

ホスフルコナゾール
プロジフ静注液100
プロジフ静注液200
プロジフ静注液400

C T D 第2部 資料概要

2.5 臨床に関する概括評価

ファイザー株式会社

目次

2.5	臨床に関する概括評価.....	1
2.5.1	製品開発の根拠	1
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価.....	12
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	14
2.5.4	有効性の概括評価	27
2.5.5	安全性の概括評価	34
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	43
2.5.7	参考文献	46

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

(1) 深在性真菌症の現状

深在性真菌症は、白血病や悪性リンパ腫などの治療により好中球数が $500 /\text{mm}^3$ 以下に低下した患者（好中球減少患者）に好発するものと考えられてきた。一方、広域抗菌剤、副腎皮質ステロイド剤などの薬物療法の進歩や中心静脈栄養などの普及により、以前は致命的転帰を迎えていた患者においても集中治療を受けることができるようになった。好中球数が $500 /\text{mm}^3$ 以上であってもこのような患者は易感染状態にあり、現在では深在性真菌症の高リスク患者（好中球非減少患者）と考えられている^{参考文献 1,2,3}。

米国 CDC（Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta）の疫学調査成績（National Nosocomial Infections Surveillance）に基づくと、*Candida* spp.は敗血症の原因の第4位にランクされ、診療科別の発症頻度は7.3～16.1%である^{参考文献 4,5}。一方、カンジダ症による死亡率は1980年から増加し続け、1989年にはピークを迎え、その後減少し、AIDS患者を除くと1997年では人口100,000人あたり0.3～0.4人である^{参考文献 6}。各種深在性カンジダ症の原因菌としては、*Candida albicans*（*C. albicans*）が最も多く分離されているが、近年では*C. albicans*以外の*Candida* spp.（non-*albicans Candida* spp.）の分離頻度が増加している^{参考文献 7,8}。またAIDS患者の発症頻度の増加に伴い、外国ではクリプトコックス症の増加が著しい^{参考文献 3}。

本邦では、米国CDCで実施されているような深在性真菌症に関する疫学調査成績はないが、病理剖検例の統計を年度ごとにまとめた日本病理剖検輯報（日本病理学会）によると、内臓真菌症の検出率は1990年まで増加し続け、その後減少に転じていることが報告されている^{参考文献 3}。また酵母様真菌の分離状況の年次推移においても、外国と同様、近年 non-*albicans Candida* spp.分離の増加が報告されている^{参考文献 3}。

フルコナゾールは1989年にジフルカン®として発売され、カンジダ症及びクリプトコックス症に対する有効性に加えて、同効薬に比べて安全性に優れることから、全世界で5,000万人以上の深在性真菌症患者に処方されてきた。フルコナゾールは深在性真菌症患者の死亡率を低下させるとの報告^{参考文献 9}もあり、前述の外国における真菌症の死亡率低下や本邦における内臓真菌症の検出率減少は、フルコナゾールの普及によってもたらされてきたと考えられる。現在、本邦では注射剤による治療が必要とされる深在性真菌症患者数は年間約200,000人と想定され、そのうち %においてフルコナゾール静注液が用いられているものと推定される。このように、今日では深在性真菌症の治療に際してフルコナゾールは重要な役割を担っていると考えられる。

近年、真菌の感受性を測定する標準法（米国：NCCLS M27-A（National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997）、日本：日本医真菌学会法, 1995）が確立され、各種真菌の感受性サーベイランスが行われてきた^{参考文献 8,10,11}。外国ではAIDS患者における口腔内カンジダ症の治療にフルコナゾール経口剤が断続的に長期間投与されており、フルコナゾール耐性*C. albicans*（MIC>64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の検出が報告されている^{参考文献 12}。一方、本邦では外国に比べAIDS患者数は少ないことから、*Candida* spp.のフルコナゾール耐性化の報告はほとんどなく、諸外国ほど耐性化は進んでいないと考えられる。

これらのことから本邦ではAIDS患者における深在性真菌症を除いて、カンジダ症の発症状

況は外国とほぼ同様の状況にあると推定される。

(2) 既存注射用深在性真菌症治療薬

深在性真菌症はその多くが予後不良性であり、カンジダ血症と確定診断された 48 時間後の死亡率は 23%に達することが報告されている^{参考文献 13)}。従って、深在性真菌症の治療に際しては、致命的転帰を迎える前に最適な薬剤を用い、できるだけ早期から治療を開始する必要がある。しかし、本邦で使用可能な注射用抗真菌薬は、アムホテリシン B、ミコナゾールおよびフルコナゾールのわずか 3 剤にすぎない。アムホテリシン B は毒性が強く、腎障害、悪寒などの副作用の問題から、その臨床使用には十分な観察が必要とされる。ミコナゾールは添加物としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を用いており、現在、臨床では使用される機会は少なくなっている。

一方、フルコナゾールは本邦では発売後 10 年以上経過しており、その有効性及び安全性は確認されており、カンジダ症及びクリプトコックス症治療における第一選択薬としての地位を確保している。

(3) フルコナゾール静注液の改良

フルコナゾールは英国ファイザー社中央研究所において創薬されたトリアゾール系抗真菌薬であり、本邦における用法・用量は、通常カンジダ症には 50～100 mg、クリプトコッカス症及びアスペルギルス症には 50～200 mg の 1 日 1 回投与であり、重症又は難治性真菌感染症に限って 400 mg まで増量可能である（表 1）。

表 1 本邦におけるジフルカン[®]静注液の効能・効果及び用法・用量

<p>効能・効果</p> <p>カンジダ属, クリプトコッカス属*及びアスペルギルス属による下記感染症 真菌血症, 呼吸器真菌症, 消化管真菌症, 尿路真菌症, 真菌髄膜炎</p>
<p>用法・用量</p> <p>カンジダ症: 通常, 成人にはフルコナゾールとして 50～100 mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。</p> <p>クリプトコッカス症*, アスペルギルス症: 通常, 成人にはフルコナゾールとして 50～200 mg を 1 日 1 回静脈内に投与する。</p> <p>なお, 重症又は難治性真菌感染症の場合には, 1 日量として 400 mg まで増量できる。</p>

*: 本邦ではフルコナゾール静注液の効能・効果, 用法・用量においては「クリプトコッカス属」, 「クリプトコッカス症」が使われているが, 現在では「クリプトコックス属」, 「クリプトコックス症」の方が汎用されていることから, 本薬の申請に際してはこれを用いることとした。

一方、フルコナゾール静注液の使用頻度の増加に伴い、いくつかの改良すべき点も指摘されるようになってきた。

1) フルコナゾール高用量治療の必要性

外国ではフルコナゾールの上市後，各種の臨床的研究が行われ，フルコナゾールの有効性及び安全性が確認されてきた。またフルコナゾールの特性を生かすための検討も行われ，経験的治療（empiric therapy）による有効性の検討^{参考文献 14)}や 400 mg 以上の高用量療法^{参考文献 15)}などの用法上の工夫も加えられてきた。

近年，いくつかの真菌感受性サーベイランスの結果，*Candida* spp.に対するフルコナゾールの感受性成績が集積されるようになり，適切な用法・用量の選択が的確に行われるようになってきた。外国ではこれらの成績をふまえて深在性真菌症治療に関するガイドラインが作成されており，フルコナゾールは第一選択薬として，その用量は 400～800 mg が推奨されている（表 2）。本邦でも専門家を中心とした深在性真菌症の経験的治療及び治療に関する検討の結果（1997，1998 年）^{参考文献 1,2)}によると，フルコナゾール 200～400 mg（静注）が選択されている。

表 2 各国のフルコナゾールの推奨用量

	ガイドライン 作業部会 / 学会	フルコナゾール 推奨用量
英国	外科及び集中治療室患者における深在性カンジダ感染症の治療 英国抗菌化学療法学会作業部会 ^{参考文献16)} (1994)	400～800 mg
米国	深在性カンジダ感染症の治療と予防のコンセンサス 国際委員会 ^{参考文献17)} (1997)	400～800 mg
	カンジダ症治療におけるガイドライン 米国感染症学会 ^{参考文献18)} (2000)	400～800 mg
カナダ	好中球非減少集中治療患者における院内カンジダ感染症の治療ガイドライン カナダカンジダ血症アドバイザー委員会 ^{参考文献19)} (1997)	800 mg（初日） 400 mg （2日目以降）
日本	白血病治療に合併する真菌感染症のエンピリック治療 日本血液学会コンセンサスミーティング ^{参考文献1)} (1997)	400 mg
	好中球非減少患者に発症する深在性カンジダ症の診断と治療 日本感染症学会コンセンサスミーティング ^{参考文献2)} (1998)	200～400 mg

本邦におけるフルコナゾールの使用実態について，弊社が第三者機関に依頼した調査結果によると，フルコナゾール静注液の 1 日平均投与量は，血液内科では mg，内科及び外科では mg であった（表 3）。多くの患者が重症又は難治性真菌症である血液内科では 400 mg を中心に処方されていると考えられる。内科及び外科では 1 日平均投与量は mg であるが，50～100 mg で治療される軽症～中等症の患者も含まれていることから，重症又は難治性真菌感染症には 200～400 mg が投与されていると考えられる。

表 3 本邦におけるフルコナゾールの1日平均投与量

	血液内科*	内科及び外科**
1日平均投与量	mg	mg

*： 実施時期： 年 ~ 月

**： 実施時期： 年 ~ 月

このように、上述した深在性真菌症ガイドライン及び使用実態から明らかなように、フルコナゾール承認時に比べ、特に静注液 200~400 mg による治療の必要性は高くなっている。

2) 負荷投与の必要性

フルコナゾールはその消失半減期（約 30 時間）が長いことから、血中濃度が定常状態に達するまで 6~10 日間を要することが知られている^{参考文献 20)}。一方、カンジダ血症や播種性カンジダ症などの全身性真菌症の治療に際してはできるだけ速やかな効果発現が望まれる。外国ではフルコナゾールによる治療に際し、血中濃度を速やかに定常状態に到達させることを目的に、投与初日に倍量を投与する方法（負荷投与方法）が採用されている。ファイザー社が第三者機関に依頼した におけるフルコナゾールの使用量調査結果によると、フルコナゾールによる真菌症の治療に際して、カンジダの菌種にかかわらず、 %の医師が負荷投与を実施していることが確認されている。

以上のことから、本邦でも投与早期から治療効果が得られる負荷投与方法の意義は高いと考えられる。

3) 液量負担の少ないフルコナゾール製剤の必要性

フルコナゾールの溶解性は他のアゾール系抗真菌薬に比べると高い（ mg/mL , , ）が、最高用量である 400 mg 投与に際しては 200 mL 静注液が点滴されている。フルコナゾール 400 mg 投与の対象となるような重症又は難治性真菌症患者は全身播種性を呈することが多く、これに加え重篤な基礎疾患を有している場合も多いことから、様々な併用薬や輸液が投与されている。またフルコナゾール 200 mL 静注液中にはナトリウム 708 mg を含んでおり、フルコナゾールを用いた治療では輸液選択上の制約や患者に長時間の点滴を受けさせるといった問題もあり、液量負担の少ない改良型フルコナゾールが望まれている。

(4) ホスフルコナゾールの創薬

英国ファイザー社中央研究所ではフルコナゾール上市後、少ない投与液量でフルコナゾールと同等の有効性と安全性が期待でき、またフルコナゾールの高用量投与が容易な薬剤の探索を進めた。

水に溶けにくい薬物をリン酸エステル化して水溶性を高める技術はこれまで fosphenytoin（米国において承認）、ホスフェストロール、リン酸エストラムスチン、リン酸ヒドロコルチ

ゾンナトリウム，リン酸デキサメタゾンナトリウムなどの薬物において応用されており，特に後者の4製品については本邦でも既に承認されている。またリン酸エステルから解離されるリン酸は生体内には多量に存在する物質であり，生体に及ぼす影響はほとんどないと考えられた。その結果，フルコナゾールをリン酸エステル化したプロドラッグ，ホスフルコナゾール（開発コード：UK-292,663）^{参考文献 21)}が開発候補化合物として選定された。

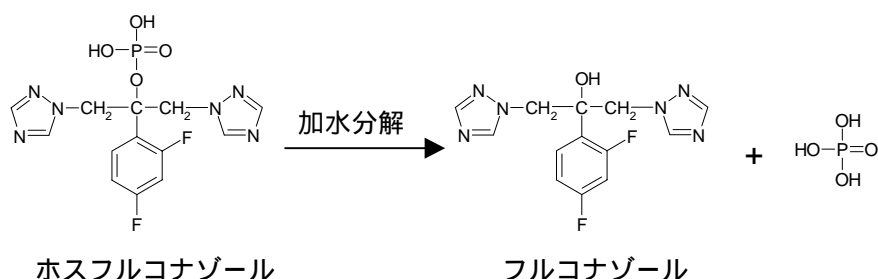


図 1 ホスフルコナゾールからフルコナゾールへの加水分解

ホスフルコナゾール（分子量：386.25）は，フルコナゾール（分子量：306.27）の水酸基をリン酸エステル化したプロドラッグ（ホスフルコナゾール 100 mg はフルコナゾール 79.3 mg に相当）であり，生体内ではホスファターゼによりほぼ完全にフルコナゾールに加水分解（図 1）され，フルコナゾールと同等の臨床効果が期待できる。ホスフルコナゾールの水に対する溶解度は mg/mL （フルコナゾールとして mg/mL ）であるが，pH 4～12 の水溶液に対しては mg/mL （フルコナゾールとして mg/mL 以上）の溶解度を示し，この pH 領域においてはフルコナゾール（ mg/mL ）の約 倍以上の溶解性を示す。溶解性を向上させたホスフルコナゾールは投与液量を大幅に減らすことができ，フルコナゾール 400 mg 相当量を投与する際の液量はわずか 5 mL となった（ホスフルコナゾール静注液：100.9 mg/mL，フルコナゾールとして 80 mg/mL，フルコナゾール静注液：2 mg/mL）。また投与液量の少量化により簡便なボラス投与を容易にするとともに，投与に要する時間を短くすることが可能となった。さらに投与液中に含まれるナトリウム量も大幅に少なくなった（ mg ）。また負荷投与法を用いて高用量フルコナゾールの投与が可能となり，投与開始早期から高い血中フルコナゾール濃度を維持することが期待できるようになった。ホスフルコナゾールは，現在フルコナゾール 200～400 mg が投与されている重症又は難治性真菌症の治療に際し，前述の必要性を満たす薬剤であると考えられた。

(5) 非臨床開発の経緯

ホスフルコナゾールの非臨床試験は，19 年 月より英国ファイザー社中央研究所にて物理化学的性質の解明，薬理試験並びに薬物動態試験を行い，次いでフランスファイザー社中央研究所及び米国ファイザー社中央研究所にて毒性試験を 19 年 月より行った。本邦では外国で実施された各種非臨床試験のうち，本邦における臨床試験実施及び製造承認申請に際して必要とされる試験として，毒性試験は抗原試験を 19 年 月に，薬理試験は薬効試験を 19 年 月～19 年 月，一般薬理試験を 19 年 月に，*in vitro* 薬物動態試験を 19

年 月～19 年 月に実施した。

毒性試験では、ラット、マウスにおける静脈内単回投与毒性試験、ラット、イヌにおける静脈内1ヵ月及び6ヶ月反復投与毒性試験、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験、ラット、ウサギにおける生殖発生毒性試験及び抗原性試験を実施した結果、ホスフルコナゾールの毒性はフルコナゾールと本質的に差のないことが確認された。

薬理試験では、ホスフルコナゾールは *in vitro* では *Candida* spp. 及び *Cryptococcus neoformans* に対し有意な抗真菌活性を示さなかったが、*Candida* spp. 及び *Cryptococcus neoformans* の *in vivo* ラット感染モデルに対し、フルコナゾールと同様の感染防御効果を示すことが確認され、その活性本体はフルコナゾールであることが推定された。

薬物動態試験では、*in vivo* において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た。

これらの成績から、ホスフルコナゾール 1,000 mg はフルコナゾール 800 mg とほぼ等価の活性を有するプロドラッグ製剤として開発できるものと判断した。

ホスフルコナゾール注射剤の有効期限は、2～8 保存で に設定し、有効期間延長のため、安定性試験を継続中である。

(6) 臨床開発の経緯

ホスフルコナゾールの臨床試験は英国を拠点として、主に欧州と日本において実施された。

1) 第 相試験

(a) 外国における健康成人を対象とした第 相試験

ホスフルコナゾールがフルコナゾールと同様の薬物動態及び安全性を示すかどうかを確認する目的で、英国にて 2,000 mg までの単回投与試験（治験 No.252-201, 19 年 月～月）が実施された。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を検討する単回投与試験（治験 No.252-202, 19 年 月～月）及び14日間反復投与試験（治験 No. 252-203, 19 年 月～月）が英国にて実施された。またこれとは別に反復投与時の安全性の検討をベルギーにて実施した（治験 No.252-209, 19 年 月～月）。

(b) 特殊な被験者集団を対象とした第 相試験（外国）

深在性真菌症患者を対象とした臨床試験の前に、特殊な被験者集団に対する薬物動態及び安全性を確認することを目的に、腎機能障害を有する被験者（治験 No.252-204, 19 年 月～月, フランス, ドイツ）、肝機能障害を有する被験者（治験 No.252-211, 19 年 月～月, ドイツ）、高齢及び非高齢被験者（男性, 女性：治験 No.252-205, 19 年 月～月, 英国）を対象とした単回及び反復投与試験が実施された。

(c) 本邦における健康成人を対象とした第 相試験

本邦における第 相試験として、日本人を対象とした単回投与試験（治験 No.UK-

292,663-JP- 501 , 19 年 月 ~ 19 年 月) が実施された。

(d) 民族差を検討した第 相試験

ドイツにおいて日本人及び外国人被験者を対象とした単回投与試験 (治験 No.252-210 , 19 年 月 ~ 月) を実施し , ホスフルコナゾール及びフルコナゾール投与時の薬物動態と安全性における民族差を直接比較した。

(e) 負荷投与法による反復投与試験

英国において投与開始 2 日間 , 維持量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 ~ 月) が行われた。

2) 治験相談 (個別相談)

19 年 月 日に ,

、医薬品副作

用被害救済・研究振興調査機構と治験相談を行い、以下の助言を得た。

(a)

第 相試験の結果から、ホスフルコナゾール投与後の薬物動態に日本人と白人の間で民族差が認められないことが示され、

(b)

ホスフルコナゾールでは水に対する溶解性が改善されたことから

(c)

(d)

ホスフルコナゾールはフルコナゾールより蛋白結合率が極めて高いことは、

今のところ、ホスフルコナゾールとフルコナゾールの違いとしてリン酸部分があることと蛋白結合率が高くなっているという点が挙げられ、

(e)

これまで深在性真菌症治療薬は、確定診断が難しく、また疾患が重篤であることからやむを得ず、100 例程度の検討で承認されてきた。

3) 第 相試験

上記の治験相談から得られた助言をふまえ、第 相試験でホスフルコナゾール投与後の薬物動態及び安全性に民族差が認められなかったことから、外国第 相試験成績を本邦の申請に利用できると判断した。また本邦ではフルコナゾール静注液の使用成績調査結果（有効性集計対象症例： 例，安全性集計対象症例： 例）が集積されており、フルコナゾールの有効性及び安全性はすでに確立されていると判断し、深在性真菌症患者を対象に有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験（治験 No.UK-292,663-JP- -601，19 年 月～20 年 月）を多施設共同非盲検非対照試験として立案した。

(a) 対象菌種

フルコナゾールはカンジダ属，クリプトコックス属に加えてアスペルギルス属も適応菌種としている。一方，最近の動向からアスペルギルス属に対し，フルコナゾールに比べ有効性に優れるアムホテリシン B やイトラコナゾールが用いられている^{参考文献 22,23)}ことから，ホスフルコナゾールではカンジダ属とクリプトコックス属を対象とした。

(b) 用量

ホスフルコナゾールの活性本体はフルコナゾールであり，ホスフルコナゾールは改良型フルコナゾールとして位置付けられる。フルコナゾールの市販剤型には静注液とカプセル剤があり，通常，カンジダ症に対しては 50～100 mg，クリプトコックス症に対しては 50～200 mg が 1 日 1 回静脈内又は経口投与されており，重症又は難治性真菌感染症の場合に限って 400 mg が認められている。フルコナゾール 50 mg は比較的軽症の患者の治療に，

一方ホスフルコナゾールは，特にフルコナゾール静注液を必要とする患者の中でも重症又は難治性真菌症患者を対象としている。そこで，フルコナゾールの承認用量の範囲内である 200, 400 mg（フルコナゾール相当量）をホスフルコナゾールの投与量とした。ただし，真菌血症，呼吸器真菌症，真菌髄膜炎などの全身性真菌症に比べ，侵襲部位が局在性である消化管真菌症及び尿路真菌症においては 100, 200 mg（フルコナゾール相当量）とした。

(c) 試験デザイン

過去に本邦で実施された深在性真菌症治療薬の第 Ⅲ 相試験と同様、ホスフルコナゾールの第 Ⅲ 相試験も非盲検非対照試験として実施し、ホスフルコナゾールの有効性及び安全性を検討した。

症例数は 100 例程度を組み入れ、50 例以上の有効性評価対象例を目標とした。本邦で実施された過去のフルコナゾール及びイトラコナゾールの臨床試験での組み入れ状況

例) から参考文献^{24,25)}、対象症例数は極めて少ないことが推定されたが、経験的治療が汎用されている抗真菌薬治療の現状を考慮し、疑診例の組み入れも可能とした。有効性評価対象例は確定診断例とし、投与開始後に原因真菌が検出された症例も確定診断例とした。総合効果は臨床症状改善度、内視鏡検査・画像診断 (CT, X 線検査等) の改善度、真菌学的効果及び血清学的効果に基づき、治験責任医師 / 分担医師が判定した。

本臨床試験では治験調整医師と効果安全性委員を中心とした効果安全性検討委員会を開催し、組み入れられた症例の妥当性と治験の安全性情報の確認を行い、解析対象集団の分類を併せて行った。

4) 蛋白結合に関する薬物相互作用

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薬物相互作用を臨床試験で検討することとしていたが、ホスフルコナゾールの半減期は 2~3 時間であり、臨床試験では実質的にはフルコナゾールとの相互作用の有無を検討することとなる。フルコナゾールとワルファリンとの薬物相互作用は既に確認されていることから^{注)}、倫理的側面を考慮し、臨床試験での検討は行わず、*in vitro* 試験で検討を行った。

(7) 申請前相談

20 年 月 日、本薬の申請資料 案に基づいて、医薬品副作用被害
救済・研究振興調査機構と 申請前相談を行
った。

(8) 今回の承認申請に用いる臨床試験データパッケージ

本申請資料として提出する臨床試験データパッケージは、外国及び国内で実施された第 Ⅲ 相試験成績 (治験 No.252-201, 252-202, 252-203, 252-204, 252-205, 252-209, 252-210, 252-211, 252-212, UK-292,663-JP- -501) と国内第 Ⅲ 相試験成績 (治験 No.UK-292,663-JP- -601) から構成される。

深在性真菌症患者におけるホスフルコナゾールの有効性は国内第 Ⅲ 相試験成績を評価資料とした。また本薬の安全性は健康成人、腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者、高齢及び非

注) フルコナゾールの添付文書中ではワルファリンは併用注意薬とされている。

主な臨床症状としてプロトロンビン時間の延長及び出血傾向 (挫傷, 鼻出血, 消化管出血, 血尿, 下血等) の報告がある。

高齢被験者を対象とした各種第 相試験成績と国内第 相試験を評価資料とした。外国第 相試験（治験 No.252-302，19 年 月～ 月）は，医療環境の違い，有効性データの取り扱いの違いがあることから，参考資料とした。

以上のように，深在性カンジダ症及びクリプトコックス症患者におけるホスフルコナゾールの有効性と安全性を，本邦における非盲検非対照試験にて評価し，外国及び日本で実施された第 相試験成績を併せて，本邦における本薬の承認申請を行うことは可能であると判断した。これら各種臨床試験成績は，本資料 2.5 項，2.7 項及び第 5 部に詳細がまとめられている。

(9) 専門協議後の照会事項対応

専門協議後，20 年 月 日に，「本薬の有効性はフルコナゾール製剤と大きく異なると思われるため，安全性に大きな問題がなければ適応を限定する必要はないと思われる。効能・効果の設定について，「重症または難治性」と記載する妥当性について検討すること」との照会事項があった。

ホスフルコナゾール静注液は，注射液量の少量化により，高用量のフルコナゾールによる治療を容易にし，さらに負荷投与を可能にするといった特長を有する。重症又は難治性真菌症患者はこれらの特長を最も活かすことのできる対象であり，国内第 相試験では，重症又は難治性真菌症患者における本薬の有効性はフルコナゾールと大きく異なることはなく，またその安全性もフルコナゾールとほぼ同様であることが確認された。そこで，当初は効能・効果を「重症又は難治性真菌感染症患者」に限定した。

しかし，本照会内容について検討した結果，効能・効果を“重症又は難治性”と限定することにより，本薬の特長は活かされるものの，同一の活性本体を有する二つの医薬品の一方にのみ限定を付すことになり，医療現場での混乱を招くおそれがあると考えられた。また，本薬の臨床試験では，軽症～中等症の真菌症患者を対象とはしなかったが，すでに得られている臨床成績から，軽症～中等症患者においてもフルコナゾールとほぼ同等の有効性及び安全性が得られるものと考えられ，臨床的にはフルコナゾール静注液と同様に使いうるものと判断された。

そこで，本薬の効能・効果及び用法・用量は，国内第 相試験成績並びにフルコナゾールの効能・効果及び用法・用量（表 1）に基づき，以下のように設定した。

表 4 ホスフルコナゾールの効能・効果及び用法・用量

申請区分：	新有効成分含有医薬品
申請品目：	プロジフ静注液 100，プロジフ静注液 200，プロジフ静注液 400
本承認申請は基本通知（医薬発 第 481 号，平成 11 年 4 月 8 日）に基づき「新有効性成分含有医薬品」として行う。	

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 63.1～126.1 mg（フルコナゾールとして 50～100 mg）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 126.1～252.3 mg（フルコナゾールとして 100～200 mg）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 63.1～252.3 mg（フルコナゾールとして 50～200 mg）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 126.1～504.5 mg（フルコナゾールとして 100～400 mg）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 504.5 mg（フルコナゾールとして 400 mg）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 1009 mg（フルコナゾールとして 800 mg）まで投与できる。

(10) 外国での開発

本薬の開発は当初，世界規模で行うこととし，まず 19 年 月から第 相試験を欧州にて行った。その後本邦での開発を決定し，19 年 月に本邦にて単回投与試験を実施した。

第 相試験は 19 年 月から本邦，欧州及び南アフリカにおいて開始されたが，欧米での市場調査の結果

2) 欧米諸国では，アムホテリシン B 製剤は 4 剤（リボソーム製剤等を含む），トリアゾール系薬剤は 2 剤（フルコナゾールとイトラコナゾール）， β -D-グルカン合成阻害薬（casposfungin：アスペルギルス症のみ）が承認されており，深在性真菌症治療薬の選択枝は多い，など

本薬の 一方，本邦では と考えられたことから開発を継続した。

(11) 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本邦における臨床試験は，ヘルシンキ宣言（1996 年改訂）及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守した。また外国で実施した臨床試験もヘルシンキ宣言（1989 年及び 1996 年改訂）を遵守した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

(1) フルコナゾール投与時に対する相対バイオアベイラビリティ

外国人健康成人男性にホスフルコナゾール 1000 mg (フルコナゾールとして 793 mg に相当) を単回 (治験 No.252-202) 及び反復 (治験 No.252-203) 静脈内投与した時、フルコナゾール 800 mg 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た (図 2, 図 3 及び表 5)。よって、ホスフルコナゾールは投与後ほぼ完全にフルコナゾールに加水分解されることが示され、ホスフルコナゾールの用量をフルコナゾール換算量で表わすことができる (

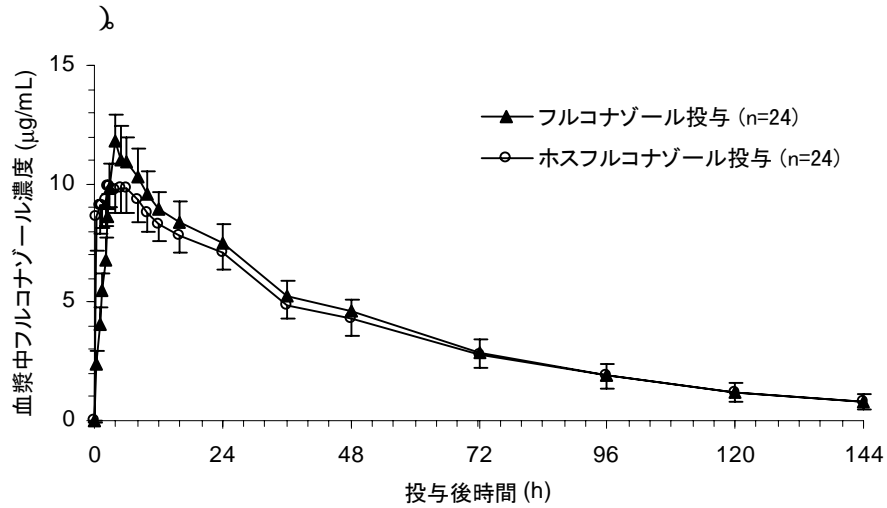


図 2 外国人健康成人男性にホスフルコナゾール 1000 mg を 2 分以内で単回静脈内投与した時及びフルコナゾール 800 mg を 4 時間かけて単回点滴静注した時の、フルコナゾールの血漿中濃度推移 (治験 No.252-202, 平均値 ± 標準偏差)

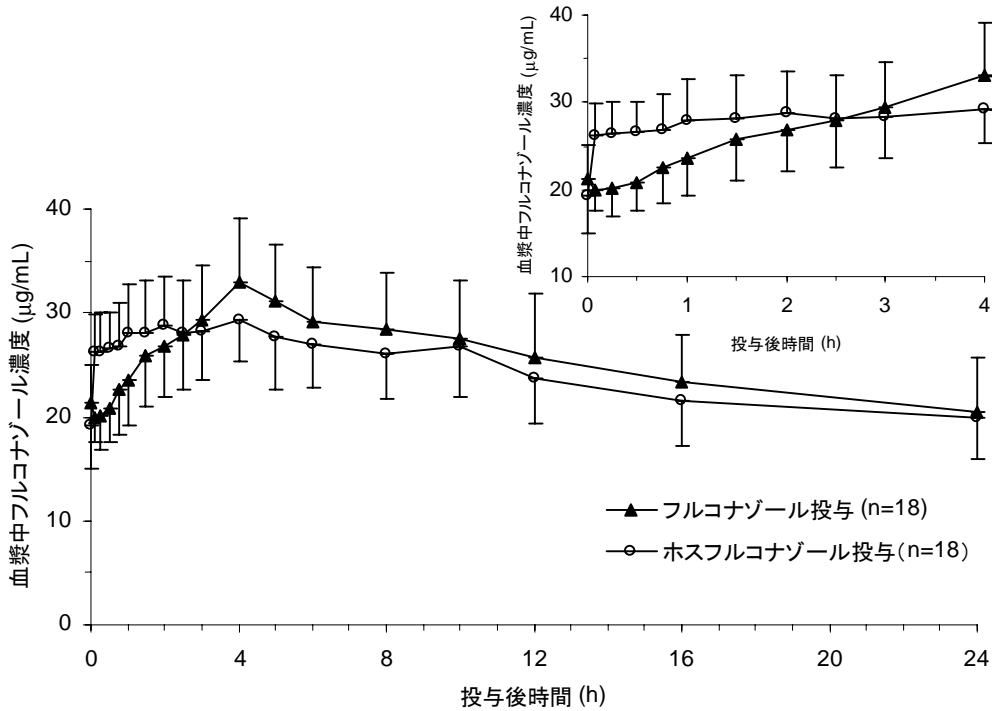


図 3 外国人健康成人男性にホスフルコナゾール 1000 mg を 2 分以内で 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与した時及びフルコナゾール 800 mg を 4 時間かけて 1 日 1 回 14 日間反復点滴静注した時の、最終投与後のフルコナゾールの血漿中濃度推移 (治験 No.252-203, 平均値 ± 標準偏差)

表 5 外国人健康成人男性にホスフルコナゾール 1000 mg 及びフルコナゾール 800 mg を単回
及び 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与した時の、フルコナゾールの薬物動態パラメータ
(治験 No.252-202, 252-203)

試験			ホスフルコナゾール 投与	フルコナゾール 投与 ^{a)}	平均値の比 ^{b)}	平均値の比の 信頼区間 ^{c)}
単回投与 No.252-202 (n=24)	AUC ₀₋ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	幾何平均値	573	586	97.6%	95.0 ~ 100.3%
	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	幾何平均値	10.21	11.78	86.7%	84.0 ~ 89.4%
反復投与 No.252-203 (n=18)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	幾何平均値	574	592	96.8%	94.5 ~ 99.2%
	C _{max,ss} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	幾何平均値	32.1	32.7	98.3%	93.3 ~ 103.5%

a) 係数 793/800を用いて投与量調整した平均値

b) 投与量で調整した平均値の比 (ホスフルコナゾール投与 / フルコナゾール投与)

c) 単回投与試験 (治験No.252-202): 95%信頼区間, 反復投与試験 (治験No.252-203): 90%信頼区間

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ホスフルコナゾールは主にアルカリホスファターゼにより、ほぼ完全にフルコナゾールに加水分解され、活性本体であるフルコナゾールとして全身に分布する。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、ホスフルコナゾールの尿中排泄率はわずかであった。

(1) 健康被験者における薬物動態

1) 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時のホスフルコナゾールの AUC₀₋ は投与量に伴い増加した。V_{ss} は、ヒトにおける細胞外容積 (約 0.2 L/kg) と近似していた。ホスフルコナゾールの t_{1/2} 及び MRT はそれぞれ 1.5~2.5 時間及び 1.7~2.2 時間と短かった。1000 mg 以上の投与量で CL 及び V_{ss} は投与量に依存して増加した (表 6)。ホスフルコナゾールの CL の増加は、ホスフルコナゾールの血漿からのより速やかな消失を意味することから、ホスフルコナゾールの高用量投与時には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ていると考えられる。このことは、高用量投与時にはタンパク結合が飽和し、加水分解に参与している部位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と考えられる。

表 6 日本人健康成人男性にホスフルコナゾールを単回静脈内投与した時のホスフルコナゾール及びフルコナゾールの薬物動態パラメータ (治験 No.UK-292,663-JP- -501)

		ホスフルコナゾールの投与量					
		50 mg (n=8)	100 mg (n=8)	250 mg (n=8)	500 mg (n=8)	1000 mg (n=8)	2000 mg (n=8)
ホスフルコナゾール							
AUC ₀₋ (µg·h/mL)	幾何平均値	13.4	24.0	60.3	126.3	205.6	335.5
	標準偏差	3.18	9.53	9.47	45.02	40.60	60.81
CL (mL/min/kg)	算術平均値	1.02	1.19	1.10	1.09	1.31	1.61
	標準偏差	0.152	0.384	0.140	0.280	0.233	0.203
V _{ss} (L/kg)	算術平均値	0.10	0.13	0.11	0.13	0.16	0.18
	標準偏差	0.012	0.025	0.015	0.016	0.017	0.022
t _{1/2} (h)	算術平均値	1.5	2.1	2.1	2.5	2.3	2.5
	標準偏差	0.41	0.95	0.48	0.49	0.31	0.37
MRT (h)	算術平均値	1.7	2.0	1.7	2.2	2.0	1.9
	標準偏差	0.41	0.91	0.29	0.66	0.36	0.42
フルコナゾール							
AUC ₀₋ (µg·h/mL)	幾何平均値	37.5	68.7	174.8	334.0	619.1	1381.2
	標準偏差	6.78	9.84	18.10	59.23	47.17	271.50
C _{max} (µg/mL)	幾何平均値	0.70	1.31	3.23	6.07	12.09	26.66
	標準偏差	0.073	0.180	0.411	0.608	1.579	2.629
T _{max} (h)	中央値	4.0	5.5	4.0	6.0	2.5	3.5
	範囲	3.0~10.0	3.0~8.0	1.0~6.0	2.0~10.0	2.0~5.0	2.0~10.0
t _{1/2} (h)	算術平均値	35.5	32.2	34.1	34.8	32.9	37.6
	標準偏差	6.76	7.92	4.62	5.89	5.29	6.53
MRT (h)	算術平均値	51.6	48.0	50.9	51.7	49.8	54.8
	標準偏差	8.32	11.19	6.18	6.87	6.98	9.88

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} は 2.5～6.0 時間であり、 $t_{1/2}$ 及び MRT はいずれの投与量においてもほぼ一定の値を示し（表 6）、フルコナゾールの薬物動態には見かけ上線形性が認められた（治験 No.UK-292,663-JP- -501）。

2) 反復投与

外国人健康非高齢者にホスフルコナゾール 1000 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した後のホスフルコナゾールの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは単回投与時と近似しており、反復投与によるホスフルコナゾールの累積はないことが示唆された（治験 No.252-205）。

ホスフルコナゾール反復投与後のフルコナゾールの CL/F は単回投与時よりも若干低く、累積係数は 3.5 であった（治験 No.252-205）。

3) 負荷投与を用いた反復投与

ホスフルコナゾール 500 mg を 1 日 1 回 10 日間負荷投与せずに反復投与した場合、及び投与初日に 1000 mg を 1 回負荷投与した場合、フルコナゾールの血漿中濃度は、投与期間（10 日間）の終了付近で定常状態に達した。一方、投与初日及び 2 日目に 1000 mg を 2 回負荷投与した場合には、投与 3 日目には定常状態に達することが確認された（図 4）。従って、投与開始 2 日間にホスフルコナゾール 1000 mg（維持投与量 500 mg の倍量）を負荷投与した時、フルコナゾールの血漿中濃度が定常状態に達するまでに要する期間が短縮された（治験 No.252-212）。

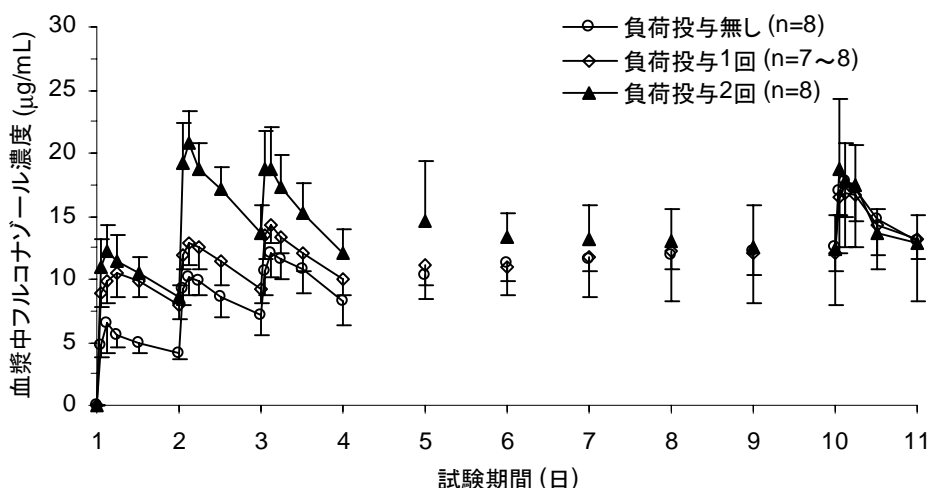


図 4 外国人健康成人男性にホスフルコナゾール 500 mg を 1 日 1 回 10 日間静脈内投与した時及び 1000 mg を 1 回又は 2 回負荷投与した時の、フルコナゾールの血漿中濃度推移（治験 No.252-212，平均値 ± 標準偏差）

(2) 日本人及び外国人における薬物動態の比較

日本人及び外国人におけるホスフルコナゾール及びフルコナゾールの薬物動態を記述統計及び分散分析によって比較した結果、日本人と外国人の間で大きな差は認められなかった（図 5，表

7) 日本人におけるホスフルコナゾールの AUC が外国人と比較して高値を示す傾向がみられたが、日本人の体重が外国人と比較して軽かったことが原因のひとつと考えられる^{注)}。

ポピュレーション PK 解析においても、「民族」はホスフルコナゾール及びフルコナゾールの CL に有意な影響を与える共変量ではなかった。また、いずれの民族においても、ホスフルコナゾールは投与後ほぼ完全にフルコナゾールに加水分解されることが示された。従って、外国人で実施された第 Ⅲ 相試験の成績を本邦の申請に利用できると判断した。

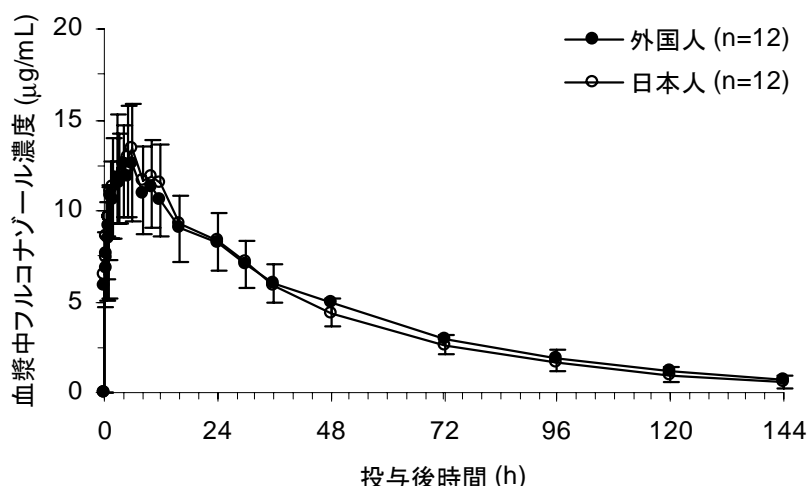


図 5 外国在住日本人及び外国人健康成人にホスフルコナゾール 1000 mg を単回静脈内投与した時のフルコナゾールの血漿中濃度推移 (治験 No.252-210, 平均値 ± 標準偏差)

表 7 外国在住日本人及び外国人健康成人にホスフルコナゾール 1000 mg を単回静脈内投与した時のフルコナゾールの薬物動態パラメータ (治験 No.252-210)

		日本人 (n=12)	外国人 (n=12)	平均値の比又は差 ^{a)}	95%信頼区間
AUC ₀₋ (µg·h/mL)	幾何平均値	605.0	635.8	95.2%	79.8 ~ 113.5%
	標準偏差	121.32	138.13		
C _{max} (µg/mL)	幾何平均値	13.7	12.7	107.6%	89.5 ~ 129.3%
	標準偏差	2.96	3.06		
T _{max} (h)	算術平均値	4.3	4.5	-0.2	-1.4 ~ 1.0
	範囲	2.5 ~ 6.0	1.5 ~ 6.0		
t _{1/2} (h)	算術平均値	31.7	34.8	-3.1	-8.9 ~ 2.7
	標準偏差	5.64	7.61		
MRT (h)	算術平均値	45.2	50.8	-5.6	-14.0 ~ 2.9
	標準偏差	7.98	11.48		
CL _R (mL/min/kg)	算術平均値	0.25	0.21	0.04	-0.02 ~ 0.10
	標準偏差	0.054	0.082		
尿中排泄率 (投与量に対する%)	算術平均値	41.8	37.4	NC	NC
	標準偏差	8.53	13.56		

a) AUC₀₋, C_{max}: 平均値の比 (日本人 / 外国人), その他のパラメータ: 平均値の差 (日本人 - 外国人)
NC: 算出せず

注) 治験 No. UK-292,663-JP- 501, 治験 No. 252-201 において, 日本人: 62.8kg, 外国人: 77.6kg
治験 No. 252-210 において, 日本人: 男性 63.2 kg, 女性 53.3 kg, 外国人: 男性 70.4kg, 女性 57.1 kg

(3) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態 (治験 No.252-204)

外国人の健康者及び腎機能障害を有する被験者にホスフルコナゾール 1000 mg を単回静脈内投与した時のホスフルコナゾールの血漿中濃度推移は近似しており (図 6), 薬物動態パラメータに統計学的に有意な差は認められなかった (有意水準 5%, 分散分析)。また, 薬物動態パラメータとクレアチニン・クリアランス (CL_{cr}) の間に関連性は認められなかった ($R^2 = 0.04$, 回帰分析)。なお, いずれの被験者群においても血中の無機リン濃度に経時的变化は認められなかった。

腎機能障害を有する被験者におけるホスフルコナゾール投与後のフルコナゾールの終末相における血漿中濃度推移, AUC_{0-} , $t_{1/2}$ 及び MRT は腎機能障害の程度に伴って高い値となり (図 6, 表 8), フルコナゾールの CL/F は CL_{cr} の大きい被験者ほど大きい傾向が認められた ($R^2=0.54$, 回帰分析)。従って, 腎機能障害はホスフルコナゾールの薬物動態には影響しないが, 活性本体であるフルコナゾールの薬物動態には影響を及ぼすことが確認された。ポピュレーション PK 解析においても, CL_{cr} の上昇によってフルコナゾールの CL が増大することが示された。

これらの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時に確認されたものと一致しており, 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 ($CL_{cr} 50 \text{ mL/min}$ 以下の患者には半量投与) すべきと思われる。

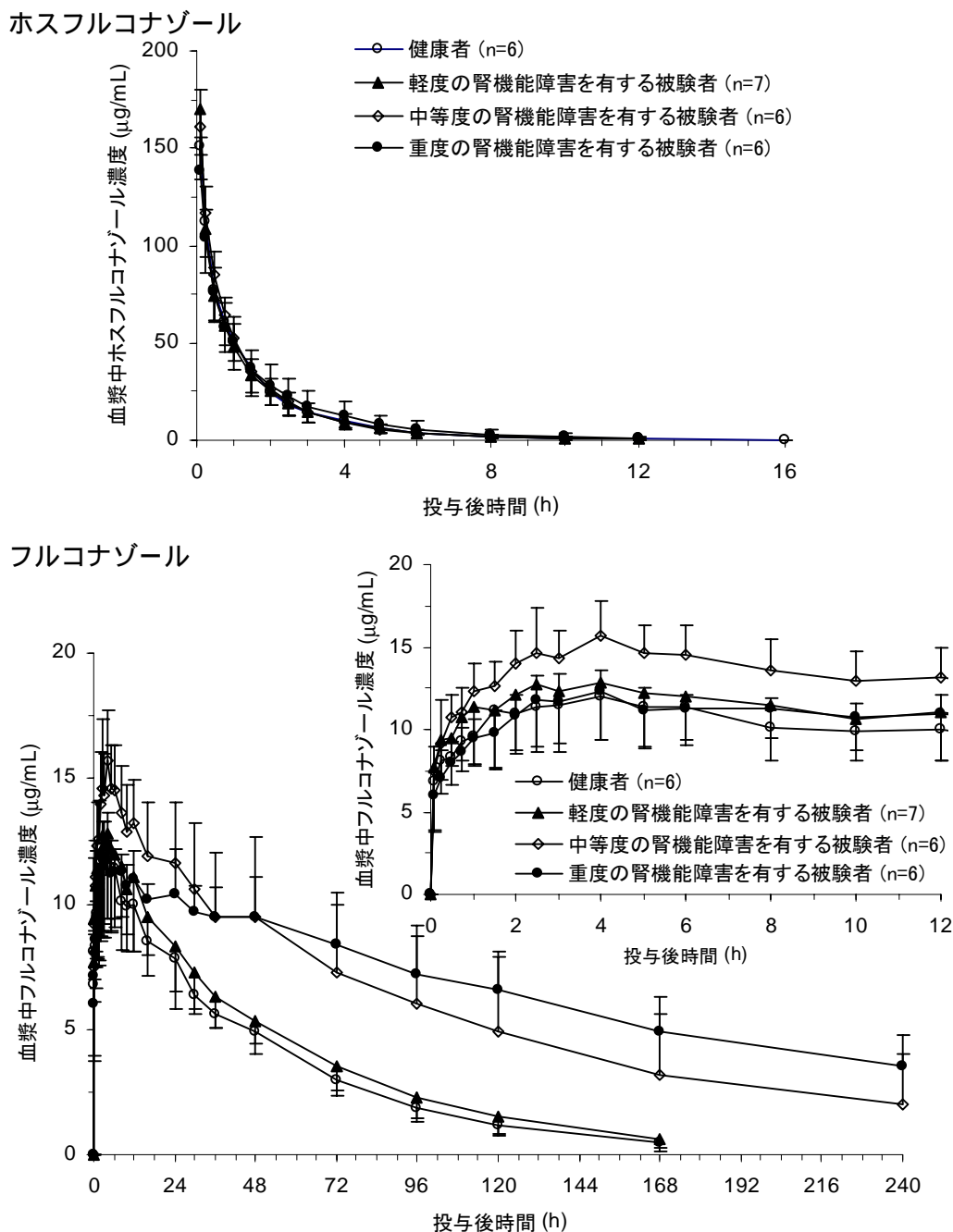


図 6 外国人の健康者及び腎機能障害を有する被験者にホスフルコナゾール 1000 mg を単回静脈内投与した時のホスフルコナゾール及びフルコナゾールの血漿中濃度推移 (治験 No.252-204, 平均値 ± 標準偏差)

表 8 外国人の健康者及び腎機能障害を有する被験者にホスフルコナゾール 1000 mg を単回静脈内投与した時のフルコナゾールの薬物動態パラメータ (治験 No.252-204)

パラメータ	健康者 (n=6)	腎機能障害を有する被験者			
		軽度 (n=7)	中等度 (n=6)	重度 (n=6)	
CLcr	>80 mL/min	51 ~ 80 mL/min	30 ~ 50 mL/min	<30 mL/min	
AUC ₀ (μg·h/ml)	幾何平均値	628.5	709.0	1512.2	2232.0
	平均値の比 ^{a)}	-	112.8%	240.6%	355.1%
	95%信頼区間	-	89.5 ~ 142.1%	128.2 ~ 451.4%	259.3 ~ 486.3%
CL/F (mL/min/kg)	算術平均値	0.35	0.36	0.21	0.11
	標準偏差	0.034	0.092	0.133	0.027
C _{max} (μg/ml)	幾何平均値	12.0	12.9	15.6	12.4
	平均値の比 ^{a)}	-	107.7%	130.2%	103.4%
	95%信頼区間	-	80.0 ~ 145.0%	102.3 ~ 165.8%	81.8 ~ 130.6%
T _{max} (h)	算術平均値	3.1	3.9	3.4	3.4
	平均値の差 ^{b)}	-	0.8	0.3	0.3
	95%信頼区間	-	-0.8 ~ 2.5	-1.0 ~ 1.6	-0.8 ~ 1.5
t _{1/2} (h)	算術平均値	36.5	38.7	79.8	129.8
	平均値の差 ^{b)}	-	2.2	43.3	93.3
	95%信頼区間	-	-9.4 ~ 13.8	-5.4 ~ 92.0	57.4 ~ 129.1
MRT (h)	算術平均値	52.8	56.4	115.7	189.7
	平均値の差 ^{b)}	-	3.6	62.9	136.9
	95%信頼区間	-	-13.7 ~ 20.9	-6.6 ~ 132.4	85.6 ~ 188.2
尿中排泄率 (投与量に対する%)	算術平均値	42.3	44.4	25.1	13.1
	標準偏差	16.65	13.17	12.53	5.93
CL _R (mL/min/kg)	算術平均値	0.21	0.22	0.11	0.05
	標準偏差	0.096	0.070	0.082	0.028

a) 腎機能障害を有する被験者 / 健康者
 b) 腎機能障害を有する被験者 - 健康者
 - : 該当せず

(4) 薬物動態における性差 (治験 No.252-205)

外国人健康非高齢者 (18 ~ 45 歳, 男性 12 例, 女性 10 例) 及び高齢者 (65 ~ 85 歳, 男性 10 例, 女性 10 例) にホスフルコナゾール 1000 mg 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に, 男性と女性の間で統計学的有意差は認められず (有意水準 5%, 分散分析), 健康非高齢者に 14 日間反復投与した時の最終投与後の体重あたりの CL にも有意な性差は認められなかった (p=0.293, 分散分析)。

女性におけるホスフルコナゾール単回投与時のフルコナゾールの AUC₀ 及び C_{max} は男性よりも高かったが, この性差の程度は非高齢者と比較して高齢者では小さかった (表 9)。この AUC₀ における年齢と性別との間の交互作用 (非高齢者と高齢者での性差の程度の違い) は, CLcr を共変量として考慮した場合には統計学的に有意ではなくなり (p=0.403, 分散分析), AUC₀ の比 (女性 / 男性) は 109.4% (95%信頼区間: 97.8 ~ 122.4) となり, 性差も減少した。また, ポピュレーション PK 解析においても, 「性別」はフルコナゾールの CL に有意な影響を与える共変量ではなかったが, CLcr の上昇によってフルコナゾールの CL が増大することが示された。従って, 非高齢男性の CLcr (121 mL/min) は他の被験者群 (非高齢女性: 87 mL/min, 高齢男性: 63 mL/min 及び高齢女性: 63 mL/min) よりも高い値であり, この CLcr の差がフルコナゾ

ールの AUC_0 に性差が認められた原因のひとつと考えられる。フルコナゾールの体重あたりの CL/F には男性と女性の間で統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.510$, 分散分析)。

表 9 外国人健康男性及び女性にホスフルコナゾール 1000 mg を単回静脈内投与した時のフルコナゾールの薬物動態パラメータ (治験 No.252-205)

パラメータ ^{a)}	非高齢者		高齢者		比較 ^{b)}	平均値の比 又は差	95%信頼区間
	男性	女性	男性	女性			
AUC_0 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	671	912	966	1008	非高齢女性 / 非高齢男性	136.0%	113.4 ~ 163.1%
					高齢女性 / 高齢男性	104.4%	91.6 ~ 119.0%
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	12.2	19.3	15.7	20.3	非高齢女性 / 非高齢男性	158.6%	135.5 ~ 185.5%
					高齢女性 / 高齢男性	129.0%	114.5 ~ 145.5%
$t_{1/2}$ (h)	39.2	35.1	44.4	36.9	女性 - 男性	-5.8	-10.0 ~ -1.6
MRT (h)	59.2	52.9	64.0	52.9	女性 - 男性	-8.7	-13.8 ~ -3.6
CL/F ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	0.33	0.29	0.25	0.27	女性 - 男性	-0.01	-0.04 ~ 0.02
V_{ss}/F (L/kg)	1.16	0.91	0.93	0.83	女性 - 男性	-0.18	-0.25 ~ -0.10
CL_R ($\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$)	0.16	0.13	0.14	0.12	女性 - 男性	-0.03	-0.05 ~ 0.0004

a) AUC_0 及び C_{max} : 幾何平均値, それ以外のパラメータ: 算術平均値

b) AUC_0 及び C_{max} については, 女性と男性の平均値の比が年齢に依存していた (年齢と性別との間の交互作用が統計学的に有意であった。 $p=0.019$ 及び $p=0.036$) ため, 非高齢者と高齢者を区別して解析した。それ以外のパラメータについては, 女性と男性の差が年齢に依存していなかった (年齢と性別との間の交互作用が有意水準5%で統計学的に有意でなかった) ため, 非高齢者と高齢者を区別せずに解析した。

(5) 高齢者における薬物動態 (治験 No.252-205)

外国人健康非高齢者 (18 ~ 45 歳) 及び高齢者 (65 ~ 85 歳) にホスフルコナゾール 1000 mg 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に, 非高齢者及び高齢者の間で統計学的有意差は認められなかった (有意水準 5%, 分散分析)。

高齢者におけるホスフルコナゾール投与後のフルコナゾールの AUC_0 及び C_{max} は非高齢者と比べて高かったが, この加齢の影響の程度は男性と比較して女性では小さかった (表 10)。前節でも述べたように, この加齢の影響は, 各被験者群の CL_{Cr} 値を反映していると考えられた。また, ポピュレーション PK 解析において, 「年齢」はフルコナゾールの CL に有意な影響を与える共変量ではなかったが, CL_{Cr} の上昇によってフルコナゾールの CL が増大することが示された。従って, 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考えられる。高齢者における体重あたりの CL/F 及び V_{ss}/F は非高齢者と比較して統計学的に有意 ($p<0.01$, 分散分析) に低い値であった。

本剤は主にフルコナゾールとして腎臓から排泄されるが, 高齢者では腎機能が低下していることが多い。従って, 高齢者にホスフルコナゾールを投与する場合は, CL_{Cr} 値を参考にして投与量及び投与間隔に十分注意する必要があると思われる。

表 10 外国人健康非高齢者及び高齢者にホスフルコナゾール 1000 mg を単回静脈内投与した時のフルコナゾールの薬物動態パラメータ (治験 No.252-205)

パラメータ ^{a)}	男性		女性		比較 ^{b)}	平均値の比 又は差	95%信頼区間
	非高齢者	高齢者	非高齢者	高齢者			
AUC ₀₋ (µg·h/mL)	671	966	912	1008	高齢男性 / 非高齢男性	144.0%	123.3 ~ 168.2%
					高齢女性 / 非高齢女性	110.6%	93.8 ~ 130.3%
C _{max} (µg/mL)	12.2	15.7	19.3	20.3	高齢男性 / 非高齢男性	129.3%	111.0 ~ 150.6%
					高齢女性 / 非高齢女性	105.2%	92.8 ~ 119.3%
t _{1/2} (h)	39.2	44.4	35.1	36.9	高齢者 - 非高齢者	3.5	-0.7 ~ 7.7
MRT (h)	59.2	64.0	52.9	52.9	高齢者 - 非高齢者	2.4	-2.7 ~ 7.5
CL/F (mL/min/kg)	0.33	0.25	0.29	0.27	高齢者 - 非高齢者	-0.05	-0.09 ~ -0.02
V _{ss} /F (L/kg)	1.16	0.93	0.91	0.83	高齢者 - 非高齢者	-0.15	-0.23 ~ -0.08
CL _R (mL/min/kg)	0.16	0.14	0.13	0.12	高齢者 - 非高齢者	-0.02	-0.04 ~ 0.01

a) AUC₀₋ 及びC_{max} : 幾何平均値, それ以外のパラメータ : 算術平均値

b) AUC₀₋ 及びC_{max} については, 高齢者と非高齢者の平均値の比が性別に依存していた (年齢と性別との間の交互作用が統計学的に有意であった。p=0.019及びp=0.036) ため, 性別ごとに解析した。

それ以外のパラメータについては, 高齢者と非高齢者の差が年齢に依存していなかった (年齢と性別との間の交互作用が有意水準5%で統計学的に有意でなかった) ため, 性別を区別せずに解析した。

(6) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態 (治験 No.252-211)

外国人健康者及び肝機能障害を有する被験者にホスフルコナゾール 1000 mg を単回静脈内投与した時, 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の CL は統計学的に有意に高く, t_{1/2} 及び MRT は有意に短く (p<0.01, 非等分散の t-検定), 肝機能障害を有する被験者においては健康者よりも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。ポピュレーション PK 解析の結果から, アルカリホスファターゼの増加, アルブミンの減少, 及び体重の増加によって, ホスフルコナゾールの CL は増大することが示された。従って, 健康者と比較して, 肝機能障害を有する被験者ではアルカリホスファターゼ濃度が高く^{注1)}, アルブミン濃度が低く^{注2)}, 体重が重かった^{注3)} ために, ホスフルコナゾールの CL が増大し, 健康者よりも速やかにフルコナゾールに加水分解されたものと推察される。

肝機能障害を有する被験者におけるフルコナゾールの T_{max} は健康者よりも統計学的に有意に短かった (p=0.026, 非等分散の t-検定) が, それ以外のパラメータについては肝機能障害による有意な影響は認められなかった。従って, 肝機能障害患者に対して用量を調整する必要はないと思われる。

注 1) 肝機能障害を有する被験者 : 91.28 IU/L, 健康者 : 49.07 IU/L

注 2) 肝機能障害を有する被験者 : 3.16 g/dL, 健康者 : 3.36 g/dL

注 3) 肝機能障害を有する被験者 : 男性 82.2 kg, 女性 71.5kg, 健康者 : 男性 78.4 kg, 女性 66.8 kg

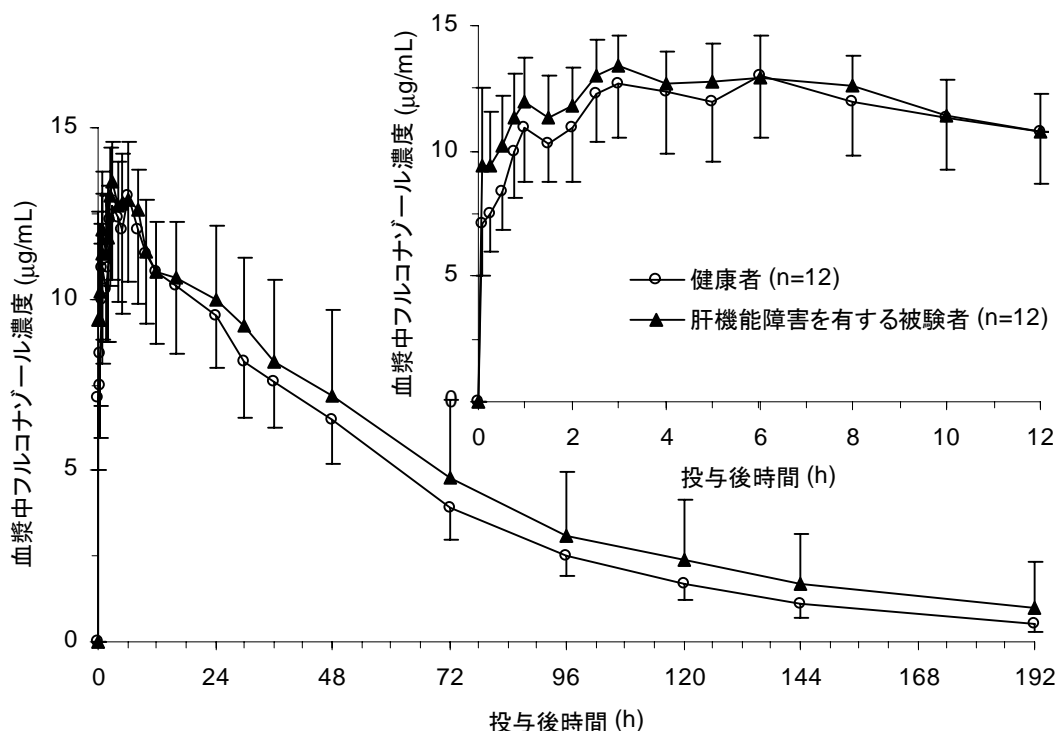


図 7 外国人の健康者及び肝機能障害を有する被験者にホスフルコナゾール 1000 mg を単回静脈内投与した時のフルコナゾールの血漿中濃度推移 (治験 No.252-211, 平均値 ± 標準偏差)

(7) 深在性真菌症患者における薬物動態

日本及び外国で実施した第 Ⅰ 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 Ⅱ 相試験 (治験 No.UK-292,663-JP- -601) 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用いてポピュレーション PK 解析を行った。

この解析において, ホスフルコナゾールの CL は, アルカリホスファターゼの増加, 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 CL は, CL_{cr} の低下, 総ビリルビンの増加及びアルカリホスファターゼの増加によって低下することが確認された。

深在性真菌症患者にホスフルコナゾール 1009 mg, 504.5 mg 又は 252.3 mg (フルコナゾールとして 800 mg, 400 mg 又は 200 mg) を投与初日及び 2 日目に負荷投与し, 3 日目以降その半量を維持投与した (以下 800/400 mg, 400/200 mg 又は 200/100 mg 投与) 時のフルコナゾールの血漿中濃度を, 患者での共変量の中央値を用いてシミュレーションした (図 8)。800/400 mg 又は 400/200 mg 投与した時のトラフ値はそれぞれ約 25 µg/mL 又は 12.5 µg/mL であった。なお, フルコナゾールの組織内濃度は少なくとも血中濃度の 50% を超えると考えられる^{注)}ことから, 800/400 mg 又は 400/200 mg 投与時の組織内フルコナゾール濃度は少なくとも 12 µg/mL 又は 6 µg/mL を維持していると推定される。従って, 各種真菌に対するフルコナゾールの MIC (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis* 及び *Candida tropicalis*: MIC₉₀=0.5~4 µg/mL, *Candida glabrata* 及び *Cryptococcus neoformans*: MIC₉₀=16~32 µg/mL, MIC₈₀=8 µg/mL, *Candida*

注) 2.7.2.2 (2) 3) (a) フルコナゾールの分布の項参照

guilliermondii : MIC 範囲=2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)^{注)} と比較すると、この血漿中及び組織内のフルコナゾール濃度によって第 相試験で確認された臨床効果が裏付けられた。

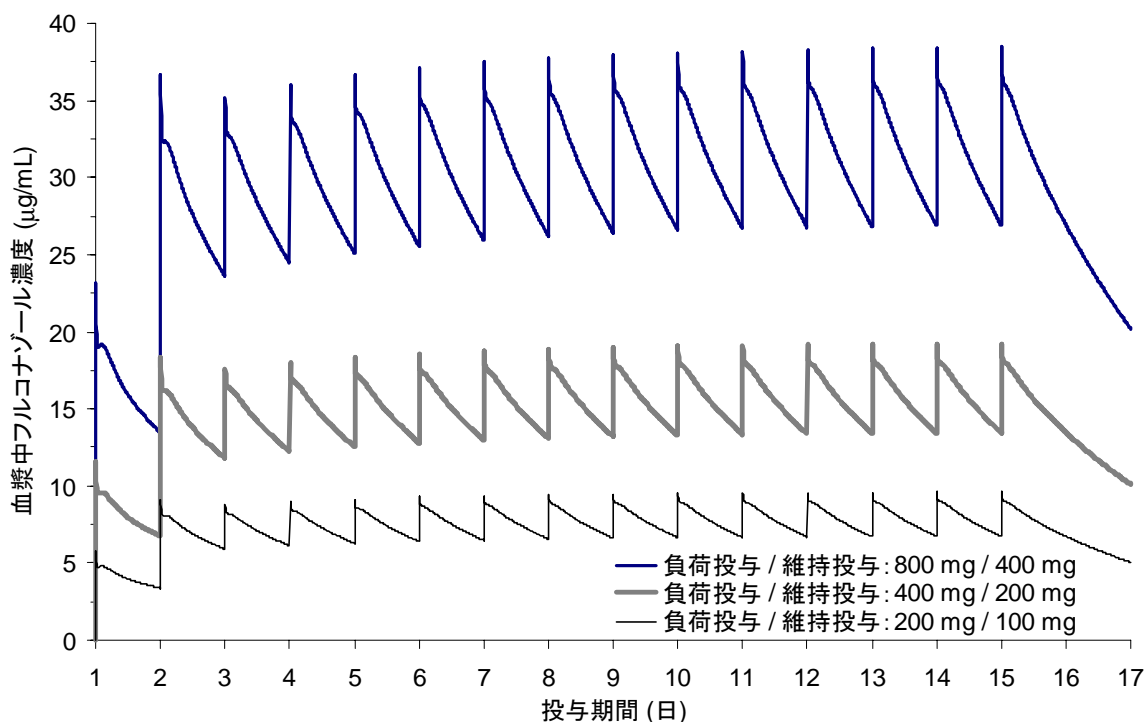


図 8 深在性真菌症患者にホスフルコナゾールを投与初日及び 2 日目に負荷投与した時のフルコナゾールの血漿中濃度のシミュレーションカーブ

このホスフルコナゾール 800/400 mg 投与時の血漿中フルコナゾール濃度のトラフ値（約 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）は、フルコナゾール 400 mg を日本人の深在性真菌症患者に 1 日 1 回反復投与した時の各投与後 24 時間の血清中フルコナゾール濃度と近似していた。従って、深在性真菌症患者において、ホスフルコナゾールは体内でほぼ完全に加水分解され、同用量のフルコナゾール投与時と同程度の血中フルコナゾール濃度を示すと考えられる。

(8) 分布

1) 血漿蛋白結合率

ホスフルコナゾールのヒト血漿中での蛋白結合率は、添加濃度 20, 50 及び 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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が飽和することが示唆された（試験番号 D-DIS-1）。フルコナゾールのヒト血漿中での蛋白結合率は約 12% であった。

2) 組織内移行

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後の定常状態における V_{ss} は、1000 mg 以上の投与量で投与量に依存して増加し

注) 2.6.2.2 (1) 2) (b) 臨床分離保存株に対する抗真菌活性の項参照

たが、その値はヒトにおける細胞外容積（約 0.2 L/kg）と近似した値にとどまっている（治験 No.UK-292,663-JP- -501）。従って、ホスフルコナゾールはその物理化学的特性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と考えられる。

ホスフルコナゾールは投与後ほぼ完全に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投与時においても生成されたフルコナゾールが全身に分布すると考えられる。

日本人患者にフルコナゾールを投与した時、フルコナゾールの髄液、喀痰及び肺組織内濃度はそれぞれ血中濃度の 59～96%、106～125%及び 54.9～151%であり、良好に移行することが確認されている。外国人健康成人にフルコナゾールを静脈内投与した時の髄液中のフルコナゾール濃度は、血中濃度の 52～62%であった。

(9) 代謝及び排泄

ホスフルコナゾールからフルコナゾールへの加水分解には、主にアルカリホスファターゼが関与している（試験番号 DM15）。

ホスフルコナゾールはヒト血液中ではほとんど加水分解されず、肝臓及び心臓ホモジネート中と比較して、腎臓及び肺ホモジネート中で速やかにフルコナゾールに加水分解された（試験番号 DM7, DM12）。

日本人健康成人男性に、ホスフルコナゾール 50～2000 mg を単回静脈内投与した時の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 4%未満であった（治験 No.UK-292,663-JP- -501）。また、外国人健康成人男性にホスフルコナゾール 1000 mg を 1 日 1 回 14 日間反復静脈内投与した時のホスフルコナゾールの尿中排泄率は 1 日投与量の 1%未満であり、最終投与後 0～24 時間のフルコナゾールの尿中排泄率は 1 日投与量の 85.6%であった（治験 No.252-203）。この成績は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を示している。

健康成人にホスフルコナゾールを静脈内投与した時のホスフルコナゾールの尿中排泄率はわずかであり、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た後、フルコナゾール投与時と同様の経路で代謝されることが考えられる（図 9）。

日本人健康成人に、フルコナゾール 100 mg を単回経口投与した時、投与後 120 時間までの尿中に投与量の 77.3%がフルコナゾール未変化体として排泄された。代謝物としては、1,2,4-トリアゾールと脱トリアゾール体のグルクロン酸抱合体がそれぞれ投与量の 2.4%及び 0.18%認められたのみであった。また、外国人健康成人に、¹⁴C-フルコナゾール 50 mg を単回経口投与した時の投与後 96 時間までの尿中に、代謝物としてグルクロン酸抱合体（6.5%）と N-酸化代謝物（2.0%）が確認された。

なお、ホスフルコナゾール投与後の血中の無機リン濃度に臨床的に有意な変化は認められなかった^{注)}。

フルコナゾール投与後に患者から採取した乳汁に、フルコナゾールが移行することを確認して

注) 2.5.5 (6) 3) リン酸のヒトへの影響の項参照

いる（乳汁中濃度 / 血漿中濃度：46～85%）。ホスフルコナゾール投与後においてもフルコナゾールが乳汁に移行すると考えられ、ホスフルコナゾール投与中は授乳を避けるべきと思われる。

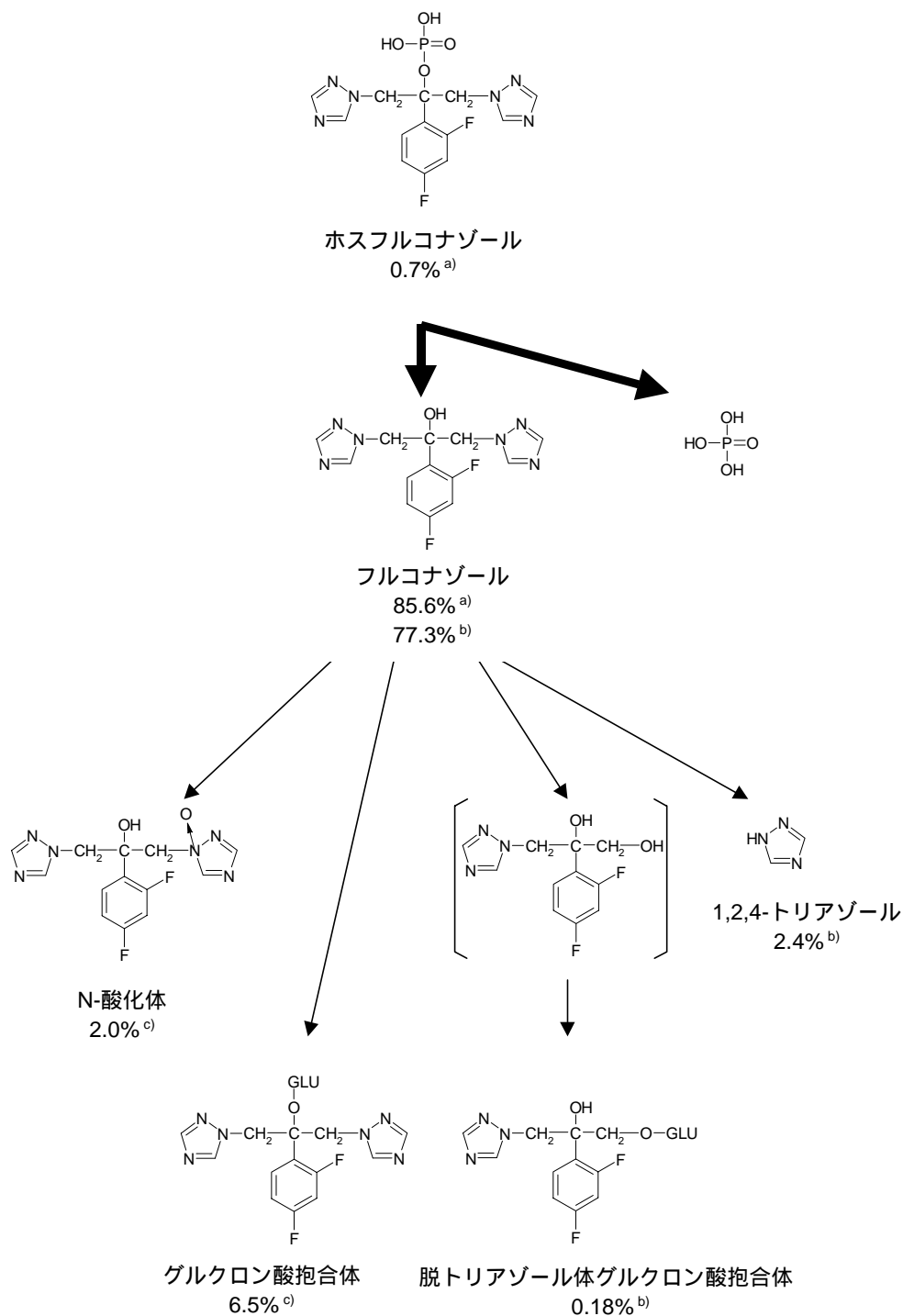


図 9 ホスフルコナゾールの推定代謝経路

- a) ホスフルコナゾール 1000 mg 1 日 1 回 14 日間反復投与時の 14 日目の投与後 0～24 時間における尿中排泄率（投与量に対する%）
- b) フルコナゾール 100 mg 単回投与時の投与 120 時間までの尿中排泄率（投与量に対する%）
- c) ¹⁴C-フルコナゾール 50 mg 単回投与時の投与 96 時間までの尿中排泄率（尿中放射能に対する%）

(10) 薬物相互作用

1) 血漿蛋白結合

ホスフルコナゾールのヒト血漿中での蛋白結合率は高く、高濃度において蛋白結合の飽和が示唆されたが、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蛋白結合率に変化は認められなかった（試験番号 D-DIS-1）。従って、タンパク結合の置換によるホスフルコナゾールの非結合型濃度の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、高濃度のホスフルコナゾールを血漿に添加した場合、フェニトイン及びトルブタミドの血漿蛋白結合率が低下した（試験番号 D-DIS-1）。しかし、ホスフルコナゾール投与後の血漿中濃度は速やかに減衰することから、血漿蛋白上における結合置換が起こってもごくわずかな時間であり、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考えられる。この結果から、蛋白結合に関する相互作用を検討するための臨床試験を実施する必要はないと判断した。

2) チトクロム P450 分子種に対する作用

ホスフルコナゾールは *in vitro* 試験においてチトクロム P450 分子種を阻害しないことが確認された（試験番号 DM8）。しかし、ホスフルコナゾールは投与後 CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4 を阻害するフルコナゾールにほぼ完全に加水分解される。従って、フルコナゾールとの相互作用が知られている薬剤^{注)}とホスフルコナゾールとの併用は避ける、若しくは併用投与する場合は、十分注意する必要がある。

注) 併用禁忌：トリアゾラム、シサプリド、テルフェナジン

併用注意：アステミゾール、ワルファリン、タクロリムス水和物、シクロスポリン、フェニトイン、スルホニル尿素系血糖降下薬、リトナビル、ミダゾラム、テオフィリン、経口避妊薬、ジドブジン、リファンピシン

2.5.4 有効性の概括評価

有効性の評価は、国内で実施した第 相試験（治験 No.UK-292,663-JP- -601）の成績に基づいて行った。なお、外国第 相試験（治験 No.252-302）は国内第 相試験とは有効性の評価法が異なることから、参考資料とした。さらに、フルコナゾールの承認申請時及び再審査における成績との比較も行った。

ホスフルコナゾールの投与量の記載については、フルコナゾール換算量とした。

(1) 国内第 相試験における有効性評価

国内第 相試験は深在性カンジダ症及びクリプトコックス症患者を対象とした多施設共同非盲検非対照試験として実施した。

投与量は、全身性の真菌症であるカンジダ血症、気管支・肺カンジダ症、カンジダ腹膜炎等に対して、維持投与量を 200 mg/日又は 400 mg/日、負荷投与量を 400 mg/日又は 800 mg/日に設定した。重症又は難治性の食道カンジダ症及び尿路カンジダ症に対しては、維持投与量を 100 mg/日又は 200 mg/日、負荷投与量を 200 mg/日又は 400 mg/日とした。なお、腎機能の低下が推定される患者（CLcr：11～50 mL/min）の場合、上記用量の半量を投与した。

対象疾患、投与量及び投与期間を表 11に示した。

表 11 対象疾患・投与量・投与期間

診断名	負荷投与 (初日, 2日目)	維持投与 (3日目以降)	投与期間 (目安)
重症又は難治性の食道カンジダ症 重症又は難治性の尿路カンジダ症	200 mg 又は 400 mg	100 mg 又は 200 mg	5～14日間
カンジダ血症（カンジダ性眼内炎を含む） 気管支・肺カンジダ症 カンジダ胸膜炎 カンジダ腹膜炎 カンジダ髄膜（脳）炎 カンジダ心内膜炎等 肺クリプトコックス症 クリプトコックス髄膜（脳）炎等	400 mg 又は 800 mg	200 mg 又は 400 mg	14～28日間

深在性真菌症は確定診断が難しいため、疑診例の組み入れも認めたことから、効果安全性検討委員会を設置し、有効性評価対象例の選定を行った。有効性の評価は、投与終了時の臨床症状の改善度、内視鏡検査・画像診断の改善度、真菌学的効果及び血清学的効果に基づいて治験責任医師が判定した総合効果を有効性の主要な評価項目とした。

深在性真菌症を対象とした国内第 相試験においては、原因真菌名と罹患臓器名を特定した診断名を使用し、診断別総合効果を検討した。さらに、既存の深在性真菌症治療薬の効能・効果では、感染症名が使用されているため、診断名を感染症別に分類した総合効果も示した。

有効率については、過去の深在性真菌症治療薬の有効率が「判定不能」を除いて算出されていることから、本治験でも同様に算出した。また、「判定不能」を含めた有効率も示した。本項のホスフルコナゾールの有効率は、対象例数が 6 例以上の場合のみ百分率で表示し、5 例以下の場合には分数で表示した。

1) 総合効果

(a) 診断別総合効果

100 例が組み入れられ、95 例が本薬の投与を受けた。そのうち、真菌が検出されなかった症例等を有効性の評価対象から除外し、48 例を有効性評価対象例とした。

深在性真菌症の有効性評価対象例 48 例の内訳は男性 23 例及び女性 25 例で、年齢の平均は 63.7 歳（範囲 24～93 歳）であった。診断の内訳はカンジダ症 42 例及びクリプトコックス症 6 例であった。また、重篤な合併症が 48 例中 22 例で報告され、代表的な疾患は悪性新生物、敗血症及び熱傷であった。

総合効果は、「有効」31 例及び「無効」11 例で、有効率は 73.8% (31/42) であった（表 12）。この有効率はフルコナゾール承認時の有効率 78.6% (33/42) と同程度であった。また、「判定不能」6 例を加えた場合の有効率は 64.6% (31/48) であった。

カンジダ症に対する有効率は 71.1% (27/38)、クリプトコックス症に対しては 4 例全例が「有効」であり、いずれも高い有効性が示された。

カンジダ症の診断別有効率は、カンジダ血症 50.0% (6/12)、カンジダ腹膜炎 100% (7/7)、食道カンジダ症 100% (8/8) 及び尿路カンジダ症 57.1% (4/7) であった。また、気管支・肺カンジダ症は 4 例中 2 例が「有効」であった。

クリプトコックス症 4 例の最終診断名は肺クリプトコックス症であり、全例「有効」であった。

表 12 診断別総合効果

最終診断名	有効	無効	判定不能	有効率 (%)	
				判定不能を除く	判定不能を含む
カンジダ血症 ^{a)}	6	6	1	50.0 (6/12)	46.2 (6/13)
気管支・肺カンジダ症	2	2	1	2/4	2/5
カンジダ腹膜炎	7	0	1	100 (7/7)	87.5 (7/8)
食道カンジダ症	8	0	1	100 (8/8)	88.9 (8/9)
尿路カンジダ症	4	3	0	57.1 (4/7)	57.1 (4/7)
(カンジダ症) 小計	27	11	4	71.1 (27/38)	64.3 (27/42)
肺クリプトコックス症	4	0	1	4/4	4/5
クリプトコックス血症	0	0	1	-	0/1
(クリプトコックス症) 小計	4	0	2	4/4	66.7 (4/6)
合計	31	11	6	73.8 (31/42)	64.6 (31/48)

a)カンジダ性眼内炎，播種性カンジダ症を含む。

(b) 感染症別総合効果

有効性評価対象例 48 例を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。

感染症別の有効率は、真菌血症 50.0% (6/12)、呼吸器真菌症 75.0% (6/8)、真菌腹膜炎 100% (7/7)、消化管真菌症 100% (8/8) 及び尿路真菌症 57.1% (4/7) であり、いずれの真菌症においても高い有効率が認められた（表 13）。

表 13 感染症別総合効果

感染症	最終診断名	有効	無効	判定不能	有効率 (%)	
					判定不能を除く	判定不能を含む
真菌血症	カンジダ血症 ^{a)} クリプトコックス血症	6	6	2	50.0 (6/12)	42.9 (6/14)
呼吸器真菌症	気管支・肺カンジダ症 肺クリプトコックス症	6	2	2	75.0 (6/8)	60.0 (6/10)
真菌腹膜炎	カンジダ腹膜炎	7	0	1	100 (7/7)	87.5 (7/8)
消化管真菌症	食道カンジダ症	8	0	1	100 (8/8)	88.9 (8/9)
尿路真菌症	尿路カンジダ症	4	3	0	57.1 (4/7)	57.1 (4/7)
合計		31	11	6	73.8 (31/42)	64.6 (31/48)

a)カンジダ性眼内炎，播種性カンジダ症を含む。

(c) 投与量別総合効果

投与量別有効率は，負荷投与量 800 mg 及び維持投与量 400 mg が投与された群（以下，800/400 mg 投与群），負荷投与量 400 mg 及び維持投与量 200 mg が投与された群（以下，400/200 mg 投与群）及び負荷投与量 200 mg 及び維持投与量 100 mg が投与された群（以下，200/100 mg 投与群）において，それぞれ 81.8% (9/11)，76.2% (16/21) 及び 62.5% (5/8) であり，400/200 mg 以上の群で有効率は高かった（表 14）。

全身性の真菌症である真菌血症，呼吸器真菌症及び真菌腹膜炎において，800/400 mg 投与群の有効率は 81.8% (9/11) で，400/200 mg 投与群の 64.3% (9/14) より高かった。また，重症又は難治性の消化管真菌症及び尿路真菌症では，400/200 mg 投与群及び 200/100 mg 投与群の有効率はそれぞれ 100% (7/7) 及び 62.5% (5/8) であったことから，400/200 mg での治療が望ましいと考えられた。

表 14 投与量別有効率^{a)}

感染症	800/400 mg	400/200 mg	200/100 mg	その他	合計
真菌血症	2/3	4/8	-	0/1 ^{b)}	6/12 (50.0%)
呼吸器真菌症	3/4	2/3	-	1/1 ^{c)}	6/8 (75.0%)
真菌腹膜炎	4/4	3/3	-	-	7/7 (100%)
小計	9/11 (81.8%)	9/14 (64.3%)	-	1/2	19/27 (70.4%)
消化管真菌症	-	4/4	4/4	-	8/8 (100%)
尿路真菌症	-	3/3	1/4	-	4/7 (57.1%)
小計	-	7/7 (100%)	5/8 (62.5%)	-	12/15 (80.0%)
合計	9/11 (81.8%)	16/21 (76.2%)	5/8 (62.5%)	1/2	31/42 (73.8%)

a) 有効率：有効例数 / (有効例数 + 無効例数)

b) 負荷投与量 800 mg 及び維持投与量 400 mg が投与されたが，CLcr 低下のため維持投与中に 200 mg に減量された。

c) 負荷投与量 400 mg 及び維持投与量 200 mg が投与されたが，血清抗原量が増加したため，維持投与中に 400 mg に増量された。

2) 真菌学的効果

治験責任医師は、投与前後の真菌学的検査結果を比較し、真菌学的効果を判定した。経過観察が不十分又は投与終了時の真菌学的検査が実施されていないものは「判定不能」とした。カンジダ症を対象として、投与前に病巣から検出された原因真菌が陰性化したものを「消失」とし、消失率（「消失」と判定された例数の割合）を算出した。なおクリプトコックス症については、血清学的検査により有効性の評価が行われ、ほとんどの症例で投与前後の真菌学的検査が実施されなかったため、真菌学的効果は「判定不能」とされた。

カンジダ属が検出された 32 例のうち 24 例で「消失」が認められ、消失率は 75.0%であった（表 15）。最も多く検出された *C. albicans* 22 例では、「消失」が 15 例に認められ、消失率は 68.2%であった。また、*C. albicans* 以外の *non-albicans Candida spp.* の 10 例（*Candida spp.* 及び *C. albicans* と *C. parapsilosis* の混合感染を含む）において、「消失」が 9 例で認められ、消失率は 90.0%であった。このことから、*non-albicans Candida spp.* に対しても有効であると考えられた。

表 15 検出真菌別真菌学的効果

検出真菌名	消失	減少	不変	増加	判定不能	消失率（%）	
						判定不能を除く	判定不能を含む
<i>C. albicans</i>	15	3	4	0	2	68.2 (15/22)	62.5 (15/24)
<i>Non-albicans Candida spp.</i>	9	0	0	1	4	90.0 (9/10)	64.3 (9/14)
<i>C. albicans</i> + <i>C. parapsilosis</i>	1	0	0	0	0	1/1	1/1
<i>C. glabrata</i>	0	0	0	0	2	-	0/2
<i>C. guilliermondii</i>	1	0	0	0	0	1/1	1/1
<i>C. krusei</i>	1	0	0	0	0	1/1	1/1
<i>C. lusitaniae</i>	1	0	0	0	0	1/1	1/1
<i>C. parapsilosis</i>	1	0	0	1	1	1/2	1/3
<i>C. tropicalis</i>	1	0	0	0	1	1/1	1/2
<i>Candida spp.</i> ^{a)}	3	0	0	0	0	3/3	3/3
小計	24	3	4	1	6	75.0 (24/32)	63.2 (24/38)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0	0	1	0	2	0/1	0/3
<i>Cryptococcus spp.</i> ^{a)}	0	0	0	0	1	-	0/1

a) 特定の菌種まで同定されなかった。

(2) 外国第 相試験における有効性評価（参考資料）

外国第 相試験は、深在性カンジダ症及びクリプトコックス症に対するホスフルコナゾールの有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検非対照試験であり、英国、フランス、ポーランド及び南アフリカにおいて実施した。

投与開始 2 日間は負荷投与として、本薬 800 mg/日を投与し、3 日目以降 400 mg/日を、28 日目まで維持投与することとした。なお投与量及び投与期間については、患者の状態を考慮して、治験責任医師が決定した。

65 例中 43 例が有効性評価対象例に分類された。有効性評価対象例に食道カンジダ症及び尿路カンジダ症は含まれておらず、組み入れられたすべての症例は全身性の真菌症であるカンジダ血症、気管支・肺カンジダ症、カンジダ腹膜炎及びクリプトコックス髄膜炎等であった。

診断別総合効果では、カンジダ症に対する有効率は 90.3%（28/31）であり、「判定不能」及び

治験責任医師が総合効果を評価しなかった症例を加えた場合の有効率は 73.7% (28/38) であった。国内第 相試験では組み入れがなかったクリプトコックス髄膜炎 (真菌髄膜炎) 5 例は、全例「有効」であった。この結果、全身性の真菌症に対するホスフルコナゾールの有効性が確認された。

外国第 相試験の有効率が、国内第 相試験に比べ高いのは、総合効果における「有効」の判定方法が異なることに起因している。すなわち、外国第 相試験では、有効性の評価項目である真菌学的効果、バイタルサイン及び内視鏡検査・画像診断の改善度の 3 項目中、いずれか 1 項目が「改善」と判定された場合、「有効」とした。一方、国内第 相試験では、有効性の評価項目の中で臨床症状及び内視鏡検査・画像診断の改善度が「改善」を示し、さらに真菌学的効果が「消失」又は「減少」、もしくは血清学的効果が「陰性化」又は「改善」で、いずれの評価項目も「増加」又は「悪化」が認められない場合、総合効果を「有効」とした。

投与量別の有効率を表 16 に示した。その結果、800/400 mg 投与群が全身性の真菌症 (カンジダ血症、気管支・肺カンジダ症、クリプトコックス髄膜炎) に対して有効であることが確認された。

表 16 外国第 相試験における投与量別有効率^{a)} (参考資料)

感染症	最終診断名	800/400 mg	400/200 mg	その他	合計
真菌血症	カンジダ血症 ^{b)}	3/3	-	3/3	6/6
呼吸器真菌症	気管支・肺カンジダ症	11/11	4/5	3/5	18/21
真菌腹膜炎	カンジダ腹膜炎	1/1	-	1/1	2/2
真菌髄膜炎	クリプトコックス髄膜炎	5/5	-	-	5/5
その他の真菌症	その他の重症又は難治性のカンジダ症	1/1	-	1/1	2/2
合計		21/21 (100%)	4/5	8/10 (80.0%)	33/36 (91.7%)

a) 有効率：有効例数 / (有効例数 + 無効例数)

b) 播種性カンジダ症を含む。

(3) フルコナゾールとの比較

1) フルコナゾールの製造承認申請時 (19 年 月 日申請) の成績と使用成績調査結果

本薬の国内第 相試験では、通常無菌部位である病巣から病原真菌を採取・検出することにより、対象患者の診断を厳密に行った。また、他の抗真菌薬の併用を認めなかった点において、フルコナゾールの国内第 相試験及び使用成績調査と方法が異なる。したがって、本薬とフルコナゾールの成績を厳密に直接比較することは困難と考えるが、本薬の国内第 相試験では深在性カンジダ症、深在性クリプトコックス症の 42 例、フルコナゾールの国内第 相試験では有効性評価対象例 58 例のうち、カンジダ症 38 例及びクリプトコックス症 4 例の計 42 例、使用成績調査では有効性評価対象例 2099 例 (アスペルギルス症 37 例含む) の成績を比較検討した。なお、フルコナゾールの国内第 相試験及び使用成績調査では判定不能例を除いていることから、同様に、本薬の国内第 相試験の成績も総合効果の判定不能例を除いた結果で比較した。

(a) 感染症別有効率

本薬の国内第 相試験の有効率は 73.8% (31/42) であり、フルコナゾールの国内第 相試験及び使用成績調査の有効率は、それぞれ 78.6% (33/42) 及び 81.0% (1700/2099) であった (表 17)。また、フルコナゾールの国内第 相試験において他の抗真菌薬を併用した症例を除いた場合の有効率は 72.7% (24/33) であった。

表 17 感染症別有効率 (%)

感染症	ホスフルコナゾール	フルコナゾール (静脈内投与)	
	国内第 相試験	国内第 相試験	使用成績調査
真菌血症	50.0 (6/12)	75.0 (12/16)	79.2 (524/662)
呼吸器真菌症	75.0 (6/8)	85.7 (12/14)	77.0 (631/819)
真菌腹膜炎	100 (7/7)	(1/1)	--
真菌髄膜炎	--	(2/3)	90.0 (9/10)
消化管真菌症	100 (8/8)	(1/2)	82.9 (92/111)
尿路真菌症	57.1 (4/7)	83.3 (5/6)	89.3 (444/497)
合計	73.8 (31/42)	78.6 (33/42)	81.0 (1700/2099)

(b) 投与量別有効率

本薬 800/400 mg 投与群及び 400/200 mg 投与群の有効率は、それぞれ 81.8% (9/11) 及び 76.2% (16/21) であった (表 18)。また、フルコナゾールの国内第 相試験及び使用成績調査において、1 日投与量が 200 mg 以上であった症例の有効率は、それぞれ 81.0% (17/21) 及び 80.5% (1244/1545) であった。

表 18 投与量別有効率 (%)

ホスフルコナゾール		フルコナゾール (静脈内投与)		
負荷投与量 / 維持投与量	国内第 相試験	1 日投与量	国内第 相試験	使用成績調査
800/400 mg	81.8 (9/11)	400 mg 以上	(4/4)	74.9 (349/466)
400/200 mg	76.2 (16/21)	200 ~ 400 mg 未満	76.5 (13/17)	82.9 (895/1079)
200/100 mg	62.5 (5/8)	100 ~ 200 mg 未満	78.6 (11/14)	83.2 (431/518)
その他 ^{a)}	(1/2)	100 mg 未満	71.4 (5/7)	69.4 (25/36)
合計	73.8 (31/42)	合計	78.6 (33/42)	81.0 (1700/2099)

a) 負荷投与量 800 mg 及び維持投与量 400 mg が投与されたが、CLcr 低下のため維持投与中に 200 mg に減量された 1 例及び負荷投与量 400 mg 及び維持投与量 200 mg が投与されたが、血清抗原量が増加したため、維持投与中に 400 mg に増量された 1 例。

以上の結果から、本薬とフルコナゾールの成績は同程度であり、フルコナゾールの成績は本薬の国内第 相試験成績を支持するものと考えられた。

2) 臨床分離株の薬剤感受性の推移

フルコナゾール市販後 1995 年まで、フルコナゾールに対する酵母様真菌の感受性は、フルコナゾール申請時 (1987 年) と比較して大きな変化がないことが報告されている (表 19)。さらに、今回実施した非臨床試験の結果 (1995 ~ 1997 年分離株) [2.6.2.2 効力を裏付ける試験 (b) 臨床分離保存株に対する抗真菌活性の項参照] 及び国内第 相試験における分離株での結果

(1999～2001年分離株)[5.3.5.2 非対照試験報告書 治験 No.UK-292,663-JP- -601 参照]からも、臨床分離株のフルコナゾールに対する感受性に大きな変化はみられなかった。

表 19 臨床分離株におけるフルコナゾールの MIC の推移

真菌名	製造承認申請時 (1987年)			1995年		
	MIC($\mu\text{g/mL}$)			MIC($\mu\text{g/mL}$)		
	株数	幾何平均	範囲	株数	幾何平均	範囲
<i>C. albicans</i>	64	0.19	0.05～0.78	89	0.26	0.1～0.78
<i>C. glabrata</i>	6	11.14	6.25～12.5	26	7.95	3.13～25
<i>C. guilliermondii</i>	5	3.13	1.56～6.25	1	3.13	3.13
<i>C. krusei</i>	3	15.75	12.5～25	4	8.84	3.13～12.5
<i>C. parapsilosis</i>	8	0.39	0.2～0.78	35	0.52	0.39～1.56
<i>C. tropicalis</i>	13	0.41	0.2～1.56	30	0.44	0.2～0.78
<i>C. neoformans</i>	18	4.03	6.25～25	3	7.87	6.25～12.5

(4) 有効性評価のまとめ

国内第 Ⅲ 相試験の成績に基づき、有効性を評価した。本治験は、深在性真菌症患者を対象とする多施設共同非盲検非対照試験として実施し、投与開始 2 日間、維持量の倍量を投与する負荷投与法を採用した。

本薬の深在性真菌症に対する有効率は 73.8% (31/42) であった。また、カンジダ属に対する真菌消失率は 75.0% (24/32) であった。全身性の真菌血症、呼吸器真菌症及び真菌腹膜炎に対する有効率は、800/400 mg 投与群及び 400/200 mg 投与群で、それぞれ 81.8% (9/11) 及び 64.3% (9/14) であった。また、重症又は難治性の消化管真菌症及び尿路真菌症に対して、400/200 mg 投与群で 100% (7/7) であった。

以上のことから、ホスフルコナゾールは真菌血症、呼吸器真菌症及び真菌腹膜炎に対する 800/400 mg 又は 400/200 mg 投与並びに消化管真菌症及び尿路真菌症に対する 400/200 mg 投与が、有効であり、その有効性は活性本体であるフルコナゾールの承認申請時の成績及び使用成績調査からも支持された。

2.5.5 安全性の概括評価

健康被験者における安全性は、国内において実施した単回投与試験（治験 No.UK-292,663-JP-501）並びに英国を中心とする欧州において実施した単回投与 6 試験（治験 No.252-201, 252-202, 252-204, 252-205, 252-210, 252-211）及び反復投与 4 試験（治験 No.252-203, 252-205, 252-209, 252-212）の計 10 試験を対象に評価した。

また、深在性真菌症患者における安全性は、国内において実施した第 Ⅲ 相試験（治験 No.UK-292,663-JP-601）を対象に評価した。

なお、外国で実施した第 Ⅲ 相試験（治験 No.252-302）の成績は、安全性評価の参考資料とした。

(1) 健康被験者における安全性の評価

1) 日本人健康被験者における安全性の評価

国内で実施した第 Ⅲ 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 Ⅲ 相試験（治験 No.252-210）における 12 例、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。

国内試験ではホスフルコナゾール 50～2000 mg が単回静脈内投与された。また、ドイツにおける試験では、ホスフルコナゾール 1000 mg が単回静脈内投与された。

その結果、ホスフルコナゾール投与後に、因果関係を否定できない有害事象として 60 例中 3 例に 3 件の頭痛が発現した。頭痛の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。

国内及びドイツで実施された試験から、ホスフルコナゾールの日本人健康被験者に対する忍容性は良好であり、安全性に問題はなかった。

なお、ドイツで実施した試験でも、日本人健康被験者と外国人健康被験者で、発現した有害事象の種類、発現率及び重症度はほぼ同様であり、両被験者群に対する忍容性はいずれも良好であった。

2) 外国人健康被験者における安全性の評価

欧州において英国を中心に、外国人健康被験者を対象とした第 Ⅲ 相試験を実施し、単回投与（50～2000 mg）では延べ 174 例、反復投与（500 mg, 1000 mg）では延べ 93 例を対象に、最長 14 日間までの投与を行った。

単回投与を受けた被験者のうち、29.9%（52/174）に因果関係を否定できない有害事象が認められた。そのうち、100 mg 単回投与を受けた 2 例で発現した 3 件（腹痛、頭痛、下痢）が重度と判定されたが、いずれも処置を必要とすることなく回復した。また、その他の有害事象は軽度又は中等度と判定され、臨床上問題はなかった。

反復投与を受けた被験者のうち、52.7%（49/93）に因果関係を否定できない有害事象が認められた。1000 mg 反復投与でみられた 1 件（頭痛）が重度と判定された以外、いずれも軽度又は中等度であった。ボーラス投与中あるいはその直後に、一過性の刺痛感を伴う等の錯感覚が 18 例に認められた。しかし、これらの有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、投与を中止した症例はなかった。

以上の結果、単回投与では 2000 mg まで、反復投与では 1000 mg の最長 14 日間までの安全性

に、臨床的に重大な問題がないことを確認した。

3) 健康被験者におけるフルコナゾールとの比較検討

健康被験者を対象として、ホスフルコナゾール 1000 mg とフルコナゾール 800 mg を投与したときの安全性を、単回又は反復投与のクロスオーバー試験（単回投与：治験 No.252-202，反復投与：治験 No.252-203，252-209）で比較し、フルコナゾールをリン酸エステル化することにより、新たな有害事象が発現するか否かを検討した。

因果関係を否定できない有害事象が、ホスフルコナゾール群で 32.4%（23/71）及びフルコナゾール群で 27.5%（19/69）に認められた。因果関係を否定できない有害事象の発現のため、ホスフルコナゾール群及びフルコナゾール群で、それぞれ 1 例（ホスフルコナゾール群：血栓性静脈炎，フルコナゾール群：末梢性浮腫）が投与を中止した。ホスフルコナゾール群で発現した頭痛 1 件のみ重度と判定されたが、他の有害事象はホスフルコナゾール群及びフルコナゾール群のいずれにおいても軽度又は中等度と判定された。

以上より、ホスフルコナゾール特有の有害事象はなく、ホスフルコナゾールとフルコナゾールの間に安全性の差は認められなかった。

(2) 深在性真菌症患者における安全性の評価

深在性真菌症患者を対象として、安全性を検討した。なお、第 Ⅲ相試験ではホスフルコナゾールの投与量をフルコナゾール換算量で示した。

国内で実施した第 Ⅲ相試験では、最初の 2 日間は負荷投与量として 800 mg，400 mg 又は 200 mg，以後 3 日目から維持投与量としてその半量を投与した。

800/400 mg，400/200 mg 及び 200/100 mg 投与群の症例数は、それぞれ 36 例，34 例及び 15 例で、その他は 10 例であった。

また、投与期間の中央値は 13 日で、範囲は 1～28 日であった。総投与量の内訳は、3600 mg 未満，3600mg 以上 6400 mg 未満及び 6400 mg 以上の群で、それぞれ 48 例，29 例及び 18 例であった。

1) 有害事象

有害事象は 81.1%（77/95）に 263 件認められた。そのうち、因果関係を否定できない有害事象が 22 例（23.2%）に 40 件認められた（表 20）。有害事象 263 件のうち 223 件において、治験薬との因果関係が否定されたのは、多くの有害事象が合併症に起因するものと判断されたためである。合併症は投与開始時点で 95 例中 93 例に 476 件認められ、主なものは肝障害，細菌性感染症，糖尿病，高血圧疾患及び悪性新生物等であった。

表 20 国内第 相試験における有害事象の要約

安全性評価対象例数	治験 No.UK-292,663-JP- -601	
	95	
因果関係	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
有害事象発現件数	263	40
有害事象発現例数 (%)	77 (81.1)	22 (23.2)
重度の有害事象発現例数 (%)	35 (36.8)	6 (6.3)
有害事象による中止例数 (%)	24 (25.3)	7 (7.4)

因果関係を否定できない 40 件の有害事象のうち、多くみられた有害事象は、発疹 (4 件)、肝機能検査値異常 (3 件) 及び浮動性めまい (3 件) であった (表 21)。いずれの事象もフルコナゾールで既知の有害事象であった。重症度は、肝機能検査値異常 (2 件)、発疹 (2 件)、肝障害 (1 件) 及び腎機能障害 (1 件) の計 6 件が重度と判定されたが、その他は軽度又は中等度と判定された。

表 21 国内第 相試験における因果関係を否定できない主な有害事象 (発現率 2%以上)

器官分類	有害事象名	発現件数 (%)	軽度	中等度	重度
全身	疼痛	2 (2.1)	2	0	0
消化器	肝障害	2 (2.1)	0	1	1
	肝機能検査値異常	3 (3.2)	1	0	2
	嘔気	2 (2.1)	0	2	0
神経	浮動性めまい	3 (3.2)	3	0	0
皮膚・皮膚付属器	発疹	4 (4.2)	2	0	2

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象が 95 例中 30 例に 78 件発現した。そのうち死亡例は 24 例であった。治験責任医師により、いずれも本薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象を器官別に分類すると、呼吸器系が 12 例、心・血管系及び新生物 (腫瘍) が各 8 例、肝臓・胆管系、代謝・栄養、血小板・出血凝固及び泌尿器系が各 5 例であった。

(a) 死亡

深在性真菌症患者を対象とした第 相試験において、死亡例は 24 例であった。死因については治験責任医師により、患者が有する合併症に起因するものと判断され、因果関係は全例否定された。

死亡した 24 例のうち、投与期間中に死亡した症例は 3 例で、各々の投与期間は、10 日、14 日及び 18 日間であった。治験責任医師はそれらの死因について、それぞれ播種性血管内凝固症候群、多臓器不全並びに肺炎の悪化、肺化膿症の悪化及び急性呼吸不全と判断した。

投与後 30 日以内に死亡した症例は 20 例であった。また 1 例は、投与後 30 日以内に発現した有害事象により、投与後 30 日以上が経過してから死亡した。

(b) 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象が6例に発現し、そのうち5例（呼吸不全・ICUへの搬送，播種性血管内凝固症候群の疑い・血小板数減少，血圧低下・下血・腸出血疑い，喀血，真菌症の亢進）は回復し，残りの1例（腸閉塞）も発現時より改善したことが確認された。

3) 有害事象による投与中止例

24例が有害事象（有害事象として報告された臨床検査値異常を含む）のため治験を中止した。そのうち7例において，本薬との因果関係を否定できなかった。7例の内訳は，肝機能検査値の異常（3例），発疹（2例），肝障害（1例）及び腎機能検査値の異常（1例）であった。

投与中止後，全例において，有害事象の消失が確認された。

4) 投与量及び投与期間別の有害事象発現率

因果関係を否定できない有害事象の発現率は，800/400 mg，400/200 mg 及び 200/100 mg 投与群において，それぞれ 27.8%（10/36），23.5%（8/34）及び 6.7%（1/15）であった。200/100 mg 投与群では発現率が低かったが，400/200 mg 及び 800/400 mg 投与群の間では発現率に差はみられなかった（表 22）。また，重度と判定された有害事象の発現率についても 3 群間で差はみられなかった。

表 22 投与量別有害事象（因果関係を否定できない）の要約

投与量（負荷投与量/維持投与量）	800/400 mg	400/200 mg	200/100 mg	その他
安全性評価対象例数	36	34	15	10
有害事象発現件数	13	16	1	10
有害事象発現例数（%）	10 (27.8)	8 (23.5)	1 (6.7)	3 (30.0)
重度の有害事象発現例数（%）	2 (5.6)	2 (5.9)	1 (6.7)	1 (10.0)
有害事象による中止例数（%）	2 (5.6)	3 (8.8)	1 (6.7)	1 (10.0)

総投与量別の有害事象発現率は，総投与量が 3600 mg 未満，3600mg 以上 6400 mg 未満及び 6400 mg 以上の群で，それぞれ 25.0%（12/48），13.8%（4/29）及び 33.3%（6/18）であり，総投与量と有害事象の発現率に明らかな関連は認められなかった。

投与期間別の有害事象発現率は，1 週間未満，1 週間以上 2 週間未満及び 2 週間以上 4 週間以内で，それぞれ 28.6%（4/14），23.7%（9/38）及び 20.9%（9/43）であり，発現率に差はみられなかった。

負荷投与期間中（投与開始後 2 日間）に 6.3%（6/95），6 件の有害事象が発現した。その内訳は疼痛 2 件，嘔気 1 件，浮動性めまい 1 件，発疹 1 件及び粘膜疹 1 件であった。なお，疼痛及び粘膜疹は負荷投与期間中にのみ認められたが，いずれも軽度であり，投与継続中に消失した。

5) 安全性に及ぼす内因性要因の影響

(a) 男性及び女性患者における有害事象

性別によって有害事象の発現に差がみられるか否かを検討するため、男性患者と女性患者に分けて検討した。

因果関係を否定できない有害事象の発現率は、男性患者及び女性患者で、それぞれ 26.9% (14/52) 及び 18.6% (8/43) であり、差はなかった。また、有害事象の種類についても差はみられなかった。

(b) 高齢患者における有害事象

高齢患者における有害事象の発現を非高齢患者と比較するため、65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者に分けて検討した。

因果関係を否定できない有害事象の発現率は、高齢患者及び非高齢患者で、それぞれ 23.9% (11/46) 及び 22.4% (11/49) であり、発現率に差はなかった。また、有害事象の種類についても差はみられなかった。

(c) 腎機能別に分類した患者における有害事象

CLcr 値を指標として、深在性真菌症患者の腎機能を分類し、有害事象の発現について比較した。なお、CLcr 値は血清クレアチニン値から算出した。

CLcr 50 mL/min 以下の群と 50 mL/min を超える群における有害事象の発現率は、それぞれ 22.2% (4/18) 及び 25.0% (17/68) であり、発現率に差はなかった。この結果から、腎機能の低下が推定される患者には、CLcr 値を指標にして、投与量を半量に調節することにより、有害事象の発現が増加することはないと考えられた。

6) 臨床検査値の異常変動

国内第 Ⅲ 相試験で本薬の投与を受けた 95 例の臨床検査値を評価した。臨床検査値の異常変動は、各検査値の投与前値（ベースライン）が基準値内である場合と、基準値外にある場合とに区別し、評価を行った。その結果、ベースラインが基準値内の場合、95 例中 71 例（75%）に臨床検査値の異常変動が認められ、主なものは単球増加 29% (23/79)、尿潜血陽性 25% (13/51)、 γ -GTP 増加 21% (9/42) 及び血漿アルブミン減少 21% (4/19) であった。また、ベースラインが基準値外では 94 例中 57 例（61%）に臨床検査値の異常変動が認められ、主なものは BUN 増加 33% (7/21)、 γ -GTP 増加 32% (15/47)、血清クレアチニン増加 31% (4/13)、AST (GOT) 増加 29% 及び ALT (GPT) 増加 27% (12/45) であった。

(3) 外国試験（治験 No.252-302）における安全性の評価（参考資料）

英国、フランス、ポーランド及び南アフリカにおいて、深在性カンジダ症及びクリプトコックス症に対する有効性と安全性を検討した。

投与開始 2 日間は、負荷投与量として 800 mg を、その後 3 日目から維持投与量として 400 mg を静脈内ボラス投与することとしたが、実際の用量と投与期間は治験責任医師が患者の状態と

CLcr 値から判断し、決定した。

表 23 外国第 相試験における有害事象の要約 (参考資料)

安全性評価対象例数	治験 252-302	
	65	
因果関係	因果関係を問わない	因果関係を否定できない
有害事象発現件数	283	15
有害事象発現例数 (%)	62 (95.4)	9 (13.8)
重度な有害事象発現例数 (%)	41 (63.1)	0
有害事象による中止例数 (%)	3 (4.6)	0
有害事象による減量又は一時中断例 (%)	5 (7.7)	1 (1.5)

有害事象は 65 例中 62 例 (95.4%) に 283 件認められた (表 23)。そのうち、因果関係を否定できない有害事象は、9 例に 15 件認められたが、国内第 相試験で発現した有害事象とほとんどが共通しており、重度のものはなかった。これらの有害事象は患者の有する合併症に起因していると考えられた。因果関係を否定できない有害事象のうち 9 例中 5 例で、消化器系 (嘔気、嘔吐、下痢、胃腸出血、肝機能検査値異常) の有害事象が認められた。

負荷投与期間中 (投与開始 1~2 日)、3 例に 3 件 (肝機能検査値異常、嘔気、嘔吐) の因果関係を否定できない有害事象が発現したが、いずれの有害事象も軽度もしくは中等度であり、800mg 負荷投与の安全性に問題はないと考えられた。

投与量別の有害事象発現率では、800/400 mg 投与群及び 400/200 mg 投与群において、18.5% (5/27) 及び 7.1% (1/14) であった。800/400 mg 投与群で発現した 5 件の有害事象 (下痢、肝機能検査値異常、嘔気、嘔吐、錯感覚) は、いずれも軽度もしくは中等度であり、800/400 mg 投与群の安全性に問題はないと考えられた。

重篤な有害事象は 65 例中 35 例に 72 件報告されたが、いずれの事象も患者の有する合併症に起因するものであり、全例本薬との因果関係が否定された。多く報告された事象は、敗血症又は感染症に関連した重篤な有害事象が 20 例、多臓器不全が 8 例及び心血管系の有害事象が 7 例であった。重篤な有害事象が発現した 35 例中 25 例が、投与期間中 (19 例) 又は最終投与後 30 日以内 (6 例) に死亡した。いずれの患者も投与前から重篤な合併症を有しており、本薬との因果関係はすべて否定された。投与開始時点で多くの患者が、腎障害、細菌性敗血症、呼吸器疾患及び心血管疾患等の合併症を有しており、65 例の患者で 528 件の合併症が記録されていたことから、多くの患者が重篤な病状に陥っていたと推察された。

(4) フルコナゾールとの比較

ホスフルコナゾールの副作用 (治験薬との因果関係を否定できない有害事象) 発現率は 23.2% (22/95) であり、フルコナゾール承認申請時 (24.3%) 及び使用成績調査 (10.8%) の副作用発現率と同程度であった。また、ホスフルコナゾールの腎機能及び肝機能に関する副作用発現率は、1.1% (1/95)、5.3% (5/95) であり、フルコナゾールの使用成績調査の副作用発現率は、腎機能障害などを含む代謝・栄養障害系に対しては 4.3%、肝臓・胆道系に対しては 5.2% であり、ホス

フルコナゾールとほぼ同程度であった。

(5) 他のアゾール系抗真菌薬の使用で発現することが知られている有害事象

他のアゾール系抗真菌薬の使用で発現する有害事象として、消化器系あるいは皮膚・皮膚付属器系の事象が主な副作用として知られており、本薬で認められた因果関係を否定できない有害事象と共通であった。

ミコナゾール及びイトラコナゾールの副作用の要約を以下に示した。

1) ミコナゾールの副作用（添付文書より）

総症例 1,368 例中、176 例（12.9%）に副作用が認められている。その主なものは悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状（5.6%）、AST（GOT）・ALT（GPT）の上昇等の肝機能障害（2.1%）、発疹、そう痒感等の過敏症状（1.8%）、頭痛・頭重感等の精神神経系症状（0.6%）であった。（再審査終了時）

2) イトラコナゾールの副作用（添付文書より）

総症例 5,425 例中、副作用（臨床検査値異常を含む）は 431 例（7.94%）544 件に認められた。その主なものは肝機能異常（AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等）130 件（2.40%）、胃不快感 70 件（1.29%）、嘔気 31 件（0.57%）、発疹 20 件（0.37%）等であった。（再審査終了時）

(6) 前臨床試験で観察された毒性所見の臨床試験における発現

1) 甲状腺ろ胞肥大

軽微な甲状腺ろ胞肥大が、ラット 1 カ月毒性試験の 160 mg/kg 群雄及び 6 カ月毒性試験の 40 mg/kg 以上の投与群雄で認められた。雌では甲状腺に変化はみられなかった。

ラットにおける甲状腺ろ胞肥大は多くの薬物で認められ、肝臓における甲状腺ホルモン代謝の増加によるものと報告されている [2.4.4.7 所見の考察及び安全性の評価 (3) 甲状腺ろ胞肥大の項参照]

第 相試験（治験 No.252-209）において、健康被験者にホスフルコナゾール 1000 mg あるいはフルコナゾール 800 mg を 14 日間投与し、遊離 T_4 （チロキシン）、遊離 T_3 （トリヨードチロニン）及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）を測定したが、甲状腺機能に異常は認められなかった。

2) 心拍数と QT 間隔の変化

イヌの 1 カ月毒性試験における 36 mg/kg 以上の群及び 6 カ月毒性試験における 30 mg/kg 以上の群で、心電図の変化（QT 間隔の増加）を伴う心拍数の軽度減少が認められた [2.4.4.7 所見の考察及び安全性の評価 (5) QT 間隔と心拍数の関連の項参照]

第 I 相試験において、ホスフルコナゾールが投与された 201 例に臨床的に問題となる心電図異常はみられなかった。CPMP ガイドラインに準じてこれらの心電図を解析した結果、「催不整脈作用あり」と判断される成人男性 450 ms 以上又は成人女性 470 ms 以上の QTc 間隔の延長は、最大 2000 mg まで投与してもみられなかった。また、「QTc 間隔延長の境界域」に該当する QTc 間

隔の変化が一部みられたが、いずれも健康被験者における正常な変動範囲に含まれていた。これらのことから、ヒトにおいて、本薬が QTc 間隔の延長を引き起こすとは考えられなかった。なお、第 相試験においては、深在性真菌症患者の多くが重篤な基礎疾患のため種々の輸液や併用薬の投与を受けており、心電図成績を正確に記録し、本薬の影響を評価することは困難であると考え、心電図の測定を検査項目として加えなかった。

3) リン酸のヒトへの影響

ホスフルコナゾールの加水分解により生ずるリン酸の量はホスフルコナゾールの 1 g あたりリン酸 (PO_4^{3-}) 246 mg である。ホスフルコナゾールのラット 6 カ月毒性試験では、40 mg/kg 群 (リン酸 PO_4^{3-} 9.8 mg/kg に相当) で体重増加抑制が認められたが、フルコナゾールでも同様に認められており、血液生化学的検査では無機リン、カルシウム、その他の電解質に変化はみられていないことから、加水分解後に放出されるリン酸による変化ではないと判断された。また、ホスフルコナゾールの最大臨床使用量は 1009 mg/日で、ヒトの平均体重を 50 kg とするとリン酸 (PO_4^{3-}) 投与量は 5.0 mg/kg/日になり、ホスフルコナゾールより生成されたリン酸の量は人体の総リン酸濃度 (脂肪を含まない体重あたり 12 g/kg)、軟部組織内量 (ヒト体重あたり 4.8 g/kg)、循環血漿中濃度 (150 mg/L) を有意に変化させることはないと思なされた。従って、加水分解後に放出されるリン酸量はヒトへの安全性に影響を及ぼすものではないと判断された [2.4.4.7 所見の考察及び安全性の評価 (9) リン酸の毒性の項参照]

なお、治験 No.252-203、252-204 及び 252-205 で測定した無機リン濃度に臨床的に有意な変化は認められなかった。

(7) 安全性評価のまとめ

健康被験者を対象とした臨床第 相試験及び深在性真菌症患者を対象とした国内臨床試験から本薬の安全性を評価した。

健康被験者を対象とした安全性評価において、ホスフルコナゾール単回投与で 2000 mg まで、反復投与で 1000 mg、14 日間までの安全性に問題がないことが確認された。日本人及び外国人健康被験者で、発現した有害事象の種類、発現率及び重症度はほぼ同様であった。また、ホスフルコナゾールとフルコナゾールの間に安全性の結果に差は認められず、ホスフルコナゾール特有の有害事象はなかった。

深在性真菌症患者を対象とした国内第 相試験の結果、95 例中 22 例に 40 件の因果関係を否定できない有害事象が認められたが、いずれもフルコナゾールで既知の有害事象であった。多くみられた有害事象は発疹 (4 件)、肝機能検査値異常 (3 件) 及び浮動性めまい (3 件) であった。また、死亡及び重篤な有害事象との因果関係は、治験責任医師によりいずれも否定され、患者の有する合併症に起因するものと判断された。

国内でのフルコナゾールの使用成績調査から、フルコナゾール 400 mg を超える投与量は未承認用量であるが、使用実績として 14 例の報告があり、副作用がなかったことが確認されている。

以上の結果から、ホスフルコナゾールで発現した有害事象はいずれもフルコナゾールで既知で

あることから、新たな安全性上の問題はなく、本薬 800/400 mg^{注)} 及び 400/200 mg^{注)} 投与は、深在性真菌症の治療に際して問題ないものと考えられた。

注) ホスフルコナゾールの投与量はフルコナゾール換算量で記載した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

ホスフルコナゾールはフルコナゾールの溶解性を高めたフルコナゾールのプロドラッグであり、フルコナゾールを少ない投与液量で投与することが可能である。ホスフルコナゾールはフルコナゾールと同様、深在性カンジダ症及びクリプトコックス症に対し有効であり、その安全性もフルコナゾールとほぼ同様であった。ホスフルコナゾールではフルコナゾールの高用量（400, 800 mg）投与時の液量負担を軽減することが可能となり、簡便なボラス投与や外国で実施されている負荷投与も可能となった。すなわち、重症又は難治性真菌症患者のうち、心疾患および腎機能障害を持つような患者においても、本薬はわずか 10 mL の液量で 800 mg の負荷投与が可能である。現在、フルコナゾール製剤にはカプセル剤と静注液があるが、これに加え新たなホスフルコナゾールボラス投与製剤を加えることができ、重症又は難治性真菌症患者に新たな選択肢を提供できると期待される。

国内外で実施された非臨床試験及び臨床試験の結果をふまえ、以下にホスフルコナゾールのベネフィットとリスクをまとめた。

(1) ベネフィット

1) ホスフルコナゾールは重症又は難治性真菌症患者の治療に対し有用である。

ホスフルコナゾールの有効率は 73.8% (31/42)、真菌学的効果は 72.7% (24/33) であった。検出真菌別真菌学的効果は、*C. albicans* に対しては 68.2% (15/22)、*non-albicans Candida spp.* に対しては 90.0% (9/10) であり、ホスフルコナゾールは *C. albicans* だけでなく、*non-albicans Candida spp.* に対しても有効であると考えられた。

真菌血症、呼吸器真菌症及び真菌腹膜炎に対する有効率は、400/200 mg 又は 800/400 mg を投与した場合、それぞれ 64.3% (9/14)、81.8% (9/11) であり、消化管真菌症及び尿路真菌症に対して 400/200 mg を投与した場合、100% (7/7) であった。これらのことから、ホスフルコナゾールは深在性カンジダ症及びクリプトコックス症に対し、負荷投与量 400 mg、維持投与量 200 mg として静脈内投与した場合有効であり、特に真菌血症、呼吸器真菌症及び真菌腹膜炎に対しては負荷投与量 800 mg、維持投与量 400 mg を投与した場合、より高い有効率が得られると考えられた。

フルコナゾール承認時の臨床試験における有効率は 78.6% (33/42)、真菌消失率は 76.3% (29/38)^{注)} であり、ホスフルコナゾールはフルコナゾール承認時の成績とほぼ同程度の有効率及び真菌消失率を示した。ホスフルコナゾールは重症又は難治性真菌症患者を対象としたこと、フルコナゾールの臨床試験では他の深在性真菌症治療薬の併用が認められていたことを考慮すると、ホスフルコナゾールの重症又は難治性真菌感染症に対する有効性はフルコナゾールとほぼ同様であることが示唆された。一方、ホスフルコナゾールでは静脈内ボラス投与方法及び負荷投与方法を採用したにも関わらず、ホスフルコナゾールに特有の副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）はみられなかった。ホスフルコナゾール投与後の安全性はフルコナゾール投与後と同様であると推察され、ホスフルコナゾールは重症又は難治性真菌症に対し有用であると考えられた。

注) カンジダ症及びクリプトコックス症のみ集計した。

2) 負荷投与が可能となり、治療早期から有効域の血中濃度を得ることができる。投与早期からフルコナゾールに低感受性の真菌に対する治療効果が期待できる。

外国ではフルコナゾール投与に際し、投与初日に倍量を投与する負荷投与が実施されている。そこで、本邦においても液量負担の少ないホスフルコナゾールを用いて、より早期から有効域の血中濃度を得ることのできる負荷投与法を採用することとした。

フルコナゾールの血中濃度半減期は約 30 時間と長く、また血中濃度が定常状態に達するまで 6~10 日間を要する^{参考文献 20)}。ホスフルコナゾールでは投与初日及び 2 日目に 1000 mg を負荷投与した場合、投与 3 日目には定常状態に達することが確認された。この負荷投与により投与初日から *C. glabrata*^{注)} や *Cryptococcus neoformans*^{注)} に対する MIC₈₀ (いずれも 8 µg/mL) を上回る血漿中濃度が得られることが確認された。

3) 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することが可能となった。

ホスフルコナゾールはフルコナゾールに比べ溶解性を高めたことから、投与液量をフルコナゾールの 1/40 にすることが可能となった。通常、フルコナゾールは点滴静注として投与されるが、ホスフルコナゾールでは投与液量の少量化により静脈内ボラス投与が可能となり、薬剤投与時間を短縮することが可能となった。特別な輸液スケジュールの調整や 1 日輸液量の調整を必要とせずに投与することも可能である。

またホスフルコナゾール注射剤はフルコナゾール静注液に比べ高濃度の製剤であるため、フルコナゾールに比べ大幅にバイアルピンを小型化することが可能となった。

表 24 ホスフルコナゾールバイアルとフルコナゾールバイアルの比較

	胴径 × 高さ	製品重量
ホスフルコナゾール 252.3 mg/2.5 mL (フルコナゾールとして 200 mg/2.5 mL)	約 22 × 43 mm	約 15 g
ジフルカン® 200 mg/100 mL	約 50 × 103 mm	約 190 g ^{a)}

a) プラスチック製点滴用ハンガーを除く。

これらのことから、ホスフルコナゾールは投与時間及び投与液量の負担を軽減することが可能となった。

(2) リスク

ホスフルコナゾールの活性本体であるフルコナゾールは本邦のみならず、世界各国で発売され、これまで 5000 万人を超える患者で使用されており、フルコナゾールは本邦及び外国において公知である。

ホスフルコナゾールの国内第 相試験では投与初日と 2 日目に最大 800 mg を用いた負荷投与を行い、またその投与方法は静脈内ボラス投与としたにもかかわらず、認められた副作用はフ

注) 臨床分離保存株 (2.6.2.2(1)2)(b) 臨床分離保存株に対する抗真菌活性)

ルコナゾール投与時にみられるものと同様であり、ホスフルコナゾールに特有の副作用はなかった。

(参考)ホスフルコナゾールの想定される患者と位置づけ

ホスフルコナゾールは、現在フルコナゾール静注液 200～400 mg で治療されている重症又は難治性真菌感染症患者を治療対象として開発され、液量負担の軽減及び負荷投与法の提供を可能とした。本邦ではこれまでに日本血液学会（1997年）^{参考文献 1)}や日本感染症学会（1998年）^{参考文献 2)}において、深在性真菌症の経験的治療及び治療に関する検討が行われ、深在性真菌症治療の第一選択薬としてフルコナゾール 200～400 mg が推奨されている。これらの検討で対象となった患者（白血病患者、好中球非減少患者）はいずれも深在性真菌症の高リスク患者で、真菌症が発症した場合、その病状の進展は極めて早く、できるだけ速やかな治療効果が望まれている。また、深在性真菌症患者のうち、重症又は難治性の患者は、集中治療室で治療されることが多いが、これらの患者は生体の恒常性維持機能が低下している上に、経口摂取ができない場合がほとんどであるため、輸液により栄養・水分が供給されている。本薬はこれらの患者に対し、液量負担の軽減や負荷投与法の適用による新たな臨床的有用性を提供できると考えられる。

フルコナゾールの市販剤型にはカプセル剤と静注液がある。カプセル剤は主に軽症から中等症の場合や経口摂取が容易な場合に用いられているが、静注液は病状を問わず、経口投与が困難な場合に用いられている。ホスフルコナゾールはこれまで主にフルコナゾール静注液でカバーされていた重症又は難治性真菌感染症患者をその治療対象としており、液量・電解質調整を必要とする患者（心疾患、腎疾患及び重篤な基礎疾患を持つ患者）において、このような特長が生かされ、今後、フルコナゾール静注液に代わって用いられてゆくものと考えられる。

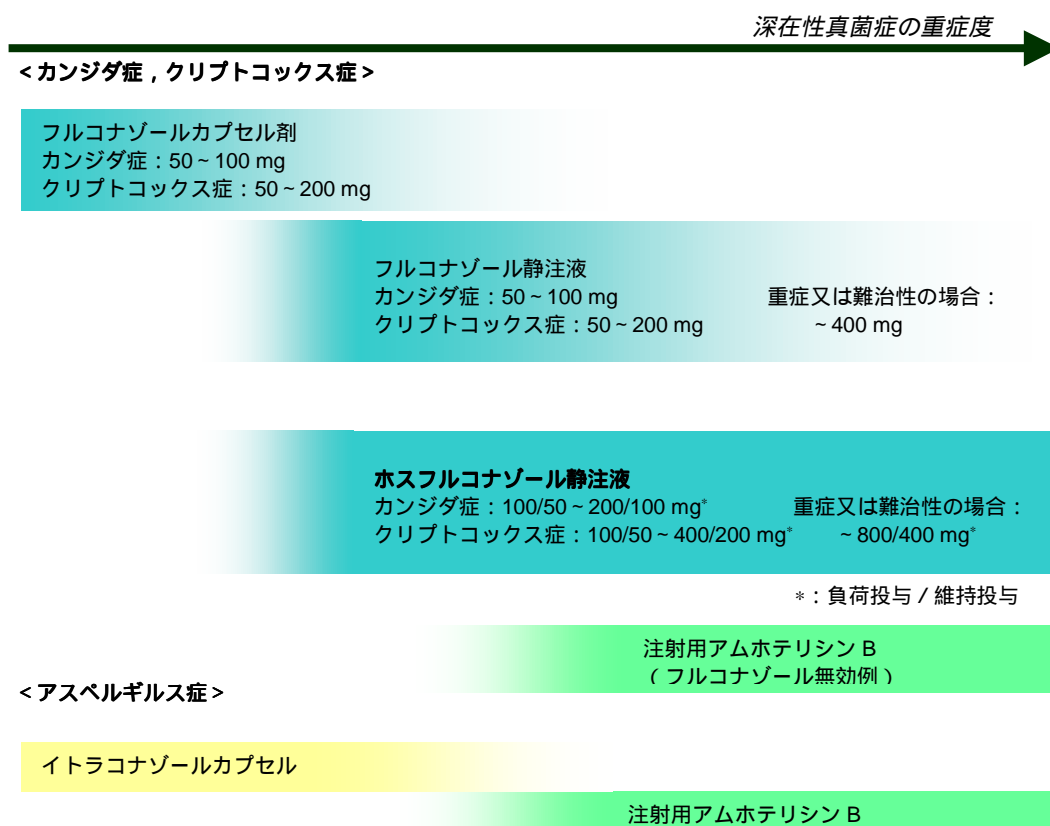


図 1 深在性真菌症治療薬の位置付け

2.5.7 参考文献

- 1) 正岡 徹. 白血病治療に合併する真菌感染症の Empiric Therapy 日本におけるコンセンサスを求めて Jap J Antibio 1997; 50: 669-682.
- 2) 相川 直樹, 谷村 弘, 河野 茂, 吉田 稔. 好中球非減少患者に発症する深在性カンジダ症の診断と治療 日本におけるコンセンサスを求めて Jap J Antibio 1998; 51: 721-734.
- 3) 山口 英世. 病原真菌と真菌症. 初版, 南山堂;1999. P30-46.
- 4) National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990 – May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System. Am J Infect Control 1999; 27: 520-532.
- 5) Beck-Sagué CM, Jarvis WR, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980 – 1990. J Infect Dis 1993; 167: 1247-1251.
- 6) McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. Clin Infect Dis 2001; 33: 641-647.
- 7) Nguyen MH, Peacock JE, Morris AJ, Tanner DC, Nguyen ML, Snyderman DR et al. The changing face of candidemia: Emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. Am J Med 1996; 100: 617-623.
- 8) Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP, and the SCOPE Participant Group. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. Diagn Microbiol Infect Dis 1998; 30: 121-129.
- 9) Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, and Flowers MED. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood 2000; 96: 2055-2061.
- 10) Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, and Messer SA et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: Frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY program. J Clin Microbiol 1998; 36: 1886-1889.
- 11) Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: Frequency of occurrence and *in vitro* susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. J Clin Microbiol 2001; 39: 3254-3259.
- 12) Rex JH, Rinaldi MG, and Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to fluconazole. Antimicrobial Agents Chemother 1995; 39: 1-8.
- 13) Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G and Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, predictors of mortality. Clin Infect Dis 1992; 15: 414-421.
- 14) Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, Moroni C, Garaventa A, Rossi MR et al. Fluconazole versus

- amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 814-820.
- 15) Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, Huls C, Vartivarian SE, Karl C, Prince RA et al. Safety, plasma concentrations, and efficacy of high-dose fluconazole in invasive mold infections. *J Infect Dis* 1995; 172: 599-602.
- 16) British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 1994; 20: 522-528.
- 17) Edwards JE Jr., Bodey GP, Bowden RA, Büchner T, de Pauw BE, Filler SG, et al. International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 43-59.
- 18) Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
- 19) Demajo WA, Guimond J-G, Rotstein C, Tweeddale M, and the Canadian Candidemia Advisory Group. Guidelines for the management of nosocomial *Candida* infections in non-neutropenic intensive care patients. *Can J Infect Dis* 1997; 8 SuppleB: 3B-9B.
- 20) Grant SM, and Clissold SP. Fluconazole A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycosis. *Drugs*, 1990; 39: 877-916.
- 21) Bentley A, Butters M, Green SP, Learmonth WJ, MacRae JA, Morland MC et al. The discovery and process development of a commercial route to the water soluble prodrug, fosfluconazole. *Org Process Res Dev* 2002; 6: 109-112.
- 22) 河野 茂. Compromised host における深在性真菌症. *Jpn J Med Mycol* 2000; 41: 71-76.
- 23) 掛屋 弘, 河野 茂. 真菌感染症の治療の動向. *臨床と研究* 2000; 77: 1868-1874
- 24) 池本 秀雄, 渡辺 一功, 森 健, 谷内 昭, 赤保内 良和, 三国 主税ら. Fluconazole の深在性真菌症に対する臨床試験成績. *Jap J Antibiotics* 1989; 42: 63-116
- 25) Itraconazole 内科領域研究班 (代表世話人 池本 秀雄). 新経口抗真菌剤 Itraconazole の深在性真菌症に対する臨床試験成績. *基礎と臨床* 1991; 25: 585-616.