

いないことから、二次的に事故などを引き起こす危険性も危惧される。よって、投与対象を入院患者などに限定する、もしくは本剤使用中は異常が認められる前から危険を伴う機械の操作には従事させないなどの対応が必要であると考ええる。

また、機構は、本剤は麻酔イヌ（試験番号（DI/102/ ））及び覚醒イヌ（試験番号 145、UK109496/CG/001/ ）を用いた非臨床試験で、期外収縮が認められているにも関わらず、臨床使用において心電図に影響を及ぼす可能性は低いと考えた根拠について申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

心室性期外収縮が認められたときの血漿中遊離型本剤濃度は、DI/102/ 試験において42 μ g/ml（ヒトのC_{max}の約14倍）、145試験においては27.8 μ g/ml（ヒトのC_{max}の約9.6倍）であり、かなり高濃度であった。また、外国における臨床試験では、因果関係を問わない心室性不整脈の発現頻度は150-307/602試験では本剤群1.0%（2/196例）、AMPH-B群0.5%（1/185例）、150-603試験では本剤群1.7%（7/421例）、L-AMB（AMPH-Bリポソーム製剤）群1.6%（7/428例）であり、本剤投与による心室性不整脈の発現頻度は対照群と比較して高くなかった。以上の考察より、臨床使用において心電図に及ぼす可能性は低いと考えた。しかしながら、外国臨床薬理試験（A1501041）において用法・用量（案）の最高1回投与量である400mgを超える高用量の本剤（800、1200、1600mg）の投与により、わずかにQTcの変化が認められている（平均10msec未満の変化）。また、臨床試験において心室性の不整脈が報告されており、さらに、本剤を投与される患者は全身状態が悪く、電解質異常等によりしばしば不整脈を惹起しやすい状態にあることを考慮すると、心室性不整脈には注意が必要と考える。そこで、添付文書（案）では慎重投与として「不整脈を有する患者及び不整脈を発現しやすい状態にある患者」を記載し、また、重要な基本的注意として「電解質異常のため、不整脈を発現しやすい状態にある患者に投与する場合は、投与前に電解質異常（カリウム、マグネシウム、カルシウム）を補正すること。また、本剤と電解質異常を生じさせる可能性のある血液製剤を同時に投与しないこと」と記載した。さらに、重大な副作用として「心電図QT延長、心室性頻脈、心室細動、不整脈、完全房室ブロック：心電図QT延長、心室性頻脈（torsades de pointesを含む）、心室細動、不整脈、完全房室ブロック、心室性二段脈、心室性期外収縮、頻脈等があらわれることがあるので、定期的に心電図検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと」と記載した。以上の添付文書における注意喚起により、不整脈発症リスクのマネジメントは可能と考えている。

機構は、本剤の心リズム系に及ぼす影響に対する注意喚起については当然必要であると考ええるが、検査項目及び定期的な検査間隔について具体的に記載する必要性については考察中である。なお、経口剤については、外来管理されると考えられることから、更なる注意喚起が必要であると考ええる。

（なお、SBECDの安全性に関しては、「2.<機構における審査の概略>新規添加物（注射剤）について」の項参照。）

また、機構は、本剤については、痙攣についても細心の注意が必要であると考ええる。すなわち、①本剤と同じアゾール系抗真菌薬であるフルコナゾールについても痙攣の副作用が報告さ

れていること、②非臨床試験において、投与速度の影響によるとは推測されているものの、痙攣が認められていること、③痙攣誘発作用に関する類薬との比較検討がなされておらず、その強弱について類推不可能であること、④既存のアゾール系薬より中枢移行性が良好であることが示されており、化合物としての痙攣誘発作用の強弱がフルコナゾールと同程度であったとしても、痙攣誘発のリスクが上昇していると思われること、⑤本剤の投与対象には、全身状態が悪く、また、複数の併用薬が投与されている患者が含まれることが想定され、痙攣の副作用がある他剤との相加・相乗効果も推測されること、⑥本剤の代謝には CYP2C19 が関与し、日本人では CYP2C19 PM の割合が欧米に比して高いことなどが、その主たる理由である。

(4) 効能・効果について

機構は、効能・効果における起茵菌及び疾患の組み合わせのうち、評価資料とされた臨床試験において症例が得られていない疾患について、これらを適応に含めることの妥当性について申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

本剤の効能・効果の設定に際しては、類薬（アムホテリシン B、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミカファンギン、ホスフルコナゾール）における効能・効果を参考に、適応菌種及び適応疾患（感染部位）の両面から検討を加えた。

国内臨床試験において感染真菌・感染部位別総合効果をみると、カンジダ属における真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、真菌性腹膜炎、アスペルギルス属における呼吸器真菌症、クリプトコックス属における呼吸器真菌症、真菌性髄膜炎に対する成績しか得られていない。しかしながら、本邦における感染症の適応の考え方は適応菌種と適応疾患が別記載であり、感染真菌別（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、スケドスポリウム属）の各真菌感染症に関しては、国内又は海外でそれぞれ成績が得られている。一方、感染部位別（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）の各真菌感染症に関しても、同様に国内又は海外でそれぞれ成績が得られている。

また、本剤感受性 *in vitro* 試験成績より、本剤はフルコナゾール低感受性あるいは非感受性の *C. glabrata* 及び *C. krusei* を含むカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属に対して高い抗真菌活性を有し、また、稀な真菌であるフサリウム属やスケドスポリウム属に対しても活性を有している。

さらに、国内臨床試験においてカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属による真菌感染症に対してそれぞれ 11/12(91.7%)、28/40(70.0%)、8/8(100%)の高い有効性成績が確認され、外国臨床試験においてフサリウム属、スケドスポリウム属による真菌感染症に対してそれぞれ 4/8(50.0%)、3/9(33.3%)の有効率が得られている。

一方、本剤の組織移行性に関しては、PPK 解析から、本剤の定常状態における分布容積は 4.6L/kg と推定され、極めて高い組織移行性が示唆された。また、外国人患者での肝臓、腎臓、胃、肺、心臓、脳、脾臓、リンパ節、眼球硝子体、髄液、膵臓、結腸、小腸、食道及び甲状腺の組織サンプルの解析において、いずれの組織においても本剤の濃度は 1000ng/mL（又は 1000ng/g）以上であり、主要真菌に対する最小発育阻止濃度を上回っていた。

本申請の評価資料では集積されていない感染真菌・感染部位については、臨床例自体が極め

て稀であるが、本剤は上述のようにカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、フサリウム属、スケドスポリウム属による真菌感染症に関して有効であることが確認されており、かつ組織移行性に優れるため、今回集積されていない真菌感染症に関しても高い臨床効果が期待される。以上の検討から効能・効果の適応菌種及び適応疾患（感染部位）は妥当であると考えている。

機構は申請者の以上の説明を了承した。

機構は、海外における本剤の適応は侵襲性アスペルギルス症を除いては、「他剤無効」、「フルコナゾール耐性」などの制限が付されているが、今回申請の効能・効果においてこれらの条件を付さなかった理由について申請者に説明を求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

国内第Ⅲ相試験では、過去の抗真菌剤の開発と同様に、一次治療か、前治療が効果不十分あるいは前治療が副作用により継続できないため投与された救済治療であるかを問わず、両者の症例が組み入れられた。治験実施計画書では一次治療と救済治療の区別を設けていなかったが、治療が一次治療であるか救済治療であるかが有効性にどのような影響を与えるかを探索的に検討した。本解析では、本剤の投与開始 72 時間以内に他の抗真菌剤による治療を受けていない場合を一次治療、72 時間以内に他の抗真菌剤による治療を受けていた場合を救済治療と定義した。その結果、一次治療の有効率は 91.2% (31/34 例)、救済治療の有効率は 61.3% (19/31 例)であった。本剤は一次治療と救済治療の両方における有効性が示唆され、また、有効率は一次治療で高い傾向が示唆された。国内の承認済み抗真菌剤の適応症では、一次治療と救済治療の区別はされておらず、どの薬剤を一次治療もしくは救済治療で使うかの判断は、最終的に担当医の判断に任されていると考える。また、医療現場での混乱を避けるため、類薬と同様に特に一次治療もしくは救済治療の制限をつけずに国内の適応症は設定するのが適切と判断した。

一方、海外では申請適応症を支持する臨床試験が一次治療の治験であるか救済治療の治験であるかによりその適応症を区別するのが慣例となっている。一次治療については 150-307/602 試験が侵襲性アスペルギルス症の適応症として支持され、他の適応症は主に 150-309/604 試験で救済治療が支持されている。そのため海外では、侵襲性アスペルギルス症以外の適応症には制限が設けられた。

海外では、申請時最終成績をまとめているカンジダ血症を対象とした一次治療の 150-608 試験の成績に基づき、2004 年に米国 FDA 及び欧州 EMEA に、(侵襲性)カンジダ症に対する一次治療の適応症取得のための申請をする予定である(機構注; 2004 年 12 月に米国において「カンジダ血症」の適応が承認されており、欧州においては、現在、審査中である)。また、150-305 試験の成績に基づき、2003 年 11 月に米国 FDA から食道カンジダ症に対する一次治療の適応の承認を得ている。なお、フサリウム症及びスケドスポリウム症については米国の添付文書において「他剤が無効あるいは他剤が忍容できない場合」という救済治療の制限が付されているが、もともと症例数が極めて少ない疾患のため、追加の試験を実施して一次治療の適応症を取得することは予定していない。また、一次治療及び救済治療の区別とは別に、本剤の位置付けについて欧州添付文書における適応症の項で、「Vfend should be administered primarily to immunocompromised patients with progressive, possibly life-threatening infections.」と記載されている。

以上を踏まえて、国内においてもこのような薬剤の位置付けを情報提供することは適切と考え、効能・効果（案）では、対象を「重症または難治性真菌感染症」と記載した。

機構は申請者の回答を了承した。

(5) 臨床的位置づけについて

機構は、既存の抗真菌薬については、*empiric therapy* や予防的投与が実施されている現状を踏まえ、この点について、本剤をどのように考えているのかを申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

深在性真菌症は確定診断が困難である場合が多く、確定診断に至った場合には既に重篤な状態となっている場合も少なくないことから、対象疾患や診療科の特性に応じて、「予防投与（*prophylaxis*）」、「経験的治療（*empirical therapy*）」、「標的治療（*targeted therapy*）」の3段階の治療方針がとられている（深在性真菌症の診断・治療ガイドライン. 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 医歯薬出版株式会社）。

しかし、本剤の開発は国内外とも、1つの試験を除き、確定診断の得られた症例を有効性評価の対象とした標的治療（*targeted therapy*）のための開発を実施しており、本申請においては「標的治療（*targeted therapy*）」を考えている。現在のところ、本邦においては、標的治療以外の開発の予定はない。

機構は、この回答を了承した。

Ⅲ. 機構による承認審査資料適合性調査結果

1. 適合性書面調査結果

旧医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、特に大きな違反は認められなかったことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果

機構によるGCP実地調査の結果、一部検査の未実施、モニタリングの不備、除外基準に該当する被験者への投与等が認められたものの、大きな問題は認められていないことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障はないものと、機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上のような審査の結果、機構は、本剤については、既存の抗真菌薬では十分な効果が期待できない侵襲性アスペルギルス症やフサリウム感染症、スケドスポリウム属による深在性真菌症に対して効果が期待できるものと考え。しかし、用法・用量、特に注射剤から経口剤への切り替え時については、専門委員との議論も踏まえた上で決定したいと考える。また、視覚障害や肝機能障害、痙攣、心リズム系副作用などがあることから、その使用に当たっては、細心の注意が必要であり、投与対象や、注意喚起の方法についても、専門委員の意見を伺いたいと考えている。

審査報告（2）

平成 17 年 2 月 16 日

1. 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

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記した。

(1) 安全性について

非臨床試験及び臨床試験の結果、また、既存の同系薬の class effect から懸念される本剤の安全性について、下記の点を中心に専門委員に意見を求めた。

1) 痙攣について

痙攣について、専門委員は以下の通り述べた。

本邦で実施された臨床試験においては、痙攣の副作用は認められていないものの、非臨床試験において痙攣が認められていること、他のトリアゾール系抗真菌剤においても痙攣の副作用は報告されているが、本剤は既存のトリアゾール系抗真菌剤より中枢神経系への移行が良好であることから、痙攣のリスクは既存の類薬と同程度ないしはそれ以上であると推定される。よって、痙攣を含む中枢神経系副作用については市販後調査において十分に情報を収集する必要がある。

2) 視覚障害について

視覚障害について、専門委員は以下の通り述べた。

視覚障害は本剤に特徴的な副作用であると考えられる。本剤の投与対象とされる重症・難治性真菌症患者の多くは入院患者であり、入院患者においては視覚障害の副作用が本剤の使用に制限を与える可能性は低いと考えられるが、肺クリプトコッカス症のように外来治療が実施される難治性真菌症においては、視覚障害が自動車の運転による事故などの社会生活に及ぼす影響は否定できない。よって、十分な注意喚起が必要である。

機構は、国内で実施された臨床試験において集積されている視覚障害について、投与開始から視覚障害発現までの時間、及び、前兆の有無について、申請者に解析を求めた。その結果、視覚障害の発現時期については、投与開始から 1～2 日目までの発現が多いものの、投与開始から数十日を経て発現している例もあること、また、前兆については情報を収集していないことが申請者より回答された。

機構は、本剤の視覚障害について前兆に関する情報が得られていないことから、現行の添付文書（案）においては、「羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。また、本剤投与中の患者には、夜間の自動車の運転は避けさせること。」と記載されている注意喚起を「羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれることがあるので、本剤使用中には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。」とする必要がないかについて、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は、異常の有無にかかわらず、本剤使用中には自動車の運転等危険な作業への従事を禁止することが必要であり、また、本剤が投与対象としている重症・難治性真菌感染症患者はほとんどが入院患者であるため、自動車の運転などが禁止されても特段の問題がないことから、機構提案通りに添付文書（案）を変更する事は妥当であると述べた。

機構は、これを踏まえ、申請者に「羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。また、本剤投与中の患者には、夜間の自動車の運転は避けさせること。」と記載されている注意喚起を「羞明、霧視、視覚障害等の症状があらわれることがあるので、本剤使用中には、自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないように十分注意すること。」と変更するよう指示をした。

申請者は、これを了承した。

3) 肝機能障害について

肝機能障害の出現頻度は高いが、本剤が使用される患者は種々の合併症を有し、種々の併用薬が使用されている状況を踏まえると、定期的な肝機能検査を実施しながら使用するなどの十分な注意喚起が必要であるとの意見が専門委員より述べられた。

これを踏まえ、機構は申請者に対し、本剤の肝機能障害に関する注意喚起の方策について見解を求めたところ、以下の通り回答がなされた。

肝機能障害に関しては、本邦の添付文書【警告】欄に、「重篤な肝障害があらわれることがあるので、投与にあたっては、観察を十分に行之、肝機能検査を定期的に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載することで、注意喚起を徹底させる。加えて添付文書【副作用】の項に、肝機能検査の測定頻度についても記載することとする。

機構はこれを了承した。

4) 心リズム系副作用について

提出された臨床試験成績において、心室性期外収縮や二段脈が認められているが、本剤の投与対象となる患者は、全身状態の悪い患者も多いことから、十分なモニターを行った上で、本剤を使用する必要があるとの意見が述べられた。

5) 重度の腎機能障害患者を原則禁忌とすることについて

本剤の注射剤については、溶解補助剤として SBECD が添加されており、この SBECD は非臨床試験において腎毒性が示唆されていること、腎機能低下に伴い SBECD の腎への蓄積