

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

(2) 分布

1) 全身オートラジオグラフィ (試験 No.DM12)

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

2) 血漿蛋白結合 (試験 No.DM13)

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

3) 血球移行 (試験 No.DM11、DM24)

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

4) 胎盤通過性 (生殖発生毒性試験、試験 No. -96-72)

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

(3) 代謝

1) 血漿中代謝物 (試験 No.DM31、DM32、DM33)

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

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

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

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

3) 胆汁中排泄物 (試験 No.DM16)

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

(4) 排泄

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

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

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

(5) 薬物相互作用

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

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

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

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

<機構における審査の概略>

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

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

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

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

機構は上記の回答を了承した。

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

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

機構は上記の回答を了承した。

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

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

脈内投与した場合も、同様の機序でクリアランスが増加していると考える。

機構は上記の回答を了承した。

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

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略及び機構における審査の概略>

(1) 単回投与毒性試験

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

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

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

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

(2) 反復投与毒性試験

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

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

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

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

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

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

る所見は認められなかった。無毒性量は 12mg/kg/日と判断された。

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

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

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

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

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

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