

新規なイトラコナゾール固体分散体制剤の 懸濁投与における有用性の検討

大島孝雄^{*1}, 藺田良一¹, 大熊盛之¹, 青山昭則²,

畑 芳幸³, 保田国伸⁴, 砂田久一⁵

科研製薬株式会社総合研究所製剤研究部¹

科研製薬株式会社総合研究所代謝研究部²

科研製薬株式会社臨床管理部³, 医療法人社団薬川会観音台クリニック⁴,

名城大学薬学部⁵

Study on Usefulness of Novel Itraconazole Solid Dispersion when Administered as a Suspension

Takao Oshima^{*1}, Ryoichi Sonoda¹, Moriyuki Ohkuma¹, Akinori Aoyama²

Yoshiyuki Hata³, Kuninobu Yasuda⁴ and Hisakazu Sunada⁵

Drug Formulation Department, Central Research Laboratories,

*Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.*¹

Pharmacokinetics Research Department, Central Research Laboratories,

*Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.*²

Administration Department of Clinical Development,

*Kaken Pharmaceutical Co., Ltd.*³

*Kan-nondai Clinic, Yakukawa-kai Medical Corporation*⁴

*Faculty of Pharmacy, Meijo University*⁵

{ Received September 6, 2007 }
{ Accepted October 30, 2007 }

In the treatment of tinea unguium (pulse therapy) using itraconazole preparations, the dose is large and can vary widely. For example, it could be 200mg (4 capsules) per single dose or 400mg (8 capsules) per day. In this study, we developed a novel solid dispersion preparation of itraconazole (itraconazole SD) that could be taken easily and safely even by elderly patients with limited swallowing ability. We also investigated dosage forms of itraconazole SD that can be taken by the standard method of swallowing tablets with a glass of water or as a suspension of disintegrated tablets in a glass of water. Further, in a bioequivalence study in humans, we found that itraconazole SD (test product) was bioequivalent to an innovator product (Itrizole capsule 50) when ingested orally in the normal way or as a suspension in water.

Our results suggested that the test product would be useful for patients who find it difficult to take several capsules or tablets at one time. In addition, the rapid disintegration of the test product enabled a suspension to be prepared easily and quickly. Furthermore, a suspension of the test product did not obstruct a thin tube (8 French) because the solid dispersion includes an enteric polymer, which does not dissolve in water, and the mean particle diameter is maintained at less than 120 μm in its preparation. Therefore, the test product would also be useful in the case of tube administration.

Key words — itraconazole, solid dispersion, suspension, bioequivalence, tube administration

緒 言

トリアゾール系抗真菌剤であるイトラコナゾールは、皮膚真菌症、内臓真菌症、ならびに爪白癬の患者に対

し、現在、臨床で広く使用されている治療薬である¹⁻⁵⁾。

このイトラコナゾールは、水への溶解度が $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の難溶性薬物であるため、経口投与における有効血中濃度を確保するためには、製剤化工程において、薬物の溶解性を改善する製剤的工夫を施す必要がある⁶⁻¹⁷⁾。

* 静岡県藤枝市源助 301 番地 ; 301, Gensuke, Fujieda-shi, Shizuoka, 426-8646 Japan

また、イトラコナゾールは pK_a 3.7 の塩基性薬物であるため、製剤の工夫を施したとしても pH が低い溶液や胃液でなければ溶解しない⁹⁻¹¹⁾。そのため、現在、使用されているイトラコナゾール製剤は、酸性溶液中で溶解する水溶性高分子を基剤として用い、製剤化工程においてイトラコナゾールを非晶質化させた固体分散体とすることによって、その溶出性を改善し、経口投与における有効血中濃度が確保されている^{7,8,16,17)}。

また、イトラコナゾール製剤による爪白癬治療(パルス療法)は、一回服用量が 200 mg(4 カプセル)、一日服用量は 400 mg(8 カプセル)と服用量が多い^{1,5)}。したがって、服用性の向上が期待できる剤形の製剤化に対するニーズは大きいと考えられた。

われわれは、水を用いて製剤を服用する通常の服用方法でも、また、1 回服用量(4 カプセル相当量)を水に投入して分散し、懸濁液として服用するいずれの方法でも投与可能な製剤とすることによって、嚥下能力の低い高齢患者でも服用量が多い爪白癬治療において安全かつ容易に服用ができ、服用コンプライアンスの向上が期待できると判断した。そこで、水に懸濁することもできる新規なイトラコナゾール固体分散体制剤を開発した。本製剤は、腸溶性高分子であるヒプロメロースフタル酸エステル(HP-55[®]、信越化学工業(株))を基剤とし、流動層コーティング法を用いて固体分散体の平均粒子径を 120 μm 以下にコントロールして製造することにより、イトラコナゾールの溶出性を改善した速崩壊型の錠剤である^{18,19)}。

今回、われわれは、日局 1 液中における溶出性が改善された新規な固体分散体の錠剤(試験製剤)を用いて、先発医薬品(イトリゾール[®]カプセル 50、ヤンセンファーマ(株))とのヒトでの生物学的同等性について検討を実施した。なお、現在使用されているイトラコナゾール製剤は、カプセル内の顆粒を取り出して粉碎し、懸濁液として経口投与した場合、カプセル剤を水で服用する通常の投与方法の場合と比較して経口吸収性が顕著に低下するとの報告²⁰⁾がある。そこで、試験製剤は、通常の投与方法および懸濁液として投与される場合の 2 種類の投与方法を想定し、以下の投与方法における生物学的同等性について検証した。すなわち、健康成人男子を対象として、イトリゾール[®]カプセル 50 および試験製剤をそれぞれ水 150 mL で服用した場合における体内動態の比較、さらには、イトリゾール[®]カプセル 50 を水 150 mL で服用した場合と試験製剤を同量の水に分散させた懸濁液として服用した場合における体内動態の比較をそれぞれ 2 期クロスオーバー試験で実施した。あわせて、嚥下困難な患者への経管投与における調剤方法である簡易懸濁法²¹⁾への本製剤の適用性についても検討を行った。簡易懸濁法を用いた経管投与において、水溶性高分子を基剤とし

たイトラコナゾール製剤は、基剤が部分的に溶解して固体分散体の粒子表面が粘稠化し、14 フレンチ以下の細いチューブを閉塞させることがあるとの報告²¹⁾がある。そこで、水には溶解しない腸溶性高分子を基剤とした本製剤を用いて、14 フレンチ以下(8 フレンチ)のチューブでの投与の可能性について検討したので、あわせて報告する。

方 法

1. 試料

1) 試験製剤

前報^{18,19)}に示した流動層コーティング法と同様の方法でイトラコナゾール固体分散体を調製した。流動層造粒コーティング装置(FLO-5、フロイント産業(株))を用い、イトラコナゾール、ヒプロメロースフタル酸エステルおよびポリソルベート 80 の溶解液を核粒子に対してコーティングし、平均粒子径 120 μm 以下の固体分散体を得た。得られた固体分散体に各種添加剤を混合し、打錠用混合末とした。打錠用混合末は、ロータリー式全自動打錠機(HT-AP 15 SS II、(株)畑鐵工所)を用いて 1 錠中にイトラコナゾールを 50 mg 含有する直径 8.5 mm ϕ 、質量 237 mg の平型隅角錠を調製した。

2) 標準製剤

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン²²⁾に従い、市販されている先発医薬品：イトリゾール[®]カプセル 50 の 3 ロットのなかで、最も中間的な溶出性を示すロットを標準製剤として選定した。

2. 実施方法

1) ヒトでの生物学的同等性試験

本治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(制定：平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号、改正：平成 15 年 6 月 12 日厚生労働省令第 106 号)、薬発第 430 号、薬食審第 0722014 号、医療発第 0612001 号およびヘルシンキ宣言の精神に則り、科研製薬株式会社および医療法人社団 薬川会 観音台クリニック(茨城県つくば市観音台 1-21-16)の治験審査委員会で承認を得た治験実施計画書を遵守して実施した。

① 被験者

本治験参加について自由意思による文書同意が得られた 20 歳以上、35 歳未満の日本人健康成人男子(BMI が 18.5 以上 25.0 未満の者)を対象に、第 I 期入院前 4 週間以内にスクリーニング検査を実施し、治験責任医師または治験分担医師により本治験への参加が適格と判断された者を被験者とした。

② 割り付け、投与量および投与方法

被験者 20 名を 1 群 10 名の 2 群に無作為に割り付け、

休薬期間を7日間とする2剤2期のクロスオーバー法により非盲検にて2試験を実施した。投与量は試験製剤1錠(イトラコナゾール50mg含有), または標準製剤1カプセル(イトラコナゾール50mg含有)とした。投与は空腹時単回経口投与により行った。第1試験として, 試験製剤1錠, または標準製剤1カプセルをそれぞれ水150mLで単回経口投与し, 体内動態の比較を行った。別に, 第2試験として, 試験製剤1錠を水150mLに分散した懸濁液, または標準製剤1カプセルを水150mLで単回経口投与し, 体内動態の比較を行った。

③血漿中薬物濃度の測定

測定対象物は, 血漿中イトラコナゾール未変化体とし, 高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(LC/MS/MS法)により, 科研製薬株式会社総合研究所代謝研究部にて測定を行った。評価項目は, 投与後48時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₄₈)および最高血漿中濃度(C_{max})を主要評価項目とした。また, 副次的評価項目として, 無限大時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_∞), 最高濃度到達時間(t_{max}), 消失半減期(t_{1/2}), 平均滞留時間(MRT)および消失速度定数(ke)を設定した。生物学的同等性の判定は, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン²²⁾に従った。

2)溶出試験

標準製剤および試験製剤1個につき, 日局15, 溶出試験法第2法(パドル法)にて溶出試験を行った。サンプリングした溶出液は, 高速液体クロマトグラフィーにより以下の条件で測定した。カラム; CAPCELL PAK C18 MG(4.6×150mm, (株)資生堂), 移動相; ジイソプロピルアミンのメタノール溶液(1→500)/酢酸アンモニウム水溶液(1→200)の混液(17:3), 流量; イトラコナゾールの保持時間が約7分になるように調整, 測定波長; 263nmとした。

なお, 溶出試験の試験条件は, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン²²⁾に従い, 表1に示した試験条件すべてを実施し, 溶出挙動を比較した。溶出挙動の同等性の判定は, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイド

ライン²²⁾に従った。

3)含量測定

調製した懸濁液(開始時および室温にて1時間放置後, 各n=3調製)につき, 懸濁液上部, 中央部, 下部より10mL採取(n=2)し, メタノール/テトラヒドロフラン混液(1:1)を加え, 正確に100mLとした(計n=6)。この液を遠心分離し, 上澄液0.5mLを正確に量り, 移動相0.5mLを正確に加えて試料溶液とした。高速液体クロマトグラフィーにより, 溶出試験と同様の条件にて測定した。

4)通過性試験

水20mLに試験製剤1錠を投入後, 5分間放置し, 軽く攪拌して懸濁液を調製した。このときの試験製剤の崩壊性を目視により確認した。その後, 調製した懸濁液につき, 「内服薬経管投与ハンドブック」の通過性試験²¹⁾の方法に従い, 14フレンチ以下である8フレンチのチューブにおける通過性を目視により観察した。

結 果

1. 試験製剤と標準製剤の生物学的同等性

1)溶出挙動の比較

標準製剤および試験製剤について, 表1に示した試験条件で溶出試験を実施し, 両製剤の溶出性を比較した。前述のとおり, イトラコナゾールは, pKa 3.7の塩基性薬物であることから, 日局1液のようにpHが低い試験液以外では溶出が認められず, 日局2液, あるいは水を試験液とした条件では, 両製剤ともに溶出率は0%であった。なお, 試験液をpH 3.0~5.0の薄めたMcIlvaineの緩衝液とした場合においても同様に, イトラコナゾールの溶出は認められなかった(溶出率: 2%未満)。

図1には, 試験液を日局1液とし, パドル回転数を毎分50回転, あるいは毎分100回転とした条件における両製剤の溶出挙動を示した。なお, 標準製剤はカプセル剤であることから, 溶出初期においてラグ時間が認められたため, 標準製剤のラグ時間を補正した²²⁾。その結果,

表1. 溶出試験条件

試験液		回転数 (min ⁻¹)	脱気の有無 (加温脱気)	界面活性剤	備考
pH	量 (mL)				
1.2	900	50、100	有	無	日局1液
3.0		50	有	無	薄めたMcIlvaineの緩衝液
4.0		50	有	無	薄めたMcIlvaineの緩衝液
5.0		50	有	無	薄めたMcIlvaineの緩衝液
6.8		50	有	無	日局2液
水		50	有	無	日局

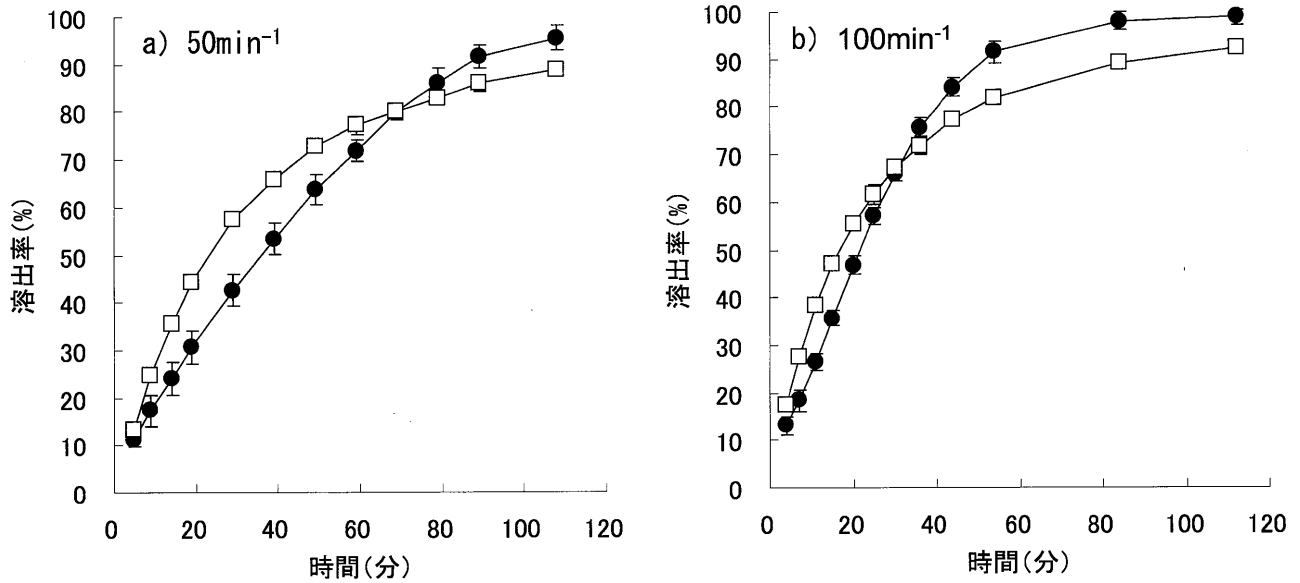


図1. パドル回転数 50 min⁻¹ および 100 min⁻¹ における日局 1 液での溶出挙動の比較
□, 試験製剤; ●, 標準製剤. 各値は平均値±標準偏差で示した(n=12).

いずれのパドル回転数においても「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準を満たし、同等の溶出挙動であることが明らかとなった。

以上の結果より、すべての溶出試験条件において「溶出挙動の同等性の判定基準」に適合したことから、試験製剤は標準製剤の溶出挙動と同等であると判定された。

2) 体内動態

健常成人男子 20 名に試験製剤、または標準製剤を単回経口投与したときの血漿中イトラコナゾール濃度推移を図 2 に、薬物動態パラメータの主要評価項目を表 2 に、さらに副次評価パラメータを表 3 に示した。

血漿中イトラコナゾール濃度は投与後、速やかに上昇して試験製剤および標準製剤投与群のいずれも投与後 2~5 時間までに最高値に達し、C_{max}(平均値±標準偏差、以下同様)はそれぞれ 34.6±17.0 および 35.8±19.7 ng/mL であった。その後、両製剤投与群ともに二相性で消失した。両製剤投与群の血漿中濃度を各測定時点で比較すると、両者の差はほとんど認められず、同様の推移を示した。試験製剤および標準製剤投与群の AUC₀₋₄₈ は、333±159 および 347±185 ng·hr/mL であった。なお、副次的評価項目である AUC_∞、t_{max}、t_{1/2}、MRT および kel もほぼ同様の値を示した。

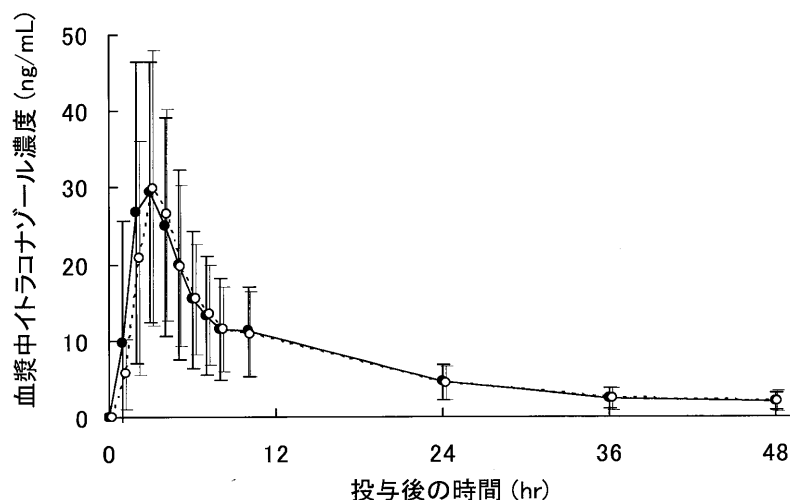


図2. 試験製剤、標準製剤投与群における血漿中イトラコナゾール濃度推移の比較
○, 試験製剤; ●, 標準製剤. 各値は平均値±標準偏差で示した(n=20).

表2. 試験製剤, 標準製剤投与群における薬物動態パラメータの主要評価項目

パラメータ	試験製剤	標準製剤	90%信頼区間
AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	333±159	347±185	log(0.83)~log(1.12)
C _{max} (ng/mL)	34.6±17.0	35.8±19.7	log(0.87)~log(1.11)

表3. 試験製剤, 標準製剤投与群における薬物動態パラメータの副次評価項目

パラメータ	試験製剤	標準製剤
AUC _∞ (ng·hr/mL)	385±201	392±206
t _{max} (hr)	3.0±0.9	2.8±1.0
t _{1/2} (hr)	15.9±6.5	15.5±3.7
MRT (hr)	13.3±1.5	13.6±1.5
Kel (1/hr)	0.0492±0.0155	0.0470±0.0099

以上の成績について, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い, 試験製剤と標準製剤との生物学的同等性を判定した。その結果, 主要評価項目であるAUC₀₋₄₈ およびC_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, それぞれlog(0.83)~log(1.12), log(0.87)~log(1.11)であり, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの許容域であるlog(0.8)~log(1.25)を満たした。したがって, 試験製剤はイトリゾール®カプセル50と生物学的に同等であると判断した。

3)安全性評価

試験製剤投与時における有害事象は, 第I期に泥状便, 鼻汁, 咳嗽および喉頭痛がそれぞれ1件発現し, 第II期に胃不快感が1件発現した。標準製剤投与時の有害事象は, 第I期に泥状便が1件発現した。鼻汁, 咳嗽および喉頭痛は, 第I期退院後の事象であり投与後時間が経過していること, および感冒による偶発的な事象であると考えられることから試験製剤との因果関係はないと考えられた。泥状便および胃不快感は薬剤との因果関係は否定されなかったが, いずれも軽度かつ一過性の事象であった。その他, 血液学・血液生化学的検査, 尿検査および生理学的検査に関する有害事象は認められなかった。泥状便および胃不快感は, イトリゾール®カプセル50添付文書¹⁾中に同様の事象に関する記載があり, イトラコナゾールにより発現する事象である可能性が考えられた。いずれの副作用も軽度かつ一過性の事象であったことから, 本製剤の投与では安全性上の問題はないと考えられた。

以上の結果より, 弊社にて開発した新規なイトラコナゾール固体分散体制剤は, 現在, 臨床現場で広く使用されているイトラコナゾール製剤と生物学的に同等であ

り, 臨床において同等の有用性が示される製剤であると判断した。

また, 先発医薬品と生物学的に同等であることが明らかとなった本試験製剤は, 患者および医療従事者にも使用しやすい製剤とすることを目的に, 懸濁液として投与する, さらには懸濁液を経管投与する場合を想定して製剤設計を行ったものである。そこで, 次項では, それらの投与方法を想定し, 先発医薬品を水150 mLにて服用した場合と, 試験製剤1錠を同量の水に分散させた懸濁液として服用した場合との生物学的同等性について検討した。あわせて, 懸濁液調製後の安定性(含量測定)および14フレンチ以下である8フレンチのチューブを用いた通過性試験についても検討した。

2. 試験製剤の懸濁液投与時における有用性評価

1)体内動態および安全性評価

健常成人男子20名に試験製剤の懸濁液, または標準製剤を単回経口投与したときの血漿中イトラコナゾール濃度推移を図3に, 薬物動態パラメータの主要評価項目を表4に, さらに副次評価パラメータを表5に示した。

血漿中イトラコナゾール濃度は, 試験製剤の懸濁液および標準製剤投与群ともに投与後, 速やかに上昇して投与後2~5時間までに最高値に達し, C_{max}はそれぞれ31.3±13.6, 32.9±13.6 ng/mLであった。その後, 両製剤投与群ともに二相性で消失した。両製剤投与群の血漿中濃度を各測定時点で比較すると, 両者の差はほとんど認められず, 同様に推移した。試験製剤および標準製剤投与群のAUC₀₋₄₈は, 312±155および301±136 ng·hr/mLであった。なお, 副次的評価項目であるAUC_∞, t_{max}, t_{1/2}, MRTおよびkelもほぼ同様の値を示した。

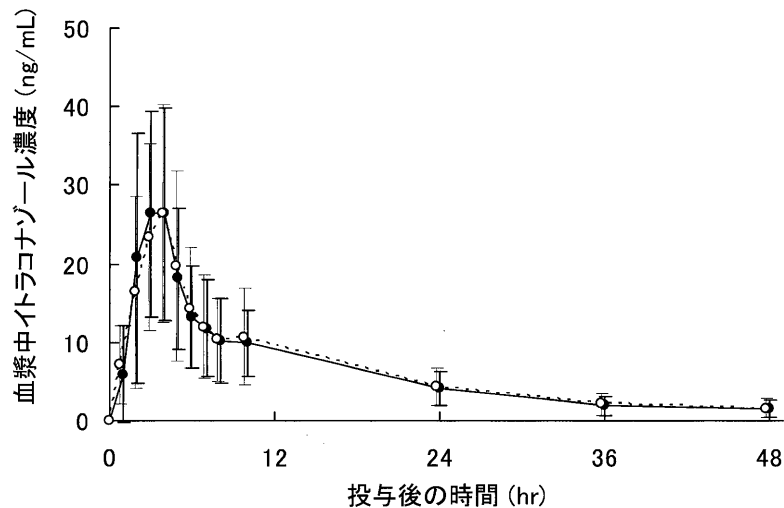


図3. 試験製剤の懸濁液, 標準製剤投与群における血漿中イトラコナゾール濃度推移の比較
○, 試験製剤の懸濁液; ●, 標準製剤. 各値は平均値±標準偏差で示した(n=20).

表4. 試験製剤の懸濁液, 標準製剤投与群における薬物動態パラメータの主要評価項目

パラメータ	試験製剤懸濁液	標準製剤	90%信頼区間
AUC ₀₋₄₈ (ng·hr/mL)	312±155	301±136	log(0.88)~log(1.17)
C _{max} (ng/mL)	31.3±13.6	32.9±13.6	log(0.83)~log(1.11)

表5. 試験製剤の懸濁液, 標準製剤投与群における薬物動態パラメータの副次評価項目

パラメータ	試験製剤懸濁液	標準製剤
AUC _∞ (ng·hr/mL)	348±183	332±162
t _{max} (hr)	3.1±0.9	2.9±1.0
t _{1/2} (hr)	13.6±3.5	12.9±3.1
MRT (hr)	12.9±1.6	12.6±1.5
kel (1/hr)	0.0540±0.0129	0.0566±0.0123

また, 懸濁液で投与した場合における安全性評価においても, 安全性上の問題は認められなかった。

以上の成績について, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い, 試験製剤の懸濁液と標準製剤との生物学的同等性を判定した。その結果, 主要評価項目である AUC₀₋₄₈ および C_{max} の対数値の平均値の差の90%信頼区間は, それぞれ log(0.88)~log(1.17) および log(0.83)~log(1.11) であり, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの許容域である log(0.8)~log(1.25) を満たした。したがって, 本試験製剤は, 懸濁液として投与した場合においてもイトリゾール®カプセル50と生物学的に同等であることがわかった。

2) 懸濁液の含量測定

水100 mLに試験製剤1錠を投入し, 約5分間自然放置した後, スパーテルで軽く攪拌して懸濁液を調製した(調製直後)。調製直後の懸濁液および室温で1時間放置した後, スパーテルで軽く攪拌した懸濁液について, 上部, 中央部および下部から懸濁液の一部を採取し, 含量をそれぞれ測定した。図4には, 懸濁液の含量測定結果を示した。

調製直後および室温で1時間放置後の懸濁液の分散性は良好であり, 採取箇所による含量の偏りは認められなかった。また, 室温で1時間放置後においても含量の低下は認められず, 懸濁液(室温)として1時間は安定であ

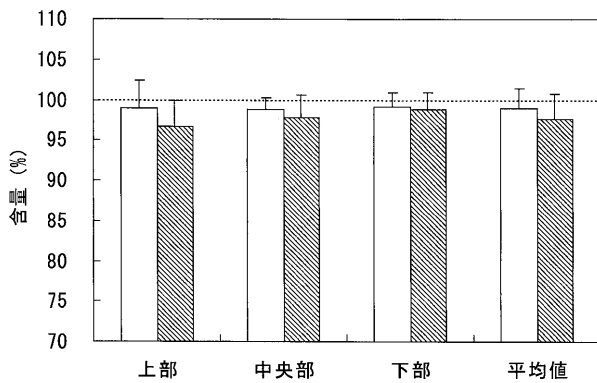


図4. 試験製剤の懸濁液の含量測定結果
□, 調製直後; ▨, 室温, 1時間放置後攪拌.
各カラムは平均値±標準偏差で示した(n=6).

ることが確認された。なお、データは示していないが、室温、1時間放置後の懸濁液の溶出性は、調製直後と比較して変化は認められなかった。

また、室温で1時間放置した懸濁液の上清を0.45 μ mのメンブランフィルターでろ過し、ろ液のイトラコナゾール含量(溶解量)を測定した結果、イトラコナゾールのピークは認められず、まったく溶解していないことがわかった。イトラコナゾールは酸塩基解離定数(pKa)3.7の塩基性の難溶性薬物であり、さらには、試験製剤が水には溶解しない腸溶性高分子を基剤とした固体分散体であるため、懸濁液を調製する際の水には溶解しないと考えられる。以上の理由により、本試験製剤の懸濁液は、C_{max} および AUC₀₋₄₈ のみならず、t_{max}、t_{1/2} についてもカプセル剤である標準製剤を水で服用した場合と同様の値を示したものと考えられた。

3) 経管投与における通過性試験

簡易懸濁法²¹⁾の調製方法を参照し、水20 mLに試験製剤1錠を投入し、約5分間自然放置した後、スパテルで軽く攪拌して、錠剤の崩壊性を目視で確認した。その結果、本試験錠剤は、自然放置して5分後には完全に崩壊していることを確認した。したがって、本試験製剤は、速やかな崩壊性を有しており、懸濁液の調製に手間および時間を必要としないことが明らかとなった。また、14フレンチ以下のチューブを用いて、懸濁液の通過性を目視で観察した結果、8フレンチ(直径2.7 mm)という細いチューブにおいても通過性に問題は認められなかった。これは、固体分散体の調製時において平均粒子径を120 μ m以下にコントロールする本製剤の製造方法^{18,19)}の特徴に起因した結果であると考えられた。

以上の結果より、本試験製剤は、医療従事者に負担をかけることなく懸濁液が調製可能な製剤であると考えられた。また、調製した懸濁液は14フレンチ以下である

8フレンチという細いチューブでも詰まらない特徴を有しており、経管投与等が必要な入院患者に対しても安全に投与が可能で、かつ患者への負担も軽減できる製剤であることがわかった。

考 察

現在、臨床で広く使用されている水溶性高分子を基剤としたイトラコナゾールの固体分散体制剤とは異なり、腸溶性高分子を基剤とすること^{18,19)}を特徴とする本試験製剤は、後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従って同等性を判定した結果、先発医薬品であるイトリゾール®カプセル50と生物学的に同等であった。

また、生物学的同等性が確認された本試験製剤を用いて、本剤の懸濁液を調製し、その体内動態を確認した。その結果、本試験製剤においては、懸濁液として投与した場合においてもイトリゾール®カプセル50と生物学的に同等であり、経口吸収性の低下がないことがわかった。したがって、本試験製剤は、1回に4錠を服用することが苦痛な患者に対して、4錠分を水に分散し、懸濁液として投与することも可能となったことから、服用量が多いことを苦痛とする患者に対する有用性が示唆された。また、本剤は懸濁した際、ほのかに甘味を感じるように微量の甘味剤を含有した製剤であり、服用感の面からも患者の苦痛を軽減できるものと考えられる。

なお、この懸濁液は、室温で1時間放置した後においても分散性は良好であり、含量の変化も認められなかったことから、調製後1時間は懸濁液として安定であることを確認した。また、本試験製剤は、速やかな崩壊性を有することを特徴としており、水に投入後自然放置によって5分以内に崩壊した。以上の結果より、懸濁液の調製に手間や時間を必要としない本試験製剤は、患者および医療従事者に負担をかけることなく懸濁液が調製できる製剤であると考えられた。

さらに、イトラコナゾール製剤は14フレンチ以下の細いチューブを閉塞させることがあるとの報告²¹⁾があったことから、安全かつ容易に経管投与をすることもできる製剤を目指して製剤設計を行った。その結果、本製剤は、懸濁液とした場合、14フレンチ以下である8フレンチ(直径2.7 mm)の細いチューブにおいても通過性に問題は認められなかったことから、安全に経管投与が可能な製剤であると考えられた。細いチューブでも投与が可能となることは、患者への負担を軽減できる。

したがって、本剤は、服用量が多い爪白癬治療において種々の問題点を克服し、临床上、患者および医療従事者にとって有益な改良製剤であると考えられた。

引用文献

- 1) イトリゾール®カプセル 50 添付文書(第 14 版), ヤンセンファーマ株式会社, 2006 年 10 月改訂.
- 2) M. Niewerth, H.C. Korting, Management of Onychomycoses, *Drugs*, **58**, 283-296 (1999).
- 3) 山口英世, わが国における深在性真菌症の治療, *治療学*, **37**, 307-310 (2003).
- 4) 堀口祐司, 岡陽子, 前崎繁文, 化学療法薬の使い方—代表的な真菌感染症と抗真菌薬, *クリニカ*, **31**, 122-126 (2004).
- 5) 奥田長三郎, 伊藤雅章, イトラコナゾールによる爪白癬のパルス療法, *日本皮膚科学会雑誌*, **108**, 733-738 (1998).
- 6) 小川誠司, 平井久丸, イトラコナゾール注射剤およびシロップ製剤, *化学療法の領域*, **19**, 237-243 (2003).
- 7) ギリスパウル・マリー・ビクトル, デ・コンデバレンテイン・フロレント・ビクトル, バンデクルイズロゲル・ペトルス・ゲレベルン, 特許第 2865869 (1998).
- 8) バエルトリーベン・エルビル・コレット, ベレクゲールト, トネダニー, 特許第 3391801 (2003).
- 9) A. Van Peer, R. Woestenborghs, J. Heykants, R. Gasparini, G. Gauwenbergh, The Effects of Food and Dose on the Oral Systemic Availability of Itraconazole in Healthy Subjects, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 423-426 (1989).
- 10) D. Lange, J.H. Pavao, J.Wu, M. Klausner, Effects of Cola Beverage on Bioavailability of Itraconazole in the Presence of H₂ Blockers, *J. Clin. Pharmacol.*, **37**, 535-540 (1997).
- 11) Lars E. Schmidt, Kim Dalhoff, Food-Drug Interactions, *Drugs*, **62**, 1481-1502 (2002).
- 12) チャボン・ジン, オージュン・ギョ, キムスー・イオン, 特表 2002-504930 (2002).
- 13) ウォンジョン-ウォン, キムジュン-ハン, ウォンハン-シク, ジャンスン-ウォー, バエウォーン-タク, 特表 2003-516354 (2003).
- 14) 薦田俊一, 前山茂, 特表 2004-2245 (2004).
- 15) 大原健扶, 木村明伸, 特表 2004-2245 (2004).
- 16) J.Y. Jung, S.D. Yoo, S.H. Lee, K.H. Kim, D.S. Yoon, K.H. Lee, Enhanced Solubility and Dissolution Rate of Itraconazole by a Solid Dispersion Technique, *Int. J. Pharm.*, **187**, 209-218 (1999).
- 17) K. Six, Ch. leuner, J. Dressman, G. Verreck, J. Peeters, N. Blaton, P. Augustijns, R. Kinget, G. Van den Mooter, Thermal Properties of Hot-stage Extrudates of Itraconazole and Eudragit E 100, *J. Therm. Anal. Cal.*, **68**, 591-601 (2002).
- 18) 大島孝雄, 菌田良一, 大熊盛之, 砂田久一, 難溶性薬物イトラコナゾールの溶出性の改善, *薬剤学*, **67**, 356-364 (2007).
- 19) T. Oshima, R. Sonoda, M. Ohkuma, H. Sunada, Preparation of Rapidly Disintegrating Tablets Containing Itraconazole Solid Dispersions, *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1557-1562 (2007).
- 20) K.J. Christensen, P.O. Gubbins, B.J. Gurley, J.L. Bowman, R.G. Buice, Relative bioavailability of itraconazole from an extemporaneously prepared suspension and from the marketed capsules, *Am. J. Health-Syst Pharm.*, **55**, 261-265 (1998).
- 21) 倉田なおみ, “内服薬経管投与ハンドブック”, 第 2 刷, 藤島一郎監修, じほう, 2003, pp.1-24.
- 22) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長, 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン, 医薬審発第 786 号, 平成 13 年 5 月 31 日, 改正: 薬食審発 1124004 号, 平成 18 年 11 月 24 日.