

間、FLCZ-TAB 群で 12 日間であった。追跡調査終了時まで症状の消失が継続した症例は、合計で 78/110 例 [ITCZ-OS 群：39/50 例 (78.0%)、FLCZ-TAB 群：39/53 例 (73.6%)] であった。

投与開始時前の内視鏡検査により、有効性評価例の 110 例のすべてにおいて、食道カンジダ症が認められたが、投与終了時には ITCZ-OS 群 4 例、FLCZ-TAB 群 6 例を除く 100 例に内視鏡的評価が行われた。投与終了時に内視鏡的に治癒に至った割合は、ITCZ-OS 群：89.8% (44/49 例)、FLCZ-TAB 群：80.4% (41/51 例) であった。

真菌学的評価では、真菌学的消失（内視鏡により食道カンジダ症の病変の消失が確認された症例又は病変部位におけるカンジダ属の培養が陰性であり採取した検体から菌糸を認めない）を認めた症例の割合は、ITCZ-OS 群：91.8% (45/49 例)、FLCZ-TAB 群：78.4% (40/51 例) であった。

また、FLCZ-TAB 群において、投与開始時に 5 例において、*non-albicans* (*C.albicans* 及び *C.glabrata* の併発例が 3 例、*C.glabrata* のみが 2 例) が認められた。有効性評価例 (110 例) のうち、内視鏡的な改善を認めたが、真菌培養が陽性であった症例が FLCZ-TAB 群で 7 例、ITCZ-OS 群で 1 例認められた。このうち FLCZ-TAB 群の 1 例は、FLCZ 耐性の *non-albicans* (MIC：64 µg/mL) であった。

投与終了時の臨床評価が「治癒」又は「改善」となった 102 例のうち、89 例 (ITCZ-OS 群：45 例、FLCZ-TAB 群：44 例) を追跡調査の対象例とし、再発に関する 4 週間の追跡が行われた結果、ITCZ-OS 群で 18.2% (8/44 例)、FLCZ-TAB 群で 27.3% (12/44 例) に再発が認められた。再発までの日数について、各投与群間に有意差は認められなかった (log-rank 検定：P=0.3784、Wilcoxon 検定：P=0.5270)。

安全性について、有害事象は ITCZ-OS 群 48.4% (30/62 例)、FLCZ-TAB 群 50.8% (32/63 例) に認められ、副作用は、ITCZ-OS 群 22.6% (14/62 例)、FLCZ-TAB 群 20.6% (13/63 例) に認められた。

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について、いずれかの投与群で 5%以上に認められた有害事象は、発熱 [ITCZ-OS 群 14.5% (9/62 例)、FLCZ-TAB 群 6.3% (4/63 例)、以下同順]、悪心 [12.9% (8/62 例)、15.9% (10/63 例)]、下痢 [9.7% (6/62 例)、11.1% (7/63 例)]、呼吸困難 [8.1% (5/62 例)、7.9% (5/63 例)]、多汗症 [6.5% (4/62 例)、4.8% (3/63 例)]、頭痛 [6.5% (4/62 例)、4.8% (3/63 例)]、嘔吐 [6.5% (4/62 例)、14.3% (9/63 例)]、咳嗽 [6.5% (4/62 例)、9.5% (6/63 例)]、胸痛 [6.5% (4/62 例)、3.2% (2/63 例)]、不眠症 [3.2% (2/62 例)、6.3% (4/63 例)]、腹痛 [3.2% (2/62 例)、9.5% (6/63 例)]、疼痛 [3.2% (2/62 例)、6.3% (4/63 例)]、浮動性めまい [1.6% (1/62 例)、6.3% (4/63 例)]、脱水 [1.6% (1/62 例)、6.3% (4/63 例)] であり、いずれの投与群においても消化管障害の発現頻度が高かった。

死亡例は、ITCZ-OS 群 2 例 (被験者番号：0103、1310)、FLCZ-TAB 群 2 例 (被験者番号：2703、0101) の計 4 例に認められた。このうち 3 例は安全性とは無関係の理由 (選択基準不適合、効果不十分のため同意を撤回) により、治験を中止した後に死亡 (ニューモシスティスカリニ感染 (被験者番号：1310)、敗血症 (被験者番号：2703)、心停止 (被験者番号：0101)) した。ITCZ-OS 群の 1 例 (被験者番号：0103) は、治験薬投与 8 日目に旅行に出かけ、治験薬投与 10 日目に旅先にて入院し、死亡した。入院先の医療機関へ診療記

録の情報提供を求めたが、医療機関より拒否された。このため詳細は不明であった。

死亡以外の重篤な有害事象は ITCZ-OS 群 11.3% (7/62 例)、FLCZ-TAB 群 23.8% (15/63 例) に認められ、ITCZ-OS 群の 1 例 (悪心、嘔吐、脱水症) と、FLCZ-TAB 群 2 例 (血小板減少症及び接触性皮膚炎) は副作用とされた。その他の重要な有害事象 (死亡及び重篤な有害事象以外で、投与中止に至った有害事象) は、ITCZ-OS 群 1.6% (1/62 例)、FLCZ-TAB 群 3.2% (2/63 例) に認められた。FLCZ-TAB 群の 2 例に認められた「下痢」、「倦怠感」及び「無力症」は副作用とされた。

臨床検査に関しては、肝機能検査値において治験薬投与開始前は正常値を示し投与後に異常値を示した症例が、ITCZ-OS 群 5/62 例、FLCZ-TAB 群 6/63 例に認められたが、いずれも臨床的に問題とはされなかった。また、臨床検査値異常により治験を中止した症例は認めなかった。

バイタルサインとして血圧 (収縮期、拡張期)、心拍数、呼吸数、体温及び体重について検討した。いずれにおいても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

## 2) AIDS 患者対象の海外第 II 相臨床試験<参考資料> (5.3.5.1-5: ITR-INT-2 <19■■年■■月～19■■年■■月>)

AIDS 患者に発症した口腔カンジダ症の合併を含む食道カンジダ症 (目標症例数 100 例以上) を対象に、本剤と FLCZ-CAP の同等性を検討するため、無作為化二重盲検比較試験が海外 1 施設で実施された。用法・用量は、ダブルダミー法により本剤 (内用液 10mg/mL) 10 mL を 1 日 2 回あるいは FLCZ-CAP 50mg を 1 日 1 回、7 日間の経口投与 (持続投与時) とされ、臨床症状が消失した症例のみパルス療法に移行し、本剤 10mL を 1 日 2 回あるいは FLCZ-CAP 50mg を 1 日 1 回、1 週間に 1 日投与を 12 週間継続とされた。

総組入れ症例数 119 例のうち、来院が 1 回のみ、来院が 1 回のみで食道カンジダ症が内視鏡で確認されなかった 6 例を除く 113 例 (ITCZ-OS 群 : 58 例、FLCZ-CAP 群 : 55 例) が安全性及び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投与 7 日後における有効例 [口腔カンジダ症における発赤、剥離可能な白斑、痛み/灼熱感及び食道カンジダ症における嚥下困難をそれぞれ 4 段階で評価し、スコア合計の投与開始前からの減少率から総合評価を判断した治癒及び著明改善及び他覚所見の評価ができない場合は自覚症状のスコアの減少率が 66%以上の症例] は、ITCZ-OS 群で 93.0% (53/57 例)、FLCZ-CAP 群で 89.1% (49/55 例) であり、有効率の差の 95%信頼区間 [-0.067%, 0.145%] は、事前に設定した -0.15~0.15 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ともに  $p < 0.025$  であったことから同等性が検証された。また、口腔カンジダ症 (口腔病変) に対する有効率は、ITCZ-OS 群 87.5% (49/56 例)、FLCZ-CAP 群 88.9% (48/54 例) であり、有効率の差の 95%信頼区間 [-0.134%, 0.107%]、かつ同等性検定における各片側検定の検定の結果がともに  $p < 0.025$  であったことから同等性が検証された。

安全性について、有害事象は、持続投与期間では、ITCZ-OS 群 20.7% (12/58 例)、FLCZ-CAP 群 16.4% (9/55 例) に認められ、持続投与後のパルス療法期間では、ITCZ-OS 群 21.4% (9/42 例)、FLCZ-CAP 群 21.6% (8/37 例) に認められた。

死亡例は ITCZ-OS 群において 14 例 (持続投与期間 7 例、パルス療法期間 7 例)、FLCZ-CAP 群において 12 例 (持続投与期間 5 例、パルス療法期間 7 例) に認められた。

重篤な有害事象は ITCZ-OS 群において 15 例〔持続投与期間 13.8% (8/58 例)、パルス療法期間 16.7% (7/42 例)〕、FLCZ-CAP 群において 14 例〔持続投与期間 12.7% (7/55 例)、パルス療法期間 18.9% (7/37 例)〕が認められた。

ITCZ-OS 群 15 例〔持続投与期間 15.5% (9/58 例)、パルス療法期間 14.3% (6/42 例)〕、FLCZ-CAP 群において 13 例〔持続投与期間 10.9% (6/55 例)、パルス療法期間 18.9% (7/37 例)〕が有害事象により治験中止とされた。

血液生化学検査、血液学的検査、尿検査及びバイタルサインには有意な変動は認められなかった。

### 3) HIV 陽性患者対象の海外第Ⅲ相臨床試験<参考資料> (5.3.5.1-6: ITR-INT-3 <19■■年■■月～19■■年■■月>)

HIV 陽性患者に発症した口腔カンジダ症と食道カンジダ症(目標症例数 240 例)を対象に、本剤と FLCZ-CAP との同等性を検討するため、多施設共同無作為化二重盲検比較試験が、海外 19 施設で実施された。用法・用量は、ダブルダミー法により本剤(内用液 10mg/mL) 10 mL を 1 日 2 回あるいは FLCZ-CAP 100mg を 1 日 1 回、7 日間の経口投与(持続投与時)とされ、臨床症状が消失した症例のみパルス療法に移行し、本剤 10mL を 1 日 2 回あるいは FLCZ-CAP 100mg を 1 日 1 回、1 週間に 1 日投与を 12 週間継続とされた。

総組入れ症例数 267 例のうち、治験薬の投与が行われなかった 2 例を除く 265 例(ITCZ-OS 群 133 例、FLCZ-CAP 群 132 例)が安全性評価例とされ、さらに基準(1 回以上の服薬、1 回以上の来院、真菌学的検査でカンジダ属が陽性、剥離可能な白苔又は病変、内視鏡検査で食道カンジダ症の診断)を満たさなかった 29 例を除く 234 例(ITCZ-OS 群 122 例〔口腔カンジダ症 97 例、口腔及び食道カンジダ症 23 例、食道カンジダ症 2 例〕、FLCZ-CAP 群 112 例〔口腔カンジダ症 93 例、口腔及び食道カンジダ症 19 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投与 7 日後における有効率(〔口腔カンジダ症における発赤、剥離可能な白斑、痛み/灼熱感及び食道カンジダ症における嚥下困難をそれぞれ 4 段階で評価し、スコア合計の投与開始前からの減少率から総合評価を判断した治癒及び著明改善及び他覚所見の評価ができない場合は自覚症状のスコアの減少率が 66%以上の症例〕は、ITCZ-OS 群で 86.1% (105/122 例)、FLCZ-CAP 群で 86.6% (97/112 例)であり、有効率の差の 95%信頼区間 [−0.094%, 0.083 %] は、−0.15~0.15 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ともに  $p < 0.025$  であったことから同等性が認められた。

安全性について、有害事象は、持続投与期間では、ITCZ-OS 群 26.3% (35/133 例)、FLCZ-CAP 群 29.5% (39/132 例)に、パルス療法期間では、ITCZ-OS 群 30.1% (31/103 例)、FLCZ-CAP 群 27.8% (30/108 例)に認められた。いずれかの投与群で 3 例以上に認められた有害事象は下表の通りであった。

	ITCZ-OS 群		FLCZ-CAP 群	
	持続投与期間 (n=133)	パルス療法期間 (n=103)	持続投与期間 (n=132)	パルス療法期間 (n=108)
有害事象 (例数)				
腹痛	10 (7.5%)	1 (1.0%)	2 (1.5%)	2 (1.9%)
悪心	7 (5.3%)	2 (1.9%)	5 (3.8%)	1 (0.9%)
下痢	6 (4.5%)	2 (1.9%)	7 (5.3%)	6 (5.6%)
嘔吐	4 (3.0%)	1 (1.0%)	4 (3.0%)	—
味覚異常	3 (2.3%)	—	1 (0.8%)	—
口内乾燥	3 (2.3%)	—	—	—
発熱	1 (0.8%)	2 (1.9%)	4 (3.0%)	3 (2.8%)
結核	—	4 (3.9%)	—	1 (0.9%)
死亡	—	2 (1.9%)	1 (0.8%)	5 (4.6%)
感染	—	2 (1.9%)	1 (0.8%)	3 (2.8%)

重篤な有害事象は、ITCZ-OS 群で 5 例、FLCZ-CAP 群で 12 例に認められた。有害事象により治験中止に至った症例は、ITCZ-OS 群 24 例〔持続投与期間：6.8% (9/133 例)、パルス療法期間：14.6% (15/103 例)〕、FLCZ-CAP 群において 24 例〔持続投与期間：8.3% (11/132 例)、パルス療法期間：12.0% (13/108 例)〕に認められ、両群とも主に消化管障害によるものであった。

血液学的検査、血液生化学的検査には、一貫した変動は認められず、バイタルサイン（心拍数、血圧及び体温）においても、治験薬投与開始時からの変動、投与群間のいずれにおいても有意差は認められず、臨床的に問題は認められなかった。

(4) 内臓真菌症に対する国内第Ⅱ相臨床試験<参考資料> (5.3.5.2-1: JK1211-3 <19■■年■■月～19■■年■■月>)

造血器悪性疾患等に伴う免疫不全状態で内臓真菌症あるいは内臓真菌症の疑いと診断された患者（目標症例数 40 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 21 施設で実施された。用法・用量は、本剤（内用液 10mg/mL）10mL（100mg 群）あるいは 20 mL（200mg 群）を 1 日 1 回、空腹時に経口投与とされた。投与期間は 2 週間以上、8 週間以内とされた。

総投与症例数 21 例（100mg 群 10 例、200mg 群 11 例）全例が安全性評価例とされた。治験を完了した症例は、100mg 群 4 例、200mg 群 9 例の計 13 例であった。

有害事象は 100mg 群 6/10 例（60.0%）8 件、200mg 群 5/11 例（45.5%）26 件に発現し、そのうち副作用は、100mg 群 1/10 例（10.0%）、200mg 群 4/11 例（36.4%）に発現した（100mg 群で移植片対宿主病（中等度）1 件、200mg 群で悪心 2 件及び嘔吐 1 件（いずれも中等度）、下痢 3 件及び蕁麻疹 1 件（いずれも軽度））。

死亡例は 2 例（登録番号 08-01：71 歳、女性、7 日間投与、間質性肺炎の悪化による呼吸不全により死亡、症例番号 17-01：61 歳、男性、10 日間投与、治験中止 2 日後に原疾患である骨髄異形成症候群の増悪により死亡）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された【機構注：間質性肺炎の症例は治験開始前より存在した合併症の間質性肺炎の悪化による呼吸不全により治験薬の投与 7 日目で死亡した。CRF の記載では、合併症である両側肺野の間質性肺炎は、治験薬投与の 23 日前から治験薬投与開始日にかけて悪化の傾向にあり、被検者の状態を総合的に判断し、治験薬との因果関係が否定されたものと考えられる】。

死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査値異常変動は、100mg 群 50.0% (5/10 例)、200mg 群 63.6% (7/11 例) に認められ、臨床検査値異常の発現率は、100mg 群 10.0% (1/10 例)、200mg 群 18.2% (2/11 例) であった。臨床検査値異常の内訳は、100mg 群で $\gamma$ -GTP 上昇、200mg 群で白血球減少及び好酸球増多であった。臨床検査値の異常変動により治験を中止した症例はなかった。

#### <機構における審査の概略>

機構は、主に以下の点について審査を行った。

##### (1) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症治療における本薬と類薬との位置付けについて尋ねた。申請者は以下のように回答した。

本邦において口腔咽頭カンジダ症（口腔カンジダ症）又は食道カンジダ症（消化器又は消化管真菌症）等の適応を有する代表的な抗真菌薬〔全身作用型薬剤：ITCZ-CAP、フルコナゾール（以下、FLCZ）、局所作用型薬剤：ミコナゾール（以下、MCZ）、アムホテリシン B（以下、AMPH-B）、CTZ-TR〕のうち、AMPH-B は小児のみ、CTZ-TR は HIV 陽性患者における軽症から中等症の口腔カンジダ症の効能・効果に限定され、FLCZ は口腔カンジダ症としての適応症は有していないが、本剤の他剤に対する臨床的位置付けについて以下の様に考える。

安全性の観点から ITCZ-OS は、主に HP- $\beta$ -CD に起因すると考えられる胃腸障害、並びに ITCZ による薬物相互作用及び肝障害等に留意して臨床の場で使用する必要性があると考えられるが、既に販売されている ITCZ-CAP と比べて、また FLCZ、CTZ-TR、AMPH-B 及び MCZ と比べても十分、忍容性を有するものと考えられる。また、有効性の観点から、臨床現場において口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症に対し有効な全身作用を有する唯一の抗真菌内用液剤と位置付けられる。したがって、口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症による嚥下困難や加齢による嚥下能力の低下が認められ、固形剤の服薬が困難な患者、更に全身性に免疫状態の低下した易感染患者で発症した口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症では、病変部位から全身への播種の可能性があるため、全身作用を有し服薬しやすい内用液剤として ITCZ-OS が推奨されると考えられる。

次に、機構は、本剤（ITCZ-OS）と①内臓真菌症②深在性皮膚真菌症③難治性あるいは汎発性の表在性皮膚真菌症（爪白癬以外）④爪白癬の効能効果を有する既承認製剤（ITCZ-CAP）と本剤との使い分けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

ITCZ-CAP が固形剤であること及び非食事下での吸収が不良である等の剤形的及び薬物動態学的理由により、ITCZ-CAP が使用し難い患者、早期に治療効果を期待する点で ITCZ-CAP が使用し難い患者に対して本剤の使用が有用であり、具体的には、嚥下障害や咽頭痛等によりカプセル剤等の固形剤の服薬が困難な口腔咽頭カンジダ症や食道カンジダ症の患者、高齢者などの嚥下能力の低下した患者や、基礎疾患が重篤で全身状態が悪く十分な食事が摂れない場合に食直後の内服が必須である ITCZ-CAP を使用できない患者、制酸剤を併用しているため ITCZ-CAP の使用が制限される患者、発症要因となる免疫低下状態が重度であり、口腔咽頭及び食道から他の部位へカンジダの播種の感染による重症化が考えられるため、より早い治癒

が望まれる場合に、効果の立ち上りが遅い ITCZ-CAP が使用できない患者に対しては本剤が望ましく、本剤で問題となる胃腸障害が認められた患者や薬剤の携帯性を考慮した場合には、ITCZ-CAP が用いられる。

機構は、米国感染症学会のカンジダ症治療におけるガイドライン (Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2004 ; 38: 161-89) で、口腔咽頭及び食道カンジダ症に対して、全身作用型の FLCZ (100mg/日、7~14 日間) と本剤 (200mg/日、7~14 日間) の臨床効果は同等であり、局所作用型の CTZ-TR (10mg トローチ、1 日 5 回) やナイスタチンと同等以上とされ、推奨されていることを鑑みても、類薬との位置付けに関しては申請者の見解は了承できるものとする。

しかし、機構は、ITCZ-CAP との使い分けに関しては、申請者の見解を了承し兼ねる。申請者は、「免疫低下状態が重度である患者のように、口腔咽頭及び食道から他の部位へカンジダの播種等の感染による重症化が考えられるため、より早い治癒が望まれる場合」には本剤が望ましいと述べているが、このような点については、十分な確認がなされておらず、ITCZ-CAP に優先して本剤を使用する根拠は得られていないと考える。また、空腹時や制酸条件下においても安定した血中濃度が得られるという特徴を有していることから、固形製剤の嚥下が困難であり、かつ、胃の酸度が低下していることも多い高齢者においては、口腔咽頭カンジダ症や食道カンジダ症のみならず、ITCZ-CAP が有する他の真菌感染症に対しても使用が推奨されるのではないかと機構は考える。また、米国感染症学会のカンジダ症治療におけるガイドライン (Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2004 ; 38: 161-89) では、好中球減少患者の深在性真菌症に対する予防的投与、及び抗生物質不応症を伴う好中球減少症患者に対し、ITCZ 注射剤 (ITCZ-IV) 投与後の継続療法 (経験的治療) に本剤が推奨されていることもあり、市販後には、本申請効能・効果 (口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症) のみに限定されて使用されず、ITCZ-CAP が有する他の効能・効果に対しても使用されることが懸念されることについて、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。

本剤については、国内における有効性及び安全性は十分に確認されていない点もあることから、口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症だけでなく、深在性真菌症に対する ITCZ-IV 投与後の本剤の継続療法及び予防の使用に関して情報収集を行い、今後の使用実態を参考に開発について検討する。また、適応外使用の回避のための方策について、市販後に医薬情報担当者が適正使用の周知徹底を行うこととする。

機構は、適応外使用の回避の具体的な方策については専門協議における議論も踏まえて、検討したいと考える。また、本剤の適応症に関しては「(4) 効能効果について」で後述することとする。

## (2) 有効性について

### 1) 口腔咽頭カンジダ症

機構は、免疫状態の異なる患者をひとつの集団として評価することは、申請者も認めるように口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症の発症時の病態・病勢も多様であることから、例えばがん化学療法に伴う骨髄抑制が発症要因となっているような患者においては、免疫状態の改善が真菌感染症の改善につながる可能性があり、本薬の抗真菌効果を適切に評価する

対象とはならないものとする。国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-06 試験）における投与開始前の好中球数が  $500/\text{mm}^3$  以下の 5 例で（登録番号：06-03、09-05、22-02、31-02、36-02；いずれも ITCZ-OS 群、全般改善度「治癒」）、いずれも G-CSF 製剤が投与されており、第 8 日目（又は中止時）評価時には、いずれも  $1000/\text{mm}^3$  以上に上昇していた。また、本剤群において、治験薬投与中に併用されていた免疫抑制剤の減量・中止があった患者 8 例に認められ、免疫状態の改善傾向により「治癒」に至った可能性が否定できない症例が認められる。

機構は、海外臨床試験の対象集団（HIV 陽性患者〔後天性免疫不全症候群（AIDS）〕）のように、免疫状態が治験期間中に大きく変化しないような被験者集団を対象とすべきであると考えているが、国内での試験の実施可能性が低いことも理解できる。したがって、個々の症例の免疫状態を評価することは困難であるが、国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-06 試験）において、好中球数の改善した 5 例及び免疫抑制剤を中止・減量した 6 例（2 例については、真菌学的検査陰性のため、予め除外済み）に関しては、有効性評価集団からは除外することが妥当であると機構は判断し、申請者に当該症例を「不明」として再解析するよう求めている。

次に機構は、口腔咽頭カンジダ症を対象とした国内第Ⅲ相試験において、海外試験で用いられた第三者評価を実施しなかった理由を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

国内において第三者評価者として外来診療に常駐させることが現実的に困難であること、盲検性を担保し評価することが困難であると考えられたことから、国内第Ⅲ相試験において第三者評価を実施することは困難であると判断した。また、口腔咽頭カンジダ症や食道カンジダ症を含む深在性真菌症において、国内及び海外で確立された評価方法が存在しないことから、有効性評価の信頼性・客観性を担保可能である方法を検討した結果、以下のように評価している。

海外臨床試験を参考に、代表的な自覚症状として「痛み」、「嚥下困難」及び他覚所見として「白苔」、「発赤」を選択し、臨床症状スコアの判定基準を外国で実施された臨床試験に準じて設定し、有効性の主要評価項目である全般改善度は、これらの自覚症状及び他覚所見の各項目についてスコア化し、それらのスコア合計から減少率を算出した後、あらかじめ設定した全般改善度の判定基準に基づき 5 段階で判定することとし、さらに全般改善度を補足する目的で、副次評価項目として真菌学的効果についても判定することとした。

なお、国内第Ⅲ相試験における全般改善度の結果は、真菌学的効果の結果とのクロス集計から、ほぼ相関していたと考えられ、今回設定した有効性の評価項目及び評価方法は信頼性・客観性を確保し得たと考える。

機構は、クロス集計から申請者が、全般改善度の結果と真菌学的効果はほぼ相関していたと述べているが、機構は、真菌学的効果の「消失」のみに着目した場合、必ずしも全般改善度が高くなるにつれ、真菌学的効果が高くなるという相関はみられておらず、客観性が維持されていたことの証明にはならないと考える。しかしながら、副次評価項目とされた真菌学的効果においても ITCZ-CAP に比較し、より高い消失率が認められており、本剤の口腔咽頭カンジダ症に対する有効性は確認されていると機構は判断する。

### 第8日目の全般改善度と真菌学的効果のクロス集計

ITCZ-OS		全般改善度					計
		治癒	著明改善	改善	不変	悪化	
真菌学的効果	消失	20	18	11	4	0	53
	減少	7	5	2	0	0	14
	不変	1	1	2	0	0	4
	悪化	0	0	0	3	0	3
	計	28	24	15	7	0	74

ITCZ-CAP		全般改善度					計
		治癒	著明改善	改善	不変	悪化	
真菌学的効果	消失	8	8	7	5	0	28
	減少	13	5	12	2	0	32
	不変	2	3	10	2	0	17
	悪化	2	1	3	2	0	8
	計	25	17	32	11	0	85

#### 2) 食道カンジダ症

機構は、食道カンジダ症に対する海外第Ⅲ相試験について、対照薬を ITCZ-CAP とせず FLCZ-TAB とした理由を尋ねたところ、米国において ITCZ-CAP は 1992 年に承認されているが、カンジダ症に対する適応を取得していないため、適応を有する経口抗真菌剤のうち、カンジダ症の治療において実績のある FLCZ-TAB を選択した、と申請者は説明した。

次に、機構は、食道カンジダ症において、海外第Ⅲ相試験 (ITR-USA-12) における真菌培養陰性率 [79.2% (38/48 例)] が、内視鏡的治癒率 [89.8% (44/49 例)] 及び有効率 [94.3% (50/53 例)] に劣ることから、症状の改善をもって投与中止した被験者に対する再発について、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

食道カンジダ症を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ITR-USA-12) において、投与終了時の臨床評価が「治癒」又は「改善」とされた 102 例のうち、88 例 (ITCZ-OS 群 44 例、FLCZ-TAB 群 44 例) について 4 週間の追跡調査を行い「再発」を評価した結果、ITCZ-OS 群で 18.2% (8/44 例) に、FLCZ-TAB 群で 27.3% (12/44 例) に再発を認めたものの、解析例数における検出力不足のため、両投与群間の統計学的な有意差や同等性を検証することはできなかった (群間差の 95%CI : [-0.265 %, 0.083 %])。ITCZ-OS 群で追跡調査 14 日目までに再発が見られた症例は 6 例、さらに追跡調査 28 日目までに再発が見られた症例は 3 例 (うち 1 例は 49 日目に再発) であった。FLCZ-TAB 群では、追跡調査 14 日目又は 28 日目までに再発が見られた 12 例のうち、治験薬投与終了時の培養検査が陽性の症例は 3 例であった。

#### ITR-USA-12 での ITCZ-OS 群における再発症例

被験者番号	臨床評価	内視鏡的評価	投与終了時の培養検査	再発 (14 日目)	再発 (28 日目)
0508	治癒	治癒	陽性 ( <i>C.glabrata</i> )	あり	
0901	治癒	治癒	陰性	あり	
1301	治癒	治癒	陰性	あり	
1305	治癒	治癒	陰性	あり	
1507	治癒	治癒	陰性	あり	
2301	治癒	治癒	陰性	あり	
0301	治癒	治癒	陽性 ( <i>C.glabrata</i> )	—	49 日目に再発
0512	治癒	治癒	陰性	—	あり
0702	治癒	治癒	陰性	—	あり



また、臨床評価及び内視鏡的評価において治癒又は改善と判定された症例のうち、投与終了時の培養検査が陽性であった症例 7 例のうち、再発となった症例は 2 例（被験者番号 0301、0508）のみであった。なお、FLCZ-TAB 群では 8 例のうち再発となった症例は 3 例であった。

これらの結果から、投与終了時の培養検査結果と再発の間には明らかな関連性が認められず、症状の改善をもって ITCZ-OS の投与を終了した場合でも、再発への影響は少ないものと推察された。

さらに、機構は、食道カンジダ症に対する国内試験を実施せず、海外第Ⅲ相試験を評価資料とすることが可能と考えた理由を申請者に尋ねたところ、申請者は以下のように説明した。

口腔咽頭カンジダ症を対象とした ITR-USA-8（HIV 陽性/AIDS：67 例、non-AIDS：14 例）では、HIV 陽性/AIDS、non-AIDS の層別解析の結果、有効率〔HIV 陽性/AIDS 群 77.0%（47/61 例）vs. non-AIDS 群 78.6%（11/14 例）〕、真菌学的効果〔65.6%（40/61 例）vs. 57.1%（8/14 例）〕、培養陰性率〔63.9%（39/61 例）vs. 42.9%（6/14 例）〕及び有害事象発現率〔50.7%（34/67 例）vs. 71.4%（10/14 例）〕であり、HIV 陽性/AIDS、non-AIDS による大きな相違は認められなかった。また、国内第Ⅲ相試験において国内外で違いが認められた性別、年齢、身長及び体重で層別解析を行った結果、サブグループ間で有効性及び安全性に対する影響は認められなかった。

国内第Ⅲ相試験における ITCZ-OS 群の層別解析（性別、年齢、体重）

サブグループ		有効性		安全性	
		著効率	95% CI	有害事象発現率	95% CI
性別	男性	66.7 % (24/36 例)	[49.0%, 81.4%]	73.5 % (36/49 例)	[58.9%, 85.1%]
	女性	73.7 % (28/38 例)	[56.9%, 86.6%]	56.4 % (31/55 例)	[42.3%, 69.7%]
年齢	65 歳未満	66.7 % (18/27 例)	[46.0%, 83.5%]	65.2 % (30/46 例)	[49.8%, 78.6%]
	65 歳以上	72.3 % (34/47 例)	[57.4%, 84.4%]	63.8 % (37/58 例)	[50.1%, 76.0%]
体重	60 kg 未満	50 kg 未満	67.7 % (21/31 例)	64.0 % (48/75 例)	[52.1 %, 74.8 %]
		50 kg 以上 60 kg 未満	73.9 % (17/23 例)		
	60 kg 以上	70.0 % (14/20 例)	[45.7%, 88.1%]	65.5 % (19/29 例)	[45.7 %, 82.1 %]

以上から、患者背景の異同による ITCZ-OS の有効性への影響はないと考えられ、本邦における食道カンジダ症の治療においても、口腔咽頭カンジダ症の治療と同様に ITCZ として 1 日 1 回 200mg/日の用法・用量で、ITR-USA-12 と同様の有効性が得られると考え、国内で食道カンジダ症を対象とした試験を行わずに、ITR-USA-12 を評価資料として申請することは妥当と考えた。

機構は、以下の通り考える。申請者は、患者背景の異同による有効性への影響はないと考えているが、国内外の試験間では AIDS 患者、non-AIDS 患者の割合が異なるなど、「(2) 1) 口腔咽頭カンジダ症」においても記述した通り、免疫状態の相違が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないと考える。したがって、国内の試験結果においては、海外臨床試験よりも患者の免疫状態による影響を大きく受けている可能性は否定できないと考える。しかしながら、