

マウス、ラットの混餌投与では、高用量 150 mg/kg 群でみられた小葉中心性肝細胞肥大の一部に単細胞壊死（マウス雄 10 例中 3 例）、肝細胞の軽微な壊死巣（ラット雄 10 例中 3 例）が観察された。ラット経口投与では、80 mg/kg 群（遊離薬物の AUC_{24h} : 127.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）で、肝細胞の壊死巣（雄 10 例中 2 例）が認められた。また、ラット静脈内投与では、50 mg/kg 以上の群（遊離薬物の AUC_{24h} : 25.5~75.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）で、軽微から軽度の単細胞壊死が認められた。イヌの経口投与では、12 mg/kg 群（遊離薬物の AUC_{24h} : 64.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）で肝細胞の単細胞壊死（投与 6 カ月：8 例中 1 例、12 カ月：8 例中 5 例）が認められた。ヒト患者に標準維持用量（200 mg 1 日 2 回）を経口投与した場合の遊離薬物の AUC_{24h} : 16.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ （ポピュレーション PK 解析データ）と比較して、動物で肝細胞壊死の認められる用量での AUC は数倍高かった。イヌの経口投与 12 mg/kg 群では肝細胞の単細胞壊死及び血中酵素（アルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ）の顕著な増加が認められたが、12 カ月間投与しても死亡例はみられず、耐薬性は良好であった。また、イヌの静脈内投与 12 mg/kg 群では肝臓に壊死性変化は認められなかった。類薬アムホテリシン B リポソーマル製剤のラット 1 カ月毒性試験でも、20 mg/kg で中等度の肝細胞壊死がみられた^{参考文献29)}。肝臓被膜下壊死は、マウス及びラットの混餌 3 カ月用量設定試験では、低用量 50 mg/kg 以上の用量群各数例に認められたが、用量依存性はみられなかった。イヌの経口 12 カ月試験では、8 又は 12 mg/kg 群各数例に被膜下の出血、線維化がみられた。主な原因として、肝臓の肥大（肝重量の増加、肝細胞肥大など）に伴う被膜下肝細胞への局所的な圧迫による受動性うっ血が報告されている^{参考文献30),31)}。

がん原性試験では、肝細胞腺腫の増加がマウスの 100 mg/kg 群雌雄、ラットの 50 mg/kg 群雌に認められた。また、肝細胞癌の増加がマウスの 100 mg/kg 群雄でみられた。マウスでは、肝細胞の単細胞壊死、色素沈着及び嚢胞形成などが小葉中心部に認められており、ポリコナゾールによる長期に及ぶ肝酵素誘導に伴う変化と考えられる。一般的に、肝酵素誘導を示す薬物の長期投与により、肝細胞の好塩基性及び好酸性細胞巣、肝細胞腺腫及び肝細胞癌が増加することが知られている^{参考文献 14),15),19)}。肝酵素誘導に起因した腫瘍性所見がげっ歯類で認められたが、ヒトでは肝酵素誘導が明らかでないことから外挿性は低く、ヒトへの催腫瘍性を示唆する所見はないと考えられた。

(b) 甲状腺ろ胞肥大及び下垂体空胞化

ラット反復投与毒性試験では、甲状腺ろ胞肥大、下垂体の空胞化、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞の滑面小胞体の増生、肝チトクロム P450 の誘導がみられた。さらに、ラット甲状腺に及ぼす影響（試験番号： 037）では、肝薬物代謝酵素 UDP グルクロン酸転移酵素（UDPGT）の誘導、甲状腺刺激ホルモン（TSH）の増加、チロキシン（T4）の低下が認められた。肝臓における種々な変化は薬物代謝酵素の誘導によるもので、適応性反応とみなされている。UDPGT は T4 のグルクロン酸抱合に関与し、胆汁への排泄を促す^{参考文献32),33),34)}。UDPGT の活性化により T4 クリアランスが増加し、T4 の血中濃度が低下する。血中の T4 濃度が低下した場合、負のフィードバックにより下垂体の TSH が分泌される。その結果、甲状腺上皮の肥大などの変化が生じる^{参考文献35),36),37)}。一般的に、甲状腺ろ胞肥大を生じる薬物を長期間投与した場合に甲状腺腺腫などの腫瘍発現率の増加が認められるが、このような変化はポリコナゾールのラッ

トがん原性試験では認められなかった。下垂体では、抗甲状腺薬物^{参考文献 18)}又は酵素誘導物質^{参考文献38)}により、甲状腺刺激ホルモン産生細胞が過度の刺激を受けた状態あるいは疲弊した状態が認められている。ポリコナゾール投与によりラットで認められた下垂体空胞化の免疫組織化学染色では、TSH 陽性細胞数の増加が確認されたことから（試験番号 144）、下垂体空胞化は TSH 分泌増加による変化で、甲状腺ろ胞肥大に関連したものと考えられる^{参考文献39)}。

なお、ラットではヒトに比べて T4 結合グロブリンが少なく、ほとんどが遊離 T4 であり、T4 の半減期が短いことから、ラットの甲状腺は甲状腺ホルモン代謝の変化に敏感と言われている^{参考文献40)}。また、肝酵素誘導に伴う甲状腺ろ胞肥大はラット特有の変化で、ヒトへの影響はないと報告されている^{参考文献41)}。

(c) 中枢毒性誘発性

ポリコナゾール投与により、マウス、ラット、イヌで中枢への影響を示唆する臨床徴候が認められた。

マウス、ラット単回投与毒性試験では、全例が死亡した 300 mg/kg の経口投与でよろめきなど、50 mg/kg 以上の静脈内投与でよろめき、振戦、痙攣などが認められた。これらの用量を最大臨床推奨用量^{注1)}と比較すると、経口投与で 19 倍、静脈内投与で 4 倍であった。

ラット静脈内反復投与毒性試験では、75 mg/kg 以上の群で痙攣、協調運動障害などの臨床徴候が投与直後に認められた。

イヌ経口単回投与毒性試験では、50 mg/kg で軽微な振戦、100 mg/kg で振戦、筋緊張の増加、攣縮、流涎などが認められた。50 及び 100 mg/kg の遊離形 C_{max} (14.7 及び 35.6 $\mu\text{g/mL}$ ^{注2)}) はヒト遊離形 C_{max} (2.9 $\mu\text{g/mL}$ ^{注3)}) のそれぞれ 5 倍及び 12 倍を上回る濃度であった。また、イヌ経口反復投与毒性試験では、24 mg/kg 群で投与 3 日に流涎、投与 6 日から嘔吐、その後、投与 16 日目又は 17 日目に痙攣及び足踏み行動が認められた。24 mg/kg 群では、反復投与により血漿中薬物濃度の上昇が認められ、痙攣が認められた 16 日目の遊離形 C_{max} (27.8 $\mu\text{g/mL}$ ^{注4)}) は、ヒト遊離形 C_{max} を上回る濃度 (9 倍) であった。

イヌ静脈内反復投与毒性試験では、14 日間試験及び 1 カ月試験において、6 mg/kg 以上の群で流涎、振戦、よろめき、痙攣、嘔吐（又は嘔吐様動作）などの臨床徴候が投与直後に発現した。1 カ月試験では、投与速度を遅くしたところ、痙攣は発現しなかった。低速で静脈内投与を実施した 3 カ月試験では、12 mg/kg 以上の群で眼瞼下垂、流涎、嘔吐の発現頻度増加がみられ、さらに 14 mg/kg 以上の群で痙攣、よろめきが一過性にみられた。痙攣は投与後数分内に発現し、1 分程で消失した。なお、嘔吐（又は嘔吐様動作）は 14 日間試験では 3 mg/kg の用量から認められ

注1) 経口投与の場合 16 mg/kg (ポリコナゾール 800 mg 経口投与 [400 mg b.i.d.] の体重 50 kg 換算)、静脈内投与の場合 12 mg/kg (6 mg/kg b.i.d.)。

注2) 50 及び 100 mg/kg 群の血漿中ポリコナゾール濃度 30.0 及び 72.7 $\mu\text{g/mL}$ とポリコナゾールのイヌにおける蛋白結合率 51% (試験番号 DM13) から算出した。

注3) 国内第 1 相試験 (治験 No.A1501022) で CYP2C19 poor metabolizer において認められた C_{max} 6.9 $\mu\text{g/mL}$ とヒトにおけるポリコナゾールの蛋白結合率 58% (試験番号 DM13) から算出した。

注4) 血漿中ポリコナゾール濃度 56.8 $\mu\text{g/mL}$ とポリコナゾールのイヌにおける蛋白結合率 51% (試験番号 DM13) から算出した。

たが、3 カ月試験では 10 mg/kg まで投与群と対照群で発現頻度に差はみられなかった。

一般薬理試験では、マウスにおいて、100 mg/kg の経口投与及び 30 mg/kg の静脈内投与により中枢神経系への影響が認められた^{注1)}。痙攣に関与すると考えられる受容体に対する親和性を検討した *in vitro* 試験では、ポリコナゾールは、ストリキニーネ感受性グリシン受容体に対して弱い親和性が認められた (300 $\mu\text{mol/L}$ でリガンド結合を 51%阻害)。この濃度 (300 $\mu\text{mol/L}$ =104.8 $\mu\text{g/mL}$) は、患者で想定されるポリコナゾールの脳内遊離形濃度の 12 倍^{注2)} である。

以上より、ポリコナゾールの毒性試験では高い血漿中薬物濃度に伴って痙攣などの中枢神経系への作用を示唆する臨床徴候が認められており、ポリコナゾールは中枢毒性誘発性を示すと考えられる。しかしながら、イヌで中枢作用が認められたときの遊離形 C_{max} (14.7 $\mu\text{g/mL}$) は、ヒト遊離形 C_{max} を上回る濃度 (5 倍以上) であり、臨床で中枢性作用が発現する可能性は低いと考えられる。また、ポリコナゾールがストリキニーネ感受性グリシン受容体に対し弱い親和性を示した濃度は、患者で想定されるポリコナゾールの脳内遊離形濃度の 12 倍であることから、この作用が臨床で発現する可能性は低いと考えられる。

なお、外国患者安全性評価対象集団 (1821 例) において、因果関係を否定できない痙攣と関連する有害事象として痙攣 NOS、大発作痙攣、てんかん NOS、てんかん増悪がそれぞれ 1 件報告されている。

(d) 尿量の変化

ラット経口 1 カ月毒性試験では、80 mg/kg 群で統計学的に有意な尿量の減少が尿 pH の低下及び尿比重の増加を伴って認められ、雌で雄より顕著であった。同様な変化は別の経口 1 カ月毒性試験の 10, 30 mg/kg 群でも認められたが、経口 6 カ月毒性試験では 50 mg/kg の用量まで尿量に統計学的に有意な変化は認められなかった。また、ラット静脈内反復投与毒性試験でも 100 mg/kg までの用量で最長 6 カ月間投与を実施したが、尿量、尿 pH、尿比重に一貫した変化は認められなかった。

一般薬理試験では、生理食塩液を負荷したラットを用い、投与後 5 時間まで採尿を実施した結果、100 mg/kg で尿量の増加がみられたが、30 mg/kg では尿量に変化は認められなかった^{注1)}。ラット反復投与毒性試験では尿検査のための採尿を投与後約 8 時間以降終夜 (16~17 時間) 実施していることから、高用量のポリコナゾールの投与後初期には尿量が増加し、その後、尿量は相補的に減少し、一日量では差がないものと考えられた。事実、採尿を投与後 5 時間以内より終夜 (約 13~14 時間) 実施した静脈内 3 カ月毒性試験では、尿量に変化は認められなかった。

ラット反投与毒性試験では摂水量に対照群と投与群で差はみられず、尿検査成績に変化のみられた用量群において、腎障害を示唆する血液生化学的所見、血液学的所見、病理組織学的所見はみられていないことから、尿量の減少及びそれに伴う変化の毒性学的意義は低いと考えられた。

以上より、ラット経口 1 カ月毒性試験の 80 mg/kg で認められた尿量の減少及びそれに伴った

注1) 2.4 (2) 5) (a) 一般薬理試験の項参照。

注2) 患者におけるポリコナゾールの C_{max} を 10 $\mu\text{g/mL}$ と想定したときの脳内濃度は 20 $\mu\text{g/mL}$ (血漿中濃度の 2 倍) になり、このときの遊離形濃度は、ヒトにおけるポリコナゾールの蛋白結合率 (58%) から 8.4 $\mu\text{g/mL}$ になる。

尿 pH の低下、尿比重の増加は、ポリコナゾールを高用量で投与したことにより、投与後初期に尿量が増加した結果生じた変化で、生理的変動範囲内の変化と考えられた。

(e) 慢性腎症

ラットの経口 6 カ月毒性試験では、慢性腎症が 10 及び 50 mg/kg 群雌に、それぞれ 10%及び 45%発現した。この試験における慢性腎症は自然発生性の退行性変化と同様であったが、一般的な発現率 8% (1 歳齢雌) と比較して高い値を示した^{参考文献42)}。一般に、慢性腎症の発現率は 2 歳齢で雄 80%, 雌 40%を超え、雄で顕著となる。24 カ月投与のがん原性試験では、慢性腎症は、雄では対照群を含めほとんどの例で認められ、雌では 50 mg/kg 群で軽度の増加が認められた。

自然発生性の慢性腎症の発現を加速あるいは遅延させる因子は、これまでに数多く報告されている^{参考文献 11),43),44)}。しかし、その原因は十分に解明されていない。そのため、本薬の腎への直接的作用を否定することは出来ない^{参考文献 19)}。また、抗真菌薬は肝臓、副腎及び性腺ステロイド修飾酵素の阻害作用があり、ステロイドホルモンの代謝への影響による間接的な作用も考えられる^{参考文献45),46),47)}。

(f) 視覚に及ぼす影響

ポリコナゾールの臨床試験で、羞明などの視覚に関する有害事象が報告された。臨床試験（試験 No. 150-231）では、血漿中遊離形薬物濃度 (C_{max}) 3.0 $\mu\text{g/mL}$ で視覚に関する有害事象及び網膜電図 (ERG) a 波、b 波の振幅減少が明らかになったことから、本薬の作用部位は網膜に関連することが示唆された。治療域における血漿中遊離形薬物濃度 (C_{max}) は 2.9 $\mu\text{g/mL}$ ^{注1)} 前後と予測され、ERG の変化のみられる濃度と近い。ただし、これらの所見は一過性であった。

一般薬理試験における麻酔イヌでは、ポリコナゾール投与により 2.2, 4.7, 7.8 $\mu\text{g/mL}$ の血漿中遊離形薬物濃度で ERG の a 波の振幅及び潜時、b 波の振幅及び傾きの用量依存的な減少が認められた^{注2)}。この結果は、ポリコナゾールの網膜への影響と視覚への作用が関連することを示唆している。

毒性試験では、マウス、ラットに 24 カ月、イヌに 12 カ月まで投与を行い、視覚への影響を調べた。いずれの試験でも、病理組織学的検査で、薬物に起因した視覚経路における所見は認められず、ラット 24 カ月及びイヌ 12 カ月毒性試験において網膜の顆粒層の細胞数を計数した結果、対照群と投与群で毒性学的に意義のある差はみられなかった。イヌ経口 12 カ月毒性試験におけるポリコナゾール 12 mg/kg 群の最高血漿中遊離形濃度 (5.4~7.0 $\mu\text{g/mL}$) は、ヒトでの血漿中遊離形薬物濃度 (2.9 $\mu\text{g/mL}$ ^{注1)} 前後) より高かった。

このように、ヒトで認められた羞明などの視覚障害は、ERG の変化を伴っており、網膜への影響によるものと考えられる。イヌでも同様に縮瞳、網膜電図の変化がみられたことから、イヌの長期毒性試験は、一般薬理試験（試験番号 UK109496/CG/1/ ）にて ERG に変化がみられる血漿中薬物濃度で実施したが、眼科学的検査、眼球の組織形態学的検査及び組織形態計測学的検査

注1) 国内第 1 相試験 (A15010122) の poor metabolizer における定常状態の C_{max} (6.9 $\mu\text{g/mL}$) とヒトでの蛋白結合率 58%から算出した。

注2) 2.4 (2) 5) (c) 網膜電図に及ぼす影響 表 2 参照。

に、ポリコナゾール投与に起因した変化は認められなかった。また、ラットの長期毒性試験でも同様の検査を実施した結果ポリコナゾール投与に起因した変化は認められなかったことから、網膜に器質的变化はないと考えられた。なお、イヌ静脈内 6 カ月毒性試験では 1 mg/kg 以上で一過性の縮腫が認められたが、静脈内 3 カ月毒性試験では 16 mg/kg まで認められなかった。

(g) トキシコキネティクス

a) ヒト負荷用量

ヒトでは、目標とする血漿中濃度に早く到達させるために、投与初日は維持用量に比べて高い負荷用量を実施する。最大負荷用量（400 mg 1 日 2 回経口又は 6 mg/kg 1 日 2 回静注）における 1 日の投与量は、それぞれ 800 mg（16 mg/kg; 体重を 50 kg として算出）及び 12 mg/kg となる。

マウス及びラットに 100 mg/kg を経口単回投与した結果、死亡例は認められず、耐薬性は良好であった。本用量はヒト経口経路で用いられる最大負荷用量の約 6 倍（体重を 50 kg として算出）に相当する。イヌの経口投与では 50 mg/kg では軽微な振戦のみが一過性に認められた。本用量はヒト経口最大負荷用量の約 3 倍（体重を 50 kg として算出）に相当する^{注)}。

マウス及びラットに 50 mg/kg を静脈内単回投与した結果、一過性の臨床徴候（よろめき、後肢の協調運動障害及び振戦）が認められた。ラットに 1 日 2 回で 50 mg/kg を静脈内投与した試験では、初日に臨床徴候はみられなかった。イヌ 3 カ月毒性試験では、10 mg/kg の静脈内投与で、耐薬性は良好であった。これらの用量における血漿中薬物濃度はヒトの場合よりラットで 6.7 倍、イヌで 3.6 倍高かった（表 10）。

ポリコナゾールのマウス、ラット及びイヌを用いた単回投与後の所見と薬物動態成績より、投与初日のみの負荷用量のリスクは、ヒトでは、過度ではないと考えられる。

注) ヒトに反復投与したときの C_{max} は 20 年 月までに国内外で実施された第 1 相試験及び臨床薬理試験の反復投与における幾何平均値（VFEND CPMP response to question 20 Preclinical-Question1）を、 AUC_{24h} は最初の 24 時間を負荷投与し、続いて治療のため維持用量を投与したときのポピュレーション PK 解析（5.3.3.5 PPK report1）を用いた。

表 10 負荷用量及び維持用量における曝露量（遊離薬物の C_{max} 及び AUC_{24h} ）の比

動物種	負荷投与		維持投与 ^{c)}			
	経口	静脈内	経口		静脈内	
	(400 mg b.i.d.)	(6 mg/kg b.i.d.)	標準 (200 mg b.i.d.)	最高 (300 mg b.i.d.)	標準 (3 mg/kg b.i.d.)	最高 (4 mg/kg b.i.d.)
ヒト	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		1.00	1.92	1.29	2.24
	AUC_{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	15.15	16.68	50.65	18.32	42.34
ラット	C_{max} の比 ^{a)}		0.7	0.4	3.2	1.8
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		0.71		4.13	
イヌ	AUC_{24h} の比 ^{b)}	16	0.3	0.1	0.6	0.2
	AUC_{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	256.65	4.90		10.17	
ラット	C_{max} の比		3.3	1.7	3.3	1.9
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)		3.25		4.31	
イヌ	AUC_{24h} の比	5.7	2.1	0.7	1.7	0.7
	AUC_{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	87.65	34.59		31.61	

b.i.d.; 1日2回投与。

a) C_{max} の比は、ラット又はイヌの C_{max} をヒトの C_{max} で除した値。

b) AUC の比は、ラット又はイヌの AUC をヒトの AUC で除した値。

c) 外国臨床試験における多くの患者では標準的な維持投与量を投与されているが、患者の臨床症状に応じて最高用量まで増量した。

ラット及びイヌにおける遊離形薬物の C_{max} 及び AUC_{24h} は以下の試験から引用した。

経口単回投与：ラット；試験番号 144 (80 mg/kg の値)，イヌ；試験番号 145 (12 mg/kg の値)

静脈内単回投与：ラット；試験番号 500427 (50 mg/kg の値)，イヌ；試験番号 166/ 215 (10 mg/kg の値)

経口反復投与：ラット；試験番号 085 (10 mg/kg の値)，イヌ；試験番号 084 (8 mg/kg の値)

静脈内反復投与：ラット；試験番号 -96-22 (10 mg/kg の値)，イヌ；試験番号 166/ 215 (8 mg/kg の値)

b) ヒト維持用量

ボリコナゾールの反復投与毒性試験における標的臓器は肝臓であることが示唆された。経口投与では、肝毒性所見の認められない用量はラットで 10 mg/kg，イヌでは 8 mg/kg であった。この用量における血漿中遊離形薬物濃度 (AUC_{24h}) は、標準的な維持用量である 200 mg を 1日2回ヒトに経口投与した場合との比較で、ラットで 0.3 倍，イヌで 2.1 倍に相当した (表 10)。

静脈内投与毒性試験では、肝毒性所見の認められない用量はラットで 10 mg/kg，イヌでは 8 mg/kg であった。これらの用量におけるラット及びイヌの血漿中遊離形薬物濃度 (AUC_{24h}) は、標準的な維持用量 3 mg/kg をヒトに 12 時間毎に静脈内投与した場合と比較して、ラットで 0.6 倍，イヌで 1.7 倍に相当した (表 10)。

ボリコナゾールは CYP2C19 で代謝され、遺伝多型が存在することが知られている。ボリコナゾールのポピュレーション PK 解析から、CYP2C19 の遺伝多型ではボリコナゾールの血漿中濃度への影響が認められ、CYP2C19 の poor metabolizer では、ボリコナゾールの血漿中濃度が CYP2C19 の extensive metabolizer の 4 倍に達する可能性のあることが示唆された。

このように、動物における毒性試験で安全性が担保できる血漿中薬物濃度 (AUC_{24h}) はヒト最高維持用量における測定値と同等又は低い値であった。ヒトでの安全性の担保するための情報は、臨床概要^{注)}に記載した。

注) A.ボリコナゾール 2.7.4 臨床的安全性の概要の項 参照。

(h) 催奇形性及び分娩障害

生殖発生毒性試験の結果、ポリコナゾールはラットの分娩に影響を及ぼすこと、及びラットに対して催奇形性を有していることが示された。

ポリコナゾールの投与により、10 mg/kg で妊娠ラットに妊娠期間及び分娩時間の延長、並びに難産が認められた。これらの分娩障害の結果、母体の死亡及び F₁ 出生児の周産期生存率の低下がみられた。同様の傾向が 3 mg/kg 群にも認められたが、母体の死亡及び F₁ 出生児の周産期生存率の低下はみられなかった。

ラットの分娩に及ぼす影響の機序として、母体血漿中のエストラジオール濃度の低下が知られており^{参考文献(48), (49), (50), (51)}、ポリコナゾール投与により生じた分娩障害は、この機序によると考えられる。このような周産期における影響はアゾール系抗真菌剤に共通のものであり、ケトコナゾール、ミコナゾール及びチオコナゾールについても報告されている^{参考文献 (48), (52), (53), (54), (55)}。分娩におけるエストラジオールの役割はヒト女性とラットとで異なるため、ラットにおける分娩障害のデータを直接ヒトに外挿することはできない^{参考文献 (48)}。しかしながら、ヒトに関するデータがないこと、及び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の結果を考慮し、ポリコナゾールの妊婦への投与は禁忌とした。

ラットでは、口蓋裂の発現率が 10 mg/kg 以上の投与量で増加傾向を示し、60 mg/kg 群では明らかに増加した。低い用量（10 及び 30 mg/kg）でみられた胎児の変異及び異常（過剰肋骨、腎盂あるいは尿管の拡張、水腎症及び尿管水腫）の発現率増加は、高用量（60 mg/kg）における催奇形性の徴候と考えられた^{参考文献(56), (57)}。催奇形性は、アゾール系抗真菌剤の特徴のひとつと考えられる^{参考文献(58), (59)}。ケトコナゾール^{参考文献 (58), (60), (61)}、及びイトラコナゾール^{参考文献 (60)}のラット生殖発生毒性試験においても、同様に催奇形性に関する報告がある。しかしながら、ウサギでは、アゾール系抗真菌剤による催奇形性は報告されていない^{参考文献 (61)}。

ポリコナゾールが有する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る。エストラジオールは神経堤細胞の移動を促進し、*in vivo* 及び *in vitro* で A/J 系マウスの口蓋裂、口唇裂、胸腺及び心血管系の奇形の発現を抑制する^{参考文献(62), (63), (64)}。全胚培養法を用いた *in vitro* の試験では、胚発生に対する抗真菌剤の直接的影響が認められた。ラットではトリアジメホン及びトリアジメノール^{参考文献 (59)}、マウスではフルコナゾール^{参考文献(65)}の投与により、第 1 又は第 2 鰓弓に変化がみられた。トリアジメノールでは、脳神経及び神経節の一部に異常がみられた^{参考文献 (59)}。これらの組織は神経堤細胞を起源として発生することから、その変化により頭蓋及び顔面の奇形が発現する可能性がある。

(i) 不純物の一般毒性及び遺伝毒性

原薬に関する規格としては、不純物 4 種（類縁物質 A*、類縁物質 E*、類縁物質 B*、類縁物質 G*）が設定されており^{注1)}、そのうちガイドライン^{注2)}における「安全性確認の必要な閾値」である 1 日摂取量 1 mg を超えるものはない。製剤に関しては、錠剤では類縁物質 A*（ %以下）、

注1) 2.3.S.4 原薬の管理の項参照。

注2) 平成 14 年 12 月 16 日医薬審発第 1216001 号「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」

注射剤では類縁物質 A* (%以下), 類縁物質 C* (%以下), 類縁物質 F* (%以下), 類縁物質 B* (%以下) について規格が設定されている^{注1)}。そのうち, 類縁物質 F*は類縁物質 H*と類縁物質 I*を で含む であるため, 各々の含有上限値は %となり, 安全性確認の必要な閾値 (0.2%) ^{注2)} 以下となる。したがって, 錠剤では安全性確認の必要な閾値を超えるものではなく, 注射剤では類縁物質 A*, 類縁物質 B*が安全性確認の必要な閾値を超えている。よって, 注射剤で安全性確認の必要な閾値を超える類縁物質 A*と類縁物質 B*について, 一般毒性と遺伝毒性を以下に考察した。

一般毒性：

原薬の不純物では, MHE ^{注3)} の算出に錠剤の規格値 (類縁物質 A*) を用いたが, 錠剤の規格値が設定されていないもの (類縁物質 B*) では原薬の規格値と錠剤の投与用量を用いた。毒性試験から不純物の曝露量を換算後, MHE と比較した結果, 類縁物質 A*では, MHE 量の 313 倍 (無毒性量：ラット経口 1 ヶ月), 類縁物質 B*では, MHE 量の 260 倍 (無毒性量：イヌ経口 15 日間) であった (表 11)。

注射剤の不純物では, 類縁物質 A*を %含むポリコナゾール注射剤のラット静脈内 1 ヶ月毒性試験を実施した。このときの不純物含量から曝露量を換算後, MHE と比較した結果, 毒性試験での投与量は MHE 量の 5.7 倍 (無毒性量) であった。類縁物質 B*については, 静脈内投与毒性試験で用いたロットはいずれも検出限界以下であった。したがって, 類縁物質 B*についてはイヌ経口投与毒性試験で用いた類縁物質 D * 中の含量 (%) から曝露量を換算後, 静脈内投与における MHE と比較した結果, 毒性試験での投与量は MHE 量の 104 倍 (無毒性量) であった。

遺伝毒性：

類縁物質 A*では, 細菌を用いる復帰突然変異試験 (試験番号 -631-01) の TA 98 で復帰変異コロニー数がわずかに増加したが, 他の菌株では復帰突然変異誘発性はみられなかった。また, マウスリンフォーマ TK 試験 (試験番号 -631-02), 及び別のロットを用いたヒトリンパ球を用いる染色体異常試験 (試験番号 -631-04) では, 遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。類縁物質 B*の細菌を用いる復帰突然変異試験では, 遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった。

注1) 2.3.P.5 製剤の管理 [錠剤] の項, 及び 2.3.P.5 項 製剤の管理[注射剤]の項 参照。

注2) 平成 9 年 6 月 23 日薬審第 539 号「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」

注3) 患者の平均体重を 50 kg と仮定し, 医薬品の 1 日最大投与量及び不純物の規格値を用いて計算した 1 日当りに摂取が予想される不純物の最大量 maximal human exposure の略。本薬の場合の計算式を以下に示す。1 日最大投与量は, 用法・用量 (案) に基づき, ポリコナゾール錠剤として 800 mg, 注射剤として 600 mg とした。

$$\text{錠剤のMHE値} = \frac{\text{不純物の規格値 (\%)} \times 800 \text{ (mg)}}{100 \times 50 \text{ (kg)}}, \quad \text{注射剤のMHE値} = \frac{\text{不純物の規格値 (\%)} \times 600 \text{ (mg)}}{100 \times 50 \text{ (kg)}}$$

表 11 ポリコナゾール原薬／注射剤中の不純物の一般毒性及び遺伝毒性

不純物	試験番号	試験項目	投与量 (mg/kg)	ロット番号	MHE (mg/kg)	比較 a)
類縁物質 A*	072 ^{b)}	ラット経口 1 カ月	無毒性量：10		0.032 ^{e)}	313
類縁物質 A*	006 ^{c)}	ラット静脈内 1 カ月	無毒性量：10		0.06 ^{f)}	5.7
類縁物質 A*	-631-01 ^{b)}	復帰突然変異	最高用量：10 mg/plate			
類縁物質 A*	-631-02 ^{b)}	遺伝子突然変異	最高用量：1293 µg/mL			
類縁物質 A*	-631-04 ^{b)}	染色体異常	最高用量：5000 µg/mL	及び		
類縁物質 B*	105 ^{d)}	イヌ経口 15 日間	無毒性量：10		0.019 ^{g)} 0.048 ^{h)}	260 104
類縁物質 B*	-822-01 ^{d)}	復帰突然変異	最高用量：10 mg/plate			

a) 不純物の曝露量と MHE との倍率

b) 類縁物質 A*単体での毒性試験

c) 類縁物質 A*を %含むポリコナゾールの毒性試験

d) 類縁物質 B*とポリコナゾールを で含む 類縁物質 D* の毒性試験

e) 錠剤の規格値 (%) で計算 f) 注射剤の規格値 (%) で計算

g) 原薬の規格値 (%) で計算 h) 注射剤の規格値 (%) で計算

(j) 依存性

ポリコナゾールには、一般薬理試験^{注)}の結果に依存性を示唆する中枢神経作用は認められず、反復投与毒性試験（ラット、イヌ）において休薬による退薬症状はみられなかった。また、類薬においても依存性に関する報告はないことから、依存性試験は実施しなかった。

注) 2.4 (2) 5) 安全性薬理試験の項参照。

*:新薬承認情報提供時に置き換えた

8) 毒性総括

マウス、ラットにポリコナゾールを単回投与した結果、概略の致死量は経口投与で 100～300 mg/kg、静脈内投与で 100 mg/kg を超える量であった。イヌでは 100 mg/kg の単回経口投与で重度の臨床徴候が認められたが、死亡例はみられなかった。

ラット経口 1 カ月毒性試験の 80 mg/kg 群、経口 6 カ月毒性試験の 50 mg/kg 群、静脈内 3 カ月毒性試験の 50 mg/kg 以上の群でコレステロールの増加、肝臓の壊死性変化が認められた。その他に、経口 1 カ月毒性試験の 30 mg/kg、経口 6 カ月毒性試験の 10 mg/kg 及び静脈内 3 カ月毒性試験の 75 mg/kg 以上の群で赤血球系パラメータに変化がみられた。さらに、経口投与では 1 カ月毒性試験の 3 mg/kg 以上の群で腎尿管硝子滴、6 カ月毒性試験の 10 mg/kg 以上の群で慢性腎症、1 カ月毒性試験の 30 mg/kg 以上の群及び 6 カ月毒性試験の 50 mg/kg 群で副腎重量の増加も認められた。

イヌの経口 1 カ月毒性試験では、24 mg/kg 群では、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの増加及び死亡がみられた。6 カ月及び 12 カ月毒性試験の高用量 12 mg/kg 群で肝細胞の単細胞壊死、血漿中アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアルカリホスファターゼの著明な増加が認められたが死亡例はなく、8 mg/kg で肝毒性所見はみられなかった。6 カ月毒性試験の 12 mg/kg 群及び 12 カ月毒性試験の 4 mg/kg 以上の群で副腎束状帯の空胞化が認められた。静脈内 3 カ月毒性試験では、14 mg/kg 以上の群では耐薬性が悪く、死亡、肝毒性（脂肪沈着、アルカリホスファターゼ及びトランスアミナーゼの増加）及び心血管系変化（心拍数減少、QT 及び QTc 間隔の増加）が認められた。12 mg/kg 群 1 例では血漿中の薬物濃度が 14 mg/kg 群と同程度であり、良好な耐薬性を示さなかったことから、投与を中断した。この 1 例を除き、12 mg/kg 群では心血管系変化は軽度であった。3 カ月毒性試験の 10 mg/kg 以上の群で肝毒性を示唆する血液生化学的検査値の変化（アルブミン及びコレステロールの低下、アルカリホスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの増加）がみられた。静脈内 14 日間用量設定試験では 10 mg/kg 群に一過性の重度な臨床徴候が認められたが、3 カ月毒性試験の同用量ではみられなかった。また、静脈内 1 カ月及び 6 カ月毒性試験では 1 mg/kg 以上の群で縮腫が認められたが、3 カ月毒性試験では 16 mg/kg まで認められなかった。

ラット、イヌでみられた変化は、休薬することにより回復性を示した。

一連の遺伝毒性試験では、ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験の一部の用量で不確かな結果が得られたが、本薬をマウスに最大耐量（150 mg/kg）まで投与した小核試験では染色体異常は認められなかったことから、本薬に遺伝毒性はないとみなされた。その他、細菌で復帰突然変異、ほ乳類培養細胞で遺伝子突然変異、ラット肝細胞で不定期 DNA 合成の誘発性を調べたが、いずれも陰性とみなされた。

がん原性試験では、肝細胞腺腫の増加がマウス 100 mg/kg 群雌雄、ラットの 50 mg/kg 群雌、肝細胞癌の増加がマウスの 100 mg/kg 群雄でみられた。肝酵素誘導に伴う肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加は、げっ歯類では良く知られている。ヒトでは肝酵素誘導が明らかでないことから、この所見の外挿性は低く、ヒトへの催腫瘍性を示唆するものではないとみなされた。

生殖発生毒性試験では、10mg/kg 群のラットに分娩障害がみられ、10 mg/kg 以上の群のラットに催奇形性（口蓋裂、水腎症／尿管水腫）が認められた。これらの所見は、他のアゾール系抗真

菌薬にも認められている。その発現機序として、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る。ウサギでは、100 mg/kg 群に胚死亡率増加、骨格変異等がみられたが、催奇形性は認められなかった。

9) SBECD の毒性試験

新規添加物スルホブチルエーテル β -シクロデキストリンナトリウム (SBECD) は、非経口経路のための可溶化剤として開発された。医薬品製造指針（薬事審査研究会監修）に従って、SBECD の一連の毒性試験を実施した。

重要な毒性試験は、いずれも GLP に準拠して実施した。

(a) 単回投与毒性試験

SBECD を生理食塩液に溶解し、マウス及びラットに 2000 mg/kg の用量で単回静脈内投与した（試験番号 085/86）。その結果、死亡例及び臨床徴候は認められなかったため、マウス、ラットにおける概略の致死量は 2000 mg/kg を超える量とみなされた。なお、ラットでは静脈内 1 カ月毒性試験（試験番号 107）において 3000 mg/kg までの投与を実施しており、いずれも死亡例及び臨床徴候は認められなかったことから、ラット静脈内投与における概略の致死量は 3000 mg/kg を超える量と見積もられた。

非げっ歯類の単回投与毒性試験成績は、イヌ反復投与毒性試験成績で代替した。

ビーグル犬に SBECD の 160, 240, 750 mg/kg を 14 日間（試験番号 034）、及び 300, 750 及び 1500 mg/kg を 1 カ月間（試験番号 106）連日静脈内投与した。いずれの試験でも死亡例及び臨床徴候は認められなかった。体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。

したがって、イヌ静脈内投与における概略の致死量は 1500 mg/kg を超える量とみなされた。

(b) 反復投与毒性試験

表 12 反復投与毒性試験一覧表

試験番号	投与期間	回復性試験	投与用量 (mg/kg)			
ラット						
033 ^{a)}	14 日間用量設定		160	240	600	1500
-1033-07	1 カ月		40	80	160	
082	1 カ月	1 カ月	160	240	320	
107	1 カ月	2 及び 5 カ月	300	1000	3000	
-28-21	6 カ月		200	320	600	
1/052 ^{a)}	2 週間持続投与		3000	10000		
イヌ						
034 ^{a)}	14 日間用量設定		160	240	750	
-1033-06	1 カ月		30	60	120	
081	1 カ月	1 カ月	100	200	300	
106	1 カ月	2 及び 5 カ月	300	750	1500	
28-22	6 カ月		150	300	600	

a) 重要な試験以外の試験

a) ラット

(i) ボーラス投与

14 日間用量設定試験は、160～1500 mg/kg の用量範囲で実施した（試験番号 033）。1 ヶ月毒性試験は、40～160 mg/kg , 160～320 mg/kg 及び 300～3000 mg/kg の用量範囲で 3 試験実施した（試験番号 -1033-07, 082, 107）。うち、2 試験（試験番号 082, 107）では、投与期間終了後に 1 ヶ月間又は 2 及び 5 ヶ月間の回復性を調べた。6 ヶ月毒性試験は、200～600 mg/kg の用量範囲で実施した（試験番号 -28-21）。

ラット反復投与毒性試験における主な変化は細胞質内空胞化及びマクロファージの泡沫化であったことから、これらの要約を表 13 に、休薬 1, 2 又は 5 ヶ月後の回復性を表 14 に示した。

表 13 ラット反復投与毒性試験における病理組織学的所見

	投与用量 (mg/kg)									
	1 ヶ月								6 ヶ月	
	40 ^{a)}	80 ^{a)}	160 ^{a),b)}	240 ^{b)}	300 ^{c)}	320 ^{b)}	1000 ^{c)}	3000 ^{c)}	200	320 600
空胞化										
腎尿細管上皮			+	+	+	+	+	+	+	+
腎盂上皮							+	+	+	+
膀胱上皮					+		+	+	+	+
肝細胞								+		
マクロファージの泡沫化										
肺				+	+	+	+	+	+	+
肝臓							+	+	+	+
精巣					+		+	+		
腸間膜及び頸部リンパ節							+	+		
脾臓							+	+		
卵巣及び子宮								+		
心臓弁								+		
下垂体					+		+	+		

個々の試験報告書で用いられているラットのマクロファージに関する変化について、用語を「マクロファージの泡沫化」に統一して記載した。

+: 病理組織学的変化あり

a) 試験番号 -1033-07

b) 試験番号 082

c) 試験番号 107

14 日間用量設定試験では、160 mg/kg 以上の群に腎尿細管の空胞化、240 mg/kg 以上の群の肺にマクロファージの泡沫化が用量に応じてみられた。

1 ヶ月毒性試験では、投与に関連した死亡や臨床徴候はみられず、投与部位に刺激性変化は認められなかった。体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査の結果に投与の影響はみられなかった。1000 mg/kg 以上の群に血色素尿、3000 mg/kg 群に赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低下、平均赤血球容積の増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加が認められた。3000 mg/kg 群では肝臓、腎臓、脾臓重量の軽微から軽度の増加がみられた。病理組織学的所見では、細胞質の空胞化が腎尿細管上皮（160 mg/kg 以上）、膀胱上皮（300 mg/kg 以上）、腎盂上皮（1000 mg/kg 以上）、肝細胞（3000 mg/kg）に認められた。