

は申請時提出資料においていずれも最高用量まで無毒性量と判断されている点に着目した（審査報告書中の無毒性量の数値は、機構の指摘により見直しを行った後のものを記載している）。上記試験の最高投与量は臨床投与量とはほぼ同等かそれ以下であることから、これらの結果より、臨床投与条件下における安全性を担保することはできないと機構は判断し、申請者に適切な追加試験の実施を求めた。これを受け、申請者は、より高用量を用いたラット及びイヌの静脈内3カ月投与試験（回復期間2カ月）を追加実施し、その結果を提出した。

ラット静脈内3カ月投与試験（0、50、75、100mg/kg/日）では、本薬投与に関連した死亡動物は認められず、50mg/kg/日以上投与群では肝臓の適応性変化と考えられる肝重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大に加え、肝細胞の単細胞性壊死、肝細胞空胞化、血液生化学的検査項目の変化（コレステロールの増加、総タンパクの増加及びトリグリセリドの低下）、甲状腺重量の増加、甲状腺濾胞肥大が認められた。75mg/kg/日以上投与群では自発運動の減少、協調運動障害、痙攣などの臨床兆候が認められ、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）も認められた。なお、SBECDを投与した全ての群では、腎重量の増加、腎尿細管、腎盂及び膀胱の細胞質の空胞化やマクロファージの泡沫化（肺、リンパ節、精巣等）が観察されたが、機能障害を示唆する変化を伴っていないことから、毒性学的意義のない変化であると考察された。観察された所見のうち、コレステロールの増加及びSBECD投与に関連した腎臓、膀胱、精巣での変化を除き、2カ月の休薬で回復性が認められた。無毒性量は50mg/kg/日未満と判断された。

イヌ静脈内3カ月投与試験（0、8、10、12、14、16mg/kg/日、投与容量4mL/kgで投与速度は約10mL/分）では、14及び16mg/kg/日群で、死亡動物が認められ、生存例でも重度の臨床徴候（痙攣、よろめき、無摂餌、嘔吐等）が認められたため、10日間で投与が中止された。これらの動物では、心拍数の減少、QT及びQTc間隔の増加、不整脈が生じ、肝毒性も認められた。8～12mg/kg/日の投与群では一過性の嘔吐や流涎等の比較的軽微な臨床徴候及び一過性の体重減少が認められた。12mg/kg/日投与群では心血管系パラメータの変化が認められ、1例の動物は一般状態の悪化により、投与39日に屠殺された。生存例の動物では、肝臓の適応性変化（肝重量増加、肝細胞の小葉中心性肥大等）が観察されたが、10mg/kg/日以上投与群では血液生化学的検査値の変動を伴う変化であり、肝毒性と判断された。また、SBECDを投与した全ての群で、腎尿細管及び尿路上皮の空胞化が認められた。観察された所見のうち、12mg/kg/日投与群の1例の肝臓重量及び尿路上皮の空胞化を除き、2カ月の休薬で回復性が認められた。無毒性量は8mg/kg/日と判断された。

これらの反復投与試験から得られた無毒性量下のTKデータから算出（血漿タンパク結合率をラット66%、イヌ51%として計算）した動物における血漿中遊離形薬物曝露量は、ラット経口投与で C_{max} ：0.1～0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC：1.0～5.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、ラット静脈内投与で C_{max} ：4.1～4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC：10.2～20.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、イヌ経口投与で C_{max} ：1.3未満～5.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC：10.3未満～87.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、イヌ静脈内投与で C_{max} ：0.4未満～5.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC：1.5未満～55.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ となる。臨床使用時における血漿中遊離形薬物曝露量は経口投与で C_{max} ：1.00～1.92 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC：15.15～50.65 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、静脈内投与で C_{max} ：1.29～2.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC：15.27～42.34 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、動物実験の無毒性量下の値とほぼ同等あるいは動物のデータがヒトのデータを下回っていることが示された。このことから本薬の安全域はほぼ存在しないも

のと判断された。

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いる小核試験及びラット肝細胞を用いる不定期DNA合成試験が実施された。ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験では、一部の濃度で染色体異常頻度の増加が認められたが、明らかなプレート間の再現性及び用量相関性は認められず、不確かな結果と判定された。その他の試験ではいずれも陰性の結果が得られており、本薬が遺伝毒性を誘発する可能性は低いと判断されている。

(4) がん原性試験

がん原性試験はマウス及びラットを用いて検討され、マウス 24 カ月投与がん原性試験（混餌投与（コントロール 2 群）：0、0、10、30、100mg/kg/日）では、投与量に応じて小葉中心性肝細胞肥大の頻度が増加し、100mg/kg/日群では肝細胞脂肪沈着、単細胞壊死、色素沈着及び嚢胞形成（雄）、好塩基性、好酸性及び明細胞性細胞巣の頻度の増加が認められた。また、100mg/kg/日群では、肝細胞における腫瘍性変化（腺腫及び癌腫）の増加も認められ、この変化は雌より雄で顕著であった。

ラット 24 カ月投与がん原性試験（混餌投与（コントロール 2 群）：0、0、6、18、50mg/kg/日）では、18mg/kg/日以上投与群で体重増加抑制と肝臓重量の増加が認められ、50mg/kg/日投与群では小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞の嚢胞形成（雄）、肝細胞腺腫の発現率の増加（雌）が認められた。

マウス及びラットのがん原性試験で観察されたこれらの肝臓における変化は、肝酵素誘導に伴うものと考えられた。ヒトでは肝酵素誘導が明らかではないことから、これらの所見の外挿性は低く、ヒトにおける催腫瘍性を示唆するものではないと判断された。

(5) 生殖発生毒性試験

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、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験（経口投与：0、3、10、50mg/kg/日）では、交尾率及び受胎率に影響は認められなかったが、50mg/kg/日投与群で着床率の低値が認められた。10mg/kg/日以上投与群では胎児発育への影響（体重の低値、骨化遅延等）が認められた。本試験における親動物の一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 50mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は雄で 50mg/kg/日、雌で 10mg/kg/日、F₁胎児に対する無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。

ラット胎児の器官形成期投与試験（経口投与：0、10、30、60mg/kg/日）では、明らかな母体毒性は認められなかったが、胎児では 10mg/kg/日投与群から、口蓋裂、尿管拡張、水腎症、過剰肋骨等の異常及び変異所見が用量依存的に観察され、本薬の催奇形性が示唆された。催奇形性の機序としては、母体血漿中エストラジオール濃度の低下及び胚発生過程における神経堤細胞への直接的な影響が考えられた。本試験における母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は 60mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 10mg/kg/日未満と判断された。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験（経口投与：0、10、40、100mg/kg/日）では、100mg/kg/日投与群において、母動物の摂餌量減少及び体重増加抑制が観察され、着床後胚死亡率の増加

及び胎児体重の減少が観察されたが、催奇形性は認められなかった。本試験における母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量並びに胎児に対する無毒性量はいずれも 40mg/kg/日と判断された。

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（経口投与：0、1、3、10mg/kg/日）では、10mg/kg/日投与群において、妊娠期間及び分娩時間が延長し、難産が認められた。このような分娩障害は母体血漿中のエストラジオール濃度の低下によるものと考えられ、アゾール系抗真菌薬に共通して認められる変化である。これらの分娩障害の結果、母動物の死亡及び F₁ 児の周産期生存率の低下が観察された。10mg/kg/日投与群では出生児体重の増加及び早期発育が認められたが、これは在胎期間の延長に起因するものと推察された。同様の傾向は 3mg/kg/日群でも認められたが、母動物の死亡や F₁ 児の周産期生存率への影響は認められなかった。本試験における母動物の一般毒性に対する無毒性量は 10mg/kg/日、生殖能に対する無毒性量は 1mg/kg/日、F₁ 児に対する無毒性量は 3mg/kg/日、F₂ 児に対する無毒性量は 10mg/kg/日と判断された。

本薬においては催奇形性等が認められたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する投与は禁忌とされている。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施されていないが、反復静脈内投与毒性試験における投与部位の検査の結果、静脈内投与部位に刺激性を示唆する所見は認められなかった。

抗原性試験はモルモットを用いて ASA 試験及び同種 PCA 試験で検討され、いずれも陰性の結果が得られた。

(7) その他の毒性試験

ラットにおける肝チトクロム P450 の誘導について明らかにするために、ラットに本薬 30mg/kg を 8 日間経口投与し、自己代謝酵素誘導を経時的に調査する実験が実施された。その結果、反復投与における血漿中薬物濃度の低下は、肝チトクロム CYP3A の増加によるものと考えられ、CYP2B1 の増加も関与するものと推察された。雌では反復投与しても肝チトクロム P450 総量の増加が明らかでないことから、P450 サブタイプの構成比に変化が生じることが示唆された。

ラット反復投与試験において認められた甲状腺ろ胞肥大について明らかにするために、肝酵素誘導とチロキシシン (T4) クリアランスの関連が調査された。その結果、肝 UDP グルクロン酸転移酵素の増加に伴って血漿中 T4 濃度の低下が認められた。このことから、甲状腺ろ胞肥大は T4 クリアランスの増大により、代償性に甲状腺ホルモン濃度が増加した結果生じたものと判断された。

本薬の不純物で安全性の確認が必要な閾値を超えるものとしては、類縁物質A* と類縁物質B* が存在するが、いずれも一般毒性については、臨床投与条件下における予想最大曝露量と動物実験における無毒性量下の曝露量を比較した結果、安全性に問題はないものと判断された。遺伝毒性については類縁物質A* において細菌を用いる復帰突然変異試験の TA98 で、代謝活性化法により弱い復帰突然変異誘発性が認められたが、マウスリンフォーマ TK 試験及びヒトリンパ球を用いる染色体異常試験では陰性結果が得られ、遺伝毒性を有する可能性は低

いものと判断された。類縁物質B* では細菌を用いる復帰突然変異試験で陰性結果が示された。

依存性試験は、一般薬理試験及び反復投与毒性試験の結果から本薬の依存性を示唆する所見が認められなかったことから実施されていない。

<機構における審査の概略>

機構は、本薬においては臨床投与量の近傍で中枢毒性を疑う所見が比較的高頻度に認められていることから、この点について臨床使用時の安全性を申請者に尋ねた。申請者より以下の回答がなされた。

本薬における痙攣は、投与後数分以内に発現し、1分程度で消失すること、また、投与速度を遅くすることによって痙攣の発現が抑制されること等から考えると、血漿中濃度が寄与しているものと考えられる。イヌで中枢作用が認められたときの遊離形 C_{max} (14.7 μ g/mL) はヒト遊離形 C_{max} (2.9 μ g/mL、Poor metabolizer に 400mg を 1日2回の負荷投与後に維持量として 200mg を 1日2回6日間経口投与した際の平均値) を5倍以上上回る濃度であることから、臨床で中枢性作用が発現する可能性は低いものと考えた。しかしながら海外において因果関係を否定できない痙攣等が報告されていることから、添付文書の「使用上の注意」の項に「痙攣等の神経障害があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。」と記載し、注意喚起をはかる。

機構は、計算に用いたヒト遊離形 C_{max} 値が平均値であることから、上限値を用いて考察すべきであると考え、申請者に再度照会を行った(照会中)。また、申請者が安全性の判断に用いたヒトの C_{max} の数値は経口投与で維持量の 200mg を 1日2回投与した際の数値なので、300mg を 1日2回投与した際や、静脈内投与を行う際にはより高い C_{max} が予測されることから、この際の安全性について申請者に尋ねている(照会中)。

機構は、申請者が毒性と判断しなかった以下の点について申請者に尋ね、再検討を求めた。

- ・ ラット反復投与で認められた赤血球系パラメータの減少について、本薬投与との関連性が否定できない変化であることから、毒性と判断することが妥当と考えられる。
- ・ ラット経口投与で観察された腎尿細管の硝子滴の所見は、腎重量の増加を伴い、病変が長期化すればリソゾームへの負荷により細胞死を引き起こしうる変化であり、毒性と判断することが妥当と考えられる。
- ・ ラット反復投与で認められたコレステロールの増加については、本薬の薬理作用からは説明できるものでなく、毒性変化ととらえるのが妥当と考えられる。
- ・ ラット及びイヌの反復投与で認められた副腎の変化は、ヒトで発生する可能性が否定されておらず、毒性と判断することが妥当と考えられる。
- ・ イヌの静脈内投与で認められた縮腫の所見は、中枢毒性所見と考えられることから、毒性所見と判断することが妥当と考えられる。
- ・ ウサギ胚・胎児発生に関する試験で認められた着床後死亡率の増加は、胎児側の原因だけでなく、母体側の原因が否定できない。
- ・ ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験で認められた着床率の低下は背景データの範囲内であるとはいえ、最高用量のみで認められた変化であり、本薬投与との関連性を否定できない。

- ・ 追加実施されたラット静脈内 3 カ月投与試験で認められた肝臓の変化は壊死を伴う所見であることから、毒性と判断することが妥当と考えられる。
- ・ 追加実施されたイヌ静脈内 3 カ月投与試験で認められた肝臓の変化は、アルブミンの低値に加え、コレステロールの低値、ALP、AST、AL-T の高値が認められており、毒性と判断することが妥当と考えられる。

申請者より、再検討の結果いずれも毒性と判断するとの回答を得、これに基づいて無毒性量等の考察を変更するとの回答を得た。機構は申請者の回答を了承した（本審査報告(1)に記載した無毒性量の数値等は改訂後のものである）。

次に機構は、イヌ経口 1 カ月投与試験（24mg/kg/日群）及びイヌ静脈内 3 カ月投与試験（12mg/kg/日群）において期外収縮、QTc の延長等の心血管系パラメータの変化が認められていることから、同様の変化が臨床使用条件下で生じる可能性について申請者に尋ねた。申請者より以下の回答がなされた。

経口 24mg/kg/日投与群の遊離形 C_{max} は 8.5~27.8 μ g/mL であり、ヒト poor metabolizer における遊離形 C_{max} (2.9 μ g/mL) の 2.9~9.6 倍であった。また、静脈内 12mg/kg/日投与群の QTc 延長が認められた際の遊離形薬物濃度は 3.1 μ g/mL であり、ヒト poor metabolizer における遊離形 C_{max} (2.9 μ g/mL) の 1.1 倍であった。*In vitro* 評価系においては、50 μ mol/L (17.5 μ g/mL) まで心筋の再分極に対してほとんど影響を示していないことから、本薬は心筋のイオンチャンネルへの直接作用を有さないものと考えられている（「3.(i)(2)1 循環器系に及ぼす影響」の項参照）。しかしながら非臨床試験においてヒトの血漿中濃度に近い濃度で QTc の延長等が認められたことから、このような心血管系の変化が臨床で発現する可能性は否定できないものとする。また、本件については添付文書上で注意喚起する。

機構は、計算に用いたヒト遊離形 C_{max} 値が平均値であることから、上限値を用いて考察すべきであると考え、申請者に再度照会を行った（照会中）。また、申請者が安全性の判断に用いたヒトの C_{max} の数値は経口投与で維持量の 200mg を 1 日 2 回投与した際の数値なので、300mg を 1 日 2 回投与した際や、静脈内投与を行う際にはより高い C_{max} が予測されることから、この際の安全性について申請者に尋ねている（照会中）。

以上、機構は本薬の安全域については極めて狭い、あるいは存在しないものと判断しており、特に日本人に多いと考えられる poor metabolizer では extensive metabolizer に比べて、 C_{max} 及び AUC の大幅な上昇が予測されることから、極めて慎重な投与を行う必要があるものと考えている。非臨床毒性試験の結果より危惧されるものとしては、肝毒性、眼毒性、血液毒性、心毒性、痙攣等の中枢毒性、腎毒性、催奇形性が主なものであるが、これら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

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内外において健康成人男性及び特殊集団（肝機能低下者、腎機能低下者、高齢者）を対象とした以下の 36 試験が実施された。