イトリゾール内用液１％

CTD　第２部　資料概要

2.2　緒言

ヤンセン ファーマ株式会社

2.2 緒言

イトラコナゾールは, 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剤で, 広範で強い抗真菌活性と優れた組織移行性を有しており, カプセル剤, 内用液, 注射剤の 3 製剤が開発されている。カプセル剤は 1987 年にメキシコで承認されて以来, 米国, 英国及びドイツを含む 99 ヵ国で承認されている。内用液は 1996 年にメキシコ, 1997 年に米国で承認されて以来, 英国及びドイツを含む 57 ヵ国で承認され, 注射剤は 1999 年に米国で承認されて以来, 17 ヵ国で承認されている。

国内では, カプセル剤が 1993 年 7 月にイトリゾール®カプセル 50 の販売名で初回の承認を受け, 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, スポロトリックス属, 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の適応症を取得し, 1999 年 6 月には, 爪白癬, 爪カンジダ症及びカンジダ性爪囲爪炎の追加効能の承認を取得した。2001 年 3 月に再審査を終了し, 更に 2004 年 2 月に爪白癬についてのパルス療法の承認を取得している。一方, 内用液と注射剤については, 国内の開発が進行し, 注射剤については, 2003 年 6 月に輸入承認申請を行った。

イトラコナゾール内用液は, 溶解補助剤ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンによりイトラコナゾールを液剤化した 1%内用液であり, 以下の特長を持つ。

① 嚥下障害や咽頭痛等の自覚症状を訴え, 錠剤やカプセル剤等固形剤の服薬が困難な患者において服薬が容易である。
② H_2 遮断薬やプロトンポンプ阻害薬等の使用による制酸条件下においても吸収に影響を受けにくく, これら薬剤の併用による影響を考慮する必要がない[1-4]。
③ 空腹時での吸収が良好であるため, 食事のできない患者の服薬においても十分な血中濃度が得られ, 効果が期待できる。

イトラコナゾール内用液の臨床開発は, 欧米を中心に進められ, 上記の特長を持つ製剤として, 口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症の患者に対して有用であることが示された。

国内では, 第 I 相試験にて, 日本人における安全性と薬物動態が検討され, イトラコナゾール内用液の忍容性は良好であること, また, 空腹時での吸収が良好であることが示された。

国内の口腔咽頭カンジダ症の患者を対象とした臨床試験では, イトラコナゾール内用液の有効性はカプセル剤に劣らず, 安全性においては, その使用に際し溶解補助剤のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに基づくと考えられる副作用（胃腸障害）の発現に留意すべきことが示されたが, 新たな副作用は認められなかった。

米国での食道カンジダ症の患者を対象とした臨床試験では, イトラコナゾール内用液の有効性及び安全性はフルコナゾール錠剤と同様であった。

これらの結果より, イトラコナゾール内用液は口腔咽頭カンジダ症及び食道カンジダ症に対して十分な効能・効果を持つものと判断し, イトリゾール内用液 1%（1mL 中にイトラコナゾール 10mg を含有する内用液）の輸入承認申請を行うものである。

参考文献

1) Lim SG, Sawyerr AM, Hudson M, Sercombe J, Pounder RE. Short report: the absorption of fluconazole and itraconazole under conditions of low intragastric acidity. Aliment Pharmacol Ther 1993 Jun; 7: 317-21.

2) Stein AG, Daneshmend TK, Warnock DW, Bhaskar N, Burke J, Hawkey CJ. The effects of H_2-receptor antagonists on the pharmacokinetics of itraconazole, a new oral antifungal. Br J Clin Pharmacol 1988; 27(1): 105-6.

3) Jaruratanasirikul S, Sriwiriyajan S. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. Eur J Clin Pharmacol 1998 ; 54: 159-61.

4) Haria M, Bryson HM,Goa KL. Itraconazole - A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of superficial fungal infections. Drugs 1996 Apr; 51(4): 585-620.