

## 生物学的同等性試験におけるイトリゾール®カプセル 50 のロット間での統計学的有意差が本剤の有効性及び安全性に与える影響について

イトリゾール®カプセル 50 は、1993 年に内臓真菌症（深在性真菌症）、深在性皮膚真菌症及び表在性皮膚真菌症を適応症として承認され、その後、1999 年に爪白癬等の適応を追加、2004 年及び 2006 年にはそれぞれ爪白癬のパルス療法および注射剤からの切り替えとしての新用法・用量が承認されている。

近年製造され、市販されているイトリゾール®カプセル 50 は、承認された溶出規格（規定時間：90 分、溶出率：70%以上）を満たしているが、その溶出速度は公的溶出試験成績として公表されているものよりも速くなる傾向にあった。そのため、溶出速度が公的溶出試験成績とほぼ同じロットと、溶出速度が公的溶出試験成績よりも速いロット間での生物学的同等性試験を実施した。その結果、ロット間で統計学的に有意な差が認められた。

これらイトリゾール®カプセル 50 のロット間で、曝露量（ $C_{max}$  及び AUC）に統計学的に有意な差があったことが本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響について、市販後調査等のデータ及び文献情報から検討した。

### 1. 有効性について

本剤は抗真菌剤であり、血中又は組織中の薬物濃度が、感染真菌の MIC を上回ることによって抗菌作用を示す。当該生物学的同等性試験では、試験製剤（溶出速度が公的溶出試験成績よりも速いもの）と標準製剤（溶出速度が公的溶出試験成績とほぼ同じもの）との間で統計学的に有意な差があったものの、近年製造され、市販されているイトリゾール®カプセル 50 は標準製剤と比べ血中濃度は高く推移しており、抗真菌剤としての有効性に懸念はないものとする。なお、各真菌に対するイトラコナゾールの MIC を文献にて確認したところ、2005 年の MIC データは、承認申請時（1991 年）又は注射剤の承認申請時（2000 年）と同様の値を示しており（表 1）、承認申請時に得られた治験成績に基づくイトリゾール®カプセル 50 の有効性は維持されていると考える。

表 1 主な深在性真菌に対するイトラコナゾールの抗菌活性<sup>i,ii,iii,iv</sup>

菌種	報告年	株数	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
			Range	MIC50	MIC90
<i>Candida albicans</i> Setotype A	1991	23	0.098(幾何平均)		
	2000	37	0.0156-0.25	0.0313	0.0313
	2005	333	=<0.0039-0.5	0.016	0.016
<i>C.glabrata</i>	1991	8	0.958(幾何平均)		
	2000	20	0.5->8	0.5	8

菌種	報告年	株数	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
			Range	MIC50	MIC90
	2005	107	0.016->8	0.25	0.5
<i>C.tropicalis</i>	1991	7	1.534(幾何平均)		
	2000	20	0.0156->8	0.125	0.5
	2005	46	0.031-1	0.125	0.25
<i>C.parapsilosis</i>	1991	6	0.0013(幾何平均)		
	2000	17	0.0313-0.5	0.125	0.5
	2005	27	0.016-0.063	0.031	0.063
<i>C.krusei</i>	1991	2	0.028(幾何平均)		
	2000	11	0.25-1	0.5	1
	2005	14	0.125-2	0.25	1
<i>C.guilliermondii</i>	1991	1	0.04(幾何平均)		
	2000	12	0.25-4	0.5	1
	2005	8	0.125-0.25	0.25	0.25
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1991	15	0.031(幾何平均)		
	2000	5	0.0313-0.5	0.25	0.5
<i>Trichosporon cutaneum</i>	1991	3	0.013(幾何平均)		
	2000	5	0.5	0.5	0.5
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1991	9	0.063(幾何平均)		
	2000	29	0.156-1	0.5	0.5
	2005	17	0.063->8	0.125	0.25
<i>Asp. flavus</i>	1991	1	0.08(幾何平均)		
	2000	13	0.125-0.5	0.5	0.5
<i>Asp. niger</i>	1991	2	5(幾何平均)		
	2000	15	0.5-1	0.5	1
	2005	1	0.5		
<i>Asp. nidulans</i>	1991	1	0.02(幾何平均)		

幾何平均：検討した菌株での抗菌活性を示すイトラコナゾール濃度の幾何平均

## 2. 安全性について

近年製造された製剤は溶出速度が速くなる傾向にあり、出荷時期による安全性を検討するため、公的溶出試験が導入された2006年を含む2004年～2009年の年次毎の副作用報告件数の推移に特異的な傾向があるか否かを検討した。また、イトリゾール®カプセル

50 の 400 mg/日パルス療法特定使用成績調査結果を基に、経時的に副作用発現頻度及び傾向に差異があるか検討した。

#### 1) 年次毎の副作用報告件数の推移<sup>v</sup>

検討した期間 (2004 年～2009 年) で、それぞれ年間に報告された副作用の総件数は、1126 件 (2004 年)、1091 件 (2005 年)、840 件 (2006 年)、504 件 (2007 年)、597 件 (2008 年)、472 件 (2009 年) と、約 500～1000 件/年であり、経年的に漸次減少傾向を示していた。なお、2004 年～2006 年次は、後述するイトラコナゾールパルス療法の特定使用成績調査を同時期に実施しており、同調査にて報告された件数が、141 件/1126 件 (2004 年)、280 件/1091 件 (2005 年)、21 件/840 件 (2006 年) を占めていた。発現傾向については、心・肺・肝・腎・神経系等、生命危機に至る重大な副作用を含め、全ての副作用について、器官別大分類－基本語毎に検討したが、年次毎に発現頻度及び発生した副作用のタイプに特異的な傾向は認められなかった。また、特定の施設から特定の副作用が突出して多く報告されるような傾向も認められなかった。発現頻度については、年次毎の副作用発現総件数を該当年のイトリゾール<sup>®</sup>カプセル 50 出荷数量で除した値を指標として検討した結果、報告件数と同様に、経年的に漸次減少傾向を示していた。

#### 2) イトラコナゾールパルス療法特定使用成績調査の結果<sup>vi</sup>

イトリゾール<sup>®</sup>カプセル 50 の 400 mg/日パルス療法での安全性及び有効性を検討することを目的として、2004 年 4 月 1 日から 2006 年 4 月 30 日までの期間、796 施設において特別調査 (連続調査方式) を実施した。この間、2629 例の患者が登録され、2609 例の調査票が回収、固定された。なお、2609 例のうち、調査要件を満たさなかった 77 例を除く 2532 例を安全性集計対象症例とした。当該調査期間に発現した有害事象及び副作用の月次別推移を表 2 及び表 3 に示す。いずれの月においても 10 %未満の発現頻度で推移しており、特段の傾向は認められなかった。

以上、重大な副作用を含め、副作用の発現種類に特段の傾向が認められないこと、また、イトラコナゾールパルス療法の特定使用成績調査の結果からは、有害事象及び副作用発現頻度が毎月 10 %未満で推移していることから、近年製造されたイトリゾール<sup>®</sup>カプセル 50 投与により、特記すべき安全性上の問題はないものと考えている。

以上、本剤の副作用発現について、ロット間差の直接比較はできなかったが、近年複数のロットが市販されていることを考慮すると、ロット毎に有害事象の発現傾向や頻度は異ならないと推察した。よって、今回ロット間で曝露量に統計学的に有意な差があったものの、本剤の安全性に大きく影響するものではないと考える。

### 3. イトリゾール<sup>®</sup>カプセル 50 の溶出曲線がロット間で異なったことの真因の検討について

近年製造されたイトリゾール<sup>®</sup>カプセル 50 を投与したときの有効性及び安全性に問題はないと考えているものの、イトリゾール<sup>®</sup>カプセル 50 がロット間で溶出プロファイルが異なった真因については、現在検討中である。イトリゾール<sup>®</sup>カプセル 50 の製造バッチの記録を確認したが、溶出プロファイルの違いとなる特異的要因は認められなかった。今後、含有される賦形剤の特性と溶出プロファイルとの関係について検討する予定である。さらに、これら製剤学的検討に加え、*in vitro-in vivo* 相関性についても検討する予定である。

会社として、今回実施した生物学的同等性試験の結果を真摯に受け止め、ロット間での溶出性の違いの真因を検討し、可能な限り早く本問題を解決していきたいと考えている。

#### まとめ

近年製造され販売されているイトリゾール<sup>®</sup>カプセル 50 は、承認された溶出規格を満たしているものの、その溶出速度は公的溶出試験成績として公表されているものよりも速くなる傾向にあった。溶出速度が大きくなるロット間では、その曝露量に統計学的に有意な差が認められたが、この差は、上述したように、イトリゾール<sup>®</sup>カプセル 50 の有効性及び安全性に影響するものではないと考える。

しかしながら、会社としてはこの溶出速度のばらつきを重要な問題と考え、その真因を検討し、可能な限り早く本問題の解決に繋がりたいと考える。

表 2 有害事象の月次別推移

調査期間	2004												2005												2006				計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4				
投与例数	159	759	1482	1913	1846	1201	578	283	185	131	101	85	83	88	122	141	135	113	47	20	3	0	0	0	0	2532			
発現例数	3	21	50	92	61	24	13	17	7	3	2	3	2	5	6	2	5	3	1	0	0	0	0	0	0	299			
発現件数	3	31	63	137	94	30	17	23	7	4	2	3	4	8	8	2	5	5	2	0	0	0	0	0	0	448			
発現率	1.89%	4.08%	4.25%	7.16%	5.09%	2.50%	2.94%	8.13%	3.78%	3.05%	1.98%	3.53%	4.82%	9.09%	6.56%	1.42%	3.70%	4.42%	4.26%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	17.69%			
感染症および寄生虫症	0	0	4	1	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9			
良性、悪性および詳細不明の新生物*	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
代謝および栄養障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
精神障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2			
神経系障害	1	0	2	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	8			
眼障害	0	0	1	0	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6			
心臓障害	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2			
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3			
胃腸障害	2	3	3	6	5	2	1	3	1	0	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	31			
肝胆道系障害	0	0	1	16	5	3	0	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30			
皮膚および皮下組織障害	0	2	15	9	3	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	33			
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
腎および尿路障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
生殖系および乳房障害	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2			
全身障害および投与局所様態	0	4	3	15	2	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30			
臨床検査	0	20	32	82	74	21	11	15	2	4	0	3	4	3	5	0	4	4	2	0	0	0	0	0	0	286			

\*(嚢胞およびポリープを含む)

表 3 副作用の月次別推移

調査期間	2004												2005												2006				計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4				
投与例数	159	759	1482	1913	1846	1201	578	283	185	131	101	85	83	88	122	141	135	113	47	20	3	0	0	0	0	2532			
発現例数	3	19	39	87	55	22	13	14	5	3	2	2	2	5	6	2	5	3	1	0	0	0	0	0	0	271			
発現件数	3	27	50	131	88	28	17	20	5	4	2	2	4	8	8	2	5	5	2	0	0	0	0	0	0	411			
発現率	1.89%	3.56%	3.37%	6.85%	4.77%	2.33%	2.94%	7.07%	2.70%	3.05%	1.98%	2.35%	4.82%	9.09%	6.56%	1.42%	3.70%	4.42%	4.26%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	16.23%			
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
代謝および栄養障害	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
精神障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2			
神経系障害	1	0	2	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	8			
眼障害	0	0	1	0	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6			
心臓障害	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3			
胃腸障害	2	2	3	6	5	2	1	3	1	0	0	0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	30			
肝胆道系障害	0	0	1	16	5	3	0	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30			
皮膚および皮下組織障害	0	2	10	8	3	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	26			
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
腎および尿路障害	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1			
生殖系および乳房障害	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2			
全身障害および投与局所様態	0	4	3	15	2	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30			
臨床検査	0	17	28	78	69	20	11	14	2	4	0	2	4	3	5	0	4	4	2	0	0	0	0	0	0	267			

---

<sup>i</sup> 内田 et. al, 新トリアゾール系抗真菌剤 Itraconazole の深在性真菌症患者分離株に対する *in vitro* 抗菌活性 ; The Japanese Journal of Antibiotics 44-5, 1991, 562

<sup>ii</sup>内田 et. al, 新トリアゾール系抗真菌剤 Itraconazole の皮膚真菌症患者分離株に対する *in vitro* 抗菌活性 ; The Japanese Journal of Antibiotics 44-5, 1991, 571

<sup>iii</sup> Tawara et. al., In vitro Activities of a New Lipopeptide Antifungal Agent, FK463, against a Variety of Clinically important Fungi, Antimicrobial Agenets and Chemotherapy, Jan 2000, 57

<sup>iv</sup> 山口 et. al., Japan Antifungal Surveillance Program による真菌臨床分離株の抗真菌薬感受性に関する調査 (3) : 2005 年度報告 ; 日本臨床微生物学雑誌、19(3), 2009, 128

<sup>v</sup> ヤンセンファーマ株式会社 社内資料

<sup>vi</sup> ヤンセンファーマ株式会社 社内資料 イトラコナゾールパルス療法の特定使用成績調査最終報告書