

めには不十分であると考え、PAFEに関連する箇所の記載内容を改訂すると回答した。

機構は、改訂内容を確認し、回答を了承するものの、*in vivo*薬理試験では口腔内塗布した薬剤が嚥下されるまでの時間は不明であり、また*in vitro*におけるPAFEに関する試験では15分未満の設定が困難であることから、これらの薬理試験結果からは、臨床使用において薬液を数秒間口腔内に保持することで局所作用が発現しているか否かを推察することは困難であるとする。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

#### (1) ITCZ 及び OH-ITCZ に関する検討

ITCZ 経口投与時の ITCZ 及び活性代謝物の OH-ITCZ の薬物動態並びに ITCZ の薬物代謝に関する非臨床成績は既承認のイトリゾールカプセル 50 の承認申請時に提出されており、新たな非臨床薬物動態試験は実施されていない。

#### (2) HP-β-CD に関する検討

ITCZ の溶解性を高め、ITCZ の消化管からの吸収性を向上させる目的で添加されている HP-β-CD の経口及び静脈内投与時の非臨床試験成績が提出されている。なお、<sup>14</sup>C-HP-β-CD は HP-β-CD の 2-ヒドロキシプロピル基の 1 位及び 3 位又は 1 位のみを <sup>14</sup>C でラベルしたもので、総放射能 (TR) は液体シンチレーションカウンターにより測定されている。

#### (3) HP-β-CD の吸収

##### 1) 単回経口投与時 (評価資料、試験番号 R81216/15、R81216/16)

雄ラットに <sup>14</sup>C-HP-β-CD 溶液 200mg/kg を絶食下で単回経口投与した際の TR 及び HP-β-CD の血漿中濃度推移が投与 48 時間後まで測定された。

血漿中 HP-β-CD 濃度は定量下限の 1μg/mL 未満、TR は、投与後 2 時間まで速やかに低下した後に再上昇し、8 時間後に最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) 5.57±1.07μg 当量/mL (平均値±標準偏差) を示した後、緩徐に低下した。

イヌに <sup>14</sup>C-HP-β-CD 溶液 200mg/kg を絶食下で単回経口投与した際の TR 及び HP-β-CD の血漿中濃度推移が投与 24 時間後まで測定された。

血漿中 HP-β-CD 濃度は 1.7 時間後に C<sub>max</sub>9.6±2.2μg/mL (平均値±標準偏差)、TR は 1.6 時間後に C<sub>max</sub>6.81±1.49μg 当量/mL を示した。最高血漿中濃度到達時間付近では、血漿中に未変化体と TR が同程度の濃度であったことから、イヌでは TR の殆どは HP-β-CD であると考えられた。イヌでは HP-β-CD が血漿中に検出されたが、そのバイオアベイラビリティは 3.3%と低く、尿中未変化体から算出された吸収率は、ラット、イヌともに約 3%であった。

以上から、<sup>14</sup>C-HP-β-CD を経口投与した際、未変化体としての吸収率は低いことが確認された。

##### 2) 反復経口投与時 (評価資料、試験番号 R081216/FK1807)

雄ラットに <sup>14</sup>C-HP-β-CD 溶液 2000mg/kg/日を 1 日 1 回、最大 21 回反復投与した時の血漿中 TR 及び血漿中 HP-β-CD 濃度推移が検討された。

血漿中 HP-β-CD 濃度については 14 回及び 21 回投与後の計 3 サンプルを除いて定量下限 (5µg/mL) 未満であり、HP-β-CD の吸収は低いと考えられた。血漿中 TR 濃度は、初回投与及び 21 回目反復投与においてともに 8 時間後に C<sub>max</sub> (それぞれ 12.6µg 当量/mL, 70.4µg 当量/mL) に達した。

TR の薬物動態パラメータ

	初回投与後	21 回反復投与後
C <sub>max</sub> (µg 当量/mL)	12.6±2.2	70.4±18.5
T <sub>max</sub> (hr)	8	8
トラフ値 (µg 当量/mL)	—	56.8±28.4
AUC (µg 当量・hr/mL)	1357 <sup>a)</sup>	1404 <sup>b)</sup>

a) AUC<sub>0-∞</sub> b)AUC<sub>0-24h</sub>

平均値±標準偏差

#### (4) HP-β-CD の分布

##### 1) 単回経口投与時 (評価資料、試験番号 R81216/15)

雄ラット (n=3) に <sup>14</sup>C-HP-β-CD 溶液 200mg/kg を絶食下で単回経口投与したときの TR 及び HP-β-CD の組織内濃度推移を投与後 48 時間まで測定した結果、各組織における放射能は投与後 1~2 時間に低下した後に再上昇し、投与後 8~24 時間にピークを示した。評価された脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、筋肉及び腎周囲の脂肪組織のうち、肝臓及び腎周囲の脂肪組織が投与後 24 時間でピーク値 (それぞれ 28.6±13.4µg 当量/g, 2.1±1.2µg 当量/g) であった以外は、投与後 8 時間でピーク値 (脳 2.6±1.1µg 当量/g, 心臓 2.0±0.3µg 当量/g, 肺 2.8±0.7µg 当量/g, 腎臓 5.7±1.7µg 当量/g, 筋肉 1.6±0.4µg 当量/g) となった。一方、組織内 HP-β-CD 濃度は肝臓、腎臓及び肺で投与 48 時間後まで測定限界未満であったことから、組織内に分布する TR は代謝物に由来すると考えられている。

##### 2) 反復経口投与時 (評価資料、試験番号 R081216/FK1804, R081216/FK1807)

雄ラットに <sup>14</sup>C-HP-β-CD 溶液 2000mg/kg/日を 1 日 1 回、21 回反復経口投与した際の組織内 TR 及び HP-β-CD 濃度推移が定量的全身オートラジオグラフィ (QWBA) 或いは液体シンチレーションカウンター (LSC) により測定された。QWBA では、投与終了後 1 日の TR は腎皮質で 0.38mg 当量/g を示した他は定量限界未満 (<0.18mg 当量/g) であり、投与 7 日後には腎皮質、肝臓ともに検出限界以下となった。投与 28 日後にはいずれの臓器もバックグラウンドから同定できないほど、TR は減弱した。なお、投与終了後 1 日時点の消化管における TR の数値について記載されていない理由については申請者に照会中である。LSC では、単回投与後 24 時間、21 回投与後 24 時間の最高 TR 濃度は大腸で認められた (それぞれ 94.8±43.8µg 当量/g, 285±89µg 当量/g)。

ラット組織中及びヒト血漿中に存在する放射能の存在画分を検討した結果、放射能の大部分は蛋白質画分又は脂質画分に認められた。

#### (5) HP-β-CD の代謝 (評価資料、試験番号 R081216/FK1661, R081216/FK1821, R81216/FK12, R81216/FK16, R081216/CPK452, R081216/FK1582, R81216/FK1331)

ラット及びイヌの腸内細菌叢と <sup>14</sup>C-HP-β-CD が 24~72 時間培養された結果、<sup>14</sup>C-HP-β-CD

はいずれの動物種においても  $^{14}\text{C}$  ラベルされたヒドロキシプロピル基の酸化及び脱カルボキシル化、環の加水分解等の代謝経路により、ピルビン酸、乳酸及び  $^{14}\text{CO}_2$  等に分解することが示唆された。マウス及びラットに HP- $\beta$ -CD を反復経口投与して肝薬物代謝酵素に及ぼす影響が検討された結果、HP- $\beta$ -CD は肝薬物代謝酵素活性を誘導あるいは阻害しないと考えられている。

**(6) HP- $\beta$ -CD の排泄 (評価資料、試験番号 R081216/FK1821、81216/3、R81216/12、R81216/16、R081216/CPK452、R081216/FK1807)**

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ - HP- $\beta$ -CD 溶液 80、200、2000mg/kg を非絶食下で、イヌに  $^{14}\text{C}$ -HP- $\beta$ -CD 溶液 200mg/kg を絶食下で単回経口投与した際、投与 48 時間後までの TR 及び HP- $\beta$ -CD の尿中及び糞中排泄率は下表の通りであった。

単回投与	ラット (n=2~4)	イヌ (n=3)
投与量 (mg/kg)	80/200/2000	200
尿中 TR (% of dose)	3.8/2.2/4.1	3.2~5.8
尿中 HP- $\beta$ -CD (同上)	-/1.0/2.8	2.04~2.87
糞中 TR (同上)	71.9/74.3/89.3	86.3~87.0
糞中 HP- $\beta$ -CD (同上)	-/60.4/65.9	約 60
呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ (同上)	10.5/19.1/3.8	-
総排泄量：TR (同上)	86.4/95.6/97.2	89.9~92.1
総排泄量：HP- $\beta$ -CD (同上)	-/61.3/68.7	63

$^{14}\text{C}$ -HP- $\beta$ -CD をラット及びイヌに経口投与した際の主排泄経路は糞中であった。

ラットに 2000mg/kg、21 回反復経口投与した後 24 時間中の TR 糞中排泄率は平均 100.3%、TR 尿中排泄率は平均 3.9%であり、反復経口投与した際の放射能の主排泄経路は単回投与時と同様に糞中であった。 $^{14}\text{C}$ -HP- $\beta$ -CD の一部は腸内細菌によって分解されて  $\text{CO}_2$  として呼気中に排泄された。ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$ -HP- $\beta$ -CD を単回経口投与した際、HP- $\beta$ -CD は未変化体のまま約 60~66%が糞中に排泄された。またラット及びイヌにおける尿中未変化体排泄率は 0.5~3%であった。

なお、経口投与時では HP- $\beta$ -CD は消化管からほとんど吸収されないことから、今回の申請では経口投与時の胎盤・胎児移行性試験は実施されていない。

**<機構における審査の概略>**

非臨床薬物動態の申請資料としては、新添加物である HP- $\beta$ -CD に関する試験結果が提出された。HP- $\beta$ -CD はラット及びイヌにおいては、経口投与後に消化管からは未変化体としてはほとんど吸収されず、一部が腸内で代謝されてピルビン酸、乳酸等として吸収されることが示唆されている。吸収された代謝物の組織内分布では腎臓に TR の分布が多いことが確認されたが、TR は HP- $\beta$ -CD 代謝物であるピルビン酸、乳酸等と考えられること、尿中 TR 排泄率は 6%未満と低いことから、ラット及びイヌにおいては HP- $\beta$ -CD の蓄積性や腎排泄機能への影響はほとんどないものと機構は考える。排泄については、ラット及びイヌ絶食下で経口投与 48 時間後までに約 60%が未変化体のまま糞中に排泄され、2%程度が尿中に排泄されることが確認されている。未変化体として排泄されなかった HP- $\beta$ -CD の一部は腸内細菌によって分解されて糞中、尿中および呼気

中に排泄されることが示されており、投与後 48 時間の TR から、投与後 48 時間以内に投与量の 90%以上が体外に排泄されることが確認されていると考える。この結果から未変化体の主な排泄経路である消化管からの排泄は速やかであり、HP-β-CD 未変化体の全身に対する影響は小さいと考えられる。一方、HP-β-CD は微量ながら血中へ移行し、腎排泄されることから、腎機能が著明に低下している場合には、腎機能が正常な場合と比較して HP-β-CD が蓄積される可能性は否定できない。腎機能障害モデルにおける HP-β-CD の薬物動態の検討は行われていないため、非臨床薬物動態学的には腎機能低下が HP-β-CD の薬物動態に与える影響については不明であるが、長期反復投与の場合には注意する必要があると考える。その他の点については、機構は HP-β-CD の非臨床薬物動態については特段問題がないものとする。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### <提出された試験成績の概要>

ITCZ は既にカプセル剤が承認済みであり、その毒性についてはカプセル剤の承認時に評価済みであるが、ITCZ と溶解補助剤である HP-β-CD との併用による影響を検討する目的で、ITCZ を HP-β-CD 溶液に溶解した調製物 (ITCZ/HP-β-CD) を用いて単回及び反復経口投与試験並びにがん原性試験が追加実施されている。

#### (1) 単回経口投与毒性試験

マウス (0/2500、100/2500mg/kg、雌雄、投与量は ITCZ/HP-β-CD として併記)、ラット (0/2500、100/2500mg/kg、雌雄) 及びイヌ (100/2500mg/kg、雌雄) を用いて実施されている。いずれの試験においても死亡動物は観察されず、概略の致死量は 100/2500mg/kg を超えるものと判断されている。一般状態観察においてはすべての動物種で下痢又は軟便が認められているが、主に HP-β-CD に起因する所見であると判断されている。イヌでは舌なめずり及び嘔吐が認められ、これらは ITCZ 及び HP-β-CD の両者に起因する所見であると判断されている。全ての所見は投与 2 日後までには消失し、ITCZ と HP-β-CD の併用による新たな毒性の発現はないものと考えられている。

#### (2) 反復経口投与毒性試験

ラット及びイヌを用いて検討されている。ラットにおいては、3 カ月 (0/0、0/4000、5/1000、20/2000、80/4000mg/kg/日) 及び 6 カ月 (0/0、0/800、5/200、20/800、30/0mg/kg/日) の反復経口投与試験が実施されており、いずれの試験でも本薬投与に関連すると考えられる死亡は観察されていない。ITCZ 投与に起因する主な所見として、副腎 (束状帯及び網状帯の腫脹、球状帯の菲薄化を伴う) 及び卵巣重量の増加、並びに血清脂質 (コレステロール及びリン脂質) の上昇が、ITCZ と HP-β-CD の両方に起因する主な所見として、肝臓に対する影響 (AST 及び ALT の上昇、小葉中心性肝細胞腫脹、肝細胞の単細胞壊死) 及び単核食細胞系の活性化 (肺泡沫細胞、腸間膜リンパ節の組織球増加、肝クッパー細胞活性化) が認められている。また HP-β-CD に起因する主な所見として、膵臓重量の増加 (HP-β-CD の遊離胆汁酸包接に伴う、コレシストキニンの分泌亢進に起因する)、尿路組織に対する影響 (腎尿細管及び膀胱上皮細胞の腫脹) が認められている。ITCZ に起因する所見は雌動物で強く認められているが、これは雌動物で ITCZ 及び主代謝物である OH-ITCZ の曝露量が高いことに起因するものと推察され

ている。なお、血清脂質の上昇はラット特異的な所見と考えられることから、毒性学的に意義のない所見であると判断されており、無毒性量は3カ月反復投与試験で5/1000mg/kg/日未満（ITCZとしての無毒性量は雄5mg/kg/日、雌5mg/kg/日未満）、6カ月反復投与試験で5/200mg/kg/日と判断されている。

イヌにおいては、3カ月（0/0、0/500、5/300、10/400、20/500mg/kg/日）及び12カ月（0/0、0/800、5/200、20/800、約20/0mg/kg/日）の反復経口投与試験が実施されており、いずれの試験でも死亡動物は観察されていない。ITCZ投与に起因する主な所見として、摂餌量低下を伴う体重増加抑制、副腎皮質腫脹を伴う副腎重量増加、肝臓に対する影響（ALT及びAl-Pの上昇、アルブミンの低下）、単核食細胞系の活性化（肺泡沫細胞、リンパ節のstarry sky像）が認められている。また、HP- $\beta$ -CDに起因する主な所見として、軟便及び尿路組織に対する影響（腎盂及び膀胱上皮細胞の腫脹及び空胞変性）が認められている。無毒性量は3カ月反復投与試験で5/300mg/kg/日、12カ月反復投与試験で5/200mg/kg/日と判断されている。

以上、ITCZ/HP- $\beta$ -CDのラット及びイヌを用いた反復経口投与試験で認められた所見は、ITCZ単独又はHP- $\beta$ -CD単独の反復経口投与により認められた所見と同質であり、ITCZとHP- $\beta$ -CDの併用による新たな毒性の発現はないものと判断されている。

### (3) がん原性試験

ラットを用いて実施された（0/0、0/1600→0/800、5/200、20/800→10/400、40/1600→20/800mg/kg/日、中及び高用量群では投与容量に関連した誤嚥性肺炎に起因すると考えられる死亡数の増加が認められたことから、途中で投与量が減量されている）。ITCZ/HP- $\beta$ -CD投与に起因すると考えられる腫瘍発生率の増加は認められず、ITCZ/HP- $\beta$ -CDが発がん性を有する可能性は低いものと判断されている。

### (4) 類縁物質の毒性

ITCZの代謝物の毒性については、すでにカプセル剤の承認時に評価済みであるが、今回の内用液製剤において認められる類縁物質（ITCZの分解物）には安全性確認の必要な閾値を超えるものがあることから、内用液製剤を4℃（類縁物質がほとんど認められない）及び40℃（類縁物質が増加）で14カ月間保存したものをを用いて、ラットの1カ月間反復経口投与試験（5/200、20/800mg/kg/日）が実施されている。4℃保存液投与群と40℃保存液投与群の間に毒性プロファイルの差異は認められず、類縁物質はITCZ/HP- $\beta$ -CDの毒性を増強させず、新たな毒性を発現させることもないものと判断されている。また、同様にITCZ/HP- $\beta$ -CDを調製後40℃で10カ月間保存したもの（類縁物質が増加）と、調製後室温で3～4カ月間保存したもの（類縁物質がほとんど認められない）を用いてラットの1カ月間反復経口投与試験（5/200、40/1600mg/kg/日）が実施されており、両者に毒性プロファイルの差がないことが示されている。

### <機構における審査の概要>

機構は本薬の安全性プロファイルについては、新添加物であるHP- $\beta$ -CDに起因するもの以外は既存のカプセル剤と同等と判断した。しかしながら、TKパラメータ等を勘案すると、本薬の

安全域は非常に狭いあるいは存在しないと考えられることから、臨床使用においては副作用の発現に注意が必要と考える。特に非臨床試験から考えられるものとして、肝機能については十分な注意が必要と考える。また、HP-β-CD に起因する消化器症状（下痢、軟便）及び腎機能に対する影響（特に重度の腎機能障害患者において）についても注意が必要なものとする。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

##### <提出された試験成績の概要>

##### (1) 単回投与

##### 1) HP-β-CD の薬物動態（評価資料、試験番号 R81216/CPK452）

健康成人男性 3 例に、<sup>14</sup>C-HP-β-CD 溶液 4g を絶食下で単回経口投与したときの TR 及び HP-β-CD の血漿中濃度推移を検討した結果、TR の T<sub>max</sub> は 24 時間、TR の T<sub>1/2</sub> は 146 時間であった。一方、血漿中 HP-β-CD 濃度は定量下限（1μg/mL）未満であったことから、血漿中 TR は代謝物に由来していると考えられた。TR の T<sub>1/2</sub> が長い理由として、代謝物の血漿蛋白等への取り込み或いは結合が考えられるとされている。また下表に示す通り、ヒトにおいてもラットやイヌと同様に HP-β-CD の主な排泄経路は糞中であつたとされている。

HP-β-CD	ヒト (3 例)
投与量 (g)	4
T <sub>max</sub> (hr)	—
C <sub>max</sub> (μg/mL)	<1.0
AUC (μg · hr/mL)	—
尿中TR (% of dose) <sup>a)</sup>	3.9
尿中HP-β-CD (% of dose) <sup>a)</sup>	0.5
糞中TR (% of dose) <sup>a)</sup>	76.3
糞中HP-β-CD (% of dose) <sup>a)</sup>	48.8
呼気中 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub> (% of dose) <sup>a)</sup>	11.7
総排泄量 TR (% of dose) <sup>a)</sup>	91.9
総排泄量 HP-β-CD (% of dose) <sup>a)</sup>	49.3

数値は平均値 <sup>a)</sup> 0~168 時間の累積排泄率

##### 2) 本剤の単回経口投与時の安全性と薬物動態の検討 (5.3.3.1-1: JK1211-1 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性を対象に、本剤（ITCZ として 100、200、300、400mg）を単回経口投与した際の用量相関性が検討された。100mg 群では、食直後並びに空腹時のクロスオーバー法による食事の影響を検討した。200~400mg 群では、100mg 群における食事の影響の検討結果を基に、より高い Bioavailability (BA) が期待できる空腹時投与が選択された。

##### ITCZ-OS 空腹時投与後の血中 ITCZ の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2(β)</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng · hr/mL)	V <sub>d(β)</sub> (L/kg)
100	309.9 ± 43.8	1.8 ± 0.4	24.1 ± 9.6	2842.7 ± 703.3	21.389 ± 8.501
200	688.3 ± 163.8	2.2 ± 0.4	26.3 ± 5.2	7914.3 ± 1874.7	15.362 ± 4.279
300	1076.7 ± 206.0	2.3 ± 1.4	24.1 ± 6.7	13924.4 ± 2476.9	12.561 ± 3.472
400	1162.5 ± 314.0	1.8 ± 0.4	29.4 ± 12.2	16287.7 ± 4434.4	17.555 ± 7.888

ITCZ-OS 空腹時投与後の血中 OH-ITCZ の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2 (β)</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)	Vd <sub>(β)</sub> (L/kg)
100	539.5±67.5	2.5±0.8	7.7±1.8	7055.1±1718.2	2.800±0.312
200	1002.3±203.1	3.0±1.1	8.3±1.4	19073.7±3732.6	1.999±0.216
300	1364.1±119.0	3.7±1.0	11.2±2.3	38463.1±7214.9	2.165±0.425
400	1479.6±288.3	3.3±0.5	10.9±2.0	44024.3±12899.0	2.420±0.458

平均値±標準偏差

また、新添加物である HP-β-CD (4, 8, 12 及び 16g) の血漿中動態及び尿中排泄についても検討したが、血漿中濃度は全ての投与量で定量下限 (1.0µg/mL) 未満であり、尿中には投与 48 時間まではわずかに検出されたが、48 時間以降は全ての投与量で検出されなかった。96 時間までの投与量の HP-β-CD の平均尿中排泄率は 0.29~0.42%であった。

(2) 反復投与

1) 本剤の反復経口投与時の安全性と薬物動態の検討 (5.3.3.1-2: JK1211-2 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性を対象とした本剤の反復投与試験が実施された。摂食条件は空腹時投与とされ、投与量は、外国人健康男性を対象とした反復投与試験成績 (参考資料、試験番号 JRD51,211/9005)、本邦における ITCZ-CAP 既承認用量 (ITCZ として 1 回 200mg) を考慮して、ITCZ として 1 回 100mgQD、200mgQD とされた。投与期間は、定常状態に達すると予想される投与期間 (12 日間以上) を考慮して、12 日間とされた。

血漿中 ITCZ、OH-ITCZ のトラフ濃度は、両投与群において投与回数とともに増加し、投与期間中にはほぼ定常状態に達した。200mg 投与群の最終投与後の AUC は 100mg 投与群の約 4 倍に上昇し、用量比を上回った。また、200mg 投与群の最終投与後の血漿中 ITCZ の T<sub>1/2</sub> は単回投与時よりも延長し、OH-ITCZ の T<sub>1/2</sub> はいずれの投与群においても単回投与時よりも延長した。

ITCZ-OS 12 日間反復投与後の最終日の血漿中 ITCZ の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)
100	1028.0±98.8	1.9±0.7	28.1±10.4	31818.6±12860.7
200	2503.7±537.1	2.1±1.1	39.0±5.6	128820.4±27007.2

平均値±標準偏差

ITCZ-OS 12 日間反復投与後の最終日の血漿中 OH-ITCZ の薬物動態パラメータ

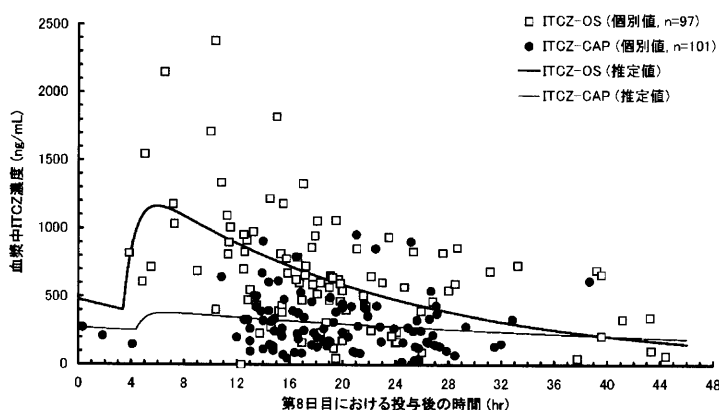
用量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng·hr/mL)
100	1298.1±186.1	3.6±0.5	19.0±8.2	66756.5±25848.3
200	2851.7±692.6	3.0±1.0	37.6±12.1	261325.8±82385.7

平均値±標準偏差

2) 国内臨床第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1: JK1211-JPN-06 <20■■年■■月~20■■年■■月>)

口腔咽頭カンジダ症患者 214 例を対象として、本剤或いは ITCZ-CAP を 1 日 1 回 200mg 7 日間～14 日間反復経口投与した際の ITCZ 及び OH-ITCZ の血漿中薬物動態の検討及び PK/PD 解析が実施された。投与時期は各々の薬剤で吸収が良好になるように、本剤は空腹時投与に、ITCZ-CAP は食直後投与とされた。

主要評価項目の評価時点である第 8 日目においては、Native Pooled Data 法による母集団薬物動態解析（1-コンパートメントモデル）が実施され、母集団薬物動態パラメータにより推定される ITCZ の  $C_{max}$  は ITCZ-OS 群で約 1200ng/mL、ITCZ-CAP 群で約 400ng/mL であり、本剤群が高値であった。また、ITCZ-OS 群の薬物動態パラメータ（下記参照）の変動係数は、いずれも ITCZ-CAP 群より低い値であったことから、ITCZ-OS 群の薬物動態は ITCZ-CAP 群より個体差が小さいことが示唆されたとされている。



薬物動態パラメータに基づく推定血漿中 ITCZ 濃度と実測値

ITCZ-OS 群及び ITCZ-CAP 群における第 8 日目の血漿中 ITCZ 濃度に基づく母集団薬物動態解析により得られた薬物動態パラメータ（1-コンパートメントモデル）

投与群	薬物動態パラメータ	平均値	標準偏差	CV%
ITCZ-OS 群 (n=97)	$V_z/F (\times 10^3 \text{ L})$	0.212	0.049	23.3
	$CL/F (\times 10^3 \text{ L/hr})$	0.011	0.001	5.7
	$k_a (\text{hr})$	1.111	1.485	133.7
	$T_{1/2k_a} (\text{hr})$	0.624	0.833	133.6
	$\lambda_z (\text{hr})$	0.052	0.011	22.2
	$T_{1/2} (\text{hr})$	13.412	2.976	22.2
	Lag time (hr)	3.388	0.964	28.5
	ITCZ-CAP 群 (n=101)	$V_z/F (\times 10^3 \text{ L})$	1.388	10689.279
$CL/F (\times 10^3 \text{ L/hr})$		0.025	190.282	770347.5
$k_a (\text{hr})$		1.528	112820.566	7383894.5
$T_{1/2k_a} (\text{hr})$		0.454	33463.709	7376518.0
$\lambda_z (\text{hr})$		0.018	0.015	83.0
$T_{1/2} (\text{hr})$		38.936	32.302	83.0
Lag time (hr)		4.346	481084.214	11069957.0

また、薬物動態解析集団における第 8 日目の血漿中 ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度（採血ポイントは事前に規定がなく、症例により異なる）と有効性との関係が検討されたが、ITCZ-OS 群、ITCZ-CAP 群ともに関連性は認められなかった。



### (3) 民族差の検討

国内試験 (JK1211-1) 及び海外試験 (参考資料、試験番号 ITR-BEL-12) において、健康成人に本剤 100mg を単回経口投与した時の ITCZ、OH-ITCZ の血漿中動態を比較し、民族差が検討された。結果は下表の通りであり、ITCZ 及び OH-ITCZ の AUC、ITCZ の C<sub>max</sub> に関しては海外試験において国内試験よりも若干高値であったが、ITCZ 及び OH-ITCZ の血漿中動態に民族差はないとされている。また、国内試験 (JK1211-2) 及び海外試験 (参考資料、試験番号 JRD51,211/9005) において、健康な男性被験者に本剤 200mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の ITCZ、OH-ITCZ の血漿中動態を比較し、民族差について検討された。国内試験では投与 12 日目までに、海外試験では投与 12~14 日までに定常状態に達し、下表より、本剤反復経口投与時の ITCZ、OH-ITCZ の血漿中動態に民族差はないとされている。なお、HP-β-CD 反復投与時の HP-β-CD の尿中排泄率は国内及び海外試験ともに低く (ITCZ200mg/日を反復投与した時の最終投与後の尿中排泄率:国内試験(最終投与後 48 時間まで)平均 0.31%、海外試験(最終投与後 24 時間まで) 平均 0.18%)、民族差並びに反復投与による影響を受けないことが示されたとされている。

空腹時に本剤 200mg 反復経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ (JK1211-2、JRD51,211/9005)

測定物		day	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ITCZ	日本人	1	738.0±174.4	1.7±0.8	4932.0±1069.3	—
	外国人	1	545.7±22.0	2.2±0.1	4519.9±160.2	—
OH-ITCZ	日本人	1	914.8±102.0	2.6±1.0	13359.0±2358.0	—
	外国人	1	622.1±15.2	3.5±0.2	9554.5±199.8	—
ITCZ	日本人	12	2503.7±537.1	2.1±1.1	31169.1±7527.8	39.0±5.6
	外国人	15	1965.3±54.5	2.5±0.1	29287.7±841.2	39.8±0.6
OH-ITCZ	日本人	12	2851.7±692.6	3.0±1.0	59652.5±14939.6	37.6±12.1
	外国人	15	2053.2±48.6	5.3±0.6	45143.9±1061.6	27.3±1.2

### (4) 食事の影響・制酸剤併用の影響

食事の影響を検討した海外試験として ITR-BEL-12 (参考資料)、JRD51,211/9005 (参考資料) が提出された。本剤は空腹時投与において速やかに吸収され、食後投与に比べ BA の増加が認められた。制酸剤併用の影響を検討した試験として ITR-FRA-12 (参考資料) が提出され、本剤の薬物動態はオメプラゾール併用の影響を受けないことが明らかになったとされている。

### (5) 唾液中濃度の検討

海外第Ⅱ相多施設非盲検試験 (参考資料、試験番号 ITR-FRA-3) では、口腔咽頭カンジダ症を発症した HIV 陽性患者及び AIDS 患者を対象に、本剤 1 日 2 回 100mg、14 日間反復経口投与した時の ITCZ 及び OH-ITCZ の血漿中動態及び唾液中濃度 (罹患部位における曝露量の指標として測定) が検討された。唾液中には ITCZ が投与 2 時間後をピークとして、測定した 8 時間まで検出されたが、OH-ITCZ は検出されなかった。

唾液中濃度 (C <sub>max</sub> )		HIV 陽性患者 (n=10~12)	AIDS 患者 (n=10~11)
1 日目	ITCZ	2156±3285	7342±10493
	OH-ITCZ	<50ng/mL	<50ng/mL
14 日目	ITCZ	1637±2048	4069±3914
	OH-ITCZ	<50ng/mL	<50ng/mL