

市販用検討錠剤（ロット番号：4469-109 及びロット番号：N6117）で、各々 %、 %及び %であり、研究用錠剤の溶出率は、市販用検討錠剤の溶出率より高いことが確認された。また、市販用検討錠剤と市販用錠剤については、生物学的同等性試験において  $C_{max}$  が市販用製剤と同等であった市販用検討錠剤の溶出率は、市販用錠剤と同等であったが、 $C_{max}$  が低かった市販用検討錠剤の溶出率は市販用錠剤の溶出率よりも低かった。このように溶出挙動について、製剤間で相異が認められているものの、外国では外国第Ⅲ相試験において錠剤の溶出の差により有害事象の種類や発現頻度の差がないことが申請後に確認されている。

また、市販用錠剤の 50 mg 錠及び 200 mg 錠の生物学的同等性は各々規格溶出試験条件において速やかに溶出し、50 mg 錠（4 錠）及び 200 mg 錠（1 錠）の溶出曲線にほとんど差は認められず 50 mg 錠及び 200 mg 錠の溶出性は同等と判定されている。

### <機構における審査の概略>

#### (1) 安全性に関する薬物動態

機構は、CYP2C19 の欠損被験者（PM）、低活性な被験者（HEM）及び正常被験者（EM）各群における安全性マージンを考慮すべき薬物動態パラメータについて申請者に説明を求めた。申請者は以下の通り回答した。

海外第Ⅰ相試験（試験 No.150-230）の成績から  $C_{max}$  が約  $6\mu\text{g/mL}$  を超える場合に肝機能検査値異常の発現頻度が上昇する可能性が示唆されたが、臨床現場を考慮すると  $C_{max}$  や AUC を安全性の評価基準として用いることは困難なため、国内第Ⅲ相試験計画時では安全性マージンとして本薬のトラフ血漿中濃度を考慮した。

国内第Ⅰ相試験（試験 No.VRC-JP-503）で健康成人男性に本剤 200mg を 1 日 2 回反復経口投与した場合の定常状態における本剤の血漿中濃度の  $C_{max}$  とトラフ値の関係は、CYP2C19 の PM においてトラフ血漿中濃度が  $4.5\mu\text{g/mL}$  のとき、 $C_{max}$  が約  $6\mu\text{g/mL}$  であった。また、国内外の健康成人に対する薬物動態試験の成績から、トラフ血漿中濃度が  $4.5\mu\text{g/mL}$  を超えたとき、 $C_{max}$  が  $6\mu\text{g/mL}$  を超えると推定した。日本人においては、HEM 及び EM に対して本剤を高用量（1 回 300mg を 1 日 2 回）反復投与した場合にも PM と同様の定常状態のトラフ値を示した。したがって、安全性のモニタリングの指標となるのは投与期間中に一貫して採血可能なトラフ血漿中濃度であり、実際の安全性上の血漿中濃度の目安は約  $4.5\mu\text{g/mL}$  以下であると考えた。

ただし、PM に対して経口剤 200mg を 1 日 2 回、あるいは注射剤 4mg/kg を 1 日 2 回投与した場合の定常状態の平均トラフ値は、EM 並びに HEM に比べて明らかに高く、 $4.5\mu\text{g/mL}$  を上回ることが推測された。一方、EM、HEM に同用法・用量で投与した場合には概ね  $4.5\mu\text{g/mL}$  以下であったが、CV 値が 100.6%、75.6%であったことより EM、HEM においても様々な背景因子により血漿中濃度が PM 患者と同様に高くなる可能性も考えられた。

したがって、国内第Ⅲ相試験計画時には「トラフ値  $4.5\mu\text{g/mL}$  を安全性上の目安」としていたものの、実際の患者の安全性を予測する目安としては必ずしも強いものではなく、海外と同様に減量を行うにあたっては有効性・安全性に関する臨床的判断を中心に決定すべきであり、トラフ値等の血漿中濃度測定は担当医の判断の参考の 1 つとして位置付けで実施するのが適切であると考えた。

なお、本剤の主要代謝酵素は CYP2C19 であり、本酵素の遺伝子型は血漿中濃度に影響を与

える重要な因子の1つであることは使用上の注意の解説等で市販後に十分情報提供する予定であるが、肝機能低下等の複雑な背景因子を有する深在性真菌症患者における本薬の血漿中濃度は、CYP2C19 遺伝子型以外の多くの因子にも影響を受けること、同じ CYP2C19 遺伝子型でも血漿中濃度には患者間で非常にばらつきがあること、本剤の治療対象となるのは緊急の治療を要する生命に影響する重篤な疾患が多いことなどにより、本剤投与前に CYP2C19 PM を識別する必要やさらなる特別の注意喚起の必要性は低いと考えている。

機構は、CYP2C19 遺伝子以外にも本剤の血中濃度に影響を与える因子が存在している旨は理解し得るものの、CYP2C19 PM に関する注意喚起の必要性が低いという申請者の見解には同意しかねる。現状の医療環境は、遺伝子型の測定が日常的に実施されている状況ではないが、CYP2C19 PM が本剤の薬物動態に与える影響については、情報提供が必要であると考ええる。

さらに機構は、トラフ値以外の観点から安全性マージンを考察するように求めた。申請者は以下の通り回答した。

日本人患者（国内第3相試験、試験 No.A1501001）の PPK モデルからベイズ推定された患者毎の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  と「肝に関する因果関係を否定できない有害事象」発現の関係について検討した。

有害事象が発現した患者の有害事象発現前1週間の本薬の平均推定  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  値と、発現しなかった患者の投与期間全体の平均推定  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  値を比較した結果、「肝に関する因果関係を否定できない有害事象」が発現した群において  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  の平均値及び中央値はやや高い値を示した。しかし、いずれのパラメータにおいても両群での分布の重なりは大きく、有害事象発現を予測する適切な閾値ではなかった。また、 $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  の分布は、トラフ値の分布と良く一致しており、トラフ値と同様に  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  については実際の患者における安全性マージンとして設定することはできないと考える。

機構は、 $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  について、安全性マージンとして設定できないという点については了承するものの、トラフ値を  $4.5\mu\text{g/mL}$  とする根拠も乏しいと考える。

また、機構は、血漿中濃度の測定はどの医療機関においても簡便に行えるのかについて説明を求めた。申請者は以下の通り回答した。

本薬に対する感度・特異度の高い抗体を利用した血中濃度を測定するためのキットが構築されていないため、濃度測定には Pennick らにより開発されたダイオードアレー検出器を用いた固相抽出を伴った高速液体クロマトグラフィ法（HPLC 法）が推奨される。本測定法における検量線の範囲は  $0.2\sim 10\mu\text{g/mL}$  であり、日間の真度は  $-9.2\sim +0.3\%$ 、精度は  $7.8\sim 16.0\%$  であり、感度も高い。既に市販後の血漿中濃度測定の実施については治験時の HPLC 法にて血漿中濃度測定を行った臨床検査会社と交渉を進めており、これらの検査会社を利用した場合には国内のほとんどの医療機関が依頼から 3~5 日で測定することができ、臨床上問題となることは殆どないと考える。

機構は測定が簡便に行えるようになるという点については、了承するものの、血中濃度測定の必要性・重要性については、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。

機構は、健康人と患者における本剤の薬物動態に差異について説明を求めた。申請者は以下

の通り、回答した。

日本人患者の試験（国内第Ⅲ相試験、試験 No.A1501001）では、患者の年齢の中央値は 60 歳（平均値 59 歳）と比較的高いものであった。本剤のクリアランスは加齢により低下する傾向が認められているが、日本人健康高齢者のデータが存在しないため比較ができないため、日本人患者における 1 日 2 回 14 日間反復投与時の定常状態における AUC<sub>τ</sub>と外国人健康高齢者（65 歳以上）のデータを比較した。外国人健康成人と日本人患者では、静脈内投与時の曝露量が類似していたが、経口投与時の曝露量には違いが認められ、両者の体重差（中央値：健康成人 69kg、患者 52kg）に起因するものと考えた。年齢及び CYP2C19 の遺伝子多型を考慮した後に認められた経口投与時の日本人患者と外国人健康成人の曝露量の差異を示した理由として、健康成人と患者で静脈内投与時の曝露量が類似していたことから両者の体重差が大きく関与しているものと考えたが、本剤の薬物動態に影響を及ぼした要因は年齢、体重及び CYP2C19 の遺伝子多型だけでなく、患者と健康成人の間の肝機能の程度の差も関与しているものとする。第Ⅲ相試験では深在性真菌症患者に対し種々の併用薬の投与を実施しており、患者の基礎疾患又は合併症も患者間で多様であったことから、これらの患者特有の要因が複雑に関係することで患者と健康成人の薬物動態に差が生じたものと推測する。

機構はこれを了承した。

## (2) 肝機能低下

機構は、本剤は肝代謝型の薬剤であり、本剤が非線形薬物動態を示すことや CYP2C19 欠損患者が日本人に多いことを考慮すれば重度の肝機能低下患者に対しては投与禁忌とする必要性がないかについて、申請者に見解を求めた。申請者は以下の通り回答した。

中等度肝機能低下患者（Child-Pugh 分類クラス B）を対象とした海外臨床薬理試験（試験 No.A1501012）において、健康成人に対しては通常の維持用量（1 回 200mg 1 日 2 回）、肝機能低下患者に対してはその半量（1 回 100mg 1 日 2 回）を投与したところ、定常状態における本剤の AUC は両群で同様であり、安全性プロファイルは明らかな差が認められなかった。本試験成績に基づき、軽度～中等度の肝機能低下（Child Pugh 分類クラス A、B の肝硬変に相当）がある患者では投与初日は通常用量とし、2 日目以降の投与量を通常の半量とすることとした。

また、海外申請時に肝疾患を有する患者における有害事象の発現状況を検討するよう欧州医薬品委員会（CPMP）より要請があったため、特に「GVHD」、「肝ウイルス性感染症」、「慢性肝疾患」、「他の肝疾患」を有する患者での安全性プロファイルを検討したところ、特に全体のポピュレーションとの間に明確な差は認められなかった。

さらに、本剤の対象は適切な治療選択肢がない極めて重篤で致死的な疾患であることから、治療により得られるベネフィットとその安全性上のリスクを比較すると、重度の肝機能低下患者を一律に禁忌とするのは適切ではないと考えている。

したがって、重度の肝機能低下患者（Child Pugh 分類クラス C の肝硬変に相当）に対する投与は慎重投与とし、投与する場合は軽度～中等度肝機能低下患者に準じて通常の維持投与量の半量を投与し、その後肝機能検査値の推移や血漿中濃度を参考として安全性を十分にモニタリングし、必要により減量や投与中止等の処置を行う必要があると考える。また、重度の肝機

能低下患者での薬物動態、安全性は検討されていないため、添付文書において重度肝機能低下のある患者への本剤投与の際は、定期的な検査の実施について注意喚起する。

また、国内第Ⅲ相試験の PPK 解析においても、肝機能の指標の一つであるアルブミン値の減少に伴い本剤のクリアランスが減少することが示された。したがって、軽度～中等度の肝機能低下者（Child-Pugh 分類 クラス A 及び B）へは、本剤の血漿中濃度を速やかに定常状態に到達させるために標準負荷用量を投与してよいが、維持投与量は 2 分の 1 に減量することを推奨すると考えている。

機構はこれを了承した。

### (3) 腎機能低下

機構は、非臨床試験の成績から添加物 SBECD が投与 24 時間後においても腎皮質に残存し、反復投与で累積することが示唆され、ヒトにおいても SBECD 未変化体の 95% が腎排泄されることから、特に中等度～重度の腎機能低下患者において投与禁忌とする必要性がないかについて、申請者に見解を求めた。申請者は以下の通り回答した。

海外第 I 相試験（試験 No.A1501016）において、腎機能低下者に本剤の注射剤を反復投与した場合の SBECD の薬物動態を検討した。正常腎機能者（ $Ccr > 80 \text{ mL/min}$ ）及び中等度腎機能低下者（ $Ccr 30 \sim 50 \text{ mL/min}$ ）に対して、初日は本薬 1 回  $6 \text{ mg/kg}$ （SBECD  $96 \text{ mg/kg}$  を含有）を 1 日 2 回、投与 2～7 日目は本薬 1 回  $3 \text{ mg/kg}$ （SBECD  $48 \text{ mg/kg}$  を含有）を 1 日 2 回投与したところ、本薬及びその代謝物である UK-121,265 の薬物動態は変化しなかったが、SBECD の薬物動態には腎機能の影響が認められ、正常腎機能群のトラフ SBECD 濃度は定量限界未満であったのに対し、中等度腎機能低下群の投与 2 日目におけるトラフ SBECD 濃度は  $100 \mu\text{g/mL}$  に達し、明らかな SBECD の蓄積が認められた。

また、腎機能の低下を有する群において 7 例中 2 例で血清クレアチニンの上昇が認められ投薬中止された。

海外では重度の腎機能低下（ $Ccr < 30 \text{ mL/min}$ ）を有し、本剤注射剤が投与されている症例があり、安全性プロファイルについても検討している（試験 No.150-237、試験 A1501016 及び試験 A1501011）。その結果、腎機能低下の程度が悪化する程、SBECD を含有する本薬の注射剤が投与されている場合にクレアチニン増加や腎不全 NOS の発現頻度は上昇する傾向であった。また、中等度～重度の腎機能低下のある患者に本薬の静注剤を投与した場合、SBECD の蓄積が認められているので、血清クレアチニン値をモニタリングして腎機能の変化に注意することが必要と考える。

しかし、本剤の対象は適切な治療選択肢がない極めて重篤で致死的な疾患であることから、経口摂取が不可能な場合、本剤の注射剤投与により得られるベネフィットとその安全性上のリスクを比較すると、海外と同様に中等度～重度の腎機能低下があっても禁忌とするのは適切ではないと考えている。

したがって、添付文書において、中等度～重度の腎障害のある患者への注射剤投与は治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとし、血清クレアチニン値を観察し、上昇が認められた場合には経口剤への切り替えを考慮するように注意喚起する。

中等度又は重度の腎機能低下者（ $Ccr < 50 \text{ mL/min}$ ）では、患者に対する危険性と有益性の評価に基づいて本剤の静脈内投与が妥当である場合を除き、本剤の静脈内投与を避けるべきであ

ると考える。なお、腎機能の程度の違いによる本剤の血漿蛋白結合率の変化は認められていない。

機構は、これについて以下のように考える。

①SBECD については腎機能の低下に伴う蓄積性が認められること、②海外で実施された臨床試験により、腎機能が低いほど SBECD 含有の本剤投与下におけるクレアチニン増加や腎不全 NOS 発現頻度上昇が認められていること、また、③毒性試験において、尿細管、腎盂及び膀胱の細胞質の空胞化が認められていることから、腎機能障害のない患者に比べ、腎機能障害のある患者に投与することはリスクが高いと考える。申請者も述べている通り、 $C_{cr} < 30\text{mL/min}$  に対しては、原則として本剤の静脈内投与を避けるべきであると考え。しかし、本剤は既存の抗真菌薬によって効果が期待できないような菌種に対しても抗菌力が認められるなどの特徴を有することから、治療上、特に必要とする場合には本剤が治療薬選択肢の一つとなり得るよう「 $C_{cr} < 30\text{mL/min}$  の患者は原則禁忌」とすべきである。

申請者は上記の機構の見解を踏まえ、ブイフェンド 200mg 静注用の添付文書【原則禁忌】の項に、「重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランス $< 30\text{mL/min}$ ）」の記載をする旨を了承した。

#### (4) 加齢・性差の影響

機構は、加齢及び性差を検討した臨床薬理試験（試験 No.150-250）の成績から体重で補正した  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  を示し、考察するように求めた。申請者は以下の通り回答した。

海外臨床薬理試験（試験 No.150-250）では加齢及び性差を検討するため、非高齢者の男女健康成人及び高齢者の男女健康成人を組み入れ、ポリコナゾールを反復経口投与し、各被験者群における血漿中ポリコナゾール濃度の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  について比較検討した。

非高齢男性における本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  の平均値は、体重補正前、補正後のいずれの値も他の 3 群より低値であった。非高齢男性の体重補正後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  の平均値に対する高齢男性の比（高齢男性／非高齢男性）はそれぞれ 178.7%（補正前 160.5%）及び 206.7%（185.7%）であり、また、非高齢女性に対する高齢女性の比（高齢女性／非高齢女性）はそれぞれ 86.2%（82.6%）及び 79.0%（75.8%）であった。また、 $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  におよぼす性別の影響は、非高齢男性に対する非高齢女性の比（非高齢女性／非高齢男性）は補正後に 155.5%（183.3%）及び 180.3%（212.5%）と減少した。しかしながら、高齢男性と高齢女性との比（高齢女性／高齢男性）は体重補正後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  でそれぞれ 75.0%（94.4%）及び 68.9%（86.7%）であり、補正前と比較して大きな差は認められなかった。

以上から、本剤の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  が非高齢男性において非高齢女性よりも低かった原因の一部は体重の差で説明が可能と考えられるが、第 I 相試験及び臨床薬理試験の PPK 解析において体重を共変量としてモデルに加えた後も、性別が共変量としてモデルに組み込まれたことから、体重のみを原因とすることはできないと考える。加齢の影響については、同じ性別での非高齢者と高齢者の体重差が小さかったためと考える。

機構はこれを了承した。

#### (5) 食事の影響

機構は、食間投与を規定する必要性について見解を求めた。申請者は以下の通り回答した。

日本人健康成人男性において本薬の市販用検討錠剤 200mg を単回経口投与したときの本薬の薬物動態に対する食事（約 600kcal）の影響を検討した際（試験 No.VRC-JP-1501）には、食事により血漿中本薬濃度が低下する傾向が認められたものの、空腹時及び食後投与時における本剤の最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ；幾何平均の比 88.4%、95%CI. [57%, 138%]）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ；幾何平均の比 88.3%、95%CI. [69%, 112%]）に有意な差は認められなかった。したがって、国内の添付文書（案）の通常の用法・用量としては、食間投与を規定する必要はないと考えている。

しかし、外国人健康成人男性において本剤の市販用錠剤を 1 回 200mg 1 日 2 回 7 日間反復経口投与の際、反復投与 7 日目において高脂肪食（約 1000kcal）を摂取直後の薬物動態を検討したところ（試験 No.A1501005）、反復投与 7 日目の  $C_{max}$  は 66%（幾何平均の比、95%CI. [61%, 72%]）及び投与間隔（12 時間）における AUC（ $AUC_{\tau}$ ）は 76%（95%CI. [73%, 80%]）と空腹時投与より、それぞれ 34%及び 24%低下した。 $T_{max}$  は食事により 1.4 時間遅延した。

したがって、海外の添付文書では、食事の 1 時間以上前、又は 1 時間以上後の服用が推奨されており、日本人における食事の欧米化の現状を鑑み、通常の用法・用量として食間投与と改訂する。

機構はこれを了承した。

## (6) 薬物相互作用

機構は、薬物相互作用に関する注意喚起について、併用禁忌あるいは併用注意とした基準について説明を求めた。申請者は以下の通り、回答した。

薬物相互作用に関する注意喚起については、臨床試験及び *in vitro* 試験の結果、類薬の情報及び外国における状況等の情報を可能な限り収集し、総合的に判断し「併用禁忌」又は「併用注意」を規定した。

海外臨床試験において、リファンピシン、rifabutin、フェニトイン、オメプラゾール、シメチジン、エリスロマイシン及びインジナビルとボリコナゾールを併用したときの本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、リファンピシン、rifabutin、フェニトインはボリコナゾールの代謝酵素を誘導し、血漿中の本薬の濃度を著しく低下させたことから「併用禁忌」とした。また、オメプラゾール（CYP2C19 阻害剤）、シメチジン、エリスロマイシン（CYP3A4 阻害剤）及びインジナビル（CYP3A4 阻害剤）の併用では、本薬の薬物動態に対し、投与量調節が必要となるほどの変化は確認されなかった。フェニトインの併用では、血漿中の本薬の濃度を減少させたが、フェニトインとの併用投与中に本薬の経口投与量を 200mg、1 日 2 回から、400mg、1 日 2 回に変更したところ、本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  はフェニトイン併用前（用量：200mg、1 日 2 回）の値とほぼ一致し、投与量調節により併用が可能と考えられるため、「併用注意」とした。

また、*in vitro* 試験における検討において、ヒト肝ミクロソームを用いたボリコナゾールの代謝に及ぼす影響を検討した結果、テルフェナジン、シクロスポリン、(S)-ワルファリン、シメチジン、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル及び lovastatin では影響しないものの、エチニルエストラジオール、オメプラゾール、リトナビル、デラビルジン及びタクロリムスではある程度の阻害が生じた。一方、アンプレナビル及びエファビレンツによる阻害は弱いものであった。したがって、*in vitro* 試験ではインジナビルを除く HIV プロテアーゼ阻害薬（例：リ