

衛研発第 3328 号

平成 15 年 8 月 21 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

### 審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] 原体：ホスフルコナゾールファイザー  
製剤：プロジフ静注液 100mg、同 200mg、同 400mg

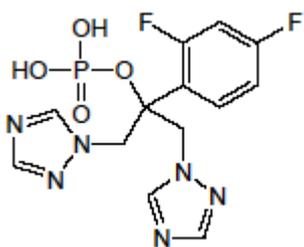
[一般名] ホスフルコナゾール

[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 14 年 6 月 20 日（輸入承認申請）

[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式：C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>P

分子量：386.25

[化学名] 日本名： ， -ビス(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2,4-ジフルオロフェニルメチル 二水素リン酸エステル

英名： ， -Bis(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2,4-difluorophenylmethyl dihydrogenphosphate

[審査担当部] 審査第一部

## 審査結果

平成 15 年 8 月 21 日作成

- [ 販 売 名 ] 原体：ホスフルコナゾールファイザー  
製剤：プロジフ静注液 100mg、同 200mg、同 400mg
- [ 一 般 名 ] ホスフルコナゾール
- [ 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 14 年 6 月 20 日（輸入承認申請）
- [ 審 査 結 果 ] (1)有効性・安全性についてはフルコナゾール製剤と同程度であると考え。  
(2)従来のフルコナゾール製剤に比べ液量負荷の軽減を図ることが可能となる。  
以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。
- [ 効 能 ・ 効 果 ] カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症  
真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
- [ 用 法 ・ 用 量 ] カンジダ症：  
通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～126.1mg（フルコナゾールとして 50～100mg）を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～252.3mg（フルコナゾールとして 100～200mg）を投与する。
- クリプトコッカス症：  
通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～252.3mg（フルコナゾールとして 50～200mg）を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～504.5mg（フルコナゾールとして 100～400mg）を投与する。
- なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。

## 審査報告(1)

平成 15 年 7 月 25 日

### ・申請品目

- [販売名] 原体：ホスフルコナゾールファイザー  
製剤：プロジフ静注液 8%
- [一般名] ホスフルコナゾール
- [申請者] ファイザー製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 14 年 6 月 20 日(輸入承認申請)
- [剤型・含量] 1バイアル 1.25 mL 中にホスフルコナゾール 126.1 mg (フルコナゾールとして 100 mg) 2.5mL 中にホスフルコナゾール 252.3 mg (フルコナゾールとして 200 mg) または 5mL 中にホスフルコナゾール 504.5 mg (フルコナゾールとして 400 mg) を含む水性注射液
- [申請時効能・効果] カンジダ属及びクリプトコックス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、真菌腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
- [申請時用法・用量] 通常、成人には初日及び2日目にホスフルコナゾールとして 504.5mg (フルコナゾールとして 400mg) を、3日目を降ホスフルコナゾールとして 252.3mg (フルコナゾールとして 200mg) を1日1回静脈内に投与する。  
なお、真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎、真菌髄膜炎の場合、症状に応じて、初日及び2日目にホスフルコナゾールとして 1009mg (フルコナゾールとして 800mg) を、3日目を降ホスフルコナゾールとして 504.5mg (フルコナゾールとして 400mg) を1日1回静脈内に投与する。

### ・提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

ホスフルコナゾール(以下、本薬)は、アゾール系抗真菌薬であるフルコナゾールをリン酸エステル化したものであり、血中では速やかにフルコナゾールに変換される。フルコナゾールはカンジダ属及びクリプトコッカス属による深在性真菌症に対する薬剤として世界的に用いられており、国内においても注射剤及び経口剤が1989年3月に承認されている。しかし、英国、米国等のガイドラインにおいて重症又は難治性真菌症に対しては高用量の投与が必要とされているものの、そのような患者では多くの併用薬や輸液が投与されていることから、液量負荷の少ない製剤の開発が望まれている。本薬は、フルコナゾールをリン酸エステル化することにより、pH4~12の水溶液に対して高い溶解性を示すことから、従来のフルコナゾール製剤では400mgを投与する際には液量が200mLであったのに対し、本剤ではフルコナゾール相当量400mgを投与する際の液量が5mLとすることが可能となり、ボラス投与が可能となっている。

本申請にあたっては、国内外の第 相臨床試験及び国内第 相臨床試験により、負荷投与量を設定した用法・用量の検討が行われた。

本薬は外国のいずれの国においても発売または承認されていない。当初は海外においても開発が進められていたものの、欧米では は が主流であり に対する 等のマーケティング上の理由から、本薬の欧米諸国での開発は中止されている。

## 2. 品質に関する資料

### < 提出された資料の概略 >

#### 1) 原薬

原薬であるホスフルコナゾール ( , -ビス(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-2,4-ジフルオロフェニルメチル 二水素リン酸エステル) は、既承認の有効成分であるフルコナゾールの溶解性を改善するためにフルコナゾールの水酸基をリン酸エステル化したプロドラックである。一般特性として、性状、溶解性、吸湿性、融点及び熱分析、溶液の pH、解離定数、分配係数、結晶多形及び粉末 X 線回折スペクトルについて検討がなされている。本薬は白色の結晶性の粉末であり、水酸化ナトリウム試液に溶けやすく、ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、アセトニトリルにほとんど溶けない。本薬の水に対する溶解度は mg/mL で、本薬を水酸化ナトリウム試液 (1mol/L) に加えて溶解させたときの溶解度は、pH 4.0~12.0 において ~ mg/mL であり、この領域においてはフルコナゾールの約 18 倍以上の溶解性を示す。吸湿性は認められず、飽和溶液の pH は 2.3 であり、2 つの pKa (2.25 及び 5.89) を有する。pH 7.4 における水・オクタノール分配係数 (log D) は -0.46 であり、及び は認められていない。

本薬の製造工程は 段階からなり、 中 存在下で を 、 及び と順次反応させ合成中間体を得た後 (工程 ) これ を 溶液中 触媒存在下で する (工程 )。工程 で単離される合成中間体に対し、社内規格 (確認試験 (IR)、純度試験 (類縁物質)、乾燥減量) が設定されており、工程 の を液体クロマトグラフ法 (HPLC 法) により確認することとされている。なお、本薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル (UV)、赤外吸収スペクトル (IR)、核磁気共鳴スペクトル ( $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ )、質量スペクトル及び単結晶 X 線解析により支持されている。

申請時には、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)、純度試験 (溶状、重金属、 、ヒ素、類縁物質、残留溶媒)、水分、強熱残分、エンドトキシン及び含量 (HPLC 法) が設定されていた。また、ホスフルコナゾール標準物質の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (IR、 $^1\text{H-NMR}$ )、純度試験 (類縁物質、残留溶媒の総量)、水分、強熱残分、滴定終点及び含量が設定されていた。

原薬の安定性について、長期保存試験 (25 /60%RH/ポリエチレン袋 ( 、 又は )/48 カ月) 中間的試験 (30 /60%RH/ポリエチレン袋/12 カ月) 加速試験 (40 /75%RH/ポリエチレン袋/6 カ月) 及び苛酷試験 (温度 : 50 /20%RH/ガラスシャーレ (カバーなし) /3 カ月、湿度 : 25 /85%RH/ガラスシャー

レ(カバーなし)/3カ月、光：白色蛍光灯照射後近紫外蛍光灯照射/石英ガラスシャーレ/120万 lux・h 以上 200W・h/m<sup>2</sup> 以上)が実施された。苛酷試験(湿度)の結果、水分の増加が認められたが、温度及び光に対しては安定であった。長期保存試験、中間的試験及び加速試験において、類縁物質の増加が認められたが、規格の範囲内であり、その他の試験項目にほとんど変化は認められなかった。以上の結果から、原薬のリテスト期間は4年とされ、審査センターはこれを了承した。なお、長期保存試験は継続中である(60カ月まで実施予定)。

## 2) 製剤

ホスフルコナゾール注射剤は、1mL中にホスフルコナゾールを100.9mg(フルコナゾールとして80mg)含有する無色澄明の水溶性注射剤であり、1バイアル中にフルコナゾールとして100、200及び400mgを含有する容れ目違いの製剤がある(表示容量はそれぞれ1.25、2.5及び5.0mLであるが、いずれもmLの過量を含んでいる)。ホスフルコナゾールは2価の酸であり、水に対する溶解度はmg/mLであるが、水酸化ナトリウム溶液中で(共役塩基として)ナトリウム塩を形成するため溶けやすくなり、水に対してよりも高い溶解性を示す。(フルコナゾールの水への溶解度はmg/mLで、弱塩基(pKa 1.68)であるため、pH以上ではプロトン化されず、それより高いpHでは溶解性は向上しない。)このような性質を利用して、ホスフルコナゾールを水酸化ナトリウム溶液に溶解することにより、静脈内ボラス投与が可能な小容量注射剤として、本剤の開発がなされたものである。また、のにはがあり、分解速度が低下することが示されていることから、この点も考慮し製剤設計がなされている。

本剤は、日本薬局方製剤総則注射剤に準じて製造される。すなわち、窒素ガスでパージングした日局注射用水に水酸化ナトリウムを溶解した後、ホスフルコナゾールを加えて溶解する。さらに、を用いてした後、クエン酸溶液を用いてをに調整し、注射用水を加え所定の質量とする。これをろ過滅菌し、無菌条件下でバイアルに充てんし、ゴム栓及びアルミキャップで密封する。を加えてを行うステップ及び注射用水を加えて溶解液を所定の質量とするステップについて、工程内モニタリング(を加えてした溶液：、注射用水を加えて溶解液を所定の質量とした溶液：、pH)を行うこととされている。

製剤の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(IR)、pH、分解生成物、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、実容量、無菌試験、エンドトキシン及び含量(HPLC法)が設定されている。

製剤の安定性について、長期保存試験(5/24カ月)、加速試験(25/60%RH/6カ月)及び苛酷試験(温度：40/75%RH/6カ月、光：白色蛍光灯照射後近紫外蛍光灯照射/120万 lux・hr 以上 200W・h/m<sup>2</sup> 以上、温度変化：-20/24時間 25/60%RH/24時間を3サイクル)が実施された(いずれも市販用包装形態)。苛酷試験(温度)の結果、分解しやすいことが示されたが、光及び温度変化に対しては安定であった。長期保存試験及び加速試験において、pH及び類縁物質の増加が認められたが、規格の範囲内であり、その他の試験項目にほとんど変化は認められなかった。以上の結果から、製剤の有効期間は冷蔵保存で暫定的に24カ月とされ、審査センターはこれを了承した。なお、長期保存試験は継続中である(36カ月まで実施予定)。

### < 審査センターにおける審査の概略 >

原薬の規格及び試験方法に関して、性状の項に溶解性を設定するよう申請者に求めたところ、各種溶媒に対する溶解性についての規定が追加された。また、含量について、残留溶媒は不純物とみなすべきであり、「脱溶媒物」に対する含量規格とすることは不適切であると指摘したところ、これが改められた。

ホスフルコナゾール標準物質について、規格及び試験方法として規定されている「含量」はマスバランス法による「純度」であることから、「含量」を「純度」に改めるよう求めたところ、これが改められた。また、「滴定終点」について、別途「純度」をマスバランスで決定していることから、ホスフルコナゾールの絶対量を測定するための「滴定終点」を設定する意義を検討するよう求めたところ、申請者はその意義は乏しいと説明し、「滴定終点」が削除されることとなった。

## 3. 非臨床に関する資料

### 1) 薬理試験成績の概要

#### < 提出された資料の概略 >

薬理作用に関する資料として、*in vitro* 試験 2 報、*in vivo* 試験 1 報、一般薬理試験 1 報の計 4 報の資料が提出されている。

#### (1) *In vitro* 抗真菌活性

本薬及びフルコナゾール (FLCZ) の *in vitro* 抗真菌活性が、標準株 (ATCC 株) 及び臨床分離株 (1995 ~ 1997 年分離株) について測定された。

標準株については、*Candida albicans*、*Candida parapsilosis*、*Candida toropicalis*、*Candida glabrata*、*Candida krusei* 及び *Cryptococcus neoformans*、臨床分離保存株については、*Candida albicans*、*Candida parapsilosis*、*Candida toropicalis*、*Candida guilliermondii*、*Candida glabrata*、*Candida krusei* 及び *Cryptococcus neoformans* に対する抗菌力が測定された。本薬の各菌種に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は、臨床分離株である *C. albicans* の一部において 16µg/mL という株が認められているものの、測定を行ったほとんどの株において 64 ないしは > 64µg/mL を示しており、抗菌活性は弱いと判断された。一方、本薬の活性体である FLCZ の各標準株に対する MIC は *C. albicans* 0.25µg/mL、*C. parapsilosis* 0.5 ~ 2µg/mL、*C. toropicalis* 2µg/mL、*C. glabrata* 8µg/mL、*C. krusei* 64µg/mL 及び *C. neoformans* 4 ~ 16µg/mL であった。また、FLCZ の臨床分離保存株に対する MIC<sub>90</sub> (MIC range) は、*C. albicans* 0.5µg/mL (0.125 ~ 8µg/mL)、*C. parapsilosis* 4µg/mL (0.5 ~ 8µg/mL)、*C. toropicalis* 1µg/mL (0.25 ~ 4µg/mL)、*C. glabrata* 32µg/mL (2 ~ 32µg/mL) 及び *C. neoformans* 16µg/mL (1 ~ 16µg/mL) であった。*C. guilliermondii* 及び *C. krusei* については、分離された株数が各々 2 株、5 株と少なかったことから MIC range のみが示されており、各々 2µg/mL、16 ~ 64µg/mL であった。

#### (2) 感染防御効果

感染防御効果と称して、3 試験の結果が提出されている。

本薬の *in vivo* 抗真菌活性を FLCZ と比較するために、免疫正常及び免疫抑制ラットの全身力

ンジダ感染モデル、並びに免疫正常ラットの頭蓋内クリプトコッカス感染モデルを用いて、感染防御効果が検討された。

免疫正常ラットの静脈内に *C. albicans* を  $6 \times 10^6$  cells/rat 接種して作製された全身カンジダ感染モデルに、本薬又は FLCZ 0.01 ~ 1mg/kg を感染 1 及び 4 時間後に静脈内投与し、感染 2 日目及び 5 日目の生存数に基づき PD<sub>50</sub> 値（半数の動物を生存させる用量、50%感染防御効果）を算出した結果、感染 2 日目及び 5 日目における両薬物の感染防御効果に差は認められなかった。

シクロフォスファミド 100mg/kg を投与し、免疫抑制状態としたラットの静脈内に *C. albicans* を  $6 \times 10^5$  cells/rat 接種して作製された全身カンジダ感染モデルに、本薬又は FLCZ 0.01 ~ 4mg/kg を感染 1 及び 4 時間後に静脈内投与し、感染 2 日目及び 4 日目の生存数に基づき PD<sub>50</sub> 値を算出した結果、感染 3 日目及び 4 日目における両薬物の感染防御効果に差は認められなかった。

免疫正常ラットの頭蓋内に *C. neoformans* を  $1 \times 10^3$  cells/rat 接種して作製された頭蓋内クリプトコッカス感染モデルに、本薬又は FLCZ を感染 4 ~ 6 時間後静脈内投与し、その後 1 日 2 回 9 日間静脈内投与した。最終薬物投与 16 時間後に脳を摘出し、脳内生菌数について測定した結果、両薬物の感染防御効果に差は認められなかった。

### (3) 一般薬理試験

本薬は、ラットの一般症状・行動に影響を及ぼさなかった。また、中枢神経系においては、マウスの自発的運動、エタノール誘発睡眠、痙攣、酢酸ライジング及び協調運動、並びにラットの体温に対して影響を及ぼさなかった。しかし、マウスにおけるバルビツレート誘発睡眠の延長作用が認められた。この作用は、活性本体である FLCZ においても認められており、その作用機序はバルビツレートの代謝酵素である CYP3A4 を FLCZ が阻害するためであるとされている。

本薬投与により、麻酔ネコにおける血圧上昇及び心拍数の減少傾向、並びに麻酔イヌにおける心拍数の減少及び QT 間隔の延長 (< 5%) が認められた。この QT 間隔の延長は、心拍数の減少に起因すると推察されている。

また、本薬は、麻酔ネコにおける腓腹筋収縮及び瞬膜収縮、麻酔ラットにおける動脈血の pH・pCO<sub>2</sub>・pO<sub>2</sub>、モルモットの摘出回腸の各種アゴニストによる収縮、ウサギ摘出回腸の自発運動及びラット摘出子宮のオキシトシン収縮に影響を及ぼさなかった。

消化器系において本薬は、マウスの小腸輸送能をわずかに抑制したが、ラットの小腸輸送能及び胃酸分泌に対しては影響を及ぼさなかった。

生理食塩液負荷ラットでは、本薬投与により尿量及び Na<sup>+</sup>・K<sup>+</sup>・Cl<sup>-</sup> 排泄量の増加、並びに尿 pH の上昇が認められた。

本薬は、ラットの坐骨神経活動電位、各種受容体へのリガンド結合及び各種酵素活性に対して影響を及ぼさなかった。

#### < 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは、各真菌に対する本薬の抗菌活性は弱いものの、本薬は投与後速やかに血中に活性本体である FLCZ に代謝されることが確認されていることから、本薬の効力については活性本体である FLCZ と相違はなく、また、一般薬理試験において認められた作用も活性本体である FLCZ においても同様に認められていることから、*in vitro* で検証されている FLCZ の抗菌活

性を用い本薬の抗菌活性を評価できると審査センターは考える。

しかし、申請者が感染防御効果を検証したとしている *in vivo* の 3 試験については、この試験で検証されているのは感染防御効果ではなく、菌血症ないしは敗血症に対する治療効果であり、感染防御効果については検証されていないと考える。

審査センターは、薬力学的薬物相互作用試験の資料が提出されていないことから、他の薬剤、特に併用が予想される抗生剤や他の抗真菌剤等との薬物相互作用についての試験結果又は報告を申請者に求めた。これに対して申請者は以下のように回答した。

FLCZ とアムホテリシン B の薬物相互作用に関しては、*in vitro*、*in vivo* 両試験において両薬物の併用において相加作用があるという報告と拮抗作用があるという報告があり結論には至っていない。FLCZ とフルシトシンの併用においては *in vivo* 試験においては相加作用が確認されている。抗菌薬については、*in vitro* 試験においてアジスロマイシン、シプロフロキサシン、ドキシサイクリン、イソニアジド、リンコマイシン、ピラジナミド、リファンピシンと FLCZ の併用で拮抗作用がなかったという報告がある (Henry K.W. *et al.*: Antimicrob Agents Chemother, 43: 1968-1974, 1999)。また、*in vivo* 試験ではシプロフロキサシンは FLCZ の抗真菌活性に対して相加作用を示すことが報告されている (Sugar A.M. *et al.*: Antimicrob Agents Chemother, 41: 2518-21, 1997)。

審査センターはこの回答を了承した。

以上、審査センターは、本薬が体内において速やかに FLCZ に代謝されるのであれば、本薬の薬理作用は既存の FLCZ と同等であると考えている。

## 2) 薬物動態試験成績の概要

### < 提出された資料の概略 >

動物におけるホスフルコナゾールの体内動態については、マウス、ラット及びイヌを用いた試験結果が提出されている。

### (1) 吸収

#### 単回投与

雌性マウス、雄性ラット並びに雄性及び雌性イヌにホスフルコナゾールを静脈内に急速注入したとき、ホスフルコナゾール血漿中濃度はそれぞれ 0.07、0.09 及び 0.4 時間の  $T_{1/2}$  で速やかに低下し、フルコナゾールの血漿中濃度はホスフルコナゾール投与直後から速やかに上昇し、それぞれ投与後 0.33、0.13 及び 2.4 時間に  $C_{max}$  に達した後、2.9、6.87 及び 14.9 時間の  $T_{1/2}$  で低下した。フルコナゾールとしてのバイオアベイラビリティは、マウス及びイヌで投与量で標準化した  $AUC_0$  の比較からそれぞれ 100%及び 94.6%と算出された。また、イヌにホスフルコナゾール 12.7mg/kg を静脈内に急速注入したときのフルコナゾールの薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  : 10.8 $\mu$ g/mL、 $AUC_0$  : 168.5 $\mu$ g $\cdot$ h/mL、 $T_{1/2}$  : 14.9h) は、フルコナゾール 10mg/kg を 10 分間かけて静脈内に定速注入したときのフルコナゾールの薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  : 14.4 $\mu$ g/mL、 $AUC_0$  : 178.4 $\mu$ g $\cdot$ h/mL、 $T_{1/2}$  : 17.4h) に類似していた。

以上より、ホスフルコナゾールは大部分が動物の体内において速やかにフルコナゾールに加水

分解されることが示唆された。

### 反復投与

雄性及び雌性ラットにホスフルコナゾール 40、80 及び 160mg/kg を 1 日 1 回 1 ヶ月間連日静脈内に急速注入したとき、投与 27 日目におけるホスフルコナゾールの投与後 0.08 時間（5 分）における血漿中濃度及び  $AUC_{5\text{min}-2\text{h}}$  並びにフルコナゾールの  $C_{\text{max}}$  及び  $AUC_{5\text{min}-24\text{h}}$  は投与量にほぼ比例して増加した。

雄性及び雌性イヌにホスフルコナゾール 3、7.5、36 及び 90mg/kg を 1 日 1 回 7 日間連日静脈内に急速注入したとき、投与 1 日目及び 7 日目の投与後 0.08 時間（5 分）におけるホスフルコナゾール血漿中濃度及び  $AUC_{5\text{min}-6\text{h}}$  は、投与 1 日目と 7 日目でほぼ同程度であり、蓄積性は認められなかった。また、フルコナゾールの血漿中濃度は、投与 1 日目及び 7 日目においてホスフルコナゾール投与直後から速やかに上昇し、投与 7 日目のフルコナゾールの  $C_{\text{max}}$  及び  $AUC_{5\text{min}-24\text{h}}$  は、投与 1 日目と同様に投与量にほぼ比例して増加した。フルコナゾールの  $C_{\text{max}}$  及び  $AUC_{5\text{min}-24\text{h}}$  は反復投与により増加し、投与 7 日目の  $AUC_{5\text{min}-24\text{h}}$  は、1 日目に比べて 27.6 ~ 65.0%高い値を示した。

雄性及び雌性イヌにホスフルコナゾール 7.5、36 及び 90mg/kg を 1 日 1 回 1 ヶ月間連日静脈内に急速注入したとき、投与 26 日目の投与後 0.08 時間（5 分）におけるホスフルコナゾールの血漿中濃度及び  $AUC_{5\text{min}-24\text{h}}$ 、フルコナゾールの  $C_{\text{max}}$  及び  $AUC_{5\text{min}-24\text{h}}$  は投与量にほぼ比例して増加した。ホスフルコナゾールを 26 日間反復投与したときのフルコナゾールの  $C_{\text{max}}$  及び  $AUC_{5\text{min}-24\text{h}}$  は、前述の 7 日間反復投与後の値と比べて  $C_{\text{max}}$  は類似し、 $AUC_{5\text{min}-24\text{h}}$  はやや低値ではあるが大きな差が無いことから、フルコナゾールの血漿中濃度は反復投与 7 日目には既に定常状態に達していたことが示唆された。

## (2) 分布

### 全身オートラジオグラム

雄性有色ラットに  $^{14}\text{C}$ -ホスフルコナゾール 50.45mg/kg を静脈内に急速注入し、ラジオルミノグラフィ法を用いて組織内放射能濃度を測定した結果、放射能は速やかに各組織に広く分布し、投与直後（1 分）から 5 分後の放射能濃度は、腎皮質、腎髄質、血液、肺の順に高い濃度の放射能が認められた。また、投与後 5 分及び 30 分に前立腺で高い濃度の放射能が認められた。

$^{14}\text{C}$ -フルコナゾール 40mg/kg を静脈内投与したとき、投与直後（1 分）から 5 分後の放射能濃度は、心筋、血液、肺、腎皮質、松果腺の順に高い放射能が認められた。また、投与 4 時間後に前立腺及び精嚢で高い放射能が認められた。

### 血漿蛋白結合

ラット、イヌ又はヒトの血漿における血漿蛋白結合の検討では、ホスフルコナゾールが 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度となるように添加したときの血漿蛋白結合率は、それぞれ 80.9%、88.4%及び 98.4%であり、血漿蛋白結合に種差が認められた。また、ヒトの血漿にホスフルコナゾールを 20、50 及び 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度となるように添加したときの蛋白結合率は、それぞれ 93.8、92.4 及び 77.7%であり、高濃度で血漿蛋白結合の飽和がみられた。

外国人被験者にホスフルコナゾール 1000mg を単回静脈内投与した時、投与 0.25 時間及び 1

時間後の血漿中ホスフルコナゾールの蛋白結合率は大部分が 90%以上であった。

### 血球移行

ヒトの血液における  $^{14}\text{C}$ -ホスフルコナゾールの移行性を血漿中放射能濃度に対する血液中放射能濃度の比（濃度比）で検討した結果、添加濃度に影響されずほぼ一定（約 0.6）であり、ヒトの標準的なヘマトクリット値を考慮すると、ホスフルコナゾールは血球中へほとんど移行しないことが示唆された。なお、ラットに  $^{14}\text{C}$ -フルコナゾールを静脈内投与したときの濃度比は約 1 であり、フルコナゾールは血球中へ移行することが示唆されている。

### 胎盤通過性

生殖発生毒性試験におけるホスフルコナゾール及びフルコナゾールの胎児への移行の検討では、投与後 6 時間における羊水及び胎児中のホスフルコナゾール濃度は、母獣血漿中と同様に定量下限値以下であり、ホスフルコナゾールから生成したフルコナゾールは、投与後 6 時間の羊水及び胎児中で認められ、その濃度は同じ時点の母獣血漿中濃度と同程度であった。

## (3) 代謝

### ホスフルコナゾールの加水分解

組織ホモジネートによる検討から、ラット、イヌ及びヒトのいずれの動物種においても、ホスフルコナゾールの半減期は肝臓、心臓及び血液に比べて腎臓及び肺で短かった。また、酵素による加水分解の検討では、ホスフルコナゾールはアルカリホスファターゼ（Al-P）とインキュベーションしたときに添加量の 99%がフルコナゾールに加水分解された。

腎機能障害患者においてホスフルコナゾールはフルコナゾールに速やかに加水分解されることが確認されており、腎臓以外の組織もホスフルコナゾールの加水分解に関与していることが示唆された。

### 単離灌流肝における検討

単離したラットの肝臓にホスフルコナゾールを含有する灌流液（pH 7.4）を 90 分間循環させ、灌流液中及び胆汁中のホスフルコナゾール及びフルコナゾール濃度を測定した結果、灌流液中のホスフルコナゾール濃度は灌流後 90 分まで低下せず、フルコナゾールはほとんど認められなかった。また、胆汁中へのホスフルコナゾール及びフルコナゾールの排泄率は投与量のそれぞれ 0.03%及び 0.015%であった。これは、極性が高いホスフルコナゾールは細胞膜を容易に透過せず、肝臓の Al-P による加水分解を受けなかったためと考えられ、ラットにおいて肝臓はホスフルコナゾールの主要な消失組織ではないことが示唆された。

### 尿中排泄及び排泄物中代謝物

雄性及び雌性イヌにホスフルコナゾールを静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに投与量の 53.1%がフルコナゾールとして尿中に排泄され、フルコナゾールを静脈内投与したときのフルコナゾールの排泄率（52.1%）と良く一致した。また、ホスフルコナゾールの尿中排泄率は、投与量の 1%未満であった。なお、イヌ、マウス及びラットに投与した  $^{14}\text{C}$ -フルコナゾールは、そのほとんどが未変化のフルコナゾールとして尿中に排泄されることが示されている。

<sup>14</sup>C-フルコナゾールをマウス、ラット及びイヌに静脈内投与したとき、尿中及び糞中にわずかではあるが3種類の代謝物が認められ、そのうちの2種類は1,2,4-トリアゾール体及び脱トリアゾール体のグルクロン酸抱合体であることが明らかとなっている。ヒトにおいては、動物で認められた1,2,4-トリアゾール体及び脱トリアゾール体のグルクロン酸抱合体の他、尿中代謝物としてフルコナゾールのグルクロン酸抱合体及びN-酸化体が認められた。

#### (4) 排泄

##### 尿中排泄及び胆汁中排泄

(3) 代謝 単離灌流肝における検討 及び 尿中排泄及び排泄物中代謝物 の項を参照。

##### 乳汁中排泄

ホスフルコナゾールを授乳中ラットに静脈内投与したとき、乳汁中にホスフルコナゾールから生成したフルコナゾールが排泄されることが示唆された。

#### (5) 薬物相互作用

##### 血漿蛋白結合に関する相互作用

ヒト血漿にホスフルコナゾールとワルファリン、フェニトイン及びトルブタミドをそれぞれ添加し、血漿蛋白結合率を測定した結果、ワルファリンの血漿蛋白結合率はホスフルコナゾールの添加による影響を受けなかったが、フェニトイン及びトルブタミドの血漿蛋白結合率は、200µg/mLのホスフルコナゾール存在下でそれぞれ17.7%及び1.8%低下した。一方、ホスフルコナゾールの血漿蛋白結合率は、ワルファリン、フェニトイン及びトルブタミドの添加による影響を受けなかった。

他の薬物を添加しないとき、ホスフルコナゾール自体の血漿蛋白結合率は投与量が20µg/mL(93.8%)、50µg/mL(92.4%)の時に比べ200µg/mL(77.7%)で低下したが、この低下は血漿蛋白結合の飽和によるものと考えられた。

##### チトクロム P450 分子種に対する阻害作用

主要なチトクロム P450 分子種に対するホスフルコナゾール及びフルコナゾールの阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、ホスフルコナゾールは各チトクロム P450 分子種を阻害しなかった。なお、ホスフルコナゾールから生成したフルコナゾールは CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を阻害し、他のアゾール系抗真菌剤と同様にチトクロム P450 の阻害による薬物相互作用の原因となり得ると考えられる。

#### < 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは、主に生体内のどの部位で本薬は加水分解されるのか説明を求めた。

これに対し申請者より、ホスフルコナゾールの加水分解に關与する酵素について *in vitro* で検討した結果、主に Al-P によってフルコナゾールに変換されることが示され、ヒトの新鮮血液並びに各種組織ホモジネートとホスフルコナゾールをインキュベーションした結果、肝臓、腎臓、肺及び心臓ホモジネート中でホスフルコナゾールの加水分解が認められた。また、動物におけるホスフルコナゾールのクリアランス値は、主要な臓器血流量と比べて大きいことから、単一の組織・

臓器で加水分解される可能性は低く、体内に広範に存在する AI-P によって加水分解されると考えられた。一方、ホスフルコナゾールは極性が高く、蛋白結合率が高いため、組織・臓器内への移行は少なく、分布は細胞外液に限られると考えられ、腎臓をはじめ AI-P が細胞外に表出し、かつ血流に富む複数の組織・臓器で加水分解されると考えられる。ヒトにおける検討結果から、ホスフルコナゾールはほぼ完全にフルコナゾールに加水分解されることが確認され、腎機能障害時にも加水分解は遅延しないことから、ホスフルコナゾールの加水分解は腎臓の他にも体内に広範に存在する AI-P が関与していることが推察される、との回答がなされた。

また、審査センターは、特定の臓器においてホスフルコナゾールの組織内濃度が一過性に上昇することはないか、説明を求めた。

これに対し申請者より、ラットでの検討では、 $^{14}\text{C}$ -ホスフルコナゾール投与直後の組織内放射能濃度は、 $^{14}\text{C}$ -フルコナゾール投与後に比べ腎臓で顕著に高くなることが示され、この他に、前立腺においても高い放射能濃度が認められる時点があった。これらの組織以外に  $^{14}\text{C}$ -ホスフルコナゾール投与後で特に高い放射能濃度を示す組織はなかった。組織内放射能の由来をホスフルコナゾールとフルコナゾールに分別することはできなかったが、ホスフルコナゾールは極性が高く、蛋白結合率が高いため、組織・臓器内にほとんど移行しないと考えられ、ホスフルコナゾールとフルコナゾールでは体内分布が異なると考えられる。腎臓において高い放射能濃度が認められた理由として、糸球体濾過されたホスフルコナゾールは、尿細管に存在する AI-P によってフルコナゾールに加水分解され、生成したフルコナゾールは腎組織内へ分布するものと推察される。また、腎臓以外の部位でホスフルコナゾールから加水分解されて生成したフルコナゾールは、排泄器官である腎臓にも集まるため、腎臓で放射能濃度が一過性に高くなったものとする。一方、前立腺でみられた高い放射能濃度については、ホスフルコナゾールはフルコナゾールに加水分解された後、そのほとんどは尿中に排泄されることから、前立腺における放射能は排泄過程のフルコナゾールに由来しているものとする。フルコナゾール投与後と比較して一過性に高い放射能がみられる組織はなかった、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、フルコナゾールの薬物動態パラメータにおいて、ヒトの  $T_{1/2}$  が他の動物種に比べて長いことについて考察を求めた。

これに対し申請者より、フルコナゾールは、その分布容積が体液量とほぼ同じであり、血漿蛋白結合率が約 10%と血漿中に占める遊離型薬物の割合が大きく、代謝的に安定でほとんどが未変化フルコナゾールとして尿中に排泄される。一般にこのような特性をもつ薬物は、動物の薬物動態パラメータからヒトのパラメータをアロメトリック式により予測することが可能であることが知られており、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌ及びヒトにおいてフルコナゾールの  $\text{Log } T_{1/2} (\text{min})$  と  $\text{Log body weight (kg)}$  の間に相関関係が認められ、哺乳類におけるフルコナゾールの  $T_{1/2}$  は、体重とアロメトリックな相関関係にあることから、ヒトでホスフルコナゾール投与後のフルコナゾールの  $T_{1/2}$  が他の動物種と比べて長いのは、分布、代謝及び排泄の動物種差ではなく、動物とヒトの体重の違いによると考える、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、血漿蛋白結合に関する相互作用について *in vivo* で検討しなかった理由について説明を求めた。

これに対し申請者より、動物におけるホスフルコナゾールの血漿蛋白結合率はヒトに比べて低いため、動物で検出される血漿蛋白結合に関する相互作用のヒトへの外挿性は低いと考えられ、さらに、動物におけるホスフルコナゾールの半減期は 0.4 時間以下であることから、血漿蛋白結合に関する相互作用を動物で検出することは困難であり、非臨床試験は実施しなかった。ヒトにホスフルコナゾールを投与したとき、ホスフルコナゾールは 2~3 時間の半減期でフルコナゾールに加水分解されることから、ホスフルコナゾールとワルファリンの併用でみられる影響が、ホスフルコナゾールとワルファリンとの蛋白結合に関する相互作用に起因するのか、ホスフルコナゾールが加水分解されて生成したフルコナゾールとワルファリンとの薬物相互作用に起因するのか判別するは困難であり、また、フルコナゾールとワルファリンの相互作用が明らかとなっていることから倫理的にも問題があると考えられる。これらの問題点と、厚生労働省医薬局審査管理課長通知「薬物相互作用の検討方法について」における、「臨床試験は倫理的かつ科学的に行わねばならず、かつ臨床試験の実施はできる限り少なくすることが望ましい。」との記載を考慮して、ホスフルコナゾールと他薬との蛋白結合に関する薬物相互作用の検討は、ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験として実施し、この *in vitro* 試験結果から、蛋白結合の置換に起因する临床上重大な相互作用が起こる可能性は低いと判断し、さらなる臨床試験での検証は行わなかった、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、ラットの全身オートラジオグラフィによる組織内放射能濃度測定結果では、投与 5 分後において腎臓皮質及び髄質に高濃度の組織内放射能が認められており、国内第 相臨床試験において重度の急性腎不全が 3 例、また、外国第 相臨床試験においても重度の急性腎不全が 3 例及び重度の腎機能異常が 3 例認められていることから、腎臓への薬物分布と腎障害との関連性について考察を求めた。

これに対し申請者より、ラット及びイヌを用いた反復毒性試験において、腎障害を示唆する尿検査所見、血液生化学的所見、血液学的所見、病理組織学的所見は認められておらず、非臨床薬物動態試験及び毒性試験からは、投与直後に腎臓において一過性に高濃度のホスフルコナゾールが分布したことに伴う腎障害を惹起する結果は得られていない。ヒトにおいても投与直後に腎臓において高濃度の薬物が分布することが推察され、その程度は負荷投与期間（投与開始 2 日間）で最も高くなることが推察される。国内第 相試験での急性腎不全は 3 例において見られ、その発現日は投与終了後 3 日目、投与終了後 10 日目及び投与 7 日目（終了時）であり、800mg または 400mg を投与した負荷投与期間では認められなかった。このうち、2 例は合併症（重度の肝機能障害、急性循環不全）によるもの、1 例は合併症である MRSA 肺炎の治療目的で投与された他剤によるものであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。外国第 相試験では、重度の急性腎不全が 3 例、重度の腎機能障害が 3 例発現し、その発現日は投与 1 日目が 3 例、2 日目が 1 例、3 日目が 1 例、10 日目が 1 例であり、いずれも合併症によるものとして治験薬との因果関係は否定された。なお、外国第 相試験で急性腎不全または腎機能障害が認められた症例は投与開始時から腎不全又は多臓器不全を有しており、症例組み入れ時の APACHE II スコアは 10~32 であり、いずれの症例も全身状態の悪い重篤な患者であった、との回答がなされた。これについて審査センターは、非臨床及び臨床試験の結果からは大きな問題は認められていないものの、フルコナゾールは腎排泄型の薬剤であること、本薬の投与直後に腎臓において高濃度の薬物が存在すると思われることから、フルコナゾールと比較して腎障害の発現が高くなることはないか、

市販後調査において検討することが必要であると考え。

以上より、審査センターは、本薬の ADME に関しては本薬投与後の腎臓への影響の懸念の他は大きな問題はないと考える。

### 3) 毒性試験成績の概要

#### < 提出された資料の概略 >

単回投与毒性はマウス (1500, 2000mg/kg、雌雄) 及びラット (1500, 2000mg/kg、雌雄) を用いて静脈内投与で検討されており、いずれの投与群においても死亡動物は観察されていない。マウス、ラットとも 2000mg/kg では眼瞼の一部閉鎖、自発運動の減少、円背姿勢 (マウスのみ) が認められたが、1500mg/kg では薬物投与に関連した所見は認められておらず、概略の致死量はマウス、ラットでは雌雄とも 2000mg/kg を超えるものと判断されている。非げっ歯類の単回投与毒性試験成績としては、イヌの静脈内 7 日間用量設定試験 (3, 7.5, 36, 90mg/kg、雌雄) のデータが用いられており、概略の致死量は雌雄とも 90mg/kg を超えるものと判断されている。

反復投与毒性はラット及びイヌを用いて検討されている。ラットにおいては、1 カ月 (40, 80, 160mg/kg/日) 及び 6 カ月 (20, 40, 100mg/kg/日) の反復静脈内投与試験が実施されており、いずれの試験においても薬物投与に起因した死亡は観察されていない。6 カ月投与試験では 40mg/kg/日以上投与群で、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められたが、1 カ月投与試験では同様の所見は最高用量まで認められていない。主な所見として肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞における滑面小胞体の増生が観察されており、本薬への適応性変化 (酵素誘導) によるものと判断されている。これらの変化は雌動物より雄動物で強く認められた。肝臓ではこの他に肝細胞の脂肪沈着 (雄動物) が認められている。甲状腺ではる胞肥大 (雄動物) が観察されたが、肝酵素誘導に伴う二次的变化と判断されており、また、ラット特有の変化であり、ヒトでは発現しないものと推察されている。尿検査においては尿量の減少、尿比重の増加、尿 pH の低下が観察されたが、摂水量には対照群と差が認められず、腎障害を示唆する病理学的所見も認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と判断されている。以上の結果より、ラットにおける無毒性量は 1 カ月投与試験において 160mg/kg/日、6 カ月投与試験においては 20mg/kg/日と判断されている。イヌにおいても 1 カ月 (7.5, 36, 90mg/kg/日) 及び 6 カ月 (10, 30, 60mg/kg/日) の反復静脈内投与試験が実施されており、いずれの試験においても死亡動物は観察されていない。1 カ月投与試験では 90mg/kg/日の投与群で、摂餌量の減少を伴う体重減少が認められたが、6 カ月投与試験では同様の所見は最高用量まで認められていない。主な所見として投与量に応じた心拍数の減少が認められ、PQ (PR) 間隔、QT 間隔の延長等も認められている。しかしながらいずれの例においても不整脈等は観察されておらず、PQ (PR) 間隔、QT 間隔の延長等は心拍数の減少に伴う変化と判断されている。肝臓では肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞における滑面小胞体の増生が観察されており、ラットと同様に酵素誘導によるものと判断されている。血液生化学的検査項目 (脂質、アルブミン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ) にも変化が認められたが、肝臓における酵素誘導に伴う二次的变化であると判断されている。以上の結果より、イヌにおける無毒性量は 1 カ月投与試験において 36mg/kg/日、6 カ月投与試験においては 60mg/kg/日と判断されている。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及

びマウスを用いた小核試験が実施されており、いずれも陰性結果が得られている。なお、活性本体であるフルコナゾールにおいても、遺伝毒性はないものと判断されている。

がん原性試験は本薬の予想臨床使用期間はほとんどの患者で4週間以内と考えられていること、遺伝毒性が陰性であること、また活性本体であるフルコナゾールのがん原性試験では良性・悪性腫瘍数のいずれにもフルコナゾールによる影響はなかったことから、本薬にがん原性はないものと判断されており、実施されていない。

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ている。ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(6.5, 32, 95mg/kg/日)では、雄親動物で体重増加抑制が95mg/kg/日投与群で認められている。雌親動物では32mg/kg/日以上投与群で、発情持続期間の延長を伴う性周期の延長が、95mg/kg/日投与群では着床前胚死亡率の上昇が観察されたが、受胎能に影響は認められていない。雌動物で観察された変化は本薬の活性本体であるフルコナゾールのチトクロム P450 依存性ステロイドホルモン合成酵素阻害作用に伴うエストラジオールの合成低下に起因するものと推察されている。親動物の一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも32mg/kg/日、親動物の生殖毒性に対する無毒性量は雌雄とも95mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は32mg/kg/日と判断されている。ラット胚・胎児発生への影響に関する試験(32, 70, 160mg/kg/日)では、160mg/kg/日投与群の母動物で、体重増加抑制及び着床後胚死亡率の上昇が観察されている。また、エストラジオールの低下に伴うと考えられる胎盤重量の増加が各投与群で投与量に応じて認められている。胎児では尿管拡張、腎盂拡張、尿管水腫、胸骨分節の形態異常が各投与群で増加し、160mg/kg/日投与群ではいずれも統計学的に有意であった。160mg/kg/日投与群ではさらに口蓋裂、ドーム状頭部、心室中隔欠損が認められ、催奇形性が示唆されている。同様な変化はフルコナゾールを含む他のアゾール系薬物でも認められている。母動物の一般毒性に対する無毒性量は70mg/kg/日、生殖毒性に対する無毒性量は160mg/kg/日、胚・胎児に対する無毒性量は32mg/kg/日未満と判断されている。ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験(6.5, 25, 50mg/kg/日)では、最高用量まで母体毒性及び胚・胎児毒性共に認められておらず、無毒性量は母動物の一般毒性、生殖発生毒性及び胚・胎児毒性に対していずれも50mg/kg/日と判断されている。ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験(6.5, 25, 50mg/kg/日)では、F<sub>0</sub>母動物で分娩障害が観察され、6.5mg/kg/日以上投与群で通常より多い外陰部の出血が、25mg/kg/日以上投与群で分娩時間の延長及び難産が認められている。同様の分娩障害はフルコナゾールでも認められており、エストラジオールの低下が関連しているものと推察されている。この分娩障害に伴い、母体の死亡が25mg/kg/日以上投与群で、投与量に応じた出生時生存率の低下が各投与群で、生後4日生存率の低下が50mg/kg/日投与群で認められている。F<sub>1</sub>死産児では尿管水腫、腎盂拡張、尿管拡張が認められたが、離乳時に屠殺したF<sub>1</sub>出生児では腎尿路系に問題となる変化は認められていない。F<sub>1</sub>出生児では投与量に応じた体重増加抑制が認められている。また、F<sub>1</sub>出生児では25mg/kg/日以上投与群で交尾率の低下が認められているが、これはF<sub>0</sub>母動物の分娩障害が一因と推察されている。50mg/kg/日投与群のF<sub>1</sub>動物では、分娩した個体がいなかったため、F<sub>2</sub>出生児の観察は6.5及び25mg/kg/日投与群で実施されており、F<sub>2</sub>出生児への影響は両投与群において認められていない。無毒性量は母動物の一般毒性に対して50mg/kg/日、母動物の生殖毒性に対して6.5mg/kg/日未満、F<sub>1</sub>出生児に対して6.5mg/kg/日未満、F<sub>2</sub>出生児に対して25mg/kg/日と判断されている。

抗原性試験はモルモットを用いて皮下投与による感作を行ったASA及びPCA試験が実施され

ており、いずれも陰性と判断されている。

本薬の局所刺激性試験は実施されていないが、反復投与試験における投与部位の刺激性を観察した結果、刺激性変化は認められなかったとされている。

依存性試験は、本薬に明らかな中枢神経作用が認められなかったことから、実施されていない。

本薬の類縁物質のうち規格限度値 0.1%を超える成分（類縁物質 A、類縁物質 B）については、毒性試験に使用した原薬中の類縁物質含量から曝露量を換算し、ヒトにおける曝露量と比較し、問題がないことが確認されている。なお、類縁物質 C については規格限度値を超えるが、活性本体のフルコナゾールであることから、検討は実施されていない。

#### < 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは、本薬の反復投与時の安全域が小さくないと考えられることから、臨床使用時の安全性について申請者に見解を求めた。申請者より、本薬の安全域は確かに大きいものではないが、中毒量にあっても体重増加抑制や体重減少以外に毒性学的意義のある毒性所見（細胞毒性を伴う標的臓器）が認められていないこと、フルコナゾールの毒性試験と比較して新たな毒性所見が認められないこと、またフルコナゾールは臨床において十分な使用実績があり、安全性が確認されていることより、臨床における本薬の安全性はフルコナゾールと同様に担保されているものと考えているとの回答を得た。

審査センターは、イヌ単回投与毒性試験において、最高投与量が臨床の予想最高投与量の約 4.5 倍までしか実施されておらず、十分な毒性所見が認められていない、ラット 1 ヶ月投与試験において、最高投与量が臨床の予想最高投与量の約 8 倍までしか実施されておらず、最高投与量まで毒性所見が認められていない、イヌ 6 ヶ月投与試験において、最高投与量が臨床の予想最高投与量の約 3 倍までしか実施されておらず、最高投与量まで毒性所見が認められていない、

ウサギ胚・胎児発生への影響に関する試験において、最高投与量が臨床の予想最高投与量の約 2.5 倍までしか実施されておらず、最高投与量まで毒性所見が認められていない等、多数の試験で用量設定の不備が認められ、本薬の毒性プロファイルを検討する上で問題ではないかと申請者に質した。申請者より、フルコナゾールにおけるデータ等が追加提示され、これらのデータと試験全体を含めて見た場合に本薬の毒性プロファイルは明らかにできているものと考えたとの回答を得た。審査センターは、フルコナゾールにおけるデータの蓄積等を考えると、今回の場合、追加試験等の実施は不要と考えたが、今後は十分な予備検討を行った上で試験の実施を行うことが望ましいと考える。

審査センターは、申請時の添付文書案では「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項において、本薬の催奇形性の可能性についてのみ注意喚起がなされており、その他の生殖発生毒性リスクについて記載がなされていないことから、記載の必要性について申請者に検討を求めた。申請者より、非臨床試験で認められた着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率の上昇、分娩障害の所見を反映させ、「動物実験（ラット）において、着床前胚死亡率及び着床後胚死亡率の上昇、分娩障害、催奇形性が認められている。また、フルコナゾール投与により催奇形性を疑う症例報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」と記載する予定であるとの回答を得た。

審査センターは、ラット反復投与毒性試験において観察された肝細胞の脂肪沈着について、肝臓における脂質代謝異常を示唆する所見であると考えられることから、これを毒性所見として扱

わなかった理由について申請者に見解を求めた。申請者より、本薬投与によって認められた肝細胞の脂肪沈着は重篤なものではなく、細胞死や脂質代謝異常を示唆する所見も認められなかったことから毒性所見とは見なさなかったとの回答を得た。審査センターは、肝細胞への脂肪沈着のメカニズムについて考察を求めると共に、沈着している物質が脂肪であることの確認がなされているかどうかを申請者に質した。また、本薬の臨床投与例においても比較的頻度の高い副作用として肝障害/肝機能値異常が報告されていることから、ヒトの肝障害と動物で観察された変化の関連性について考察を求めた。申請者より、肝細胞の脂肪沈着は Oil red O 染色で確認している。なお、本変化はイヌでは見られなかったことから、ラット特有の変化であると考えており、同様の所見は他のアゾール系抗真菌薬でも認められている。本薬又はフルコナゾール投与時のヒトの肝細胞における脂肪沈着は、臨床的には検討していない。ヒトではトランスアミナーゼの上昇が認められているが、動物では認められておらず、ヒトにおける肝障害と動物で認められた変化との関連性は低いと考えるとの回答を得た。審査センターは、肝臓の組織学的写真の提出を求め、検討を行った結果、所見として採用されていないうっ血（循環障害）が存在すること及びラット 6 ヶ月投与試験では 40mg/kg/日以上以上の投与群でトリグリセリドの有意な低値が認められており、肝臓の脂質代謝異常を含む毒性変化があったと判断するのが妥当と考えることから、申請者に再度本薬の肝毒性について考察を求めた。申請者より、高用量である 100mg/kg/日投与群の雄動物における肝細胞の脂肪沈着の程度（軽微～重度）とトリグリセリドの関連を調べた結果、トリグリセリドの変動は軽微な脂肪沈着で 56～89mg/dL、軽度では 79mg/dL、中等度では 31～93mg/dL、重度では 40～80mg/dL で、病理組織学的な程度とトリグリセリドの変動に一定の傾向は認められなかった。さらに対照群のトリグリセリドの変動は 40～258mg/dL で、100mg/kg/日投与群の動物で認められた値は大部分がこの範囲にはいることから、肝細胞の脂肪沈着及びトリグリセリドの低下は毒性所見として取り上げるまでの変化ではないと考える。うっ血像については、脂肪沈着あるいは肝細胞肥大により類洞が圧迫されたために二次的に生じたもので、所見として取り扱わなかった。肝機能の異常や壊死を伴わないことから、毒性所見として取り上げなかったとの回答を得た。審査センターは、肝細胞の脂肪沈着の程度とトリグリセリドの関連を平均値でみた場合には、軽微な脂肪沈着で 72.5mg/dL、軽度では 79mg/dL、中等度では 65.6mg/dL、重度では 55.8mg/dL（対照群：130.3mg/dL）で、脂肪沈着とトリグリセリドの値には明らかに関連性があるものと考えられ、脂質代謝異常が生じているものと判断している。以上の結果より、審査センターは少なくともラット 6 ヶ月投与で観察された肝臓の脂肪沈着については、トリグリセリド値に低下が認められた 40mg/kg/日以上以上の群で毒性と判断すべき変化であると考えている。

審査センターは、イヌの反復投与毒性試験で認められた心拍数の減少を毒性所見として判断しなかった理由について申請者に質した。申請者より、本薬投与群で認められた心拍数の値はいずれも試験実施施設の背景値範囲内あるいは対照群でも認められる値の範囲内で、心拍数の減少に伴う一般状態の異常は見られず、不整脈も認められなかったことから、生理的範囲内の変動で毒性学的に意義のない変化と判断したとの回答を得た。審査センターは少なくとも 1 ヶ月投与試験で観察された心拍数の減少は投与量に依存した変化であると考えられること及びイヌの心拍数減少は薬理試験でも認められている変化であることより、明らかに本薬の投与に関連するものであると考えられることから、再度申請者に見解を求めた。申請者より、心拍数の変化は一過性で回復性の変化であり、背景値の範囲内の変化である。心拍数の減少に起因する毒性徴候が認められ

ていないことから、毒性として取り上げるまでの変化ではないと考えているとの回答を得た。審査センターは心拍数の減少については明らかに本薬の薬理作用の予期しない方向への発現であり、また、心拍数の減少は不整脈等の誘発のリスクファクターとなり得る変化であることから、毒性変化と考えることが妥当であると判断している。したがって、イヌ1ヵ月投与試験では36mg/kg/日以上、イヌ6ヵ月投与試験では30mg/kg/日以上で毒性と判断すべきと考えている。

審査センターは、ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験において、25mg/kg以上の投与群のF<sub>1</sub>動物で交尾率の低下が認められており、分娩障害が一因と考察されているが、F<sub>1</sub>動物の生殖器系の発達や精子運動能等に問題はなかったかどうか申請者に質した。申請者より、F<sub>1</sub>動物の生殖器系の病理組織学的検査及び精子運動能検査については実施していない。しかしながら、F<sub>1</sub>動物の生殖器系の発達に関する検査において雄の包皮分離、雌の膣開口、性周期、妊娠率に影響は見られず、剖検時の肉眼所見においても生殖器に異常は認められなかった。また、フルコナゾールあるいは本薬をラットに反復投与した際にも雌雄共に生殖器系への影響は認められていない。交尾率の低下を示す例としては、妊娠末期（妊娠14～21日）の母体に連日ストレス（強制的な固定と光によるストレス）を与えることにより、F<sub>1</sub>雄に交尾行動の脱雄性化が見られたとの報告があり（Ward I. L., Psychoneuroendocrinology, 1984: 3-11. Ward I. L. and Stehm K. E., Physiol. Behav., 1991: 601-605. Ward I. L. *et al.*, Behav. Neurosci., 1994: 1188-1195）本薬投与によって認められたF<sub>1</sub>動物での交尾率の低下は分娩障害のストレスが一因であると考えたとの回答を得た。審査センターは、一過性のストレスと考えられる分娩障害のストレスが、F<sub>1</sub>動物の交尾率の低下の唯一の原因とは考えがたく、妊娠中の母体のホルモンバランスの異常が今回の変化に影響を与えた可能性について疑念を抱いている。また、F<sub>1</sub>雄動物の体重については投与量に依存して低下が認められることから、発育に何らかの影響があったのではないかと考えており、申請者に説明を求めた。さらに少なくともF<sub>1</sub>動物の生殖器系については詳細な組織学的検索を行う必要があると考えられることより、申請者に実施を求めた。申請者より、本薬投与期間における母体のホルモンバランスへの影響は分娩時に認められた分娩障害のみであった。投与期間終了後はF<sub>1</sub>動物の生殖器系の発育には影響がないことから、F<sub>1</sub>動物の交尾率の低下は、分娩障害のストレスが一因であるとするのは妥当と考える。なお、類薬であるエコナゾールの器官形成期投与試験でも、同様に母体で分娩障害、F<sub>1</sub>動物雄で離乳以降の体重増加抑制傾向が認められているが、交尾率に対する影響は不明であった（丸岡ら、医薬品研究, 1978: 4937-4968）F<sub>1</sub>動物の組織については保存していないことから、組織学的検索の実施は不可能であるとの回答を得た。審査センターは、文献（長谷川ら、臨床と研究, 1984: 133-164）によると抗真菌薬（イミダゾール系）の投与により、本薬投与時と同様な分娩障害が認められているが、F<sub>1</sub>動物の交尾率等には本薬ほどの問題はみられていないようであることから、出産時のストレスのみがF<sub>1</sub>動物の交尾率の低下の原因であるとする申請者の見解には無理があるものとする。また、ストレスが原因であるとする文献では、いずれも母動物に対して1週間程度の継続的なストレスが実施されており、このことから考えても一時的な（1～2日程度の）出産時のストレスのみが原因であるとするには無理があるものとする。なお、文献（大川、日内分泌会誌, 1987: 823-835）によると、胎児の精巣から分泌されるアンドロゲンやテストステロンが雄性分化に重要であり、これらが低下すると成長後の雄性性行動の脱雄性化等の現象が生じるとされていることから、本薬投与により生じる母動物のホルモンバランス異常が胎児のホルモンバランスに影響している可能性について、申請者に再度考察を求めた。申請者より、F<sub>1</sub>動物雌雄に

ついてホルモンに関連した性周期、交尾所要日数を調査した結果、本薬投与による変化は認められなかった。また、本薬の活性本体であるフルコナゾール 75mg/kg/日をラットに6カ月間投与してもテストステロンへの影響はないことが知られており、本薬の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では95mg/kg/日まで交尾率に影響がないことを考えると、F<sub>1</sub>動物の交尾率の低下がホルモンバランスの影響による可能性は低いと考えたとの回答を得た。審査センターは、既に妊婦等への適用が禁忌とされていることから、本薬の承認の可否に関わる問題ではないものの、今回認められたF<sub>1</sub>動物の生殖行動異常が本薬に特異的な所見である可能性が否定できないこと、標本が残存していないため更なる検索が不可能であること、F<sub>1</sub>動物の生殖行動異常が本薬の投与に関連するものである場合、添付文書等に記載して注意喚起を行う必要のある重要な所見であると考えられること等の理由から、追加試験の実施も視野に入れた上で、本薬の生殖発生毒性プロファイルについてさらに検討する必要があるものと考えている。

以上、審査センターは、本薬の毒性プロファイルについては基本的に既承認のフルコナゾールと同等のものであると考えているが、その安全域は決して広いものではなく、また今回の申請用法・用量では投与量がフルコナゾール換算で2倍に増えていることから、臨床使用においては十分な注意が必要と考えている。特に非臨床毒性試験の結果より危惧されるものとして、肝毒性および循環器毒性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

今回の申請に当たり、第相臨床試験として国内試験、海外試験の試験成績及び第相臨床試験として深在性真菌症を対象とした国内試験の試験成績が評価資料として提出された。また、海外での第相臨床試験試験の成績が参考資料として提出された。

##### 1) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

###### < 提出された臨床試験成績の概略 >

##### (1) ヒトにおける体内動態

###### 単回投与

日本人健康成人男性に、ホスフルコナゾール 50、100、250、500、1000 及び 2000 mg を単回静脈内投与した薬物動態パラメータについて、ホスフルコナゾールの AUC<sub>0-</sub> は投与量に伴い増加したが、全身血漿クリアランス (CL) 及び定常状態での分布容積 (V<sub>ss</sub>) は 1000mg 以上の投与量で投与量に伴い増加した。消失 T<sub>1/2</sub> 及び平均滞留時間 (MRT) はそれぞれ 1.5~2.5 時間及び 1.7~2.2 時間であり、投与量との関連性は認められなかった。ホスフルコナゾール投与後のフルコナゾールの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-</sub> は、ホスフルコナゾールの投与量に伴い増加し、T<sub>1/2</sub> 及び MRT についてはいずれの投与量においてもほぼ一定であった。ホスフルコナゾールの投与量に対する尿中排泄率は、いずれの用量においても投与量の 4%未満であった。フルコナゾールの投与後 72 時間までの投与量に対する尿中排泄率は、50、100、250、500、1000 及び 2000mg 投与時でそれぞれ 63.5、55.5、52.7、50.4、42.9 及び 39.1%であった。

英国で外国人健康成人男性に、ホスフルコナゾール 50、100、250、500、1000 及び 2000mg を単回静脈内投与した薬物動態パラメータについて、ホスフルコナゾールの AUC<sub>0-</sub> は投与量に伴い増加したが、CL 及び V<sub>ss</sub> は、500mg 以上の投与量で投与量に伴い増加した。T<sub>1/2</sub> 及び MRT には投与量との関連性は認められなかった。ホスフルコナゾールの投与量に対する尿中排泄率は、

1000mg 及び 2000mg 投与時でそれぞれ 1.18%及び 3.05%であった。ホスフルコナゾール投与後のフルコナゾールの  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-}$  は、ホスフルコナゾールの投与量に伴い増加し、 $T_{max}$ 、 $T_{1/2}$  及び MRT は投与量との関連性は認められなかった。

英国で外国人健康成人男性例に、ホスフルコナゾール 1000mg (フルコナゾールとして 793mg に相当) を単回静脈内投与した時及びフルコナゾール 800mg を 4 時間かけて単回点滴静注した時のフルコナゾールの薬物動態パラメータの比較では、 $AUC_{0-}$  (573 及び 586 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )、 $C_{max}$  (10.21 及び 11.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 及び  $T_{1/2}$  (39.0 及び 37.6h) であり、ホスフルコナゾールを投与した時のフルコナゾールのバイオアベイラビリティは、フルコナゾール投与時と同等であることが示唆された。

### 反復投与

英国で外国人健康成人男性にホスフルコナゾール 1000mg を 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与した時、投与 14 日目のホスフルコナゾールの薬物動態パラメータと単回投与試験で得られた値との比較から、反復投与によるホスフルコナゾールの累積は認められなかった。また、ホスフルコナゾールを 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与したとき、定常状態においてもフルコナゾール反復点滴静注時と同等のフルコナゾールのバイオアベイラビリティが得られることが示された。

ホスフルコナゾール反復投与 2 日目及び 14 日目の、投与後 0~24 時間におけるホスフルコナゾールの尿中排泄率は、いずれも 1 日投与量の 1%未満であり、また、ホスフルコナゾール及びフルコナゾール反復投与 14 日目の投与後 0~24 時間におけるフルコナゾールの尿中排泄率は、それぞれ 1 日投与量の 85.6%及び 80.9%であることから、投与されたホスフルコナゾールの大部分はフルコナゾールとして尿中に排泄されることが示唆された。

英国で実施された負荷投与を用いた反復投与試験の検討では、外国人健康成人男性を、ホスフルコナゾール 500mg を 1 日 1 回 10 日間投与、ホスフルコナゾールを初日に 1000mg を負荷投与後、2~10 日目に 500mg を 1 日 1 回投与、ホスフルコナゾールを初日及び 2 日目に 1000mg を負荷投与後、3~10 日目に 500mg を 1 日 1 回投与、の 3 群に割り付け、フルコナゾールの薬物動態を検討した結果、投与開始後 2 日間維持投与量の倍量を負荷投与することで、フルコナゾールの血漿中濃度が定常状態に達するまでの期間が短縮できることが示唆された。なお、最終投与後のフルコナゾールの薬物動態パラメータはいずれの群においても近似していた。

### 日本人及び外国人における薬物動態の比較

ドイツで実施された第 相試験において、外国在住の日本人にホスフルコナゾール 1000mg を単回静脈内投与したとき、ホスフルコナゾールの  $AUC_{0-}$  (214.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) は外国人 (171.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) よりも高く、ホスフルコナゾールの体重あたりの CL (1.38 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ ) は外国人 (1.62 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ ) よりも低く、 $T_{1/2}$ 、MRT 及び  $V_{ss}$  は近似しており、また、これらのパラメータに有意差は認められなかった。ホスフルコナゾールの尿中排泄率は両者ともに投与量の 2%未満であった。

ホスフルコナゾール 1000mg 単回投与又はフルコナゾール 800mg 単回投与でのフルコナゾールの薬物動態パラメータも、日本人の値は外国人と近似しており、有意差は認められなかった。フルコナゾールの  $AUC_{0-}$  における日本人/外国人の比 (95%CI) は、ホスフルコナゾール投与後で 95.2%(79.8~113.5)、フルコナゾール投与後で 100.5%(84.6~119.5)であった。 $C_{max}$

はホスフルコナゾール投与後で 107.6% (89.5 ~ 129.3)、フルコナゾール投与後では 109.3% (88.1 ~ 135.7) であった。

日本人のバイオアベイラビリティの外国人に対する比は、94.7% (95%CI : 86.0 ~ 104.3) であった。

以上より、ホスフルコナゾール及びフルコナゾールの薬物動態は日本人と外国人の間で大きな差は認められなかった。

### 特殊集団における薬物動態

#### i) 腎機能障害患者

軽度 (クレアチニン・クリアランス ( $CL_{cr}$ ): 51 ~ 80mL/min)、中等度 ( $CL_{cr}$ : 30 ~ 50mL/min) 及び重度 ( $CL_{cr}$  <30mL/min) の腎機能障害を有する被験者にホスフルコナゾール 1000mg を単回静脈内投与した時のホスフルコナゾールの薬物動態パラメータは近似しており、有意な差は認められなかった。また、ホスフルコナゾールの尿中排泄率は最も多かった被験者でも 4.9% であり、いずれの被験者においても低かった。

ホスフルコナゾールの血漿蛋白結合率は、投与 0.25 時間及び 1 時間後の血漿中でそれぞれ 85.1 ~ 96.1% 及び 93.1 ~ 97.6% であった。

中等度及び重度腎機能障害を有する被験者において、ホスフルコナゾール投与 240 時間後の血漿中にもフルコナゾールは検出された。フルコナゾールの  $AUC_{0-}$ 、 $T_{1/2}$  及び MRT は腎機能障害の程度に伴って上昇し、投与 48 時間後までの尿中排泄率及び腎クリアランス ( $CL_R$ ) は腎機能障害の程度に伴って低下し、 $CL_{cr}$  が大きい被験者ほど  $CL/F$  が大きくなった。

ホスフルコナゾール投与後のフルコナゾールの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響は、フルコナゾール投与における影響と同じと考えられ、ホスフルコナゾールを投与する際にもフルコナゾールと同様に用量調節が必要であることが示唆された。

#### ii) 高齢者及び女性

外国人健康非高齢者及び高齢者にホスフルコナゾール 1000mg を単回静脈内投与した時、ホスフルコナゾールの薬物動態パラメータは、男性及び女性間並びに非高齢者及び高齢者間において有意差は認められなかった。

非高齢男性及び女性にホスフルコナゾールを 1 日 1 回 14 日間反復投与した時、最終投与後の体重あたりのホスフルコナゾールのクリアランスに男女差は認められなかった。ホスフルコナゾール単回投与時のフルコナゾールの薬物動態パラメータは非高齢男性 ( $AUC_{0-}$  : 671 $\mu$ g·h/mL、 $C_{max}$  : 12.2 $\mu$ g/mL、 $T_{1/2}$  : 39.2h、MRT : 59.2h、 $CL_R$  : 0.16mL/min/kg) で非高齢者女性 ( $AUC_{0-}$  : 912 $\mu$ g·h/mL、 $C_{max}$  : 19.3 $\mu$ g/mL、 $T_{1/2}$  : 35.1h、MRT : 52.9h、 $CL_R$  : 0.13mL/min/kg) にくらべ、 $AUC_{0-}$  及び  $C_{max}$  は低く、 $T_{1/2}$  及び  $CL_R$  は高かった。高齢者男性 ( $AUC_{0-}$  : 966 $\mu$ g·h/mL、 $C_{max}$  : 15.7 $\mu$ g/mL、 $T_{1/2}$  : 44.4h、MRT : 64.0h、 $CL_R$  : 0.14mL/min/kg) と高齢者女性 ( $AUC_{0-}$  : 1008 $\mu$ g·h/mL、 $C_{max}$  : 20.3 $\mu$ g/mL、 $T_{1/2}$  : 36.9h、MRT : 52.9h、 $CL_R$  : 0.12mL/min/kg) の比較でも同様の傾向であった。また、女性におけるフルコナゾールの  $T_{1/2}$  及び MRT は男性と比較して有意に短かった。

ホスフルコナゾール単回投与後のフルコナゾールの  $AUC_{0-}$  の比 (高齢者 / 非高齢者) 及び  $C_{max}$  の比 (高齢者 / 非高齢者) は、男性内での比較では 144.0% 及び 129.3% であったのに対し

し、女性内での比較では 110.6%及び 105.2%であった。この加齢の影響は、各被験者群の  $CL_{Cr}$  値を反映しており、高齢者では腎機能が低下していることがフルコナゾールの血漿中濃度が高くなる原因のひとつと示唆された。

非高齢者でのホスフルコナゾール反復投与時のフルコナゾールの薬物動態パラメータも同様の傾向であった。

### iii) 肝機能障害患者

健康者と肝機能障害を有する被験者におけるホスフルコナゾール 1000mg 単回静脈内投与後のホスフルコナゾールの薬物動態パラメータの比較では、肝機能障害を有する被験者でクリアランスは有意に高く、 $AUC_0$  は低く、また、 $T_{1/2}$  及び MRT は健康者よりも有意に短かった。

フルコナゾールの薬物動態パラメータの比較では、 $T_{max}$  は健康者よりも有意に短く、 $AUC_0$ 、 $C_{max}$ 、 $T_{1/2}$  及び MRT は肝機能障害によりやや高い値を示したが、いずれも有意差は認めなかった。 $CL_R$  に肝機能障害による影響は認めなかった。

### ポピュレーション PK 解析

日本及び外国（英国、ドイツ、ベルギー及びフランス）で実施した第 Ⅲ 相試験、並びに日本で深在性真菌症患者を対象として実施した第 Ⅲ 相試験から得られたホスフルコナゾール及びフルコナゾールの血漿中濃度データをポピュレーション PK 法により解析した結果、ホスフルコナゾール投与後のホスフルコナゾールのクリアランスは、 $Al-P$  の増加、アルブミンの減少及び体重の増加によって増大し、フルコナゾールのクリアランスは、クレアチニン・クリアランスの低下、総ビリルビンの増加及び  $Al-P$  の増加によって低下することが確認された。

### < 審査センターにおける審査の概略 >

審査センターは、日本人健康成人男性の単回投与試験において、ホスフルコナゾールの  $CL$  及び  $V_{ss}$  が 1000mg 以上の投与で投与量に伴い増加したことから、ホスフルコナゾールの尿中排泄率が投与量に伴い上昇したことをふまえ、本薬の高用量投与でのフルコナゾールへの加水分解能に対する影響について考察を求めた。

これに対し申請者より、高用量投与時には蛋白結合が飽和し、加水分解に関与している部分でのホスフルコナゾールの非結合型分率が上昇したため、ホスフルコナゾールからフルコナゾールへの加水分解速度が増大し、ホスフルコナゾールの  $CL$  及び  $V_{ss}$  が投与量に伴い増加したと考えられる。ホスフルコナゾールの尿中排泄率が投与量に伴い上昇したことは、高用量投与時においてフルコナゾールへの加水分解能が低下したのではなく、ホスフルコナゾールの蛋白結合の飽和により血中の非結合型分率が上昇し、腎臓での糸球体濾過速度が増大したためと推察されるが、低い用量で尿中ホスフルコナゾール濃度が定量限界値未満であった被験者が多く、尿中排泄率の算出の際には  $0\mu\text{g}/\text{mL}$  とみなして算出したため、低用量群ほど低い値となったことから、尿中排泄率が投与量に伴い見かけ上上昇したことも考えられる、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、肝機能障害を有する被験者において、ホスフルコナゾールが速やかにフルコナゾールに加水分解されることについて、 $Al-P$  活性との関連性について説明を求めた。

これに対し申請者より、ホスフルコナゾールは腎臓をはじめとする AI-P が細胞外に表出し、かつ血流に富む組織・臓器で主に加水分解されると考えられるが、血漿 AI-P が加水分解に関与している可能性も否定できず、血漿 AI-P 濃度の増大が肝機能障害を有する被験者でホスフルコナゾールのクリアランスが増大した原因の一つと推察される、との回答がなされた。

また、審査センターは、血漿 AI-P が低下するような疾患を有する患者のホスフルコナゾールの薬物動態への影響について説明を求めた。これに対し申請者より、前述の通り AI-P は血中のみに存在しているわけではなく、腎臓をはじめ AI-P が細胞外に表出し、かつ血流に富む組織・臓器で主に加水分解されると考えられることから、血漿 AI-P が低下しても体内に十分 AI-P が存在するため、ホスフルコナゾールの薬物動態にほとんど影響しないと考える。また、日本で実施した第

相試験での患者における血漿 AI-P 濃度は 76 ~ 2244IU/L の広い範囲に分布し、ポピュレーション PK 解析結果から AI-P 濃度とホスフルコナゾールのクリアランスは相関してはいるが、各実施医療機関の基準範囲の下限 ( 50 ~ 135IU/L ) 未満に低下した場合であっても、ホスフルコナゾールのクリアランスに及ぼす影響はほとんどないと考えられる、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、ポピュレーション PK 法による解析の結果、ホスフルコナゾール投与後のホスフルコナゾールのクリアランスは、AI-P の増加、アルブミンの減少及び体重の増加によって増大すること、フルコナゾールのクリアランスは、 $CL_{cr}$  の低下、総ビリルビンの増加及び AI-P の増加によって低下することが確認されたことについて、各成分のクリアランスと各検査値との関連性について考察を求めた。

これに対し申請者より、ホスフルコナゾールのクリアランスと AI-P との関連性については前述の通りであり、アルブミンとの関連性については、血中アルブミン濃度の減少によりホスフルコナゾールの蛋白結合率が低下し、非結合型分率が上昇することにより、ホスフルコナゾールのクリアランスが増大したと考える。体重との関連性については、体重が重い被験者ほど加水分解に関与している部分の容積が大きくなり、フルコナゾールへの分解能が大きくなることでホスフルコナゾールのクリアランスが増大したと考える。また、フルコナゾールのクリアランスと  $CL_{cr}$  との関連性については、フルコナゾールが腎排泄型の薬物であり、投与されたホスフルコナゾールの大部分がフルコナゾールとして尿中に排泄されるためと考える。総ビリルビン及び AI-P との関連性については現時点で明確ではなく、共に肝機能障害の指標とも考えられるが、他の指標であるアルブミン、ALT 及び  $\gamma$ -GTP はフルコナゾールのクリアランスに有意な影響を与えず、またフルコナゾールはほとんど代謝されずに尿中排泄されることから、肝機能障害がフルコナゾールの薬物動態に大きな影響を与えているとも考えられない、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

## 2)有効性及び安全性試験成績の概要

### < 提出された臨床試験成績の概略 >

#### (1) 第 相試験の概要

日本人健康被験者における安全性の評価 ( 添付資料 5.3.3.1、5.3.5.3、治験 No.UK-292、663-JP- -501、252-210 )

ホスフルコナゾール投与時の安全性及び忍容性、ホスフルコナゾール投与後のホスフルコナゾ

ールとフルコナゾールの薬物動態を検討する目的で、プラセボを対照とした用量漸増法による無作為化単盲検 3 期クロスオーバー試験により、日本人健康成人男性 24 例（各投与量 8 例）を対象に、ホスフルコナゾール 50、100、250、500、1000、2000mg の単回静脈内投与試験（治験 No.UK-292,663-JP- -501、19 年 月 日～19 年 月 日）が実施された。

また、ホスフルコナゾールのフルコナゾールに対する相対バイオアベイラビリティ、忍容性及び安全性の民族差を検討する目的で、無作為化二重盲検ダブルダミー 2 期クロスオーバー試験により、日本人健康成人 12 例及び外国人健康成人 12 例を対象に、ホスフルコナゾール 1000mg 及びフルコナゾール 800mg の単回静脈内投与試験（治験 No.252-210、19 年 月 日～月 日）がドイツにて実施された。

国内で実施した第 相試験（治験 No.UK-292,663-JP- -501）における延べ 48 例及びドイツで実施した第 相試験（治験 No.252-210）における 12 例の合計 60 例を対象に、日本人健康被験者に対する安全性を検討した結果、治験 No.252-210 試験 1000mg 投与群において、頭痛が 5.0%（3/60 例）、月経困難症 2 件（3.3%）及び歯の障害 1 件（1.7%）が認められた。血圧、脈拍数、体温及び心電図に対する影響はみられなかった。

**外国人健康被験者単回投与における安全性の評価**（添付資料 5.3.1、5.3.3.1、5.3.3.3、治験 No.252-201、252-202、252-210）

ホスフルコナゾール投与時の安全性及び忍容性、ホスフルコナゾール投与後のホスフルコナゾールとフルコナゾールの薬物動態を検討する目的で、プラセボを対照とした用量漸増法による無作為化単盲検 3 期クロスオーバー試験により、健康成人男性 24 例（各投与量 8 例）を対象に、ホスフルコナゾール 50、100、250、500、1000、2000mg の単回静脈内投与試験（治験 No.252-201、19 年 月 日～月 日）が英国で実施された。続いてホスフルコナゾールのフルコナゾールに対する相対バイオアベイラビリティ、忍容性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検ダブルダミー 2 期クロスオーバー試験により、健康成人男性 24 例を対象に、ホスフルコナゾール 1000mg 及びフルコナゾール 800mg の単回静脈内投与試験（治験 No.252-202、19 年 月 日～月 日）が英国で実施された。

これらの第 相試験（治験 No.252-201、252-202）における延べ 71 例及びドイツで実施した第 相試験（治験 No.252-210：(1) 項参照）における 12 例の合計 83 例を対象に、安全性を検討した結果、有害事象が 38.6%（32/83 例）に 46 件認められた。主な有害事象は頭痛 9 件（10.8%）、投与/注射/切開/挿入部位反応 7 件（8.4%）及び呼吸器感染症 4 件（4.8%）であった。心電図に対する影響はみられなかった。

**外国人健康被験者反復投与における安全性の評価**（添付資料 5.3.1、5.3.3.1、5.3.5.4、治験 No.252-203、252-209、252-212）

ホスフルコナゾールのフルコナゾールに対する相対バイオアベイラビリティ、忍容性及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検ダブルダミー 2 期クロスオーバー試験により、健康成人男性 24 例を対象に、ホスフルコナゾール 1000mg 及びフルコナゾール 800mg の 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与試験（治験 No.252-203、19 年 月 日～月 日）が英国で実施された。また反復投与時の安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検ダブルダミー 2 期クロスオーバー試験により、健康成人男性 24 例を対象に、ホスフルコナゾール 1000mg 及びフルコナ

ゾール 800mg の 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与試験（治験 No.252-209、19 年 月 日～ 月 日）がベルギーにて実施された。

また、ホスフルコナゾール静脈内負荷投与時の血漿中フルコナゾール濃度が定常状態に達するまでの時間を検討する目的で、無作為化非盲検並行群間試験により、健康成人男性 24 例を対象に、投与開始初日及び投与開始後 2 日間、維持量としたホスフルコナゾール 500mg の倍量を投与する負荷投与法を用いた 10 日間反復投与試験（治験 No.252-212、19 年 月 日～ 月 日）が英国にて実施された。

英国で実施した第 相試験（治験 No.252-203、252-212）における 48 例及びベルギーで実施した第 相試験（治験 No.252-209）における 23 例の合計 71 例を対象に、安全性を検討した結果、有害事象が、71 例中 50 例（70.4%）に 105 件認められた。主な有害事象は頭痛 13 件（18.3%）、投与/注射/切開/挿入部位反応 8 件（11.3%）、発疹 7 件（9.9%）、腹痛 6 件（8.5%）、投与/注射/切開/挿入部位炎症 6 件（8.5%）、嘔気 6 件（8.5%）であった。心電図に対する影響はみられなかった。またベルギーで実施した第 相試験（治験 No.252-209）では甲状腺機能の測定が行われたが、異常値を示す症例は認めなかった。

#### 外国人健康男性女性並びに高齢非高齢被験者における安全性の評価（添付資料 5.3.3.3、治験 No.252-205）

特殊な被験者集団に対する薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、非盲検試験により高齢男女被験者 20 例及び非高齢男女被験者 22 例（治験 No.252-205、19 年 月 日～ 月 日、英国）を対象に、ホスフルコナゾール 1000mg の単回静脈内投与及び 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与試験が英国で実施された。

単回投与時の有害事象は、男性被験者（高齢者及び非高齢者）では 50.0%（11/22 例）及び女性被験者（高齢者及び非高齢者）では 65.0%（13/20 例）で発現し、明らかな性差はみられなかった。一方、高齢者では 35.0%（7/20 例）及び非高齢者では 77.3%（17/22 例）に発現し、非高齢者の発現率が高かった。

反復投与時の有害事象は、男性被験者（非高齢者）では 10 例中 9 例（90.0%）、また女性被験者（非高齢者）では 10 例中 10 例（100%）に認められ、発現率に明らかな性差はみられなかった。

主な有害事象は錯感覚 15 件（35.7%）（高齢男性：2 件、非高齢男性：5 件、非高齢女性：8 件）、頭痛 11 件（26.2%）（高齢男性：1 件、高齢女性：2 件、非高齢男性：3 件、非高齢女性：5 件）、嘔気 7 件（16.7%）（高齢女性：1 件、非高齢男性：4 件、非高齢女性：2 件）、無力症 7 件（16.7%）（非高齢男性：5 件、非高齢女性：2 件）及び浮動性めまい 7 件（16.7%）（非高齢男性：2 件、非高齢女性：5 件）など全体で 101 件に認められた。心電図に対する影響はみられなかった。

#### 外国人腎機能障害または肝機能障害を有する被験者における安全性の評価（添付資料 5.3.3.3、治験 No.252-204、252-211）

特殊な被験者集団に対する薬物動態、安全性及び忍容性を検討する目的で、非盲検試験により腎機能障害の程度の異なる男女被験者 25 例（治験 No.252-204、19 年 月 日～ 月 日、フランス、ドイツ）、肝機能障害を有する男女被験者 12 例（Child-Pugh 分類 A：6 例、B：6 例）及び健康成人男女 12 例（治験 No.252-211、19 年 月 日～ 月 日、ドイツ）

を対象に、ホスフルコナゾール 1000mg の単回静脈内投与試験が実施された。

フランス、ドイツで実施した第 相試験（治験 No.252-204）における腎機能障害を有する 19 例を対象に、安全性を検討した結果、有害事象が、19 例中 4 例（21.1%）に 6 件認められた。有害事象の内訳は頭痛 2 件（10.5%）、下痢 2 件（10.5%）、胸痛 1 件（5.3%）及び片頭痛 1 件（5.3%）であった。心電図に対する影響はみられなかった。

ドイツで実施した第 相試験（治験 No.252-211）における肝機能障害を有する 12 例を対象に、安全性を検討した結果、有害事象が 12 例中 7 例（58.3%）に 9 件認められた。主な有害事象は下痢 3 件（25.0%）及び掻痒症 2 件（16.7%）などであった。心電図に対する影響はみられなかった。

#### **日本人及び外国人被験者における安全性の比較（添付資料 5.3.3.3、治験 No.252-210）**

ドイツで実施した第 相試験（治験 No.252-210：(1) 及び (2) 項参照）において、日本人 12 例及び外国人 12 例を対象に安全性を比較した。

ホスフルコナゾール投与時の有害事象は、日本人では 12 例中 5 例（41.7%）に 6 件、外国人では 12 例中 6 例（50.0%）に 6 件認められた。主な有害事象は頭痛で、日本人に 3 件（25.0%）、外国人に 4 件（33.3%）認められた。

フルコナゾール投与時の有害事象は、日本人では 12 例中 5 例（41.7%）に 7 件、外国人では 12 例中 5 例（41.7%）に 6 件認められた。主な有害事象は頭痛で、日本人に 5 件（41.7%）、外国人に 4 件（33.3%）認められた。心電図に対する影響はみられなかった。

いずれも有害事象の発現に明らかな民族差は認められなかった。

#### **健康被験者におけるフルコナゾールとの安全性の比較（添付資料 5.3.1、5.3.5.4、治験 No.252-202、252-203、252-209）**

英国及びベルギーで実施した第 相試験（治験 No.252-202、252-203、252-209：(2) 及び (3) 項参照）において、ホスフルコナゾール投与群 71 例及びフルコナゾール投与群 69 例を対象に安全性を比較した。

有害事象は、ホスフルコナゾール投与群では 71 例中 41 例（57.7%）に 81 件、フルコナゾール投与群では 69 例中 43 例（62.3%）に 89 件認められた。主な有害事象は、ホスフルコナゾール投与群では頭痛 9 件（12.7%）、嘔気 6 件（8.5%）、投与/注射/切開/挿入部位反応 6 件（8.5%）、発疹 6 件（8.5%）、呼吸器感染症 6 件（8.5%）、出血 5 件（7.0%）、下痢 4 件（5.6%）、腹痛 4 件（5.6%）及び投与/注射/切開/挿入部位炎症 4 件（5.6%）であった。またフルコナゾール投与群では腹痛 8 件（11.6%）、投与/注射/切開/挿入部位炎症 5 件（7.2%）、下痢 6 件（8.7%）、発疹 5 件（7.2%）、呼吸器感染症 5 件（7.2%）、頭痛 5 件（7.2%）、出血 5 件（7.2%）及び静脈炎 5 件（7.2%）であった。

#### **(2) 深在性真菌症に対する国内第 相試験（添付資料 5.3.5.2、治験 No.UK-292、663-JP-601）**

##### **概要**

深在性カンジダ症及びクリプトコッカス症に対するホスフルコナゾールの有効性及び安全性の検討を主要目的として、非盲検非対照試験が国内 71 施設で実施された。（19 年 月 日～

20 年 月 日)

患者の選択基準は、20 歳以上の男性入院患者又は非妊娠及び非授乳期女性入院患者で、投与前 4 週間以内に、臨床所見、内視鏡検査、画像診断、真菌学的検査、真菌遺伝子診断及び血清学的検査からカンジダ症又はクリプトコッカス症と診断、あるいは強く疑われた患者とされた。

投与方法は 1 日 1 回静脈内ボラス投与とし、投与開始後 2 日間は負荷投与として維持量の倍量が投与された。

投与量及び投与期間は、消化管真菌症及び尿路真菌症に対しては維持投与量を 100mg 又は 200mg (フルコナゾールとして) の 5~14 日間投与とされ、その他の深在性真菌症に対しては維持投与量を 200mg 又は 400mg (フルコナゾールとして) の 14~28 日間投与とされた。腎機能障害を有する患者 ( $CL_{cr}$  50mL/min 以下) に対しては通常用量の半量が投与された。投与量、投与期間の選択は、患者の状態に基づき、治験責任医師が決定した。

本試験には 100 例が組み入れられ、5 例が選択基準の不適合、同意の撤回により投与開始前に脱落した。この結果、95 例が安全性評価症例として検討され、このうち 47 例が真菌未検出、アスペルギルスとの混合感染、検体の採取方法が規定と異なる、一般細菌感染が否定できない、尿中検出真菌数が診断基準をみたさない、投与期間の不足などの理由により除外され、有効性評価症例としては 48 例が対象とされた。

## 有効性

有効性評価の対象となった患者 48 例の背景は、男性 23 例、女性 25 例、平均年齢 63.7 歳 (24~93 歳)、カンジダ症 42 例、クリプトコッカス症 6 例、平均投与期間 14.1 日 (3~28 日)、投与量は 200/100mg (負荷用量/維持用量、以下同様) 群 10 例、400/200mg 群 23 例、800/400mg 群 13 例、その他 2 例であった。また、感染症別に分類すると、真菌血症 14 例、呼吸器真菌症 10 例、真菌腹膜炎 8 例、消化管真菌症 9 例及び尿路真菌症 7 例であった。

総合効果は、「有効」31 例、「無効」11 例及び「判定不能」6 例であり、有効率は 73.8% (31/42 例) であった。なお、「判定不能」を含めた場合の有効率は 64.6% (31/48 例) であった。

診断別の有効率は、カンジダ症で 71.1% (27/38 例)、クリプトコッカス症で 4/4 例であった。カンジダ症の診断別有効率は、カンジダ血症 50.0% (6/12 例)、カンジダ腹膜炎 100% (7/7 例)、食道カンジダ症 100% (8/8 例) 及び尿路カンジダ症 57.1% (4/7 例)、気管支・肺カンジダ症 50.0% (2/4 例) であった。クリプトコッカス症と診断された症例のうち「有効」であったものは肺クリプトコッカス症のみであった。

投与量別の有効率は、800/400mg 群、400/200mg 群及び 200/100mg 群で、それぞれ 81.8% (9/11 例)、76.2% (16/21 例) 及び 62.5% (5/8 例) であった。

感染症別の有効率は、真菌血症 50.0% (6/12 例)、呼吸器真菌症 75.0% (6/8 例)、真菌腹膜炎 100% (7/7 例)、消化管真菌症 100% (8/8 例) 及び尿路真菌症 57.1% (4/7 例) であった。

非高齢者 (65 歳未満) 及び高齢者 (65 歳以上) の有効率は、それぞれ 88.9% (16/18 例) 及び 62.5% (15/24 例) で、非高齢者において高い有効率を示した。

腎機能障害の影響は  $CL_{cr}$  が算出された 43 例で検討され、その有効率は  $CL_{cr}$  50mL/min で 66.7% (4/6 例) 及び  $CL_{cr}$  > 50mL/min で 77.4% (24/31 例) であった。

悪性新生物、敗血症及び熱傷などの重篤な合併症を有する患者は 45.8% (22/48 例) に認め、これらの有効率は、合併症を有する患者で 63.2% (12/19 例) 及び合併症を有していない患者で

82.6% (19/23 例) であった。

投与終了時の臨床症状改善度に関して、「改善」と判定された割合は、カンジダ症 66.7% (26/39 例)、クリプトコッカス症 66.7% (2/3 例) であり、全体で 66.7% (28/42 例) であった。

真菌学的効果に関して、「消失」と判定された割合は、カンジダ症 75.0% (24/32 例) 及び全体で 72.7% (24/33 例) であった。クリプトコッカス症の 1 例は「不変」と判定された。

内視鏡検査では食道カンジダ症の 9 例が評価対象となり、評価可能であった 100% (8/8 例) が「改善」と判定された。X 線検査では気管支・肺カンジダ症の 5 例及び肺クリプトコッカス症の 5 例が評価対象となり、「改善」と判定された割合は、気管支・肺カンジダ症 0/3 例及び肺クリプトコッカス症 3/3 例であった。CT 検査では肺クリプトコッカス症の 5 例が評価対象となり、評価可能であった 1 例は「改善」と判定された。

血清学的効果に関して、「改善」と判定された割合はカンジダ症 55.6% (15/27 例)、クリプトコッカス症 66.7% (4/6 例) 及び全体で 57.6% (19/33 例) であった。

## 安全性

国内で実施した第 Ⅲ 相試験 (治験 No.UK-292、663-JP- -601) において安全性評価の対象となった患者 95 例の背景は、男性 52 例、女性 43 例、平均年齢 61.6 歳 (21~93 歳)、65 歳未満 49 例、65 歳以上 46 例、平均投与期間 13.3 日 (1~28 日)、投与量は 200/100mg 群 15 例、400/200mg 群 34 例、800/400mg 群 36 例、その他 10 例であった。腎機能については  $CL_{cr}$  の測定された 86 例中、 $CL_{cr}$  値が 50mL/min 以下の患者は 18 例であった。合併症は 95 例中 93 例に 476 件認められ、主なものは悪性新生物 46 例、敗血症 6 例、熱傷 4 例、播種性血管内凝固症候群 3 例、骨髄移植後の合併症 2 例及び多臓器不全 2 例であった。

有害事象は 95 例中 77 例 (81.1%) に 263 件認められた。主な有害事象は、発熱 16 件 (16.8%)、肺炎 11 件 (11.6%)、嘔気 9 件 (9.5%)、咳嗽増加 9 件 (9.5%)、肝機能検査値異常 8 件 (8.4%)、嘔吐 7 件 (7.4%)、低血圧 6 件 (6.3%)、呼吸障害 6 件 (6.3%)、腹痛 6 件 (6.3%)、倦怠感 6 件 (6.3%)、疼痛 6 件 (6.3%)、頭痛 5 件 (5.3%)、浮動性めまい 5 件 (5.3%)、下痢 5 件 (5.3%)、腎機能異常 5 件 (5.3%)、発疹 4 件 (4.2%)、肝障害 2 件 (2.1%) であった。因果関係を否定できない有害事象は 95 例中 22 例 (23.2%) に 40 件認められ、このうち重度と判定されたものは、肝機能検査値異常 2 件 (2.1%)、発疹 2 件 (2.1%)、肝障害 1 件 (1.1%)、腎機能障害 1 件 (1.1%) であった。

有害事象により 24 例が投与中止となったが、そのうち因果関係の否定できないものは 7 例であった。その内訳は肝障害 4 例、発疹 2 例及び腎機能異常 1 例であった。

臨床検査値異常は、ベースラインが基準値内の場合、75% (71/95 例) に認められた。発現頻度 10%以上に認められたものは、単球増加 29% (23/79 例)、尿潜血陽性 25% (13/51 例)、 $\gamma$ -GTP 増加 21% (9/42 例)、アルブミン減少 21% (4/19 例)、血清カリウム増加 19% (13/69 例)、白血球増加 16% (7/45 例)、好中球増加 15% (6/39 例)、血小板減少 13% (6/47 例)、ヘマトクリット減少 12% (2/17 例)、ALT 増加 12% (6/50 例)、BUN 増加 12% (9/73 例)、血清クレアチニン増加 12% (10/82 例)、リンパ球減少 11% (4/35 例)、血清カリウム減少 12% (8/69 例) 及び血清ナトリウム減少 11% (6/56 例) であった。また、ベースラインが基準値外の場合、61% (57/94 例) に臨床検査値異常が認められた。発現頻度 10%以上に認められたもの

は、BUN 増加 33% (7/21)、 $\gamma$ -GTP 増加 32% (15/47)、血清クレアチニン増加 31% (4/13)、AST 増加 29% (13/45)、ALT 増加 27% (12/45)、白血球増加 27% (14/52 例)、リンパ球減少 25% (15/59 例)、血清カリウム減少 24% (7/29 例)、総ビリルビン増加 23% (3/13 例)、ヘマトクリット減少 17% (13/78 例)、血小板減少 17% (8/48 例)、LDH 増加 14% (6/43 例)、Al-P 増加 14% (7/50 例)、ヘモグロビン減少 13% (10/78 例)、アルブミン減少 12% (9/74 例) 及び尿潜血陽性 11% (4/37 例) であった。投与前後の変化量の中央値において、臨床的意義のある変動は認められなかった。

バイタルサイン (血圧、脈拍数、体温) への影響は認められなかった。

死亡例は 24 例で、その内訳は治験薬投与中の死亡が 3 例、治験薬投与後 30 日以内の死亡が 20 例、治験薬投与後 30 日以内に発現した有害事象により投与後 30 日以上経過後の死亡が 1 例であった。主な死因は、悪性新生物の悪化が 6 例、呼吸不全が 4 例及び播種性血管内凝固症候群が 3 例であった。

### (3) 深在性真菌症に対する外国第 相試験 (参考資料、治験 No.252-302)

英国、フランス、ポーランド及び南アフリカで多施設共同で実施した第 相試験 (治験 No.252-302) は参考資料とされた。安全性評価の対象となった 65 例において有害事象は 62 例 (95.4%) に 283 件認められた。因果関係が否定されなかった有害事象においては、重度と判定されたものはなく、日本人と比較し、安全性プロファイルの大きな違いは認められなかった。

#### < 審査センターにおける審査の概略 >

##### (1) 臨床的位置付けについて

審査センターは、フルコナゾール及び他の抗真菌薬と比較した本薬の臨床的位置付けについて申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

本邦で使用可能な注射用深在性真菌症治療薬のうち、ミコナゾールは、今日ではほとんど使われておらず、その臨床的位置付けは明らかでない。アムホテリシン B は広い抗真菌スペクトルを示し有効性に優れるが、反復投与により腎障害を起こしやすい点など忍容性の懸念から、現在ではアスペルギルス症及び重症又は難治性でフルコナゾールが無効であったカンジダ症やクリプトコッカス症に対する治療薬として使用されている。フルコナゾールは発売から 10 年以上経過し、有効性及び安全性が確認されており、アスペルギルス症を除く深在性真菌症の第一選択薬として受け入れられている。フルコナゾール高用量 (200 ~ 400mg) での治療が必要とされる患者の多くが重篤な基礎疾患や合併症を有することから、多数の併用薬や輸液が投与されている場合が多く、現フルコナゾール静注液を用いた高用量の治療では輸液管理、電解質の調整などが懸念される。本薬は、フルコナゾールのリン酸化プロドラッグであり、その特長は溶解性の向上に基づく輸液負荷の軽減、ボラス投与並びに液量の減少によって可能となった負荷投与法による治療早期からの効果の発現であるため、本薬の位置付けは「フルコナゾール高用量による治療が必要な真菌感染症患者を対象とする静注製剤」と考える。

審査センターは、「フルコナゾール高用量による治療が必要な真菌感染症」が明確でないと考え、フルコナゾール 400mg まで増量可能な重症又は難治性真菌症患者の定義について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

本薬の対象患者は、フルコナゾールの添付文書及び本邦におけるフルコナゾール静注液の使用

実態に合わせて設定し、フルコナゾール 100mg を超えて治療されるカンジダ症及び 200mg を超えて治療されるクリプトコッカス症が本薬の適用患者に相当するものと考えた。現在深在性真菌症の重症度の定義は明確でないが、全身性真菌症である真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎、真菌髄膜炎は、真菌の全身播種や実質臓器の侵襲を伴うため、極めて重症度が高いことが知られている。通常、これらの真菌症に対して、フルコナゾールでは 200～400mg の用量が用いられている。従って、上記の真菌症患者を重症真菌症として対象とした。一方、消化管真菌症や尿路真菌症は、ほとんどの場合カンジダ属が原因真菌となり、真菌血症や呼吸器真菌症などに比して治療は容易であるが、基礎疾患や合併症のため経口摂取が困難な患者や、経口剤による治療により再燃した場合、フルコナゾール静注液による治療が必要とされることがある。従って、上記の真菌症患者を難治性真菌症として対象とした。

審査センターは、この回答を了承した。

## (2) 臨床的有用性について

審査センターは、本薬の臨床的有用性について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

ホスフルコナゾールの臨床的有用性は、国内臨床試験の結果から、重症又は難治性真菌症に対する有効性が期待できること、液量負荷の軽減により水分負荷の掛け難い患者においても使用可能であること及び投与液量の少量化により簡便なボラス投与が可能となり薬剤投与時間を短縮できることと考えられる。従って、フルコナゾールの高用量治療が必要と考えられる患者や腎不全患者など水分負荷を掛け難い患者において、フルコナゾール静注液に代わって用いられるものと想定される。

審査センターは、輸液量を減らすことによって得られる本薬のメリットについて、具体的なデータに基づいて説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

フルコナゾール 800mg 投与時の液量は 400mL であったのに対し、本薬では 10mL に減量することができ、負荷投与が可能となった。国内第 Ⅲ 相試験では既存薬との比較を行うことが困難であったことから、液量負荷に伴うメリットを評価項目としなかったが、本試験には腎疾患、心疾患を有する患者がそれぞれ 26 例、15 例、合計 33 例 (34.7%) 組み入れられており、これらの患者では 1 日輸液量や電解質を調整する必要があるため、本薬の選択によりベネフィットを受けられるものと考えられる。

審査センターは、輸液量を減らすことによって得られる本薬のメリットについては具体的なデータを示すことができなかったものの、腎疾患、心疾患を有する患者のみならず、経口摂取困難で中心静脈栄養を受けており、総輸液量が過量となることが危惧される症例などにおいても有益である可能性もあり、本薬に臨床的有用性は認められると考える。

## (3) 効能・効果について

審査センターは、申請者が本薬をフルコナゾールのプロドラッグ製剤としているにもかかわらず、本薬とフルコナゾールの効能・効果及び用法・用量が異なることから、その違いについて申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

本薬の申請効能・効果では、対象患者を重症又は難治性真菌感染症患者に限定して設定した。フルコナゾールは近年アスペルギルス症の治療に用いられる機会が少なくなってきたことから、

本薬の対象菌種からアスペルギルスを除いた。また、真菌腹膜炎はフルコナゾール承認申請時には症例数が少なく効能・効果に含めることができなかったが、本薬の国内第 Ⅲ 相試験では有効性（87.5%、7/8 例）が確認されたことから、効能・効果に追加した。

審査センターは、アスペルギルス症における本薬の使用機会が減少している現状には疑いの余地はなく、効能・効果からアスペルギルス症を除くことは妥当と考える。また今回の臨床試験により、フルコナゾール承認時に集積できなかった真菌腹膜炎患者に対する有効性の評価が行えたこと及び真菌腹膜炎が重症真菌症とされることから、申請者の回答は妥当と考える。

次に審査センターは、有効性評価の対象試験である国内第 Ⅲ 相試験において、カンジダ属及びクリプトコッカス属による真菌髄膜炎の症例及びクリプトコッカス属による真菌腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症の症例がないことを踏まえ、これらを効能・効果に含めることの妥当性について申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように回答した。

本薬群における *Candida* spp. の消失率は 75.0%（24/32 例）で、*Cryptococcus* spp. に対する血清学的改善率は 66.7%（4/6 例）であった。さらに、国内第 Ⅲ 相試験におけるカンジダ症及びクリプトコッカス症に対する有効率は、それぞれ 71.1%（27/38 例）及び 100%（4/4 例）であった。これらの成績から本薬が *Candida* spp. 及び *Cryptococcus* spp. による真菌症に対して有効であることが確認された。また、本薬の真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症に対する有効率は、それぞれ 50.0%（6/12 例）、75.0%（6/8 例）、100%（7/7 例）、100%（8/8 例）、57.1%（4/7 例）であり、これらの感染症に対して有効であることが確認された。一方、真菌髄膜炎については、本邦における発症頻度が極めて低いことから評価可能症例を得ることはできなかった。しかしながら、フルコナゾールの真菌髄膜炎に対する有効性は、承認申請時（3 例中 2 例有効）、使用成績調査時（85.7%、6/7 例有効）のいずれにおいても確認されていること、フルコナゾールは今日ではクリプトコッカス髄膜炎の標準的治療薬となっていること（審査センター注：Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone, 2000 等に記載あり）、また、フルコナゾールの髄液移行性は 59~96%と比較的高いことから、本薬は真菌髄膜炎に対して有効であると考えられる。クリプトコッカス属による真菌腹膜炎、消化管真菌症及び尿路真菌症については、本邦において肺又は髄液以外の検体から *Cryptococcus* spp. が検出された報告はなく、国内第 Ⅲ 相試験及びフルコナゾールの使用成績調査においても評価可能症例は得られなかった。しかし、フルコナゾールの *Cryptococcus* spp. に対する MIC は 5.28µg/mL であり、400/200mg 投与時ではいずれの組織においてもフルコナゾールはこの MIC 値の 1.1 倍以上になると考えられることから、これらの疾患に対しても有効性が期待できると考える。

審査センターは、国内第 Ⅲ 相試験においてカンジダ属及びクリプトコッカス属による真菌髄膜炎の症例及びクリプトコッカス属による真菌腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症の症例が含まれていないことについて、これらの疾患の本邦における発症率が極めて低いこと、本薬が投与後すみやかに生体内でフルコナゾールに加水分解され、その有効成分がフルコナゾールと変わりなく、現在までにフルコナゾールの有効性に関するデータの蓄積があること及び本薬投与後の AUC 値より有効性が推定できることから、効能・効果に関する申請者の主張は許容できるものとする。

#### (4) 用法・用量設定について

審査センターは、海外の深在性真菌症ガイドラインによりフルコナゾールの推奨用量が 400～800mg とされていることを踏まえ、本薬における用量設定について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

本薬の用量はフルコナゾールの承認用量に基づいて設定した。深在性真菌症のガイドラインは各国でまとめられており、フルコナゾールの推奨用量は 400～800mg である。一方、日本血液学会及び日本感染症学会によるコンセンサスメETING（1997 及び 1998 年）におけるフルコナゾールの推奨用量は、好中球減少症患者には 400mg、好中球非減少症患者には 200～400mg とされている。本邦でのフルコナゾールの承認用量は重症又は難治性真菌症患者の場合、400mg を上限としており、400mg を超える維持用量を必要とするとの学会等からの要望はなく、400mg を超える用量で治療を続けた場合の安全性評価は十分行われていない。本薬がフルコナゾールのプロドラッグ製剤であることを考慮し、維持用量は 504mg（フルコナゾールとして 400mg）、負荷投与量は 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）を上限とすることで、本薬の有効性及び安全性は十分に期待できると判断した。また、申請用法・用量は、投与開始 2 日間は維持投与量の倍量を負荷投与することとした。

審査センターは、2 日間負荷投与法の妥当性について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

国内外で実施した第 相試験の結果、単回投与ではホスフルコナゾール 2000mg（フルコナゾールとして 1586mg）まで、反復投与ではホスフルコナゾール 1000mg（フルコナゾールとして 793mg）の 14 日間投与が行われ、安全性に大きな問題がないことが確認された。そこで、国内第 相試験では、投与初日と 2 日目に負荷投与として維持量の倍量を投与し、3 日目以降、維持量に変更する負荷投与法を採用することとし、その投与量は、負荷投与時にはフルコナゾール換算量で 200、400、800mg、維持投与時には 100、200、400mg とした。健康被験者において、負荷投与を行わなかった場合では血中フルコナゾール濃度が定常状態に達するまで約 10 日を要したが、2 日間負荷投与法を行った場合、投与 3 日目には定常状態に達した（添付資料 5.3.3.1、治験 No.252-212）。国内第 相試験で治験薬が投与された 95 例のうち、負荷投与期間に発現した因果関係を否定できない有害事象は 6.3%（6/95 例）で、その内訳は疼痛 2 例、粘膜疹 1 例、嘔気 1 例、浮動性めまい 1 例及び発疹 1 例であったが、いずれも治験中止に至った症例はなく、臨床上問題となる副作用はみられなかった。以上の結果から、2 日間負荷投与法に問題はないと判断した。

審査センターは、今回の第 相試験の結果より、生体内での加水分解に伴う本薬のフルコナゾールに対する換算係数が明らかであることから、フルコナゾール投与量として本薬の用量設定を行うことは妥当と考える。また、負荷投与法については、フルコナゾールにおいて既に導入されている用法であること、現在までの使用実績を踏まえ安全性に大きな問題はないと考えられること及びフルコナゾール血中濃度が定常状態に達するまでの期間減少により有効性も期待できることから、申請者の回答は妥当であると考えられる。

次に審査センターは、本薬の用量調節について、Population PK の結果をもとに、年齢、性別、体重（体表面積）、腎機能、或いは肝機能で本薬の投与量を補正する必要がないか考察するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

Population PK 解析の結果、ホスフルコナゾールのクリアランスは、Al-P、アルブミン及び体

重によって有意な影響を受けることが確認され、フルコナゾールのクリアランスは、 $CL_{cr}$ 、総ビリルビン及び AI-P によって有意な影響を受けることが示唆された。したがって、年齢及び性別はホスフルコナゾール又はフルコナゾールのいずれのクリアランスにも有意な影響を与えなかったことから、共変量として無視することができると考えられる。ホスフルコナゾールのクリアランスに影響を与える因子のうち、アルブミン及び体重による影響の程度は小さく、投与量の補正は必要ないものと判断する。AI-P についても、ホスフルコナゾールのクリアランス増大によりホスフルコナゾールの曝露量は減少すること及びホスフルコナゾール自身は抗真菌活性をほとんど示さないことから投与量の補正は不要と考えられる。一方、フルコナゾールのクリアランスに影響を与える因子のうち、AI-P の増加に伴うフルコナゾールのクリアランスの有意な低下については現時点で理由は明確ではないものの、総ビリルビン、アルブミン、ALT 及び  $\gamma$ -GTP などの肝機能障害の指標はフルコナゾールのクリアランスへの影響の程度は小さく、肝機能障害に対する投与量の補正は不要と考えられる。しかし、 $CL_{cr}$  の低下に伴いフルコナゾールのクリアランスが有意に低下することから、 $CL_{cr}$  が 50mL/min 以下の腎機能障害を有する患者には半量投与とするのが妥当と思われた。

審査センターは、この回答を了承し、添付文書の「用法及び用量に関する使用上の注意」の項に腎障害患者に対する用量調節の目安を記載するよう指示した。申請者は、フルコナゾールの添付文書同様に、本薬においても  $CL_{cr}$  が 50mL/min 以下の腎機能障害を有する患者には半量投与とする旨を記載すると回答し、審査センターは、これを了承した。

#### (5) 有効性評価の妥当性について

審査センターは、本薬の適応が重症又は難治性真菌症とされたことについて、重症の深在性真菌症と消化管及び泌尿器の難治性真菌症とを同様に扱い、臨床効果を評価することの妥当性について、臨床試験結果から得られた具体的なデータをもとに示すよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

本薬の開発において、重症真菌症として真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎及び真菌髄膜炎を、難治性真菌症として消化管真菌症及び尿路真菌症を対象とした。本薬の有効性評価基準では、重症真菌症と難治性真菌症を明確に区別しておらず、両者では抗真菌薬の作用発現にも差があるものと考えられる。しかしながら、国内第 Ⅲ 相試験における有効性は、対象となった真菌症に特徴的な臨床症状、感染部位の内視鏡や画像所見、確定診断時に確認された真菌の消長及び血清学的検査を踏まえて評価されている。本薬の有効率は 73.8% (31/42 例)であったが、重症真菌症と難治性真菌症を区別して評価すると、有効率はそれぞれ 70.4% (19/27 例)及び 80.0% (12/15 例)であった。投与量別有効率は、重症真菌症では 800/400mg 投与群で 81.8% (9/11 例)、400/200mg 投与群で 64.3% (9/14 例)であり、難治性真菌症では 400/200mg 投与群で 100% (7/7 例)、200/100mg 投与群で 62.5% (5/8 例)であった。以上のように、国内第 Ⅲ 相試験において重症又は難治性真菌症の判定基準は同一であるが、有効性の成績はそれぞれ特徴的な所見をもとに別々に評価している。したがって、これらの評価は妥当と考える。

審査センターは、この回答を了承した。

#### (6) 安全性について

##### フルコナゾールとの安全性プロファイルの比較

審査センターは、本薬の安全性について、フルコナゾールと比較検討するよう申請者に求めた。申請者は、本薬の国内第 相試験（95 例）及び海外第 相試験（65 例）並びにフルコナゾールの国内第 相試験（103 例）及び使用成績調査（2,370 例）を比較したうえで以下のように回答した。

本薬の国内第 相試験では 23.2%（22/95 例）に副作用が認められ、主なものは発疹、浮動性めまい及び肝機能検査値異常であった。また、海外第 相試験では 13.8%（9/65 例）に副作用が認められ、主なものは嘔気、嘔吐等の消化管障害であった。一方、フルコナゾールの国内第 相試験及び使用成績調査では、それぞれ 24.3%（25/103 例）及び 10.7%（254/2,370 例）に副作用が認められた。そのうち主な副作用は発熱、嘔気、食欲不振及び発疹であり、主な臨床検査値異常は ALT 上昇、AST 上昇、Al-p 上昇及び BUN 上昇であった。以上のように、本薬で認められた副作用はフルコナゾールでも同様に認められており、本薬に特有の副作用は認めなかった。

審査センターは、本薬の安全性プロファイルがフルコナゾールから大きく逸脱するものではないことを確認し、この回答を了承した。

#### 心血管系副作用について

審査センターは、フルコナゾールの添付文書において、使用上の注意に QT 延長及び TdP 型心室頻拍等に関する記述が追記されたことを踏まえ、ボラス投与及び負荷投与によりこれらの発現頻度が増加する可能性について考察するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

フルコナゾールの心血管系副作用について、1989 年 6 月の発売から 2002 年 3 月 8 日までに厚生労働省へ副作用・感染症症例報告を行った 378 例 513 件の全ての副作用を見直した結果、QT 延長、心室頻拍を含む不整脈の症例が 19 例集積されていた。これらの症例の検討を行ったが、フルコナゾールとの関連性を特定できるものはなかったため、添付文書への追加記載を行う必要はないとの企業見解を 2002 年 3 月 22 日に厚生労働省医薬局安全対策課に提出した。これに対して、2002 年 7 月 10 日に医薬安発第 0710001 号通知で、フルコナゾールの添付文書における使用上の注意に「心室頻拍、QT 延長、不整脈」を重大な副作用として追加記載し、注意喚起することが求められたため、2002 年 7 月にフルコナゾールの添付文書を改訂した。

本薬の第 相試験ではホスフルコナゾールが投与された 258 例のいずれもボラス投与が行われており、うち 224 例においてホスフルコナゾール 1000～2000mg の投与が、さらに 24 例においてホスフルコナゾール 1000mg を用いた 2 日間負荷投与が行われた。その結果、いずれの症例においても心電図の波形に問題となる異常は認められなかった。また、ヨーロッパでは非循環器用剤の心電図成績を評価する Points to Consider（CPMP/986/96）が 1997 年 12 月に公表されており、第 相試験で得られた心電図成績をこのガイドラインに準じて再解析した結果、本薬は QT 間隔の延長を引き起こさないことが確認された。しかしながら、フルコナゾールでは既にシサプリド、テルフェナジン、アステミゾールとの薬物相互作用が知られており、フルコナゾールがこれらの薬剤の血中濃度を上昇させ、QT 延長、TdP を含む心室性不整脈等の心血管系副作用を発現させることが知られている。したがって、添付文書中に薬物相互作用として心機能に関する副作用を発現する可能性のある薬剤としてシサプリド及びテルフェナジンをあげ、いずれも併用禁忌とした。なお、アステミゾールは既に発売中止となっていることから、添

付文書中に記載しなかった。国内第 相試験では、検査項目として心電図を追加することを検討したが、深在性真菌症患者の基礎疾患や合併症は様々であり、数多くの併用薬や輸液が投与されていることから、ホスフルコナゾールの心電図に対する影響を正確に評価することは困難と判断し、心電図を検査項目として追加しなかった。国内外でフルコナゾールは広汎に用いられており、現在のところ深在性真菌症患者の心電図に対する影響はほとんど報告されていないことから、ホスフルコナゾールにおいてもその可能性は少ないと考える。しかし、本薬は生体内ではフルコナゾールとして作用することから、本薬の添付文書の設定に際してもフルコナゾールで得られている情報をできるだけ反映させることとした。

審査センターは、この回答を了承した。

### **腎機能障害の影響について**

審査センターは、本薬の薬効がフルコナゾールとしての血中濃度によって規定されることから、ホスフルコナゾールの代謝に影響を与える因子についての考察が必要と考えたため、腎機能障害とホスフルコナゾール代謝に関与する AI-P 活性との関係を確認したうえで、腎機能障害時も加水分解が遅延しなかったとする主張の妥当性について申請者に尋ねた。

AI-P は体内で広範に存在する酵素であることが知られており、腎臓では主に尿細管に存在することが報告されている。腎機能障害と AI-P 活性の関係について言及した報告は見出せなかったが、臨床薬理試験（治験 No.252-204）において、腎機能障害を有する被験者の血清中 AI-P 値は同一プロトコールにおける健康者と比較して高いものの、腎機能障害の程度と血清中 AI-P 値との間には相関関係はみられなかった。AI-P は腎臓以外にも全身に広範に存在することから、腎臓以外でもホスフルコナゾールが加水分解された結果、腎機能障害を有する被験者においても健康者と同様の血漿中ホスフルコナゾール濃度推移が得られたものと考えられる。

審査センターは、腎機能障害がホスフルコナゾールの代謝に影響を及ぼすものではないとする申請者の主張は許容できるものとする。また、生体内における AI-P 活性の分布が一定でないことから、特定の臓器においてホスフルコナゾールの組織内濃度が一過性に上昇する可能性を危惧したため、申請者に考察を求めたところ、非臨床試験の結果よりこの可能性はないとの回答が提出されたが、安全性についてフルコナゾールとの違いがないかどうかについては、市販後調査により確認する必要があると考える（非臨床薬物動態の項参照）。

### **低蛋白状態の影響について**

審査センターは、本薬の使用が予想される火傷や悪性腫瘍患者では低蛋白血症を伴うことが多く、このことが本薬の血漿蛋白結合性や組織移行性及び薬物相互作用等に与える影響について考察するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

#### **・血漿蛋白結合性に与える影響について**

ホスフルコナゾールのヒト血漿中における *in vitro* での蛋白結合率は、添加濃度 20、50 及び 200µg/mL でそれぞれ 93.8、92.4 及び 77.7%であり、高濃度において蛋白結合の飽和傾向が示唆されている。したがって、低蛋白状態では通常と比較してホスフルコナゾールの血漿蛋白結合率は低下し、血中でのホスフルコナゾールの非結合型の割合が上昇することが予想される。

#### **・組織移行性に与える影響について**

日本人健康成人男性に、ホスフルコナゾール 50、100、250、500、1000 及び 2000mg を単回投与した後の定常状態における分布容積 ( $V_{ss}$ ) は、1000mg 以上の投与量で投与量に依存して増加した。このことは、高用量投与時には蛋白結合が飽和し、ホスフルコナゾールの非結合型分率が上昇したためと考えられる。したがって、低蛋白状態では、ホスフルコナゾールの  $V_{ss}$  も大きくなることが予想される。しかし、ホスフルコナゾールは極性が高いことから、細胞膜を容易に透過できず、組織内にはほとんど移行しないため組織移行性は大きく変化しないものと考えられる。

#### ・ワルファリン等の薬物との相互作用について

ホスフルコナゾールのヒト血漿中における蛋白結合率は、高濃度において蛋白結合が飽和することが示唆されたが、ワルファリン、フェニトイン及びトルブタミドを添加した場合でも、非添加時と比較して変化は認められなかった。したがって、蛋白結合の置換によるホスフルコナゾールの非結合型濃度上昇などの薬物相互作用が起こる可能性はほとんどないと考えられる。一方、ワルファリンのヒト血漿中における蛋白結合率には、ホスフルコナゾールの添加による変化はみられなかった。また、フェニトイン及びトルブタミドの蛋白結合率は、ホスフルコナゾールの添加濃度が 200 $\mu$ g/mL の時には非添加時と比較して、それぞれ 17.7% 及び 1.8% 低下したが、50 $\mu$ g/mL までのホスフルコナゾールの添加濃度では影響は認められなかった(試験番号 D-DIS-1)。低蛋白状態では、これらの薬剤の蛋白結合に及ぼすホスフルコナゾールの影響はより大きくなり、理論上はホスフルコナゾール濃度が高い時には血漿蛋白上における結合置換に起因する薬物相互作用がおこる可能性がある。しかし、投与後のホスフルコナゾール濃度は速やかに減衰し、高濃度を示すのは投与直後のみであることから、定常状態において临床上重大な相互作用が起こる可能性は低いと予測される。なお、代謝酵素の阻害に起因する薬物相互作用に関しては、既に添付文書に記載されている。

審査センターは、この回答を了承した。

#### (7) 今後の開発方針について

審査センターは、申請者が「今後は本薬がフルコナゾール静注液に変わって用いられてゆくものとする」としたことについて、適応追加等今後の開発方針について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

本薬はフルコナゾール静注液の使用実態に基づき、高用量 (200~400mg) のフルコナゾールで治療されている重症又は難治性真菌症に対する治療薬剤との位置付けで開発を進めてきたため、より軽度な真菌感染症など、新たな適応追加は予定していない。なお、本薬におけるアスペルギルス症及び小児に対する適応追加についても、現段階では予定していない。

審査センターは、有効性及び安全性に大きな違いがないのであれば、本薬を重症又は難治性真菌症に限定することなく、フルコナゾール静注液と同様に用いられるようにすべきであると考えられる。本申請においては、提出された資料に基づくと効能・効果としては重症又は難治性真菌症とすることが適切であると考えられるが、フルコナゾール静注液の使用状況 (用量、対象疾患等) やフルコナゾール経口剤との使い分けも踏まえた上で、効能・効果の設定、市販後調査での検討事項等について専門委員の意見を求めたいと考える。

また、小児では液量負荷が問題となることが多いことから、臨床現場の要望に応じて小児等についても開発を行うことが望ましいと考える。

## ・医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

### 1. 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品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、特に重大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審査センターは判断した。

### 2. GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査が行われた結果、数例の併用制限薬違反とモニタリングの不備が指摘されているものの、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ないものと審査センターは判断した。

## ・総合評価

審査センターは、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、安全性については市販後にさらなる検討が必要であると思われるものの、有効性についてはフルコナゾール製剤と同程度であることが期待され、また、フルコナゾール製剤に比べ液量負荷の軽減が図れることから、本薬を承認することは妥当であると考えます。

## 審査報告（２）

平成 15 年 8 月 21 日

### 1．申請品目

- [販売名] 原体：ホスフルコナゾールファイザー  
製剤：プロジフ静注液 100mg、同 200mg、同 400mg
- [一般名] ホスフルコナゾール
- [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 14 年 6 月 20 日（輸入承認申請）

### 2．審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1) 本剤の毒性試験成績について

審査センター及び専門委員は、ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験において観察された、 $F_1$ 動物の交尾率の低下については、現状では不明な点が多いため、追加試験の実施を再度申請者に求めた。なお、試験の実施時期については、既に妊婦等への適用が禁忌とされていることから、承認後で差し支えないものと判断した。これに対し、申請者より、追加試験について実施するとの回答が得られた。

また、審査報告（１）中に記載したトリグリセリド値の変動を伴う肝細胞の脂肪沈着（ラット 6 ヶ月投与試験、40mg/kg/日以上投与群）及び心拍数の減少（イヌ 1 ヶ月投与試験、36mg/kg/日以上投与群；イヌ 6 ヶ月投与試験、30mg/kg/日以上投与群）については、毒性と判断すべき変化であることから、申請資料中の記載を改訂し、無毒性量についてもイヌ 1 ヶ月投与試験では 7.5mg/kg/日に、イヌ 6 ヶ月投与試験では 10mg/kg/日に修正するように申請者に指導した。

#### 2) 本剤の有用性について

専門委員より、高用量の抗真菌剤投与を必要とする患者の多くが他の併用薬や輸液などの補助療法を必要としていることから、本薬による投与液量負荷の軽減は臨床的に有用である、との意見が出され、審査センターの判断は専門委員により支持された。また、ポーラス投与が可能であること、負荷投与が設定されていることも臨床的に重要であるとの意見が出された。

#### 3) 効能・効果及び用法・用量の設定について

本薬はフルコナゾールのプロドラッグであり、投与後の薬物動態がフルコナゾールと大きく変わらないことから、今回の治験で症例が登録されなかった疾患（カンジダ属及びクリプトコッカス属による真菌髄膜炎並びにクリプトコッカス属による真菌腹膜炎、消化管真菌症及び尿路真菌症）についても本薬の効能・効果に含めること、また、本薬の有効性が十分でないと考えられるアスペルギルス症については効能・効果から除くことを妥当とする審査センターの判断は、専門委員により支持された。なお、専門委員より、症例登録の行われなかったクリプトコッカス属に

よる尿路感染症については、本邦でもその発生が報告されていることから、報告がないとする申請者の回答は適当ではないとの指摘がなされた。

また、用法・用量に関しては、本薬投与後、生体内での加水分解に伴う本薬のフルコナゾールに対する換算係数が明らかであり、本薬の用量をフルコナゾールの承認用量に基づいて設定したことを妥当とする審査センターの判断は、専門委員により支持された。また、薬物動態の結果から、負荷投与の設定も妥当であるとされた。

しかし、効能・効果において「重症又は難治性真菌感染症」と設定された点について、専門委員からは、フルコナゾールとの使い分けや対象症例を限定するために妥当であるとの意見が出された一方で、真菌症において、重症、難治性の定義は明確にされていないとの意見も出された。

審査センターは、本薬の適応疾患とされた真菌症については、それ自体重篤又は難治性であると考えられること、本薬の活性本体はフルコナゾールであり、有効性・安全性の面からは差別化を図る必要性はないと思われること、投与液量負荷の軽減が有用とされるのは重症患者に限らないこと、また、本治験で検証された重症患者における有効性の結果から中等症以下の症例に対しても効果があると考えられることより、既承認のフルコナゾール製剤と異なる位置付けの適応とすることは適当ではないと判断した。そこで、効能・効果から「重症又は難治性」の記載を削除すること及び用法・用量の設定をフルコナゾール製剤のものと同様の設定とした上で負荷投与を設定するよう申請者に指導し、申請者はこれを了承した。

#### 4) 安全性について

本薬の安全性プロファイルはフルコナゾールから大きく逸脱するものではないとする審査センターの判断は、専門委員により支持された。

一方、フルコナゾール承認時に認められず、本薬投与群で認められた錯感覚について危惧する意見が出された。このため、審査センターは、錯感覚についてフルコナゾールとの相異を考察するよう申請者に求めた。これに対し申請者は、以下のように回答した。

錯感覚は、本薬の国内第 相試験では 1.1% (1/95 例)、外国第 相試験では 1.5% (1/65 例)、外国第 相試験では本薬群 12.8% (34/265 例)、フルコナゾール群 2.2% (1/45 例) で認められた。また、本邦でのフルコナゾールの承認申請時成績及び使用成績調査において類似する副作用も含めて報告例はないものの、PSUR (2002 年 1 月 1 日から 2002 年 12 月 31 日) における発現頻度は 2.4% (13/545 例) であった。一方、健康成人と深在性真菌症患者で発現率が異なる理由は明らかでないが、報告された錯感覚はいずれも軽度～中等度かつ一過性であり重篤なものは認められなかったことから、特に問題となるものではないものと考えられた。しかし、添付文書においては外国第 相試験の成績を踏まえ、「錯感覚」を副作用情報として記載した。

審査センターは、これが安全性プロファイルを大きく変えるものではないと考え、申請者の回答を了承した。

また、注射部位反応、炎症などの有害事象は、フルコナゾール投与群に比べて本薬投与群に多く認められており、加水分解前の本薬そのものに起因する可能性も考えられるため、申請者に見解を求めた。これに対し申請者は、以下のように回答した。

一般的に、刺入部位の反応・炎症は注射用医薬品において、しばしば有害事象として認められるものであり、フルコナゾール静注液及びホスフルコナゾール静注液のいずれにおいても認めら

れた。非臨床試験の成績では、ラット及びイヌ静脈内反復投与毒性試験の結果、投与局所に刺激性の変化は認められなかった。また、第 相試験におけるフルコナゾールとの比較をした反復投与試験では、ホスフルコナゾール群 14.9% (7/47 例) 及びフルコナゾール群 8.9% (4/45 例) であったが、第 相試験全体ではホスフルコナゾール群 3.1% (10/325 例) 及びフルコナゾール群 8.9% (4/45 例) となったことから、刺入部位の反応・炎症に関する有害事象発現率は、ホスフルコナゾール及びフルコナゾールでほぼ同程度で、臨床的に問題となる事象ではないと考えられた。以上より、添付文書中の「その他の副作用」欄に当該副作用を記載する以上の注意喚起の必要性は低いと考える。

審査センターは、この回答を了承した。

## 5) 長期投与の安全性について

審査センターは、臨床試験では本薬 28 日以上投与がなされていないことを踏まえ、どのような使用を想定し、どのように注意喚起を行う予定であるか、申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

国内第 相試験の有効性評価例における平均投与期間は 14.1 日間 (3~28 日間、n=48 例) で、診断別投与期間は、真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎などの重症真菌症では 16.0 日間 (5~28 日間、n=32 例)、消化管真菌症や尿路真菌症などの難治性真菌症では 10.4 日間 (3~26 日間、n=16 例) であった。したがって、標準的な投与期間は 2 週間程度になると想定されることから、投与期間に関する注意喚起の必要性は低いと考える。フルコナゾール静注液の使用成績調査結果のうち、4 週間を超えて投与された症例の割合は 13.9% (292/2099 例) で、真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎では 15.9% (237/1491 例)、消化管真菌症や尿路真菌症では 9.0% (55/608 例) であった。4 週間を超える治療を要する疾患としてはカンジダ心内膜炎、クリプトコッカス感染症などが想定され、長期の治療が必要とされる感染症の場合、治療開始後、症状が安定し経口摂取が可能となったら、経口剤への切り替えが望ましいと考える。

審査センターは、フルコナゾールの使用成績調査結果から、本薬が 28 日以上投与される可能性は十分にあり、申請者の考察は妥当でないと考える。したがって、「28 日以上投与の有効性・安全性が確立されていない」と添付文書に記載する必要があると考えている。

## 6) 市販後調査について

申請者が申請資料中で、「深在性真菌症の現状として *Candida* spp. のフルコナゾール耐性化の報告はほとんどない」と述べている点に対し、専門委員より、1990 年代半ば以降、国内においてもフルコナゾール耐性の *Candida glabrata* や *Candida krusei* などの増加傾向を認めていると指摘された。

審査センターは、この意見も踏まえ、市販後調査において感受性調査、全般的な安全性、長期投与 (28 日以上) の安全性及び高齢者、腎機能障害患者における安全性の項目を盛り込むよう申請者に指導した。

## 7) 販売名について

申請された製剤の販売名は「プロジフ静注液 8%」とされていたが、100mg、200mg 及び 400mg の 3 製剤が販売される予定であることから、医療過誤の防止の観点から各製剤が特定できる販売

名に変更するよう審査センターが求めた。これに対し申請者より、それぞれ「プロジフ静注液 100mg」、「プロジフ静注液 200mg」及び「プロジフ静注液 400mg」と販売名を変更するとの回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

### 3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、効能・効果及び用法・用量を以下のように変更した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当であると判断した。

また、本申請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年とすることが適当であると判断する。

なお、原体及び製剤は毒薬または劇薬に該当しないと判断する。また、本剤は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（変更後） >

カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症

真菌血症、呼吸器真菌症、真菌腹膜炎、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎

#### < 用法・用量（変更後） >

カンジダ症：

通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～126.1mg（フルコナゾールとして 50～100mg）を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～252.3mg（フルコナゾールとして 100～200mg）を投与する。

クリプトコッカス症：

通常、成人にはホスフルコナゾール 63.1～252.3mg（フルコナゾールとして 50～200mg）を維持用量として 1 日 1 回静脈内に投与する。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 126.1～504.5mg（フルコナゾールとして 100～400mg）を投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、ホスフルコナゾール 504.5mg（フルコナゾールとして 400mg）まで維持用量を増量できる。ただし、初日、2 日目は維持用量の倍量として、ホスフルコナゾール 1009mg（フルコナゾールとして 800mg）まで投与できる。

平成 15 年 9 月 9 日  
医薬食品局審査管理課

## 審査報告書（2）

- [販 売 名] 原体：ホスフルコナゾールファイザー  
製剤：プロジフ静注液 100、同 200、同 400
- [一 般 名] ホスフルコナゾール
- [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 14 年 6 月 20 日（輸入承認申請）

### [審 査 結 果]

販売名については、3 製剤についてそれぞれ「プロジフ静注液 100mg」、「プロジフ静注液 200mg」及び「プロジフ静注液 400mg」と変更することとされていたが、表示される含有量は本剤の有効成分であるホスフルコナゾールの含有量ではなく、フルコナゾール換算量であることから、「プロジフ静注液 100」、「プロジフ静注液 200」及び「プロジフ静注液 400」とそれぞれ変更することとした。