

が認められていることから、機構は、重度の腎機能障害患者を原則禁忌とする必要性について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は、安全性の観点から重度の腎機能障害患者（ $\text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$ ）を原則禁忌とすることは妥当であると述べた。

また、専門委員より、本剤の安全域は極めて狭いか、存在しないと考えられるが、既存抗真菌剤では抗菌力が認められなかった菌種に対しても抗菌力が認められること、中枢など既存抗真菌剤では十分な組織移行が認められなかった組織に対し良好な組織移行が認められるなどの特徴もあることから、**risk** と **benefit** を考慮し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。

(2) 有効性について

今般、申請された効能・効果の中には、本邦で実施された臨床試験において症例が集積されていない感染症・菌種が含まれていることから、これらの感染症・菌種を海外データや *in vitro* の試験成績を根拠として、承認することについて、機構は専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は以下の通り述べた。

Scedosporium 属や *Fusarium* 属の分離頻度は低いこと、既存の抗真菌剤では効果が不十分であること、本剤の PK データ並びに感受性試験成績からは、これらの感染症に対しても有効性が推定されること、症例数は少ないものの海外試験において、有効性が認められていることから、海外試験成績や *in vitro* 試験成績から、その有効性が示唆される感染症・菌種については、本剤の効能・効果として承認して差し支えないとの意見が述べられた。

また、専門委員より、本剤の性質、類薬との臨床的位置付け等を考慮し、適応菌種、適応症を海外の承認内容を踏まえ、より明確化すべきであるとの意見がなされた。これに対し機構は、申請者に米国・EU の添付文書の記載内容を踏まえ、本剤の効能・効果を見直すことを指示した。

申請者は以下の通り回答した。

本剤の効能・効果を、米国及び EU の添付文書の記載内容を基本とし、かつ、本邦において使用経験のある疾患を追加した下記の内容に修正する。また、カンジダ症に対しては、【効能・効果に関連する使用上の注意】として、「カンジダ感染の治療については、他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。」と記載する。

【錠剤】 下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アルペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

【注射剤】 下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

機構はこれを了承した。

(3) その他

申請者は安全性の観点から、本剤のトラフ値を 4.5µg/mL に維持することを推奨しているが、血中濃度上昇に伴い、副作用発現率が上昇する傾向は認められているものの、現段階において 4.5µg/mL を閾値とする明確な根拠は得られていないことから、4.5µg/mL を本剤の投与量調節の指標として使用することは適切でないと機構は考えている。また、本剤の推奨血中濃度の下限とされている 1µg/mL についても、MIC が 1.0µg/mL を上回る菌種も申請されており、その根拠に乏しいと機構は考える。

この点について、専門委員に意見を求めたところ、提出された資料において 4.5µg/mL を濃度調節の指標とするための十分な根拠は得られていないものの、血中濃度の測定は白人より日本人において多いとされる CYP2C19 の PM を検出する一方法ともなり得ること、また、血中濃度のモニターは安全性の観点からのみならず、有効性の観点からも有用であると考えられ、更なる情報を集積することにより、安全性の観点からの目標血中濃度の設定やブレイクポイント MIC の設定なども実施すべきであるとの意見が述べられた。

上記の専門委員の意見、並びに、得られている試験成績を踏まえ、機構は、申請者に対し、添付文書には、肝機能障害が発生した症例で、かつ、血中濃度が測定されていた症例の血中濃度トラフ値はいずれも 4.5µg/mL 以上であったという事実のみを記載するよう、また、本剤の市販後調査において、有効性・安全性の観点から、血中濃度測定を行い、本剤の安全性もしくは有効性に関連する閾値がある場合にはこれらを明確にするような市販後調査を実施するよう指示した。

申請者はこれを了承した。

また、機構は、注射剤から経口剤への切り替え時の用量の妥当性についても、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員は、日本人は外国人に比べ体重が 20% 少ないこと、申請された用法・用量において、国内第Ⅲ相試験が実施され、その有効性が確認されていることから、現状において申請された用法・用量において承認することは差し支えないと考えるが、今後も引き続き血漿中濃度測定を行い、本剤の至適な用法・用量について検討を続ける必要があるとの意見が述べられた。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、承認された後にも引き続き血漿中濃度の測定を実施し、本剤の至適な用法・用量について検討をするよう申請者に指示をした。

申請者はこれを了承した。

3. その他

(1)安定性試験について

継続中であった原薬の長期保存試験（60 カ月）成績が追加提出され、その結果、リテスト期間が5年とされた。

4. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、申請された本剤の効能・効果を下記の通り変更し、また、用法・用量に関しては、日本人における至適用量については更なる検討が必要であると考えたものの、申請された用法・用量において安全性・有効性が確認されていることから、下記の用法・用量のもと、以下に示す承認条件を付帯した上で本剤を承認して差し支えないと判断した。本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は6年間とすることが妥当であると判断する。また、原体・製剤（錠剤及び注射剤）とも劇薬に指定することが適当であり、生物由来製品または特定生物由来製品に該当しないと判断する。

[効能・効果]

【錠剤】 下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アルペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

【注射剤】 下記の重症又は難治性真菌感染症

- ・ 侵襲性アルペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症
- ・ カンジダ血症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症
- ・ クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症
- ・ フサリウム症
- ・ スケドスポリウム症

[用法・用量]

【錠剤】 通常、成人（体重 40kg 以上）にはポリコナゾールとして初日に 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 150mg 又は 1 回 200mg を 1 日 2 回食間投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には、増量できるが、初日投与量の上限は 1 回 400mg 1 日 2 回、2 日目以降投与量の上限は 1 回 300mg 1 日 2 回までとする。また、体重 40kg 未満の患者には、ポリコナゾールとして初日は 1 回 150mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 1 回 100mg を 1 日 2 回食間投与する。なお、症状に応じて又は効果不十分の場合には 2 日目以降の投与

量を1回150mg1日2回まで増量できる。

【注射剤】通常、成人にはポリコナゾールとして初日は1回6mg/kgを1日2回、2日目以降は1回3mg/kg又は1回4mg/kgを1日2回点滴静注する。

【承認条件】

- 安全性・有効性の観点から、本剤の血中濃度に関する情報を集積し、至適血中濃度について検討を行うこと。その上で、必要があれば、用法・用量について見直しをすること。

5. 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)の下記の点について、申請者の訂正ならびに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正(記載ミス)によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
2.(3)製剤、4行目	...無菌試験、SBECD 含量 (HPLC 法)、...	...無菌試験、 <u>溶解時間</u> 、SBECD 含量 (HPLC 法)、...
2.(3)製剤、最後から14行目	...汎用性の高い15種類の...	...汎用性の高い14種類の...
3.(i)(1) 1)①感受性試験、10行目	... <i>Trichosporon</i> spp. (0.19 ~ 0.62µg/mL) <i>Trichosporon</i> spp. (0.19 ~ 0.62µg/mL) ...
3.(i)(2)副次的薬理試験	3.(i)(2)副次的薬理試験	3.(i)(2)安全性薬理試験
3.(i)(2) 1)② <i>in vivo</i> 試験、最後から3行目	...60mg 投与時、...	...60mg/body 投与時、...
3.(i) <機構における審査の概略>、10~11行目	...合わせて51例...因果関係が否定されなかったものは4例(4/2121例)であり、...	...合わせて48例...因果関係が否定されなかったものは3例(3/1921例)であり、...
3.(i) <機構における審査の概略>、20行目	...300µg/mLにおける...	...300µmol/Lにおける...
3.(ii)(1) 1)単回投与、5~9行目	...雌性マウスにおいて...雄性マウスでは81.3%、雄性ラットでは159%、...	...雌性ラットにおいて...雄性マウスでは79.0%、雄性ラットでは161%、...
3.(ii)(2) 1)全身オートラジオグラフィー	1)全身オートラジオグラフィー (試験No.DM12)	1)全身オートラジオグラフィー (試験No.DM12、DM5)
3.(ii)(2) 1)全身オートラジオグラフィー、4行目	...含有組織(眼・網)内...	...含有組織(眼・網膜)内...
3.(ii)(2) 4)胎盤透過性	4)胎盤透過性(生殖発生毒性試験、試験No. -96-72)	4)胎盤透過性(生殖発生毒性試験、試験No. 111/12 -96-72)
3.(ii)(3) 2)尿中及び糞中排泄代謝物、2行目	...フルオロイリミジン環...	...フルオロピリミジン環...
3.(ii)(4) 1)尿中排泄及び胆汁中排泄、3行目	...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...	...わずかに高く、糞中には各々投与量の53%、54%が...
3.(iii)(2)反復投与毒性試験、46行目	...高度な小葉中心性細胞肥大及び...	...高度な小葉中心性肝細胞肥大及び...
3.(iii)(2)反復投与毒性試験、57~59行目	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	(削除)

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
	られた。	
3.(iii)(2)反復投与毒性試験、最後から5~8行目	...C _{max} : <u>0.1</u> ~0.5...AUC: <u>10.3</u> 未満 ~...C _{max} : 0.4 未満~ <u>5.1</u> µg/mL、 AUC: 1.5 未満~ <u>55.4</u> µg·h/mL...	...C _{max} : <u>0.2</u> ~0.5...AUC: <u>10.8</u> 未満 ~...C _{max} : 0.4 未満~ <u>4.3</u> µg/mL、 AUC: 1.5 未満~ <u>43.1</u> µg·h/mL...
3.(iii)(4)がん原性試験、9行目	...肝細胞の <u>嚢胞形成</u> (雄)肝 <u>海綿状変性</u> (雄) ...
3.(iii)<機構における審査の概略>、30行目	...着床後 <u>死亡率</u> の増加は、...	...着床後 <u>胚死亡率</u> の増加は、...
4.(i)<提出された資料の概略>、2行目	...対象とした以下の <u>36</u> 試験が...	...対象とした以下の <u>42</u> 試験が...
4.(i)<提出された資料の概略>、7行目	海外第I相試験 <u>28</u> 試験...	海外第I相試験 <u>34</u> 試験...
4.(i)(1) 2)単回点滴静脈内投与、2行目	...と一致し、 <u>血漿中濃度</u> (C _{inf}) は...	...と一致し、 <u>点滴終了時の血漿中濃度</u> (C _{inf}) は...
4.(i)(1) 2)単回点滴静脈内投与、10行目	...HEMの <u>C_{max}</u> と <u>AUC</u> はEMの約1.3倍であり、...	...HEMの <u>AUC</u> はEMの約1.3倍であり、...
4.(i)(1) 3)深在性真菌症患者における反復投与、2行目	...平均 <u>5.2</u> サンプル/例)、...	...平均 <u>5.3</u> サンプル/例)、...
4.(i)(1) 5)反復投与、3~5行目	...朝の投与に <u>加えて</u> ¹³ C-ポリコナゾール...その結果、 ¹³ C-ポリコナゾール...	...朝の投与に <u>代えて</u> ¹⁴ C-ポリコナゾール...その結果、 ¹⁴ C-ポリコナゾール...
4.(i)(1) 8)薬物相互作用	8)薬物相互作用 (試験 No....)	(試験番号から <u>A1501024</u> 、 <u>150-234</u> 、 <u>150-239</u> 及び <u>150-241</u> を削除、 <u>150-229</u> 、 <u>150-247</u> 及び <u>150-244</u> を追加)
4.(i)(1) 8)薬物相互作用、6行目の表	Sirolimus: C _{max} <u>5.6</u> 倍、AUC <u>10.1</u> 倍	Sirolimus: C _{max} <u>6.6</u> 倍、AUC <u>11.1</u> 倍
4.(i)(1) 8)薬物相互作用、2番目の表	タムロリムス <u>2.2</u> 倍 <u>3.2</u> 倍 sirolimus <u>5.6</u> 倍 <u>10.1</u> 倍 rifabutin <u>3.0</u> 倍 <u>4.3</u> 倍	(削除)
4.(i)(1) 8)薬物相互作用、最後から3行目	<u>リファンピシン</u> 、 <u>rifabutin</u> 、 <u>フェニトイン</u> については併用注意とされた。	<u>リファンピシン</u> 及び <u>rifabutin</u> は併用禁忌、 <u>フェニトイン</u> については併用注意とされた。
4.(i)<機構における審査の概略>(5)食事の影響、11~12行目	...幾何平均の比、 <u>95% CI</u> ... <u>76%</u> (<u>95% CI</u>幾何平均の比、 <u>90% CI</u> ... <u>76%</u> (<u>90% CI</u> ...
4.(i)<機構における審査の概略>(6)薬物相互作用、9行目	...低下させたことから「併用禁忌」とした。	...低下させたことから <u>リファンピシン</u> 及び <u>rifabutin</u> は「併用禁忌」とした。
4.(ii)<提出された資料の概略>、1~3行目	...国外第III相試験 <u>3</u> 試験の...国外 <u>40</u> 試験が評価資料として、また、海外 <u>20</u> 試験が...	...国外第III相試験 <u>5</u> 試験の...国外 <u>43</u> 試験が評価資料として、また、海外 <u>21</u> 試験が...
4.(ii)(1) 1)日本人健康成人男子における単回経口投与試験、9行目	... <u>眠気</u> <u>傾眠</u> ...
4.(ii)(1) 3)日本人健康成人男子における単盲検反復経口投与試験、7~8行目	... <u>300mg</u> 群 <u>1</u> 例)、...といずれも視覚異常であった。...	... <u>300mg</u> 群 <u>5</u> 例)、...といずれも視覚に関するものであった。...
4.(ii)(1) 5)日本人健康成人男子における市販予定錠の単回及び反復経口投与時の薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験、最後から8行目	...反復投与において <u>2</u> 例以上発現した...	...反復投与において <u>5</u> 例以上発現した...
4.(ii)(2) 1)深在性真菌症に対する国内第III相試験、最後から25~28行目	眼に関する有害事象のうち <u>2</u> 例が <u>重度</u> とされ、そのうち <u>1</u> 例 (<u>両眼失明</u>) は <u>真菌性眼内炎</u> によるものとして	眼に関する有害事象のうち <u>重篤</u> とされた <u>1</u> 例 (<u>両眼失明</u>) は <u>真菌性眼内炎</u> によるものとして本剤との因

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
	本剤との因果関係は否定された。残り1例(視覚異常)は、投与1日目に発症、...	果関係は否定された。治験の中止に至った1例の視覚異常は、投与2日目に発症、...
4.(ii)(3)海外第I相試験、1行目	...合計45の試験成績が...	...合計47の試験成績が...
4.(ii)(3)2)視覚機能に及ぼす影響の検討、11行目	... γ -GTP; 268 IU/L...	... γ -GTP; 319 IU/L...
4.(ii)(3)3)QTc 間隔に及ぼす影響-単回経口投与、2行目	...ベルギーで実施された。...	...ベルギー及び英国で実施された。...
4.(ii)(4)1)用量探索試験-HIV感染患者の口腔咽頭カンジダ症の治療、6行目	...28.6% (26/56例)とされた。...	...28.6% (16/56例)とされた。...
4.(ii)(5)1)免疫不全患者の急性侵襲性アルベルギルス症に対する第III相比較試験	1)免疫不全患者の急性侵襲性アルベルギルス症に対する第III相比較試験(添付資料 5.3.5.1、評価資料: 試験 No.150-307/602<19 年_月~20 年_月>)	1)免疫不全患者の急性侵襲性アルベルギルス症に対する第III相比較試験(添付資料 5.3.5.1、評価資料: 試験 No.150-307/602<19 年_月~20 年_月>)
4.(ii)(5)1)免疫不全患者の急性侵襲性アルベルギルス症に対する第III相比較試験、27行目	...95%CI: [2.60%, 24.20%]95%CI: [2.06%, 24.20%] ...
4.(ii)(5)2)免疫不全患者における食道カンジダ症を対象とした FLCZ との比較試験、13行目	...本剤群の12件(6.0%; AI-P 増加2件...	...本剤群の12件(AI-P 増加2件...
4.(ii)(5)4)救済治療を対象とした海外第III相試験、22~25行目	...アスベルギルス症 67.9% (29/28例) ...試験 No.150-309 において 97.6% (144/166例)、...	...アスベルギルス症 67.9% (19/28例) ...試験 No.150-309 において 97.6% (162/166例)、...
4.(ii)(6)5)肝機能障害、3行目	...中等度肝機能障害群 3例 (Child-Pugh 分類クラス B) と正常肝機能群 5...	...中等度肝機能障害群 6例 (Child-Pugh 分類クラス B) と正常肝機能群 6...
4.(ii)(6)6)高用量単回投与の安全性の評価、11行目	...200mg...	...2000mg...
4.(ii)<機構における審査の概略>(1)用法・用量について、12行目	...血中濃度が4.5...	...血中濃度トラフ値が4.5...

平成17年2月28日
医薬食品局審査管理課

審議結果報告書

- [販売名] ブイフェンド錠50mg、同200mg、
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
- [審議結果]

平成17年2月24日に開催された医薬品第二部会において、本品目は承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品又は特定生物由来製品には該当せず、再審査期間は6年とし、原体及び製剤共に劇薬に指定すること、とされた。