

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

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

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

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

<提出された資料の概略>

(1) 薬効薬理

1) *In vitro* 抗真菌活性

①感受性試験（試験 No.DI/022/0）

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

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

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

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

② 国内感受性試験 (試験 No. M-109、496-MIC-1)

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

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

国内分離株に対する MIC

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

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

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

c) : 株数が 10 株未満の菌種に対しては、MIC 範囲を表示。

③ 殺真菌作用 (試験 No. DI/022/0)

本薬の殺真菌活性について、液体希釈法による測定が実施された。

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

④ 試験管内耐性獲得試験 (試験 No. M-109、496-GEN-2)

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

⑤ 主たる血中代謝物 UK-121,265 の抗真菌活性 (試験 No.DI/1/)

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

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

各種真菌に対する UK-121,265 及び本薬の MIC

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

⑥ SBECD の抗真菌活性 (試験 No.DI/27/ 、DI/08/)

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

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

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

2) *In vivo* 抗真菌活性

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

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

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

3) 他の抗真菌薬との相互作用

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

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

(2) 副次的薬理試験

1) 循環器系に及ぼす影響

① *in vitro* 試験

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

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

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

② *in vivo* 試験

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

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

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

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

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

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

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

その他の一般薬理試験においては、本薬の特記すべき作用は認められていない。

2) 主たる血中代謝物 UK-121,265 の一般薬理作用

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

その他の一般薬理試験においては、本薬の特記すべき作用は認められていない。

3) SBECD の一般薬理作用

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

<機構における審査の概略>

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

申請者は、以下の通り回答した。

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

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

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

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

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

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

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

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

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

(ii) 薬物動態試験成績の概要

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

<提出された資料の概略>

(1) 吸収

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

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

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

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

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