

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 89 例であり、400mg 群 31 例、200mg 群 28 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 89 例中 32 例 (36%) に認められた。各群における有害事象発現率は、400mg 群 32% (10/31 例)、200mg 群 43% (12/28 例)、プラセボ群 33% (10/30 例) であった。このうち、重篤とされたものは、高度の下痢 1 例、交通事故 1 例の計 2 例であり、いずれもプラセボ群で認められていた。

⑦ 400mg/日 3 サイクルパルス療法のプラセボ対照比較試験 (ITR-CAN-14、参考資料ト-8)

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 回 200mg 1 日 2 回を 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、カナ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。

総投与症例数は 200 例であり、本剤群 98 例、プラセボ群 102 例が割り付けられた。

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群 64.3% (63/98 例)、プラセボ群 62.7% (64/102 例) であった。本剤群で比較的多く認められたのは、S-GPT 上昇であった (本剤群 5.1% (5/98 例)、プラセボ群 1.0% (1/102 例))。重篤な有害事象は本剤群で 5 例に認められ、その内訳は、食中毒に続発した脱水症・胃腸炎、腎摘出術後の癒痕性ヘルニアの悪化、蕁麻疹、膵臓由来の高分化度腺癌、腎癌のため腎摘出の計 5 例であり、蕁麻疹以外は本剤との因果関係は否定された。

⑧ 400mg/日 2~3 サイクルパルス療法のオープン試験 (ITR-GER-18、参考資料ト-9)

趾爪若しくは指爪において 20%以上の罹患爪を有する爪真菌症患者を対象に本剤の有効性と安全性を検討するため、 年 月から 年 月までの間、ドイツにおいて多施設共同オープン (非盲検非対照) 試験が実施された。

パルス療法は、本剤 1 回 200mg を 1 日 2 回 (400mg/日) 7 日間投与後、3 週間休薬を行うものとし、趾爪の表面が 20%以上又は指爪の表面が 75%以上罹患する病爪を有する患者には 3 サイクル、指爪の表面が 75%以下の罹患爪を有する患者には 2 サイクルのパルス療法が実施された。

本試験には、3 サイクルパルス療法群 635 例、2 サイクルパルス療法群 48 例の計 683 例が登録された。趾爪と指爪の重複罹患例においては、各々から対象爪が選択され、別々に評価されている。

安全性について、有害事象は 683 例中 195 例 (28.6%) に認められた。各群における有害事象発現率は、3 サイクルパルス療法群が 29.3% (186/635 例)、2 サイクルパルス療法

群が 18.8% (9/48 例) であった。主な有害事象は、3 サイクルパルス療法群においては、インフルエンザ様症状 21 例 (3.3%)、頭痛 19 例 (3.0%)、腹痛 17 例 (2.5%)、嘔気 12 例 (1.7%)、気管支炎 9 例 (1.4%)、γ-GTP 上昇 9 例 (1.4%) であり、2 サイクルパルス療法群においては、腹痛 3 例 (6.3%) であった。因果関係が否定されなかった有害事象は、3 サイクルパルス療法群 19.7% (125/635 例)、2 サイクルパルス療法群 14.6% (7/48 例) であり、主なものは腹痛、嘔気、頭痛などであった。重篤な有害事象は 3 サイクルパルス療法群のみに 10 例報告された。このうち、因果関係が否定されなかったものは、爪囲炎 1 例であった。

臨床検査値異常は 21.5% (142/660 例) に認められ、主なものはトリグリセリド上昇 78 例、BUN 上昇 12 例、白血球増加 11 例などであった。臨床的に意義がある重篤な異常変動は認められなかった。

⑨ 指爪真菌症に対する 400mg/日 2 サイクルパルス療法のプラセボ対照比較試験 (ITR-USA-71、参考資料ト-10)

指爪真菌症患者を対象に、本剤 1 回 200mg、1 日 2 回 (400mg/日) を 7 日間投与後、3 週間休薬する治療 (1 サイクル) を 2 サイクル実施するパルス療法の有効性と安全性を検証するため、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 73 例であり、パルス療法群 37 例、プラセボ群 36 例が割り付けられた。なお、主な原因菌は *Trubrum* であった。

安全性について有害事象は、73 例中 19 例に認められ、有害事象の発現率はパルス療法群 27.0% (10/37 例)、プラセボ群 25.0% (9/36 例) であり、最も多く報告された有害事象は両群とも頭痛であった。重篤な有害事象は報告されなかったが、重度の有害事象として、パルス療法群において抑うつ・不安の 1 例、プラセボ群において副鼻腔炎 1 例の計 2 例が報告されている。

審査センターにおける審査の概要

1) パルス療法の妥当性について

1999 年に本剤が爪白癬 (継続療法) を効能・効果として承認された際に、本邦においてもパルス療法の用法・用量の検討を行うことが承認条件とされ、その対応として、今回の申請がなされている。海外における爪白癬に対する承認状況は、英国はパルス療法のみ、ドイツは継続療法又はパルス療法、米国は継続療法 (パルス療法は指爪のみ) と各国で異なることから、本邦においては、爪白癬に対してパルス療法のみとするのか、又は継続療法とパルス療法の両者とするのかについて、審査センターは申請者に尋ね、以下の回答を

得た。

海外では爪真菌症に対する臨床試験は 年頃より開始され、当初は 100mg/日の長期（6 カ月以上）の継続療法によって行われた。その後、本剤が高い角質親和性を有し内服終了後も数カ月間爪甲中に滞留し、臨床症状の改善が持続することが実証されたことから、海外では ～ 年に 200mg/日 3 カ月間の限定継続療法の臨床試験が、さらに、～ 年にパルス療法の臨床試験が実施された。パルス療法は 1995 年に英国、ドイツ、1996 年にスイス、フィンランド等で承認されている。

日本における爪真菌症の第Ⅲ相試験は 年に実施したが、当時は海外主要国でも継続療法（200mg/日 3 カ月間）及びパルス療法の承認を取得している国はなかったことより、当時開発中の他の皮膚真菌症と同じ投与量の 50～100mg/日による継続療法での開発を行った。その後、1999 年 6 月に爪真菌症の効能追加の承認を 50～100mg/日継続療法によって取得したが、その際、海外でパルス療法が承認されていることを踏まえて、本剤の高い角質親和性を有するという特徴を活かしたパルス療法の開発を承認条件として審査当局より求められた。本剤の特徴から考えて爪白癬の治療にはパルス療法が最も適した用法であると考えられ、また今回実施した試験の成績から、パルス療法の有用性が検証出来たこと、さらに、海外でのパルス療法の使用状況を踏まえ、爪白癬に対しては、現行承認の継続療法からパルス療法へ変更することとした。

審査センターは、パルス療法と継続療法における有効性・安全性の比較検討が必要と考え、この点について、申請者の見解を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

総合臨床効果において、パルス療法と継続療法は、有効率では同等、著効率では継続療法の方が優れた値を示している。これは、パルス療法の対象となった患者の方が、高度の肥厚を有する患者が多いという患者背景の相違によるものと考えられた。安全性については、国内で実施された臨床試験における副作用発現率は、継続療法 33.5%（52/155 例）、パルス療法 30.6%（19/62 例）であり、両群とも同等であった。発現した副作用の種類についても、両群間で差は無く、共に主な副作用は、消化管障害、肝機能検査値異常であった。

審査センターは、本剤の角質親和性を踏まえ、爪白癬に対しては、継続療法を行う必要はないものと判断し、この回答を了承した。

2) 用法・用量について

今回申請されたパルス療法では、重症度にかかわらず、400mg/日 3 サイクルの用法・用量とされているが、軽症（混濁比 6.0 未満）の症例においては、200mg/日 3 サイクルの用法・用量を検討する必要があるか、審査センターは申請者に尋ね、以下の回答を得た。

開始時混濁比別の総合臨床効果について検討を行ったが、開始時混濁比が小さい程効果が高いということにはなかった。この傾向は、継続療法申請時の臨床試験においても同様であった。したがって、混濁比が小さい症例において低用量でも効果が期待できるという可能性は低いと考えられた。その他、開始時の肥厚、罹患部分面積比、爪甲剥離の程度の要因について検討を行った結果、開始時の肥厚において、軽症の方が著効率が高くなる傾向

が認められ、治療効果に影響する因子は肥厚と考えられた。実際に、今回の治験実施計画書においても予め肥厚が予後因子となると考え、肥厚が3mm未満と3mm以上の症例を各群均一になるように動的割り付けを行った。また、収集症例において肥厚が3mm未満と3mm以上で著効率を指標とした反応を解析したところ、投与群及び試験開始時の肥厚を変数としたロジスティック回帰モデルの下で、肥厚が3mm未満は3mm以上に比して有意に効果が高いことが確認された（ $p=0.0491$ 、Wald χ^2 検定）。

そこで、肥厚が3mm未満と3mm以上の症例での総合臨床効果を各投与群間で比較検討したところ、肥厚が3mm未満のサブグループでの200mg/日3サイクル群の著効率は17.4%(4/23例)であり、400mg/日3サイクル群の41.7%(10/24例)より24.3%低値を示した。この結果より、爪白癬の重症度に関連があると考えられる肥厚を基準とした軽症例においても200mg/日3サイクルのパルス療法の有効性は低いと考えられた。さらに、万一仮に肥厚の程度によって軽症例を区別しようとしても、厳密には実地医療の場ではその定義が難しいということも問題である。爪白癬は感染症であり、感染症の治療においては原因菌の発育を阻止できる十分な薬量を投与することが重要と考えられる。軽症例を特定することが難しい現状では、低用量投与とすることは除菌・治癒の機会を失う危険性を増し、患者の不利益につながる可能性がある。したがって、軽症の症例での200mg/日3サイクルのパルス療法の有用性については、既に得られている知見以上の検討を行う必要性はないものとする。

審査センターは、臨床の現場においては、重症度の判断が困難であり、また、2用量を比較した結果において、高用量の方が高い臨床効果が得られており、忍容性も確認されていることから、200mg/日を3サイクルのパルス療法について検討しないという申請者の考えを了承した。

また、平成 年 月 日付けにて、申請者より、爪白癬パルス療法の用法・用量について、下記の通り変更したいとの要望書が提出された。

審査センターはその理由について、申請者に尋ねたところ、現行の爪白癬の継続療法においても記載がある文章であるため追記したとの回答がなされた。

基本の用量が1日400mgであり、「適宜増減」の文章を付すことは、1日用量として400mgを超える投与がなされる危険性があること、後段には「1日最高用量400mg」の記載があり、適宜増量という選択は考えられないこと、パルス療法において400mg以下の投与量の検討症例数は少なく、また有効率も1日400mg投与時に比べ劣っていること、「年齢、症状により適宜増減」とされているが、具体的に、年齢、症状が本剤の有効性・安全性に及ぼす影響について検討がなされていないことから、年齢、症状によりどのような減量を考えているのか、審査センターは申請者に照会中である。

【承認申請時】

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。

【変更案】

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、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は 400mg とする。

3) 投与サイクルについて

海外での状況も含め、治療効果が乏しかった場合、パルス療法を繰り返し行うことの可能性の有無、また、パルス療法を繰り返し行うことが予想される場合には、その場合の治療効果及び安全性について、審査センターは申請者に尋ねた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

パルス療法を繰り返し行うことについての海外における使用実態に関するデータはないが、ベルギー ヤンセン社からのコメントでは、医師の裁量によって実施されているとのことである。また、海外では添付文書等でこのことに関して制限は特に設定されていない。

海外で実施された 3サイクルと 4サイクルの比較試験 (ITR-BEL-43、参考資料ト-2) より、パルス療法の 1クールサイクル数を 4サイクル以上に増加させた場合、趾爪中薬物濃度のピーク値は 3サイクルと 4サイクルで大きくは異ならず、治療開始 12カ月後の有効性は、全般的改善率で 3サイクル 64% (16/25 例)、4サイクル 68% (17/25 例) と同程度であり、4サイクル以上に増加させた場合でも治療効果に差は生じないことが予想される。

一方、趾爪の生え変わりには約 1~1.5 年を要するが、指爪の伸長はその 2~3 倍早く、約半年程で生え変わる。爪白癬の治療は、爪の伸長速度に依存し、趾爪では 3サイクルで十分な治療効果が得られていることから、指爪では 3サイクル以上の追加サイクルでの治療効果に差は無いものと予想される。

また、安全性については、同試験では 400mg/日 1週間服薬 3週間休薬後の血漿中薬物濃度をサイクル毎に測定したが、62 例中ほとんどの症例で休薬 3週間後には血漿中から本剤及び本剤の活性代謝物であるヒドロキシイトラコナゾール (OH-ITCZ) は消失していた。1~3サイクルいずれかにおいて 1回でも 3週間休薬後に本剤又は OH-ITCZ が検出された症例は 7 例あったが、その本剤及び OH-ITCZ 濃度は 11.1~70.0ng/mL 及び 13.4~40.1ng/mL と低く、いずれも各サイクル投与終了時の 1~6%以下の濃度であった。

以上から、パルス療法ではサイクルごとでの血漿中への薬物蓄積は認められないと判断され、サイクル数を増やすことによる安全性への影響はないと考えられた。また、今回実施した臨床試験における有害事象の発現頻度は、サイクルを重ねる毎に増加する傾向は認められず、器官分類別にみても、中枢・末梢神経系、肝臓・胆管系、心・血管・心筋・心内膜・心膜・弁膜、消化管障害で増加する傾向は認められなかった。したがって、サイク

ル数を増加した場合やパルス療法を引き続き繰り返し行った場合でも、有害事象の内容や発現率に変化はないことが予想される。

また、1クール(3サイクル+休薬期間)単位で繰り返しクールを行った場合については、本剤を含まない爪が新生・伸長することにより、悪化・再燃、再発、再感染が起り得ることから、クールを繰り返し、爪中に本剤を存在させることにより悪化・再燃、再発、再感染を防止できる。安全性については、蓄積性が認められていないことから、問題は無いと考える。

審査センターは、上記の申請者の回答のうち、安全性の部分については了承した。しかし、本剤を再燃、再発、再感染防止のための予防投与として使用すべきではなく、パルス療法を繰り返す必要があるか否かについては、患者の重症度などを考慮したうえで、慎重に対応すべきものとする。なお、この点については、専門協議を踏まえた上で判断をしたいと考える。

3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 同一性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構による調査を実施した結果、一部を除き、既承認品目と同一性を有すると認められたことから、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

2) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に治験実施計画書からの逸脱が認められたものの、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

3) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構によりGCP実地調査が行われた結果、モニタリングが適切な時期に実施されていなかったこと、モニタリング報告書の記載が不十分であったこと、また、治験実施計画書からの逸脱した症例が認められたものの、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと審査センターは判断した。

4. 総合評価

審査センターは、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、申請された効能・効果に対する本剤の有効性は認められ、安全性についても必要な注意喚起がなされているものと判断し、パルス療法を承認することは差し支えないと判断するが、適宜増減追記の可否、並びに、現行の継続療法の存続の可否については、専門委員の意見を踏まえ

た上で判断したい。

審査報告（2）

平成 16 年 1 月 7 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

2. 審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 用法・用量について

申請者は、今回申請されたパルス療法の用法・用量欄に「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400mgとする。」との旨を追記したいと要望していることから、この点について、審査センターは専門委員に意見を求めた。臨床の場においては、患者の全身状態なども勘案した上で、用法・用量の調節を行う必要がある症例もあることから、適宜減量の旨記載することは妥当であるとの意見が出された。また、最大用量は400mgであり、「適宜増量」の選択肢はないことから、「適宜増減」ではなく、「適宜減量」とすることが適切であるとの意見も専門委員より出された。

審査センターは年齢、症状が本剤の有効性・安全性に及ぼす影響について検討がなされていないこと、パルス療法において400mg以下の投与量の検討症例数は少なく、また、有効率も400mg投与時に比べて劣っていることから、今回申請された用法・用量に適宜増減を付す根拠について申請者に尋ねた。

申請者は、既存の継続療法において、適宜増減が記載されていたこと、高齢者などでは生理機能の低下が予測されることから、「適宜増減」を付記したいと述べた。

これに対し、審査センターは、年齢、症状による検討が十分になされておらず、これらの要因により適宜減量を推奨する根拠が見当たらないこと、400mg以下の投与量における有効性の検討症例数は少なく、また有効性の低下が危惧されることから、安易に減量を行うべきではないと考える。しかし、日常診療においては、患者の状態等により減量が必要な場合もあるとの意見が専門委員より出されていることも踏まえ、減量時の臨床成績を明記した上で、「患者の状態により適宜減量」を付記することが妥当であると審査センターは考える。

2) パルス療法を繰り返し実施する必要性について

審査センターはパルス療法を繰り返し実施することの必要性について、専門委員に意見を求めた。

パルス療法時には、本剤は爪甲内に長期間残留することから、その有効性評価には十分な期間が必要であり、安易にパルス療法を繰り返すことは適切ではないとの意見が専門委員により述べられた。

審査センターは、上記の専門委員の意見並びに海外で実施された臨床試験において3サイクル繰り返し時と4サイクル繰り返し時の間で有効性に差は認められていないことから、パルス療法は繰り返し実施すべきではないと判断した。

また、本件について、十分に注意喚起するよう添付文書に記載した方がよいとの意見が専門委員より出されたことから、審査センターでは下記の文章を「用法・用量に関する使用上の注意」欄に記載することとした。

- ・本剤は投与終了後も爪甲中に長期間貯留することから、効果判定は爪の伸長期間を考慮して行うこと。
- ・本剤は抗菌薬であるため、新しい爪が伸びてこない限り、一旦変色した爪所見を回復させるものではない。

3) 継続療法存続の可否について

審査センターは、爪白癬に対する現行の承認である継続療法存続の可否について、専門委員に意見を求めた。

専門委員は、爪白癬についてはパルス療法が主流であること、パルス療法後に再感染予防の目的で継続療法が使用される可能性なども危惧されることから、継続療法を存続させる必要はないとの意見が出された。

審査センターは、専門委員の意見を受け、継続療法については存続させず、爪白癬に対しては、パルス療法のための用法・用量とすることとした。

4) 市販後調査について

今回申請されたパルス療法では、1日用量が400mgと既承認の用法・用量よりも増大することから、安全性について市販後に調査すべきであるとの意見が専門委員より出された。

これに対し、申請者は、承認後に安全性を確認するための市販後調査を実施すると回答した。

審査センターは、この申請者の回答を了承した。

3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、本剤のパルス療法は爪白癬に対し、有効性

が認められること、提出された臨床試験成績からは安全性上の問題も特に認められていないことから、本剤に対し、爪白癬のパルス療法の用法・用量を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において報告されることが妥当であると判断した。