

審査報告書

平成 27 年 4 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]	ジフルカンカプセル 50mg、同カプセル 100mg
[一 般 名]	フルコナゾール
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 5 月 29 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にフルコナゾール 50mg 又は 100mg を含有するカプセル剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(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 27 年 4 月 8 日

[販 売 名] ジフルカンカプセル 50mg、同カプセル 100mg

[一 般 名] フルコナゾール

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 5 月 29 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の外陰腔カンジダ症に対する有効性は示され、安全性は既知の安全性プロファイルと同様であることから許容可能と考える。

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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症
真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
カンジダ属に起因する膣炎及び外陰腔炎

(下線部追加)

[用法・用量] 成人
カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回経口投与する。
クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1 日量として 400mg まで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回経口投与する。
カンジダ属に起因する膣炎及び外陰腔炎：通常、成人にはフルコナゾールとして 150mg を 1 回経口投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして 3mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。
クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして 3～6mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1 日量として 12mg/kg まで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして12mg/kgを1日1回経口投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、1日量として400mgを超えないこと。

新生児

生後14日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を72時間毎に投与する。

生後15日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を48時間毎に投与する。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 27 年 2 月 27 日

I. 申請品目

[販売名] ジフルカンカプセル 50mg、同カプセル 100mg
[一般名] フルコナゾール
[申請者名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 5 月 29 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にフルコナゾール 50mg 又は 100mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果] カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症
真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 成人
カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回経口投与する。
クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1 日量として 400mg まで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回経口投与する。
カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎：通常、成人にはフルコナゾールとして 150mg を 1 回経口投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして 3mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。
クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして 3～6mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1 日量として 12mg/kg まで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして 12mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、1 日量として 400mg を超えないこと。

新生児

生後 14 日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 72 時間毎に投与する。

生後 15 日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 48 時間毎に投与する。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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。なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」、並びに「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

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

フルコナゾール（以下、「本薬」）は、1978 年に Pfizer 社 Sandwich 研究所で創製されたトリアゾール系抗真菌薬であり、真菌の細胞膜成分であるエルゴステロールの生合成における 14-メチレンジヒドロラノステロールの脱メチル化反応を阻害することにより、*Candida* 属及び *Cryptococcus* 属に対して抗真菌活性を示す。

本邦では、本薬を有効成分として含有するカプセル剤、ドライシロップ剤及び注射剤が「カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎」及び「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」を効能・効果として承認されている。

外陰腔カンジダ症は、外陰や膣のそう痒感、灼熱感、痛み等を伴い、外陰部の浮腫、発赤、白色腔内容物等が認められる女性性器の感染症であり、膣炎と外陰炎とを合併することが多く、原因菌の大部分は消化管や皮膚の常在菌である *Candida albicans* である¹⁾。

海外においては、外陰腔カンジダ症の治療に対して本薬 150mg 単回経口投与の用法・用量が承認されており、米国の「性感染症治療ガイドライン」²⁾ や「サンフォード感染症治療ガイド 2014」³⁾ において、本薬 150mg 単回経口投与が推奨されている。

今般、申請者により、日本人外陰腔カンジダ症患者を対象に国内臨床試験（A0561023 試験）が実施され、本薬の有効性及び安全性が示されたとして、本薬カプセル剤の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本薬は外陰腔カンジダ症の治療の効能・効果について、平成 27 年 2 月現在、米国、フランス及び英国を含む 100 カ国以上の国又は地域で承認されている。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな資料は提出されていない。

¹⁾ 日本性感染症学会編、性感染症診断・治療ガイドライン 2011、日本性感染症学会誌、22: 87-91, 2011

²⁾ Workowski KA et al, *MMWR Recomm Rep*, 2010 Dec 17: 59(RR-12): 1-110

³⁾ Gilbert DN et al, *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2014 44th Ed.*

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、国内臨床試験で得られた *Candida* 属のフルコナゾール（以下、「本薬」）に対する感受性が検討された試験成績が提出された。また、参考資料として、国内外の臨床分離株の本薬に対する感受性に関する公表文献が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *Candida* 属の本薬に対する感受性 (5.3.5.2.1)

外陰腔カンジダ症患者を対象とした国内臨床試験 (A0561023 試験) より得られた患者の膣分泌物由来の *Candida* 属の本薬に対する感受性が、Clinical and Laboratory Standards Institute (以下、「CLSI」) の M27-A3 法に準じた微量液体希釈法により測定された。*Candida albicans* (*C. albicans*) 100 株の最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration : 以下、「MIC」) の範囲及び 90%以上の株に発育阻止がみられる濃度 (以下、「MIC₉₀」) は、それぞれ 0.12~4 及び 0.25µg/mL であった。また、*Candida glabrata* (*C. glabrata*) 1 株の MIC は 8µg/mL、*Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) 2 株の MIC はいずれも 1µg/mL であった。

2) 国内外臨床分離株の本薬に対する感受性

2010~2012 年に国内で、1986~2008 年に海外で臨床分離された外陰腔カンジダ症患者の膣分泌物由来 *Candida* 属の本薬に対する感受性に関する公表文献^{4, 5, 6, 7)} が提出され、概略は表 1 のとおりであった。

表 1 国内外における外陰腔カンジダ症患者由来の臨床分離株の本薬に対する感受性

菌種	海外/国内	試験方法 ^{a)}	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	分離年又は調査年
<i>C. albicans</i>	国内	M27-A2	37	0.06 - 0.5	—	2010 年 ⁴⁾
		M27-A3	180	0.125 - 16	0.5	2010~2012 年 ⁵⁾
	海外	M27-A	100	0.12 - 64	0.25	1986~1989 年 ⁶⁾
		M27-A	50	0.125 - 16	0.5	1992~1996 年 ⁶⁾
		M27-A	420	0.12 - 4	0.25	1998~2001 年 ⁷⁾
<i>C. glabrata</i>	国内	M27-A	100	0.125 - 8	0.5	2005~2008 年 ⁶⁾
		M27-A2	8	4 - 8	—	2010 年 ⁴⁾
	M27-A3	20	0.25 - >64	>64	2010~2012 年 ⁵⁾	
<i>C. parapsilosis</i>	海外	M27-A	112	2 - 128	64	1998~2001 年 ⁶⁾
<i>C. parapsilosis</i>	海外	M27-A	30	0.25 - 32	4	1998~2001 年 ⁶⁾
<i>Candida krusei</i> (<i>C. krusei</i>)	国内	M27-A2	2	≥64	—	2010 年 ⁴⁾
	海外	M27-A	12	1 - 128	128	1998~2001 年 ⁷⁾
<i>Candida tropicalis</i> (<i>C. tropicalis</i>)	海外	M27-A	8	0.25 - 2	—	1998~2001 年 ⁷⁾
<i>Candida lusitanae</i> (<i>C. lusitanae</i>)	海外	M27-A	1	0.5	—	1998~2001 年 ⁷⁾

— : 未検討

MIC 範囲 : 各菌株における MIC の範囲 (検討された全菌株で同一の値の場合は 1 点のみを記載)

a) CLSI における試験方法

⁴⁾ 小林とも子、村谷哲郎、日本性感染症学会誌, 23: 64, 2012

⁵⁾ 三鴨廣繁、山岸由佳、臨床婦人科産科, 67: 52-57, 2013

⁶⁾ Bulik CC et al, *Mycoses*, 54: 34-38, 2011

⁷⁾ Richter SS et al, *J Clin Microbiol*, 43: 2155-2162, 2005

(2) 副次的薬理試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

本申請に際し、試験成績は提出されていない。

< 審査の概略 >

Candida 属の本薬に対する感受性について

機構は、Candida 属の各菌種の本薬に対する感受性及びその経年変化について、外陰腔カンジダ症以外の真菌感染症患者由来の臨床分離株の本薬に対する感受性データも含めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

2000～2011 年に国内で分離された外陰腔カンジダ症以外の真菌感染症患者由来の臨床分離株の本薬に対する感受性は、表 2 のとおりであった。外陰腔カンジダ症患者由来の国内臨床分離株 (表 1) と比較して、C. albicans、C. glabrata 及び C. krusei について本薬に対する感受性に特段の差異はなかった。また、外陰腔カンジダ症以外の真菌感染症患者由来の臨床分離株の本薬に対する感受性について、いずれの菌種も経年的な感受性の低下傾向は認められなかった。

表 2 国内における外陰腔カンジダ症以外の真菌感染症患者由来の臨床分離株の本薬に対する感受性

菌種	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	由来	分離年
C. albicans	37	0.25 - ≥64	8	腹水	2001～2007 年 ⁸⁾
	27	≤0.125 - 16	1	血液、カテーテル	2004～2007 年 ⁹⁾
	20	≤0.125 - >64	2	血液、カテーテル	2002～2008 年 ¹⁰⁾
	54	≤0.125 - 0.5	0.5	血液、カテーテル	2003～2008 年 ¹¹⁾
	53	≤0.125 - 1	0.5	血液	2007～2011 年 ¹²⁾
	70	0.125 - 1	0.5	呼吸器材料等 ^{a)}	2010～2011 年 ¹³⁾
C. glabrata	30	1 - 8	8	腹水	2001～2007 年 ⁸⁾
	2	4 - 32	—	血液、カテーテル	2004～2007 年 ⁹⁾
	9	4 - >64	—	血液、カテーテル	2002～2008 年 ¹⁰⁾
	7	4 - 32	—	血液、カテーテル	2003～2008 年 ¹¹⁾
	7	4 - 16	—	血液	2007～2011 年 ¹²⁾
	12	4 - >64	32	呼吸器材料等 ^{a)}	2010～2011 年 ¹³⁾
C. parapsilosis	13	0.25 - 2	1	腹水	2001～2007 年 ⁸⁾
	15	0.5 - 8	8	血液、カテーテル	2004～2007 年 ⁹⁾
	11	0.5 - 16	2	血液、カテーテル	2002～2008 年 ¹⁰⁾
	16	0.5 - 2	2	血液、カテーテル	2003～2008 年 ¹¹⁾
	51	≤0.12 - 1	0.5	血液	2000～2010 年 ¹⁴⁾
	42	0.25 - 8	4	血液	2007～2011 年 ¹²⁾
	14	0.125 - 8	4	呼吸器材料等 ^{a)}	2010～2011 年 ¹³⁾
C. krusei	3	8 - ≥64	—	血液、カテーテル	2004～2007 年 ⁹⁾
	5	1 - >64	—	呼吸器材料等 ^{a)}	2010～2011 年 ¹³⁾

⁸⁾ 山岸由佳ら, *Jpn J Antibiot*, 62: 415-434, 2009

⁹⁾ 青木寿成ら, *臨床病理*, 58: 658-663, 2010

¹⁰⁾ 田代将人ら, *感染症学雑誌*, 84: 187-192, 2010

¹¹⁾ 田村昌代ら, *岡山医学検査*, 48: 7-11, 2011

¹²⁾ 濱本隆明ら, *埼臨技会誌*, 60: 1-5, 2013

¹³⁾ 渡邊瑠海ら, *日化療会誌*, 61: 5-9, 2013

¹⁴⁾ Hirai et al, *J Hosp Infect*, 87: 54-58, 2014

菌種	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	由来	分離年
<i>C. tropicalis</i>	16	0.25 - 32	16	腹水	2001～2007年 ⁸⁾
	2	1 - 2	—	血液、カテーテル	2004～2007年 ⁹⁾
	2	1 - >64	—	血液、カテーテル	2002～2008年 ¹⁰⁾
	7	1 - >64	—	血液、カテーテル	2003～2008年 ¹¹⁾
	4	0.5 - 2	—	血液	2007～2011年 ¹²⁾
	10	0.5 - 64	8	呼吸器材料等 ^{a)}	2010～2011年 ¹³⁾
<i>C. lusitanae</i>	2	2	—	血液、カテーテル	2003～2008年 ¹¹⁾

—：未検討

MIC 範囲：各菌株における MIC の範囲（検討された全菌株で同一の値の場合は 1 点のみを記載）

a) 呼吸器材料、尿、消化器材料、穿刺液及びその他（膿、中耳、ドレーン及びカテーテル）

機構は、腔分泌物由来株の本薬に対する感受性について、*C. glabrata* における MIC 範囲は国内及び海外でそれぞれ 0.25～>64 及び 2～128µg/mL、*C. krusei* の MIC 範囲は国内及び海外でそれぞれ ≥ 64 及び 1～128µg/mL、*C. parapsilosis* の MIC 範囲は海外では 0.25～32µg/mL であることを踏まえ、これらの菌種に対する本薬の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C. glabrata については、CLSI 及び European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing（以下、「EUCAST」）のいずれも MIC が 32µg/mL 以上の場合に「用量依存的感性」又は「耐性」と分類されることから、MIC が 16µg/mL 以下の場合には有効であると考え。A0561023 試験で分離された *C. glabrata*（1 株）の MIC は 8µg/mL であり、当該被験者の単回投与後第 7、14 及び 28 日の真菌学的効果はいずれも「消失」であった。

C. krusei では CLSI 及び EUCAST いずれも感受性分類の指標となる MIC はないが、国内及び海外における MIC 範囲（それぞれ ≥ 64 及び 1～128µg/mL）を踏まえ、*C. krusei* が原因菌である外陰腔カンジダ症に対して本薬の有効性は期待できない可能性がある。

C. parapsilosis では CLSI 及び EUCAST のいずれも MIC が 4µg/mL 以上の場合に「用量依存的感性」又は「耐性」と分類されることから、MIC が 2µg/mL 以下の場合有効であると考え。A0561023 試験で分離された *C. parapsilosis*（2 株）の MIC はいずれも 1µg/mL であり、各被験者の単回投与後第 7、14 及び 28 日の真菌学的効果はいずれも「消失」であった。

以上より、CLSI 又は EUCAST の感受性分類において「用量依存的感性」又は「耐性」と分類される感受性を示す *C. glabrata* 及び *C. parapsilosis*、並びに *C. krusei* による外陰腔カンジダ症については、本薬カプセル剤（以下、「本剤」）150mg 単回経口投与が有効性を示さない可能性があると考え。したがって、本剤単回経口投与で効果が認められない場合には、他の薬剤に変更する等の適切な処置を行う必要がある旨を医療関係者向けの情報提供用資材で注意喚起するとともに、*Candida* 属の国内臨床分離株の本薬に対する感受性を本剤の添付文書に追記し、情報提供することとした。

機構は、以下のように考える。

Candida 属の本薬に対する感受性について、*C. albicans*、*C. glabrata*、*C. krusei* 及び *C. tropicalis* の一部に低感受性株が認められているものの（表 1 及び表 2）、2000～2011 年に国内で分離された外陰腔カンジダ症以外の真菌感染症由来の臨床分離株はいずれの菌種も本薬に対する感受性に経年的な低下傾向は認められず、外陰腔カンジダ症患者由来の国内臨床分離株と比較して、*C. albicans*、*C. glabrata* 及び *C. krusei* について本薬に対する感受性に特段の差異はないとする申請者の説明を受け入れ可能と判断した。また、本剤単回経口投与で効果が認められない場合、他の薬剤に変更する等の適切な処置を行う必要がある旨を情報提供用資材で注意喚起すること、*Candida* 属の国内臨床分離株の本薬

血漿中、血清中、腔組織中及び腔分泌物中の本薬濃度測定には、ガスクロマトグラフィー（定量下限：血漿中、腔組織中及び腔分泌物中 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）、高速液体クロマトグラフィー/紫外線吸光度検出（定量下限：血清中 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、尿中 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）又は液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（定量下限：血漿中及び腔分泌物中 0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）が用いられた。

生物学的同等性試験（5.3.1.2.1：056-240 試験＜19■■年■月～19■■年■月＞）

外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 14 例）を対象に、海外治験用カプセル剤と海外治験用錠剤 B の生物学的同等性を検討することを目的として、2 処置 2 期クロスオーバー試験が実施された¹⁵⁾。結果は表 3 のとおりであり、血漿中の最高濃度（以下、「 C_{max} 」）及び投与開始から無限時間までの濃度－時間曲線下面積（以下、「 AUC_{inf} 」）の幾何平均比の 90%信頼区間はいずれも 0.80～1.25 の範囲内であり、海外治験用カプセル剤と海外治験用錠剤 B の生物学的同等性が示された。

表 3 海外治験用カプセル剤及び海外治験用錠剤 B 投与時の薬物動態パラメータの比較

投与群	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	幾何平均比 [90%信頼区間] (海外治験用錠剤 B/海外治験用カプセル剤)	
				C_{max}	AUC_{inf}
海外治験用カプセル剤 50mg \times 4	14	4.25 \pm 0.68	176 \pm 29.3	—	—
海外治験用錠剤 B 200mg \times 1	14	4.21 \pm 0.72	177 \pm 30.2	0.99 [0.92, 1.07]	1.00 [0.96, 1.05]

平均値 \pm 標準偏差

<審査の概略>

海外治験用錠剤 A と国内市販用カプセル剤の関係について

申請者は、海外治験用錠剤 A と国内市販用カプセル剤の関係について、以下のように説明している。

本申請に際して実施された国内臨床試験（A0561023 試験）では国内市販用カプセル剤が、海外第 III 相試験 2 試験（056-186 試験及び 056-187 試験）では海外治験用錠剤 A が使用されている（図 1）。

海外治験用錠剤 A、米国市販用錠剤及び海外治験用錠剤 B は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 67 号 平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）における A 水準の変更に基づく溶出試験により、同等性が確認されている¹⁶⁾。

海外治験用錠剤 B は、本申請において提出された生物学的同等性試験（056-240 試験）において、海外治験用カプセル剤との生物学的同等性が示された。

また、海外治験用カプセル剤と欧州市販用カプセル剤（150mg）は、外国人健康成人を対象とした生物学的同等性試験（056-223 試験）により生物学的同等性が示されている¹⁷⁾。なお、欧州市販用カプセル剤（50、100 及び 150mg）は■■■■■■■■■■であり、欧州市販用カプセル剤（100mg）及び国内市販用カプセル剤（100mg）は同一処方である。

さらに、国内市販用カプセル剤については、50mg カプセルと 100mg カプセルを用いて日本人健康成人を対象とした生物学的同等性試験が実施され、これらの製剤間の生物学的同等性が示されている¹⁸⁾。

なお、米国市販用錠剤と欧州市販用カプセル剤との生物学的同等性は確認されていないが、外陰腔カ

¹⁵⁾ 各投与期の間には 14 日間の休薬期間が設けられた。各投与期では、50mg カプセル剤 4 カプセル又は 200mg 錠剤 1 錠のいずれかが投与された。

¹⁶⁾ CTD5.3.1.2.2 及び 5.3.1.2.4

¹⁷⁾ ジフルカンドライシロップ承認申請資料（CTD5.3.1.2.1）

¹⁸⁾ 初回承認申請時資料

ンジダ症に対する単回経口投与量は米国及び欧州ともに同一であり、製剤間で有効性及び安全性が異なるという知見はこれまでの長年の使用実績からは得られていないこと等から、海外治験用錠剤 A で得られた情報については、国内市販用カプセル剤の承認申請に補足的に利用することは可能と考えた。

機構は、申請者の説明を受け入れ可能と考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、本薬の薬物動態に関する資料として、日本人外陰腔カンジダ症患者を対象とした試験 1 試験、外国人女性を対象とした臨床薬理試験 2 試験、外国人健康成人及び健康高齢者を対象とした臨床薬理試験 1 試験の成績、並びに国内臨床試験 (A0561023 試験) 成績に基づく母集団薬物動態 (以下、「PPK」) 解析及び薬物動態-薬力学 (以下、「PK-PD」) 解析の結果が提出された。本項においては、日本人及び外国人患者を対象として実施された臨床試験について記述する。

(1) 外陰腔カンジダ症患者を対象とした国内臨床試験 (5.3.5.2.1 : A0561023 試験<2013 年 3 月~2013 年 11 月>)

外陰腔カンジダ症患者 157 例を対象に、本薬 150mg [国内市販用カプセル剤 (50mg) 3 カプセル] を単回経口投与した際の血漿中及び腔分泌物中本薬濃度が測定された。結果は表 4 のとおりであった。

表 4 外陰腔カンジダ症患者における血漿中及び腔分泌物中本薬濃度

		投与 2 時間後	投与 24 時間後	投与 48 時間後	投与 168 時間後
血漿中	例数	157 例	66 例	154 例	146 例
	濃度 (µg/mL)	3.76 ± 1.13	2.44 ± 0.414	1.06 ± 0.431	0.138 ± 0.115
腔分泌物中	例数	154 例	65 例	153 例	138 例
	濃度 (µg/mL) ^{a)}	1.32 ± 1.06	2.10 ± 1.03	0.839 ± 0.553	0.107 ± 0.105
	対血漿比率 (%) ^{b)}	34.8	84.4	80.6	81.4

平均値 ± 標準偏差

a) カリウム補正值

b) 個々の被験者における腔分泌物中本薬濃度の血漿中本薬濃度に対する比率 (腔分泌物中本薬濃度/血漿中本薬濃度×100) の平均値

(2) 外国人婦人科手術予定者を対象とした海外臨床薬理試験 (参考 5.3.3.2.1 : 056-218 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

腔組織切除術を含む婦人科手術予定女性 27 例を対象に、本薬 150mg [海外治験用カプセル剤 (50mg) 3 カプセル] を単回経口投与した際の血漿中及び腔組織内本薬濃度が測定された。結果は表 5 のとおりであり、腔組織内本薬濃度は血漿中本薬濃度と同程度の値で推移した。

表 5 婦人科手術予定女性における血漿中及び腔組織内本薬濃度

	投与 2 時間後	投与 6 時間後	投与 24 時間後	投与 48 時間後	投与 72 時間後
例数	5 例	6 例	6 例	5 例	5 例
血漿中濃度 (µg/mL)	2.91 ± 0.34	3.38 ± 0.43	2.28 ± 0.38	1.55 ± 0.38	0.74 ± 0.46
腔組織内濃度 (µg/g)	3.05 ± 0.24	3.18 ± 0.71	2.45 ± 0.31	1.77 ± 1.53	0.54 ± 0.56

平均値 ± 標準偏差

(3) 外国人外陰腔カンジダ症患者を対象とした海外臨床薬理試験 (参考 5.3.3.2.2 : 056-219 試験<19■■年■■月~19■■年■■月>)

外陰腔カンジダ症患者 14 例を対象に、本薬 150mg [海外治験用カプセル剤 (50mg) 3 カプセル] を単回経口投与した際の血漿中及び腔分泌物中本薬濃度が測定された。結果は表 6 のとおりであり、腔

分泌物中本薬濃度の平均値は、血漿中本薬濃度の平均値の36～71%であった。

表6 外陰腔カンジダ症患者における血漿中及び腔分泌物中本薬濃度

	投与2時間後	投与6時間後	投与24時間後	投与48時間後	投与72時間後
例数	9例	5例	14例	14例	14例
血漿中濃度 (µg/mL)	3.72 ± 1.03	3.35 ± 0.50	2.24 ± 0.32	1.34 ± 0.29	0.70 ± 0.28
腔分泌物中濃度 (µg/mL) ^{a)}	1.38 ± 0.96	2.03 ± 0.84	1.29 ± 0.71	0.48 ± 0.46 ^{b)}	0.50 ± 0.62

平均値 ± 標準偏差

a) カリウム補正值

b) 12例

(4) PPK解析 (5.3.3.5.1)

国内臨床試験 (A0561023 試験) において得られた血漿中及び腔分泌物中本薬濃度のデータ¹⁹⁾ を用いて PPK 解析 (NONMEM version 7.2.0) が実施された。

血漿中本薬濃度の最終モデルは、1-コンパートメントモデルで記述され、経口クリアランス (以下、「CL/F」)、血漿コンパートメントのみかけの分布容積 (以下、「V_p/F」) 及び吸収速度定数 (k_a) は、それぞれ 0.874L/h、34.8L 及び 3.20h⁻¹ と推定された。なお、CL/F に対して年齢及びクレアチニンクリアランス (以下、「CL_{cr}」) が、V_p/F に対して体重が、それぞれ共変量²⁰⁾ として選択された。

また、腔分泌物中本薬濃度については、腔分泌物のコンパートメントを仮定し、血漿コンパートメントに連結させた、血漿中及び腔分泌物中本薬濃度の同時解析モデルが構築され、コンパートメント解析が実施された²¹⁾。

構築された最終モデルを用いて各被験者のベイズ推定値が算出され、血漿中の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値並びに最高濃度到達時間 (以下、「T_{max}」) の中央値、腔分泌物中 (カリウム補正值) の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値並びに T_{max} の中央値が算出された。血漿中の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は、それぞれ 4.00µg/mL 及び 172µg·h/mL、T_{max} の中央値は 1.6 時間であった。腔分泌物中 (カリウム補正值) の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は、それぞれ 2.22µg/mL 及び 113µg·h/mL、T_{max} の中央値は 9.6 時間であった。また、血漿中薬物動態パラメータに対する腔分泌物中の薬物動態パラメータの比の平均値は、C_{max} で 56.8%、AUC_{inf} で 66.9%であった。

(5) PK-PD解析

本薬の薬効と最も相関する PK-PD パラメータは AUC/MIC と考えられており^{22, 23)}、AUC/MIC₉₀ ≥ 25 が効果発現の目安であると報告されている^{24, 25, 26)}。国内臨床試験 (A0561023 試験) において分離された原因菌に対する本薬の MIC、及び PPK 解析により推定された血漿中及び腔分泌物中 (カリウム補正值) の本薬の AUC_{inf} から被験者ごとに算出された AUC/MIC₉₀ は、表7のとおりであり、血漿中及び腔分泌物中本薬の AUC/MIC₉₀ は効果発現の目安 (≥ 25) を概ね達成したことを申請者は説明している。

¹⁹⁾ 血漿中本薬濃度：157例 520点、腔分泌物中本薬濃度 (カリウム補正值)：157例 507点

²⁰⁾ CL/F に対しては年齢、体重、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ及びクレアチニンクリアランスが、V_p/F に対しては体重が、共変量として検討された。

²¹⁾ 腔分泌物コンパートメントと血漿コンパートメント間の本薬の移行は、血漿中本薬の薬物動態に影響しないものと仮定されている。

²²⁾ Andes D et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 43: 2116-2120, 1999

²³⁾ Andes D et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 47: 1193-1199, 2003

²⁴⁾ Rex JH et al, *Clin Microbiol Rev*, 14: 643-658, 2001

²⁵⁾ Baddley JW et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 52: 3022-3028, 2008

²⁶⁾ 戸塚恭一, *医薬ジャーナル*, 39: 195-199, 2003

表7 国内臨床試験（A0561023 試験）において得られた原因菌の AUC/MIC₉₀

菌種 ^{b)}	例数	AUC/MIC ₉₀ ^{a)}	
		血漿中	腔分泌物中
<i>C. albicans</i>	100	979 ± 463	640 ± 284
<i>C. glabrata</i>	1	16.6	11.3
<i>C. parapsilosis</i>	2	147, 290	114, 166

a) *C. albicans* は平均値 ± 標準偏差、*C. glabrata* 及び *C. parapsilosis* は個々の値を示す。

b) *Candida spp* が 1 例から検出されたが、MIC が測定不能であったため、AUC/MIC₉₀ は算出されず。

<審査の概略>

日本人と外国人における薬物動態の異同について

機構は、日本人と外国人における本薬の薬物動態の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人及び外国人健康被験者に本薬 50、100 及び 400mg を単回経口投与した際の血漿中又は血清中の本薬の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであり、日本人と外国人との間で本薬 50～400mg を投与後の C_{max} 及び AUC_{inf} は、ほぼ同様であった。

表 8 日本人及び外国人健康被験者に本薬 50～400mg を単回経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

投与量	対象	食事条件	例数	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)
50mg	日本人 ^{c)}	絶食下	8	0.92 ± 0.03 ^{a)}	1.4 ± 0.1 ^{a)}	31.9 ± 2.3 ^{a)}	34.7 ± 1.8 ^{a)}
	外国人 ^{c)}	絶食下	8	1.22 ± 0.17 ^{a)}	1.09 ± 0.69 ^{a)}	22.2 ± 0.8 ^{a)}	39.3 ± 3.6 ^{a)}
100mg	日本人 ^{d)}	絶食下	12	2.42 ± 0.49	3.0 [1.0, 5.0] ^{b)}	34.7	121 ± 28.5
	外国人 ^{d)}	絶食下	12	2.34 ± 0.51	3.0 [2.0, 5.0] ^{b)}	35.2	114 ± 19.9
400mg	日本人 ^{c)}	食後	9	7.95 ± 0.29 ^{a)}	3.6 ± 0.3 ^{a)}	28.9 ± 1.3 ^{a)}	358 ± 22.3 ^{a)}
	外国人 ^{c, f)}	絶食下	10	7.4 ± 1.1	1.2 ± 0.4	37.1	342 ± 82.1

平均値又は平均値 ± 標準偏差

t_{1/2}: 終末相の消失半減期

a) 平均値 ± 標準誤差、b) 中央値 [範囲]、c) 初回申請時資料

d) Yeates RA et al, *Int J Clin Pharmacol Ther*, 32: 131-135, 1995、e) 血清中濃度

f) 外国人健康成人男性（薬物動態評価例数 10 例）及び外国人健康高齢被験者（薬物動態評価例数 11 例）を対象に、本薬 400mg（米国市販錠剤 200mg × 2 錠）を単回経口投与、又は本薬 400mg（2mg/mL）を静脈内投与した際の薬物動態の評価を目的とした、2 処置 2 期クロスオーバー試験（056-014 試験）。

国内臨床試験（A0561023 試験）及び海外臨床薬理試験（056-218 試験又は 056-219 試験）において、日本人及び外国人に本薬 150mg を単回経口投与 2 時間後の血漿中本薬濃度の平均値は、それぞれ 3.76 及び 2.91 又は 3.72µg/mL、投与 24 時間後ではそれぞれ 2.44 及び 2.28 又は 2.24µg/mL、投与 48 時間後ではそれぞれ 1.06 及び 1.55 又は 1.34µg/mL であり、ほぼ同様であった（「<提出された資料の概略>（1）外陰腔カンジダ症患者を対象とした国内臨床試験」、「（2）外国人婦人科手術予定者を対象とした海外臨床薬理試験」、及び「（3）外国人外陰腔カンジダ症患者を対象とした海外臨床薬理試験」の項参照）。

国内臨床試験（A0561023 試験）及び海外臨床薬理試験（056-219 試験）における本薬 150mg 単回経口投与 24 時間後及び 48 時間後の腔分泌物中本薬濃度（平均値 ± 標準偏差）は、日本人外陰腔カンジダ症患者において、それぞれ 2.10 ± 1.03 及び 0.839 ± 0.553µg/mL、外国人外陰腔カンジダ症患者でそれぞれ 1.29 ± 0.71 及び 0.48 ± 0.46µg/mL であり、日本人外陰腔カンジダ症患者において、高い傾向が認められたが、日本人外陰腔カンジダ症患者における腔分泌物中本薬濃度は、外国人外陰腔カンジダ症患者の分布の範囲を超えるものではなかった。なお、国内臨床試験（A0561023 試験）において認められた有害事象は、いずれも軽症及び中等度であり（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>（3）安全性について」の項参照）、安全性上の差異は認められていない。

以上より、日本人と外国人における本薬の薬物動態について臨床的に問題となる差異はないと考える。

機構は、以下のように考える。

日本人と外国人における本薬の薬物動態について、本薬 50、100 又は 150mg 投与時の血漿中濃度及び腔分泌物中濃度に係る薬物動態パラメータに明らかな差異は認められていないと判断することは可能と考える。

(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、日本人外陰腔カンジダ症患者を対象とした 1 試験及び外国人外陰腔カンジダ症患者を対象とした 2 試験の成績が提出された。また、参考資料として、海外 7 試験の成績が提出された。評価資料の概要は、表 9 のとおりである。

表 9 有効性及び安全性に関する臨床試験概要 (評価資料)

	相	試験名	用法・用量	例数
国内	III	A0561023	本剤 150mg 錠を単回経口投与	157
海外	III	056-186	本薬 150mg 錠を単回経口投与	217
			クロトリマゾール 100mg 腔錠を 1 日 1 回 7 日間腔内投与	212
	III	056-187	本薬 150mg 錠を単回経口投与	231
			ミコナゾール 2% クリーム 100mg を 1 日 1 回 7 日間腔内注入	210

(1) 国内臨床試験 [5.3.5.2.1 : A0561023 試験<2013 年 3 月~2013 年 11 月>]

外陰腔カンジダ症患者²⁷⁾ (目標例数 99 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て、非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された (薬物動態は「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 外陰腔カンジダ症患者を対象とした国内臨床試験」の項参照)。

用法・用量は、本剤 150mg を単回経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 157 例全例が安全性解析対象集団であった。また、組入れ時にカンジダが分離されなかった 55 例を除く 102 例が modified Intent-To-Treat (m-ITT) 集団であり、m-ITT が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である投与開始 28 日目の総合評価 (判定基準の定義は「V. その他」の項参照) の有効率 (割合)²⁸⁾ [95%信頼区間] は、74.7 [65.0, 82.9] % (74/99 例) であり、95%信頼区間の下限値は、事前に設定された閾値有効率 (38%²⁹⁾) を上回った。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 23.6% (37/157 例) に認められ、副作用 (臨床検査値異常変動を含む)³⁰⁾ は 7.6% (12/157 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は、表

²⁷⁾ 外陰腔カンジダ症の臨床症状・徴候を有し、その合計スコアが 4 以上かつ真菌培養によりカンジダが検出された患者。スコアは以下の基準で判定された。なお、臨床症状・徴候の基準が満たされた場合は、真菌培養の検査結果が得られる前に組入れ可能とされた。外陰や腔のそう痒感、外陰や腔の灼熱感、外陰の擦りむき、帯下感、外陰浮腫、外陰発赤、腔発赤 (0: 症状が認められない、1: 症状が軽度である、2: 症状が中等度である、3: 症状が重度である)、腔内容物の性状 (0: 正常、1: 粘液状、2: 糊状、3: 酒粕状、チーズ状又は顆粒状)

²⁸⁾ 有効率 (%) : 有効の例数/評価例数から判定不能を除いた例数×100

²⁹⁾ 総合評価に対する閾値有効率について、メタアナリシスの文献 (Nurbhai M et al, *Cochrane Database Syst Rev*.2009) で報告されている試験の真菌学的効果、腔カンジダ症の試験として比較的、例数が多く集積された試験 (1 群 70 例以上) の両側 95%信頼区間の下限値 (38.3%) を参考に、閾値有効率は 38%と設定された。

³⁰⁾ 治験薬との因果関係を否定できない有害事象。

10 のとおりであった。

表 10 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象	副作用
全体	37 (23.6)	12 (7.6)
下痢	3 (1.9)	3 (1.9)
悪心	3 (1.9)	3 (1.9)
発熱	2 (1.3)	1 (0.6)
気管支炎	2 (1.3)	0
膀胱炎	4 (2.5)	1 (0.6)
陰部ヘルペス	4 (2.5)	1 (0.6)
鼻咽頭炎	8 (5.1)	0
性器出血	3 (1.9)	1 (0.6)
湿疹	4 (2.5)	0

例数 (%)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は 1 例（トリコモナス性外陰部炎症）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

(2) 海外第Ⅲ相試験 [5.3.5.1.1 : 056-186 試験<19■■年■月~19■■年■月>]

外陰腔カンジダ症患者³¹⁾ [目標例数 350 例 (各群 175 例)] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検査することを目的として、クロトリマゾール錠を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が米国 17 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群は本薬 150mg を単回経口投与、クロトリマゾール群はクロトリマゾール錠 100mg を 1 日 1 回、7 日間腔内投与することと設定された。

無作為化された 432 例のうち、治験薬が投与された 429 例（本薬群 217 例及びクロトリマゾール群 212 例）が安全性解析対象集団であった。短期評価（投与開始 14 日目）については、安全性解析対象集団のうち 73 例³²⁾ を除く 356 例（本薬群 181 例及びクロトリマゾール群 175 例）が、有効性解析対象集団であった。長期評価（投与開始 35 日目）については、安全性解析対象集団のうち 80 例³³⁾ を除く 349 例（本薬群 177 例及びクロトリマゾール群 172 例）が、有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である短期評価（投与開始 14 日目）及び長期評価時（投与開始 35 日目）の臨床効果、真菌学的効果及び総合評価（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）は、表 11 のとおりであった。

³¹⁾ 臨床症状・徴候の合計スコアが 4 以上で、外陰腔カンジダ症と診断され、治験薬投与開始前に採取した検体から腔分泌物の鏡検（10%KOH）から酵母、菌糸、仮性菌糸が認められた患者。各臨床症状、徴候（腔紅斑、外陰部紅斑、外陰腔そう痒症、外陰部擦過傷、腫びらん、外陰腔浮腫）は、なし（スコア 0）、軽度（スコア 1）、中等度（スコア 2）、重度（スコア 3）で判定した。

³²⁾ ベースラインの真菌培養又は 10% KOH 鏡検陰性（本薬群 29 例及びクロトリマゾール群 29 例）、ベースラインでクラミジア等の病原体が陽性（本薬群 4 例及びクロトリマゾール群 4 例）、追跡不能（本薬群 1 例）、短期評価時に来院せず（本薬群 1 例及びクロトリマゾール群 3 例）については臨床効果及び真菌学的効果に関する解析対象集団から除外された。短期評価時の真菌学的評価の欠測（本薬群 1 例及びクロトリマゾール群 1 例）については真菌学的効果に関する解析対象集団から除外された。

³³⁾ ベースラインの真菌培養又は 10% KOH 鏡検陰性（本薬群 29 例及びクロトリマゾール群 29 例）、ベースラインでクラミジア等の病原体が陽性（本薬群 4 例及びクロトリマゾール群 4 例）、追跡不能（本薬群 1 例）については臨床効果及び真菌学的効果に関する解析対象集団から除外された。短期評価の臨床効果が「治癒」、真菌学的効果が「存続」であった本薬群 6 例及びクロトリマゾール群 7 例は、長期評価時に来院しなかったことから、これら 13 例の長期評価は、真菌学的効果を「存続」、総合評価を「無効」とし、臨床効果については解析対象集団から除外された。

表 11 056-186 試験の有効性 (有効性解析対象集団)

	短期評価 (第 14 日目)		長期評価 (第 35 日目)	
	本薬群	クロトリマゾール群	本薬群	クロトリマゾール群
総合評価				
有効例数	138/181 例	126/175 例	99/177 例	90/172 例
有効率 (%) ^{a)}	76.2	72.0	55.9	52.3
臨床効果				
治癒例数	133/182 例	118/176 例	128/171 例	123/165 例
治癒率 (%) ^{b)}	73.1	67.0	74.9	74.5
真菌学的効果				
消失例数	139/181 例	126/175 例	111/177 例	99/173 例
消失率 (%) ^{c)}	76.8	72.0	62.7	57.2

a) 有効率 (%) : 有効と判定された例数/評価例数×100

b) 治癒率 (%) : 治癒と判定された例数/評価例数×100

c) 消失率 (%) : 消失の例数/評価例数×100

有害事象は、本薬群で 30.9% (67/217 例) 及びクロトリマゾール群で 28.3% (60/212 例) に認められ、副作用³⁰⁾ は、本薬群で 27.2% (59/217 例) 及びクロトリマゾール群で 17.5% (37/212 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群	クロトリマゾール群	本薬群	クロトリマゾール群
例数	217	212	217	212
全体	67 (30.9)	60 (28.3)	59 (27.2)	37 (17.5)
頭痛	36 (16.6)	38 (17.9)	27 (12.4)	19 (9.0)
腹痛	17 (7.8)	10 (4.7)	16 (7.4)	7 (3.3)
悪心	9 (4.1)	3 (1.4)	9 (4.1)	3 (1.4)
下痢	6 (2.8)	1 (0.5)	6 (2.8)	1 (0.5)
味覚倒錯	6 (2.8)	0	6 (2.8)	0
消化不良	5 (2.3)	3 (1.4)	4 (1.8)	1 (0.5)
適用部位反応	0	5 (2.4)	0	5 (2.4)

例数 (%)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、クロトリマゾール群 1 例 (腔錠の挿入困難³⁴⁾、転帰不明) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

(3) 海外第Ⅲ相試験 [5.3.5.1.2 : 056-187 試験<19■■年■月~19■■年■月>]

外陰腔カンジダ症患者³⁵⁾ [目標例数 350 例 (各群 175 例)] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、ミコナゾール腔クリーム 2%を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が米国 16 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群は本薬 150mg を単回経口投与、ミコナゾール群はミコナゾール腔クリーム 2% の 100mg を 1 日 1 回、7 日間腔内注入することと設定された。

無作為化された 447 例のうち、治験薬が投与された 441 例 (本薬群 231 例及びミコナゾール群 210

³⁴⁾ 医師が報告した用語

³⁵⁾ 臨床症状、徴候の合計スコアが 4 以上で、外陰腔カンジダ症と診断され、かつ腔分泌物の鏡検 (10% KOH) から酵母、菌糸、仮性菌糸が認められ、治療開始前に採取した腔分泌物の培養においてカンジダ陽性であった患者。各臨床症状、徴候 (腔紅斑、外陰部紅斑、外陰腔そう痒症、外陰部擦過傷、腔びらん、外陰腔浮腫) は、なし (スコア 0)、軽度 (スコア 1)、中等度 (スコア 2)、重度 (スコア 3) でスコアが判定された。

例)が安全性解析対象集団であった。短期評価については、安全性解析対象集団のうち91例³⁶⁾を除いた350例(本薬群183例及びミコナゾール群167例)が有効性解析対象集団であった。長期評価については、安全性解析対象集団のうち116例³⁷⁾を除いた325例(本薬群171例及びミコナゾール群154例)が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である短期評価(投与開始14日目)及び長期評価時(投与開始35日目)の臨床効果、真菌学的効果及び総合効果(判定基準の定義は「V. その他」の項参照)は、表13のとおりであった。

表13 056-187試験の有効性(有効性解析対象集団)

	短期評価(第14日目)		長期評価(第35日目)	
	本薬群	ミコナゾール群	本薬群	ミコナゾール群
総合評価				
有効例数	146/183例	134/167例	89/171例	87/154例
有効率(%) ^{a)}	79.8	80.2	52.0	56.5
臨床効果				
治癒例数	142/188例	136/169例	124/172例	126/157例
治癒率(%) ^{b)}	75.5	80.5	72.1	80.3
真菌学的効果				
消失例数	148/184例	136/166例	103/170例	95/151例
消失率(%) ^{c)}	80.4	81.9	60.6	62.9

a) 有効率(%) : 有効の例数/評価例数×100

b) 治癒率(%) : 治癒の例数/評価例数×100

c) 消失率(%) : 消失の例数/評価例数×100

有害事象は本薬群で32.0%(74/231例)及びミコナゾール群で24.8%(52/210例)に認められ、副作用³⁰⁾は本薬群で25.1%(58/231例)及びミコナゾール群で14.3%(30/210例)に認められた。

いずれかの投与群で2%以上に認められた有害事象及び副作用は表14のとおりであった。

表14 いずれかの投与群で2%以上の発現が認められた有害事象(安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	本薬群	ミコナゾール群	本薬群	ミコナゾール群
例数	231	210	231	210
全体	74 (32.0)	52 (24.8)	58 (25.1)	30 (14.3)
頭痛	50 (21.6)	29 (13.8)	31 (13.4)	9 (4.3)
悪心	23 (10.0)	0	21 (9.1)	0
腹痛	10 (4.3)	1 (0.5)	9 (3.9)	0
下痢	6 (2.6)	1 (0.5)	6 (2.6)	1 (0.5)
適用部位反応	0	14 (6.7)	0	14 (6.7)
例数(%)				

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、ミコナゾール群2例(外陰腫灼熱感/外陰腫そう痒、外陰部灼熱感/そう痒各1例)に認められ、いずれも因果関係は否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

³⁶⁾ ベースラインの真菌培養又は10% KOH 鏡検陰性(本薬群26例及びミコナゾール群30例)、ベースラインにクラミジア又は他の病原体陽性(本薬群9例及びミコナゾール群8例)、追跡不能(本薬群7例及びミコナゾール群2例)、短期評価時未来院(ミコナゾール群1例)は臨床効果及び真菌学的効果の解析対象集団から除外された。短期評価時の真菌学的評価の欠測(本薬群5例及びミコナゾール群3例)は真菌学的効果の解析対象集団から除外され、短期評価時の臨床評価の欠測(本薬群1例)は臨床効果の解析対象集団から除外された。なお、短期評価時の真菌学的評価の欠測の本薬群5例中1例と、短期評価時の臨床評価の欠測の本薬群1例は、同一被験者である。

³⁷⁾ ベースラインの真菌培養又は10% KOH 鏡検陰性(本薬群26例及びミコナゾール群30例)、ベースラインにクラミジア又は他の病原体陽性(本薬群9例及びミコナゾール群8例)、追跡不能(本薬群7例及びミコナゾール群2例)、短期評価時未来院(ミコナゾール群1例)、短期評価時の真菌学的評価の欠測(本薬群5例及びミコナゾール群3例)、短期評価時の臨床評価の欠測(本薬群1例)、長期評価時未来院(本薬群12例及びミコナゾール群10例)は臨床効果及び真菌学的効果の解析対象集団から除外された。長期評価時の臨床評価欠測(本薬群3例及びミコナゾール群2例)は臨床効果の解析対象集団から除外され、長期評価時の真菌学的評価欠測(本薬群2例及びミコナゾール群5例)は真菌学的解析対象集団から除外された。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

外陰腔カンジダ症は、外陰や腔のそう痒感、灼熱感、痛み等を伴い、外陰部の浮腫、発赤、白色腔内容物等が認められる女性性器の感染症であり、腔炎と外陰炎とを合併することが多い³⁸⁾。

海外においては、外陰腔カンジダ症の治療に対して、用法・用量として、本薬 150mg 単回経口投与レジメンが 20 年以上前から承認されており、米国の「性感染症治療ガイドライン」³⁹⁾ 及び「サンフォード感染症治療ガイド 2014」⁴⁰⁾ において、本薬 150mg 単回経口投与が推奨されている。一方、本邦では、外陰腔カンジダ症に対するトリアゾール系抗真菌薬の経口剤は承認されておらず、国内診療ガイドライン³⁸⁾ では、外陰腔カンジダ症に対する治療は、腔錠又は腔坐剤の連日投与、腔錠の週 1 回投与及びこれらの治療法と局所塗布剤の併用が推奨されている。腔錠及び腔坐剤は、挿入時の痛みや不快感を訴える患者も少なくなく、患者本人が腔坐剤、腔錠、クリーム等の局所投与を行うことは一定の手技を要することから、コンプライアンスの低下につながる可能性もあり、投与が簡便な経口剤の必要性は高いと考える。なお、本薬 150mg 単回投与で十分な効果が認められなかった場合には、本薬が無効である可能性が考えられることから、本薬を再投与することは避け、他の薬剤による治療を検討することが適切であると考ええる。

本邦において、外陰腔カンジダ症の治療に対して本剤 150mg 単回経口投与を行うことについて、外陰腔カンジダ症の原因菌の多くは *C. albicans*^{41, 42)} であり、主な症状は、そう痒感、疼痛、帯下の増量等であることから、国内外とも原因菌及び病態^{38, 39)} に大きな違いはないと考える。また、国内外における原因菌の本薬に対する感受性について特段の差異はないこと（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、2) 国内外臨床分離株の本薬に対する感受性」の項参照）、及び臨床試験において、本剤の血漿中及び腔分泌物中の薬物動態は日本人と外国人でほぼ同様であった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>日本人と外国人における薬物動態の異同について」の項参照）ことから、海外において推奨されている本薬の用法・用量（150mg 単回経口投与）で実施した国内臨床試験成績に基づいて、日本人外陰腔カンジダ症患者に対する本剤の有効性及び安全性を検討することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

外陰腔カンジダ症に対する本薬の使用について、成書及び診療ガイドラインに記載されていること^{39, 40)}、国内外において外陰腔カンジダ症の原因菌及び病態に差異はないと考えること、国内外における原因菌の本薬に対する感受性について特段の差異はないと考えること等を踏まえ、海外の推奨用法・用量（150mg 単回経口投与）を用いた国内臨床試験成績をもとに、日本人外陰腔カンジダ症患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

³⁸⁾ 日本性感染症学会編, 性感染症診断・治療ガイドライン 2011, 日本性感染症学会誌, 22: 87-91, 2011

³⁹⁾ Workowski KA et al, *MMWR Recomm Rep*, 2010 Dec 17: 59(RR-12): 1-110

⁴⁰⁾ Gilbert DN et al, *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2014 44th Ed.*

⁴¹⁾ 関博之ら, *臨床婦人科産科*, 59: 607-609, 2005

⁴²⁾ Quan M et al, *Postgrad Med*, 122: 117-127, 2010

(2) 有効性について

機構は、以下の検討より、外陰腔カンジダ症に対する本剤 150mg 単回経口投与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、専門協議において議論したい。

国内臨床試験（A0561023 試験）における有効性について

申請者は、外陰腔カンジダ症に対する本剤単回経口投与の有効性について、以下のように説明している。

国内臨床試験（A0561023 試験）における総合評価、臨床効果及び真菌学的効果（定義は「V. その他」の項参照）は、表 15 のとおりであった。また、ベースラインに分離同定された *Candida* 属 104 株（*C. albicans* : 100 株、*C. glabrata* : 1 株、*C. parapsilosis* : 2 株及び *Candida spp* : 1 株）のうち、*C. albicans* の消失率は、第 28 日目で 86.6% (84/97 例) であり、*C. glabrata* (1 株) 及び *C. parapsilosis* (2 株) は、第 7 日目に、菌消失が認められた。

表 15 国内臨床試験（A0561023 試験）の有効性（m-ITT 集団）

	本剤 150mg 単回経口投与		
	第 7 日目	第 14 日目	第 28 日目
総合評価			
例数	95 例	100 例	102 例
有効例数	31/92 例	52/96 例	74/99 例
有効率 ^{a)} [95%信頼区間]	33.7 [24.2%, 44.3%]	54.2 [43.7%, 64.4%]	74.7 [65.0%, 82.9%]
臨床効果			
例数	99 例	101 例	102 例
治癒率 ^{b)}	34.8 (32/92)	57.3 (55/96)	81.6 (80/98)
真菌学的効果			
例数	95 例	100 例	102 例
消失率 ^{c)}	95.7 (90/94)	89.8 (88/98)	85.9 (85/99)

% (例数)

a) 有効率 (%) : 有効の例数/評価例数から判定不能を除いた例数×100

b) 治癒率 (%) : 治癒の例数/評価例数から判定不能を除いた例数×100

c) 消失率 (%) : 消失の例数/評価例数から判定不能を除いた例数×100

また、重症度別の投与開始 28 日目の有効性については、表 16 のとおりであり、有効性に対する重症度の影響は、ほぼ、認められなかった。

表 16 国内臨床試験（A0561023 試験）における試験開始前の臨床症状の重症度別の有効性（m-ITT 集団）

	臨床症状の重症度	有効性 ^{a)}
総合効果	軽症	5/10 (50.0)
	中等症	55/71 (77.5)
	重症	14/18 (77.8)
臨床効果	軽症	5/9 (55.6)
	中等症	60/71 (84.5)
	重症	15/18 (83.3)
真菌学的効果	軽症	5/9 (55.6)
	中等症	63/72 (87.5)
	重症	17/18 (94.4)

例数 (%)

a) 算出方法は以下のとおり。

総合評価：有効率 (%) = 有効の例数/評価例数から判定不能を除いた例数×100

臨床効果：治癒率 (%) = 治癒の例数/評価例数から判定不能を除いた例数×100

真菌学的効果：消失率 (%) = 消失の例数/評価例数から判定不能を除いた例数×100

以上より、国内臨床試験（A0561023 試験）において、外陰腔カンジダ症に対する本剤の有効性が示

されたと考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験（A0561023 試験）では、投与開始 28 日目の総合評価の有効率 [95%信頼区間] は、74.7 [65.0, 82.9] % (74/99 例) であり、95%信頼区間の下限値は、事前に設定された閾値有効率 (38%) を上回っており、得られた試験成績を踏まえると、本剤の有効性が示されたと判断することは可能と考える。

(3) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下の検討を行ったところ、外陰腔カンジダ症患者に対する本剤の単回経口投与は忍容可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

1) 国内臨床試験（A0561023 試験）における安全性について

機構は、国内臨床試験（A0561023 試験）における本剤の単回経口投与時の安全性について、以下のように考える。

国内臨床試験（A0561023 試験）において認められた有害事象により（「<提出された資料の概略> (1) 国内臨床試験」の項参照）、消化器系に関する事象⁴³⁾ が最も多く認められた [5.1% (8/37 例)] もの、全て軽度又は中等度であった。この他、死亡及び重篤な有害事象は認められなかったこと、中止に至った有害事象は国内臨床試験（A0561023 試験）で 1 例（トリコモナス性外陰部腔炎）に認められたが、本剤との因果関係は否定され転帰は回復であったこと、既に添付文書で注意喚起されている肝機能障害や QT 延長等の心機能に関する事象の発現状況に関して、特段の懸念は認められなかったことから、本剤の単回経口投与時の安全性について新たな懸念はないと考える。

2) 製造販売後の安全性情報について

申請者は、本剤の製造販売後の安全性について、以下のように説明している。

本剤の定期的安全性最新報告（2011 年 3 月 3 日～2014 年 3 月 2 日）の期間中に、2348 例の有害事象発現が報告された。この報告期間において、重要な特定されたリスクであるアナフィラキシー、重症皮膚副作用、肝毒性、QT 延長/*Torsades de pointes* については、リスクベネフィットバランスに変更はないと判断された。

なお、妊娠の第 1 三半期における本薬の経口投与は、奇形全体ではリスクの増加は認められなかったが（奇形の有病率：投与群 2.86%、非投与群 2.60%、オッズ比 [95%信頼区間] 1.06 [0.92, 1.21]）、ファロー四徴症の発現リスクが高かった（ファロー四徴症の有病率：投与群 0.10%、非投与群 0.03%、オッズ比 [95%信頼区間] 3.16 [1.49, 6.71]）との報告がある⁴⁴⁾。妊婦又は妊娠している可能性のある患者への本剤投与は既に添付文書において禁忌と設定していることから、今後もこれまでと同様の注意喚起を行い、医療関係者に対して確実な情報提供と適正な使用に関する理解を促すこととする。

⁴³⁾ MedDRA 器官別大分類の「胃腸障害」に分類された事象。

⁴⁴⁾ Mølgaard-Nielsen D et al, *N Engl J Med*, 369: 830-839, 2013

機構は、以下のように考える。

本剤の製造販売後の安全性情報において、特段懸念される有害事象及び副作用は認められていないと考えるものの、ファロー四徴症等の重篤性が高い先天奇形については、引き続き安全性情報を収集するとともに、得られた情報については適宜情報提供をする必要があると考える。

(4) 効能・効果及び用法・用量について

機構は、「(1) 臨床的位置付けについて」、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項における検討、並びに類薬における効能・効果を踏まえ、本剤の効能・効果及び用法・用量は、申請のとおり、それぞれ「カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎」及び「通常、成人にはフルコナゾールとして 150mg を 1 回経口投与する。」とすることは適切と判断した。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請にかかる本剤の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。

外陰膣カンジダ症に対する本剤 150mg 単回経口投与の有効性は、国内臨床試験 (A0561023 試験) により確認されており、安全性については、本剤の定期的安全性最新報告において、特段の安全性の懸念は認められていない (「(3) 安全性について、2) 製造販売後の安全性情報について」の項参照)。

また、外陰膣カンジダ症以外の深在性真菌症に対しては男女ともに使用実績があること、外陰膣カンジダ症への投与量は既承認の用法・用量の範囲内であることから新たな安全性上の懸念はないと考える。

以上より、本剤で実施している通常の医薬品安全性監視活動及び通常のリスク最小化活動を引き続き行い、得られた情報を基に必要に応じて新たな安全性監視活動の実施を検討する。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は受け入れ可能であり、製造販売後において新たな調査等を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考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

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機構の判断

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、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) 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。

IV. 総合評価

提出された資料から、*Candida* 属を原因とする外陰腔カンジダ症に対する本剤の有効性は示され、安全性は既知の安全性プロファイルと同様であることから許容可能と考える。なお、機構は、以下の点について、専門協議において議論したいと考える。

- 有効性及び安全性について
- 製造販売後の検討事項について

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、本剤を承認して差し支えないと考える。

V. その他

国内臨床試験（A0561023 試験）及び海外臨床試験（056-186 試験及び 056-187 試験）における評価項目の判定基準の定義は、表 17 のとおりであった。

表 17 国内臨床試験（A0561023 試験）及び海外臨床試験（056-186 試験及び 056-187 試験）における評価項目の判定基準の定義

項目	判定基準	定義
A0561023 試験		
臨床効果	治癒	臨床症状が消失した場合。
	改善	臨床症状が改善した場合（臨床症状の合計スコアが投与前と比較し減少した場合）。
	無効	「治癒」及び「改善」の基準を満たさない場合又は対象疾患に対して他の全身性抗真菌薬又は局所性（外陰又は腔内）抗真菌薬が投与された場合。
	判定不能	各項目が未実施等により判定されなかった場合。対象疾患以外の感染症のため、他の全身性抗真菌薬又は局所性（外陰又は腔内）抗真菌薬が投与された場合。
真菌学的効果	消失	Day 1 で分離された原因菌が適切に採取・培養された検体（腔分泌物）から分離されない場合。
	存続	Day 1 で分離された原因菌が腔分泌物から分離される場合。又は、対象疾患に対して他の全身性抗真菌薬又は局所性（外陰又は腔内）抗真菌薬が投与された場合。
	判定不能	何らかの理由により真菌学的効果が判定できない場合（治験薬投与開始前の腔分泌物から原因菌が同定されなかった場合等）。対象疾患である外陰腔カンジダ症以外の感染症のため、他の全身性抗真菌薬又は局所性（外陰又は腔内）抗真菌薬が投与された場合。
総合評価	有効	臨床効果が「治癒」かつ真菌学的効果が「消失」と評価された被験者。
	無効	臨床効果が「無効」又は真菌学的効果が「存続」と評価された被験者及び臨床効果が「改善」かつ真菌学的効果が「消失」と評価された被験者。
056-186 試験及び 056-187 試験		
臨床効果	治癒	ベースライン時に認められた症状、徴候が完全に消失した場合。
	改善	重症度の低下、及び、完全には消失しないものの、ベースライン時に認められた症状、徴候が減少した場合。
	無効	ベースライン時と比較して、症状、徴候に変化がない、変化が不十分、又は悪化した場合。
真菌学的効果	消失	腔分泌物培養及び鏡検（10% KOH）のいずれも陰性の場合。
	存続	腔分泌物培養又は鏡検（10% KOH）が陽性の場合。
総合評価	有効	短期評価においては、臨床効果が「治癒」又は「改善」、真菌学的効果が「消失」であった被験者。長期評価においては、臨床効果が「治癒」かつ真菌学的効果が「消失」であった被験者。

審査報告 (2)

平成 27 年 4 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名] ジフルカンカプセル 50mg、同カプセル 100mg
[一 般 名] フルコナゾール
[申 請 者 名] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 5 月 29 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) に記載した機構の判断は支持され、以下の点について対応を行った。

製造販売後の検討事項について

製造販売後の検討事項に対する機構の判断（「審査報告 (1)」、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (5) 製造販売後の検討事項について」の項参照）について、専門委員から追加で以下のような意見が出された。

- 「妊婦又は妊娠している可能性のある患者」に対して本剤は禁忌であることについて、添付文書において既に注意喚起されているものの、産婦人科領域における本剤の使用経験は限られていると考えられることから、「妊婦又は妊娠している可能性のある患者」に対して本剤は禁忌である旨の内容に絞った情報提供用資材等を作成し、医療現場に注意喚起を行うことが適切と考える。
- 本剤の適正使用を推進するため、外陰腔カンジダ症の診断方法については、情報提供用資材等に適切に記載し、情報提供する必要があると考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、情報提供用資材等を用いて「妊婦又は妊娠している可能性のある患者」に対して本剤は禁忌である旨の注意喚起を徹底すること、外陰腔カンジダ症の診断方法等についても情報提供用資材等に記載し、適正使用を推進することを申請者に指示し、申請者は了解した。

III. 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・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] カンジダ属及びクリプトコッカス属による下記感染症
真菌血症、呼吸器真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防

カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎

(下線部追加)

[用法・用量]

成人

カンジダ症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～100mg を 1 日 1 回経口投与する。

クリプトコッカス症：通常、成人にはフルコナゾールとして 50～200mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1 日量として 400mg まで増量できる。
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：成人には、フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回経口投与する。

カンジダ属に起因する膣炎及び外陰膣炎：通常、成人にはフルコナゾールとして 150mg を 1 回経口投与する。

小児

カンジダ症：通常、小児にはフルコナゾールとして 3mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。

クリプトコッカス症：通常、小児にはフルコナゾールとして 3～6mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、重症又は難治性真菌感染症の場合には、1 日量として 12mg/kg まで増量できる。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防：小児には、フルコナゾールとして 12mg/kg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

ただし、1 日量として 400mg を超えないこと。

新生児

生後 14 日までの新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 72 時間毎に投与する。

生後 15 日以降の新生児には、フルコナゾールとして小児と同じ用量を 48 時間毎に投与する。

(下線部追加)