CTD 第 2 部
2.4 非臨床試験の概括評価

MSD 株式会社

目次

頁
略号及び用語の定義 3
2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.1.1　薬理試験 4
2.4.1.2　薬物動態試験 4
2.4.1.3　毒性試験 5
2.4.2　薬理試験 6
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 6
2.4.2.2　副次的薬理試験 7
2.4.2.3　安全性薬理試験 7
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 7
2.4.3　薬物動態試験 7
2.4.3.1　吸収（*in vivo* 薬物動態試験） 7
2.4.3.2　分布 8
2.4.3.3　代謝及び排泄 8
2.4.3.4　薬物相互作用 10
2.4.4　毒性試験 10
2.4.4.1　単回投与（急性）毒性試験 11
2.4.4.2　反復投与毒性 11
2.4.4.2.1　心筋／血圧への影響 11
2.4.4.2.2　心電図における変化 12
2.4.4.2.3　播種性血管内凝固（DIC） 12
2.4.4.2.4　非神経系組織におけるリン脂質症 14
2.4.4.2.5　神経系組織におけるリン脂質症 15
2.4.4.2.6　雄性ステロイドホルモン産生への影響 15
2.4.4.2.7　雌性ステロイドホルモン産生への影響 16
2.4.4.2.8　副腎における変化 16
2.4.4.2.9　腎臓機能及び尿組成への影響 18
2.4.4.2.10　肝臓における変化 19
2.4.4.2.11　静脈内投与による毒性 20
2.4.4.3　遺伝毒性 20
2.4.4.4　がん原性 20
2.4.4.5　生殖発生毒性 22
2.4.4.5.1　標準的な生殖発生毒性試験 22

Confidential

2.4.4.5.2　小児適用開発のための幼若動物を用いた毒性試験 22
2.4.4.6　局所刺激性試験 23
2.4.4.7　その他の毒性 24
2.4.4.7.1　免疫毒性 24
2.4.4.7.2　光毒性 24
2.4.4.7.3　不純物の安全性確認 25
2.4.5　総括及び結論 25
2.4.6　参考文献 28

Confidential

略号及び用語の定義

略号	定義	
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ADH	Antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	Area under the concentration-time curve from 0 to 24 hours postdose	投与後0から24時間までの濃度-時間曲線下面積
CDR	Candida drug resistance	
C_{max}	Maximum concentration	最高濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DIC	Disseminated intravascular coagulation	播種性血管内凝固
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50%-maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴コンピューター断層撮影
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
UGT	Uridine 5’-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン5’-二リン酸グルクロン酸転移酵素
vWf	von Willebrand factor	von Willebrand 因子

C Confidential

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

ポサコナゾールは、旧 Schering-Plough Corporation（現、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., N.J., U.S.A.）により創製された、幅広い抗真菌スペクトルを有するアゾール系抗真菌薬である。海外では、欧州連合で2005年に、米国で2006年に承認を取得した。本邦では19[redacted]年から旧カプセル又は経口懸濁液を用いた第 I 相試験を実施した。その後、新製剤（新錠剤及び静注用溶液）が開発されたため、今回、製造販売承認申請を行うそれら新製剤を用いた第 I 相試験（P067試験）を20[redacted]年[redacted]月より実施し、第Ⅲ相試験（P101試験）を2014年8月より開始した。

2.4.1.1　薬理試験

本邦で19[redacted]年からの旧カプセル又は経口懸濁液を用いた第 I 相試験を開始するまでに、一連の *in vitro* での効力を裏付ける試験を実施し、ポサコナゾールの抗真菌作用の特徴、他剤との位置づけ、作用機序等を検討した。また、各種感染動物モデルを用いて、ポサコナゾールの用法・用量等を検討した。その結果、ポサコナゾールは *in vitro* 及び感染動物モデルで優れた抗真菌作用を有することが示され、臨床でのポサコナゾールの薬効を裏付ける結果が得られた。また、今回製造販売承認申請を行う新製剤を用いた国内第Ⅲ相試験の開始とともに、国内での臨床分離株の各種抗真菌薬に対する感受性を調査し、併せて海外の臨床分離株の感受性と比較するために、20[redacted]～20[redacted]年に希少真菌を含む各種臨床分離株を収集した。なお、収集が困難であった一部の希少真菌については、[redacted]から菌株の分与を受けた。さらに、安全性薬理試験（一般薬理試験）については、中枢神経系、心血管系、腎／泌尿器系及び胃腸管系に及ぼす影響を19[redacted]年に検討した。2001年6月21日に安全性薬理試験ガイドライン（医薬審発第902号）が通知された後に、心血管系試験として、*in vitro* でのイオンチャネル及び活動電位持続時間に及ぼす影響を検討した。また、*in vivo* での心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して評価した。いずれの試験でも、臨床での安全性について懸念を引き起こすような所見は認められなかった。

2.4.1.2　薬物動態試験

ポサコナゾールの非臨床薬物動態試験を実施し、ポサコナゾールの吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用の可能性を評価した。毒性試験に用いた動物種と同じマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにポサコナゾールを静脈内投与又は経口投与した際の薬物動態、組織分布、代謝及び排泄試験を実施した。また、反復投与時の薬物動態のデータは毒性試験でのトキシコキネティクスデータも含めた。本承認申請では、静注用溶液及び新錠剤を申請するが、非臨床薬物動態試験では、静注用懸濁液及び経口懸濁液などが用いられ、各種製剤を用いた非臨床薬物動態試験で得られたデータからポサコナゾールの薬物動態特性を特徴付けることができるため、静注用溶液及び新錠剤以外の製剤を用いた試験データも本申請に含めた。

ヒト及び各動物種のポサコナゾールの蛋白結合及び代謝試験を *in vitro* で実施した。さらに、ポ

C Confidential

サコナゾールのチトクロム P450（CYP）、ウリジン5’-二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）、P-糖蛋白質（P-gp）及び有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1又は1B3を介した薬物相互作用の可能性を *in vitro* で評価した。

生体試料中ポサコナゾール濃度は、主にバリデートされた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）・紫外分光検出法及び液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて定量した。これらの方法は、非臨床試験においてポサコナゾールの濃度を測定するのに十分な感度を有していた。

2.4.1.3　毒性試験

経口投与製剤の開発のため、原薬を用いたマウス、ラット及びイヌの単回経口あるいは静脈内投与毒性試験、ラット、イヌ及びサルの反復（最長12ヵ月間）経口投与毒性試験、遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた突然変異試験及び染色体異常試験、並びにマウス小核試験）、生殖発生毒性試験（ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラットの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）、マウス及びラットのがん原性試験、免疫毒性に関する試験、並びに各種毒性発現の機序に関する試験を実施した。また、静注用懸濁液製剤の開発のため、静注用懸濁液を用いたマウス、ラット及びサルの単回静脈内投与（急性）毒性試験、ラット及びサルの反復（最長3ヵ月間）静脈内投与毒性試験、遺伝毒性試験（細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験、並びにマウス小核試験）、局所刺激性試験並びに免疫毒性に関する試験を実施した。その後、技術的な理由により静注用懸濁液の開発を中止し、静注用製剤として静注用溶液を開発した。このため、追加で静注用溶液を用いたサルの1ヵ月間反復静脈内投与毒性試験及び局所刺激性試験を実施した。

これらの毒性試験成績については、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）新薬審査第四部（第4分野）との医薬品[redacted]相談（受付番号：[redacted]）において、[redacted]との助言を得た。

その後、追加で原薬を用いた幼若ラット及びイヌを用いた試験、静注用溶液を用いた幼若及び成熟イヌの反復（最長3ヵ月間）静脈内投与毒性試験を実施した。

すべての重要な毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に従い、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに準拠して実施した。これらの試験は米国、フランスあるいはカナダで実施されており、これらの国は経済協力開発機構（OECD）の加盟国であるため、OECD データ相互受入れ制度が適用される。GLP 遵守の陳述書はすべての GLP 適合試験の報告書に添付されている。

C Confidential

2.4.2　　薬理試験

ポサコナゾールの非臨床薬理試験項目を薬理試験一覧表に記載した[2.6.3.1 項]。

2.4.2.1　　効力を裏付ける試験

以下に実施したポサコナゾールの効力を裏付ける試験の要約を示す。

臨床的に重要な国内外の糸状菌及び酵母様真菌の各種臨床分離株、19000株に対する *in vitro* 抗真菌作用を検討した。その結果、ポサコナゾールはボリコナゾール（VRCZ）、イトラコナゾール（ITCZ）、フルコナゾール（FLCZ）又はアムホテリシン B（AMPH-B）と比較して、*Aspergillus* 属（*A. fumigatus*、*A. flavus*、*A. niger*、*A. terreus* 等）、*Fusarium* 属、ムーコル目（*Mucor* 属、*Rhizopus* 属、*Cunninghamella* 属、*Rhizomucor* 属、*Lichtheimia* 属、*Apophysomyces* 属、*Saksenaea* 属、*Cokeromyces* 属）、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌（*Fonsecaea* 属、*Scedosporium* 属、*Pseudallescheria* 属、*Exophiala* 属、*Phialophora* 属、*Cladosporium* 属、*Cladophialophora* 属、*Alternaria* 属、*Bipolaris* 属、*Aspergillus nidulans* 等）、二形性真菌（*Histoplasma* 属、*Blastomyces* 属、*Coccidioides* 属、*Paracoccidioides* 属、*Penicillium marneffei*、*Sporothrix* 属）、皮膚糸状菌（*Trichophyton* 属、*Microsporum* 属等）、*Candida* 属（*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. parapsilosis*、*C. tropicalis*、*C. krusei*、*C. lusitaniae*、*C. guilliermondii*、*C. dubliniensis* 等）及び *Cryptococcus neoformans* の大部分に対して優れた抗真菌作用を示した。さらに、各種抗真菌薬に耐性又は低感受性の *A. fumigatus* 又は *Candida* 属に対してポサコナゾールは優れた抗真菌作用を示した。ポサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬と同様に *Aspergillus* 属に対しては殺菌的に作用したが、*Candida* 属に対しては一部の菌種を除き静菌的であった。また、AMPH-B 及びカスポファンギン（CPFG）は *in vitro* で持続的な抗真菌作用（PAFE）を示したのに対して、ポサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬と同様に、PAFE を示さなかった。さらに、ポサコナゾールは高い蛋白結合率を示し、血清蛋白質の添加によりポサコナゾールの抗真菌作用が減弱した。

各種感染動物モデルを用いて、ポサコナゾールの抗真菌作用を検討した。ポサコナゾールの治療又は予防投与により、*Aspergillus* 属、*Fusarium solani*、ムーコル目（*Mucor* 属）、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌（*Fonsecaea pedrosoi*、*Exophiala dermatitidis*、*Pseudallescheria boydii*）、二形性真菌（*C. immitis*）、*Candida* 属及び *Cr. neoformans* による感染症に対して良好な抗真菌作用を示した。

ポサコナゾールと他の抗真菌薬（VRCZ、ITCZ、FLCZ、AMPH-B、CPFG、フルシトシン又はテルビナフィン）との併用により、*in vitro* 及び *in vivo* での各種糸状菌又は酵母様真菌に対する抗真菌作用に明らかな拮抗作用は認められず、一部の菌種で CPFG 又は AMPH-B との間で抗真菌作用の増強が認められた。

ポサコナゾールの抗真菌作用と相関する薬物動態パラメータは、他のアゾール系抗真菌薬と同様に血中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）/最小発育阻止濃度（MIC）であると考えられた。

ポサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬と同様に、真菌細胞の細胞膜を構成するエルゴステ

C Confidential

ロールの生合成に必須の酵素であるラノステロール14α-脱メチル酵素（CYP51）を阻害し、その阻害作用と抗真菌作用に相関傾向が認められた。CYP51の阻害の結果、細胞膜でのエルゴステロールの減少により、細胞膜の脆弱化及び膜蛋白質の機能の低下が誘導される。ポサコナゾールとの継代培養により、*Aspergillus* 属で耐性発現が認められたが、*Candida* 属では耐性株は誘導されなかった。一方、ポサコナゾールを含む抗真菌薬を投与した患者ではポサコナゾールに対する感受性が低下した *C. albicans* の株が分離された。それらポサコナゾールに対する真菌の感受性低下には、標的分子である CYP51の特定のアミノ酸変異が関与しており、ポサコナゾールの CYP51への結合が阻害される。また、真菌の薬剤排出ポンプである Candida drug resistance 1（CDR1）がポサコナゾールに対する感受性の低下に関与するが、多剤耐性輸送体1（MDR1）は関与しなかった。

2.4.2.2　副次的薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.2.3　安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果から、ポサコナゾールには、中枢神経系、呼吸系、腎／泌尿器系及び胃腸管系に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。遺伝子組換え型ヒト ether-á-go-go 関連遺伝子（hERG）チャネル及び摘出 Purkinje 線維では、変化が認められたが、その程度が軽度（10%未満）であることから、*in vivo* で QT 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考えられた。このことと一致して、サルに40 mg/kg を投与しても QT 又は QTc 間隔に変化はみられず、安全性薬理試験の成績からは、ポサコナゾールは QT 又は QTc 間隔の延長作用を有する可能性は低いことが示唆された。ラットの高用量（90 mg/kg、経口）及びサルの高用量（40 mg/kg、静脈内）で血圧の上昇が認められた。ラットでは、その血圧の変化は血管抵抗の増加（後負荷の増加）に対する反応の可能性が高いが、心筋に対する直接的な陽性変力作用の関与を除外することはできなかった。また、ラットでは、ポサコナゾールによる心収縮能の低下、又は心代償不全を示唆する徴候はなかった。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

ポサコナゾールと他の抗真菌薬とを併用した際の、*in vitro* 及び *in vivo* での抗真菌作用について検討した[2.4.2.1 項]。

2.4.3　薬物動態試験

2.4.3.1　吸収（*in vivo* 薬物動態試験）

毒性試験に用いた動物種と同じマウス、ラット、イヌ及びサルにおけるポサコナゾールの薬物動態パラメータを評価した。薬物動態パラメータの算出にはノンコンパートメント解析法を用いた。最高濃度（C_{max}）及び最高濃度到達時間は実測値とした。*In vivo* 薬物動態試験では、各種動物に静脈内又は経口投与で、単回及び反復投与したときの薬物動態を評価した[2.6.4.3.1 項]

C Confidential

[2.6.4.3.2 項] [2.6.5.3 項] [2.6.5.4 項]。静脈内投与では、静注用懸濁液並びに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を含む静注用溶液又は2-ヒドロキシプロピル β-シクロデキストリンで調製した溶液を用いた。経口投与では主にメチルセルロースで調製した経口懸濁液を用いた。

ポサコナゾールを単回静脈内投与したとき、いずれの動物種においても投与量の増加に伴ってポサコナゾールの曝露量は増加した。ポサコナゾールを2-ヒドロキシプロピル β-シクロデキストリン溶液で単回静脈内投与したとき、いずれの動物種においてもポサコナゾールのクリアランスは低く、消失半減期は6.66時間（雌マウス）～26.7時間（雌イヌ）であった。ラットにおいて、ポサコナゾールの曝露量に性差がみられ、雄ラットよりも雌ラットの曝露量の方が高かった。マウス、イヌ及びサルにおいてはポサコナゾールの曝露量に性差はみられなかった。いずれの動物種においても反復静脈内投与したとき、$AUC_{0\text{-}24\ hr}$は単回静脈内投与したときよりも高かった。

ラット及びイヌにポサコナゾール20 mg/kg を絶食時にメチルセルロース懸濁液で強制経口投与したとき、ポサコナゾールの絶対的バイオアベイラビリティは低く、ラットで6.7%～11.8%、イヌで約11%であった。ポサコナゾールを食後に強制経口投与したとき、ポサコナゾールの曝露量はラット（20 mg/kg）で絶食時の4倍～7倍及びイヌ（20 mg/kg）で1.4倍～2.0倍であった。ラットにポサコナゾールを混餌投与（5～45 mg/kg）したときの曝露量は、食後に強制経口投与したときと比較して1.3倍～4倍であった。マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて、ポサコナゾールを単回及び反復経口投与したときの血漿中濃度は、用量の増加に伴って増加した。雌ラットの曝露量は雄ラットより最大3倍高かった。一方、マウス、イヌ及びサルでは、経口投与したときの曝露量に性差はみられなかった。

2.4.3.2　　分布

雌雄ラットに^{14}C-ポサコナゾールを単回経口投与したとき、放射能は各組織に広範に分布した[2.6.4.4 項] [2.6.5.5 項]。消化管及び消化管内容物を除いて、副腎及び肝臓で放射能濃度が最も高く、組織／血漿中濃度比は10を上回った[2.6.4.4.1 項]。マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおいて、ポサコナゾールの血漿及び血清蛋白結合率は97.5%～99.2%と高かった。血漿蛋白結合率は0.05～20 μg/mL の範囲で、ポサコナゾール濃度に依存した変化はみられなかった。また、ポサコナゾールの血清蛋白結合と血漿蛋白結合に差はみられず、ヒト血清アルブミンが主要なヒト血漿中結合蛋白であると考えられた[2.6.4.4.2 項]。妊娠ラット又は分娩後の授乳ラットに^{14}C-ポサコナゾールを経口投与後、薬物由来放射能が胎児及び乳児に認められたことから、放射能は血液－胎盤関門を通過すること、また乳汁中に分泌されることが示唆された[2.6.4.4.3 項] [2.6.4.6.2 項]。

2.4.3.3　　代謝及び排泄

同定されたポサコナゾールの代謝経路は、ポサコナゾールの直接グルクロン酸抱合化、水酸化、酸化的脱アルキル化（N-及び O-脱アルキル化）及び水酸化代謝物又は脱アルキル化体の抱合化である[2.6.4.5 項] [2.6.5.6 項] [2.6.5.8 項]。血漿中の代謝物プロファイルを検討したところ、マウス、

Confidential

ラット、イヌ及びヒトにおいて、血漿中の放射能の大部分（53.0%～100%）はポサコナゾール未変化体であり、ポサコナゾールのグルクロン酸抱合体（ヒト）及び酸化代謝物（ラット、ヒト）も検出された。

マウス、ラット、イヌ及びヒトに^{14}C-ポサコナゾールを経口投与したとき、薬物由来の放射能は主に糞中に排泄された（投与量の70.6%以上）[2.6.4.6.1 項]。マウス、ラット及びイヌの排泄物中の代謝物プロファイルを HPLC-放射能検出法によって評価した結果、糞中の放射能の大部分（経口投与時80.3%～100%、静脈内投与時64.8%～92.3%）はポサコナゾール未変化体であった。ヒトでは、単回経口投与したとき、糞中の93.8%はポサコナゾール未変化体であった[2.6.5.6L 項]。未変化体以外に複数の放射能のピークが検出され、いずれもポサコナゾール未変化体より極性が高かった。糞中で同定された代謝物は、水酸化代謝物（ラット、イヌ、ヒト）及び脱アルキル化体（ラット、ヒト）などであった。マウス、ラット及びイヌに^{14}C-ポサコナゾールを経口投与したとき、薬物由来の放射能の尿中排泄率は投与量の5%未満であり、このときの尿中ではポサコナゾール未変化体は1.85%以下であった。マウス、ラット及びイヌに^{14}C-ポサコナゾールを静脈内投与したとき、投与量の11.4%～14.1%が放射能として尿中に排泄され、HPLC-放射能検出法による尿試料中の代謝物プロファイルの分析の結果、尿試料中の放射能の大部分はポサコナゾール未変化体であり、最大で約95%（ラット）を占めた。尿試料中において代謝物として、ポサコナゾールのグルクロン酸抱合体（ラット、ヒト）、脱アルキル化体及びそのグルクロン酸抱合体（ラット、イヌ、ヒト）並びに水酸化代謝物（ラット、ヒト）が認められた。

ラット及びイヌに^{14}C-ポサコナゾールを静脈内投与したとき、ラット血漿中の放射能の96%～98%、イヌ血漿中の放射能の93%～95%がポサコナゾール未変化体であり、ラット及びイヌの血漿中では同定できた代謝物はなかった[2.6.4.5.1 項]。ヒトに^{14}C-ポサコナゾールを経口懸濁液で経口投与したとき、ヒト血漿試料中では、ポサコナゾール未変化体が主要な構成成分（66%～79%）であったが、代謝物としてグルクロン酸抱合体を検出し、血漿中放射能の18%～28%を占めていた[2.6.5.6L 項]。

胆管カニュレーション処置したラット及びイヌに^{14}C-ポサコナゾールを静脈内投与したとき、胆汁を採取しても^{14}C-ポサコナゾール由来放射能は投与量の36.9%～63.8%が糞中に排泄されたことから、ポサコナゾールが消化管へ直接排泄されることが示唆された[2.6.4.6.1 項] [2.6.5.9 項]。胆管カニュレーション処置した雌雄ラット及び雄イヌに^{14}C-ポサコナゾールを静脈内投与したとき、投与量の14.6%～25.7%及び17.8%が胆汁中に排泄された。ラット及びイヌに^{14}C-ポサコナゾールを静脈内又は経口投与したとき、ポサコナゾールのグルクロン酸抱合体及び水酸化代謝物（ラット及びイヌ）並びに脱アルキル化体の硫酸抱合体（ラット）が胆汁中に検出された。胆汁中に排泄されたいずれのポサコナゾールのグルクロン酸抱合体も、消化管で加水分解されてポサコナゾールに変換されると考えられるため、いずれの動物種においてもポサコナゾールの代謝におけるグルクロン酸抱合化の寄与を定量的に評価することはできなかった。*In vitro* 試験の結果から、ポサコナゾールの主要な代謝経路はグルクロン酸抱合化であり、水酸化及び酸化的脱アルキル化もポサコナゾールの代謝に関与していることが示された。グルクロン酸抱合化には UGT1A4が、また、酸化には CYP1A1、2J2、3A4及び3A5が関与することが示された[2.6.4.5.2 項] [2.6.5.7 項]。

C Confidential

2.4.3.4　　薬物相互作用

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の結果から、ポサコナゾールは UGT1A4 又は CYP3A4（CYP1A1、2J2 及び 3A5）によって代謝されたが、臨床試験においてポサコナゾールの消失に対する CYP 代謝の寄与は小さいことが示された。また、アデノシン-三リン酸の加水分解の測定による P-gp活性の評価試験から、ポサコナゾールは P-gp の基質であることが示された[2.6.4.7.1.3 項]。よって、臨床で UGT1A4 及び P-gp の阻害薬又は誘導薬との併用によって、ポサコナゾールの薬物動態が影響を受ける可能性があると考えられた。

他のアゾール系抗真菌薬と同様に、*In vitro* 試験の結果、ポサコナゾールは CYP3A4（阻害定数 0.42 μM）及び P-gp［50%阻害濃度（IC_{50}）約 4～13 μM］の阻害剤であった[2.6.4.7.2.1 項] [2.6.4.7.2.3 項]。CYP3A4 のプローブ基質との臨床薬物相互作用試験の結果、ポサコナゾールは CYP3A4 を強力に阻害することが示された。P-gp に関しては典型的な CYP3A4 及び P-gp 基質であるシロリムスと併用した臨床薬物相互作用試験の結果から、ポサコナゾールが消化管で P-gp を阻害することは否定できない[2.6.4.7.2.6 項] [2.7.2.3.4.2 項]。また、ポサコナゾールは UGT1A1 の阻害剤である可能性が示唆されたが、日本人治療患者を対象とした臨床試験（P101 試験）において、UGT1A1 の基質である総ビリルビン濃度の上昇はみられなかった[2.6.4.7.2 項] [2.7.2.3.4.2.2 項]。ポサコナゾールの OATP1B1 又は 1B3 を介したヒト肝細胞への取込みはわずかであり、ポサコナゾールは OATP1B1 及び 1B3 の基質にはならないことが示された[2.6.4.7.1.2 項] [2.6.5.10 項]。また、ポサコナゾールは、OATP1B1 及び 1B3 の阻害剤ではないことが示された[2.6.4.7.2.4 項] [2.6.5.10 項]。

ステロイド合成の阻害も、アゾール系抗真菌薬の特徴であり、*in vitro* にてラットの精巣ミクロソームではポサコナゾールによるアンドロゲン合成全体に対する影響はわずかであったが、ラットの副腎細胞分画を用いた評価により、ポサコナゾールはコルチゾール（IC_{50} 0.2 μM）及びコルチコステロン（IC_{50} 0.4 μM）合成を著しく阻害した[2.6.4.7.2.5 項]。イヌの副腎細胞分画におけるポサコナゾールのコルチコステロン合成に対する影響はわずかであったが、ポサコナゾールはコルチゾール合成を阻害し（IC_{50} 5.0 μM）、イヌの精巣 S-10分画ではアンドロゲン合成（IC_{50} 1.7～7.5 μM）に対する強い阻害が認められた。

2.4.4　　毒性試験

ポサコナゾールの経口用製剤、静注用懸濁液及び静注用溶液の開発のため、各種毒性試験を実施した[表 2.6.6-1] [表 2.6.6-2] [表 2.6.6-3]。なお、本資料に記載した臨床曝露量は、日本人患者にポサコナゾールを承認申請用法用量（1回量300 mg での1日1回投与、ただし、初日のみ1日2回投与）で静脈内投与した際に、定常状態と考えられる投与8日目の母集団薬物動態モデルに基づくシミュレーションで予測された曝露量であり、$AUC_{0\text{-}24hr}$が83.0 μg· hr/mL（シミュレーション結果において最も高かった深在性真菌症患者群の値）、C_{max}が12.897 μg/mL（同様に最も高かった予防患者群の値）である [資料5.3.3.5.1: 050M69]。

C Confidential

2.4.4.1　　単回投与（急性）毒性試験

マウス、ラット及びイヌにポサコナゾールの原薬を経口投与したときの概略の致死量は、いずれも2000 mg/kg 以上であった。ポサコナゾールの原薬を40%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに溶解して静脈内投与したときの概略の致死量は、マウスの雄及び雌でそれぞれ25及び20 mg/kg であり、ラットの雌雄で25 mg/kg であった。また、ポサコナゾール静注用懸濁液を静脈内投与したときの概略の致死量は、マウス及びラットで90 mg/kg 超であり、サルで100 mg/kg 超であった。

2.4.4.2　　反復投与毒性

反復経口投与した試験（反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験）において、ポサコナゾール（原薬）の投与に関連する変化として心筋／血圧への影響、心電図における変化、播種性血管内凝固（DIC）、非神経系組織のリン脂質症、神経系のリン脂質症、性ステロイドホルモン産生への影響、副腎における変化、腎臓機能及び尿組成への影響並びに肝臓における変化が認められた。これらについての考察とともに反復静脈内投与試験の考察を以下に記載した。

2.4.4.2.1　　心筋／血圧への影響

反復投与毒性試験（試験番号 SN[redacted]122、SN[redacted]076、SN[redacted]074、SN[redacted]123、SN[redacted]087、SN[redacted]075 及び SN [redacted]281）（以下、「SN」及び「TT #」に続いて数字で示したものは試験番号を示す）に用いたすべての動物種で、心臓重量の増加が認められた。また、ラットの試験（SN[redacted]076、SN[redacted]088、SN[redacted]074及び SN[redacted]086）で、限局性心筋炎の発現頻度の増加が認められた。マウスのがん原性試験（SN[redacted]089）でも、心筋に病理組織学的変化が認められた。ポサコナゾール投与の中止後には、心臓重量の増加に回復傾向が認められた（SN[redacted]076及び SN[redacted]074）。

ポサコナゾールの投与に関連した収縮期血圧及び動脈圧の上昇がラット（SN [redacted]122）[2.6.2.4.2.2.1 項]、イヌ（SN[redacted]302）及びサル（SN[redacted]383）[2.6.2.4.2.2.2 項]の心血管評価で認められた。すべての動物種で心臓重量の増加がみられたことから、これらの動物種でも血圧の上昇が起こっていたと推測される。全試験動物種でみられた心臓重量の増加並びにラットの心筋炎及び心筋変性の発現頻度の増加は、血圧の上昇から説明することができる。

心臓重量の増加は動脈圧の上昇と直接関連しており、心臓への負荷が増大し、結果的に代償性心肥大及び心臓重量の増加が誘発される。

ラットでみられた心筋炎の発現頻度の増加は、血圧上昇に起因する心臓負荷の増大による非特異的な二次的な変化と考えられた。加えて、ラットの2年間がん原性試験（SN [redacted]088）においても、全投薬群で心筋炎が認められた。がん原性試験の全投薬群でみられた肺のごく軽度から重度のリン脂質症（肺のリン脂質症がみられたラットで心臓負荷の増大）及び副腎の褐色細胞腫の発現（エピネフリン及びノルエピネフリンを含むカテコールアミンの曝露の増加）の影響を受けた可能性がある。

ポサコナゾールを投与したラット、イヌ及びサルでみられた血圧上昇の原因は不明であった。

国内外の臨床試験において、心臓（心不全、心筋梗塞）の副作用の発現割合は低かった

C Confidential

[2.7.4.2.2.6.7 項]。また、血管（高血圧）の副作用は、国内試験（P101試験）において発現割合が高く、ベースラインからの平均変化量（上昇）は、収縮期血圧において、ボリコナゾール群に比べてポサコナゾール群で高かったものの、拡張期血圧は両群間で大きな差はなく、事前に規定した収縮期血圧及び拡張期血圧の変動範囲の基準に合致した被験者数は、両投与群で大きく異ならなかった[2.5.5.3 項]。

2.4.4.2.2　心電図における変化

イヌの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]075）において、45及び90 mg/kg/日群で、QT 間隔の延長、T 波逆転、STj 点降下、深い陰性 T 波並びに U 波振幅の増加が認められた。心電図の変化に関連する所見として、血清中カリウムの中等度の減少が認められたことから、本試験でみられた心電図の変化はいずれも低カリウム血症と心臓でみられた組織学的変化の影響と考えられる。また、ポサコナゾールの hERG チャネル及び単離 Purkinje 線維系の *in vitro* 試験（SN[redacted]538及び報告書番号 45804）でみられた変化の程度から判断すると、*in vivo* で QT 間隔の延長を誘発する可能性は低いと考えられた[2.6.2.1.2 項]。イヌの心臓における病理組織学的変化として、45及び90 mg/kg/日群で心筋炎、出血及び出血性梗塞、血管のフィブリノイド壊死、血管炎及び心内膜炎が認められた。これらの変化は、その特徴から、血液凝固系の障害に関連する血管の損傷に起因する二次的変化であり、ポサコナゾールの心筋に対する直接的な毒性ではないことが示唆された。心電図での異常の発現については、これらの病理組織学的変化も寄与した可能性が考えられた。8週間休薬後の心電図、血清中カリウム、心臓重量及び心臓の病理組織学的検査では、ポサコナゾールの投与に関連する変化は認められなかった。最高用量を30 mg/kg/日としたイヌの6及び12ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]077及び SN[redacted]302）において、心電図の異常は認められず、心臓の病理組織学的変化も認められなかった。したがって、心電図の変化に関する無影響量は30 mg/kg/日であり、同用量での $AUC_{0\text{-}24\ hr}$ は192 μg·hr/mL であった。この曝露量は、臨床曝露量の2.3倍に相当した。

サルの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN [redacted]281）における心電図の変化に関する無影響量は最高用量の180 mg/kg/日であり、曝露量（$AUC_{0\text{-}24\ hr}$）は雄及び雌でそれぞれ94.6及び72.6 μg·hr/mL（臨床曝露量のそれぞれ1.1倍及び1倍未満に相当）であった。

サルを用いた7日間静脈内投与試験（SN[redacted]383）[2.6.2.4.2.2.2 項]においては、QT 間隔にポサコナゾールの投与の影響は認められなかった。この試験での最高血漿中濃度は17.8 μg/mL であり、臨床曝露における C_{max} の1.4倍に相当した。

ポサコナゾールの心電図 QTc 間隔に与える影響は、健康被験者では認められなかったものの、ポサコナゾールは重篤な基礎疾患を有する被験者への投与が想定され、頻度は低いものの QTc 間隔の延長が患者対象試験において報告されていることから、本剤添付文書で注意喚起する必要があると考えた[2.5.5.6.2 項]。

2.4.4.2.3　播種性血管内凝固（DIC）

イヌの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN [redacted]075）において、45及び90 mg/kg/日群のほとんどの動

C Confidential

物で、DIC に関連する変化として摂餌量減少又は無摂餌、体重減少、嘔吐、下痢、頸部又は肢掌部の開放創又は痂皮並びに粘膜表面の点状及び斑状出血が認められた。臨床検査では、フィブリン体分解物の増加及び血小板数の中等度の減少が認められた。45及び90 mg/kg/日群の死亡例では、病理組織学的変化として、微小梗塞、血管炎、潰瘍、フィブリン出血性肺炎又は炎症、壊死性細気管支炎及び微小梗塞に続発した出血性壊死が観察された。

生存例では、投与継続にもかかわらず、投与3週目以降に一般状態の変化の回復がみられた。休薬後には DIC に関する所見はみられなかった。これらの変化に関するイヌの無影響量は6 mg/kg/日であった。無影響量における曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。なお、マウス、ラット及びサルにおいて、DIC を示唆する所見はみられなかった。

イヌを用いてポサコナゾールの90 mg/kg/日を投与した試験（SN[redacted]092及び SN[redacted]136）を実施し、DIC について更に検討した。19日間投与した試験（SN[redacted]136）において、投与5日までに血小板数のごく軽度から軽度の減少が認められた。ポサコナゾールを投与したほとんどのイヌで血漿中 von Willebrand 因子（vWf）の増加が認められた。検査した2例中1例で、血漿中に多量体 vWf が検出されたことから、病因の最初の機序が内皮細胞傷害であったことが強く示された。

イヌにポサコナゾールを9～12日間投与した追加試験（SN [redacted]092）において、血漿中11-デヒドロトロンボキサン B2濃度に影響はみられなかった。血小板凝集能にポサコナゾールの直接的な影響は認められなかった。ポサコナゾールを投与した動物でみられた血小板凝集能の低下は、血小板機能に対する特異的な作用によるものではなく、血小板数の減少に起因したものであった。血小板の電子顕微鏡検査を実施した結果、ポサコナゾールの投与による形態学的変化は認められなかった。これらの結果から、DIC は血小板に対する直接的な作用によるものではないことが示された。

イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験（SN [redacted]077）において、10及び30 mg/kg/日群で、急性の DIC を再度認めた。イヌの12ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]302及び SN[redacted]029）では、DIC の発現を防止するため、用量漸増投与を用いた。投与は低用量の3 mg/kg/日を1週間投与することから始め、その後、順次増量した。この投与方法は急性期の DIC の発現予防におおむね有効であったが、より長期投与では心臓及び中枢神経系に限局性血管炎及び血栓が低頻度で発現した。これらの変化は12ヵ月間投与試験の投与13、17及び22週に屠殺した3例で観察された。死亡例でみられた死亡前の所見は、1ヵ月間経口投与毒性試験（SN [redacted]075）でみられた死亡例の所見と類似していた。また、6及び12ヵ月間経口投与毒性試験（SN [redacted]077及び SN [redacted]302）で変化がみられた動物の一部で活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められた。病理組織学的検査及び血液学的検査により、限局性血管傷害であることが示され、ポサコナゾールの投与1週から3週に観察された一連の変化が重症化あるいは広範化した慢性的な変化と考えられた。

DIC 及び血管傷害については、他のアゾール系抗真菌薬が投与されたイヌでも報告されていることから[資料4.3: TX1] [資料4.3: TX2]、アゾール系抗真菌薬に関連した変化であると考えられた。

国内外の患者対象試験において、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象を評価した結果、日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象は認められなかっ

C Confidential

たが、非日本人のポサコナゾール経口懸濁液投与集団において、よくみられた血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する有害事象（発現割合1%以上）として、凝血異常及び血栓性血小板減少性紫斑病 各1.5%（15/1,033例）並びに溶血性尿毒症症候群1.0%（10/1,033例）が報告され、副作用（発現割合0%超）として、溶血性尿毒症症候群及び血栓性血小板減少性紫斑病 各0.1%（1/1,033例）が報告された。また、非日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、血液（血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群）に関連する副作用は認められなかったものの、有害事象（発現割合0%超）として、凝血異常0.4%（2/509例）、出血性素因、微小管症性溶血性貧血及び血栓性血小板減少性紫斑病 各0.2%（1/509例）が報告された。

以上より、これらの事象の発現リスクについて情報提供して注意喚起をすることが必要と考えた[2.5.5.6.4 項]。

2.4.4.2.4　　非神経系組織におけるリン脂質症

毒性試験に用いた全動物種において、単球／マクロファージ系細胞の空胞化を特徴として定義されるリン脂質症が肺、脾臓、胸腺、リンパ節及び肝臓に認められた。光学顕微鏡検査において、変化がみられた細胞の細胞質には、多くの場合、様々なサイズの透明な空胞が多数観察された。電子顕微鏡検査において、変化がみられた細胞には、細胞膜に接触したスペースに細胞膜に似た物質の渦巻き状構造物が認められた。これらの変化は、リン脂質症の典型的な所見であった。

マウス（最長2年間）、イヌ（最長12ヵ月間）、サル（1ヵ月間）及びラット（最長6ヵ月間）の試験において、いずれの器官にも、マクロファージ及び組織球のリン脂質症関連の変化による機能への影響は認められなかった。しかしながら、ラット2年間がん原性試験（SN [redacted]088）において、10及び30 mg/kg/日群の雄並びに20 mg/kg/日群の雌で、中等度又は重度のリン脂質症が肺胞腔の約30%から50%超を占め、これらによる肺胞の拡張及び閉塞が認められた。リン脂質症に関連するその他の変化として、チアノーゼ様症状、呼吸異常及び肺水腫が認められた。剖検では、変化がみられた一部の動物において、肺の虚脱不全、胸水あるいは心臓の肥大、拡幅又は拡張も認められた。これらの所見がみられた動物の死因は、多数の細胞に肺胞マクロファージの集簇が発現したことによる呼吸障害であった。この機械的閉塞以外に、リン脂質症による肺機能への影響を示唆する変化は認められなかった。

イヌ、ラット、マウス及びサルにおいて、単球／マクロファージ系細胞のリン脂質症に関する無影響量はそれぞれ1 mg/kg/日（強制経口投与）、5 mg/kg/日未満（混餌経口投与）、10 mg/kg/日未満（混餌経口投与）及び15 mg/kg/日未満（強制経口投与）であった（SN[redacted]218、SN[redacted]088、SN[redacted]089及び SN [redacted]281）。イヌ、ラット、マウス及びサルのこれらの用量における曝露量は、いずれも臨床曝露量の1倍未満であった。ラットの1及び6ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]074及び SN[redacted]076）並びにイヌの1ヵ月間経口投与毒性試験（SN [redacted]075）において、4～8週間の休薬により、マクロファージにみられた所見の回復が認められた。

C Confidential

2.4.4.2.5　　神経系組織におけるリン脂質症

神経系組織のリン脂質症は、イヌの6及び12ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]077及び SN[redacted]302）及びラットの2年間がん原性試験（SN[redacted]088）で認められた。

イヌの光学顕微鏡検査で観察された変化として、脳、後根神経節を含む脊髄、及び小腸の Auerbach 神経叢において神経細胞の空胞化が認められた（SN[redacted]302）。空胞化した神経細胞には変性又は壊死を示唆する変化は認められず、また、空胞化した神経細胞周辺の神経組織にも傷害又は壊死は認められなかった。神経細胞の変化は、脳では10及び30 mg/kg/日群、Auerbach 神経叢では3 mg/kg/日以上の群で観察された（SN[redacted]077及び SN[redacted]302）。

イヌを用いて神経系に関する12ヵ月間経口投与毒性試験（SN[redacted]029）を実施し、1）神経機能に対する影響、2）神経系におけるリン脂質症の発現時期、及び3）神経系のリン脂質症の3ヵ月間休薬後の回復性を評価した。定期的に神経学的検査及び電気生理学的検査を実施し、神経機能を評価した。サルでも同様の目的で神経系に関する毒性試験（SN[redacted]283）を実施し、定期的に電気生理学的検査を実施した。

イヌの試験（SN[redacted]029）では、神経系のリン脂質症は、投与開始3ヵ月後に初めて観察され、12ヵ月間投与後に3ヵ月間休薬させた後でも変化が残存して認められた。投与3又は6ヵ月で発現した後、投与期間の延長に伴う程度の増悪は認められず、神経系のリン脂質症は進行性変化ではないことが示唆された。後根神経節の神経細胞の細胞質にごく軽度から軽度の空胞化が認められたにもかかわらず、体性感覚誘発電位に影響は認められなかった。神経機能の変化を伴わない神経系のリン脂質症がみられた用量（3、10及び30 mg/kg/日）での曝露量を、臨床曝露量と比較すると、1倍未満から2.1倍に相当した。

サルの試験において、180 mg/kg/日を最長12ヵ月間経口投与した結果、ポサコナゾールの投与に関連した神経系組織の変化は認められず、また、神経機能の変化も認められなかった（SN[redacted]283）。サルに180 mg/kg/日を投与した際の曝露量を、臨床曝露量と比較すると、雄で2.0倍、雌で1.5倍に相当した。

国内外の臨床試験において、中枢神経（痙攣、脳虚血、脳出血）に関連する副作用は報告されていない[2.7.4.2.2.6.8 項]。

2.4.4.2.6　　雄性ステロイドホルモン産生への影響

ラット（SN[redacted]088及び SN[redacted]086）、イヌ（SN[redacted]302及び SN[redacted]075）及びサル（SN[redacted]308）に反復投与した毒性試験において、雄生殖器にポサコナゾールの投与に関連した変化（ラット：小型の精巣、精嚢、前立腺、精巣上体の小型化、精巣の水腫、精子形成障害、精巣上体の精子減少及び精巣上体管腔内の異常精子細胞、精巣、前立腺及び精嚢の萎縮、イヌ：精巣及び精巣上体の変化、精細胞の巨細胞の発現、サル: 精巣の精細管変性）が認められた。しかしながら、180 mg/kg/日まで投与した雄ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験において、雄生殖能への影響はみられなかった（SN[redacted]185）。

イヌの精巣 S-10分画において、ポサコナゾール及びケトコナゾールはテストステロン合成に関与する酵素を阻害した（SN[redacted]193）[2.6.5.10E 項]。ラットの精巣ミクロソームにおいて、ポサコ

C Confidential

ナゾール及びケトコナゾールは17-ヒドロキシプロゲステロンの産生を抑制した（SN [redacted]379）[2.6.5.10E 項]。

アゾール系抗真菌薬の反復投与毒性試験において、精巣及び精子形成に対する影響が報告されており、これらの変化は、雄性ステロイドホルモン産生への影響に起因することから、クラスエフェクトであると考えられている[資料4.3: TX2] [資料4.3: TX3] [資料4.3: TX4] [資料4.3: TX5] [資料4.3: TX6] [資料4.3: TX7]。

健康被験者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液の投与試験（[redacted]-098及び [redacted]-089試験）では、ステロイド生成へのポサコナゾールの影響を評価するため、血中テストステロン及びコルチゾール濃度を測定した。その結果、コルチゾール濃度に変化はなく、一部の被験者でテストステロン濃度の減少が認められたが、大部分のテストステロン濃度は基準範囲（14～35.0 nmol/L）から大きく外れるものではなかった[2.7.4.4.3.1.1.1 項]。

2.4.4.2.7　　雌性ステロイドホルモン産生への影響

雌生殖器では、ポサコナゾールの投与に関連した変化が、ラット（SN [redacted]076、SN [redacted]088、SN [redacted]074及び SN [redacted]086）及びマウス（SN [redacted]087及び SN [redacted]089）の毒性試験で認められた。

雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（SN [redacted]085）で、ポサコナゾールを45 mg/kg/日まで経口投与した結果、投与の影響は認められなかった。しかしながら、ラットの1及び6ヵ月間経口投与毒性試験（SN [redacted]074及び SN [redacted]076）において、それぞれ15及び5 mg/kg/日群で、雌生殖器及び性周期にポサコナゾールの投与に関連した変化が認められた。変化としては、卵巣の間質過形成及び間質細胞の肥大を伴う卵巣重量の増加並びに子宮及び膣の粘膜萎縮を伴う子宮重量の減少が認められた。ラットの1ヵ月間経口投与試験（SN [redacted]074）では、性周期の延長又は消失も認められた。休薬期間終了時にすべての変化の回復が認められた。

ラットのがん原性試験（SN [redacted]088）では、全投薬群の雌で乳腺線維腺腫、乳腺腺癌及び乳腺嚢胞の発現頻度の用量依存的な減少が認められた。

これらの雌生殖器系に対する影響は、血中エストラジオールあるいはプロゲステロン濃度の低下に伴って黄体形成ホルモン及び卵胞刺激ホルモンの分泌が増加した結果、雌生殖器の変化が生じたと考えられ、これはアゾール系抗真菌薬でよく知られている変化である[資料4.3: TX3] [資料4.3: TX8] [資料4.3: TX9] [資料4.3: TX10] [資料4.3: TX11]。げっ歯類において、ポサコナゾールの投与に関連した雌生殖器の所見は回復性の変化であり、雌生殖器への永続的な影響ではないことが示唆された（SN [redacted]076及び SN [redacted]074）。

2.4.4.2.8　　副腎における変化

ラット（SN [redacted]076、SN [redacted]088、SN [redacted]074、SN [redacted]086、SN [redacted]123及び SN [redacted]547）、マウス（SN [redacted]089、SN [redacted]028及び SN [redacted]087）及びイヌ（SN [redacted]077、SN [redacted]302及び SN [redacted]075）に反復投与した試験で、副腎皮質への影響が認められた。副腎皮質の変化としては、副腎重量の増加、副腎皮質の肥大又は過形成、皮質細胞の空胞化、皮質の変性及び壊死が認められ、また、皮質及び髄質の腫瘍がラットでのみ認められた。

Confidential

イヌの6ヵ月間経口投与毒性試験（SN ■077）の30 mg/kg/日群で、血漿中コルチゾールの減少が ACTH の刺激の前後に認められ、ポサコナゾールの副腎皮質機能への影響が確認された。

ポサコナゾールの毒性試験でみられた副腎皮質の変化は、アゾール系抗真菌薬でよく知られている副腎皮質ステロイド合成への影響と一致していた。ラットあるいはイヌの副腎細胞の細胞画分において、ポサコナゾールにより、チトクロム $P450_{11}$の抑制を介してコルチゾール及びコルチコステロン合成が阻害され、同様の阻害はケトコナゾール及びイトラコナゾールの曝露でも認められている（SN ■379及び SN ■193）[2.6.5.10E 項]。ラットの1ヵ月間経口投与試験（SN ■547）で、ポサコナゾールの30 mg/kg/日の投与によって、血漿中及び尿中コルチコステロンの減少並びに血漿中 ACTH の増加が認められた。これらのデータから、ラットのがん原性試験でみられた副腎皮質の過形成及び腫瘍は、1）ポサコナゾールによるコルチコステロン合成阻害により、2）血中 ACTH が増加し、3）副腎皮質への慢性的な増殖性刺激の結果として生じた二次的変化であり、遺伝毒性によるものではないことを示している。

健康被験者を対象とした臨床試験では、血中コルチゾール及びアルドステロンの測定、並びに ACTH 負荷後の血中コルチゾール及びアルドステロンへの影響を評価した。その結果、ポサコナゾール投与により、血中コルチゾール濃度に変化は認められなかった[2.7.4.4.3.1.1.1 項]。また、ポサコナゾール投与により、血中アルドステロン濃度の減少が認められたものの、経時的にベースライン値に回復する傾向があり、アルドステロン濃度に対するポサコナゾールの影響と用量との間に相関性はないと思われた[2.7.4.4.3.1.1.2 項]。さらに、ACTH 負荷投与により血中アルドステロン及び血中コルチゾールの濃度が上昇していることから、ポサコナゾールが副腎機能を阻害しないことが示唆された[2.7.4.4.3.1.1.2 項]。また、日本人健康被験者を対象とした試験（P067試験）及び非日本人の侵襲性真菌症のハイリスク患者を対象とした予防投与試験（P05520試験）からも、副腎機能低下は示唆されなかった[2.7.4.4.3.1.1.3 項] [2.7.4.4.3.1.2.1 項]。

一方、国内外の患者対象試験において、内分泌（副腎機能不全）関連の有害事象を評価した結果、日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、内分泌（副腎機能不全）に関連する有害事象は認められなかったが、非日本人患者を対象としたポサコナゾール経口懸濁液投与集団において、副腎機能不全0.9%（9/1,033例）、アジソン病、急性副腎皮質機能不全及びグルココルチコイド減少の有害事象が各0.1%（1/1,033例）報告され、副腎機能不全、急性副腎皮質機能不全及びグルココルチコイド減少の副作用が各1例（うち1例は、重篤な副作用と判定された副腎機能不全）報告された。また、非日本人のポサコナゾール新錠剤及び静注用溶液投与集団で、内分泌（副腎機能不全）に関連する副作用は認められなかったものの、副腎機能不全の有害事象が1例報告された。

これらのことから、副腎機能不全の発現リスクについて情報提供して注意喚起をすることが必要と考えた[2.5.5.6.3 項]。

ラットの2年間がん原性試験（SN ■088）において、20 mg/kg/日以上の群で、副腎髄質における良性及び悪性褐色細胞腫の発現頻度の増加が認められた。

ポサコナゾールによるカルシウムへの影響を詳細に検討するため、ラットを用いた1ヵ月間投与試験（SN ■123）を実施したところ、20 mg/kg/日以上の群で血清中副甲状腺ホルモン（PTH）、

C Confidential

カルシトニン及びビタミン D 1,25の増加がみられ、カルシウムホメオスタシスへの影響が示唆された。これらの変化は、主に腎臓でのカルシウムの損失に関連していると考えられた。

ラットでみられたカルシウムホメオスタシスへの影響と副腎髄質の過形成あるいは腫瘍に関連するメカニズムについては、現時点では不明である。しかしながら、副腎髄質のこれらの所見は、一般的に、ラットに特異的な変化である[資料4.3: TX13] [資料4.3: TX14]。マウスにおける2回のがん原性試験（SN[redacted]089及び SN[redacted]028）で、副腎髄質又は皮質の腫瘍の発現頻度に増加は認められなかった。ラットにおいて、自然発生的に副腎髄質の増殖が高い頻度で生じていることはよく知られている[資料4.3: TX12]。また、ヒトとラットでは副腎髄質細胞の構造及び機能に大きな違いがあり、ラットのクロム親和性細胞の方が細胞内カルシウム及び全身性のカルシウムホメオスタシスの変動に対し感受性が高い[資料4.3: TX13]。*In vitro* 試験において、ラットと比較して、ヒトの副腎髄質のクロム親和性細胞の方が細胞増殖シグナルに対する感受性が低いことが示されている[資料4.3: TX14]。また、ヒトにおいて、高カルシウム尿症又は高カルシウム血症と副腎髄質腫瘍発現リスクとの関連性については確認されていない[資料4.3: TX15] [資料4.3: TX16] [資料4.3: TX12]。なお、臨床試験において、カルシウムホメオスタシスに関連する有害事象を評価した結果、ポサコナゾールのカルシウムホメオスタシスへの影響は認められなかった[2.5.5.6.3 項]。

ラットの褐色細胞腫の発現に関する別の説明として、肺に生じた病理学的な変化の結果、ガス交換領域が減少し、副腎髄質からのカテコールアミン分泌が刺激され、最終的に2年間投与試験でみられた過形成及び腫瘍に繋がった可能性が報告されている[資料4.3: TX17]。ラットのがん原性試験（SN[redacted]088）で、高用量群の雌雄の肺において、中等度から重度のリン脂質症が肺胞腔の約30%から50%超を占め、その結果の呼吸障害により低酸素血症及びカテコールアミンの過剰分泌が起こり、結果的に褐色細胞腫の発現が誘発された可能性もある。

2.4.4.2.9　　腎臓機能及び尿組成への影響

ラット及びイヌの反復投与毒性試験（SN[redacted]076、SN[redacted]077、SN[redacted]302、SN[redacted]074及び SN[redacted]075）で、尿中カルシウム排泄の増加、尿量の増加、尿浸透圧の低下、腎臓重量の増加（ラット）及び限局性好塩基性尿細管が認められた。

ポサコナゾールのカルシウムホメオスタシスへの影響を検討するため、ラットを用いた1ヵ月間投与試験（SN [redacted]123）を実施した。全投薬群［5、30（雄）又は20（雌）及び45 mg/kg/日］で、尿中カルシウム排泄の増加、尿量の増加、尿浸透圧の低下及び限局性好塩基性皮質尿細管が認められた。1ヵ月間投与後、全投薬群で、血漿中の抗利尿ホルモン（ADH）の増加が認められた。

ADH は、細胞内カルシウムの増加（ヘンレのループ上皮細胞における高カルシウム）によって抑制される[資料4.3: TX18]。

ラット及びイヌの腎臓及び尿の変化については、ポサコナゾールによる腎臓尿細管上皮細胞のカルシウム再吸収の不良に関連すると考えられる。尿中カルシウム排泄の増加は細胞内カルシウムの増加（テストしていない）を誘発し、それによりヘンレのループの細胞のアデニル酸シクラーゼが抑制され、結果的に ADH の作用が抑制され、尿量の増加（及び尿浸透圧の低下）がみられると推測された。尿中カルシウムの増加の原因については不明である。腎臓重量の増加及び皮

C Confidential

質上皮細胞の好塩基化は、カルシウム再吸収の不良に対する代償性変化であると考えられた。

ラットの長期試験（SN[redacted]086及び SN[redacted]088）でみられた骨菲薄化及び骨折は、慢性的な尿からのカルシウム損失に起因すると考えられた。サルの1ヵ月間投与試験（SN[redacted]281）及びマウスの2年間投与試験（SN[redacted]087及び SN[redacted]028）では、腎臓にポサコナゾールの影響は認められなかった。

結論として、ポサコナゾールによって誘発された腎カルシウム吸収阻害は、ラット及びイヌにおける尿量、尿中カルシウム排泄量、腎臓重量並びに腎尿細管上皮の組織学的変化に対する影響を説明するものであり、これらの影響は、実験に用いた動物種のうちラット及びイヌにおいてのみ生じた。

健康被験者を対象とした初期のポサコナゾール臨床開発プログラム（P[redacted]-098及びP[redacted]-089試験）において、特別な尿検査（尿比重、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、N-アセチルグルコサミニダーゼ及びβ_2ミクログロブリンの尿排泄）を実施した結果、持続する異常又は臨床的に意義のある所見は認められなかった[2.5.5.5 項]。また、臨床試験において、カルシウムホメオスタシスに関連する有害事象を評価した結果、ポサコナゾールのカルシウムホメオスタシスへの影響は認められなかった[2.5.5.6.3 項]。

2.4.4.2.10　　肝臓における変化

ラットの3ヵ月間混餌経口投与試験（SN[redacted]086）、イヌの1、6及び12ヵ月間経口投与試験（SN[redacted]075、SN[redacted]077及び SN[redacted]302）、マウスの3ヵ月間混餌経口投与試験及びがん原性試験（SN[redacted]087及び SN[redacted]089）、並びにサルの12ヵ月間経口投与試験（SN[redacted]283）の20例中1例において、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加が認められた。

休薬期間を設定した試験（SN[redacted]089、SN[redacted]075及び SN[redacted]283）では、増加した ALT 及び AST に回復傾向が認められた。ALT あるいは AST の増加が認められなかった用量は、マウス、イヌ及びサルで、それぞれ6、15及び90 mg/kg/日であった。ラットにポサコナゾールを混餌経口投与した試験で同所見が認められなかった用量は、雄及び雌でそれぞれ30及び5 mg/kg/日であった。

イヌ及びサルの試験（SN[redacted]077、SN[redacted]302、SN[redacted]075及び SN[redacted]281）では、肝細胞に変性性又は壊死性の変化は認められず、病理組織学的検査では、リン脂質症に関連するクッパー細胞の空胞化のみがみられた。

げっ歯類のみで、肝細胞に病理組織学的変化が認められた。ラットでは、肝細胞の単細胞壊死及び空胞化／微小胞形成、多核肝細胞、門脈周囲の細胞萎縮及び細胞浸潤、変異細胞巣、肝細胞の巨大核及び肥大がみられた（SN[redacted]074、SN[redacted]086及び SN[redacted]088）。マウスのがん原性試験では、肝臓の病理組織学的変化は、最大耐量を上回って、肝毒性がみられる用量で認められた（SN[redacted]089及び SN[redacted]028）。マウスの肝臓にみられた病理組織学的変化は、びまん性の肝細胞肥大、細胞の大小不同、核内封入体、有糸分裂像の増加、再生性肝細胞過形成（SN[redacted]089、SN[redacted]028及び SN[redacted]087）、及び肝細胞腺腫（SN[redacted]028）であった。

アゾール系抗真菌薬では肝機能障害との関連が知られており、ポサコナゾールの国内外の臨床試験において、肝（肝酵素増加、肝毒性、肝不全、肝炎）に関連する有害事象及び副作用の発現

C Confidential

割合が高いことから、本剤添付文書で注意喚起する必要があると考えた[2.5.5.3 項]。

2.4.4.2.11　　静脈内投与による毒性

ポサコナゾールの静注用溶液に特有の新たな毒性がないことを確認するため、本製剤を用いた毒性試験を実施した。ポサコナゾールの静注用溶液の安全性は、経口投与による広範な毒性試験及び静注用懸濁液の毒性試験成績によっても裏付けられる。このため、静注用溶液の一部の毒性試験を省略し、サルを用いた1ヵ月間静脈内投与試験（SN[redacted]110）及びイヌを用いた3ヵ月間静脈内投与試験（TT#[redacted]-1062）を実施した。トキシコキネティクス試験成績から、静注用溶液の投与後の血漿中ポサコナゾール濃度は、原薬を用いた経口投与試験の曝露量と同様であることが示された。これらのデータを用い、既存の広範なポサコナゾールの非臨床試験データとブリッジングした。サルの1ヵ月間静脈内投与試験の結果から、静注用溶液の投与による曝露量は、それまでに実施した静注用懸濁液の投与後の曝露量と同様であり、また、ポサコナゾール又はプラセボ処方に関連した新たな全身毒性の発現は認められなかった。離乳前の幼若イヌ（ヒトの生後3ヵ月齢から2歳に相当）を用いた静注用溶液の6週間静脈内投与試験（TT#[redacted]-9018）において側脳室の拡張がみられた。この成績から静注用溶液の2歳以下の小児への投与を推奨することはできない。脳への影響を検討するために実施した幼若イヌ（投与開始時：約10週齢、ヒトの2歳に相当）の3ヵ月間静脈内投与試験（TT#[redacted]-1001）では、ポサコナゾールに関連した中枢神経系の拡張は認められなかった。

2.4.4.3　　遺伝毒性

ポサコナゾールの原薬を用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる突然変異試験及びマウス小核試験で評価した結果、遺伝毒性は認められなかった。また、ポサコナゾール静注用懸濁液を用いて、細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験及びマウス小核試験で評価した結果、同様に遺伝毒性は認められなかった。したがって、ポサコナゾールは遺伝毒性を示さないと考えられた。

2.4.4.4　　がん原性

マウスを用いた2年間がん原性試験を2回（SN[redacted]089及び SN[redacted]028）、ラットを用いた2年間がん原性試験（SN[redacted]088）を1回実施した。

マウスの初回の試験（SN[redacted]089）では、高用量群［1～5週に60 mg/kg/日、6～23週に90 mg/kg/日を混餌経口投与、24～56週に飼料のみを給餌（0 mg/kg/日）］で高い死亡率となり、リンパ節に組織球の過形成が認められた。この試験の高い死亡率については、感染が関与した可能性が考えられたことから、別の試験施設で、別の繁殖施設から入手した同じ系統のマウスを用い、再試験（SN[redacted]028）を実施した。なお、初回のマウス2年間がん原性試験（SN [redacted]089）では、本薬の投与に関連した腫瘍はみられなかった。

2回目のマウス2年間がん原性試験（SN [redacted]028）では、高用量群（90 mg/kg/日を48週間投与し、その後60 mg/kg/日を雄には13週間、雌には29週間投与）に肝細胞腺腫がみられた。肝細胞腺腫に

C Confidential

ついては、[2.6.6.9.4.2 項]に記載した。認められた腫瘍の発現頻度は低く、同系統のマウスでは自然発生性にみられる腫瘍であり[資料4.3: TX22]、良性であった。30 mg/kg/日群に本薬の投与に関連した腫瘍はみられず、同用量でのポサコナゾールの曝露量は、臨床曝露量の2.8倍に相当した。

ラットの2年間がん原性試験（SN ■088）で、高用量群の雄（30 mg/kg/日）及び雌（20 mg/kg/日）で、副腎皮質腫瘍（皮質細胞腺腫又は癌）及び副腎髄質腫瘍（良性及び悪性褐色細胞腫）の増加が認められた。

ラットでみられた副腎皮質腫瘍は、ポサコナゾールの投与によるステロイド合成阻害に起因すると考えられる[2.6.6.9.2.8 項]。副腎髄質腫瘍はカルシウムホメオスタシスの変動及びこれに伴う副腎髄質細胞の増生、あるいは重度のリン脂質症による呼吸障害により、結果的に褐色細胞腫の発現が誘発された可能性もある[2.6.6.9.2.9 項]。

<u>リンパ節における組織球過形成</u>

マウスの2回のがん原性試験（SN ■089及び SN ■028）の対照群を含む全群において発現頻度はおおむね用量依存的なリンパ節の肥大（腫瘤）を認めた。剖検では、内臓及び末梢のリンパ節の肥大が認められた。

病理組織学的変化として、リンパ節の過形成並びにリンパ節、脾臓及び骨髄（散発的）で、間質の固着組織球の肥大が認められた。肝臓では、クッパー細胞の肥大及び過形成が認められた。組織球は楕円又は多角形ないしは細長い形であり、好酸性細胞質を中等度に含み、主に索状及び層状に融合して配列していた。核はやや多形性で、明瞭な核小体を欠いた。有糸分裂像は低頻度であった。電子顕微鏡検査では、一次及び二次リソソーム並びに核に真性染色質を含む大型の指状嵌入細胞がみられた。増殖性の細胞において、感染性因子又はリン脂質症の所見は認められなかった。免疫組織化学的検査で細胞質にリゾチームに対する中等度から強度の染色性が認められたことから、組織球を起源とする細胞であることが確認された。リンパ濾胞系に反応性は認められなかった。リンパ節でみられた本所見は、ラットに最長2年間（SN ■074、SN ■086、SN ■076及び SN ■088）、イヌに最長12ヵ月間（SN ■075、SN ■302及び SN ■077）又はサルに1ヵ月間（SN ■281）投与した試験では認められていない。

リンパ節の変化の発現パターンから、同変化は自然に回復する自然発生性の非腫瘍性変化であることが示唆された。発現頻度は用量依存的であったが、対照群の数例でも同変化が認められた。対照群、低及び中用量群の一部の動物では、同変化の回復が認められた。固着マクロファージを多く有する各種器官で影響が認められた。しかし、転移性の所見は認められなかった。

マウスでみられた固着組織球の自然発生性変化の発現頻度増加にポサコナゾールがどのような機序により関わるのかは不明であるが、証拠の重み付けから、このポサコナゾールの影響はマウスに特異的かつ非腫瘍性の変化であり、ヒトのリスク評価に懸念を持つものではないと考えられた。

<u>マウスにおける肝細胞腺腫</u>

高用量群のマウスでみられた肝臓の病理組織学的変化は、びまん性の肝細胞肥大、細胞の大小

C Confidential

不同、核内封入体、再生性肝細胞過形成及び肝細胞腺腫であった。腺腫の低頻度の発現に伴って、変性性、炎症性及び増殖性の変化が発現したことは、この試験で用いた高用量が肝毒性を発現する用量であったことを示している。肝細胞腺腫の発現は、慢性的な肝毒性による持続的な増殖性刺激の結果と考えられる。肝細胞腺腫を含む肝腫瘍の増加は、他のアゾール系抗真菌薬でも報告されている[資料4.3: TX19] [資料4.3: TX20] [資料4.3: TX21]。ポサコナゾールの投与でみられた腫瘍は、死亡がみられる最大耐量を超える用量で認められた。肝臓はポサコナゾールを含むアゾール系抗真菌薬の毒性の標的臓器である。ポサコナゾールに変異原性はなく、2回目のがん原性試験の高用量群の雌における肝細胞腺腫の発現増加は、より長期間の曝露と、毒性の標的臓器における不耐用量での毒性影響の結果と考えられた。

認められた腫瘍の発現頻度は低く、同系統のマウスでは自然発生性にみられる腫瘍であり[資料4.3: TX22]、良性であった。30 mg/kg/日群に本薬の投与に関連した腫瘍はみられず、同用量でのポサコナゾールの曝露量は臨床曝露量の2.8倍に相当した。

2.4.4.5　生殖発生毒性

2.4.4.5.1　標準的な生殖発生毒性試験

雄には最大180 mg/kg/日、雌には最大45 mg/kg/日を投与したラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（SN[redacted]185及び SN[redacted]085）において、受胎能及び着床までの初期胚発生への影響はみられなかった。同用量における雄及び雌ラットの曝露量は、臨床曝露量のそれぞれ1.1及び1.5倍に相当した。

ラットの胚・胎児発生に関する試験（SN[redacted]071）において、27 mg/kg/日で骨格変異（波状肋骨、局所的肋骨肥厚、過剰肋骨及び頸椎体又は基節骨の未骨化）及び奇形（肋骨欠損及び頭蓋奇形）が認められた。無毒性量は9 mg/kg/日であった。同用量における雌ラットの推定曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

ウサギの胚・胎児発生に関する試験（SN[redacted]072）では、40及び80 mg/kg/日で母動物の体重増加量及び胎児数の減少あるいは吸収胚及び骨格変異［主に胸骨分節の不完全骨化及び過剰肋骨（両側）］の増加が認められた。無毒性量は20 mg/kg/日であった。ウサギにおいて奇形は認められなかった。同用量における雌ウサギの曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

ラットの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（SN[redacted]266）では、18 mg/kg/日以上の用量で、難産、妊娠期間の延長、出生児数の減少及び出生児生存率の低下が認められた。無毒性量は6 mg/kg/日であった。F_1出生児において、身体的及び機能的発達の各種指標並びに行動学的反応にポサコナゾールの投与による変化は認められなかった。同用量における雌ラットの推定曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

2.4.4.5.2　小児適用開発のための幼若動物を用いた毒性試験

海外においては、成人と同じ適応症で小児適用のための検討が進められているため、この開発プログラムを支持する目的で、ポサコナゾールの原薬及び静注用溶液を用いて、幼若動物を用いた毒性試験を実施した。

C Confidential

ポサコナゾールの幼若動物を用いた経口投与毒性試験として、幼若ラットにおける包括的な一般毒性試験（SN [redacted]193）（生後7～91日の投与、6週間の休薬期間）及び目的を絞った幼若イヌの試験（SN[redacted]194）（生後4日～9ヵ月の投与、3ヵ月間の休薬期間）を実施した。幼若ラットを用いた試験（SN[redacted]193）では、成熟ラットで認められたのと同様の複数の病理組織学的変化がみられ、無毒性量は1 mg/kg/日と考えられた。同用量における曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

幼若イヌを用いた経口投与試験（投与期間：生後4日～9ヵ月）（SN[redacted]194）では、成熟イヌ（投与開始時：4～6ヵ月齢又は11～15ヵ月齢の2試験）でみられた神経系のリン脂質症について検討することを目的とした。その結果、ポサコナゾールに関連する新たな毒性所見は認められなかった。成熟イヌでみられた神経系のリン脂質症と同様に、幼若イヌの中脳及びAuerbach神経叢に神経系のリン脂質症がみられたが、いずれの投薬群においても運動、感覚及び自律神経系への影響は認められなかった。本試験では、体重の減少とともに複数の病理組織学的変化がみられたが、ポサコナゾールの既存の試験成績と同様の変化であり、無毒性量は15 mg/kg/日と特定された。同用量における曝露量は、臨床曝露量の1倍未満であった。

ポサコナゾール静注用溶液を用いて、離乳前の幼若イヌを用いた試験（TT#[redacted]-9018）を実施した。ポサコナゾールの10 mg/kg/日を幼若イヌ（雌雄各8匹）の生後14日から生後56日まで約6週間、1日1回静脈内投与し、投与終了後に5ヵ月間の休薬期間を設けた。この幼若イヌの試験で、ポサコナゾールあるいはアゾール系抗真菌薬で知られている所見のほかに、側脳室の拡大（拡張）がみられた。側脳室の変化は、投与後の検査で8例中5例にみられ、媒体又はプラセボ処方群ではみられなかったことから、静注用溶液の投与に関連する可能性は高いと考えられた。5ヵ月間の休薬後の検査では、側脳室の組織形態学的な拡張がプラセボ処方群、媒体対照群及び静注用溶液投与群とで同様の発現頻度で認められ、このことは同所見の回復性を示している。脳室拡張が認められた幼若イヌに神経学的又は行動学的異常はみられず、脳の実質周囲及び側脳室の上衣細胞に病理組織学的変化も認められなかった。この幼若イヌでのポサコナゾールの曝露量は、臨床曝露量の3.2倍に相当した。幼若イヌへの投与時期は、ヒトのおおむね3ヵ月齢から2歳の発達時期に相当していた。

追加試験として、幼若イヌ（投与開始時10週齢）を用いた静脈内投与試験（TT#[redacted]-1001）を実施した。幼若イヌへの投与時期は、ヒトのおおむね2～17歳の発達時期に相当する。投与期間中の磁気共鳴コンピューター断層撮影（MRI）検査で側脳室、第3及び第4脳室に対照群との差異は認められず、同様の結果は投与期間終了後の剖検及び病理組織学的検査でも確認された。

加えて、側脳室の拡張は、静注用溶液を用いた成熟サルの1ヵ月間投与試験（SN [redacted]110）又は成熟イヌの3ヵ月間投与試験（TT #[redacted]-1062）ではみられず、幼若イヌの静脈内投与試験における曝露量を超える曝露で最長1年間経口投与した成熟イヌの試験（SN [redacted]302）でも認められなかった。現時点では、これらの成績から静注用溶液の2歳以下の小児への投与を推奨することはできない。

2.4.4.6　局所刺激性試験

臨床で用いるポサコナゾール静注用溶液を用い、ウサギに単回投与した局所刺激性試験を2試験

C Confidential

（各種投与による試験及び静脈内点滴投与試験）実施した。

局所刺激性試験（SN[redacted]007）では、ウサギに静注用溶液（2.4 mg/mL、5%ブドウ糖溶液で希釈、臨床投与濃度は1～2 mg/mL）を臨床適用経路である静脈内（0.5 mL）、誤って適用される可能性がある筋肉内（0.5 mL）、動脈内（0.5 mL）又は静脈周囲（0.2 mL）に急速投与した。静脈内点滴投与試験（SN[redacted]474）では、ウサギに1 mL を0.25、0.5、1又は2時間かけて静脈内に点滴投与した。

これらの試験結果より、静注用溶液の忍容性は良好で、ポサコナゾールの投与に関連する刺激性変化は認められなかった。

ポサコナゾール静注用溶液を用いた臨床試験の結果、ポサコナゾール静注用溶液300 mg の注入時間90分間の中心静脈からの反復投与は忍容性があると考えられた。中心静脈投与が利用できない場合には、注入時間30分間の末梢静脈からの単回投与は忍容可能と考えるが、同一部位での末梢静脈内からの反復投与は、血栓性静脈炎のリスクが高まることがあることを添付文書で注意喚起することが必要と考えた[2.5.5.4.1 項]。

2.4.4.7　　その他の毒性

2.4.4.7.1　　免疫毒性

リンパ節の変化がマウスでのみ認められたため、マウスにポサコナゾールを1又は3ヵ月間投与し、2つの機能検査［抗体産生細胞数及びナチュラルキラー（NK）細胞活性］及びイムノフェノタイピングの試験を実施した。

抗体産生細胞数の検査では、T 細胞依存性抗原（ヒツジ赤血球）を用い、マクロファージ（抗原提示）、T 細胞（T 細胞依存性抗原）及び B 細胞（抗体産生）の機能を検査した。NK 細胞活性の検査では、脾臓から単離した NK 細胞の機能を検査した。

30及び90 mg/kg/日群で抗体産生細胞の軽度な減少及び NK 細胞活性の軽度な増加が認められたが、10 mg/kg/日群では変化は認められなかった。マウスに10 mg/kg/日を投与したときの曝露量は、臨床曝露量の1.1倍に相当した。1ヵ月間の休薬期間終了時に、免疫機能に変化は認められず、免疫機能に対しポサコナゾールは永続的な影響を及ぼさないことが示された。

末梢血及び脾臓について、イムノフェノタイピングを実施した。30及び90 mg/kg/日群で、末梢血のリンパ球数のごく軽度の増加が、脾臓のリンパ球数のごく軽度の減少及び単球数のごく軽度の増加が認められた。1ヵ月間の休薬終了後、末梢血の細胞に変化は認められず、90 mg/kg/日群で脾臓リンパ球サブセットの1つにごく軽度の増加が認められたのみであった。

ポサコナゾールの免疫毒性試験でみられた免疫系パラメータにおける変化はごく軽度かつ回復性であり、マウスの固着組織球に対する影響は免疫機能に関与していないことが示された。

2.4.4.7.2　　光毒性

ポサコナゾールの紫外線・可視光領域の吸収波長を測定した結果、紫外線 A 又は可視光領域の吸収は認められなかった[2.3.S.1.3.3 項]。また、海外での承認（2005年10月）以降、2016年10月までの約11年間（約30万人に投与）で、光線過敏性反応の副作用が3例に報告されており、重篤症例は1例のみであった。

C Confidential

これらのことから、全身適用薬であるポサコナゾールの光毒性の懸念については、臨床上のリスクはほとんどないと考えられた。

2.4.4.7.3　　不純物の安全性確認

ポサコナゾールの原薬で規格設定した不純物（対掌体を除く）のうち 、不純物A*、不純物B*、不純物C* 及び 不純物D* については、「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」（平成 14 年 12 月 16 日 医薬審発第 1216001 号）に示された安全性確認が必要となる閾値を超える規格値を設定した。

不純物A* 、 不純物B* 及び 不純物C* については、規格値以上の不純物を含む原薬を用いて実施したラット及びイヌの 1 ヵ月間反復投与毒性試験（SN[redacted]074 及び SN[redacted]075）の結果と、同原薬を用いて実施した遺伝毒性試験［復帰突然変異試験（SN[redacted]026）、染色体異常試験（SN[redacted]049）突然変異試験（SN[redacted]082）及びマウス小核試験（SN[redacted]083）］の結果（いずれも陰性）から、その安全性が確認されている[2.6.7.4 項] [redacted]で 不純物C* と[redacted]不純物D* は、[redacted]管理する。

市販予定の新錠剤及び静注用溶液のそれぞれに含まれるポサコナゾール由来の個々の不純物は、いずれも「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」（平成15年6月24日医薬審発第0624001号）に示された安全性確認の必要な閾値以下である。

2.4.5　　総括及び結論

ポサコナゾールは、*in vitro* で希少真菌を含む各種糸状菌及び酵母様真菌に対して、類薬と比較して良好な抗真菌作用を示した。また、類薬に耐性又は感受性の低下を示す株に対しても、抗真菌作用を示した。各種感染動物モデルでは、申請する用法・用量の妥当性を示唆する成績が得られた。ポサコナゾールの標的分子は、他のアゾール系抗真菌薬と同様に CYP51であり、細胞膜を構成するエルゴステロールの生合成を阻害することにより、抗真菌作用を示すことが確認された。ポサコナゾールに対する感受性の低下には、CYP51の特定のアミノ酸変異が主に関与すると考えられた。

これらのことから、各種真菌による真菌感染症に対するポサコナゾールの治療又は予防投与の有効性が期待される。

毒性試験で用いた動物種と同じマウス、ラット、イヌ及びサルにおいて、ポサコナゾールを単回及び反復で静脈内又は経口投与したときの血漿中濃度は、用量の増加に伴って増加した。また、反復経口投与後の曝露量は単回経口投与したときより高く、用量比を下回る増加を示した。

げっ歯類における分布容積及び組織分布試験の結果から、ポサコナゾールは各組織に広範に分布することが示唆された。げっ歯類で組織中濃度が最も高かったのは副腎及び肝臓であった。また、ポサコナゾールはすべての動物種（マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト）において、血漿及び血清蛋白結合率は97.5%～99.2%と高かった。

^{14}C-ポサコナゾールを静脈内及び経口投与したときの血漿、尿、糞及び胆汁中の代謝物プロフ

*新薬承認情報提供時に置き換え

C Confidential

ァイルを評価した結果、主要な放射能の構成成分はポサコナゾール未変化体であった。また、ポサコナゾールの代謝経路は、直接グルクロン酸抱合化、水酸化、酸化的脱アルキル化及び水酸化代謝物又は脱アルキル化体の抱合化であった。*In vitro* 代謝試験の結果から、ポサコナゾールの主要な代謝経路はグルクロン酸抱合化であり、水酸化及び酸化的脱アルキル化もポサコナゾールの代謝に関与していることが示された。グルクロン酸抱合化にはUGT1A4が関与し、ポサコナゾールの酸化には CYP1A1、2J2、3A4及び3A5が関与していることが示されたが、臨床試験の結果からポサコナゾールの消失における CYP 代謝の寄与は小さいことが示された。

ポサコナゾールを静脈内及び経口投与したときのポサコナゾールの主要な消失経路は、糞中排泄であり、尿中への未変化体又は代謝物としての排泄量は少量であったことから、ポサコナゾールの腎排泄はほとんどないと考えられる。

ポサコナゾールは *in vitro* データに基づく評価では、臨床で UGT1A4及び P-gp の阻害薬又は誘導薬との併用によって、薬物動態が影響を受ける可能性があると考えられた。しかしながら、P-gp 阻害に関しては、臨床薬物相互作用試験の結果から、ポサコナゾールの薬物動態は影響を受けにくいことが示唆されている。なお、UGT1A4の阻害に関する評価系は確立されておらず、臨床でUGT1A4阻害剤との薬物相互作用の検討は実施していない。一方、*in vitro* 及び *in vivo* データに基づき、ポサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬と同様に、CYP3A4を強力に阻害することが示された。また、ポサコナゾールによる腸管の P-gp の阻害は否定できない。ヒト肝細胞並びにOATP1B1又は1B3発現細胞を用いた *in vitro* 試験の結果、ポサコナゾールは OATP1B1又は1B3の基質及び阻害剤ではないことが示された。

ポサコナゾールをマウス、ラット及びイヌに経口投与したときの概略の致死量は、いずれも2000 mg/kg 以上であった。ポサコナゾールの原薬を静脈内投与したときの概略の致死量は、マウスの雄及び雌でそれぞれ25及び20 mg/kg であり、ラットの雌雄で25 mg/kg であった。

ポサコナゾールの反復経口投与毒性試験では、市販のアゾール系抗真菌薬と同様の毒性プロファイルがみられた。免疫系にみられたごく軽度の影響も、アゾール系抗真菌薬のクラスエフェクトであると考えられた。加えて、アゾール系抗真菌薬で報告がない毒性所見として、血圧上昇に起因すると考えられる心臓重量の増加（すべての試験動物種）、神経機能の変化を伴わない神経系のリン脂質症（イヌ）、尿中カルシウム排泄の増加（ラット及びイヌ）及びリンパ節の組織球過形成（マウス及びラット）がみられた。これらの変化については、臨床上の安全性に関するリスクは低く、予定適応症の予防及び治療のために容認できるものであった。

静注用溶液を用いたサルの1ヵ月間静脈内投与試験及びイヌの3ヵ月間静脈内投与試験では、本薬投与に関連する新たな毒性は認められなかった。サルの試験での曝露量は、原薬を用いた経口投与試験及び静注用懸濁液を用いた静脈内投与試験での曝露量と類似又は高かった。イヌの3ヵ月間静脈内投与試験では、脳への影響に絞って検討したが、本薬投与に関連する中枢神経系の新たな毒性は認められなかった。イヌの試験での曝露量は、原薬を用いた経口投与試験での曝露量と類似していた。

ポサコナゾールに、遺伝毒性及び光毒性は認められなかった。

C Confidential

2年間がん原性試験では、マウス及びラットにポサコナゾールの最大耐量を超える用量までを経口投与したが、いずれの動物種においてもヒトでの発がんリスクを示唆する変化は認められなかった。

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、雄に180 mg/kg/日（臨床曝露量の1.1倍に相当）まで、雌に45 mg/kg/日（同1.5倍に相当）までを経口投与したが、雌雄ともに投与に関連する変化は認められなかった。ラットの胚・胎児発生に関する試験では、27 mg/kg/日（同1.0倍に相当）の投与で骨格奇形が認められた。ウサギの試験では、40及び80 mg/kg/日（それぞれ同2.1及び3.7倍に相当）で吸収胚の増加あるいは胎児数の減少が認められた。ラットの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では、18及び36 mg/kg/日の投与（それぞれ同1倍未満及び1.2倍に相当）で難産、妊娠期間の延長、出生児数の減少あるいは出生時生存率の低下が認められた。胚・胎児及び出生児にポサコナゾールの投与に関連する変化がみられたことから、これらの毒性所見については添付文書等で注意喚起する。

ポサコナゾールの原薬、新錠剤及び静注用溶液の品質規格で、安全性確認が必要な不純物については、それらの安全性を確認した。

毒性試験成績より、ポサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬と類似した毒性プロファイルを有することが示唆された。他のアゾール系抗真菌薬で報告されていない所見については、臨床上の懸念されるリスクは低く、予定適応症の予防及び治療のために容認できるものであった。

全体として、ポサコナゾールの毒性プロファイルは、予定されている造血幹細胞移植の患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防、並びにフサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス及び菌腫を含む、真菌症の治療への適用を支持している。

C Confidential

2.4.6　参考文献

[資料4.3: TX1]　Oral toxicity study of itraconazole ([redacted]) to investigate coagulopathy in dogs. P-6295. Lafayette (NJ): Schering-Plough Research Institute.

[資料4.3: TX2]　Summary Basis of Approval for Vfend (voriconazole). NDA 21-266, 21-267.

[資料4.3: TX3]　Summary Basis of Approval for Sporanox (itraconazole). NDA 20-966.

[資料4.3: TX4]　Summary Basis of Approval for Diflucan (fluconazole). NDA 19-949.

[資料4.3: TX5]　Vickery BH, Burns J, Zaneveld LJ, et al. Orally administered ketoconazole rapidly appears in seminal plasma and suppresses sperm motility. Adv Contracept. 1985; 1: 341-53.

[資料4.3: TX6]　De Coster R, Beerens D, Dom J, et al. Endocrinological effects of single daily ketoconazole administration in male beagle dogs. Acta Endocrinol (Copenh). 1984; 107: 275-81.

[資料4.3: TX7]　Willard MD, Nachreiner R, McDonald R, et al. Ketoconazole-induced changes in selected canine hormone concentrations. Am J Vet Res. 1986; 47: 2504-9.

[資料4.3: TX8]　Cummings AM, Hedge JL, Laskey J. Ketoconazole impairs early pregnancy and the decidual cell response via alterations in ovarian function. Fundam Appl Toxicol. 1997; 40: 238-46.

[資料4.3: TX9]　Latrille F, Charuel C, Lodola A. A comparative study of the effects of ketoconazole and fluconazole on 17-β-estradiol production by rat ovaries in vitro. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1989; 64: 173-6.

[資料4.3: TX10]　Malozowski S, Mericq V, Cassorla F. Effects of ketoconazole on rat ovarian steroidogenic activities. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1986; 52: 403-6.

[資料4.3: TX11]　Watanabe H, Menzies JA. Depression of ovarian estradiol-17β following single oral dose of ketoconazole. Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1985; 48: 141-4.

[資料4.3: TX12]　Baer A. Sugars and adrenomedullary proliferative lesions: the effects of lactose and various polyalcohols. J Am Coll Toxicol. 1988; 7: 71-81.

[資料4.3: TX13]　Lynch BS, Tischler AS, Capen C, et al. Low digestible carbohydrates (polyols and lactose): significance of adrenal medullary proliferative lesions in the rat. Regul Toxicol Pharmacol. 1996; 23: 256-97.

[資料4.3: TX14]　Tischler AS, Riseberg JC. Different responses to mitogenic agents by adult rat and human chromaffin cells in vitro. Endocr Pathol. 1993; 4: 15-19.

[資料4.3: TX15]　Tischler AS, Powers JF, Pignatello M, et al. Vitamin D3-induced proliferative lesions in the rat adrenal medulla. Toxicol Sci. 1999; 51: 9-18.

[資料4.3: TX16]　Roe FJC, Bär A. Enzootic and epizootic adrenal medullary proliferative disease of rats: influence of dietary factors which affect calcium absorption. Hum Toxicol. 1985; 4: 27-52.

[資料4.3: TX17]　Ozaki K, Haseman JK, Hailey JR, et al. Association of adrenal pheochromocytoma

C Confidential

and lung pathology in inhalation studies with particulate compounds in the male F344 rat - the National Toxicology Program experience. Toxicol Pathol. 2002; 30: 263-70.

[資料4.3: TX18] de Jesus Ferreira MC, Héliès-Touissant C, Imbert-Teboul M, et al. Co-expression of a Ca2+-inhibitable adenyl cyclase and of a Ca2+-sensing receptor in the cortical thick ascending limb cell of the rat kidney. Inhibition of hormone-dependent cAMP accumulation by extracellular Ca2+. J Biol Chem. 1998; 273: 15192-202.

[資料4.3: TX19] Paulus G, Longeart L, Monro AM. Human carcinogenic risk assessment based on hormonal effects in a carcinogenicity study in rats with the antifungal agent, fluconazole. Teratog Carcinog Mutagen. 1994; 14: 251-7.

[資料4.3: TX20] Diflucan® (fluconazole). Physicians' Desk Reference 58th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2004. p2590-4.

[資料4.3: TX21] Vfend® (voriconazole). Physicians' Desk Reference 58th ed. Thomson PDR. Montvale, NJ 2004. p2654-62.

[資料4.3: TX22] Giknis MLA, Clifford CB. Spontaneous neoplastic lesions in the Crl:CD-1® (ICR)BR mouse. Charles River Laboratories. 2000.

Confidential