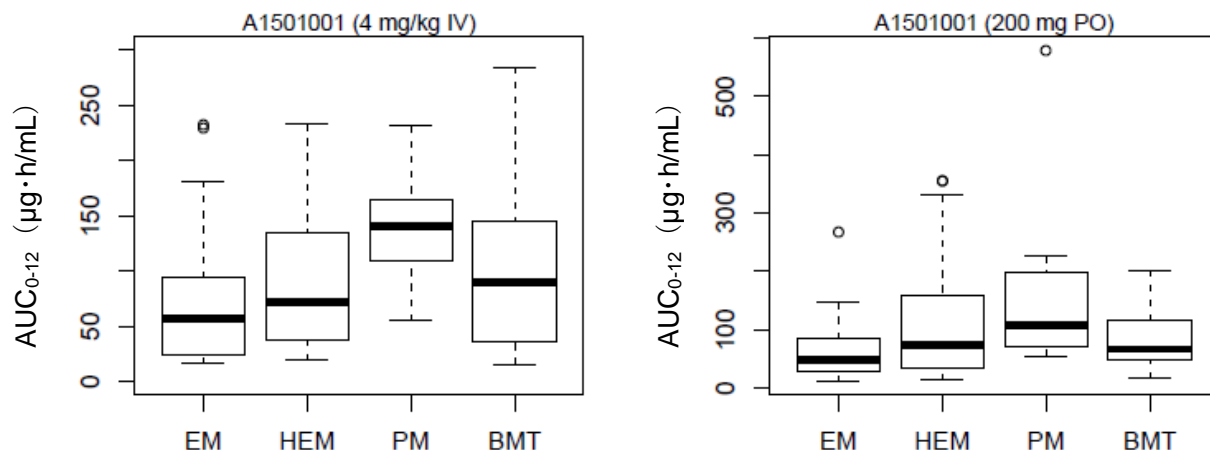


図1 静脈内投与（左図）及び経口投与（右図）後の日本人成人患者の AUC_{0-12} の推定値

箱ひげ図により、日本人成人患者（A1501001 試験：初回承認申請時提出済み）の AUC_{0-12} の推定値及び外れ値（○）が示されている。箱ひげ図における箱の下端、中央、上端の水平線は、それぞれ 25% 点、50% 点（中央値）、75% 点を示す。垂直線（ひげ）は箱の両端から四分位範囲（25% 点から 75% 点までの距離）の 1.5 倍以内で最も離れた点まで引かれている。

EM：extensive metabolizer、HEM：heterozygous extensive metabolizer、PM：poor metabolizer、BMT：bone marrow transplant
EM、HEM 及び PM は深在性真菌症患者、BMT は骨髄移植患者であり、BMT の CYP2C19 遺伝子型は特定されていない。

骨髄移植患者の AUC_{0-12} の中央値及び四分位範囲は、いずれの投与経路においても骨髄移植非施行患者の AUC_{0-12} の範囲内であり、HSCT 患者に既承認用法・用量を投与したときにおいても、深在性真菌症患者と同程度の AUC_{0-12} が得られると考える。

小児については、本薬の既承認用法・用量投与時の日本人小児の AUC_{0-12} は、日本人成人と大きな差異はないことが示されていることから²⁹⁾、成人と同様の AUC_{0-12} が得られる小児の既承認用法・用量を設定することは可能と判断した。

以上より、日本人成人及び小児の HSCT 患者における予防的投与において、治療時と同様の用法・用量で、海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）と同様の有効性が期待でき、安全性プロファイルも治療時と大きな差異は認められないと考えることから、成人及び小児の HSCT 患者における予防的投与の用法・用量を、治療投与の用法・用量と同様に設定した。

機構は、以下のように考える。

日本人成人及び小児の HSCT 患者に対する予防的投与における本薬の用法・用量について、治療投与における用法・用量と同様に設定することは可能と判断する。ただし、本邦において HSCT 患者における本薬の予防的投与の有効性及び安全性について検討することを目的とした国内臨床試験は実施されておらず、小児については海外においても検討症例数は限られていることから、製造販売後に日本人 HSCT 患者における本薬の予防的投与の有効性及び安全性に関して情報収集を行う必要があると考える。

2) 投与期間について

申請者は、本薬の予防的投与の投与期間について、以下のように説明している。

海外診療ガイドライン⁶⁰⁾では、Allo-HSCT 患者における抗真菌薬の予防的投与の投与期間は、90～100 日が目安とされ、GVHD の状態や免疫抑制剤の投与状況によっては 100 日を超えて継続すべき場合もあり、特に、GVHD が持続する場合には投与期間を定めることはできない旨が記載されている。

⁶⁰⁾ Maertens J et al, *Bone Marrow Transplant*, 46: 709-718, 2011

海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）においては、GVHD 又は真菌感染症の発症リスクが持続すると予測される被験者において、移植後 100 日以降も最長 180 日まで（A1501073 試験）又は 150 日まで（A1501038 試験）、治験薬の投与を継続可能と規定していた（継続可否の基準は「＜提出された資料の概略＞（3）臨床試験における基準等」の項参照）。A1501073 試験の本薬群の投与期間の中央値（範囲）は、97（1～258）日であり、100 日を超えて投与された被験者は 107 例、180 日を超えて投与された被験者 34 例⁴⁸⁾であった。A1501038 試験の投与期間の中央値（範囲）は、94（5～180）日であり、100 日を超えて投与された被験者は 17 例、150 日を超えて投与された被験者は 5 例であった。

以上より、Allo-HSCT 患者における本薬の予防的投与の投与期間は、患者の状態等により 100 日を超える場合もあり、一部の患者ではさらに長期になることも想定される。しかしながら、長期投与時の本薬の投与経験は限られていることから、90～100 日を目安に本薬の投与を行い、投与継続の要否については、患者の状態等を考慮して慎重に判断することが適切であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

長期投与時の本薬継続投与例の有効性及び安全性に関するデータは限られているものの、海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）の成績等を踏まえ、IFI 発症予防的投与時の本薬の投与期間については、患者の状態等を考慮して投与終了時期を慎重に判断することが適切であると考えられる。また、本薬の投与終了時期の目安について、添付文書等において情報提供することが適切であると判断した。なお、長期投与時の本薬の安全性及び有効性については、製造販売後に情報収集する必要があると考えられる。

3) 小児について

機構は、日本人小児の HSCT 患者に対する本薬の予防的投与における有効性及び安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

12 歳以上の Allo-HSCT 患者を対象として実施した海外第Ⅲ相試験（A1501073 試験）において、4 例の小児患者（12 歳 2 例、11 歳⁶¹⁾ 及び 14 歳各 1 例）に本薬が投与され、移植後 180 日の予防成功率は 25.0%（1/4 例）であった。4 例全例で IFI 発症は認めなかったが、2 例は移植後 180 日までにそれぞれ原疾患再発及び GVHD により死亡し、1 例は移植後 100 日までに 15 日以上投与中断があった。有害事象は 4 例全例に認められたが〔肝機能異常、単純ヘルペス、再発急性骨髄性白血病、発熱性好中球減少症、貧血、下痢、悪心、嘔吐、粘膜の炎症、肝炎、急性肝 GVHD、GVHD、クロストリジウム感染、エプスタイン・バーウイルス感染、血中カリウム減少、食欲減退、腎不全、高血圧及び起立性低血圧各 1 例（重複含む）〕、本薬との因果関係を否定されなかった肝機能異常 1 例を除き、いずれも原疾患又は GVHD に関連すると考えられる事象であった。評価例数が少ないため、結論を得ることは困難であるものの、全例で IFI 発症は認められなかったことから、小児においても本薬の予防的投与の有効性は期待でき、安全性プロファイルについても成人と大きく異ならないと考えた。

12 歳未満の IFI の既往のない HSCT 患者の本薬の予防的投与における有効性及び安全性については、海外第Ⅲ相試験（A1501073 試験）においても検討されておらず、IFI の既往のある小児 HSCT 患

⁶¹⁾ この被験者は 12 歳になる直前であり、治験責任医師及び治験依頼者の判断により本治験に参加可能と判断された。

者における有効性及び安全性は、検討していないが、日本人小児（2歳以上15歳未満）に本薬の既承認用法・用量を投与したときの AUC_{0-12} は、成人に既承認用法・用量を投与したときの AUC と同程度であったこと²⁹⁾を踏まえると、日本人小児の HSCT 患者においても、成人と同様の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

日本人小児に既承認用法・用量を投与したときの AUC_{0-12} は、日本人成人の AUC_{0-12} と同程度であったこと²⁹⁾を踏まえると、日本人小児の HSCT 患者に対して既承認用法・用量と同一の用法・用量を設定することで、成人と同様の有効性が期待でき、安全性プロファイルも成人と大きく異ならないと考えるとする申請者の説明は理解でき、日本人小児の HSCT 患者に対して既承認用法・用量と同一の用法・用量を設定することは可能と考える。ただし、海外第Ⅲ相試験（A1501073 試験）において、本薬が投与された小児患者は4例のみであり、海外第Ⅲ相試験（A1501038 試験）において、小児患者に対して本薬は投与されておらず、小児患者に対する投与経験は非常に限られていること、日本人小児 HSCT 患者に対する本薬の予防的投与の有効性及び安全性は検討されていないことから、製造販売後において日本人小児の HSCT 患者に対する本薬の予防的投与における安全性及び有効性に関する情報を収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査について、以下のように計画している。

＜特定使用成績調査＞

- 調査目的：小児及び成人の予防的投与に対する日常診療における本薬の安全性及び有効性に関する情報収集
- 目標調査例数：200例（成人及び小児各100例）
【設定根拠】海外第Ⅲ相試験（A1501073 及び A1501038 試験）における肝障害の発現割合（20.2% 及び 24.4%）を基に、実施可能性も考慮して200例（成人及び小児各100例）を収集する。
- 観察期間：投与開始日から終了日まで（長期継続例については、可能な限り調査期間の最終日まで追跡する）
- 実施期間：3年間

機構は、製造販売後において、以下の点について情報収集する必要があると考える。

- 日本人成人及び小児の HSCT 患者に対する本薬の予防的投与における安全性及び有効性について
- 長期投与時の安全性及び有効性について

なお、実施中の小児の深在性真菌感染症治療に対する特定使用成績調査においては、本薬に対する感受性に関する情報収集が行われており、予防的投与による長期投与時の耐性発現も注視する必要があることから、予防的投与に対する特定使用成績調査においても引き続き、真菌感染症を発症した患者等から分離された真菌における本薬に対する感受性に関する情報収集を行う必要があると考え

る。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

Ⅲ. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。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。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

評価結果：条件付き適合

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において医薬品 GCP に不適合である事項が認められたことから、提出された承認申請資料から該当する症例のデータを除外する等の措置を講じる必要があるものの、除外される症例以外のデータを用いた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。

なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈医薬品 GCP に不適合である事項〉

実施医療機関

- ・原資料（診療録）が保存されていない症例が認められた

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・改訂された説明文書を用いた被験者の再同意取得にかかる不備
- ・治験薬の管理にかかる不備
- ・除外基準（併用禁止薬の使用）に抵触していた被験者の組み入れ
- ・治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の使用、治験薬の用法・用量の不遵守、追跡調査の未実施、臨床検査の未実施等）

治験依頼者

- ・治験実施計画書からの逸脱（尿妊娠検査の未実施）に関し、モニタリングで適切に把握していなかった
- ・治験実施計画書からの逸脱（除外基準に抵触していた被験者の組み入れ、併用禁止薬の使用、治験薬の用法・用量の不遵守、追跡調査の未実施）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

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、HSCT 患者における本薬の予防的投与の有効性は示唆され、安全性についても、

リスク・ベネフィットを考慮しながら投与することで、許容可能と考える。なお、機構は、以下の点について、専門協議において議論したいと考える。

- 有効性及び安全性について
- 効能・効果及び用法・用量について
- 製造販売後の検討事項について

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、本薬の HSCT 患者における IFI 発症の予防の効能・効果について承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 7 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg ② ブイフェンド 200mg 静注用 ③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg
[一 般 名]	ポリコナゾール
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	①② 平成 26 年 6 月 27 日、③ 平成 27 年 5 月 15 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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。

専門委員より出された意見を踏まえ、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。その他の点について、審査報告（1）に記載した機構の判断は専門委員より支持された。

なお、申請品目のうち、ブイフェンドドライシロップ 2800mg については、平成 26 年 6 月 27 日に新効能医薬品及び剤形追加に係る医薬品として製造販売承認申請されたが、同年 9 月 26 日のブイフェンド錠 50mg 等の製造販売承認事項一部変更承認（重症又は難治性真菌感染症に対する小児の用法・用量追加）に伴い、同品目も承認されたことから、改めて、平成 27 年 5 月 15 日に新効能医薬品及び新用量医薬品として以下の用法・用量で製造販売承認事項一部変更承認申請された（効能・効果は平成 26 年 6 月 27 日の申請時効能・効果と同様）。

[申請時用法・用量] ・成人（体重 40kg 以上）

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。

・成人（体重 40kg 未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。

・小児（2 歳以上 12 歳未満及び 12 歳以上で体重 50kg 未満）

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1 回 9mg/kg を 1 日 2 回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果

不十分の場合には 1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には 1mg/kg ずつ減量する（最大投与量として 350mg を用いた場合は 50mg ずつ減量する）。ただし、1回 350mg 1日2回を上限とする。

・小児（12歳以上で体重 50kg 以上）

ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、ポリコナゾールとして 1回 200mg を 1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には 1回 300mg 1日2回まで増量できる。

（下線部追加・変更）

(1) 対象患者について

ポリコナゾール（以下、「本薬」）の造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防的投与について、専門委員から、以下のような意見が出された。

- ・自家造血幹細胞移植患者については、原則として抗真菌薬の予防的投与は推奨されておらず、真菌感染のリスクが高い場合に限り、予防的投与について、個別に判断することとされている。自家造血幹細胞移植患者に対して、安易な予防的投与を避けるよう、注意喚起する必要があると考える。

機構は、専門委員より出された意見を踏まえ、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意において「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用については、真菌感染に高リスクの患者（好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満に減少することが予測される患者など）を対象に行うこと。」を記載するよう、申請者に求めたところ、申請者は了解し、適切に対応した。

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

製造販売後調査に対する機構の判断について（「審査報告（1）、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項参照）、専門協議では、機構の判断を支持するという意見に加えて、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・自家造血幹細胞移植患者に本薬が予防的に投与された際の、安全性及び有効性に関する情報についても、収集する必要がある。
- ・長期間にわたり予防的投与が行われる場合もあると考えるため、製造販売後調査では長期投与時の安全性について、検討する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後調査において、以下の点について情報収集し、得られた情報については医療現場に適切に情報提供すべきと考える。

- ・日本人成人及び小児の造血幹細胞移植患者に対する本薬の予防的投与における安全性及び有効性について
- ・長期投与時の安全性及び有効性について
- ・同種造血幹細胞移植又は自家造血幹細胞移植別の安全性及び有効性について

なお、予防的投与に関する特定使用成績調査においても、引き続き、深在性真菌症を発症した患者等から分離された真菌の、本薬に対する感受性に関する情報収集を行う必要があると考える。

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

機構は、上記の検討を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 12 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、特定使用成績調査（予防）計画の骨子（案）は表 14 のとおり提出された。

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝毒性 ・ QT 延長、心室頻拍、心室細動、不整脈、完全房室ブロック ・ 視覚的事象 ・ 光毒性 ・ ギラン・バレー症候群等の末梢性ニューロパチー ・ ショック、アナフィラキシー ・ 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑 ・ 腎障害 ・ 呼吸窮迫症候群 ・ 血液障害 ・ 偽膜性大腸炎 ・ 低血糖 ・ 間質性肺炎 ・ 心不全 ・ 痙攣 ・ 横紋筋融解症 ・ 意識障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 皮膚癌 ・ 自殺関連事象 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小児への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 耐性 ・ 使用実態下での小児患者における深在性真菌症治療の有効性 ・ 使用実態下での予防投与における有効性^{a)} 		

a) 今般追加される効能・効果及び用法・用量の有効性に関する検討事項

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査（小児治療） ・ 特定使用成績調査（予防）^{a)} 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ドライシロップ剤の使用法に関する患者向け指導箋の提供

a) 今般追加される効能・効果及び用法・用量に対して実施予定の追加の医薬品安全性監視活動

表 14 特定使用成績調査（予防）計画の骨子（案）

目的	小児及び成人の予防的投与に対する日常診療における本薬の安全性及び有効性に関する情報収集。
調査方法	中央登録方式
対象患者	深在性真菌症の予防を目的として本剤が投与される造血幹細胞移植患者
調査期間（観察期間）	3 年 [投与開始日から終了日まで（投与継続例については、可能な限り調査期間の最終日まで追跡する）]
予定症例数	200 例（成人及び小児各 100 例）
主な調査項目	重点調査項目：肝毒性、視覚的事象 その他の調査項目：長期投与時を含めた安全性及び有効性等

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付し、効能・効果並びに用法・用量を以下のように整備した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、今回追加される「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の効能・効果についての再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] ① ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

② ブイフェンド 200mg 静注用

下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

(下線部追加)

[用法・用量] ① ブイフェンド錠 50mg、同錠 200mg、③ ブイフェンドドライシロップ 2800mg

- ・ 成人（体重 40kg 以上）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回 300mg を1日2回、2日目以降は1回 150mg 又は1回 200mg を1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は1回 400mg 1日2回、2日目以降投与量の上限は1回 300mg 1日2回までとする。

- ・ 成人（体重 40kg 未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回 150mg を1日2回、2日目以降は1回 100mg を1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には2日目以降の投与量を1回 150mg 1日2回まで増量できる。

・小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）

ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する（最大投与量として350mgを用いた場合は50mgずつ減量する）。

ただし、1回350mg1日2回を上限とする。

・小児（12歳以上で体重50kg以上）

ポリコナゾール注射剤による投与を行った後、通常、ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口投与する。なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1回300mg1日2回まで増量できる。

② ブイフェンド 200mg 静注用

・成人

通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3mg/kg又は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。

・小児（2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg未満）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回9mg/kgを1日2回、2日目以降は1回8mg/kgを1日2回点滴静注する。

なお、患者の状態に応じて、又は効果不十分の場合には1mg/kgずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgずつ減量する。

・小児（12歳以上で体重50kg以上）

通常、ポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。

[下線部変更（①及び②は小児の治療に対する用法・用量の承認時
（平成26年9月26日）からの変更）]

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。