

## 審査報告書

平成 30 年 8 月 8 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] オラビ錠口腔用 50 mg  
[一 般 名] ミコナゾール  
[申 請 者] 株式会社そーせい  
[申請年月日] 平成 29 年 2 月 27 日  
[剤形・含量] 1 錠中にミコナゾール 50 mg を含有する口腔用錠剤  
[申 請 区 分] 医療用医薬品（5）新剤形医薬品  
[特 記 事 項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第四部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のカンジダ属による口腔咽頭カンジダ症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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症

### [用法及び用量]

通常、成人には 1 回 1 錠（ミコナゾールとして 50 mg）を 1 日 1 回、上顎歯肉（犬歯窩）に付着して用いる。

## 審査報告 (1)

平成 29 年 9 月 4 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販 売 名] オラビ口腔錠 50 mg (申請時)
- [一 般 名] ミコナゾール
- [申 請 者] 株式会社そーせい
- [申請年月日] 平成 29 年 2 月 27 日
- [剤形・含量] 1 錠中にミコナゾール 50 mg を含有する口腔用錠剤
- [申請時の効能・効果] カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症
- [申請時の用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 回 1 錠 (ミコナゾールとして 50 mg) を朝の歯磨き後に、上顎歯肉 (犬歯窩) に付着させて用いる。

## [目 次]

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....                | 2  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                       | 2  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                  | 4  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                | 6  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                     | 6  |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... | 7  |
| 7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....          | 8  |
| 8. 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機構の判断 .....         | 18 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                        | 18 |

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ミコナゾール（本薬）は 1967 年に Janssen Pharmaceutica 社（現 Janssen Research and Development 社）で創製されたイミダゾール系抗真菌薬であり、カンジダ属等に対して抗真菌活性を示す。本邦では、本薬又はその硝酸塩を有効成分とする注射剤、経口用ゲル剤、腔用坐剤、外用液剤及び外用クリーム剤が承認されている。

口腔咽頭カンジダ症は、免疫機能が低下した HIV 感染症患者やがん患者等において、口腔内常在菌であるカンジダ属により惹き起こされる日和見感染症である。口腔や咽頭粘膜に白苔を認め、疼痛、違和感、味覚障害等を伴う（口腔カンジダ症薬物療法の指針 口腔カンジダ症の症状 医歯薬出版; 2016: 15-32）。現在、口腔咽頭カンジダ症に対する治療は、抗真菌薬による全身療法又は局所療法が行われており、局所療法の一つとして本薬を有効成分とする経口用ゲル剤が 1 日複数回塗布の用法にて承認されている。申請者は、口腔咽頭カンジダ症に対する局所作用を期待して、本薬を有効成分とする 1 日 1 回投与の口腔用の付着錠（本剤）を導入し、口腔咽頭カンジダ症患者を対象とした本剤の国内臨床試験成績等に基づき、製造販売承認申請を行った。

本剤はフランスで 2006 年 10 月に承認されて以降、2017 年 8 月時点で、イタリア、英国、ドイツ及び米国の計 5 カ国で承認されている。なお、英国では 2013 年 5 月から、ドイツでは 2016 年 5 月から商業的理由により販売が中止されている。

本申請の審査過程で、販売名は「オラビ口腔錠 50 mg」から「オラビ錠口腔用 50 mg」に変更された。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

原薬である日局ミコナゾールは、XXXXXXXXXXにより原薬等登録番号 XXXXXXXXXX として原薬等登録原簿に登録されている。

### 2.2 製剤

#### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 50 mg を含有する口腔用の付着錠である。製剤には、ヒプロメロース 2208、濃縮乳タンパク質、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びタルクが添加剤として含まれる。

#### 2.2.2 製造方法

製剤は、造粒・乾燥・篩過・均質化・最終混合、打錠、包装・保管及び試験からなる工程により製造される。これらの工程のうち、造粒工程、乾燥・篩過工程、及び打錠工程にはそれぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

#### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC 及び紫外吸収スペクトル測定法）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、水分、製剤均一性（含量均一性試験）、微生物限度、溶出性（HPLC）、接着性試験及び定量法（HPLC）が設定されている。

## 2.2.4 製剤の安定性

主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット     | 温度  | 湿度    | 保存形態                         | 保存期間     |
|--------|-----------|-----|-------|------------------------------|----------|
| 長期保存試験 | 実生産 8 ロット | 25℃ | 60%RH | 高密度ポリエチレンボトル<br>(シリカゲル乾燥剤入り) | 12～42 カ月 |
| 加速試験   | 実生産 6 ロット | 40℃ | 75%RH |                              | 6 カ月     |

以上より、製剤の有効期間は、高密度ポリエチレンボトルにシリカゲル乾燥剤と共に包装し、室温保存するとき、36 カ月と設定された。

## 2.R 機構における審査の概略

原薬について、MF 登録業者に確認中の事項があるため、原薬及び製剤の品質に関する機構の判断は審査報告 (2) に記載する。

### 2.R.1 口腔用の付着錠における規格値について

本剤は、口腔粘膜に付着させて使用することから、製剤開発では「少なくとも 6 時間以上歯肉に付着すること」が目標とされ、その性能を担保するために、製剤の規格及び試験方法として接着性試験が設定され、その規格値は [ ] g とされていた。

機構は、接着試験の規格値の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

接着性試験の規格値は、以下の点及び測定値の変動を考慮し設定した。

- ・ 海外市販製剤 (53 ロット) における接着性試験の結果は [ ] g であり、海外で販売開始された 2008 年以降、製剤が口腔粘膜に付着しないとする報告は 18 件のみであること
- ・ 国内第 I 相試験 (1105-01 試験) において用いられた製剤の接着性試験の結果は、[ ] g であり、当該試験における錠剤の付着時間は 13 時間以上であったこと
- ・ 国内第 III 相試験 (1105-02 試験) において用いられた製剤の接着性試験の結果は、[ ] g であり、当該試験においてこのような接着性を有する製剤の有効性が確認されたこと

しかしながら、国内外の臨床試験及び海外市販製剤での実績を踏まえて、規格値は [ ] g に変更する。

機構は、以下のように考える。

本剤は口腔粘膜に付着させて使用することから、接着性試験を製剤の規格及び試験方法として設定するとの申請者の説明は受入れ可能である。また、国内外の臨床試験で用いられた製剤の接着性試験結果、及び変更された接着性試験の規格値 ([ ] g) を担保する製剤により有効性及び安全性が確認されたことを踏まえると、接着性試験の規格値を [ ] g と設定することについて、特段の問題はないと判断した。

### 2.R.2 新添加剤について

製剤には、経口剤において使用前例のない濃縮乳タンパク質が含有されている。濃縮乳タンパク質はウシの生乳由来であるが、本品の原料となる生乳は「生物由来原料基準」(平成 26 年 9 月 26 日制定厚生労働省告示第 375 号) に適合する。

### 2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

承認申請時、濃縮乳タンパク質の有効期間は、ポリエチレン袋及び防湿性の多層紙で包装し、常温保存するとき、24 カ月と設定されていた。

機構は、濃縮乳タンパク質の長期保存試験において、25°C/60% RH の条件下で 6～9 カ月保存したとき、水への溶解性が著しく低下していたことを踏まえ、濃縮乳タンパク質の保存条件、有効期間の適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

濃縮乳タンパク質は、室温以上の高湿度環境下で保存した場合に溶解性が低下する旨の報告 (Technical Report: Milk Protein Concentrates: Manufacturing and Applications U.S. Daily Export Council 2014) があることから、長期保存試験において認められた溶解性の低下は、25°C/65% RH という温湿度条件が濃縮乳タンパク質の保存には厳しい条件であったことが要因として考えられる。一方、製剤の製造所においては、濃縮乳タンパク質は入荷後 15～25°Cにて保存されており、製造から 24 カ月以内に使用されており、製剤の品質及び安全性等に特段の問題は認められていない。また、濃縮乳タンパク質の包装形態は気密包装であり、防湿対策が十分に施されていることから、湿度が濃縮乳タンパク質の品質に影響を及ぼす可能性は低いと考える。以上より、実際の保存条件及び包装形態を踏まえ、保存時の温度条件について「25°C 以下」、及び容器について「気密容器」との設定に変更した上で、濃縮乳タンパク質の有効期間を 24 カ月と設定することは可能と考える。

機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、提出された資料より、濃縮乳タンパク質の品質は適切に管理されているものと考ええる。

### 2.R.2.2 安全性について

機構は以下のように考える。

濃縮乳タンパク質の歯肉への刺激性について、シリアンハムスターの口腔粘膜に本剤が反復投与された口腔粘膜刺激性試験 (5.1.1 項参照) において、本剤と同量の濃縮乳タンパク質を含むプラセボ製剤を口腔粘膜へ投与した結果、刺激性は認められていないことから、濃縮乳タンパク質を歯肉へ投与した場合に、安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるが、新たな資料として、効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験に関する公表文献が提出された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 抗真菌活性 (CTD 5.3.5.1-1、参考 CTD 4.2.1.1-4<sup>1)</sup>)

国内第Ⅲ相試験 (1105-02 試験) における治験薬投与前の口腔咽頭カンジダ症患者由来の臨床分離株に対する各種抗真菌薬の抗真菌活性が CLSI の抗真菌薬感受性試験法 (M27-A3) に準拠した微量液体希釈法により検討され、結果は表 2 のとおりであった。

<sup>1)</sup> Oral Microbiol Immunol 2005; 20: 349-53

表 2 国内第Ⅲ相試験（1105-02 試験）における口腔咽頭カンジダ症患者由来の臨床分離株に対する各種抗真菌薬の抗真菌活性

| 菌種<br>(株数)                                    | MIC <sub>90</sub> (MIC の範囲) (μg/mL) |                 |                     |                     |                       |                           |                           |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|---------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                               | 本薬                                  | アムホテリ<br>シン B   | フルシトシン              | フルコナゾ<br>ール         | イトラコナゾ<br>ール          | ミカファンギン                   | ポリコナゾール                   |
| <i>Candida albicans</i> (110)                 | 0.06<br>(≤0.03 - 0.25)              | 1<br>(0.25 - 2) | 0.25<br>(≤0.12 - 1) | 0.25<br>(≤0.12 - 1) | 0.12<br>(0.03 - 0.12) | ≤0.015<br>(≤0.015 - 0.03) | ≤0.015<br>(≤0.015 - 0.06) |
| <i>Candida glabrata</i> (18)                  | 1<br>(0.12 - 2)                     | 1<br>(0.25 - 1) | ≤0.12<br>(≤0.12)    | >64<br>(4 - >64)    | >8<br>(0.25 - >8)     | 0.03<br>(≤0.015 - 0.03)   | 8<br>(0.12 - >8)          |
| <i>Candida tropicalis</i> (10)                | 1<br>(0.06 - 4)                     | 1<br>(0.25 - 2) | 1<br>(≤0.12 - 8)    | 16<br>(0.25 - 64)   | 0.25<br>(0.06 - 0.5)  | 0.03<br>(≤0.015 - 0.12)   | 0.12<br>(≤0.015 - 4)      |
| <i>Candida parapsilosis</i> (3) <sup>a)</sup> | 0.06, 0.25, 1                       | 1, 2            | ≤0.12               | 0.25, 1             | 0.12, 0.25            | 0.12, 0.5                 | ≤0.015, 0.03              |
| <i>Candida krusei</i> (2) <sup>a)</sup>       | 1, 2                                | 1, 2            | 8, 16               | 32, 64              | 0.25, 0.5             | 0.06                      | 0.25, 0.5                 |
| <i>Candida lusitanae</i> (1)                  | 0.12                                | 1               | ≤0.12               | 0.5                 | 0.25                  | 0.12                      | ≤0.015                    |
| <i>Candida kefyr</i> (1)                      | ≤0.03                               | 0.5             | 0.5                 | ≤0.12               | 0.06                  | 0.03                      | ≤0.015                    |

a) 個別の MIC 値。

欧州の口腔疾患（口腔カンジダ症、口腔内灼熱症候群、扁平上皮がん、口腔扁平苔癬、口腔乾燥症等）患者由来の臨床分離株（分離年：2000 年から 2003 年）に対する各種抗真菌薬の抗真菌活性が、NCCLS の抗真菌薬感受性試験法（M27-A）に準拠した微量液体希釈法により検討され、結果は表 3 のとおりであった。

表 3 欧州口腔疾患患者由来の臨床分離株に対する各種抗真菌薬の抗真菌活性（2000 年から 2003 年）

| 菌種 (株数)                                 | MIC <sub>90</sub> (μg/mL) |               |             |              |             |             |            |
|-----------------------------------------|---------------------------|---------------|-------------|--------------|-------------|-------------|------------|
|                                         | 本薬                        | アムホテリ<br>シン B | フルコナ<br>ゾール | イトラコ<br>ナゾール | ポリコナゾ<br>ール | ケトコナゾ<br>ール | ナイスタチ<br>ン |
| <i>Candida albicans</i> (521)           | 0.5                       | 1             | 2           | 0.5          | 0.12        | 0.5         | 1          |
| <i>Candida glabrata</i> (59)            | 0.25                      | 1             | 8           | 2            | 0.5         | 0.5         | 2          |
| <i>Candida krusei</i> (7)               | 8                         | 4             | 2           | 1            | 1           | 1           | 2          |
| <i>Candida parapsilosis</i> (12)        | 0.5                       | 1             | 0.5         | 0.5          | 0.03        | 0.12        | 2          |
| <i>Candida tropicalis</i> (13)          | 2                         | 1             | 2           | 0.5          | 0.12        | 0.12        | 1          |
| その他の <i>Candida</i> 属 <sup>a)</sup> (6) | 0.25                      | 1             | 4           | 2            | 0.12        | 0.12        | 1          |

a) *Candida rugosa* (2 株)、*Candida dubliniensis* (3 株) 及び *Candida lusitanae* (1 株)

### 3.1.2 in vitro 耐性獲得（参考 CTD 4.2.1.1-5<sup>2)</sup>）

*Candida albicans*、*Candida glabrata* 及び *Candida tropicalis* の臨床分離株を用いて、本薬の in vitro 耐性獲得について検討された。MIC の 0.5、1、2 及び 4 倍濃度の本薬を添加した培地で、15 回継代培養後の菌に対する本薬の MIC は表 4 のとおりであった。

表 4 継代前後の本薬の抗真菌活性

| 菌種                               | 継代前の MIC <sup>a)</sup><br>(μg/mL) | 最終継代後の MIC (μg/mL) |      |      |      |
|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------|------|------|
|                                  |                                   | 0.5MIC             | 1MIC | 2MIC | 4MIC |
| <i>Candida albicans</i> 8479 株   | 0.008                             | 0.25               | 0.5  | 0.25 | 0.25 |
| <i>Candida albicans</i> 8283 株   | 0.5                               | 0.25               | 0.25 | 0.12 | 0.25 |
| <i>Candida glabrata</i> 8683 株   | 0.008                             | 0.03               | 0.03 | 0.03 | 0.25 |
| <i>Candida glabrata</i> 8576 株   | 0.5                               | 0.5                | 0.25 | 0.5  | 0.5  |
| <i>Candida tropicalis</i> 8679 株 | 0.06                              | 0.06               | 0.06 | 0.03 | 0.06 |
| <i>Candida tropicalis</i> 2395 株 | 0.12                              | 0.25               | 0.25 | 0.25 | 0.5  |

a) NCCLS の抗真菌薬感受性試験法（M27-A）に準拠した微量液体希釈法により検討。

<sup>2)</sup> Mycoses 2011; 54: e175-7

### 3.2 安全性薬理試験（参考 CTD 4.2.1.3-2<sup>3)</sup>）

ヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞を用いて hERG 電流に及ぼす本薬の影響が検討された結果、本薬は hERG 電流を濃度依存的に抑制し、IC<sub>50</sub> 値は 2.1 µmol/L であった。

申請者は、心伝導系に対する本薬の影響について、以下のように説明している。

国内第 I 相試験における本剤の臨床曝露量 (C<sub>max</sub>) は 2.12 ng/mL (5.09 nmol/L、6.2.1.1 参照) であり、IC<sub>50</sub> の 1/400 以下であった。また、本薬を反復経口投与されたラットでは、心臓への本薬の蓄積は認められていない<sup>4)</sup>。以上より、臨床使用時に、本薬が心伝導系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 本薬に対する感受性について

機構は、本薬に対する感受性について、以下のように考える。

国内第 III 相試験 (1105-02 試験) に組み入れられた口腔咽頭カンジダ症患者由来の臨床分離株の感受性を検討した結果、口腔咽頭カンジダ症の主な原因菌種である *Candida albicans* に対する本薬の抗真菌活性が確認され、その他の菌種についても検討株数は少ないものの、現時点で本薬に対する低感受性を示唆する結果は得られていないことを確認した (3.1.2 参照)。

ただし、本薬に対する感受性変化について、製造販売後に新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるが、本薬の口腔用の付着錠を使用した際の非臨床 PK を検討する新たな試験成績は提出されていない。申請者は、動物の口腔内に付着錠を長時間付着させることは難しく、当該製剤を用いた動物に対する PK 試験の実施が困難であること、口腔粘膜からの本薬吸収後の PK は既承認の本薬ゲル剤と同様と考えられること等から、本薬の口腔用の付着錠を使用した際の PK を検討する新たな試験は実施していないと説明している。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新剤形に係るものであるが、新たな資料として、本剤又は本薬を用いた局所刺激性試験及び遅延性接触過敏試験の成績が提出された。なお、健康成人の口腔粘膜に本薬の 50 mg 錠を単回投与したときの、本薬の血漿中濃度は、本邦で既承認の本薬ゲル剤を投与したときの 1/30 以下であることから (6.2.1.1 項参照)、本剤投与により本薬の全身曝露に伴う新たな毒性学的懸念を示す可能性は低い、と申請者は説明している。

#### 5.1 局所刺激性試験

##### 5.1.1 シリアンハムスターを用いた口腔粘膜刺激性試験 (CTD 4.2.3.6-1)

シリアンハムスター (各群雄 6 例) の頬袋粘膜の盲端底部に本剤又はプラセボが 1 日 1 回 7 日間反復投与<sup>5)</sup>された。最終投与後、本剤群の投与部位において軽度の紅斑、白色巣、軽度の白苔、腫脹及び変色が認められた。また、病理組織学的検査において、本剤群で頬袋盲端底部の粘膜上皮に潰瘍、水腫及

<sup>3)</sup> Br J Pharmacol 2005; 144: 840-8

<sup>4)</sup> 医薬品研究 1993; 24: 443-52

<sup>5)</sup> 被験薬の脱離を防ぐため、頬袋粘膜の外口縁を縫合し狭窄させた。

び基底細胞の過形成を伴う肥厚が認められた。これらの所見は本薬の刺激性に起因する変化と判断された。

## 5.2 その他の毒性試験

### 5.2.1 遅延性接触過敏試験（CTD 4.2.3.7.7-1）

マウス（各群雌4例）に本薬0（溶媒：ポリエチレングリコール）、0.25、0.5、1、2.5及び5%（v/w）溶液又は陽性対照（ $\alpha$ -ヘキシルシンナムアルデヒド25%溶液）が1日1回3日間、耳介背面皮膚に塗布された。本薬群では反復塗布後の耳リンパ節細胞の増殖は認められなかったことから、本薬の遅延性接触過敏作用は陰性と判断された。

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 投与局所に対する影響について

申請者は、シリアンハムスターを用いた口腔粘膜刺激性試験で認められた組織傷害性について、以下のように説明している。

本剤投与部位に認められた組織傷害性について、盲端部粘膜への同一箇所への反復投与により、局所的に高濃度の本薬の曝露が持続していたこと、及び投与前の頬袋内の不十分な洗浄に起因する可能性が考えられる。臨床使用時には、本剤を上顎歯肉に付着させるが、1日ごとに左右交互の歯肉に投与することで、本薬の刺激性リスクを低減することが可能と考える。

機構は、毒性学的観点から申請者の説明は受入れ可能と考える。

なお、本剤の臨床使用時における投与局所での安全性については、7.R.2.2項に記載する。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、生物薬剤学に関する新たな試験成績は提出されていない。

本剤の臨床開発においては、本薬を50又は100mg含む口腔用の付着錠（50mg錠及び100mg錠）が使用され、50mg錠が国内市販用製剤（本剤）とされた。

ヒト血漿中、唾液中及び舌背付着液中の本薬濃度は、液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法（定量下限：血漿中0.2 ng/mL、唾液中0.1 µg/mL、舌背付着液中1 µg/mL）により測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験成績が提出された。

#### 6.2.1 健康被験者における検討

##### 6.2.1.1 第Ⅰ相試験（CTD 5.3.3.1-1：1105-01 試験＜2012年2月～2012年3月＞）

日本人健康被験者（PK評価例数：12例）を対象に、本薬の口腔用の付着錠（50mg錠又は100mg錠）を上顎歯肉に1日付着又は本薬ゲル剤（フロリドゲル経口用2%）（本薬として1回100mg）を1日4回（朝食後、昼食後、夕食前及び就寝前）口腔内塗布したときの本薬のPKが3処置3期クロスオーバー試験<sup>6)</sup>にて検討された。結果は表5のとおりであった。なお、本薬のカンジダ属に対する抗真菌活性

<sup>6)</sup> 各投与期の間には1週間の休薬期間が設けられた。

が期待される唾液中本薬濃度（1 µg/mL 以上）を持続する時間（平均値±標準偏差）は、50 mg 錠群で 21.8±3.8 時間、100 mg 錠群で 21.1±5.3 時間、本薬ゲル剤群で 8.9±6.9 時間であった。

表 5 本薬の口腔用の付着錠又はゲル剤投与後の唾液中、舌背付着液中及び血漿中の本薬の PK パラメータ

| 測定試料  | 製剤       | 例数 | C <sub>max</sub><br>(唾液及び舌背付着液：µg/mL、<br>血漿：ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-24</sub><br>(唾液及び舌背付着液：µg·h/mL、<br>血漿：ng·h/mL) |
|-------|----------|----|----------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 唾液    | 50 mg 錠  | 12 | 346 [162 - 747]                                    | 14.1 ± 6.27             | 2,628 [1,293 - 4,744]                                     |
|       | 100 mg 錠 | 12 | 597 [88.6 - 1,724]                                 | 16.5 ± 7.98             | 4,818 [317 - 11,392]                                      |
|       | 本薬ゲル剤    | 12 | 675 [52.9 - 1,675] <sup>a)</sup>                   | 0.08 ± 0                | 158 [10.4 - 406] <sup>a, b)</sup>                         |
| 舌背付着液 | 50 mg 錠  | 12 | 2,506 [396 - 12,770]                               | 16.5 ± 6.83             | 23,340 [4,253 - 83,250]                                   |
|       | 100 mg 錠 | 12 | 3,138 [468 - 5,370]                                | 15.3 ± 8.60             | 32,804 [1,276 - 65,409]                                   |
|       | 本薬ゲル剤    | 12 | 146 [10.2 - 396]                                   | 0.50 ± 0                | 148 [14.3 - 407] <sup>b)</sup>                            |
| 血漿    | 50 mg 錠  | 12 | 2.12 ± 1.03                                        | 18.1 ± 6.22             | 24.8 ± 12.4                                               |
|       | 100 mg 錠 | 12 | 8.42 ± 13.3                                        | 19.8 ± 6.42             | 70.2 ± 91.9                                               |
|       | 本薬ゲル剤    | 12 | 74.7 ± 39.6                                        | 11.7 ± 1.79             | 877 ± 387                                                 |

平均値 ± 標準偏差又は平均値 [範囲]

a) 初回投与時、b) AUC<sub>0-6</sub>

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された臨床薬理試験成績について、特段の問題はないと判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として国内第Ⅲ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 3 試験の成績が提出された。試験の概要は表 6 のとおりである。なお、投与量は、本薬としての用量を示す。

表 6 本剤の有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要

| 試験番号 (相)                | 対象患者                        | 用法・用量                                                                              | 例数 (安全性解析対象)                 |
|-------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 1105-02<br>(国内第Ⅲ相)      | 口腔咽頭カンジダ症患者                 | 本剤群：本剤 50 mg 1 日 1 回 14 日間犬歯窩に付着<br>本薬ゲル剤群：本薬ゲル剤 100 mg 1 日 4 回 14 日間<br>口腔内に塗布    | 本剤群：62 例<br>本薬ゲル剤群：61 例      |
| BA2002/01/02<br>(海外第Ⅲ相) | 頭頸部への放射線療法施行後による口腔咽頭カンジダ症患者 | 本剤群：本剤 50 mg 1 日 1 回 14 日間犬歯窩に付着<br>本薬ゲル剤群：本薬ゲル剤 125 mg 1 日 4 回 14 日間<br>口腔内に塗布    | 本剤群：147 例<br>本薬ゲル剤群：147 例    |
| BA2004/01/04<br>(海外第Ⅲ相) | HIV に感染している口腔咽頭カンジダ症患者      | 本剤群：本剤 50 mg 1 日 1 回 14 日間犬歯窩に付着<br>クロトリマゾール群：クロトリマゾールトローチ剤<br>10 mg 1 日 5 回 14 日間 | 本剤群：290 例<br>クロトリマゾール群：287 例 |
| BA2002/01/03<br>(海外第Ⅲ相) | HIV に感染している口腔咽頭カンジダ症患者      | 本剤群：本剤 50 mg 1 日 1 回 14 日間犬歯窩に付着                                                   | 本剤群：25 例                     |

### 7.1 第Ⅲ相臨床試験

#### 7.1.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 1105-02 試験<2013 年 3 月～2016 年 5 月>)

20 歳以上の口腔咽頭カンジダ症患者 [目標例数 120 例 (各群 60 例)、頭頸部への放射線療法施行後の口腔咽頭カンジダ症患者 20 例 (各群 10 例) を含む] 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て、本薬ゲル剤 (フロリードゲル経口用 2%) を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群は海外臨床試験成績 (7.1.2～7.1.4 項) を参考として本剤 50 mg を 1 日 1 回犬歯窩に付着すること、本薬ゲル剤群は 1 回本薬 100 mg を 1 日 4 回、口腔内に塗布することと設定され、いずれも投与期間は 14 日間と設定された。

無作為化された 124 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 123 例 (本剤群 62 例及び本薬ゲル剤群 61 例) が FAS であり、FAS が安全性解析対象集団であった。また、FAS のうち、治験実施計画書からの

重大な逸脱（服薬不遵守及び投与期間中の中止）が認められた本剤群 3 例を除いた 120 例（本剤群 59 例及び本薬ゲル剤群 61 例）が PPS であり、PPS が有効性解析対象集団であった。

有効性は、病変スコア〔病変範囲（0：なし、1：限局性で 1 カ所、2：限局性で複数カ所、3：広範囲又は融合している）〕と症状スコア〔痛み・灼熱感の程度（0：痛み・灼熱感なし、1：軽度、2：中等度、3：重度）〕に基づき（Clin Ther 1997; 19: 471-80）、「治癒」、「改善」、「部分改善」、「不変」又は「悪化」のいずれかに判定された。主要評価項目である PPS における治験薬投与開始 15 日目に「治癒」（病変スコアと症状スコアがいずれも 0）と判定された被験者の割合（臨床的治癒率）は、本剤群 47.5%（28/59 例）及び本薬ゲル剤群 47.5%（29/61 例）であった。なお、FAS における臨床的治癒率は、本剤群 48.3%（29/60 例<sup>7)</sup>）及び本薬ゲル剤群 47.5%（29/61 例）であった。また、PPS のうち治験薬投与開始 15 日目に治癒又は改善と判定され、治験薬投与開始 29 日目に再発<sup>8)</sup>が確認された被験者の割合は、本剤群 23.3%（7/30 例）及び本薬ゲル剤群 17.9%（5/28 例）であった。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本剤群 53.2%（33/62 例）及び本薬ゲル剤群 55.7%（34/61 例）であり、副作用<sup>9)</sup>の発現割合は、本剤群 29.0%（18/62 例）及び本薬ゲル剤群 24.6%（15/61 例）であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用は表 7 のとおりであった。

表 7 いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用（FAS）

|         | 有害事象          |                  | 副作用           |                  |
|---------|---------------|------------------|---------------|------------------|
|         | 本剤群<br>(62 例) | 本薬ゲル剤群<br>(61 例) | 本剤群<br>(62 例) | 本薬ゲル剤群<br>(61 例) |
| 全体      | 33 (53.2)     | 34 (55.7)        | 18 (29.0)     | 15 (24.6)        |
| 味覚異常    | 5 (8.1)       | 4 (6.6)          | 5 (8.1)       | 4 (6.6)          |
| 頭痛      | 5 (8.1)       | 2 (3.3)          | 1 (1.6)       | 1 (1.6)          |
| 適用部位不快感 | 3 (4.8)       | 0                | 3 (4.8)       | 0                |
| 上腹部痛    | 3 (4.8)       | 0                | 1 (1.6)       | 0                |
| 腹部不快感   | 2 (3.2)       | 1 (1.6)          | 2 (3.2)       | 1 (1.6)          |
| 倦怠感     | 2 (3.2)       | 1 (1.6)          | 1 (1.6)       | 0                |
| 悪心      | 2 (3.2)       | 0                | 2 (3.2)       | 0                |
| 下痢      | 1 (1.6)       | 3 (4.9)          | 1 (1.6)       | 1 (1.6)          |
| 適用部位刺激感 | 1 (1.6)       | 2 (3.3)          | 1 (1.6)       | 2 (3.3)          |
| 鼻咽頭炎    | 0             | 3 (4.9)          | 0             | 0                |
| 口の感覚鈍麻  | 0             | 2 (3.3)          | 0             | 1 (1.6)          |
| 右脚ブロック  | 0             | 2 (3.3)          | 0             | 1 (1.6)          |
| 発熱      | 0             | 2 (3.3)          | 0             | 0                |
| 鼻出血     | 0             | 2 (3.3)          | 0             | 0                |

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 4 例（排尿困難、消化性潰瘍、間質性肺疾患及び失神各 1 例）、本薬ゲル剤群 1 例（入院）<sup>10)</sup>に認められたが、いずれも治験薬との関連は否定され、転帰は本剤群 1 例（間質性肺疾患）及び本薬ゲル剤群 1 例（入院）は未回復であり、その他の事象は回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 1 例（腹痛、頭痛、悪心、腹部不快感、背部痛、倦怠感及び発疹）に認められ、いずれも治験薬との関連はありとされ、転帰は回復であった。

<sup>7)</sup> 治験薬投与開始 15 日目の評価が欠測であった 2 例が除外されている。欠測の 2 例を非治癒とした場合の本剤群の治癒率は 46.8%（29/62 例）となる。

<sup>8)</sup> 治験薬投与開始 29 日目まで追跡が可能で、病変スコアの増加が認められた被験者。

<sup>9)</sup> 治験薬との関連が「無」、「有」、「不明」のうち、「有」又は「不明」と判定された有害事象

<sup>10)</sup> 有害事象（右脚ブロック）の経過観察中に、他院へ入院中との情報が得られた。被験者の家族より心疾患による入院ではない旨の情報は得られたが、被験者の意向によりその他の情報は得られなかった。治験薬終了後 1 カ月以上経過していることから、治験薬との関連は「無」と判定された。

### 7.1.2 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：BA2002/01/02 試験＜2002 年 5 月～2004 年 6 月＞）

頭頸部への放射線療法施行後の口腔咽頭カンジダ症患者〔目標例数 227 例：206 例（各群 103 例）に中止・脱落例（10%と想定）を考慮し設定〕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て、本薬ゲル剤（販売名：Daktarin 2%）を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が、フランス、チュニジア、モロッコ及びアルジェリアの 68 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤 50 mg を 1 日 1 回犬歯窩に付着すること、本薬ゲル剤群は 1 回本薬 125 mg を 1 日 4 回、口腔内に塗布することと設定され、いずれも投与期間は 14 日間と設定された。

無作為化された 308 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 294 例（各群 147 例）が安全性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち有効性評価が行われなかった 12 例（各群 6 例）を除いた 282 例（各群 141 例）が mITT 集団であり、mITT 集団のうち治験実施計画書からの重大な逸脱（盲検下での臨床的有效性の評価を受けていない等）が認められた 69 例（本剤群 34 例及び本薬ゲル剤群 35 例）を除いた 213 例（本剤群 107 例及び本薬ゲル剤群 106 例）が PPS であり、PPS が主たる有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始 14 日目に治療成功〔口腔咽頭カンジダ症の完全消失（カンジダ病変の完全な消失）又は部分的消失〔病変スコア（0：なし、1：限局性で 1 カ所、2：限局性で複数カ所、3：広範囲又は融合している）が治験薬投与開始 1 日目から 2 ポイント以上改善〕〕と判定された被験者の割合（治療成功率）は表 8 のとおりであった。事前に設定された非劣性マージン（－20%）に基づく仮説検定により統計学的に有意な差が認められたことから、本薬ゲル剤に対する本剤の非劣性が検証された。なお、mITT 集団における治験薬投与開始 14 日目における本剤群の治療成功率は 56.0%（79/141 例）、本薬ゲル剤群は 48.9%（69/141 例）であり、群間差及びその 95%信頼区間は 7.1 [－4.8, 19.0] %であった<sup>11)</sup>。また mITT 集団のうち治験薬投与開始 14 日目に完全消失と判定され、治験薬投与開始 30 日目に再発<sup>12)</sup> が認められた被験者の割合は、本剤群 18.9%（14/74 例）及び本薬ゲル剤群 12.5%（8/64 例）であった。

表 8 治験薬投与開始 14 日目の治療成功率（PPS）

|                      | 本剤群                | 本薬ゲル剤群        |
|----------------------|--------------------|---------------|
| 治療成功率                | 57.9 (62/107)      | 54.7 (58/106) |
| 群間差 [95%信頼区間]        | 3.22 [－10.3, 16.7] |               |
| 片側 p 値 <sup>a)</sup> | <0.001             |               |

a) Blackwelder の片側検定 (Control Clin Trials 1982; 3: 345-53, Control Clin Trials 1984; 5: 97-105, Stat Med 2003; 22: 187-200)、有意水準：片側 0.025

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は、本剤群 29.3%（43/147 例）及び本薬ゲル剤群 27.2%（40/147 例）であり、副作用<sup>13)</sup>の発現割合は、本剤群 17.7%（26/147 例）及び本薬ゲル剤群 13.6%（20/147 例）であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用は表 9 のとおりであった。

<sup>11)</sup> 治験薬投与開始 14 日目の評価が欠測であった場合は治験薬投与開始 7 日目の結果が用いられた。

<sup>12)</sup> 病変スコアの増加が認められた被験者。

<sup>13)</sup> 治験薬との関連が「無」、「多分無」、「可能性有」、「多分有」、「有」、「不明」のうち、「可能性有」、「多分有」、「有」、「不明」と判定された有害事象

表9 いずれかの群で発現割合が2%以上の有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

|         | 有害事象           |                   | 副作用            |                   |
|---------|----------------|-------------------|----------------|-------------------|
|         | 本剤群<br>(147 例) | 本薬ゲル剤群<br>(147 例) | 本剤群<br>(147 例) | 本薬ゲル剤群<br>(147 例) |
| 全体      | 43 (29.3)      | 40 (27.2)         | 26 (17.7)      | 20 (13.6)         |
| 味覚異常    | 9 (6.1)        | 0                 | 9 (6.1)        | 0                 |
| 上腹部痛    | 5 (3.4)        | 3 (2.0)           | 5 (3.4)        | 2 (1.4)           |
| 口腔内不快感  | 4 (2.7)        | 5 (3.4)           | 3 (2.0)        | 5 (3.4)           |
| インフルエンザ | 3 (2.0)        | 3 (2.0)           | 0              | 0                 |
| そう痒症    | 3 (2.0)        | 1 (0.7)           | 3 (2.0)        | 0                 |
| 悪心      | 1 (0.7)        | 4 (2.7)           | 1 (0.7)        | 4 (2.7)           |
| 嘔吐      | 1 (0.7)        | 3 (2.0)           | 1 (0.7)        | 2 (1.4)           |
| 気管支炎    | 1 (0.7)        | 3 (2.0)           | 0              | 0                 |
| 舌痛      | 0              | 3 (2.0)           | 0              | 3 (2.0)           |

例数 (%)

死亡は、本剤群では認められず、本薬ゲル剤群 3 例〔死亡 2 例、心不全及び呼吸不全各 1 例（重複含む）〕に認められ、いずれも合併症による死亡と判断され、治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 1 例（上腕骨骨折）、本薬ゲル剤群 7 例〔死亡 2 例、口唇および口腔内癌第 0 期、頭痛、不全麻痺、心不全、呼吸不全、嚥下障害、喉頭痛及び不全片麻痺各 1 例（重複含む）〕であり、いずれも治験薬との関連は否定され、前述の死亡例 3 例（いずれも本薬ゲル剤群）以外の転帰は、本薬ゲル群 1 例（頭痛、不全麻痺）は回復したが後遺症あり、その他の事象は未回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群に 3 例〔腹痛、インフルエンザ、咽頭炎、紅斑、浮腫、胸痛、体温上昇及び呼吸障害各 1 例（重複あり）〕、本薬ゲル剤群 6 例〔死亡、呼吸困難、注入部位灼熱感、心不全、呼吸不全、嚥下障害、喉頭痛及び頸部痛各 1 例（重複あり）〕に認められ、本剤群の 1 例（咽頭炎、紅斑、浮腫、胸痛、体温上昇及び呼吸障害）及び本薬ゲル剤群 2 例（呼吸困難及び注入部位灼熱感各 1 例）は治験薬との関連は否定されなかった。

### 7.1.3 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-3 : BA2004/01/04 試験＜2006 年 7 月～2007 年 12 月＞）

HIV 感染による免疫不全状態の口腔咽頭カンジダ症患者〔目標例数 540 例（各群 270 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て、クロトリマゾールトローチ剤（販売名：Mycelex Troches）を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、南アフリカ、米国及びカナダの 30 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤 50 mg を 1 日 1 回犬歯窩に付着すること、クロトリマゾール群はクロトリマゾール 10 mg を含有するトローチ剤を 1 日 5 回（3 時間毎）に投与することと設定され、いずれも投与期間は 14 日間と設定された。

無作為化された 578 例のうち、治験薬が 1 回以上投与された 577 例（本剤群 290 例及びクロトリマゾール群 287 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団であった。ITT 集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱〔治験薬投与期間が 10 日未満、治癒判定時に有効性評価が行われなかった、事前に決められた服薬率の（71.4～120%）の範囲外、安定した抗レトロウイルス薬による治療（2 カ月以上）が行われなかった〕が認められた 101 例（本剤群 50 例及びクロトリマゾール群 51 例）を除く 476 例（本剤群 240 例及びクロトリマゾール群 236 例）が PPS であり、ITT 集団及び PPS が共に主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である治癒判定時（治験薬投与開始 17～22 日目）「治癒」（判定基準は 7.1.1 参照）と判定された被験者の割合（臨床的治癒率）は表 10 のとおりであった。ITT 集団及び PPS で共に本剤群とクロトリマゾール群の群間差の 95%信頼区間の下限值が事前に設定された非劣性マージン

(-15%)を上回ったことから、クロトリマゾールに対する本剤の非劣性が検証された。なお、治験薬投与開始 35 日目の再発率 (ITT) は、本剤群 27.9% (51/183 例) 及びクロトリマゾール群 26.9% (53/197 例) であった。

表 10 治癒判定時における臨床的治癒率

|               | ITT 集団 <sup>a)</sup> |                | PPS               |                |
|---------------|----------------------|----------------|-------------------|----------------|
|               | 本剤群                  | クロトリマゾール群      | 本剤群               | クロトリマゾール群      |
| 臨床的治癒率        | 60.7 (176/290)       | 65.2 (187/287) | 68.3 (164/240)    | 74.2 (175/236) |
| 群間差 [95%信頼区間] | -4.5 [-12.4, 3.4]    |                | -5.9 [-14.0, 2.2] |                |

% (例数)

a) 治癒判定時の評価が欠測であった被験者は非治癒とされた。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) の発現割合は、本剤群 54.5% (158/290 例) 及びクロトリマゾール群 50.9% (146/287 例) であり、副作用<sup>13)</sup> の発現割合は、本剤群 23.8% (69/290 例) 及びクロトリマゾール群 22.6% (65/287 例) であった。いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

|                    | 有害事象           |                      | 副作用            |                      |
|--------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|
|                    | 本剤群<br>(290 例) | クロトリマゾール群<br>(287 例) | 本剤群<br>(290 例) | クロトリマゾール群<br>(287 例) |
| 全体                 | 158 (54.5)     | 146 (50.9)           | 69 (23.8)      | 65 (22.6)            |
| 下痢                 | 26 (9.0)       | 23 (8.0)             | 15 (5.2)       | 14 (4.9)             |
| 頭痛                 | 22 (7.6)       | 19 (6.6)             | 13 (4.5)       | 12 (4.2)             |
| 悪心                 | 19 (6.6)       | 22 (7.7)             | 17 (5.9)       | 20 (7.0)             |
| 嘔吐                 | 11 (3.8)       | 9 (3.1)              | 7 (2.4)        | 5 (1.7)              |
| 疲労                 | 8 (2.8)        | 6 (2.1)              | 3 (1.0)        | 3 (1.0)              |
| 口内乾燥               | 8 (2.8)        | 5 (1.7)              | 6 (2.1)        | 3 (1.0)              |
| 貧血                 | 8 (2.8)        | 5 (1.7)              | 0              | 0                    |
| 咳嗽                 | 8 (2.8)        | 5 (1.7)              | 0              | 0                    |
| 味覚消失               | 7 (2.4)        | 1 (0.3)              | 5 (1.7)        | 1 (0.3)              |
| 上気道感染              | 6 (2.1)        | 7 (2.4)              | 1 (0.3)        | 0                    |
| 上腹部痛               | 5 (1.7)        | 8 (2.8)              | 2 (0.7)        | 7 (2.4)              |
| リンパ球減少症            | 5 (1.7)        | 6 (2.1)              | 0              | 1 (0.3)              |
| 胃腸炎                | 4 (1.4)        | 8 (2.8)              | 1 (0.3)        | 4 (1.4)              |
| 疼痛                 | 3 (1.0)        | 8 (2.8)              | 3 (1.0)        | 4 (1.4)              |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 3 (1.0)        | 8 (2.8)              | 1 (0.3)        | 6 (2.1)              |
| 喉頭痛                | 2 (0.7)        | 7 (2.4)              | 0              | 6 (2.1)              |
| 好中球減少症             | 2 (0.7)        | 6 (2.1)              | 0              | 0                    |

例数 (%)

死亡は、本剤群 5 例 [腎不全、脱水、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、クリプトコッカス性髄膜炎、レトロウイルス感染及び播種性血管内凝固各 1 例 (重複含む)]、クロトリマゾール群 6 例 [敗血症、髄膜炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、死亡、肺炎、胃腸炎及び脱水各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 10 例 [貧血 3 例、下気道感染 2 例、転倒、エイズ認知症複合、筋力低下、赤痢菌感染、腎不全、脱水、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、クリプトコッカス性髄膜炎、月経過多、レトロウイルス感染、肝機能障害及び播種性血管内凝固各 1 例 (重複含む)]、クロトリマゾール群 9 例 [肺炎 2 例、敗血症、髄膜炎、播種性結核、肺結核、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、下気道感染、死亡、胃腸炎及び脱水各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との関連は否定され、転帰は本剤群 4 例 [下気道感染 2 例、転倒、エイズ認知症複合、筋力低下及び赤痢菌感染各 1 例 (重複含む)] 及びクロトリマゾール群 1 例 (肺炎) は回復、本剤群 1 例 (貧血) 及びクロトリマゾール群 2 例 (播種性結核及び肺結核各 1 例) は継続、その他の事象は死亡であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 2 例（嚥下障害及びレトロウイルス感染各 1 例）及びクロトリマゾール群 3 例（播種性結核、下気道感染及び肺結核各 1 例）に認められ、いずれも治験薬との関連は否定され、転帰は、本剤群の嚥下障害は不明、レトロウイルス感染は死亡、クロトリマゾール群の下気道感染は死亡、肺結核は未回復、播種性結核は回復したが後遺症ありであった。

#### 7.1.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：BA2002/01/03 試験＜2002 年 10 月～2003 年 9 月＞）

HIV 感染による免疫不全状態の口腔咽頭カンジダ症患者（目標例数 66 例）<sup>14)</sup>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て、非盲検非対照試験が、フランスの 11 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 50 mg を 1 日 1 回大歯窩に付着させ、14 日間投与することと設定された。

治験薬が 1 回以上投与された 25 例が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団のうち治験実施計画書からの重大な逸脱〔治験早期中止、服薬不遵守、有効性評価が行われなかった、安定した抗レトロウイルス薬による治療（2 カ月以上）が行われなかった〕が認められた 6 例を除く 19 例が PPS であり、ITT 集団及び PPS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である、治験薬投与開始 15 日目に治療成功〔口腔咽頭カンジダ症の完全消失（カンジダ病変の完全な消失）又は部分的消失（カンジダ病変が治験薬投与前と比較して 50%以上の範囲で改善）〕と判定された被験者の割合は、最終解析時点において、ITT 集団では 84.0%（21/25 例）、PPS では 94.7%（18/19 例）であった。なお、本試験は、ITT 集団のうち、治療成功の判定結果が 20 例で得られた時点で 1 回目の中間解析が実施されることが事前に計画されており、20 例における治療成功率は 90.0%（18/20 例）<sup>15)</sup>であり、事前に設定した基準に合致したため、本試験は終了された。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）の発現割合は 20.0%（5/25 例）〔下痢、歯肉障害、悪心、発熱、頭痛及び味覚異常各 1 例（重複含む）〕であり、副作用の発現割合は 12.0%（3/25 例）（歯肉障害、悪心及び味覚異常各 1 例）であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められず、中止に至った有害事象は 1 例（悪心）であり、治験薬との関連は否定されず、転帰は回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内診療ガイドラインにおいて、口腔咽頭カンジダ症に対する治療法として全身療法又は局所療法が推奨されており、局所療法の一つとして本薬ゲル剤が推奨されている（口腔カンジダ症の薬物療法 医歯薬出版; 2016）。局所療法は全身性の副作用や薬物相互作用を軽減できることが期待されるが、一方で、本薬ゲル剤は投与回数（1 日 4 回塗布）や使用感の悪さ等が医療現場で指摘されている。本薬ゲル剤の

<sup>14)</sup> 本試験では、第 1 種の過誤確率を片側 5.6%、第 2 種の過誤確率を 7.2%とした 3 ステージの Fleming デザインが採用された。2 回の中間解析（1 回目 20 例、2 回目 40 例の治療成功の判定結果が得られた時点）及び最終解析（60 例の治療成功の判定結果が得られた時点）が計画され、1 回目の中間解析では 20 例中、治療成功となった被験者が 17 例以上であれば早期有効中止、12 例以下であれば早期無効中止として、独立評価委員会の判断により治験完了を待たずに治験が終了できるとされた。2 回目の中間解析では 40 例中、治療成功となった被験者が 30 例以上であれば早期有効中止、26 例以下であれば早期無効中止として、独立評価委員会の判断により治験完了を待たずに治験が終了できるとされた。そして最終解析では 60 例中、治療成功となった被験者が 43 例以上であれば本剤の有効性は確認されたと判定することとされた。

<sup>15)</sup> 1 回目の中間解析時点で 25 例の被験者が組み入れられていたが、治験薬投与開始 15 日目の来院前に治験中止となった 3 例及び治験継続中の 2 例が中間解析から除外された。なお、中間解析時点で治験継続中の 2 例を治療失敗例とみなした場合でも治療成功率は 81.8%（18/22 例）であった。

これらの問題点を改善することを期待し、口腔咽頭カンジダに対して局所的に作用する薬剤として本剤を開発した。

海外では、第Ⅲ相試験（BA2002/01/02、BA2002/01/03 及び BA2004/01/04 試験：7.1.2～7.1.4 参照）において、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、診療ガイドラインでは口腔咽頭カンジダ症に対する治療法の一つとして本剤が推奨されている（Clin Infect Dis 2016; 62: e1-50）。

以上を踏まえ、本剤の有効性が本薬ゲル剤の有効性と同程度であること、日本人における本剤の安全性を確認すること等を目的とした国内第Ⅲ相試験（1105-02 試験）を実施した。

国内第Ⅲ相試験（1105-02 試験）における有効性は表 12 のとおりであり、本剤と本薬ゲル剤との有効性に大きな差異は確認されなかった。また、主な口腔咽頭カンジダ症の発症要因とされる部分集団別の臨床的治癒率は、頭頸部への放射線療法施行後で本剤群 46.2%（6/13 例）及び本薬ゲル剤群 33.3%（4/12 例）（以下、同順）、免疫疾患<sup>16)</sup>では 100%（4/4 例）及び 100%（5/5 例）、薬剤性<sup>17)</sup>で 42.9%（6/14 例）及び 50.0%（7/14 例）であり、これらの部分集団においても、本剤は本薬ゲル剤と同程度の有効性が期待できると考える。なお、国内第Ⅲ相試験（1105-02 試験）において、HIV 感染を有する口腔咽頭カンジダ症患者は組み入れられなかったが、当該背景因子を有する患者に対する本剤の有効性は、海外第Ⅲ相試験（BA2004/01/04 試験）において、クロトリマゾール製剤<sup>18)</sup>と同程度であったことが確認されている。

表 12 国内第Ⅲ相試験における治験薬投与 15 日目の有効性（FAS）

|        | 臨床的治癒率                     | 病変改善率 <sup>b)</sup> | 真菌陰性化率                     |
|--------|----------------------------|---------------------|----------------------------|
| 本剤群    | 46.8 (29/62) <sup>a)</sup> | 66.1 (41/62)        | 58.1 (36/62) <sup>c)</sup> |
| 本薬ゲル剤群 | 47.5 (29/61)               | 55.7 (34/61)        | 65.6 (40/61)               |

%（例数）

a) 欠測例は非治癒として取り扱った。

b) 投与前後で病変スコア〔病変範囲（0：なし、1：限局性で 1 カ所、2：限局性で複数カ所、3：広範囲又は融合している）〕が 2 以上改善又はスコア 1 が 0 に改善。

c) 評価不能例は無効として取り扱った。

機構は、本邦では口腔カンジダ症に対する局所療法として本薬ゲル剤が承認され、診療ガイドラインで使用が推奨されていること、海外診療ガイドラインでは本剤が口腔咽頭カンジダ症に対する治療薬として使用が推奨されていること、国内第Ⅲ相試験（1105-02 試験）における本剤の有効性は本薬ゲル剤と大きな差異は認められていないことが確認されたこと等から、本剤の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、口腔咽頭カンジダ症患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（1105-02 試験）における安全性の概要は表 13 のとおりであり、有害事象の発現状況及び認められた事象（7.1.1 参照）は、本剤群と本薬ゲル剤群で顕著な違いは認められず、日本人口腔咽

<sup>16)</sup> シェーグレン症候群、化学療法による免疫不全等

<sup>17)</sup> 向精神薬等の服用によるもの

<sup>18)</sup> 本邦でクロトリマゾールは「HIV 感染症患者における口腔カンジダ症（軽症、中等症）」の効能・効果で承認されている。

頭カンジダ症患者における本剤の安全性に特段の懸念は認められなかった。なお、国内第Ⅲ相試験（1105-02 試験）の本剤群で、最も多く認められた有害事象は味覚異常であり（8.1%、5/62 例）、いずれも本剤との関連ありとされたが、全て軽度であり転帰は回復であった。味覚異常は本薬ゲル剤でも認められる事象であり〔フロリドゲル経口用 2% 添付文書 2017 年 4 月改訂（第 17 版）〕、本剤の添付文書においても同様に注意喚起する予定である。

表 13 国内第Ⅲ相試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

|                        | 本剤群（62 例） | 本薬ゲル剤群（61 例） |
|------------------------|-----------|--------------|
| 全有害事象                  | 33（53.2）  | 34（55.7）     |
| 副作用 <sup>a)</sup>      | 18（29.0）  | 15（24.6）     |
| 死亡                     | 0         | 0            |
| 重篤な有害事象                | 4（6.5）    | 1（1.6）       |
| 中止に至った有害事象             | 1（1.6）    | 0            |
| 重度 <sup>b)</sup> の有害事象 | 1（1.6）    | 0            |

例数（%）

a) 治験薬との関連が否定されなかった有害事象

b) 重症度は以下の基準で判定された。軽度：容易に耐えられ、日常生活に支障を来さない、中等度：日常生活に支障を来す、重度：日常生活を送ることができない。

海外の本剤製造販売後、2016 年 1 月までの本剤の累計使用患者数は 328,657 人と推定され、自発報告として 78 例 167 件収集された。このうち重篤例は 17 例 25 件（臨床検査値の国際標準比増加 6 件、薬物相互作用及び肝炎各 2 件、低プロトロンビン血症、好中球減少症、血小板減少症、心膜炎、失明、発熱、アナフィラキシー様ショック、投薬過誤、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、セロトニン症候群、被害妄想、全身性皮疹、斑状皮疹及びスティーブンス・ジョンソン症候群各 1 件）であり、臨床検査値の国際標準比増加 4 件、薬物相互作用 2 件、心膜炎、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、アナフィラキシー様ショック、全身性皮疹、投薬過誤及び斑状皮疹各 1 件は本剤との関連ありと判断され、好中球減少症、血小板減少症、発熱、アナフィラキシー様ショック及び全身性皮疹各 1 件の転帰は不明、失明及び被害妄想各 1 件の転帰は未回復、他の転帰は回復であった。発疹については添付文書で注意喚起を行う予定であるが、それ以外の事象は報告件数が少なく、本剤との関連を明確に示唆する情報は得られていないことから、現時点で注意喚起は必要ないと考える。

以上の点、及び本剤 50 mg 投与時の血漿中曝露量（ $C_{max}$ :  $2.12 \pm 1.03$  ng/mL、 $AUC_{0-24}$ :  $24.8 \pm 12.4$  ng・h/mL）は、本薬ゲル剤投与時（ $C_{max}$ :  $74.7 \pm 39.6$  ng/mL、 $AUC_{0-24}$ :  $877 \pm 387$  ng・h/mL）の約 1/30 であったこと（6.2.1 参照）を踏まえると、本剤の安全性に特段の懸念は認められないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（1105-02 試験）における安全性プロファイルについて、申請者の説明は受入れ可能と判断した。なお、投与局所における安全性及び本剤を飲み込んだ場合の安全性については、以下の項で議論する。

#### 7.R.2.2 投与局所における安全性について

申請者は、本剤の投与局所における安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（1105-02 試験）における投与部位の状態に関連する有害事象を検討するために、MedDRA/J の器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」のうち、投与局所における有害事象として、本剤群では 12.9% [8/62 例、適用部位不快感 3 例、適用部位刺激感、適用部位紅斑、適用部位疼痛、適用部位潰瘍、適用部位炎症及び適用部位皮膚剥脱各 1 例（重複含む）]、本薬ゲル剤群では 3.3%

(2/61 例、適用部位刺激感 2 例) が認められた。投与局所における有害事象は、本薬ゲル剤群と比較して本剤群で多く認められたが、認められた事象はいずれも軽度であり、転帰は回復であったことから、本剤投与による局所での有害事象が臨床上懸念となる可能性は低いと判断した。

機構は、国内第Ⅲ相試験(1105-02 試験)の結果から、本剤の投与局所に対する安全性は許容可能と判断した。

### 7.R.2.3 本剤を飲み込んだ場合の安全性について

申請者は、本剤を飲み込んだ場合の安全性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験(1105-02 試験)において本剤を飲み込んだ又はその可能性のある被験者は 8 例認められ、このうち有害事象は 5 例〔消化性潰瘍、適用部位紅斑、貪食細胞性組織球症、全身性カンジダ、脊髄軟化症、味覚異常、譫妄及び低血糖各 1 例(重複含む)〕に認められた。適用部位紅斑及び味覚異常の各 1 例が本剤との関連ありと判定され、脊髄軟化症の転帰は未回復、それ以外はいずれも回復であった。また、国内第Ⅰ相試験(1105-01 試験)において本薬 100 mg 錠を飲み込んだ被験者 1 例及び本剤 50 mg を飲み込んだ可能性がある被験者 1 例が認められ、そのうち本薬 100 mg 錠を飲み込んだ被験者において一過性の血漿中本薬濃度の増加( $C_{\max}$  49.7 ng/mL)が認められたが、本薬ゲル剤投与時の血漿中濃度 [ $C_{\max}$  74.7 ng/mL (平均値)、6.2.1.1 参照] を踏まえると、本剤を飲み込んだ場合でも、安全性の懸念が生じる可能性は低いと考える。

機構は、本剤を飲み込んだ場合に安全性の懸念が生じる可能性は低いとする申請者の説明は受入れ可能と判断した。

### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

口腔咽頭カンジダ症は宿主の免疫機能が低下した場合等に発症する感染症であり、発症のリスク因子は、易感染性状態(悪性腫瘍、糖尿病、自己免疫疾患等)、口腔内環境変化(唾液分泌低下、義歯、喫煙等)、広域スペクトル抗菌薬の使用、高齢等とされている〔病原真菌と真菌症(改訂 4 版) 南山堂; 2007: 236-41 等〕。口腔咽頭カンジダ症に対する治療法は、国内診療ガイドラインにおいて、全身療法としてフルコナゾール、イトラコナゾール、局所療法として本薬(ゲル剤)、アムホテリシン B 等が推奨されている(口腔カンジダ症の薬物療法 医歯薬出版; 2016)。局所療法は全身性の副作用や薬物相互作用を軽減できることが期待されるが、本薬ゲル剤は、投与回数が多いこと(1 日 4 回投与)や使用感の悪さ等から、利便性の高い治療薬の開発が期待されていた。本剤は、本薬ゲル剤のこれらの問題点を改善することを期待し、口腔咽頭カンジダ症に対して局所作用する薬剤として開発された。海外診療ガイドラインでは、本剤は口腔咽頭カンジダ症に対する推奨薬剤の一つとされていること(Clin Infect Dis 2016; 62: e1-50)、国内第Ⅲ相試験(1105-02 試験)において本剤は本薬ゲル剤と同程度の有効性が示され、安全性は許容可能と考えられたことから、本剤は口腔咽頭カンジダ症に対する治療選択肢の一つとなると考える。

機構は、7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討等を踏まえ、本剤は口腔咽頭カンジダ症に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.4 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は「カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症」である。

申請者は、咽頭病変に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

咽頭病変に対する有効性評価が可能であった海外第Ⅲ相試験（BA2004/01/04 試験）において、咽頭病変の有無別の本剤の有効性は同程度であり〔有：臨床的治癒率 63.4%（85/134 例）及び病変改善率 75.2%（94/125 例）、無：臨床的治癒率 58.3%（91/156 例）及び病変改善率 76.2%（109/143 例）〕、本剤は口腔内のカンジダ病変と同様に咽頭部のカンジダ病変に対しても有効性が期待できると考える。

機構は、以上の申請者の説明並びに 7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討から、本剤の効能・効果を申請どおり「カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（1105-02 試験）計画時に、海外第Ⅲ相試験（BA2002/01/02、BA2002/01/03 及び BA2004/01/04 試験）において口腔咽頭カンジダ症患者に対する本剤 50 mg を 1 日 1 回 14 日間投与（犬歯窩に付着）時の有効性及び安全性が確認されていた。また、国内第Ⅰ相試験（1105-01 試験）において、本剤 50 mg 又は本薬 100 mg 錠投与後の唾液中及び舌背付着液中本薬濃度は、本剤 50 mg 投与時より本薬 100 mg 錠投与時に高値を示したものの用量比と比較して高くないこと、本薬のカンジダ属に対する抗真菌効果が期待される唾液中本薬濃度（1 µg/mL 以上）を持続する時間は、本剤 50 mg 投与時と本薬 100 mg 錠投与時とで同程度であった（6.2.1 参照）。以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（1105-02 試験）における用法・用量として、本剤 50 mg を 1 日 1 回 14 日間投与（犬歯窩に付着）と設定し、有効性及び安全性が確認された（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。以上より、本剤の用法・用量は、1 日 1 回 1 錠（本薬として 50 mg）を上顎歯肉（犬歯窩）に付着させることとした。

なお、国内第Ⅲ相試験（1105-02 試験）において、本剤 50 mg 投与 8 日目の治癒率は 25.0%であったのに対し、投与 14 日目の治癒率は 47.5%であったことから、投与期間は 14 日間とすることが適切と判断した。

機構は、7.R.1 項及び 7.R.2 項における検討を踏まえ、本剤の用法・用量として、本剤 1 日 1 回 1 錠（本薬として 50 mg）を、上顎歯肉（犬歯窩）に付着させると設定することは可能と判断した。また、投与期間は原則 14 日間までと注意喚起することは適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論したい。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

以下の点から、本剤の安全性に新たな懸念が生じる可能性は低いと考え、本剤の製造販売後には通常の医薬品安全性監視活動として情報収集を行い、新たな追加の安全性監視活動（使用成績調査等）は実施しない。

- 本薬は注射剤として 1985 年に承認されており、日本人に対する本薬の安全性は既に確認されていること
- 本剤投与時の全身曝露量は、本薬ゲル剤投与時に比べて低いこと（6.2.1 参照）
- 全身曝露量の観点から、本剤投与時に薬物動態学的相互作用が生じる可能性は、本薬ゲル剤投与時と同程度以下と考えられること
- 国内外の臨床試験成績、海外の市販後安全性情報等から本剤の安全性プロファイルは評価可能と考えること（7.R.2 参照）

機構は、本剤について、新たな追加の安全性監視活動は実施しないとする申請者の説明は受入れ可能であり、製造販売後の調査等を直ちに実施する必要性は低く、医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点で不要と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論したい。

## 8. 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機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本剤の口腔咽頭カンジダ症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考える。本剤は、口腔咽頭カンジダ症患者に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

平成 30 年 8 月 8 日

### 申請品目

|         |                  |
|---------|------------------|
| 〔販 売 名〕 | オラビ錠口腔用 50 mg    |
| 〔一 般 名〕 | ミコナゾール           |
| 〔申 請 者〕 | 株式会社そーせい         |
| 〔申請年月日〕 | 平成 29 年 2 月 27 日 |

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 用法・用量について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断について、専門委員から以下のような意見が出された。

- 本剤の用法・用量として、本剤 1 日 1 回 1 錠（本薬として 50 mg）を、上顎歯肉（犬歯窩）に付着させると設定することは可能と考える。
- 本剤の用法は 1 日 1 回投与であり、本剤投与の適切なタイミングは生活リズム等により個々の患者で異なることが想定されるため、「朝の歯磨き後に、」については、本剤の用法・用量に含めないことが適切と考える。
- 本剤の投与期間（原則 14 日間まで）について、医療現場で適正使用されるよう、十分情報提供する必要があると考える。

機構は、申請用法・用量に含まれる「朝の歯磨き後に、」を削除するよう、申請者に指示した。また、本剤の投与期間について、添付文書で適切に情報提供するよう、申請者に指示した。

以上の点について、申請者は適切に対応すると回答した。

## 2. 審査報告（1）の追記

審査報告（1）の作成時点で MF 登録業者に確認中であった事項について、以下に記載する。

### 2.1 品質に関する機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 3. 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機構の判断

### 3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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、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。

### 3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、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。

## 4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

カンジダ属による口腔咽頭カンジダ症

[用法・用量]（申請時より下線部変更、取消線部削除）

通常、成人には 1 日 1 回 1 錠（ミコナゾールとして 50 mg） を 1 日 1 回朝の歯磨き後に、上顎歯肉（犬歯窩）に付着して用いる。

以上

## [略語等一覧]

| 略語                  | 英語                                                   | 日本語                           |
|---------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|
| AUC                 | Area under concentration-time curve                  | 濃度－時間曲線下面積                    |
| AUC <sub>0-24</sub> | Area under concentration-time curve up to t hours    | 投与開始時から投与後 t 時間後までの濃度－時間曲線下面積 |
| CLSI                | Clinical and laboratory standards institute          |                               |
| C <sub>max</sub>    | Maximum plasma concentration                         | 最高血漿中濃度                       |
| eGFR                | Estimated glomerular filtration rate                 | 推定糸球体ろ過量                      |
| FAS                 | Full analysis set                                    | 最大の解析対象集団                     |
| HIV                 | Human immunodeficiency virus                         | ヒト免疫不全ウイルス                    |
| HPLC                | High performance liquid chromatography               | 高速液体クロマトグラフィー                 |
| IC <sub>50</sub>    | 50% inhibitory concentration                         | 50%阻害濃度                       |
| ITT                 | Intention-to-Treat                                   |                               |
| MIC                 | Minimum inhibitory concentration                     | 最小発育阻止濃度                      |
| NCCLS               | National committee for clinical laboratory standards |                               |
| P-gp                | P-glycoprotein                                       | P 糖タンパク                       |
| PK                  | Pharmacokinetics                                     | 薬物動態                          |
| PPS                 | Per protocol set                                     |                               |
| t <sub>max</sub>    | Time to reach maximum concentration                  | 最高濃度到達時間                      |
| 機構                  |                                                      | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構            |
| 本剤                  |                                                      | オラビ錠口腔用 50 mg                 |
| 本薬                  |                                                      | ミコナゾール                        |
| 本薬ゲル剤               |                                                      | 本薬を 2%含有する経口用ゲル剤              |