

<機構における審査の概要>

(1) ITCZ-CAP との薬物動態の相異について

機構は、本剤空腹投与時と ITCZ-CAP 食直後投与時の薬物動態パラメータの相違について、比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤空腹投与時と ITCZ-CAP 食直後投与時の薬物動態を直接比較した試験は実施していないため、国内において健康被験者を対象に本剤 200mg を空腹時に、ITCZ-CAP200mg を食直後に、それぞれ単回経口投与した各試験より得られた ITCZ 及び OH-ITCZ の薬物動態パラメータを比較して回答した。

| 測定物 | 製剤 | N | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | AUC (ng・hr/mL) | T _{1/2} (hr) |
|---------|----------|---|--------------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|
| ITCZ | ITCZ-OS | 6 | 688.3±163.8 | 2.2±0.4 | 7914.3±1874.7 | 26.3±5.2 |
| | ITCZ-CAP | 5 | 215.6±58.1 | 4.4±0.9 | 4142±1272 | 27.9±9.9 |
| OH-ITCZ | ITCZ-OS | 6 | 1002.3±203.1 | 3.0±1.1 | 19073.7±3732.6 | 8.3±1.4 |
| | ITCZ-CAP | 5 | 678.6±62.4 | 5.2±1.8 | 15028±2524 | 9.5±2.1 |

単回経口投与時において、ITCZ、OH-ITCZ の T_{1/2} に違いは認められないものの、C_{max}、AUC は ITCZ-CAP 投与時と比較して、本剤投与時で高値を示した。また、クロスオーバー法にて ITCZ-CAP、ITCZ-OS の相対的 BA を検討した海外試験 (JRD51,211/9002、ITR-BEL-30、いずれも参考資料) の結果、食直後投与時の ITCZ-CAP に対する本剤の相対的 BA は約 120～140%と推定されている。

機構は、国内外の臨床試験結果を検討した結果、本剤が ITCZ-CAP と同用量で、各々吸収がよいと考える投与時期 (本剤は空腹時、ITCZ-CAP は食直後) に投与した場合、本剤の方が BA は高く、曝露量も増大するとの申請者の説明は了承できると考える。

(2) 口腔粘膜からの吸収について

機構は、本剤が液剤であることから、経口投与時に口腔粘膜に直接接触することを踏まえ、口腔粘膜からの吸収性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の通り述べた。粘膜からの吸収性について直接的な検討は行っていないが、海外試験 (参考資料、試験番号 ITR-FRA-3) では HIV 陽性/AIDS 患者において、本剤投与時の ITCZ 及び OH-ITCZ の唾液中濃度と血漿中濃度の検討を行っている。唾液中には ITCZ のみが認められ、OH-ITCZ は認められなかったこと、また血漿中よりも早く最高濃度に達することを考慮すると、唾液中の ITCZ は口腔粘膜に残留しているものである可能性が示唆された。一方、口腔粘膜に傷がある場合、ITCZ が傷害箇所から吸収される可能性については否定できないが、ITCZ の血漿中動態に及ぼす影響は小さいものとする。

機構は、本剤の口腔粘膜からの吸収の有無については現時点では明確ではないと考える。しかしながら、本剤が口腔粘膜から吸収されると仮定しても、循環血液中に存在する本剤の量に比較すれば微量であると考えられるため、口腔粘膜から吸収された本剤が血漿中濃度に及ぼす影響は小さいという申請者の見解は了承し得ると考える。

(3) 本剤と ITCZ-CAP の個体間変動の違いについて

機構は、本剤の薬物動態は ITCZ-CAP より個体差が小さいことが示唆されたと申請者は述べているが、国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-06）における母集団薬物動態解析結果からは本剤の方に集団から外れた分布が見受けられることから、上記のような申請者の見解に至った経緯について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。JK1211-JPN-06 試験における母集団薬物動態解析結果については、ITCZ-CAP における吸収相のデータ欠如のため、ITCZ-CAP 投与群でのモデルへのフィッティングが悪く不安定な結果であり、本試験成績のみから「ITCZ-OS の薬物動態は ITCZ-CAP より個体差が小さい」とするのは不適切であったと考える。しかし、消失相にあたる投与 12～30 時間後を 6 時間間隔に分割した際の血漿中 ITCZ、OH-ITCZ 濃度の変動係数は、いずれの期間でも本剤よりも ITCZ-CAP で大きいことから、「ITCZ-OS の薬物動態は ITCZ-CAP より個体差が小さい」と考えられる。

機構は、国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-06）が PPK 解析を考慮した試験デザインとして計画されていなかったことが影響していると推察されるが、ITCZ-CAP 投与群のみならず ITCZ-OS 群の吸収相における血漿中濃度データが少なく、本解析結果で得られた各薬物動態パラメータが、妥当な結果であるか否かは疑問であり、本解析結果を以て、「ITCZ-OS の薬物動態は ITCZ-CAP より個体差が小さい」と結論するのは適切ではないと考える。

(4) 併用薬剤について

機構は、HIV 陽性患者及び AIDS 患者を対象とした試験では種々の併用薬剤が使用されていると推察するが、これらの患者を対象とした薬物動態の検討において、併用薬の影響をどのように評価したのか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下の通り回答した。HIV 陽性患者・AIDS 患者を対象とした試験のうち、併用薬の影響の評価を行ったものは 1 つの海外試験（参考資料、試験番号 ITR-FRA-5）のみである。この試験では、AIDS 患者 60 例を対象に、本剤を反復経口投与した際の血漿中 ITCZ、OH-ITCZ 濃度を測定し、薬物相互作用の検討としては 5 例以上の患者で使用された併用薬剤と、本剤 2 週間投与後の血漿中 ITCZ、OH-ITCZ 濃度を比較した。その結果、2 週間投与後のトラフ値が定量下限未満であった症例の割合は、検討対象の患者の 29%（15/52 例）であったのに対し、肝代謝酵素誘導剤（リファンシピン、rifabutin、カルバマゼピン）を併用した患者では 71%（5/7 例）と有意に多く、OH-ITCZ でも同様の結果であった。トリメトプリム、ジダノシン、アシクロビル、クラリスロマイシン及びジドブシンでは薬物動態学的相互作用は認められなかった。

機構は、以下の通り考える。上記の海外試験で薬物相互作用が認められた薬剤のうち国内未承認の rifabutin 以外は既に現行の ITCZ-CAP の添付文書に併用注意として記載されている薬剤であり、本剤と薬物動態学的相互作用を起こしうる併用薬剤についての新たな情報は得られてはいない。しかしながら、HIV 陽性患者・AIDS 患者においては、今回検討した薬剤以外に、本剤の代謝に関わる CYP3A4 で代謝される薬剤や CYP3A4 の阻害作用を示す薬剤が併用される可能性があると考えられること、本剤は ITCZ-CAP よりも曝露量が増大することを鑑みると、HIV 陽性患者・AIDS 患者における本剤と併用薬剤との相互作用について現時点では十分に検討されているとは言い難く引き続きの検討が必要であると考えられる。

以上の結果より、機構は次のように考える。

本剤の空腹時投与はITCZ-CAPの食直後投与よりも全身曝露量が増大することが示された。民族差については、申請者は差は認められないと述べているが、①C_{max}及びAUCについては日本人の方が高値、T_{max}については日本人の方が低値を示す傾向が認められていること、また、②いずれの薬物動態パラメータについても日本人の方がばらつきが大きくなっていることから、日本人の方が高度曝露を受ける集団が含まれている可能性を否定できないと考える。また、剤型間の比較では、本剤は既存のITCZ-CAP製剤と比べて、薬物動態のばらつきが大きい。これらは、日本人において著しく高度曝露を受ける集団が存在する可能性を示唆しており、安全性の問題が懸念される。よって、本剤の薬物動態のばらつきの要因について引き続き検討を行うと共に、安全性については細心の注意を払いながら使用する必要がある。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

評価資料として、国内で健康成人を対象に実施された第Ⅰ相 2 試験 (JK1211-1、JK1211-2)、口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした第Ⅲ相 1 試験 (JK1211-JPN-06)、食道カンジダ症患者を対象とした米国第Ⅲ相 1 試験 (ITR-USA-12) の結果が提出された。また、参考資料として海外で健康成人を対象に実施された第Ⅰ相 6 試験 (R51211/80、ITR-BEL-12、JRD51,211/9005、JRD51,211/9002、ITR-BEL-30、ITR-FRA-12)、海外第Ⅱ相 5 試験 (ITR-INT-2、ITR-FRA-5、ITR-USA-94、ITR-ZAI-1、ITR-FRA-3)、海外第Ⅲ相 5 試験 (ITR-USA-7、ITR-USA-8、ITR-INT-3、ITR-INT-27、ITR-GER-12、) の結果が提出された。

その他、参考資料として、国内で実施した内臓真菌症を対象とした試験 (JK1211-3) が提出された。

(1) 健康成人における試験

1) 国内臨床第Ⅰ相試験

① 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>)

20～45歳の健康成人男性 (目標症例数32例) を対象に、本剤 (ITCZ-OS) の単回経口投与時の安全性、ITCZの未変化体、活性代謝物であるOH-ITCZ及びITCZの溶解補助剤であるHP-β-CDの薬物動態及び食事の影響を検討するため、単盲検漸増投与試験が国内1施設で実施された。用法・用量は、本剤 (ITCZ/ HP-β-CD : 10mg/ 400mg/ mL) 又はHP-β-CD溶液 (400 mg/ mL) 10、20、30、40 mLを空腹時に単回経口投与とされ、本剤10mLについては食後での単回経口投与がクロスオーバー法にて実施された (薬物動態は「4.(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照)。

総投与症例32例 (本剤群24例、HP-β-CD溶液群8例) 全例が安全性及び薬物動態評価例であった。

自覚症状において、本剤10 mLを食直後投与した際に軟便が1例、20 mL投与時に手掌紅斑が1例、30 mL投与時にそう痒症及びそう痒性皮疹が1例、40 mL投与時に軟便が1例、下痢が1例、血管迷走神経性失神及び軟便が1例に認められた。また、HP-β-CD溶液群の16g投与時で、軟便が1例に認められた。これらはいずれも軽度で、臨床上特に問題とはならないものであった。治験薬との関連性は「多分なし」と判断された本剤10mL投与時の軟便及

び40 mL投与時の血管迷走神経性失神以外は、「可能性あり」と判定された。

生理学的検査において、臨床上特に問題となる所見は認められなかった。

臨床検査において、本剤40 mL投与時に血中ビリルビン増加及び結合ビリルビン増加が1例に認められたが、軽度であり、治験薬との関連性は「多分なし」と判定された。

以上より申請者は、本剤40mLまで単回経口投与した際の安全性に、問題はないと考える旨を説明した。

② 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>)

20～45歳の健康成人男性（目標症例数20例）を対象に、本剤の反復投与時の安全性及び薬物体内動態を検討するため、単盲検試験が国内1施設で実施された。用法・用量は、本剤又はHP-β-CD溶液10 mL（ステップ1）あるいは20 mL（ステップ2）を毎朝空腹時に1回、12日間経口投与することとされた（薬物動態は「4.(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照）。

総投与症例20例（本剤群に各ステップ7例、計14例、HP-β-CD群に各々3例、計6例）全例が安全性及び薬物動態評価例とされた。

自覚症状について、ステップ1では本剤10mL投与時に有害事象の発現は認められなかったが、HP-β-CD溶液10mL投与時に1例で軟便、腹部不快感、両肋間圧痛及び筋肉痛が認められた。軟便及び腹部不快感について、治験薬との関連性は「可能性あり」と判断され、肋間筋痛及び筋痛は「関連性なし」と判断された。ステップ2では、本剤20mL投与時に軟便が2例、頭痛が1例に認められ、治験薬との関連性は、軟便の2例については「可能性あり」、頭痛については同一被験者において2回認められているが、1回目の頭痛は「可能性あり」、2回目の頭痛は「多分なし」と判断された。HP-β-CD溶液20mL投与時に乳房圧痛が1例、鼻咽頭炎が1例に認められたが、乳房圧痛1例については「多分なし」、鼻咽頭炎1例については「関連性なし」と判断された。これらはいずれも軽度であり、臨床上特に問題とならないものとされた。

生理学的検査において、臨床上特に問題となる臨床所見は認められなかった。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において、臨床上特に問題となる検査所見は認められなかったが、尿中白血球陽性が2例（ステップ1）及び血中コレステロール減少2例（ステップ2）が、異常変動であると判断された。尿中白血球陽性は2例とも「関連性なし」、血中コレステロール減少は2例とも「多分なし」と判定された。

以上より申請者は、本剤を20mLまで12日間反復経口投与した際の安全性に、問題はないと考える旨を説明した。

(2) 口腔咽頭カンジダ症

1) 国内臨床試験

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

20～79歳以下の口腔咽頭カンジダ症患者（目標症例数200例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内39施設41診療科で実施された。用法・用量は、ITCZとして本剤（内用液10mg/mL）200mg（以下、

ITCZ-OS群) を空腹時経口投与 (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) あるいは本薬のカプセル製剤 (以下、ITCZ-CAP群) 200 mgを食直後経口投与とされ、1日1回7日間経口投与とされた。なお、継続投与が必要と判断された症例に対しては、更に7日間の投与が可能とされた。また、割付に際し、病変部位、重症度、施設を因子とした動的割付が行われた。

総投与症例数208例 (ITCZ-OS群104例、ITCZ-CAP群104例) が、安全性及び有効性のFAS<Full Analysis Set>評価例とされ、原因菌 (カンジダ) 未確認、治験計画書違反、投与期間不足等49例を除く159例 (ITCZ-OS群74例、ITCZ-CAP群85例) が第8日目のPPS<Per Protocol Set>、さらに86例を除く73例 (ITCZ-OS群29例、ITCZ-CAP群44例) が第15日目のPPSとされた。

主要評価項目である全般改善度 (治験薬投与開始前、第8日目、第15日目又は中止時に、自覚症状 (痛み、嚥下困難) 及び他覚所見 (白苔、発赤) を、それぞれ4段階で評価し、投与開始前からの減少率に基づき5段階 (治癒、著明改善、改善、不変、悪化) で判定) における著効率 (「治癒」又は「著明改善」の割合) は、第8日目でITCZ-OS群70.3% (52/74例)、ITCZ-CAP群49.4% (42/85例)、両群間の差 (ITCZ-OS群-ITCZ-CAP群) の95%信頼区間 (以下、CI) は [6.0%, 35.7%] であり、信頼区間の下側限界値が事前に設定された非劣性の許容限界値 (非劣性マージン) -10%を下回らなかったことより、ITCZ-OS群のITCZ-CAP群に対する非劣性が検証された。また、FASにおいても、同様の結果であった (下表)。

第8日目における著効率

| | PPS (159例) | | FAS (208例) | |
|-----------|-------------------|--------------------|--------------------|---------------------|
| | ITCZ-OS群 (74例) | ITCZ-CAP群 (85例) | ITCZ-OS群 (104例) | ITCZ-CAP群 (104例) |
| 著効率 (著効例) | 70.3% (52例) | 49.4% (42例) | 63.5% (66例) | 49.0% (51例) |
| 95%信頼区間 | [58.5%, 80.3%] | [38.4%, 60.5%] | [53.5%, 72.7%] | [39.1%, 59.0%] |
| 群間差の点推定値 | 20.9% | | 14.4% | |
| 群間差の95%CI | [6.0%, 35.7%] | | [1.1%, 27.8%] | |

第8日目の評価時に臨床症状のスコアの減少が認められた症例に対し、治験責任 (分担) 医師の判断に応じて、更に7日間の治験薬の継続投与が行われた。第15日目における全般改善度の著効率 (95%CI) は、ITCZ-OS群75.9% (22/29例: [56.5%, 89.7%])、ITCZ-CAP群65.9% (29/44例: [50.1%, 79.5%])、著効率の差の95%CIは [-11.0%, 30.9%] であった。

さらに、最終評価時 (第8日目、第15日目、中止時) の著効率 (95%CI) は、ITCZ-OS群78.4% (58/74例: [67.3%, 87.1%])、ITCZ-CAP群68.2% (58/85例: [57.2%, 77.9%])、著効率の差の95%CIは [-3.5%, 23.8%] であった。

副次評価項目である「培養における真菌学的効果」は、以下のとおりであり、ITCZ-OS群が ITCZ-CAP 群より有意に優れていた。

| 投与群 | | 培養における真菌学的効果 (PPS) | | | | Wilcoxon 順位和検定 |
|---------|-------------------|--------------------|--------------|--------------|------------|-------------------|
| | | 消失 | 減少 | 不変 | 悪化 | |
| 第 8 日目 | ITCZ-OS 群 (74 例) | 53 例 (71.6%) | 14 例 (18.9%) | 4 例 (5.4%) | 3 例 (4.1%) | <0.0001 |
| | ITCZ-CAP 群 (85 例) | 28 例 (32.9%) | 32 例 (37.6%) | 17 例 (20.0%) | 8 例 (9.4%) | |
| 第 15 日目 | ITCZ-OS 群 (29 例) | 20 例 (69.0%) | 8 例 (27.6%) | 1 例 (3.4%) | 0 例 (0%) | <0.0062 |

有害事象は、ITCZ-OS群64.4% (67/104例)、ITCZ-CAP群44.2% (46/104例) に認められた。ITCZ-OS群で最も多く認められた有害事象は、「軟便」〔15.4% (16/104例) 17件〕であった。いずれかの投与群で、2%以上に発現した有害事象は、ITCZ-OS群では、「軟便」〔15.4% (16/104例) 17件〕、「下痢」〔10.6% (11/104例) 11件〕、「悪心」〔5.8% (6/104例) 6件〕、「腹痛」〔2.9% (3/104例) 4件〕、「鼻咽頭炎」〔5.8% (6/104例) 7件〕、「発熱」〔5.8% (6/104例) 6件〕、「浮腫」〔2.9% (3/104例) 3件〕、「頭痛」〔3.8% (4/104例) 4件〕、「発疹」〔3.8% (4/104例) 4件〕であり、ITCZ-CAP群では、「鼻咽頭炎」〔4.8% (5/104例) 5件〕、「肺炎」〔2.9% (3/104例) 3件〕、「便秘」〔2.9% (3/104例) 3件〕、「下痢」〔2.9% (3/104例) 3件〕、「軟便」〔2.9% (3/104例) 3件〕、「胃不快感」〔2.9% (3/104例) 3件〕、「発熱」〔2.9% (3/104例) 3件〕であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、副作用) は、ITCZ-OS群37.5% (39/104例)、ITCZ-CAP群16.3% (17/104例) 認められ、2%以上で発現した副作用は、ITCZ-OS群で「軟便」〔13.5% (14/104例) 15件〕、「下痢」〔6.7% (7/104例) 7件〕、「悪心」〔4.8% (5/104例) 5件〕であった。

死亡例は、ITCZ-CAP群の37歳女性1例 (症例番号: 17-06) が投与終了8日後に死亡したが、原疾患である急性リンパ性白血病の悪化に肺炎を合併したことによる死亡と考えられており、ITCZ-CAPとの因果関係は否定されている。

重篤な有害事象は、7例 (ITCZ-OS群4例、ITCZ-CAP群3例) に認められた。ITCZ-OS群において、入院し、重篤と判断された症例 (ITCZ-OS群: 07-04) において認められた心不全、腎機能不全及び胸水は、すべて治験薬との因果関係は「多分なし」と判断されたが、これら以外のその他の重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

有害事象による中止例は12例 (ITCZ-OS群9/104例、ITCZ-CAP群3/104例) (1例は、重篤な有害事象による中止例) であり、副作用は7例 [ITCZ-OS群6/104例 (下痢2例、悪心1例、発疹1例、嘔吐1例、洞性徐脈1例)、ITCZ-CAP群1/104例 (発熱)] であったが、いずれも軽度～中等度で、非重篤であった。

臨床検査値は各施設での臨床検査の基準値が異なるため、臨床検査の異常変動の有無のみで判断され、臨床的に重要と考えられる臨床検査値の異常変動については有害事象として取り扱い評価された。治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動について、いずれかの投与群で3%以上に認められた項目は、ITCZ-OS群で「リンパ球」(5/103例 [4.9%])、「白血球数」、「LDH」(5/104例 [4.8%])、「単球」、「好中球」(4/103例 [3.9%])、「赤血球数」、「AST (GOT)」、「ALT (GPT)」(4/104例 [3.8%])、ITCZ-CAP群で「LDH」(9/104例 [8.7%])、「白血球数」、「ヘマトクリット値」(8/104例 [7.7%])、「ヘモグロビン量」、「ALT (GPT)」(7/104例 [6.7%])、「カリウム」(6/102例 [5.9%])、「AST (GOT)」、「Al-P」、「 γ -GTP」(6/104例 [5.8%])、「単球」(5/103例 [4.9%])、「赤血球数」(5/104例

〔4.8%〕、「好酸球」、「リンパ球」(4/103例〔3.9%〕)、「血小板数」、「BUN」(4/104例〔3.8%〕)とされている。血液学的検査項目における異常変動では、ITCZ-OS群及びITCZ-CAP群の両投与群において、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数及びリンパ球は上昇に比べて低下を示した症例が多く、好中球及び単球は低下に比べて上昇を示した症例が多かった。血液生化学的検査項目における異常変動では、ITCZ-OS群及びITCZ-CAP群の両投与群においてAST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、Al-P、 γ -GTP、トリグリセライド及びBUNは低下に比べて上昇を示した症例が多く、総蛋白は上昇に比べて低下を示した症例が多かった。なお、総コレステロールについては、ITCZ-CAP群では低下が8.7% (9/104例)、上昇が9.6% (10/104例)と同程度であったが、ITCZ-OS群では低下が15.4% (16/104例)、上昇が1.0% (1/104例)であった。しかしながら、ITCZ-OS群で低下を示した症例16例中13例は、他の要因(基礎疾患、食事摂取の影響など)により因果関係が否定された。

ITCZ-OSの安全性に及ぼす内因性要因の影響(性別、年齢別及び体重別)による有害事象について検討されたが、明らかな相違は認めなかった。

以上より申請者は、本剤(ITCZとして)200 mgを1日1回7日間投与した際、口腔咽頭カンジダに対して、高い臨床効果を示し、忍容性を有すると考える旨を説明した。

2) 海外臨床試験<参考資料>

① HIV陽性患者対象の第Ⅲ相臨床試験(5.3.5.1-2: ITR-USA-7 <19■■年■■月~19■■年■■月> 公表文献: Graybill JR, et al. Am. J. Med. 1998; 104: 33-9)

HIV陽性患者に発症した口腔咽頭カンジダ症(目標症例数177例)を対象に、本剤とFLCZ-TABとの同等性を検討するため、多施設共同無作為化非盲検比較試験が米国で実施された。用法・用量は、本剤(内用液10mg/mL)200mgを1日1回、7日間(以下、7日間群)もしくは14日間(以下、14日間群)経口投与あるいはFLCZ-TABを1日目は1回200 mg、2~14日目は1日1回100 mgを経口投与とされた。

総組入れ症例数190例(7日間群64例、14日間群64例、FLCZ-TAB群62例)全例が安全性評価例とされ、治験薬投与開始前からのみの来院であった11例を除く179例(7日間群60例、14日間群59例、FLCZ-TAB群60例)が有効性評価例とされた。

有効性について、主要評価項目である総合評価の有効例〔臨床症状及び臨床所見(痛み/灼熱感、発赤、病変の大きさ)の投与開始前からの変化を盲検下で評価(治癒、改善、不変、悪化)され、治癒又は改善の症例〕は、7日間群で83.3% (50/60例)、14日間群で96.6% (57/59例)、FLCZ-TAB群で86.7% (52/60例)であり、7日間群とFLCZ-TAB群の有効率の差の97.5%CI (Bonferroni法により多重性を考慮)は[-0.179%, 0.113%]と、信頼区間が事前に設定された-0.2~0.2の範囲内であり、かつ同等性検定における各片側検定で $p < 0.0125$ であったことから同等性が検証された。また、14日間群とFLCZ-TAB群の差の有効率は、多重性を考慮しない95% CIでは[0.002%, 0.197%]と、下限値が0を超え、14日間群がFLCZ-TAB群を上回ることが示唆された。

安全性について、有害事象は7日間群46.9% (30/64例)、14日間群60.9% (39/64例)、FLCZ-TAB群45.2% (28/62例)に認められた。最も多く認められた有害事象は消化管障害で、「下痢」の発現頻度が最も高かったが、本剤群では、ほとんどは軽度であった。治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日間以内に発現した有害事象のうち、いずれかの投与群

で5%以上に認められた有害事象は、各々7日間群、14日間群、FLCZ-TAB群の順に「悪心」〔9.4% (6/64例)、10.9% (7/64例)、6.5% (4/62例)〕、「下痢」〔7.8% (5/64例)、17.2% (11/64例)、9.7% (6/62例)〕、「腹痛」〔1.6% (1/64例)、6.3% (4/64例)、4.8% (3/62例)〕、「咳嗽」〔6.3% (4/64例)、4.7% (3/64例)、9.7% (6/62例)〕、「咽頭炎」〔1.6% (1/64例)、0.0% (0/64例)、8.1% (5/62例)〕、「鼻炎」〔0.0% (0/64例)、4.7% (3/64例)、6.5% (4/62例)〕、「発熱」〔7.8% (5/64例)、3.1% (2/64例)、9.7% (6/62例)〕、「多汗症」〔4.7% (3/64例)、1.6% (1/64例)、8.1% (5/62例)〕、「頭痛」〔4.7% (3/64例)、6.3% (4/64例)、6.5% (4/62例)〕であった。

重篤な有害事象は7日間群6.3% (4/64例)、14日間群10.9% (7/64例)、FLCZ-TAB群8.1% (5/62例)に認められた。8例が有害事象のために治験中止とされたが、そのうち、副作用はITCZ-OS 7日間群2/64例 (#1103: 嘔気、嘔吐、#1804: 全身性丘疹状発疹、口内潰瘍、嚥下痛、嚥下障害)、ITCZ-OS 14日間群1/64例 (#1807: 嘔気、腹痛、嘔吐)、FLCZ-TAB群1/62例 (#1703: 腹痛)に発現した。

ITCZ-OS又はFLCZ-TABを14日間まで投与しても臨床的に問題となるような臨床検査値の変動は認められず、臨床検査値異常により治験を中止した症例も認めなかった。

また、バイタルサインに関しても、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

② 免疫低下患者対象の第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.1-3: ITR-USA-8 <19■■年■■月~19■■年■■月> 公表文献: Murray PA, et al. Clin. Ther. 1997; 19: 471-80)

HIV陽性、AIDS、抗生物質療法、ステロイド療法、放射線療法、骨髄抑制又は栄養不良などの免疫低下患者に発症した口腔咽頭カンジダ症(目標症例数156例)を対象に、本剤のクロトリマゾールトローチ剤(CTZ-TR)に対する優越性を検討するため、多施設共同無作為化非盲検比較試験が海外21施設で実施された。また、患者は「HIV陽性かAIDS」と「他の原因による免疫低下」に基づき層別化し、無作為に1:1でITCZ-OS群、CTZ-TR群へ割り付けられた。用法・用量は、本剤(内用液10mg/mL)は1日1回20 mL(200mg)を経口投与、CTZ-TR群は1回10 mgを1日5回経口投与とされ、投与期間は14日間とされた。

総組入れ症例数162例(各投与群81例)全例が安全性評価例とされ、開始時の真菌学的検査陰性6例、開始時の真菌学的検査未実施1例、開始時以後のデータ欠落6例、病変が認められなかった1例の計11例を除く149例(ITCZ-OS群75例、CTZ-TR群74例)が有効性評価例とされた。

有効性について、主要評価項目である総合有効例〔投与終了時の総合評価が有効(治癒及び改善)であり、かつ真菌学的効果が消失であった症例〕は、ITCZ-OS群55.4% (41/74例)、CTZ-TR群42.5% (31/73例)であり、ITCZ-OS群が上回っていたが、統計学的な有意差は認められなかった(「HIV陽性かAIDS」、「他の原因による免疫低下」を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定: $p=0.129$)。

安全性について、有害事象はITCZ-OS群54.3% (44/81例)、CTZ-TR群37.0% (30/81例)に認められた。最も多く認められた有害事象は消化管障害で、そのうち、悪心〔ITCZ-OS群: 8.6% (7/81例)、CTZ-TR群: 4.9% (4/81例)〕の発現頻度が最も高かった。また、発疹の発現割合は、ITCZ-OS群6.2% (5/81例)、CTZ-TR群6.2% (5/81例)であり、両群でほぼ等しかった。治験薬投与開始から治験薬投与終了後14日間以内に発現した有害事象の

うち、いずれかの投与群で5%以上に認められた有害事象は、上記以外に、下痢〔ITCZ-OS群：7.4% (6/81例)、CTZ-TR群：3.7% (3/81例)〕、嘔吐〔ITCZ-OS群：6.2% (5/81例)、CTZ-TR群：1.2% (1/81例)〕、腹痛〔ITCZ-OS群：4.9% (4/81例)、CTZ-TR群：7.4% (6/81例)〕、頭痛〔ITCZ-OS群：1.2% (1/81例)、CTZ-TR群：6.2% (5/81例)〕であった。

死亡例は、ITCZ-OS群の64歳白人女性の1例（症例番号2803）で、投与15日後に転移性悪性腫瘍と気管支肺炎により死亡した。

11例〔ITCZ-OS群：9.9% (8/81例)、CTZ-TR群：3.7% (3/81例)〕が有害事象のために治験中止とされたが、そのうち、副作用はITCZ-OS群5例（#0414：インフルエンザ様症状、胃腸障害、#0715：体幹・上下肢のwelts、#0901：発疹、#3102：嘔気、嘔吐、#4304：心窩部灼熱感）、CTZ-TR群1例（#0704：悪寒、発熱、頭痛、悪心、発疹）であった。

臨床検査に関しては、ITCZ-OS又はCTZ-TRを14日間まで投与しても臨床的に問題となるような臨床検査値の変動は認められず、臨床検査値異常により、治験を中止した症例はなかった。

バイタルサインに関しても、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

(3) 食道カンジダ症

1) 食道カンジダ症に対する海外第Ⅲ相臨床試験（5.3.5.1-4: ITR-USA-12 <19■■年■■月～19■■年■■月> 公表文献: Wilcox CM et al. J. Infect. Dis. 1997; 176: 227-32)

免疫低下患者に発症した食道カンジダ症(目標症例数 126 例)を対象に、本剤と FLCZ-TAB の有効性を比較するため、多施設共同無作為化二重盲検比較試験が米国 15 施設で実施された。用法・用量は、本剤（内用液 10mg/mL）を 1 日 1 回、初日 20mL、2 日目以降 10mL（ITCZ として 100～200mg）又は FLCZ-TAB を 1 日 1 回、初日 200mg、2 日目以降 100mg をダブルダミー法にて経口投与とされ、8 日目以降は本剤 20mL、FLCZ-TAB 200mg までの増量が可とされた。投与期間は 3～8 週間（臨床症状の寛解後 14 日間は投与を継続する）とされた。

総投与症例数 125 例 (ITCZ-OS 群 62 例、FLCZ-TAB 群 63 例) 全例が安全評価例とされ、基準（内視鏡検査で食道カンジダ症の臨床所見が認められる、真菌学的検査でカンジダ属が陽性、1 回以上の服薬、1 回以上の来院）を満たさなかった 15 例を除く 110 例 (ITCZ-OS 群 53 例、FLCZ-TAB 群 57 例) が有効性評価例とされた。

有効性について、有効性の主要評価項目である臨床評価の有効例（投与終了時に臨床症状（嚥下困難、嚥下痛、胸骨後部/咽頭不快感）の程度について、投与開始からの変化を「治癒」、「改善」、「治療効果なし」で評価した治癒及び改善の症例）は、ITCZ-OS 群で 94.3% (50/53 例)、FLCZ-TAB 群で 91.2% (52/57 例)、両投与群間の有効率の差 (ITCZ-OS 群－FLCZ-TAB 群) の 95% 信頼区間は [－0.065 % , 0.127 %] であり、事前に設定した－0.2～0.2 の範囲内にあり、かつ同等性検定における各片側検定の結果が [帰無仮説(H) ; H1 : ITCZ-OS 群－FLCZ-TAB 群 \geq 20%、H2 : FLCZ-TAB 群－ITCZ-OS 群 \geq 20%]、ともに $p < 0.025$ であったことから同等性が検証された。

副次評価項目である全ての臨床症状の消失は、103/110 例 (ITCZ-OS 群 : 50/53 例、FLCZ-TAB 群 : 53/57 例) に認められた。消失までの日数の中央値は、ITCZ-OS 群で 7 日