

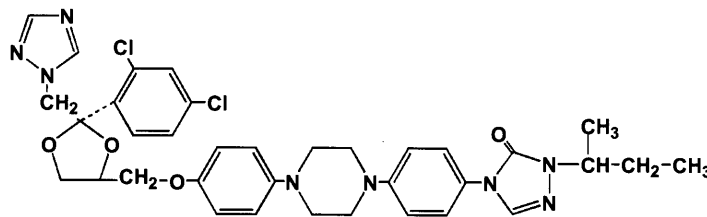
## 審査報告書

平成 18 年 5 月 8 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] イトリゾール内用液 1%  
[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 16 年 11 月 25 日  
[剤型・含量] 1mL 中にイトラコナゾール 10mg を含有するシロップ剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品、(6) 新用量医薬品  
[化学構造]



分子式 :  $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$

分子量 : 705.63

化学名 :

(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

(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

[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 18 年 5 月 8 日作成

- [販 売 名] イトリゾール内用液 1%
- [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 16 年 11 月 25 日
- [審 査 結 果]
- ・提出された資料に基づき審査を行った結果、食道カンジダ症については、国内臨床試験成績が存在しないものの、海外臨床試験成績や国内の口腔咽頭カンジダ症を対象とした試験成績より、その有効性を否定する要因はないと判断した。
  - ・安全性については、本剤では ITCZ の曝露量による副作用増加の懸念、新規添加物である HP- $\beta$ -CD による副作用の懸念があることから、製造販売後、早期に安全性に係る情報を収集し、評価する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] カンジダ属による下記感染症  
口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症
- [用法・用量] 通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。

## 審査報告（1）

平成 18 年 3 月 29 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	イトリゾール内用液 1%
[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 16 年 11 月 25 日
[剤型・含量]	1mL 中にイトラコナゾール 10mg を含有するシロップ剤
[申請時効能・効果]	カンジダ属による下記感染症 口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症
[申請時用法・用量]	通常、成人には 20mL（イトラコナゾールとして 200mg）を 1 日 1 回 空腹時に経口投与する。

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

イトラコナゾール（以下、ITCZ）は 1980 年にベルギーのヤンセン社で合成されたトリアゾール系抗真菌薬である。

本邦においては、ITCZ を有効成分とする「イトリゾールカプセル 50」が 1993 年 7 月にカンジダ属、アスペルギルス属、クリプトコックス属による真菌症等の効能・効果で承認されている。

既存のカプセル剤（ITCZ-CAP）は全身状態が不良で食事摂取が困難な患者や、胃酸分泌抑制剤が併用されている患者においては吸収にばらつきが認められることから、これらの患者に対しても安定した血中濃度が得られる製剤として、イトリゾール内用液（ITCZ-OS）の開発が進められた。しかしながら、本剤にはヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）が溶解補助剤として添加されており、これによる胃腸障害が懸念されることから、本剤は、いずれの国においても、口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症等、内用液剤の特徴を活かせる対象疾患に対してのみ、開発が進められた。本邦においては 19 年より第 I 相試験が実施されている。

海外における承認状況については、平成 17 年 3 月現在、米国、英国を含め世界 57 カ国で承認されている。

#### 2. 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

##### <提出された資料の概略>

##### (1) 製剤設計について

ITCZ は水に難溶性のため、カプセル剤では、                    ・                    に ITCZ を                    して                    性を改善した製剤としている。今回、ITCZ を液剤化するにあたり、ITCZ が                    性物質であることに着目し、                    性下の                    媒体下で、溶解補助剤として                    及びβ-シクロデキストリン誘導体である HP-β-CD を用いて液剤化している。なお、過量仕込みは行われていない。

## (2) 製剤

規格及び試験方法として、含量、性状（色・におい）、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、pH、純度試験（類縁物質（HPLC 法）、微生物限度試験及び定量法（HPLC 法）が設定されている。

安定性については、長期保存試験（25℃/60%RH/褐色ガラス瓶・密栓・横置き/36 カ月）、加速試験（40℃/褐色ガラス瓶・密栓・横置き/18 カ月）、中間的試験（30℃/40%RH 以下/褐色ガラス瓶・密栓・横置き/24 カ月）及び苛酷試験として温度に対する試験（①5℃/褐色ガラス瓶・密栓・横置き/36 カ月、②-15℃/褐色ガラス瓶・密栓・横置き/1 カ月、③60℃/褐色ガラス瓶・密栓・横置き/1 カ月、④-15℃を ■時間・30℃を ■時間の ■を 2 カ月/褐色ガラス瓶・密栓・横置き、⑤5℃を ■時間・40℃を ■時間の ■を 2 カ月/褐色ガラス瓶・密栓・横置き）、光に対する試験（総照度として 2016000lux・hr/褐色ガラス瓶・密栓・横置き/1 週間）が実施された。

苛酷試験（温度に対する試験及び光に対する試験）の結果、■℃の条件下で原料分解物 A\* の増加（最大 ■%）、分解物 B\* の増加（最大 ■%）が認められたが、その他品質に影響を及ぼす変化は認められなかった。■℃の条件下では、原料分解物 A\* の増加（最大 ■%）、分解物 B\* の増加（最大 ■%）、分解物 B\* の増加（最大 ■%）が認められたが、その他品質に影響を及ぼす変化は認められなかった。その他の温度に対する試験条件では性状（溶液、容器の外観）及び pH のみ測定が行われているが、いずれの測定項目においても、変化は認められなかった。光に対する試験条件では、分解物 C\* の増加（最大 ■%）が認められたが、その他品質に影響を及ぼす変化は認められなかった。加速試験の結果、経時的に類縁物質の増加が認められ、保存 ■カ月の時点で、分解物 D\* が最大 ■%まで増加し、規格値（■%以下）からの逸脱が認められた。中間的試験の結果、経時的に類縁物質の増加が認められ、保存 ■カ月の時点で、分解物 D\* が最大 ■%まで増加した。長期保存試験の結果、経時的に類縁物質の増加（分解物 D\* が保存 ■カ月の時点で最大 ■%まで増加）が認められたが、その他品質に影響を及ぼす変化は認められなかった。

以上より、本剤は 30℃、40%RH 以下の条件下、■カ月褐色ガラス瓶で保存した時、分解物（D\*）が規格値上限まで増加したことから、室温、褐色ガラス瓶で保存した場合の本剤の有効期間は 2 年とされた。

### <機構における審査の概略>

機構は、本剤の患者への提供方法として、出荷時のボトル（150mL 入りボトル）を開封せずにそのまま患者に提供する「ボトル渡し」を想定しているのか、それとも、必要量を計量し、必要量のみを患者に渡す方法を想定しているかについて申請者に尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。

本剤では処方時に原則ボトル渡しは想定していないが、医師の判断で渡されることもあることを想定し、その場合及び飲み忘れ等の理由で本剤の残薬や余剰分を患者が誤って服用しないよう、添付文書上で注意喚起するとともに、患者へのお知らせ文書を配布する予定である。また、本剤の一回服用量を正確に計り取るため、専用の計量カップを添付する予定である。

機構は、必要量のみを患者に渡す提供方法を想定しているのであれば、本剤の開封後の安定性についても説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下の通り回答した。

本剤開封後の安定性については、①ボトルに本剤を 1/4【機構注：37.5mL】残した状態で、4℃、25℃又は 30℃で 3 カ月保存した場合、②ボトルに 50mL を残した状態で 4℃、25℃/60%RH、30℃/≤40%RH 又は 40℃に保存し、1 週間又は 1 カ月の保存期間中に栓の開閉を繰り返した時の安定性試験により評価されている。いずれの試験条件下においても、性状、pH、含量、分解物、微生物限度、いずれの試験項目とも試験開始時と比較し、品質に影響を及ぼす変化は認められなかった。

機構は上記の試験結果を確認し、申請者の回答を了承した。

### 新規添加物について

本製剤には、新添加物である HP-β-CD が溶解補助剤として含有されている。

本添加物の規格及び試験方法については、日局等を参考に含量規格、定量法を設定させた。安定性については、特に問題ないものと判断した。

安全性については、臨床使用における下痢・軟便の発現と本添加物投与との関連性が否定できず、長期反復投与を行った際には更なる消化管系への影響が懸念された。本製剤における HP-β-CD の使用に関してはリスク/ベネフィットを考慮した上で慎重に判断すべきものであり、一般的な添加物として承認し、他剤でも広く使用を認めるとすることは好ましくないと判断した。よって、本添加物については、本製剤に限って使用を認めるべきであり、本剤における使用は、本添加物の使用前例としては取り扱わないとすることが妥当であると判断した。

なお、本添加物のラットを用いたがん原性試験において、有意差は認められないものの、大腸の腫瘍性病変が 2000mg/kg/日を超える投与群で認められており、これについては長期間の浸透圧性軟便による刺激が原因と考察されている。マウスでは高用量でも同様の所見は認められていないことから、ヒトでの使用に際しては、長期に使用しない限りは大腸腫瘍が生じる可能性は低いものと判断した。

また、本添加物は微量ながら血中へ移行し、腎排泄されることから、重度の腎機能障害を有する患者に長期投与された場合には蓄積の可能性が否定できない。よって、機構は、市販後調査において腎機能障害患者の症例を集積し、このような患者群において重篤な副作用あるいは未知の副作用に関する情報収集を指示した（「4. (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項参照）。

申請者はこれを了承した。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

ITCZ を HP-β-CD に溶解した本剤 (ITCZ/HP-β-CD) の薬理試験成績については、ITCZ カプセル剤 (販売名：イトリゾールカプセル 50) の初回承認時に提出された効力を裏付ける試験 (Jpn J Antibiot 44: 562-570, 571-579, 580-587, 588-599, 1991, Rev Infect Dis 9(Suppl 1): S15-S32, 1987, Mycoses 32(Suppl 1): 7-13, 14-34, 35-52, 1989, Antimicrob Agents Chemother 26: 527-534, 1984, J Antimicrob Chemother 14: 105-114, 1984, Aspergillus and Aspergillosis Bossche HV, Mackenzie DWR, Cauwenbergh G eds, Plenum Press, NY, 171-197, 199-211, 215-227, 1988, Mode of Action of Antifungal Agents Trinci APJ, Ryley JF eds British Myco-

logical Society, 321-341, 1984, Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents Fromtling RA ed, JR Prous Science Publishers SA, 193-206, 207-221, 1987, Br J Clin Pract 44(9, Suppl 71) :41-46, 1990, Mycoses in AIDS Patients Bossche HV et al eds, Plenum Press, NY, 223-243, 1990) 及び一般薬理試験の成績が既に評価され、本剤の適応菌種である *Candida* 属菌株に対して *in vitro* で抗真菌活性を示すこと、及び *in vivo* において各種カンジダ症モデルに対して効果を示すことは既に確認されているとして、今回の承認申請において新たな薬理試験は実施されていない。

(1) *In vitro* 抗真菌活性 (参考資料)

臨床分離株に対する ITCZ の抗真菌活性について、初回承認時に提出された感受性試験結果 (Jpn J Antibiot 44: 562-570, 571-579, 1991) と、公表文献 (Antimicrob Agents Chemother 44: 57-62, 2000, 日化療誌 45: 115-122, 1997, J Antimicrob Chemother 43: 477-481, 1999, Mycoses 42: 629-639, 1999) を比較した結果より、*Candida* 属に対する感受性は平成 5 年 7 月の初回承認時点と差はなく、また ITCZ の感受性について国内外で地域差はないと考察されている。

(2) Post-antifungal effect (参考資料)

*Candida* 属に被験薬剤を添加し 60 分間培養した後、薬剤を洗浄除去し、*Candida* 属が継続培養された。経時的に培養液の濁度を測定し、対照群における培養液の濁度が洗浄除去直後の濁度と比較して 5 倍に増加するのに要する時間 (C) と薬剤添加群における培養液の濁度が洗浄除去直後の濁度と比較して 5 倍に増加するのに要する時間 (T) の比 (T/C) から各薬剤の PAFE が算出された。ITCZ 1~4 MIC は *Candida* 属に対して PAFE を示し、菌の発育速度は 5/6~1/4 に低下した。ITCZ の PAFE はミコナゾール (MCZ) と同程度で、フルコナゾール (FLCZ) を凌ぐものであると考察されている。各薬剤の T/C の平均値±標準偏差を以下に示す。

薬 剤	濃度	<i>C albicans</i> ATCC90028	<i>C albicans</i> ATCC24433	<i>C albicans</i> TIMM2640	<i>C glabrata</i> ATCC90030	<i>C parapsilo</i> <i>sis</i> ATCC 22019	<i>C tropicalis</i> ATCC750
ITCZ	1MIC	1.33±0.04	1.25±0.04	1.26±0.14	—	—	—
	2MIC	1.64±0.27	1.32±0.14	1.42±0.25	1.22±0.12	1.63±0.14	3.90±0.20
	4MIC	2.09±0.15	1.32±0.05	1.39±0.11	—	—	—
FLCZ	1MIC	1.04±0.04	1.07±0.09	1.18±0.11	—	—	—
	2MIC	0.99±0.04	1.17±0.06	1.07±0.03	1.12±0.03	1.06±0.04	1.38±0.05
	4MIC	1.17±0.12	1.29±0.10	1.22±0.10	—	—	—
MCZ	1MIC	2.31	1.21±0.02	1.38±0.08	—	—	—
	2MIC	2.31	1.25±0.23	1.73±0.36	測定不能	1.38±0.05	3.54±0.21
	4MIC	2.42	1.26±0.12	1.42±0.07	—	—	—

また、*C.albicans* ATCC90028 に対する ITCZ の PAFE は接触時間が 15 分で 1.71±0.05、120 分で 1.85±0.11 であり、接触時間は PAFE に対して殆ど影響しなかった。

(3) *In vivo* 抗真菌活性 (参考資料)

プレドニゾロン前処置マウスの口腔内に *C.albicans* TIMM2640 ( $2 \times 10^8$  cell/mL) が綿棒を使用して接種された。真菌接種 3 時間後、1 日後及び 2 日後の計 3 回、ITCZ/HP- $\beta$ -CD 0.8、4 あるいは 20mg/kg (ITCZ/HP- $\beta$ -CD の投与量は ITCZ の投与量を示す。以下、同様) を口腔内に塗布し、自然に嚥下させた。また、胃内投与群では、同様の投与スケジュールで ITCZ/HP- $\beta$ -CD を 4 あるいは 20mg/kg を胃内投与した。最終投与の翌日に、舌及び口腔内の症状を観察するとともに、口腔内を 5mL の生理食塩液と綿棒を用いて十分に洗い、回収した洗浄液をカンジダ GS 培地で培養し、培養後のコロニー数から生菌数が測定された。病変は 5 段階 (0: 舌表面に白苔が認められない~4: 舌表面の 91%以上の部分に厚い白苔が認められる) でスコア化された。生菌数及び観察による病変スコアの平均値±標準偏差を以下に示す。

	mg/kg		生菌数 Log (CFU)	病変スコア
HP- $\beta$ -CD	—	口腔内塗布	4.78±0.38	2.8±1.0
ITCZ/HP- $\beta$ -CD	0.8	口腔内塗布	2.71±1.55	0±0
	4	口腔内塗布	0.40±0.90	0±0
	20	口腔内塗布	0±0	0±0
	4	胃内投与	4.73±0.25	1.4±0.5
	20	胃内投与	3.05±0.78	0.2±0.4

感染 3 日後の血漿中及び舌中の ITCZ 及び ITCZ の代謝物ヒドロキシトラコナゾール (OH-ITCZ) 濃度が測定された結果、ITCZ/HP- $\beta$ -CD 4 及び 20mg/kg 口腔内塗布では、血漿中から ITCZ 及び OH-ITCZ は検出されなかったが、舌からは ITCZ が検出され、その濃度は各々  $7.31 \pm 2.47$  及び  $53.5 \pm 47.8$  ng/g であった。胃内投与群では舌中及び血漿中から ITCZ 及び OH-ITCZ は検出されなかった。

#### (4) 安全性薬理 (イトリゾールカプセル 50 初回承認時提出資料)

##### 1) 一般症状・中枢神経系

マウスに ITCZ 30、100 及び 300mg/kg を経口投与した際の一般症状、自発運動、協調運動 (回転棒法、懸垂法)、侵害受容 (熱板法、酢酸ライジング法)、麻酔及び誘発痙攣に及ぼす影響 (電撃、ペンテトラゾール、ストリキニーネ) が検討された結果、300mg/kg 投与群で自発運動低下、眼瞼下垂及び立毛が認められたが、これ以外に影響は認められなかった。

ラットに ITCZ 30、100 及び 300mg/kg を経口投与し、体温に及ぼす影響 (正常体温、発熱) が検討された結果、影響は認められなかった。

ウサギに ITCZ 30、100 及び 300mg/kg を経口投与し、自発脳波に及ぼす影響が検討された結果、影響は認められなかった。

##### 2) 呼吸・循環器系

ウサギに ITCZ 0.5、1 及び 5mg/kg を静脈内投与し、呼吸数、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された結果、心拍数は 1mg/kg 以上で減少したが、これ以外に影響は認められなかった。また、アセチルコリン及びエピネフリン反応に対して、影響は認められなかった。

ウサギ摘出心臓を ITCZ  $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  g/mL に曝露した際の心拍数、収縮力、冠血管灌流への影響が検討された結果、 $1 \times 10^{-4}$  g/mL では心拍数、収縮力、冠血管灌流

の低下が認められたが、 $1 \times 10^{-6}$  及び  $1 \times 10^{-5}$  g/mL はいずれも影響は認められなかった。また、アセチルコリン及びエピネフリン反応に対して、影響は認められなかった。

モルモット摘出心房を ITCZ  $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  g/mL に曝露した際の心拍数への影響が検討された結果、 $1 \times 10^{-4}$  g/mL では心拍数低下が認められたが、 $1 \times 10^{-6}$  及び  $1 \times 10^{-5}$  g/mL では影響は認められなかった。また、アセチルコリン及びエピネフリン反応に対して、影響は認められなかった。

### 3) 自律神経系

モルモット摘出気管、摘出回腸、摘出大動脈気管、摘出輸精管のアセチルコリン収縮（気管、回腸、輸精管）、ヒスタミン収縮（気管、回腸）ノルエピネフリン収縮（大動脈、輸精管）に及ぼす ITCZ  $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  g/mL の影響が検討された結果、摘出回腸のアセチルコリン収縮に対して  $1 \times 10^{-5}$  g/mL 以上、摘出回腸のヒスタミン収縮に対して  $1 \times 10^{-4}$  g/mL で抑制が認められたが、これ以外に影響は認められなかった。

ラット摘出子宮の自発収縮に及ぼす ITCZ  $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  g/mL の影響が検討された結果、非妊娠子宮では  $1 \times 10^{-5}$  g/mL 以上、妊娠子宮では  $1 \times 10^{-4}$  g/mL で抑制が認められた。

### 4) 消化器系

ラットに ITCZ 30、100 及び 300 mg/kg を経口投与し、胃液量、胃液 pH、胃液総酸度に及ぼす影響が検討された結果、いずれも影響は認められなかった。

マウスに ITCZ 30、100 及び 300 mg/kg を経口投与し、炭素末の消化管輸送能に及ぼす影響が検討された結果、影響は認められなかった。

### 5) 腎機能

ラットに ITCZ 30、100 及び 300 mg/kg を経口投与し、尿量に及ぼす影響が検討された結果、影響は認められなかった。

### 6) 血液凝固等

ウサギに ITCZ 30、100 及び 300 mg/kg を経口投与し、出血時間及び血液凝固時間に及ぼす影響が検討された結果、影響は認められなかった。

ウサギ血液に ITCZ  $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  g/mL を曝露すると、 $1 \times 10^{-4}$  g/mL で溶血が認められた。

### 7) 末梢神経系

ラット横隔膜神経筋の d-ツボクラリン反応あるいはフィゾスチグミン反応に及ぼす ITCZ  $1 \times 10^{-6}$ 、 $1 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$  g/mL の影響が検討された結果、いずれも影響は認められなかった。

マウスに ITCZ 30、100 及び 300 mg/kg を経口投与し、瞳孔径に及ぼす影響が検討された結果、影響は認められなかった。



## 8) その他

ラットに ITCZ 30、100 及び 300mg/kg を経口投与し、カラゲニン誘発浮腫に及ぼす影響が検討された結果、影響は認められなかった。

ウサギに ITCZ 0.01 及び 0.1%溶液を点眼し、局所麻酔作用及び局所粘膜刺激作用が検討された結果、これらの作用は認められなかった。

### <機構における審査の概要>

機構は、申請時に提出された資料中の用法・用量に関連する使用上の注意（「服薬の際、数秒間口に含み、口腔内に薬剤をゆきわたらせた後に嚥下する。」）の設定根拠として「薬効薬理試験において、本剤の Maus 口腔カンジダ症モデルに対する効果を検討した結果、胃内投与群に比べ口腔内塗布群において優れた効果が認められ、本剤の直接作用が確認された。したがって、用法・用量に関する使用上の注意を以下のとおり設定した。」とされていたことから、当該薬理試験成績から「口腔内に薬剤をいきわたらせた後に嚥下する」という使用上の注意が設定可能なのか（モデル動物に対し、上記のような服薬による検討がなされていたのか）申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

当該薬理試験では、口腔内に含む時間等の検討は実施しておらず、「用法・用量に関連する使用上の注意」を設定するための根拠となる試験と考えていない。国内第Ⅲ相試験（試験番号：JK1211-JPN-06）における用法は、企業中核データシート（CCDS）及び外国添付文書の用法を参考に「治験薬を数秒間口に含み、口腔内に薬剤を行き渡らせた後に飲み込むこととし、投与後1時間はうがい等を行わず、飲食しないこと。」と設定した。「用法・用量に関連する使用上の注意」は、Maus 口腔カンジダ症モデルの結果を根拠に設定したのではなく、国内第Ⅲ相試験と同様に CCDS 及び外国添付文書を参考とした。したがって、添付文書（案）の用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠を「本剤は、その製剤的特長から口腔咽頭部に広がる病変に直接作用することが期待される。また、CCDS 及び外国の添付文書を参考にして、用法・用量に関連する使用上の注意を以下のとおり設定した。」に改訂する。

機構は、用法・用量に関連する使用上の注意の設定根拠の記載を変更することは了承するものの、根拠データの内容を確認しないままに資料を作成している申請者の対応は不適切であると考える。

次に、機構は、薬理試験成績について申請者は「ITCZのPAFEは、菌体とITCZとの接触時間の影響を受けなかったことから、本剤を服薬するとき、短時間本剤を口腔内に含むことでITCZが直接菌体に接触して抗真菌作用を発揮することが推察される。」と考察していることから、「短時間」はどの程度の時間を想定しているのか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

カンジダ症治療のガイドラインにおいて（Clin Infect Dis 38: 161-189, 2004）、消化管からの吸収による全身作用に加えて、服薬時に口腔内でITCZが直接菌体に接触することによる抗真菌効果も示唆されている。添付文書（案）に「服薬の際、数秒間口に含み、口腔内に薬剤をゆきわたらせた後に嚥下する。」と記載しているが、PAFEを検討した薬理試験におけるITCZとカンジダ菌の接触時間は15分間が最短であり、それより短時間での検討は本試験系において手技的に困難であり実施していないため、ITCZとカンジダ菌とが接触した時間が短時間であったと記述するた