

審議結果報告書

平成 23 年 8 月 30 日
医薬食品局審査管理課

[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22年12月22日

[審議結果]

平成 23 年 8 月 25 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症については平成 24 年 10 月 19 日までとされ、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については 4 年とされた。

審査報告書

平成 23 年 8 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[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 名]	ヤンセン ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 12 月 22 日
[剤型・含量]	1mL 中にイトラコナゾール 10mg を含有するシロップ剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 8 月 16 日作成

[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 名] ヤンセン ファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 12 月 22 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の真菌感染症、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症及び好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、製造販売後には、今回申請された各疾患における安全性及び有効性に関する情報収集をする必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 1. 真菌感染症

<適応菌種>

アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、プラストミセス属、ヒストプラスマ属

<適応症>

真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラスマ症

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

(下線部追加)

[用法・用量] 1. 真菌感染症

真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、プラストミセス症、ヒストプラスマ症

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。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。

口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症

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。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、成人には、イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与として、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。なお、
年齢、症状により適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最
大は 40mL とする。

3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における 深在性真菌症の予防

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。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1 回
量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。

(下線部追加)

審査報告（1）

平成 23 年 7 月 6 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 22 年 12 月 22 日
[剤型・含量] 1mL 中にイトラコナゾール 10mg を含有するシロップ剤
[申請時効能・効果] 1. 真菌感染症
 <適応菌種>

アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、プラス
トミセス属、ヒストプラスマ属

<適応症>

真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌
膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、プラストミセス
症、ヒストプラスマ症

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植
患者における深在性真菌症の予防

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 1. 真菌感染症

真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌
膜炎、プラストミセス症、ヒストプラスマ症

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。なお、年齢、症状により適宜増
減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL
とする。

口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症

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。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、成人には、イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与
として、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。なお、年齢、症状により適宜増減する。
ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。

3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植

患者における深在性真菌症の予防

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。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

イトラコナゾール（以下、ITCZ）は 1980 年にベルギーの Janssen 社で合成されたトリアゾール系抗真菌薬であり、真菌細胞膜の主要構成成分であるエルゴステロールの生合成を阻害することにより抗真菌活性を示す。ITCZ を有効成分として含有する製剤として、カプセル（以下、ITCZ-CAP）、内用液（以下、本剤）及び注射剤（以下、ITCZ-IV）の 3 製剤が開発されている。

本邦における ITCZ 3 製剤の承認状況は以下のとおりである。

製剤	承認効能・効果	承認日
イトリゾール [®] カプセル 50	アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、皮膚糸状菌、マラセチア属、スポロトリッキス属、ホンセカエア属による内臓真菌症、深在性皮膚真菌症及び表在性皮膚真菌症	1993 年 7 月
	爪白癬、爪カンジダ症及びカンジダ性爪園爪炎	1999 年 6 月
	爪白癬（パルス療法）	2004 年 2 月
イトリゾール [®] 内用液 1%	口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症	2006 年 7 月
イトリゾール [®] 注 1%	真菌感染症（真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラスマ症）及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症	2006 年 10 月

申請者は、本剤の初回承認申請時に、ITCZ-CAP で承認されている「深在性真菌症」への適応拡大について、また ITCZ-IV の承認申請時にも、「深在性真菌症」及び「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」に対する ITCZ-IV から本剤への切り替え投与の開発について、機構から助言されたことを踏まえて、今回、国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-07 試験）を実施したと説明している。また、本剤は欧州において、「好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の効能・効果を取得していること、及び国内ガイドライン¹でも本剤は真菌感染予防に推奨されていることを踏まえ、当該効能・効果についても、申請するに至ったと説明している。

なお、海外では、2011 年 6 月現在、ITCZ-CAP は欧米を始めとする 102 の国又は地域、本剤は 64 の国又は地域、ITCZ-IV は 24 の国又は地域で承認されている。

¹ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007

2. 品質に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 国内外における適応菌種の感受性の異同について

今回の申請に際し、真菌感染予防においては、ITCZ の有効性及び安全性を評価するための評価資料として海外第Ⅲ相試験 (ITR-ITA-18 試験及び ITR-INT-54 試験) が提出されている。申請者は、海外第Ⅲ相試験を実施した 1990 年代当時² (*Candida* 属) 及び 2003 年³ (*Cryptococcus* 属及び *Aspergillus* 属) の海外臨床分離株と現在⁴の国内臨床分離株との間における ITCZ に対する感受性について、公表文献等に基づき比較を行い、国内と欧州の報告では Minimum Inhibitory Concentration (MIC) 測定法に異なる部分 (培養時間又は MIC の定義) があり、国内報告では MIC 範囲が全般的に感受性側にシフトしていると説明している。

機構は、提出された国内外の文献報告における MIC 測定法の異なる部分の詳細及び測定法の差異が各菌種における MIC 測定結果に対してどの程度の影響を与えるかについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

真菌に対する抗真菌薬の MIC は、測定法の精度から同じ方法を用いても測定者又は測定施設などによって MIC 値にある程度のバラツキが生じる。このような MIC 測定法の精度に関連した値のバラツキに加え、以下の 1) ~3) に示す MIC 測定法の違いが、MIC 範囲に影響を及ぼしたと考えられる。

1) *Candida* 属

国内報告と欧州報告の MIC 測定法の違いは、培養時間及び MIC の定義である。培養時間は、欧州報告 (1997 年及び 2003 年分離株) では 48 時間であり、国内報告ではトレーリング発育株⁵に対しては 24 時間であった。また、MIC の定義は、国内報告は、発育対照と比較して 50% 発育阻止を示した最小薬物濃度 (IC₅₀) であるのに対して、欧州報告では、2003 年分離株に対しては同じ IC₅₀ であったが、1997 年分離株に対しては 80% 発育阻止を示した最小薬物濃度 (IC₈₀) であった。培養時間が長くなること (24 時間培養より 48 時間培養)、又は MIC の定義における発育阻止の基準が高くなることで (IC₅₀ より IC₈₀)、下表に示すように、*Candida* 属に対する ITCZ の

² Diagn Microbiol Infect Dis. 1999; 35: 19-25

³ J Clin Microbiol. 2006; 44: 1782-1787

⁴ 日本臨床微生物学雑誌 2009; 19: 128-141

⁵ 広い濃度範囲の薬剤によって部分的に阻止されるような発育を示す株

MIC 値は高くなる傾向が報告されている⁶。

培養時間及び MIC の定義の違いによる ITCZ の MIC 値への影響

菌種	株番号	ITCZ MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		24 時間培養		48 時間培養	
		IC ₅₀	IC ₈₀	IC ₅₀	IC ₈₀
<i>Candida albicans</i>	1	≤ 0.0156	0.0313	≤ 0.0156	0.0625
	2	≤ 0.0156	0.0313	0.0313	>8
	3	≤ 0.0156	0.0313	0.0313	0.125
	4	≤ 0.0156	0.0313	≤ 0.0156	0.0625
	5	≤ 0.0156	≤ 0.0156	≤ 0.0156	0.0313
<i>Candida glabrata</i>	1	0.5	1	4	>8
	2	0.5	1	4	>8
	3	0.25	0.5	0.5	2
	4	0.5	1	4	4
	5	0.5	1	>8	>8
<i>Candida tropicalis</i>	1	0.0625	0.25	0.125	>8
	2	0.125	0.5	0.25	>8
	3	0.25	0.25	0.5	0.5
	4	0.0625	0.25	0.25	>8
	5	0.125	0.25	0.5	>8
<i>Candida parapsilosis</i>	1	0.0625	0.0625	0.0625	0.125
	2	0.0625	0.125	0.125	0.25
	3	0.125	0.125	0.25	0.25
	4	0.0313	0.0625	0.125	0.125
	5	0.125	0.25	0.125	0.5
<i>Candida krusei</i>	1	0.25	0.5	0.5	1
	2	0.125	0.25	0.25	0.5
	3	0.25	0.5	0.5	0.5
	4	0.25	0.5	0.5	1
	5	0.25	0.25	0.5	1

MIC 値に対する測定方法の影響について、ITCZ の MIC 値に及ぼす培養時間及び MIC の定義の影響を検討した結果からそれぞれの MIC の比を算出し、その比に基づいて考察した。

Candida 属の中で最も影響を受けた菌種は、*Candida tropicalis* であり、MIC の定義の違い ($48\text{IC}_{80}/48\text{IC}_{50}$) で 1~128 倍、並びに MIC の定義及び培養時間の違い ($48\text{IC}_{80}/24\text{IC}_{50}$) で 2~256 倍の影響がみられた。これは、48 時間培養及び MIC の定義 IC₈₀ の判定で MIC が $8\mu\text{g/mL}$ を超える株が 4 株含まれていたためである。一方、培養時間の違い ($48\text{IC}_{50}/24\text{IC}_{50}$) の影響は 2~4 倍であった。

その他の菌種では、*Candida albicans* で最大 2048 倍の影響がみられた株も存在するが、最も頻度が高かった MIC への影響の程度は 4 倍であり、半数以上の影響が 4 倍の範囲内であった。

2) *Cryptococcus* 属

国内報告と欧州報告（2003 年分離株）の測定法では、MIC の定義 (IC₅₀) は同じであるが、培養時間（国内：72 時間、欧州：48 時間）は異なっている。*Candida* 属の結果を参考にすれば、国

⁶ Jpn J Med Mycol. 2010;51:153-163

内報告の MIC 範囲は欧州報告と比較して高くなる可能性があるものの、実際には、国内報告の MIC 範囲は、欧州報告と比較して低い値であった。この原因として、MIC 測定法の精度のバラツキが一つの原因と考えられるが、測定した株数（3 株）が少ないとから、今回の結果をもとに説明するのは難しいと考える。

3) *Aspergillus* 属

国内報告と欧州報告（2003 年分離株）の測定法では、培養時間、培養温度及び MIC の定義が異なっている。培養時間は、国内報告では 24 時間から 1 週間の間で発育対照の発育が確認された時点（Alamar blue が赤変）であるが、欧州報告では全株 48 時間であり、培養温度は、国内が 27°C、欧州報告が 35～37°C であった。更に、MIC の定義は、国内報告が IC₈₀、欧州報告が IC₁₀₀ であり、この発育阻止を判定するための指標は、国内報告が酸化還元指示薬（Alamar blue）であり、欧州報告が目視による菌の発育判定である。

これらの差異のうち、培養温度（27°C と 35～37°C）及び発育阻止を判定するための指標（Alamar blue と目視）の違いについては Alamar blue 法（Alamar blue 判定、30°C）と National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) 法（目視判定、35°C）を直接比較した結果、MIC 値はほぼ同じとの報告がある⁷。欧州報告の MIC の定義（IC₁₀₀）は NCCLS 法（IC₈₀）より高いため、*Candida* 属の結果を参考にすれば、欧州報告の MIC 範囲は、Alamar blue 法（IC₈₀）である国内報告よりも高い MIC 範囲になる可能性がある。

国内報告と欧州 2003 年報告で MIC の定義が異なるため、*Candida* 属の「48IC₈₀/48IC₅₀」の結果を参考にすると、*A. fumigatus* に対する MIC も 4 倍程度の影響を受けていると考えられる。

以上より、*Candida* 属及び *Aspergillus* 属に対しては MIC 測定法の培養時間及び MIC の定義の違いによって、菌株により影響を受ける程度は異なるものの、概して 4 倍程度の影響を受けると考えられ、国内報告の MIC が低い値になる可能性が考えられた。この影響を考慮し、国内報告の MIC 範囲、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ を 2 倍又は 4 倍すると、国内報告の MIC は、欧州報告の値とほぼ同程度の値であった。また、*Candida* 属の中で測定法の違いによる影響を最も受けた *C. tropicalis* に関しては、国内報告と欧州 2003 年報告の MIC を比較する際は、トレーリング発育株の培養時間（国内：24 時間、欧州：48 時間）のみが異なるため、「48IC₈₀/24IC₅₀」の影響（2～4 倍）を受けたとしても、国内と欧州分離株の差に大きな差はないと考えられる。更に、MIC の定義のみの影響、並びに MIC の定義及び培養時間の影響で MIC 値の上昇（最大 256 倍）が仮に国内報告の MIC 値に加わったとしても、真菌全体に占める *C. tropicalis* の分離頻度は、国内及び欧州（1997 年）とともに 10%未満（国内：8%、欧州：5.9%）であり、全体の感受性に及ぼす影響は少ないと考えられる。

⁷ J Infect Chemother. 2002; 8: 374-377

ITCZ に対する国内及び海外分離株の感受性

菌種		MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		国内 (2005年分離株)		欧州 (1997年分離株)	欧州 (2003年分離株)
		2倍*	4倍*		
<i>Candida albicans</i>	株数	333		90	175
	MIC 範囲	$\leq 0.0039-0.5$	0.0039-1	0.008-2	0.015-1
	MIC_{50}	0.016	0.03	0.06	0.03
	MIC_{90}	0.016	0.03	0.06	0.12
	$\text{MIC}_{90}/\text{MIC}_{50}$ 比	1		4	2
<i>Candida glabrata</i>	株数	107		21	43
	MIC 範囲	0.016->8	0.03->8	0.06->8	0.25-16
	MIC_{50}	0.25	0.5	1	1
	MIC_{90}	0.5	1	2	2
	$\text{MIC}_{90}/\text{MIC}_{50}$ 比	2		1	2
<i>Candida tropicalis</i>	株数	46		10	34
	MIC 範囲	0.03-1	0.06-2	0.125-4	0.06-0.5
	MIC_{50}	0.125	0.25	0.5	0.25
	MIC_{90}	0.25	0.5	1	0.5
	$\text{MIC}_{90}/\text{MIC}_{50}$ 比	2		2	2
<i>Candida parapsilosis</i>	株数	27		36	55
	MIC 範囲	0.016-0.06	0.03-0.125	0.06-0.25	0.06-0.5
	MIC_{50}	0.03	0.06	0.125	0.25
	MIC_{90}	0.06	0.125	0.5	0.25
	$\text{MIC}_{90}/\text{MIC}_{50}$ 比	2		1	1
<i>Cryptococcus neoformans</i>	株数	3		-	3
	MIC 範囲	0.016-0.06	0.03-0.125	0.06-0.25	-
	MIC_{50}	0.03	0.06	0.125	-
	MIC_{90}	0.06	0.125	0.25	-
	MIC 最大値/ MIC 最小値比 ^{b)}	4		-	4 ^{a)}
<i>Aspergillus fumigatus</i>	株数	17		-	52 ^{a)}
	MIC 範囲	0.06->8	0.125->8	0.25->8	-
	MIC_{50}	0.125	0.25	0.5	-
	MIC_{90}	0.25	0.5	1	-
	$\text{MIC}_{90}/\text{MIC}_{50}$ 比	2		-	2

- : 実施せず

* : 国内報告の MIC 範囲、 MIC_{50} 及び MIC_{90} の値を 2 倍又は 4 倍した値。 $\leq 0.0039 \mu\text{g/mL}$ は $0.0019 \mu\text{g/mL}$ として算出した。 $>8 \mu\text{g/mL}$ 以上は算出せず。

a : 欧州、北アメリカ及びラテンアメリカで分離された菌株の値を含む (*C. albicans* : 680 株、*C. glabrata* : 240 株、*C. tropicalis* : 152 株、*C. parapsilosis* : 242 株、*C. neoformans* : 53 株)。

b : 株数が少ないため MIC の最小値と最大値の比とした。

機構は、以下のように考える。

国内外の *Candida* 属及び *Aspergillus* 属に対する ITCZ の感受性の異同については、MIC 測定法の違いにより、直接的な比較は困難であるものの、MIC 測定法の違いによる影響は概ね 4 倍程度と考えられ、MIC 測定法の違いによる影響を考慮した場合でも国内報告と欧州報告の MIC は大きく異なると考えられることから、国内外の ITCZ の感受性に大きな差異はないと考える。

ただし、国内外の *Cryptococcus* 属に対する ITCZ の感受性の異同については、MIC 測定法の違い

に加え、測定した株数が少ないとことから、不明確であると考えること、及び MIC 測定法の違いによる影響を受けやすい菌種 (*C. tropicalis* など) があることから、海外臨床試験を利用する際には、これらの点について考慮する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 添加物 [ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HP-β-CD)] の安全性について

機構は、今回の申請により本剤に含有される添加物 HP-β-CD の臨床 1 日最大用量が本剤の最大用量増加に伴い 8g から 16g に増加することによる安全性の評価及び長期投与時の安全性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

1) 安全性の評価について

本剤の初回承認申請時（2006 年 7 月承認）に提出した HP-β-CD のラット及びイヌにおける 12 カ月間経口投与毒性試験の無毒性量（ラット：500mg/kg/日、イヌ：1000mg/kg/日）、並びにラット及びウサギにおける生殖発生毒性試験の無毒性量（ラット：親動物の哺育能を含む生殖能に対する無毒性量 500mg/kg/日、親動物の生殖能及び胎児に対する無毒性量 1000mg/kg/日以上、ウサギ：500mg/kg/日）はいずれも HP-β-CD の臨床 1 日最大用量（320mg/kg/日）⁸を 1.6～15.6 倍上回る用量であった。HP-β-CD の経口投与によるがん原性試験では、ラットで大腸腺癌の増加が認められたものの、難吸収性多糖類の長期大量経口投与による腸管内の浸透圧上昇に起因する所見であると判断しており、その他のマウスで認められた肝細胞腫瘍及びラットで認められた膵外分泌腺腫瘍は、動物種に特異的な所見であり、ヒトへの外挿性が低いと考えられること、さらに遺伝毒性試験において遺伝毒性は陰性であったことから、HP-β-CD の遺伝毒性に起因する発がん性は認められないと考える。また、HP-β-CD は経口投与でほとんど吸収されないことがラット及びイヌにおける 12 カ月間反復経口投与毒性試験において確認されている。

以上より、HP-β-CD の臨床 1 日最大経口用量を 16g まで增量しても、臨床上問題となる毒性が発現する可能性は低いと考える。ただし、ラット及びイヌにおける 12 カ月間経口投与毒性試験、ラット及びイヌにおける 3 カ月静脈内投与毒性試験⁹において浸透圧性腎症が認められていること並びに国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-07 試験）において腎機能に関連する有害事象が認められていることから、添付文書において、非臨床毒性試験で認められた浸透圧性腎症の所見を記載し、また高用量又は長期にわたる使用の場合には血清クレアチニン値を測定するなど腎機能障害に関する注意喚起を行うこととする。

⁸ 臨床 1 日最大用量 16g に基づき、体重 50kg とした場合の体重換算用量である 320mg/kg/日を用いた。

⁹ イトリゾール注 承認申請時提出資料

2) 長期投与時の安全性について

申請当初は、腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査を実施することを計画していた。しかしながら、本剤の使用成績調査（安全性解析対象：2290例、実施時期：2006年11月～2009年2月）において、HP-β-CDの非臨床毒性試験成績から懸念された腎機能に関する臨床検査値異常、浸透圧性腎症及び大腸がんは認められていない。また、腎機能障害の有無により副作用発現症例率に有意差は認められず、副作用の種類にも留意すべき差は認められなかつたことから、腎機能障害患者に対する投与について特段の懸念はないと考える。また、本剤の既承認の効能・効果に対する投与期間は、原則として14日以内としていたのに対し、今回の適応追加の申請に伴い、適応症によっては投与期間が6カ月以上となる場合があることから、本剤の使用成績調査において15日以上投与した際の安全性について検討した結果、本剤の投与開始日からの連続投与期間が15日未満であった症例（1546例）と連続投与期間が15日以上であった症例（744例）の副作用発現率〔各々11.58%（179/1546例）、8.87%（66/744例）〕に有意差は認められず、また副作用の種類に留意すべき差は示唆されなかつた。

さらに、今回の申請により本剤を200mg/日を超えた投与量（最大400mg）の使用が想定されることから、腎機能障害患者を対象とした特定使用成績調査の計画を変更し、本剤を200mg/日を超えて投与した患者を対象に安全性と有効性の検討を目的とした特定使用成績調査を実施したいと考える。

機構は、以下のように考える。

毒性試験で認められた腎障害及び胃腸障害（下痢、軟便）については、臨床でも認められていることを踏まえ、今回の申請によりHP-β-CDの最大用量が増加すること及び適応症によっては長期間投与が想定されることから、臨床使用の際に十分な注意が必要であると考える。また、製造販売後には、特に長期投与が想定される適応症の患者における安全性に関する情報収集を行い、医療機関等へ情報提供をする必要があると考える。

また、本剤の初回承認時と同様に、疾患の重篤度を考慮した場合、HP-β-CDの使用を認めうると考えられるが、本添加物が他の製剤で使用期間を限らず、また他の疾病に適応された場合の安全性は担保できないと考えられることから、本添加物は使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、臨床薬理試験におけるヒト血漿中ITCZ及びその代謝物であるヒドロキシトラコナゾール(OH-ITCZ)濃度の測定には、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、本剤の薬物動態を評価した試験として、日本人の深在性真菌症患者及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症患者（FN 患者）を対象とした国内第Ⅲ相試験が 1 試験、外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験が 1 試験提出された。また、参考資料として、外国人の発熱性好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験が 1 試験提出された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(2) 健康成人における検討

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(3) 患者における検討

1) 日本人の深在性真菌症及び FN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1-SFI:JK1211-JPN-07 試験<2008 年 1 月～2009 年 5 月>)

日本人の深在性真菌症患者 29 例及び FN 患者 22 例（薬物動態解析対象）を対象に、本剤及び ITCZ 注射剤（以下、ITCZ-IV：切り替え投与のみ）を反復投与した際の薬物動態が検討された。用法・用量は以下のとおりとされた。

用法・用量

対象	用法・用量*	
深在性真菌症患者	単独投与	本剤 200mg QD（空腹時）
	切り替え投与	ITCZ-IV 200mg BID 2 日間、その後 200mg QD 1～12 日間（1 時間かけて点滴静注）→本剤 200mg BID（空腹時）
FN 患者	切り替え投与	ITCZ-IV 200mg BID 2 日間、その後 200mg QD 1～12 日間（1 時間かけて点滴静注）→本剤 200mg BID（空腹時）

* 本剤の投与期間は、原則として 7 日間以上、最長 12 週間（85 日間）まで投与可とされた。

本剤の投与量は、いずれの用法・用量においても、治験責任医師又は治験分担医師の判断により 1 日量を 200mg から 400mg の範囲で增量又は減量可とされた。

QD : 1 日 1 回 BID : 1 日 2 回

深在性真菌症患者に本剤を単独投与した際の血漿中 ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度は、200mg QD に比べ、150mg BID においてより高濃度に推移した¹⁰。深在性真菌症患者及び FN 患者に ITCZ-IV から本剤 200mg QD に切り替え投与後の血漿中 ITCZ 及び OH-ITCZ 濃度は経目的にはほぼ一定の濃度推移を示したが、本剤 150mg BID¹¹又は 200mg BID への切り替え投与では、切り替え時（Day0¹²）に比べて経目的に高濃度で推移する被験者が多くみられた。

¹⁰ 本剤 200mg BID（400mg/日）は 1 例のみであったため、投与量と血漿中濃度との関係を評価することはできなかつたとされている。なお、本試験の解析において各患者の本剤の投与量は最も多くの回数が投与された投与量（最頻投与量）が用いられた。

¹¹ 該当症例は深在性真菌症患者

¹² 本剤投与開始日（Day0）

2) 外国人の発熱性好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

(5.3.5.1.1-FN (参考資料) : ITR-INT-62 試験<1996年3月～1997年12月>)

外国人の発熱性好中球減少症を有する血液悪性疾患患者 192 例(薬物動態解析対象)を対象に、本剤及び ITCZ-IV を反復投与した際の薬物動態が検討された。用法・用量は ITCZ-IV [200mg BID 2 日間、その後 200mg QD 5～12 日間 (60～90 分間かけて点滴静注)] から本剤 [200mg BID (可能な限り空腹時)] に切り替え投与することとされた。その結果、ITCZ-IV 投与期間中の血漿中 ITCZ の平均トラフ濃度は、ITCZ-IV 投与開始後 3 日目、8 日目及び 15 日目で各々 779ng/mL、878ng/mL 及び 1391ng/mL であった。また、本剤投与期間中の血漿中 ITCZ の平均トラフ濃度は、15 日目及び 22 日目で各々 1133ng/mL 及び 695ng/mL であった。血漿中 OH-ITCZ の平均トラフ濃度は血漿中 ITCZ 濃度と比べて ITCZ-IV 投与期間中に 1.5 倍、本剤投与期間中に約 1.8 倍高値を示した。

3) 外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2-予防 : ITR-INT-54 試験<1994年7月～1997年4月>)

外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者 281 例 (薬物動態解析対象) を対象に、本剤 2.5mg/kg BID を最長 8 週間反復経口投与した際の血漿中 ITCZ 及び OH-ITCZ の薬物動態が検討された。その結果、血漿中 ITCZ の平均トラフ濃度は、投与開始後 1 週目、2 週目、3 週目及び 4 週目で各々 512ng/mL、764ng/mL、1028ng/mL 及び 1253ng/mL と反復投与により上昇した¹³。血漿中 OH-ITCZ の平均トラフ濃度は血漿中 ITCZ 濃度より 1.4～2 倍高値を示した。血漿中 ITCZ のトラフ濃度は、本剤投与開始後 10～14 日目に 80%以上の患者で、投与開始後 5 週目 (30～48 日目) では 96.0%の患者で目標血漿中濃度 (250ng/mL)¹⁴に到達した。また、急性骨髄性白血病患者 (サブグループ) では本剤投与開始後 6～8 日目に 78.6%の患者で、投与開始後 5 週目 (30～48 日目) では 92.9%の患者で 250ng/mL に到達した。

(4) その他

1) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5.1、5.3.3.2.1)

日本人の深在性真菌症患者及び FN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (JK1211-JPN-07 試験) 並びに健康成人を対象とした第 I 相試験 (JK1211-1 及び JK1211-2 試験) で得られた血漿中 ITCZ 濃度データ (89 例、1130 点) を用いて非線型混合効果モデルによる母集団薬物動態解析 (PPK 解析、NONMEM ver.VI) が行われた。解析の結果、バイオアベイラビリティ、中枢コンパートメントの分布容積、最大代謝速度及び代謝酵素に対するミカエリス定数に対して各々クレアチニンクリアランス (Ccr) 、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 、総ビリルビン (T-BIL) 及びアルブミン (ALB) が有意な影響因子となることが確認された。これらを共変量として組み込んだ最終モデルに基づきペイズ推定により各被験者の最終投与 (BID 投与の場合、最終投与の前の投与) 後 24 時間の血漿中 ITCZ 濃度及びトラフ濃度 (ITCZ-IV から本剤への切り替えのみ)

¹³ 投与開始後 2 週目に定常状態に達しなかった一因として、化学療法開始 (本剤投与開始) 初期に患者の状態 (嘔吐、下痢、消化管毒性) が悪化したことが挙げられている。

¹⁴ Mycoses. 1989; 32(suppl.1): 103-108

を推定し¹⁵、ノンコンパートメント法により血漿中 ITCZ の最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積 (AUC_{24})¹⁶を算出した結果は下表のとおりである。

血漿中 ITCZ の薬物動態パラメータの記述統計量 (深在性真菌症患者)

薬物動態 パラメータ	単独投与						切り替え投与					
	200mg QD		150mg BID		200mg BID		200mg QD		150mg BID		200mg BID	
	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	11	2.90 (1.48)	4	9.20 (2.39)	1	0.948 (—)	5	2.30 (1.12)	2	5.82 (—)	6	6.10 (3.12)
AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	11	55.8 (34.4)	4	207 (54.7)	1	19.0 (—)	5	41.0 (25.6)	2	129 (—)	6	137 (71.3)
MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	4	0.438 (0.125)	0	—	0	—	1	0.06 (—)	1	1.00 (—)	3	0.71 (0.51)
C_{max}/MIC^*	4	7.21 (2.13)	0	—	0	—	1	28.8 (—)	1	5.81 (—)	3	18.9 (21.6)
AUC_{24}/MIC^* (h)	4	147 (56.6)	0	—	0	—	1	399 (—)	1	129 (—)	3	421 (478)
T>MIC* (%)	4	100 (0)	0	—	0	—	1	100 (—)	1	100 (—)	3	100(0)

— : 算出せず * MIC が得られた被験者のみ

血漿中 ITCZ の薬物動態パラメータの記述統計量 (FN 患者)

薬物動態 パラメータ	切り替え投与			
	200mg QD		150mg BID	
	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	12	1.79 (0.682)	10	2.44 (0.996)
AUC_{24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	12	31.4 (14.1)	10	50.4 (23.5)

ITCZ-IV から本剤へ切り替え投与した際の血漿中 ITCZ のトラフ濃度 (ペイズ推定値)

週	深在性真菌症患者						FN 患者			
	200mg QD		150mg BID		200mg BID		200mg QD		200mg BID	
	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)	N	平均値 (標準偏差)
0 ^{a)}	5	881 (204)	2	2264	6	1723 (408)	12	952 (238)	10	853 (340)
1	5	1460 (609)	2	3073	4	2979 (633)	7	1072 (409)	7	1840 (885)
2	4	2017 (1078)	2	3759	4	4280 (1433)	1	2094	1	1905
3	4	2409 (1475)	1	3144	3	4293 (736)	—	—	1	2364
4	4	2747 (1856)	1	3423	3	4710 (824)	—	—	1	2797
5	4	2635 (1622)	1	3683	2	5362	—	—	—	—
6	4	2380 (1349)	1	3927	2	6005	—	—	—	—
12	1	739	1	5193	—	—	—	—	—	—

ng/mL

^{a)} 本剤投与開始前 — : 算出せず

深在性真菌症患者では本剤単独投与及び ITCZ-IV からの切り替え投与のいずれにおいても、血漿中 ITCZ の C_{max} 及び AUC_{24} (平均値) は用量増加に伴い高値を示し、増加の程度は用量比以上であった。一方、FN 患者に対する ITCZ-IV から本剤への切り替え投与においては、血漿中 ITCZ の C_{max} 及び AUC_{24} (平均値) は用量増加に伴い高値を示し、増加の程度は用量比を下回った。深

¹⁵ 群分けは各被験者への最頻投与量に基づき分類された。

¹⁶ MIC が得られた被験者では C_{max} と MIC の比 (C_{max}/MIC)、 AUC_{24} と MIC の比 (AUC_{24}/MIC) 及び MIC 以上の濃度を維持している時間の投与間隔に対する割合 (Time above MIC : T>MIC) も算出された。

在性真菌症患者及び FN 患者に ITCZ-IV から本剤へ切り替え投与した際の血漿中 ITCZ の平均トラフ濃度は、いずれの用法・用量においても本剤投与開始前（ITCZ-IV 最終投与後）に比べて高濃度に推移した。

2) 日本人と外国人の薬物動態比較 (5.3.3.3.1)

ITCZ-IV から本剤 200mg BID への切り替え投与において、日本人の深在性真菌症患者及び FN 患者 (JK1211-JPN-07 試験) の血漿中 ITCZ のトラフ濃度 (ベイス推定値¹⁷) は、本剤投与開始後 7 日目及び 14 日目のいずれにおいても、外国人の発熱性好中球減少症を有する血液悪性疾患患者 (ITR-INT-62 試験) のトラフ濃度 (実測値) と同程度以上であった。

本剤単独投与において、日本人の深在性真菌症患者及び FN 患者 (JK1211-JPN-07 試験) に本剤 200mg QD 投与した際の血漿中 ITCZ のトラフ濃度 (推定値¹⁸) は、投与開始後 1~5 週目のいずれにおいても、日本人患者に本剤 2.5mg/kg BID 投与した際のトラフ濃度 (推定値¹⁸) に比べて低値であったが、外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者 (ITR-INT-54 試験) に本剤 2.5mg/kg BID 投与した際のトラフ濃度 (実測値) と同程度以上であった。

日本人患者及び外国人患者に対する本剤単独投与時の血漿中 ITCZ のトラフ濃度の目標血漿中濃度 (250ng/mL 及び 500ng/mL)^{19, 20, 21, 22}への到達割合は下表のとおりである。

日本人患者 (本剤 200mg QD、200mg BID 及び 2.5mg/kg BID) 及び外国人患者 (本剤 2.5mg/kg BID) 投与した際の血漿中 ITCZ のトラフ濃度の目標血漿中濃度 (250ng/mL 及び 500ng/mL) への到達割合

週	血漿中 ITCZ 濃度	比 (n/N)			
		日本人患者 ^{a)} 200mg QD	日本人患者 ^{a)} 200mg BID	日本人患者 ^{a)} 2.5mg/kg BID	外国人患者 ^{b)} 2.5mg/kg BID
1	≥250ng/mL	84.3 (43/51)	100.0 (51/51)	98.0 (50/51)	77.0 (94/122)
	≥500ng/mL	37.3 (19/51)	98.0 (50/51)	76.5 (39/51)	—
2	≥250ng/mL	88.2 (45/51)	100.0 (51/51)	100.0 (51/51)	84.1 (74/88)
	≥500ng/mL	64.7 (33/51)	100.0 (51/51)	94.1 (48/51)	—
3	≥250ng/mL	88.2 (45/51)	100.0 (51/51)	100.0 (51/51)	87.3 (48/55)
	≥500ng/mL	74.5 (38/51)	100.0 (51/51)	94.1 (48/51)	—
4	≥250ng/mL	90.2 (46/51)	100.0 (51/51)	100.0 (51/51)	86.7 (26/30)
	≥500ng/mL	74.5 (38/51)	100.0 (51/51)	96.1 (49/51)	—
5 ^{c)}	≥250ng/mL	90.2 (92/102)	100.0 (102/102)	100.0 (102/102)	96.0 (24/25)
	≥500ng/mL	78.4 (80/102)	100.0 (102/102)	96.1 (98/102)	—

比: 血漿中 ITCZ のトラフ濃度が 250ng/mL 又は 500ng/mL 以上に達した患者数とトラフ濃度を算出した総患者数の比 (%)

n: 血漿中 ITCZ のトラフ濃度が 250ng/mL 又は 500ng/mL 以上に達した患者数

N: 血漿中 ITCZ のトラフ濃度を算出した総患者数

a) JK1211-JPN-07 試験

b) ITR-INT-54 試験

c) ITR-INT-54 試験 (本剤投与開始後 30~48 日目) に合わせて本剤投与開始後 5 及び 6 週目の血漿中 ITCZ 濃度を用いて集計したため、JK1211-JPN-07 試験の例数 (総患者数) は 102 例

—: 算出せず

¹⁷ 国内第III相試験 (JK1211-JPN-07 試験) 及び国内第I相試験 (JK1211-1 及び JK1211-2 試験) の血漿中濃度データを用いた PPK 解析により得られた最終モデルに基づく推定値 (Posthoc 推定)

¹⁸ PPK 解析により得られた最終モデルに基づきベイス推定により算出された国内第III相試験 (JK1211-JPN-07 試験) の各患者の薬物動態パラメータ (F1、VC、吸収速度定数、ラグタイム、VM、KM、末梢コンパートメントの分布容積、コンパートメント間のクリアランス) を含むデータセットを用いたシミュレーション値

¹⁹ Mycoses. 1989; 32(suppl.1): 103-108

²⁰ Mycoses, 1999; 42: 443-451

²¹ Mycoses, 1999; 42: 591-600

²² J Clin Oncol. 2003; 21: 4615-4626

3) PK/PD 相関

国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-07 試験）で得られた各患者の血漿中 ITCZ の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{24}) の推定値と有効性及び安全性との関係について検討した結果、本剤単独投与及び ITCZ-IV から本剤への切り替え投与のいずれの用法においても、 C_{max} 及び AUC_{24} と有効性並びに安全性の間に相関はみられなかった。また、真菌が分離同定され MIC が得られた 9 例について、 C_{max} と MIC の比 (C_{max}/MIC) 、 AUC_{24} と MIC の比 (AUC_{24}/MIC) 及び MIC 以上の濃度を維持している時間の投与間隔に対する割合 (Time above MIC : T>MIC) と有効性の関係を検討した結果、 C_{max}/MIC 及び AUC_{24}/MIC と有効性の間に相関は認められず、T>MIC は有効性の判定結果にかかわらず、いずれも 100% であったことから有効性との関連性は低いものと考察されている。

<審査の概略>

(1) 深在性真菌症患者と FN 患者における ITCZ の薬物動態について

機構は、国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-07 試験）において、FN 患者では、ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時の血漿中 ITCZ のトラフ濃度が深在性真菌症患者に比べて低値であった要因について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-07 試験）成績を基に構築した PPK 解析モデルに組み入れられた共変量 (Ccr、ALB、T-BIL 及び ALT) について、本剤 200mg BID 投与した FN 患者及び深在性真菌症患者の間で比較した結果、FN 患者の ALT は深在性真菌症患者と比較して高値を示したが、患者の ALT と血漿中 ITCZ のトラフ濃度に一定の関係は認められなかった。また、本剤 200mg BID 投与した FN 患者は 7 例すべて男性であったのに対し、深在性真菌症患者は男女各 2 例ずつであり、体重は深在性真菌症患者に比べて FN 患者の方が重かったことから、性別及び体重で層別して血漿中 ITCZ のトラフ濃度を比較した。深在性真菌症患者を性別で層別したときの血漿中 ITCZ のトラフ濃度に大きな差はなく、男性の FN 患者の血漿中 ITCZ のトラフ濃度は男性の深在性真菌症患者より低値であった。FN 患者を体重（60 kg 未満／60 kg 以上）で層別したときの血漿中 ITCZ のトラフ濃度は同程度であり、60 kg 未満の FN 患者の血漿中 ITCZ のトラフ濃度は、60 kg 未満の深在性真菌症患者より低値であった。したがって、被験者背景は FN 患者の方が深在性真菌症患者に比べて血漿中 ITCZ のトラフ濃度が低値を示した要因ではないと考えられた。

また、FN 患者の基礎疾患は白血病 5 例（71.4%）及びその他の疾患（慢性肉芽腫、悪性リンパ腫、白血病、再生不良性貧血、固形悪性腫瘍及び後天性免疫不全症候群以外）2 例（28.6%）、深在性真菌症患者の基礎疾患は白血病 1 例（25.0%）及びその他の疾患 3 例（75.0%）であり、FN 患者の方が基礎疾患として白血病を有する患者が多く、その他の疾患の患者が少なかったことから、基礎疾患で層別して血漿中 ITCZ のトラフ濃度を比較した。その結果、基礎疾患として白血病を有する FN 患者の血漿中 ITCZ のトラフ濃度は、その他の基礎疾患を有する FN 患者と比較して低値を示し、その他の基礎疾患を有する FN 患者の血漿中 ITCZ のトラフ濃度は深在性真菌症患者の血漿中 ITCZ のトラフ濃度と同程度であった。深在性真菌症患者においても、基礎疾患が白血病の患者の血漿中 ITCZ のトラフ濃度は、その他の基礎疾患を有する患者と比較して低値を示す傾向が認

められた。したがって、基礎疾患として白血病を有する患者数(%)の違いが FN 患者の血漿中 ITCZ のトラフ濃度が深在性真菌症患者に比べて低値を示した要因の一つとなる可能性があると考えられた。なお、FN 患者と深在性真菌症患者の ITCZ-IV の投与期間に大きな差はなかった。白血病の患者は化学療法を受けることが多く、化学療法により消化管障害が起こり薬剤の吸収が低下する可能性があることから²³、本試験の基礎疾患として白血病を有する患者でも化学療法を受けていたことにより消化管障害が起こり、経口投与時の ITCZ の吸収量が減少したことが FN 患者と深在性真菌症患者の血漿中トラフ濃度の違いを生じた可能性が考えられた。

機構は、上記の回答より、基礎疾患の違いが FN 患者と深在性真菌症患者における ITCZ の薬物動態の一因となった可能性は否定できないと考える。ただし、いずれの疾患患者においても、ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時の ITCZ のトラフ濃度は、ITCZ-IV 投与時（本剤投与開始前）のトラフ濃度以上であり（4. (ii) (4) 1) 母集団薬物動態解析の項、参照）、また ITCZ-IV から ITCZ-CAP への切り替え投与時のトラフ濃度²⁴とほぼ同程度であったこと、ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時の曝露量（ C_{max} 及び AUC）は、対象疾患は異なるものの ITCZ-CAP への切り替え投与時の曝露量分布²⁵の範囲内であったことから、ITCZ-IV からの切り替え投与時の有効性は期待できると考える。また、本剤単独投与時の曝露量は ITCZ-CAP 単独投与時の曝露量²⁶を上回ることから、深在性真菌症患者における本剤単独投与時の有効性も期待できる。したがって、薬物動態の観点からは、治療における今回の適応疾患に対する本剤の用量について特段の問題はないものと考える。

(2) 深在性真菌症の予防における ITCZ の薬物動態について

深在性真菌症の予防については、国内外のガイドラインや使用実態調査等の結果に加えて、海外で実施された臨床試験成績を利用することにより有効性を説明するとされている。しかしながら、深在性真菌症の予防効果を検討した海外第Ⅲ相試験（ITR-ITA-18 及び ITR-INT-54 試験）における本剤の用法・用量は 2.5mg/kg BID であり、本邦の申請用法・用量である 200mg QD とは異なる用量設定がなされている。

機構は、深在性真菌症の予防における ITCZ の薬物動態について、日本人健康成人に本剤 200mg QD 投与した際の血漿中 ITCZ のトラフ濃度、 C_{max} 及び AUC_{24} は、外国人健康成人²⁷と比較して同程度又はそれ以上であったこと、提出された資料より、日本人患者に本剤 200mg QD 投与した際のトラフ濃度は、日本人患者に 2.5mg/kg BID 投与した際のトラフ濃度に比べると低値であるものの、外国人患者に 2.5mg/kg BID 投与した際のトラフ濃度と同程度以上であったこと（4. (ii) (4) 2) 日本人と外国人の薬物動態比較の項、参照）から、国内外で深在性真菌症の予防において推奨される用法・用量は異なるものの、薬物動態の観点からは、本剤 200mg QD の用法・用量で日本人における深在性真菌症の予防効果は期待できるものと考える。

²³ Clin Pharmacokinet. 1998; 35: 461-473

²⁴ イトリゾール注 承認申請時提出資料

²⁵ 外国人 HIV 患者（USA-113 試験、イトリゾール注 承認申請時提出資料）

²⁶ イトリゾール内用液 初回承認申請時提出資料

²⁷ JK1211-2 及び JRD51,211/9005 試験（イトリゾール内用液 初回承認申請時提出資料）

(iii) 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>

有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅲ相試験1試験、海外第Ⅲ相試験2試験の成績が提出された。また、参考資料として、国内第Ⅱ相試験1試験、海外第Ⅱ相試験1試験、海外第Ⅲ相試験4試験の成績が提出された。提出された臨床試験一覧は下表のとおりである。

臨床試験一覧

試験名（試験番号）	被験者	用法・用量	投与例数	評価項目
評価資料				
国内第Ⅲ相試験 (JK1211-JPN-07)	深在性真菌症患者及びFN患者	<本剤単独投与>本剤 200mg QD <ITCZ-IV 投与から本剤に切り替え投与> ITCZ-IV 200mg BID(2日間)、その後 200mg QD (1~12日間)点滴静注後、本剤 200mg BID に切り替え	55例	薬物動態、有効性、安全性
海外第Ⅲ相試験 (ITR-ITA-18)	重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者（予防投与）	<本剤群> 本剤 2.5mg/kg BID <プラセボ群> プラセボ BID	405例	有効性、安全性
海外第Ⅲ相試験 (ITR-INT-54)	重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者（予防投与）	<本剤群> 本剤 2.5mg/kg BID 及びプラセボ QID <AMPH-B 群> AMPH-B-CAP 500mg QID 及びプラセボ BID	557例	有効性、安全性
参考資料				
国内第Ⅱ相試験* (JK1211-3 試験)	深在性真菌症患者	本剤 100mg 又は 200mg QD	100mg 群 10例 200mg 群 11例	有効性、安全性
海外第Ⅱ相試験 (ITR-BEL-4)	好中球減少症患者（予防投与）	<本剤群> 本剤 100mg BID <AMPH-B+NYS 群> AMPH-B-CAP 500mg TID 及び NYS 200万単位 QID	277例	有効性、安全性
海外第Ⅲ相試験 (ITR-GBR-17)	好中球減少症を有する血液悪性疾患患者（予防投与）	<本剤群> 本剤 2.5mg/kg BID <FLCZ 群> FLCZ 懸濁液 100mg QD	445例 (591 好中球減少エピソード)	有効性、安全性
海外第Ⅲ相試験 (ITR-CAN-15)	重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者（予防投与）	本剤 2.5mg/kg BID	18例 (21 好中球減少エピソード)	有効性、安全性
海外第Ⅲ相試験 (ITR-USA-117)	同種骨髓移植患者（予防投与）	<ITCZ 群>ITCZ-IV 200mg BID (2日間) その後 200mg QD (5~12日間)点滴静注後、本剤 200mg BID に切り替え <FLCZ 群>FLCZ-IV 400mg QD (7~14日間)点滴静注後、FLCZ-Tab 400mg QD 経口投与	138例	有効性、安全性
海外第Ⅲ相試験 (ITR-INT-62)	発熱性好中球減少症を有する血液悪性疾患患者	<ITCZ 群>ITCZ-IV 200mg BID (2日間) 、その後 200mg QD (5~12日間)点滴静注後、本剤 200mg BID に切り替え <AMPH-B 群>AMPH-B 0.7mg/kg 以上 (2日間)、その後 1mg/kg/日未満を点滴静注	384例	有効性、安全性

QD : 1日1回 BID : 1日2回 TID : 1日3回 QID : 1日4回

AMPH-B-CAP : アムホテリシンBカプセル FLCZ-IV : フルコナゾール注射剤 FLCZ-Tab : フルコナゾール錠剤

NYS : ナイスタチン

(1) 臨床薬理試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(2) 第Ⅱ相試験

1) 好中球減少症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.4-予防（参考資料）：ITR-BEL-4 試験<1990年2月～1993年12月>）

外国人の好中球減少症患者（目標症例数300例）を対象に、本剤とAMPH-B-CAP+NYSの有効性及び安全性を比較することを目的とした多施設共同非盲検無作為化並行群間比較試験が、海外7施設において実施された。

用法・用量は、本剤100mg BID又はAMPH-B-CAP 500mg TID+NYS 200万単位 QIDとされ、投与期間は、細胞増殖抑制療法の開始時又はその3～4日前から好中球数が $1000/\text{mm}^3$ を超えるまでとされた。

本試験に組入れられた280例のうち、無作為化されなかった3例を除いた277例（本剤群144例、AMPH-B-CAP+NYS群133例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団（ITT）とされた。

安全性について、有害事象²⁸は、本剤群で44%（63/144例）、AMPH-B-CAP+NYS群で46%（61/133例）に発現し、副作用²⁹は、本剤群で18.1%（26/144例）、AMPH-B-CAP+NYS群で15.8%（21/133例）に発現した。いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象は、嘔吐（本剤群14例、AMPH-B-CAP+NYS群12例、以下同順）、下痢（12例、9例）、発疹（2例、13例）、悪心（5例、12例）であった。また、いずれかの群で5%以上の発現が認められた副作用は、嘔吐（10例、10例）及び悪心（2例、8例）であった。

重篤な有害事象³⁰は、本剤群で13%（18/144例）、AMPH-B-CAP+NYS群で14%（18/133例）であった。その内訳（重複あり）は、死亡（本剤群13例、AMPH-B-CAP+NYS群9例、以下同順）、呼吸困難（2例、1例）、肺炎（0例、2例）、腎機能異常（1例、3例）、敗血症（1例、1例）、状態悪化（1例、0例）、心不全（1例、0例）、肝炎（1例、0例）、肺水腫（1例、0例）、発熱（0例、1例）、治療効果減弱（0例、1例）、ニューロパチー（0例、1例）、吐血（0例、1例）、粘膜炎NOS（0例、1例）、口内炎（0例、1例）、心停止（0例、1例）、膿瘍（0例、1例）、肺出血（0例、1例）、肺浸潤（0例、1例）、脳血管障害（0例、1例）、頭蓋内出血（0例、1例）及び静脈障害（0例、1例）であり、本剤群の肝炎1例が治験薬との因果関係は「可能性小」とされた以外は治験薬との因果関係は否定された。転帰は、AMPH-B-CAP+NYS群の発熱は回復、本剤群の肝炎、AMPH-B-CAP+NYS群の粘膜炎NOS及び腎機能異常（2例）は未回復であり、その他の事象の転帰は不明である。

死亡例³⁰は、本剤群で12%（17/144例）、AMPH-B-CAP+NYS群で13%（17/133例）に認められたが、死亡と治験薬との因果関係は否定された。

²⁸ 「死亡」を含む。

²⁹ 治験薬との因果関係は、「ほぼ確実（yes）」、「可能性小（possibly）」、「関連なし（no）」の3段階により評価され、「ほぼ確実」及び「可能性小」が副作用とされた。

³⁰ 治験薬最終投与後30日までの期間を含む試験期間中の死亡例とされた。

投与中止に至った有害事象³⁰は、本剤群で24%(34/144例)、AMPH-B-CAP+NYS群で25%(33/133例)に認められ、いずれかの群で2例以上に発現した事象は、死亡（本剤群4例、AMPH-B-CAP+NYS群4例、以下同順）、状態悪化（本剤群2例）、発熱（3例、1例）、粘膜炎NOS（3例、2例）、恶心（3例、11例）、嘔吐（11例、11例）、ビリルビン血症（本剤群3例）、肝炎（3例、1例）、急性白血病（AMPH-B-CAP+NYS群2例）、敗血症（2例、1例）、肺浸潤（AMPH-B-CAP+NYS群2例）、肺水腫（2例、2例）であった。治験薬との因果関係が「ほぼ確実」と判定された事象のうち、本剤群に発現した中等度の嘔吐（1例）及びAMPH-B-CAP+NYS群に発現した高度の恶心（2例）は転帰が未回復であったが、その他の事象はいずれも回復した。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 深在性真菌症患者及びFN患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2.1-SFI：JK1211-JPN-07試験<2008年1月～2009年5月>）

日本人の深在性真菌症患者及びFN患者（目標症例数：各疾患20例以上）を対象に、ITCZ（本剤単独投与又はITCZ-IV投与から本剤切り替え投与）の薬物動態、有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内10施設で実施された。

用法・用量は、深在性真菌症患者では病態に応じて本剤単独投与又はITCZ-IVから本剤へ切り替え投与、FN患者ではITCZ-IVから本剤へ切り替え投与することとされた。本剤単独投与では、本剤200mg QDを空腹時反復経口投与とされた。ITCZ-IVから本剤への切り替え投与では、ITCZ-IV 200mg BIDを2日間、引き続き200mg QDを1～12日間点滴静注し、その後に切り替え投与として、本剤200mg BIDを空腹時反復経口投与することとされた。なお、本剤は、単独投与及び切り替え投与のいずれにおいても、病態等に応じて1日投与量を200mgから300mg（150mg BID）、400mg（200mg BID）の範囲で增量又は減量可能とされた。本剤の投与期間は原則として7日間以上とし、最長85日間とされた。

本試験に組み入れられた63例のうち、適格性確認の結果により本試験に登録されず未投与となった8例外いた55例（SF患者：32例、FN患者：23例）に、治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団のうち、深在性真菌症患者1例（画像上感染所見が認められない）及びFN患者1例（細菌感染が強く疑われる）を除いた53例（深在性真菌症患者：31例、FN患者：22例）が、Full Analysis Set（FAS）とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目として、総合効果、臨床症状改善度、真菌学的効果、真菌の血清学的効果及び内視鏡検査・画像診断の改善度の各項目について、効果安全性評価委員会による中央判定³¹が行われた。結果は下表のとおりである。

総合効果（中央判定） [FAS]

	対象	評価 例数	有効	無効	判定不能	治療成功率 ^{a)}	[95%信頼区間]	有効率 ^{b)}	[95%信頼区間]
総合効果	深在性真	31	18	11	2	58.1%	[39.1%-75.5%]	62.1%	[42.3%-79.3%]

³¹ 臨床症状改善度、真菌学的効果、真菌の血清学的効果及び内視鏡検査・画像診断の改善度は、消失（血清学的効果のみ陰性化）、改善、不变、悪化、判定不能のいずれかに判定され、それらをもとに総合効果は有効、無効、判定不能のいずれかに判定された。

	対象	評価例数	有効	無効	判定不能	治療成功率 ^{a)}	[95%信頼区間]	有効率 ^{b)}	[95%信頼区間]
	菌症								
	FN	22	16	4	2	72.7%	[49.8%-89.3%]	80.0%	[56.3%-94.3%]

a) 治療成功率 (%) = 有効例数 / (有効例数+無効例数+判定不能例数) × 100

b) 有効率 (%) = 有効例数 / (有効例数+無効例数) × 100

臨床症状改善度、真菌学的効果、真菌の血清学的効果及び内視鏡検査・画像診断の改善度（中央判定）[FAS]

	対象	評価例数	消失（陰性化）	改善	不变	悪化	判定不能
臨床症状改善度	深在性真菌症	31	7 (22.6)	12 (38.7)	7 (22.6)	2 (6.5)	3 (9.7)
	FN		6 (27.3)	12 (54.5)	2 (9.1)	0	2 (9.1)
真菌学的効果	深在性真菌症	31	6 (19.4)	-	1 (3.2)	-	24 (77.4)
	FN		0	-	0	-	22 (100)
真菌の血清学的効果	深在性真菌症	31	1 (3.2)	3 (9.7)	5 (16.1)	2 (6.5)	20 (64.5)
	FN		0	0	1 (4.5)	2 (9.1)	19 (86.4)
内視鏡検査・画像診断の改善度	深在性真菌症	31	3 (9.7)	12 (38.7)	7 (22.6)	4 (12.9)	5 (16.1)
	FN		0	0	0	1 (4.5)	21 (95.5)

評価例数 (%)

- : 当該評価基準の設定なし

有害事象は、深在性真菌症患者では本剤単独投与例で 100% (16/16 例)、ITCZ-IV からの切り替え投与例で 100% (16/16 例)、FN 患者（切り替え投与例）では 95.7% (22/23 例) に認められた。全体で 5%以上の発現 (3 例以上) が認められた有害事象は、下表のとおりである。

全体で 5%以上の発現 (3 例以上) が認められた有害事象

MedDRA/J V12.1 PT	深在性真菌症 単独投与例 (16 例)			深在性真菌症 切り替え投与例 (16 例)			FN 切り替え投与例 (23 例)			全体 (55 例)		
	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数	例数	(%)	件数
事象発現例数	16	100	110	16	100	118	22	95.7	174	54	98.2	402
鼻咽頭炎	0	0	0	3	18.8	3	1	4.3	1	4	7.3	4
肺炎	0	0	0	1	6.3	1	2	8.7	2	3	5.5	3
汎血球減少症	1	6.3	1	0	0	0	5	21.7	5	6	10.9	6
発熱性好中球減少症	1	6.3	1	0	0	0	4	17.4	5	5	9.1	6
低カリウム血症	3	18.8	3	6	37.5	6	12	52.2	13	21	38.2	22
栄養障害	0	0	0	1	6.3	1	8	34.8	8	9	16.4	9
食欲減退	2	12.5	2	1	6.3	1	3	13.0	3	6	10.9	6
高血糖	0	0	0	1	6.3	2	2	8.7	2	3	5.5	4
感覺鈍麻	1	6.3	1	1	6.3	1	1	4.3	1	3	5.5	3
高血圧	0	0	0	1	6.3	1	2	8.7	2	3	5.5	3
下痢	8	50.0	8	10	62.5	11	6	26.1	7	24	43.6	26
悪心	1	6.3	1	2	12.5	2	3	13.0	3	6	10.9	6
便秘	2	12.5	2	0	0	0	2	8.7	2	4	7.3	4
腹部不快感	2	12.5	2	1	6.3	1	0	0	0	3	5.5	3
腹部膨満	0	0	0	1	6.3	1	2	8.7	2	3	5.5	3
嘔吐	1	6.3	1	1	6.3	1	1	4.3	1	3	5.5	3
肝障害	5	31.3	5	4	25.0	4	10	43.5	10	19	34.5	19

MedDRA/J V12.1 PT	深在性真菌症 単独投与例 (16例)			深在性真菌症 切り替え投与例 (16例)			FN 切り替え投与例 (23例)			全体 (55例)		
	1	6.3	1	2	12.5	2	0	0	0	3	5.5	3
肝機能異常	1	6.3	1	2	12.5	2	0	0	0	3	5.5	3
発疹	2	12.5	3	2	12.5	2	3	13.0	3	7	12.7	8
背部痛	0	0	0	1	6.3	1	2	8.7	2	3	5.5	3
腎障害	4	25.0	4	2	12.5	2	2	8.7	2	8	14.5	8
腎尿細管障害	2	12.5	2	2	12.5	2	2	8.7	3	6	10.9	7
浮腫	0	0	0	4	25.0	4	3	13.0	3	7	12.7	7
末梢性浮腫	2	12.5	2	2	12.5	2	1	4.3	1	5	9.1	5
尿中 β 2MG 増加	7	43.8	7	7	43.8	7	5	21.7	5	19	34.5	19
β -NAG 増加	4	25.0	4	2	12.5	2	5	21.7	5	11	20.0	11
尿中 α 1MG 增加	3	18.8	3	3	18.8	3	2	8.7	2	8	14.5	8
血中コレステロール減少	1	6.3	1	2	12.5	2	4	17.4	4	7	12.7	7
CRP 増加	4	25.0	4	1	6.3	2	2	8.7	2	7	12.7	8
血中トリグリセリド増加	1	6.3	1	0	0	0	5	21.7	5	6	10.9	6
血小板数減少	2	12.5	2	2	12.5	2	2	8.7	2	6	10.9	6
尿検査異常	2	12.5	2	1	6.3	1	3	13.0	3	6	10.9	6
血中ビリルビン増加	1	6.3	1	0	0	0	4	17.4	5	5	9.1	6
血中CK 増加	2	12.5	2	3	18.8	3	0	0	0	5	9.1	5
血中ブドウ糖増加	1	6.3	1	1	6.3	1	2	8.7	2	4	7.3	4
血中クロール減少	2	12.5	2	0	0	0	1	4.3	1	3	5.5	3
腎Ccr 減少	1	6.3	1	1	6.3	1	1	4.3	1	3	5.5	3
白血球数減少	2	12.5	2	1	6.3	1	0	0	0	3	5.5	3

CRP : C-反応性蛋白 CK : クレアチニンキナーゼ Ccr : クレアチニンクリアランス β 2MG : β 2 ミクログロブリン

α 1MG : α 1 ミクログロブリン β -NAG : β -N アセチル D グルコサミニダーゼ

副作用³²は、深在性真菌症患者では本剤単独投与例で 100.0% (16/16 例) 、ITCZ-IV からの切り替え投与例で 100.0% (16/16 例) 、FN 患者 (切り替え投与例) で 95.7% (22/23 例) に認められた。全体で 5%以上の発現が認められた副作用は、下痢 41.8% (23/55 例) 、低カリウム血症 36.4% (20/55 例) 、肝障害及び尿中 β 2MG 増加 各 32.7% (18/55 例) 、 β -NAG 増加 18.2% (10/55 例) 、発疹 10.9% (6/55 例) 、腎障害、血中コレステロール減少及び尿中 α 1MG 増加 各 12.7% (7/55 例) 、腎尿細管障害及び血中トリグリセリド増加 各 10.9% (6/55 例) 、栄養障害、食欲減退、浮腫、血中ビリルビン増加及び尿検査異常 各 9.1% (5/55 例) 、恶心、末梢性浮腫、血中 CK 増加及び血小板数減少各 7.3% (4/55 例) 、鼻咽頭炎、腹部不快感、腹部膨満、肝機能異常、血中クロール減少及び CRP 増加が各 5.5% (3/55 例) であった。

死亡例は、深在性真菌症患者では ITCZ-IV からの切り替え投与例に 3 例 (嚥下性肺炎、気管支肺アスペルギルス症及び急性呼吸不全各 1 例) 、FN 患者 (切り替え投与例) に 2 例 (骨髄異形成症候群及び再生不良性貧血各 1 例) の計 5 例が認められ、嚥下性肺炎の 1 例³³を除き治験薬との因果関係は否定された。深在性真菌症患者の本剤単独投与例に死亡例はなかった。

死亡例を除く重篤な有害事象は、深在性真菌症患者では本剤単独投与例で 4 例 4 件 (気管支炎、肺胞出血、胆汁うつ滞及び腎障害各 1 件) 、ITCZ-IV からの切り替え投与例で 5 例 5 件 (肺炎、

³² 治験薬との因果関係は、「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」、「多分なし」又は「関連なし」の 5 段階で評価され、「ほぼ確実」、「可能性大」、「可能性小」及び「多分なし」が副作用とされた。

³³ 液剤という剤型と誤嚥との関連を否定できず、治験薬との因果関係は「可能性小」と判定された。

振戦、心膜炎、背部痛及び浮腫各 1 件)、FN 患者(切り替え投与例)で 1 例 1 件(発熱性好中球減少症)であった。このうち 6 例(浮腫、胆汁うつ滞、腎障害、心膜炎、背部痛及び肺胞出血各 1 例)を除いて治験薬との因果関係は否定され、転帰は、転帰未回復で観察を終了した 2 例(肺炎及び背部痛)を除き、発現から 20~121 日で回復した。

投与中止に至った有害事象は、深在性真菌症患者では本剤単独投与例で 6 例 8 件、ITCZ-IV からの切り替え投与例で 10 例 11 件、FN 患者(切り替え投与例)で 4 例 4 件に発現した。このうち複数例に発現した事象は、肝障害が 3 例〔深在性真菌症患者(本剤単独投与例) 1 例、FN 患者(切り替え投与例) 2 例〕、心不全 2 例〔深在性真菌症患者(本剤単独投与例及び ITCZ-IV からの切り替え投与例) 各 1 例〕、肝機能異常 2 例〔いずれも深在性真菌症患者(切り替え投与例)〕であった。気管支炎、肺炎、ウィルス性腸炎、急性呼吸不全、骨髄異形成症候群及び蜂巣炎各 1 例を除いては本剤との因果関係は否定されなかった。転帰未回復であった右室不全及び肝障害及び肺炎及び転帰死亡であった嚥下性肺炎、急性呼吸不全並びに骨髄異形成症候群を除き、治験薬の投与中止に加え対処治療又は無処置にて、回復又は軽快した。

2) 重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1-予防 : ITR-ITA-18 試験<1994 年 6 月～1996 年 5 月>)

外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者(目標症例数 400 例)を対象に、本剤の有効性(予防効果)及び安全性を検討することを目的とした多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験がイタリア³⁴において実施された。

用法・用量は、本剤 2.5mg/kg 又はプラセボを BID で反復経口投与することとされ、併用薬としてシプロフロキサシン(CPFX) 500mg BID 及び NYS 50 万単位 QID がすべての被験者に投与された。投与期間は最長 8 週間³⁵とされた。

本試験に登録された 406 例のうち無作為化されなかった 1 例を除いた 405 例(本剤群:201 例、プラセボ群:204 例)に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象集団[Intent-to-treat(ITT)]とされた。

有効性の主要評価項目は、主解析として真菌感染症の発症率(委員会判定)、副解析として AMPH-B-IV(レスキューチェミカル)が投与された被験者数及び投与開始までの期間、並びに真菌感染症の発症率(医師判定)とされた。結果は下表のとおりである。

真菌感染症発症率(ITT、委員会判定)

真菌感染症の発症	本剤群 N=201	プラセボ群 N=204	P 値*
深在性真菌症(確定診断例+疑診例) +表在性真菌症	48 (23.9%)	68 (33.3%)	0.035
深在性真菌症:確定診断例	5 (2.5%)	9 (4.4%)	0.291
深在性真菌症:疑診例	43 (21.4%)	59 (28.9%)	0.081
表在性真菌症	0	0	-

* Cochran-Mantel-Haenszel 検定(CMH 検定)

³⁴ 試験実施施設数は明らかではない。

³⁵ 治験薬及び併用薬の投与は、化学療法開始時、又は自家骨髄移植の骨髄再注入の 7 日前から 3 日後までの間に開始することとされ、好中球数の回復(1000/m³を超える)又は真菌感染の判明による投与中止までとされた。

AMPH-B-IV が投与された被験者数 (ITT)

	本剤群 N=201	プラセボ群 N=204	P 値*
AMPH-B-IV が投与された被験者数	47 (23.4%)	64 (31.4%)	0.068

* Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (CMH 検定)

AMPH-B-IV 投与開始までの期間 (ITT)

	例数	AMPH-B-IV 投与例数	AMPH-B-IV 投与開始までの期間 (95%信頼区間)			P 値*
			25 パーセンタイル	中央値	75 パーセンタイル	
本剤群	200 ^{a)}	46(23%)	22 (18~>56)	>56	>56	0.089
プラセボ群	204	64(31%)	17 (15~19)	>56 (51~>56)	>56	

* 層別 log-rank 検定

a) 治験薬投与前から AMPH-B-IV が投与されていた 1 例を除く

真菌感染症発症率 (ITT、医師判定)

真菌感染症の発症	本剤群 N=201	プラセボ群 N=204	P 値*
深在性真菌症 (確定診断例+疑診例) +表在性真菌症	52 (25.9%)	65 (31.9%)	0.180
深在性真菌症：確定診断例	7 (3.5%)	15 (7.4%)	0.086
深在性真菌症：疑診例	44 (21.9%)	50 (24.5%)	0.535
表在性真菌症	1 (0.5%)	0	0.313

* Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (CMH 検定)

有害事象は、本剤群で 77.1% (155/201 例) 、プラセボ群で 75.0% (153/204 例) に発現し、副作用³⁶は本剤群で 27.8% (56/201 例) 、プラセボ群で 20.7% (42/204 例) に発現した。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、下表のとおりである。

いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

WHO 有害事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 N=201 例	プラセボ群 N=204 例	本剤群 N=201 例	プラセボ群 N=203 例 ^{a)}
事象発現例数	155	77.1	153	75.0
発熱	7	3.5	12	15.9
腹痛	23	11.4	21	10.3
下痢	57	28.4	57	27.9
悪心	31	15.4	38	18.6
粘膜炎 NOS	9	4.5	15	7.4
嘔吐	40	19.9	35	17.2
ビリルビン血症	35	17.4	33	16.2
肝酵素上昇	16	8.0	14	6.9
血清 ALT 増加	19	9.5	16	7.8
低カリウム血症	18	9.0	10	4.9
発疹	14	7.0	13	6.4
紅斑性皮疹	10	5.0	11	5.4

a) 203 例で集計した理由は不明

³⁶ 治験薬との因果関係は、「ほぼ確実 (yes)」、「可能性小 (possibly)」、「関連なし (no)」の 3 段階により評価され、「ほぼ確実」及び「可能性小」が副作用とされた。

死亡例³⁷（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 7.5%（15/201 例）、プラセボ群で 8.8%（18/204 例）であり、転帰が死亡として報告された主な事象は、呼吸不全（本剤群 3 例、プラセボ群 3 例）、急性腎不全（本剤群 4 例、プラセボ群 1 例）、真菌感染（本剤群 3 例、プラセボ群 2 例）、敗血症（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）及び心停止（本剤群 3 例、プラセボ群 1 例）であった。死亡例のうち、プラセボ群のビリルビン血症及び黄疸の 1 例を除いて治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 4.5%（9/201 例）、プラセボ群で 4.4%（9/204 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、下痢（本剤群 1 例、プラセボ群 2 例）、血小板減少症（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）であり、本剤群及びプラセボ群の血小板減少症各 1 例が治験薬との因果関係は「不明」、プラセボ群の下痢 1 例が治験薬との因果関係は「可能性小」とされた以外は治験薬との因果関係は否定され、本剤群及びプラセボ群の下痢（各 1 例）は回復したが、その他の転帰は未回復又は不明であった。

投与中止に至った有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 28.9%（58/201 例）、プラセボ群で 22.7%（46/203 例）であり、3%以上に見られた事象は、嘔吐（本剤群 19 例、プラセボ群 15 例）、恶心（本剤群 15 例、プラセボ群 14 例）、下痢（本剤群 6 例、プラセボ群 9 例）及び腹痛（本剤群 7 例、プラセボ群 4 例）であった。これらの投与中止に至った有害事象のうち、本剤群との因果関係が否定されなかった事象は、嘔吐 16 例、恶心 15 例、下痢 5 例、腹痛 4 例であり、このうち嘔吐 4 例、恶心 4 例、下痢 2 例を除き転帰は回復であった。

3) 重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2-予防：ITR-INT-54 試験<1994 年 7 月～1997 年 4 月>）

外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者（目標症例数 640 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同二重盲検無作為化実薬対照比較試験がオーストリア等、海外 52 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 2.5mg BID 又は AMPH-B-CAP 500mg（2 カプセル）QID を反復経口投与することとされた。投与期間は化学療法開始時から好中球減少の回復又は回復 3 日後まで、又は真菌感染の判明などによる投与中止までとし、最長 8 週間とされた。

本試験に組み入れられた 559 例のうち無作為化されなかった 2 例³⁸を除いた 557 例（本剤群 281 例、AMPH-B-CAP 群 276 例）に治験薬が投与され、有効性及び安全性の解析対象集団（ITT）とされた。

有効性の主要評価項目として、本試験では、侵襲性アスペルギルス症発症率（委員会判定）が主解析とされ、AMPH-B-IV 等（レスキュー治療薬）が投与された被験者数及び投与開始までの期間、並びに真菌感染症発症率（医師判定）が副解析とされた。結果は下表のとおりである。

³⁷ 治験薬最終投与後 30 日までの期間を含む試験期間中の死亡例とされた。

³⁸ 2 例が無作為化されなかった理由は不明。

真菌感染症発症率^{a)} (ITT)

真菌感染症の発症	本剤群 N=281	AMPH-B-CAP 群 N=276	P 値*
侵襲性アスペルギルス症	5 (1.8%)	9 (3.3%)	0.264
深在性真菌症（確定診断例+疑診例 ^{b)} +表在性真菌症	93 (33.1%)	106 (38.4%)	0.191
深在性真菌症：確定診断例	8 (2.8%)	13 (4.7%)	0.248
深在性真菌症：疑診例 ^{b)}	83 (29.5%)	80 (29.0%)	0.886
表在性真菌症	2 (0.7%)	13 (4.7%)	0.004

* χ^2 検定

a) 深在性真菌症と表在性真菌症を発症した場合、深在性真菌症に集計された。

b) 不明熱を含む

AMPH-B-IV 等が投与された被験者数 (ITT)

	本剤群 N=281	AMPH-B-CAP 群 N=276	P 値*
AMPH-B-IV が投与された被験者数	90 (32.0%)	102 (37.0%)	0.159
AMPH-B-IV、FLCZ 又は VRCZ が投与された被験者数	114 (40.6%)	132 (47.8%)	0.066

* CMH 検定

AMPH-B-IV 等の投与開始までの期間 (ITT)

例数	AMPH-B-IV 等 投与例数	AMPH-B-IV 投与開始までの期間 (95%信頼区間)			P 値*
		25 パーセンタイル	中央値	75 パーセンタイル	
AMPH-B-IV 投与					
本剤群	281	90 (32.0%)	23 (19~36)	>56	>56
AMPH-B-CAP 群	276	102 (37.0%)	18 (16~21)	>56	>56
AMPH-B-IV、FLCZ 又は VRCZ 投与					
本剤群	281	114 (40.6%)	18 (17~19)	>56	>56
AMPH-B-CAP 群	276	132 (47.8%)	15 (14~16)	>56 (26~>56)	>56

*層別 log-rank 検定

真菌感染症発症率^{a)} (ITT)

真菌感染症の発症	本剤群 N=281	AMPH-B-CAP 群 N=276	p 値*
侵襲性アスペルギルス症	4 (1.4%)	9 (3.3%)	0.151
深在性真菌症（確定診断例+疑診例 ^{b)} +表在性真菌症	96 (34.2%)	113 (40.9%)	0.099
深在性真菌症：確定診断例	8 (2.8%)	14 (5.1%)	0.178
深在性真菌症：疑診例 ^{b)}	83 (29.5%)	90 (32.6%)	0.434
表在性真菌症	5 (1.8%)	9 (3.3%)	0.264

* χ^2 検定

a) 深在性真菌症と表在性真菌症を発症した場合、深在性真菌症に集計された。

b) 不明熱を含む

有害事象は、本剤群で 79.0% (222/281 例) 、AMPH-B-CAP 群で 74.3% (205/276 例) であり、副作用³⁹は本剤群で 52.0% (146/281 例) 、AMPH-B-CAP 群で 45.8% (126/275 例) であった。

いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりである。

³⁹ 治験薬との因果関係は、「ほぼ確実(yes)」、「可能性小(possibly)」、「関連なし(no)」の3段階により評価され、「ほぼ確実」及び「可能性小」が副作用とされた。

いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

WHO 有害事象名	有害事象				副作用			
	本剤群 N=281 例		AMPH-B-CAP 群 N=276 例		本剤群 N=281 例		AMPH-B-CAP 群 N=275 例	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
事象発現例数	222	79.0	205	74.3	146	52.0	126	45.8
発熱	27	9.6	18	6.5	2	0.7	1	0.4
頭痛	11	3.9	17	6.2	3	1.1	7	2.5
腹痛	31	11.0	29	10.5	19	6.8	17	6.2
下痢	78	27.8	75	27.2	54	19.2	48	17.5
悪心	56	19.9	60	21.7	47	16.7	49	17.8
粘膜炎 NOS	20	7.1	16	5.8	1	0.4	2	0.7
嘔吐	49	17.4	43	15.6	37	13.2	35	12.7
ビリルビン血症	18	6.4	15	5.4	12	4.3	6	2.2
低カリウム血症	30	10.7	19	6.9	13	4.6	10	3.6
単純ヘルペス	14	5.0	12	4.3	0	0	0	0
敗血症	19	6.8	16	5.8	0	0	0	0
発疹	30	10.7	22	8.0	12	4.3	7	2.5
紅斑性皮疹	16	5.7	15	5.4	6	2.1	5	1.8

死亡例⁴⁰は、本剤群で 6.4%（18/281 例）、AMPH-B-CAP 群の 8.3%（23/276 例）であり、転帰が死亡として報告された主な事象は、状態悪化（本剤群 4 例、AMPH-B-CAP 群 5 例、以下同順）、循環不全（4 例、2 例）、敗血症（3 例、3 例）、下痢（1 例、4 例）、胃腸出血（AMPH-B-CAP 群 4 例）、真菌感染（2 例、2 例）及び呼吸不全（1 例、3 例）であった。本剤群で下痢及び発疹を発現した 1 例、AMPH-B-CAP 群で大腸炎、下痢及び嚥下障害を発現した 1 例、下痢及び胃腸出血を発現した 1 例、ビリルビン血症、肝不全、アルカリホスファターゼ（ALP）増加及び呼吸不全を発現した 1 例では、治験薬との因果関係は否定されず、「可能性小」と判定された。

重篤な有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 4.3%（12/281 例）、AMPH-B-CAP 群 6.2%（17/276 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した事象は、循環不全（本剤群 1 例、AMPH-B-CAP 群 3 例）、肝機能異常、錯乱及び敗血症（AMPH-B-CAP 群各 3 例）、低カリウム血症及び肺浸潤（本剤群各 2 例）であった。重篤な有害事象のうち、本剤群に発現したビリルビン血症、静脈閉塞性肝疾患、胃腸出血及び低カリウム血症（2 例中 1 例）、AMPH-B-CAP 群に発現した肝機能異常（3 例中 1 例）及び下痢は治験薬との因果関係が否定されず、「可能性小」と判定された。本剤群に発現したビリルビン血症及び静脈閉塞性肝疾患及び低カリウム血症（2 例中 1 例）、AMPH-B-CAP 群に発現した肝機能異常（3 例中 1 例）は転帰が未回復であった。

投与中止に至った有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 26.7%（75/281 例）、AMPH-B-CAP 群 で 28.4%（78/275 例）であった。主な事象は、悪心（本剤群 24 例、AMPH-B-CAP 群 29 例、以下同順）及び嘔吐（22 例、19 例）であり、悪心（1 例、2 例）、嘔吐（3 例、1 例）では転帰は未回復であった。

4) 好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1-FN（参考資料）：ITR-INT-62 試験<1996 年 3 月～1997 年 12 月>）

⁴⁰ 治験薬最終投与後 30 日までの期間を含む試験期間中の死亡例とされた。

外国人の好中球減少症を有する血液悪性疾患患者（目標症例数 390 例）を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検無作為化アムホテリシン B 対照比較試験が海外 10 カ国⁴¹において実施された。

用法・用量は、本剤群は、投与初日及び 2 日目は ITCZ-IV 200mg BID、3～7 日目は ITCZ-IV 200mg QD で 60～90 分かけて点滴静脈内投与することとされ、8 日目から 15 日目以降は、本剤 200mg BID を可能な限り空腹時に経口投与することとされた。AMPH-B 群は、AMPH-B 0.7mg/kg/日以上（1.0mg/kg を超えない）静脈内投与することとされた。投与期間は好中球減少症が回復するまでとされた。

本試験に登録された 394 例のうち無作為化されず治験薬が投与されなかった 2 例及び無作為化されたが治験薬が投与されなかった 8 例を除いた 384 例（本剤群：192 例、AMPH-B 群：192 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団（SP）とされた。

有害事象は、本剤群で 89.6%（172/192 例）、AMPH-B 群で 94.3%（181/192 例）に発現し、副作用⁴²は本剤群で 45.3%（87/192 例）、AMPH-B 群で 81.3%（156/192 例）に発現した。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、下表のとおりである。

いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

WHO 有害事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 N=192	AMPH-B 群 N=192	本剤群 N=192	AMPH-B 群 N=192
発現例数（発現率）	172 (89.6%)	181 (94.3%)	87 (45.3%)	156 (81.3%)
下痢	39 (20.3%)	53 (27.6%)	19 (9.9%)	16 (8.3%)
悪心	46 (24.0%)	45 (23.4%)	21 (10.9%)	28 (14.6%)
嘔吐	37 (19.3%)	40 (20.8%)	13 (6.8%)	18 (9.4%)
腹痛	15 (7.8%)	19 (9.9%)	5 (2.6%)	6 (3.1%)
口内炎	13 (6.8%)	7 (3.6%)	0 (0%)	0 (0%)
便秘	10 (5.2%)	8 (4.2%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
粘膜炎 NOS	7 (3.6%)	11 (5.7%)	0 (0%)	0 (0%)
悪寒	19 (9.9%)	77 (40.1%)	1 (0.5%)	64 (33.3%)
発熱	12 (6.3%)	20 (10.4%)	0 (0%)	13 (6.8%)
胸痛	15 (7.8%)	8 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)
浮腫	13 (6.8%)	9 (4.7%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
末梢性浮腫	8 (4.2%)	14 (7.3%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
低カリウム血症	34 (17.7%)	59 (30.7%)	18 (9.4%)	53 (27.6%)
NPN 増加	8 (4.2%)	50 (26.0%)	5 (2.6%)	48 (25.0%)
低マグネシウム血症	14 (7.3%)	17 (8.9%)	3 (1.6%)	8 (4.2%)
全身性浮腫	16 (8.3%)	13 (6.8%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
水分過負荷	10 (5.2%)	15 (7.8%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)
BUN 増加	4 (2.1%)	15 (7.8%)	2 (1.0%)	12 (6.3%)
呼吸困難	17 (8.9%)	21 (10.9%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)
咳嗽	25 (13.0%)	10 (5.2%)	1 (0.5%)	0 (0%)
肺水腫	10 (5.2%)	12 (6.3%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)

⁴¹ 治験実施施設数は明らかではない。

⁴² 治験薬との因果関係は、「ほぼ確実（yes）」、「可能性小（possibly）」、「関連なし（no）」の 3 段階により評価され、「ほぼ確実」及び「可能性小」が副作用とされた。

WHO 有害事象名	有害事象		副作用	
	本剤群 N=192	AMPH-B 群 N=192	本剤群 N=192	AMPH-B 群 N=192
肺炎	10 (5.2%)	11 (5.7%)	0 (0%)	0 (0%)
肺浸潤	13 (6.8%)	4 (2.1%)	2 (1.0%)	0 (0%)
呼吸障害	7 (3.6%)	10 (5.2%)	0 (0%)	2 (1.0%)
発疹	25 (13.0%)	14 (7.3%)	9 (4.7%)	5 (2.6%)
紅斑性皮疹	13 (6.8%)	10 (5.2%)	3 (1.6%)	1 (0.5%)
多汗	11 (5.7%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)	1 (0.5%)
腎機能異常	8 (4.2%)	24 (12.5%)	1 (0.5%)	22 (11.5%)
錯乱	10 (5.2%)	7 (3.6%)	1 (0.5%)	3 (1.6%)
ビリルビン血症	19 (9.9%)	9 (4.7%)	11 (5.7%)	6 (3.1%)
低血圧	13 (6.8%)	21 (10.9%)	2 (1.0%)	6 (3.1%)
頭痛	13 (6.8%)	15 (7.8%)	4 (2.1%)	4 (2.1%)
鼻出血	9 (4.7%)	15 (7.8%)	0 (0%)	0 (0%)
頻脈	6 (3.1%)	12 (6.3%)	2 (1.0%)	5 (2.6%)

NPN：非蛋白質性窒素 BUN：血中尿素窒素

死亡例⁴³（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 9.9% (19/192 例)、AMPH-B 群で 13.5% (26/192 例) であり、転帰が死亡として報告された事象（重複あり）は、呼吸不全（本剤群 4 例、AMPH-B 群 3 例、以下同順）、状態悪化（3 例、11 例）、呼吸困難（4 例、4 例）、敗血症（2 例、3 例）、肺炎⁴⁴（5 例、5 例）、腸炎（1 例、0 例）、肺水腫（3 例、1 例）、無力症（1 例、0 例）、脳出血（1 例、0 例）血小板減少症（1 例、0 例）、真菌感染（1 例、2 例）、喀血（1 例、0 例）、心不全（2 例、1 例）、薬物相互作用（1 例、0 例）、多臓器不全（1 例、0 例）、低血圧（0 例、2 例）、低酸素症（0 例、2 例）、急性腎不全（0 例、2 例）、発熱、高カリウム血症、乏尿、血性下痢、モニリア症、循環不全、痙攣、腎機能異常、NPN 増加、脳血管障害、心停止、肺出血、呼吸障害、傾眠、頻脈及び腹部腫脹（0 例、1 例）であった。死亡例のうち、AMPH-B 群の肺水腫/呼吸不全、NPN 増加、心停止各 1 例を除いて治験薬との因果関係は否定された⁴⁵。

その他の重篤な有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 11.5% (22/192 例)、AMPH-B 群で 14.6% (28/192 例) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、腎機能異常（本剤群 1 例、AMPH-B 群 7 例、以下同順）、呼吸困難（2 例、3 例）、ビリルビン血症（3 例、2 例）、低血圧（1 例、4 例）、低酸素症（4 例、0 例）、発熱（3 例、1 例）、敗血症（0 例、4 例）、肺浸潤（3 例、0 例）、NPN 増加（0 例、3 例）、肝機能異常、高ナトリウム血症、恶心、心房細動及び錯乱（2 例、0 例）であった。因果関係を否定できないその他の重篤な有害事象のうち、本剤群では肝・胆道系障害に関連した事象（ビリルビン血症 3 例、肝機能異常 2 例、黄疸、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST) 増加及び血清 ALT 増加が各 1 例）、AMPH-B 群では腎機能障害に関連した事象（腎機能異常 7 例、急性腎不全 1 例）が比較的多く発現した。

投与中止に至った有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 19% (36/192 例)、AMPH-B

⁴³ 治験薬最終投与後 30 日までの期間を含む試験期間中の死亡例とされた。

⁴⁴ 肺膜炎も含む

⁴⁵ 本剤群の肺炎 2 例、敗血症、肺水腫/呼吸不全、無力症/脳出血/状態悪化/血小板減少症、喀血及び多臓器不全各 1 例、AMPH-B 群の状態悪化 5 例、真菌感染、高カリウム血症/乏尿/急性腎不全、心不全/状態悪化、肺炎、状態悪化/血性下痢/呼吸不全/敗血症、肺炎/敗血症、肺出血各 1 例では、治験薬との因果関係の情報がない。

群で 38% (73/192 例) であり、いずれかの投与群で 5 例以上に発現した事象は、NPN 増加 (1 例、24 例)、腎機能異常 (0 例、16 例)、悪寒 (0 例、8 例)、呼吸困難 (6 例、5 例)、恶心 (6 例、1 例)、BUN 増加 (1 例、5 例)、発疹 (5 例、0 例) 及び低血圧 (0 例、5 例) であった。治験薬との因果関係が「ほぼ確実」と判定され、転帰が未回復であった事象は本剤群には認められなかった。

5) 好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考資料 5.3.5.1.3-予防：ITR-GBR-17 試験<1992 年 11 月～1995 年 3 月>）

外国人の好中球減少症を有する血液悪性疾患患者〔目標症例数 500 例 (600 エピソード)〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照比較試験が英国 17 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 2.5mg/kg BID 又は FLCZ (懸濁液) 100mg QD を経口投与することとされた。投与期間は、好中球減少前又は骨髄移植 7 日前～3 日後の間から好中球減少の回復又は予防投与終了〔真菌感染症と診断（確定診断又は疑診）される〕までとし、最長 60 日間⁴⁶とされた。

本試験に組み入れられた 455 例 (591 エピソード) [本剤群 218 例 (296 エピソード)、FLCZ 群 227 例 (295 エピソード)] 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団 (ITT) とされた。

有害事象⁴⁷は、本剤群で 94.6% (280/296 エピソード)、FLCZ 群で 93.2% (275/295 エピソード) であった。

重篤な有害事象による死亡例は、本剤群で 10.1% (22/218 例)、FLCZ 群の 7.9% (18/227 例) であった。

重篤な有害事象⁴⁸（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 11.8% (35/296 エピソード)、FLCZ 群 10.8% (32/295 エピソード) であった。

投与中止に至った有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤群で 17.7 % (51/288 エピソード)、FLCZ 群 で 4.4% (13/293 エピソード) であった。

6) 重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考資料 5.3.5.2.1-予防：ITR-CAN-15 試験<1994 年 6 月～1995 年 4 月>）

外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者（目標症例数 50 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした単施設非盲検非対照試験がカナダ 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.25mL/kg BID とされた。投与期間は好中球減少症の回復又は回復の最長 3 日後まで又は真菌感染症の発症までとし、最長 8 週間とされた。

本試験に組み入れられた 18 例 21 エピソード⁴⁹が安全性の解析対象とされた。

有害事象は、全 21 エピソードで発現した。20% (5 エピソード) 以上の発現が認められた有害

⁴⁶ 治験実施計画書の改訂により 90 日間へと変更されるが、その後、再度治験実施計画書の改訂の際、この上限規定は削除された。

⁴⁷ 本試験が実施された時期は 1990 年代と古く、申請者側で利用可能な電子データセットは入手できていないため、本試験で発現した有害事象の内訳 (PT) 及び治験薬との因果関係は明らかになっていない。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の転帰も不明である。

⁴⁸ 重篤な有害事象による死亡を含む。

⁴⁹ 3 例が 2 回組み入れられた。

事象⁵⁰は下表のとおりである。

20%以上（5 エピソード）の発現が認められた有害事象

WHO 有害事象	有害事象 N=21	
	例数	%
事象発現例数	21	100.0
発疹	5	23.8
紅斑性皮疹	7	33.3
頭痛	8	38.1
不安	9	42.9
不眠症	7	33.3
腹痛	14	66.7
消化不良	7	33.3
口内乾燥	5	23.8
悪心	15	71.4
嘔吐	10	47.6
血清 AST 増加	8	38.1
血清 ALT 増加	12	57.1
低血圧	6	28.6
咳嗽	8	38.1
呼吸困難	7	33.3
背部痛	5	23.8
顔面浮腫	5	23.8
下肢浮腫	5	23.8

死亡例は、後観察期間（好中球減少症の回復 4 週後まで）に 2 例（リンパ腫の再発、骨髓抑制及び真菌感染による多臓器不全各 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、19.0%（4/21 エピソード、重要な肝酵素上昇、敗血症性ショック、リンパ腫の悪化、呼吸困難を伴う出血性左胸水の再発及び進行性心不全各 1 件）であった。投与中止に至った有害事象は、4.8%（1/21 エピソード、血清 AST 及び ALT 増加各 1 件）であり、治験薬との因果関係は「可能性小」、転帰は「回復」であった。

7) 同種骨髄移植患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（参考資料 5.3.5.1.5-予防：ITR-USA-117 試験<1996 年 10 月～1999 年 2 月>）

外国人の骨髄移植患者（目標症例数 140 例）を対象に、ITCZ 群（ITCZ-IV 投与から本剤切り替え投与又は ITCZ-IV 投与）又は FLCZ 群（FLCZ-IV 投与から FLCZ-Tab 切り替え投与又は FLCZ-IV 投与）の薬物動態、有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検実薬対照試験が米国 5 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群は、投与初日及び 2 日目は ITCZ-IV 200mg BID、3～7 日目は ITCZ-IV 200mg QD で点滴静脈内投与することとされ、その後、本剤 200mg BID 又は経口投与できない及び忍容性が不良の場合 ITCZ-IV 200mg QD を継続投与可（合計 14 日間）⁵¹とされた。FLCZ 群では FLCZ-IV

⁵⁰ 本試験が実施された時期は 1990 年代と古く、申請者側で利用可能な電子データセットは入手できていないため、本試験で発現した有害事象及び重篤な有害事象について、治験薬との因果関係は明らかになっていない。また、重篤な有害事象の転帰についても不明である。

⁵¹ ITCZ-IV を 14 日を超えて継続投与する場合は、治験依頼者の許可が必要とされた。

400mg QD 7 日間以上投与後、FLCZ-Tab 400mg QD 経口投与、又は経口投与できない及び忍容性が不良の場合 FLCZ-IV 400mg QD を継続投与可（合計 14 日間）とされた。治験薬投与期間は、移植後 100 日後までとされた。

本試験に組み入れられた 139 例のうち、無作為化された 138 例（本剤群 72 例、FLCZ 群 66 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤群で 98.6%（71/72 例）、FLCZ 群で 100%（66/66 例）に発現し、副作用は本剤群で 44.4%（32/72 例）、FLCZ 群で 18.2%（12/66 例）に発現した。いずれかの群で 20%以上の発現（発現例として 14 例以上）が認められた有害事象及び副作用は、下表のとおりである。

いずれかの群で 20%以上の発現（14 例以上）が認められた有害事象及び副作用

WHO 有害事象	FLCZ 群				本剤群			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
事象発現例	66	100	12	18.2	71	98.6	32	44.4
粘膜炎 NOS	47	71.2	0	0.0	49	68.1	0	0.0
下痢	47	71.2	3	4.5	48	66.7	5	6.9
悪心	33	50.0	4	6.1	35	48.6	12	16.7
腹痛	41	62.1	2	3.0	33	45.8	2	2.8
嘔吐	29	43.9	3	4.5	29	40.3	9	12.5
便秘	27	40.9	0	0.0	15	20.8	0	0.0
メレナ	15	22.7	0	0.0	11	15.3	0	0.0
浮腫	42	63.6	0	0.0	41	56.9	2	2.8
発熱	42	63.6	0	0.0	35	48.6	0	0.0
末梢性浮腫	29	43.9	0	0.0	29	40.3	0	0.0
疼痛	25	37.9	0	0.0	27	37.5	1	1.4
損傷	14	21.2	0	0.0	24	33.3	1	1.4
悪寒	31	47.0	2	3.0	22	30.6	0	0.0
腹部腫脹	21	31.8	0	0.0	18	25.0	1	1.4
有害事象	14	21.2	0	0.0	17	23.6	3	4.2
胸痛	14	21.2	0	0.0	12	16.7	0	0.0
疲労	16	24.2	0	0.0	12	16.7	1	1.4
高血糖	34	51.5	0	0.0	35	48.6	0	0.0
低マグネシウム血症	34	51.5	0	0.0	31	43.1	2	2.8
低カリウム血症	24	36.4	1	1.5	25	34.7	3	4.2
低リン酸血症	15	22.7	0	0.0	21	29.2	0	0.0
水分過負荷	21	31.8	0	0.0	20	27.8	0	0.0
低カルシウム血症	13	19.7	0	0.0	16	22.2	2	2.8
高カリウム血症	15	22.7	0	0.0	12	16.7	0	0.0
BUN 増加	18	27.3	1	1.5	11	15.3	1	1.4
低ナトリウム血症	18	27.3	0	0.0	8	11.1	0	0.0
紅斑性皮疹	39	59.1	0	0.0	36	50.0	1	1.4
発疹	28	42.4	3	4.5	25	34.7	2	2.8
そう痒症	21	31.8	1	1.5	15	20.8	0	0.0
皮膚障害	14	21.2	0	0.0	13	18.1	1	1.4
皮膚乾燥	15	22.7	0	0.0	12	16.7	0	0.0
皮膚剥脱	17	25.8	1	1.5	8	11.1	0	0.0
呼吸困難	32	48.5	0	0.0	30	41.7	1	1.4

WHO 有害事象	FLCZ 群				本剤群			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
咳嗽	27	40.9	0	0.0	29	40.3	0	0.0
呼吸障害	23	34.8	0	0.0	22	30.6	0	0.0
肺水腫	18	27.3	1	1.5	19	26.4	0	0.0
鼻炎	15	22.7	0	0.0	19	26.4	0	0.0
肺炎	19	28.8	0	0.0	17	23.6	0	0.0
低酸素症	11	16.7	0	0.0	16	22.2	1	1.4
咽頭炎	17	25.8	0	0.0	11	15.3	0	0.0
高血圧	51	77.3	0	0.0	44	61.1	1	1.4
低血圧	27	40.9	0	0.0	24	33.3	2	2.8
血尿	24	36.4	0	0.0	33	45.8	0	0.0
腎機能異常	33	50.0	0	0.0	26	36.1	3	4.2
不眠症	28	42.4	0	0.0	21	29.2	0	0.0
食欲不振	38	57.6	2	3.0	17	23.6	1	1.4
激越	15	22.7	0	0.0	16	22.2	0	0.0
不安	19	28.8	0	0.0	14	19.4	0	0.0
錯乱	18	27.3	0	0.0	14	19.4	0	0.0
うつ病	15	22.7	0	0.0	14	19.4	0	0.0
頭痛	24	36.4	0	0.0	30	41.7	2	2.8
振戦	20	30.3	0	0.0	25	34.7	1	1.4
浮動性めまい	14	21.2	0	0.0	12	16.7	1	1.4
紫斑	21	31.8	0	0.0	25	34.7	0	0.0
血小板減少症	19	28.8	0	0.0	25	34.7	0	0.0
鼻出血	26	39.4	0	0.0	22	30.6	0	0.0
細菌感染	41	62.1	0	0.0	32	44.4	0	0.0
敗血症	18	27.3	0	0.0	20	27.8	0	0.0
真菌感染	19	28.8	1	1.5	16	22.2	0	0.0
単純ヘルペス	19	28.8	0	0.0	15	20.8	0	0.0
ビリルビン血症	39	59.1	5	7.6	34	47.2	9	12.5
黄疸	28	42.4	1	1.5	33	45.8	2	2.8
頻脈	31	47.0	0	0.0	26	36.1	0	0.0
顆粒球減少症	22	33.3	0	0.0	28	38.9	0	0.0
貧血	14	21.2	0	0.0	15	20.8	0	0.0
自己抗体応答	18	27.3	0	0.0	13	18.1	0	0.0

死亡例は、本剤群で 34.7%（25/72 例）、FLCZ 群で 36.4%（24/66 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

死亡例を含む重篤な有害事象は、本剤群で 58.3%（42/72 例）、FLCZ 群で 62.1%（41/66 例）であり、いずれかの群で発現率が 5%以上であった重篤な有害事象のうち、ITCZ 群及び FLCZ 群の発現率の差が 3%以上であった事象は、肺浸潤（本剤群 8.3%、FLCZ 群 1.5%、以下同順）、状態悪化（8.3%、4.5%）、敗血症（9.7%、13.6%）、真菌感染（5.6%、9.1%）、ビリルビン血症（2.8%、7.6%）、腎機能異常（5.6%、10.6%）、急性腎不全（2.8%、6.1%）であった。重篤な有害事象のうち、ビリルビン血症 3 例（本剤群 1 例、FLCZ 群 2 例）、血清 AST 増加及び血清 ALT 増加 1 例（FLCZ 群）、呼吸困難、静脈閉塞性肝疾患、恶心、低血圧・低酸素症、及び肝機能異常各 1 例（いずれも本剤群）は治験薬との因果関係は否定されず、転帰は、ビリルビン血症 2 例（本剤群及び FLCZ 群各 1 例）

は死亡、静脈閉塞性肝疾患及び肝機能異常各 1 例（いずれも本剤群）は未回復であり、その他は回復であった。

投与中止に至った有害事象は本剤群 66 例 41 件、FLCZ 群 71 例 32 件であり、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は、悪心（本剤群 3 例、FLCZ 群 0 例、以下同順）、嘔吐（2 例、0 例）、発熱（3 例、1 例）、真菌感染（2 例、5 例）、肝細胞損傷（0 例、2 例）であった。FLCZ 群の静脈閉塞性肝疾患及び真菌感染（各 1 例）、本剤群の悪心及び嘔吐 2 例、呼吸困難、血清 AST 及び ALT 増加、低血圧・低酸素症、肝機能異常、無尿、及び悪心（各 1 例）は治験薬との因果関係は否定されず、そのうち、本剤群の悪心・嘔吐、呼吸困難、血清 AST 増加、低血圧・低酸素症、及び悪心（各 1 例）の転帰は回復であった。

＜審査の概略＞

（1）有効性について

機構は、深在性真菌症患者（プラストミセス症及びヒストプラスマ症を除く）に対する本剤単独投与時及び切り替え投与時の有効性については、薬物動態の観点からは、①本剤単独投与時の曝露量は ITCZ-CAP を上回ること、②ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時の曝露量は ITCZ-CAP への切り替え投与時の曝露量の範囲に含まれることから、ITCZ-CAP 単独投与時及び切り替え投与時と同程度であることが期待できると考える。また、FN 患者とプラストミセス及びヒストプラスマによる深在性真菌症患者に対する ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時の有効性は、本剤投与中のトラフ濃度が ITCZ-IV 投与時のトラフ濃度以上で推移することから、ITCZ-IV と同様の有効性が期待できると考える（4. (ii) ＜審査の概略＞（1）深在性真菌症患者と FN 患者における ITCZ の薬物動態についての項、参照）。さらに、真菌感染症の予防については、海外臨床試験で用いられた本剤の用法・用量と国内申請用法・用量が異なるものの、薬物動態の観点からは、本剤の申請用法・用量においても、予防効果が期待できると考える（4. (ii) ＜審査の概略＞（2）深在性真菌症の予防における ITCZ の薬物動態についての項、参照）。

以上を踏まえた上で、機構は、日本人の深在性真菌症及び FN 患者に対する本剤の有効性は、国内第Ⅲ相試験（JK1211-JPN-07 試験：以下、「国内第Ⅲ相試験」と記載。）成績を、深在性真菌症の予防に対する本剤の有効性については、海外第Ⅲ相試験（ITR-INT-54 試験及び ITR-ITA-18 試験）成績を中心に評価した。また、各種教科書及びガイドラインにおける記載についても確認した。

その結果、深在性真菌症、FN 及び深在性真菌症の予防に対する本剤の一定の有効性は期待できると判断した。ただし、深在性真菌症及び FN については、国内第Ⅲ相試験において検討された症例数が限られていること及び深在性真菌症の予防については、国内臨床試験が行われていないことから、製造販売後には有効性に関する情報収集をする必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

1) 深在性真菌症に対する有効性について

①国内第Ⅲ相試験成績について

国内第Ⅲ相試験における深在性真菌症に対する有効性は下表のとおりであった。

深在性真菌症に対する有効性 [FAS]

適応症	評価例数	総合効果			有効率 ¹	[95%信頼区間]
		有効	無効	判定不能		
深在性真菌症 (合計)	31	18	11	2	62.1% (18/29)	[42.3%-79.3%]
真菌血症 (カンジダ血症のみ)	1	1	0	0	- (1/1)	[2.5%-100.0%]
呼吸器真菌症	27	14	11	2	56.0% (14/25)	
侵襲性アスペルギルス症	5	3	2	0	- (3/5)	[14.7%-94.7%]
慢性壊死性肺アスペルギルス症	8	5	3	0	- (5/8)	[24.5%-91.5%]
肺アスペルギローマ	10	4	4	2	- (4/8)	[15.7%-84.3%]
肺クリプトコックス症	4	2	2	0	- (2/4)	[6.8%-93.2%]
食道カンジダ症	3	3	0	0	- (3/3)	[29.2%-100.0%]

¹有効率 (%) = [有効例数 / (有効例数+無効例数)] ×100

さらに、本剤単独投与例⁵²は16例であり、FASから除外された1例を除いた15例の有効性は、下表のとおりであった。

本剤単独投与例での有効性

	評価例数	総合効果			有効率 ¹
		有効	無効	判定不能	
本剤 200mg QD のみが継続された被験者	10	7	2	1	77.8%
肺アスペルギローマ	4	1	2	1	
慢性壊死性肺アスペルギルス症	4	4	0	0	
食道カンジダ	2	2	0	0	
本剤を增量 (300mg/日又は 400mg/日) した被験者	5	3	1	1	75.0%
肺アスペルギローマ ²	4	2	1	1	
食道カンジダ ³	1	1	0	0	

¹有効率 (%) = [有効例数 / (有効例数 + 無効例数)] ×100

²增量後の用量は全例 300mg

³增量後の用量は 400mg

機構は、国内第Ⅲ相試験において得られているデータは限られていると考えることから、既に深在性真菌症の適応を取得しているITCZ-IV及びITCZ-CAPの承認時成績と比べて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

国内第Ⅲ相試験で得られた深在性真菌症の成績をITCZ-IV及びITCZ-CAPの承認時の成績を比較した結果、本剤、ITCZ-IV及びITCZ-CAPの有効率は、各々62.1% (18/29例) 、67.7% (21/31例) 及び76.3% (61/80例) であった。ITCZ-CAPでは有効率が高い理由は、侵襲性アスペルギルス症の症例がいないなど、経口剤のみで治療が可能な患者が組み入れられたためと推察され、対象疾患が異なってはいるものの、いずれの剤形でもほぼ同様の有効性であった。

⁵² 国内第Ⅲ相試験の深在性真菌症患者では、病態に応じて治験責任医師又は治験分担医師の判断により「本剤単独投与」又は「ITCZ-IV投与から本剤の切り替え投与」とされた。

本剤、ITCZ-IV 及び ITCZ-CAP の深在性真菌症における診断名別有効率

診断名	本剤	ITCZ-IV	ITCZ-CAP
深在性真菌症合計	62.1% (18/29)	67.7% (21/31)	76.3% (61/80)
カンジダ症	- (4/4)	- (5/7)	90.0% (27/30)
カンジダ血症	- (1/1)	- (1/2)	- (5/6)
食道カンジダ症	- (3/3)	- (2/2)	84.6% (11/13)
播種性カンジダ症	-	- (0/1)	-
肺カンジダ症	-	- (1/1)	- (4/4)
尿路カンジダ症	-	- (1/1)	- (7/7)
アスペルギルス症	57.1% (12/21)	57.9% (11/19)	65.9% (27/41)
侵襲性アスペルギルス症	- (3/5)	- (2/4)	-
慢性壊死性肺アスペルギルス症	- (5/8)	- (5/8)	- (1/1)
肺アスペルギローマ	- (4/8)	- (3/6)	56.7% (17/30)
肺アスペルギルス症	-	-	- (8/9)
その他のアスペルギルス症	-	- (1/1)	- (1/1)
クリプトコックス症	- (2/4)	- (5/5)	- (1/2)
肺クリプトコックス症	- (2/4)	- (5/5)	- (1/1)
クリプトコックス髄膜炎	-	-	- (0/1)
その他の真菌症	-	-	- (6/7)

有効率 (%) = [有効例数 / (有効例数+無効例数)] ×100

②国内外のガイドライン及び教科書における記載

米国の Infectious Disease Society of America (以下、IDSA) では、各疾患に対して、真菌症治療ガイドラインが発表されており、主な内容は下表のとおりである。なお、ITCZ-IV の米国市場からの撤退（経営上の判断）を受けて、2009 年のカンジダ症のガイドライン及び 2010 年のクリプトコックス症のガイドラインでは、利用可能な ITCZ は経口剤のみ記載されている。

各疾患の IDSA ガイドラインにおける推奨^{a), b), c), d), e)}

疾患	本剤	ITCZ-CAP	ITCZ-IV
<カンジダ症> (2009) ^{a)}			
侵襲性カンジダ症が疑われる好中球減少症患者の経験的治療	200mg (3mg/kg) BID [BI] 第二選択薬		
口腔咽頭カンジダ症	200mg QD[AII] 第二選択薬		
食道カンジダ症	200mg QD [AIII] 第二選択薬		
<アスペルギルス症> (2008) ^{b)}			
侵襲性肺アスペルギルス症	未承認適応	600mg/日を 3 日間、 その後 400mg /日 [BII] 第二選択薬	200mg BID を 2 日間、 その後 200mg QD[BII] 第二選択薬
慢性壊死性肺アスペルギルス症	未承認適応	600mg/日を 3 日間、 その後 400mg /日 [BIII] 第二選択薬	200mg BID を 2 日間、 その後 200 mg QD 第二選択薬
経験的治療・先制攻撃的治療	未承認適応		200mg QD 又は BID [AI]
アスペルギローマ	未承認適応	剤形及び用法・用量の記載なし[BIII] 第二選択薬	
慢性空洞性肺アスペルギルス症	未承認適応	剤形及び用法・用量の記載なし[BIII]	
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症	未承認適応	剤形及び用法・用量の記載なし[AI]	
<クリプトコックス症> (2010) ^{c)}			
クリプトコックス脳髄膜炎 (HIV 患者)	経口 200mg BID 第二選択薬 初期治療[CII]・継続治療[CI]		

疾患	本剤	ITCZ-CAP	ITCZ-IV
肺クリプトコックス症（非免疫不全患者）	経口 200mg BID [BII]		
<プラストミセス症> (2008) ^{a)}			
軽症～中等症 (肺プラストミセス症及び肺外播種性プラストミセス症)	本剤又は ITCZ-CAP: 200mg TID を 3 日間、その後 200mg QD 又は BID [AII]		
重症 (肺プラストミセス症及び肺外播種性プラストミセス症)	AMPH-B 治療後： 本剤又は ITCZ-CAP: 200mg TID を 3 日間、その後 200mg BID [AIII]		
<ヒストプラスマ症> (2007) ^{c)}			
軽症～中等症（急性肺ヒストプラスマ症）	本剤又は ITCZ-CAP: 200mg TID を 3 日間、その後 200mg QD 又は BID [BIII]		
重症（急性肺ヒストプラスマ症）	AMPH-B 治療後： 本剤又は ITCZ-CAP: 200mg TID を 3 日間、その後 200mg BID [AIII]		

a : Clin Infect Dis. 2009; 48: 503-535 b : Clin Infect Dis. 2008; 46: 327-360 c : Clin Infect Dis. 2010; 50: 291-322

d : Clin Infect Dis. 2008; 46: 1801-1812 e : Clin Infect Dis. 2007; 45: 807-825

[] : 推奨度・エビデンスレベル

また、深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 では、ITCZ の 3 製剤をまとめて、適応は「アスペルギルス症」、「カンジダ症」、「クリプトコックス症」、「その他の真菌症」及び「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」と記載されている。個々の疾患に対する記載は概ね承認効能・効果に従つたものとされており、本剤に関しては口腔咽頭カンジダ症と食道カンジダ症のみが保険適用と記載されている。経口剤の適用については、本剤は吸収が優れているため十分な血中濃度が保たれると記載されている⁵³。このガイドラインで、本剤又は ITCZ-CAP が推奨療法とされている疾患は、第二選択薬としての推奨も含めると、肺アスペルギローマ、肺クリプトコックス症、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、侵襲性アスペルギルス症、カンジダ眼内炎、HIV 領域におけるカンジダ症及びアスペルギルス症である⁵⁴。

Harrison's Principles of Internal Medicine⁵⁵及び Cecil medicine⁵⁶においては、以下のとおり記載されている。

教科書	ITCZ に関する記載
Harrison's Principles of Internal Medicine	軽症から中等症のヒストプラスマ症及びプラストミセス症の第一選択薬。 慢性皮膚粘膜カンジダ症にもよく使われる。 FDA は好中球減少患者の発熱時における使用を認めている。 慢性的なコクシジオイデス症、スポロトリクス症及び <i>S. apiospermum</i> 感染症に対する有効性も認められている。 口腔咽頭カンジダ症、癪風、頭部白癬及び爪白癬などの皮膚粘膜真菌症や皮膚真菌症の治療に用いられ、治療効果をあげている。
Cecil medicine	侵襲性アスペルギルス症、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、プラストミセス症、ヒストプラスマ症、髄膜性及び非髄膜性コクシジオイデス症、バラコクシオイデス症、スポロトリコーシス症、フェオフィホ真菌症、粘膜カンジダ症、爪白癬や癪風などの皮膚真菌症の治療に有用。 また、AIDS 患者の播種性ヒストプラスマ症の再発抑制、好中球減少時の真菌感染予防及び「発熱性好中球減少症」にも有用。

⁵³ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007（第 1 版）東京：協和企画；2007: 54-60

⁵⁴ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007（第 1 版）東京：協和企画；2007: 1-33

⁵⁵ Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition. The McGraw-Hill Companies Inc.; 2008: 1242-1244

⁵⁶ Cecil medicine. 23rd edition. Saunders; 2008: 2335-2336

機構は、上記の①、②を踏まえて本剤の深在性真菌症に対する有効性について、以下のとおり考える。

国内第Ⅲ相試験においては、検討された症例数は限られており、組み入れられた疾患にも偏りがみられているが、一定の有効性が示唆されていること、また、厳密な比較は困難であるものの既に深在性真菌症の適応を取得している他の ITCZ 製剤との有効性と大きく異なるものではなかったこと、国内外の教科書及びガイドラインにおいて、本剤が選択肢の一つとして推奨されていること、薬物動態の観点からは、本剤単独投与時の曝露量は ITCZ-CAP を上回ること、及び ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時の曝露量は ITCZ-CAP への切り替え投与時の曝露量の範囲に含まれると踏まえると、本剤の一定の有効性は期待できると考える。

また、ヒストプラスマ症、プラストミセス症については、国内第Ⅲ相試験での投与例はないものの、輸入真菌症であり、国内発症例が極めて稀な感染症であること、海外のガイドライン及び教科書において、本剤が選択肢の一つとされていることから、適応症に含めるかどうかは、(3) 効能・効果の項で議論したい。

2) FNに対する本剤の有効性について

①国内第Ⅲ相試験について

i) ITCZ-IV から本剤への切り替え基準について

機構は、国内第Ⅲ相試験の FN 患者において、ITCZ-IV から本剤への切り替えをする際に用いられた判断基準について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

ITCZ-IV は最初の 2 日間を BID、その後 QD 投与した場合、3 日目より概ね血漿中 ITCZ 濃度が定常状態に達すること、及び 14 日間を超えて投与した場合の安全性は確認されていないことから、本試験では、ITCZ-IV を最短 3 日間、最長 14 日間投与した後、本剤へ切り替えることとし、具体的な切り替え基準は規定しなかった。このため、担当医師の判断により切り替えがなされており、解熱傾向又は好中球数の回復傾向、経口投与が可能かを考慮して切り替えられていた。また、ITCZ-IV 投与 3 日以降であれば、血漿中 ITCZ 濃度が概ね定常状態に達することから、本剤への切り替えの時期が有効性に大きく影響することはないと考える。

機構は、本来であれば、切り替え基準については、臨床症状など一定の具体的な目安を設定するべきであったと考えるもの、臨床現場において一般的に行われる切り替えの目安と同様の判断（解熱傾向又は好中球の回復傾向、経口投与の可否など）に基づき切り替えが行われていたと考えられること、ITCZ-IV から本剤の切り替え時の ITCZ トラフ濃度は切り替え前のトラフ濃度と同程度以上であること（4. (ii) <審査の概略> (1) 深在性真菌症患者と FN 患者における ITCZ の薬物動態についての項、参照）から、ITCZ-IV 投与 3 日以降に本剤を切り替えるのであれば、切り替え時期がいずれであっても本剤の有効性の評価に大きな影響を及ぼさないという申請者の回答を了承した。

ii) 有効性について

国内第Ⅲ相試験の FN 患者における ITCZ-IV から本剤切り替え投与時の総合効果は、有効 16/22 例、無効 4/22 例、判定不能 2/22 例であり、治療成功率⁵⁷ 72.7% (16/22 例) 、有効率⁵⁸ 80.0% (16/20 例) であった。

②国内外のガイドライン及び教科書等の記載について

IDSA のガイドラインでは、侵襲性カンジダ症が疑われる好中球減少症患者の経験的治療として本剤が第二選択薬として推奨されており、Harrison's Principles of Internal Medicine 及び Cecil medicine でも本剤の有用性に関する記載がある（詳細は、4. (iii) <審査の概略> (1) 1) ② 国内外のガイドライン及び教科書における記載の項、参照）

また、深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 では、「真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症」に対して、ITCZ-IV と本剤の投与が選択肢の一つとされている。

機構は、上記の①、②を踏まえて、本剤の FN に対する有効性について以下のように考える。国内第Ⅲ相試験について、本来であれば比較試験として実施することが望ましかったと考えるもの、本邦での症例数が限られていること及び本適応については、既に FN の適応を有している ITCZ-IV から本剤への切り替え投与が目的であり、本剤への切り替え時に一定の曝露量が得られることが確認できれば、本剤の有効性は期待できることを踏まえると、非対照試験として主に薬物動態を確認する目的で試験を実施したことは了承可能と考える。また、限られた症例数における検討ではあるものの、国内第Ⅲ相試験の結果からは、ITCZ-IV から本剤へ切り替えた際に一定の有効性が期待できること、国内外のガイドラインや教科書において、ITCZ が FN に対する選択肢の一つとして推奨されていること、及び薬物動態の観点からは、FN の適応を有する ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時において、本剤投与中のトラフ濃度は ITCZ-IV 投与時のトラフ濃度以上で推移することを踏まえ、FN に対する有効性は期待できると考える。

3) 深在性真菌症の予防に対する本剤の有効性について

①海外臨床試験（ITR-ITA-18 及び ITR-INT-54 試験）について

i) 海外臨床試験成績の利用について

今回の申請においては、国内臨床試験は実施されておらず、海外臨床試験成績（ITR-ITA-18 及び ITR-INT-54 試験）が提出されている。

申請者は、海外臨床試験を活用できると考えた理由について、以下のとおり説明している。

海外臨床試験が実施された 1990 年代前半の欧州での医療環境と現在の日本の医療環境には、抗真菌薬の予防投与対象となる基礎疾患の治療方法などの相違点はあるものの、予防対象となる真菌の分離頻度及び ITCZ に対する感受性に大きな違いはないことから、海外臨床試験成績が活用可能と考えた。

⁵⁷ 有効例数／（有効例数+無効例数+判定不能例数）×100

⁵⁸ 有効例数／（有効例数+無効例数）×100

機構は、海外臨床試験 (ITR-ITA-18 及び ITR-INT-54 試験) における本剤の用法・用量は 2.5mg/kg BID とされており、本邦での申請用法・用量である本剤 200mg QD と異なることから、本邦での申請用法・用量における有効性について、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

日本人患者に本剤 200mg QD を投与したときの血漿中 ITCZ のトラフ濃度（推定値）は、外国人患者に本剤 2.5mg/kg BID を投与したときの血漿中 ITCZ のトラフ濃度（実測値）と同程度又は高値を示したことから、薬物動態の観点からは、外国人患者への本剤 2.5 mg/kg BID 投与と日本人患者への本剤 200 mg QD 投与で同様の予防効果が期待できると考えた(4.(ii)<審査の概略>(1) 深在性真菌症患者と FN 患者における ITCZ の薬物動態についての項、参照)。

ii) 海外臨床試験成績について

海外第III相試験 (ITR-ITA-18 試験) では、主要評価項目である真菌感染症発症率 [深在性真菌症 (確定診断例+疑診例) + 表在性真菌症] は、下表のとおりであった。

真菌感染症発症率 (ITT、委員会判定)

真菌感染症の発症	本剤群 N=201	プラセボ群 N=204	P 値*
深在性真菌症 (確定診断例+疑診例) +表在性真菌症	48 (23.9%)	68 (33.3%)	0.035
深在性真菌症：確定診断例	5 (2.5%)	9 (4.4%)	0.291
深在性真菌症：疑診例	43 (21.4%)	59 (28.9%)	0.081
表在性真菌症	0	0	-

* Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (CMH 検定)

また、海外第III相試験 (ITR-INT-54 試験) では、主要評価項目である侵襲性アスペルギルス症発症率は、本剤群 1.8% (5/281 例) 及び AMPH-B-CAP 群 3.3% (9/276 例) であり、群間に有意差は認められなかった (P=0.264、 χ^2 検定)。

②国内外ガイドライン及び教科書等における記載について

機構は、本剤の深在性真菌症の予防における有効性について、国内外ガイドライン及び教科書の記載について説明を求めたところ、申請者は下表を提出した。

国内外のガイドライン及び教科書の記載

資料	予防対象	内容	用法・用量
ガイドライン			
深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 ^{a)}	血液疾患領域 カンジダ症	本剤又は ITCZ-CAP : 200 mg QD [AI]	200mg QD
	血液疾患領域 侵襲性アスペルギルス症	本剤又は ITCZ-CAP : 200mg QD [AII]	200mg QD
IDSA カンジダ症ガイドライン(2009) ^{b)}	化学療法に伴う好中球減少症患者	本剤 : 200mg BID[AI]	200mg BID
IDSA アスペルギルス症ガイドライン(2008) ^{c)}	侵襲性アスペルギルス症	ITCZ-IV : 200mg 12hr ごと 2 日間、その後 200 mg QD 又は 本剤 : 200mg BID[BI]	200mg BID
ECIL ガイドライン(2007) ^{d)}	同種移植患者	ITCZ-IV を 200mg 投与後に本剤を 200 mg BID[BI]	200mg BID

資料	予防対象	内容	用法・用量
	化学療法を行う急性白血病患者／自家移植患者	本剤：2.5mg/kg BID [CI]	2.5mg/kg BID
教科書			
ハリソン内科学 ^{e,f)}	カンジダ症	本剤を使用している施設もある	記載なし
	侵襲性アスペルギルス症	第一選択薬 本剤わずかに効果あり	記載なし
セシル内科学 ^{g,h)}	カンジダ症	効果がある	記載なし
	侵襲性アスペルギルス症	特定の薬剤に対する推奨なし	記載なし

a : 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 (第1版) 東京. 協和企画; 2007: 62-76

b : Clin Infect Dis. 2009; 48: 503-535 c : Clin Infect Dis. 2008; 46: 327-360

d : Eur J Cancer. 2007; suppl5: 43-48

e : Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition. The McGraw-Hill Companies Inc.; 2008:1254-1256

f : Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition The McGraw-Hill Companies Inc.; 2008:1256-1260

g : Cecil medicine. 23rd edition. Saunders; 2008: 2350-2353

h : Cecil medicine. 23rd edition. Saunders; 2008: 2353-2357

また、予防投与に関する海外公表文献として4報^{59, 60, 61, 62}が提出された。

機構は、上記の①、②を踏まえて、本剤の有効性について以下のように考える。

評価資料として提出された海外第III相試験（ITR-INT-54 試験）では、AMPH-B-CAP が対照薬として用いられており、当時の対照薬の選定としては適切であったと考えるもの、現在 AMPH-B 経口剤が深在性真菌症の予防に用いられるることは少なく、最新の国内ガイドライン⁶³においても ITCZ、FLCZ、及び MCFG の使用が推奨されている状況を踏まえると、当該試験成績を積極的に活用することは困難と考える。一方、海外第III相試験（ITR-ITA-18 試験）においては、プラセボ群に比べて、本剤群で真菌感染症発症率が低下する傾向が確認されていること、また国内外のガイドライン及び教科書の記載において本剤が深在性真菌症の予防の選択肢の一つとして推奨されていることを踏まえると、本剤の一定の有効性は期待できると考える。

また、本邦における申請用法・用量と海外第III相試験の本剤の用法・用量が異なっている点については、薬物動態の観点からは、日本人患者に本剤 200mg QD 投与した場合でも、海外臨床試験と同様の予防効果が期待できると考えるもの、申請用法・用量の適切性については、「(4) 用法・用量の項」において議論したいと考える。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性については、国内第III相試験及び海外第III相試験（ITR-ITA-18 及び ITR-INT-54 試験）成績を中心に評価を行った。

その結果、胃腸障害、肝機能障害、腎機能障害、心血管系障害、及び低カリウム血症については、その発現状況に注意が必要があること、またその他の事象については現時点で特段の問題はないと考えるもの、国内第III相試験で検討された症例数は限られていること、また深在性真菌症の予防については、国内臨床試験が実施されていないことから、製造販売後に各疾患における安全性の情報収集を行う必要があると考える。

⁵⁹ J Clin Oncol. 2003; 21:4615-4626

⁶⁰ Clin Infect Dis. 2000; 30:300-305

⁶¹ Ann Intern Med. 2003; 138:705-713

⁶² Blood. 2004; 103:1527-1533

⁶³ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 (第1版) 東京. 協和企画; 2007: 1-33

以上の機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

1) 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験（ITR-ITA-18 及び ITR-INT-54 試験）における安全性について

国内第Ⅲ相試験において、本剤投与例全体で 5%以上の発現が見られた有害事象は下表のとおりであった。

また、申請者は、国内第Ⅲ相試験における安全性について、以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験では、腎機能障害に関する有害事象の発現が多かった理由として、本剤の添加物である HP-β-CD による腎機能障害について精査することを目的に、Ccr 及び腎尿細管機能の指標として尿中 α1MG、尿中 β2MG 及び尿中 β-NAG 等の腎機能検査を行い、これらの検査結果も有害事象として考慮したためと考える。

また、低カリウム血症、下痢、肝障害及び浮腫については本剤 200mg/日超群で発現率が高かつたものの、高度の有害事象の発現はなく、用量により本剤の安全性プロファイルが大きく変わることはなかった。

全体で 5%以上の発現が認められた有害事象

事象名(MedDRA/J V12.1) PT	本剤 200mg/日群* N=28		本剤 200mg/日超群* N=23 ¹		全体 N=55	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
事象発現例数	27	96.4	23	100.0	54	98.2
鼻咽頭炎	3	10.7	1	4.3	4	7.3
肺炎	1	3.6	1	4.3	3	5.5
汎血球減少症	3	10.7	3	13.0	6	10.9
FN	2	7.1	3	13.0	5	9.1
低カリウム血症	9	32.1	11	47.8	21	38.2
栄養障害	5	17.9	3	13.0	9	16.4
食欲減退	4	14.3	2	8.7	6	10.9
高血糖	2	7.1	1	4.3	3	5.5
感覺鈍麻	0	0	3	13.0	3	5.5
高血圧	2	7.1	1	4.3	3	5.5
下痢	11	39.3	12	52.2	24	43.6
悪心	2	7.1	4	17.4	6	10.9
便秘	1	3.6	3	13.0	4	7.3
腹部不快感	2	7.1	1	4.3	3	5.5
腹部膨満	1	3.6	2	8.7	3	5.5
嘔吐	2	7.1	1	4.3	3	5.5
肝障害	6	21.4	11	47.8	19	34.5
肝機能異常	2	7.1	1	4.3	3	5.5
発疹	3	10.7	3	13.0	7	12.7
背部痛	3	10.7	0	0	3	5.5
腎障害	4	14.3	4	17.4	8	14.5
腎尿細管障害	2	7.1	3	13.0	6	10.9
浮腫	1	3.6	5	21.7	7	12.7
末梢性浮腫	2	7.1	3	13.0	5	9.1
尿中 β2MG	12	42.9	6	26.1	19	34.5
β-NAG	8	28.6	3	13.0	11	20.0
尿中 α1MG	5	17.9	3	13.0	8	14.5
血中コレステロール減少	3	10.7	4	17.4	7	12.7
CRP 増加	4	14.3	3	13.0	7	12.7

事象名(MedDRA/J V12.1) PT	本剤 200mg/日群* N=28		本剤 200mg/日超群* N=23 ¹		全体 N=55	
	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
血中トリグリセリド増加	5	17.9	1	4.3	6	10.9
血小板数減少	3	10.7	3	13.0	6	10.9
尿検査異常	3	10.7	3	13.0	6	10.9
血中ビリルビン増加	2	7.1	3	13.0	5	9.1
血中CK増加	2	7.1	2	8.7	5	9.1
血中ブドウ糖増加	1	3.6	3	13.0	4	7.3
血中クロール減少	3	10.7	0	0	3	5.5
腎Ccr減少	1	3.6	1	4.3	3	5.5
白血球数減少	1	3.6	2	8.7	3	5.5

* 被験者が最も多く使用した投与量を各被験者の本剤の投与量として算出した。また、用量別ではITCZ-IVのみの4例が除外されている。

¹300mg/日の被験者6例と400mg/日の被験者17例の合算

また、海外第III相試験（ITR-ITA-18 及び ITR-INT-54 試験）における有害事象は下表のとおりであり、申請者は、本剤の用量別の有害事象の発現率に大きな差はなかったと説明している。

本剤群で5%以上の発現が認められた有害事象（ITR-ITA-18 試験及び ITR-INT-54 試験、併合解析）

事象名 (MedDRA/J Ver12.1) PT	本剤群						AMPH-B-CAP 群		プラセボ群	
	≤ 300mg/日 N=118		> 300mg～ ≤ 400mg/日 N=265		> 400mg/日 N=99		合計 N=482		N=276	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
事象発現例数	89	75.4	207	78.1	81	81.8	377	78.2	205	74.3
下痢	35	29.7	72	27.2	28	28.3	135	28.0	75	27.2
嘔吐	22	18.6	48	18.1	19	19.2	89	18.5	43	15.6
恶心	17	14.4	47	17.7	23	23.2	87	18.0	60	21.7
腹痛	12	10.2	30	11.3	12	12.1	54	11.2	29	10.5
粘膜炎 NOS	9	7.6	15	5.7	5	5.1	29	6.0	16	5.8
ビリルビン血症	17	14.4	27	10.2	9	9.1	53	11.0	15	5.4
血清GPT増加	6	5.1	12	4.5	7	7.1	25	5.2	8	2.9
発疹	10	8.5	22	8.3	12	12.1	44	9.1	22	8.0
紅斑性皮疹	5	4.2	17	6.4	4	4.0	26	5.4	15	5.4
発熱	7	5.9	20	7.5	7	7.1	34	7.1	18	6.5
低カリウム血症	13	11.0	28	10.6	7	7.1	48	10.0	19	6.9

機構は、以下のように考える。

国内第III相試験においては、本剤 200mg/日群に比べ、本剤 200mg/日超群の方が、下痢、肝障害、便秘及び低カリウム血症の発現率が高い傾向が認められてはいるものの、その他の事象については特段大きな懸念はないと判断した。また、海外臨床試験では、投与量別に対照薬群と本剤の有害事象の発現率が大きく異なる傾向は認められていない。したがって、現在得られている情報からは、本剤 400mg/日までの安全性については忍容可能であると考えるもの、今後も安全性情報を収集する必要があると考える。また、国内外の臨床試験において肝機能障害、胃腸障害、及び腎機能障害関連の有害事象及び低カリウム血症の有害事象が多く認められていること、心機能障害については、ITCZ-IV の海外第I相試験により ITCZ は一過性で無症候ではあるが陰性変力作用を有することが示され、本剤においても、既に注意すべき事象とされていること、難聴については、海外では製造販売後に報告されており、注意喚起されている事象のため、以下の項で

議論したい。

なお、国内試験における高用量での浮腫の増加については、国内第Ⅲ相試験においては多く認められているものの、中等症 1 例を除きすべて軽症であったこと、海外試験においては高用量で発現率が増加する傾向はみられなかつたことから、現時点で特段の懸念とはされないと考える。

2) 本剤投与期と ITCZ-IV 投与期の有害事象発現率について

深在性真菌症の切り替え投与例及びFNの切り替え投与例において本剤投与期とITCZ-IV投与期の治療法別有害事象の発現率は同程度であり、本剤投与期において ITCZ-IV 投与期と比較し発現率が高かった有害事象は、下表のとおりであった。

**ITCZ-IV 投与期と比べ本剤投与期で発現率が高かった有害事象
(深在性真菌症の切り替え投与例及び FN の切り替え投与例)**

事象名 (MedDRA/J Ver12.1) PT	深在性真菌症の切り替え投与例 (N=16)						FN の切り替え投与例 (N=23)					
	ITCZ-IV 投与期 N=16			本剤投与期 N=13 ^a			ITCZ-IV 投与期 N=23			本剤投与期 N=22 ^b		
	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	件数
低カリウム血症	1	6.3	1	5	31.3	5	1	4.3	1	11	47.8	11
下痢	3	18.8	3	8	50.0	8	3	13.0	3	4	17.4	4
尿中 β2MG 増加	0	0	0	6	37.5	6	1	4.3	1	4	17.4	4
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	21.7	5

^a3 例は ITCZ-IV 期で投与中止に至っている。

^b1 例は ITCZ-IV 期で投与中止に至っている。

機構は、切り替え投与が検討された症例数は 39 例と限られており、また本剤投与期と ITCZ-IV 期の投与期間に違いがあることより [本剤投与期間：深在性真菌症 症例 56.0 日、FN 症例 8.0 日、ITCZ-IV 投与期間（投与中止に至った症例を除く）：深在性真菌症症例 9.0 日、FN 症例 6.0 日（いずれも中央値）] ITCZ-IV 期と本剤投与期の有害事象発現率について厳密な比較は困難と考えるものの、本剤投与期において新たな事象は発現していないことを確認した。

3) 肝機能障害について

申請者は、肝機能障害に関する有害事象について、以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験における肝胆道系障害の有害事象発現率は 41.8% (23/55 例) であり、その内訳は、肝障害が 34.5% (19/55 例) 、肝機能異常が 5.5% (3/55 例) 及び胆汁うつ血が 1.8% (1/55 例) であった。また、ALP 増加、γ-GTP 增加、AST 増加及び ALT 増加が各 3.6% (2/55 例) 発現した。重症度は、胆汁うつ滞 (1 例) が高度、肝障害 (7 例) 及び肝機能異常 (1 例) が中等度であり、それ以外はいずれも軽度であった。肝障害（中等度）の 1 例を除き、いずれも副作用とされた。

また、海外第Ⅲ相試験 (ITR-ITA-18 試験及び ITR-INT-54 試験、併合) では、肝臓・胆管系障害の有害事象発現率は、本剤群 23.9% (115/482 例) 、AMPH-B-CAP 群 18.1% (50/276 例) 及び プラセボ群 27.0% (55/204 例) であった。本剤群で 5%以上の発現率がみられた事象は、ビリルビン血症 11.0% (53/482 例) 及び血清 ALT 増加 5.2% (25/482 例) であり、ビリルビン血症の 7 例及び血清 ALT 増加の 1 例は高度の有害事象であった。ビリルビン血症の 29 例及び血清 ALT 増加の 15 例は副作用とされた。

機構は、国内第Ⅲ相試験において、肝障害が認められ、転帰が未回復であった1例の詳細について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

当該被験者はFN患者であり、4日間のITCZ-IVの投与後、本剤（最頻投与量200mg）の投与へと切り替えられた症例である。肝障害はITCZ-IV投与3日目より出現し、対処治療等は行われず、投与12日目の臨床検査の結果（AST値：58IU/L、ALT値：413IU/L及び γ -GTP値：219IU/L）より、治験中止とされた。当該被験者は、その後の後観察期間中（本剤投与中止後16日目）に再生不良性貧血の増悪により死亡した。本剤投与中止後14日目の臨床検査の結果（AST値：6IU/L、ALT値：7IU/L及び γ -GTP値：100IU/L）では、 γ -GTP値が高値であったことから、転帰は「未回復」と判定された。

機構は、以下のとおり考える。

国内第Ⅲ相試験では、海外第Ⅲ相試験に比べ、肝機能障害に該当する有害事象の発現率が高い傾向がみられており、また本剤200mg/日群に比べ、本剤200mg/日超群において発現率が高い傾向がみられている（4.（iii）＜審査の概略＞（2）1）国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験（ITR-ITA-18及びITR-INT-54試験）における安全性についての項、参照）。本剤による肝機能障害については現行の添付文書等でも「長期投与時には、肝機能検査を定期的に行うことが望ましい」との注意喚起がなされており、高用量投与時にも同様に注意喚起する必要があると考える。

4) 胃腸障害について

本剤は水に難溶性であるため、溶解補助剤としてHP- β -CDが使用されており、本剤の1日用量を400mgまで增量した場合には、HP- β -CDの1日摂取量は最大で16gとなる。

機構は、HP- β -CDはほとんど吸収されず排泄されることから、本剤を経口投与した際にはHP- β -CDによる胃腸障害（下痢、軟便等）が懸念されること、国内外臨床試験における胃腸障害の有害事象の発現率が高かったことから、本剤による胃腸障害の発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

国内第Ⅲ相試験における胃腸障害の有害事象発現率は61.8%（34/55例）であり、5%以上の発現が認められた事象は、下痢43.6%（24/55例）、恶心10.9%（6/55例）、便秘7.3%（4/55例）、腹部不快感、腹部膨満及び嘔吐が各5.5%（3/55例）であった。重症度はいずれも軽症～中等度であった。このうち、下痢については、治験薬の減量により軽快した1例を除き、いずれも治験薬を減量することなく対処治療又は無処置で回復している。副作用のうち、5%以上の発現が認められた事象は、下痢（23例）、恶心（4例）及び腹部不快感及び腹部膨満（各3例）であった。また、本剤200mg/日群及び本剤200mg/日超群の「胃腸障害」に該当する有害事象発現率は、各々64.3%（18/28例）及び60.9%（14/23例）であった。中等度の有害事象発現率は各々10.7%（3/28例）及び17.4%（4/23例）であったが、中等度の副作用発現率は各々10.7%（3/28例）及び4.3%（1/23例）であった。したがって、本剤の增量により安全性プロファイルが大きく変化することはない

と考える。

さらに、海外第Ⅲ相臨床試験（ITR-ITA-18 試験及び ITR-INT54 試験、併合）における「消化管障害」に該当する有害事象発現率は、本剤群で 50.4% (243/482 例)、AMPH-B-CAP 群で 45.7% (126/276 例) 及びプラセボ群で 51.5% (105/204 例) であった。本剤群で 5%以上の発現が認められた事象は、下痢 28.0% (135/482 例)、嘔吐 18.5% (89/482 例)、恶心 18.0% (87/482 例)、腹痛 11.2% (54/482 例) 及び粘膜炎 NOS 6.0% (29/482 例) であり、下痢 (24 例)、嘔吐 (16 例)、恶心 (19 例)、腹痛 (9 例) 及び粘膜炎 NOS (11 例) は高度の有害事象とされた。下痢 (89 例)、嘔吐 (63 例)、恶心 (69 例)、腹痛 (29 例) 及び粘膜炎 NOS (1 例) は治験薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、国内及び海外第Ⅲ相試験では、下痢、恶心、嘔吐などの胃腸障害に関する有害事象の発現率が高かったことから、引き続き胃腸障害の発現には十分に注意喚起をする必要があると考える。

5) 腎機能障害について

申請者は、健康成人に HP-β-CD を単回静脈内投与した際、そのほとんどが尿中に排泄されること、非臨床試験で HP-β-CD を静脈内投与したとき浸透圧性腎症がみられていることから、国内第Ⅲ相試験では腎機能障害について詳細に検討するために、Ccr 及び腎尿細管機能の指標として尿中 α 1MG、尿中 β 2MG 及び尿中 β -NAG を測定し、これらの臨床検査値を踏まえて腎機能障害について検討した。

国内第Ⅲ相試験における腎及び尿路障害の有害事象は 30.9% (17/55 例) に発現し、腎機能関連の臨床検査では尿中 β 2MG 増加が 34.5% (19/55 例)、 β -NAG 増加が 20.0% (11/55 例)、尿中 α 1MG 増加が 14.5% (8/55 例)、尿検査異常が 10.9% (6/55 例)、血尿及び蛋白尿が各 3.6% (2/55 例) に見られた。腎及び尿路障害の有害事象のうち、5%以上の発現が認められた有害事象は、腎障害 14.5% (8/55 例)、腎尿細管障害 10.9% (6/55 例) であり、いずれも重症度は中等度から軽度であった。このうち、尿中 β 2MG 增加 18 例、 β -NAG 増加 10 例、尿中 α 1MG 増加及び腎障害各 7 例、腎尿細管障害が 6 例、尿検査異常 5 例、蛋白尿 2 例、排尿困難、血尿及び腎 Ccr 減少各 1 例は副作用とされた。本試験では、腎機能に対する安全性評価のために腎機能安全性評価委員会が設置され、腎機能に関連する臨床検査項目の変動には、一定の傾向は認められず、今回認められた腎機能関連の検査値異常の多くは、主に被験者の合併症及び対象疾患に由来するものであると判断された。

また、海外第Ⅲ相試験（ITR-ITA-18 試験及び ITR-INT-54 試験、併合）における「泌尿器障害」に該当する有害事象発現率は、本剤群で 3.9% (19/482 例)、AMPH-B-CAP 群で 5.4% (15/276 例) 及びプラセボ群で 3.9% (8/204 例) に発現した。本剤群において、因果関係の詳細が不明であった急性腎不全の 1 例を除いて治験薬との因果関係は否定されている。

また、腎機能障害患者に対しては本剤の添加物である HP-β-CD による腎機能への影響を考慮し、製造販売後調査（2006 年 11 月～2009 年 2 月）で収集された症例を対象に腎機能障害患者に対する検討が行われており、この結果について、申請者は以下のとおり説明している。

腎機能障害を有する患者 137 例、腎機能障害を有さない患者 2096 例、腎機能障害の有無が不明の患者 57 例が集積され、これらの患者間で用法用量の 1 日平均投与量、総投与日数に大きな差はなく、副作用発現率にも有意差は認められなかった。

腎機能障害有無別の副作用発現症例率

検討要因	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現件数	副作用 発現症例率 (%)	検定結果
腎機能障害「有」	137	16	20	11.68	Fisher P=0.7766
腎機能障害「無」	2096	227	266	10.83	
腎機能障害「不明」	57	2	2	3.51	
計	2290	245	288	10.70	

以上を踏まえ、申請者は、本剤の腎機能への影響について、本剤投与に際しては、腎機能に関する臨床検査（血清クレアチニン、尿検査）を定期的に実施し、被験者の状態を十分に観察することで適正使用が可能であると考えること、また、添付文書（案）の重要な基本的注意の項に、「添加物である HP-β-CD は浸透圧性腎症を引き起こす可能性があることが知られているため、高用量又は長期にわたる使用の場合には、血清クレアチニン値を測定するなど観察を十分に行い、腎機能障害がみられた場合には他の抗真菌剤への切り替えも考慮すること」との注意喚起を行うと述べている。

機構は、以下のとおり考える。

製造販売後調査では、腎機能障害の有無により、副作用発現率に違いはみられなかつたものの、非臨床試験において HP-β-CD に起因する腎機能障害がみられていること、また国内第Ⅲ相試験における腎機能障害の有害事象の発現率が高かったことを踏まえると、申請者が述べるように、高用量又は長期にわたる使用においては血清クレアチニン値を測定するなど腎機能障害に関して注意喚起する必要があると考える。

6) 低カリウム血症について

国内第Ⅲ相試験における低カリウム血症の有害事象発現率は 38.2% (21/55 例) であり、副作用は 36.4% (20/55 例) であった。いずれも重症度は軽度または中等度であり、投与中止に至った症例は認められなかつた。

また、海外第Ⅲ相試験 (ITR-ITA-18 及び ITR-INT-54 試験) における低カリウム血症の有害事象発現率は 10.0% (48/482 例) であり、副作用は 3.7% (18/482 例) であった。このうち、本剤群では死亡に至つた症例が 1 例、重篤な有害事象とされた症例が 2 例に認められた。死亡に至つた症例 1 例及び重篤な有害事象とされた症例のうち 1 例については、本剤との因果関係が否定された。重篤な有害事象とされた他の 1 例については、治験薬との因果関係は小とされ、重症度は高度、治験薬の処置はなく転帰は未回復であった。

機構は、本剤投与による下痢の発現率が高く認められており、下痢により更に低カリウム血症が進行する可能性もあること、低カリウム血症が心機能に影響する可能性も否定できないことか

ら、本剤投与時には適宜カリウム値を含めた電解質検査を行い、低カリウム血症の発現の有無を確認することは重要であり、その旨を注意喚起することが必要であると考える。

7) 心機能障害について

申請者は、心機能障害に関する有害事象について、以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験における「心臓障害」に該当する有害事象発現率は 12.7% (7/55 例) であり、不整脈及び心不全が各 3.6% (2/55 例) 、心房細動、心膜炎及び右室不全が各 1.8% (1/55 例) であり、心房細動の 1 例を除きいずれも副作用とされた。重篤と判断された事象は心膜炎のみであり、治験薬の投与を中止することなく回復した。また、心不全 (2 例) は治験薬の投与中止後、回復した。右室不全以外の事象はすべて回復した。

国内第Ⅲ相試験において、随伴症状として心電図 QT 延長を伴う低カリウム血症が 1 例にみられたが、治験薬との因果関係は「多分なし」と判定され、治験薬の投与を中止することなく発現から 22 日目に消失した。また、申請者は、本試験の心電図検査全体でみたとき、RR 間隔の平均値は治験薬投与後に増加したもの、QTc 間隔の平均値に変化はみられていない旨を説明している。

海外第Ⅲ相試験 (ITR-ITA-18 試験及び ITR-INT-54 試験、併合) における「心・血管障害（一般）」に該当する有害事象発現率は、本剤群で 5.8% (28/482 例) 、AMPH-B-CAP 群で 5.4% (15/276 例) 及びプラセボ群で 4.4% (9/204 例) であった。いずれの事象も本剤群とプラセボ群で発現率に大きな差は認められていない。本剤群で発現した高度の事象は、循環不全 (6 例) 、心不全及び心停止 (各 3 例) 、高血圧、心疾患、心房細動、AV ブロック及び心筋症 (各 1 例) であった。本剤において治験薬との因果関係が否定されなかった事象は、高血圧、心不全及び徐脈の各 1 例であった。

機構は、申請者の説明を了承するものの、今後も心機能障害の発現状況の収集は必要であると考える。

8) 難聴について

機構は、米国の添付文書では難聴について注意喚起されていることから、臨床試験成績及び製造販売後データを踏まえて、難聴の発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

ITCZ 製剤の製造販売後、収集された有害事象のうち、難聴はいずれも ITCZ-CAP が投与された症例でみとめられ、現時点までに、難聴 6 例 6 件、感音性難聴 3 例 3 件、片耳難聴 1 例 1 件、突発難聴 1 例 1 件、聴力低下 1 例 1 件の計 12 例 12 件が集積されている。症例の概要は以下のとおりである。

難聴の症例一覧

年齢	性別	報告 有害事象名	原疾患 合併症 既往歴	重篤度	因果関係	軽掃	発現日数 ¹	回復日数 ²
----	----	-------------	-------------------	-----	------	----	-------------------	-------------------

56歳	女	難聴	足白癬 (子宮外妊娠)	非重篤	不明	回復	17	10
86歳	男	難聴	汗疱状白癬 脂漏性皮膚炎 メニエール病	非重篤	可能性小	不明	39	-
52歳	男	難聴	急性前骨髓球性白血病	重篤	可能性大	未回復	83	-
54歳	女	高音難聴	爪白癬 高血圧 高脂血症	非重篤	可能性大	未回復	不明	不明
75歳	女	難聴	気管支肺アスペルギルス症 気管支拡張症 喘息 便秘 (肺結核)	非重篤	不明	未回復	17	不明
50歳	女	右感音難聴	白癬 (子宮筋腫)	重篤	不明	不明	10	-
68歳	男	難聴 右耳	高血圧 痛風 爪白癬 湿疹 挫傷 節足動物刺傷	非重篤	可能性大	軽快	261	9
74歳	女	左感音性難聴	創傷感染 (肺の悪性新生物)	非重篤	可能性小	回復	1	23
61歳	女	難聴(右耳)	爪白癬	非重篤	不明	未回復	7	不明
74歳	女	突発性難聴	爪白癬 糖尿病 頻脈 狭心症	非重篤	未判定	未回復	不明	不明
67歳	女	難聴	多発性骨髄腫	非重篤	未判定	不明	不明	不明
74歳	男	耳がきこえづらい	爪白癬	非重篤	可能性小	回復	6	不明

¹ 本剤投与開始から発現までの日数（日後）

² 発現から回復までの日数（日後）

また、今回の承認申請に用いた 8 つの臨床試験成績〔国内第Ⅲ相試験、海外第Ⅱ相試験 (ITR-BEL-04 試験)、海外第Ⅲ相試験 (ITR-INT-62、ITR-ITA-18、ITR-INT-54、ITR-GBR-17、ITR-CAN-15 及び ITR-USA-117 試験)〕において、計 4 例 (ITR-INT-62 試験及び ITR-CAN-15 試験で各 1 例、ITR-USA-117 試験で 2 例) の難聴に関する有害事象の発現が認められているが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

しかし、製造販売後にて 12 例の副作用症例が集積されており、Company Core Data Sheet (CCDS) にも記載があることから、ITCZ の添付文書の副作用の項に難聴（頻度不明）を記載すると説明した。

機構は、申請者の回答を了承した。

9) 長期使用の安全性について

申請者は、長期投与した際の安全性について以下のとおり説明した。

本剤使用成績調査⁶⁴ (2006 年 11 月～2009 年 2 月) において副作用発現症例率を副作用発現ま

⁶⁴ 本調査の調査票回収症例 2387 例から「初回以降来院せずの症例」80 例、「重複症例」12 例、「契約締結日前からの投与症例」4 例、「本剤未投与症例」1 例の 97 例を除く 2290 例を安全性解析対象症例とした。安全性解析対象症例 2290 例に発現した副作用

での本剤総投与日数別に求めたところ以下のとおりであり、副作用発現症例率の投与日数に依存した増加傾向はみとめられなかった。全体の 60.07% (173/288 件) が本剤総投与日数「7 日以内」に発現した副作用であり、各器官別大分類の副作用発現症例率についても投与日数に依存した増加傾向を示す副作用はみとめられなかった。

副作用発現までの本剤投与日数別の副作用発現状況

副作用発現までの本剤総投与日数	7 日以内	8 日以上 14 日以内	15 日以上 84 日 (3 カ月) 以内	85 日以上 168 日 (6 カ月) 以内	169 日 (6 カ月) 以上	不明	合計
本剤継続投与症例数	2290	1549	764	63	25	-	2290
副作用発現症例数 (%)	152 (6.64%)	56 (3.62%)	27 (3.53%)	3 (4.76%)	1 (4.00%)	17 (-)	245 (10.70%)
累積副作用発現件数 (%)	173 (60.07%)	236 (81.94%)	267 (92.71%)	270 (93.75%)	271 (94.10%)	288 (100%)	288 (100%)
副作用の種類	副作用発現症例数						
感染症および寄生虫症	1	0	1	0	0	0	2
良性、悪性および詳細不明の新生物（囊胞およびポリープを含む）	0	0	1	0	0	0	1
血液およびリンパ系障害	3	2	1	0	0	0	5
代謝および栄養障害	3	1	1	0	0	1	6
精神障害	0	0	1	0	0	0	1
神経系障害	6	2	0	0	0	0	8
眼障害	0	1	0	0	0	0	1
心臓障害	1	0	0	0	0	0	1
血管障害	1	0	1	0	0	0	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1	0	0	0	1
胃腸障害	111	22	7	1	1	14	156
肝胆道系障害	8	3	3	1	0	0	15
皮膚および皮下組織障害	7	10	2	0	0	2	21
腎および尿路障害	2	2	3	0	0	0	7
全身障害および投与局所様態	13	8	4	1	0	0	26
臨床検査	8	8	3	0	0	0	18

機構は、現時点で提出された使用成績調査結果からは長期の投与において副作用発現率が高くなる傾向はみとめられていないが、今回の申請において 1 日最大用量が増大すること、また疾患によっては現在よりも長期投与されることが想定されることから、引き続き本剤の長期投与時の安全性について情報収集する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、及び以下の議論を踏まえ、本剤の適応症に真菌感染症（真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、プラストミセス症、ヒストプラスマ症）、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、好中

は 245 例 288 件であった。

球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防を加えること及び適応菌種にアスペルギルス属、クリプトコックス属、プラストミセス属、ヒストプラスマ属を加えることは了承できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

1) 適応症について

①深在性真菌症について

i) 真菌血症、呼吸器真菌症について

国内第Ⅲ相試験で収集された症例を適応症毎（真菌血症及び呼吸器真菌症）に分類した際の有効率は、以下のとおりであった。

適応症別の有効性 [FAS]

適応症	評価例数	総合効果			有効率 ¹
		有効	無効	判定不能	
真菌感染症（合計）	31	18	11	2	62.1% (18/29)
真菌血症（カンジダ血症のみ）	1	1	0	0	- (1/1)
呼吸器真菌症	27	14	11	2	56.0% (14/25)
侵襲性アスペルギルス症	5	3	2	0	- (3/5)
慢性壊死性肺アスペルギルス症	8	5	3	0	- (5/8)
肺アスペルギローマ	10	4	4	2	- (4/8)
肺クリプトコックス症	4	2	2	0	- (2/4)
食道カンジダ症	3	3	0	0	- (3/3)

¹有効率 (%) = [有効例数 / (有効例数+無効例数)] × 100

機構は、以下のとおり考える。

国内第Ⅲ相試験で深在性真菌症として組み入れられた真菌血症 1 例については、有効であること、及び呼吸器真菌症 27 例における有効率は 56.0% (14/25 例) であったこと、(4. (iii) <審査の概略> (1) 有効性についての項、参照)、また本剤より ITCZ の曝露量が下回る ITCZ-CAP (4. (ii) <審査の概略> (1) 深在性真菌症患者と FN 患者における ITCZ の薬物動態についての項、参照) で既に真菌血症及び呼吸器真菌症の適応を取得していること、及び安全性についても忍容可能であることより、真菌血症及び呼吸器真菌症を適応症に追加することは可能と判断した。

ii) 消化器真菌症、尿路真菌症及び真菌髄膜炎について

申請者は、消化器真菌症、尿路真菌症及び真菌髄膜炎を適応症に含めることについて、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験では、既承認適応疾患である食道カンジダ症以外の消化器真菌症（胃、小腸及び大腸における真菌感染症）は収集できなかった。しかしながら、食道カンジダ症の適応が既に承認されており、今回の臨床試験でも食道カンジダ症に対して 3/3 例で有効であった。健康成人男性における単回投与試験の成績から活性本体である ITCZ 及び活性代謝物 OH-ITCZ の糞便中への排泄は 4~5%程度であるが、ラットを用いた反復投与試験の成績から、胃、小腸

及び大腸では、いずれも血漿中濃度を上回ることが確認されている⁶⁵。したがって、消化器真菌症を申請適応症に含めることとした。

尿路感染症については、国内第Ⅲ相試験において症例が集積されなかったものの、イヌ及びラットを用いた反復毒性試験において、血漿中濃度を上回る腎臓への良好な組織移行性が確認されていること⁶⁵、及びITCZ-IV及びITCZ-CAPの審査においては、各々1例及び7例の尿路カンジダ症の症例が集積されており、全例で有効であったことから、申請適応症に含めることとした。

真菌髄膜炎については、ITCZ-CAPの申請時に提出した無効1例のみの成績しか得られておらず、臨床試験成績からは有効性は示せていない。しかしながら、IDSAのクリプトコックス症ガイドラインでは、ITCZはHIV患者におけるクリプトコックス髄膜脳炎に対する初期治療及び維持治療の代替治療として記載されている⁶⁶。一方、国内患者に関する文献は限られているものの、ITCZ-IVからITCZ-CAPへの継続療法でクリプトコックス髄膜炎に奏功した症例報告⁶⁷や、AMPH-B又はFLCZ-IVからITCZ内服による維持療法等で効果が認められた症例報告⁶⁸がある。ITCZは脂溶性が高いことから、髄膜及び脳組織への良好な移行が推定されること、Cryptococcus neoformansに対するITCZのMICは0.016～0.063 µg/mLであることから、有効性が推定される。

機構は、以下のように考える。

本来であれば国内第Ⅲ相試験においてこれらの適応症の症例を集積することが望ましかったとは考えるものの、国内症例の集積が困難であることは理解可能であり、本剤よりITCZの曝露量が下回るITCZ-CAP(4.(ii)<審査の概略>(1)深在性真菌症患者とFN患者におけるITCZの薬物動態についての項、参照)で既に適応を取得していることを踏まえると、本剤では、ITCZ-CAPと同程度以上の有効性が期待できると考える。したがって、これらの適応症を追加することは可能と判断した。

iii) プラストミセス症及びヒストプラスマ症について

申請者は、プラストミセス症及びヒストプラスマ症を適応症に含めることについて、以下のように説明している。

プラストミセス症及びヒストプラスマ症は、国内には生息しない真菌により発症する真菌感染症であり、国内での発生は海外流行地において感染し、帰国後に発症したケースと考えられる。千葉大学真菌医学研究センターによる輸入真菌症の国内発生状況の集計によると、2010年の国内発生患者数はプラストミセス症0例、ヒストプラスマ症3例であり、累積国内発生患者数もプラストミセス症0例、ヒストプラスマ症64例であった(2010年12月12日現在の集計)⁶⁹。ITCZ-IVの承認取得時にも国内臨床試験においてプラストミセス症患者及びヒストプ

⁶⁵ イトリゾール内用液 初回承認申請時提出資料

⁶⁶ Clin Infect Dis. 2010; 50: 291-322

⁶⁷ 神経内科. 2009; 70:585-590

⁶⁸ 感染症誌. 2003; 77:150-157、広島医学. 2003; 56(4):269-271、感染症誌. 1996; 70(7):752-755.

⁶⁹ 千葉大学真菌医学研究センター [homepage on the Internet]. 輸入真菌症患者発生最新状況. Available from: <http://www.pf.chiba-u.ac.jp/yunyushinkinsyoukanja.html>

ラスマ症患者は登録されておらず、ITCZ の国内臨床試験での投与例はない。しかしながら、国内の輸入真菌症診断・治療ガイドラインでは、播種性プラストミセス症及び肺ヒストプラスマ症の重症例に対しては、AMPH-B-IV の初期治療後における ITCZ 経口剤での継続投与、軽症及び中等症の場合には、ITCZ 経口剤の単独投与による治療が推奨されている⁷⁰。プラストミセス症及びヒストプラスマ症に対して、国内で使用可能な抗真菌薬は AMPH-B・L-AMB と ITCZ に限られていること、国内発症患者が極めて少ないと薬剤感受性から効果が期待されること及び国内のガイドラインで推奨されていることを踏まえて、適応疾患として設定した。

機構は、以下のとおり考える。

プラストミセス症及びヒストプラスマ症は、国内発症例は極めて少ない疾患であり、国内外ガイドラインにおいて ITCZ 経口剤が推奨されていること、海外分離株に対して ITCZ の抗真菌活性が示されていること（4. (iii) <審査の概略> (3) 2) 適応菌種についての項、参照）、これらの適応症を有している ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時においては、本剤投与中のトラフ濃度は ITCZ-IV 投与時のトラフ濃度以上で推移することから、プラストミセス症及びヒストプラスマ症を適応症に追加することは可能と考える。ただし、国内症例は認められなかつたことから、これらの適応症に対する有効性及び安全性については、今後も文献等から情報収集していく必要があると考える。

②FNについて

機構は、薬物動態の観点から、ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時の有効性は期待できること（4. (ii) <審査の概略> (1) 深在性真菌症患者と FN 患者における ITCZ の薬物動態についての項、参照）、及び国内第Ⅲ相試験において、限られた症例数ではあるものの、FN 患者に対して ITCZ-IV から本剤への切り替え投与において一定の有効性が期待できること（4. (iii) <審査の概略> (1) 有効性についての項、参照）から、FN を適応症に追加することは可能と判断した。

③深在性真菌症の予防について

機構は、国内臨床試験は実施されていないものの、重度の好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ITR-ITA-18 試験）において、プラセボ群に比べて、本剤群で真菌感染症発症率を低下させる傾向が確認されていること、また国内外のガイドライン及び教科書の記載において、重度の骨髓抑制を呈する血液悪性腫瘍患者や造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に対して本剤が選択肢の一つとして推奨されていること（4. (iii) <審査の概略> (1) 有効性についての項、参照）から、「好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」に対する本剤の有効性が期待されると考え、適応症に追加することは可能と判断した。

⁷⁰ 厚生労働省 新興・再興感染症研究事業 輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と発生動向調査に関する研究班. V 各輸入真菌症とその診断・治療. 輸入真菌症診断・治療ガイドライン. 2006. p.18-48

2) 適応菌種について

①アスペルギルス属、クリプトコックス属について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、アスペルギルス症に対する有効率は 57.1% (12/21 例) であり、クリプトコックス症では 2/4 例で有効であったこと、また、厳密な比較は困難であるものの既に深在性真菌症の適応を取得している他の ITCZ 製剤との有効性と大きく異なるものではなかったこと、国内外の教科書及びガイドラインにおいて、本剤が選択肢の一つとして推奨されていることから、適応菌種に追加することは可能と判断した。

②プラストミセス属、ヒストプラスマ属について

機構は、上記の「1) ① iii) プラストミセス症及びヒストプラスマ症について」の項での議論内容及びプラストミセス属及びヒストプラスマ属に対する ITCZ の抗真菌活性が認められること（下表参照）を踏まえると、適応菌種に追加することは可能と判断した。

海外臨床分離株の ITCZ に対する感受性*

菌種	株数	MIC ₉₀ (μg/mL)
<i>Histoplasma</i> spp.	53	0.063
<i>Blastomyces</i> spp.	38	2.0

* Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50: 2009-2015

(4) 用法・用量について

機構は、「(1) 有効性について」の項、「(2) 安全性について」の項及び以下の議論を踏まえると、申請用法・用量は了承可能であると判断した。ただし、增量時の安全性及び有効性の情報は限られていることから、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したいと考える。

1) 深在性真菌症及び FN の用法・用量について

機構は、薬物動態の観点から、本剤投与により ITCZ-CAP と同程度以上の曝露量が得られると、ITCZ-IV から本剤 200mg QD への切り替え投与において ITCZ-IV と同程度以上のトラフ濃度が得られること、及び国内第Ⅲ相試験において、一定の有効性が認められ、安全性は忍容可能である判断したことから、通常用法用量として 200mg QD とすることは了承可能であると判断した。

また、単独投与時及び切り替え時の深在性真菌症及び FN のいずれにおいても、年齢や症状等に応じて適宜増減（1 回最大用量は 200mg、1 日最大用量は 400mg）すると設定された。

增量時の有効性及び安全性について、申請者は以下のとおりに説明した。

国内第Ⅲ相試験で集積された本剤增量例の有効率は以下のとおりであり、400mg/日投与における有効性が認められている [400mg/日投与群での有効率 76.5% (13/17 例)] 。

深在性真菌症及びFNに対する本剤の用量別総合効果（国内第Ⅲ相試験）

診断名	投与法	本剤 最頻投与量 (mg)	評価例数	総合効果			有効例の割合
				有効	無効	判定不能	
深在性真菌症	本剤単独	200	10	7	2	1	7/9
		300	4	2	1	0	2/3
		400	1	1	0	0	1/1
	切り替え	200	5	5	0	0	5/5
		300	2	0	2	0	0/2
		400	6	3	3	0	3/6
FN	切り替え	200	11	7	2	2	7/9
		300	0	0	0	0	—
		400	10	9	1	0	9/10

－：該当なし

また、安全性についても国内第Ⅲ相試験の結果からは有害事象発現率及びその重症度に大きな差異はなかった〔有害事象発現率：200 mg/日群 96.4% (27/28 例)、200 mg/日超群 100.0% (23/23 例)〕。また、重篤又は投与中止に至った有害事象の発現についても 200 mg/日群 43.8% (7/16 例)、200mg/日超群 56.3% (9/16 例) と大きな差は認められず、有害事象の種類と投与量の関連もないと考えられる。

以上より、患者の状態を十分考慮することによって患者の安全確保は可能であり、今回申請する用法・用量の増量規定として「1 回量の最大は 200 mg、1 日量の最大は 400 mg」と設定した。

機構は、以下のとおりに考える。

国内第Ⅲ相試験においては増量された症例が限られるものの、増量時にも一定の有効性が認められており、安全性も忍容可能であることから、患者の状態等により 400mg までの増量ができると設定することに大きな問題はないと考える。ただし、どのような症例において増量が必要であるかについて、十分な情報は得られていないことから、製造販売後には増量時における有効性及び安全性の情報に加えて、患者の背景情報も収集し、増量の目安について新しい知見が得られた際には適宜臨床現場に情報提供することが望ましいと考える。

2) 深在性真菌症の予防における用法・用量について

機構は、以下のとおり考える。

海外第Ⅲ相試験 (ITR-ITA-18 試験) において、プラセボ群に比べて、本剤群 (2.5mg/kg BID) で真菌感染症発症率を低下させる傾向が確認されていること、国内外のガイドライン及び教科書の記載において本剤が深在性真菌症の予防の選択肢の一つとして推奨されていることを踏まえると、本剤の一定の有効性は期待できると考える。しかしながら、本邦における申請用法・用量は 200mg QD とされていることから、申請用法・用量においても同様に有効性が期待できると考える理由について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

欧州における深在性真菌症の予防における本剤の承認用法・用量は 2.5mg/kg BID であるが、歐米のガイドラインでは、本剤の用法・用量として 2.5mg/kg BID 又は 200mg BID が推奨されてお

り^{71,72,73}、また、国内ガイドラインでは200mg QDが推奨されている（詳細は、4. (iii) <審査の概略> (1) 3) 深在性真菌症の予防に対する本剤の有効性についての項、参照）。さらに国内における使用実態を調べたところ、以下のとおりであり、200mg QDにて使用されている実態が確認できたことから、本邦での深在性真菌症の予防における本剤の用法・用量は200mg QDが適切であると考える。

国内の深在性真菌症の予防におけるITCZの使用状況・臨床研究・調査のまとめ

資料	対象	内容	ITCZ 経口剤の用法・用量
国内の臨床研究			
ITCZ-CAPとFLCZ-CAPのランダム化比較試験 ^{a)}	血液悪性疾患患者（化学療法時）	深在性真菌症の発症 ITCZ-CAP群：4/103 エピソード FLCZ-CAP群：11/106 エピソード	200mg QD (ITCZ-CAP)
ITCZ-CAPとFLCZ-CAPのランダム化試験 ^{b)}	化学療法施行患者	真菌症の発症 ITCZ-CAP群：0/14例 FLCZ-CAP群：2/14例	200mg QD (ITCZ-CAP)
ITCZとFLCZ予防投与の医療経済的検討 ^{c)}	造血幹細胞移植患者	深在性真菌症発症 ITCZ-CAP群：0/19例 FLCZ-CAP群：0/19例	200mg/日 (ITCZ-CAP ITCZ-IVを含む)
国内使用実態の調査			
JALSGによる2001調査 ^{d)}	急性白血病治療時	125施設中10%の施設にて真菌感染予防にITCZ-CAP 200mg/日を使用	200mg/日
JALSGによる2007調査 ^{e)}	急性白血病治療時	134施設中25%の施設にて真菌感染予防にITCZ-CAP又は本剤を使用	用量記載なし
申請者による実態調査			
ITCZの深在性真菌症の予防に関する使用実態調査 ^{f)}	血液内科医師（163件）	使用される割合 化学療法時：40% (本剤27%、ITCZ-CAP13%) 移植時：30% (本剤22%、ITCZ-CAP8%)	
		本剤の1日投与量の平均値(範囲、回答数) 化学療法時：192mg (100～200mg、n=61) 移植時：201mg (150～300mg、n=39)	200mg/日
本剤の真菌感染予防投与に関する調査（2010） ^{g)}	血液内科医師（22件）	本剤の通常の用量 200mg QD：100%（22/22件）	200mg QD
		本剤200mg QDの満足度 「満足」+「ほぼ満足」：81.8%（18/22件）	200mg QD
本剤の真菌感染予防適応に関する検討会 ^{h)}	血液内科領域専門医（4名）	治療と予防の用法・用量は整合していることが望ましい	
		固定用量200mg QDから最大で200mg BIDまで適宜増減	200mg QD又はBID
		固定用量200mg QDでの使用経験が十分にあり、浸透している	200mg QD
		予防効果を確認する指標として、血漿中濃度モニタリングを推奨する	
		血漿中濃度が上がらない患者では、十分な予防効果が得られないため、增量できること	

⁷¹ Clin Infect Dis. 2009; 48: 503-535

⁷² Clin Infect Dis. 2008; 46: 327-360

⁷³ Eur J Cancer. 2007; suppl.5: 43-48

資料	対象	内容	ITCZ 経口剤の用法・用量
----	----	----	----------------

a : Int J Hematol. 2007; 85: 121-127 b : Jpn J Antibiotics. 2005; 58: 402-404
 c : 臨床血液. 2010; 51: 63-68 d : Jpn J Chemother. 2003; 51: 703-710
 e : Int J Hematol. 2009; 90: 191-198 f : 社内資料 g : 社内資料 h : 社内資料

また、增量に関しては、深在性真菌症及び FN における推奨用量と同様に「增量規定として 1 回量の最大は 200 mg、1 日量の最大は 400 mg」と設定されている。この点について、申請者は、深在性真菌症で有効性が認められている用量であり、十分な予防効果を類推することができるここと、安全性の観点からは国内第Ⅲ相試験において安全性に大きな問題がなく、また ITR-INT-62 試験及び ITR-USA-117 試験において 400mg/日の安全性が認められていることから患者の状態を考慮することで患者の安全確保が可能であることを述べている。

機構は、以下のとおり考える。

①薬物動態の観点からは、日本人患者に本剤 200mg QD 投与したときの血漿中 ITCZ のトラフ濃度は、外国人患者に本剤 2.5mg/kg BID を投与したときの血漿中 ITCZ トラフ濃度と同程度又は高値を示すと期待できること、②国内外の各種ガイドラインでは本剤が推奨されており、用法・用量として 2.5mg/kg BID、200mg QD 又は BID とされていること、③国内使用実態では主に ITCZ 200mg QD 投与がなされていること、④国内第Ⅲ相試験の結果から、本剤 200mg QD 及び 200mg BID は忍容可能と判断したこと (4. (iii) <審査の概略> (1) 有効性について及び (2) 安全性についての項、参照) から、通常用量として 200mg QD とし、增量規定として 1 回最大用量を 200mg、1 日最大用量を 400mg とすることは了承可能であると判断した。

3) ITCZ-IV から本剤への切り替えについて

国内第Ⅲ相試験では、深在性真菌症については、病態に応じて治験責任医師及び治験分担医師の判断により、本剤単独投与又は ITCZ-IV から本剤への切り替え投与とされ、また FN については、ITCZ-IV から本剤への切り替え投与とされていた。

機構は、現行の添付文書案において、ITCZ-IV から本剤への切り替えのタイミングの目安について情報提供する必要がないか説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

ITCZ-IV から本剤への切り替え投与は、ITCZ-IV で得られた血漿中 ITCZ 濃度を本剤で維持する投与方法であるため、概ね定常状態に達する ITCZ-IV 投与 3 日以降であれば、本剤への切り替えの時期が有効性に大きく影響することはないと考える。また、国内第Ⅲ相試験の FN 患者においては、発熱が持続するものの経口摂取が可能であったため、静脈内投与より経口投与が望ましいと担当医師が判断し、本剤に切り替えられた 6 例の有効性（有効 4 例、判定不能 2 例）は、全 22 例の有効性（有効 16 例、無効 4 例、判定不能 2 例）と同程度であった。

本剤への切り替え投与の時期については、患者の状態等により担当医師が決定するため、一律に注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

ITCZ-IV から本剤への切り替え投与の時期については、一律に注意喚起する必要はないとの申請者の見解を了承するものの、国内第Ⅲ相試験において、薬物動態の観点から ITCZ-IV が定常状態に達する投与 3 日以降に切り替えを行うこととされていたこと及び FN については、本剤単独投与における有効性及び安全性情報は得られていないことを、臨床現場へ情報提供することは有用であると考える。

また、機構は、深在性真菌症については、プラストミセス症及びヒストプラスマ症に限り、添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意において、ITCZ-IV から本剤への切り替えに関する注意喚起がなされている理由について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

プラストミセス症及びヒストプラスマ症は、国内発生は極めてまれな輸入真菌症のため、確定診断がなされる前に、病勢が進展する事例が想定される。輸入真菌症診断・治療ガイドライン⁷⁴においては、軽症・中等症では ITCZ での単独治療も推奨されているが、臨床現場においては、確定診断時には、既に病勢が進展し IV 投与による治療開始が必要である場合が多いと推定される。これらの疾患に対しては、本剤単独投与による臨床試験成績がないこと、また ITCZ-IV のみがこれらの疾患に対する適応症を有していること、治療開始初期の曝露量は本剤単独では ITCZ-IV を下回ることから、注射剤による初期治療がない患者又は重症の患者に対しては、本剤から治療を開始せず、ITCZ-IV による初期治療後に本剤へ切り替えるべきであると考えた。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、国内第Ⅲ相試験においては、プラストミセス症及びヒストプラスマ症以外の深在性真菌症の症例についても、「初めから経口投与で治療を行うことが好ましくない病態・状態の場合は ITCZ-IV から本剤への切り替え投与とする」と設定されていたことから、その他の深在性真菌症の症例についても病勢が進展している症例や重症の症例では切り替えによる投与が望ましい旨を臨床現場に適宜情報提供すべきと考える。

4) 血漿中濃度モニタリングについて

申請者は、深在性真菌症の予防においては、治療とは異なり症状や徵候を指標に投与計画を立てることができないこと、血漿中 ITCZ 濃度は個体間変動が大きいことから、特に、状態により十分な血漿中 ITCZ 濃度が得られない可能性がある患者においては、血中濃度モニタリングを行うことが望ましい旨を添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で注意喚起し、「使用上の注意」の項では血中濃度モニタリングの指標及びその基準値に関する文献情報を目安とすることが望ましいと説明している。

機構は、深在性真菌症の予防のための血漿中濃度モニタリングの指標として、ITCZ の血漿中トラフ濃度以外に選択し得る有用な指標の有無について、ガイドラインや公表論文等を参考に説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

深在性真菌症の予防のための血漿中濃度モニタリングの指標について、ガイドライン及び公表

⁷⁴ 輸入真菌症診断・治療ガイドライン. 2006.18-48

論文を基に調査した。その結果、国内の深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007⁷⁵では、血中 ITCZ 濃度モニタリングに関する記載はなく、また米国の IDSA ガイドライン⁷⁶では、血漿中 ITCZ 濃度のモニタリングが治療に有用であることは記載されているものの、いずれの濃度値をモニタリングするか具体的な記載はなかった。一方、欧州 ECIL ガイドライン⁷⁷では、定常状態での血漿中 ITCZ のトラフ濃度が 500ng/mL 以上であることを指標としてモニタリングすることが推奨されていた。

また、今回の申請資料である、外国人の重度好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ITR-INT-54 試験）では、Boogaerts らの ITCZ-CAP 内服後 2 時間目の血漿中 ITCZ 濃度が 250ng/mL 以上を維持することが予防効果と関連するという報告⁷⁸を参考に、血漿中 ITCZ 濃度のモニタリングの指標としてトラフ濃度（250ng/mL）が用いられている。そこで、当該試験成績が報告された 1997 年以降に公表された文献 15 報について血漿中 ITCZ 濃度のモニタリングの指標を確認した。その結果、9 報⁷⁹は血漿中又は血清中 ITCZ のトラフ濃度、1 報⁸⁰は ITCZ のトラフ濃度（標本不明）、1 報⁸¹は血清中 ITCZ の C_{max}、1 報⁸²は投与後 2 時間の血漿中 ITCZ 濃度、3 報⁸³は採血時期不明の血漿又は血清中 ITCZ 濃度を ITCZ 濃度のモニタリングの指標としていた。その基準値は、血清中 ITCZ の C_{max}の基準値を 1000ng/mL としている 1 報及び血清中 ITCZ のトラフ濃度の基準値を 350ng/mL としている 1 報を除いた全ての文献で、250ng/mL 及び／又は 500ng/mL であった。

以上より、深在性真菌症の予防のための血漿中 ITCZ 濃度のモニタリング指標として、血清中 ITCZ の C_{max}、投与後 2 時間の血漿中 ITCZ 濃度及び採血時期不明の血漿／血清中 ITCZ 濃度が用いられていたものの、多くの報告では血漿中又は血清中 ITCZ のトラフ濃度（250ng/mL 又は 500ng/mL）が用いられていることを確認した。

機構は、血漿中 ITCZ 濃度の測定法はどのような医療機関においても簡便に行えるのか、また測定を外部委託した場合、測定結果が得られるのにどれくらいの期間を要するのか、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

日本人の深在性真菌症患者及び FN 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の血漿中 ITCZ 濃度は検査会社でバリデートされた HPLC 法で測定したが、本測定は、医療機関で簡便に行えるものではないと考える。したがって、実際の医療現場で ITCZ の血漿中濃度モニタリングを行うためには、国内第Ⅲ相試験で血漿中 ITCZ 濃度を測定した検査会社にて、深在性真菌症の予防の血漿中 ITCZ 濃度モニタリングのための測定を毎週 2 回実施する様な体制構築を検討・準備している。医療機

⁷⁵ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007. 第 1 版 (東京) 2007; 62-76

⁷⁶ Clin Infect Dis. 2008; 46: 327-360、Clin Infect Dis. 2009; 48: 503-535

⁷⁷ Eur J Cancer. 2007; suppl.5: 43-48

⁷⁸ Mycoses. 1989; 32(suppl.1): 103-108

⁷⁹ J Infect Chemother. 1999; 5: 213-216、Jpn J Antibiotics. 2005; 58: 507-517、Jpn J TDM. 2008; 25: 8-13、Br J Haematol. 1999; 105: 901-911、Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 1887-1893、Clin Infect Dis. 2001; 33: e83-90、Transplantation. 2002; 74: 688-695、Ann Intern Med. 2003; 138: 705-713、Bone Marrow Transplant. 2004; 34: 447-453

⁸⁰ Mycoses. 1999; 42: 591-600

⁸¹ J Clin Pathol. 1997; 50: 477-480

⁸² J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 97-103

⁸³ Clin Infect Dis. 2000; 30: 300-305、Transplantation. 2003; 76: 977-983、Blood. 2004; 103: 1527-1533

関から検査会社へ血漿中 ITCZ 濃度を委託測定する場合、週に 2 回の測定であれば検体回収後 3 ~7 日で医療機関に測定結果を報告できると考えている。

機構は、以下のように考える。

深在性真菌症の予防のための血漿中 ITCZ 濃度モニタリングの指標として、現時点ではトラフ濃度以外に有用と考えられる指標に関する報告は限られていると考える。また、トラフ濃度についても、その他の指標に比べて報告は多いものの、その有用性に関して、国内外のガイドラインを含め一定の見解は示されていないと考えられる。したがって、現時点では、血中濃度モニタリングの指標について、十分なエビデンスが集積されているとは言い難い。一方で、本剤の薬物動態は個体間変動が大きいこと、深在性真菌症の予防においては、治療とは異なり症状や徵候を指標に投与計画を立てることができないことから、深在性真菌症の予防において血中濃度モニタリングを行い、十分な曝露量が得られていることを確認することが有用であることは理解できる。したがって、深在性真菌症の予防における本剤投与の際には、血中濃度モニタリングを実施することについて添付文書で注意喚起することは差し支えないと考える。また、血中濃度の測定から結果が得られるまでの実施体制を予め十分に検討しておくとともに、モニタリングの必要性について医療機関に十分な情報提供を行い、今後新たな知見が得られた際は、適切に情報提供する必要があると考える。

(5) 製造販売後の検討内容について

申請者は、製造販売後の検討内容について、以下のように説明している。

本剤を 200mg/日を超えて投与した症例（ITCZ-IV から本剤への切り替え症例も含む）の安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査（登録症例：135 例⁸⁴、調査期間 2 年 6 カ月）を実施する。

調査項目は、患者背景（患者情報、本剤使用理由、病歴）、前治療薬剤、本剤投与期間、ITCZ-IV 投与期間（切り替えの場合）、併用薬剤、併用療法、有効性評価、安全性評価、有害事象に関する臨床検査値、患者要約（患者転帰）、患者状況（妊娠及び授乳の有無）とする予定である。

機構は、以下のように考える。

今回の申請においては、①国内第Ⅲ相試験で集積された深在性真菌症及び FN の症例数は限られていたこと、②深在性真菌症の予防については、国内臨床試験が実施されておらず、また申請用法・用量である 200mg QD は国内使用実態及び薬物動態に基づく設定ではあるものの、評価資料とされた海外第Ⅲ相試験及び海外ガイドライン^{85,86,87}における推奨用量と必ずしも合致した用量でないことを踏まえると、製造販売後に今回申請された各疾患における安全性及び有効性に関する情報を広く収集する必要があると考える。

⁸⁴ 申請者は、2006 年 11 月から 2009 年 2 月までに実施した使用成績調査で収集された症例中、今回の追加適応症に使用された症例に層別した中で最も副作用発現症例率の低かった 2.23% と同等の安全性情報を収集し、かつ当該使用成績調査の安全性検討を補足するため今回の特定使用成績調査において 135 例収集すると述べている。

⁸⁵ Clin Infect Dis. 2009; 48: 503-535

⁸⁶ Clin Infect Dis. 2008; 46: 327-360

⁸⁷ Eur J Cancer. 2007; suppl.5: 43-48

また、今回の申請において本剤の1日最大投与量は400mg/日まで可能となること、疾患によつては現在より長期投与にて使用される可能性があること、国内外臨床試験では胃腸障害及び低カリウム血症の発現率が高く、また、海外臨床試験に比べ国内臨床試験において腎機能障害及び肝機能障害の発現頻度が高い傾向がみられたことを踏まえると、以下の点についても注意深く情報収集する必要があると考える。

- ・200mg/日を超えて投与した症例の安全性について
- ・長期投与時の安全性について
- ・胃腸障害、腎機能障害、肝機能障害、低カリウム血症について

上記の機構の判断及びその他、情報収集すべき内容については、専門協議で議論したい。

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を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請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機構は判断した。

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（5.3.5.2.1-SFI）に対して、GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱、原資料と症例報告書との不整合が認められた。また、治験依頼者において、上記の逸脱、原資料と症例報告書との不整合についてモニタリングで適切に把握していない事例、及び把握していたにも関わらずモニタリング報告書を作成していなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたが、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請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機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の真菌感染症、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

機構は、以下の点を中心に、専門協議でさらに検討を行った上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

[専門協議での論点]

- ・各適応症に対する有効性及び安全性について
- ・効能・効果について

- ・用法・用量について
- ・製造販売後の検討内容について

審査報告（2）

平成 23 年 8 月 16 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 22 年 12 月 22 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

（1）有効性について

今回の申請では、深在性真菌症及び真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症（FN）を対象とした国内第Ⅲ相試験が実施された。当該試験では、本剤における薬物動態の確認を主な目的とし、有効性については、副次的な評価項目として設定された。

機構は、本剤の各申請適応症に対する有効性については、国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験成績に加えて、ITCZ の他の剤形における既承認効能・効果を踏まえ、ITCZ の他の剤形と本剤との薬物動態（曝露量）の関係及び国内外の臨床試験成績、各種教科書並びにガイドラインにおける記載も含めて確認した。

1) 深在性真菌症に対する有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験においては、検討された症例数は限られており、組み入れられた疾患にも偏りがみられているが、一定の有効性が認められていること、また、厳密な比較は困難であるものの既に深在性真菌症の適応を取得している他の ITCZ 製剤の有効性と大きく異なるものではなかったこと、国内外の教科書及びガイドラインにおいて、本剤が選択肢の一つとして推奨されていること、薬物動態の観点からは、本剤単独投与時の曝露量は ITCZ-CAP を上回ること、及び ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時の曝露量は ITCZ-CAP への切り替え投与時の曝露量の範囲に含まれると踏まえると、本剤の一定の有効性は期待できると判断した。

ただし、国内第Ⅲ相試験において検討された症例数は限られていたことから、製造販売後にも引き続き有効性の情報を収集すべきと判断した。

また、ヒストプラスマ症及びプラストミセス症については、国内第Ⅲ相試験での投与例はないものの、輸入感染症であり、国内発症例が極めて稀な感染症であること、海外のガイドライン及

び教科書において、本剤が選択肢の一つとされていることを踏まえると、適応症に含めることは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。その一方で、カンジダ血症を中心とする真菌血症に対する治療として本剤を用いる際には ITCZ-IV から切り替えて使用されるべきであるとの意見が述べられた。

機構は、以下のとおり考える。

国内第Ⅲ相試験では、国内の深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007 における推奨を考慮した上で、侵襲性アスペルギルス症、カンジダ血症、クリプトコッカス髄膜炎等の、経口投与から治療を開始することが望ましくないと考えられる病態や状態の患者に対しては、ITCZ-IV から本剤への切り替え投与とされていた。したがって、添付文書において、ITCZ-IV から本剤へ切り替えた際の薬物動態の情報を記載すること、資材において、ITCZ-IV からの治療開始が望ましい疾患については臨床現場に情報提供が必要と考え、申請者に指示した。

申請者は、了解した。

2) FNに対する有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験について、本来であれば比較試験として実施することが望ましかったと考えるもの、本邦での症例数が限られていること、既に FN の適応を有する ITCZ-IV からの切り替え投与が目的であり、本剤への切り替え時に一定の曝露量が得られることが確認できれば、本剤の有効性は期待できると考え、非対照試験として主に薬物動態を確認する目的で試験を実施したことは了承可能と判断した。また、限られた症例数における検討ではあるものの、国内第Ⅲ相試験の結果からは、ITCZ-IV から本剤へ切り替えた際に一定の有効性が期待できること、国内外のガイドラインや教科書において、ITCZ が FN に対する選択肢の一つとして推奨されていること、及び薬物動態の観点からは、FN の適応を有する ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時において、本剤投与中のトラフ濃度は ITCZ-IV 投与時のトラフ濃度以上で推移することを踏まえ、FN に対する有効性は期待できると判断した。

ただし、国内第Ⅲ相試験で検討された症例数は限られていることから、製造販売後にも引き続き有効性に関する情報収集をする必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

3) 深在性真菌症の予防に対する有効性について

機構は、海外第Ⅲ相試験（ITR-ITA-18 試験）において、プラセボ群に比べて、本剤群で真菌感染症発症率が低下する傾向が確認されていること、国内外のガイドライン及び教科書の記載において本剤が深在性真菌症の予防の選択肢の一つとして推奨されていることを踏まえると、本剤の一定の有効性は期待できると判断した。

ただし、今回の申請において、深在性真菌症の予防に対する国内症例は集積されていないこと

から、製造販売後には、有効性及び安全性について情報収集を行い、適宜それらの情報を医療現場へ提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(2) 安全性について

機構は、国内外臨床試験において肝機能障害、胃腸障害、及び腎機能障害関連の有害事象及び低カリウム血症の有害事象が多く認められていること、心機能障害については、ITCZ-IV の海外第Ⅰ相試験により ITCZ は一過性で無症候ではあるが陰性変力作用を有することが示され、本剤においても、注意すべきであることから、製造販売後にはこれらの事象の発現状況に注意する必要があると判断した。

また、国内第Ⅲ相試験においては、本剤 200mg/日群に比べ、本剤 200mg/日超群の方が、下痢、肝障害、便秘及び低カリウム血症の発現率が高い傾向が認められてはいるものの、その他の事象については特段大きな懸念はなかったこと、海外臨床試験では、投与量別の対照薬群と本剤群との有害事象の発現率に大きく異なる傾向はみられなかつたことから、本剤 400mg/日までの安全性については忍容可能であると判断した。

ただし、国内第Ⅲ相試験における検討症例は限られていること、真菌感染症の予防については、国内臨床試験は実施されておらず、海外第Ⅲ相試験及び海外ガイドラインにおける推奨用量と申請用法・用量とが必ずしも合致した用量でないことから、各適応症に対する安全性については、製造販売後に情報収集を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。また、専門委員からは、「患者によっては容忍性の変動が大きいため、定期的に腎機能・肝機能、電解質（特にカリウム・マグネシウム）、血液学的検査による観察を行い、異常が認められた場合には、減量又は休薬等の適切な処置を行うこと。」など、安全性と有効性を考慮した上で投与を検討するような記載が必要ではないかとの意見が述べられた。

機構は、添付文書にて、本剤の高用量又は長期にわたる使用においては、血液検査、肝機能・腎機能検査、血中電解質検査等を定期的に行うことが望ましいとの旨を注意喚起することが必要であると考え、申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(3) 効能・効果について

〈適応症〉

1) 深在性真菌症について

①真菌血症及び呼吸器真菌症について

機構は、国内第Ⅲ相試験では、真菌血症として組み入れられた症例はカンジダ血症の 1 例と限られていたものの有効であったこと、また、本剤より ITCZ の曝露量が下回る ITCZ-CAP で既に適応を取得していることを踏まえると、真菌血症を本剤の適応症に追加することは可能と判断し

た。また、国内第Ⅲ相試験における呼吸器真菌症全体の有効率は 56.0% (14/25 例) であったこと、本剤より ITCZ の曝露量が下回る ITCZ-CAP で既に適応を取得していることを踏まえると、呼吸器真菌症を本剤の適応症に追加することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

②消化器真菌症、尿路真菌症及び真菌髄膜炎について

機構は、国内第Ⅲ相試験ではこれらの適応症（食道カンジダの消化器真菌症を除く）に対しては、症例が収集できなかったものの、本剤より ITCZ の曝露量が下回る ITCZ-CAP で既に適応を取得していることを踏まえると、本剤では ITCZ-CAP と同程度以上の有効性が期待できると考え、これらの適応症を追加することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。一方、一部の専門委員からは、食道及び口腔・咽頭カンジダ症以外の消化器真菌症及び尿路真菌症については、国内臨床試験成績及び海外ガイドラインにおける記載（カンジダ症に対しては、本剤の推奨は好中球減少症における経験的治療と口腔・咽頭及び食道カンジダ症の推奨である）を鑑みると、適応症とする必要性を検討するべきではないかとの意見が述べられた。

機構は、以下のとおり考える。

これらの適応症は、いずれも ITCZ-CAP にて承認されている適応症であり、曝露量の観点から本剤においても有効性は期待できることから、適応症に含めることは差し支えないと判断した。ただし、製造販売後には、これらの真菌感染症に対する有効性及び安全性情報を収集すること、また資材において本剤投与がどのような場合に推奨されるのかについて臨床現場に情報提供する必要があると考え、申請者に指示した。

申請者は、了解した。

③プラストミセス症及びヒストプラスマ症について

プラストミセス症及びヒストプラスマ症は、国内発症例は極めて少ない疾患であり、ガイドラインにおいて ITCZ 経口剤が推奨されていること、海外分離株に対して ITCZ の抗真菌活性が示されていること（「審査報告 (1) II 4. (iii) <審査の概略> (3) 2 適応菌種について」の項、参照）、これらの適応症を有している ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時においては、本剤投与中のトラフ濃度は ITCZ-IV 投与時のトラフ濃度以上で推移すること、これらの症例では治療期間が長期に及ぶことを考慮すると、本剤は有用な治療選択肢の一つとなりうると判断した。したがって、これらの適応症を追加することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

2) FNについて

機構は、薬物動態の観点から、ITCZ-IV から本剤への切り替え投与時の有効性は期待できること、及び国内第Ⅲ相試験において、限られた症例数ではあるものの、FN 患者に対して ITCZ-IV から本剤への切替え投与により一定の有効性が期待できることから、FN を適応症に追加することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

3) 深在性真菌症の予防について

機構は、国内臨床試験は実施されていないものの、重度の好中球減少症を有する血液悪性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ITR-ITA-18 試験）において、プラセボ群に比べて、本剤群で真菌感染症発症率を低下させる傾向が確認されていること、また、国内外のガイドライン及び教科書の記載において、重度の骨髄抑制を呈する血液悪性腫瘍患者や造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に対して本剤が選択肢の一つとして推奨されていることを踏まえると、適応症として、「好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」を追加することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

〈適応菌種〉

1) アスペルギルス属、クリプトコックス属について

機構は、国内第Ⅲ相試験における有効率は、アスペルギルス症で 57.1% (12/21 例) 、クリプトコックス症で 2/4 例であり、一定の有効性が認められていること、また、厳密な比較は困難であるものの既に深在性真菌症の適応を取得している他の ITCZ 製剤の有効性と大きく異なるものではなかったこと、国内外の教科書及びガイドラインにおいて、本剤が選択肢の一つとして推奨されていることから、適応菌種に追加することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。その一方で、専門委員から、ITCZ は、主にクリプトコックスによる真菌性髄膜炎の初期治療として使用されているデータが少なく、また、髄液移行性が良いとは言えないとの意見や、一般的にはクリプトコックスに対する ITCZ の感受性は、他のアゾール系真菌剤と比べて低いことが知られていること、また IDSA のガイドラインでは、FLCZ が禁忌の場合や使用できない場合の代替治療として推奨されていることを踏まえると、第二次選択薬としての使用が適切ではないかという意見が述べられた。

機構は、臨床現場で本剤が適切に使用されるよう、資材において本剤投与がどのような場合に推奨されるのかという点について、情報提供する必要があると考え、申請者に指示した。

申請者は、了解した。

2) プラストミセス属、ヒストプラスマ属について

機構は、上記の〈適応症〉1) ③での議論内容及びプラストミセス属及びヒストプラスマ属に

対する ITCZ の抗真菌活性が認められることを踏まえると、適応菌種に追加することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(4) 用法・用量について

機構は、各申請適応症における通常用法・用量を 200mg QD とし、增量規定として 1 回最大用量は 200mg、1 日最大用量は 400 mg とすることは了承可能であると判断した。

また、深在性真菌症の予防については、申請用法・用量である 200mg QD は、国内使用実態及び薬物動態に基づく設定ではあるものの、評価資料とされた海外第Ⅲ相試験及び海外ガイドラインにおける推奨用量と必ずしも合致した用量でない。しかしながら、機構は、以下の理由から、申請用法・用量は了承可能と判断した（「審査報告（1）Ⅱ 4. (iii) <審査の概略>（4）用法・用量について」の項、参照）。

- ・ 薬物動態の観点からは、日本人患者に本剤 200mg QD 投与したときの血漿中 ITCZ のトラフ濃度は、外国人患者に本剤 2.5mg/kg BID 投与したときのトラフ濃度と同程度又は高値を示すと考えられること
- ・ 国内外の各種ガイドラインでは深在性真菌症の予防に対して本剤が推奨されており、用法・用量として 2.5mg/kg BID、200mg QD 又は BID とされていること
- ・ 国内使用実態では主に ITCZ（経口剤）200mg QD 投与がなされていること
- ・ 国内第Ⅲ相試験の結果から、本剤 200mg QD 及び 200mg BID は忍容可能と判断していること

深在性真菌症及び FN の用法・用量に関する、以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

また、深在性真菌症の予防における用法・用量に関する、以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持されたが、一方で、本剤の用法・用量を 200mg QD とした場合、患者の体重によっては本剤の有効性及び安全性が異なる可能性が懸念されるため、2.5mg/kg BID の用法・用量も併記すべきではないかとの意見が述べられた。

機構は、以下のとおり考える。

海外臨床試験における本剤の用法・用量、及び欧州での承認用法・用量は 2.5mg/kg BID であるものの、国内ガイドライン⁸⁸においては、深在性真菌症（食道カンジダ、口腔・咽頭カンジダ）の承認用法・用量と同様に予防についても 200mg QD が推奨されていること、米国のガイドライン⁸⁹、⁹⁰では 200mg BID、欧州のガイドライン⁹¹では同種造血幹細胞移植患者に対する予防では ITCZ-IV からの切り替え投与として 200mg BID、自家造血幹細胞移植患者及び急性白血病患者に対する予防では 2.5mg/kg BID 投与が推奨されていることを踏まえると、2.5mg/kg BID を用法・用量に併記する必要性は低いと考える。ただし、資材において、海外臨床試験では体重換算による用法・用

⁸⁸ 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007（第 1 版）東京：協和企画；2007：67-76

⁸⁹ Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009; 48:503-535.

⁹⁰ Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008; 46:327-360.

⁹¹ Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. Eur J Cancer. 2007; suppl 5:43-48.

量（2.5mg/kg BID）で試験が実施されたこと、国内外ガイドラインや教科書の記載、薬物動態の観点から申請用法・用量と2.5mg/kg BIDとの関係については、臨床現場に提供するべきであると考え、申請者に指示した。

申請者は、了解した。

2) 血漿中濃度モニタリングの必要性及び注意喚起について

申請者は、深在性真菌症の予防においては、治療とは異なり症状や徴候を指標に投与計画を立てることができないこと、血漿中ITCZ濃度は個体間変動が大きいことから、特に状態により十分な血漿中ITCZ濃度が得られない可能性がある患者においては、血中濃度モニタリングを行うことが望ましいと考え、添付文書にて注意喚起をしたいと述べた。

機構は、深在性真菌症の予防のための血漿中ITCZ濃度モニタリングの指標として、現時点ではトラフ濃度以外に有用と考えられる指標に関する報告は限られており、また、トラフ濃度についても、その他の指標に比べて多くの報告がなされているものの、その有用性に関して、国内外のガイドラインを含め一定の見解は示されていないと考える。したがって、現時点では、血中濃度モニタリングの指標について、十分なエビデンスが集積されているとは言い難いと考える。

一方で、本剤の薬物動態は個体間変動が大きいこと、深在性真菌症の予防においては、治療とは異なり症状や徴候を指標に投与計画を立てることができないため、深在性真菌症の予防において血中濃度モニタリングを行い、十分な曝露量が得られていることを確認することは有用であることは理解できることから、深在性真菌症の予防における本剤投与の際には、血中濃度モニタリングの実施について添付文書で注意喚起することは差し支えないと判断した。

また、血中濃度の測定から結果が得られるまでの実施体制を予め十分に検討しておくとともに、モニタリングの必要性について医療機関に十分な情報提供を行い、今後新たな知見が得られた際は、適切に注意喚起する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員からは、血中濃度モニタリングの濃度指標については、今後引き続き情報を集積し、至適濃度を明らかにするべきであるとの意見や臨床現場における検査体制等を整備する必要があるとの意見が述べられた。

機構は、製造販売後調査において、血中濃度モニタリングを行った症例においてはそのデータを収集し、安全性及び有効性の情報とともに、モニタリングの濃度指標に関する検討を行い、臨床現場に適宜情報提供すること及び製造販売後には、血中濃度のモニタリングに関する実施体制（実施可能な施設の検討、測定した結果をどのタイミングで臨床現場に情報提供できるのかなど）を速やかに構築するよう、申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(5) 製造販売後の検討内容について

申請者は、製造販売後の検討内容について、本剤を200mg/日を超えて投与した症例（ITCZ-IVから本剤への切り替え症例も含む）の安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査（登

録症例：135例⁸⁴、調査期間2年6カ月）を実施する計画を提示した。

しかしながら、機構は、今回の申請においては、①国内第Ⅲ相試験で集積された深在性真菌症及びFNの症例数は限られていたこと、②深在性真菌症の予防については、国内臨床試験が実施されておらず、また申請用法・用量である200mg QDは国内使用実態及び薬物動態に基づく設定ではあるものの、評価資料とされた海外第Ⅲ相試験及び海外ガイドラインにおける推奨用量と必ずしも合致した用量でないことを踏まえると、製造販売後には、本剤を200mg/日を超えて投与した症例のみの情報収集ではなく、今回申請された各疾患における安全性及び有効性に関する情報を広く収集する必要があると判断した。したがって、申請者の提案する200mg/日を超えて投与した症例に関するデータを収集する計画については、再度検討する必要があると判断した。

また、安全性については、以下の点について、注意深く情報収集する必要があると判断した。

- ・ 200mg/日を超えて投与した症例の安全性について
- ・ 長期投与時の安全性について
- ・ 胃腸障害、腎機能障害、肝機能障害、低カリウム血症

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員からは、米国の添付文書では、警告欄にうつ血性心不全が記載されていることから、心機能障害についても注意深く情報収集すべきとの意見が述べられた。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえて、製造販売後の調査計画を見直すこと、及び上記の安全性情報の収集に加えて、心機能障害についても注意深く情報収集するよう申請者に指示した。

申請者は、製造販売後の検討内容について、以下の調査を実施する旨を回答した。

好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防における本剤の使用実態下での安全性及び有効性を検討することを主な目的とした特定使用成績調査〔(目標登録症例数303例⁹² (真菌感染症 [] 例、FN [] 例の情報を含む)、中央登録方式、調査期間3年間〕を実施する。そのうち、「好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の症例については、薬物動態についても情報収集する。

機構は、申請者の回答を了承した。

III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
27	14	静脈閉塞性肝疾患、胃腸出血	静脈閉塞性肝疾患及び胃腸出血（各1例）、
27	15	肝機能異常（3例中1例）及び下痢	肝機能異常（3例中2例）及び下痢（1例）

⁹² 申請者は、国内第Ⅲ相試験における副作用発現率の下限（1.96%）と同等の発現頻度の副作用を95%以上の確率で少なくとも2例検出するために必要な症例数を算出すると [] 例となることから、2006年11月から2009年2月までに実施された使用成績調査で適応外使用された症例構成比〔真菌感染症（ [] 例）：FN（ [] 例）：予防（ [] 例）= [] : [] : []〕を参考に、本調査における目標症例数を303例（うち真菌感染症 [] 例、FN [] 例）と設定したと述べている。

頁	行	改訂前	改訂後
27	16	ビリルビン血症及び静脈閉塞性肝疾患	ビリルビン血症・静脈閉塞性肝疾患(1例)、

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、承認して差し支えないと判断する。本剤の再審査期間については、真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症についてはITCZ-IVの残余期間（平成24年10月19日まで）、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防については、4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] 1. 真菌感染症

<適応菌種>

アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、プラストミセス属、ヒストプラスマ属

<適応症>

真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症、プラストミセス症、ヒストプラスマ症

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

(下線部追加)

[用法・用量]

1. 真菌感染症

真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎、プラストミセス症、ヒストプラスマ症

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。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は 20mL、1日量の最大は 40mL とする。

口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症

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。

2. 真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症

通常、成人には、イトラコナゾール注射剤からの切り替え投与として、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。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、1回量の最大は 20mL、1日量の最大は 40mL とする。

3. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

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。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1回量の
最大は 20mL、1 日量の最大は 40mL とする。

(下線部追加)