

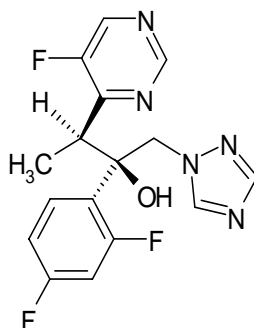
審査報告書

平成 17 年 2 月 16 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] ブイフェンド錠 50mg、同 200mg
 ブイフェンド 200mg 静注用
- [一般名] ポリコナゾール
- [申請者名] ファイザー製薬株式会社（現：ファイザー株式会社）
- [申請年月日] 平成 15 年 6 月 26 日
- [剤型・含量] 1 錠中にポリコナゾールとして 50mg、または 200mg 含有するフィルムコート錠
 1 バイアル中にポリコナゾール 200mg を含有する用時溶解点滴静注剤
- [申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化学構造]



分子式：C₁₆H₁₄F₃N₅O

分子量：349.31

化学名：

（日本名）(2*R*,3*S*)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール

（英名）(2*R*,3*S*)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(5-fluoropyrimidin-4-yl)-1-(1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

- [特記事項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 17 年 2 月 16 日作成

- [販 売 名] ブイフェンド錠 50mg、同 200mg
 ブイフェンド 200mg 静注用
- [一 般 名] ポリコナゾール
- [申 請 者] ファイザー製薬株式会社（現：ファイザー株式会社）
- [申請年月日] 平成 15 年 6 月 26 日
- [審査結果] 1) 提出された資料に基づき、審査を行った結果、本剤はアスペルギルス属やカンジダ属等に加え、既存の抗真菌薬により有効性が期待出来なかったフサリウム属、スケドスポリウム属に対する真菌症にも有効であることを確認した。
- 2) 本剤には、視覚障害、肝機能障害、痙攣、心リズム系障害などの副作用が懸念されることから、リスクとベネフィットを熟考した上で使用すべきである。なお、使用に際しては、これらの副作用の発現を念頭におき、細心の注意を払う必要があると考える。
- 3) 臨床試験成績より、肝機能障害等の副作用については、血中濃度の上昇に伴い、その発現率が上昇する傾向が認められていること、本剤に対する MIC は適応菌種間で大きく異なることから、市販後に本剤の血中濃度については、更なる情報収集を行い、安全域の検討やブレイクポイント MIC の検討を実施する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、申請された効能・効果、用法・用量を下記の通り変更した上で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] 下記の重症又は難治性真菌感染症
- ・ 侵襲性アルペルギルス症、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
- 下記の重症又は難治性真菌感染症
- ・ 侵襲性アルペルギルス症、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

[用法・用量] 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、症状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 400mg1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg1 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、症状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 150mg1 日 2 回まで増量できる。

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。

[承認条件]

1. 安全性・有効性の観点から、本剤の血中濃度に関する情報を集積し、至適血中濃度について検討を行うこと。その上で、必要があれば、用法・用量について見直しをすること。

審査報告(1)

平成 17 年 1 月 13 日

・申請品目

- [販売名] ブイフェンド錠 50mg、同 200mg
 ブイフェンド 200mg 静注用
- [一般名] ポリコナゾール
- [申請者] ファイザー製薬株式会社(現:ファイザー株式会社)
- [申請年月日] 平成 15 年 6 月 26 日
- [剤型・含量] 1 錠中にポリコナゾールとして 50mg、または 200mg 含有するフィルムコート錠
- [申請時効能・効果] 1 バイアル中にポリコナゾール 200mg を含有する用時溶解点滴静注剤
 カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属による下記の重症又は難治性真菌感染症
 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、真菌性腹膜炎、真菌性副鼻腔炎、真菌性眼内炎、真菌性髄膜炎、脳真菌症、皮下真菌感染症
- [申請時用法・用量] カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属による下記の重症又は難治性真菌感染症
 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、真菌性腹膜炎、真菌性副鼻腔炎、真菌性眼内炎、真菌性髄膜炎、脳真菌症、皮下真菌感染症
- [申請時用法・用量] 通常、成人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 回投与する。なお、症状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 回投与する。なお、症状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、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。

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本品目にかかる審査は医薬品医療機器審査センター(以下、審査センター)において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構(以下、機構)が設立され、その審査が移行されたことから、本審査報告(1)においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ポリコナゾール(以下、VRCZ)は、英国ファイザー社中央研究所で創薬されたフルコナゾー

ルと類似の構造を持つ新規のトリアゾール系抗真菌薬であり、フルコナゾール同様、真菌エルゴステロール生合成におけるチトクロム P450 依存性の 14 α -脱メチル化酵素を阻害することにより抗真菌活性を示す。

19 年から英国、フランス及び米国 並びに

において VRCZ の非臨床試験が実施され、その結果、アスペルギルス症をはじめとする深在性真菌症の治療に対する有効性が期待されたことから、経口用錠剤と注射剤の開発がなされた。本剤の臨床開発は英国において 19 年より開始され、本邦においては、19 年 月より第相試験が開始され、計 8 試験の臨床試験が実施された。

海外における承認状況としては、本剤は 2002 年 3 月に欧州において承認され、米国では 2002 年 5 月に承認されている。効能・効果に関しては、欧州では、「侵襲性アスペルギルス症、フルコナゾール耐性の重篤なカンジダ症(*C.krusei* を含む)、スケドスポリウム属及びフサリウム属による重篤な真菌感染症」とされている。一方、米国では、「侵襲性アスペルギルス症、他剤無効あるいは他剤が忍容できない場合の *Scedosporium apiospermum* (asexual form of *Pseudallescheria boydii*) あるいはフサリウム属 (*Fusarium solani* を含む) による重篤な真菌感染症」とされている。

2005 年 1 月現在、本剤 (錠剤、注射剤又は経口懸濁剤) が承認されている国は、米国、英国、フランスなど計 69 カ国 (うち、錠剤及び注射剤が共に承認されている国は 44 カ国) であり、米国を含め 46 カ国で発売されている。また、カンジダ症の効能追加のためのカンジダ血症を対象とした臨床試験が実施され、その試験成績が 2004 年 3 月に FDA 及び EMEA に提出され、2004 年 12 月に米国において承認され、EU においては現在審査中とされている。さらに新たな剤型として経口懸濁剤 (Powder for Oral Suspension) が 2003 年 3 月に FDA 及び EMEA に申請され、小児への適応拡大のための開発 (注射剤及び注射剤から経口懸濁剤へのスイッチ療法) も進められており、2005 年 1 月現在、米国、英国、ドイツにおいて深在性真菌症の予防的投与を必要とする 2 歳以上 12 歳未満の好中球減少免疫不全患者を対象とした第 相試験が進行中である。

2 . 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

< 提出された資料の概略 >

(1) 製剤設計について

1) 錠剤

本剤は 1 錠中、VRCZ を 50mg 又は 200mg 含有する白色のフィルムコート錠である。VRCZ 50mg 錠及び同 200mg 錠は 含量違いの錠剤であり、徐放化などの特別な製剤設計はなされていない通常の経口固形製剤である。

海外で実施された初期の臨床試験には、経口製剤として の 剤と 剤が用いられたが、その後、市販用剤型として錠剤が選択され、開発期間中、VRCZ 錠として研究用錠、市販用検討錠、市販用錠と順次開発が進められた。初期の研究用錠は製造スケールを大きくした場合、錠剤の が したことから、乳糖を に変更、フィルム層の を からトリアセチンに変更、 する量を % から % に 、以上 3 点の変更を加え、錠剤 の を回避した、市販用検討錠が作成された。しかしながら、市販用検討錠についても製造スケールアップ試験において、 にばらつきが認められたことから、 工程の の管理変更及び

規格の変更（ %粒子径に対する規格を μm 未満から μm 未満に変更）を行い、その結果、 が改善された市販用錠の開発に至った。

海外においては、研究用錠、市販用検討錠及び市販用錠を用いて、いくつかの生物学的同等性試験が実施されたが、研究用錠と市販用検討錠では AUC で生物学的同等性が認められたが、 C_{max} では生物学的同等性が認められなかった。同様に、市販用検討錠と市販用錠においても C_{max} について生物学的同等性が認められないという結果が得られている（試験 No.1501005、「4.() (1)10経口製剤における生物学的同等性」の項参照）。

2) 注射剤

本剤は 1 バイアル中に VRCZ200mg 含有する凍結乾燥製剤であり、白色の固形物で、白色の粉末を含むことがあり、容量 30mL の無色透明の ガラスバイアルに充填されている。本剤には溶解補助剤として新規添加剤スルホブチルエーテル -シクロデキストリンナトリウム (SBECD) が配合されており、使用前には、本剤に 19mL の注射用水を加え、振とうして溶解させ、この液を生理食塩液等の適当な輸液で所定の濃度に希釈した後、静脈内投与用の溶液として用いる。

市販用 VRCZ 注射剤の開発に際し、注射液の濃度は、臨床試験の成績から治療用量に見合う mg/mL が適当と考えられた。しかしながら、VRCZ の水への溶解度は mg/mL (25) であり、また VRCZ は の反応を起こして し、 では不安定であったため、 mg/mL 製剤の開発は断念された。その後、水への溶解度の高い注射可能な -シクロデキストリン誘導体として近年注目されている SBECD を添加剤として用いることで溶解性を改善し、また、 することにより安定化が図られた現在の製剤が開発された。

(2) 原薬

原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル (UV/VIS)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、 $^{19}\text{F-NMR}$)、質量スペクトル、単結晶 X 線解析により確認されている。

物理的・化学的性質として、性状、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、pH、解離定数、分配係数、異性体、旋光性、粉末 X 線回折について検討がなされている。本薬は白色の粉末で、アセトニトリル、メタノール又はジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール (99.5) 又は 1mol/L 塩酸試液にやや溶けやすく、水に極めて溶けにくい。吸湿性はなく、示差走査熱量測定 (DSC) において、約 を起点とする融解による単一の吸熱ピーク (ピーク頂点) が認められ、熱質量測定 (TG) において、 まで質量変化は認められなかった。25 における飽和溶液の pH は で、解離定数 (pK_a) は 、見かけの水・オクタノール分配係数 ($\log D$) は (pH)、 (pH) 及び (pH) であり、水・オクタノール分配係数 ($\log P$) は と算出されている。結晶多形、水和物及び溶媒和物は認められず、VRCZ は 2 個の不斉炭素を有する 2R,3S 体である。比旋光度はメタノール中で ° であり、左旋性を示し、粉末 X 線回折より結晶であることが確認されている。

原薬の規格及び試験方法として、性状 (外観、溶解性)、確認試験 (IR)、旋光度、純度試験 (溶状 (注射剤に用いる原薬のみ)、重金属、類縁物質、残留溶媒)、水分、強熱残分、粒子径 (錠剤に用いる原薬のみ)、エンドトキシン (注射剤に用いる原薬のみ)、定量法 (液体

クロマトグラフ法（HPLC法）が設定されている。

原薬の安定性については、長期保存試験（25 /60%RH/ポリエチレン袋（ ）、
）又はポリエチレン袋（ ）、 /48
カ月）加速試験（40 /75%RH/ポリエチレン袋（ ）、
）又はポリエチレン袋（ ）、 /6カ月）及び苛酷試験（温度：
 / %RH/ガラスシャーレ/3カ月、湿度： / %RH/ガラスシャーレ/3カ月、光：白色蛍
光灯（総照度として120万lux・hr以上の光）及び近紫外蛍光ランプ（総近紫外放射エネルギー
として200W・hr/m²以上の光）/石英ガラスシャーレ/白色蛍光灯照射後、近紫外蛍光ランプ
照射）が実施された。苛酷試験の結果、原薬は光に対し安定であった。長期保存試験の結果、
外観、類縁物質、水分及び含量に変化は認められなかったが、ロット番号（ポリエ
チレン袋 ）、
）の カ月及び カ月保存時において、分解生成物
のXX-11111*が定量限界 %を超えて検出され、その混在量はそれぞれ 及び %で
あった。しかしながら、それ以降（ ~ カ月）の保存期間では %未満であったことから、
XX-11111*は経時的に増加する傾向はないものと判断されている。なお、他の原薬ロットでは
XX-11111* は安定性試験期間中 %未満であった。また、加速試験の結果においても、外観、
類縁物質、水分及び含量に変化は認められなかった。以上より、原薬はポリエチレン袋 ）、
包装品又は 包装品で室温保存する
場合、リテスト期間は4年とされ、機構はこれを了承した。なお、長期保存試験は60カ月まで
継続中である。

(3) 製剤

製剤の規格及び試験方法として、錠剤については、性状（外観）、確認試験（IR）、分解生
成物、溶出試験、含量均一性試験及び定量法（HPLC法）が設定されている。注射剤について
は、性状（外観）、確認試験（IR）、pH、純度試験（溶状、分解生成物）、水分、エンドトキ
シン、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、SBECD含量（HPLC法）、含量均一
性試験及び定量法（HPLC法）が設定されている。

製剤（錠剤）の安定性については、長期保存試験（25 /60%RH/PTP包装/36カ月）加速試
験（40 /75%RH/PTP包装/6カ月）及び苛酷試験（温度： / %RH/ガラスシャーレ（カバ
ーなし）/3カ月、湿度： / %RH/ガラスシャーレ（カバーなし）/3カ月、光：白色蛍光灯
（総照度として120万lux・hr以上の光）及び近紫外蛍光ランプ（総近紫外放射エネルギーと
して200W・hr/m²以上の光）/ガラスシャーレ（カバーなし）/白色蛍光灯照射後、近紫外蛍光
ランプ照射）が実施された。苛酷試験の結果、温度及び光に対して安定であったが、湿度（
 / %RH/3カ月）に対する安定性試験では、50mg錠及び200mg錠ともに水分増加が認められ
た。長期保存試験の結果、外観、分解生成物（XX-11111*及びその他の分解生成物）、XX-22222*
混在量、溶出率、水分及び含量に変化は認められなかった。加速試験の結果においては、水分
増加がわずかに認められたが、その他の試験項目に変化は認められなかったことから、この水
分増加は本剤の安定性に影響を及ぼすものではなかったと申請者は考察している。以上より、
ポリコナゾール錠50mg及び200mgをPTP包装品で室温保存する場合、有効期間は3年と設

定され、機構はこれを了承した。

製剤(注射剤)の安定性については、長期保存試験(25℃/60%RH/無色透明のガラスバイアル、ゴム栓/36カ月)、加速試験(40℃/75%RH/無色透明のガラスバイアル、ゴム栓/6カ月)及び苛酷試験(温度: 40℃/75%RH/無色透明のガラスバイアル、ゴム栓/3カ月、光: 白色蛍光灯(総照度として120万lux・hr以上の光)及び近紫外蛍光ランプ(総近紫外放射エネルギーとして200W・hr/m²以上の光)/無色透明のガラスバイアル、ゴム栓/白色蛍光灯照射後、近紫外蛍光ランプ照射)が実施された。苛酷試験の結果、光に対しては安定であったが、温度(40℃/75%RH/3カ月)に対する安定性試験では、分解生成物(XX-11111*、XX-33333*、XX-22222*及びXX-44444*)の経時的な増加が認められた。長期保存試験及び加速試験の結果、外観、溶解後の性状、pH、水分、不溶性微粒子、溶解時間、SBECD含量及び含量に変化は認められなかったが、分解生成物(XX-11111*、XX-33333*、XX-22222*及びXX-44444*)の経時的増加が認められた。しかしながら、いずれも規格範囲内であったことから、ポリコナゾール注射剤200mgは無色透明のガラスバイアル、ゴム栓で室温保存する場合、有効期間は3年と設定され、機構はこれを了承した。

製剤(注射剤)と輸液の配合変化試験については、本剤が注射用水で溶解され、濃度10mg/mLの溶解液が初めに調製され、この溶解液が更に、適当な輸液で濃度0.5~5mg/mLに希釈され、静脈内投与されることを考慮して、下記のとおり検討されている。

溶解液の安定性評価については、溶解液を冷蔵保存(2~8℃)又は室温(20~25℃、正立及び倒立)に24時間保存した際の、性状(外観)、pH、不溶性異物、分解生成物及び含量について検討がなされ、その結果、いずれの試験項目にも変化は認められず、安定であり、またVRCZのバイアルやゴム栓への吸着も認められなかった。

輸液との配合変化試験は、本剤との使用が予想される汎用性の高い15種類の輸液(生理食塩水、5%ブドウ糖注射液、乳酸リンゲル液、維持液(ソリタ-T3号、ソリタ-T3号G、ソルデム3、フィジオゾール・3号及びアクチット注)、開始液(ソリタ-T1号)、術後回復液(ソリタ-T4号)、ソルビトール加乳酸リンゲル液(ラクテックG注)、酢酸リンゲル液(ヴィーンF注)、ブドウ糖加乳酸リンゲル液(ヴィーンD注)及びマルトース加乳酸リンゲル液(ポタコールR))で行われた。臨床で用いられる濃度範囲(0.5~5mg/mL)を考慮して、希釈濃度0.5mg/mL及び1mg/mLの試験溶液が調製され、それらの試験溶液を冷蔵保存(2~8℃)で24時間保存した後、24時間保存した場合の性状(外観)、pH、分解生成物、不溶性微粒子及び含量が検討されている。なお、低濃度の試験溶液(0.5mg/mL)に比べ、高濃度の試験溶液(5mg/mL)の方が化学的に安定であると考えられることから、高濃度の試験溶液については、配合直後の性状(外観)及び不溶性異物のみを検討している。濃度5mg/mL及び10mg/mLでは、外観、pH、不溶性微粒子及び含量にほとんど変化は認められず、分解生成物の増加量についても、いずれも10%未満であった。また、濃度5mg/mLでは外観及び不溶性異物とも問題は認められなかった。以上から、本剤は試験したいずれの輸液とも配合可能と判断されている。

(4) 標準物質

必要に応じ、次の通り精製される。VRCZを 10mg/mL で 10mL として させた後、

する。 を に し、 して の を させた後、 し、 で
する。

標準物質の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（IR、¹H-NMR）、旋光度、純度試験（類縁物質の総量、残留溶媒の総量）、水分、及び純度（
）が設定されている。

< 機構における審査の概略 >

機構は、VRCZ の含量規格に関して、脱溶媒物換算を行っている点について、残留溶媒は不純物であることから、脱溶媒物換算を実施しないよう申請者に指示したところ、申請者はこれを了承し、含量規格は適切に改められた。

機構は、VRCZ の含量、旋光度及び類縁物質の判定基準が実測値に基づいた適切な設定とされていなかったことから、実測値に則して規定するよう申請者に指示し、適切に改訂された。

機構は、製剤（注射剤）の規格及び試験方法に「溶状」を追加設定する必要があるか申請者に照会したところ、申請者は以下の通り回答した。

本剤の規格には、不溶性異物検査及び不溶性微粒子試験を設定しており、不溶性異物検査では、本品を溶解した液につき、 ~ ルクスの明るさの位置で、白色及び黒色の背景を用いて肉眼で観察している。その判定基準は「澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含まない」としており、目に見える微粒子の他に、液の透明度についても管理していることから、「溶状」を規格に設定しなくても差し支えないと判断する。

機構は上記の回答に対し、次のように考える。「溶状」の試験対象は不溶性異物検査や不溶性微粒子試験とは異なる。すなわち、「溶状」では不溶性の異物・微粒子のみならず、可溶性の分解生成物・混入不純物等をも試験対象としており、「溶状」においては液の色も規定する必要がある。

そこで、機構は、再度申請者に溶状を規定するよう指示したところ、申請者はこれを了承し、溶状が規定された。

機構は高濃度（ mg/mL）における配合変化に関して、仮に析出物が生成した場合でも、不溶性微粒子試験ではなく、目視（不溶性異物検査）で十分確認できると判断した根拠について、申請者に説明を求めたところ、申請者は、下記の通り回答した。

目視による検出が困難な不溶性微粒子についても評価することが適切と判断し、 mg/mL 濃度の試験を再度実施した。保存条件は低濃度（ 、 mg/mL）での試験と同一の条件（ ~ で 時間保存後、 で 時間保存）とし、性状（外観）及び不溶性微粒子を検討したところ、いずれについてもほとんど変化は認められず（機構注；1mLあたり不溶性微粒子が数個変動する程度であった）良好であることが確認できた。

機構は以上の回答を了承した。

新規添加物（注射剤）について

本薬の静注用製剤には新添加物として、SBECD が含有されている。機構は本添加物の規格及び試験方法の記載を日局を参考に整備させた。安定性についてはロット分のデータしか存在しないものの、開発当初に実施された包装の異なるロット分のデータも加味した上で、評価可能であると判断した。

安全性については、腎機能低下患者に本添加物が投与された場合には、本添加物の蓄積による腎毒性が生じる可能性が否定できないことから、中等度の腎障害患者（クレアチンクリアランス 30～50mL/min）においては慎重投与、重度の腎障害患者（クレアチンクリアランス 30mL/min 未満）における投与は原則禁忌とさせた。また、投与速度に関連したアナフィラキシー様症状が認められることから、この点についても添付文書上で注意喚起を行わせた。以上のように、本添加物は静脈内投与において腎機能に対する影響とアナフィラキシー様症状の発現との関連性が否定できない。今回の申請製剤は生命を脅かす重篤な疾患に適用される点や、アナフィラキシー様症状については点滴速度によってコントロールが可能であることから、本製剤に限った使用は認めうると考えられるものの、一般的な添加物として承認し、他剤でも広く使用を認めるということは好ましくないとする。よって本添加物については、本製剤に限って使用を認めるべきであり、使用前例としては取り扱わないとすることが妥当であるとする。

3. 非臨床に関する資料

() 薬理試験成績の概要

本剤の薬理作用に関する資料としては、本薬、本薬の代謝物である UK-121,265、添加物である SBECD の 3 つの化合物に対する *in vitro* 抗真菌活性に関する成績、*in vitro* 抗真菌活性に関する成績、安全性薬理試験成績が提出された。

< 提出された資料の概略 >

(1) 薬効薬理

1) *In vitro* 抗真菌活性

感受性試験（試験 No.DI/022/0）

寒天平板希釈法及び液体希釈法により、海外において分離された各種真菌に対する本薬の *in vitro* 抗真菌活性が測定された。

その結果、本薬は、*Aspergillus* spp. (0.19～0.5μg/mL)、*Candida* spp. (0.001～0.38μg/mL) 及び *Cryptococcus* spp. (0.23～0.39μg/mL) に対して幅広い *in vitro* 抗真菌活性を有し、フルコナゾール (FLCZ) 耐性 *C.albicans* 並びに FLCZ に低感受性の *C.krusei* 及び *C.glabrata* に対しても抗真菌活性を示した（括弧内は MIC range。幅記載でない場合は単数菌による測定であり、当該株の MIC を示す。以下同様）。更に、本薬は、FLCZ、イトラコナゾール (ITCZ) 又はアムホテリシン B (AMPH-B) に対して耐性を示す稀な真菌である *Fusarium* spp. (1.1～3.12μg/mL) *Scedosporium apiospermum* (0.39μg/mL)、*Acremonium kiliense* (0.39μg/mL)、*Trichosporon* spp. (0.19～0.62μg/mL) 及び *Pseudallescheria boydii* (0.26μg/mL) に対しても抗真菌活性を示した。

また、本薬の最小殺真菌濃度 Minimum Fungicidal Concentration (MFC) は、*Aspergillus* spp. (0.19～0.78μg/mL)、*P. boydii* (<0.19～3.1μg/mL)、*S. apiospermum*

(0.78 ~ 3.1 μ g/mL), *Exophiala* spp. (0.098 ~ 0.39 μ g/mL), *Fusarium* spp. (3.1 ~ 100 μ g/mL), *A. kiliense* (1.56 ~ 3.1 μ g/mL) 及び *Paecilomyces* spp. (1.56 μ g/mL) であった。

国内感受性試験 (試験 No. M-109、496-MIC-1)

国内臨床分離株に対する本薬の抗真菌活性について、液体希釈法による測定が実施された。

本薬の国内分離株に対する抗真菌活性は、下記の通りであり、その感受性は海外における臨床分離株 (試験番号 DI/022/0) と同程度であった。

国内分離株に対する MIC

菌種 (株数)	MIC ₅₀ / MIC ₉₀ (μ g/mL) ^o			
	本薬	ITCZ	FLCZ	AMPH-B
<i>A. fumigatus</i> (10)	0.25 / 0.5	0.25 / 0.5	>64 / >64	1 / 2
Other <i>Aspergillus</i> spp. ^{a)} (8)	0.25 - 1	0.125 - 0.5	64 - >64	1 - 2
<i>Fusarium</i> spp. ^{b)} (3)	2 - >8	>8	64 - >64	2
<i>Scedosporium apiospermum</i> (4)	0.125 - 0.25	0.5	8 - 16	1 - 2
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> (1)	0.5	0.125	>64	2
<i>C. albicans</i> (54)	0.016 / 0.063	0.031 / 0.125	0.25 / 0.5	0.25 / 0.5
<i>C. glabrata</i> (25)	0.25 / 0.5	0.5 / 1	4 / 32	0.5 / 0.5
<i>C. guilliermondii</i> (2)	0.125	0.25 - 0.5	2	0.25 - 1
<i>C. krusei</i> (5)	0.25 - 1	0.5	16 - 64	0.5 - 1
<i>C. parapsilosis</i> (13)	0.063 / 0.125	0.25 / 0.25	2 / 4	1 / 1
<i>C. tropicalis</i> (12)	0.031 / 0.063	0.125 / 0.25	0.5 / 1	0.25 / 0.5
<i>C. neoformans</i> (16)	0.125 / 0.25	0.25 / 0.5	8 / 16	0.5 / 0.5
<i>Trichosporon cutaneum</i> (5)	0.063 - 1	0.5 - 1	2 - >64	0.5 - >16

a) : *A. flavus* 5 株、*A. niger* 1 株、*A. terreus* 2 株を含む。

b) : *F. oxysporum* 2 株、*F. solani* 1 株を含む。

c) : 株数が 10 株未満の菌種に対しては、MIC 範囲を表示。

殺真菌作用 (試験 No. DI/022/0)

本薬の殺真菌活性について、液体希釈法による測定が実施された。

Aspergillus spp. に対する本薬の MFC₉₀ range は、0.19 ~ 0.78 μ g/mL であり、MIC の約 2 倍の濃度で殺菌作用を示された。また、本薬の殺菌作用は *P. boydii*、*Scedosporium* spp.、*Exophiala* spp.、*Fusarium* spp.、*A. kiliense* 及び *Paecilomyces* spp. 等の糸状菌に対しても認められたが、その MFC は 0.098 ~ >100 μ g/mL と広範囲に渡っていた。

試験管内耐性獲得試験 (試験 No. M-109、496-GEN-2)

C. albicans ATCC 90028 株を用い、試験管内耐性獲得試験が実施された。21 回の継代培養が実施されたが、試験に用いられた本薬、ITCZ、FLCZ、MCZ、AMPH-B、いずれの薬剤においても MIC の上昇は認められなかった。

主たる血中代謝物 UK-121,265 の抗真菌活性 (試験 No.DI/1/)

液体希釈法を用い、本薬の主たる血中代謝物である UK-121,265 について、抗真菌活性が測定された。

UK-121,265 の MIC は、本薬の MIC の約 100 倍高値を示した。よって、UK-121,265 は本薬の薬効に寄与していないと推定されている。

各種真菌に対する UK-121,265 及び本薬の MIC

菌株	測定回数	MIC (µg/mL)	
		本薬	UK-121,265
<i>C. albicans</i> 02	1	<0.03	1.56
<i>C. albicans</i> 04	1	0.03	6.3
<i>C. albicans</i> 06	2	<0.03/0.03	3.1/3.1
<i>C. albicans</i> 09	1	<0.03	1.56
<i>C. albicans</i> 17	2	12.5/12.5	>100/>25
<i>C. albicans</i> 358	1	1.56	>100
<i>C. krusei</i> 02	2	0.39/0.78	50/>25
<i>C. parapsilosis</i> 01	2	0.05/0.19	6.3/6.3
<i>C. kefyr</i> 01	2	0.012/<0.012	0.78/0.78
<i>C. tropicalis</i> 02	2	0.05/<0.012	6.3/3.1
<i>C. neoformans</i> 03	2	0.39/0.19	50/25
<i>A. fumigatus</i> 03	2	0.39/0.39	50/25

SBECD の抗真菌活性 (試験 No.DI/27/ 、DI/08/)

本剤には添加物として、SBECD が添加されていることから、SBECD の抗真菌活性及び SBECD が本薬の抗真菌活性に及ぼす影響について、*in vitro* 及び *in vivo* により検討された。

SBECD は、*C. albicans* Y01.02 及び Y01.06、*C. krusei* Y03.02、*C. neoformans* Y16.03、*A. fumigatus* H06.03、*Fusarium solani* H63.09 並びに *S. apiospermum* H76.03 に対して *in vitro* 抗真菌活性を示さなかった。また、SBECD は、本薬の *in vitro* 抗真菌活性に対しても影響を及ぼさなかった。

同様に、ラットの全身 *C. albicans* 感染モデルに対しても SBECD (32mg/body) は、感染防御効果を示さず、また本薬の感染防御効果に影響を及ぼさなかった。

2) *In vivo* 抗真菌活性

免疫正常及び免疫抑制モルモットを用いて、全身及び肺 *Aspergillus* 感染、全身 *Candida* 感染 (*C. albicans*、FLCZ 耐性 *C. albicans*、*C. krusei* 及び *C. glabrata*)、肺及び頭蓋内 *Cryptococcus* 感染並びに全身 *Scedosporium* 感染モデルを作製し、感染動物の生存数及び腎臓内 (もしくは肝臓内) 生菌数を指標とした本薬の *in vivo* 抗真菌活性が検討された。

全身感染モデルについては、血管内に菌が接種された。また、免疫抑制モデルにはシクロホスファミドとデキサメサゾンの併用もしくは酢酸コルチゾン (肺感染モデルのみ) が投与された。

免疫正常及び免疫抑制モルモットを用いた各種感染モデルに対して生存数増加効果や臓器内生菌数減少効果を示した。*C.neoformans* 頭蓋内感染における生菌数効果については、本薬は、同量の ITCZ 及び FLCZ に劣っていたものの、他の感染モデルにおける生存数増加効果及び生菌数減少効果は、FLCZ、ITCZ もしくは AMPH-B と同等もしくはそれ以上であった。

3) 他の抗真菌薬との相互作用

抗真菌薬については、併用により作用減弱などが報告されていることから、代表的な数菌種接種によるモルモットモデルを用いて、他の抗真菌薬と本薬の併用効果について、*in vitro* 及び *in vivo* での検討がなされた。その結果、本薬の *in vitro* 抗真菌活性は、*C.neoformans* に対して、AMPH-B 又は 5-FC によって拮抗作用を受けなかったが、*A.fumigatus* に対する本薬の *in vitro* 抗真菌活性は 5-FC によって拮抗された。

In vivo 試験では、全身 *Aspergillus* 感染及び全身 *Candida* 感染に対する本薬の感染防御効果は、AMPH-B 又は 5-FC によって拮抗作用を受けなかった。これに対して、頭蓋内 *Cryptococcus* 感染に対する本薬の感染防御効果は、AMPH-B 及び 5-FC による拮抗作用を受けた。しかし、*in vitro* 試験では、薬物間の拮抗作用は認められなかった。同様に、*A.fumigatus* に対する本薬と 5-FC の併用は、*in vivo* 試験で拮抗作用が認められなかったが、*in vitro* 試験で拮抗作用が示された。このように、幾つかの組み合わせにおいて、拮抗作用が認められたが、*in vitro* 及び *in vivo* で一貫した結果が得られておらず、臨床的な意義については引き続き情報を集積する必要があると考える。

(2) 副次的薬理試験

1) 循環器系に及ぼす影響

in vitro 試験

ケトコナゾール (KCZ) において認められるような hERG チャンネル阻害作用及び hERG 電流阻害作用は本薬には認められなかった。

また、イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に及ぼす本薬、UK-121,265 及び KCZ の影響について検討された結果、本薬及び代謝物 UK-121,265 は 50 μ mol/L まで、KCZ は 10 μ mol/L まで活動電位持続時間に対して作用を示さなかった。

I_{kr} に対しては、KCZ については阻害作用が認められたが、本薬は、50 μ mol/L まで I_{kr} に対してほとんど作用は認められなかった。また、いずれの薬剤においても、イヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に対する作用は認められなかった。

in vivo 試験

麻酔イヌに本薬 60、75 又は 100mg/dog を 10 分間の累積持続注入した際、心拍数、T 波の振幅及び血圧変化を伴わない用量依存的な QT 間隔の延長 (最大 7.1%) が認められた (最高血漿中濃度 24 μ g/mL)。また、本薬を持続投与 (94 ~ 700mg/body の負荷投与後、0.06 ~ 0.94mg/min/body の維持投与) した際、心拍数減少 (最大 17.9%、2 例の平均) に伴う QT 間隔の延長 (最大 8.8%) が認められた。その際、血圧は、最高用量で約 10% 減少した。この QT 間隔の変化は、血漿中本薬濃度に依存的ではなく、T 波の振幅は、用量依

存的に減少した（血漿中濃度 10～220 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。

また、本薬単回静脈内投与時には、3mg/kg 以上で大腿動脈血流量及び R 波振幅の一過性増加が認められたが、この作用は用量非依存的であり、また溶媒である SBECD 投与群においても同様の作用が認められていることから、本作用は、SBECD によるものと推察され、本薬は、大腿動脈血流量及び R 波に影響を及ぼさないと考えられている。本薬 10mg/kg 単回投与までは QT 間隔に影響は認められなかったが、30mg/kg では、2 例全例で QT 間隔の延長（21%及び 33%）が認められ、そのうち 1 例（QT：33%延長）では、心拍数の減少（27%）を伴っていた。このときの 2 例の血漿中本薬濃度は、それぞれ 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

以上の麻酔イヌを用いた試験から、本薬による QT 間隔延長効果は認められたものの、QT 間隔の変化と血漿中本薬濃度との関係に一貫した結果は得られなかった。なお、本薬持続投与試験において、1 個体に心室性期外収縮が観察された。心室性期外収縮が始まった時点の血漿中遊離形本薬濃度は、約 42 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （ヒト遊離形 C_{max} の 14 倍）であった。

覚醒イヌに本薬 12mg/kg（1 日 1 回 14 日間）を経口投与した際、投与 10 日目に、心筋収縮能（LVdP/dt_{max}）の減少（-609 mmHg/sec、17%、 $p<0.05$ ）、投与 7 日及び 10 日目に左心室拡張期圧の有意な減少（各々-2.6 mmHg 及び-4.0 mmHg、 $p<0.05$ ）、14 日目投与前に心拍数の減少（-16.7 b.p.m.、 $p<0.05$ ）が認められた。一方、心電図に対しては、投与 3 日目から心室性期外収縮（二段脈）が認められ（2/4 例）、投与 7 日目では投与全例で期外収縮の散発が認められた。この発現頻度がもっとも高かったのは、投与 10 日目であり、このときの期外収縮が心筋収縮能のわずかな低下に寄与した可能性がある。期外収縮の発現は、投与 14 日目で減少し、心筋収縮能の変化も認められなかった。これら心調律の異常に伴い、心電図 T 波の振幅の減少及び平低化並びに U 波と思われる波形の発現が認められた。これら心電図の異常は、本薬の投与終了後 2 日目で完全に正常に回復した。本試験におけるポリコナゾールの C_{max} は、投与 1 日目で 12.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （9.6～14.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、7 日目で 37.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （26.7～57.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、10 日目で 44.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （29.8～58.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、14 日目で 30.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （10.4～60.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）であった。

なお、溶媒投与群では、循環器及び心電図に対する作用や有害な臨床症状は認められなかった。

また、毒性試験で痙攣が認められたことから、痙攣に関与すると考えられる各種受容体に対する本薬及び代謝物 UK-121,265 の結合能が検討された。その結果、本薬及び UK-121,265 は、300 $\mu\text{mol}/\text{L}$ （本薬：104.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、UK-121,265：109.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）でそれぞれストリキニーネ感受性グリシン受容体（51%阻害）及び AMPA 受容体（46%阻害）に対して弱い親和性を示したが、本薬及び UK-121,265 のヒトにおける血漿中濃度及び脳内移行率を考慮すると、これら作用が臨床上発現する可能性は低いと考えられている。その他、30mg/kg の投与量における $\text{Na}^+ \cdot \text{K}^+ \cdot \text{Cl}^-$ 排泄量の減少、尿量増加や、網膜電図異常（本薬 60mg 投与時、血漿中濃度 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）が認められている。網膜電図に対する作用は、光受容器に対する作用であり、シナプス前後の網膜活性が影響を受けた結果と推察されている。

その他の一般薬理試験においては、本薬の特記すべき作用は認められていない。

2) 主たる血中代謝物 UK-121,265 の一般薬理作用

各種受容体及び結合部位への選択的なりガンド結合及び酵素活性に対する UK-121,265 の IC₅₀ は、10µmol/L (3.6µg/mL) 以上であった。しかし、ムスカリン受容体に対して 10µmol/L でリガンド結合を 53%阻害した。さらに、GABA_A、GABA_B、ストリキニーネ感受性グリシン、ストリキニーネ非感受性グリシン、AMPA、NMDA、カイニン酸受容体への選択的なりガンド結合に対する UK-121,265 の親和性は、いずれの受容体に対しても IC₅₀ は、300µmol/L (109.6µg/mL) 以上であった。

その他の一般薬理試験においては、本薬の特記すべき作用は認められていない。

3) SBECD の一般薬理作用

生理食塩液負荷ラットに対しては、SBECD250mg/kg 以上で電解質排泄量の増加が認められたものの、他の一般薬理作用については、特記すべき作用は認められていない。

< 機構における審査の概略 >

アゾール系薬においては、臨床で痙攣の副作用が報告されていること、本薬は他のアゾール系薬よりも中枢移行性が良好であること、イヌ静脈内投与試験において臨床投与量の近傍で振戦、痙攣が認められているにもかかわらず、痙攣誘発に関する検討を行わなかった理由について、機構は申請者に尋ねた。

申請者は、以下の通り回答した。

げっ歯類を用いた安全性薬理試験及びイヌ経口投与試験において振戦、痙攣が認められていないことから、急速な静脈内投与 (10~20mg/kg/min) により、血漿中濃度、脳内濃度が高くなり、振戦、痙攣が誘発されたものであると推察される。臨床においては、3mg/kg/hr を超えない速度で投与されることから、振戦、痙攣が発現する可能性は低いと考えられる。また、臨床試験における痙攣の報告は国内外を合わせて 51 例 (うち、国内 1 例、因果関係無し) 報告されており、そのうち、因果関係が否定されなかったものは 4 例 (4/2121 例) であり、臨床的に問題となる頻度ではない。

機構は、痙攣のような発現頻度の低い副作用については、治験の段階でその頻度が問題とされるような事例は少なく、非臨床試験における示唆に注意を払うべきであると考え。また、臨床における痙攣の発現については、今後、注意深く観察していく必要があると考え。

また、機構は国内第 Ⅰ相試験において血中濃度が 10µg/mL を超える症例が報告されており、また、非臨床試験において、モルモットの VRCZ 脳内濃度は血中濃度の 2 倍程度であることが報告されているにもかかわらず、各種受容体に対する結合実験を 30µmol/L (10.5µg/mL) の濃度までしか検討しなかったことは、検討として不十分ではないかと申請者に尋ねた。

申請者は、機構の指摘を了承し、30、100 及び 300µg/mL における受容体結合実験を追加する旨回答した。

機構はこれを了承した (試験成績は「3.() (2)1) *in vivo* 試験」の項参照)。

機構は、薬力学的薬物相互作用試験の結果を踏まえ、本剤と他の抗真菌薬との併用の可否について、申請者の考えを求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

ポリコナゾールと他の抗真菌薬との併用は、非臨床の薬理的薬物相互作用試験で一貫した結果が得られていないことから、全ての菌種に対するヒトでの効果を予測することは困難であると考え。しかし、*A.fumigatus* 及び *C.albicans* に対するポリコナゾールとアムホテリシン B との併用、並びに *C.albicans* に対するポリコナゾールとフルシトシンの併用では、*in vitro* で拮抗作用がなく、*in vivo* で相加作用が確認されていることから、ポリコナゾールとこれら薬物の併用は、*A.fumigatus* 又は *C.albicans* に対して臨床的に有用である可能性があると考え。

機構は、今回の相互作用については、1 菌種 1 株の検討であり、また、その結果についても *in vitro* と *in vivo* の間で一貫性が認められていないことから、ヒトでの効果を予測することは困難であると考え。しかしながら、非臨床試験において、拮抗が示唆されるデータが得られており、抗真菌薬同士の併用を禁止するまでの情報は得られていないと考えられるものの、作用が拮抗されることを念頭におき、本剤を使用する必要があると考え。

() 薬物動態試験成績の概要

本薬の体内動態については、ラット (Sprague-Dawley 系)、モルモット (Dunkin Hartley 系)、ウサギ (New Zealand White 種) 及びイヌ (ビーグル犬) を用いた試験結果が提出されている。これらの動物種における VRCZ の分布、代謝及び排泄の検討には、トリアゾール基を ^{14}C で標識した放射標識化合物が用いられ、説明されている。

< 提出された資料の概略 >

(1) 吸収

1) 単回投与 (試験 No.DM1、DM2、DM3、DM4、DM6、DM17、DM18、DM19、DM20、DM41)

本薬単回静脈内投与時には、ウサギを除く動物種で投与後数時間まで血漿中濃度がほぼ一定の値で推移し、その後は時間の経過とともに低下した。 C_{\max} 及び AUC は、投与量の増加以上に増大することが示され、本薬の消失は非線形であることが示唆されている。

本薬 30mg/kg を経口投与したときの雄性マウスにおける C_{\max} 及び AUC_t は、12.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 98.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雄性ラットにおいて 9.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 90.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌性マウスにおいて 16.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 215.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。また、本剤 10mg/kg を経口投与したときのモルモットにおいては 4.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 29 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。ラットでは C_{\max} 及び AUC において性差が認められた。単回経口投与及び単回静脈内投与した際の見かけのバイオアベイラビリティは雄性マウスでは 81.3%、雄性ラットでは 159%、雌性ラットでは 88.0% であった。見かけのバイオアベイラビリティが 100% を超えた理由は、本薬の薬物動態が非線形であることに起因すると考えられている。

2) 反復投与 (試験 No.DM1、DM2、DM5、DM20、DM3、DM4)

ラット及びマウスにおいて、本薬の AUC は反復投与により顕著に減少した。モルモット及びイヌにおいてもラット、マウス同様反復投与による AUC の減少が認められたが、ウサギにおいては減少は認められなかった。反復投与においても性差が認められ、本薬 30mg/kg を反復経口投与したときの本薬の AUC_t は、雄性ラットにおいて 32.3 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、雌性ラット

において 57.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ と雌性ラットで高かった。

(2) 分布

1) 全身オートラジオグラフィ (試験 No.DM12)

有色ラット (Lister Hooded 系) を用いて、本薬の組織分布が検討された。本薬は静脈内投与時、速やかに全身に分布し、ほとんどの組織において血液中より高い放射活性が認められた。本薬はメラニンへの親和性が認められており、ピーク時 (投与 5 分後) におけるメラニン含有組織 (眼-網) 内放射能濃度は血中濃度の 3 倍程度であったが、本薬投与後 24 時間には血液中と同程度まで低下していた。また、本薬は中枢神経系へも移行することが示され、モルモットでは脳脊髄液中及び脳内濃度は血漿中濃度に対してそれぞれ約 1/2 及び約 2 倍であった。なお、放射能が蓄積又は滞留する組織は認められなかった。

2) 血漿蛋白結合 (試験 No.DM13)

In vitro 平衡透析法を用い、本剤の血漿蛋白結合率について測定された結果、本薬の血漿蛋白結合率は、マウス 67%、ラット 66%、モルモット 45%、ウサギ 60%、イヌ 51%であった。

3) 血球移行 (試験 No.DM11、DM24)

ヒト全血中 AUC 及びヒト血漿中 AUC は 22.97 ~ 23.84 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び 24.80 ~ 28.37 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、各個体におけるヘマトクリット値が測定されていないため正確な値は算出困難であるものの、本薬又はその代謝物は血球中に移行するが、その濃度は血漿中より低いことが推測された。

4) 胎盤通過性 (生殖発生毒性試験、試験 No. -96-72)

生殖発生毒性試験において、ラット及びウサギの母体血漿中及び胎児中の本薬濃度が測定された。その結果、本薬は母体と同程度ないしは 8 割程度の濃度が検出され、胎盤を通過することが示された。

(3) 代謝

1) 血漿中代謝物 (試験 No.DM31、DM32、DM33)

ラットを用いた試験により、血漿中には、未変化体、N-オキシド体 (UK-121,265) 及び脱フルオロピリミジン体 (UK-51,060) が同定され、各々の血漿中における割合は雄で各々 52%、29% 及び 11% であり、雌では 77%、17% 及び 4% であった。イヌでは未変化体と N-オキシド体が同定され、各々の血漿中における割合は 86%、7% であった。なお、薬理試験の結果から、N-オキシド体は薬効には寄与しないことが明らかにされている。

2) 尿中及び糞中排泄代謝物 (試験 No.DM22、DM47、DM46、DM10、DM26、DM23、DM11、DM24、DM48、DM49、DM45)

本薬をマウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌに投与した時、投与量の大部分が代謝物 (N-オキシド体、フルオロイリミジン環の水酸化又はメチル化された代謝物、脱トリア

ゾール代謝物、脱フルオロピリミジン体、メチル基の水酸体)として、尿中に検出された。なお、尿中排泄率は投与量の58~87%、糞中排泄率は投与量の7~37%であった。

3) 胆汁中排泄物(試験 No.DM16)

雄性及び雌性ラットの肝臓に放射標識化合物を含む灌流液を循環させ、灌流液中及び胆汁中の代謝物を検討したところ、雄性ラットの肝臓では雌性ラットの肝臓より多くの代謝物(N-オキシド体、N-オキシド体のグルクロン酸抱合体、脱フルオロピリミジン体、メチル基の水酸体のグルクロン酸抱合体)が生成されていることが示された。

(4) 排泄

1) 尿中排泄及び胆汁中排泄(試験 No.DM10、DM11、DM16、DM22~DM24、DM26、DM46)

ラット、ウサギ及びイヌにおける本薬の主排泄経路は尿であり、尿中に投与量の58~87%が、糞中には投与量の7~37%が排泄された。一方、マウス及びモルモットでは、糞中排泄の割合が尿中排泄と比べてわずかに高く、尿中に投与量の53%が、糞中には投与量の54%が排泄された。全ての動物種で放射活性のほとんどは、投与後48時間までに排泄された。

肝灌流(90分間)による胆汁中への放射能の排泄は、雄性ラットで投与量の8%、雌性ラットでは投与量の2%と少なく、ポリコナゾールを静脈内投与後の糞中排泄は、消化管への分泌による可能性が示唆された。

(5) 薬物相互作用

1) チトクロム P450 分子種に対する阻害作用(試験 No.DM14、DM15、DM27、DM50、DM37)

ヒトにおける本薬の代謝に関与するチトクロム P450 分子種は、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 であることから、ヒト肝ミクロソームにおける各種チトクロム P450 基質の代謝阻害能を測定した結果、本薬はこれら3種のCYP分子種を競合的に阻害することが示された。

2) チトクロム P450 の阻害に関連した薬物相互作用(試験 No.DM25、DM28、DM34~DM36、DM39)

ワルファリン(CYP2C9の基質)及びオメプラゾール(CYP2C19の基質)代謝に対する本薬のIC₅₀値は各々13µmol/L及び18µmol/Lであった。CYP3A4の基質であるシクロスポリン、テストステロン及びミダゾラムの代謝に対する本薬のIC₅₀値は、各々30µmol/L、54µmol/L及び9.3µmol/Lであった。各種プロテアーゼ阻害剤に対して、サキナビルに対する本薬のIC₅₀値は22µmol/Lであったが、インジナビル及びリトナビルに対しては阻害を示さなかった。

< 機構における審査の概略 >

機構は、本薬の乳汁移行性についての検討を実施しなかった理由ならびに今後の検討予定について説明を求めた。申請者は以下の通り回答した。

雌雄ラット及びイヌを用いた¹⁴C-ポリコナゾールの尿糞中排泄の検討から、経口又は静脈内投与後の尿中及び糞中への放射能の回収率はラットで99.8%以上、イヌでは93.3%以上であり、雌雄とも排泄パターンが同様であることが示された。授乳期間中の雌性動物の尿糞中排泄の検

討はしていないが、本薬及びその代謝物が乳汁中へ移行しても、排泄経路としては尿中及び糞中が主要であると推察している。

薬物の乳汁移行性には、薬物の pKa、脂溶性、蛋白結合率などの要因が関連していると報告されているが、一般に酸性薬物では血漿中濃度より低い濃度で、塩基性薬物では血漿中濃度より高い濃度で乳汁中へ移行すると考えている。本薬の乳汁中濃度 (M) と血漿中濃度 (P) の存在比 (M/P 比) は 1.0 と算出され (Henderson-Hasselbalch の式) 乳汁中の本薬の濃度は血漿中濃度と同程度であり、本薬は脂溶性が高く $\text{LogD}_{7.4, \text{octan-1-ol}}$ は 1.8 であった。さらに、血漿蛋白結合率はラット及びイヌでそれぞれ 66% 及び 51% であることから、本薬は乳汁中へ比較的容易に移行すると考えられる。一方、本薬のラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、F₁ 出生児において乳汁摂取を介した本薬及びその代謝物による曝露によると考えられる明らかな毒性変化は認められなかった。したがって、改めて乳汁中薬物濃度を測定する必要はないと考えた。また、本薬は重篤な深在性真菌症患者が対象とされることから、患者が授乳する可能性は低いと推察されるが、授乳期間中の女性及び乳幼児に対する本薬の安全性は確認されていないことから、治療上の有益性を考慮して授乳期間中の女性に本薬を投与した場合には、授乳を避けさせるべきであり、その旨を添付文書で注意喚起する。

機構は上記の回答を了承した。

機構は、非臨床試験における単回投与及び反復投与試験において単一もしくは 2 段階の投与量・投与方法しか実施されず、用量反応性の検討は困難であるにもかかわらず、本薬の薬物動態の特性が示されたと判断した根拠とその妥当性について説明を求めた。申請者は以下の通り回答した。

単一もしくは 2 段階の投与量を用いた薬物動態試験の他に、本薬を 5、10 及び 20mg/kg の用量で 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与し、投与 1 日目及び 13 日目の血漿中の本薬の濃度を測定したラットトキシコキネティクス (TK) データ、並びに本薬を 1、3 及び 6 mg/kg の用量で 1 日 1 回 1 カ月間反復静脈内投与し、投与 1 日目及び 19 日目の血漿中の本薬の濃度を測定したイヌの TK データからも本薬の薬物動態を説明している。したがって、単回及び反復投与薬物動態試験試験では、複数の投与量群を設定しなかったものの、本薬の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータから、消失の非線形及び反復投与したときに自己代謝誘導が示唆されていることより、本薬の薬物動態の特徴が示されたものと考えている。

機構は上記の回答を了承した。

機構は、ラット反復投与時に認められたクリアランスの増加について、その機序について申請者の見解を求めた。申請者は以下の通り回答した。

ラットに本薬を反復投与した時に認められるクリアランスの増加は、本薬の投与によって肝ミクロソーム中の CYP3A 及び CYP2B1 が誘導され、これらの分子種がラットにおける本薬の代謝に関与しているためと考えられた。ラットにおける代謝酵素誘導には性差があり、雄では肝ミクロソーム中の P450 含量の増加が持続するものの、雌では肝ミクロソーム中の P450 含量の増加は一過性であり、試験終了時には対照群と同程度の値となったことから、雌では肝 CYP3A 及び CYP2B1 が誘導されるだけでなくミクロソーム中の P450 プールの再構成が起こっていることが示唆された。なお、経口投与の成績から考察をしているが、ラットに本薬を静

脈内投与した場合も、同様の機序でクリアランスが増加していると考える。

機構は上記の回答を了承した。

以上より、機構は、本薬の非臨床試験における ADME に関しては大きな問題はないと考える。ただし、単回投与で認められた非線形性、反復投与における AUC の減少については、臨床での薬物動態データを更に検討する必要があると考える。また、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 を介した薬物相互作用についても、臨床において、注意しつつ観察し、検討する必要があると考える。

() 毒性試験成績の概要

< 提出された資料の概略及び機構における審査の概略 >

(1) 単回投与毒性試験

経口単回投与毒性はマウス及びラット (100、300、500mg/kg、雌雄) を用いて検討されている。マウス及びラット共に 300mg/kg 以上の投与群では、よろめき、鎮静、腹臥、眼瞼の一部閉鎖、呼吸困難等の症状が認められ、全例の動物が死亡した。静脈内単回投与毒性もマウス及びラット (50、100mg/kg、雌雄) を用いて検討されている。マウス及びラット共に 100mg/kg 投与群で四肢の硬直伸展等が認められたが、死亡は認められなかった。マウス及びラットにおける概略の致死量は、経口投与で 100 ~ 300mg/kg、静脈内投与では 100mg/kg を超えるものと判断された。

非げっ歯類の単回経口及び静脈内投与毒性については、イヌの反復投与毒性試験成績で代替された。経口投与試験については 1 カ月投与試験 (0、3、6、12、24mg/kg/日) の成績が利用され、24mg/kg 群では投与 3 日に散瞳と流涎、投与 6 日から嘔吐が認められており、投与 15 日以降、死亡動物が認められた。静脈内投与試験については 14 日間用量設定試験 (0、1、3、10、6mg/kg/日、10mg/kg/日投与群については、後述するような重度の臨床徴候のため、3 日目より 6mg/kg/日に減量) の成績が利用された。10mg/kg 投与では振戦、四肢の硬直伸展、凝視、よろめき、痙攣、足踏み行動、嘔吐様動作等が認められたが、死亡動物は認められなかった。イヌにおける概略の致死量は、経口投与で 24mg/kg を超える量、静脈内投与で 10mg/kg を超える量と判断されている。

機構は、イヌの単回経口投与試験については、最高投与量において投与初日に何ら毒性兆候が認められておらず、単回投与毒性試験の実施目的である急性毒性兆候の検索がなされていないと判断し、申請者に追加試験の実施を求めた。これを受け、申請者は追加試験を実施した。

追加試験 (0、50、100mg/kg、雌雄) では、死亡動物は認められなかったが、50mg/kg 以上の群で振戦、100mg/kg 群では筋緊張の増加、攣縮、流涎、自発運動の減少、下痢、嘔吐等が認められており、さらに肝毒性を示唆する肝機能関連酵素 (AST、ALT、Al-P) の増加が認められた。追加試験におけるイヌの概略の致死量は、経口投与で 100mg/kg を超える量と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性はラット及びイヌを用いて経口及び静脈内投与で検討され、ラット経口 1 カ月

投与試験（0、3、10、30、80mg/kg/日）では、80mg/kg/日群で雄の2/10例に軽度な多巣性の肝細胞壊死が認められ、肝毒性が示唆された。腎臓では、腎重量の増加（30、80mg/kg/日群、雄）、尿量の減少（80mg/kg/日群、雌雄）、尿細管の硝子滴沈着（3mg/kg/日以上群、雄）等が認められた。また、30mg/kg/日以上群では血液パラメータの変化（赤血球数の減少、ヘマトクリットの減少、血小板数の増加等）、副腎重量の増加が認められた。その他、本薬投与に対する適応性変化及びそれに付随する二次的变化として、薬物代謝酵素の誘導に伴うと考えられる肝重量増加、小葉中心性の肝細胞肥大、甲状腺ろ胞肥大、下垂体の空胞化が観察された。ラット経口1カ月投与試験において観察された所見の回復性については、別試験（10、30mg/kg/日）で検討され、肝臓の適応性変化、副腎重量増加、尿量の減少等については1カ月の休薬で回復性が認められた。無毒性量は3mg/kg/日未満と判断された。

ラット経口6カ月投与試験（0、3、10、50mg/kg/日）では、1カ月投与試験と同様な所見が認められ、10mg/kg/日以上群で、血液パラメータの変化（赤血球数の減少、ヘマトクリットの減少、血小板数の増加等）及び腎臓重量の増加が認められ、慢性腎症の早期発症も認められた。50mg/kg/日群では副腎重量の増加等が認められた。薬物代謝酵素の誘導を中心とする適応性変化も1カ月投与試験と同様に認められており、血漿中薬物濃度は投与176日目において投与1日目より低下することが確認された。本試験では0及び10mg/kg/日群で2カ月の回復性が確認されており、慢性腎症を除く所見では回復性が認められた。無毒性量は3mg/kg/日と判断された。

ラット静脈内1カ月投与試験（0、2、5、10mg/kg/日）では、中及び高用量群で肝臓の適応性変化が認められたのみであり、1カ月間の休薬で回復性が確認された。なお、溶媒としてヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを使用した試験においては腎臓の近位尿細管の空胞化が認められたが、溶媒としてSBECDを用いた試験では同様の所見は認められず、溶媒投与による変化であると推察された。無毒性量は10mg/kg/日と判断された。

ラット静脈内6カ月投与試験（0、2、5、10mg/kg/日、対照群として生理食塩液対照群とSBECD溶媒対照群を設定）では、10mg/kg/日投与群で肝臓の適応性変化が認められたのみであった。なお、SBECDを投与した全ての群では、腎尿細管、腎盂及び膀胱の細胞質の空胞化や精巣間質のマクロファージの泡沫化が観察されたが、腎機能等には影響は認められておらず、毒性学的意義のない変化であると考察された。無毒性量は10mg/kg/日と判断された。

イヌ経口1カ月投与試験（0、3、6、12、24mg/kg/日）では、24mg/kg/日投与群において、重篤な臨床徴候（無摂餌/無排糞、散瞳、嘔吐、一過性の痙攣等）が認められ、投与17日目までに6例中3例の動物が死亡あるいは瀕死状態となったため、投与17日目に生存例全例の屠殺が行われた。24mg/kg/日投与群では心拍数の減少、房室接合部性期外収縮及び心室性期外収縮が観察された。また、高度な肝細胞の脂肪沈着、肝機能に関連した血液生化学的・血液学的な異常値、肝重量の明らかな増加が認められており、肝毒性が示唆された。その他、骨髄萎縮が観察されているが、血液学的検査で血球には異常は認められておらず、投与期間の後期に所見が発現したためと推察された。3、6及び12mg/kg/日群では、肝臓の適応性変化が認められたのみであった。投与16日目の血漿中薬物濃度は3、6及び12mg/kg/日群では、投与1日目に比べ低下が、24mg/kg/日群では上昇が認められた。また、本試験では本薬の網膜に対する影響を調査するため、眼球の病理組織学的な精査が行われたが、薬物投与に関連すると考えられ

る所見は認められなかった。無毒性量は 12mg/kg/日と判断された。

イヌ経口 6 カ月投与試験 (0、4、8、15 12mg/kg/日、15 12mg/kg/日投与群については当初、15mg/kg/日で投与を開始したが、重度の臨床徴候 (無摂餌/無排糞、鎮静) が認められたため、8 日間投与後、6 日間休薬し、投与 15 日目より 12mg/kg/日に用量を下げ投与が行われている) では、15 12mg/kg/日投与群において、中等度の ALT の増加、高度な Al-P の増加、高度な小葉中心性細胞肥大及び多核肝細胞の増加、一部の動物では肝細胞の単細胞壊死、肝臓の被膜下出血巣が認められ、肝毒性が示唆された。また、副腎束状帯に空胞化が認められた。4 及び 8mg/kg/日群では、肝臓の適応性変化が観察されたのみであり、2 カ月の休薬で回復性が認められた (15 12mg/kg/日投与群で観察された肝毒性等の所見については回復群が設定されていないため、回復性は不明である)。血漿中薬物濃度は反復投与により低下が認められたが、15 12mg/kg/日投与群では、投与 7 日目において投与 1 日目より高い血漿薬物濃度が認められた。本試験においても眼球の病理組織学的な精査が行われたが、薬物投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は 8mg/kg/日と判断された。

イヌ経口 12 カ月投与試験 (0、4、8、12mg/kg/日) では、12mg/kg/日投与群において、肝臓の単細胞壊死、被膜下出血及び繊維化、多核肝細胞の増加、ALT 及び Al-P の顕著な増加、高度な小葉中心性肝細胞肥大等が観察され、肝毒性が示唆された。4、8mg/kg/日群では、肝臓の適応性変化が観察された。また、副腎束状帯の空胞化が全ての投与群で認められた。血漿中薬物濃度は反復投与により低下が認められたが、12mg/kg/日投与群では、投与 8 日目において投与 1 日目より高い血漿薬物濃度が認められた。本試験においても眼球の病理組織学的な精査が行われたが、薬物投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。無毒性量は 4mg/kg/日未満と判断された。

イヌ静脈内 1 カ月投与試験 (0、1、3、6mg/kg/日) では、全ての薬物投与群において縮腫及び流涎、3mg/kg/日以上投与群では眼瞼の一部閉鎖が、6mg/kg/日投与群では痙攣及び自発運動の減少が認められたが、投与速度を遅くすることにより (投与容量 1mL/kg で約 20~35 秒であった投与時間を約 30~60 秒に延長) 痙攣は消失した。全ての薬物投与群で肝臓に適応性変化が認められたが、1 カ月の休薬により回復性が認められた。なお、血漿中薬物濃度は反復投与により低下が認められた。無毒性量は 1mg/kg/日未満と判断された。

イヌ静脈内 6 カ月投与試験 (0、1、3、6mg/kg/日、対照群として生理食塩液対照群と SBECD 溶媒対照群を設定、投与容量 1mL/kg で投与速度は 5mL/分) では、全ての薬物投与群において一過性の縮腫が試験期間を通じて認められた。また、3mg/kg/日以上投与群の肝臓に適応性変化が認められた。3mg/kg/日以上投与群及び SBECD 対照群では腎尿細管、腎盂及び膀胱の上皮細胞に空胞化が認められたが、SBECD に起因するものと考え、腎機能には影響は認められないため、毒性学的意義の低い変化と判断された。無毒性量は 1mg/kg/日未満と判断された。

イヌの静脈内投与において観察された縮腫の所見はヒトにおける羞明の所見と関連する変化であると考えられた。なお、臨床試験及び薬理試験においては網膜電図の a 波、b 波の振幅減少等が観察されており、網膜への影響が示唆された。一方、眼球の組織形態学的検査では本薬投与に関連すると考えられる変化は認められておらず、器質的な変化はないものと考えられた。

機構は、ラット経口 6 カ月投与試験、ラット静脈内 1 カ月投与試験 (計 3 試験)、ラット静脈内 6 カ月投与試験、イヌ静脈内 1 カ月投与試験 (計 2 試験)、イヌ静脈内 6 カ月投与試験で

は申請時提出資料においていずれも最高用量まで無毒性量と判断されている点に着目した（審査報告書中の無毒性量の数値は、機構の指摘により見直しを行った後のものを記載している）。上記試験の最高投与量は臨床投与量とほぼ同等かそれ以下であることから、これらの結果より、臨床投与条件下における安全性を担保することはできないと機構は判断し、申請者に適切な追加試験の実施を求めた。これを受け、申請者は、より高用量を用いたラット及びイヌの静脈内3カ月投与試験（回復期間2カ月）を追加実施し、その結果を提出した。

ラット静脈内3カ月投与試験（0、50、75、100mg/kg/日）では、本薬投与に関連した死亡動物は認められず、50mg/kg/日以上投与群では肝臓の適応性変化と考えられる肝重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大に加え、肝細胞の単細胞性壊死、肝細胞空胞化、血液生化学的検査項目の変化（コレステロールの増加、総タンパクの増加及びトリグリセリドの低下）、甲状腺重量の増加、甲状腺濾胞肥大が認められた。75mg/kg/日以上投与群では自発運動の減少、協調運動障害、痙攣などの臨床兆候が認められ、血液パラメータの変化（赤血球数の減少、ヘマトクリットの減少、血小板数の増加等）も認められた。なお、SBECDを投与した全ての群では、腎重量の増加、腎尿細管、腎盂及び膀胱の細胞質の空胞化やマクロファージの泡沫化（肺、リンパ節、精巣等）が観察されたが、機能障害を示唆する変化を伴っていないことから、毒性学的意義のない変化であると考察された。観察された所見のうち、コレステロールの増加及びSBECD投与に関連した腎臓、膀胱、精巣での変化を除き、2カ月の休薬で回復性が認められた。無毒性量は50mg/kg/日未満と判断された。

イヌ静脈内3カ月投与試験（0、8、10、12、14、16mg/kg/日、投与容量4mL/kgで投与速度は約10mL/分）では、14及び16mg/kg/日群で、死亡動物が認められ、生存例でも重度の臨床徴候（痙攣、よるめき、無摂餌、嘔吐等）が認められたため、10日間で投与が中止された。これらの動物では、心拍数の減少、QT及びQTc間隔の増加、不整脈が生じ、肝毒性も認められた。8～12mg/kg/日の投与群では一過性の嘔吐や流涎等の比較的軽微な臨床徴候及び一過性の体重減少が認められた。12mg/kg/日投与群では心血管系パラメータの変化が認められ、1例の動物は一般状態の悪化により、投与39日に屠殺された。生存例の動物では、肝臓の適応性変化（肝重量増加、肝細胞の小葉中心性肥大等）が観察されたが、10mg/kg/日以上投与群では血液生化学的検査値の変動を伴う変化であり、肝毒性と判断された。また、SBECDを投与した全ての群で、腎尿細管及び尿路上皮の空胞化が認められた。観察された所見のうち、12mg/kg/日投与群の1例の肝臓重量及び尿路上皮の空胞化を除き、2カ月の休薬で回復性が認められた。無毒性量は8mg/kg/日と判断された。

これらの反復投与試験から得られた無毒性量下のTKデータから算出（血漿タンパク結合率をラット66%、イヌ51%として計算）した動物における血漿中遊離形薬物曝露量は、ラット経口投与で C_{max} : 0.1～0.5 μ g/mL、AUC : 1.0～5.1 μ g \cdot h/mL、ラット静脈内投与で C_{max} : 4.1～4.5 μ g/mL、AUC : 10.2～20.1 μ g \cdot h/mL、イヌ経口投与で C_{max} : 1.3未満～5.0 μ g/mL、AUC : 10.3未満～87.7 μ g \cdot h/mL、イヌ静脈内投与で C_{max} : 0.4未満～5.1 μ g/mL、AUC : 1.5未満～55.4 μ g \cdot h/mL となる。臨床使用時における血漿中遊離形薬物曝露量は経口投与で C_{max} : 1.00～1.92 μ g/mL、AUC : 15.15～50.65 μ g \cdot h/mL、静脈内投与で C_{max} : 1.29～2.24 μ g/mL、AUC : 15.27～42.34 μ g \cdot h/mL であり、動物実験の無毒性量下の値とほぼ同等あるいは動物のデータがヒトのデータを下回っていることが示された。このことから本薬の安全域はほぼ存在しないも

のと判断された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いる小核試験及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験が実施された。ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験では、一部の濃度で染色体異常頻度の増加が認められたが、明らかなプレート間の再現性及び用量相関性は認められず、不確かな結果と判定された。その他の試験ではいずれも陰性の結果が得られており、本薬が遺伝毒性を誘発する可能性は低いと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性試験はマウス及びラットを用いて検討され、マウス 24 カ月投与ががん原性試験（混餌投与（コントロール 2 群）：0、0、10、30、100mg/kg/日）では、投与量に応じて小葉中心性肝細胞肥大の頻度が増加し、100mg/kg/日群では肝細胞脂肪沈着、単細胞壊死、色素沈着及び嚢胞形成（雄）、好塩基性、好酸性及び明細胞性細胞巢の頻度の増加が認められた。また、100mg/kg/日群では、肝細胞における腫瘍性変化（腺腫及び癌腫）の増加も認められ、この変化は雌より雄で顕著であった。

ラット 24 カ月投与ががん原性試験（混餌投与（コントロール 2 群）：0、0、6、18、50mg/kg/日）では、18mg/kg/日以上以上の投与群で体重増加抑制と肝臓重量の増加が認められ、50mg/kg/日投与群では小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞の嚢胞形成（雄）、肝細胞腺腫の発現率の増加（雌）が認められた。

マウス及びラットのがん原性試験で観察されたこれらの肝臓における変化は、肝酵素誘導に伴うものと考察された。ヒトでは肝酵素誘導が明らかではないことから、これらの所見の外挿性は低く、ヒトにおける催腫瘍性を示唆するものではないと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて検討され、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験（経口投与：0、3、10、50mg/kg/日）では、交尾率及び受胎率に影響は認められなかったが、50mg/kg/日投与群で着床率の低値が認められた。10mg/kg/日以上以上の投与群では胎児発育への影響（体重の低値、骨化遅延等）が認められた。本試験における親動物の一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 50mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は雄で 50mg/kg/日、雌で 10mg/kg/日、F₁ 胎児に対する無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。

ラット胎児の器官形成期投与試験（経口投与：0、10、30、60mg/kg/日）では、明らかな母体毒性は認められなかったが、胎児では 10mg/kg/日投与群から、口蓋裂、尿管拡張、水腎症、過剰肋骨等の異常及び変異所見が用量依存的に観察され、本薬の催奇形性が示唆された。催奇形性の機序としては、母体血漿中エストラジオール濃度の低下及び胚発生過程における神経堤細胞への直接的な影響が考えられた。本試験における母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は 60mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 10mg/kg/日未満と判断された。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（経口投与：0、10、40、100mg/kg/日）では、100mg/kg/日投与群において、母動物の摂餌量減少及び体重増加抑制が観察され、着床後胚死亡率の増加

及び胎児体重の減少が観察されたが、催奇形性は認められなかった。本試験における母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量並びに胎児に対する無毒性量はいずれも 40mg/kg/日と判断された。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(経口投与:0、1、3、10mg/kg/日)では、10mg/kg/日投与群において、妊娠期間及び分娩時間が延長し、難産が認められた。このような分娩障害は母体血漿中のエストラジオール濃度の低下によるものと考えられ、アゾール系抗真菌薬に共通して認められる変化である。これらの分娩障害の結果、母動物の死亡及び F₁ 児の周産期生存率の低下が観察された。10mg/kg/日投与群では出生児体重の増加及び早期発育が認められたが、これは在胎期間の延長に起因するものと推察された。同様の傾向は 3mg/kg/日群でも認められたが、母動物の死亡や F₁ 児の周産期生存率への影響は認められなかった。本試験における母動物の一般毒性に対する無毒性量は 10mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は 1mg/kg/日、F₁ 児に対する無毒性量は 3mg/kg/日、F₂ 児に対する無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

本薬においては催奇形性等が認められたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する投与は禁忌とされている。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、反復静脈内投与毒性試験における投与部位の検査の結果、静脈内投与部位に刺激性を示唆する所見は認められなかった。

抗原性試験はモルモットを用いて ASA 試験及び同種 PCA 試験で検討され、いずれも陰性の結果が得られた。

(7) その他の毒性試験

ラットにおける肝チトクロム P450 の誘導について明らかにするために、ラットに本薬 30mg/kg を 8 日間経口投与し、自己代謝酵素誘導を経時的に調査する実験が実施された。その結果、反復投与における血漿中薬物濃度の低下は、肝チトクロム CYP3A の増加によるものと考えられ、CYP2B1 の増加も関与するものと推察された。雌では反復投与しても肝チトクロム P450 総量の増加が明らかでないことから、P450 サブタイプの構成比に変化が生じることが示唆された。

ラット反復投与試験において認められた甲状腺ろ胞肥大について明らかにするために、肝酵素誘導とチロキシン (T₄) クリアランスの関連が調査された。その結果、肝 UDP グルクロン酸転移酵素の増加に伴って血漿中 T₄ 濃度の低下が認められた。このことから、甲状腺ろ胞肥大は T₄ クリアランスの増大により、代償性に甲状腺ホルモン濃度が増加した結果生じたものと判断された。

本薬の不純物で安全性の確認が必要な閾値を超えるものとしては、XX-11111* と XX-22222* が存在するが、いずれも一般毒性については臨床投与条件下における予想最大曝露量と動物実験における無毒性量下の曝露量を比較した結果、安全性に問題はないものと判断された。遺伝毒性については XX-11111* において細菌を用いる復帰突然変異試験の TA98 で、代謝活性化法により弱い復帰突然変異誘発性が認められたが、マウスリンフォーマ TK 試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験では陰性結果が得られ、遺伝毒性を有する可能性は低

いものと判断された。XX-22222*では細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性結果が示された。

依存性試験は、一般薬理試験及び反復投与毒性試験の結果から本薬の依存性を示唆する所見が認められなかったことから実施されていない。

<機構における審査の概略>

機構は、本薬においては臨床投与量の近傍で中枢毒性を疑う所見が比較的高頻度に認められていることから、この点について臨床使用時の安全性を申請者に尋ねた。申請者より以下の回答がなされた。

本薬における痙攣は、投与後数分以内に発現し、1分程度で消失すること、また、投与速度を遅くすることによって痙攣の発現が抑制されること等から考えると、血漿中濃度が寄与しているものと考えられる。イヌで中枢作用が認められたときの遊離形 C_{max} (14.7 μ g/mL) はヒト遊離形 C_{max} (2.9 μ g/mL、Poor metabolizer に 400mg を 1日2回の負荷投与後に維持量として 200mg を 1日2回6日間経口投与した際の平均値) を5倍以上上回る濃度であることから、臨床で中枢性作用が発現する可能性は低いものと考えた。しかしながら海外において因果関係を否定できない痙攣等が報告されていることから、添付文書の「使用上の注意」の項に「痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。」と記載し、注意喚起をはかる。

機構は、計算に用いたヒト遊離形 C_{max} 値が平均値であることから、上限値を用いて考察すべきであると考え、申請者に再度照会を行った(照会中)。また、申請者が安全性の判断に用いたヒトの C_{max} の数値は経口投与で維持量の 200mg を 1日2回投与した際の数値なので、300mg を 1日2回投与した際や、静脈内投与を行う際にはより高い C_{max} が予測されることから、この際の安全性について申請者に尋ねている(照会中)。

機構は、申請者が毒性と判断しなかった以下の点について申請者に尋ね、再検討を求めた。

- ・ ラット反復投与で認められた赤血球系パラメータの減少について、本薬投与との関連性が否定できない変化であることから、毒性と判断することが妥当と考えられる。
- ・ ラット経口投与で観察された腎尿細管の硝子滴の所見は、腎重量の増加を伴い、病変が長期化すればリソゾームへの負荷により細胞死を引き起こしうる変化であり、毒性と判断することが妥当と考えられる。
- ・ ラット反復投与で認められたコレステロールの増加については、本薬の薬理作用からは説明できるものでなく、毒性変化ととらえるのが妥当と考えられる。
- ・ ラット及びイヌの反復投与で認められた副腎の変化は、ヒトで発生する可能性が否定されておらず、毒性と判断することが妥当と考えられる。
- ・ イヌの静脈内投与で認められた縮腫の所見は、中枢毒性所見と考えられることから、毒性所見と判断することが妥当と考えられる。
- ・ ウサギ胚・胎児発生に関する試験で認められた着床後死亡率の増加は、胎児側の原因だけでなく、母体側の原因が否定できない。
- ・ ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験で認められた着床率の低下は背景データの範囲内であるとはいえ、最高用量のみで認められた変化であり、本薬投与との関連性を否定できない。

- ・ 追加実施されたラット静脈内 3 カ月投与試験で認められた肝臓の変化は壊死を伴う所見であることから、毒性と判断することが妥当と考えられる。
- ・ 追加実施されたイヌ静脈内 3 カ月投与試験で認められた肝臓の変化は、アルブミンの低値に加え、コレステロールの低値、ALP、AST、AL-T の高値が認められており、毒性と判断することが妥当と考えられる。

申請者より、再検討の結果いずれも毒性と判断するとの回答を得、これに基づいて無毒性量等の考察を変更するとの回答を得た。機構は申請者の回答を了承した（本審査報告(1)に記載した無毒性量の数値等は改訂後のものである）。

次に機構は、イヌ経口 1 カ月投与試験（24mg/kg/日群）及びイヌ静脈内 3 カ月投与試験（12mg/kg/日群）において期外収縮、QTc の延長等の心血管系パラメータの変化が認められていることから、同様の変化が臨床使用条件下で生じる可能性について申請者に尋ねた。申請者より以下の回答がなされた。

経口 24mg/kg/日投与群の遊離形 C_{max} は 8.5～27.8 μ g/mL であり、ヒト poor metabolizer における遊離形 C_{max} （2.9 μ g/mL）の 2.9～9.6 倍であった。また、静脈内 12mg/kg/日投与群の QTc 延長が認められた際の遊離形薬物濃度は 3.1 μ g/mL であり、ヒト poor metabolizer における遊離形 C_{max} （2.9 μ g/mL）の 1.1 倍であった。*In vitro* 評価系においては、50 μ mol/L（17.5 μ g/mL）まで心筋の再分極に対してほとんど影響を示していないことから、本薬は心筋のイオンチャンネルへの直接作用を有さないものと考えられている（「3.() (2)1）循環器系に及ぼす影響」の項参照）。しかしながら非臨床試験においてヒトの血漿中濃度に近い濃度で QTc の延長等が認められたことから、このような心血管系の変化が臨床で発現する可能性は否定できないものとする。また、本件については添付文書上で注意喚起する。

機構は、計算に用いたヒト遊離形 C_{max} 値が平均値であることから、上限値を用いて考察すべきであると考え、申請者に再度照会を行った（照会中）。また、申請者が安全性の判断に用いたヒトの C_{max} の数値は経口投与で維持量の 200mg を 1 日 2 回投与した際の数値なので、300mg を 1 日 2 回投与した際や、静脈内投与を行う際にはより高い C_{max} が予測されることから、この際の安全性について申請者に尋ねている（照会中）。

以上、機構は本薬の安全域については極めて狭い、あるいは存在しないものと判断しており、特に日本人に多いと考えられる poor metabolizer では extensive metabolizer に比べて、 C_{max} 及び AUC の大幅な上昇が予測されることから、極めて慎重な投与を行う必要があるものと考えている。非臨床毒性試験の結果より危惧されるものとしては、肝毒性、眼毒性、血液毒性、心毒性、痙攣等の中枢毒性、腎毒性、催奇形性が主なものであるが、これらについては十分な注意を払う必要があるものと考えている。

4．臨床に関する資料

() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

評価資料として、国内外において健康成人男性及び特殊集団（肝機能低下者、腎機能低下者、高齢者）を対象とした以下の 36 試験が実施された。

国内第 相試験 7 試験 (健康成人男性対象)

- ・ 薬物動態、安全性; VRC-JP- -501、502、503、A1501022、VRC-JP- -501
- ・ CYP2C19 遺伝子多型の解析; VRC-JP- -502、503

国内第 相試験 1 試験 (PPK 解析; A1501001)

海外第 相試験 28 試験 (健康成人男性、特殊集団 (肝、腎機能低下、高齢者) 対象)

- ・ 生物学的同等性試験; A1501005、150-232、A1501017
- ・ CYP2C19 遺伝子多型解析; 150-242
- ・ スイッチ投与; 150-230
- ・ 薬物動態; 150-220
- ・ 薬物相互作用; 150-001、210、228、229、233、234、235、236、239、240、241、243、244、247、A1501009、A1501013、A1501014、A1501015、A1501024
- ・ 網膜・視覚への影響; 150-231、A1501004
- ・ QTc 間隔への影響; A1501041

特殊集団での検討; 150-237、238、250、A1501016、A1501011、A1501012

(1) ヒトにおける体内動態

国内第 相試験

1) 単回経口投与 (試験 No. VRC-JP- -501、VRC-JP- -502)

日本人健康成人男性 (24 例) を対象としたクロスオーバー単回経口投与試験が実施された。本剤 100、200、300 及び 400mg を空腹時に単回経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、100 ~ 400mg 投与における T_{max} の平均値は 1.2 ~ 2 時間であった。また C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ は用量に対して非線形の増加を示し、平均値はそれぞれ 386、910、1,805、2,883 ng/mL 及び 1,816、5,120、11,580、31,008 ng·h/mL であった。 $t_{1/2}$ は用量依存的に延長し、平均値でそれぞれ 4.8、6.1、6.8、11.9 時間であった。

また VRC-JP- -502 試験では、VRC-JP- -501 試験の参加者 (24 例) を対象とし、本剤の CYP2C19 の遺伝子多型 (poor-metabolizer; PM、heterozygous extensive metabolizer; HEM、extensive metabolizer; EM) の解析が実施された。本剤の CYP2C19 の EM に対する PM の C_{max} の平均値の比は本剤 100 ~ 400mg 投与において 0.9 ~ 2.3 倍、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比は 2.0 ~ 5.6 倍であった。

2) 単回点滴静脈内投与 (試験 No. VRC-JP- -502、VRC-JP- -503)

日本人健康成人男性 (18 例) に本剤 1.5、3 及び 6mg/kg を単回点滴静脈内投与した時、本剤の T_{max} は点滴終了時 (点滴開始 1 時間後) と一致し、血漿中濃度 (C_{inf}) は投与量に依存して増加し、平均値は 890、2,107 及び 4,526 ng/mL、 $t_{1/2}$ の平均値は 3.2、4.4 及び 6.4 時間であった。 $AUC_{0-\infty}$ は用量に対して非線形に増加し、平均値は 2,388、6,412 及び 18,144ng·h/mL であった。

VRC-JP- -502 試験参加者のうち、11 例について CYP2C19 遺伝子多型の解析が実施された (VRC-JP- -503 試験)。本剤 1.5 mg/kg 投与群で組み入れられた被験者 3 例 (HEM3

例) 本剤 3 mg/kg 投与群で組み入れられた被験者 2 例 (HEM2 例)、6mg/kg 投与群で組み入れられた被験者 6 例 (HEM 3 例、EM3 例) であり、PM の被験者は存在しなかった。6mg/kg 投与群において、HEM の C_{max} と AUC は EM の約 1.3 倍であり、CYP2C19 遺伝子多型の違いが本剤の薬物動態に影響を与えると考える。

3) 反復投与 (試験 No.VRC-JP- 503、A1501022、VRC-JP- 501)

日本人健康成人男性に本剤 1 回 200mg (5 例) 300mg (6 例) を 1 日 2 回 10 日間反復経口投与した時、最終投与後の C_{max} 、 AUC_{τ} は用量に対し非線形に増加し、200、300mg 投与群でそれぞれ 2,704 (初回投与時: 967、以下同) 7,029 (2,160) ng/mL 及び 18,877 (3,986) 57,215 (9,680) ng·h/mL であった。また、累積係数 (10 日目の AUC_{τ} / 初日の 1 回目投与時の AUC_{τ}) は 200mg、300mg 投与群でそれぞれ 4.9、5.9 であった。また、本剤の血漿中濃度のトラフ値推移から本剤は反復投与において投与 4~7 日目に定常状態に達することが示唆された。さらに、CYP2C19 の PM の定常状態における C_{max} の平均値は 200、300mg 投与群とも EM の約 3 倍であり、 AUC_{τ} の平均値は、EM と比較してそれぞれ 5.3 倍及び 3.7 倍であった。

健康成人男性を対象に、投与初日に負荷投与として本剤 1 回 400mg を 1 日 2 回、以後 1 回 200 又は 300mg が 1 日 2 回 6 日間反復経口投与された。投与初日に負荷経口投与を行うことにより、CYP2C19 の EM 及び HEM の本剤の血漿中濃度は、200mg 群で投与 2 日目、300mg 群では EM が 3 日目、HEM の過半数が 4 日目には定常状態に達していた。また、200mg 投与群に対する 300mg 投与群の反復投与 7 日目における C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値の比は、EM 及び HEM で各々約 2.0 及び 2.5 であり、反復投与時の本剤の薬物動態は投与量に対して非線形性であった。200mg 群の累積係数は EM、HEM 及び PM で 3.1、3.9 及び 6.6 であり、300mg 群では EM 及び HEM で 3.9 及び 6.4 であった。本剤のヒトでの主たる血中代謝物である N-オキシド体 (UK-121,265) は、本剤と比較して反復投与による蓄積性及び遺伝子多型による影響が小さかった (200mg 群; EM:2.0、HEM:2.0、PM:2.5、300mg 群; EM:1.9、HEM:2.0)。

日本人健康成人男性に、投与初日に負荷投与として本剤 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、以後、1 回 3、4mg/kg を 1 日 2 回 9 日間反復点滴静脈内投与した。投与初日に負荷投与を行うことにより、本剤の血漿中濃度は反復投与開始後、速やかに定常状態に達した。反復投与後の定常状態 (10 日目) における本剤の血漿中濃度の平均トラフ値は 3、4mg/kg 群でそれぞれ 1,737 及び 1,864ng/mL、 T_{max} はそれぞれ 1.2 及び 1.0 時間、 C_{max} はそれぞれ 3,929 及び 5,276ng/mL、 AUC_{τ} は 24,794 及び 29,737ng·h/mL、 $t_{1/2}$ は 7.0 及び 5.5 時間であった。3mg/kg 投与群において PM (1 例) では、EM と比較して C_{max} 及び AUC_{τ} がそれぞれ 1.7 及び 3.3 倍であり、PM における本剤の曝露は EM と比較して増大することが示されている。

国内第 相試験

4) 深在性真菌症患者における反復投与 (試験 No.A1501001)

深在性真菌症患者を対象として実施した第 相試験において、血漿中濃度を測定し (100 例から全 529 サンプル、平均 5.2 サンプル/例) 患者における薬物動態の PPK 解析が実施された。本剤の分布容積は健康成人と同様に体重の増加に伴い増加し、97.9L (体重 52.0kg)

と推定された。患者における本剤のクリアランスに関しても健康成人と同様に、CYP2C19のEM、HEM、PMの順に低下、及び加齢によって低下することが確認された。また、患者においては血清アルブミン値の減少により本剤のクリアランスが低下することが確認された。

本解析で得られた患者における薬物動態モデル並びに患者ごとの薬物動態パラメータから、国内第 相試験に組み入れられた患者について、「用法・用量（案）」における用法・用量を反復投与したときの、投与 14 日目の本剤の AUC_{τ} 及び最小血漿中濃度 (C_{min}) がシミュレーションにより求められた。

体重 40kg 以上の患者の場合、 AUC_{τ} 、 C_{min} とともに本剤 300/150mg（負荷投与量/維持投与量、以下同）経口投与と 6/3mg/kg 静脈内投与の推定値は同程度であり、300/200mg 経口投与と 6/4mg/kg 静脈内投与の推定値も同程度であり、それらの値は主要真菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) 及びアスペルギルス属に対する最小殺真菌濃度 (MFC) を上回っていた。また、体重 40kg 未満の患者に対して本剤を 150/100mg 経口投与したときの AUC_{τ} 及び C_{min} の推定値は、体重 40kg 以上の患者に 300/150mg 経口投与したときの推定値とほぼ等しいことが示された。

海外第 相試験

5) 反復投与（試験 No. 150-220、210）

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本剤 1 回 3mg/kg を 1 日 2 回 10 日間反復静脈内投与（3 例）又は 1 回 200mg を 1 日 2 回 10 日間反復投与（3 例）が実施された。なお、定常状態に達する 6 日目のみ、朝の投与に加えて ^{13}C -ポリコナゾールの 3mg/kg 静脈内投与又は 170mg 経口投与が行われ、本剤の吸収、代謝及び排泄について検討された。

その結果、 ^{13}C -ポリコナゾール投与後 1 時間に採取した血漿サンプルでは N-オキシド体が平均 72% を占め、主代謝物であることが明らかになった。また、静脈内投与及び経口投与いずれの投与経路においても尿中に約 80%、糞中には約 20% が排泄された。投与後 96 時間までの総放射能排泄は約 95% であった。

6) 静脈 経口投与切り替え試験（試験 No. 150-230）

外国人健康成人男性 21 例を対象として、投与初日に負荷投与として、本剤 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回静脈内投与、以後、1 回 3、4、5mg/kg 1 日 2 回のいずれかの用量を 6 日間静脈内投与し、その後、経口投与へ切り替えられ、1 回 200、300 又は 400mg の用量を 1 日 2 回の 7 日間経口投与が実施された。各投与量・各投与方法の薬物動態学的パラメータは下記の通りであった。

薬物動態パラメータ	低用量群		中用量群		高用量群	
	静注	経口	静注	経口	静注	経口
	3 mg/kg	200 mg	4 mg/kg	300 mg	5 mg/kg	400 mg
血 C_{max} (ng/mL)	3006	1885	5402	4839	7184	5272
漿 AUC_{τ} (ng·h/mL)	13919	9765	29467	30940	43374	37549
T_{max} (h)	1.07	1.50	1.04	1.43	1.02	1.81

静脈内投与から経口投与に切り換えることによって得られた薬物動態パラメータ(3mg/kg 静脈内投与のAUC は、13919ng·h/mL、200mg経口投与のAUC は9765 ng·h/mL)からも本剤の高いバイオアベイラビリティが示された。

7) 特殊集団における薬物動態

肝機能低下患者(試験 No.150-238、A1501012)

健康成人男性(12例)及び肝機能低下患者(Child-Pugh分類クラスA;8例、B;4例)に対し、本剤200mgを単回経口投与したところ、肝機能低下群のAUC_{0-∞}は正常肝機能群の332.7%(95%CI;[191.0%, 579.4%])に相当した。また、k_{el}(消失速度定数)の差は-0.049(肝機能低下群 正常肝機能群、95%CI;[-0.089, -0.009])と統計学的に有意に減少、t_{1/2}は正常肝機能群7.1hに対し、肝機能低下群14.2hと約2倍に延長が認められた。また、肝機能低下群のCL/Fは34.0L/hであり、正常肝機能群の10.2L/hに比べ30%低下した。

健康成人(6例)又は中等度の肝機能低下者(Child-Pugh分類クラスB、6例)に対し、投与初日にそれぞれ1回400mg又は200mgを1日2回負荷経口投与後、2~7日目にそれぞれ1回200mg又は100mgを1日2回反復経口投与された。正常肝機能群では投与2日目には本剤の血漿中濃度はほぼ定常状態に達したのに対し、肝機能低下群では6日目まで定常状態に達しなかった。肝機能低下群の最終投与後のAUC_τは、正常肝機能群とほぼ同じであったが(比97.1%、95%CI;[53.6%, 176.1%])、CL/Fは51.3%低下していた(95%CI;[28.3%, 92.8%])ため、肝機能低下群における本剤のN-オキソ体の暴露量(AUC_τ、C_{max})は正常肝機能群の約2分の1であった。

腎機能低下患者(試験 No.150-237、A1501016、A1501011)

腎機能低下者(軽度C_{cr}(クレアチニンクリアランス)41~60、中等度20~40、重度<20、正常>80mL/min、各6例計24例)を対象に本剤200mgを単回経口投与したところ、本剤のC_{max}とAUCには腎機能低下の重症度に伴う変化は認められず、対数変換したCL/F、C_{cr}の間にも線形性は認められなかった。

また、腎機能低下患者(中等度C_{cr};30~50(6例)、正常>80mL/min(5例))を対象に本剤1回6mg/kgを1日2回の負荷投与後、1回3mg/kgを1日2回6日間反復点滴静脈内投与したところ、中等度の腎機能低下は正常群と比較してAUC_τ及びC_{max}に有意な影響は与えず、本剤のCLとC_{cr}の間に相関関係も認められなかった。中等度群のSBECD(注射剤の添加物)のC_{max}及びAUC_τは正常群のそれぞれ1.5倍及び4.8倍であった。また、SBECDのCLとC_{cr}の間には強い相関関係(r²=0.857)が認められた。

血液透析を受ける腎不全患者(7例)を対象に本剤1回6mg/kgを1日2回の負荷投与後、2~5日目に1回3mg/kgを1日2回反復点滴静脈内投与したところ、本剤はクリアランス7.3L/h(121mL/min)で透析され、4時間の血液透析では血漿中の8%が除去された。

高齢者及び女性(試験 No.150-250)

非高齢者(18~45歳、男性18例、女性18例)及び高齢者(65歳以上、男性18例、女性18例)に本剤6mg/kgを単回点滴静脈内投与後、7日間の休薬後、7日間反復経口投与(1日目1回400mgを1日2回、以降1回200mgを1日2回)したところ、反復経口投

与時において、高齢男性における C_{max} 及び AUC_{τ} は非高齢男性よりも各々61%及び86%高かった。高齢女性と非高齢女性の間で C_{max} 及び AUC_{τ} に変化は認められなかった。

また、非高齢女性における C_{max} 及び AUC_{τ} は非高齢男性よりもそれぞれ83%及び113%高く、高齢男性と高齢女性の間で C_{max} 及び AUC_{τ} に変化は認められなかった。

国内第3相試験(試験 No.A1501001)では性別に基づく用量調整は実施されていないが、男女間で発現した有害事象及び発現率に大きな差は認められなかった。また、国内第3相試験の日本人患者におけるポピュレーション PK 解析では、性別は本剤の薬物動態に影響を与える共変量として同定されず、性差は認められていない。

8) 薬物相互作用(試験 No.150-228、A1501024、150-233、150-243、150-240、A1501024、150-210、150-235、150-001、A1501009、A1501015、A1501013、150-234、150-239、150-241、150-234、150-239、150-241、150-236、A1501014)

シクロスポリン、タクロリムス、sirolimus、プレドニゾロン、アジスロマイシン、エリスロマイシン、フェニトイン、インジナビル、ワルファリン、ミコフェノール酸モフェチル、リファンピシン、rifabutin、ラニチジン、シメチジン、オメプラゾール及びジゴキシンについて薬物相互作用が検討された。本剤と併用した際、各薬剤の C_{max} 及び AUC は次のように増加した。

	C_{max}	AUC
オメプラゾール	2.2 倍	3.8 倍
フェニトイン	1.7 倍	1.8 倍
シクロスポリン	1.1 倍	1.7 倍
タクロリムス	2.2 倍	3.2 倍
sirolimus	5.6 倍	10.1 倍
rifabutin	3.0 倍	4.3 倍

また、ワルファリンを併用した場合プロトロンビン時間が1.9倍延長したことから、オメプラゾール、フェニトイン、シクロスポリン、タクロリムス、ワルファリンについては、併用注意とされた。また、sirolimus 及び rifabutin については、併用禁忌とされた。一方、プレドニゾロン、インジナビル、ミコフェノール酸モフェチル及びジゴキシンを併用した場合これらの薬剤に影響は与えないことが確認されている。

一方、併用薬が本剤の PK に及ぼす影響については、リファンピシン、rifabutin、フェニトイン、オメプラゾール、シメチジン、エリスロマイシン、インジナビル、アジスロマイシン及びラニチジンを用いて検討された。

	C_{max}	AUC
リファンピシン	-93%	-95%
rifabutin	-69%	-78%
フェニトイン	-49%	-69%
タクロリムス	2.2 倍	3.2 倍

sirolimus	5.6 倍	10.1 倍
rifabutin	3.0 倍	4.3 倍

リファンピシン、rifabutin、フェニトインについては併用注意とされた。オメプラゾール、シメチジン、エリスロマイシン、インジナビル、アジスロマイシン及びラニチジンについては本剤の PK に対し影響は認められなかった。

9) 日本人及び外国人における薬物動態の比較

国内外で実施した第 Ⅲ 相試験及び臨床薬理試験から得られた日本人 64 例及び外国人 172 例の本剤の血漿中濃度データについて、非線形混合効果モデルを用いたポピュレーション PK 解析を実施し、薬物動態上の民族間の差について検討された。その結果、被験者間の薬物動態の差を説明する共変量として、CYP2C19 の遺伝子多型と体重・身長の変量を考慮した際、日本人と外国人の間に薬物動態上の差は認められなかった。

日本人及び外国人における本剤の血漿蛋白結合率はそれぞれ 47.8 ~ 62.7% (試験 No. VRC-JP-1503、VRC-JP-1501) 及び 53.6 ~ 55.0% (試験 No.150-237、150-238) で近似していた。

本剤投与後 1 時間の本剤の血漿中濃度に対する血漿中 N-オキシド体 (UK-121,265) 濃度の比は、日本人及び外国人でそれぞれ 1.79 及び 1.89 でよく一致した。また、反復投与時の定常状態における主要尿中代謝物 (未変化体を含む) の割合は日本人及び外国人でほぼ一致した。

以上より、日本人及び外国人における本剤の薬物動態は大きな差は認められなかった。

10) 経口製剤における生物学的同等性 (試験 No.150-232、試験 No.1501017、試験 No.A1501005)

本剤の臨床試験においては、研究用錠剤、市販用検討錠剤、市販用錠剤の 3 種類の異なる錠剤が使用されたことから、これらの生物学的同等性についての検討がなされた。

その結果、市販用検討錠剤 (ロット番号: 4469-109、N6117) と研究用錠剤 (ロット番号: 3509-140) の生物学的同等性試験を実施された結果、 AUC_t については生物学的同等性が認められたものの、 C_{max} については、研究用錠剤の方が約 20% 高く、製剤の比の 90% 信頼区間は生物学的同等性の範囲 (80 ~ 125%) を超えており、生物学的同等性は認められなかった。

市販用検討錠剤と市販用錠剤の生物学的同等性については、2 つの試験が実施された。市販用検討錠剤 (ロット番号: N6117) と市販用錠剤 (ロット番号: N8175) について、比較した試験においては、 AUC_t においては、生物学的同等性が認められたものの C_{max} については、市販用錠剤の方が約 20% 高く、90% 信頼区間も 110 ~ 130% と 2 製剤間に生物学的同等性は認められなかった。次に、市販用検討錠剤 (ロット番号: N6238) と市販用錠剤 (ロット番号: N8175) について検討した結果については、 AUC_t 及び C_{max} とも生物学的同等性が認められた。

2 つの試験において、生物学的同等性が認められなかった理由として、溶出率の相異が挙げられている。*In vitro* 溶出性を日局溶出試験法第 Ⅰ 法 (法, 毎分 回転, :) により比較された結果、 分における溶出率は、研究用錠剤 (ロット番号: 3509-140) 及び

市販用検討錠剤（ロット番号：4469-109 及びロット番号：N6117）で、各々 %、 %及び %であり、研究用錠剤の溶出率は、市販用検討錠剤の溶出率より高いことが確認された。また、市販用検討錠剤と市販用錠剤については、生物学的同等性試験において C_{max} が市販用製剤と同等であった市販用検討錠剤の溶出率は、市販用錠剤と同等であったが、 C_{max} が低かった市販用検討錠の溶出率は市販用錠剤の溶出率よりも低かった。このように溶出挙動について、製剤間で相異が認められているものの、外国では外国第 相試験において錠剤の溶出の差により有害事象の種類や発現頻度の差がないことが申請後に確認されている。

また、市販用錠剤の 50 mg 錠及び 200 mg 錠の生物学的同等性は各々規格溶出試験条件において速やかに溶出し、50 mg 錠（4 錠）及び 200 mg 錠（1 錠）の溶出曲線にほとんど差は認められず 50 mg 錠及び 200 mg 錠の溶出性は同等と判定されている。

< 機構における審査の概略 >

(1) 安全性に関する薬物動態

機構は、CYP2C19 の欠損被験者（PM）、低活性な被験者（HEM）及び正常被験者（EM）各群における安全性マージンを考慮すべき薬物動態パラメータについて申請者に説明を求めた。申請者は以下の通り回答した。

海外第 相試験（試験 No.150-230）の成績から C_{max} が約 $6\mu\text{g/mL}$ を超える場合に肝機能検査値異常の発現頻度が上昇する可能性が示唆されたが、臨床現場を考慮すると C_{max} や AUC を安全性の評価基準として用いることは困難なため、国内第 相試験計画時には安全性マージンとして本薬のトラフ血漿中濃度を考慮した。

国内第 相試験（試験 No.VRC-JP- -503）で健康成人男性に本剤 200mg を 1 日 2 回反復経口投与した場合の定常状態における本剤の血漿中濃度の C_{max} とトラフ値の関係は、CYP2C19 の PM においてトラフ血漿中濃度が $4.5\mu\text{g/mL}$ のとき、 C_{max} が約 $6\mu\text{g/mL}$ であった。また、国内外の健康成人に対する薬物動態試験の成績から、トラフ血漿中濃度が $4.5\mu\text{g/mL}$ を超えたとき、 C_{max} が $6\mu\text{g/mL}$ を超えると推定した。日本人においては、HEM 及び EM に対して本剤を高用量（1 回 300mg を 1 日 2 回）反復投与した場合にも PM と同様の定常状態のトラフ値を示した。したがって、安全性のモニタリングの指標となるのは投与期間中に一貫して採血可能なトラフ血漿中濃度であり、実際の安全性上の血漿中濃度の目安は約 $4.5\mu\text{g/mL}$ 以下であると考えた。

ただし、PM に対して経口剤 200mg を 1 日 2 回、あるいは注射剤 4mg/kg を 1 日 2 回投与した場合の定常状態の平均トラフ値は、EM 並びに HEM に比べて明らかに高く、 $4.5\mu\text{g/mL}$ を上回ることが推測された。一方、EM、HEM に同用法・用量で投与した場合には概ね $4.5\mu\text{g/mL}$ 以下であったが、CV 値が 100.6%、75.6%であったことより EM、HEM においても様々な背景因子により血漿中濃度が PM 患者と同様に高くなる可能性も考えられた。

したがって、国内第 相試験計画時には「トラフ値 $4.5\mu\text{g/mL}$ を安全性上の目安」としていたものの、実際の患者の安全性を予測する目安としては必ずしも強いものではなく、海外と同様に減量を行うにあたっては有効性・安全性に関する臨床的判断を中心に決定すべきであり、トラフ値等の血漿中濃度測定は担当医の判断の参考の 1 つとして位置付けで実施するのが適切であると考えた。

なお、本剤の主要代謝酵素は CYP2C19 であり、本酵素の遺伝子型は血漿中濃度に影響を与

える重要な因子の 1 つであることは使用上の注意の解説等で市販後に十分情報提供する予定であるが、肝機能低下等の複雑な背景因子を有する深在性真菌症患者における本薬の血漿中濃度は、CYP2C19 遺伝子型以外の多くの因子にも影響を受けること、同じ CYP2C19 遺伝子型でも血漿中濃度には患者間で非常にばらつきがあること、本剤の治療対象となるのは緊急の治療を要する生命に影響する重篤な疾患が多いことなどにより、本剤投与前に CYP2C19 PM を識別する必要やさらなる特別の注意喚起の必要性は低いと考えている。

機構は、CYP2C19 遺伝子以外にも本剤の血中濃度に影響を与える因子が存在している旨は理解し得るものの、CYP2C19 PM に関する注意喚起の必要性が低いという申請者の見解には同意しかねる。現状の医療環境は、遺伝子型の測定が日常的に実施されている状況ではないが、CYP2C19 PM が本剤の薬物動態に与える影響については、情報提供が必要であると考える。

さらに機構は、トラフ値以外の観点から安全性マージンを考察するように求めた。申請者は以下の通り回答した。

日本人患者（国内第 3 相試験、試験 No.A1501001）の PPK モデルからベイズ推定された患者毎の本薬の C_{max} 及び AUC_{τ} と「肝に関する因果関係を否定できない有害事象」発現の関係について検討した。

有害事象が発現した患者の有害事象発現前 1 週間の本薬の平均推定 C_{max} 及び AUC_{τ} 値と、発現しなかった患者の投与期間全体の平均推定 C_{max} 及び AUC_{τ} 値を比較した結果、「肝に関する因果関係を否定できない有害事象」が発現した群において C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値及び中央値はやや高い値を示した。しかし、いずれのパラメータにおいても両群での分布の重なりは大きく、有害事象発現を予測する適切な閾値ではなかった。また、 C_{max} 及び AUC_{τ} の分布は、トラフ値の分布と良く一致しており、トラフ値と同様に C_{max} 及び AUC_{τ} については実際の患者における安全性マージンとして設定することはできないと考える。

機構は、 C_{max} 及び AUC_{τ} について、安全性マージンとして設定できないという点については了承するものの、トラフ値を $4.5\mu\text{g/mL}$ とする根拠も乏しいと考える。

また、機構は、血漿中濃度の測定はどの医療機関においても簡便に行えるのかについて説明を求めた。申請者は以下の通り回答した。

本薬に対する感度・特異度の高い抗体を利用した血中濃度を測定するためのキットが構築されていないため、濃度測定には Pennick らにより開発されたダイオードアレー検出器を用いた固相抽出を伴った高速液体クロマトグラフィ法（HPLC 法）が推奨される。本測定法における検量線の範囲は $0.2 \sim 10\mu\text{g/mL}$ であり、日間の真度は $-9.2 \sim +0.3\%$ 、精度は $7.8 \sim 16.0\%$ であり、感度も高い。既に市販後の血漿中濃度測定の実施については治験時の HPLC 法にて血漿中濃度測定を行った臨床検査会社と交渉を進めており、これらの検査会社を利用した場合には国内のほとんどの医療機関が依頼から 3～5 日で測定することができ、臨床上問題となることは殆どないと考える。

機構は測定が簡便に行えるようになるという点については、了承するものの、血中濃度測定の必要性・重要性については、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。

機構は、健康人と患者における本剤の薬物動態に差異について説明を求めた。申請者は以下

の通り、回答した。

日本人患者の試験（国内第 相試験、試験 No.A1501001）では、患者の年齢の中央値は 60 歳（平均値 59 歳）と比較的高いものであった。本剤のクリアランスは加齢により低下する傾向が認められているが、日本人健康高齢者のデータが存在しないため比較ができないため、日本人患者における 1 日 2 回 14 日間反復投与時の定常状態における AUC_t と外国人健康高齢者（65 歳以上）のデータを比較した。外国人健康成人と日本人患者では、静脈内投与時の曝露量が類似していたが、経口投与時の曝露量には違いが認められ、両者の体重差（中央値：健康成人 69kg、患者 52kg）に起因するものと考えた。年齢及び CYP2C19 の遺伝子多型を考慮した後に認められた経口投与時の日本人患者と外国人健康成人の曝露量の差異を示した理由として、健康成人と患者で静脈内投与時の曝露量が類似していたことから両者の体重差が大きく関与しているものと考えたが、本剤の薬物動態に影響を及ぼした要因は年齢、体重及び CYP2C19 の遺伝子多型だけでなく、患者と健康成人の間の肝機能の程度の差も関与しているものとする。第 相試験では深在性真菌症患者に対し種々の併用薬の投与を実施しており、患者の基礎疾患又は合併症も患者間で多様であったことから、これらの患者特有の要因が複雑に関係することで患者と健康成人の薬物動態に差が生じたものと推測する。

機構はこれを了承した。

(2) 肝機能低下

機構は、本剤は肝代謝型の薬剤であり、本剤が非線形薬物動態を示すことや CYP2C19 欠損患者が日本人に多いことを考慮すれば重度の肝機能低下患者に対しては投与禁忌とする必要性がないかについて、申請者に見解を求めた。申請者は以下の通り回答した。

中等度肝機能低下患者（Child-Pugh 分類クラス B）を対象とした海外臨床薬理試験（試験 No.A1501012）において、健康成人に対しては通常の維持用量（1 回 200mg 1 日 2 回）、肝機能低下患者に対してはその半量（1 回 100mg 1 日 2 回）を投与したところ、定常状態における本剤の AUC は両群で同様であり、安全性プロファイルは明らかな差が認められなかった。本試験成績に基づき、軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス A、B の肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常用量とし、2 日目以降の投与量を通常量の半量とすることとした。

また、海外申請時に肝疾患を有する患者における有害事象の発現状況を検討するよう欧州医薬品委員会（CPMP）より要請があったため、特に「GVHD」、「肝ウイルス性感染症」、「慢性肝疾患」、「他の肝疾患」を有する患者での安全性プロファイルを検討したところ、特に全体のポピュレーションとの間に明確な差は認められなかった。

さらに、本剤の対象は適切な治療選択肢がない極めて重篤で致死的な疾患であることから、治療により得られるベネフィットとその安全性上のリスクを比較すると、重度の肝機能低下患者を一律に禁忌とするのは適切ではないと考えている。

したがって、重度の肝機能低下患者（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）に対する投与は慎重投与とし、投与する場合は軽度～中等度肝機能低下患者に準じて通常の維持投与量の半量を投与し、その後肝機能検査値の推移や血漿中濃度を参考として安全性を十分にモニタリングし、必要により減量や投与中止等の処置を行う必要があると考える。また、重度の肝機

能低下患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、添付文書において重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的な検査の実施について注意喚起する。

また、国内第 相試験の PPK 解析においても、肝機能の指標の一つであるアルブミン値の減少に伴い本剤のクリアランスが減少することが示された。したがって、軽度～中等度の肝機能低下者（Child-Pugh 分類 クラス A 及び B）へは、本剤の血漿中濃度を速やかに定常状態に到達させるために標準負荷用量を投与してよいが、維持投与量は 2 分の 1 に減量することを推奨すると考えている。

機構はこれを了承した。

(3) 腎機能低下

機構は、非臨床試験の成績から添加物 SBECD が投与 24 時間後においても腎皮質に残存し、反復投与で累積することが示唆され、ヒトにおいても SBECD 未変化体の 95% が腎排泄されることから、特に中等度～重度の腎機能低下患者において投与禁忌とする必要性がないかについて、申請者に見解を求めた。申請者は以下の通り回答した。

海外第 相試験（試験 No.A1501016）において、腎機能低下者に本剤の注射剤を反復投与した場合の SBECD の薬物動態を検討した。正常腎機能者（ $C_{cr} > 80\text{mL}/\text{min}$ ）及び中等度腎機能低下者（ $C_{cr} 30 \sim 50\text{mL}/\text{min}$ ）に対して、初日は本薬 1 回 $6\text{mg}/\text{kg}$ （SBECD $96\text{mg}/\text{kg}$ を含有）を 1 日 2 回、投与 2～7 日目は本薬 1 回 $3\text{mg}/\text{kg}$ （SBECD $48\text{mg}/\text{kg}$ を含有）を 1 日 2 回投与したところ、本薬及びその代謝物である UK-121,265 の薬物動態は変化しなかったが、SBECD の薬物動態には腎機能の影響が認められ、正常腎機能群のトラフ SBECD 濃度は定量限界未満であったのに対し、中等度腎機能低下群の投与 2 日目におけるトラフ SBECD 濃度は $100\mu\text{g}/\text{mL}$ に達し、明らかな SBECD の蓄積が認められた。

また、腎機能の低下を有する群において 7 例中 2 例で血清クレアチニンの上昇が認められ投薬中止された。

海外では重度の腎機能低下（ $C_{cr} < 30\text{mL}/\text{min}$ ）を有し、本剤注射剤が投与されている症例があり、安全性プロファイルについても検討している（試験 No.150-237、試験 A1501016 及び試験 A1501011）。その結果、腎機能低下の程度が悪化する程、SBECD を含有する本薬の注射剤が投与されている場合にクレアチニン増加や腎不全 NOS の発現頻度は上昇する傾向であった。また、中等度～重度の腎機能低下のある患者に本薬の静注剤を投与した場合、SBECD の蓄積が認められているので、血清クレアチニン値をモニタリングして腎機能の変化に注意することが必要と考える。

しかし、本剤の対象は適切な治療選択肢がない極めて重篤で致死的な疾患であることから、経口摂取が不可能な場合、本剤の注射剤投与により得られるベネフィットとその安全性上のリスクを比較すると、海外と同様に中等度～重度の腎機能低下があっても禁忌とするのは適切ではないと考えている。

したがって、添付文書において、中等度～重度の腎障害のある患者への注射剤投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとし、血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には経口剤への切り替えを考慮するように注意喚起する。

中等度又は重度の腎機能低下者（ $C_{cr} < 50\text{mL}/\text{min}$ ）では、患者に対する危険性と有益性の評価に基づいて本剤の静脈内投与が妥当である場合を除き、本剤の静脈内投与を避けるべきであ

ると考える。なお、腎機能の程度の違いによる本剤の血漿蛋白結合率の変化は認められていない。

機構は、これについて以下のように考える。

SBECD については腎機能の低下に伴う蓄積性が認められること、海外で実施された臨床試験により、腎機能が低いほど SBECD 含有の本剤投与下におけるクレアチニン増加や腎不全 NOS 発現頻度上昇が認められていること、また、毒性試験において、尿細管、腎盂及び膀胱の細胞質の空胞化が認められていることから、腎機能障害のない患者に比べ、腎機能障害のある患者に投与することはリスクが高いと考える。申請者も述べている通り、 $C_{cr} < 30\text{mL}/\text{min}$ に対しては、原則として本剤の静脈内投与を避けるべきであると考え。しかし、本剤は既存の抗真菌薬によって効果が期待できないような菌種に対しても抗菌力が認められるなどの特徴を有することから、治療上、特に必要とする場合には本剤が治療薬選択肢の一つとなり得よう「 $C_{cr} < 30\text{mL}/\text{min}$ の患者は原則禁忌」とすべきである。

申請者は上記の機構の見解を踏まえ、ブイフェンド 200mg 静注用の添付文書【原則禁忌】の項に、「重度の腎機能障害のある患者（クレアチンクリアランス $< 30\text{mL}/\text{min}$ ）」の記載をする旨を了承した。

(4) 加齢・性差の影響

機構は、加齢及び性差を検討した臨床薬理試験（試験 No.150-250）の成績から体重で補正した C_{max} 及び AUC_{τ} を示し、考察するように求めた。申請者は以下の通り回答した。

海外臨床薬理試験（試験 No.150-250）では加齢及び性差を検討するため、非高齢者の男女健康成人及び高齢者の男女健康成人を組み入れ、ポリコナゾールを反復経口投与し、各被験者群における血漿中ポリコナゾール濃度の C_{max} 及び AUC_{τ} について比較検討した。

非高齢男性における本薬の C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は、体重補正前、補正後のいずれの値も他の 3 群より低値であった。非高齢男性の体重補正後の C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値に対する高齢男性の比（高齢男性 / 非高齢男性）はそれぞれ 178.7%（補正前 160.5%）及び 206.7%（185.7%）であり、また、非高齢女性に対する高齢女性の比（高齢女性 / 非高齢女性）はそれぞれ 86.2%（82.6%）及び 79.0%（75.8%）であった。また、 C_{max} 及び AUC_{τ} におよぼす性別の影響は、非高齢男性に対する非高齢女性の比（非高齢女性 / 非高齢男性）は補正後に 155.5%（183.3%）及び 180.3%（212.5%）と減少した。しかしながら、高齢男性と高齢女性との比（高齢女性 / 高齢男性）は体重補正後の C_{max} 及び AUC_{τ} でそれぞれ 75.0%（94.4%）及び 68.9%（86.7%）であり、補正前と比較して大きな差は認められなかった。

以上から、本剤の C_{max} 及び AUC_{τ} が非高齢男性において非高齢女性よりも低かった原因の一部は体重の差で説明が可能と考えられるが、第 1 相試験及び臨床薬理試験の PPK 解析において体重を共変量としてモデルに加えた後も、性別が共変量としてモデルに組み込まれたことから、体重のみを原因とすることはできないと考える。加齢の影響については、同じ性別での非高齢者と高齢者の体重差が小さかったためと考える。

機構はこれを了承した。

(5) 食事の影響

機構は、食間投与を規定する必要性について見解を求めた。申請者は以下の通り回答した。

日本人健康成人男性において本薬の市販用検討錠剤 200mg を単回経口投与したときの本薬の薬物動態に対する食事(約 600kcal)の影響を検討した際(試験 No.VRC-JP- 501)には、食事により血漿中本薬濃度が低下する傾向が認められたものの、空腹時及び食後投与時における本剤の最高血漿中濃度(C_{max} ; 幾何平均の比 88.4%、95%CI. [57%, 138%])及び血漿中濃度-時間曲線下面積($AUC_{0-\infty}$; 幾何平均の比 88.3%、95%CI. [69%, 112%])に有意な差は認められなかった。したがって、国内の添付文書(案)の通常の用法・用量としては、食間投与を規定する必要はないと考えている。

しかし、外国人健康成人男性において本剤の市販用錠剤を 1 回 200mg 1 日 2 回 7 日間反復経口投与の際、反復投与 7 日目において高脂肪食(約 1000kcal)を摂取直後の薬物動態を検討したところ(試験 No.A1501005) 反復投与 7 日目の C_{max} は 66%(幾何平均の比、95%CI. [61%, 72%])及び投与間隔(12 時間)における AUC (AUC_{τ}) は 76%(95%CI. [73%, 80%])と空腹時投与より、それぞれ 34%及び 24%低下した。 T_{max} は食事により 1.4 時間遅延した。

したがって、海外の添付文書では、食事の 1 時間以上前、又は 1 時間以上後の服用が推奨されており、日本人における食事の欧米化の現状を鑑み、通常の用法・用量として食間投与と改訂する。

機構はこれを了承した。

(6) 薬物相互作用

機構は、薬物相互作用に関する注意喚起について、併用禁忌あるいは併用注意とした基準について説明を求めた。申請者は以下の通り、回答した。

薬物相互作用に関する注意喚起については、臨床試験及び *in vitro* 試験の結果、類薬の情報及び外国における状況等の情報を可能な限り収集し、総合的に判断し「併用禁忌」又は「併用注意」を規定した。

海外臨床試験において、リファンピシン、rifabutin、フェニトイン、オメプラゾール、シメチジン、エリスロマイシン及びインジナビルとポリコナゾールを併用したときの本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、リファンピシン、rifabutin、フェニトインはポリコナゾールの代謝酵素を誘導し、血漿中の本薬の濃度を著しく低下させたことから「併用禁忌」とした。また、オメプラゾール(CYP2C19 阻害剤)、シメチジン、エリスロマイシン(CYP3A4 阻害剤)及びインジナビル(CYP3A4 阻害剤)の併用では、本薬の薬物動態に対し、投与量調節が必要となるほどの変化は確認されなかった。フェニトインの併用では、血漿中の本薬の濃度を減少させたが、フェニトインとの併用投与中に本薬の経口投与量を 200mg、1 日 2 回から、400mg、1 日 2 回に変更したところ、本薬の C_{max} 及び AUC_{τ} はフェニトイン併用前(用量: 200mg、1 日 2 回)の値とほぼ一致し、投与量調節により併用が可能と考えられるため、「併用注意」とした。

また、*in vitro* 試験における検討において、ヒト肝ミクロソームを用いたポリコナゾールの代謝に及ぼす影響を検討した結果、テルフェナジン、シクロスポリン、(S)-ワルファリン、シメチジン、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル及び lovastatin では影響しないものの、エチニルエストラジオール、オメプラゾール、リトナビル、デラビルジン及びタクロリムスではある程度の阻害が生じた。一方、アンプレナビル及びエファビレンツによる阻害は弱いものであった。したがって、*in vitro* 試験ではインジナビルを除く HIV プロテアーゼ阻害薬(例: リ

トナビル、アンプレナビル)及び非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬(デラビルジン、エファビレンツ)は、本薬の代謝を阻害することから、併用投与により血漿中の本薬の濃度を上昇させる可能性があり、有害事象発現の可能性を否定できないと考える。また、HIV プロテアーゼ阻害薬は、本薬と同じアゾール系の抗真菌薬のイトラコナゾールに対して、「併用注意」と規定されているので HIV プロテアーゼ阻害薬(インジナビルを除く)を「併用注意」とした。また、*in vitro*及び臨床試験は実施していないが、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬は本薬の薬物代謝酵素を誘導するおそれがあり、血漿中ポリコナゾールの上昇による有害事象の発現、又は、血漿中ポリコナゾール濃度の低下により効果が得られない可能性があるため「併用注意」とした。

さらに、類薬及び外国添付文書における検討において、*in vitro*試験及び臨床試験は実施されていないが、カルバマゼピン及び長時間作用型バルビツール酸誘導体は、薬物代謝酵素を誘導し血漿中ポリコナゾール濃度を著しく低下させるおそれがあるため、外国添付文書に合わせて「併用禁忌」とした。

機構はこれを了承した。

(7) 体重の影響

機構は、体重 40kg 未満は経口投与の用量が 1/2 とされているが、EM 群におけるシミュレーション値では明らかに用量が不足していると考え、遺伝子多型に関係なく体重 40kg 群を 1/2 量とすることの妥当性について説明を求めた。申請者は以下の通り、回答した。

本剤の治療対象となる患者の体重と用量の関係については、国内第 Ⅲ 相試験(試験 No.A1501001)から得られた血漿中の本薬の濃度を用いて、PPK 解析を実施し、安全性と治療効果を満たす用法・用量を検討した。

国内第 Ⅲ 相試験において、CYP2C19 の遺伝子型が EM であり体重 40 kg 未満の患者は 1 例(被験者 ID AAAA*)であった。この患者に維持投与量として本剤を 100 mg、1 日 2 回投与したときの投与 14 日目における本剤のトラフ血漿中濃度のシミュレーション値は 0.35µg/mL であり、1µg/mL を大きく下回っていた。この点を考慮し、体重 40kg 未満の患者には、症状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 回まで増量できると設定しており、実際に、ID AAAA*の被験者では維持投与量を 100mg から 150mg に増量することで治療に成功している。

しかし、通常は患者の CYP2C19 の遺伝子型は不明であり EM 以外の患者における安全性も考慮する必要性があり遺伝子多型に関係なく体重 40kg 未満の患者で維持投与量として 1 回 100mg とすることは妥当であると考え。

機構はこれを了承した。

(8) 用量調節について

機構は、用量調節のための基準について説明を求めた。申請者は以下の通り回答した。

本剤の用法・用量は、初日に負荷投与した後、2 日目以後から維持投与を開始し、有効性・安全性に基づく臨床判断に加え、血漿中濃度も参考にして用量を調整しながら、最終的に決定された至適投与量を維持投与するものである。

本剤においては、血漿中濃度の上限及び下限を深在性真菌症患者集団で一律に規定することはできず、海外では血漿中濃度測定の意味は少ないと考え、投与量の調整は有効性及び安全性

に関する臨床判断に基づいて実施することとした。一方、国内では血漿中濃度測定を実施することは、本剤は血漿中濃度の被験者間のばらつきが非常に大きく、投与量から被験者の血漿中濃度を正確に予測することが困難な上、日本人では約 20%の患者が本剤の主要代謝酵素である CYP2C19 の PM であるため、血漿中濃度のばらつきはさらに大きくなり、血漿中濃度が著しく高くなる被験者も存在する可能性が考えられる。また、肝機能検査値異常発現の頻度は比較的高く、国内第 Ⅰ 相試験で 29.0% (29/100)の被験者に因果関係を否定できない肝に関する有害事象が発現している。そのため、減量の判断については肝機能検査値の変化等の臨床的判断のみに依存するよりも、血漿中濃度を測定し参考とすることは被験者の安全性確保のために意義があると考えられる。但し、有効域・安全域が存在しないため、減量は臨床判断に基づくものが主体であり、血漿中濃度はあくまで担当医が減量の必要性を判断する参考の 1 つとして位置付けるのが妥当と考える。

機構はこれを了承した。

以上より、機構は肝機能障害患者、腎機能患者に対する投与については注意が必要であり、また、トラフ値 4.5µg/mL を安全性マージンの指標とすることに対しては疑問を抱くものの、これら以外については、提出された資料において、本剤の ADME に関しては問題ないとする。

() 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 >

有効性評価資料として国内第 Ⅰ 相試験 1 試験、及び国外第 Ⅰ 相試験 3 試験の試験成績が提出された。安全性評価資料としては、これらを含む国内 8 試験、国外 40 試験が評価資料として、また、海外 20 試験が参考資料として提出された。

(1) 国内第 Ⅰ 相試験

日本人健康成人男子を対象とした国内第 Ⅰ 相試験として下記の 5 試験が実施された。経口投与では単回投与 60 例、反復投与 42 例、静脈内投与では単回投与 29 例、反復投与 12 例が評価対象とされた。

1) 日本人健康成人男子における単回経口投与試験 (試験 No.VRC-JP- 501 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >)

日本人健康成人男子を対象に本剤の忍容性の確認及び薬物動態の検討を目的として、市販用検討錠剤を用いた単回投与試験 (100mg ~ 400mg 空腹時、1 群 6 例、5 群。機構注: 200mg 投与群については、クロスオーバー試験のため 1 症例につき 2 回カウントされた延べ人数として提示されている。) が実施された。なお、200mg 投与群については、クロスオーバー試験として食後投与も実施された (薬物動態については「() 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

有害事象は、70.0% (21/30 例) に認められた。いずれの有害事象も軽度であり、投与翌日には回復した。有害事象のうち、因果関係が否定されなかったもの (以下、副作用) は 53.3% (16/30 例) であり、主な症状は頭痛、眠気、羞明、視覚異常、下痢であった。視覚障害の副作用は 300mg 投与群 (3/6 例) 及び 400mg 投与群 (4/6 例) の 2 群にのみ認められていた。

また、臨床検査値異常は認められなかった。

2) 日本人健康成人男子における単回静脈内投与試験 (試験 No.VRC-JP- 502 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >)

日本人健康成人男子を対象に本剤の忍容性の確認及び薬物動態の検討を目的として、単回静脈内投与試験 (1.5、3.0、6.0mg/kg、各群 6 例、計 18 例) が実施された (薬物動態については「()臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

有害事象は 83.3% (15/18 例) に認められたが、重篤とされた事象は認められなかった。副作用は 50.0% (9/18 例) に認められ、主な症状は頭痛と羞明 (いずれも軽度) であった。副作用及び視覚障害とも用量が多くなるに連れ、その発現数が多く認められた。

臨床検査値異常は 16.7% (3/18 例) に認められたが、いずれも無処置で速やかに回復し、副作用とされたものはなかった。また、心電図所見において期外収縮が 1 例 (3.0mg/kg 群)、電子瞳孔径検査において縮瞳が 1 例 (6.0mg/kg 群) 認められ、これらは因果関係を否定できないと判断された。

3) 日本人健康成人男子における単盲検反復経口投与試験 (試験 No.VRC-JP- 503 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >)

日本人健康成人男子を対象に、本剤の忍容性の確認、薬物動態の検討を目的として、市販用検討錠剤を用いた反復経口投与試験 (200、300mg、各群 9 例 (本剤群 6 例、プラセボ群 3 例) 計 18 例、1 日 2 回 10 日間投与) が実施された (薬物動態については「()臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

有害事象は本剤投与 12 例中 10 例 125 件 (200mg 群 4 例 34 件、300mg 群 6 例 91 件) に認められたが、重篤な事象は認められなかった。副作用は 37 件に認められ、主なものは、調節障害 8 例 (200mg 群 : 3 例、300mg 群 : 5 例)、視覚異常 6 例 (200mg 群 : 1 例、300mg 群 1 例)、羞明 5 例 (200mg 群 : 2 例、300mg 群 : 3 例) といずれも視覚異常であった。視覚障害は有害事象として 9 例に認められており、内訳は眼痛 1 件、羞明 2 件、視覚異常 1 件、調節異常 3 件 (以上、200mg 群)、眼の異常 1 件、眼痛 1 件、羞明 3 件、視覚異常 5 件、調節障害 5 件、眼瞼痙攣 1 件 (以上、300mg 群) であった。いずれも軽度とされ、発現日の翌日までに回復した。臨床検査値異常は、200mg 群では認められず、300mg 群の 3 例 9 件に認められた。9 件のうち、5 件は軽度、残り 4 件は中等度とされた。副作用は 2 例 7 件に認められ (うち 1 例は CYP2C19 PM (Poor Metabolizer))、内訳は LDH 上昇 1 件、 γ -GTP 上昇 2 例、GOT 上昇 2 例、GPT 上昇 2 例であった。いずれの副作用も投与終了 4 日後までに回復した。

4) 日本人健康成人男子における単盲検反復静脈内投与試験 (試験 No.VRC-JP- 501 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >)

日本人健康成人男子を対象として、本剤の薬物動態及び忍容性を確認することを目的に反復静脈内投与試験が実施された (薬物動態については「()臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

本試験は、Step1、Step2 に分けられ、各ステップとも、単回投与後反復投与が行われた。

Step1 (本剤 6 例、プラセボ 3 例) では、1 日目に 3mg/kg の単回投与、3 日目に 6mg/kg1 日 2 回の負荷投与を行った後、4~12 日目は 3mg/kg1 日 2 回(最終日は 1 回のみ) 投与が行われた。Step2 では、16 例が CYP2C19 遺伝子型検査を含むスクリーニングを受け、うち CYP2C19 PM の 3 例、網膜電位図異常が認められた 1 例及び対象患者数の調整のため CYP2C19 HEM からランダムに選ばれた 1 例が除外され、11 例が 4mg/kg 単回投与を受けた。Step2 の単回投与後、本剤の血中濃度が最も高かった 1 例、中止を希望した 1 例を除く 9 例(本剤 6 例、プラセボ 3 例)に対して、1 日目に 6mg/kg1 日 2 回の負荷投与を行った後、4~12 日目は 4mg/kg1 日 2 回(最終日は 1 回のみ) 投与が行われた。

Step1 において、有害事象は本剤投与 6 例(全例) 49 件に認められ、副作用とされたものは 6 例 31 件であった。視覚異常はいずれも副作用として 6 例全例に認められた。主な副作用は、筋骨格筋系障害、中枢末梢神経障害、視覚障害であった。

Step2 単回投与時では 11 例中 5 例 7 件の有害事象が認められ、うち 4 例 5 件が副作用とされた。副作用の内訳は頭痛 2 件、羞明 2 件、嘔気 1 件であった。

Step2 反復投与時では 6 例中 5 例 22 件の有害事象が認められ、うち 5 例 20 件が副作用とされた。反復投与時に認められた副作用はいずれも視覚障害であり、主なものは羞明 5 件、視覚異常 2 件、調節障害 1 件、眼瞼痙攣 1 件であった。

いずれの Step においても重篤とされた有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常は、Step2 単回投与時に 1 例で白血球増多、好中球増多が認められたが、本剤との因果関係は否定された。

5) 日本人健康成人男子における市販予定錠の単回及び反復経口投与時の薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験(試験 No.A1501022 <20 年 月~20 年 月>)

日本人健康成人男子を対象として、本剤の薬物動態の検討を目的として、市販用錠剤を用いた反復経口投与試験が実施された(薬物動態については「()臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。

第 1 群には、CYP2C19 の EM(Extensive Metabolizer)と HEM(Heterozygous Extensive Metabolizer) 各 5 例、第 1 日目 200mg 単回投与後、3 日間の休薬期間、第 5 日に負荷投与 1 回 400mg を 1 日 2 回、第 6 日~11 日に維持投与として 1 回 200mg を 1 日 2 回投与された。

第 2 群には、EM 3 例と HEM 7 例が割り付けられ、第 1 日目 300mg 単回投与後、3 日間の休薬期間、第 5 日に負荷投与 1 回 400mg を 1 日 2 回、第 6 日~11 日に維持投与として 1 回 300mg を 1 日 2 回投与された。

第 3 群には、PM 10 例が割り付けられ、第 1 群と同じ投与量、投与方法とされた。

有害事象は、全群の延べ人数(単回投与時と反復投与時で分けて別に集計) 60 例中 38 例 106 件に認められた。重篤とされたものはウイルス性急性胃腸炎の 1 例(第 2 群反復投与期の EM) であり、経過観察のため入院期間が延長されたことから、重篤とされた。なお、本症例については、本剤との因果関係は否定されている。

副作用は、38 例 90 件に認められ、単回投与において 2 例以上発現した副作用は、第 2 群で頭痛(2 例)、第 3 群で羞明(3 例)であった。反復投与において 2 例以上発現した副作用は、第 1 群で羞明(9 例)、第 2 群で羞明(10 例)、頭痛(5 例)、不眠症(5 例)、第 3 群で頭痛(10 例)、皮膚乾燥(9 例)、羞明(9 例)視覚異常(5 例)であった。

臨床検査値異常は、投与前値が基準範囲内であり本剤投与により基準範囲外となったものは60例中19例に認められた。また、投与前値がもともと基準範囲外であり、それらの臨床検査値に異常変動が認められたものは44例中10例であった。主な異常変動は、ALT上昇、AST上昇、 γ -GTP上昇であり、第2群の2例において因果関係を否定できない臨床検査値異常のため本剤の投与が中止された。投与中止となった症例はいずれもHEMであった。

(2) 国内第 相試験

1) 深在性真菌症に対する国内第 相試験（添付資料5.3.5.2、評価資料：試験No.A1501001<20年月~20年月>）

深在性真菌症に対する本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした多施設共同オープン（非盲検非対照）試験が国内38施設で実施された。

本試験では、治験実施計画書に定められた診断基準（臨床所見、内視鏡検査、画像診断、眼底検査、真菌学的検査、真菌の遺伝子診断、血清学的検査）によって深在性真菌症と診断された患者、若しくは深在性真菌症が強く疑われた患者100例が目標症例数とされた。

投与方法は、食道カンジダ症、尿路カンジダ症及びその他でも治療可能と主治医が判断した症例には経口投与、それ以外は静脈内投与とされた。なお、静脈内投与は最低3日間投与された後、治験責任医師により経口投与が可能と判断された時点で経口投与に切り替える（スイッチ療法）ことができるとされた。

投与量については、外国における用法・用量及び国内第 相試験での安全性成績と薬物動態に基づき設定された。

静脈内投与の場合は、1日目6.0mg/kgを1日2回、2日目以降は、重篤な真菌症の場合4.0mg/kgの1日2回、それ以外の場合は3.0mg/kgの1日2回とされた。2日目以降の投与量が4.0mg/kgの場合、投与開始3日目の本剤血漿中濃度が2.5 μ g/mL以上の場合は投与5~7日目以降の投与量を3mg/kgに減量することとされた。なお、スイッチ療法については、静注内投与時の3日目の血漿中濃度に応じて、2.5 μ g/mL未満の場合は200mgを1日2回、2.5 μ g/mL以上の場合は150mgの1日2回投与とされた。

経口投与の場合は、1日目300mgを1日2回、2日目以降は、200mgの1日2回とされた。ただし、体重40kg未満の症例には1日目150mgを1日2回、2日目以降は100mgの1日2回とされた。また、体重40kg以上の症例には、投与開始3日目の血漿中濃度が2.5 μ g/mL以上の場合に、投与5~7日目以降の投与量を150mgの1日2回に減量とされた。投与期間は、最低3日間、最長12週間までとされた。

本試験には、102例が本治験に組み入れられ、同意撤回1例、死亡1例を除く100例に治験薬が投与された。安全性評価対象は100例とされた。有効性評価対象集団として、投与後の評価欠測1例を除く99例がFAS（Full Analysis Set）、深在性真菌症の確定診断が得られなかった22例を除く77例がMITT（Modified Intent to Treat）、さらに除外基準抵触1例、投与期間不足2例、総合効果判定不能9例を除く65例がPPS（Per Protocol Set）解析対象とされた。なお、投与例100例のうち投与完了例は56例、中止例は44例（死亡4例、有害事象29例、臨床検査値異常5例、効果不十分3例、その他3例）であった。

有効性について、治験責任医師から独立したデータレビュー委員会によって判定された総合効果（投与終了時における臨床症状の改善度、内視鏡検査・画像診断の改善度、真菌学的

効果、血清学的効果に基づく)が主要評価項目とされ、有効、無効、判定不能の3段階で評価された。有効率はPPS解析対象集団において76.9%(50/65例)であり、最終診断名別ではアスペルギルス症68.3%(28/41例)、カンジダ症91.7%(11/12例)、クリプトコッカス症100%(8/8例)、その他(肺嚢胞内真菌感染症、真菌性眼内炎、*Pithomyces* sp.及び*Bipolaris* sp.による腹膜炎、全身性フサリウム・ソラニ感染症[無効])75.0%(3/4例)であった。

原因真菌別真菌消失率(PPS解析対象集団)は、アスペルギルス属全体で69.2%(9/13例)、カンジダ属全体で91.7%(11/12例)、クリプトコックス属0/1例、その他2/2例であり、合計で78.6%(22/28例)であった。

CYP2C19遺伝子多型別総合効果(PPS解析対象集団)は、同種骨髄移植又は同種末梢血幹細胞移植の既往のある9例を除いた56例において、EMで76.5%(13/17例)、HEMで86.2%(25/29例)、PMで80.0%(8/10例)であった。

投与方法別の有効率は、経口療法で81.4%(35/43例)、静注療法で28.6%(2/7例)、スITCH療法で86.7%(13/15例)であった。

また、解析計画書では計画されていなかったが追加解析として、一次治療(本剤投与前72時間以内に抗真菌薬による治療を受けていない場合)と、救済治療(本剤投与前72時間以内に抗真菌薬による治療を受けているが、その薬剤で改善が認められないあるいは副作用で投与が継続できない場合)別での総合効果を解析したところ、一次治療での有効率は91.2%(31/34例)救済治療では61.3%(19/31例)であった。

安全性について、本試験での有害事象の報告にはCOSTART(Coding Symbols for a Thesaurus of Adverse Reaction Terms)基本語が使用された。

有害事象は99.0%(99/100例)673件認められた。このうち、副作用は78.0%(78/100例)259件認められ、主なものは視覚異常30例、羞明25例、肝機能検査値異常13例、頭痛8例、嘔吐8例、嘔気8例、酵素異常7例、肝障害6例、幻覚6例であった。このうち、重度とされたものは9例11件(心室性不整脈2件、二段脈、喀血、色視症、心不全、白血球減少症、血小板減少症、肝機能検査値異常、肝障害、薬物濃度増加、各1件)に認められた。

有害事象又は臨床検査値異常による中止例は34例あり(その他の原因による中止が10例あった)、そのうち副作用によるものは14例であった。中止の原因となった有害事象のうち2例以上に認められたものは、肝機能検査値異常(5例)及び嘔吐(2例)であった。また、有害事象による減量例は13例であり、2例以上に認められたものは、肝機能検査値異常(3例)、酵素異常(3例)、肝障害(2例)、AST増加(2例)、ALT増加(2例)であった。

臨床検査値異常変動について、投与前が基準範囲内であった項目について臨床検査値異常変動が認められた症例は100例中76例(76.0%)、ベースラインが基準範囲外であった項目で臨床検査値異常変動が認められた症例は99例中84例(84.8%)であった。このうち、発現頻度20%以上に認められたものは、ベースラインが基準範囲内の項目では、リンパ球減少(36.4%)、単球増加(23.7%)、尿潜血陽性(25.0%)、ベースラインが基準範囲外の項目では、血小板数減少(39.2%)、白血球数減少(29.7%)、リンパ球減少(42.4%)、好酸球増加(33.3%)、単球増加(30.4%)、総ビリルビン増加(30.0%)、AST増加(38.1%)、ALT増加(23.3%)、 γ -GTP増加(51.3%)、LDH増加(21.2%)、Al-P増加(32.1%)、BUN増加(46.9%)、尿蛋白陽性(66.7%)、尿潜血陽性(83.3%)であった。

重篤な有害事象は100例中38例に72件報告され、そのうち20例が死亡した。死因の内

訳(重複有り)は、治験薬投与開始後に新たに発現した有害事象によるもの13例、基礎疾患の再発/合併症の悪化7例、治験対象疾患によるもの2例であった。死因とされた有害事象のうち、最も多かったものは肺炎(アスペルギルス肺炎を含む)又は肺炎の悪化7例であり、その他敗血症、脳梗塞、心筋梗塞、呼吸不全、急性リンパ性白血病、心不全であった。重篤な有害事象のうち治験薬による可能性が高いと判断された3例は、1例が腎不全の悪化、1例が白血球減少及び血小板減少、1例が気分高揚、記憶力の低下、高血糖、及び薬物相互作用であった。

治験薬との因果関係を否定できない薬物相互作用が3例(軽度1件、中等度2件)に、また薬物濃度増加が1例(重度1件)に認められた。本剤との薬物相互作用が疑われた薬剤はそれぞれの症例において、プロチゾラム、ワルファリン、シクロスポリンとプロチゾラム及びタクロリムスであり、いずれも併用薬又は本剤の中止・減量の処置後に、薬物相互作用は消失した。

眼に関する有害事象については別途 MedDRA(5.1)基本語に基づく検討が行われた。66例(66%)が集積され、このうち、副作用は57例(57%)であり、主なものは、羞明25例(25.0%)、視覚障害 NOS 24例(24.0%)、霧視5例(5.0%)、色盲 NOS 4例(4.0%)などであった。これらの眼に関する有害事象は投与初期(1~7日目)に多く認められた。このうち副作用とされたもの(色盲 NOS、羞明、光視症、霧視、視覚障害 NOS、視野欠損 NOS、黄視症)の持続期間の中央値はいずれも1週間以内であり、羞明が3日間(持続期間の範囲:1~16日間)、視覚障害 NOS が3日間(持続期間の範囲:1~118日間)であった。眼に関する有害事象のうち2例が重度とされ、そのうち1例(両眼失明)は真菌性眼内炎によるものとして本剤との因果関係は否定された。残り1例(視覚異常)は、投与1日目に発症、投与3日目に本剤の投与が中止された後に回復し、本剤との関連性ありと判断された。

投与方法別の安全性は、有害事象として、経口療法で98.4%(60/61例)、静注療法で100%(18/18例)、スイッチ療法で100%(21/21例)、副作用としては、経口療法で80.3%(49/61例)、静注療法で72.2%(13/18例)、スイッチ療法で76.2%(16/21例)に認められた。

遺伝子多型別の安全性は、有害事象として、EMで96.4%(27/28例)、HEMで100%(40/40例)、PMで100%(18/18例)に認められたが、副作用としては、EMで60.7%(17/28)、HEM 80.0%(32/40)、PM 94.4%(17/18)と代謝能の低い遺伝子多型ほど発現率は高値であった。

年齢別の有害事象で、高齢者(65歳以上)において非高齢者(65歳未満)より多く見られたものは、 γ -GTP 増加(高齢者:15.8%、非高齢者9.7%、以下同)、浮腫 NOS(7.9%、1.6%)、食欲減退 NOS(7.9%、1.6%)であった。一方、高齢者で頻度が低かった主な有害事象は、羞明(15.8%、32.3%)、下痢 NOS(2.6%、12.9%)、悪心(2.6%、12.9%)であった。副作用で高齢者に多く見られたものは、嘔吐 NOS(15.8%、3.2%)、 γ -GTP 増加(13.2%、3.2%)、食欲減退 NOS(7.9%、1.6%)であり、羞明(15.8%、30.6%)は非高齢者に多かった。

性差について、女性で男性より発現頻度が高かった有害事象は、レッチング(女性:11.8%、男性:1.5%、以下同じ)、嘔吐 NOS(26.5%、12.1%)、低カリウム血症(11.8%、1.5%)であった。一方、男性で頻度が高かった有害事象は、視覚障害 NOS(女性:14.7%、男性:28.8%、以下同じ)、下痢 NOS(2.9%、12.1%)、発熱(11.8%、21.2%)であった。副作用

で、女性で頻度が高かったものは、悪心(女性:11.8%、男性:1.5%、以下同じ)、嘔吐 NOS (17.6%、3.0%)であり、男性で頻度が高かったものは、視覚障害 NOS(14.7%、28.8%)、
-GTP 増加(2.9%、9.1%)であった。

(3) 海外第 相試験

海外で実施された第 相試験として、合計 45 の試験成績が提出されたうち、安全性に関する第 相試験として実施された下記の試験について検討した。

1) 本剤の網膜及び視覚野に及ぼす影響を検討するための無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験(試験 No.A150-231<19 年 月~19 年 月>)

本剤 8mg/kg を単回静脈内投与した時の網膜及び視覚野に及ぼす影響を電気生理学的に検討するために、健康成人男性 8 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験が、フランスにおいて実施された。

その結果、本剤は網膜後部の光受容体に影響を及ぼすこと、及び錐体と桿体の両方に可逆的な影響を及ぼすことが明らかとなった。また、眼電図の結果、本剤投与後の Arden 比はプラセボ投与後と比較して有意に低下したが、もともとのベースラインが正常値より低かったことから、十分な検討は出来なかったとされている。パターン視覚誘発電位についての検討の結果、本剤投与により 15×15 Checkerboard 刺激による P100 の潜時が統計学的に有意に延長したが、臨床上問題がないとされている。色覚検査については、黄緑～緑青領域の識別に影響を及ぼすという結果が得られた。また、血漿中トランスレーチノイン酸濃度が本剤投与により、一過性に上昇することが明らかとされた。

有害事象は、延べ 11 例に認められ、視覚異常 10 例、羞明 6 例、視野欠損 1 例であった。いずれも一過性かつ軽度であったが、すべてが副作用とされた。

2) 視覚機能に及ぼす影響の検討(試験 No.A1501004<20 年 月~20 年 月>)

本剤投与時の網膜電図において錐体及び桿体の b 波における振幅の変化の可逆性を検討するために健康成人男性(各群 18 例、計 36 例)を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間試験が、フランスで実施された。用法・用量は、投与開始日は 1 回 400mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 300mg を 1 日 2 回 29 日間経口投与とされた。

本試験において網膜電図上、統計学的に有意な変化が認められたが、これらの変化は試験開始 43 日目(投与終了 14 日後)には消失しており、本剤が網膜電図に及ぼす影響は可逆的であったとされている。

副作用のうち、3 例以上に認められたものは、無力症(4 例)、頭痛(9 例)、肝機能検査値異常(4 例)、嘔気(5 例)、皮膚乾燥(7 例)、発疹(3 例)、視覚異常(13 例)、眼痛(5 例)、羞明(12 例)であった。このうち、肝機能検査値異常の 1 例(投与中止日の値 AST;108 IU/L、ALT;236 IU/L、
-GTP;268 IU/L)が重度とされ、副作用により投与を中止された。これらの異常値は 57 日目までに正常値に回復した。

3) QTc 間隔に及ぼす影響 - 単回経口投与(試験 No.A1501041<20 年 月~20 年 月>)

本剤の QTc 間隔に及ぼす影響を検討するために健康成人男女を対象に多施設共同無作為化

単盲検プラセボ対照クロスオーバー試験が、ベルギーで実施された。投与量は、本剤 800、1200、1600mg、KCZ（実薬対照）800mg、プラセボとされ、各々単回投与、休薬期間 7 日間の 5 期クロスオーバー試験とされた。

本試験には、18～63 歳の男性 40 例、女性 40 例が登録され、本剤 800 mg 投与時 77 例、1200 mg 投与時 78 例、1600 mg 投与時 76 例及び KCZ 800 mg 投与時 76 例、プラセボ投与時 77 例に治験薬が投与された。なお、CYP2C19 の PM は本試験から除外された。

Fridericia 補正式を用い、算出された QTc 値はプラセボ投与時に比べ、本剤 800、1200、1600mg 投与時で各々 5.05 (90%IC : [2.75, 7.35]、以下同) 4.81 ([2.63, 6.99]) 8.23 ([6.01, 10.45]) msec 延長したが、本剤及びその代謝物である UK-121,265 の血漿中濃度との間に明確な相関は認められなかった。KCZ 800mg 投与時では、プラセボ投与時に比べ、7.04 ([4.65, 9.43]) msec の延長が認められた。

有害事象は、本剤 800mg 投与時 77 例中 64 例 (61 例、括弧内は副作用、以下同) 本剤 1200mg 投与時 78 例中 73 例 (72 例) 本剤 1600mg 投与時 76 例中 74 例 (73 例) に認められた。重度の有害事象は 54 例に認められ、うち 48 例 (本剤 800mg 投与時 8 例、本剤 1200mg 投与時 18 例、本剤 1600mg 投与時 21 例) は副作用とされた。多くは視覚障害であり、視覚障害は 1600mg 投与時に多く認められた。重篤とされた有害事象はなかった。臨床検査値異常は、本剤 800mg 投与時 6 例に 7 件、1200mg 投与時 7 例に 7 件、1600mg 投与時 5 例に 5 件に認められた。800mg 投与時の AST、ALT 上昇各 1 件、1200mg 投与時の尿蛋白陽性 1 件、1600mg 投与時のカリウム上昇 1 件以外はすべて尿潜血陽性であった。

4) QTc 間隔に及ぼす影響 - 単回静脈内投与 (試験 No.A1501021 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

本剤 4、8、12mg/kg の QTc 間隔に及ぼす影響を検討するために、健康成人男女 57 例を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験が、英国及びベルギーにおいて実施された。なお、本試験は、アナフィラキシー様反応による投与中止が 2 例発現したために、早期に試験中止となった。このうち 1 例は、2 歳の女性で、本剤 4mg/kg を投与された 1 週間後に、SBECD 64mg/kg を静脈内投与し、その投与開始 1 分後にめまい、嘔気、かゆみ、紅潮、ほてり、発汗、頻脈が発現し、投与中止と酸素吸入のみにて改善した。残りの 1 例は、2 歳の女性で本剤 4mg/kg を投与された 1 週間後に本剤 8mg/kg を静脈内投与と開始 2 分後にほてり、発汗、胸部ひっ迫、心窩部不快感が発現し、投与中止と酸素投与にて改善した。

5 歳男性の 1 例において、投与中 Bazett 補正で 411msec から 462msec への QTc 間隔延長が認められた。

有害事象は、本剤 4mg/kg 投与 16/38 例、8mg/kg 投与 3/5 例に認められた。副作用は、本剤 4mg/kg 投与群で 4 例 6 件 (頭痛 2 件、無力症、浮動性めまい、視覚異常、眼痛各 1 件) 本剤 8mg/kg 投与群で 3 例 5 件 (視覚異常 2 件、アナフィラキシー様反応、頭痛、嘔気各 1 件) で認められた。

5) QTc 間隔に及ぼす影響 - 本剤及び SBECD の単回静脈内 / 経口投与 (試験 No.A1501027 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

本剤 4、8mg/kg 投与時の QTc 間隔に及ぼす影響を検討するために、健康成人男女 44 例を対象とした多施設共同二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験が、英国及びベルギーにおいて実施された。なお、本試験は、アナフィラキシー様反応による投与中止が 2 例発現したために、早期に試験中止となった。このうち 1 例は 3 歳の女性で、本剤 4mg/kg が投与された 9 日後に、本剤 8mg/kg が静脈内投与され、投与開始 3 分後に重度灼熱感、顔面皮膚のこわばり、顔面暗赤色がみられ、注入を継続したが、口唇チアノーゼが発現した時点で投与中止され無処置で改善した。残りの 1 例は、3 歳の女性で、KCZ と SBECD 64mg/kg が投与された 9 日後に本剤 8mg/kg を静脈内投与開始 2 分後に顔面のこわばりと発話困難を、4 分後に全身冷感と呼吸困難を訴えたため投与が中止され、特に処置を必要とせず改善した。

投与例中、QTc 間隔が 450msec 以上となった男性 2 例、470msec 以上となった女性 2 例が認められたが、投与前値に比べ 60msec 以上の延長が認められた症例はなかった。

有害事象は、本剤 4mg/kg 投与 32 例中 17 例、8mg/kg 投与 5 例全例に認められ、副作用は、本剤 4mg/kg 投与群で 13 例（視覚異常 8 件、頭痛 3 件、腹痛、悪寒、ほてり、血管拡張、浮動性めまい、筋緊張性亢進、呼吸困難、呼吸障害、単純ヘルペス、発汗、小胞水疱性皮疹、色視症、眼痛各 1 件）、8mg/kg 投与群で 5 例（視覚異常 3 件、浮動性めまい 2 件、頭痛、ほてり、嘔気、筋緊張性亢進、呼吸困難、鼻炎、小胞水疱性皮疹、色視症各 1 件）で認められた。臨床検査値異常は 17 例に認められ、内訳は、カリウム減少 8 例（47%）、尿潜血陽性 6 例（35%）、マグネシウム減少 3 例、尿素増加 1 例であった。

6) アナフィラキシー様反応について *in vitro* での検討（試験 No.A1501040 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >）

A1501021 及び A1501027 に参加した症例のうち、アナフィラキシー様反応が認められた被験者（反応例）、アナフィラキシー様反応が認められなかった被験者（対照例）及び SBECD の投与を受けたことがない被験者（未投与例）から採血し、各検体の白血球を高濃度の SBECD（128、160mg/mL）で処理した結果、用量に応じた好塩基球の活性化が認められたが、その程度は 3 群間で差は認められなかった。また、3 群の検体の血清について補体活性化を調べた結果、高濃度の SBECD でも活性化は認められなかった。以上から、SBECD 投与で認められたアナフィラキシー様反応は、SBECD 溶液の高浸透圧による好塩基球の直接的な活性化による偽アレルギー反応であると考察されている。

以上の検討の結果、申請者は、注射剤を投与する際には投与速度に留意し、アナフィラキシー様反応出現に十分注意する必要があると結論している。

(4) 海外第 相試験

1) 用量探索試験 - HIV 感染患者の口腔咽頭カンジダ症の治療（試験 No.150-302 試験 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >）

本剤 50、200mg（1 日 1、2 回の 7 日間投与）の有効性・安全性・忍容性を比較検討するために HIV 感染患者の口腔カンジダ症を対象とした多施設共同無作為化二重盲検用量探索試験が、フランスなど 6 カ国において実施された。

安全性について有害事象は、50mg 1 日 1 回群 39.6%（21/53 例）、200mg 1 日 1 回群 39.7%（23/58 例）、200mg 1 日 2 回 46.4%（26/56 例）に認められ、うち副作用は各々 13.2%（7/53

例) 17.2% (10/58 例) 28.6% (26/56 例) とされた。主な副作用は、視覚異常、頭痛、下痢、嘔気、嘔吐、発疹であった。視覚障害については、高用量において発現数が多い傾向が認められた。副作用のうち重度とされたものは、頭痛 1 例、発疹 2 例、視覚障害 2 例であった。

2) 慢性侵襲性アスペルギルス症及びカンジダ症を対象とした第 相試験 (試験 No.150-303 試験 <19 年 月 ~ 19 年 月 >)

アスペルギルス属又はカンジダ属による慢性侵襲性感染症に対する本剤経口投与時の有効性・安全性・忍容性を検討するための多施設共同非盲検試験が、デンマークなど 7 カ国で実施された。

本試験には、12 ~ 77 歳の 58 例が登録され、1 回 200mg を 1 日 2 回 (体重 40kg 未満の場合は 1 回 100mg を 1 日 2 回) の投与により、ITT で 60.3% (35/58 例、95% CI: 46.6 ~ 73.0%) の有効率 (治療終了時における総合効果) が得られた。

有害事象は 91.4% (53/58 例) に認められ、副作用発現率は 60.3% (35/58 例) であった。主なものは、視覚異常、発疹、皮膚乾燥、羞明であった。

臨床検査値異常は 93.0% (53/57 例) に認められ、主なものは、Al-P 増加、肝酵素上昇であった。重度の副作用として、肝機能検査値異常、CK 増加、低血糖、無力症、錯乱、発疹の計 6 例が認められた。

3) 急性侵襲性アスペルギルス症を対象とした第 相試験 (試験 No.150-304 <19 年 月 ~ 19 年 月 >)

急性侵襲性アスペルギルス症に対する本剤の有効性・安全性・忍容性を検討するための多施設共同非盲検非対照試験が、ベルギーなど 7 カ国で実施された。用法・用量は、試験開始時には、投与初日は 12 時間ごとに 6mg/kg を静脈内投与、2 日目以降は 12 時間ごとに 3mg/kg を最長で 28 日間投与し、次いで 1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与 (体重 40kg 未満の場合は 1 回 100mg) 投与期間は最長 24 週間とされた。しかし、評価可能例が 10 例集積されたところで中間解析が実施され、その結果有効率が 70% であったことから、静脈内投与の場合は 12 時間ごとに 5mg/kg、経口投与の場合は 1 回 350mg と最高用量の改定がなされた。

投与終了時における臨床効果の有効率 (治癒又は改善の割合) は、54.0% (74/137 例、ITT) であった。

有害事象は、93.4% (128/137 例) に認められ、副作用は 34.3% (47/137 例) に認められた。主なものは、視覚異常、発疹であった。副作用のうち重篤とされたものは、低血糖/成人呼吸窮迫症候群、肝機能検査値上昇、紅斑性発疹、尋常性疥癬の悪化/好酸球増加症、紅斑/多型紅斑の 5 例であり、いずれも本剤の投与が中止された。ITT の 137 例中 62 例 (45.3%) が投与期間中又は投与終了後 30 日以内に死亡したが、因果関係はいずれの症例についても否定された。

臨床検査値異常は 99.2% (117/118 例) に認められ、主なものは Al-P 増加、肝酵素上昇であった。

4) 既承認の抗真菌薬が無効もしくは忍容性の問題から使用できない症例を対象とした第 相

相当プログラム（試験 No.150-303A/304A < 19 年 月 ~ 19 年 月 >）

本剤開発の初期段階において、既存の抗真菌薬が、無効もしくは忍容性の問題から使用できない症例に対し、本剤の有効性が予測されたことから、Compassionate Use Program とし、本剤を提供し、安全性を中心とした情報収集を実施した。

投与量は、150-303A、150-304A 試験とも同じとされた。有害事象は 95.7%（44/46 例）に認められ、副作用とされたものは 41.3%（19/46 例）であった。主なものは、他の試験同様、視覚異常などであった。臨床検査値異常は、91.9%（34/37 例）に認められた。

(5) 海外第 相試験

1) 免疫不全患者の急性侵襲性アスペルギルス症に対する第 相比較試験（添付資料 5.3.5.1、評価資料：試験 No.150-307/602 < 19 年 月 ~ 20 年 月 >）

免疫能の低下した急性侵襲性アスペルギルス症を対象に、本剤の有効性・安全性・忍容性を AMPH-B と比較することを目的として、無作為化非盲検比較臨床試験が、欧州など（試験 No.150-307）の 60 施設、米国など（試験 No.150-602）の 81 施設で実施された。

2 つの治験の組み入れ基準、投与方法、結果の評価方法は同一であり、予め作成された治験実施計画書に基づいて併合解析が行われた。

用法・用量は、初回投与 24 時間は負荷用量として本剤の 6mg/kg を 12 時間毎に静脈内投与し、続いて 4mg/kg を 12 時間毎に投与された。なお、忍容性に問題が生じた場合には 3mg/kg の 12 時間毎への減量も可能とされた。本剤の経口投与については、200mg を 1 日 2 回（体重 40kg 以下の場合、1 回 100mg）で投与開始し、3 日目以降に臨床効果が不十分な場合は、300mg を 1 日 2 回まで増量を可能とした。投与期間は 7 日間が推奨され、最長で 16 週まで延長可能とされた。AMPH-B については、1.0 ~ 1.5mg/kg/日の静脈内投与とし、シクロスポリン又はタクロリムスを併用している場合は、開始用量の 0.75mg/kg/日までの減量を可能とされ、投与期間は 2 ~ 12 週間とされた。

本試験には 391 例が無作為化され、同意撤回、死亡、治験実施計画書逸脱のため治験薬が投与されなかった 10 例を除く 381 例（本剤群 196 例、AMPH-B 群 185 例、以下同順）が安全性解析対象とされた。ITT 解析対象は本剤群 2 例（割付不備）が除外された 379 例（194 例、185 例）とされ、侵襲性アスペルギルス症と確定診断されなかった 102 例（50 例、52 例）を除く 277 例（144 例、133 例）が MITT 解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である第 12 週の総合効果（MITT 解析対象、データレビュー委員会評価）の有効率は、本剤群 52.78%（76/144 例）、AMPH-B 群 31.58%（42/133 例）であった。また、両試験の症例数によって調整した有効率は本剤群で 52.82%（95%CI：[44.70%，60.93%]）、AMPH-B 群で 30.57%（95%CI：[22.84%，38.30%]）であり、投与群間の有効率の差は 21.76%（95%CI：[10.54%，32.97%]）と信頼区間の下限值が-20%を上回ったことから、本剤の AMPH-B に対する非劣性が認められた。

投与開始から 84 日後の両試験の症例数によって調整した生存率は、本剤群で 71.19%（95%CI：[63.83%，78.56%]）、AMPH-B 群で 58.22%（95%CI：[49.96%，66.48%]）と投与群間の有効率の差は 13.13%（95%CI：[2.60%，24.20%]）と統計学的に有意差が認められた（ $p=0.020$ ；log-rank 検定）。

投与 12 週後の真菌学的効果は本剤群 89.7%（26/29 例）、AMPH-B 群 82.4%（14/17 例）

であった。

安全性について有害事象は、本剤群で 99.0%(194/196 例) AMPH-B 群で 95.7%(177/185 例) に認められた。そのうち副作用は、本剤群で 65.3%(128/196 例) AMPH-B 群で 80.5%(149/185 例) に認められた。うち 5%以上にみられた副作用は、本剤群では視覚異常 55 例 (28.1%) 嘔気 14 例 (7.1%) 発疹 13 例 (6.6%) 嘔吐 11 例 (5.6%) 幻覚 10 例 (5.1%) であり、AMPH-B 群では、悪寒 36 例 (19.5%) 腎機能異常 30 例 (16.2%) 嘔気 25 例 (13.5%) 発熱 22 例 (11.9%) 嘔吐 17 例 (9.2%) 急性腎不全 10 例 (5.4%) であった。重度と判定されたものは、本剤群で嘔気、発疹、幻覚、腎機能異常各 1 例、AMPH-B 群で急性腎不全 5 例、腎機能異常 3 例、発熱 3 例、悪寒 2 例、嘔気、嘔吐各 1 例であった。

AMPH-B 群より本剤群において発現頻度が高かった有害事象は、視覚異常(本剤群 33.2%、AMPH-B 群 3.2%、以下同様) 幻覚 (6.6%、1.1%) 肝機能検査値異常 (8.2%、4.3%) 発疹 (23.0%、11.4%) 頭痛 (18.9%、7.0%) 敗血症 (17.9%、3.8%) であった。

臨床検査値異常は 98.4% (181/184 例) に認められ、AMPH-B 群の 98.7% (152/154 例) と同程度であった。重度とされたものは、本剤群で肝機能検査値異常 2 例、AMPH-B 群で、クレアチニン増加 11 例、低カリウム血症 6 例、肝機能検査値異常 1 例であった。

2) 免疫不全患者における食道カンジダ症を対象とした FLCZ との比較試験 (添付資料 5.3.5.1、参考資料 : 試験 No.150-305 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >)

免疫不全患者の食道カンジダ症に対する本剤経口投与 (200mg の 1 日 2 回) と FLCZ 経口投与 (初日 400mg の 1 日 1 回、以降 200mg の 1 日 1 回) の有効性・安全性・忍容性を比較することを目的として、多施設共同無作為化二重盲検ダブルダミー比較試験が、欧州、オーストラリア、南アフリカ、タイ及びシンガポールで実施された。なお、投与期間は 2 ~ 6 週間とされた。

本試験において、391 例 (本剤群 200 例、FLCZ 群 191 例) に治験薬が投与され、安全性解析対象集団かつ ITT 解析対象集団とされた。

安全性について有害事象は、本剤群 79.5% (159/200 例) FLCZ 群 73.8% (141/191 例) に認められた。副作用は、本剤群 30.0% (60/200 例) FLCZ 群 14.1% (27/191 例) に認められ、副作用により投与中止となった症例は、本剤群 5 例、FLCZ 群 1 例であった。本剤群における主な副作用は、視覚異常 15.5% (31/200 例) Al-P 上昇 5.0% (10/200 例) AST 上昇 4.0% (8/200 例) などであった。

重度の副作用は、本剤群の 12 件 (6.0% ; Al-P 増加 2 件、肝機能検査値異常、トランスアミナーゼ上昇、黄疸、クレアチニン増加、腎機能異常、薬物相互作用、低血圧、嘔気、嘔吐及び斑丘疹性発疹各 1 件) に認められた。

死亡を含む重篤な有害事象は、本剤群 22.0% (44/200 例) FLCZ 群 17.8% (34/191 例) に認められ、そのうち本剤群の 3 例 (クレアチニン増加、肝機能検査値異常、低血圧による死亡) は治験責任医師により因果関係が否定されなかった。本剤群の死亡の 1 例は、心肺停止、低血圧のため死亡した。この症例については、本剤とロラゼパムの相互作用により誘発された可能性があるとして治験責任医師は判断したが、申請者は基礎疾患によるものであるとして治験薬との因果関係を否定している。

臨床検査値異常は、本剤群 50.8% (96/189 例) 及び FLCZ 群の 46.2% (86/186 例) に認

められた。このうち本剤群で副作用とされ、投与中止に至ったものは7例（胆汁うっ滞性黄疸及び肝炎、クレアチニン増加（重篤な有害事象として報告）、胆汁うっ滞性黄疸、Al-P 増加及び肝酵素上昇、Al-P 増加（2例）、肝機能検査値異常）であった。

3) 非好中球減少患者のカンジダ血症対象第 相比較試験（添付資料 5.3.5.1、評価資料：試験 No.150-608<19 年 月~20 年 月>）

非好中球減少患者のカンジダ血症治療を対象に、本剤と AMPH-B 投与後 FLCZ に変更した際の有効性・安全性を比較することを目的として、多施設共同非盲検無作為化比較試験が、米国・カナダ・欧州・南米・南アフリカで実施された。

用法・用量は、本剤は初回投与 24 時間は 6 mg/kg、以降は 3 mg/kg をそれぞれ 12 時間毎に静脈内投与とされた。なお、最低 3 日間の静脈内投与後に、1 回 200mg を 1 日 2 回（体重 40 kg 未満の症例は 100mg の 1 日 2 回）の経口投与への切り替えを可能とした。対照群は、AMPH-B を 1 日平均 0.7 mg/kg を 3~7 日間投与し、その後は FLCZ を 1 日 400mg 投与とされた。投与期間は両群とも最長 8 週間までの投与が可能とされた。

本試験において 403 例（本剤群 272 例、対照群 131 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。MITT 解析集団は、割付不備 3 例、カンジダ陰性 30 例を除いた 370 例（本剤群 248 例、対照群 122 例）とされた。

有効性の主要評価項目である投与終了 12 週後の総合効果（データレビュー委員会評価）における、有効率（実施地域で調整）は本剤群 40.72%、対照群 40.70%であり、その差は 0.04%（95%CI：[-10.55, 10.63]）と、信頼区間の下限値が-15%を上回ったことから本剤群の対照群に対する非劣性が認められた。

有害事象は、本剤群 266/272 例（97.8%）260 件、対照群 130/131 例（99.2%）109 件に認められた。副作用は、本剤群 97/272 例（35.7%）、対照群 67/131 例（51.1%）に認められ、そのうち本剤群 13 例（2 例以上で認められたもの；血中アルカリホスファターゼ NOS 増加 2 例）、対照群 10 例（腎不全、敗血症各 3 例、低血圧、多臓器不全各 2 例）が重篤とされた。

4) 救済治療を対象とした海外第 相試験（添付資料 5.3.5.2、評価資料：試験 No.150-309/604 <19 年 月~20 年 月>）

原因真菌に対して効能を有する薬剤がない侵襲性真菌症に対する 1 次治療、前治療薬が効果不十分、忍容性の問題から継続できない全身性又は侵襲性真菌症の患者に対する救済治療における本剤の有効性・安全性・忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、欧州及びオーストラリア（試験 No.150-309）、米国、カナダ、タイ（試験 No.150-604）で実施された。なお、二つの治験の組み入れ基準、投与方法、結果の評価方法は同一であったことから、治験成績は併合解析された。

用法・用量は、静脈内投与の場合は、投与初日に 6mg/kg を 12 時間毎、その後は 4mg/kg を 12 時間毎とされた。経口投与の場合は、投与初日に 400mg が 1 日 2 回投与され、その後は 200mg が 1 日 2 回投与された。なお、体重 40 kg 未満の症例の経口投与時の投与量は半量とされた。静脈内投与は最低 3 日間実施とされ、経口投与への切り替え時には 200mg を 1 日 2 回より投与開始することとされた（経口投与から静脈内投与の切り替えも同様に 4mg/kg を 12 時間毎より開始）。本剤の投与期間は 12 週間とされたが、実際の投与期間は各症例に

対する臨床効果により決定され、16週以上投与された場合は、試験 No.150-309 150-311、試験 No.150-604 150-607 に継続された。

本試験において治験薬が投与された 372 例が安全性解析対象とされ、有効性については確定診断が得られず、検体採取の不適切、検査時期の逸脱により 71 例が除かれた 301 例が MITT 解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である治験責任医師が判定した投与終了時又は 16 週時における総合効果 (MITT 解析対象) とされ、その有効率は 50.2% (95%CI : [44.5%, 55.8%]) であった。起炎菌別では、アスペルギルス症 (142 例) 43.3% (95%CI : [35.3%, 51.4%])、カンジダ症 (87 例) 57.5% (95%CI : [47.1%, 67.9%]) であった。

真菌症別の真菌学的効果は、アスペルギルス症 67.9% (29/28 例)、カンジダ症 68.4% (26/38 例)、クリプトコックス症 33.3% (3/9 例)、フサリウム症 80.0% (4/5 例) 及びステドスポリウム症 33.3% (1/3 例) であった。

有害事象は、試験 No.150-309 において 97.6% (144/166 例)、試験 No.150-604 において 98.5% (203/206 例) に認められた。全体で 10%以上に認められた有害事象は、視覚異常 97 例 (26.1%)、嘔吐 79 例 (21.2%)、発疹 73 例 (19.6%)、発熱 71 例 (19.1%)、嘔気 68 例 (18.3%)、下痢 66 例 (17.7%)、頭痛 60 例 (16.1%)、敗血症 53 例 (14.2%)、呼吸障害 49 例 (13.2%)、気道感染 48 例 (12.9%)、尿路感染 43 例 (11.6%)、末梢性浮腫 39 例 (10.5%)、腹痛 39 例 (10.5%)、肺炎 38 例 (10.2%) であった。

副作用は、各々の試験において 53.0% (88/166 例) 182 件、61.7% (127/206 例) 329 件に認められ、主なものは視覚異常 85 例 (22.8%)、発疹 28 例 (7.5%)、嘔気 24 例 (6.5%)、嘔吐 18 例 (4.8%)、頭痛 17 例 (4.6%)、肝機能検査値異常 13 例 (3.5%) であった。副作用のうち重度と判定されたものは、視覚異常、発疹、頭痛、肝機能検査値異常 (各 2 例)、嘔気、嘔吐、下痢、不眠、腹痛、腎機能異常、呼吸障害、敗血症 (各 1 例) であった。

治験薬投与中及び投与終了後 30 日以内の死亡が 120 例に認められ、そのうち治験責任医師により治験薬との因果関係があると判断されたものは 3 例 (急性腎不全及び精神病から多臓器不全により死亡 1 例、完全房室ブロックにより死亡 1 例、意識障害で入院後、血小板減少から脳出血により死亡 1 例) であった。死亡を含む重篤な有害事象は 69.4% (258/372 例) 652 件に認められた。治験責任医師が因果関係を否定できないとした重篤な有害事象は 16 例 (死亡 4 例 (上記 3 例の死亡例及び投与終了後 32 日に血小板減少と敗血症によって死亡した 1 例)、肝機能関連 5 例、不整脈、抗痙攣剤との薬物相互作用、腎機能障害、高 K 血症、副腎不全、幻聴・幻視、中毒性表皮壊死融解症各 1 例) であった。

重篤な有害事象による中止 49 例のうち、副作用として 15 例 (4.0%) が投与中止、19 例 (5.1%) が一時中断あるいは減量された。投与中止となった 15 例の有害事象の内訳は、肝機能検査値上昇・血栓性微小血管症、敗血症、心室性期外収縮、脳症、アレルギー反応、完全房室ブロック・左心不全・呼吸不全、頭痛、嘔気・嘔吐、中毒性表皮壊死融解症、頭痛・嘔気・視覚異常、発疹、胆汁うっ滞性黄疸、 γ -GTP 増加、脱毛症、精神状態変化、幻覚が各 1 例であった。

臨床検査値異常は 97.2% (344/354 例) に認められた。2 つの試験のいずれかで 30%以上に認められた臨床検査値異常は、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、赤血球数減少、好中球数 (実測値) 減少、リンパ球数 (実測値) 減少、リンパ球数 (%) 減少、血小板数減

少、肝機能検査（Al-P 増加、総ビリルビン増加）、BUN、尿潜血（定性）及び尿蛋白（定性）であった。リンパ球数（実測値）減少は両治験において 50%以上認められた。

5) 救済治療を対象とした海外一般臨床試験（参考資料：試験 No.150-301<19 年 月～20 年 月>）

本剤の安全性データの収集を目的としてオーストラリアなど 17 カ国においてオープン（非盲検非対照）試験が実施された。

用法・用量は、投与初日 24 時間は負荷投与として 6mg/kg を 12 時間毎、その後は 4mg/kg を 12 時間毎の静脈内投与とされた。経口投与は、投与初日に 400mg の 1 日 2 回投与された後、200mg の 1 日 2 回とされた。なお、体重 40kg 未満の症例は経口投与時の投与量は半量とされた。

有害事象は 92.5%（271/293 例）に認められ、うち副作用は 59.7%（175/293 例）であった。主なものは視覚異常 26 例、肝機能検査値異常 24 例、発疹 23 例、光過敏性反応 16 例などであった。副作用のうち、投与中止となった重篤な有害事象は、クレアチニン上昇、ビリルビン上昇、肝炎、乏尿、肝機能検査値上昇、腎不全、高カリウム血症、敗血症、発疹、胸膜性胸痛、光過敏反応であった。

6) 侵襲性真菌症の継続的治療を対象とした一般臨床試験（参考資料：試験 No.150-311/607<19 年 月～20 年 月>）

本試験はそれぞれ No.150-307、50-309 及び 150-602、150-604 の継続試験として実施された。なお、用法・用量は静脈内投与 3、4mg/kg、経口投与 200、300mg のそれぞれ 1 日 2 回とされた。

有害事象は、99.1%（110/111 例）に認められ、主なものは発熱、発疹、下痢、頭痛、嘔気、嘔吐であった。副作用は 61.3%（68/111 例）であり、主なものは発疹、視覚異常、光過敏反応、頭痛、肝機能検査値異常であった。重度の副作用は 9 例に認められ、重篤な副作用は 6 例（肝臓関連事象 4 例、高カリウム血症 1 例、低血糖 1 例）に認められた。

7) 救済治療を対象とした海外一般臨床試験（参考資料：試験 No.150-312<19 年 月～>、中間成績）

既存の抗真菌剤では効果が得られない又は忍容性が低い、あるいは本剤の現状の治験に組み入れられない生命を脅かす重篤な侵襲性真菌症患者を対象としたオープン（非盲検非対照）試験が、ドイツにおいて実施されている。なお、申請時に中間集計のデータカットオフ時（19 年 月 日）における 9 例の成績が提出された。

安全性評価例 9 例において、19 年 月 日までの合計 703 治療日に認められた有害事象は 7 例 34 件であり、重症度は脳発作の既往がある被験者における重度の脳発作（脳血管障害）を除き、すべて軽度であった。副作用は 7 例に認められたが、副作用による中止又は死亡はなかった。

視覚に関する有害事象（軽度）は 2 例に認められ、副作用と判断された。重篤な有害事象は 5 例 6 件（うち 3 例が重篤な有害事象により投与を中止し、その後死亡[治験責任医師により因果関係は否定]）に認められた。臨床検査値異常は 8 例中 5 例に肝機能検査値異常が認

められた。

8) AMPH-B リポソーム製剤との比較 (参考資料: 試験 No.150-603 < 19 年 月 ~ 19 年 月 >)

持続性発熱及び好中球減少が認められる免疫不全患者の深在性真菌症に対する経験的治療 (エンピリックセラピー) における、本剤と AMPH-B リポソーム製剤 (L-AMB、AmBisome®) の有効性・安全性・忍容性を比較することを目的として多施設共同無作為化非盲検比較試験が、米国、カナダ、欧州、及びインドにおいて実施された。

用法・用量は、投与初日 24 時間は、負荷用量として 6mg/kg を 12 時間毎、以後は 3mg/kg を 12 時間毎に静脈内投与された。静脈内投与を少なくとも 3 日間行った後、200mg を 1 日 2 回の経口投与への切り替えを可能とされた。L-AMB は 3mg/kg/日 で静脈内投与された。投与期間は好中球減少状態が回復した 3 日後まで、又は深在性真菌症が確認された場合には最長 12 週間とされた。

本試験における安全性解析対象は本剤群 421 例、L-AMB 群 428 例とされた。有害事象は、本剤群 99.0% (417/421 例) 3967 件認められ、うち 68.4% (288/421 例) 819 件が副作用とされた。本剤群で多く認められた (2%以上に認められ、L-AMB 群に比して 2 倍以上の頻度で認められるか 10%以上の頻度差があるもの) 有害事象は、視覚障害 (本剤群 26.1%、L-AMB 群 4.9%、以下同)、羞明 (2.4%、0.9%)、幻覚 (13.3%、4.2%)、食道炎 (3.8%、1.9%)、高カリウム血症 (3.8%、1.2%)、皮膚乾燥 (3.6%、1.6%)、皮膚潰瘍 (2.4%、0.2%)、Al-P 増加 (2.4%、0.9%)、ショック (2.4%、0.9%)、血小板減少症 (2.4%、0.2%)、白血病 (2.1%、0.7%) であった。重篤な有害事象は、本剤群 24.0% (101/421 例)、L-AMB 群 25.5% (109/428 例) に認められた。

副作用もしくは効果不十分のため投与を中止した症例は、本剤群 11.9% 例 (50/421)、L-AMB 群 7.7% (33/428 例) であった。

臨床検査値異常は、本剤群 99.3% (413/416 例)、L-AMB 群 99.8% (416/417 例) で認められ、本剤群 6 例 (肝機能検査値 4 例、腎機能検査値 2 例)、L-AMB 群 2 例 (肝機能検査値) が臨床検査値異常の副作用とされ、投与を中止された。

(6) 海外安全性検討試験

外国人健康被験者における安全性の検討

外国人健康被験者を対象とした海外第 Ⅲ 相試験 23 試験において本剤を反復投与された症例を「外国健康被験者安全性解析対象集団」として併合して (経口投与 385 例、静脈内投与 33 例、スイッチ療法 21 例) が、安全性評価対象とされた。

1) 反復経口投与における安全性

有害事象は、80.5% (310/385 例) 970 件認められ、このうち副作用は 70.4% (271/385 例) 700 件認められた。有害事象のうち、5%以上認められた事象は、頭痛 27.3% (105/385 例) 以外は、すべて視覚に関する異常であり、羞明 22.9% (88 例)、光視症 17.7% (68 例)、霧視 14.8% (57 例)、視覚の明るさ 8.8% (34 例) 及び視覚障害 NOS 14.5% (56 例) であった。

有害事象のうち、重度の有害事象は頭痛 6 件、羞明 3 件、光視症 2 件、浮動性めまい 2 件、

視覚の明るさ、錯感覚、処置後痛、肝機能検査 NOS 異常、筋骨格系胸痛、上気道感染 NOS、視覚障害 NOS、腹痛 NOS、便秘、悪心、嘔吐 NOS、不快感 NOS、斜頸、振戦、異常な夢、悪夢、不安、男性陰部そう痒症、陰嚢痛、蕁麻疹 NOS (各 1 件) であった。

2) 反復静脈内投与における安全性

有害事象は、90.9% (30/33 例) 73 件認められ、このうち副作用は 78.8% (26/33 例) 48 件認められた。有害事象のうち主なものは、頭痛 6 例 (18.2%)、視覚障害 NOS 4 例 (12.1%)、光視 2 例 (6.1%)、口内乾燥 3 例 (9.1%) などであり、このうち眼に関する有害事象はすべて副作用とされた。また、注入部位反応の発現率が高かったが、これは試験 No.150-214 において、本剤静注用製剤が適切に希釈されなかったためと考えられた。重度の有害事象は見られなかった。

3) スイッチ療法における安全性

有害事象は、76.2% (16/21 例) 41 件認められ、そのうち副作用は 38.1% (8/21 例) 14 件認められた。有害事象のうち 5%以上認められたものは、頭痛 9 例 (42.9%)、視覚の明るさ 3 例 (14.3%)、視覚障害 NOS 3 例 (14.3%)、紅斑 3 例 (14.3%)、鼻出血 2 例 (9.5%) であり、このうち眼に関する有害事象はすべて因果関係が否定されなかった。重度の有害事象は頭痛 1 件、鼻出血 1 件の 2 件が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

視覚に関する有害事象は、静脈内投与期間中である投与初期に多く認められたが、その他の投与時期、すなわち静脈内投与及び経口投与期で有害事象の種類、重症度の変化は認められず、静脈内投与から経口投与へ投与経路を変更したときの安全性に問題は認められなかった。

特別な集団における安全性の評価

4) 腎機能障害(評価資料:試験 No.150-237<19 年 月~19 年 月>、試験 No.A1501016<20 年 月~20 年 月>)

150-237 試験では Cockcroft-Gault 式により推定した C_{cr} によって、腎機能正常群 ($C_{cr} > 80\text{mL/min}$)、軽度腎機能障害群 ($C_{cr} 41 \sim 60\text{mL/min}$)、中等度腎機能障害群 ($C_{cr} 20 \sim 40\text{mL/min}$)、及び重度腎機能障害群 ($C_{cr} < 20\text{mL/min}$) 各群 6 例に本剤 200mg を空腹時に単回経口投与された。また、A1051016 試験では血清クレアチニン濃度から C_{cr} が推定され、腎機能正常群 6 例 ($C_{cr} > 80\text{mL/min}$)、中等度腎機能障害群 7 例 ($30\text{mL/min} < C_{cr} < 50\text{mL/min}$) に対し、投与 1 日目に本剤 6mg/kg (SBECD として 96mg/kg)、投与 2~7 日目に 3mg/kg (SBECD として 48mg/kg) 1 日 2 回(最終日のみ 1 回)の静脈内投与が行われた。

有害事象として、150-237 試験では腎機能正常群で頭痛 1 例 (中等度)、軽度腎機能障害群で浮腫 1 例 (重度)、中等度腎機能障害群で血管拡張 1 例 (軽度)、重度腎機能障害群で疼痛、出血及び眼痛各 1 件 (いずれも軽度) が認められた。このうち、副作用は血管拡張 (中等度腎機能障害群) と頭痛 (正常腎機能群) の 2 件であった。

また、A1051016 試験では正常腎機能群で 6 例中 5 例 13 件、中等度腎機能障害群で 7 例中 7 例 20 件に有害事象が認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、口内乾燥 (正常腎機能群 2 例、中等度腎機能障害群 1 例)、幻覚 (中等度腎機能障害群 2 例)、視覚異常 (正

常腎機能群 3 例、中等度腎機能障害群 5 例)、羞明(中等度腎機能障害群 3 例)であり、大部分の有害事象は治験責任医師により副作用と判断された。視覚に関する有害事象は、正常腎機能群の 6 例中 3 例に 3 件(視覚異常 3 件)及び中等度腎機能障害群の 7 例全例に 10 件(視覚異常 5 件、羞明 3 件、色視症、色盲各 1 件)認められたが、処置を必要とすることなく回復した。

中等度腎機能障害群の 2 例に中止基準(ベースラインから 30%以上上昇)に該当する血清クレアチニン濃度の上昇が認められた。うち 1 例は投与を中止し、21 日目の追跡調査時には、ベースライン値まで回復したが、治験責任医師により因果関係が否定できない重度で重篤な有害事象とされた。残り 1 例は、6 日目の臨床検査値の結果が最終日(7 日目)に判明したため中止には至らなかった。

5) 肝機能障害(評価資料:試験 No.150-238<19 年 月~19 年 月>、試験 No.A1501012<20 年 月~20 年 月>)

150-238 試験では 24 例(正常肝機能群 12 例、肝機能障害群 12 例(Child-Pugh 分類クラス A 8 例、Child-Pugh 分類クラス B 4 例))に本剤 200mg が単回経口投与された。また、A1501012 試験では中等度肝機能障害群 3 例(Child-Pugh 分類クラス B)と正常肝機能群 5 例に対し、正常肝機能群は本剤を 1 日目 400mg×2 回、2~6 日目 200mg×2 回、7 日目 200mg×1 回の経口投与とされ、中等度肝機能障害群は同様スケジュールで半量の投与とされた。

150-238 試験では、正常肝機能群の 1 例に 1 件、肝機能障害群の 4 例に 5 件の有害事象が認められ、2 例以上に発現した有害事象は肝機能障害群の頭痛 3 例のみであった。正常肝機能群の 1 例には、2 日目(投与 18 時間後)に視覚障害(眼痛)が認められ、15 分間持続した。有害事象は気道感染 1 例(肝機能障害群)を除き、全例が副作用とされた。全ての有害事象は軽度であり、処置を必要とせずに回復した。有害事象による投与の中止及び減量はなく、重篤な有害事象は認められなかった。臨床検査値異常は、正常肝機能群 3 例、肝機能障害群 9 例に認められたが、大部分の異常値は投与前より認められていたものであった。

A1501012 試験では、有害事象は正常肝機能群 5 例 9 件、中等度肝機能障害群 3 例 7 件に認められた。治験中に発現した全ての有害事象は、治験責任医師により因果関係が否定されず副作用とされた。全ての事象は軽度又は中等度であり、大部分は一過性であった。主な有害事象は視覚に関するもので、正常群で、霧視 4 例、羞明 1 例、中等度肝機能障害群で霧視 1 例であった。霧視以外で最もよく認められた有害事象は頭痛であった(正常肝機能群 1 例、中等度肝機能障害群 2 例)。全ての有害事象は処置を必要とせずに回復した。臨床検査値異常は正常肝機能群 1 例と中等度肝機能障害群 5 例に発現したが、これらの異常の大部分は投与前より正常範囲外であった。

6) 高用量単回投与の安全性の評価(参考資料:試験 No.A1501035<20 年 月~20 年 月>)

本剤 400、800、1600、2000mg の単回投与及びプラセボ投与の二重盲検クロスオーバー試験が英国において計画されが、第 4 期に 2 例が 2000mg の投与を受けた段階で、安全性及び忍容性の検討から、第 5 期において 2000mg を投与せず、1200mg を投与することとした。その結果、投与量と各々の投与例数は、400mg(12 例)、800mg(10 例)、1200mg(8 例)、

1600mg (10例)、2000mg (2例)となった。

副作用として、視覚異常、色視症、頭痛、浮動性めまい、異常な夢、羞明が認められた。2例に重度の有害事象(400mg:無力症、1200mg:そう痒)が認められたが、いずれも治験責任医師により因果関係は否定された。1例(年齢6歳)は、第1期(400mg)1日目の投与1分後に軽度の心室性期外収縮が認められ、治験は中止されたが、治験薬との因果関係は無いと判断された。重篤な有害事象は認められなかった。視覚障害は、400mg投与で12例中2例、800mgで10例中7例、1200mgで8例中7例、1600mgで10例中9例、200mgで2例中2例に認められ、投与量の増量とともに増加した。他の有害事象に関しては投与量と発現例数に関連は認められなかった。

臨床検査値異常は5例(総ビリルビン、カリウム、尿潜血、ヘマトクリット値、赤血球数)が認められた。臨床検査値異常は全て追跡調査時には正常であった。各投与期のベースラインからの変化の中央値は、プラセボ期を含む全投与期で同様であった。心電図検査でベースラインからの変化が3例に認められた。治験責任医師は1200mg投与期の2例における測定値は変化後も正常範囲内であり、2000mg投与期の1例は正常範囲を超えて変化したものの、変動幅が小さいことから、いずれも臨床上問題ないと判断された。

SBECDの安全性に関する検討

7) SBECD 単独単回投与の安全性の検討 (評価資料: 試験 No.150-225、150-226)

外国人健康成人男性を対象として、150-225 試験では SBECD 25、50、100、200mg/kg 及びプラセボ(各群10例、計40例)の単回投与5期クロスオーバー試験が、150-226 試験では8例を対象に本剤3mg/kg(SBECD 48mg/kg含有)、6mg/kg(SBECD 96mg/kg含有)、SBECD 50又は100mg/kgの単回投与3期クロスオーバー用量漸増試験が実施された。

有害事象は33.3%(16/48例)に32件認められた。その内訳は、斑状丘疹性皮疹3例、背部痛、頭痛、疼痛、起立性低血圧、口内乾燥、嘔気、浮動性めまい各2件であった。このうち副作用は48例中2例4.2%(2/48例)2件(頭痛及び浮動性めまい各1件)認められたが、いずれも軽度で処置を必要とせず速やかに消失した。腎に関する有害事象は1例1件に頻尿が認められたが、因果関係は否定された。眼に関する有害事象は認められなかった。

SBECD 単独単回投与時における臨床検査値異常は48例中1例1件、AST上昇が認められ、その因果関係は否定できないと判断された。

8) SBECD 単独反復投与の安全性の検討 (評価資料: 試験 No.150-227、150-230)

外国人健康成人男性被験者計44例を対象にSBECD反復投与(7~10日間)試験が行われた。150-227試験は、第1期は単盲検プラセボ対照、第2期は非盲検試験、150-230試験は漸増法によるプラセボ対照二重盲検並行群間試験。用法・用量は、1日目にSBECD 96~100mg/kgを1日2回負荷投与後、2日目以降SBECD 48~80mg/kgを1日2回の維持投与とされた。

有害事象は45.5%(20/44例)32件認められ、そのうち副作用は6例7件(視覚異常5件、頭痛1件、眼痛1件)とされた。何れも処置は必要とされず、速やかに消失した。

両試験を通じて、腎に関する有害事象は認められなかった。有害事象による中止は無く、死亡及びその他の重篤な有害事象もみられなかった。

臨床検査値異常は 18.2% (8/44 例) に 8 件 (尿糖陽性化 5 件、非染色性細胞増加、カリウム減少、尿潜血陽性化各 1 件) 認められた。臨床検査値異常による投与中止は認められなかった。

9) 腎機能低下時の SBECD の安全性の検討 (評価資料: 試験 No.A1501016)

腎機能正常被験者 6 例 (Ccr > 80mL/min) 中等度腎機能低下者 7 例 (Ccr 30 ~ 50mL/min) を対象に本剤の反復静脈内投与試験が実施された。用法・用量は、SBECD として投与 1 日目に 96mg/kg (VRCZ として 6mg/kg) 投与 2~7 日目に 48mg/kg (VRCZ として 3mg/kg) を 1 日 2 回静脈内投与とされた。

有害事象の発現件数は腎機能正常被験者と中等度腎機能低下者で同様であり、両群で口内乾燥、幻覚、視覚異常、羞明等の有害事象が認められたが、眼に関する有害事象に関しては、中等度腎機能低下者に多く認められた。

中等度腎機能低下者において SBECD の蓄積が認められたことより、SBECD を含有する本剤の注射剤は、重度あるいは中等度の腎機能低下患者では投与すべきではないと結論された。

10) 血液透析が SBECD 及び VRCZ の安全性に及ぼす影響の検討 (評価資料: 試験 No.A1501011 <20 年 月~20 年 月>)

米国において、腎機能正常被験者 6 例 (Ccr > 70mL/min) 及び血液透析患者 8 例を対象として、投与 1 日目に本剤 6mg/kg (SBECD として 96mg/kg) 投与 2~5 日目に 3mg/kg (SBECD として 48mg/kg) の 1 日 2 回 (投与 5 日目は 1 日 1 回) 静脈内反復投与試験が実施された。なお、血液透析は、投与 2 日目及び 4 日目の本剤投与終了後 30 分以内に 2~6 時間実施された。

有害事象は腎機能正常被験者の 6 例中 5 例に、血液透析患者の 8 例中 6 例に認められた。副作用のうち、2 例以上に認められたものは、激越 (透析群 2 例) 錯乱 (正常群 1 例、透析群 3 例) 視覚異常 (正常群 3 例) であり、いずれも軽度又は中等度であった。

腎機能正常群では中止例はなかったが、透析群では 2 例が投与を中止された。1 例は精神錯乱により投与 4 日目に中止され、因果関係が否定できないと判断され、他の 1 例は幻視のため投与 2 日目に中止され、因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。

視覚に関する有害事象は腎機能正常群の 3 例に認められ、透析群には認められなかった。この 3 例は全て、治験責任医師により因果関係を否定できないと判断された。発現時期は投与から 20 分~約 10 時間後で、継続時間は 10 分間~3 日間以上であった。

臨床検査値異常は正常群では認められず、透析群では全例に認められた。透析群では全例に本治験前及び治験期間全体を通じて血中クレアチニン濃度の上昇が認められた。さらに、MCV 増加、アルブミン減少及び γ -GPT 増加が各 1 例認められた。

< 機構における審査の概略 >

(1) 用法・用量について

機構は、国内で用量反応試験を実施せずに用法・用量を決定した理由について申請者に尋ねた。

これについて、申請者は以下の通り回答した。

深在性真菌症は稀な日和見感染症であるため、患者数は非常に少なく、確定診断が困難なため、確定診断がついた時点には既に全身状態が極めて不良であることが多く、症例の収集が困難である。国内第 相試験計画時には、日本人の薬物動態及び各用量における安全性についても検討されていた。また、外国での深在性真菌症治療における至適用量も判明しており、さらに、血漿中濃度の目安をトラフ値で約 1 μ g/mL ~ 4.5 μ g/mL としていたことから、国内における至適用量は十分に推測可能と判断した。なお、トラフ値の目安としては、有効性及び安全性の観点から設定した。有効性の観点からは、*Candida sp.*や *Aspergillus sp.*等の主要な真菌の MIC から 1 μ g/mL の濃度が必要であり、安全性の観点では海外の試験成績等から、血中濃度が 4.5 μ g/mL を上回ると肝機能検査値異常が発現することが示唆されたことから、4.5 μ g/mL を超えない用量として、申請の用法・用量を設定した。

また、海外では、本邦の申請用法・用量とは異なる用法・用量で承認されているが、国内患者では海外患者と比較して体重が約 20%低いことが確認されたこと、また、本剤の代謝能が低い CYP2C19 PM の頻度が国内では外国より高いことを考慮し、本邦においては 3 mg/kg BID も含めた用法・用量とし、国内第 相試験を開始した。その結果、国内第 相試験において測定された本剤の血漿中濃度は、平均値 3.4 μ g/mL、中央値 2.9 μ g/mL であり、目標とした濃度範囲となっていることが確認された。

			国内	外国
初日の負荷投与量	経口投与	40kg 以上	通常量 300 mg BID 400 mg BID まで増量可 ¹⁾	400mg BID
		40kg 未満	150 mg BID	200mg BID
	静脈内投与		6 mg/kg BID	6mg/kg BID
2 日目以降の維持投与量	経口投与	40kg 以上	通常量 150mg 又は 200mg BID 300mg BID まで増量可 ¹⁾	通常量 200mg BID 300mg BID まで増量可 ²⁾
		40kg 未満	通常量 100mg BID 150mg BID まで増量可 ¹⁾	通常量 100mg BID 150mg BID まで増量可 ²⁾
	静脈内投与		3mg/kg 又は 4mg/kg BID	4mg/kg BID

1) 症状に応じて又は効果不十分の場合

2) 効果不十分の場合

機構は、日本人の方が外国人に比べ体重が少なく、用量を減量する必要がある点については、了承するものの、安全性の観点から、4.5 μ g/mL を閾値とする妥当性は乏しいと考える。また、有効性の観点の閾値とされている 1 μ g/mL については、申請されている適応菌種のうち、国内第 相試験で分離された株において、その MIC は *Fusarium spp.* 2 ~ >8 μ g/mL であり、*C. krusei*, *Trichosporon cutaneum* においても、1 μ g/mL という株が検出されており、1 μ g/mL を有効性の観点からの下限閾値とする点には疑問が持たれる。

そこで、機構は、日本人国内第 相試験における副作用発現率は 78.0%であり、海外における副作用発現率 55.8%と比べ高い結果となっている点を踏まえ、本邦における用法・用量の設定根拠の妥当性について、申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

有害事象の発現頻度は国内試験 99.0% (99/100 例) と海外試験 95.3% (1736/1821 例) の間に差は認められていないが、副作用発現頻度は国内 78.0%、外国 55.8%であった。この差は、主に「視覚に関する有害事象」及び肝機能検査値の変動等の「肝に関する有害事象」の発現頻度の差に起因している。視覚に関する有害事象は、国内 53/100 例 (53.0%) に認められ、52 例 (52.0%) が副作用とされた。これに対し、海外 375/1821 例 (20.6%) が有害事象とされ、333/1821 例 (18.3%) が副作用とされた。この原因は、主として被験者の全身状態及び試験デザインに起因するものと考えている。視覚に関する有害事象は投与の継続とともに自覚なくなり、特に処置を必要とせず、可逆的であり、治療の継続性に影響を与えないと考える。

また、肝に関する有害事象については、有害事象は国内 38.0% (38/100 例)、海外 23.0% (418/1821 例) であり、副作用は国内 29.0% (29/100 例)、海外 12.2% (222/1821 例) と、有害事象・副作用とも国内における発現率が海外に比べ高いものの、減量もしくは投与中止により回復していることから、肝機能検査値の変化を適切にモニタリングすることにより、管理可能な有害事象・副作用であると考えている。

したがって、国内第 Ⅲ 相試験と同様に治療により得られるベネフィットとリスクに応じて治療担当医が外国より低い用量である 3mg/kg BID も選択できるのは適切であり、副作用発現頻度は高いものの、本邦における申請用法・用量は妥当であると考えている。

機構は、既存の抗真菌薬が抗菌力を示さない *Fusarium spp.* などに対しても有効性が認められることが本剤の特徴の一つであり、これら真菌による感染症や生命を脅かすような真菌感染症については、申請者の見解は了承し得るものである。しかしながら、本剤の適応症には、外来管理が可能で、かつ、生命を脅かさないような軽度の真菌症も含まれており、これらの真菌症に対し、本剤を投与する際には、ベネフィットと視覚障害や肝機能障害といったリスクのバランスを熟考する必要があると考える。

申請者は本剤において、注射剤から経口剤への切り替えによるスイッチ療法も本剤の使用方法の一つとして考え、各々の維持療法における投与量を、静注 4mg/kg、経口 200mg としている。しかしながら、海外試験成績より静注 4mg/kg に相当する経口投与時の用量は 300mg であることが示されていることから、静注投与と経口投与における用量設定コンセプトの差異について、機構は申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

海外試験成績の薬物動態学的な考察の結果、外国人においては静注剤 4mg/kg が経口剤 300mg に概ね相当すると考えられ、実際、当該試験において検討された症例の体重は平均 73kg (範囲 68~83kg) であり、投与された注射剤の量は、平均 292mg (範囲 272~331mg) であり、バイオアベイラビリティを 100% とすると、これはほぼ経口剤の約 300mg に相当する。

しかしながら、実際の各患者の体重には個体差があることから、外国の添付文書において、体重あたりの投与量である注射剤は 1 回 4mg/kg の 1 日 2 回が用いられていることに対し、経口剤は 1 回 200mg の 1 日 2 回から開始し、安全性に問題なく、また、効果不十分の場合には 1 回 300mg の 1 日 2 回まで増量できると用量に幅を設けている。

機構は、得られているデータからは、本邦においては静脈内投与からスイッチした際の経口投与の開始量は 300mg と設定し、必要に応じ調整すべきであると考えている。しかしながら、海外

臨床試験の対象症例の平均体重が 73kg であった点を考慮すると、日本において本剤の投与対象となる患者の体重は、海外試験の平均体重よりも低くなる可能性が高く、日本人においては 200mg が標準の切り替え用量となる可能性も否定は出来ないと考えが、150mg という選択肢には疑問が残る。この点についても、専門委員の意見を踏まえた上で判断したいと考える。

(2) 有効性について

国内での有効率は 64.9%(50/77 例)と海外第 相試験(試験 No.150-307/602 : 53.5%(77/144 例)、試験 No.150-309/604 : 50.2% (151/301 例))より高くなった理由について機構は、申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

「深在性真菌症」の治療効果では、対象となる真菌症、一次治療/救済治療といった因子が、治療効果に大きな影響を与えるものと考えられる。150-307/602 試験では、侵襲性アスペルギルス症を対象疾患とし、国内試験及び 150-309/604 試験では幅広い深在性真菌症を対象とした。また、150-307/602 試験では一次治療、150-309/604 試験では救済治療、国内試験では一次治療及び救済治療の両方を対象としており、これらの影響因子に相異があった。そこで、これらを疾患別に層別した結果、外国試験と国内試験の間に大きな差は認められなかった。クリプトコックス症については、国内試験における有効率が高くなったが、これは国内症例では治療が比較的容易な肺感染であり、7 例中 6 例が一次治療例であったためと考えられた。一方、外国試験では難治な中枢神経感染が中心であり、150-309/604 試験では救済治療例を対象としているため、国内試験と比較して有効率が低かったものとする。

機構はこの回答を了承した。

(3) 安全性について

機構は、本剤においては、眼に関する有害事象（羞明、霧視、視覚障害）が、高頻度に認められていることから、治験での転帰、対処療法等について申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

「視覚」に関する有害事象は、国内第 相試験の 100 例中 53 例 71 件認められた。対処療法としては、投与中止 1 例、サングラスを着用 1 例及び眼科の受診 1 例を除き、処置は行われておらず、重症度については大部分が軽度であった。また、転帰については、被験者死亡のため転帰不明となった 1 例を除く全事象が回復している。なお、治験薬との因果関係については、2 例 2 件を除く全事象が因果関係ありとされている。

「視覚」に関する有害事象の多くの場合で、投与の継続とともに患者は自覚しなくなり、また、投与中止により可逆的に回復することから、「視覚」に関する有害事象に対し、特に処置は必要ないとする。なお、添付文書（案）には、「羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、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ように十分に注意すること。また、本剤投与中の患者には、夜間の自動車の運転は避けさせること。」と記載し、注意喚起することとした。

機構は、上記の申請者の見解に対し、本剤の投与対象は必ずしもベッド上、安静の患者だけではないこと、視覚に関する副作用発現時期については、投与 1、2 日目に発現している症例が多いものの、5 日目や 90 日目に発現している症例も認められており、その発現時期も一定して

いないことから、二次的に事故などを引き起こす危険性も危惧される。よって、投与対象を入院患者などに限定する、もしくは本剤使用中は異常が認められる前から危険を伴う機械の操作には従事させないなどの対応が必要であると考え。

また、機構は、本剤は麻酔イヌ（試験番号（DI/102/ ））及び覚醒イヌ（試験番号 145、UK109496/CG/001/ ）を用いた非臨床試験で、期外収縮が認められているにも関わらず、臨床使用において心電図に影響を及ぼす可能性は低いと考えた根拠について申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

心室性期外収縮が認められたときの血漿中遊離型本剤濃度は、DI/102/ 試験において42 μ g/ml(ヒトのC_{max}の約14倍)、145試験においては27.8 μ g/ml(ヒトのC_{max}の約9.6倍)であり、かなり高濃度であった。また、外国における臨床試験では、因果関係を問わない心室性不整脈の発現頻度は150-307/602試験では本剤群1.0%(2/196例)、AMPH-B群0.5%(1/185例)、150-603試験では本剤群1.7%(7/421例)、L-AMB(AMPH-Bリポソーム製剤)群1.6%(7/428例)であり、本剤投与による心室性不整脈の発現頻度は対照群と比較して高くなかった。以上の考察より、臨床使用において心電図に及ぼす可能性は低いと考えた。しかしながら、外国臨床薬理試験(A1501041)において用法・用量(案)の最高1回投与量である400mgを超える高用量の本剤(800、1200、1600mg)の投与により、わずかにQTcの変化が認められている(平均10msec未満の変化)。また、臨床試験において心室性の不整脈が報告されており、さらに、本剤を投与される患者は全身状態が悪く、電解質異常等によりしばしば不整脈を惹起しやすい状態にあることを考慮すると、心室性不整脈には注意が必要と考える。そこで、添付文書(案)では慎重投与として「不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者」を記載し、また、重要な基本的注意として「電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常(カリウム、マグネシウム、カルシウム)を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと」と記載した。さらに、重大な副作用として「心電図QT延長、心室性頻脈、心室細動、不整脈、完全房室ブロック：心電図QT延長、心室性頻脈(torsades de pointesを含む)、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと」と記載した。以上の添付文書における注意喚起により、不整脈発症リスクのマネジメントは可能と考えている。

機構は、本剤の心リズム系に及ぼす影響に対する注意喚起については当然必要であると考え、検査項目及び定期的な検査間隔について具体的に記載する必要性については考察中である。なお、経口剤については、外来管理されると考えられることから、更なる注意喚起が必要であると考え。

(なお、SBECDの安全性に関しては、「2.<機構における審査の概略>新規添加物(注射剤)について」の項参照。)

また、機構は、本剤については、痙攣についても細心の注意が必要であると考え。すなわち、本剤と同じアゾール系抗真菌薬であるフルコナゾールについても痙攣の副作用が報告さ

れていること、非臨床試験において、投与速度の影響によるとは推測されているものの、痙攣が認められていること、痙攣誘発作用に関する類薬との比較検討がなされておらず、その強弱について類推不可能であること、既存のアゾール系薬より中枢移行性が良好であることが示されており、化合物としての痙攣誘発作用の強弱がフルコナゾールと同程度であったとしても、痙攣誘発のリスクが上昇していると思われること、本剤の投与対象には、全身状態が悪く、また、複数の併用薬が投与されている患者が含まれることが想定され、痙攣の副作用がある他剤との相加・相乗効果も推測されること、本剤の代謝には CYP2C19 が関与し、日本人では CYP2C19 PM の割合が欧米に比して高いことなどが、その主たる理由である。

(4) 効能・効果について

機構は、効能・効果における起因菌及び疾患の組み合わせのうち、評価資料とされた臨床試験において症例が得られていない疾患について、これらを適応に含めることの妥当性について申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

本剤の効能・効果の設定に際しては、類薬（アムホテリシン B、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミカファンギン、ホスフルコナゾール）における効能・効果を参考に、適応菌種及び適応疾患（感染部位）の両面から検討を加えた。

国内臨床試験において感染真菌・感染部位別総合効果をみると、カンジダ属における真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、真菌性腹膜炎、アスペルギルス属における呼吸器真菌症、クリプトコックス属における呼吸器真菌症、真菌性髄膜炎に対する成績しか得られていない。しかしながら、本邦における感染症の適応の考え方は適応菌種と適応疾患が別記載であり、感染真菌別（カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属、スケドスポリウム属）の各真菌感染症に関しては、国内又は海外でそれぞれ成績が得られている。一方、感染部位別（真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、真菌性腹膜炎、真菌性副鼻腔炎、真菌性眼内炎、真菌性髄膜炎、脳真菌症、皮下真菌感染症）の各真菌感染症に関しても、同様に国内又は海外でそれぞれ成績が得られている。

また、本剤感受性 *in vitro* 試験成績より、本剤はフルコナゾール低感受性あるいは非感受性の *C. glabrata* 及び *C. krusei* を含むカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属に対して高い抗真菌活性を有し、また、稀な真菌であるフサリウム属やスケドスポリウム属に対しても活性を有している。

さらに、国内臨床試験においてカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属による真菌感染症に対してそれぞれ 11/12(91.7%)、28/40(70.0%)、8/8(100%)の高い有効性成績が確認され、外国臨床試験においてフサリウム属、スケドスポリウム属による真菌感染症に対してそれぞれ 4/8(50.0%)、3/9(33.3%)の有効率が得られている。

一方、本剤の組織移行性に関しては、PPK 解析から、本剤の定常状態における分布容積は 4.6L/kg と推定され、極めて高い組織移行性が示唆された。また、外国人患者での肝臓、腎臓、胃、肺、心臓、脳、脾臓、リンパ節、眼球硝子体、髄液、膵臓、結腸、小腸、食道及び甲状腺の組織サンプルの解析において、いずれの組織においても本剤の濃度は 1000ng/mL（又は 1000ng/g）以上であり、主要真菌に対する最小発育阻止濃度を上回っていた。

本申請の評価資料では集積されていない感染真菌・感染部位については、臨床例自体が極め

て稀であるが、本剤は上述のようにカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属、スケドスポリウム属による真菌感染症に関して有効であることが確認されており、かつ組織移行性に優れるため、今回集積されていない真菌感染症についても高い臨床効果が期待される。以上の検討から効能・効果の適応菌種及び適応疾患（感染部位）は妥当であると考えている。

機構は申請者の以上の説明を了承した。

機構は、海外における本剤の適応は侵襲性アスペルギルス症を除いては、「他剤無効」、「フルコナゾール耐性」などの制限が付されているが、今回申請の効能・効果においてこれらの条件を付さなかった理由について申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

国内第 相試験では、過去の抗真菌剤の開発と同様に、一次治療か、前治療が効果不十分あるいは前治療が副作用により継続できないため投与された救済治療であるかを問わず、両者の症例が組み入れられた。治験実施計画書では一次治療と救済治療の区別を設けていなかったが、治療が一次治療であるか救済治療であるかが有効性にどのような影響を与えるかを探索的に検討した。本解析では、本剤の投与開始 72 時間以内に他の抗真菌剤による治療を受けていない場合を一次治療、72 時間以内に他の抗真菌剤による治療を受けていた場合を救済治療と定義した。その結果、一次治療の有効率は 91.2%（31/34 例）、救済治療の有効率は 61.3%（19/31 例）であった。本剤は一次治療と救済治療の両方における有効性が示唆され、また、有効率は一次治療で高い傾向が示唆された。国内の承認済み抗真菌剤の適応症では、一次治療と救済治療の区別はされておらず、どの薬剤を一次治療もしくは救済治療で使うかの判断は、最終的に担当医の判断に任されていると考える。また、医療現場での混乱を避けるため、類薬と同様に特に一次治療もしくは救済治療の制限をつけずに国内の適応症は設定するのが適切と判断した。

一方、海外では申請適応症を支持する臨床試験が一次治療の治験であるか救済治療の治験であるかによりその適応症を区別するのが慣例となっている。一次治療については 150-307/602 試験が侵襲性アスペルギルス症の適応症として支持され、他の適応症は主に 150-309/604 試験で救済治療が支持されている。そのため海外では、侵襲性アスペルギルス症以外の適応症には制限が設けられた。

海外では、申請時最終成績をまとめているカンジダ血症を対象とした一次治療の 150-608 試験の成績に基づき、2004 年に米国 FDA 及び欧州 EMEA に、（侵襲性）カンジダ症に対する一次治療の適応症取得のための申請をする予定である（機構注；2004 年 12 月に米国において「カンジダ血症」の適応が承認されており、欧州においては、現在、審査中である）。また、150-305 試験の成績に基づき、2003 年 11 月に米国 FDA から食道カンジダ症に対する一次治療の適応の承認を得ている。なお、フサリウム症及びスケドスポリウム症については米国の添付文書において「他剤が無効あるいは他剤が忍容できない場合」という救済治療の制限が付されているが、もともと症例数が極めて少ない疾患のため、追加の試験を実施して一次治療の適応症を取得することは予定していない。また、一次治療及び救済治療の区別とは別に、本剤の位置付けについて欧州添付文書における適応症の項で、「Vfend should be administered primarily to immunocompromised patients with progressive, possibly life-threatening infections.」と記載されている。

以上を踏まえて、国内においてもこのような薬剤の位置付けを情報提供することは適切と考え、効能・効果（案）では、対象を「重症または難治性真菌感染症」と記載した。

機構は申請者の回答を了承した。

(5) 臨床的位置づけについて

機構は、既存の抗真菌薬については、empiric therapy や予防的投与が実施されている現状を踏まえ、この点について、本剤をどのように考えているのかを申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

深在性真菌症は確定診断が困難である場合が多く、確定診断に至った場合には既に重篤な状態となっている場合も少なくないことから、対象疾患や診療科の特性に応じて、「予防投与（prophylaxis）」、「経験的治療（empirical therapy）」、「標的治療（targeted therapy）」の3段階の治療方針がとられている（深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 医歯薬出版株式会社）。

しかし、本剤の開発は国内外とも、1つの試験を除き、確定診断の得られた症例を有効性評価の対象とした標的治療（targeted therapy）のための開発を実施しており、本申請においては「標的治療（targeted therapy）」を考えている。現在のところ、本邦においては、標的治療以外の開発の予定はない。

機構は、この回答を了承した。

・機構による承認審査資料適合性調査結果

1. 適合性書面調査結果

旧医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、特に大きな違反は認められなかったことから、提出された資料に基づき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

機構によるGCP実地調査の結果、一部検査の未実施、モニタリングの不備、除外基準に該当する被験者への投与等が認められたものの、大きな問題は認められていないことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障はないものと、機構は判断した。

・総合評価

以上のような審査の結果、機構は、本剤については、既存の抗真菌薬では十分な効果が期待できない侵襲性アスペルギルス症やフサリウム感染症、スケドスポリウム属による深在性真菌症に対して効果が期待できるものとする。しかし、用法・用量、特に注射剤から経口剤への切り替え時については、専門委員との議論も踏まえた上で決定したいと考える。また、視覚障害や肝機能障害、痙攣、心リズム系副作用などがあることから、その使用に当たっては、細心の注意が必要であり、投与対象や、注意喚起の方法についても、専門委員の意見を伺いたいと考えている。

審査報告(2)

平成 17 年 2 月 16 日

1. 申請品目

[販 売 名]	ブイフェンド錠 50mg、同 200mg ブイフェンド 200mg 静注用
[一 般 名]	ポリコナゾール
[申 請 者]	ファイザー製薬株式会社(現：ファイザー株式会社)
[申請年月日]	平成 15 年 6 月 26 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記した。

(1) 安全性について

非臨床試験及び臨床試験の結果、また、既存の同系薬の class effect から懸念される本剤の安全性について、下記の点を中心に専門委員に意見を求めた。

1) 痙攣について

痙攣について、専門委員は以下の通り述べた。

本邦で実施された臨床試験においては、痙攣の副作用は認められていないものの、非臨床試験において痙攣が認められていること、他のトリアゾール系抗真菌剤においても痙攣の副作用は報告されているが、本剤は既存のトリアゾール系抗真菌剤より中枢神経系への移行が良好であることから、痙攣のリスクは既存の類薬と同程度ないしはそれ以上であると推定される。よって、痙攣を含む中枢神経系副作用については市販後調査において十分に情報を収集する必要がある。

2) 視覚障害について

視覚障害について、専門委員は以下の通り述べた。

視覚障害は本剤に特徴的な副作用であると考えられる。本剤の投与対象とされる重症・難治性真菌症患者の多くは入院患者であり、入院患者においては視覚障害の副作用が本剤の使用に制限を与える可能性は低いと考えられるが、肺クリプトコッカス症のように外来治療が実施される難治性真菌症においては、視覚障害が自動車の運転による事故などの社会生活に及ぼす影響は否定できない。よって、十分な注意喚起が必要である。

機構は、国内で実施された臨床試験において集積されている視覚障害について、投与開始から視覚障害発現までの時間、及び、前兆の有無について、申請者に解析を求めた。その結果、視覚障害の発現時期については、投与開始から 1~2 日目までの発現が多いものの、投与開始から数十日を経て発現している例もあること、また、前兆については情報を収集していないことが申請者より回答された。

機構は、本剤の視覚障害について前兆に関する情報が得られていないことから、現行の添付文書（案）においては、「羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、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ように十分注意すること。また、本剤投与中の患者には、夜間の自動車の運転は避けさせること。」と記載されている注意喚起を「羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれることがあるので、本剤使用中には、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ように十分注意すること。」とする必要がないかについて、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は、異常の有無にかかわらず、本剤使用中には自動車の運転等危険な作業への従事を禁止することが必要であり、また、本剤が投与対象としている重症・難治性真菌感染症患者はほとんどが入院患者であるため、自動車の運転などが禁止されても特段の問題がないことから、機構提案通りに添付文書（案）を変更する事は妥当であると述べた。

機構は、これを踏まえ、申請者に「羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、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ように十分注意すること。また、本剤投与中の患者には、夜間の自動車の運転は避けさせること。」と記載されている注意喚起を「羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれることがあるので、本剤使用中には、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ように十分注意すること。」と変更するよう指示をした。

申請者は、これを了承した。

3) 肝機能障害について

肝機能障害の出現頻度は高いが、本剤が使用される患者は種々の合併症を有し、種々の併用薬が使用されている状況を踏まえると、定期的な肝機能検査を実施しながら使用するなどの十分な注意喚起が必要であるとの意見が専門委員より述べられた。

これを踏まえ、機構は申請者に対し、本剤の肝機能障害に関する注意喚起の方策について見解を求めたところ、以下の通り回答がなされた。

肝機能障害に関しては、本邦の添付文書【警告】欄に、「重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行い、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載することで、注意喚起を徹底させる。加えて添付文書【副作用】の項に、肝機能検査の測定頻度についても記載することとする。

機構はこれを了承した。

4) 心リズム系副作用について

提出された臨床試験成績において、心室性期外収縮や二段脈が認められているが、本剤の投与対象となる患者は、全身状態の悪い患者も多いことから、十分なモニターを行った上で、本剤を使用する必要があるとの意見が述べられた。

5) 重度の腎機能障害患者を原則禁忌とすることについて

本剤の注射剤については、溶解補助剤として SBECD が添加されており、この SBECD は非臨床試験において腎毒性が示唆されていること、腎機能低下に伴い SBECD の腎への蓄積

が認められていることから、機構は、重度の腎機能障害患者を原則禁忌とする必要性について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は、安全性の観点から重度の腎機能障害患者（ $C_{cr}<30\text{mL}/\text{min}$ ）を原則禁忌とすることは妥当であると述べた。

また、専門委員より、本剤の安全域は極めて狭いか、存在しないと考えられるが、既存抗真菌剤では抗菌力が認められなかった菌種に対しても抗菌力が認められること、中枢など既存抗真菌剤では十分な組織移行が認められなかった組織に対し良好な組織移行が認められるなどの特徴もあることから、risk と benefit を考慮した上で本剤を使用する必要があるとの意見が述べられた。

(2) 有効性について

今般、申請された効能・効果の中には、本邦で実施された臨床試験において症例が集積されていない感染症・菌種が含まれていることから、これらの感染症・菌種を海外データや *in vitro* の試験成績を根拠として、承認することについて、機構は専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は以下の通り述べた。

Scedosporium 属や *Fusarium* 属の分離頻度は低いこと、既存の抗真菌剤では効果が不十分であること、本剤の PK データ並びに感受性試験成績からは、これらの感染症に対しても有効性が推定されること、症例数は少ないものの海外試験において、有効性が認められていることから、海外試験成績や *in vitro* 試験成績から、その有効性が示唆される感染症・菌種については、本剤の効能・効果として承認して差し支えないとの意見が述べられた。

また、専門委員より、本剤の性質、類薬との臨床的位置付け等を考慮し、適応菌種、適応症を海外の承認内容を踏まえ、より明確化すべきであるとの意見がなされた。これに対し機構は、申請者に米国・EU の添付文書の記載内容を踏まえ、本剤の効能・効果を見直すことを指示した。

申請者は以下の通り回答した。

本剤の効能・効果を、米国及び EU の添付文書の記載内容を基本とし、かつ、本邦において使用経験のある疾患を追加した下記の内容に修正する。また、カンジダ症に対しては、【効能・効果に関連する使用上の注意】として、「カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。」と記載する。

【錠剤】下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アルペルギルス症、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

【注射剤】下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アルペルギルス症、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

機構はこれを了承した。

(3) その他

申請者は安全性の観点から、本剤のトラフ値を 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に維持することを推奨しているが、血中濃度上昇に伴い、副作用発現率が上昇する傾向は認められているものの、現段階において 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を閾値とする明確な根拠は得られていないことから、4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を本剤の投与量調節の指標として使用することは適切でないとして機構は考えている。また、本剤の推奨血中濃度の下限とされている 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ についても、MIC が 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を上回る菌種も申請されており、その根拠に乏しいと機構は考える。

この点について、専門委員に意見を求めたところ、提出された資料において 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を濃度調節の指標とするための十分な根拠は得られていないものの、血中濃度の測定は白人より日本人において多いとされる CYP2C19 の PM を検出する一方法ともなり得ること、また、血中濃度のモニターは安全性の観点からのみならず、有効性の観点からも有用であると考えられ、更なる情報を集積することにより、安全性の観点からの目標血中濃度の設定やブレイクポイント MIC の設定なども実施すべきであるとの意見が述べられた。

上記の専門委員の意見、並びに、得られている試験成績を踏まえ、機構は、申請者に対し、添付文書には、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血中濃度が測定されていた症例の血中濃度トラフ値はいずれも 4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であったという事実のみを記載するよう、また、本剤の市販後調査において、有効性・安全性の観点から、血中濃度測定を行い、本剤の安全性もしくは有効性に関連する閾値がある場合にはこれらを明確にするような市販後調査を実施するよう指示した。

申請者はこれを了承した。

また、機構は、注射剤から経口剤への切り替え時の用量の妥当性についても、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は、日本人は外国人に比べ体重が 20% 少ないこと、申請された用法・用量において、国内第 Ⅲ 相試験が実施され、その有効性が確認されていることから、現状において申請された用法・用量において承認することは差し支えないと考えるが、今後も引き続き血漿中濃度測定を行い、本剤の至適な用法・用量について検討を続ける必要があるとの意見が述べられた。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、承認された後にも引き続き血漿中濃度の測定を実施し、本剤の至適な用法・用量について検討をするよう申請者に指示をした。

申請者はこれを了承した。

3. その他

(1)安定性試験について

継続中であった原薬の長期保存試験（60カ月）成績が追加提出され、その結果、リテスト期間が5年とされた。

4. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、申請された本剤の効能・効果を下記の通り変更し、また、用法・用量に関しては、日本人における至適用量については更なる検討が必要であると考えたものの、申請された用法・用量において安全性・有効性が確認されていることから、下記の用法・用量のもと、以下に示す承認条件を付帯した上で本剤を承認して差し支えないと判断した。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年間とすることが妥当であると判断する。また、原体・製剤（錠剤及び注射剤）とも劇薬に指定することが適当であり、生物由来製品または特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[効能・効果]

【錠剤】下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アルペルギルス症、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

【注射剤】下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アルペルギルス症、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

[用法・用量]

【錠剤】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、症状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400mg1日2回、2日目以降投与量の上限は1回300mg1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、症状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/日 2 回まで増量できる。

【注射剤】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。

【承認条件】

1. 安全性・有効性の観点から、本剤の血中濃度に関する情報を集積し、至適血中濃度について検討を行うこと。その上で、必要があれば、用法・用量について見直しをすること。

5. 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)の下記の点について、申請者の訂正ならびに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正(記載ミス)によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
2.(3)製剤、4 行目	...無菌試験、SBECD 含量 (HPLC 法)無菌試験、 <u>溶解時間</u> 、SBECD 含量 (HPLC 法) ...
2.(3)製剤、最後から 14 行目	...汎用性の高い <u>15</u> 種類の...	...汎用性の高い <u>14</u> 種類の...
3.() (1) 1) 感受性試験、10 行目	... <i>Trichosporon</i> spp. (0.19 ~ <u>0.62</u> µg/mL) <i>Trichosporon</i> spp. (0.19 ~ <u>0.62</u> µg/mL) ...
3.() (2) 副次的薬理試験	3.() (2) 副次的薬理試験	3.() (2) <u>安全性</u> 薬理試験
3.() (2) 1) <i>in vivo</i> 試験、最後から 3 行目	... <u>60mg</u> 投与時、...	... <u>60mg/body</u> 投与時、...
3.() < 機構における審査の概略 >、10 ~ 11 行目	...合わせて <u>51</u> 例...因果関係が否定されなかったものは <u>4</u> 例 (<u>4/2121</u> 例) であり、...	...合わせて <u>48</u> 例...因果関係が否定されなかったものは <u>3</u> 例 (<u>3/1921</u> 例) であり、...
3.() < 機構における審査の概略 >、20 行目	... <u>300µg/mL</u> における...	... <u>300µmol/L</u> における...
3.() (1) 1) 単回投与、5 ~ 9 行目	...雌性マウスにおいて...雄性マウスでは <u>81.3</u> %、雄性ラットでは <u>159</u> %、...	...雌性ラットにおいて...雄性マウスでは <u>79.0</u> %、雄性ラットでは <u>161</u> %、...
3.() (2) 1) 全身オートラジオグラフィ	1) 全身オートラジオグラフィ (試験 No. DM12)	1) 全身オートラジオグラフィ (試験 No. DM12、 <u>DM5</u>)
3.() (2) 1) 全身オートラジオグラフィ、4 行目	...含有組織 (眼- <u>網</u>) 内...	...含有組織 (眼- <u>網膜</u>) 内...
3.() (2) 4) 胎盤透過性	4) 胎盤透過性 (生殖発生毒性試験、試験 No. <u>-96-72</u>)	4) 胎盤透過性 (生殖発生毒性試験、試験 No. <u>111/12</u> -96-72)
3.() (3) 2) 尿中及び糞中排泄代謝物、2 行目	...フルオロイリミジン環...	...フルオロピリミジン環...
3.() (4) 1) 尿中排泄及び胆汁中排泄、3 行目	...わずかに高く、尿中に投与量の <u>53</u> %が、糞中には投与量の <u>54</u> %が...	...わずかに高く、糞中には各々投与量の <u>53</u> %、 <u>54</u> %が...
3.() (2) 反復投与毒性試験、46 行目	...高度な小葉中心性細胞肥大及び...	...高度な小葉中心性肝細胞肥大及び...
3.() (2) 反復投与毒性試験、57 ~ 59 行目	<u>血漿中薬物濃度は反復投与により低下が認められたが、12mg/kg/日投与群では、投与 8 日目において投与 1 日目より高い血漿薬物濃度が認め</u>	(削除)

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
	られた。	
3.() (2) 反復投与毒性試験、最後から5~8行目	...C _{max} : <u>0.1</u> ~ 0.5...AUC: <u>10.3</u> 未満 ~ ...C _{max} : 0.4 未満 ~ <u>5.1</u> μg/mL、AUC: 1.5 未満 ~ <u>55.4</u> μg・h/mL...	...C _{max} : <u>0.2</u> ~ 0.5...AUC: <u>10.8</u> 未満 ~ ...C _{max} : 0.4 未満 ~ <u>4.3</u> μg/mL、AUC: 1.5 未満 ~ <u>43.1</u> μg・h/mL...
3.() (4) がん原性試験、9行目	... <u>肝細胞の嚢胞形成</u> (雄)...	... <u>肝海綿状変性</u> (雄)...
3.() < 機構における審査の概略 >、30行目	...着床後 <u>死亡率</u> の増加は、...	...着床後 <u>胚死亡率</u> の増加は、...
4.() < 提出された資料の概略 >、2行目	...対象とした以下の <u>36</u> 試験が...	...対象とした以下の <u>42</u> 試験が...
4.() < 提出された資料の概略 >、7行目	海外第 相試験 <u>28</u> 試験...	海外第 相試験 <u>34</u> 試験...
4.() (1) 2) 単回点滴静脈内投与、2行目	...と一致し、 <u>血漿中濃度</u> (C _{inf})は...	...と一致し、 <u>点滴終了時の血漿中濃度</u> (C _{inf})は...
4.() (1) 2) 単回点滴静脈内投与、10行目	...HEMのC _{max} とAUCはEMの約1.3倍であり、...	...HEMのAUCはEMの約1.3倍であり、...
4.() (1) 3) 深在性真菌症患者における反復投与、2行目	...平均 <u>5.2</u> サンプル/例)平均 <u>5.3</u> サンプル/例) ...
4.() (1) 5) 反復投与、3~5行目	...朝の投与に加えて ¹³ C-ポリコナゾール...その結果、 ¹³ C-ポリコナゾール...	...朝の投与に代えて ¹⁴ C-ポリコナゾール...その結果、 ¹⁴ C-ポリコナゾール...
4.() (1) 8) 薬物相互作用	8) 薬物相互作用 (試験 No....)	(試験番号から A1501024、150-234、150-239 及び 150-241 を削除、150-229、150-247 及び 150-244 を追加)
4.() (1) 8) 薬物相互作用、6行目の表	Sirolimus : C _{max} <u>5.6</u> 倍、AUC <u>10.1</u> 倍	Sirolimus : C _{max} <u>6.6</u> 倍、AUC <u>11.1</u> 倍
4.() (1) 8) 薬物相互作用、2番目の表	<u>タムロリムス</u> 2.2 倍 3.2 倍 sirolimus 5.6 倍 10.1 倍 rifabutin 3.0 倍 4.3 倍	(削除)
4.() (1) 8) 薬物相互作用、最後から3行目	<u>リファンピシン、rifabutin、フェニトイン</u> については併用注意とされた。	<u>リファンピシン及び rifabutin</u> は併用禁忌、 <u>フェニトイン</u> については併用注意とされた。
4.() < 機構における審査の概略 > (5) 食事の影響、11~12行目	...幾何平均の比、 <u>95%</u> CI...76% (<u>95%</u> CI...	...幾何平均の比、 <u>90%</u> CI...76% (<u>90%</u> CI...
4.() < 機構における審査の概略 > (6) 薬物相互作用、9行目	...低下させたことから「併用禁忌」とした。	...低下させたことから <u>リファンピシン及び rifabutin</u> は「併用禁忌」とした。
4.() < 提出された資料の概略 >、1~3行目	...国外第 相試験 <u>3</u> 試験の...国外 <u>40</u> 試験が評価資料として、また、海外 <u>20</u> 試験が...	...国外第 相試験 <u>5</u> 試験の...国外 <u>43</u> 試験が評価資料として、また、海外 <u>21</u> 試験が...
4.() (1) 1) 日本人健康成人男子における単回経口投与試験、9行目	... <u>眠気</u> <u>傾眠</u> ...
4.() (1) 3) 日本人健康成人男子における単盲検反復経口投与試験、7~8行目	...300mg 群 <u>1</u> 例) ...といずれも視覚異常であった。...	...300mg 群 <u>5</u> 例) ...といずれも視覚に関するものであった。...
4.() (1) 5) 日本人健康成人男子における市販予定錠の単回及び反復経口投与時の薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験、最後から8行目	...反復投与において <u>2</u> 例以上発現した...	...反復投与において <u>5</u> 例以上発現した...
4.() (2) 1) 深在性真菌症に対する国内第 相試験、最後から25~28行目	眼に関する有害事象のうち <u>2</u> 例が <u>重</u> 度とされ、そのうち <u>1</u> 例(<u>両眼失明</u>)は真菌性眼内炎によるものとして	眼に関する有害事象のうち <u>重</u> 篤とされた <u>1</u> 例(<u>両眼失明</u>)は真菌性眼内炎によるものとして本剤との因

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
	本剤との因果関係は否定された。残り1例(視覚異常)は、投与1日目に発症、...	果関係は否定された。治験の中止に至った1例の視覚異常は、投与2日目に発症、...
4.() (3) 海外第 相試験、1行目	...合計 <u>45</u> の試験成績が...	...合計 <u>47</u> の試験成績が...
4.() (3) 2) 視覚機能に及ぼす影響の検討、11行目	... -GTP ; <u>268</u> IU/L...	... -GTP ; <u>319</u> IU/L...
4.() (3) 3) QTc 間隔に及ぼす影響 - 単回経口投与、2行目	...ベルギーで実施された。...	...ベルギー及び英国で実施された。...
4.() (4) 1) 用量探索試験 - HIV 感染患者の口腔咽頭カンジダ症の治療、6行目	...28.6% (<u>26</u> /56 例) とされた。...	...28.6% (<u>16</u> /56 例) とされた。...
4.() (5) 1) 免疫不全患者の急性侵襲性アルペルギルス症に対する第 相比較試験	1) 免疫不全患者の急性侵襲性アルペルギルス症に対する第 相比較試験 (添付資料 5.3.5.1、評価資料 : 試験 No.150-307/602 < 19 年_月 ~ 20 年_月 >)	1) 免疫不全患者の急性侵襲性アルペルギルス症に対する第 相比較試験 (添付資料 5.3.5.1、評価資料 : 試験 No.150-307/602 < 19 年_月 ~ 20 年_月 >)
4.() (5) 1) 免疫不全患者の急性侵襲性アルペルギルス症に対する第 相比較試験、27行目	...95% CI : [<u>2.60</u> % , 24.20%]95% CI : [<u>2.06</u> % , 24.20%] ...
4.() (5) 2) 免疫不全患者における食道カンジダ症を対象とした FLCZ との比較試験、13行目	...本剤群の 12 件 (<u>6.0</u> % ; Al-P 増加 2 件...)	...本剤群の 12 件 (Al-P 増加 2 件...)
4.() (5) 4) 救済治療を対象とした海外第 相試験、22 ~ 25 行目	...アスペルギルス症 67.9% (<u>29</u> /28 例) ... 試験 No.150-309 において 97.6% (<u>144</u> /166 例)アスペルギルス症 67.9% (<u>19</u> /28 例) ... 試験 No.150-309 において 97.6% (<u>162</u> /166 例) ...
4.() (6) 5) 肝機能障害、3行目	... 中等度肝機能障害群 <u>3</u> 例 (Child-Pugh 分類クラス B) と正常肝機能群 <u>5</u> 中等度肝機能障害群 <u>6</u> 例 (Child-Pugh 分類クラス B) と正常肝機能群 <u>6</u> ...
4.() (6) 6) 高用量単回投与の安全性の評価、11行目	... <u>200</u> mg...	... <u>2000</u> mg...
4.() < 機構における審査の概略 > (1) 用法・用量について、12行目	... <u>血中濃度</u> が 4.5...	... <u>血中濃度</u> <u>トラフ値</u> が 4.5...

平成17年2月28日
医薬食品局審査管理課

審議結果報告書

- [販売名] ブイフェンド錠50mg、同200mg、
ブイフェンド200mg 静注用
- [一般名] ポリコナゾール
- [申請者] ファイザー製薬株式会社（現 ファイザー株式会社）
- [申請年月日] 平成15年6月26日
- [審議結果]

平成17年2月24日に開催された医薬品第二部会において、本品目は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。なお、本品目は生物由来製品又は特定生物由来製品には該当せず、再審査期間は6年とし、原体及び製剤共に劇薬に指定すること、とされた。