

衛 研 発 第 2048 号  
平成 16 年 1 月 8 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

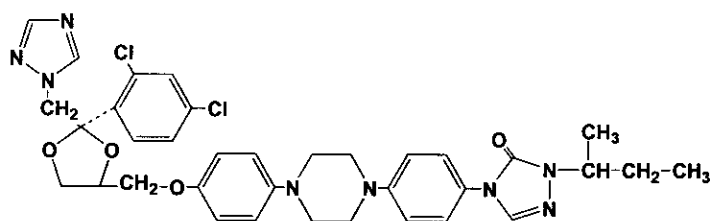
審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を  
下記の通り報告する。

記

販売名 イトリゾールカプセル 50  
一般名 イトラコナゾール  
申請者名 ヤンセン ファーマ株式会社  
申請年月日 平成 14 年 9 月 24 日  
薬効分類名 トリアゾール系抗真菌剤 (629)  
申請区分 1- (6) 新用量医薬品、1- (8) その他の医薬品

化学構造



分子式：C<sub>35</sub>H<sub>38</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>

分子量：705.63

化学名

(英名) (±)-1-sec-butyl-4-[p-[4-[p-[[(2*R*\*, 4*S*\*)-2-(2, 4-dichlorophenyl)-2-(1*H*-1, 2, 4-triazol-1-ylmethyl)-1, 3-dioxolan-4-yl] methoxy] phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-Δ<sup>2</sup>-1, 2, 4-triazolin-5-one

(日本名) (±)-1-二級ブチル-4-[p-[4-[p-[[(2*R*\*, 4*S*\*)-2-(2, 4-ジクロロフェニル)-2-(1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ]フェニル]-1-ピペラジニル]フェニル]-Δ<sup>2</sup>-1, 2, 4-トリアゾリン-5-オン

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

## 審査結果

平成 16 年 1 月 8 日作成

販売名           イトリゾールカプセル 50  
一般名           イトラコナゾール  
申請者           ヤンセン ファーマ株式会社  
申請年月日       平成 14 年 9 月 24 日

### 審査結果

爪白癬のパルス療法における用法・用量について、提出された資料から有効性・安全性が認められると判断した。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の通り承認条件を変更した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会に報告することが妥当と判断した。

### 効能・効果

#### [適応菌種]

皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属

#### [適応症]

- 内臓真菌症（深在性真菌症）  
真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
- 深在性皮膚真菌症  
スポロトリコーシス、クロモミコーシス
- 表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）  
白癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡  
カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症  
癬風、マラセチア毛包炎
- 爪白癬

### 用法・用量

- 内臓真菌症及び深在性皮膚真菌症

通常、成人にはイトラコナゾールとして100～200mgを1日1回食直後に経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。

- 表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）

通常、成人にはイトラコナゾールとして50～100mgを1日1回食直後に経口投与する。  
ただし、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対しては、100mgを1日1回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は200mgとする。

- 爪白癬（パルス療法）

通常、成人にはイトラコナゾールとして1回200mgを1日2回（1日量400mg）食直後に1週間経口投与し、その後3週間休薬する。これを1サイクルとし、3サイクル繰り返す。なお、必要に応じ適宜減量する。

#### [承認条件]

海外において、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対してパルス療法が承認されていることを踏まえて、本邦においても、速やかに爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対するパルス療法の用法・用量の検討を行うこと。

## 審査報告(1)

平成 15 年 11 月 25 日

### 1. 申請品目

[販売名]	イトリゾールカプセル 50
[一般名]	イトラコナゾール
[申請者]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 14 年 9 月 24 日
[剤型・含量]	1 カプセル中にイトラコナゾール 50mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、ホンセカエア属による下記感染症。 1. 内臓真菌症（深在性真菌症） 真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎 2. 深在性皮膚真菌症 スポロトリコーシス、クロモミコーシス 3. 表在性皮膚真菌症（ <u>爪白癬以外</u> ） 白癬：体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症：口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症 癬風、マラセチア毛包炎 4. <u>爪白癬</u>
[申請時用法・用量]	内臓真菌症及び深在性皮膚真菌症： 通常、成人にはイトラコナゾールとして 100～200mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は 200mg とする。 表在性皮膚真菌症（ <u>爪白癬以外</u> ）： 通常、成人にはイトラコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。ただし、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対しては、100mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 日最高用量は

200mg とする。

爪白癬（パルス療法）：

通常、成人にはイトラコナゾールとして1回 200mg を1日2回（1日量 400mg）食直後に1週間経口投与し、その後3週間休薬する。これを1サイクルとし、3サイクル繰り返す。

\* 下線部が今回の変更箇所

## 2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

### イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

イトラコナゾール（ITCZ）は、ベルギーJanssen 社で 1980 年に発見されたトリアゾール系抗真菌薬であり、真菌のチトクローム P-450 に作用し、真菌細胞膜の主要な構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより効果を示す。皮膚糸状菌、カンジダ属、アスペルギルス属、マラセチア属、ホンセカエア属などに抗菌スペクトルを有し、1987 年にメキシコで承認されて以来、世界 99 カ国で承認されている。

本邦においても、1993 年に内臓真菌症、深在性皮膚真菌症及び表在性皮膚真菌症を適応症として承認され、その後、1999 年に爪白癬、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎の適応症が追加承認されている。

既承認の用法用量において爪白癬の症状の改善を得るためには長期の維持投与が必要とされるが、①自覚症状が伴わないことから患者の服薬コンプライアンスが低く、治療が途中で中断される事例も多いこと、②欧米では1回 200mg、1日2回（400mg/日）を1週間内服、その後3週間休薬を1サイクルとし、主として指爪には2サイクル、趾爪には3サイクルを繰り返すパルス療法が承認され、広く用いられていること、などの理由から、1999 年の爪白癬の効能・効果取得時に下記の承認条件が付帯されている。

#### 【承認条件】

本剤は海外において爪真菌症に対してパルス療法が承認されていることを踏まえて、本邦においても、速やかに爪白癬、爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎に対するパルス療法の用法・用量の検討を行うこと。

今回、申請された効能・効果は、このうち、爪白癬のみであり、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎については、未だ臨床試験は実施されておらず、 年 月より実施の予定であるとされている。

### ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本剤は、1カプセル中にイトラコナゾール 50mg を含有するカプセル剤で、製造工程中に を使用するため、製剤の規格及び試験方法として、残

留溶媒（ ）が規定されていた。今回、パルス療法の承認申請に際し、製剤中に残留する の規格値が見直された。

医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）は、今回見直された規格値の妥当性について説明を求めると共に、「操作条件」を第 14 改正日本薬局方に準拠して「試験条件」に書き改めるよう指導した結果、これらに対し適切な対応がなされたことから、これらを了承した。

#### ホ. 薬理作用に関する資料

本申請において、薬理に関する新たな資料は提出されていない。

審査センターは、前回の一部変更承認申請に引き続き、今回も薬剤感受性試験を実施しない理由を尋ねた。それに対し申請者は以下のように回答した。爪白癬から分離される起因真菌は皮膚糸状菌の中でも *Trichophyton rubrum* がほとんどであり、その真菌に対するアゾール系抗真菌剤の感受性について、アゾール系抗真菌剤の使用による耐性化及び感受性の変化等の報告はほとんどない。また、イトラコナゾール (ITCZ) に対する皮膚糸状菌の薬剤感受性自身も過去約 10 年間変化がない (Van Cutsem J. *et al.*:*Rev. Inf.*

*Dis.*,9:S15-S32, 1987、内田勝久ら:*Jap. J. Antibiotics*, 44:571-579, 1991、Ghannoum M. A. *et al.*:*J. Am. Acad. Dermatol*, 43:641-648, 2000)。このことは HIV 感染患者における *Candida albicans* 由来の口腔カンジダ症においても認められるフルコナゾールの頻回の薬剤投与によるカンジダの易耐性獲得能と対比して、*Trichophyton rubrum* を含む皮膚糸状菌が耐性を獲得しにくいこととも関連している。カンジダにおいては①薬剤排出ポンプの誘導、②薬剤ターゲットであるエルゴステロール合成酵素の変異、③細胞膜、細胞壁から細胞質内への薬剤透過性の減少などの耐性化機構が報告されているが (山口英世:*臨床と微生物*,28:51-58, 2001、山口英世:*Jpn. J. Med. Mycol.*,40:199-208, 1999)、糸状菌ではこれらの耐性化機構が発現しにくいことがその理由として挙げられる。

また、審査センターは、今回、用法・用量が変わることによって薬剤耐性菌の出現頻度にどのように影響するのか尋ねた。それに対し申請者は以下のように回答した。今回のパルス療法では、1 日用量が 400 mg になると、現行の爪白癬に対する継続療法の 50~100 mg/日投与の 4~8 倍となる。培養真菌の耐性化に関して、MIC 値以下の薬剤濃度 (低用量) にて長期間培養した場合、耐性菌が出現しやすいことが知られており、臨床的にもフルコナゾールの低用量投与によるカンジダの耐性菌の出現の報告 (山口英世:*臨床検査*,45:879-883, 2001) 等対象真菌に対する薬剤の MIC 値と比較した感染部位での薬剤濃度の不足が耐性菌誘導の一因と考えられている。このことを考慮すると、耐性菌の誘導に関しては今回のパルス療法では 1 日用量が現行の用法・用量の 4~8 倍となることにより、感染部位における薬剤の爪中濃度も継続療法の 1.3~3 倍となり、薬剤耐性菌の出現に関しては、パルス療法は現行の継続療法よりも耐性菌を誘導し難い投与方法であると考えられる。

審査センターは、以上 2 件についての回答を了承した。しかしながら、今後も本剤使用

患者からの臨床分離株の感受性変化については、市販後調査において、経時的に追跡調査を行うことが必要であると考える。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本申請において、新たに動物における本剤の体内動態を検討した試験結果は提出されていない。

### ヒトにおける体内動態

#### (1)健康成人における薬物動態

日本人健康成人男性に本剤 200 mg を 1 日 2 回、15 日間反復経口投与したとき、血漿中 ITCZ 及び ITCZ の主要活性代謝物であるヒドロキシトラコナゾール (OH-ITCZ) のトラフ時の濃度は徐々に上昇し、13 日目にはほぼ定常状態に達した。最終投与日の薬物動態パラメータは ITCZ で ( $C_{max}$  : 2194.4 ng/mL、 $AUC_{0-12h}$  : 20923.1 ng·h/mL、 $T_{1/2}$  : 31.0 h)、OH-ITCZ で ( $C_{max}$  : 3365.0 ng/mL、 $AUC_{0-12h}$  : 37175.9 ng·h/mL、 $T_{1/2}$  : 22.2 h) であった。なお、 $T_{1/2}$  は本剤 100 mg を 1 日 1 回、8 日間反復投与時と同程度であった。

海外臨床試験において、健康成人男性に ITCZ カプセル剤 200 mg を 1 日 2 回、15 日間反復経口投与したとき、血漿中 ITCZ 及び OH-ITCZ のトラフ時の濃度は徐々に上昇し、13 日目にはほぼ定常状態に達した。最終投与日の薬物動態パラメータは ITCZ で ( $C_{max}$  : 2305 ng/mL、 $AUC_{0-12h}$  : 23179 ng·h/mL、 $T_{1/2}$  : 34.7 h)、OH-ITCZ で ( $C_{max}$  : 3848 ng/mL、 $AUC_{0-12h}$  : 42970 ng·h/mL、 $T_{1/2}$  : 18.2 h) であり、日本人における薬物動態パラメータと類似していた。

#### (2)爪真菌症患者における薬物動態

A 群 : 1 回 200mg を 1 日 1 回 1 週間投与し、その後 3 週間休薬、これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。

B 群 : 1 回 200mg を 1 日 2 回(400mg/日)1 週間投与し、その後 3 週間休薬、これを 1 サイクルとして 3 サイクル繰り返す。

C 群 : 1 回 200mg を 1 日 1 回 1 週間投与し、その後 3 週間休薬、これを 1 サイクルとして 6 サイクル繰り返す。

以下上記の各群を A 群、B 群及び C 群と略す。

趾爪の爪白癬患者の国内試験において、A 群、B 群及び C 群における血漿中 ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度は、B 群 (パルス療法群) で最も高く、A 群と C 群では同程度であり、また、各投与群における血漿中 ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度は各サイクルで同様の濃度推移を示し、パルス療法による蓄積は認められなかった。指爪及び趾爪中の ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度は



いずれの投与群においても上昇し、B 群では投与開始後第 24 週においても濃度が上昇した。また、各投与群の投与開始後第 9 週以降においては、爪中の ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度は共に指爪より趾爪で高値を示し、指爪及び趾爪ともに ITCZ 濃度より OH-ITCZ 濃度の方が高値であった。

爪真菌症患者に対する海外試験において、パルス療法群 (ITCZ カプセル剤 1 回 200mg 1 日 2 回 (400mg/日) 1 週間経口投与後 3 週間休薬し、これを 3 回 (3 サイクル) 繰り返す) 及び継続療法群 (1 回 200mg 1 日 1 回 3 カ月間 (12 週間) 連続経口投与を行う継続療法) の 2 群における血漿中 ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度は、継続療法群では血漿中 ITCZ 及び OH-ITCZ の濃度はいずれも投与 6 週目以降はほぼ一定値を維持していたが、パルス療法群では、継続療法に比べて  $C_{max}$  は高値であったが、トラフ値はほとんど検出されないほどの低値であった。指爪及び趾爪中の ITCZ 濃度推移は、いずれの治療群においても投与期間終了後、長期間にわたり 100ng/g 以上の爪中 ITCZ 濃度が維持され、パルス療法群では、治療開始 6 カ月目の投与終了後において最高爪中 ITCZ 濃度を示し、指爪に比べ趾爪で長期間 (初回投与後 48 週以上) 高濃度を維持した。

#### 審査センターにおける審査の概要

審査センターは、国内臨床試験での ITCZ 及び OH-ITCZ の爪中濃度推移について、投与終了後である 24 週時点においても濃度が上昇し続けていることから、どの程度の期間及び濃度まで上昇するか説明を求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。趾爪の爪白癬患者の国内試験における投与開始後 24 週目以降の 36 週目並びに 48 週目の ITCZ 及び OH-ITCZ の爪中濃度については、フォローアップ試験 (爪白癬に対する R051211-CP パルス療法の用法・用量検討試験 (添付資料ト-2) 完了例におけるフォローアップ試験: R051211-CP-JPN-03) を実施し検討した結果、趾爪及び指爪中の ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度は A 群の趾爪中濃度を除き (最高値: 21 週目)、各投与群において 24 週目まで上昇し、その後各群ともに減少することが示され、爪中 ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度は各投与群において、その大部分が 24 週目をピークに推移する。

審査センターは本回答を了承した。

なお、B 群 (パルス療法群) では、指爪に比べ趾爪で長期間 (初回投与後 48 週以上) 高濃度を維持しており、海外試験と同様の推移を示した。

審査センターは、パルス療法において、投与終了後も爪中 ITCZ 濃度が漸増する原因について、組織移行メカニズムと併せて説明を求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。ITCZ は皮膚の毛細血管から受動的に皮膚に拡散し、主として爪母を經由して爪甲へ移行する。ITCZ は爪組織及び皮膚の主成分蛋白質

であるケラチンとの親和性が強いいため、本剤の投与を重ねるに伴い、爪組織に ITCZ が濃縮される状態となると共に、爪組織から血漿中への再分布はほとんど無視し得ると考えられ、爪組織では爪の先端より爪新生部位である爪根部の方がより高濃度の ITCZ が濃縮され、爪の伸長に伴い爪の先端へと移行すると考えられる。爪中 ITCZ 濃度は爪先端の伸びた爪を採取して測定しているため、見かけ上投与終了後も爪中 ITCZ 濃度が漸増するように見受けられるものと考えられる。

審査センターは本回答を了承した。

審査センターは、ITCZ 及び OH-ITCZ 組織内濃度について、指爪に比べて趾爪で高値となる原因について考察を求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。本薬は皮膚の毛細血管から受動的に皮膚に拡散し表皮細胞基底層に取り込まれ、爪甲へは、爪母で濃縮されながら爪甲に取り込まれて行く経路（主要経路）と爪床からの移行経路が考えられている。ITCZ 及び OH-ITCZ の表皮及び爪中濃度は血漿中濃度よりも高いが、これは ITCZ 及び OH-ITCZ のケラチンとの結合が非常に強いためであり、角質層及び爪組織から血漿中への再分布はほとんど無視し得るとされている。爪は ITCZ 及び OH-ITCZ を取り込み濃縮するが、指爪と趾爪の薬物濃度の違いは爪の伸びる速度に依存していることが知られている。すなわち、薬物は主として爪母を経由して爪床へ移行する爪の伸びる速度が遅いと、単位（爪母と爪床の境界面）あたりにより多い量の薬物が爪組織に移行する。このため、爪の伸びる速度が早い指爪より、遅い趾爪の方が爪中薬物濃度が高くなると考えられる。

また、審査センターは、指爪と趾爪で治療効果に差が生じないか、爪の伸長速度や環境等の因子及び海外での指爪と趾爪で異なる用法とした根拠も踏まえ、説明を求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。指爪真菌症に対しては、米国で 2 サイクルパルス療法とプラセボとの比較試験、また、ドイツでは 2~3 サイクルパルス療法の臨床試験が実施され、有効性が確認されたことから、趾爪真菌症には英国、ドイツで 3 サイクルのパルス療法であるのに対して、指爪真菌症ではドイツで 3 サイクル、英国及び米国で 2 サイクルのパルス療法の承認となっている。爪白癬の治癒機転は、有効量の薬剤が病変部に移行することにより菌の発育が阻止され、爪の混濁の進行が停止し、爪根部より新生する正常な爪の伸長により病変部が次第に爪の先端方向に押しやられて脱落し、最終的に治癒するもので、治癒までの時間は爪の伸長速度に依存すると考えられる。指爪は趾爪より爪の伸長速度が約 2 倍以上速く、指爪真菌症は趾爪白癬より短期間で治癒し、また、環境因子の面では、趾爪は靴を履くこと等による慢性的な微細傷害や圧力があり、予後を悪くしているが、指爪では趾爪に比べてそのような因子はほとんどないと考えられる。以上の点から、指爪白癬は趾爪白癬に比し、治療し易い病型と考えられ、趾爪白癬における有効性が確認されれば、指爪白癬に対しても十分有効性が担保されると考える。

審査センターは以上の回答を了承した。

審査センターは、ITCZ 及び OH-ITCZ の PK データを示し、外国人と日本人で乖離はないか考察を求めた。

これに対し申請者は以下のように回答した。国内第 I 相試験及び海外第 I 相試験において健康成人を対象に本剤 1 回 200 mg 1 日 2 回、15 日間反復経口投与したときの薬物動態の比較を行った結果、日本人及び外国人における血漿中 ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度推移並びに各薬物動態パラメータはそれぞれ類似しており、薬物動態学的な民族差はないものと考えられ、日本人の爪白癬患者を対象に本剤 400 mg/日を投与するにあたり、血漿中 OH-ITCZ 濃度が高値になることによる危険性に対し特に注意を払う必要はないものと判断した。また、患者を対象に実施した国内第 II/III 相試験及び海外第 III 相試験において、本剤 400 mg/日によるパルス療法時の血漿中 ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度は、バラツキが大きいものの、健康成人での薬物動態の比較と同様に、各血漿中濃度推移に明らかな違いは認められず、爪中 ITCZ 濃度においてはバラツキが大きいものの、指爪及び趾爪ともに類似した濃度推移を示した。以上の結果より、日本人及び外国人の健康成人並びに患者における本剤の薬物動態は類似しており、日本人において特別に有効性及び安全性を危惧する必要はないものとする。

審査センターは本回答を了承した。

以上より、審査センターは、本剤の ADME に関して大きな問題はないと考える。

## ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、国内第 II/III 相試験 1 試験の 2 試験が提出された。なお、国内単回経口投与試験及び反復経口投与試験の結果、及び海外臨床試験の結果が参考資料として提出されているが、初回申請時に提出された資料と同じであり、既に審査は終了しており、本申請に関連した新たな問題点は特段みられていない。

### 1) 第 I 相試験 (初回申請時概要 164 ページ、添付資料ト・1、参考資料ト・1)

#### ① 初回申請時の国内での第 I 相試験成績 (初回申請時概要 164 ページ)

健康成人男性 (16 例) を対象に、本剤の安全性、忍容性及び薬物動態を検討する目的で、  
年 月～ 年 月までの間に非盲検試験 (無作為化は行われていない) が実施され、今回の申請において参考資料とされた。

用法・用量は本剤 50mg、100mg、200mg の単回経口投与 (各群 5 例、計 10 例) 及び 1 日 1 回 100mg の 8 日間反復投与 (6 例) とされた。

安全性については、単回投与試験においては 200mg 投与の 1 例に嘔気・胸やけが認められたが、治験薬との因果関係は「可能性あり」とされた。また、反復投与試験においては 3 例に消化器症状が認められたが、いずれも軽度であり、試験継続中に処置なしに回復した。

なお、臨床検査値異常については、ALP 上昇、血中コルチゾール値上昇、血清尿酸値低下、血清クレアチニン値低下などの傾向が認められたが、いずれも正常範囲内であったとされた。

## ② 国内反復投与試験（試験番号 R051211-CP-JPN-21、添付資料ト・1）

健康成人男性（12 例）を対象に、本剤の反復投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、 年 月～ 月までの間に、非盲検試験（無作為化は行われていない）が実施された（薬物動態についてはへ項を参照）。

用法・用量は、本剤 1 回 200mg を 1 日 2 回（400mg/日）15 日間、朝夕食直後に経口投与とされた。

安全性については、有害事象の発現率は 12 例中 8 例（66.7%）13 件に認められた。このうち、副作用（治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象）は、12 例中 7 例（58.3%）12 件であった。その内訳は、血中コルチゾール上昇が 5 例 5 件、頭痛が 1 例 2 件、紅斑が 1 例 2 件、白血球数増加、好中球比増加、リンパ球比低下が各 1 例 1 件であった。なお、5 例に認められた血中コルチゾール上昇は軽度なもので、全例とも投与開始 8 日目に認められ、その値は 21.6～28.5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ （基準範囲：4.5～20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ）であり、15 日目投与 48 時間後の検査時にはいずれも回復していた。また、その他いずれの有害事象も軽度と判定され、無処置にて回復している。さらに、重篤な有害事象又は臨床上問題となる有害事象は認められなかった。

以上の成績より、健康成人男性に本剤 1 回 200mg を 1 日 2 回 15 日間反復経口投与した際の忍容性は良好であったとされた。

## ③ 海外反復投与試験（ITR-BEL-30、参考資料ト・1）

健康成人男性（12 例）を対象に、本薬カプセル剤及びシロップ剤の反復投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、クロスオーバー法による無作為化非盲検試験が実施された（薬物動態についてはへ項を参照）。

用法・用量は、本薬カプセル剤及びシロップ剤 1 回 200mg を 1 日 2 回（400mg/日）15 日間、朝夕食直後に経口投与とされた。

安全性については、発現した有害事象は総コレステロール低下及び中性脂肪低下であり、投与終了 1 週間後に回復した。

以上の結果より、健康成人男性に本剤 1 回 200mg を 1 日 2 回、15 日間投与した際の忍容性は良好であったとされている。

## 2) 第Ⅱ/Ⅲ相試験（R051211-CP-JPN-01、添付資料ト・2）

趾爪の爪白癬患者に対する本剤パルス療法（間欠投与法）の用法・用量並びに、有効性及び安全性を検討する目的で、2001 年 月～ 2002 年 月までの間に、多施設共同の無作

為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

対象患者は、第 1 趾爪に混濁等の爪白癬症状を認め、真菌学的検査（直接鏡検又は培養検査）により白癬菌が確認され、混濁比（後爪廓部前端から爪床遠位端（爪襟）に向かって計測した健爪部分の長さを爪床の長さから差し引いて求めた罹患部分の長さから算出）が 6.0 以上の患者とされた。なお、本治験開始前の 24 週間以内（投与日より計算）に経口抗真菌薬（イトラコナゾール、グリセオフルビン、塩酸テルビナフィン、フルコナゾール）を内服していた患者及び本治験開始前の 2 週間以内（投与日より計算）に外用抗真菌薬を使用していた患者等は除外された。

本試験における用法・用量は、以下の通りであり、投与期間は 24 週間（1 週間投与後 3 週間休薬の 1 サイクルを 6 サイクル実施）とされた。

- A 群：200mg/日 3 サイクル（1 サイクル：1 回 200mg を 1 日 1 回（200mg/日）1 週間投与し、その後 3 週間休薬。）＋プラセボ 3 サイクルの計 6 サイクル。
- B 群：400mg/日 3 サイクル（1 サイクル：1 回 200mg を 1 日 2 回（400mg/日）1 週間投与し、その後 3 週間休薬。）＋プラセボ 3 サイクルの計 6 サイクル。
- C 群：200mg/日 6 サイクル（1 サイクル：1 回 200mg を 1 日 1 回（200mg/日）1 週間投与し、その後 3 週間休薬）

本試験には 186 例が登録され、各群 62 例が割り付けられた。なお、割り付けの際には、対象爪の肥厚（3 水準）、同意取得時の年齢（4 水準）を因子とする動的割り付けが行われた上で、実施医療機関内の各群のバランスも考慮された。安全性の解析対象集団は、治験薬を一度も服用しなかった症例 1 例を除外した 185 例（A 群：61 例、B 群：62 例、C 群：62 例）とされ、登録後に本治験に不適格と判断された症例など 5 例を除いた各群 60 例の計 180 例が Full Analysis Set (FAS) 解析対象集団とされた。さらに FAS から、有害事象の発現のため中止 12 例（A 群：5 例、B 群：2 例、C 群：5 例）、脱落・追跡不能 7 例（A 群：3 例、B 群：3 例、C 群：1 例）、治験薬の服用状況が良好でない患者 5 例（A 群：4 例、B 群：0 例、C 群：1 例）など、計 30 例を除いた 150 例（A 群：47 例、B 群：52 例、C 群：51 例）が Per Protocol Set (PPS) 解析対象集団とされた。PPS のうち、治験薬の使用状況が完全でない（1 カプセルでも未服用カプセルがある症例）60 例を除外した 90 例（A 群：27 例、B 群：32 例、C 群：31 例）が服薬規定遵守集団とされた。

有効性については、主要評価項目として PPS 解析対象集団における最終判定時（又は中止時）の総合臨床効果とされ、著効率（著効以上と判定された被験者の解析対象集団に占める割合）は、A 群 14.9%（[6.2%, 28.3%]：95%信頼区間、以下同）、B 群 32.7%（[20.3%, 47.1%]）、C 群 25.5%（[14.3%, 39.6%]）であり、著効率の大小関係は B 群 > C 群 > A 群であった。また、A 群に対する著効率のオッズ比は B 群 2.78（[1.03, 7.47]）> C 群 1.95（[0.70, 5.42]）であり、B 群のオッズ比の 95%信頼区間は 1 を含まなかった。また、FAS 解析対象集団においても同様な結果であった。

表 1. PPS 解析対象集団における総合臨床効果

投与群		総合臨床効果								
		治癒	著効	有効	やや有効	無効	計	著効率※	A 群に対するオッズ比	Wilcoxon 順位和検定
								(95%信頼区間)	(95%信頼区間)	
A 群	例数 (%)	1 (2.1)	6 (12.8)	23 (48.9)	8 (17.0)	9 (19.1)	47 (100.0)	14.9% (6.2 ~ 28.3%)		A 群 vs. B 群 p=0.0098
B 群	例数 (%)	3 (5.8)	14 (26.9)	27 (51.9)	2 (3.8)	6 (11.5)	52 (100.0)	32.7% (20.3 ~ 47.1%)	2.78 (1.03 ~ 7.47)	A 群 vs. C 群 p=0.3139
C 群	例数 (%)	4 (7.8)	9 (17.6)	21 (41.2)	10 (19.6)	7 (13.7)	51 (100.0)	25.5% (14.3 ~ 39.6%)	1.95 (0.70 ~ 5.42)	B 群 vs. C 群 p=0.1544

※「治癒」及び「著効」の合計を著効率として集計した。

さらに、服薬規定遵守集団における著効率は A 群 11.1% ([2.4%, 29.2%])、B 群 31.3% ([16.1%, 50.0%])、C 群 25.8% ([11.9%, 44.6%]) であり、A 群に対するオッズ比は、B 群 3.64 ([0.88, 14.95]) > C 群 2.78 ([0.66, 11.80]) と、PPS 解析結果と同様であったが、B 群のオッズ比の 95%信頼区間は 1 を含んでいた。この原因として、PPS 解析対象集団は 150 例であるのに対し、服薬規定遵守集団は 90 例とサンプルサイズが減少したためと考察された。

その他、著効率の割合における対比較、総合臨床効果における対比較、有効率の比較においても、B 群は A 群より優れている又は優れる傾向が認められた。

副次評価項目として、混濁比改善度、健爪部分の長さ、混濁比、直接鏡検、培養検査、臨床症状、肥厚、罹患部分面積比が、試験開始時、第 5、9、13、17、21 週の各投与開始日、第 24 週又は最終判定時（中止時を含む）において評価された（ただし、培養検査については試験開始時、第 13 週投与開始日及び第 24 週又は最終判定時（中止時を含む））。

混濁比改善度については、以下のように経時的に著明改善率（著明改善以上と判定された被験者の割合）は増加しており、B 群は A 群より優れる傾向がみられ、第 24 週判定時及び最終判定時では有意に優れていた（共に p=0.0098、Wilcoxon の順位和検定）。しかし、B 群 vs. C 群間、A 群 vs. C 群間にはいずれの時点においても有意差は認められなかった。

表 2. 混濁比改善度

評価時期	投与群		混濁比改善度							著明改善率※ (95%信頼区間)	オッズ比(vs.A 群) (95%信頼区間)
			混濁消失	著明改善	改善	やや改善	不変又は悪化	計			
第 5 週	A 群	N	0	0	2	11	34	47	0.0%	/	
		%	0.0	0.0	4.3	23.4	72.3	100.0	(-)		
	B 群	N	0	0	1	18	33	52	0.0%		-
		%	0.0	0.0	1.9	34.6	63.5	100.0	(-)		(-)
	C 群	N	0	0	4	17	30	51	0.0%		-
		%	0.0	0.0	7.8	33.3	58.8	100.0	(-)		(-)
第 13 週	A 群	N	0	1	12	22	12	47	2.1%	/	
		%	0.0	2.1	25.5	46.8	25.5	100.0	(0.1~11.3%)		
	B 群	N	0	2	12	22	13	49	4.1%		1.96
		%	0.0	4.1	24.5	44.9	26.5	100.0	(0.5~14.0%)		(0.17~22.34)
	C 群	N	0	1	16	18	15	50	2.0%		0.94
		%	0.0	2.0	32.0	36.0	30.0	100.0	(0.1~10.7%)		(0.06~15.45)
第 21 週	A 群	N	0	5	21	14	7	47	10.6%	/	
		%	0.0	10.6	44.7	29.8	14.9	100.0	(3.6~23.1%)		
	B 群	N	1	9	26	12	4	52	19.2%		2.00
		%	1.9	17.3	50.0	23.1	7.7	100.0	(9.6~32.5%)		(0.63~6.35)
	C 群	N	1	5	22	15	6	49	12.2%		1.17
		%	2.0	10.2	44.9	30.6	12.2	100.0	(4.6~24.8%)		(0.33~4.14)
最終判定時※※	A 群	N	1	6	23	8	9	47	14.9%	/	
		%	2.1	12.8	48.9	17.0	19.1	100.0	(6.2~28.3%)		
	B 群	N	3	14	27	2	6	52	32.7%		2.78
		%	5.8	26.9	51.9	3.8	11.5	100.0	(20.3~47.1%)		(1.03~7.47)
	C 群	N	4	9	21	10	7	51	25.5%		1.95
		%	7.8	17.6	41.2	19.6	13.7	100.0	(14.3~39.6%)		(0.70~5.42)

※「混濁消失」及び「著明改善」の合計を著明改善率として集計した。

※※中止時を含む。

また、A 群に対するオッズ比は第 13 週より B 群>C 群の大小関係で経時的に増加し、最終判定時には、B 群のオッズ比の 95%信頼区間は[1.03, 7.47]であり、1 を含まなかった。さらに、「混濁消失・著明改善」と「それ以外」のカテゴリーに 2 値化し、最初にみられた「混濁消失・著明改善」をイベントとした Survival analysis の結果、B 群と A 群の効果発現までの時間に有意差が認められた (p=0.0377 : ログランク検定、p=0.0388 : 一般化

Wilcoxon 検定)

混濁比の改善の大きさと速さについては、AUC 法により、以下の通りであり、各投与群間に有意な差は認められなかった。

表 3. 混濁比変化量の曲線下面積 AUC 法

投与群	N	Mean	SD	Min	Med	Max	t-test
A 群	47	47.9	36.2	-20.8	45.2	159.6	vs.B 群 p=0.340
B 群	52	54.6	32.5	-2.6	52.1	130.8	vs.C 群 p=0.746
C 群	51	52.4	35.3	-14.6	52.8	162.4	vs.A 群 p=0.540

罹患部分面積比については、以下の通りであり、各投与群とも投与前より経時的に罹患部分面積比は減少する傾向を示した。

表 4. 罹患部分面積比

評価時期	投与群	罹患部分なし	# 25%以下	# 25%~50%	# 50%~75%	# 75%~	計
		例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
投与前	A 群	0 (0.0)	4 (8.5)	7 (14.9)	12 (25.5)	24 (51.1)	47
	B 群	0 (0.0)	3 (5.8)	11 (21.2)	17 (32.7)	21 (40.4)	52
	C 群	0 (0.0)	8 (15.7)	4 (7.8)	15 (29.4)	24 (47.1)	51
第 5 週	A 群	0 (0.0)	5 (10.6)	10 (21.3)	12 (25.5)	20 (42.6)	47
	B 群	0 (0.0)	5 (9.6)	14 (26.9)	19 (36.5)	14 (26.9)	52
	C 群	0 (0.0)	10 (19.6)	10 (19.6)	14 (27.5)	17 (33.3)	51
第 13 週	A 群	0 (0.0)	8 (17.0)	17 (36.2)	14 (29.8)	8 (17.0)	47
	B 群	0 (0.0)	12 (24.5)	23 (46.9)	12 (24.5)	2 (4.1)	49
	C 群	0 (0.0)	18 (36.0)	10 (20.0)	15 (30.0)	7 (14.0)	50
第 21 週	A 群	0 (0.0)	21 (44.7)	13 (27.7)	8 (17.0)	5 (10.6)	47
	B 群	1 (1.9)	32 (61.5)	16 (30.8)	3 (5.8)	0 (0.0)	52
	C 群	1 (2.0)	27 (54.0)	12 (24.0)	7 (14.0)	3 (6.0)	50
最終判定 日※	A 群	1 (2.1)	24 (51.1)	14 (29.8)	5 (10.6)	3 (6.4)	47
	B 群	3 (5.8)	36 (69.2)	12 (23.1)	0 (0.0)	1 (1.9)	52
	C 群	4 (7.8)	31 (60.8)	8 (15.7)	4 (7.8)	4 (7.8)	51

# 罹患部分の爪甲全体に占める面積比

※中止時を含む。



なお、個人毎の対応のある推移についても、経時的に罹患部分面積比は減少する傾向が認められた。

直接鏡検における菌陰性化率は、経時的に増加する傾向が認められ、最終判定時には A 群 40.4%(19/47 例)、B 群 63.5%(33/52 例)、C 群 52.9%(27/51 例)であった。

培養における菌陰性化率は、培養陰性+培養不成功の割合として示されており、各群とも経時的に増加する傾向が認められ、最終判定時には A 群 73.9%(34/46 例)、B 群 77.6%(38/49 例)、C 群 86.0%(43/50 例)であった。分離された菌の大部分は *Trubrum* であった。

その他、健爪部分の長さ、爪甲剥離、肥厚においても、各群とも経時的な改善が認められた。

安全性について、有害事象の発現率は、A 群 82.0%、[70.0%, 90.6%] (95%信頼区間、以下同) (50/61 例)、B 群 67.7%、[54.7%, 79.1%] (42/62 例)、C 群 79.0%、[66.8%, 88.3%] (49/62 例) であり、そのうち副作用 (因果関係が否定できない有害事象) は A 群 21.3%、[11.9%, 33.7%] (13/61 例)、B 群 30.6%、[19.6%, 43.7%] (19/62 例)、C 群 29.0%、[18.2%, 41.9%] (18/62 例) であり、発現率の 95%信頼区間をみると、各群間に差は認められなかった。また、本治験において、死亡症例は認められなかった。

発現した主な副作用は、GOT 上昇、GPT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇等の肝臓・胆管系障害、LDH 上昇、尿糖陽性等の代謝・栄養障害、下痢、腹痛等の消化管障害、白血球増多などの白血球・網内系障害であった。B 群における腹痛の発現率が 6.5% (4/62 例) と A 群 1.6% (1/61 例) 及び C 群 1.6% (1/62 例) に比して高い結果が得られたが、いずれも軽度であり、治験期間中ないしは本剤服用中止後、速やかに消失した。

高度の有害事象はいずれの群においても認められておらず、中等度の有害事象は A 群 19.7% (12/61 例)、B 群 9.7% (6/62 例)、C 群 16.1% (10/62 例) に認められた。そのうち副作用とされたものは、A 群 8.2% (5/61 例)、B 群 6.5% (4/62 例)、C 群 6.5% (4/62 例) であり、各群間に差は認められなかった。

各群とも有害事象の 80%以上が 84 日 (3 サイクル終了時) 以内に発現していた (A 群 82.0% (41/50 例)、B 群 85.7% (36/42 例)、C 群 85.7% (42/49 例))。

また、年齢、性別、体重、治験期間のサブグループについて、有害事象及び副作用発現率を解析した結果、年齢について差が認められた。

65 歳以上のサブグループにおいて、副作用発現率が B 群では 42.9% (6/14 例) と A 群の 21.4% (3/14 例)、C 群の 25.0% (4/16 例) に比べて高値であった。B 群の 65 歳未満の副作用発現率 27.1% (13/48 例) に比しても、高値であった。しかし、その程度は中等度以下であり、いずれも治験中ないしは本剤服用中止後に消失ないしは軽快した。B 群の 65 歳以上のサブグループにおいて副作用発現率が高い原因として、血漿中薬物濃度の相違が推測されたが、65 歳以上と 65 歳未満の血漿中薬物濃度には差がなく、また、65 歳以上の副

作用発現症例と副作用非発現症例の間においても血漿中薬物濃度に差は認められなかった。

有害事象による治験中止症例はA群5例(8.2%)、B群4例(6.5%)、C群5例(8.1%)であり、群間に差は認められなかった。

重篤な有害事象はA群1例(再発陥入爪の手術のため入院)、B群1例(脳梗塞が判明し入院)、C群1例(肝機能障害・高ビリルビン血症が発現し入院)の計3例であった。A群の1例、B群の1例については、因果関係が否定されている。C群の肝機能障害の症例は、第1週終了時の肝機能検査でGOT 118 IU/L、GPT 74 IU/L、総ビリルビン 2.0mg/dLと異常変動が認められ、投与が中止された。投与中止21日後の検査において、これらの値は正常化した。

また、未知の副作用としては、コルチゾール低下、服薬時の食道違和感、汗の変色(橙赤色)、自家感作性皮膚炎の皮疹増悪が各1例報告された。

臨床検査値については、本剤投与前値と投与後値(実薬投与期間終了時)について、有意な変動を認めた臨床検査項目は、

A群：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、AL-P、総コレステロール

B群：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、GOT、GPT、総蛋白、総コレステロール、BUN、クレアチニン、尿酸、電解質(CI)

C群：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、AL-P、LDH、総蛋白、総コレステロール

であった( $p < 0.05$ 、1標本t検定)。しかし、いずれも正常範囲内での変動に留まっていた。なお、第I相試験において認められた血中コルチゾールの上昇は、本試験においては認められなかった。

### 3) 海外試験(参考資料ト-2~10)

#### ① 400mg/日 3サイクル及び4サイクルパルス療法の比較(ITR-BEL-43、参考資料ト-2)

趾爪真菌症患者を対象に本剤1回200mgを1日2回(400mg/日)7日間投与し、その後3週間休薬する治療を1サイクルとして、3サイクル実施した場合(3サイクル群)と4サイクル実施した場合(4サイクル群)の有効性及び安全性を検討するため無作為化非盲検群間比較試験が 年 月から 年 月までの間、ベルギーにおいて実施された。登録された患者における主な原因菌は *T.rubrum* であった。

主として *T.rubrum* を原因菌とする爪真菌症患者50例が各群25例ずつ割り付けられ、両群とも試験開始後6カ月までは毎月、その後1年までは2カ月ごと(パルス療法後の観察期間を含む)に、観察・評価が実施された。

なお本試験において、有害事象は認められなかった。

#### ② 400mg/日 3サイクルパルス療法、200mg/日 3カ月及び2カ月継続療法の比較(ITR-NED-3、参考資料ト-3)

趾爪真菌症患者を対象に、本剤 1 回 200mg を 1 日 2 回 (400mg/日) 7 日間投与し、その後 3 週間休薬する治療 (1 サイクル) を 3 サイクル実施したパルス療法と、本剤 1 回 200mg を 1 日 1 回 12 週間又は 8 週間継続投与 (200mg/日継続療法) との有効性及び安全性を比較することを目的として、 年 月から 年 月までの間、オランダにおいて多施設共同の無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。なお、パルス療法群及び 8 週間投与群においては、実薬投与終了後 12 週までの間はプラセボが投与され、二重盲検法による治験薬投与期間 (DB 期間) は 3 群とも 12 週間、その後 9 カ月間のフォローアップ期間 (FU 期間) が設けられた。

総投与症例数は 174 例であり、パルス療法群に 58 例、12 週間継続療法群に 59 例、8 週間継続療法群に 57 例が割り付けられた。なお、開始時に確認された原因菌は主に皮膚糸状菌であった。

安全性について、有害事象の発現率は、DB 期間中において、パルス療法群 55% (32/58 例)、12 週間継続療法群 51% (30/59 例)、8 週間継続療法群 58% (33/57 例) に認められ、FU 期間中においては、それぞれ 26% (14/54 例)、25% (13/52 例)、29% (15/51 例) に認められた。発現した主な有害事象はいずれの群とも頭痛 (17~21%)、嘔気 (各群とも約 9%) であった。重篤な有害事象としては、外傷など 7 例が報告されているが、いずれも本剤との因果関係が否定された。

### ③ 400mg/日 3 サイクルパルス療法及び 200mg/日継続療法の比較 (ITR-FIN-1、参考資料ト-4)

趾爪真菌症患者を対象に本剤 1 回 200mg を 1 日 2 回 (400mg/日) 7 日間投与し、その後 3 週間休薬する治療 (1 サイクル) を 3 サイクル実施した場合 (パルス療法) と本剤 1 回 200mg を 1 日 1 回 12 週間継続投与した場合 (継続療法) との有効性及び安全性を比較することを目的に、 年 月から 年 月までの間、フィンランドにおいて多施設共同の無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。パルス療法群においては、実薬投与終了後 12 週までの間はプラセボが投与され、二重盲検法による治験薬投与期間 (DB 期間) は 12 週間とされ、その後 9 カ月間のフォローアップ期間 (FU 期間) が設けられた。

総投与症例数は 129 例であり、パルス療法群に 64 例、継続療法群に 65 例が割り付けられた。なお、開始時に確認された原因菌は主に皮膚糸状菌であった。

安全性について、有害事象の発現率は、DB 期間中ではパルス療法群 35.9% (23/64 例) 及び継続療法群 26.2% (17/65 例) であり、FU 期間中では 6.6% (4/61 例) 及び 7.8% (5/64 例) に認められた。主な有害事象は肝臓・胆管系障害、消化管障害などであった。重篤な有害事象はパルス療法群 4 例、継続療法群 2 例に認められており、因果関係が否定されなかったものは、パルス療法群におけるインポテンス 1 例、継続療法群における皮膚炎 1 例、GPT・ $\gamma$ -GTP 上昇の 1 例の計 3 例であった。

④ 400mg/日 3 サイクル、200mg/日 3 サイクル及びプラセボとの比較 (1) (ITR-USA-95、参考資料ト-5)

趾爪表面が 25～75%罹患する病爪を有する趾爪白癬患者を対象に、本剤 1 日 400mg 又は 200mg を 1 週間投与し、3 週間休薬する治療 (1 サイクル) を 3 サイクル実施したパルス療法の有効性と安全性を検討する目的で、 年 月から 年 月までの間、米国において多施設共同の無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

総投与症例数は 79 例であり、400mg 群 26 例、200mg 群 25 例、プラセボ群 28 例が割り付けられた。

安全性について、有害事象は 79 例中 48 例 (60.8%) に認められた。各群における有害事象の発現率は、400mg 群 58% (15/26 例)、200mg 群 68% (17/25 例)、プラセボ群 57% (16/28 例) であり、各群とも同程度であった。このうち、重篤とされたものは、蜂巣炎 1 例と腺癌 1 例の計 2 例であり、いずれもプラセボ群における報告であった。

⑤ 400mg/日 3 サイクル、200mg/日 3 サイクル及びプラセボとの比較 (2) (ITR-USA-96、参考資料ト-6)

本試験は、上記 ITR-USA-95 試験同様、趾爪表面が 25～75%罹患する病爪を有する趾爪白癬患者を対象に、本剤 1 日 400mg 又は 200mg を 1 週間投与し、3 週間休薬する治療 (1 サイクル) を 3 サイクル実施したパルス療法の有効性と安全性を検討する目的で、 年 月から 年 月までの間、米国において多施設共同の無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。

総投与症例数は 91 例であり、400mg 群 30 例、200mg 群 31 例、プラセボ群 30 例が割り付けられた。

安全性について、有害事象は 91 例中 52 例 (57%) に認められた。各群における有害事象の発現率は、400mg 群 77% (23/30 例)、200mg 群 45% (14/31 例)、プラセボ群 50% (15/30 例) であった。400mg 群では他の 2 群に比し、発疹の発現率が 17% (5/30 例) と比較的多かった (プラセボ群 3% (1/30 例)、200mg 群 7% (2/31 例))。全有害事象のうち、重篤とされたものは、肝機能検査値異常 1 例、肺炎 1 例の計 2 例であり、いずれも 400mg 群で認められた。本剤との因果関係「あり」とされた肝機能検査値異常の患者は、特に処置することなく発現日から 2 週間後の検査で軽快が認められ、因果関係「なし」とされた肺炎の患者は、抗生剤等の投与による処置が行われ発現後 25 日目に回復している。

⑥ 400mg/日 3 サイクル、200mg/日 3 サイクル及びプラセボとの比較 (3) (ITR-USA-97、参考資料ト-7)

本試験は、上記 ITR-USA-95、ITR-USA-96 試験同様、趾爪表面が 25～75%罹患する病爪を有する趾爪白癬患者を対象に、本剤 1 日 400mg 又は 200mg を 1 週間投与し、3 週間休薬する治療 (1 サイクル) を 3 サイクル実施したパルス療法の有効性と安全性を検討する