

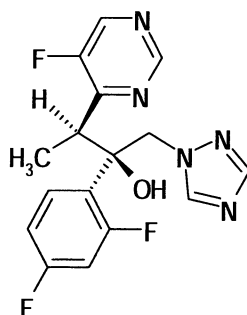
審査報告書

平成 17 年 2 月 16 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販売名]	①ブイフェンド錠 50mg、同 200mg ②ブイフェンド 200mg 静注用
[一般名]	ポリコナゾール
[申請者名]	ファイザー製薬株式会社（現：ファイザー株式会社）
[申請年月日]	平成 15 年 6 月 26 日
[剤型・含量]	①1 錠中にポリコナゾールとして 50mg、または 200mg 含有するフィルムコート錠 ②1 バイアル中にポリコナゾール 200mg を含有する用時溶解点滴静注剤
[申請区分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]	



分子式：C₁₆H₁₄F₃N₅O

分子量：349.31

化学名：

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

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

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 17 年 2 月 16 日作成

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

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

- [効能・効果] ①下記の重症又は難治性真菌感染症
- ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
 - ・ カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
 - ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
 - ・ フサリウム症
 - ・ スケドスポリウム症
- ②下記の重症又は難治性真菌感染症
- ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
 - ・ カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
 - ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
 - ・ フサリウム症
 - ・ スケドスポリウム症

- [用法・用量] ①通常、成人（体重 40kg 以上）にはポリコナゾールとして初日に 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg1 日 2 回までとする。また、体重 40kg 未満の患者には、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg1 日 2 回まで増量できる。
- ②通常、成人にはポリコナゾールとして初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

[承認条件]

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

審査報告（1）

平成 17 年 1 月 13 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①ブイフェンド錠 50mg、同 200mg
②ブイフェンド 200mg 静注用
- [一 般 名] ポリコナゾール
- [申 請 者] ファイザー製薬株式会社（現：ファイザー株式会社）
- [申請年月日] 平成 15 年 6 月 26 日
- [剤型・含量] ①1 錠中にポリコナゾールとして 50mg、または 200mg 含有するフィルムコート錠
②1 バイアル中にポリコナゾール 200mg を含有する用時溶解点滴静注剤
- [申請時効能・効果] ①カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属による下記の重症又は難治性真菌感染症
真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、真菌性腹膜炎、真菌性副鼻腔炎、真菌性眼内炎、真菌性髄膜炎、脳真菌症、皮下真菌感染症
②カンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属及びスケドスポリウム属による下記の重症又は難治性真菌感染症
真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、真菌性腹膜炎、真菌性副鼻腔炎、真菌性眼内炎、真菌性髄膜炎、脳真菌症、皮下真菌感染症
- [申請時用法・用量] ①通常、成人にはポリコナゾールとして初日に 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。また、体重 40kg 未満の患者には、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与量を 1 回 150mg 1 日 2 回まで増量できる。
②通常、成人にはポリコナゾールとして初日は 1 回 6mg/kg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 3mg/kg 又は 1 回 4mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

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

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

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

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

19 年から英国、フランス及び米国 並びに

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

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

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

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 製剤設計について

1) 錠剤

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

海外で実施された初期の臨床試験には、経口製剤として の 剤と 剤が用いられたが、その後、市販用剤型として錠剤が選択され、開発期間中、VRCZ 錠として研究用錠、市販用検討錠、市販用錠と順次開発が進められた。初期の研究用錠は製造スケールを大きくした場合、錠剤の が したことから、①乳糖を に変更、②フィルム層の を からトリアセチンに変更、③ する量を %から %に 、以上 3 点の変更を加え、錠剤 の を回避した、市販用検討錠が作成された。しかしながら、市販用検討錠についても製造スケールアップ試験において、 にばらつきが認められたことから、 工程の の管理変更及び

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

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

2) 注射剤

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

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

(2) 原薬

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

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

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

クロマトグラフ法（HPLC法）が設定されている。

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

(3) 製剤

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

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

定され、機構はこれを了承した。

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

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

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

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

(4) 標準物質

必要に応じ、次の通り精製される。VRCZを で して させた後、

する。 を ℃に し、 して の を させた後、 し、 ℃で
する。

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

<機構における審査の概略>

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

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

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

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

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

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

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

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

新規添加物（注射剤）について