

最高血漿中 ITCZ 濃度 (C_{max}) が米国臨床検査標準化協議会 (National Committee for Clinical Laboratory Standards: NCCLS、【機構注：現 Clinical and Laboratory Standards Institute ; CLSI】) のクリニカルブレイクポイントである $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ を上回ることが重要であり、抗菌剤の場合、一般的になるべく高い用量で早期に除菌することが望ましいことから、早期に高い治療効果が得られ、忍容性が許容され得る ITCZ-OS の 1 回 200mg 1 日 1 回投与は、口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症の治療に適した用法・用量と考えられ、ITCZ としての曝露量を ITCZ-CAP に揃える必要はない。

この回答を受け、機構は、上記のように考えるのであれば、逆に、口腔咽頭カンジダ及び食道カンジダに対する ITCZ-CAP の用法・用量を見直す必要性があるのではないかという点について申請者に意見を求めているところである。

機構は、申請者が述べている通り、抗菌剤による治療は、安全性上の問題がない限り、なるべく高い用量で早期に除菌することが望ましいと考えている。よって、食道カンジダ症に対しても、本剤 20mL (ITCZ として 1 日 200mg) を投与することは、安全性が担保できている限り、問題はないものとする。しかしながら、クリニカルブレイクポイントを指標に本剤の用量 (1 日 1 回、200mg/20mL) を決定した結果、前述のような有効性が示され、安全性も許容されるものと判断した上で、本剤に対して有効性が劣る ITCZ-CAP を現行の用法・用量のまま存続させることは適切ではないと考える。患者の中には、液剤よりも固形剤を好む患者もあることから、ITCZ-CAP については、存続することとした上で用量の再検討が必要であると考え。また、ITCZ-CAP の用法・用量が現行のままである限りは、「ITCZ-OS と ITCZ-CAP は別製剤であり、交換して使用してはならない」旨を添付文書に記載すべきであると考え。

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。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD : 5.3.3.1 [1]、5.3.3.1 [2]、5.3.5.1 [1]) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、原資料 (同意書) が保存されていなかった (治験事務局に保存していた写しにより同意取得は確認できた)、治験薬投与中止時に実施すべき検査が未実施であった (後日、被験者の安全性にかかわる心電図検査は実施された)、治験依頼者が入手した重篤で予測できない副作用情報が、治験依頼者から実施医療機関の長及び治験責任医師等への伝達に 1 カ月以上を要していた等が認められたものの、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

以上のような審査の結果、申請された用法・用量、効能・効果において本剤を承認して差し支えないと判断するものの、ITCZ の曝露量増加や添加剤である HP- β -CD による副作用発現が懸念

されることから、安全性については市販後において更なる情報収集が必要であると考え。また、本剤の投与対象、投与開始時の内視鏡検査の要否等については専門委員との議論を踏まえた上で判断したいと考える。

審査報告（2）

平成 18 年 5 月 8 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

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

(1) 食道カンジダ症の有効性について

機構は、口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、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判断し、申請者に当該 9 例（登録番号：06-03、31-02 は重複）を「不明」として再解析をするよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

当該 9 例を「不明」として再解析した結果、著効率（「治癒」及び「著明改善」の全体に占める割合）は 67.7%（44/65 例）、著効率の差（ITCZ-OS 群－ITCZ-CAP 群）の 95%信頼区間は 3.8～35.4%であり、信頼区間の下側限界値が非劣性の許容限界値（非劣性マージン）として設定した－10%を下回らず、当該 9 例を含めた解析と同様に ITCZ-OS の ITCZ-CAP に対する非劣性が検証された。

		主要解析〔第 8 日目又は中止時の全般改善度〕					計	著効率 PPS	著効率の差の点推定値 (95%信頼区間)
		治癒	著明改善	改善	不変	悪化			
ITCZ-OS	申請者 判定	28 37.8%	24 32.4%	15 20.3%	7 9.5%	0 0.0%	74	52 70.3%	20.9% [6.0%, 35.7%]
	機構 判定	22 33.8%	22 33.8%	14 21.5%	7 10.8%	0 0.0%	65	44 67.7%	19.6% [3.8%, 35.4%]
ITCZ-CAP	申請者 判定	25 29.4%	17 20.0%	32 37.6%	11 12.9%	0 0.0%	85	42 49.4%	- -
	機構 判定	24 30.4%	14 17.7%	30 38.0%	11 13.9%	0 0.0%	79	38 48.1%	- -

以上の結果を踏まえ機構は、本邦においては、食道カンジダ症を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないものの、①既存の ITCZ-CAP が内臓真菌症として食道カンジダ症を適応として有しており、本剤投与時の血中イトラコナゾール曝露量は ITCZ-CAP 投与時の曝露量を下回らないこと、②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率に大きな相違は認められておらず、本邦においても口腔咽頭カンジダ症と類似の有効性が期待できると考えられることから、食道カンジダ症を効能・効果に含めることは可能であると判断した。

以上の機構の判断は専門委員に支持された。

(2) 今回申請された適応症以外の項目について

国内では発熱性好中球減少症患者を対象とした真菌感染疑いの患者に対する経験的治療（empiric therapy）について検討した臨床試験は行われていないが、米国では、本剤は発熱性好中球減少症に対する経験的治療の適応を有している。今回の申請にあたって、発熱性好中球減少症患者に対する経験的治療の有効性及び安全性に関わる臨床試験成績は提出されておらず、現段階で本剤の効能・効果に「発熱性好中球減少症に対する経験的治療」を加えることは適当ではないと機構は判断した。しかしながら、専門委員より、国内の発熱性好中球減少症患者数が限定されることから、発熱性好中球減少症患者を対象とした臨床試験の実施は、極めて実施困難であることは想像に難しくなく、海外との効能・効果との相違が、本邦の臨床現場に与える影響等を考慮すると、市販後にこの点に関して、国内ではどのような状況であるか調査をする必要があるとの意見が出された。

また、機構は、添加物である HP- β -CD による安全性の懸念はあるものの、ITCZ-CAP と比し、高度曝露が得られることから、今回申請された効能・効果のみならず、ITCZ-CAP が有する他の効能・効果においても効果が期待できると考え、適応拡大の為の臨床開発の可否について、専門委員に意見を求めたところ、ITCZ-OS と ITCZ-CAP との有効性・安全性の相違を明確にした上で、適応を拡大することは臨床的に有意義であるが、本剤と ITCZ-CAP との相違を明確にし、適応症を整理すべきであるとの意見が出された。なお、ITCZ-CAP については、その適応症名が内臓真菌症となっているが、近年はこのような疾患名ではなく、肺アスペルギルス症のように個別の疾患名が用いられることから、疾患名の記載方法については時代に即した記載が望ましいとの意見も述べられた。

以上の専門委員の意見を踏まえ、「真菌感染症が疑われる発熱性好中球減少症の経験的治療」及び ITCZ-CAP が有する「内臓真菌症」の適応拡大の為の臨床開発を進めるよう申請者に指示したところ、申請者は以下のように回答した。

米国で ITCZ-OS は、ITCZ-IV（機構注：イトラコナゾールの注射剤）治療後の継続療法として「真菌感染症の疑いがある発熱を伴う好中球減少症」に対する経験的治療の適応を取得しており、その用法・用量は 1 回 200 mg 1 日 2 回である。真菌感染症が疑われる発熱性好中球減少症や内臓真菌症は、免疫機能が低下した患者に発症し、致命的な転帰を辿ることから、治療に緊急性が求められる。そのため、即座に高い血中濃度が得られない経口剤は、初期治療として用いるには不向きで、ITCZ-OS に関しても単独ではなく、ITCZ-IV 治療後の継続投与として用いられるべきと考える。以上より、国内における「真菌感染症の疑いがある発熱を伴う好中球減少症患者」及び「内臓真菌症」に対する ITCZ-OS の臨床開発は、ITCZ-IV の継続療法として実施することが妥当と考えられることから、国内で ITCZ-IV が上記 2 つの適応症を取得した後に、進めて行きたい。

機構は、以上の回答を了承した。

(3) 内用液とカプセル剤の関係について

機構は、国内第Ⅲ相試験での成績を踏まえ、現行の ITCZ-CAP の用法・用量を変更する必要があるかと言う点について、申請者に見解を求めたところ、申請者は以下のように回答し

た。

①第8日目の全般改善度の著効率(「治癒」及び「著明改善」の全体に占める割合) [ITCZ-OS 群 70.3% (52/74 例)、ITCZ-CAP 群 49.4% (42/85 例)]、②第15日目の著効率 [ITCZ-OS 群 75.9% (22/29 例)、ITCZ-CAP 群 65.9% (29/44 例)]、③ITCZ-OS と ITCZ-CAP の7日間投与時の改善率は同様であったこと(第8日目の改善率(「治癒」、「著明改善」及び「改善」の全体に占める割合) [ITCZ-OS 群 90.5% (67/74 例)、ITCZ-CAP 群 87.1% (74/85 例)])、④市販されている ITCZ-CAP は、表在性皮膚真菌症の1病型である口腔カンジダ症に対して 50~200mg/日の用量で、内臓真菌症の1病型である食道カンジダ症(消化管真菌症)に対して 100~200mg/日の用量で有効性が確認され、承認されていることから、口腔咽頭カンジダ症又は食道カンジダ症に対して ITCZ-CAP を投与する場合、ITCZ-OS200mg/日を基準として考えると、効果の発現の遅延が予想されるが、ITCZ-CAP の承認時のデータから臨床的有効性において特に問題ないと思われるため、ITCZ-CAP の用法・用量を変更する必要はないと考える。

機構は、以下の通り考える。申請者は、効果発現の遅延が予測されるもののITCZ-CAPにおいても有効性が認められていることから、用法・用量変更の必要はないと述べているが、この論理に則れば、本剤においてITCZ-CAPよりも高度曝露となる用量を選択した意図が不明である。本剤がITCZ-CAPに対する剤型追加の位置付けであれば、薬効と関連する薬物動態パラメータを臨床的に同等な範囲に揃えるような用法・用量設定を行うべきであったと考える。より吸収性に優れる本剤に置き換えるという選択肢も考えられるが、本剤は液剤であることから患者によっては、その携帯性や秤量等の手間の問題から、ITCZ-CAPの方が服薬コンプライアンスが優れる可能性も否定できず、両剤型が存在する意義はあると考える。しかしながら、両剤型が並存する状況においては、本剤は、①カプセル剤より曝露量が増加すること、②HP- β -CDによる副作用により、同用量のカプセル剤と安全性が必ずしも一致せず、ITCZ-OSとITCZ-CAPの安易な切り替えは有効性及び安全性上の問題があることから、この2剤型の相違が単なる剤型違いであると臨床現場で誤解を招かないような方策が必要である。

以上の指摘を申請者に行ったところ、申請者より、添付文書の「薬物動態」の項に、カプセル剤の国内第I相試験における食直後単回投与時の薬物動態パラメータを記載した上で、以下のように添付文書を改訂する旨の回答がなされ、機構はその判断を了承した。

ITCZ-OS 添付文書

《用法・用量に関連する使用上の注意》

本剤はイトリゾールカプセル 50 と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているため、イトリゾールカプセル 50 から本剤に切り替える際には、イトラコナゾールの血中濃度 (AUC、 C_{max}) の上昇による副作用の発現に注意すること。(【薬物動態】の項参照) また、本剤の添加物であるヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンに起因する胃腸障害(下痢、軟便等)の発現に注意すること。(「重要な基本的注意」の項参照) 一方、本剤からイトリゾールカプセル 50 への切り替えについては、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがあるので、本剤の添加物であるヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンに起因する胃腸障害(下痢、軟便等)による異常を認めた場合などを除き、原則として切り替えを行わないこと。(【薬物動態】の項参照)

ITCZ-CAP 添付文書

《用法・用量に関連する使用上の注意》

口腔カンジダ症・消化器真菌症（食道カンジダ症）

本剤はイトリゾール内用液と生物学的に同等ではなく、イトリゾール内用液はバイオアベイラビリティが向上しているため、本剤からイトリゾール内用液に切り替える際には、イトラコナゾールの血中濃度（AUC、 C_{max} ）の上昇による副作用の発現に注意すること。また、イトリゾール内用液の添加物であるヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）の発現に注意すること。一方、イトリゾール内用液から本剤への切り替えについては、イトラコナゾールの血中濃度が低下することがあるので、イトリゾール内用液の添加物であるヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンに起因する胃腸障害（下痢、軟便等）による異常を認めた場合などを除き、原則として切り替えを行わないこと。

上記のとおり、ITCZ-CAP と ITCZ-OS は薬物動態が異なること、HP- β -CD の添加による安全性の相違が認められることから、適切に添付文書上で注意喚起すべきとの機構の判断は専門委員から支持された。

(4) 投与開始時の上部消化管内視鏡検査の要否に関して

申請者は、口腔咽頭カンジダ症を有さない食道カンジダ症に対しては、その確定診断だけのために上部消化管内視鏡検査を実施することは現実的ではないと説明している。機構は、口腔咽頭カンジダ症を有する場合には、食道カンジダ症疑い例に対して、経験的に本剤を投与することは可能であると考えたものの、基本的には症状診断のみでなく、確定診断のために上部消化管内視鏡検査を実施した上で、本剤が投与されるべきであると判断した。この点について専門委員からは、口腔咽頭カンジダ症の患者が必ずしも食道カンジダ症のみ発症していると言うわけではなく、食道カンジダ症に類似した臨床症状が、他の食道疾患による場合も危惧されることから、内視鏡検査を行うことが望ましい旨の注意喚起をするべきとの意見が出された。この点について、申請者に指示したところ、以下のように添付文書上で注意喚起するとの回答がなされ、機構はこれを了承した。

重要な基本的注意

7) 食道カンジダ症を疑う場合は、内視鏡検査を実施するなど確定診断後に本剤を投与すること。

(5) 用法・用量に関して

米国における本剤の用法・用量は、口腔咽頭カンジダ症は 20mL (200mg) /日、1~2 週間投与、FLCZ に反応しない、あるいは抵抗性の口腔咽頭カンジダ症患者に対する推奨用量は 1 回 10mL (100mg)、1 日 2 回投与、と設定されている。また、食道カンジダ症に対する推奨用量は 10mL (100mg) /日の少なくとも 3 週間投与、症状が消失してから 2 週間の継続投与、と設定されているにもかかわらず、本邦での申請用法・用量は「1 日 1 回 20mL」とされている

ことに関し、機構は申請者に理由を尋ねた。申請者は以下の通り回答した。

①米国臨床検査標準化協議会（National Committee for Clinical Laboratory Standards : NCCLS【機構注：現 Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)】）より示されているクリニカルブレイクポイントの 0.5 µg/mL を投与初日から上回るためには、国内第 I 相試験の結果より 1 回 200 mg 1 日 1 回の投与が必要と考えられること、②口腔咽頭カンジダ症を対象とした国内第 III 相試験（試験番号：JK1211-JPN-06）では、ITCZ-OS の 1 回 200 mg の 1 日 1 回投与により有用性が示され、早期の臨床効果の発現を認めたこと、③国内外の臨床試験を比較した結果、食道カンジダ症に対する ITCZ-OS の 1 回 200 mg 1 日 1 回投与の有用性が示唆されたことより、国内では ITCZ-OS の特長が期待される用法・用量（1 回 200 mg 1 日 1 回）以外は、設定しなかった。また、欧米と比べ国内の後天性免疫不全症候群（以下、AIDS）患者の数は少なく、FLCZ 耐性化のカンジダが臨床的に大きな問題となっていないこと、国内第 III 相試験において ITCZ-OS 200 mg/日の投与を受けた有効性評価対象 74 例中 8 例に FLCZ 耐性株（MIC>64µg/mL）を認めたが、そのうち 7 例が著効例であったことから、国内では FLCZ 耐性（不応例）に対する ITCZ-OS の用法・用量を申請しなかった。

機構は、FLCZ 抵抗性の口腔咽頭カンジダ症患者に対する有効性の根拠となる試験（ITR-GER-12 試験、ITR-FRA-5 試験）は評価資料として提出されておらず、米国との対象患者の背景の相違（AIDS か否か）を踏まえると、米国における用法・用量との相違による臨床現場の混乱よりは、用法・用量が複数存在することによる臨床現場の混乱の懸念が大きいと考え、申請時の用法・用量どおり、投与期間は限定せず「1 日 1 回 20mL」とすることが妥当であると判断した。以上の機構の判断に対し専門委員より、市販後において臨床現場での状況・要望を確認した上で、用法・用量を変更する必要があるか否かについては今後の検討課題とすべきである、との意見が出され、機構の判断は支持された。

(6) 製造販売後調査について

機構は、食道カンジダ症に関して国内での臨床試験成績が得られていないこと、ITCZ-CAP に比し、曝露量が増大すること、HP-β-CD による安全性の懸念から、これらの情報の収集を目的とした市販後調査を実施し、4 年間の再審査期間終了後に評価を行う必要があると判断した。専門委員からは 2 年時点での中間解析結果を医療現場に適切に情報提供する必要があるとの意見が出され、製造販売後調査を実施し、その結果について再審査として評価することに関しては専門委員の支持を得た。

また、専門委員より、高齢者を対象とした調査、CYP3A4 に関わる併用薬との薬物相互作用の状況調査が必要ではないか、との意見も出された。

以上の意見を踏まえ、申請者に製造販売後調査の骨子を提出するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

使用成績調査として 2000 例を収集し、標準的な観察期間は 1 週間、食道カンジダ症に対する外国試験において、最長 8 週間（臨床症状の寛解後 14 日間の継続投与を含む）の投与が認められているため、観察期間は最長 8 週間とし、腎機能障害を有する患者に対する安全性、高齢者に対する安全性、長期使用に対する安全性、他剤との相互作用に関する調査を、使用成績調査に組み込んで実施し、集計・解析を行うことで対応する、と回答された。また、登録期間を 2 年、調査期間を 2 年 3 カ月とし、固定症例数が 1000 例となった時期、あるいは調査期間 1 年

2カ月のいずれか早い方で中間集計解析を実施し、結果を報告する。

機構は、以上の回答を了承した。

Ⅲ. その他

機構は、ラットにおいて¹⁴C-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総放射能 (TR) を QWBA で検討した試験結果について、消化管の TR 値の記載がない理由を申請者に確認したところ、申請者は次のように回答した。

ラットに¹⁴C-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 については、QWBA における検討と同様に、液体シンチレーションカウンター (LSC) でも、投与1、7、14及び21回目、更に投与終了後1、7、14及び28日の時点での組織内 TR を測定しており、また、投与期間中には消化管に加えて消化管内容物の TR 濃度も測定している。今回、QWBA による消化管の TR 値を算出しなかった理由は、他剤で検討した社内成績より、QWBA による消化管を除く組織内 TR 値は LSC による測定結果とよく相関するのに対し、消化管及びその内容物の TR 値は LSC による測定値との相関性が低いことが既に示されていること、また、LSC による測定の際には、消化管と消化管内容物を分離して測定することができることでより適切な値が得られることから、QWBA による検討では消化管の TR 値を算出しなかった。

機構は、¹⁴C-HP-β-CD の組織内濃度をより正確に評価できると考えられる LSC により消化管の TR 値並びに消化管内容物の TR 値が測定されていることから、上記の回答を了承した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、本剤を申請された効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断した。なお、ITCZ-CAP と本剤との相違については、添付文書等の情報提供資料において情報提供を実施するとともに、製造販売後調査において十分な情報収集を行い、適切に評価していくことが必要であると考え。本剤は、ITCZ-CAP より吸収率が高く、高曝露の新剤型医薬品であることから、4年間の再審査期間とすることが妥当であると判断する。また、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品または特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

[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。

Ⅴ. 審査報告 (1) の訂正

審査報告(1)の下記の点について、申請者の訂正ならびに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正 (記載ミス) によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告 (1) 該当箇所	現行	訂正後
4.(i) (1) 1) HP-β-CD の薬物動態、1行目	健康成人男性 3 例に、...	<u>外国人</u> 健康成人男性 3 例に、...

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
4.(i)(1)2) 本剤の単回経口投与時の安全性と薬物動態の検討、最終行目	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。	96時間までのHP-β-CDの平均尿中排泄率は0.29~0.42%であった。
4.(i)(1)2) 本剤の単回経口投与時の安全性と薬物動態の検討、表題	ITCZ-OS空腹時投与後の血中ITCZの薬物動態パラメータ ITCZ-OS 空腹時投与後の血中OH-ITCZの薬物動態パラメータ	ITCZ-OS空腹時投与後の血漿ITCZの薬物動態パラメータ ITCZ-OS 空腹時投与後の血漿OH-ITCZの薬物動態パラメータ
4.(i)(3) 民族差の検討、3及び10行目	...検討された。結果は下表の通りであり、ITCZ及び...海外試験ともに低く(ITCZ200mg/日を反復投与した時の...	...検討された。ITCZ及び...海外試験ともに低く(本剤200mg/日を反復投与した時の...
4.(i)(5) 唾液中濃度の検討、表中のITCZの濃度単位	(未記載)	ng/mL
4.(ii)(2)2)② 免疫低下患者対象の第Ⅲ相臨床試験、最後から6行目	...CTZ-TR群1例(#0704:悪寒、...	...CTZ-TR群1例(#3704:悪寒、...
4.(ii)<機構における審査の概略>2)1) 口腔咽頭カンジダ症、15~16行目	...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...	...中止・減量した6例に関しては、有効性評価集団...