

国内では既承認の ITCZ-CAP が内臓真菌症として、食道カンジダ症の適応を有しており、本剤の曝露量は ITCZ-CAP を下回るものではないこと、海外臨床試験において口腔咽頭カンジダ症と食道カンジダ症の有効性に大きな差は認められていないこと、起炎菌の薬剤感受性等は国内外で大きく異なることから、日本人における食道カンジダ症に対しても本剤の有効性は十分期待されると考える。

以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

(3) 安全性について

ITCZ/HP-β-CD のラット及びイヌにおける反復経口投与毒性試験において、副腎皮質、肝臓、腎臓、大腸及び膵臓に対する影響が認められており、副腎皮質に対する影響は ITCZ のみに、肝臓に対する影響は ITCZ 及び HP-β-CD に、腎臓、大腸及び膵臓に対する影響は HP-β-CD のみに起因する所見であると考えられた（詳細は「3. (iii) 毒性試験成績の概要」の項参照）。

申請者は、本剤を使用する際には、既に ITCZ-CAP にて報告されている重大な副作用であるうっ血性心不全（頻度不明）、肺水腫（頻度不明）、肝障害（5%未満）、皮膚粘膜眼症候群（0.1%未満）の発現及び薬物相互作用に特に注意するとともに、重篤ではないものの HP-β-CD に起因すると考えられる副作用（主として胃腸障害）が発現する可能性があることに十分留意する必要がある、と説明しており、本剤は既承認の ITCZ-CAP との薬物動態の相違（生物学的利用率の増加）及び HP-β-CD に基づく安全性に注意する必要があるものと機構は考える。

1) 胃腸障害

本剤による胃腸障害は、溶解補助剤として使用されている HP-β-CD に起因すると考えられる。体内に吸収されにくい多糖類を大量に経口摂取した場合と同様、腸管内の浸透圧上昇により下痢や軟便等の胃腸障害（浸透圧性軟便）を発生することが予想され、実際、国内第 I 相試験の HP-β-CD 溶液（400mg/mL）群において、単回投与試験では、本剤 10mL 群（ITCZ/HP-β-CD: 100mg/4g/mL、以下同様）の 1/6 例、HP-β-CD 溶液 40mL 群では 1/2 例、本剤 40mL 群で 3/6 例で、治験薬との因果関係が「多分なし」又は「可能性あり」と判断された軽度な軟便又は下痢が認められ、反復投与試験では、HP-β-CD 溶液 10mL 群の 1/3 例、本剤 20mL 群の 2/7 例で、治験薬との因果関係が「可能性あり」の軽度な軟便が認められた。以上から、ヒトにおける HP-β-CD の単回及び反復経口投与による軟便の発現用量は 10mL（HP-β-CD として 4g）で、単回投与試験から軟便の発現は用量依存性であることが示唆されているが、いずれも軽度である点からは忍容性は許容され得るものと考えられる。

国内第 III 相試験（JK1211-JPN-06）において、他の有害事象の発現率は、両群ともほぼ同様であったが、ITCZ-OS 群で認められた有害事象の器官別大分類では、「胃腸障害」が最も多く〔38.5%（40/104 例）〕、かつ、ITCZ-CAP 群〔16.3%（17/104 例）〕より多く認められた。胃腸障害のうち、軟便（ITCZ-OS 群、ITCZ-CAP 群（以下同順）；15.4%、2.9%）、下痢（10.6%、2.9%）、悪心（5.8%、1.0%）、腹痛（2.9%、0.0%）は、本剤群で ITCZ-CAP 群より高い発現率であったが、いずれも軽度から中等度であり、治験薬投与中もしくは投与終了後に消失又は軽快した。副作用でも、本剤群で「胃腸障害」〔28.8%（30/104 例）〕が

多く発現し、かつ、ITCZ-CAP 群 [8.7% (9/104 例)] より高く、「胃腸障害」以外の副作用の発現率はほぼ同程度であった。有害事象により中止した症例 [ITCZ-OS 群 8.7% (9/104 例)、ITCZ-CAP 群 2.9% (3/104 例)] の中止理由においても「胃腸障害」が最も多く認められた<ITCZ-OS 群 4.8% (5/104 例) [うち、下痢による中止例は 2 例]、ITCZ-CAP 群 1.0% (1/104 例) >。

ITCZ-OS 群で認められた副作用のうち、胃腸障害は下表の通り、軟便及び下痢が多く認められた。

胃腸障害	ITCZ-OS 群 (n=104)				
	多分なし 例数 (%)	可能性小 例数 (%)	可能性大 例数 (%)	ほぼ確実 例数 (%)	計 例数 (%)
軟便	1(1.0)	3(2.9)	9(8.7)	1(1.0)	14 (13.5)
下痢	0(0.0)	1(1.0)	5(4.8)	1(1.0)	7 (6.7)
悪心	0(0.0)	3(2.9)	2(1.9)	0(0.0)	5 (4.8)
腹痛	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	1 (1.0)
嘔吐	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	1(1.0)
腹部膨満	0(0.0)	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
消化不良	2(1.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(1.9)
腹部不快感	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
口腔内痛	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)
歯周炎	1(1.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.0)

ITR-USA-12 試験では、ITCZ-OS 群において「消化管障害 (特に悪心、下痢)」が多く認められたが、いずれも軽度から中等度であった。有害事象により中止した症例は ITCZ-OS 群 4.8% (3/62 例)、FLCZ-TAB 群 6.3% (4/63 例) であり、そのうち治験薬に起因すると考えられた有害事象は消化管障害によるものが多かった [21.0% (13/62 例)]。

参考資料の海外 10 試験の併合解析でも、ITCZ-OS 群において、最も頻度の高い有害事象は、「消化管障害」 [23.5% (209/889 例)] であり、有害事象により中止した症例では、器官別大分類において「消化管障害」による中止が最も多かった [4.3% (38/889 例)]。

機構は、浸透圧性下痢から脱水を来す危険を考え、国内第Ⅲ相試験における脱水を来した症例に関して、申請者に尋ねたところ、申請者は以下のように回答した。

「脱水」を発現した症例は、ITCZ-CAP 群で中等度の 1 例 (登録番号: 12-01) のみであり (因果関係は「関連なし」)、ITCZ-OS 群では認められず、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、BUN、クレアチニン、BUN/クレアチニン比、カリウム、尿検査及び心電図検査についても、臨床上問題となる異常変動傾向は認められず、さらに、ITCZ-OS 群と ITCZ-CAP 群で、下痢を発現した症例と発現しなかった症例でサブグループ解析を実施した結果においても、「ITCZ-OS-下痢あり」群に特徴ある傾向は認められなかった。以上から、軟便又は下痢によって誘発される可能性が高いと考えられた脱水を示唆する所見もなく、臨床試験で認められた軟便又は下痢はいずれも忍容し得るものと判断した。

さらに、機構は、「脱水」を発現した症例は高齢者 (78 歳) であったこと、「下痢」が ITCZ-OS 群の高齢者で頻度の高かったことから、一般的に、軽度の脱水が潜在していると考えられる高齢者での忍容性に関して申請者に尋ねた。

申請者は、高齢者に対する本剤の使用は、十分な忍容性を有すると考えられるものの、非

高齢者と比べて安全性の面から全く問題がないとは言い難いため、添付文書案中の【使用上の注意】における「慎重投与」、「高齢者への投与」の項目において、「本剤は、高齢者又は腎不全患者でも特に用量調節の必要性はないとされているが、高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、消化器症状等副作用があらわれた場合は休薬するなど慎重に投与すること。」と記載して注意喚起していると説明した。

機構は、この回答を現段階における対応としては了承するものの、市販後において更なる情報収集をする必要があると考える。

なお、海外での ITCZ-OS 市販後から 2004 年 3 月 31 日までに市販後の自発報告として報告された重篤な有害事象は、胃腸障害として 3 件（腹痛 NOS、抗生物質関連大腸炎、下痢 NOS 各々 1 件）が報告されている。

2) 腎機能障害

国内第Ⅲ相試験で、「腎臓に関連する有害事象」は ITCZ-OS 群のみに 1 例（登録番号：07-04）認められたが、「多分なし」とされた。本例は、慢性関節リウマチの 68 歳女性で、治験期間中（ITCZ-OS 投与開始から投与終了 14 日後まで）において発現しておらず、ITCZ-OS 投与終了 25 日目に呼吸不全を認め、投与終了 28 日目に心不全、腎機能不全及び胸水を発現して入院している。

臨床検査値変動では、ITCZ-OS 群における関連性の否定できない検査項目は、尿タンパク、尿潜血が各々 1.9%（2/104 例）、BUN が 1.9%（2/103 例）、血清カリウムが 1.9%（2/104 例）で、血清クレアチニンには異常変動例は認めず、ITCZ-CAP 群を上回るものではなかった〔尿タンパク 1.9%（2/103 例）、尿糖 2.9%（3/103 例）、尿潜血 2.9%（3/103 例）、BUN 3.8%（4/104 例）、血清クレアチニン 2.9%（3/104 例）、血清カリウム 5.9%（6/102 例）〕。

また、安全性評価対象例（208 例）のうち、腎機能に障害を有すると考えられる疾患（慢性腎不全、急性腎不全、紫斑病性腎炎、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、嚢胞腎、膜性増殖性糸球体腎炎）を合併していた症例は 9 例（ITCZ-OS 群 6 例、ITCZ-CAP 群 3 例）で、ITCZ-OS 群の 3 例（登録番号：05-02、09-05、18-04）に BUN、クレアチニンの異常変動を認めたが、いずれも関連なしと判断された。

海外 10 試験の併合解析では「泌尿器系障害」は ITCZ-OS 群に 0.9%（8/889 例）〔「血尿」3 例（0.3%）、「アルブミン尿」、「排尿困難」、「多尿」、「腎機能障害」、「腎臓痛」、「尿路感染」が各々 1 例（0.1%）〕、FLCZ 群 2.5%（10/403 例）、CTZ-TR 群 1.2%（1/81 例）に認められた。

海外において、本剤の市販後から 2004 年 3 月 31 日までの自発報告として報告された重篤な有害事象では、腎および尿路障害として 1 件（急性腎不全）が報告されている。

機構は、経口投与された HP-β-CD はほとんど吸収されないものの、腸内細菌により環構造が加水分解された一部の代謝物が吸収され、腎臓に影響を及ぼす可能性について、申請者に尋ねたところ、HP-β-CD の腎臓に対する影響はわずかに吸収された未変化体の分解過程として認められる可逆性の適応性変化であり、腸内細菌により分解された HP-β-CD の代謝物が吸収された後、直接腎臓に対して影響する可能性は低いと考えられると回答した。

機構は、HP-β-CD による腎毒性の懸念はあるものの、国内第Ⅲ相試験において、既承認の ITCZ-CAP と腎毒性において大きな差異を認めていないことから、申請者の回答は妥当で

あるものと判断した。しかし、市販後において、特に腎機能障害患者等に対する長期投与時の安全性を含め、十分注意していく必要はあると考える。

3) 肝臓毒性

HP-β-CD は肝臓への影響が懸念され、国内第Ⅲ相試験における被験薬と関連の否定できない有害事象（副作用）は、器官別大分類「肝臓・胆管系障害」では ITCZ-OS 群及び ITCZ-CAP 群とともに 1/104 例（1.0%）で、臨床検査値異常変動においても、ITCZ-OS 群は ITCZ-CAP 群を大きく上回る肝臓毒性を示さなかった。ISS（Integrated Summary of Safety）における器官別大分類「肝臓・胆管系障害」は 19/889 例（2.1%）に発現し、肝臓に関わる grade2 以上の臨床検査値異常変動も下表のように、発現頻度は 0.2～2.5%であり、国内第Ⅲ相試験の ITCZ-OS の副作用発現頻度とほぼ同様であり、ITCZ-CAP の発現頻度とも大きな相違はないものと判断した。

本剤による肝臓毒性に関して、申請者は国内第Ⅲ相試験の結果から、ITCZ-OS と ITCZ-CAP に肝臓毒性に関する明らかな差は認められなかった、と説明した。

機構はこれを了承した。

	国内第Ⅲ相試験における副作用		有害事象（grade2 以上の臨床検査値異常変動）
	ITCZ-OS 群	ITCZ-CAP 群	ITCZ-OS 群
器官別大分類			
肝臓・胆管系障害	1/104 例（1.0%）	1/104 例（1.0%）	19/889 例（2.1%）
臨床検査値変動			
AST 増加	4/104 例（3.8%）	6/104 例（5.8%）	5/437 例（1.1%）
ALT 増加	4/104 例（3.8%）	7/104 例（6.7%）	4/442 例（0.9%）
LDH 増加	5/104 例（4.8%）	9/103 例（8.7%）	—
ALP 増加	3/104 例（2.9%）	6/104 例（5.8%）	1/435 例（0.2%）
γGTP 増加	3/104 例（2.9%）	6/104 例（5.8%）	10/398 例（2.5%）
総タンパク	0/104 例（0.0%）	2/104 例（1.9%）	—
総ビリルビン増加	0/104 例（0.0%）	1/103 例（1.0%）	1/442 例（0.2%）
総コレステロール低下	3/104 例（2.9%）	1/104 例（1.0%）	—

4) 海外 10 試験併合解析（添付資料 5.3.5.3-1、参考資料）

海外試験 10 試験（試験番号：ITR-USA-7、ITR-USA-8、ITR-USA-12、ITR-INT-2、ITR-INT-3、ITR-INT-27、ITR-GER-12、ITR-FRA-5、ITR-USA-94、ITR-ZAI-1）における安全性の併合解析結果が参考資料として提出された。

有害事象は、ITCZ-OS 群、FLCZ 群、CTZ-TR 群で、それぞれ 48.9%（435/889 例）、42.9%（173/403 例）、37.0%（30/81 例）に認められ、そのうち副作用は、それぞれ 18.2%（162/889 例）、17.9%（72/403 例）、14.8%（12/81 例）に認められた。器官別大分類で最も多く認められた事象は、消化管障害（ITCZ-OS 群〔24%〕、FLCZ 群〔19%〕、CTZ-TR 群〔25%〕）であり、他にいずれかの投与群で 5.0%以上に認められた事象は、一般的全身障害（ITCZ-OS 群〔13%〕、FLCZ 群〔13%〕、CTZ-TR 群〔6%〕）、抵抗機構障害（ITCZ-OS 群〔9%〕、FLCZ 群〔8%〕、CTZ-TR 群〔1%〕）、呼吸器系障害（ITCZ-OS 群〔8%〕、FLCZ 群〔9%〕、CTZ-TR 群〔4%〕）、皮膚・皮膚付属器障害（ITCZ-OS 群〔8%〕、FLCZ 群〔7%〕、CTZ-TR

群〔10%〕）、中枢・末梢神経系障害（ITCZ-OS群〔7%〕、FLCZ群〔5%〕、CTZ-TR群〔7%〕）、代謝・栄養障害（ITCZ-OS群〔3%〕、FLCZ群〔5%〕、CTZ-TR群〔2%〕）であった。なお、器官別大分類における「抵抗機構障害」及び「呼吸器系障害」の有害事象に関しては、基礎疾患（HIV陽性、AIDS等）との関連性が強く疑われた。

ITCZ-OS群56例、FLCZ群26例の死亡例が確認された。下表にITCZ-OS群の死亡例の詳細を示す。

試験番号	年齢	性別	投与量 (mg)	発現日	診断名
ITR-FRA-5	35	女	200	不明	肺炎、敗血症 (Septicaemia)
ITR-FRA-5	35	男	200	不明	リンパ腫、頭蓋内圧上昇、意識消失、呼吸窮迫
ITR-FRA-5	34	男	200	27日	出血
ITR-FRA-5	不明	男	200	不明	敗血症 (Septicaemia)、死亡
ITR-FRA-5	37	男	200→400	不明	死亡
ITR-FRA-5	39	男	200	不明	死亡
ITR-GER-12	33	男	400→200	不明	死亡
ITR-GER-12	23	男	400→200	不明	死亡
ITR-GER-12	32	男	400→200	不明	死亡
ITR-GER-12	34	女	400→200	不明	死亡
ITR-GER-12	37	男	400→200	不明	循環虚脱 (Cardiovascular collapse)、小腸炎、発熱、死亡
ITR-GER-12	46	男	400	21日	髄膜炎
ITR-GER-12	40	男	400	不明	循環虚脱 (Cardiovascular collapse)、死亡
ITR-GER-12	36	不明	400	5日	死亡
ITR-GER-12	44	男	400→200	15日	入院
ITR-GER-12	31	男	200	不明	入院
ITR-GER-12	34	男	200	不明	死亡
ITR-GER-12	48	男	400→200→400	不明	循環虚脱 (Collapse circulatory)、低血圧、頻脈
ITR-GER-12	38	男	400→200→400→200	不明	失調、呼吸困難、肺性心、肺炎、死亡
ITR-GER-12	24	男	400	9週	死亡
ITR-GER-12	33	男	400→600	不明	死亡
ITR-GER-12	26	男	400	13日	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、死亡、悪心、頭痛、浮動性めまい、会話障害
ITR-GER-12	60	男	200	23週	入院、死亡
ITR-GER-12	47	男	200	不明	敗血症 (Sepsis)、発熱、下痢、死亡
ITR-INT-2	42	男	不明	不明	死亡
ITR-INT-2	31	男	200	不明	肺炎、呼吸困難、死亡
ITR-INT-2	29	女	200	不明	死亡
ITR-INT-2	34	女	200	不明	死亡
ITR-INT-2	39	男	200	不明	敗血症 (Septicaemia)、死亡
ITR-INT-2	47	男	200	不明	死亡
ITR-INT-2	21	女	200	不明	敗血症 (Septicaemia)、死亡
ITR-INT-2	32	男	200	不明	死亡

試験番号	年齢	性別	投与量 (mg)	発現日	診断名
ITR-INT-2	不明	男	200	不明	敗血症 (Septicaemia)、死亡
ITR-INT-2	不明	男	200	6日	死亡
ITR-INT-2	44	男	200	不明	感染、死亡
ITR-INT-2	37	女	200	不明	死亡
ITR-INT-2	32	男	200	不明	肝炎、死亡
ITR-INT-2	不明	不明	200	不明	敗血症 (Septicaemia)、死亡
ITR-INT-2	27	女	200	不明	死亡
ITR-INT-3	31	男	200	1日	胆汁うっ滞性肝炎、悪心、嘔吐、脳症、黄疸
ITR-INT-3	37	男	200	不明	肺炎、死亡
ITR-INT-3	45	男	200	不明	死亡
ITR-INT-3	45	男	200	不明	自殺既遂
ITR-INT-3	26	男	200	不明	下痢、死亡
ITR-USA-7	54	男	200	不明	死亡
ITR-USA-7	29	男	200	不明	呼吸不全、喀血
ITR-USA-7	48	男	不明	0日	心停止
ITR-USA-8	64	女	200	不明	肺炎
ITR-ZAI-1	32	女	200	7日	死亡
ITR-ZAI-1	47	女	200	6日	死亡
ITR-USA-94	52	男	200	15日	脳血管発作
ITR-USA-94	54	男	200	15日 33日	ニューモシスティスカリニ肺炎、 肺虚脱
ITR-USA-94	46	男	200	-38日 1日 32日	ニューモシスティスカリニ肺炎 カボジ肉腫 うつ病
ITR-USA-94	41	男	200	8日 8日	脱水 悪液質
ITR-USA-12	39	男	200→100→ 200	10日	突然死
ITR-USA-12	39	男	200→100	1日	ニューモシスティス感染

死亡以外の重篤な有害事象は、ITCZ-OS 群 69 例、FLCZ 群 28 例、CTZ-TR 群 5 例の症例に認められた。

治験薬投与の中止に関連する有害事象発現率は、ITCZ-OS 群 12.5% (111/889 例)、FLCZ 群 11.9% (48/403 例)、CTZ-TR 群 3.7% (3/81 例) であった。ITCZ-OS 群では、器官別大分類において「消化管障害」による中止が 4.3% (38/889 例) で最も多く、以下、「一般的全身障害」3.7% (33/889 例)、「抵抗機能障害」1.7% (15/889 例)、「中枢・末梢神経系障害」0.9% (8/889 例)、「皮膚・皮膚付属器障害」0.9% (8/889 例)、「代謝・栄養障害」0.8% (7/889 例)、「呼吸器系障害」0.7% (6/889 例)、「肝臓・胆管系障害」0.6% (5/889 例) であった。

ITCZ-OS の安全性に及ぼす内因性要因 (性別、年齢別及び人種別) の影響について検討されたが、大きな相違は認めなかった。同様に、外因性要因の検討では、1 日投与量 (平均) 別の有害事象発現率は、明確な用量依存性は認められず [投与量 ≤ 100mg で 52.7% (49/93 例)、101~200 mg で 36.1% (258/715 例)、201~300 mg で 69.1% (38/55 例)、301~400 mg で 64.0% (16/25 例)]、投与期間とも関連性は認められなかった [投与期間 ≤ 7 日で 38.3% (49/128 例)、8~14 日で 45.5% (127/279 例)、15~28 日で 46.1% (100/217 例)、

29～84日で36.1% (60/166例)、 ≥ 85 日で26.4% (24/91例)]。

(4) 効能・効果について

機構は、食道カンジダ症の治療前に、上部消化管内視鏡検査を施行することの是非につき、申請者に説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

臨床症状として咽頭痛や嚥下痛を有している患者に食道カンジダ症の確定診断だけのために、侵襲を伴う内視鏡検査を実施することは、実地臨床では現実的ではないと予想され、また、本邦の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン第1版」(東京：医歯薬出版株式会社；2003：45-7)の、HIV領域において口腔咽頭カンジダ症を伴う患者が嚥下困難を訴える場合、非常に高率に食道カンジダ症を合併しているため、内視鏡検査を行うことなく治療を行ってよいとしていることから、内視鏡検査は患者の状態(基礎疾患等)を考慮して実施の必要性が検討されるべきである。

機構は、口腔咽頭カンジダ症を合併している患者では、臨床症状から上部消化管内視鏡検査を施行せず、診断的治療を行うことに関しては了承するものの、口腔咽頭カンジダ症を合併せず、免疫状態に影響を与える比較的重症な基礎疾患を有している患者においても、臨床症状のみで、本剤を経験的に投与することは、安全性の面からも、申請者の回答は妥当とは言えないものとする。つまり、患者の状態を考慮することは必要ではあるものの、適切に内視鏡検査を実施し、本剤による治療が必要とされる患者のみに投与されるべきであって、決して経験的投与がなされるべきものではないと考える。

また、機構は、推奨される投与期間に改善のなかった症例に対する再投与、または継続投与の可能性につき、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

口腔咽頭カンジダ症を対象とした国内第Ⅲ相試験(JK1211-JPN-06)において、ITCZ-OS投与により「第8日目：不変」→「第15日目：改善」又は「第8日目：改善」→「第15日目：著明改善」と改善傾向を示した症例は、それぞれ1例、3例であった。また、ITCZ-OS群における軟便、下痢及び悪心は大半が投与1日目～8日目に発現しており、投与9日目以降に特定の有害事象の発現頻度が高くなるということにはなかった。また、食道カンジダ症を対象とした海外第Ⅲ相試験(ITR-USA-12：投与期間3～8週間)では、最終評価時に治癒には至らず改善傾向で終了した症例は、ITCZ-OS群で3.8% (2/53例)、「治療効果なし」は5.7% (3/53例)であった。

有効性の観点からは、口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症ともに、効果判定時点でそれ以前の状態よりも全く改善傾向にない症例については、それ以上投与しても改善が期待できないと推察されるため、通常、再投与及び継続投与は行われないと考えるが、改善傾向にある症例については、さらに改善を期待して投与の継続が行われる可能性があると考えられる。したがって、国内における長期投与の使用経験が少ないことから、添付文書の【使用上の注意】2. 重要な基本的注意に「5) 国内において長期投与の有効性及び安全性は十分に検討されていないことから、漫然と投与を継続しないこと。」を追加記載する。

以上の申請者の回答について、機構は以下の通り考える。

本剤は、ITCZ-CAPより高い曝露量が得られることから、ITCZ-CAPよりも優れた効果が期

待されるが、その一方で曝露量増加に伴う副作用発現率増加の危険性も否定できない。事実、ITCZ-CAPとITCZ-OSを直接比較した試験においてもITCZ-OSでの副作用発現率が高い結果になっている。また、ITCZ-OSにはITCZ-CAPには添加されていないHP-β-CDによる副作用も懸念されており、得られているデータからは長期間に及ぶ投与はHP-β-CDによるリスクの増加が示唆されている。このような状況を踏まえると、本剤は、ITCZ-CAPよりも更に慎重な投与を行い、不必要な投与を回避しなくてはならないと考える。その具体的な方法については、専門委員の意見も踏まえた上で検討したい。

現行のITCZ-CAPの適応症は内臓真菌症、深在性皮膚真菌症及び表在性皮膚真菌症であり、ITCZ-OSの申請効能・効果である口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症が内包されている。内臓真菌症に対する国内臨床第Ⅱ相試験（JK1211-3）は目標症例数を40例としながら目標症例数に達する前（21例）に試験を終了しており、その理由として、申請者は、内臓真菌症に対しては経口製剤よりも速やかに血中濃度を上昇させることができる注射剤の使用がより望ましいと判断したためと説明した。

機構は、「(2) 有効性について」で述べたように、口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症に関しては、有効性が示されており、効能効果とすることに関しては異論はないものとする。ただし、ITCZ-CAPとITCZ-OSはともに全身作用型の抗真菌薬であり、国内第Ⅲ相試験において投与8日目のITCZ-CAPに対する非劣性が検証されたこと、安全性での忍容性が許容できること、ITCZ-CAPよりも高い曝露量が得られることから、本剤は現行のITCZ-CAPよりも早期に使用されるべきものと考えられる。一方で、本剤のHP-β-CDに伴う安全性の問題から、忍容不可能な患者も存在することが予想されるため、臨床現場での選択肢が増えることを考慮しても、ITCZ-CAPが市場に併存することは必要なことではあると考える。こうした観点から、「(1) 本剤の臨床的位置付けについて」でも触れたように、本剤の効能効果は、ITCZ-CAPと同じであるべきであって、その適応取得のための開発が別途必要であるものとする。以上を踏まえ、市販後には追加臨床試験が必要であると機構は考える。

以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえ判断したい。

(5) 用法・用量について

機構は、食道カンジダ症における海外臨床試験（評価資料 ITR-USA-12、参考資料 ITR-INT-2、ITR-INT-3）において用法・用量が異なり、さらに申請用法・用量とも異なっていることを踏まえ、投与経験がないにもかかわらず1日1回20mL（ITCZ200mg）を申請用法・用量とした妥当性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

① 外国臨床試験3試験（ITR-USA-12、ITR-INT-2及びITR-INT-3）において、ITCZ-OSは食道カンジダ症に対し同様の有効性を示したことより、ITCZ-OSを「1日目のみ1回200mg 1日1回（200mg/日）2日目以降1回100mg 1日1回（100mg/日）3～8週間投与した場合」及び「1回100mg 1日2回（200mg/日）7日間投与した場合」の食道カンジダ症に対する有効性は同様と考えられる。また、② 国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-06）及び外国臨床試験2試験（ITR-INT-2及びITR-INT-3）において、ITCZ-OSは口腔（咽頭）カンジダ症に対し、いずれも同様の有効性を示したことより、国内外で口腔（咽頭）カンジダ症に対しITCZ-OSを

200 mg/日 7日間投与した場合の有効性は同様と考えられる。以上から、ITCZ-OS は日本人における食道カンジダ症治療においても、日本人での口腔咽頭カンジダ症治療と同様に、ITCZとして 1回 200mg/日の用法・用量で、食道カンジダ症を対象とした外国第Ⅲ相試験 (ITR-USA-12) と同様の有効性が得られる可能性があると考えられた。

機構は、①については、いずれの用法・用量も本邦申請用法・用量と異なっており、本剤の薬効と相関する薬物動態パラメータも明確になっていない状況下においては、申請者の回答を了承しかねるものの、②の理由については了承した。

また、申請者は、対象疾患である「口腔（口腔咽頭）カンジダ症」及び「食道カンジダ症」については、以下の理由により同じカテゴリーに入れられるものと主張した。

- (1) 食道は口腔、咽頭に連続した器官であり、口腔・食道カンジダ症と表現されることもある。
- (2) 口腔咽頭カンジダ症と食道カンジダ症は、いずれも粘膜カンジダ症の範疇に分類されることもある（渡辺一功他 感染と抗菌薬 1998; 1: 145-9）。
- (3) 口腔咽頭カンジダ症と食道カンジダ症は、いずれも免疫状態の低下した易感染患者に発症する日和見感染症である。
- (4) 口腔咽頭カンジダ症と食道カンジダ症の主な原因真菌は、いずれも *Candida albicans* であり、口腔又は食道から分離したいずれの *Candida albicans* に対しても ITCZ は同程度の抗真菌活性を示す（「3. (i) 薬理試験成績の概要」参照）。
- (5) 本邦の「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン」によると、HIV 領域において口腔咽頭カンジダ症を伴う患者が嚥下困難を訴える場合、非常に高率に食道カンジダ症を合併しているため、内視鏡検査を行うことなく治療を行ってよいとしている（渡辺一功他 感染と抗菌薬 1998; 1: 145-9）。

さらに、申請者は、ITR-INT-2 及び ITR-INT-3 における同様の有効率をもって、「1回 100mg 1日 2回（200mg/日）7日間投与した場合」の有効性は、食道カンジダ症と口腔カンジダ症で同様と考えられる、と主張した。

機構は、消化管真菌症を適応症として有する FLCZ との同等性が検証された海外試験成績をもって、本剤の有効性は示されるものと考えられるが、同等と検証された FLCZ の用量が全て異なることから (ITR-USA-12 [本剤 10mL/日 : FLCZ 100mg/日]、ITR-INT-2 [20mL/日 : 50mg/日]、ITR-INT-3 [20mL/日 : 100mg/日])、試験により幅があることは問題であると考ええる。この件に関し、申請者に見解を求めたところ、外国臨床試験 3 試験 (試験番号 : ITR-USA-12、ITR-INT-2、ITR-INT-3) における食道カンジダ症に対する有効率の結果から、50~100mg の用法・用量の範囲内で FLCZ は、食道カンジダ症及び口腔カンジダ症に対して有効であることが示唆され、また、FLCZ-TAB と FLCZ-CAP の薬物動態に大きな差異はなく、FLCZ 製剤の違いによる試験成績への影響は小さいものと考えられたと説明した。

機構は、血漿中 ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度は、ITCZ-OS 群において ITCZ-CAP 群より約 30% 高いことが認められており、国内第Ⅲ相試験において第 8 日目における ITCZ-OS 群の著効率は ITCZ-CAP 群に比べ優れている反面、有害事象も多く認められている [ITCZ-OS 群 64.4% (67/104 例)、ITCZ-CAP 群 44.2% (46/104 例)]、ことから、ITCZ-OS の曝露量を ITCZ-CAP に揃えるよう用法・用量設定が必要があるのではないかと考え、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。