

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-531749

(P2015-531749A)

(43) 公表日 平成27年11月5日(2015.11.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/08 (2006.01)	A 6 1 K 45/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 160 頁)

(21) 出願番号 特願2015-518624 (P2015-518624)
 (86) (22) 出願日 平成25年6月21日 (2013. 6. 21)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年2月10日 (2015. 2. 10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/047135
 (87) 国際公開番号 W02013/192566
 (87) 国際公開日 平成25年12月27日 (2013. 12. 27)
 (31) 優先権主張番号 2012902624
 (32) 優先日 平成24年6月21日 (2012. 6. 21)
 (33) 優先権主張国 オーストラリア (AU)

(71) 出願人 514322102
 メイン ファーマ インターナショナル
 プロプライエタリー リミテッド
 Mayne Pharma Intern
 ational Pty. Ltd.
 オーストラリア連邦 西オーストラリア州
 5106, ソールズベリーサウス, メイ
 ンノースロード 1538
 (74) 代理人 110001302
 特許業務法人北青山インターナショナル
 マッジ, スチュアート ジェイムズ
 (72) 発明者
 オーストラリア連邦 ヴィクトリア州 3
 070, ノースコート, クラークストリー
 ト 192

最終頁に続く

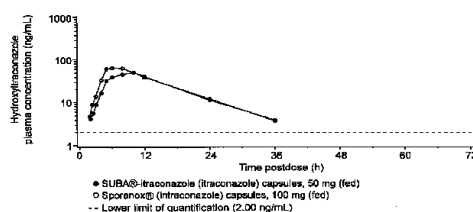
(54) 【発明の名称】 イトラコナゾール組成物及び投与剤形、並びにその使用方法

(57) 【要約】

本開示は、中でも、イトラコナゾールを含む固体経口剤形などの医薬組成物、該組成物を製造する方法、及び限定はしないが、真菌感染などの疾患を治療するためのその使用方法に関する。

【選択図】 図 4 4

Figure 44
 Geometric Mean Plasma Concentrations of Hydroxyitraconazole Following Single Oral Doses of 50 mg LOZANOC and 100 mg SPORANOX® (itraconazole) Capsules in the Fed Condition (Semi-log Scale)



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

約 50 mg のイトラコナゾールを含む経口医薬組成物において、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、約 $440 \text{ h} \cdot \text{ng} / \text{ml}$ ~ 約 $740 \text{ h} \cdot \text{ng} / \text{ml}$ の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の経口医薬組成物において、前記組成物が、摂食条件下で被験者に対する前記組成物を投与後に、約 $60 \text{ ng} / \text{ml}$ ~ 約 $75 \text{ ng} / \text{ml}$ の 80% ~ 125% である C_{max} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 に記載の経口医薬組成物において、前記組成物が、イトラコナゾールの標準組成物と比較して低減した食物作用を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 4】

請求項 1 乃至 3 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で、摂食条件下の標準組成物と治療的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で、摂食条件下の前記標準組成物と生物学的に同等であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 乃至 3 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で、摂食条件下の標準組成物と治療的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 7】

請求項 6 に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で、摂食条件下の前記標準組成物と生物学的に同等であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下の前記組成物が、食物作用に関して、空腹条件下の同じ組成物と実質的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下の AUC_{0-t} と、摂食条件下の AUC_{0-t} との差が、約 35% 未満であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 乃至 9 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、イトラコナゾールの標準組成物と比較して、低減した被験者内ばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の経口医薬組成物において、前記標準組成物と比較して、 AUC_{0-t} の低減したばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 乃至 11 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、イトラコナゾールの標準組成物と比較して、低減した被験者間ばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 13】

請求項 12 に記載の経口医薬組成物において、前記標準組成物と比較して、 AUC_{0-t} の低減したばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 1 乃至 11 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、前記経口医薬組成物と標準組成物と比が約 0.70 ~ 約 1.43 の範囲であり、90% 信頼区間を有することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

請求項 1 乃至 14 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で投与すると、摂食条件下の標準組成物に対して、約 150% を超える相対的生物学的利用能 (F_{ret}) を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 1 乃至 15 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、約 16 mcg/ml 未満の最小阻害濃度 (MIC) 値を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 乃至 16 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、約 25 以上の AUC / MIC 比を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 18】

10

約 50 mg のイトラコナゾールを含む経口医薬組成物において、空腹条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、約 350 h * ng/ml ~ 約 620 h * ng/ml の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 19】

請求項 18 に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、約 30 ng/ml ~ 約 60 ng/ml の 80% ~ 125% である C_{max} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 20】

請求項 18 又は 19 に記載の経口医薬組成物において、前記組成物が、イトラコナゾールの標準組成物と比較して低減した食物作用を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

20

【請求項 21】

請求項 18 乃至 20 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で、摂食条件下の標準組成物と治療的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 21 に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で、摂食条件下の前記標準組成物と生物学的に同等であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 23】

請求項 18 乃至 20 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で、摂食条件下の標準組成物と治療的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

30

【請求項 24】

請求項 23 に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で、摂食条件下の前記標準組成物と生物学的に同等であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 25】

請求項 18 乃至 24 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下の前記組成物が、食物作用に関して、空腹条件下の同じ組成物と実質的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 26】

請求項 25 に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下の AUC_{0-t} と、摂食条件下の AUC_{0-t} との差が、約 35% 未満であることを特徴とする経口医薬組成物。

40

【請求項 27】

請求項 18 乃至 26 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、イトラコナゾールの標準組成物と比較して、低減した被験者内ばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 28】

請求項 27 に記載の経口医薬組成物において、前記標準組成物と比較して、AUC_{0-t} の低減したばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 29】

請求項 18 乃至 28 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、イトラコナゾールの標準組成物と比較して、低減した被験者間ばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組

50

成物。

【請求項 30】

請求項 29 に記載の経口医薬組成物において、前記標準組成物と比較して、 AUC_{0-t} の低減したばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 31】

請求項 18 乃至 30 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} について前記経口医薬組成物と標準組成物と比が、約 0.70 ~ 約 1.43 の範囲であり、90% 信頼区間を有することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 32】

請求項 18 乃至 31 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、約 16 mcg/ml 未満の最小阻害濃度 (MIC) 値を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。 10

【請求項 33】

請求項 18 乃至 32 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、約 25 以上の AUC/MIC 比を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 34】

請求項 18 乃至 33 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で投与すると、摂食条件下の標準組成物に対して、約 150% を超える相対的生物学的利用能 (F_{rel}) を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 35】

請求項 18 乃至 34 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、約 440 h * ng/ml ~ 約 740 h * ng/ml の 80% ~ 125% である AUC を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。 20

【請求項 36】

請求項 35 に記載の経口医薬組成物において、前記組成物が、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、約 60 ng/ml ~ 約 75 ng/ml の 80% ~ 125% である C_{max} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 37】

請求項 18 乃至 36 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、標準組成物と治療的に同等であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 38】

約 65 mg のイトラコナゾールを含む経口医薬組成物において、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、約 650 h * ng/ml ~ 約 1200 h * ng/ml の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。 30

【請求項 39】

請求項 38 に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、約 65 ng/ml ~ 約 100 ng/ml の 80% ~ 125% である C_{max} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 40】

請求項 38 又は 39 に記載の経口医薬組成物において、前記組成物が、イトラコナゾールの標準組成物と比較して低減した食物作用を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。 40

【請求項 41】

請求項 38 乃至 40 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で、摂食条件下の標準組成物と治療的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 42】

請求項 41 に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で、摂食条件下の前記標準組成物と生物学的に同等であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 43】

請求項 38 乃至 40 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で、摂 50

食条件下の標準組成物と治療的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 4 4】

請求項 4 3 に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で、摂食条件下の前記標準組成物と生物学的に同等であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 4 5】

請求項 3 8 乃至 4 4 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下の前記組成物が、食物作用に関して、空腹条件下の同じ組成物と実質的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 4 6】

請求項 4 5 に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下の AUC_{0-t} と、摂食条件下の AUC_{0-t} との差が、約 35% 未満であることを特徴とする経口医薬組成物。

10

【請求項 4 7】

請求項 3 8 乃至 4 6 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、イトラコナゾールの標準組成物と比較して、低減した被験者内ばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 4 8】

請求項 4 7 に記載の経口医薬組成物において、前記標準組成物と比較して、 AUC_{0-t} の低減したばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 4 9】

請求項 3 8 乃至 4 8 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、イトラコナゾールの標準組成物と比較して、低減した被験者間ばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

20

【請求項 5 0】

請求項 4 9 に記載の経口医薬組成物において、前記標準組成物と比較して、 AUC_{0-t} の低減したばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 5 1】

請求項 3 8 乃至 4 8 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、前記経口医薬組成物と標準組成物との比が、約 0.70 乃至約 1.43 の範囲であり、90% 信頼区間を有することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 5 2】

請求項 3 8 乃至 5 1 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で投与すると、摂食条件下の標準組成物に対して、約 150% を超える相対的生物学的利用率 (F_{ret}) を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

30

【請求項 5 3】

請求項 3 8 乃至 5 2 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、約 16 mg/ml 未満の最小阻害濃度 (MIC) 値を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 5 4】

請求項 5 3 に記載の経口医薬組成物において、約 25 以上の AUC/MIC 比を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 5 5】

約 65 mg のイトラコナゾールを含む経口医薬組成物において、空腹条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、約 450 h * ng/ml ~ 約 900 h * ng/ml の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

40

【請求項 5 6】

請求項 5 5 に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、約 36 ng/ml ~ 約 70 ng/ml の 80% ~ 125% である C_{max} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 5 7】

請求項 5 5 又は 5 6 に記載の経口医薬組成物において、前記組成物が、イトラコナゾールの標準組成物と比較して低減した食物作用を呈示することを特徴とする経口医薬組成物

50

。

【請求項 5 8】

請求項 5 5 乃至 5 7 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で、摂食条件下の標準組成物と治療的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 5 9】

請求項 5 8 に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で、摂食条件下の前記標準組成物と生物学的に同等であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 6 0】

請求項 5 5 乃至 5 9 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で、摂食条件下の標準組成物と治療的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

10

【請求項 6 1】

請求項 6 0 に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で、摂食条件下の前記標準組成物と生物学的に同等であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 6 2】

請求項 5 5 乃至 6 1 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下の前記組成物が、食物作用に関して、空腹条件下の同じ組成物と実質的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 6 3】

請求項 6 2 に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下の AUC_{0-t} と、摂食条件下の AUC_{0-t} との差が、約 35% 未満であることを特徴とする経口医薬組成物。

20

【請求項 6 4】

請求項 5 5 乃至 6 3 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、イトラコナゾールの標準組成物と比較して、低減した被験者内ばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 6 5】

請求項 6 4 に記載の経口医薬組成物において、前記標準組成物と比較して、 AUC_{0-t} の低減したばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 6 6】

請求項 5 5 乃至 6 5 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、イトラコナゾールの標準組成物と比較して、低減した被験者間ばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

30

【請求項 6 7】

請求項 6 6 に記載の経口医薬組成物において、前記標準組成物と比較して、 AUC_{0-t} の低減したばらつきを示すことを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 6 8】

請求項 5 5 乃至 6 7 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、前記経口医薬組成物と標準組成物との比が、約 0.70 ~ 約 1.43 の範囲であり、90% 信頼区間を有することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 6 9】

請求項 5 5 乃至 6 8 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で投与すると、摂食条件下の標準組成物に対して、約 150% を超える相対的生物学的利用能 (F_{rel}) を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

40

【請求項 7 0】

請求項 5 5 乃至 6 9 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、約 650 $h \cdot ng/ml$ ~ 約 1200 $h \cdot ng/ml$ の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 7 1】

請求項 7 0 に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、約 65 ng/ml ~ 約 100 ng/ml の 80% ~ 125% である C_{max} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

50

【請求項 7 2】

請求項 7 1 に記載の経口医薬組成物において、標準組成物と治療的に同等であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 7 3】

請求項 5 5 乃至 7 2 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、約 1.6 mcg/ml 未満の最小阻害濃度 (MIC) 値を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 7 4】

請求項 7 3 に記載の経口医薬組成物において、約 2.5 以上の AUC / MIC 比を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 7 5】

イトラコナゾールを含む経口医薬組成物において、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、イトラコナゾール 1 ミリグラム当たり約 $8.8 \text{ h} \cdot \text{ng/ml}$ ~ 約 $14.8 \text{ h} \cdot \text{ng/ml}$ の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

10

【請求項 7 6】

請求項 7 5 に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、イトラコナゾール 1 ミリグラム当たり約 1.2 ng/ml ~ 約 1.5 ng/ml の 80% ~ 125% である C_{max} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 7 7】

請求項 7 5 又は 7 6 に記載の経口医薬組成物において、前記組成物が、イトラコナゾールの標準組成物と比較して低減した食物作用を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

20

【請求項 7 8】

請求項 7 5 乃至 7 7 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で、摂食条件下の標準組成物と治療的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 7 9】

請求項 7 5 乃至 7 8 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下の前記組成物が、食物作用に関して、空腹条件下の同じ組成物と実質的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

30

【請求項 8 0】

請求項 7 5 乃至 7 9 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、摂食条件下で約 35% 未満の被験者内変動係数を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 8 1】

請求項 7 5 乃至 7 9 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、摂食条件下で約 35% 未満の被験者間変動係数を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 8 2】

請求項 7 5 乃至 8 1 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、前記経口医薬組成物と標準組成物との比が、約 0.70 ~ 約 1.43 の範囲であり、90% 信頼区間を有することを特徴とする経口医薬組成物。

40

【請求項 8 3】

請求項 7 5 乃至 8 1 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で投与すると、摂食条件下の標準組成物に対して、約 150% を超える相対的生物学的利用能 (F_{rel}) を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 8 4】

請求項 7 5 乃至 8 3 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、約 1.6 mcg/ml 未満の最小阻害濃度 (MIC) 値を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 8 5】

50

請求項 8 4 に記載の経口医薬組成物において、約 2 5 以上の AUC / MIC 比を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 8 6】

イトラコナゾールを含む経口医薬組成物において、空腹条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、イトラコナゾール 1 ミリグラム当たり約 $7.0 \text{ h} * \text{ng} / \text{ml}$ ~ 約 $12.4 \text{ h} * \text{ng} / \text{ml}$ の 8 0 % ~ 1 2 5 % である AUC_{0-t} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 8 7】

請求項 8 6 に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、イトラコナゾール 1 ミリグラム当たり約 $1.2 \text{ ng} / \text{ml}$ ~ 約 $1.5 \text{ ng} / \text{ml}$ の 8 0 % ~ 1 2 5 % である C_{max} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

10

【請求項 8 8】

請求項 8 6 又は 8 7 に記載の経口医薬組成物において、前記組成物が、イトラコナゾールの標準組成物と比較して低減した食物作用を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 8 9】

請求項 8 6 乃至 8 8 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で、摂食条件下の標準組成物と治療的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 9 0】

請求項 8 6 乃至 8 9 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下の前記組成物が、食物作用に関して、空腹条件下の同じ組成物と実質的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

20

【請求項 9 1】

請求項 8 6 乃至 9 0 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、摂食条件下で約 3 5 % 未満の被験者内変動係数を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 9 2】

請求項 8 6 乃至 9 0 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、摂食条件下で約 3 5 % 未満の被験者間変動係数を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

30

【請求項 9 3】

請求項 8 6 乃至 9 2 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、前記経口医薬組成物と標準組成物との比が、約 0.70 ~ 約 1.43 の範囲であり、9 0 % 信頼区間を有することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 9 4】

請求項 8 6 乃至 9 3 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で投与すると、摂食条件下の標準組成物に対して、約 1 5 0 % を超える相対的生物学的利用能 (F_{ret}) を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 9 5】

請求項 8 6 乃至 9 4 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、約 $16 \text{ mcg} / \text{ml}$ 未満の最小障害濃度 (MIC) 値を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

40

【請求項 9 6】

請求項 9 5 に記載の経口医薬組成物において、約 2 5 以上の AUC / MIC 比を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 9 7】

イトラコナゾールを含む経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、摂食条件下で約 3 5 % 未満の被験者内変動係数を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 9 8】

請求項 9 7 に記載の経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、摂食条件下で約

50

35%未満の被験者内変動係数を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項99】

請求項97又は98に記載の経口医薬組成物において、前記組成物中のイトラコナゾールの量が、標準組成物中のイトラコナゾールの量の約50重量%～約65重量%であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項100】

イトラコナゾールを含む経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、摂食条件下で約35%未満の被験者間変動係数を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項101】

請求項100に記載の経口医薬組成物において、 AUC_{0-t} に関して、摂食条件下で約35%未満の被験者間変動係数を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

10

【請求項102】

請求項100又は101に記載の経口医薬組成物において、前記組成物中のイトラコナゾールの量が、標準組成物中のイトラコナゾールの量の約50重量%～約65重量%であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項103】

請求項97又は100に記載の経口医薬組成物において、前記組成物中の量が、約50mgであることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項104】

請求項97又は100に記載の経口医薬組成物において、前記組成物中の量が、約65mgであることを特徴とする経口医薬組成物。

20

【請求項105】

請求項97乃至104の何れか1項に記載の経口医薬組成物において、約16mcg/ml未満の最小阻害濃度(MIC)値を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項106】

請求項105に記載の経口医薬組成物において、約25以上のAUC/MIC比を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項107】

イトラコナゾールを含む経口医薬組成物において、摂食条件下の前記組成物が、食物作用に関して、空腹条件下の同じ組成物と実質的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

30

【請求項108】

請求項107に記載の経口医薬組成物において、前記組成物中のイトラコナゾールの量が、標準組成物中のイトラコナゾールの量の約50重量%～約65重量%であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項109】

請求項107又は108に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下の AUC_{0-t} と、摂食条件下の AUC_{0-t} との差が、約35%未満であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項110】

請求項107乃至109の何れか1項に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で、摂食条件下の標準組成物と治療的に類似することを特徴とする経口医薬組成物。

40

【請求項111】

請求項107乃至110の何れか1項に記載の経口医薬組成物において、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、イトラコナゾール1ミリグラム当たり約 $8.8 h * ng / ml$ ～約 $14.8 h * ng / ml$ の80%～125%である AUC_{0-t} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項112】

請求項107乃至111の何れか1項に記載の経口医薬組成物において、空腹条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、イトラコナゾール1ミリグラム当たり約

50

7.0 h * ng / ml ~ 約 12.4 h * ng / ml の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 113】

請求項 107 乃至 112 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、前記組成物中の量が、約 50 mg であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 114】

請求項 107 乃至 112 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、前記組成物中の量が、約 65 mg であることを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 115】

請求項 107 乃至 114 の何れか 1 項に記載の経口医薬組成物において、約 16 mcg / ml 未満の最小阻害濃度 (MIC) 値を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

10

【請求項 116】

請求項 115 に記載の経口医薬組成物において、約 25 以上の AUC / MIC 比を呈示することを特徴とする経口医薬組成物。

【請求項 117】

被験者におけるイトラコナゾールの食物作用を低減する方法において、約 50 mg のイトラコナゾールを含む経口医薬組成物を前記被験者に投与することを含み、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、約 440 h * ng / ml ~ 約 740 h * ng / ml の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} をもたらすことを特徴とする方法。

【請求項 118】

20

請求項 117 に記載の方法において、空腹条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、約 350 h * ng / ml ~ 約 620 h * ng / ml の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} を呈示することを特徴とする方法。

【請求項 119】

被験者におけるイトラコナゾールの食物作用を低減する方法において、約 65 mg のイトラコナゾールを含む経口医薬組成物を前記被験者に投与することを含み、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、約 650 h * ng / ml ~ 約 1200 h * ng / ml の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} をもたらすことを特徴とする方法。

【請求項 120】

請求項 119 に記載の方法において、空腹条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、約 450 h * ng / ml ~ 約 900 h * ng / ml の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} を呈示することを特徴とする方法。

30

【請求項 121】

被験者におけるイトラコナゾールの食物作用を低減する方法において、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を前記被験者に投与することを含み、摂食条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、イトラコナゾール 1 ミリグラム当たり約 8.8 h * ng / ml ~ 約 14.8 h * ng / ml の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} をもたらすことを特徴とする方法。

【請求項 122】

請求項 121 に記載の方法において、空腹条件下で被験者に前記組成物を投与後に、前記組成物が、イトラコナゾール 1 ミリグラム当たり約 7.0 h * ng / ml ~ 約 12.4 h * ng / ml の 80% ~ 125% である AUC_{0-t} をもたらすことを特徴とする方法。

40

【請求項 123】

イトラコナゾールの被験者内ばらつきを低減する方法において、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を前記被験者に投与することを含み、前記組成物が、AUC_{0-t} に関して、摂食条件下で約 35% 未満の被験者内変動係数を呈示することを特徴とする方法。

【請求項 124】

イトラコナゾールの被験者間ばらつきを低減する方法において、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を前記被験者に投与することを含み、前記組成物が、AUC_{0-t} に関

50

して、摂食条件下で約 35%未満の被験者間変動係数を呈示することを特徴とする方法。

【請求項 125】

爪真菌症を治療する方法において、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を被験者に投与することを含み、前記組成物中のイトラコナゾールの量が、標準組成物中のイトラコナゾールの量の約 50重量%～約 65重量%であり、前記組成物が、前記標準組成物と治療的に同等であることを特徴とする方法。

【請求項 126】

爪真菌症を治療する方法において、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を前記被験者に投与することを含み、前記組成物中のイトラコナゾールの量が、標準組成物中のイトラコナゾールの量の約 50重量%～約 65重量%であり、前記方法が、前記標準組成物と比較して、より速い作用発現で、有効な治療をもたらすことを特徴とする方法。

10

【請求項 127】

請求項 126に記載の方法において、前記方法は、標準組成物が有効性エンドポイントを呈示していない時点で有効性エンドポイントを呈示することを特徴とする方法。

【請求項 128】

請求項 127に記載の方法において、前記有効性エンドポイントの評価が、第 5、6、7、8、又は 9週に行われることを特徴とする方法。

【請求項 129】

疾患又は病状を治療する方法において、
イトラコナゾールを含む経口医薬組成物；及び
胃酸分泌抑制薬又は中和剤
を被験者に共投与することを含むことを特徴とする方法。

20

【請求項 130】

癌を治療する方法において、請求項 1乃至 100の何れか 1項に記載の経口医薬組成物を被験者に投与することを含むことを特徴とする方法。

【請求項 131】

前記癌が、前立腺癌、皮膚癌、又は肺癌であることを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2012年6月21日に提出され、「Itraconazole Formulations and Uses」と題するオーストラリア仮特許出願第2012902624号明細書に対する優先権の利益を請求する。尚、その内容は、参照によりあらゆる目的のためにその全体を本明細書に組み込むものとする。

30

【0002】

イトラコナゾールは、爪真菌症などの表在性感染、並びに全身性真菌感染、例えば、肺若しくは肺外プラズミセス症、ヒストプラズマ症、及びアスペルギルス症などの全身性真菌感染の治療に用いることができるトリアゾール抗真菌化合物である。イトラコナゾールの固体経口剤形は、SPORANOX（登録商標）の商品名で市販されている。SPORANOX（登録商標）製剤中のイトラコナゾールの生物学的利用能は、空腹状態で摂取されたとき増強されることから、SPORANOX（登録商標）は食物と一緒に摂取しなければならない。さらに、SPORANOX（登録商標）中のイトラコナゾールの生物学的利用能は、被験者によって（被験者間で）、及び一人の被験者における各投与間で（被験者内で）大きなばらつきがある。

40

【0003】

このばらつきは、イトラコナゾールが、特に過剰投与した場合に、有害な副作用をもたらすことがわかっているために、とりわけ問題となる。既知の副作用としては、胃腸不快感、消化不良、吐き気、腹痛、便秘、嘔吐、下痢、頭痛、肝酵素レベルの増大、月経障害、眩暈、掻痒症、発疹、血管性浮腫、及び蕁麻疹が挙げられる。反対に、投与したイトラ

50

コナゾールが不十分である場合には、イトラコナゾールの有効性が極めて小さくなり、多剤耐性菌の発生を引き起こし得る。S P O R A N O X（登録商標）イトラコナゾールの生物学的利用能にばらつきがあるために、治療有効用量の終始一貫した送達が課題となり得る。従って、改善されたイトラコナゾール組成物、投与剤形、製剤、及びその使用方法が求められる。

【発明の概要】

【0004】

一実施形態において、本発明は、約50mgのイトラコナゾールを含む経口医薬組成物を提供し、ここで、この組成物は、摂食状態の被験者に対する前記組成物の投与後に、約440h*ng/ml~約740h*ng/mlの80%~125%であるAUC_{0-t}を呈示する。一実施形態において、組成物は、摂食状態の被験者に対する前記組成物の投与後に、約60ng/ml~約75ng/mlの80%~125%であるC_{max}を呈示する。

10

【0005】

一実施形態において、摂食条件下の本組成物は、摂食条件下の標準組成物と治療的に類似する。別の実施形態では、本組成物は、摂食条件下の標準組成物の吸収プロフィールと治療的に類似する、摂食条件下の吸収プロフィールを示す。一実施形態において、摂食条件下の本組成物は、摂食条件下の標準組成物と生物学的に同等である。別の実施形態では、本組成物は、摂食条件下の標準組成物の吸収プロフィールと生物学的に同等である、摂食条件下の吸収プロフィールを示す。一実施形態において、空腹条件下の本組成物は、摂食条件下の標準組成物と治療的に類似する。別の実施形態では、本組成物は、摂食条件下の標準組成物の吸収プロフィールと治療的に類似する、空腹条件下の吸収プロフィールを示す。一実施形態において、空腹条件下の本組成物は、摂食条件下の標準組成物と生物学的に同等である。別の実施形態では、本組成物は、摂食条件下の標準組成物の吸収プロフィールと生物学的に同等である、空腹条件下の吸収プロフィールを示す。一実施形態において、摂食条件下の本組成物は、特に食物作用に関して、空腹条件下の同じ組成物と実質的に類似する。別の実施形態では、本組成物は、空腹条件下の同じ組成物の吸収プロフィールと治療的に類似する、摂食条件下の吸収プロフィールを示す。

20

【0006】

一実施形態において、本発明は、約50mgのイトラコナゾールを含む経口医薬組成物を提供し、ここで、この組成物は、空腹条件下の被験者に対する前記組成物の投与後に、約350h*ng/ml~約620h*ng/mlの80%~125%であるAUC_{0-t}を示す。一実施形態において、本組成物は、空腹条件下の被験者に対する前記組成物の投与後に、約30ng/ml~約60ng/mlの80%~125%であるC_{max}を示す。

30

【0007】

一実施形態において、本発明は、約65mgのイトラコナゾールを含む経口医薬組成物を提供し、ここで、この組成物は、摂食条件下の被験者に対する前記組成物の投与後に、約650h*ng/ml~約1200h*ng/mlの80%~125%であるAUC_{0-t}を示す。一実施形態において、本組成物は、摂食条件下の被験者に対する前記組成物の投与後に、約65g/ml~約100ng/mlの80%~125%であるC_{max}を示す。

40

【0008】

一実施形態において、本発明は、約65mgのイトラコナゾールを含む経口医薬組成物を提供し、ここで、この組成物は、空腹条件下の被験者に対する前記組成物の投与後に、約450h*ng/ml~約900h*ng/mlの80%~125%であるAUC_{0-t}を示す。一実施形態において、本組成物は、空腹条件下の被験者に対する前記組成物の投与後に、約36ng/ml~約70ng/mlの80%~125%であるC_{max}を示す。

【0009】

50

一実施形態において、本発明は、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を提供し、ここで、この組成物は、摂食条件下の被験者に対する前記組成物の投与後に、イトラコナゾール1ミリグラム当たり約 $8.8 \text{ h} * \text{ ng} / \text{ ml}$ ~ 約 $14.8 \text{ h} * \text{ ng} / \text{ ml}$ の80% ~ 125%である AUC_{0-t} を示す。

【0010】

一実施形態において、本発明は、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を提供し、ここで、この組成物は、空腹条件下の被験者に対する前記組成物の投与後に、イトラコナゾール1ミリグラム当たり約 $7.0 \text{ h} * \text{ ng} / \text{ ml}$ ~ 約 $12.4 \text{ h} * \text{ ng} / \text{ ml}$ の80% ~ 125%である AUC_{0-t} を示す。

【0011】

一実施形態において、本組成物は、標準組成物と比較して、 AUC_{0-t} の低減したばらつきを示す。別の実施形態では、本発明は、標準組成物に劣らない C_{max} 及び/又は T_{max} のばらつきを示す。別の実施形態では、本組成物は、標準組成物と比較して、 C_{max} 及び/又は T_{max} の低減したばらつきを示す。

【0012】

一実施形態において、本発明は、イトラコナゾールを含み、 AUC_{0-t} に関して摂食条件下の被験者内変動係数：約35%未満を示す経口医薬組成物を提供する。一実施形態では、組成物中のイトラコナゾールの量は、標準組成物中のイトラコナゾールの量の約50重量% ~ 約65重量%である。

【0013】

一実施形態において、本発明は、イトラコナゾールを含み、 AUC_{0-t} に関して摂食条件下の被験者間変動係数：約35%未満を示す経口医薬組成物を提供する。一実施形態では、組成物中のイトラコナゾールの量は、標準組成物中のイトラコナゾールの量の約50重量% ~ 約65重量%である。

【0014】

一実施形態において、本発明は、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を提供し、ここで、摂食条件下の前記組成物は、特に食物作用に関して、空腹条件下の同じ組成物と実質的に類似する。別の実施形態では、本発明は、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を提供し、ここで、この組成物は、空腹条件下の同じ組成物の吸収プロフィールと実質的に類似する、摂食条件下の吸収プロフィールを示す。一実施形態では、組成物中のイトラコナゾールの量は、標準組成物中のイトラコナゾールの量の約50重量% ~ 約65重量%である。

【0015】

一実施形態において、本発明は、被験者におけるイトラコナゾールの食物作用を低減する方法を提供し、この方法は、約50mgのイトラコナゾールを含む経口医薬組成物を被験者に投与することを含み、前記組成物は、摂食条件下の被験者に対する組成物の投与後に、約 $440 \text{ h} * \text{ ng} / \text{ ml}$ ~ 約 $740 \text{ h} * \text{ ng} / \text{ ml}$ の80% ~ 125%である AUC_{0-t} をもたらす。一実施形態において、本組成物は、空腹条件下の被験者に対する組成物の投与後に、約 $350 \text{ h} * \text{ ng} / \text{ ml}$ ~ 約 $620 \text{ h} * \text{ ng} / \text{ ml}$ の80% ~ 125%である AUC_{0-t} を示す。

【0016】

一実施形態において、本発明は、被験者におけるイトラコナゾールの食物作用を低減する方法を提供し、この方法は、約65mgのイトラコナゾールを含む経口医薬組成物を被験者に投与することを含み、前記組成物は、摂食条件下の被験者に対する組成物の投与後に、約 $650 \text{ h} * \text{ ng} / \text{ ml}$ ~ 約 $1200 \text{ h} * \text{ ng} / \text{ ml}$ の80% ~ 125%である AUC_{0-t} をもたらす。一実施形態において、本組成物は、空腹条件下の被験者に対する組成物の投与後に、約 $450 \text{ h} * \text{ ng} / \text{ ml}$ ~ 約 $900 \text{ h} * \text{ ng} / \text{ ml}$ の80% ~ 125%である AUC_{0-t} を示す。

【0017】

一実施形態において、本発明は、被験者におけるイトラコナゾールの食物作用を低減す

10

20

30

40

50

る方法を提供し、この方法は、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を被験者に投与することを含み、前記組成物は、摂食条件下の被験者に対する組成物の投与後に、イトラコナゾール1ミリグラム当たり約 $8.8 \text{ h} * \text{ng} / \text{ml}$ ～約 $14.8 \text{ h} * \text{ng} / \text{ml}$ の80%～125%である AUC_{0-t} をもたらす。一実施形態において、本組成物は、空腹条件下の被験者に対する組成物の投与後に、約 $7.0 \text{ h} * \text{ng} / \text{ml}$ ～約 $12.4 \text{ h} * \text{ng} / \text{ml}$ の80%～125%である AUC_{0-t} をもたらす。

【0018】

一実施形態において、本発明は、イトラコナゾールの被験者内ばらつきを低減する方法を提供し、この方法は、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を被験者に投与することを含み、前記組成物は、 AUC_{0-t} について摂食条件下の被験者内変動係数：約35%未滿を示す。

10

【0019】

一実施形態において、本発明は、イトラコナゾールの被験者間ばらつきを低減する方法を提供し、この方法は、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を被験者に投与することを含み、前記組成物は、 AUC_{0-t} について摂食条件下の被験者間変動係数：約35%未滿を示す。

【0020】

一実施形態において、本発明は、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を被験者に投与することを含む、爪真菌症の治療方法を提供し、前記組成物中のイトラコナゾールの量は、標準組成物中のイトラコナゾールの量の約50重量%～約65重量%であり、前記組成物は、前記標準組成物と治療的に同等である。

20

【0021】

一実施形態において、本発明は、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物を被験者に投与することを含む、爪真菌症の治療方法を提供し、前記組成物中のイトラコナゾールの量は、標準組成物中のイトラコナゾールの量の約50重量%～約65重量%であり、前記方法は、標準組成物と比較して、より速い作用発現で、有効な治癒をもたらす。一実施形態では、前記方法は、標準組成物が有効性エンドポイントを呈示していない時点で有効性エンドポイントを呈示する。一実施形態では、有効性エンドポイントの評価は、第5、6、7、8、又は9週で行う。

【0022】

一実施形態において、本発明は、イトラコナゾールを含む経口医薬組成物；及び胃酸分泌抑制薬又は中和剤を被験者に共投与することを含む、疾患又は病状の治療方法を提供する。

30

【0023】

一実施形態において、本発明は、本発明の経口医薬組成物を被験者に投与することを含む、癌の治療方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】図1は、摂食条件下で、100mg用量のSPORANOX（登録商標）に対する、様々なLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する血漿イトラコナゾール濃度の線形スケールグラフを示す。丸は、標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表し；ひし形は、50mgのLOZANOC用量；星形は、60mgのLOZANOC用量を表し；正方形は、70mgのLOZANOC用量を表す。これらの用量は全て、摂食条件下で投与した。

40

【図2】図2は、摂食条件下で、100mg用量のSPORANOX（登録商標）に対する、様々なLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する血漿イトラコナゾール濃度の対数変換スケールグラフを示す。丸は、標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表し；ひし形は、50mgのLOZANOC用量を表し；星形は、60mgのLOZANOC用量を表し；正方形は、70mgのLOZANOC用量を表す。これらの用量は全て、摂食条件下で投与した。

50

【図3】図3は、摂食条件下で、100mg用量のSPORANOX（登録商標）に対する、様々なLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する血漿ヒドロキシトラコナゾール濃度の線形スケールグラフを示す。丸は、標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表し；ひし形は、50mgのLOZANOC用量を表し；星形は、60mgのLOZANOC用量を表し；正方形は、70mgのLOZANOC用量を表す。これらの用量は全て、摂食条件下で投与した。

【図4】図4は、摂食条件下で、100mg用量のSPORANOX（登録商標）に対する、様々なLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する血漿ヒドロキシトラコナゾール濃度の対数変換スケールグラフを示す。丸は、標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表し；ひし形は、50mgのLOZANOC用量を表し；星形は、60mgのLOZANOC用量を表し；正方形は、70mgのLOZANOC用量を表す。これらの用量は全て、摂食条件下で投与した。

【図5】図5は、摂食及び空腹条件下で、200mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole）に対する、110mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する血漿イトラコナゾール濃度の線形スケールグラフを示す。黒い丸は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）（itraconazole）200mg用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）（itraconazole）200mg用量を表し；黒い正方形は、摂食条件下で投与した110mgのLOZANOC用量を表し；白い正方形は、空腹条件下で投与した110mgのLOZANOC用量を表す。

【図6】図6は、摂食及び空腹条件下で、200mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole）に対する、110mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する血漿イトラコナゾール濃度の対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）（itraconazole）200mg用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）（itraconazole）200mg用量を表し；黒い正方形は、摂食条件下で投与した110mgのLOZANOC用量を表し；白い正方形は、空腹条件下で投与した110mgのLOZANOC用量を表す。

【図7】図7は、摂食及び空腹条件下で、200mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole）に対する、110mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する血漿ヒドロキシトラコナゾール濃度の線形スケールグラフを示す。黒い丸は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）（itraconazole）200mg用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）（itraconazole）200mg用量を表し；黒い正方形は、摂食条件下で投与した110mgのLOZANOC用量を表し；白い正方形は、空腹条件下で投与した110mgのLOZANOC用量を表す。

【図8】図8は、摂食及び空腹条件下で、200mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole）に対する、110mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する血漿ヒドロキシトラコナゾール濃度の対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）（itraconazole）200mg用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）（itraconazole）200mg用量を表し；黒い正方形は、摂食条件下で投与した110mgのLOZANOC用量を表し；白い正方形は、空腹条件下で投与した110mgのLOZANOC用量を表す。

【図9】図9は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した100mgのLOZANOCイトラコナゾール用量の濃度についての回帰分析を示す。

【図10】図10は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した200mgのSPORANOX（登録商標）イトラコナゾール用量の濃度についての回帰分析を示す。

【図11】図11は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した200mg用量のSPORANOX（登録商標）に対する、摂食条件下で投与した100mgのLOZ

10

20

30

40

50

A N O C 用量の相対的生物学的利用能を比較する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度の線形スケールグラフを示す。黒い丸は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した100mgのL O Z A N O C イトラコナゾール用量を示し；白い丸は、摂食条件下で投与した標準S P O R A N O X（登録商標）200mg用量を表す。

【図12】図12は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した200mg用量のS P O R A N O X（登録商標）に対する、摂食条件下で投与した100mgのL O Z A N O C 用量と、相対的生物学的利用能を比較する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度の対数スケールグラフを示す。黒い丸は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した100mgのL O Z A N O C イトラコナゾール用量を示し；白い丸は、摂食条件下で投与した標準S P O R A N O X（登録商標）200mg用量を表す。

【図13】図13は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した100mg L O Z A N O C イトラコナゾール用量の投与後のヒドロキシイトラコナゾールの濃度についての回帰分析を示す。

【図14】図14は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した200mg S P O R A N O X（登録商標）イトラコナゾール用量のヒドロキシイトラコナゾールの濃度についての回帰分析を示す。

【図15】図15は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した200mg用量のS P O R A N O X（登録商標）に対する、100mgのL O Z A N O C 用量の相対的生物学的利用能を比較する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度の線形スケールグラフを示す。黒い丸は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した100mg L O Z A N O C イトラコナゾール用量を表し；白い丸は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した標準S P O R A N O X（登録商標）200mg用量を表す。

【図16】図16は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した200mg用量のS P O R A N O X（登録商標）に対する、100mgのL O Z A N O C 用量の相対的生物学的利用能を比較する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度の対数スケールグラフを示す。黒い丸は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した100mg L O Z A N O C イトラコナゾール用量を表し；白い丸は、連続15日にわたり、1日1回摂食条件下で投与した標準S P O R A N O X（登録商標）200mg用量を表す。

【図17】図17は、連続14.5日にわたり、1日2回摂食条件下で投与した100mg L O Z A N O C イトラコナゾール用量の濃度についての回帰分析を示す。

【図18】図18は、連続14.5日にわたり、1日2回摂食条件下で投与した200mg S P O R A N O X（登録商標）イトラコナゾール用量の濃度についての回帰分析を示す。

【図19】図19は、連続14.5日にわたり、1日2回摂食条件下で投与した200mg用量のS P O R A N O X（登録商標）に対する、100mgのL O Z A N O C 用量の相対的生物学的利用能を比較する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度の線形スケールグラフを示す。黒い丸は、連続14.5日にわたり、1日2回摂食条件下で投与した100mg L O Z A N O C イトラコナゾール用量を表し；白い丸は、連続14.5日にわたり、1日2回摂食条件下で投与した標準S P O R A N O X（登録商標）200mg用量を表す。

【図20】図20は、連続14.5日にわたり、1日2回摂食条件下で投与した200mg用量のS P O R A N O X（登録商標）に対する、100mgのL O Z A N O C 用量の相対的生物学的利用能を比較する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度の対数スケールグラフを示す。黒い丸は、連続14.5日にわたり、1日2回摂食条件下で投与した100mg L O Z A N O C イトラコナゾール用量を表し；白い丸は、連続14.5日にわたり、1日2回摂食条件下で投与した標準S P O R A N O X（登録商標）200mg用量を表す。

【図21】図21は、連続14.5日にわたり、1日2回摂食条件下で投与した100mg

10

20

30

40

50

g L O Z A N O C イトラコナゾール用量を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの濃度についての回帰分析を示す。

【図 2 2】図 2 2 は、連続 1 4 . 5 日にわたり、1 日 2 回摂食条件下で投与した 2 0 0 m g S P O R A N O X (登録商標) イトラコナゾール用量を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの濃度についての回帰分析を示す。

【図 2 3】図 2 3 は、連続 1 4 . 5 日にわたり、1 日 2 回摂食条件下で投与した 2 0 0 m g 用量の S P O R A N O X (登録商標) に対する、1 0 0 m g の L O Z A N O C 用量の相対的生物学的利用能を比較する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度の線形スケールグラフを示す。黒い丸は、連続 1 4 . 5 日にわたり、1 日 2 回摂食条件下で投与した 1 0 0 m g L O Z A N O C イトラコナゾール用量を表し；白い丸は、連続 1 4 . 5 日にわたり、1 日 2 回摂食条件下で投与した標準 S P O R A N O X (登録商標) 2 0 0 m g 用量を表す。

10

【図 2 4】図 2 4 は、連続 1 4 . 5 日にわたり、1 日 2 回摂食条件下で投与した 2 0 0 m g 用量の S P O R A N O X (登録商標) に対する、1 0 0 m g の L O Z A N O C 用量の相対的生物学的利用能を比較する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度の対数スケールグラフを示す。黒い丸は、連続 1 4 . 5 日にわたり、1 日 2 回摂食条件下で投与した 1 0 0 m g L O Z A N O C イトラコナゾール用量を表し；白い丸は、連続 1 4 . 5 日にわたり、1 日 2 回摂食条件下で投与した標準 S P O R A N O X (登録商標) 2 0 0 m g 用量を表す。

【図 2 5】図 2 5 は、空腹条件下で投与した 1 0 0 m g 又は 2 0 0 m g 用量の S P O R A N O X (登録商標) に対する、5 0 m g 又は 1 0 0 m g の L O Z A N O C 用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度を比較する線形スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した 5 0 m g の L O Z A N O C 用量を表し；白い正方形は、空腹条件下で投与した 1 0 0 m g の L O Z A N O C 用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準 S P O R A N O X (登録商標) 1 0 0 m g 用量を表し；白い三角形は、空腹条件下で投与した標準 S P O R A N O X (登録商標) 2 0 0 m g 用量を表す。

20

【図 2 6】図 2 6 は、空腹条件下で投与した 1 0 0 m g 又は 2 0 0 m g 用量の S P O R A N O X (登録商標) に対する、5 0 m g 又は 1 0 0 m g の L O Z A N O C 用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度を比較する対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した 5 0 m g の L O Z A N O C 用量を表し；白い正方形は、空腹条件下で投与した 1 0 0 m g の L O Z A N O C 用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準 S P O R A N O X (登録商標) 1 0 0 m g 用量を表し；白い三角形は、空腹条件下で投与した標準 S P O R A N O X (登録商標) 2 0 0 m g 用量を表す。

30

【図 2 7】図 2 7 は、空腹条件下で投与した 1 0 0 m g 又は 2 0 0 m g 用量の S P O R A N O X (登録商標) に対する、5 0 m g 又は 1 0 0 m g の L O Z A N O C 用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度を比較する線形スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した 5 0 m g の L O Z A N O C 用量を表し；白い正方形は、空腹条件下で投与した 1 0 0 m g の L O Z A N O C 用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準 S P O R A N O X (登録商標) 1 0 0 m g 用量を表し；白い三角形は、空腹条件下で投与した標準 S P O R A N O X (登録商標) 2 0 0 m g 用量を表す。

40

【図 2 8】図 2 8 は、空腹条件下で投与した 1 0 0 m g 又は 2 0 0 m g 用量の S P O R A N O X (登録商標) に対する、5 0 m g 又は 1 0 0 m g の L O Z A N O C 用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度を比較する対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した 5 0 m g の L O Z A N O C 用量；白い正方形は、空腹条件下で投与した 1 0 0 m g の L O Z A N O C 用量；白い丸は、空腹条件下で投与した標準 S P O R A N O X (登録商標) 1 0 0 m g 用量；白い三角形は、空腹条件下で投与した標準 S P O R A N O X (登録商標) 2 0 0 m

50

g用量をそれぞれ表す。

【図29】図29は、摂食及び空腹条件下で投与した100mg用量のSPORANOX（登録商標）に対する、100mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を比較する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度の線形スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い正方形は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表し；白い三角形は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表す。

【図30】図30は、摂食及び空腹条件下で投与した100mg用量のSPORANOX（登録商標）に対する、100mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を比較する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度の対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い正方形は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表し；白い三角形は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表す。

【図31】図31は、摂食及び空腹条件下で投与した100mg用量のSPORANOX（登録商標）に対する、100mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を比較する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度の線形スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い正方形は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表し；白い三角形は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表す。

【図32】図32は、摂食及び空腹条件下で投与した100mg用量のSPORANOX（登録商標）に対する、100mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を比較する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度の対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い正方形は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表し；白い三角形は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表す。

【図33】図33は、摂食及び空腹条件下で投与した100mg用量のSPORANOX（登録商標）に対する、50mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度の線形スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、摂食条件下で投与した100mgのLOZANOC用量を表し；黒い正方形は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表し；黒い丸は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表す。

【図34】図34は、摂食及び空腹条件下で投与した100mg用量のSPORANOX（登録商標）に対する、50mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度の対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、摂食条件下で投与した100mgのLOZANOC用量を表し；黒い正方形は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表し；黒い丸は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表す。

【図35】図35は、空腹条件下で投与した100mg用量のSPORANOX（登録商標）に対する、50mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度を比較する線形スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量を表す。

【図36】図36は、空腹条件下で投与した100mg用量のSPORANOX（登録商

10

20

30

40

50

標)に対する、50mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度を比較する対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量を表す。

【図37】図37は、摂食条件下で投与した100mg用量のSPORANOX(登録商標)に対する、50mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度を比較する線形スケールグラフを示す。黒い丸は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量を表す。

【図38】図38は、摂食条件下で投与した100mg用量のSPORANOX(登録商標)に対する、50mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度を比較する対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量を表す。

【図39】図39は、摂食及び空腹条件下で投与した100mg用量のSPORANOX(登録商標)に対する、50mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度の線形グラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、摂食条件下で投与した100mgのLOZANOC用量を表し；黒い正方形は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量を表し；黒い丸は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量を表す。

【図40】図40は、摂食及び空腹条件下で投与した100mg用量のSPORANOX(登録商標)に対する、50mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度の対数変換グラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、摂食条件下で投与した100mgのLOZANOC用量を表し；黒い正方形は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量を表し；黒い丸は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量を表す。

【図41】図41は、空腹条件下で投与した100mg用量のSPORANOX(登録商標)に対する、50mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度を比較する線形スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量を表す。

【図42】図42は、空腹条件下で投与した100mg用量のSPORANOX(登録商標)に対する、50mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度を比較する対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、空腹条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、空腹条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量を表す。

【図43】図43は、摂食条件下で投与した100mg用量のSPORANOX(登録商標)に対する、50mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度を比較する線形スケールグラフを示す。黒い丸は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量を表す。

【図44】図44は、摂食条件下で投与した100mg用量のSPORANOX(登録商標)に対する、50mgのLOZANOC用量の相対的生物学的利用能を評価する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度を比較する対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量を表し；白い丸は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量を表す。

10

20

30

40

50

【図45】図45は、実施例9における摂食状態及び空腹状態AUC(0 -)総合データの製剤別箱ひげ図解析を示す。

【図46】図46は、摂食状態のみの実施例9におけるAUC(0 -)の製剤別箱ひげ図解析を示す。

【図47】図47は、実施例9(摂食状態でのSPORANOX(登録商標)100mgカプセルと、空腹状態でのLOZANOCの固体経口剤形50mgカプセル)におけるAUC(0 -)の箱ひげ図解析を示す。

【図48】図48は、空腹状態のみの実施例9におけるAUC(0 -)の製剤別箱ひげ図解析を示す。

【図49】図49は、実施例10(両オカレンスを合わせた)におけるAUC(0 -)の製剤別箱ひげ図解析を示す。

10

【図50】図50は、実施例10(第2オカレンスのみ)におけるAUC(0 -)の製剤別箱ひげ図解析を示す。

【図51】図51は、試験2(LOZANOCの固体経口剤形50mgカプセルと、SPORANOX(登録商標)100mgカプセル)におけるAUC(0 -)の被験者内ばらつきの大さを示すグラフである。

【図52】図52は、実施例9(摂食状態)からの個々のAUC(0 -)値を示すグラフである。

【図53】図53は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量及び100mg用量のSPORANOX(登録商標)の2つの処置の生物学的同等性を評価する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度を比較する線形スケールグラフを示す。黒い丸は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量(オカレンス1)を表し；白い丸は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量(オカレンス2)を表し；白い正方形は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量(オカレンス1)を表し；黒い正方形は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量(オカレンス2)を表す。

20

【図54】図54は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量及び100mg用量のSPORANOX(登録商標)の2つの処置の生物学的同等性を評価する試験での、時間に対する平均血漿イトラコナゾール濃度を比較する対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量(オカレンス1)を表し；白い丸は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量(オカレンス2)を表し；白い正方形は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量(オカレンス1)を表し；黒い正方形は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量(オカレンス2)を表す。

30

【図55】図55は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量と、100mg用量のSPORANOX(登録商標)の2つの処置の生物学的同等性を評価する試験で、50mgSUBA(登録商標)製剤からの全身暴露(AUC及びCmaxに基づく)が、投与オカレンス間で、SPORANOX(登録商標)よりばらつきが小さいことを示すグラフである。

【図56】図56は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量及び100mg用量のSPORANOX(登録商標)の2つの処置の生物学的同等性を評価する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度を比較する対数変換スケールグラフを示す。黒い丸は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量(オカレンス1)を表し；白い丸は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量(オカレンス2)を表し；白い正方形は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量(オカレンス1)を表し；黒い正方形は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX(登録商標)100mg用量(オカレンス2)を表す。

40

【図57】図57は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量及び100mg用量のSPORANOX(登録商標)の2つの処置の生物学的同等性を評価する試験での、時間に対する平均血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度を比較する対数変換スケール

50

グラフを示す。黒い丸は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量（オカレンス1）を表し；白い丸は、摂食条件下で投与した50mgのLOZANOC用量（オカレンス2）を表し；白い正方形は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量（オカレンス1）を表し；黒い正方形は、摂食条件下で投与した標準SPORANOX（登録商標）100mg用量（オカレンス2）を表す。

【図58】図58は、SUBA（商標）- Itraconazoleが、両方の有効性エンドポイントについてプラセボより有意に優れているのに対し、SPORANOX（登録商標）（itraconazole）は、プラセボに対し有意な差がなかったことを示すグラフである。第24週での菌類学、臨床的、及び治療的治癒の比較。菌類学的治癒は、陰性株及び培養物により測定し；臨床的治癒は、爪評定スコア0として測定し；治療的治癒は、菌類学的治癒と臨床的治癒の両方を必要とした。爪評定スコアは、爪の欠損が10%未満であり、しかも、肥厚又は変色が認められない場合に、0と決定した。

【図59】図59は、LOZANOCについての菌類学治癒、臨床的治癒、及び完全治癒の割合（%）を示すグラフである。第24週でのLOZANOCの治癒率は、テルビナフィンパルス療法と同等であり、従来イトラコナゾールについて予想されるものより高い。臨床的治癒の場合に、 $T_{12} v I_3$ が、 $p < 0.0015$ ； $T_{12} v I_4$ が、 $p = 0.0022$ ；また完全治癒の場合に、 $T_{12} v I_3$ が、 $p = 0.0007$ 及び $T_{12} v I_4$ が、 $p = 0.0044$ であるのを除き、全ての比較について、 $p < 0.0001$ である。

【図60】図60は、個々の被験者の AUC_{inf} 結果を、試験及び標準製剤の両方で最低から最高の順に並べ、表80に記載した最小AUC閾値を重ねて示すグラフである。これは、最適治療効果に必要な実際AUCを示し、実施例10に記載するLozanic 50mg硬質カプセルとSporanox（登録商標）100mgカプセルの相対的性能を比較する。

【図61】図61は、個々の被験者の AUC_{inf} 結果を、試験及び標準製剤の両方で最低から最高の順に並べ、表80に記載した最小AUC閾値を重ねて示すグラフである。これは、最適治療効果に必要な実際AUCを示し、実施例12に記載するLozanicの最初の投与でのLozanic 50mg硬質カプセルとSporanox（登録商標）100mgカプセルの相対的性能を比較する（薬物動態の項を参照）。

【図62】図62は、個々の被験者の AUC_{inf} 結果を、試験及び標準製剤の両方で最低から最高の順に並べ、表80に記載した最小AUC閾値を重ねて示すグラフである。これは、最適治療効果に必要な実際AUCを示し、実施例12に記載するLozanicの2回目の投与でのLozanic 50mg硬質カプセルとSporanox（登録商標）100mgカプセルの相対的性能を比較する（薬物動態の項を参照）。

【図63】図63は、実施例10に記載した試験において、空腹状態でLozanic 50mg硬質カプセル、及び摂食状態でSporanox（登録商標）100mgカプセル摂取した被験者の個々のAUC/MIC比の比較を示す。

【図64】図64は、実施例10に記載した試験において、空腹状態及び摂食状態でLozanic 50mg硬質カプセルを摂取した被験者の個々のAUC/MIC比の比較を示す。

【発明を実施するための形態】

【0025】

「1つの」及び「その」といった単数形は、本出願全体を通して便宜上用いられるが、文脈上又は明瞭な説明で別の指示がない限り、単数形が複数形を含むことを意図することを理解すべきである。さらに、本明細書で挙げる雑誌論文、特許、特許出願、刊行物などは全て、その全体をあらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれることも理解すべきである。数値の範囲は、全て、その数値範囲内の各々及び全ての数値を含み、各々及び全ての数値を個別に記載するものとして解釈すべきである。同じ要素又は特性に関する全ての範囲の端点は、範囲に含まれ、独立に組み合わせることが可能であるものとする。

【0026】

10

20

30

40

50

定義

以下に説明する用語を除いて、本出願に用いる用語は全て、本発明の時点で当業者がそれらに属すると考える意味を有するものとする。

【0027】

「約」は、実質的に同じ作用を有する、又は標準値と実質的に同じ結果をもたらす全ての値を含む。このように、用語「約」により包含される範囲は、用語が用いられる状況、例えば、標準値が関連するパラメータに応じて変動する。従って、状況に応じて、「約」は、例えば、 $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、又は $\pm 1\%$ 未満を意味し得る。さらに重要なことには、用語「約」に続く標準値の記載は全て、標準値単独の記載であることが意図される。前述にかかわらず、本出願において、用語「約」は、曲線下面積(AUC、AUC_t、及びAUC_{max}など)C_{max}、T_{max}などの薬物動態パラメータに関する特定の意味を有する。薬物動態パラメータの値に関して用いる場合、用語「約」は、標準パラメータの80%~125%を意味する。

10

【0028】

「吸収プロフィール」は、その曲線などのAUC及び/又はC_{max}のデータ分析による、薬物、例えば、イトラコナゾールの暴露の速度及び程度を指す。

【0029】

「投与(する)」とは、例えば、経口、皮下、舌下、経粘膜、非経口、静脈内、動脈内、口腔、舌下、局所、腔、直腸、眼、耳性、鼻、吸入、及び経皮などのあらゆる投与方法を含む。また、「投与(する)」とは、イトラコナゾールなどの特定の化合物を含む投与剤形を処方すること、その処方箋を記載すること、並びに特定の化合物又は化合物を含む投与剤形を含む方法を実施する指示を与えることも含む。特に、投与方法は、経口投与であってよい。

20

【0030】

「生物学的同等性」とは、薬学的同等物若しくは薬学的代替物中の活性物質又は活性物質の代替マーカが、適切にデザインされた試験で投与されたとき、作用部位で利用可能となる速度及び程度に有意な差がないことを意味する。例えば、生物学的同等性は、米国食品医薬局(U.S. Food and Drug Administration)又はその後継機関により公表された定義によって定義することができ、そのようなものとして、連邦医薬局(Federal Drug Administration)のガイドライン及び基準があり、例えば、米国保険福祉省(U.S. Department of Health and Human Services)(DHHS)、米国食品医薬局(Food and Drug Administration)(FDA)、医薬品評価センター(Center for Drug Evaluation and Research)(CDER)から入手可能な「GUIDANCE FOR INDUSTRY BIOAVAILABILITY AND BIOEQUVALENCE STUDIES FOR ORALLY ADMINISTERED DRUG PRODUCTS - GENERAL CONSIDERATIONS」2003年3月改定1;及び「GUIDANCE FOR INDUSTRY STATISTICAL APPROACHES TO ESTABLISHING BIOEQUVALENCE」DHHS, FDA, CDER(2001年1月)が含まれるが、そのいずれも、その全体を参照により本明細書に組み込むものとする。あるいは、生物学的同等性は、欧州薬品審査庁(Europe's EMEA)ガイドラインによって証明することもでき、この場合、2つの製品又は方法についての対数変換AUC_{0-∞}及びAUC_{0-t}の幾何平均の比の90%CI範囲は、約0.80~約1.25である。2つの製品又は方法についての対数変換C_{max}の幾何平均の比の90%CI範囲は、安全性及び有効性の考慮により適切と判断されれば、より広い許容範囲を有し得る。例えば、許容範囲は、約0.70~約1.43、特に約0.75~約1.33、より具体的には約0.80~約1.25であってよい。

30

40

【0031】

「共投与」は、2種以上の異なる活性物質を協調的様式で一緒に投与することを指す。

50

共投与は、同時、逐次、又は個別に、2種以上の異なる活性物質を投与することを含む。従って、「共投与」は、同じ又は異なる投与剤形での投与、同時投与、並びに、同時ではない投与、例えば、治療のための協調的計画の一部として、第1活性物質の投与に続く第2活性物質の投与、又はこれら薬剤の交互の投与などを含む。

【0032】

「組成物」は、指定された成分を含む物質の集まりである。1つ又は複数の投与剤形は、これらの剤形が関連し、併用のために設計されている限りにおいて、組成物を構成してよい。例えば、約50mgのイトラコナゾールを含む組成物は、両者が一緒に、又は同時に同じ被験者に投与されるように設計されていれば、約25mgのイトラコナゾールを含有する2つの投与単位剤形を含む。

10

【0033】

「腸溶性ポリマー」は、約4.5以下のpHの水性媒体中に難溶性であるが、約5を超えるpHの水性媒体中では可溶性になるポリマーを指す。例えば、腸溶性ポリマーは、胃液中では難溶性であるが、より下方の胃腸管環境内では可溶性である。

【0034】

「イトラコナゾール」は、トリアゾール抗真菌化合物の一般名であり、具体的化学構造及びIUPAC名は、当技術分野において公知である。これは市販のものが入手可能である(Merck Index Reg. No. 5262(第12版、1996年)及び米国特許第4,267,179号明細書を参照)。本明細書で用いる場合、「イトラコナゾール」は、化合物(「遊離イトラコナゾール」とも呼ばれる、遊離塩基形態)だけではなく、エナンチオマー、ジアステレオマー、メソ化合物などのあらゆる光学異性体、並びに薬学的に許容される塩、溶媒化合物、及びこれらのプロドラッグ(エステルなど)も含む。

20

【0035】

「医薬組成物」は、イトラコナゾールなどの開示の化合物と、哺乳動物、例えば、ヒトへの生物学的に活性の化合物を送達するのに当技術分野で一般に容認されている媒体とからなる製剤を指す。こうした媒体としては、そのための薬学的に許容される全ての担体、希釈剤又は賦形剤が挙げられる。医薬組成物は、様々な投与剤形であってもよいし、1つ又は複数の単位用量製剤を含んでもよい。

【0036】

「薬学的に許容される」とは、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを起こすことなく、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適していることを意味し、妥当な利益/リスク比、及び健全な医学的判断の範囲内での意図する使用に有効であることと同等である。

30

【0037】

「イトラコナゾールの標準組成物」(標準組成物)は、以下の1つ又は複数を示すイトラコナゾールを含む組成物である:(1)空腹状態のAUC_tが、摂食状態のAUC_tより約35%以上低い;(2)被験者内ばらつきが、約30%以上である;並びに(3)約100mg若しくは100mg超のイトラコナゾール。具体的標準組成物としては、約100mg若しくは100mg超のイトラコナゾールを含むものが挙げられる。他の具体的標準組成物としては、耐酸性ポリマー担体中のイトラコナゾールの固溶体又は固体分散体を含まないものが挙げられる。1つの例示的な具体的標準組成物は、イトラコナゾールと、希釈剤、担体、充填剤、崩壊剤などの1種又は複数種の賦形剤とからなるブレンドを含む。別の例示的な具体的標準組成物は、100mgのイトラコナゾールと、球状糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリエチレングリコール20000などのポリエチレングリコールをゼラチンカプセルシェル中に含有する。例えば、とりわけ、標準投与剤形は、SPORANOX(登録商標)の名称で市販されているカプセルであってよい。

40

【0038】

「塩」は、活性物質の誘導体を含み、活性物質は、その酸又は塩基付加塩を調製することにより修飾される。薬学的に許容される塩の例としては、限定しないが、アミンなどの

50

塩基性残基の鉱酸若しくは有機酸付加塩；酸性残基のアルカリ若しくは有機付加塩など；又はこれらの塩の1つ又は複数を含む組合せが挙げられる。薬学的に許容される塩としては、活性物質の塩及び第四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、酸性塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、サルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から得られるものがあり；他の許容される無機塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、又はこれらの塩の1つ又は複数を含む組合せが挙げられる。薬学的に許容される有機塩は、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモイン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル乳酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、メシル(mesylic)酸、エシル(esylic)酸、ベンゼンスルホン(besylic)酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (式中、 n は0~4)などの有機酸から調製される塩類；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩；並びにアルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩；又はこれらの塩の1つ又は複数を含む組合せが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0039】

「溶媒和化合物」とは、溶媒和により形成される複合体(溶媒分子と、本発明の活性物質の分子若しくはイオンの組合せ)、又は1種又は複数種の溶媒分子を含む、溶質イオン若しくは分子(本発明の活性物質)から構成される凝集体を意味する。例えば、1種又は複数種の溶媒分子が水である溶媒和化合物は、水和物と呼ばれる。水和物は、本明細書に記載した物質の溶媒和化合物として特に考慮される。

【0040】

「固体分散体」は、不活性担体又はマトリックス中のイトラコナゾールなどの活性成分のほぼ均質又は均質な分散体を含む固体系に関する。

【0041】

「~と実質的に類似した(同等である)」とは、標準項目、条件、量などに対して、大きな範囲又は程度の類似性を有することを意味する。

【0042】

「プロドラッグ」は、活性物質の前駆物質を指し、プロドラッグ自体は薬学的に活性であっても、なくてもよいが、投与すると、代謝若しくは他の過程の何れかによって目的の活性物質又は薬物に変換される。例えば、プロドラッグとしては、活性物質のエステル又はエーテル形態が挙げられる。

【0043】

「治療有効量」又は「有効量」は、本明細書に記載するような投与レジメンに従って疾患を治療するために、患者に投与した際に、疾患の治療を実施するのに十分な薬学的に活性の物質(例えば、イトラコナゾールなど)の量を指す。「治療有効量」は、疾患及びその重症度、並びに治療しようとする患者の年齢、体重、及びその他の条件に応じて変動する。

【0044】

組成物又は投与形態は、それが、標準組成物又は投与形態の治療効果と実質的に類似している治療効果を有していれば、標準組成物又は投与剤形と、「治療的に同等」である。例えば、治療的に同等な投与形態は、実質的に同等の時間にわたって投与されると、特定の疾患又は病状に対して実質的に類似した効果を有し得る。

【0045】

「治療(すること)」は、治療を目的とする指示の付与、又はそのための薬剤の処方に加えて、疾患若しくは病状の症例、又は疾患若しくは病状の症状の改善、緩和、及び軽減を含む。

【0046】

「患者」又は「被験者」は、治療が必要な哺乳動物、例えば、ヒトを指す。

【0047】

特定の薬物動態パラメータを表1に記載する。

表1

パラメータ	定義
AUC_{0-t}	0時間から最終定量可能濃度までの血漿濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0時間から無限大までの血漿濃度-時間曲線下面積
$\%AUC_{0-t}$	t_{last} から無限大までの外挿によるAUCの割合(%)
C_{max}	最大血漿濃度
t_{max}	最大血漿濃度の時間
t_{lag}	吸収開始までの時間
$t_{1/2}$	最終定量可能血漿濃度の時間
$t_{1/2\beta}$	見掛け血漿終末消失相半減期
CLF	見掛け全身血漿クリアランス(イトラコナゾールのみ)
V_dF	終末相中の見掛け分布容積(イトラコナゾールのみ)
MR_{AUC}	AUCに基づく代謝率(ヒドロキシイトラコナゾールのみ)
$MR_{C_{max}}$	C_{max} に基づく代謝率(ヒドロキシイトラコナゾールのみ)

10

20

【0048】

AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-t_{last}}$ は、本明細書において置換え可能に用いられることに留意されたい。また、 AUC_{inf} 及び AUC_{t-inf} は、 AUC_{0-t} と置換え可能に用いられる。さらに、別途記載のない限り、薬物動態パラメータは全て、指定量のイトラコナゾールを1回投与し、追加のイトラコナゾールを投与しないウォッシュアウト期間後に測定する。

30

【0049】

イトラコナゾールを含む医薬組成物

イトラコナゾールを含む組成物は、治療有効量のイトラコナゾール、75mg未満のイトラコナゾール、例えば、約50mg～約65mgのイトラコナゾールを含み得る。特定の組成物は、約50mgのイトラコナゾールを含んでよい。他の特定の組成物は、約65mgのイトラコナゾールを含んでよい。

【0050】

摂食状態の被験者に投与する場合、組成物、例えば、本明細書に記載する任意の組成物、とりわけ、約50mgのイトラコナゾールを含む組成物が、特定の薬物動態パラメータを呈示し得る。例えば、摂食状態の被験者に投与する場合、組成物は、約440ng hr/mL以上、例えば、約440ng hr/mL～約740ng hr/mL、約440ng hr/mL～約700ng hr/mL、約448ng hr/mL～約676ng hr/mLの AUC_{0-t} を呈示し得る。特に、摂食状態の被験者に投与する場合、組成物は、約475ng hr/mL～約625ng hr/mLの AUC_{0-t} を呈示し得る。さらに具体的には、摂食状態の被験者に投与する場合、組成物は、約500ng hr/mL～約600ng hr/mLの AUC_{0-t} を呈示し得る。このように、摂食状態で投与される場合の AUC_{0-t} (ng hr/mL)とイトラコナゾール質量(mg)との比は、約8.8以上、例えば、約8.8～約14.8、約8.8～約14.0、約9.0～約13.6、約9.5～約12.5、又は約10.0～約12.0であってよい。

40

【0051】

50

本明細書に記載する任意の投与剤形を含む組成物、とりわけ、約50mgのイトラコナゾールを含む組成物は、空腹状態の被験者に投与する場合にも、特定の AUC_{0-t} を呈示し得る。例えば、空腹状態の被験者に投与する場合、 AUC_{0-t} は、約350ng hr/mL以上、例えば、約350ng hr/mL~約620ng hr/mL、約355ng hr/mL~約550ng hr/mL、又は約359ng hr/mL~約534ng hr/mLとなり得る。特に、空腹状態の被験者に投与する場合、 AUC_{0-t} は、約375ng hr/mL~約515ng hr/mLとなり得る。さらに具体的には、空腹状態の被験者に投与する場合、 AUC_{0-t} は、約400ng hr/mL~約500ng hr/mLとなり得る。従って、空腹状態の被験者に投与される場合の AUC_{0-t} (ng hr/mL)とイトラコナゾール質量(mg)との比は、約7.0以上、例えば、約7.0~約12.4、約7.1~約11.0、約7.0~約10.7、約7.5~約10.3、又は約8.0~約10.0となり得る。

10

【0052】

本明細書に記載する任意の投与剤形を含む組成物、とりわけ、約50mgのイトラコナゾールを含む組成物は、摂食状態の被験者に投与する場合、特定の AUC_{inf} を呈示し得る。例えば、 AUC_{inf} は、摂食状態の被験者に投与する場合、約575ng hr/mL以上、例えば、約590ng hr/mL~約750ng hr/mLとなり得る。特に、 AUC_{inf} は、摂食状態の被験者に投与する場合、約591ng hr/mL~約736ng hr/mL、例えば、約600ng hr/mL~約725ng hr/mLとなり得る。さらに具体的には、 AUC_{inf} は、摂食状態の被験者に投与する場合、約625ng hr/mL~約700ng hr/mLとなり得る。従って、摂食状態の被験者に投与される場合の AUC_{inf} (ng hr/mL)とイトラコナゾール質量(mg)との比は、約11.5以上、例えば、約11.8~約15、約12~約14.5、又は約12.5~約14となり得る。

20

【0053】

本明細書に記載する任意の投与剤形を含む組成物、とりわけ、約50mgのイトラコナゾールを含む組成物は、空腹状態の被験者に投与する場合、特定の AUC_{inf} を呈示し得る。例えば、 AUC_{inf} は、空腹状態の被験者に投与する場合、約500ng hr/mL以上、例えば、約521ng hr/mL~約611ng hr/mLとなり得る。特に、空腹状態の被験者に投与する場合、 AUC_{inf} は、約550ng hr/mL~約600ng hr/mLとなり得る。従って、空腹状態の被験者に投与される場合の AUC_{inf} (ng hr/mL)とイトラコナゾール質量(mg)との比は、約10以上、例えば、約10.4~約12.22、又は約11.0~約12.0となり得る。

30

【0054】

本明細書に記載する任意の投与剤形、とりわけ、約50mgのイトラコナゾールを含む投与剤形を含む組成物は、摂食状態の被験者に投与する場合、特定の C_{max} を呈示し得る。例えば、摂食状態の被験者に投与する場合、 C_{max} は、約60ng/mL以上、例えば、約60~約75ng/mL又は約63~約75ng/mLとなり得る。特に、摂食状態の被験者に投与する場合、 C_{max} は、約65~約70ng/mLとなり得る。

【0055】

本明細書に記載する任意の投与剤形、とりわけ、約50mgのイトラコナゾールを含む投与剤形を含む組成物は、空腹状態の被験者に投与する場合、特定の C_{max} を呈示し得る。例えば、空腹状態の被験者に投与する場合、 C_{max} は、約30ng/mL以上、例えば、約30ng/mL~約60ng/mL又は約32ng/mL~約55ng/mLとなり得る。特に、空腹状態の被験者に投与する場合、 C_{max} は、約37ng/mL~約52ng/mL又は約35ng/mL~約50ng/mLとなり得る。より具体的には、空腹状態の被験者に投与する場合、 C_{max} は、約40ng/mL~約50ng/mL又は約42ng/mL~約50ng/mLとなり得る。

40

【0056】

本明細書に記載する任意の投与剤形、とりわけ、約65mgのイトラコナゾールを含む

50

投与剤形を含む組成物は、摂食状態の被験者に投与する場合、特定の AUC_{0-t} を呈示し得る。例えば、摂食状態の被験者に投与する場合、 AUC_{0-t} は、約 650 ng hr/mL 以上、例えば、約 650 ng hr/mL ~ 約 1200 ng hr/mL 、又は約 671 ng hr/mL ~ 約 1172 ng hr/mL となり得る。特に、摂食状態の被験者に投与する場合、 AUC_{0-t} は、約 700 ng hr/mL ~ 約 950 ng hr/mL となり得る。さらに具体的には、 AUC_{0-t} は、摂食状態の被験者に投与する場合、約 750 ng hr/mL ~ 約 850 ng hr/mL となり得る。このように、摂食状態で投与される場合の AUC_{0-t} (ng hr/mL) とイトラコナゾール質量 (mg) との比は、約 10.0 以上、例えば、約 10.0 ~ 約 18.0 、約 10.3 ~ 約 18.0 、約 10.8 ~ 約 14.6 、又は約 11.5 ~ 約 13.0 であってよい。

10

【0057】

本明細書に記載する任意の投与形態、とりわけ、約 65 mg のイトラコナゾールを含む投与剤形を含む組成物は、空腹状態の被験者に投与する場合、特定の AUC_{0-t} を呈示し得る。例えば、 AUC_{0-t} は、空腹状態の被験者に投与する場合、約 450 ng hr/mL 以上、例えば、約 450 ng hr/mL ~ 約 900 ng hr/mL 、約 485 ~ 約 900 ng hr/mL 、又は約 500 ng hr/mL ~ 約 885 ng hr/mL となり得る。特に、空腹状態の被験者に投与する場合、 AUC_{0-t} は、約 525 ~ 約 725 ng hr/mL となり得る。さらに具体的には、 AUC_{0-t} は、空腹状態の被験者に投与する場合、約 600 ~ 約 700 ng hr/mL となり得る。従って、空腹状態の被験者に投与される場合の AUC_{0-t} (ng hr/mL) とイトラコナゾール質量 (mg) との比は、約 7.5 以上、例えば、約 7.5 ~ 約 13.6 、約 7.7 ~ 約 13.6 、約 8.01 ~ 約 11.2 、又は約 9.2 ~ 約 10.8 となり得る。

20

【0058】

本明細書に記載する任意の投与形態、とりわけ、約 65 mg のイトラコナゾールを含む投与剤形を含む組成物は、摂食状態の被験者に投与する場合、特定の AUC_{inf} を呈示し得る。例えば、 AUC_{inf} は、摂食状態の被験者に投与する場合、約 800 ng hr/mL 以上、例えば、約 811 ng hr/mL ~ 約 $1,400 \text{ ng hr/mL}$ となり得る。特に、 AUC_{inf} は、摂食状態の被験者に投与する場合、約 850 ng hr/mL ~ 約 $1,200 \text{ ng hr/mL}$ となり得る。さらに具体的には、 AUC_{inf} は、摂食状態の被験者に投与する場合、約 900 ng hr/mL ~ 約 $1,000 \text{ ng hr/mL}$ 、又は約 850 ng hr/mL ~ 950 ng hr/mL となり得る。従って、摂食状態の被験者に投与される場合の AUC_{inf} (ng hr/mL) とイトラコナゾール質量 (mg) との比は、約 12.3 以上、例えば、約 12.3 ~ 約 21.5 、約 12.5 ~ 約 21.5 、約 13.1 ~ 約 18.5 、約 13.9 ~ 約 15.4 、又は約 13.1 ~ 約 14.6 となり得る。

30

【0059】

本明細書に記載する任意の投与剤形、とりわけ、約 65 mg のイトラコナゾールを含む投与剤形を含む組成物は、空腹状態の被験者に投与する場合、特定の AUC_{inf} を呈示し得る。例えば、 AUC_{inf} は、空腹状態の被験者に投与する場合、約 600 ng hr/mL 以上、例えば、約 610 ng hr/mL ~ 約 $1,050 \text{ ng hr/mL}$ となり得る。特に、 AUC_{inf} は、空腹状態の被験者に投与する場合、約 640 ng hr/mL ~ 約 900 ng hr/mL となり得る。さらに具体的には、 AUC_{inf} は、空腹状態の被験者に投与する場合、約 675 ng hr/mL ~ 約 750 ng hr/mL 、又は約 625 ng hr/mL ~ 約 800 ng hr/mL となり得る。従って、空腹状態の被験者に投与される場合の AUC_{inf} (ng hr/mL) とイトラコナゾール質量 (mg) との比は、約 9.2 以上、例えば、約 9.4 ~ 約 16.2 、約 9.8 ~ 約 13.8 、約 10.4 ~ 約 12.3 、又は約 9.6 ~ 約 11.5 となり得る。

40

【0060】

本明細書に記載する任意の投与剤形、とりわけ、約 65 mg のイトラコナゾールを含む投与剤形を含む組成物は、摂食状態の被験者に投与する場合、約 65 ng/mL 以上、例え

50

ば、約 85 ng/mL ~ 約 100 ng/mL の C_{max} を呈示し得る。特に、摂食状態の被験者に投与する場合、 C_{max} は、約 70 ng/mL 以上 ~ 約 80 ng/mL となり得る。従って、摂食状態の被験者に投与される場合の C_{max} (ng/mL) とイトラコナゾール質量 (mg) との比は、約 1.00 以上、例えば、約 1.00 ~ 約 1.54、約 1.31 ~ 約 1.54、又は約 1.08 ~ 約 1.23 となり得る。

【0061】

本明細書に記載する任意の投与剤形、とりわけ、約 65 mg のイトラコナゾールを含む投与剤形を含む組成物は、空腹状態の被験者に投与する場合、約 35 ng/mL 以上、例えば、約 35 ng/mL ~ 約 70 ng/mL の C_{max} を呈示し得る。特に、摂食状態の被験者に投与する場合、 C_{max} は、約 40 ng/mL 以上 ~ 約 65 ng/mL となり得る。従って、空腹状態の被験者に投与される場合の C_{max} (ng/mL) とイトラコナゾール質量 (mg) との比は、約 0.54 以上、例えば、約 0.54 ~ 約 1.08、又は約 0.62 ~ 約 1.00 となり得る。

10

【0062】

イトラコナゾールを含む本組成物は、1種又は複数種の賦形剤を含む。賦形剤は、ロウ、ポリマー、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑剤などのうち1つ又は複数を含んでよい。ポリマーとしては、任意の薬学的に許容されるポリマー、例えば、1種又は複数種の親水性ポリマー；1種又は複数種の非ゲル化ポリマー；1種又は複数種の耐酸性ポリマー及び腸溶性ポリマー；1種又は複数種のオスモポリマー；1種又は複数種の膜形成、水不溶性ポリマー；1種又は複数種の膜形成、水溶性ポリマー；又はこれらの組合せを挙げることができる。ロウとしては、ミツロウ、ゲイロウ、ラノリン、カルナウバロウ、カンデリラロウ、オウリキューロウ、サトウキビロウ、レタモロウ、ホホバオイル、エビクチクラロウ、パラフィン、モンタンロウ、クラッキングポリエチレン、微結晶性ロウ、ワセリンなどのうちの1つ又は複数が挙げられる。

20

【0063】

結合剤としては、スクロース、ラクトース、マンノース、トレハロース、フルクトース、デンプン、セルロース、微結晶性セルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの糖類、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールなどのうちの何れか1つ又は複数

30

【0064】

崩壊剤としては、クロスポビドン、クロスカルメロース、例えば、クロスアルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルエチルセルロースなどの低級アルキル置換ヒドロキシプロピル、デンプン、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、及びデンプングリコール酸ナトリウム、例えば、デンプングリコール酸ナトリウムの1つ又は複数

40

【0065】

充填剤としては、セルロース、微結晶性セルロース、第二リン酸カルシウム、リン酸一水素カルシウム、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウムなどの1つ又は複数

40

【0066】

ポリマーは、任意の薬学的に許容されるポリマーを含んでよい。ポリマーは、活性化化合物（例えば、イトラコナゾール）及び様々な形態の1種又は複数種の別の賦形剤と一緒に製剤化することができる。例えば、本組成物は、マトリックス系、浸透圧送達系、又はマルチパーティクル系に製剤化してよい。本明細書で用いる場合、「マトリックス」という用語は、全体に均質に分散した成分から構成される均質の固体混合物を指す。一実施形態において、マトリックス系は、本明細書に記載するような固溶体又は固体分散体である。

【0067】

浸透圧送達系の一実施形態において、組成物は、プル層 (pull layer) と浸

50

透圧プッシュ層 (push layer) 上に載せた放出速度制御膜を含み、プル層は、イトラコナゾールを含み、放出速度制御膜は、プル層と隣接する開口部を有する。プル層は、任意選択で、放出速度制御ポリマー及び/又は薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。放出速度制御膜は、プル層と浸透圧プッシュ層を取り囲む半透壁である。この壁は、液体に対し透過性であり、壁の内側から外側へのイトラコナゾールの通過を可能にする。生体液又はその他の液体にさらされると、半透壁は、壁を介した液体の透過を可能にし、これにより、浸透圧プッシュ層の膨張が起こり、その結果、浸透圧プッシュ層が開口部を通してプル層を押し出す。イトラコナゾールの放出速度は、壁の透過性及び壁全体の浸透圧勾配により決定される。一実施形態において、浸透圧プッシュ層は、オスモポリマーを含む。一実施形態において、プル層は、浸透圧的に有効な溶質としても知られるオスメイジェント (osmagent) をさらに含む。オスメイジェントは、半透壁の向こう側の外部液体に対して浸透圧勾配を及ぼす任意の化合物 (無機若しくは有機) であってよい。

【0068】

マルチパーティクル送達系及びその製造のいくつかの例が、Lu, Int. J. Pharm., 1994, 112, 117~124 ページに記載されており、その内容の全体を参照により本明細書に組み込む。一実施形態において、組成物は、1種又は複数種の粒子を含み、粒子の各々は、イトラコナゾールを含有する活性コアを含んでおり；放出速度制御ポリマーがコア上に配置されている。別の実施形態では、組成物は、1種又は複数種の粒子を含み、粒子の各々は、不活性コア、不活性コア上に配置されたイトラコナゾール含有活性層、及び活性層上に配置された放出速度制御ポリマーを含む。別の実施形態では、組成物は、不活性コアと、不活性コア上に配置されたコーティングとを含み、このコーティングはイトラコナゾールを含有している。活性コア、不活性コア、活性層、コーティング、又は活性層上に配置された放出速度制御ポリマーにより形成されるコーティングのいずれも、任意選択で、薬学的に許容される賦形剤をさらに含む得る。マルチパーティクル送達系の一実施形態において、放出速度制御ポリマーは、膜形成水溶性ポリマーと組み合わせる膜形成水不溶性ポリマーを含む。水不溶性ポリマーと水溶性ポリマーとの比は、意図する薬物放出プロフィールに応じて調節することができる。

【0069】

「親水性ポリマー」は、水に対して強い親和性を有し、従って、水に溶解、水と混合、又は水で湿潤しやすいポリマーを指す。親水性ポリマーの例としては、限定しないが、ポリエチレンオキシド、ヒドロプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルシウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリアクリル酸、マルトデキストリン、アルファ化デンプン、グアーガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、キトサン、ローカストビーンガム、アミラーゼ、何れか他の吸水膨潤性ポリマー、及びこれらの組合せが挙げられる。

【0070】

「非ゲル化ポリマー」とは、水性媒体に暴露されたとき、やや膨潤するだけか、又は膨潤せずに、ゲルを形成しないポリマーを意味する。例示的非ゲル化ポリマーとしては、以下のものが挙げられる：酢酸フタル酸セルロース (例えば、粉末：pH 6.2、C-A-PとしてEastman Chemical Co.から市販されている；分散体：pH 6.0、Aqua Coat (登録商標) CPDとしてFMC BioPolymerから市販されている)、酢酸コハク酸セルロース (例えば、LF：pH 5.5；MF：pH 6.0；HF：pH 6.8；LG；pH 5.5；MG：pH 6.0；HG：6.8、Fグレードは、水性分散体であり、Gグレードは、商品名AQOAT (登録商標)でShin-Etsuから市販されている溶媒から得られる)、フタル酸ヒプロメロース (HPMCP) (例えば、グレードHP-50：pH 5.0；グレードHP-55：pH 5.5、Shin-Etsuから市販されている)、酢酸コハク酸ヒプロメロース (HPMCAS)、ポリビニルアセテートフタレート (例えば、水性分散体：pH 5.0；粉末：pH 5.0、Colorconから市販されている；Sureteric (登録商標)の商品名の水

10

20

30

40

50

性分散体、並びにOpadry（登録商標）Entericの商品名の粉末）、ヒドロキシエチルセルロースフタレート、酢酸マレイン酸セルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、メタクリル酸 - メタクリル酸メチルコポリマー（例えば、タイプA：pH6.0；タイプB：pH7.0；タイプAについてはEUDRAGIT（登録商標）L100及びタイプBについてはEUDRAGIT（登録商標）S100の商品名で、いずれもDegussa/Evonikから市販されている）、メタクリル酸 - エチルアクリレートコポリマー（EUDRAGIT（登録商標）L、例えば、L100-55の商品名で市販されている）、メタクリル酸 - アクリル酸メチル - メタクリル酸メチルコポリマー（pH7.0超での送達用のEUDRAGIT（登録商標）FS-30Dの商品名で市販されている）など、又はこれらのうちの少なくとも1つを含む組合せ。メタクリル酸 - メタクリル酸メチルコポリマー、メタクリル酸 - アクリル酸エチルコポリマー、及び/又はメタクリル酸 - アクリル酸メチル - メタクリル酸メチルコポリマーも、Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey及びSian C. Owen編のHandbook of Pharmaceutical Excipients、2006年、第5版、第553～560頁（その内容は、全体を参照により本明細書に組み込む）に記載されているように、ポリメタクリレートとして周知である。EUDRAGIT（登録商標）は、Evonik Industriesの商品名である。前述したものを含む様々なEUDRAGIT（登録商標）製品についての明細事項については、製造者の製品マニュアル、又は対応するEUDRAGIT（登録商標）製品に関するウェブサイト上で見出すことができ、その内容は、全体を参照により本明細書に組み込むものとする。

【0071】

オスモポリマーは、典型的に、親水性ポリマーであり、水及び水性生体液と相互作用し、膨潤又は膨脹して、開口部から薬剤組成物を押す。オスモポリマーは、水中で膨潤し、ポリマー構造内に有意な部分の吸収された水を保持する。オスモポリマーは、非常に高い程度まで膨潤又は膨脹し得る。オスモポリマーは、非架橋又は架橋することができる。膨潤可能な親水性ポリマーは、軽度に架橋することができ、例えば、架橋は、共有又はイオン結合により形成される。オスモポリマーは、植物、動物又は合成起源であってよい。本発明の目的に好適な親水性ポリマーとしては、限定はしないが、30,000～5,000,000の分子量を有するポリ（ヒドロキシアルキルメタクリレート）；10,000～360,000の分子量を有するポリ（ビニルピロリドン）；アニオン性及びカチオン性ヒドロゲル；高分子電解質複合体、グリオキサール、ホルムアルデヒド、又はグルタルアルデヒドと架橋した残留酢酸塩が少なく、しかも重合度が200～30,000のポリ（ビニルアルコール）；メチルセルロース、架橋アガール及びカルボキシメチルセルロースの混合物；コポリマー中無水マレイン酸1モル当たり0.00001～約0.5モルのポリ不飽和架橋剤と架橋したスチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン又はイソブチレンと無水マレイン酸の微粉コポリマーの分散体を形成することにより還元される水不溶性、水膨潤性コポリマー；N-ビニルラクタムの水膨潤性ポリマーなどが挙げられる。他のオスモポリマーとしては、ヒドロゲルポリマー、例えば、Carbopol（ポリアルキレンポリエーテルと架橋したアクリル酸ベースのポリマー）及びそのナトリウム塩；一般に450,000～4,000,000の分子量を有する酸性カルボキシポリマー；Polyox；100,000～7,500,000の分子量を有するポリエチレンオキシドポリマーが挙げられる。

【0072】

膜形成、水不溶性ポリマーの例としては、限定はしないが、以下のものが挙げられる：エチルセルロース、酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース（低、中若しくは高分子量）、酢酸プロピオン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、三酢酸セルロース、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリ（メタクリル酸エチル）、ポリ（メタクリル酸ブチル）、ポリ（メタクリル酸イソブチル）、ポリ（メタクリル酸ヘキシル）、ポリ（メタクリル酸イソデシル）、ポリ（メタクリル酸ラウリル）、ポリ（メタクリル酸フ

ェニル)、ポリ(アクリル酸メチル)、ポリ(アクリル酸イソプロピル)、ポリ(アクリル酸イソブチル)、ポリ(アクリル酸オクタデシル)、ポリ(エチレン)、低密度ポリ(エチレン)、高密度ポリ(エチレン)、ポリ(プロピレン)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチレンテレフタレート)、ポリ(ビニルイソブチルエーテル)、ポリ(酢酸ビニル)、ポリ(塩化ビニル)若しくはポリウレタン、又はその他の水不溶性ポリマー、又はこれらの混合物。

【0073】

膜形成、水不溶性ポリマーの例としては、限定しないが、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリエチレングリコール、Pluronic F108、Pluronic F127、Pluronic F68又はその混合物が挙げられる。

10

【0074】

本組成物は、マトリックス系に製剤化することができる。イトラコナゾールを含む組成物は、固溶体又は固体分散体、例えば、薬学的に許容される担体中のイトラコナゾールの固体分散体を含んでよい。薬学的に許容される担体は、ポリマーであってよい。例示的ポリマーとしては、耐酸性ポリマー及び腸溶性ポリマーがあるが、他のポリマーを用いてもよい。耐酸性ポリマーとしては、あらゆるpHで水に不溶性のポリマー、及び酸性pHで水に不溶性のポリマー、例えば、腸溶性ポリマーが挙げられる。例示的耐酸性ポリマーとしては、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、例えば、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸塩、ポリ(メト)アクリル酸ホモポリマー及びコポリマー、カルボマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、メタクリル酸コポリマー、シェラック(shellac)、酢酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルセルロース、酢酸テレフタル酸セルロース、酢酸フタル酸メチルセルロース、酢酸イソフタル酸セルロース、酢酸トリメット酸セルロース、EUDRAGIT(登録商標)ポリマー(ポリ(メト)アクリル酸塩、ポリ(メト)アクリル酸エステル、及びポリ(メト)アクリルアアミドの1つ又は複数のコポリマー)などが挙げられる。具体的な例示的耐酸性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートである。

20

【0075】

例示的腸溶性ポリマーとしては、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース；酢酸フタル酸ポリビニル；酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース；アルギン酸塩；カルボマー；カルボキシメチルセルロース；メタクリル酸コポリマー；シェラック(shellac)；酢酸フタル酸セルロース；グリコール酸デンプン；ポラクリリン(polylacrylin)；酢酸フタル酸セルロース；酢酸テレフタル酸メチルセルロース；酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース；酢酸テレフタル酸セルロース；酢酸イソフタル酸セルロース；及び酢酸トリメット酸セルロースの1つ又は複数が挙げられる。特定の腸溶性ポリマーは、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースであり、これは、HP-50、HP-55、及びHP-55Sの商品名でShin-Etsu Chemical Industry Co Ltdから市販されている。

30

【0076】

イトラコナゾールを含む組成物は、固溶体又は固体分散体、例えば、薬学的に許容される担体中のイトラコナゾールの固体分散体を含んでよい。薬学的に許容される担体は、ポリマー、例えば、耐酸性ポリマー又は腸溶性ポリマー、とりわけ、本明細書に記載する耐酸性ポリマー、又は本明細書に記載する腸溶性ポリマー、並びに、例えば、より具体的には、HP-50、HP-55、及びHP-55Sの商品名でShin-Etsu Chemical Industry Co Ltdから市販されているフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースであってよい。

40

【0077】

固溶体又は固体分散体は、当技術分野では公知の方法、例えば、米国特許第6,881,745号明細書に開示される方法により、製造することができる。例えば、固溶体又は

50

固体分散体は、好適な溶媒中に薬学的に許容される担体とイトラコナゾールを溶解又は分散させた後、溶媒を除去することにより、製造することができる。好適な溶媒は、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、エタノール、メタノール、プロパン-2-オール、酢酸エチル、アセトン、及びその混合物であってよい。具体的溶媒は、塩化メチレンである。

【0078】

溶媒の除去は、蒸発、噴霧乾燥、凍結乾燥などにより達成することができる。溶媒の除去は、イトラコナゾール及び薬学的に許容される担体を溶液から同時沈殿させるか、又は同時結晶化した後、濾過、傾瀉、遠心分離などの1つ又は複数を実施することにより、達成することもできる。

【0079】

固溶体又は固体分散体を形成する他の方法としては、同時粉碎、溶融押出、フリーズドライ、回転蒸発、及びその他の溶媒除去方法が挙げられる。

【0080】

イトラコナゾールを含む組成物は、治療有効量の遊離イトラコナゾールを含んでよい。イトラコナゾールが、固体分散体の形態であるとき、固体分散体は、治療有効量のイトラコナゾールを提供するのに十分な量で存在し得る。イトラコナゾールの治療有効量は、塩、溶媒化合物、エステルなどの場合、遊離イトラコナゾールの量により測定され、約100mg未満、例えば、約70mg未満であってよい。単剤形用の遊離イトラコナゾールの例示的量としては、約50mg～約65mgのような約48mg～約68mg、例えば、約50mg～約65mg、例えば、約50mg又は約65mgが挙げられる。

【0081】

固溶体中の遊離イトラコナゾールと、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの薬学的に許容される担体との重量比は、遊離イトラコナゾールの重量に基づき、約3:1～約1:20、例えば、約3:1～約1:5、約1:1～約1:3、又は約1:1.5であってよい。従って、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの薬学的に許容される担体は、約15mg～約1,360mg、例えば、約15mg～約340mg、約48mg～約204mg、又はとりわけ約72mg～約102mg、例えば、約75mg～約97.5mg存在してよい。

【0082】

イトラコナゾールの固体分散体を含む組成物は、1種又は複数種の別の薬学的に許容される賦形剤をさらに含んでよい。存在する場合、1種又は複数種の別の薬学的に許容される賦形剤は、固溶体又は固体分散体中であってもよいし、固溶体又は固体分散体の外側であってもよく、例えば、固溶体又は固体分散体と混合若しくはブレンドしてもよい。1種又は複数種の別の薬学的に許容される賦形剤は、1種又は複数種の崩壊剤、1種又は複数種の希釈剤、1種又は複数種の充填剤、1種又は複数種の着色剤、1種又は複数種の香料、1種又は複数種の結合剤、1種又は複数種の滑剤、1種又は複数種の潤滑剤、1種又は複数種の表面活性剤、及びその混合物を含み得る。

【0083】

例示的崩壊剤としては、クロスポビドン、クロスカルメロースナトリウムなどのクロスカルメロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びヒドロキシプロピルエチルセルロースなどの低級アルキル-置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、例えば、グリコール酸ナトリウムデンプンの1つ又は複数が挙げられる。崩壊剤は、固溶体又は固体分散体の外側に存在することが多く、固溶体と固体分散体の重量比は、約1:1～約1:10、例えば、約2:1～約6:1、約4:1～約5:1、例えば、約4.2:1であってよいが、これは、特に指定されていない限り、要求されるわけではない。例えば、投与剤形が錠剤である場合、剤形は、重量当たり約1%～約25%の崩壊剤を含み得る。

【0084】

例示的着色剤としては、二酸化チタン及び食品色素の1つ又は複数が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0085】

例示的香味料としては、シナモン油、ウインターグリーン油、ハッカ油、ベイ油、アニス油、ユーカリ油、タイム油、バニラチンキなどのバニラ、レモン、オレンジ、ライム及びグレープフルーツの1つ又は複数などの柑橘油、果実エキス、例えば、リンゴ、バナナ、梨、桃、イチゴ、ラズベリー、サクランボ、プラム、パイナップル、及びアズンの1つ又は複数のエッセンスが挙げられる。

【0086】

例示的潤滑剤としては、水素添加植物油、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、コロイド状シリカ、及びタルクの1つ又は複数が挙げられる。ある例では、潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウムである。他の例では、潤滑剤は、コロイド状シリカである。また別の例では、潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウムとコロイド状シリカの混合物である。

10

【0087】

例示的滑剤としては、二酸化ケイ素及びタルクの1つ又は複数が挙げられる。

【0088】

例示的結合剤としては、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖、例えば、マンニトール、ラクトース及びセルロースの1つ又は複数、ポリエチレングリコール、ガム、例えば、キサンタンガム及びグアーガムの1つ又は複数、ポリビニルピロリドン、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースのうちの1つ又は複数が挙げられる。

20

【0089】

例示的希釈剤としては、ラクトース、例えば、ラクトース一水和物、噴霧乾燥ラクトース一水和物、及び無水ラクトースの1つ又は複数、マンニトール、キシリトール、デキトロース、スクロース、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン、及びリン酸カルシウム、例えば、二塩基性リン酸カルシウム二水和物のうちの1つ又は複数が挙げられる。

【0090】

例示的界面活性剤としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、及びポリソルベート80の1つ又は複数が挙げられる。

【0091】

組成物は、例えば、粉末、サシット、錠剤、カプセル、丸薬、座薬、インプラント、ウエハー、クリーム、軟膏、シロップ、ジェル、懸濁液のうちの1つ又は複数などの1つ又は複数の投与剤形の形態をしてよい。投与剤形が、カプセルである場合、カプセルシェルは、イトラコナゾールの固溶体又は固体分散体と薬学的に許容される担体とを含む硬質カプセルシェル、例えば、ゼラチンシェルであってよい。カプセルシェルは、前述した追加の賦形剤の1つ又は複数を含んでもよいが、これは、特に指定されていない限り要求されない。カプセルシェルは、カプセルの内容物を収容するのに十分な大きさであってよい。

30

【0092】

例示的カプセルには、約50mgのイトラコナゾール（遊離イトラコナゾールの重量に基づく）と約75mgのフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む固体分散体、並びに分散体の一部ではない追加の医薬用賦形剤として、約30mgのグリコール酸ナトリウムデンプン、約1mg～約2mgのコロイド状シリカ、及び約1mg～約2mgのステアリン酸マグネシウムを充填することができる。別の例示的カプセルは、約65mgのイトラコナゾール（遊離イトラコナゾールの重量に基づく）、約97.5mgのフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び分散体の一部ではない追加の医薬用賦形剤として、約39mgのグリコール酸ナトリウムデンプン、約1.3mg～約2.6mgのコロイド状シリカ、及び約1.3mg～約2.6mgのステアリン酸マグネシウムを含んでもよい。

40

【0093】

投与剤形が錠剤の場合、錠剤は、イトラコナゾールが、錠剤の約1%～約80%、例え

50

ば、約5%～約60%となるように、イトラコナゾールの固溶体又は固体分散体と薬学的に許容される担体を含んでよい。

【0094】

錠剤はまた、1種又は複数種の潤滑剤、例えば、前述した1つ又は複数の潤滑剤も含んでよい。1種又は複数種の潤滑剤は、錠剤の約0.25重量%～約10重量%存在してよい。

【0095】

錠剤は、さらに、1種又は複数種の崩壊剤、例えば、前述した崩壊剤の1つ又は複数を含んでもよい。1種又は複数種の崩壊剤は、錠剤の約1重量%～約25重量%存在してよい。

【0096】

錠剤は、さらに、1種又は複数種の滑剤、例えば、前述した1つ又は複数の滑剤を含んでもよい。1種又は複数種の滑剤は、錠剤の約0.2重量%～約1重量%存在してよい。

【0097】

錠剤は、さらに、1種又は複数種の界面活性剤、例えば、前述した1つ又は複数の界面活性剤を含んでもよい。1種又は複数種の界面活性剤は、錠剤の約0.2重量%～約5重量%存在してよい。

【0098】

投与剤形がカプセルである場合、カプセルは、前述した量などの治療有効量のイトラコナゾールを含んでよい。カプセルの残りは、前述したもののなどの追加の医薬用賦形剤で充填することができる。

【0099】

組成物は、特に、空腹状態で投与するように設計することができる。本明細書において、「空腹状態で」及び「空腹条件下で」という用語は、置換え可能に用いられる。同様に、「摂食状態で」及び「摂食条件下で」という用語も、置換え可能に用いられる。組成物はまた、摂食又は空腹状態のいずれで投与してもよい。例えば、投与剤形は、低減した食物作用を有し得る。低減した食物作用は、空腹条件下の AUC_{0-t} と、摂食条件下の AUC_{0-t} との間の約35%未満の差、例えば、空腹条件下の AUC_{0-t} と、摂食条件下の AUC_{0-t} との間の約33%、約30%、約27%、約25%、約23%、又は約20%の差であってよい。別の例では、組成物は、摂食条件下での商標名SPORANOX（登録商標）のイトラコナゾールの標準投与剤形（標準剤形）の吸収プロフィールと実質的に類似した、空腹条件下での吸収プロフィールを呈示する。特に、実質的類似性は、生物学的同等性である。

【0100】

特定の理論に拘束されるわけではないが、耐酸性の薬学的に許容される担体中のイトラコナゾールの固体分散体の使用により、イトラコナゾールが、胃液中に急速に溶解するのを防ぎ、その後、下部胃腸管のより高いpH環境中に沈殿させ、これにより、イトラコナゾールの生物学的利用能の不変性を高めることができると考えられる。

【0101】

組成物は、特に、同じ被験者における用量対用量の被験者内ばらつきが低減した AUC を有するように設計することができる。低減した被験者内ばらつきは、SPORANOX（登録商標）剤形と比較してであってよい。例えば、本投与剤形は、標準剤形と比較して、 AUC_{0-t} 、 C_{max} 、及び/又は T_{max} のばらつきの低減を呈示し得、例えば、 AUC_{0-t} の場合、摂食条件下の被験者内変動係数は、約35%以下となり得る。別の例として、 AUC_{0-t} の場合、摂食条件下の被験者内変動係数は、約35%以下となり得る。

【0102】

組成物はまた、1種又は複数種の別の抗真菌剤を含んでもよい。1種又は複数種の別の抗真菌剤としては、例えば、以下のものが挙げられる：アムホテリシンB、カンジジジン、フィリピン、ハミシン、ナタマイシン、ミスタチン、リモシジン、ピフナゾール、プト

10

20

30

40

50

コナゾール、クロトリマゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、アルバコナゾール、フルコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、ラブコナゾール、テルコナゾール、ポリコナゾール、アバフィンジン、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルピナフィン、アニデュラフィンギン、カスポロファンギン、ミカファンギン、角質溶解薬と併用した安息香酸、シクロピロクス、フルシトシン、グリセオフルビン、ハロプロギン、ポリゴジアル、トルナフテート、ウンデシレン酸、ジンクピリジオン、硫化セレン、ピロクトンオラミン、タール、茶油、及びクリスタルバイオレット。

【0103】

本組成物の具体的パラメータは、S P O R A N O X（登録商標）イトラコナゾール組成物（「標準組成物」）に関して決定することができる。例えば、本組成物を摂食状態で投与する場合、これは、摂食状態で投与される場合の標準組成物と治療的に類似した1つ又は複数の薬物動態パラメータを有するものでよい。こうした治療的類似性は、2つの組成物の1つ又は複数の薬物動態パラメータを比較する *in vivo* 薬物動態試験により決定することができる。組成物の薬物動態パラメータは、反復又は非反復試験を用いて、単一又は複数用量試験で測定することができる。例えば、本発明の経口固体組成物及び標準組成物についての薬物動態パラメータは、2期間、2 - シーケンスクロスオーバー計画を用いて、単一用量薬物動態試験で測定することができる。あるいは、4期間、反復計画クロスオーバー試験を用いてもよい。本組成物の単一用量及び標準組成物を投与し、イトラコナゾールの血液又は血漿レベルを時間経過後に測定する。イトラコナゾール吸収の速度及び程度を特徴付ける薬物動態パラメータを統計的に評価する。時点0から最後の定量可能な濃度まで (AUC_{0-t}) 及び無限大まで ($AUC_{0-\infty}$) の血漿濃度 - 時間曲線下面積、 C_{max} 、及び T_{max} は、標準的技術によって決定することができる。分散分析 (ANOVA) を用いて、薬物動態学的データの統計解析を対数変換データ (例えば、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、又は C_{max} データ) に基づき実施する。一実施形態において、2つの組成物又は2つの方法について、対数変換した AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、及び / 又は C_{max} の 80% ~ 95% (例えば、90% など) 限界の信頼区間 (CI) 範囲が、約 0.70 ~ 約 1.43 ; 又は約 0.75 ~ 約 1.33 ; 又は約 0.80 ~ 約 1.25 であれば、2つの組成物 (例えば、本発明の組成物と標準組成物) 又は方法 (例えば、接触及び空腹条件下での投与) は、治療的に類似している。

【0104】

加えて、又は上に代わり、組成物は、標準組成物と治療的に同等であってよい。例えば、標準組成物とほぼ同じ期間にわたり本組成物を投与することにより、実質的に類似した治療成果をもたらすことができる。

【0105】

組成物は、標準組成物と生物学的に同等であってよい。例えば、組成物は、組成物について対数変換した AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、及び C_{max} の幾何平均の比の 90% 信頼区間 (CI) 限界が、標準組成物の約 0.80 ~ 約 1.25 であってよい。別の例として、組成物は、対数変換した $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} の幾何平均の比の 90% CI 限界が、標準組成物の約 0.80 ~ 約 1.25 であってよい。

【0106】

組成物中のイトラコナゾールの量は、標準組成物中のイトラコナゾールの量の約 50 重量% ~ 約 65 重量% であってよい。

【0107】

組成物は、標準組成物の約 0.70 ~ 約 1.43 である AUC_{0-t} を有するものでよい。組成物は、標準組成物の約 0.75 ~ 約 1.33 である AUC_{0-t} を有するものでよい。組成物は、摂食条件下の標準組成物に対して約 150% 超の相対生物学的利用能 (F_{rel})、例えば、摂食条件下の標準組成物に対して約 160% 超、約 165% 超、約 170% 超、約 175% 超、又は約 180% 超、例えば、約 180% の相対生物学的利用

10

20

30

40

50

能 (F r e l) を有し得る。

【 0 1 0 8 】

イトラコナゾール組成物の使用方法及び投与剤形

真菌感染を治療する方法は、イトラコナゾールを含む 1 つ又は複数の投与剤形、例えば、本明細書に記載する投与剤形の 1 つ又は複数を経験者に投与することを含み得る。被験者は、典型的にはヒトである。

【 0 1 0 9 】

真菌感染は、イトラコナゾールなどのトリアゾール抗真菌剤により治療が可能なあらゆる感染であってよい。真菌感染は、全身性感染又は局所感染のいずれでもよく、とりわけ全身性感染であってよい。治療することができる例示的真菌感染としては、爪真菌症、肺若しくは肺外プラストミセス症、ヒストプラズマ症、及びアスペルギルス症の 1 つ又は複数が挙げられる。特に、爪真菌症を治療するために前記剤形を用いる。

10

【 0 1 1 0 】

投与剤形は、粉末、サシエット、錠剤、カプセル、丸薬、座薬、インプラント、ウエハー、クリーム、軟膏、シロップ、ジェル、懸濁液などの任意の許容される剤形であってよい。投与剤形は、とりわけ、経口による送達が可能で投与剤形、例えば、錠剤又はカプセル、典型的にはカプセルである。

【 0 1 1 1 】

本明細書に記載するカプセルなどの投与剤形は、適切な間隔を置いて投与することができる。例えば、1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回などである。特に、投与剤形を 1 日 1 回又は 2 回投与する。さらに具体的には、投与剤形を 1 日 1 回投与する。

20

【 0 1 1 2 】

投与剤形は、真菌感染を治療するのに十分な期間にわたって投与することができる。真菌感染を治療するために、投与剤形を、典型的には約 4 週間～約 40 週間、特に、約 8 週間～約 36 週間にわたり投与する。例えば、投与剤形を約 12 週間～約 24 週間にわたり投与することができる。特定の例では、投与剤形を約 12 週間にわたり投与し、この時点で、例えば、剤形の投与前の重症度の量若しくは程度と比較した、約 12 週間の剤形の投与後の患者の状態の改善の量若しくは程度、又は真菌感染の重症度の量若しくは程度を決定することにより、真菌感染に対する治療効果を決定する。必要に応じて、その後、剤形の投与をさらに約 6 週間～約 30 週間、例えば、約 8 週間～約 28 週間、例えば、さらに約 12 週間継続することができる。例えば、治験においてほとんどの爪真菌症を治療するのに十分であった約 24 週間にわたり剤形を投与することができる。

30

【 0 1 1 3 】

1 種又は複数種の別の抗真菌剤を本明細書に記載の剤形と一緒に共投与することができる。1 種又は複数種の別の抗真菌剤としては、例えば、以下のものが挙げられる：アムホテリシン B、カンジシジン、フィリピン、ハミシン、ナタマイシン、ミスタチン、リモシジン、ピフナゾール、プトコナゾール、クロトリマゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、アルバコナゾール、フルコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ボサコナゾール、ラブコナゾール、テルコナゾール、ポリコナゾール、アパファンジン、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルピナフィン、アニデュラフィンギン、カスポロファンギン、ミカファンギン、角質溶解薬と併用した安息香酸、シクロピロクス、フルシトシン、グリセオフルピン、ハロプロギン、ポリゴジアル、トルナフテート、ウンデシレン酸、ジンクピリチオン、硫化セレン、ピロクトンオラミン、タール、茶油、及びクリスタルバイオレット。同時に投与される場合、1 種又は複数種の別の抗真菌剤は、本明細書に記載のイトラコナゾール形態と同じ剤形又は異なる剤形で投与することができる。1 種又は複数種の別の抗真菌剤は、本明細書に記載のイトラコナゾール剤形と、1 日のほぼ同じ時間、又は異なる時間に投与ことができ、あるいは異なる日であっても投与することができる。1 種又は複数種の別の抗真菌剤は、本明細書に記載のイトラコナゾール形態と同じ又は異なる投与経路により投与

40

50

することもできる。例えば、本明細書に記載のイトラコナゾール剤形をカプセルとして経口投与すると共に、別の抗真菌剤は、クリームとして局所投与することができる。

【0114】

本明細書に記載する剤形は、イトラコナゾールの食物作用を低減する方法に用いることができる。この方法は、本明細書に記載する投与剤形などの剤形を被験者に投与することを含んでよい。本方法は、摂食状態でAUCにより測定される生物学的利用能と、より大きな類似性を有する、空腹状態でAUCにより測定される生物学的利用能をもたらすことができる。例えば、空腹状態でAUCにより測定される生物学的利用能と、摂食状態のものとの差は、約35%以下、約30%以下、約25%以下、又は約20%以下となり得る。

10

【0115】

食物作用を低減する方法について用いられる剤形は、典型的には経口投与剤形、例えば、錠剤、カプセル、粉末、サシエット、ロゼンジなどであり、とりわけ、カプセルである。

【0116】

本明細書に記載する投与剤形は、空腹状態の被験者、例えば、剤形を摂取する前に、約30分以上、約1時間以上、約2時間以上、約3時間以上、約4時間以上、約5時間以上、約6時間以上、約7時間以上、約8時間以上、約9時間以上、又は約10時間以上、食事を取っていない被験者にイトラコナゾールを投与する方法で用いることができる。

【0117】

空腹状態の被験者にイトラコナゾールを投与する方法に用いられる剤形は、典型的には経口剤形、例えば、錠剤、カプセル、粉末、サシエット、ロゼンジなどであり、とりわけ、カプセルである。

20

【0118】

本明細書に記載する投与剤形は、被験者にイトラコナゾールを投与する方法にも用いることができ、ここで、被験者は、摂食又は空腹状態の何れかである。このような方法に用いられる剤形は、典型的には経口剤形、例えば、錠剤、カプセル、粉末、サシエット、ロゼンジなどであり、とりわけ、カプセルである。

【0119】

本明細書に記載する投与剤形はまた、胃内pHを改変する1種又は複数種の第2の薬学的に許容される活性物質、特に、胃内pHを高める薬剤と一緒に、イトラコナゾール剤形を共投与することを含む方法にも用いることができる。第2の薬学的に許容される活性物質は、胃酸抑制剤又は中和剤であってよい。胃内pHを改変する第2の薬学的に許容される活性物質の例としては、制酸薬、プロトンポンプ阻害薬、及びH₂-受容体アンタゴニストが挙げられる。例示的制酸薬としては、例えば、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩若しくは重炭酸塩のアルカリ又はアルカリ土類塩、水酸化アルミニウム及び水酸化マグネシウムなどの水酸化物、並びに次サリチル酸ビスマスが挙げられる。例示的プロトンポンプ阻害薬としては、オメプラゾール、ランソプラゾール、デキスランソプラゾール、エソメプラゾール、パントプラゾール、ラベプラゾール、及びイラプラゾールが挙げられる。例示的H₂-受容体アンタゴニストとしては、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、及びニザチジンが挙げられる。

30

40

【0120】

特定の理論に拘束される意図はないが、胃内pHを改変する、特に高めると、S P O R A N O X（登録商標）製剤中のイトラコナゾールの生物学的利用能が低下すると考えられる。従って、制酸薬、プロトンポンプ阻害薬、及びH₂-受容体アンタゴニストの共投与は、S P O R A N O X（登録商標）について禁忌である。しかし、本明細書に開示する剤形の多くは、イトラコナゾールの固体分散体と耐酸性担体の特徴とする。耐酸性担体は、低酸性環境の作用からイトラコナゾールを保護すると考えられる

【0121】

50

癌を治療する方法は、本明細書に記載する剤形を患者に投与することを含み得る。治療することができる癌には、以下に挙げるものの1つ又は複数が含まれる：急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、副腎皮質癌、カボジ肉腫、リンパ腫、肛門癌、虫垂癌、中枢神経系癌、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、ユーイング肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、脳幹グリオーマ、脳幹グリオーマなどの癌性脳腫瘍、頭蓋咽頭腫、及び上衣腫、乳癌、気管支腫瘍、パーキットリンパ腫、消化管カルチノイド腫瘍などのカルチノイド腫瘍、癌性心腫瘍、胚芽腫、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、頸管癌、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性疾患、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚T細胞リンパ腫、胆管癌、腺管癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼内黒色腫及び網膜芽細胞腫などの眼の癌、骨の線維性組織球腫、膀胱癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、中枢神経系、頭蓋外、性腺外、卵巣及び精巣などの胚細胞腫瘍、妊娠絨毛性疾患、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭部及び頸部癌、心臓癌、肝細胞（肝臓）癌、ランゲルハンス細胞組織球症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、膵島細胞腫瘍、膵内分泌腫瘍、腎細胞癌及びウィルムス腫瘍などの腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球症、咽頭癌、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、及び有毛細胞白血病などの白血病、口唇及び口腔癌、肝臓癌、上皮内小葉癌、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌などの肺癌、AIDS関連、パーキット、非ホジキン、皮膚T細胞、ホジキン、及び原発性中枢神経系などのリンパ腫、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、男性乳癌、黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、頭頸部扁平上皮癌、NUT遺伝子に関連するものなどの正中線神経束癌、口腔癌、多発性内分泌腫症、多発性骨髄腫/形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍、慢性又は急性骨髄性白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、鼻腔及び副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、口癌、口唇及び口腔咽頭癌などの口腔癌、卵巣の上皮、胚細胞腫瘍、及び低悪性度腫瘍、膵内分泌腫瘍（膵島細胞腫瘍）などの膵臓癌、乳頭腫症、副神経節腫、副鼻腔及び鼻腔癌、上皮体癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、胸膜肺芽腫、妊娠及び乳癌、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞（腎臓）癌、腎盂及び尿管癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、ユーイング、カボジ、骨肉腫、横紋筋肉腫、軟部組織、及び子宮などの肉腫、セザリー症候群、黒色腫、メルケル細胞癌、及び非黒色腫などの皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、胃（胃）癌、皮膚T細胞リンパ腫、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、原発不明の癌、小児には稀な癌、尿管癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、並びにウィルムス腫瘍。具体的癌として、前立腺癌、皮膚癌、及び肺癌が挙げられる。前立腺癌のうち、非転移性去勢抵抗性前立腺癌が特に考慮される。皮膚癌のうち、進行性基底細胞癌（NBCCS）が特に考慮される。肺癌のうち、非小細胞肺癌（NSCLC）及び扁平上皮肺癌が特に考慮される。

【0122】

前述した癌のいずれを治療する方法も、適切な量及び数の本明細書に記載の剤形を投与することを含んでよく、これらの剤形は、対象とする癌を治療するのに十分な量のイトラコナゾールを含む。投与剤形は、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、又はそれ以上投与することができる。投与は、対象の癌を治療するのに必要である限り、例えば、癌が寛解となるまで、実施することができる。

【0123】

癌を治療するための投与量は、真菌感染を治療するのに用いる1用量当たりのイトラコナゾールの量と同じでも、異なってもよい。異なる場合、癌を治療するための1用量当たりのイトラコナゾールの量は、例えば、約100mg以上、例えば、約200mg以上、約300mg以上、約400mg以上、約600mg以上、約700mg以上、約800mg以上、約900mg以上、約1,000mg以上であってよい。例えば、投与量は、約100mg～約1,000mg、約200mg～約1,000mg、約200mg～約

10

20

30

40

50

900 mg、約300 mg～約900 mg、約300 mg～約700 mgなど、例えば、イトラコナゾールの任意の治療有効量であってよい。

【実施例】

【0124】

製剤化実施例

実施例1 - 50、60及び70 mg LOZANOC 剤形の製剤化

12.0 kgの塩化メチレン中に0.6 kgの酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HP-50の名称で販売）を分散させ、次に、0.4 kgのイトラコナゾールを添加して、薄茶色の溶液が形成されるまで攪拌することにより、固体分散体を調製した。給気温度が70 で、排気温度が15～20 の二流体ノズル噴霧器を用いて、溶液を噴霧乾燥することにより、噴霧乾燥粉末として固体分散体を形成した。

【0125】

870 gの噴霧乾燥粉末を209.0 gのデンプングリコール酸ナトリウム及び9.0 gのコロイド状二酸化ケイ素とブレンドした。このブレンドに13.0 gのステアリン酸マグネシウムを添加し、混合物を均質になるまでさらに混合した。

【0126】

サイズ0ゼラチンカプセル中に、カプセル当たり50 mg、60 mg、又は70 mgのイトラコナゾールを提供するのに十分な量で上記粉末を充填したが、これらは、それぞれカプセル当たり158 mg、190 mg、及び221 mgの粉末に相当する。粉末及びカプセルの内容物を以下の表2に記載する。

表2

	重量%	粉末中の 質量(g)	カプセル当たりの質量(mg)		
			50	60.0	70.0
分散体成分					
イトラコナゾール	31.61	348.0	50	60.0	70.0
フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロール	47.41	522.0	75	90.0	105.0
その他の成分					
デンプングリコール酸ナトリウム	18.98	209.0	30.0	36.0	42.0
二酸化ケイ素	0.82	9.0	1.25	1.50	1.75
ステアリン酸ナトリウム	1.18	13.0	1.85	2.22	2.59
合計	100	1101.0	158.1	189.7	221.3

【0127】

実施例2 - 50 mg LOZANOC 剤形の製剤化

228 kgの塩化メチレン中に11.4 kgの酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HP-50の名称で販売）を分散させ、次に、7.6 kgのイトラコナゾールを添加して、薄茶色の溶液が形成されるまで攪拌することにより、固体分散体を調製した。給気温度が70 で、排気温度が15～20 の二流体ノズル噴霧器を用いて、溶液を噴霧乾燥することにより、噴霧乾燥粉末として固体分散体を形成した。

【0128】

16.998 kgの噴霧乾燥粉末を4.081 kgのデンプングリコール酸ナトリウム及び0.17 kgのコロイド状二酸化ケイ素とブレンドした。このブレンドに0.252 kgのステアリン酸マグネシウムを添加し、混合物を均質になるまでさらに混合した。

【0129】

サイズ1ゼラチンカプセル中に、カプセル当たり50 mgのイトラコナゾールを提供するのに十分な量で上記粉末を充填した。粉末及びカプセルの内容物を以下の表3に記載する。

表3

	重量%	粉末中の質量(kg)	カプセル当たりの質量(mg)
分散体成分			
イトラコナゾール	31.62	6.799	50
フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロール	47.44	10.199	75
その他の成分			
デンプングリコール酸ナトリウム	18.98	4.801	30.0
二酸化ケイ素	0.79	0.170	1.25
ステアリン酸マグネシウム	1.17	0.252	1.85
合計	100	21.501	158.1

10

【0130】

実施例3 - 65 mg LOZANOC 剤形の製剤化

270 kg の塩化メチレン中に13.50 kg の酢酸フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HP-50 の名称で販売) を分散させ、次に、9.0 kg のイトラコナゾールを添加して、薄茶色の溶液が形成されるまで攪拌することにより、固体分散体を調製した。給気温度が70 で、排気温度が15~20 の二流体ノズル噴霧器を用いて、溶液を噴霧乾燥することにより、噴霧乾燥粉末として固体分散体を形成した。

20

【0131】

22.014 kg の噴霧乾燥粉末を5.284 kg のデンプングリコール酸ナトリウム及び0.219 kg のコロイド状二酸化ケイ素とブレンドした。このブレンドに0.326 kg のステアリン酸マグネシウムを添加し、混合物を均質になるまでさらに混合した。

【0132】

サイズ1ゼラチンカプセル中に、カプセル当たり65 mg のイトラコナゾールを提供するのに十分な量で上記粉末を充填した。粉末及びカプセルの内容物を以下の表4に記載する。

30

表4

	重量%	粉末中の質量(kg)	カプセル当たりの質量(mg)
分散体成分			
イトラコナゾール	31.62	8.806	65
フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロール	47.44	13.208	97.5
その他の成分			
デンプングリコール酸ナトリウム	18.98	5.284	39.0
二酸化ケイ素	0.79	0.219	1.63
ステアリン酸マグネシウム	1.17	0.326	2.41
合計	100	27.843	205.5

40

【0133】

臨床例

背景及び概論

イトラコナゾールは、難水溶性薬剤であり、既存のSPORANOX (登録商標) 100 mg Capsule から低い生物学的利用能 (F 約50%) を呈示する。臨床上的使用では、比較的乏しい吸収性を示し、有意な患者間ばらつきと、薬物の生物学的利用能に対する非常にばらつきの大きい食物作用を伴うことが明らかにされている。製剤化の改善により、イトラコナゾールの難水溶性を解消し、その生物学的利用能を増強することが

50

できる。

【0134】

以下に示すデータは、イトラコナゾールの新規製剤（あるいは、これらの試験では「イトラコナゾール試験製剤」、S U B A - イトラコナゾール、S U B A C A P（商標）- イトラコナゾール、又はL O Z A N O Cとして記載されている）の開発のための試験を記述するものである。

【0135】

本出願人は、50 mgのイトラコナゾールカプセル製剤、L O Z A N O C 50 mg Hard Capsulesを開発したが、これは、1 x 50 mgカプセルで、1 x S P O R A N O X（登録商標）100 mg Capsulesの投与後のものと同等の血漿レベルをもたらす。本出願人は、L O Z A N O Cの65 mg剤形も開発中である。

10

【0136】

L O Z A N O C 50 mg Hard Capsulesは、硬質ゼラチンサイズ# 1、水色の不透明ゼラチンカプセルにカプセル封入された、イトラコナゾール噴霧乾燥粉末及びカプセルブレンド賦形剤のブレンドからなる粉末充填カプセルである（実施例1）。L O Z A N O C 50 mg Hard Capsules中の不活性成分は全て、経口投与製剤について既に承認されているレベルと同じか、それより低い濃度で存在する。

【0137】

L O Z A N O C 50 mg Hard Capsulesは、標準医薬製剤であるS P O R A N O X（登録商標）100 mg Capsuleに対して活性物質の力価は変化するが、薬物、医薬剤形、治療指標、又は投与経路など、その他は変わらない。

20

【0138】

生物学的利用能試験

実施例4 - 摂食条件下で、S P O R A N O X（登録商標）(itraconazole) 100 mgカプセルに対するL O Z A N O C 50 mgカプセルの相対的生物学的利用能の比較

試験の理論的根拠

一生物学的利用能試験では、標準製剤、S P O R A N O X（登録商標）100 mgカプセルに対する試験イトラコナゾールカプセル（用量50、60及び70 mgのL O Z A N O C）の相対的生物学的利用能を調べた。100 mgカプセルとしての試験イトラコナゾール製剤と、標準製剤、S P O R A N O X（登録商標）100 mgカプセルとの生物学的同等性を調べるためにC M A Xで実施した以前の試験において、試験製剤は、対数変換データの解析から、最小二乗平均率が、イトラコナゾールについては286%で、ヒドロキシイトラコナゾールについては303%と、生物学的利用能が極めて高いことが判明した。100 mgカプセルとしての試験イトラコナゾール製剤と、標準製剤、2 x S P O R A N O X（登録商標）100 mgカプセルを比較する別の試験では、相対的生物学的利用能は、イトラコナゾールについては80%で、ヒドロキシイトラコナゾールについては85%であった。本試験は、試験製剤の用量レベルの範囲の薬物動態学を調べることにより、S P O R A N O X（登録商標）100 mgカプセルと類似した相対的生物学的利用能を有する用量レベルを決定するために計画した。

30

40

【0139】

試験デザイン

単一用量、ランダム化、均衡、オープンラベルの、4治療、4方法のクロスオーバー試験。12人の被験者を試験した。被験者は全員、4つの処置期間に参加した。各被験者は、試験イトラコナゾール製剤の50 mg、60 mg及び70 mgの用量レベル、及びイトラコナゾール標準製剤であるS P O R A N O X（登録商標）の100 mgの用量レベルで、処置ランダム化スケジュールに従い、単一用量の経口投与を4回受けた。各被験者は、標準化高脂肪朝食を消費後に、上記用量を受けた。投与時機の間隔は、少なくとも7日であり、これは、処置期間同士のイトラコナゾールの持越しを防ぐのに適切と考えられた。

【0140】

50

試験集団

参加基準を満たした18～50歳の健康な男性被験者12人がこの試験に参加した。

【0141】

試験処置

試験薬：イトラコナゾールカプセル、50、60及び70mg。被験者に、処置B（1×50mgのLOZANOCイトラコナゾールカプセル）、処置C（1×60mgのLOZANOCイトラコナゾールカプセル）、又は処置C（1×70mgのLOZANOCイトラコナゾールカプセル）の何れかを投与した。上記の用量は、標準化高（50%）脂肪朝食の消費から30分以内に投与した。

【0142】

標準薬：SPORANOX（登録商標）、イトラコナゾールカプセル、100mg。被験者に、標準化高（50%）脂肪朝食の消費から30分以内に標準製剤（1×100mg SPORANOX（登録商標）、イトラコナゾールカプセル）を投与した。

【0143】

各処置期間において、標準化高（50%）脂肪食事の後、240mlの常温の水と一緒に単一経口用量を投与した。各被験者は、処置ランダム化スケジュールに従い、各試験期間において4つの可能な処置の1つを受けた。いずれの処置期間でも単一用量を摂食状態で投与し、投与の間隔は、最低7日とした。

【0144】

投与から1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10、12、24、36、及び48時間後に、薬物動態分析のための血液サンプルを採取した。投与前のサンプルは、投与の60分前までに採取した。血液サンプルを約2500rpmで15分間遠心分離し、血漿を評価のために回収した。血漿サンプルをイトラコナゾール及び2-ヒドロキシトリコナゾール濃度及び薬剤の薬物動態について分析した。

【0145】

薬物動態学的サンプル採取のスケジュールは、以前の試験の結果及び公開された結果に基づいて作成したが、これらの結果は、消失半減期が13～24時間の範囲であり、及びピーク血漿濃度が、摂食条件下で投与の場合、投与後5～10時間であることを示していた。

【0146】

薬物動態分析

承認されたアッセイ方法を用いて、イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール（イトラコナゾールの代謝物）の濃度を全被験者からの血漿サンプル中で測定した。数量化限界に満たない濃度には、0の値を付与した。各被験者についての濃度-時間プロフィール及び平均濃度-時間プロフィールを、濃度の線形及び対数軸スケールを用いてプロットした。全時点での血漿濃度を決定した。計算されたイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの主要薬物動態パラメータは、以下の通りであった：

- 1) 最大濃度 (C_{max}) ;
- 2) 最大濃度までの時間 (T_{max}) ;
- 3) 1次台形公式を用いて計算する、投与後0時間から、最終測定可能濃度までの濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) ;
- 4) 最小3つのデータ点を用いて（必要に応じて、4つ又は5つのデータ点を用いて）、最終対数-線形血漿濃度-時間値の回帰直線の傾きとして計算する最終消失速度；
- 5) $0.693 / K_{el}$ （ここで、 $0.693 = \ln(2)$ ）として計算する、最終消失半減期；
- 6) $AUC_t + C_{last} / K_{el}$ （ここで、 C_{last} は、最終測定可能濃度である）として計算する、0～無限大までの濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf})；並びに
- 7) $(AUC_{inf} - AUC_t) / AUC_{inf}$ として計算する、外挿 AUC_t パーセント。

【0147】

10

20

30

40

50

相対的生物学的利用能分析

パラメータ（正規理論）の一般線形モデルを、SAS（登録商標）（Version 8.2）を用いて、前記変数の各々に適用した。さらに、同じモデルを用いて、AUC_t、AUC_{inf}及びC_{max}の対数変換を分析した。分散分析（ANOVA）モデルは、以下の因子を含んだ：シーケンス、シーケンス内の被験者、期間及び製剤。相対的生物学的利用能は、試験及び標準平均値の比について90%信頼区間を構築することにより、対数変換パラメータAUC_t、AUC_{inf}及びC_{max}について評価した。90%信頼区間は、対数変換データの平均値の差についての90%信頼区間の下限及び上限の真数から取得した。平均比の値、被験者内CV%及び被験者間CV%値を対数変換値のために用意した。産業界のためのFDAガイダンス（FDA Guidances For Industry）：Guidance for Industry：Bioavailability and Bioavailability Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations（改訂1、2003年3月）に従って、比較される処置は、対数変換AUC_t及びC_{max}について試験及び標準平均値の比の90%信頼区間が、80%～125%の許容範囲内であれば、同等の生物学的利用能を有するとみなされる。

【0148】

薬物動態パラメータ及び観測値を、試験を終了した全ての被験者の処置同士で比較した。

【0149】

統計及び分析方法

C_{MAX}専用開発された計算ソフトウェア（Area Under Curve, Version 3.0.1）を用いて、薬物動態パラメータを決定した。統計解析は、SAS（登録商標）（Version 8.2）を用いて実施した。イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの対数変換AUC_t、AUC_{inf}及びC_{max}は、シーケンス、シーケンス内の被験者、期間及び製剤などの項目についてANOVAを用いて分析した。残差平均平方を用いて、製剤平均値同士の差について90%信頼区間を計算した。これらを逆変換して、平均比についての信頼区間を得た。また、Ke₁及びTh_{1/2}の観測値も、ANOVAモデルを用いて分析した。

【0150】

欠損及び異常値

イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール濃度についての欠損値はなかった。数量化限界に満たないとして報告された値は、経時的処置による濃度の総計の計算においてゼロとみなす。期間3の10時間時点での被験者011及び012の濃度は、隣接する値と比較して異常であった。これらのサンプルが、誤ったラベルを貼られ、これらの被験者間で取り違えられた可能性が考えられた。しかし、これを書類から確認することはできなかった。報告された値を用いて、薬物動態分析を実施した。

【0151】

薬物動態結果

図1（線形）及び図2（半対数）は、時間に対する血漿イトラコナゾール濃度を示す。図3（線形）及び図4（半対数）は、時間に対する血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度を示す。

【0152】

表5は、12人の被験者の各治療についてのイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧を示す。

10

20

30

40

表5-イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧

平均値(標準偏差)		標準製剤A: 100mg Sporanox® カプセル	試験製剤B: 50mg イトラコナゾール カプセル	試験製剤C: 60mg イトラコナゾール カプセル	試験製剤D: 70mg イトラコナゾール カプセル
イトラコナゾール	C _{max} (ng/mL)	46.1 (27.7)	54.4 (19.6)	65.9 (30.1)	77.9 (30.2)
	AUC _t (ng·h/mL)	505.5 (326.8)	511.8 (206.8)	671.8 (275.2)	845.2 (327.0)
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	658.4 (374.2)	579.9 (197.0)	811.8 (367.4)	1044.9 (381.6)
ヒドロキシ イトラコナゾール	C _{max} (ng/mL)	89.4 (46.6)	98.2 (28.6)	106.1 (22.7)	128.6 (27.1)
	AUC _t (ng·h/mL)	1118.4 (729.7)	1169.1 (455.7)	1522.6 (626.6)	1973.3 (772.7)
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	1196.7 (755.5)	1286.1 (476.1)	1506.0 (639.6)	2047.4 (797.1)

10

【0153】

生物学的同等性評価のために、常用の方法で、標準処置と比較した試験製剤の各力価の相対的生物学的利用能を、対数変換C_{max}、AUC_t及びAUC_{inf}の分散分析からの最小2乗平均の比の90%信頼区間として決定した。表6は、標準処置と比較した試験製剤の各力価の相対的生物学的利用能を示し、これは、対数変換データの分散分析からの最小2乗平均の比として決定した。

20

表6 イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの相対的生物学的利用能

最小2乗平均の比 (90%信頼区間)		試験製剤B:50mg イトラコナゾールカプセル 対 標準製剤A:100mg Sporanox®カプセル	試験製剤C:60mg イトラコナゾールカプセル 対 標準製剤A:100mg Sporanox®カプセル	試験製剤D:70mg イトラコナゾールカプセル 対 標準製剤A:100mg Sporanox®カプセル
イトラコナゾール	C _{max}	124.6% (98.9% - 167.0%)	146.5% (116.3% - 184.6%)	177.7% (141.1% - 223.9%)
	AUC _t	113.2% (93.4% - 137.1%)	149.9% (123.7% - 181.6%)	189.6% (156.5% - 229.8%)
	AUC _{inf}	107.1% (88.3% - 130.0%)	132.5% (110.4% - 159.1%)	176.9% (148.0% - 211.5%)
ヒドロキシ イトラコナゾール	C _{max}	117.4% (99.1% - 139.2%)	129.3% (109.1% - 153.3%)	166.6% (132.2% - 185.6%)
	AUC _t	119.3% (97.2% - 146.3%)	154.3% (125.6% - 189.3%)	200.2% (163.2% - 245.6%)
	AUC _{inf}	117.1% (95.5% - 143.7%)	150.5% (123.2% - 183.7%)	192.5% (157.7% - 235.1%)

30

40

【0154】

標準100mg SPORANOX（登録商標）と比較した試験50mg、60mg及び70mgイトラコナゾールについて、対数変換パラメータに関する分析後に逆変換したC_{max}、AUC_t及びAUC_{inf}の平均比は、全て100%を超えた。AUC_t、C_{max}及びAUC_{inf}（対数変換データ）の最小2乗イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール平均比の90%信頼区間は、標準100mg SPORANOX（登録商標）と比較した試験50mg、60mg及び70mgイトラコナゾールについて、80.0%～125.0%の標準生物学的同等性許容区間を超える範囲であった。

【0155】

50

安全及び耐容性

試験の実施中に、12人の被験者のうち9人(75%)により、合計25件の有害事象が報告された。死亡又はその他の重症の有害事象は報告されなかった。有害事象のうち5件(5/12被験者(42%)が経験)が、恐らく試験処置に関連すると考えられた。これらのうち、2件の有害事象は、試験製剤50mgイトラコナゾールカプセルを受けた後、12人の被験者のうち2人(17%)により、1件の有害事象が、試験製剤70mgイトラコナゾールカプセルを受けた後、12人の被験者のうち1人(8%)により、また、2件の有害事象が、標準製剤100mgSPORANOX(登録商標)カプセルを受けた後、12人の被験者のうち2人(17%)により、経験された。試験製剤60mgイトラコナゾールカプセルを受けた被験者は有害事象を経験しなかったが、これは、恐らく試験処置と関連すると考えられた。スクリーニングから評価終了(Exit Evaluation)まで、試験全体を通じて、身体所見又は臨床検査結果において、何れかの試験処置に起因すると考えられる臨床的に有意な変化はなかった。

10

【0156】

12人の健康な成人男性被験者におけるこの単一経口用量、オープンラベル、ランダム化、均衡、4-期間クロスオーバー試験では、標準SPORANOX(登録商標)100mgと比較した試験イトラコナゾール50mg、60mg及び70mgカプセルについて、イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールのCmax、AUCt及びAUCinf対数変換データの平均比は全て100%を超えた。標準SPORANOX(登録商標)100mgと比較した試験イトラコナゾール50mgカプセルの場合、Cmax、AUCt及びAUCinfの平均比は、イトラコナゾールについては、それぞれ124.6%、113.2%及び107.1%であり、ヒドロキシイトラコナゾールについては、それぞれ117.4%、119.3%、及び117.1%であった。これらパラメータの平均比は、標準SPORANOX(登録商標)100mgと比較して試験イトラコナゾール60mg及び70mgカプセルの場合、全て125%を超えた。試験製剤の全用量レベルで、これらパラメータの平均比の90%信頼区間は、80.0%~125.0%の標準生物学的同等性許容区間を超える範囲であった。

20

【0157】

試験50mg、60mg及び70mgイトラコナゾールカプセルは全て、摂食条件下で投与した標準100mgSPORANOX(登録商標)カプセルと比較して、イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールについて極めて高い生物学的利用能を呈示した。

30

【0158】

標準製剤の投与後に2/12被験者(17%)により、また、50mg、60mg及び70mgの力価の試験製剤の投与後に、それぞれ4/12被験者(33%)、5/12被験者(42%)、及び3/12被験者(25%)により、有害事象が経験された。死亡又はその他の重症の有害事象は報告されなかった。恐らく試験処置と関連すると考えられる有害事象を経験した者は、試験製剤60mgイトラコナゾールカプセルを受けた被験者にはいなかった。試験処置に関連すると考えられる有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった。

40

【0159】

実施例5-摂食及び空腹条件下で、200mgSPORANOX(登録商標)(itraconazole)に対する110mgLOZANOCイトラコナゾールの相対的生物学的利用能の比較

試験の理論的根拠

この試験では、200mgの標準製剤、SPORANOX(登録商標)に対する用量110mgの試験イトラコナゾールカプセル(LOZANOC)の相対的生物学的利用能を調べた。100mg用量のイトラコナゾール経口溶液については、約55%の絶対経口生物学的利用能が報告されている。イトラコナゾールカプセルをその用量を増加しながら用いて、非線形動態学的関係が認められており、薬学動態試験から、イトラコナゾールは、複数回の投与で飽和代謝を被り得ることが示唆される。主要な代謝物、ヒドロキシイトラ

50

コナゾールは、親化合物と類似した抗真菌活性を有する。経口用量の投与から24時間以内に、約3～18%のイトラコナゾールが糞便中に不変状態で排泄されるが、不変状態の薬物は、尿中に認められない。健康な被験者における50mg～200mgのイトラコナゾールの単一経口用量投与後の消失半減期は、13時間～24時間の範囲であることが報告されている。ヒドロキシイトラコナゾールの消失半減期は、200mg用量のイトラコナゾールの投与後11.5時間であることが報告されている。イトラコナゾールの経口生物学的利用能は、軽い食事の摂取後に最大となるが、著しい被験者間ばらつきがみられる。イトラコナゾールが空腹状態で投与されると、ピーク血漿濃度(Cmax)及び曲線下面積(AUC)は、軽い食事後の投与と比較して、50～70%低減する。

【0160】

以前の試験において、SPORANOX(登録商標)のCmaxは、3.6時間で起こった。標準製剤のSPORANOX(登録商標)100mgカプセルに対する、100mgカプセルの試験イトラコナゾール製剤の生物学的同等性を調べるために実施された以前の試験において、試験製剤は、対数変換データの解析から最小2乗平均比が、イトラコナゾールについては286%、ヒドロキシイトラコナゾールについては303%と、極めて高い生物学的利用能を有することが判明した。100mgカプセルの試験イトラコナゾール製剤を標準製剤、2xSporanox(登録商標)100mgカプセルと比較する別の試験では、相対的生物学的利用能は、イトラコナゾールについては80%、ヒドロキシイトラコナゾールについては85%であった。本試験は、摂食及び空腹条件下で110mgの用量(1x50mgカプセルと1x60mgカプセル)で試験製剤の薬物動態を調べることにより、SPORANOX(登録商標)(2x100mgカプセル)と比較して、食物作用が明白であるかどうかを決定する。

【0161】

試験デザイン

単一用量、ランダム化、均衡、オープンラベル、4治療、4方法のクロスオーバー試験。12人の被験者を試験した。被験者は全員、4つの処置期間に参加した。各被験者は、イトラコナゾール単一経口用量を合計4回、すなわち、摂食及び空腹の両条件下で、試験製剤(59mg及び60mgカプセル形態で110mg)として2回、並びに摂食及び空腹の両条件下で、標準製剤としてSPORANOX(登録商標)を2回(2x100mgカプセル)、処置ランダム化スケジュールに従い受けた。摂食条件下の場合、被験者は、標準化高(50%)脂肪朝食を消費後に上記用量を受けた。投与時機の間隔は、少なくとも7日であり、これは、処置期間同士のイトラコナゾールの持越しを防ぐのに適切と考えられた。

【0162】

試験集団

参加基準を満たした18～50歳の健康な男性被験者12人がこの試験に参加した。11人の被験者が試験を完了した。

【0163】

試験処置

試験薬剤：イトラコナゾールカプセル、合計110mg投与。1x50mgカプセル及び1x60mgカプセル。被験者は、処置C(1x50mgカプセルと1x60mgカプセルのイトラコナゾール試験製剤を、標準化高脂肪朝食の消費から30分後に投与)、又は処置D(1x50mgカプセルと1x60mgカプセルのイトラコナゾール試験製剤を、前夜から少なくとも10時間の絶食後に投与)の何れかを受けた。

【0164】

標準薬剤：SPORANOX(登録商標)、イトラコナゾールカプセル、2x100mg。被験者は、処置A(2x100mgSPORANOX(登録商標)、イトラコナゾールカプセルを標準化高脂肪朝食の消費から30分以内に投与)、又は処置B(2x100mgSPORANOX(登録商標)、イトラコナゾールカプセルを、前夜から少なくとも10時間の絶食後に投与)の何れかを受けた。

10

20

30

40

50

【0165】

各処置期間において、標準化高(50%)脂肪食事の後、又は前夜から少なくとも10時間の絶食後に、240mlの常温の水と一緒に単一経口用量を投与した。各被験者は、各試験期間において、処置ランダム化スケジュールに従い、4つの可能な処置の1つを受けた。各処置期間において、最低7日の投与間隔で単一用量を投与した。

【0166】

投与から1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10、12、24、36、及び48時間後に、薬物動態分析のための血液サンプルを採取した。投与前のサンプルは、投与の60分前までに採取した。血液サンプルを約2500rpmで15分間遠心分離し、血漿を評価のために回収した。血漿サンプルをイトラコナゾール及び2-ヒドロキシイトラコナゾール濃度並びに薬剤の薬物動態について分析した。

10

【0167】

薬物動態学的サンプル採取のスケジュールは、以前の試験の結果及び公開された結果に基づいて作成したが、これらの結果は、消失半減期が13~24時間の範囲であること、及びピーク血漿濃度が、摂食条件下で用量投与の場合、投与後5~10時間であり、空腹条件下で用量投与の場合にはこれより速いことを示していた。

【0168】

薬物動態分析

実施例4に記載のように、薬物動態分析を実施した。承認されたアッセイ方法を用いて、イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール(イトラコナゾールの代謝物)の濃度を全被験者からの血漿サンプル中で測定した。実施例4に記載のように、統計方法及び分析方法を実施した。

20

【0169】

欠損及び異常値

イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾール濃度についての欠損値はなかった。数量化限界に満たないとして報告された値は、経時的な処置による濃度の合計の計算においてゼロとみなした。

【0170】

薬物動態結果

図5(線形)及び図6(半対数)は、時間に対する血漿イトラコナゾール濃度を示す。図7(線形)及び図8(半対数)は、時間に対する血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度を示す。

30

【0171】

表7は、11人の被験者の各治療についてのイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧を示す。

表7-イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧

平均値(標準偏差)		処置A 200mg Sporanox® カプセル(摂食) n=11	処置B 200mg Sporanox® カプセル(空腹) n=11	試験処置C 110mg イトラコナゾール カプセル(摂食) n=11	試験処置D 110mg イトラコナゾール カプセル(空腹) n=11
イトラコナゾール	Cmax (ng/mL)	230.4 (93.6)	288.9 (215.3)	225.3 (144.6)	364.6 (215.4)
	AUCt (ng·h/mL)	2394.0 (1114.4)	2906.7 (1677.8)	2658.0 (1197.0)	2793.2 (1352.2)
	AUCinf (ng·h/mL)	2509.7 (1111.1)	3331.4 (2399.2)	3163.6 (1461.7)	2439.9 (1332.1)
ヒドロキシ イトラコナゾール	Cmax (ng/mL)	265.9 (109.2)	308.4 (83.3)	258.4 (77.5)	335.9 (110.7)
	AUCt (ng·h/mL)	5154.0 (2565.2)	5816.7 (2710.4)	5396.4 (2192.3)	6034.1 (2753.9)
	AUCinf (ng·h/mL)	5854.8 (3394.2)	6629.3 (3458.2)	5928.3 (2691.9)	6918.9 (3798.3)

10

【0172】

生物学的同等性評価のために、常用の方法で、試験製剤を標準処置（摂食及び空腹状態で）と比較し、また試験製剤の摂食及び空腹状態での投与同士で比較した相対的生物学的利用能を、対数変換Cmax、AUCt及びAUCinfの分散分析からの最小2乗平均の比の90%信頼区間として決定した。表8は、摂食及び空腹条件下で、標準処置と比較した試験製剤の相対的生物学的利用能を示し、これは、対数変換データの分散分析からの最小2乗平均の比として決定した。

20

表8-イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの相対的生物学的利用能

最小2乗平均の比 (90%信頼区間) n=11		処置C:110mg イトラコナゾール 試験カプセル(摂食) 対 処置A:200mg Sporanox® カプセル(摂食)	処置D:110mg イトラコナゾール 試験カプセル(空腹) 対 処置B:200mg Sporanox® カプセル(空腹)	処置C:110mg イトラコナゾール 試験カプセル(摂食) 対 処置D:110mg イトラコナゾール 試験カプセル(空腹)
イトラコナゾール	Cmax	99.1% (67.1% - 118.3%)	122.0% (91.9% - 162.0%)	64.2% (48.4% - 85.3%)
	AUCt	103.0% (84.5% - 125.6%)	94.0% (77.1% - 114.7%)	97.4% (79.9% - 118.7%)
	AUCinf	111.2% (86.8% - 142.4%)	82.0% (61.3% - 109.7%)	111.5% (84.5% - 147.4%)
ヒドロキシ イトラコナゾール	Cmax	97.8% (91.4% - 117.7%)	105.7% (87.9% - 127.1%)	77.9% (64.7% - 93.6%)
	AUCt	101.8% (80.9% - 128.0%)	98.6% (78.4% - 124.0%)	92.5% (73.6% - 118.4%)
	AUCinf	102.6% (81.7% - 128.9%)	98.2% (78.2% - 123.3%)	90.4% (72.0% - 113.6%)

30

40

【0173】

試験110mgイトラコナゾールカプセルを標準200mgSPORANOX（登録商標）と摂食状態で比較した場合、イトラコナゾールのCmaxは、試験製剤の方が低かった（LSMean=89.1%、90%CI=67.1%~118.3%）。しかし、110mgイトラコナゾールカプセルを標準200mgSPORANOX（登録商標）と空腹状態で比較した場合、イトラコナゾールのCmaxは、試験製剤の方が高かった（LSMean=122.0%、90%CI=91.9%~162.0%）。AUCパラメータの比較は、この傾向に従わなかった。

【0174】

50

試験製剤の摂食及び空腹状態での投与の比較の場合、Cmaxは、イトラコナゾールについては64.2%、ヒドロキシイトラコナゾールについては77.9%と、摂食状態での投与の方がかなり低かった。AUCtの平均比は、イトラコナゾールについては97.4%、ヒドロキシイトラコナゾールについては92.5%と、摂食及び空腹状態で類似していた。

【0175】

試験の実施中に、12人の被験者のうち5人(42%)により、合計12件の有害事象(AE)が報告された。ほとんどの有害事象が軽度の程度であり、中度重症度のAEが3件及び重度のAEが1件(試験処置と関連がないとみなされた下気道最近感染)であった。恐らく、又は明確に治療に関連するとみなされたAEはなかった。1/12被験者(8%)が経験し、治験責任医師(Principal Investigator)により恐らく試験処置に関連すると考えられる2件のAEがあったが、これらは、それぞれ摂食及び空腹条件下で、標準200mg SPORANOX(登録商標)の投与を受けた後の下痢及び頭痛であった。試験の実施中に、死亡又はその他の重篤な有害事象はなかった。試験処置に関連すると考えられる有害事象のために試験を中止した被験者はいなかった。

10

【0176】

実施例6 - 摂食条件下で、毎日投与した2つのSPORANOX(登録商標)(itraconazole)100mgカプセルに対する、2つのLOZANOC50mgカプセルの相対的生物学的利用能の比較

試験の理論的根拠

20

この試験では、2つのSPORANOX(登録商標)(itraconazole)100mgカプセルと比較して、2つのLOZANOC50mgカプセルの摂食条件下で健康なボランティアにおける相対的生物学的利用能を評価した。被験者には、100mg用量のLOZANOC又は200mg SPORANOX(登録商標)(itraconazole)を摂食条件下で投与した。LOZANOC及びSPORANOX(登録商標)(itraconazole)両方の薬物動態を比較した。

【0177】

ランダム化、複数用量、4治療、4方法のクロスオーバー試験に、24人のボランティアが参加し、この試験は、摂食条件下で、200mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole)(2x100mgカプセル)に対し、2x50mgカプセルとして投与される100mg用量のLOZANOCの相対的生物学的利用能を比較するために実施した。22人の被験者が試験を完了した。

30

【0178】

血液サンプルを以下のスケジュールに従って採取した：

第1日：投与前(0)を投与の60分前まで、かつ朝食前に採取

第13日：投与の直前(5分以内)

第14日：投与の直前(5分以内)

第15日：投与前(0：投与の直前、5分以内)、並びに投与から0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10、12、24、36、48及び72時間後。

40

【0179】

血液サンプルを約2500rpmで15分間遠心分離し、血漿を回収した。十分に承認されている分析手順により、イトラコナゾール及び2-ヒドロキシトリコナゾール(イトラコナゾールの代謝物)の血漿濃度を測定した。統計解析を実施して、高脂肪、高カロリー食後に、毎日投与した後の標準製剤のものと比較した試験製剤の相対的生物学的利用能を評価した。各製剤の単一用量薬物動態を分析して、各製剤の用量範囲特性を明らかにした。血漿サンプルをイトラコナゾール及び2-ヒドロキシトリコナゾールについて分析した。

【0180】

試験デザイン

50

各期間において、被験者に以下の何れかを投与した：

試験A：2つの50mg用量（2×50mgカプセル）LOZANOC；

標準C：2つの100mg用量（2×100mgカプセル）SPORANOX（登録商標）（itraconazole）。

【0181】

各投与期間において、100mgの単一用量（2×50mgカプセル）LOZANOC又は200mg（2×100mgカプセル）SPORANOX（登録商標）（itraconazole）を連続15日にわたり1日1回被験者全員に投与した。各用量は、前夜から少なくとも10時間絶食したのち、高脂肪、高カロリー朝食後に投与した。試験製剤は、LOZANOC50mgカプセルであり、標準製剤は、SPORANOX（登録商標）（itraconazole）100mgカプセルであった。被験者は、試験期間の1つに試験製剤の投与を受け、別の試験期間中に標準製剤の投与を受けた。投与の順序は、2治療、2シーケンス投与ランダム化スケジュールに従った。各試験期間の第1日の間隔は28日とした。

【0182】

期間Iで24人の被験者に投与し（試験A12人、試験B12人）、期間IIで22人の被験者に投与した（試験A10人、試験B12人）。各試験期間において、連続15日にわたり1日1回被験者に投与した。

【0183】

試験全体を通して、被験者を有害事象についてモニターした。重篤な有害事象は報告されなかった。

【0184】

薬物動態分析

十分に承認されている分析手順により、血漿中のイトラコナゾール及びヒドロキシトリコナゾールの濃度及び薬物動態を決定した。全ての薬物動態及び統計計算のために、統計解析システム（SAS、Version 9.1.3以降）を用いた。実際のサンプル採取時間を用いて、各被験者について濃度-時間プロファイルの線形及び半対数グラフを取得した。平均値のグラフ表示では、予定されたサンプル採取時間を用いる。各回収サンプルについて報告された濃度の値を記載する。

【0185】

濃度値が欠損した（採血の間違い、サンプルの紛失、定量が不可能なサンプル）被験者からのデータは、残りのデータポイントを用いて、薬物動態パラメータを推定することができる場合には用いたが、それ以外の場合には、最終分析から除外した。

【0186】

全ての処置について、最大暴露（Cmax）は、観察される最大血漿濃度であり；最大暴露までの時間（Tmax）は、Cmaxが最初に観察される採取時間である。

【0187】

1次台形公式を用いて、0時間から最終測定可能濃度までの曲線下面積（AUCt）を計算した。欠損したサンプル値については、濃度推定値を記載しなかった。欠損値のあるサンプルは全て、サンプルの回収が計画されていなかったのと同様に扱った。0時間から時間無限大までの曲線下面積（AUCinf）は、以下のように計算した：

$$(AUC_{inf}) = (AUC_t) + C_t / K_{el}$$

式中、Ctは、最終測定可能薬物濃度であり、Kelは、消失速度定数である。

【0188】

可能であれば、最終ln-線形濃度-時間値の回帰直線の傾きから、見掛け一次消失速度定数（Kel）を推定した。回帰直線に含まれる値は、各被験者の半対数濃度-時間プロットの検討により選択した。

【0189】

終末相半減期（Thalf）は、ln（2）/Kelとして推定した。

【0190】

10

20

30

40

50

被験者は、その測定 C_{max} 値の 5% を超える投与前 (0 時間サンプル) 血漿レベルを有した場合、その分析物についてのそれらのデータ全てを、該当する特定の期間の統計解析から除外した。被験者が、その測定 C_{max} の 5% 以下の測定可能なレベルを有していれば、それらのデータは、調節なしで分析に含めた。

【0191】

= 0.05 の治療効果について試験する仮定で、SAS の一般線形モデル (GLM) プロシジャを用いて、分散分析を実施した。統計モデルは、シーケンス、シーケンス内の被験者、処置、及び期間の主要作用を含む。シーケンス作用は、シーケンス内の被験者について Type III 平均平方項に対して試験した。

【0192】

他の主要作用は全て、平均平方誤差項に対して試験した。処置の最小 2 乗平均 (LSMEANS ステートメント)、調節された処置平均同士の差、及びこれらの差に関連する標準誤差 (ESTIMATE ステートメント) を計算した。

【0193】

試験及び標準面積並びにピーク値の比較についての信頼区間 (90%) を構築して、AUC_t、AUC_{inf}、及び C_{max} の有意性のレベル = 0.05 で二重片側仮説を試験した。信頼性区間は、幾何平均比 (対数変換データから取得) について表示した。

【0194】

第 13、14、及び 15 日に採取した血液サンプルからの血漿濃度を用いて、 C_{min} を測定した。各被験者の平均 C_{min} は、これらの日に採取された血液サンプルから観測された血漿濃度の平均値である。各被験者及び治療の C_{av} は、第 15 日に、0.5 から 24 時間 (両端の値を含む) まで (標準製剤のための 1 回投与間隔) に回収された血漿サンプルについての平均血漿濃度を求めることにより計算する。

【0195】

以下の計算を用いて、変動度 (Flux) を各被験者及び各処置について計算した：
 $Flux = (第15日投与後のC_{max} - 第15日のC_{min}) / 第15日のC_{av}$ 。

【0196】

以下の計算を用いて、振幅 (Swing) を各被験者及び各処置について計算した：
 $Swing = (第15日投与後のC_{max} - 第15日のC_{min}) / 第15日のC_{min}$ 。

【0197】

Flux 及び Swing の計算のために、第 15 日の投与前サンプルから報告された血漿濃度を用いた。

【0198】

試験 A (2 x 50 mg カプセル LOZANOC) 及び標準 C (2 x 100 mg カプセル) SPORANOX (登録商標) (itraconazole) の比較を計算した。各試験薬についての平均濃度も 15 日の処置スケジュールにわたり決定した。

【0199】

試験及び標準面積並びにピーク値の比較のための信頼区間 (90%) を構築して、以下のように、有意性のレベル = 0.05 で二重片側仮説を試験した：第 15 日、AUC₀₋₇₂、AUC_{inf}、及び C_{max} のための投与。信頼性区間は、幾何平均比 (対数変換データから取得) について表示した。薬物動態学的同等性の一次決定は、イトラコナゾールの対数変換データに基づいて行う。イトラコナゾールの第 15 日 AUC₀₋₇₂、AUC_{inf}、及び C_{max} の試験 / 標準比についての 90% 信頼区間が、80.0% ~ 125.0% の範囲内であれば、定常状態条件下で、同等性が立証されている。

【0200】

情報を目的として、ヒドロキシイトラコナゾールデータについて同じ分析を実施した。

【0201】

各血清サンプルについて、時間に対する薬物の平均濃度を決定した。各薬物について薬物動態パラメータも決定した。

10

20

30

40

50

【0202】

図9（試験A）及び10（標準B）は、Cminについての試験日プロットに対する平均イトラコナゾール濃度（ln - 線形）を示す。時間プロットに対する平均濃度を図11（線形）及び12（ln - 線形）に示す。

【0203】

以下の基本的薬物動態パラメータを評価した：第15日AUCt（AUC0-72）、AUCinf、Cmax、Tmax、中央値Tmax、Ke、Elimhalf（T1/2）、Cmin、Cav、Flux、及びSwing。比較統計学（定常状態での比及び90%信頼区間計算）を以下の表に表示する。

【0204】

表9に、摂食状態で15日にわたり毎日投与したイトラコナゾールの薬物動態パラメータ（非変換）の一覧を示す。

【0205】

表10は、摂食状態で15日にわたる毎日の投与後のイトラコナゾール試験A（2×50mgカプセルのLOZANOC）と評価B（2×100mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole））についての非変換及びln - 変換データのANOVAに基づくイトラコナゾールの幾何平均を示す。

【0206】

表11は、摂食状態で15日にわたる毎日の投与後のイトラコナゾール試験A（2×50mgカプセルのLOZANOC）と標準B（2×100mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole））についての非変換及びln - 変換データのANOVAに基づく平均値の比及び90%信頼区間を示す。

表9-摂食状態で毎日投与したイトラコナゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	単位	算術平均±SD	
		試験A	標準B
AUC _t (0-72)	ng·hr/ml	13007.6748 ± 4725.2118	15845.3411 ± 5743.7269
AUC _{inf}	ng·hr/ml	20144.5525 ± 13330.5217	23464.8222 ± 10390.4699
C _{max}	ng/ml	419.0909 ± 109.7998	524.7273 ± 159.8723
T _{max}	hr	7.8636 ± 2.7132	5.2947 ± 1.5328
中央値T _{max}	hr	7.00	5.00
Ke	1/hr	0.0192 ± 0.0086	0.0186 ± 0.0092
Elimhalf	hr	45.3011 ± 29.0137	48.5164 ± 33.8293
C _{min} 第13日	ng/ml	172.44 ± 51.96	224.40 ± 82.57
C _{min} 第14日	ng/ml	181.97 ± 54.23	234.63 ± 86.97
C _{min} 第15日	ng/ml	186.95 ± 61.86	244.86 ± 97.02
平均C _{min}	ng/ml	186.9500 ± 61.8644	244.8636 ± 97.0166
C _{av}	ng/ml	250.8973 ± 73.7361	334.3223 ± 99.0344
Flux	-	0.9668 ± 0.4120	0.8518 ± 0.2991
Swing	-	1.4100 ± 0.8949	1.3095 ± 0.7828

10

20

30

40

表10-摂食状態で毎日投与後のイトラコナゾールの幾何平均

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく幾何平均

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
試験A	12996.31	20346.30	415.73	12211.78	17437.69	401.90
標準B	15700.92	24874.99	519.41	14649.35	21695.30	495.74

10

表11-摂食状態で毎日投与後のイトラコナゾールの平均値の比及び90%信頼区間

**非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく
平均値の比、及び90%信頼区間**

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
比	0.8277	0.8179	0.8004	0.8336	0.8038	0.8107
CI	0.7342-0.9213	0.6861-0.9498	0.7105-0.8902	0.7535-0.9222	0.6832-0.9456	0.7334-0.8962
p値	0.0047	0.0283	0.0010	0.0055	0.0321	0.0018

20

【0207】

表12は、本試験からの相対的生物学的利用能の統計概要を示す。

表12-イトラコナゾールについての相対的生物学的利用能の統計概要

**薬剤SUBA™-Itraconazoleカプセル
用量(試験2x50mg;標準2x100mg)
最小2乗幾何平均、平均値の比、及び90%信頼区間
摂食状態での生物学的同等性試験(試験番号:10850705)**

パラメータ	試験	標準	比	90% C.I.
AUC _{0-∞} ^a	12212	14649	0.8336	0.7535 - 0.9222
AUC _∞ ^b	17438	21695	0.8038	0.6832 - 0.9456
C _{max} ^c	402	496	0.8107	0.7334 - 0.8962

30

【0208】

同じ分析をイトラコナゾールの代謝物である2-ヒドロキシイトラコナゾールについて実施した。図13(試験A)及び14(標準C)は、摂食状態でイトラコナゾール製剤を毎日投与後の、2-ヒドロキシイトラコナゾールのC_{min}についての試験日に対する平均濃度(1n-線形)グラフを示す。時間に対する平均濃度グラフを図15(線形)及び16(1n-線形)に示す。

40

【0209】

表13は、摂食状態で15日にわたる試験及び標準薬剤の投与後に、2-ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータ(非変換)をまとめる。

表13-摂食状態でイトラコナゾールを毎日投与後の2-ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	単位	算術平均±SD	
		試験A	標準B
AUCt(0-72)	ng-hr/ml	25929.8512 ± 10133.4980	31583.4798 ± 12930.4733
AUCinf	ng-hr/ml	34366.0362 ± 18017.8441	45893.3050 ± 28163.7792
Cmax	ng/ml	613.7273 ± 156.0236	740.2273 ± 243.2432
Tmax	hr	8.5455 ± 2.9393	7.9530 ± 2.8693
中央値Tmax	hr	10.00	8.00
Ke	1/hr	0.0327 ± 0.0204	0.0281 ± 0.0183
Elimhalf	hr	28.6001 ± 14.5803	34.7349 ± 19.8660
Cmin第13日	ng/ml	424.27 ± 140.28	552.95 ± 212.59
Cmin第14日	ng/ml	451.59 ± 129.52	549.59 ± 194.02
Cmin第15日	ng/ml	437.55 ± 136.34	560.86 ± 203.09
平均Cmin	ng/ml	437.5455 ± 136.3402	560.8636 ± 203.0860
Cav	ng/ml	475.4873 ± 141.2199	603.1541 ± 185.5448
Flux	-	0.3977 ± 0.1912	0.3164 ± 0.1938
Swing	-	0.4559 ± 0.2812	0.3755 ± 0.2718

10

20

30

40

【0210】

表14は、摂食状態で15日にわたりイトラコナゾール試験A(2×50mgカプセルのLOZANOC)又は標準B(2×100mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole))を毎日投与後の2-ヒドロキシイトラコナゾールについての非変換及びln-変換データのANOVAに基づく幾何平均を示す。

表14-摂食状態でイトラコナゾールを毎日投与後の2-ヒドロキシイトラコナゾールの幾何平均

	非変換及び Ln-変換データのANOVAに基づく幾何平均					
	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng-hr/ml)	AUCinf (ng-hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng-hr/ml)	AUCinf (ng-hr/ml)	Cmax (ng/ml)
試験A	25972.58	34635.61	611.46	23932.62	29914.03	592.67
標準B	31397.61	45873.13	732.43	28533.04	37918.58	696.31

【0211】

表15は、摂食状態で15日にわたりイトラコナゾール試験A(2×50mgカプセルのLOZANOC)又は標準B(2×100mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole))を毎日投与後の2-ヒドロキシイトラコナゾールについての非変換及びln-変換データのANOVAに基づく平均値の比及び90%信頼区間を示す。

表15-摂食状態でイトラコナゾールを毎日投与後のヒドロキシイトラコナゾールの
平均値の比及び90%信頼区間

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比、
及び90%信頼区間

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
比	0.8272	0.7550	0.8348	0.8388	0.7889	0.8512
CI	0.7114-0.9430	0.5995-0.9105	0.7226-0.9471	0.7400-0.9507	0.6758-0.9210	0.7666-0.9450
p値	0.0181	0.0133	0.0196	0.0252	0.0156	0.0151

10

【0212】

実施例7 - 摂食条件下で、毎日2回投与した2つのSPORANOX（登録商標）（itraconazole）100mgカプセルに対する、2つのLOZANOC50mgカプセルの相対的生物学的利用能の比較

試験の理論的根拠

この試験では、2つのSPORANOX（登録商標）（itraconazole）100mgカプセルと比較して、2つのLOZANOC50mgカプセルの摂食条件下で健康なボランティアにおける相対的生物学的利用能を評価した。被験者には、100mg用量のLOZANOC又は200mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole）を摂食条件下で14.5日にわたり1日2回投与した。LOZANOC及びSPORANOX（登録商標）（itraconazole）両方の薬物動態を比較した。

20

【0213】

ランダム化、複数用量、定常状態、2治療、クロスオーバー試験に、24人のボランティアが参加し、この試験は、摂食条件下で投与する場合、200mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole）（2×100mgカプセル）に対し、2×50mgカプセルとして投与される1日2回用量の100mgLOZANOCの相対的生物学的利用能を比較するために実施した。21人の被験者が試験を完了した。

30

【0214】

血液サンプルを以下のスケジュールに従って採取した：

第1日：投与前（0）を投与の60分前まで、しかも朝食前に採取

第13日：朝の投与直前（5分以内）

第14日：朝の投与直前（5分以内）

第15日：投与前（0：投与の直前、5分以内）、並びに投与から0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10、12（夕方の投与前）、24、36、48及び72時間後。

40

【0215】

血液サンプルを約2500rpmで15分間遠心分離し、血漿を回収した。十分に承認されている分析手順により、イトラコナゾール及び2-ヒドロキシトリコナゾール（イトラコナゾールの代謝物）の血漿濃度を測定した。統計解析を実施して、摂食条件下で毎日投与した後の標準製剤と比較した試験製剤の相対的生物学的利用能を評価した。各製剤の単一用量薬物動態を分析して、各製剤の用量範囲特性を明らかにした。血漿サンプルをイトラコナゾール及び2-ヒドロキシトリコナゾールについて分析した。

【0216】

試験デザイン

各期間において、被験者に試験A又は標準Cの何れかを連続14.5日にわたり1日2

50

回投与した：

試験A：1用量100mg（2×50mgカプセルLOZANOC）；

標準B：1用量200mg（2×100mgカプセル）SPORANOX（登録商標）
（itraconazole）

【0217】

各投与期間において、1用量100mg（2×50mgカプセル）LOZANOC又は200mg（2×100mgカプセル）SPORANOX（登録商標）（itraconazole）を連続14.5日にわたり1日2回被験者全員に投与した。朝の各用量は、前夜から少なくとも10時間絶食した後、完全朝食を取ってから投与した。投与の最終日（第15日）に、前夜から少なくとも10時間絶食した後、被験者が、FDA標準化高脂肪、高カロリー朝食を消費した後、朝の投与を行った。夕方の各用量（第1～14日）は、標準化完全夕食の消費から30分以内に投与した。朝夕の用量の間に12時間の間隔をあげた。試験製剤は、LOZANOC50mgカプセルであり、標準製剤は、SPORANOX（登録商標）（itraconazole）100mgカプセルであった。被験者は、試験期間の1つに試験製剤の投与を受け、別の試験期間中に標準製剤の投与を受けた。投与の順序は、2治療、2シーケンス投与ランダム化スケジュールに従った。各試験期間の第1日の間隔は28日とした。

10

【0218】

期間Iで24人の被験者に投与し（試験A12人、標準B12人）、期間IIで21人の被験者に投与した（試験A12人、標準B9人）。各試験期間において、連続14.5

20

【0219】

試験全体を通して、被験者を有害事象についてモニターした。重篤な有害事象は報告されなかった。

【0220】

薬物動態分析

十分に承認されている分析方法により、血漿中のイトラコナゾール及びヒドロキシトリコナゾールの濃度を決定した。血漿イトラコナゾール及びヒドロキシトリコナゾール濃度データから得られた薬物動態パラメータ、AUC、AUC-INF、C_{MAX}、T_{MAX}、K_{EL}及びT_{HALF}の決定、及び処置同士を比較するために実施した統計試験の説明を以下に記載する。

30

【0221】

曲線下面積（AUC及びAUC-INF）：1次台形公式により計算される、0時間から最終測定可能濃度までの血漿濃度曲線下面積。AUCと、CLAST'IKELから計算される外挿面積との和から算出される、0時間から無限時間までの曲線下面積（AUC-INF）（ここで、CLAST'は、観測された最終測定可能薬物濃度であり、TLASTは、最終測定可能濃度の時間である。すなわち、AUF-INF = AUC + CLAST' / KEL。

【0222】

最大観測血漿濃度（C_{MAX}）：投与後に観測される最大血漿濃度。

40

【0223】

最大観測血漿濃度の時間（TC_{MAX}）：投与後の時間として表される、観測されたC_{MAX}のサンプル採取時間（補間法なしで求める）。

【0224】

見掛け一次消失速度定数（K_{EL}）：最終対数-線形血漿濃度-時間値についての回帰直線の傾きから計算する。

【0225】

見掛け消失半減期（T_{HALF}）：0.693 / K_{EL}として計算する。

【0226】

分散分析（ANOVA）：ANOVAは、0.05のレベルで実施した。統計モデル

50

は、処置、被験者、期間及びシーケンスの主要作用を含んだ。

【0227】

信頼区間(90%) : 0.10 (= 0.05片側)の合計レベルで、t検定手法(二重片側)により、ペアワイズ薬物動態比較のための信頼区間(90%)を計算した。信頼性区間は、最小2乗平均差(比較する標準処置のパーセントとして表す)、及び幾何平均比(自然対数を用いた、データの対数変換後)について計算した。

【0228】

検出力(Power) : 各ペアワイズ薬物動態比較の20%差を検出するための検出力は、= 0.05で計算した。

【0229】

平均比(%) : 平均比(パーセンテージとして表す)を対数変換パラメータについて計算した。ここで、平均比(%) = $100 \times \exp(\text{最小2乗平均試験} - \text{最小2乗平均標準})$ 。

【0230】

被験者内ばらつき : 被験者内変動係数(CV%)は、 $100 \times (\text{MS Residual})^{0.5}$ として対数変換パラメータについて計算した。

【0231】

被験者間ばらつき : 被験者間変動係数(CV%)は、 $100 \times \sqrt{(\text{MS Subject (Seq)} - \text{MS Residual}) / 2}$ として対数変換パラメータについて計算した。

【0232】

指定したサンプル採取時間を統計解析に用いた。SAS (Version 6.12) GLM Procedureを用いて、パラメータ(正規理論)一般線形モデル(GLM)を血漿イトラコナゾール及び血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度から得られた算定薬物動態パラメータ及び観測値の各々に適用した。さらに、自然対数(LAUC、LAUC-INF及びLCMAX)を用いて、パラメータAUC、AUC-INF及びCMAXを対数変換し、同じモデルを用いて分析した。分散分析(ANOVA)モデルは、処置、被験者、期間及びシーケンスの作用を含んだ。テューキーのステューデント化された範囲検定(Tukey's Studentized Range Test)を、0.05のレベルで個々のサンプル採取時点の血漿イトラコナゾール及び血漿ヒドロキシイトラコナゾール濃度の平均値について実施した。各処置の各パラメータの最小2乗平均(LSMEANS)を統計解析に用いた。製剤同士の20%差を検出するための検出力は、= 0.05で計算した。t検定に基づく通常90%信頼区間を計算した。この方法は、5%有意レベルの、シュイルマンの(Schuirman's)二重片側検定に相当する。試験及び標準平均値の90%信頼区間を構築することにより、パラメータについて5%レベルで二重片側仮定を検定した。90%信頼区間は、対数変換データの平均値の差の90%信頼区間の上限及び下限の真数から求めた。平均比の値、並びに被験者内及び被験者間ばらつき(CV%)の値を対数変換パラメータCMAX、AUC、AUC-INFのために用意した。

【0233】

処置Aを処置Bと比較する統計検定を実施した。

【0234】

0時間から最終測定可能濃度までの曲線下面積(AUC₀₋₇₂)並びに0時間から最後の12時間濃度までの曲線下切断面積(AUC₀₋₁₂)及び24時間濃度までの曲線下切断面積(AUC₀₋₂₄)を1次台形公式により計算した。

【0235】

第13、14、及び15日に採取した血液サンプルからの血漿濃度を用いて、C_{min}を測定した。各被験者の平均C_{min}は、これらの日に採取された血液サンプルから観測された血漿濃度の平均値である。試験及び標準薬剤の両方について定常状態に到達したことを判定するために、C_{min}値について回帰分析を実施した。

10

20

30

40

50

【0236】

各被験者及び治療の C_{av} は、第15日に、0.5時間から12時間（両端の値を含む）まで（標準製剤のための1回投与間隔）回収された血漿サンプルについて平均血漿濃度を求めることにより計算する。

【0237】

以下の計算を用いて、変動度（ $Flux$ ）を各被験者及び各処置について計算した：
 $Flux = (第15日投与後のC_{max} - 第15日のC_{min}) / 第15日のC_{av}$ 。

【0238】

以下の計算を用いて、振幅（ $Swing$ ）を各被験者及び各処置について計算した：
 $Swing = (第15日投与後のC_{max} - 第15日のC_{min}) / 第15日のC_{min}$

10

【0239】

$Flux$ 及び $Swing$ の計算のために、第15日の投与前サンプルから報告された血漿濃度を用いた。

【0240】

摂食状態で、14.5日にわたり1日2回投与した試験A（2x50mgカプセルLOZANOC）及び標準B（2x100mgカプセル）SPORANOX（登録商標）（itraconazole）の比較を計算した。各試験薬についての平均濃度も15日の処置スケジュールにわたって決定した。

【0241】

20

試験及び標準面積並びにピーク値の比較のための信頼区間（90%）を構築して、以下のように、有意性のレベル = 0.05で二重片側仮説を試験する：第15日、 AUC_{0-12} 、 AUC_{0-24} 、 AUC_{0-72} 、 AUC_{inf} 、及び C_{max} のために投与。信頼区間を、幾何平均比（対数変換データから取得）について表示する。薬物動態学的同等性の一次決定は、イトラコナゾールの対数変換データに基づいて行う。試験薬剤の第15日、 AUC_{0-12} 、 AUC_{0-24} 、 AUC_{0-72} 、 AUC_{inf} 、及び C_{max} の試験/標準比についての90%信頼区間が、80.0%~125.0%の範囲内であれば、定常状態条件下で、同等性が立証されている。

【0242】

情報を得る目的で、ヒドロキシイトラコナゾールデータに対しても同じ分析を実施した。

30

【0243】

各血清サンプルについて、時間に対する薬物の平均濃度を決定した。また、各薬物について薬物動態パラメータも決定した。

【0244】

図17（試験A）及び18（標準B）は、 C_{min} についての試験日に対する平均イトラコナゾール濃度（ \ln -線形）グラフを示す。時間に対するイトラコナゾールの平均濃度グラフを図19（線形）及び20（ \ln -線形）に示す。

【0245】

表16は、摂食状態で、試験A（2x50mgカプセルのLOZANOC）及び標準B（2x100mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole））の何れかを1日2回投与後のイトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧を示す。

40

【0246】

C_{av} 、 $Flux$ 、及び $Swing$ の値は、SPORANOX（登録商標）（itraconazole）よりLOZANOCカプセルの方が低かった。同様に AUC 、 C_{max} 及び C_{min} の標準偏差も低く、これは、標準製剤と比較して、試験製剤同士の間の分散が低いことを示している。

【0247】

表17は、摂食条件下で、100mg LOZANOCカプセル又は200mg SPORANOX（登録商標）（itraconazole）の1日2回の投与後のイトラコナゾ

50

ールの非変換データのANOVAに基づく幾何平均並びに平均値の比及び90%信頼区間を示す。

表16-摂食状態で1日2回投与後のイトラコナゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	単位	算術平均±SD	
		試験A	標準B
AUC0-12	ng·hr/ml	10166.0156 ± 2357.0887	14852.4889 ± 5507.3566
AUC0-24	ng·hr/ml	19264.9856 ± 4620.6927	28041.6889 ± 10715.2182
AUC0-72	ng·hr/ml	42216.3483 ± 8914.4673	67132.7800 ± 25020.7479
AUCinf	ng·hr/ml	71903.1025 ± 29372.9006	135997.1449 ± 63827.9360
Cmax	ng/ml	1011.4000 ± 229.7383	1579.1333 ± 555.2887
Tmax	hr	6.5000 ± 8.7770	5.000 ± 2.2991
中央値Tmax	hr	5.00	5.00
Ke	1/hr	0.0154 ± 0.0057	0.0127 ± 0.0054
Elinhalf	hr	54.2163 ± 30.9934	63.7492 ± 26.1447
Cmin第13日	ng/ml	750.07 ± 191.10	989.67 ± 390.95
Cmin第14日	ng/ml	834.80 ± 216.61	1124.60 ± 391.65
Cmin第15日	ng/ml	910.80 ± 219.86	1279.60 ± 520.63
平均Cmin	ng/ml	910.8000 ± 219.8640	1279.6000 ± 520.6287
Cav	ng/ml	837.0000 ± 198.4605	1222.7613 ± 446.8402
Flux	-	0.1213 ± 0.0733	0.2667 ± 0.2921
Swing	-	0.1180 ± 0.0765	0.2900 ± 0.3835

表17-1日2回投与後のイトラコナゾールの幾何平均、平均値の比、及び90%信頼区間

	非変換データのANOVAに基づく幾何平均			
	AUC0-12 (ng·hr/ml)	AUC0-24 (ng·hr/ml)	AUC0-72 (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
試験A	10201.40	19321.32	42313.30	1016.12
標準B	14901.75	28145.89	67376.20	1576.84
	非変換データのANOVAに基づく平均値の比、 及び90%信頼区間			
比	0.6846	0.6865	0.6280	0.6444
CI	0.5567-0.8125	0.5525-0.8204	0.4843-0.7717	0.5216-0.7672
p値	0.0008	0.0012	0.0005	0.0002

【0248】

表18は、摂食条件下で、100mg LOZANOCカプセル又は200mg SPOR

10

20

30

40

50

ANOX (登録商標) (itraconazole) の1日2回投与後のイトラコナゾールのln - 変換データのANOVAに基づく幾何平均並びに平均値の比及び90%信頼区間を示す。

【0249】

図21 (試験A) 及び22 (標準B) は、100mg LOZANOCカプセル又は200mg SPORANOX (登録商標) (itraconazole) による1日2回のイトラコナゾール投与後の、Cminについて試験日プロットに対する2 - ヒドロキシイトラコナゾールの平均濃度 (ln - 線形) を示す。図23 (線形) 及び24 (ln - 線形) は、摂食条件下で、試験及び標準製剤の1日2回の投与後の時間プロットに対する2 - ヒドロキシイトラコナゾールの平均濃度を示す。

10

【0250】

表19は、摂食条件下で、試験A (2 x 50mgカプセルLOZANOC) 及び標準B (2 x 100mgカプセル) SPORANOX (登録商標) (itraconazole) の何れかを1日2回投与後の2 - ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧を示す。

表18-1日2回投与後のイトラコナゾールの幾何平均、平均値の比、及び90%信頼区間

Ln-変換データのANOVAに基づく幾何平均				
	AUC0-12 (ng·hr/ml)	AUC0-24 (ng·hr/ml)	AUC0-72 (ng·hr/ml)	Cmax (ug/ml)
試験A	9969.16	18842.36	41448.45	993.26
標準B	13967.48	26302.19	63076.86	1478.94
Ln-変換データのANOVAに基づく平均値の比、 及び90%信頼区間				
比	0.7133	0.7164	0.6571	0.6716
CI	0.6321-0.8054	0.6327-0.8111	0.5738-0.7525	0.5948-0.7584
p値	0.0003	0.0004	0.0001	<0.0001

20

30

表19-摂食状態でイトラコナゾールを1日2回投与後の2-ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	単位	算術平均±SD	
		試験A	標準B
AUC0-12	ng hr/ml	20514.0750 ± 4477.1446	28111.7875 ± 6713.6147
AUC0-24	ng hr/ml	40356.6958 ± 8773.9782	56539.7875 ± 14275.8765
AUC0-72	ng hr/ml	97974.8975 ± 25878.4345	150740.2667 ± 44934.3294
AUCinf	ng hr/ml	192315.6015 ± 139127.0685	362654.0343 ± 237849.5437
Cmax	ng/ml	1943.0000 ± 488.9204	2746.5000 ± 681.4171
Tmax	hr	6.9525 ± 7.6539	6.3000 ± 7.2645
中央値Tmax	hr	5.00	3.50
Ke	1/hr	0.0151 ± 0.0068	0.0100 ± 0.0044
Elimhalf	hr	60.9200 ± 44.1098	86.2167 ± 46.1494
Cmin第13日	ng/ml	1657.00 ± 331.47	2142.50 ± 587.61
Cmin第14日	ng/ml	1678.50 ± 370.01	2287.50 ± 586.25
Cmin第15日	ng/ml	1773.00 ± 424.13	2464.50 ± 637.87
平均Cmin	ng/ml	1773.0000 ± 424.1388	2464.5000 ± 637.8704
Cav	ng/ml	1696.1655 ± 375.9869	2333.5010 ± 559.5159
Flux	-	0.1025 ± 0.0737	0.1285 ± 0.2389
Swing	-	0.1020 ± 0.0745	0.1395 ± 0.2843

10

20

【0251】

表20は、摂食状態で、100mg LOZANOCカプセル又は200mg SPORANOX（登録商標）（itraconazole）を1日2回投与後の、2-ヒドロキシイトラコナゾールの非変換データのANOVAに基づく幾何平均並びに平均値の比及び90%信頼区間を示す。

30

表20-1日2回イトラコナゾールを投与後の2-ヒドロキシイトラコナゾールの幾何平均、平均値の比、及び90%信頼区間

非変換データのANOVAに基づく幾何平均					
	AUC0-12 (ng·hr/ml)	AUC0-24 (ng·hr/ml)	AUC0-72 (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
試験A	20472.40	40333.92	97855.05	194562.03	1936.16
標準B	28102.58	56463.79	150380.58	331817.47	2752.58
非変換データのANOVAに基づく平均値の比、 及び90%信頼区間					
比	0.7285	0.7143	0.6507	0.5530	0.7034
CI	0.6705-0.7864	0.6486-0.7800	0.5668-0.7346	0.2727-0.8333	0.6395-0.7673
p値	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0136	< 0.0001

10

【0252】

表21は、摂食状態で、100mg LOZANOCカプセル又は200mg SPORANOX（登録商標）（itraconazole）を1日2回投与後の、2-ヒドロキシイトラコナゾールのln-変換データのANOVAに基づく幾何平均並びに平均値の比及び90%信頼区間を示す。

20

表21-1日2回イトラコナゾールを投与後の2-ヒドロキシイトラコナゾールの幾何平均、平均値の比、及び90%信頼区間

Ln-変換データのANOVAに基づく幾何平均					
	AUC0-12 (ng·hr/ml)	AUC0-24 (ng·hr/ml)	AUC0-72 (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
試験A	20472.40	40333.92	97855.05	194562.03	1936.16
標準B	28102.58	56463.79	150380.58	331817.47	2752.58
Ln-変換データのANOVAに基づく平均値の比、 及び90%信頼区間					
比	0.7285	0.7143	0.6507	0.5530	0.7034
CI	0.6705-0.7864	0.6486-0.7800	0.5668-0.7346	0.2727-0.8333	0.6395-0.7673
p値	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0136	< 0.0001

30

40

【0253】

実施例8 - 空腹条件下で、SPORANOX（登録商標）（itraconazole）100mgカプセルに対するLOZANOC50mgカプセルの相対的生物学的利用能の比較

試験の理論的根拠

この試験では、健康なボランティアにおいて、すでに市販されているSPORANOX（登録商標）（itraconazole）100mgカプセルに対する、LOZANOC50mgカプセルの相対的生物学的利用能を比較した。被験者に、空腹条件下で、50mg若しくは100mg用量のLOZANOC、又は100mg若しくは200mg用量

50

の S P O R A N O X (登録商標) (i t r a c o n a z o l e) を投与した。各々2つの異なる用量で投与された場合の L O Z A N O C 及び S P O R A N O X (登録商標) (i t r a c o n a z o l e) 両方の薬物動態を比較した。

【0254】

ランダム化、複数用量、4治療、4方法クロスオーバー試験に、24人のボランティアが参加し、この試験は、単一100mg用量及び単一200mg用量(1x100mgカプセル)として投与した場合の S P O R A N O X (登録商標) (i t r a c o n a z o l e) 100mgと比較した、単一50mg用量及び単一100mg用量(2x50mgカプセル)として投与される場合の L O Z A N O C 50mgカプセルの空腹条件下の相対的生物学的利用能を比較するために実施した。各投与期間において、50mg(1x50mgカプセル)若しくは100mg(2x50mgカプセル) L O Z A N O C 又は100mg(2x100mgカプセル)若しくは200mg(2x100mgカプセル) S P O R A N O X (登録商標) (i t r a c o n a z o l e) の単一用量の何れかを、前夜から少なくとも10時間の絶食後に、被験者全員に投与した。試験製剤は、L O Z A N O C 50mgカプセルであり、標準製剤は、S P O R A N O X (登録商標) (i t r a c o n a z o l e) 100mgカプセルであった。被験者は、4シーケンス投与ランダム化スケジュールに従って4つの治療の各々を受けた。各処置の間に7日の間隔をあけた。

10

【0255】

血液サンプルは、投与から0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10、12、24、36、48、及び72時間後に回収した。投与前サンプルは、投与の60分前までに採取した。血液サンプルを約2500rpmで15分間遠心分離し、評価のために血漿を回収した。血漿サンプルをイトラコナゾール及び2-ヒドロキシトリコナゾール並びに薬剤の薬物動態について分析した。

20

【0256】

十分に承認されている分析手順により、イトラコナゾール及び2-ヒドロキシトリコナゾール(イトラコナゾールの代謝物)の血漿濃度を測定した。統計解析を実施して、空腹条件下で、2つの異なる用量の標準製剤に対する2つの異なる試験製剤の相対的生物学的利用能を評価した。各製剤の2つの異なる用量の単一用量薬物動態を分析して、各製剤の用量範囲特性を明らかにした。

【0257】

L O Z A N O C (50mgカプセル)は、健常なボランティアでの予備生物学的利用能試験において、S P O R A N O X (登録商標) (i t r a c o n a z o l e) 100mgカプセルと同等の生物学的利用能を有することが証明されている、経口イトラコナゾールカプセルの新規製剤である。(1、2)。本試験は、L O Z A N O C (以前は、S U B A - I t r a c o n a z o l e (登録商標)として知られる)50mgカプセル及びS P O R A N O X (登録商標) (i t r a c o n a z o l e) 100mgカプセルの両方の既知薬物動態に基づいて設計した。

30

【0258】

試験デザイン

各期間において、被験者に以下の何れかを投与した：

40

試験A：単一の50mg用量(1x50mgカプセル) L O Z A N O C ；

試験B：2つの50mg用量(2x50mgカプセル) L O Z A N O C ；

標準C：単一の100mg用量(1x100mgカプセル) S P O R A N O X (登録商標) (i t r a c o n a z o l e)

標準D：2つの100mg用量(2x100mgカプセル) S P O R A N O X (登録商標) (i t r a c o n a z o l e)

【0259】

前夜から少なくとも10時間絶食したのち、薬物を被験者全員に投与した。被験者は、ランダム化し、各試験の間に7日の間隔をあける4シーケンスランダム化スケジュールに従って4つの処置の各々を受けた。

50

【0260】

期間Ⅰで24人の被験者に投与し(試験A6人、試験B6人、標準C6人、標準D6人)、期間Ⅱで22人の被験者に投与し(試験A5人、試験B6人、標準C6人、標準D5人)、期間Ⅲで23人の被験者に投与し(試験A5人、試験B6人、標準C6人、標準D6人)、期間Ⅳで23人の被験者に投与した(試験A6人、試験B5人、標準C6人、標準D6人)。試験の少なくとも2つの期間を完了した被験者からのデータを統計解析に算入した。

【0261】

試験全体を通して、被験者を有害事象についてモニターした。重篤な有害事象は報告されなかった。

10

【0262】

薬物動力的分析

実施例6に記載したように、十分に承認されている分析方法により、血漿中のイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの濃度を決定した。

【0263】

以下の比較を計算した。

試験A対標準C(N=22):空腹状態で、単一50mg用量のLOZANOCカプセルと、単一100mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole)カプセルの比較

試験B対標準D(N=22):空腹状態で、単一100mg用量のLOZANOC(2x50mgカプセル)と、単一200mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole)(2x100mgカプセル)の比較

20

試験A対試験B(N=22):空腹状態で、単一50mg用量のLOZANOCカプセルと、単一100mg用量のLOZANOC(2x50mgカプセル)の比較

標準C対標準D(N=22):空腹状態で、単一100mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole)カプセルと、単一200mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole)(2x100mgカプセル)の比較

【0264】

空腹状態で、上記用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole)と2回比較した、LOZANOCの薬物動態同等性の分析一次決定の最初の2つのセットは、イトラコナゾールの対数変換データに基づいて行った。AUC_t、AUC_{inf}、及びC_{max}の試験/標準比についての90%信頼区間が、80.00%~125.0%の範囲内であれば、同等性が立証されている。

30

【0265】

情報の目的で、単一100mg用量の試験製剤と比較した単一50mg用量の試験製剤の相対的生物学的利用能(A対B)、及び単一200mg用量の標準製剤と比較した単一100mg用量の標準製剤の相対的生物学的利用能(C対D)を表示する。A/B又はC/Dについての平均C_{max}及び平均AUCの比が、約0.5であれば、イトラコナゾールの単一用量薬物動態は、当該製剤について試験した用量範囲でほぼ線形である。

40

【0266】

情報の目的で、同じ分析をヒドロキシイトラコナゾールデータに対しても実施した。

【0267】

各血清サンプルについて、各薬剤及び用量の時間に対する血漿中イトラコナゾールの平均濃度を決定した。また、各薬剤及び用量に関して薬物動態パラメータも決定した。

【0268】

図25(線形グラフ)及び26(ln-線形グラフ)は、時間に対する血漿中イトラコナゾールの平均濃度を示す。

【0269】

図27(線形グラフ)及び28(ln-線形)は、各薬剤及び用量についての時間に対する血漿中2-ヒドロキシイトラコナゾールの平均濃度を示す。

50

【0270】

表22は、前述した様々な薬剤及び用量についてのイトラコナゾールの薬物動態パラメータ（非変換）の一覧を示す。

表22-イトラコナゾール薬剤の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータの一覧

薬物動態パラメータ	算術平均±SD(%CV)			
	試験A	試験B	標準C	標準D
AUC _t (ng·hr/ml)	714.9464 ± 293.2184 (41.0126)	1876.8254 ± 733.6055 (39.0556)	789.3709 ± 318.1479 (40.3040)	2015.6652 ± 1332.6396 (66.1141)
AUC _{inf} (ng·hr/ml)	773.1397 ± 335.4541 (43.3885)	2041.3007 ± 798.8421 (39.1340)	853.0783 ± 347.3570 (40.7181)	2222.5795 ± 1488.8634 (66.9881)
C _{max} (ng/ml)	79.5500 ± 29.8543 (37.5289)	178.0000 ± 71.4344 (40.1317)	64.6348 ± 28.0251 (43.3592)	164.6043 ± 111.6715 (67.8423)
T _{max} (hr)	2.8432 ± 0.9565 (33.6408)	3.4783 ± 0.9229 (26.5339)	3.2181 ± 0.8218 (25.5352)	3.3275 ± 0.8752 (26.3009)
中央値T _{max} (hr)	2.7500	3.0000	3.0000	3.0000
Ke (1/hr)	0.0372 ± 0.0085 (22.8796)	0.0362 ± 0.0093 (25.7917)	0.0381 ± 0.0127 (33.2712)	0.0337 ± 0.0082 (24.3801)
Elimhalf (hr)	19.5320 ± 4.2499 (21.7589)	20.3115 ± 4.9224 (24.2344)	19.6020 ± 4.8500 (24.7426)	21.6492 ± 4.7155 (21.7812)

10

【0271】

表23は、薬剤及び用量の様々な比較のための非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく幾何平均を示す。

表23-イトラコナゾール薬剤の幾何平均

非変換及び
Ln-変換データのANOVAに基づく幾何平均

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUC _t (ng·hr/ml)	AUC _{inf} (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	AUC _t (ng·hr/ml)	AUC _{inf} (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)
試験A	670.27	729.03	74.96	635.81	683.56	70.72
試験B	1836.35	1995.40	175.00	1674.84	1814.68	156.50
標準C	823.62	892.81	66.87	744.98	805.34	59.45
標準D	2029.15	2236.33	164.90	1570.63	1722.77	122.01

30

【0272】

表24は、試験A（1×50mg LOZANOC）対標準C（1×100mg SPORANOX（登録商標）（itraconazole））についての非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比及び90%信頼区間を示す。

40

表24-試験A対標準Cについての平均値の比及び信頼区間

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比、
及び90%信頼区間
試験A(1x50mg)対標準C(1x100mg)

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
比	0.8138	0.8121	1.1211	0.8535	0.8488	1.1894
CI	0.4279-1.1997	0.4221-1.2020	0.6983-1.5439	0.7035-1.0354	0.7007-1.0282	0.9517-1.4865
p値	0.4234	0.4240	0.6341	0.1758	0.1584	0.1987

10

【0273】

単一用量の50mg LOZANOCを空腹状態で投与すると、Cmax及びAUCにより測定されるピーク及び総生物学的利用能は、空腹条件下で単一100mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole）カプセルを投与後に認められるピーク及び総生物学的利用能の、それぞれ約120%及び85%である。イトラコナゾールの統計解析によれば、空腹状態で、単一50mg用量のカプセルLOZANOCと単一100mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole）カプセルの比較は、対数変換AUCt、AUCinf、及びCmaxについて90%信頼区間を満たさない。

20

【0274】

表25は、試験B（2x50mg LOZANOC）と標準D（2x100mg SPORANOX（登録商標）（itraconazole））の非変換及びln-変換データのANOVAに基づく平均値の比及び90%信頼区間を示す。

表25-試験B対標準Dについての平均値の比及び信頼区間

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比、
及び90%信頼区間
試験B(2x50mg)対標準D(2x100mg)

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
比	0.9050	0.8823	1.0612	1.0664	1.0534	1.2027
CI	0.7505-1.0595	0.7387-1.0458	0.8921-1.2304	0.8813-1.2903	0.8718-1.2727	1.0295-1.5982
p値	0.3084	0.2458	0.5475	0.5756	0.6479	0.0634

30

【0275】

単一用量100mgのLOZANOC（2x50mgカプセル）を空腹状態で投与する場合、Cmax及びAUCにより測定されるピーク及び総生物学的利用能は、空腹条件下で単一200mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole）（2x100mgカプセル）を投与後に認められるピーク及び総生物学的利用能の、それぞれ約130%及び106%である。イトラコナゾールの統計解析によれば、空腹状態での単一100mg用量のカプセルLOZANOCと単一200mg用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole）カプセルの比較は、対数変換AUCt、AUCinf、及びCmaxについて90%信頼区間を満たさない。

40

【0276】

表26は、試験A（1x50mg LOZANOC）と試験B（2x50mg LOZAN

50

OC) の非変換及び Ln - 変換データの ANOVA に基づく平均値の比及び 90% 信頼区間を示す。

表26-試験A対試験Bについての平均値の比及び信頼区間

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比、
及び90%信頼区間

試験A(1x50mg)対標準B(2x50mg)

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
比	0.3650	0.3634	0.4284	0.3796	0.3767	0.4519
CI	0.1934-0.5366	0.1904-0.5363	0.2682-0.5886	0.3134-0.4598	0.3115-0.4556	0.3623-0.5637
p値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

10

【0277】

単一用量 50 mg の LOZANOC カプセルを空腹状態で投与すると、平均値の比、Cmax は、空腹状態で単一 100 mg の LOZANOC (2 x 50 mg カプセル) を投与後に認められるその約 45% である。

20

【0278】

表 27 は、試験 C (1 x 100 mg SPORANOX (登録商標) (itraconazole)) と標準 D (2 x 100 mg SPORANOX (登録商標) (itraconazole)) の非変換及び ln - 変換データの ANOVA に基づく平均値の比及び 90% 信頼区間を示す。

表27-標準C対標準Dについての平均値の比及び信頼区間

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比、
及び90%信頼区間

標準C(1x100mg)対標準D(2x100mg)

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
比	0.4059	0.3992	0.4055	0.4743	0.4675	0.4873
CI	0.2520-0.5598	0.2463-0.5522	0.2371-0.5739	0.3923-0.5735	0.3873-0.5644	0.3915-0.6066
p値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

30

【0279】

単一 100 mg 用量の SPORANOX (登録商標) (itraconazole) カプセルを空腹状態で投与する場合、平均 Cmax 及び平均 AUC の比は、空腹状態で単一 200 mg の SPORANOX (登録商標) (itraconazole) (2 x 100 mg カプセル) を投与後に認められるその約 50% である。

40

【0280】

表 28 は、前述した様々なイトラコナゾール薬剤及び用量の投与後の 2 - ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータ (非変換) の一覧を示す。

【0281】

表 29 は、本試験で実施した比較についての非変換及び ln - 変換データの ANOVA に基づく平均値の比及び 90% 信頼区間を示す。予想されるように、代謝物データ (2 -

50

ヒドロキシイトラコナゾール)の比較結果は、親生成物(ヒドロキシイトラコナゾール)で観測されたものと一致する。

表28-2-ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧

薬物動態パラメータの一覧

薬物動態パラメータ	算術平均±SD(%CV)			
	試験A	試験B	標準C	標準D
AUC _t (ng・hr/ml)	1514.7223 ± 630.4316 (41.8203)	4162.1861 ± 1862.0149 (44.7365)	1765.8720 ± 694.9582 (39.3550)	4455.4271 ± 2891.5105 (64.8986)
AUC _{inf} (ng・hr/ml)	1529.9022 ± 637.1077 (41.8437)	4215.9561 ± 1883.7742 (44.8820)	1792.6811 ± 704.0504 (39.2736)	4546.9988 ± 2972.9973 (65.3837)
C _{max} (ng/ml)	136.8273 ± 39.1386 (28.6463)	246.4563 ± 73.8615 (29.9894)	123.4500 ± 36.6698 (29.7042)	234.9087 ± 117.1553 (49.8727)
T _{max} (hr)	3.1394 ± 0.8621 (27.4617)	3.8913 ± 0.8251 (21.2043)	3.8250 ± 0.7974 (21.9976)	3.8493 ± 0.8320 (21.6142)
中央値T _{max} (hr)	3.0000	4.0000	4.0000	4.0000
K _e (1/hr)	0.0992 ± 0.0252 (25.3748)	0.0783 ± 0.0263 (33.5392)	0.0782 ± 0.0253 (32.2301)	0.0681 ± 0.0230 (33.7645)
Elim _{half} (hr)	7.4683 ± 2.0431 (27.3569)	9.7261 ± 3.9654 (40.4886)	10.5333 ± 5.4746 (51.9749)	11.2233 ± 3.5688 (31.7876)

10

20

【0282】

試験A(1×50mg LOZANOCカプセル)対標準C(1×100mg SPORANOX(登録商標)(itraconazole)カプセル)及び試験B(2×50mg LOZANOCカプセル)対標準D(2×100mg SPORANOX(登録商標)(itraconazole)カプセル)の比較を用いた、空腹条件下でイトラコナゾールの統計解析によれば、LOZANOCカプセルは、対数変換AUC_t、AUC_{inf}、及びC_{max}について90%信頼区間を満たさない。

30

【0283】

試験及び標準剤のいずれについても、用量を2倍にすると、C_{max}により測定される生物学的利用能が約2倍に増大した。これは、イトラコナゾールが、非線形薬物動態に従うことを示している。

表29-2-ヒドロキシイトラコナゾールの平均値の比及び信頼区間

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく幾何平均、
平均値の比、及び90%信頼区間

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUC _t (ng·hr/ml)	AUC _{inf} (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	AUC _t (ng·hr/ml)	AUC _{inf} (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)
試験A	1429.73	1443.12	132.77	1353.89	1367.47	128.50
試験B	4079.74	4131.68	244.61	3657.49	3703.58	232.95
標準C	1765.87	1792.68	123.45	1634.24	1660.54	118.12
標準D	4486.28	4577.18	235.76	3499.97	3564.93	203.72
試験A(1x50mg)対標準C(1x100mg)						
比	0.8096	0.8050	1.0755	0.8284	0.8235	1.0679
CI	0.4164-1.2029	0.4069-1.2011	0.8248-1.3263	0.6780-1.0122	0.6746-1.0054	0.9189-1.2880
p値	0.4220	0.4142	0.6168	0.1217	0.1092	0.4081
試験B(2x50mg)対標準D(2x100mg)						
比	0.9094	0.9027	1.0375	1.0450	1.0389	1.1435
CI	0.7545-1.0643	0.7474-1.0579	0.9061-1.1689	0.8551-1.2770	0.8509-1.2685	0.9657-1.3540
p値	0.3324	0.2992	0.6351	0.7152	0.7507	0.1901
試験A(1x50mg)対試験B(2x50mg)						
比	0.3504	0.3493	0.5428	0.3701	0.3692	0.5516
CI	0.1792-0.5217	0.1764-0.5222	0.4155-0.6701	0.3026-0.4528	0.3021-0.4513	0.4654-0.6537
p値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
標準C(1x100mg)対標準D(2x100mg)						
比	0.3936	0.3917	0.5236	0.4669	0.4658	0.5798
CI	0.2414-0.5458	0.2391-0.5442	0.3945-0.6527	0.3834-0.5686	0.3828-0.5668	0.4911-0.6845
p値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

10

20

30

【0284】

実施例9 - 空腹及び摂食条件下で、SPORANOX（登録商標）（itraconazole）100mgカプセルに対するLOZANOC 50mgカプセルの相対的生物学的利用能の比較

試験の理論的根拠

この試験では、SPORANOX（登録商標）（itraconazole）100mgカプセルに対するLOZANOC 50mgカプセルの相対的生物学的利用能を評価した。空腹及び摂食条件下で被験者に投与された場合のLOZANOC及びSPORANOX（登録商標）（itraconazole）両方の薬物動態を比較した。

40

【0285】

このランダム化、単一用量、4治療、4期間、クロスオーバー試験は、空腹及び摂食条件下で、単一用量のLOZANOC 50mgカプセルをSPORANOX（登録商標）（itraconazole）100mgカプセルと比較するために実施した。本試験は、36人（35人が試験の少なくとも2つの期間を完了した）の健康な非喫煙成人の参加により実施した。各投与期間において、単一用量（1x50mg LOZANOCカプセル又は1x100mg SPORANOX（登録商標）（itraconazole）カプセル）を被験者全員に投与した。試験期間の2つでは、前夜から少なくとも10時間の絶食後

50

に、被験者に（試験又は標準製剤の何れかを）投与した。他の2つの期間では、前夜から少なくとも10時間の絶食した後、標準化高脂肪高カロリー朝食を取ってから、被験者に（試験又は標準製剤の何れかを）投与した。試験製剤は、LOZANOC 50 mg カプセルであり、標準製剤は、SPORANOX（登録商標）（itraconazole）100 mg カプセルであった。被験者は、試験期間の2つにおいて試験製剤を受け、他の2つの期間に標準製剤を受けた；投与の順序は、4シーケンス投与ランダム化スケジュールに従った。各処置の間に7日の間隔をあけた。

【0286】

血液サンプルは、投与から0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、8.0、10、12、24、36、48、及び72時間後に採取した。投与前サンプルは、投与の60分前までに採取した。血液サンプルを約2500 rpm で15分間遠心分離し、血漿を回収した。十分に承認されている分析手順により、イトラコナゾール及び2-ヒドロキシイトラコナゾール（イトラコナゾールの代謝物）の血漿濃度を測定した。統計解析を実施して、空腹又は摂食条件下で、試験及び標準製剤の相対的生物学的利用能を評価した。血漿サンプルをイトラコナゾール及び2-ヒドロキシイトラコナゾール濃度について分析した。

10

【0287】

試験デザイン

各期間において、被験者に以下の何れかを投与した：

試験A：単一用量の50 mg（1 x 50 mg カプセル）LOZANOC；空腹状態；

試験B：単一用量の50 mg（1 x 50 mg カプセル）LOZANOC；摂食状態；

標準C：1用量の100 mg 用量（1 x 100 mg カプセル）SPORANOX（登録商標）（itraconazole）；空腹状態；

標準D：2用量の100 mg 用量（2 x 100 mg カプセル）SPORANOX（登録商標）（itraconazole）；摂食状態。

20

【0288】

期間Iで36人の被験者に投与し（試験A 9人、試験B 9人、標準C 9人、標準D 9人）、期間IIで35人の被験者に投与し（試験A 9人、試験B 9人、標準C 9人、標準D 8人）、期間IIIで35人の被験者に投与し（試験A 9人、試験B 8人、標準C 9人、標準D 9人）、期間IVで34人の被験者に投与した（試験A 9人、試験B 9人、標準C 7人、標準D 9人）。

30

【0289】

試験全体を通して、被験者を有害事象についてモニターした。重篤な有害事象は報告されなかった。

【0290】

薬物動力学的分析

実施例6に記載したように、十分に承認されている分析方法を用いて、血漿中のイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの濃度を決定した。試験の少なくとも2つの期間を完了した被験者を最終データセットに算入した。

【0291】

以下の比較を計算した。

試験A対標準C：空腹状態で、単一50 mg 用量のLOZANOCカプセルと、単一100 mg 用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole）カプセルの比較

試験B対標準D：摂食状態で、単一50 mg 用量のLOZANOCカプセル（1 x 50 mg カプセル）と、単一100 mg 用量のSPORANOX（登録商標）（itraconazole）（1 x 100 mg カプセル）の比較

試験A対試験B：空腹状態で単一50 mg 用量のLOZANOCカプセルと、摂食状態で単一50 mg 用量のLOZANOC（1 x 50 mg カプセル）の比較

標準C対標準D：空腹状態で単一100 mg 用量のSPORANOX（登録商標）（it

40

50

itraconazole)カプセルと、摂食状態で単一100mg用量のSPORANOX (登録商標)(itraconazole)(1x100mgカプセル)の比較

試験A対標準D：空腹状態で単一50mg用量のLOZANOCカプセルと、摂食状態で単一100mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole)(1x100mgカプセル)の比較

【0292】

薬物動態同等性の分析一次決定をイトラコナゾールの対数変換データに基づいて行った。イトラコナゾールのAUC_t、AUC_{inf}、及びC_{max}の試験/標準比についての90%信頼区間が、80.00%~125.00%の範囲内であれば、同等性が立証されている。同等性は、空腹条件下で検定した。

10

【0293】

各製剤に対する食物作用は、試験A対試験B及び標準C対標準Dを比較することによるイトラコナゾールの対数変換データに基づくものである。イトラコナゾールのAUC_t、AUC_{inf}、及びC_{max}の試験/標準比の90%信頼区間が、空腹状態と比較して摂食状態で、80.00%~125.00%の範囲内であれば、食物は、当該製剤の生物学的利用能に何の作用も及ぼさないとみなした。

【0294】

情報を目的として、摂食条件下の単一100mgカプセル用量の標準製剤と比較した空腹条件下の単一50mgカプセル用量の試験製剤の相対的生物学的利用能(A対標準D)を表示する。

20

【0295】

情報の目的で、同じ分析をヒドロキシイトラコナゾールデータに対しても実施した。

【0296】

各血清サンプルについて、時間に対するイトラコナゾールの平均濃度及び薬物動態パラメータを決定した。

【0297】

図29(線形プロット)及び30(ln-線形プロット)は、空腹及び摂食状態の被験者における時間に対する血漿中イトラコナゾールの平均濃度を示す。

【0298】

図31(線形プロット)及び32(ln-線形プロット)は、空腹及び摂食状態の被験者における時間に対する血漿中2-ヒドロキシイトラコナゾールの平均濃度を示す。

30

【0299】

表30は、空腹及び摂食条件下で投与した薬剤についてのイトラコナゾールの薬物動態パラメータ(非変換)の一覧を示す。

表30-空腹及び摂食条件でのイトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧

薬物動態パラメータの一覧

薬物動態パラメータ	算術平均±SD(%CV)			
	試験A	試験B	標準C	標準D
AUC _t (ng·hr/ml)	804.31 ± 483.41 (60.09)	604.14 ± 417.14 (69.05)	1147.09 ± 719.49 (62.72)	855.51 ± 581.34 (67.95)
AUC _{inf} (ng·hr/ml)	898.33 ± 607.78 (67.66)	684.05 ± 541.50 (79.16)	1208.35 ± 843.46 (69.80)	959.01 ± 686.94 (71.63)
C _{max} (ng/ml)	80.17 ± 38.71 (48.29)	39.04 ± 25.79 (66.05)	87.62 ± 54.98 (62.76)	63.17 ± 41.89 (66.32)
T _{max} (hr)	3.03 ± 1.16 (38.35)	7.64 ± 3.81 (49.85)	3.16 ± 0.94 (29.58)	5.71 ± 1.80 (31.57)
中央値T _{max} (hr)	2.50	6.00	3.00	5.00
K _e (1/hr)	0.04 ± 0.01 (31.85)	0.04 ± 0.01 (33.67)	0.03 ± 0.01 (28.25)	0.04 ± 0.01 (31.94)
Elim _{half} (hr)	20.74 ± 6.65 (32.07)	19.14 ± 5.83 (30.47)	21.52 ± 5.66 (26.32)	19.86 ± 5.87 (29.58)

10

20

【0300】

表31は、空腹及び摂食条件下で、本試験で試験したイトラコナゾール薬剤についての非変換及びln-変換データのANOVAに基づく幾何平均を示す。

表31-空腹及び摂食条件でのイトラコナゾール薬剤の幾何平均

非変換及び
Ln-変換データのANOVAに基づく幾何平均

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUC _t (ng·hr/ml)	AUC _{inf} (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	AUC _t (ng·hr/ml)	AUC _{inf} (ng·hr/ml)	C _{max} (ng/ml)
試験A	804.08	897.51	80.12	676.00	735.77	69.92
試験B	644.86	738.20	40.40	533.30	588.76	32.76
標準C	1137.56	1238.78	87.19	927.60	1011.63	71.26
標準D	879.58	987.71	64.38	692.62	762.64	50.11

30

【0301】

表32は、空腹状態で、標準C(100mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole)カプセル)に対する試験A(50mg用量のLOZANOCカプセル)についての非変換及びln-変換データのANOVAに基づく平均値の比及び90%信頼区間を示す。

40

表32-試験A対標準Cについての平均値の比及び信頼区間

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比、
及び90%信頼区間
試験A(空腹)対標準C(空腹)

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
比	0.7068	0.7245	0.9189	0.7228	0.7273	0.9813
CI	0.6089-0.8868	0.6188-0.8363	0.7893-1.0485	0.6299-0.8432	0.6268-0.8440	0.8113-1.1870
p値	<0.0001	<0.0001	0.3013	0.0005	0.0006	0.8694

10

【0302】

この比較は、空腹条件下で、単一用量の試験製剤LOZANOC 50mgカプセルの平均ピーク血漿濃度(Cmax)が、標準製剤SPORANOX(登録商標)(itraconazole) 100mgカプセルのそれと同等であることを示している。

【0303】

表33は、摂食状態で、標準D(100mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole)カプセル)に対する試験B(50mg用量のLOZANOCカプセル)についての非変換及びln-変換データのANOVAに基づく平均値の比及び90%信頼区間を示す。

20

表33-試験B対標準Dについての平均値の比及び信頼区間

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比、
及び90%信頼区間
試験B(摂食)対標準D(摂食)

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
比	0.7331	0.7474	0.6374	0.7300	0.7720	0.6538
CI	0.6017-0.8646	0.6152-0.8796	0.4489-0.8960	0.6639-0.8930	0.6656-0.8954	0.5388-0.7934
p値	0.5611	0.8620	0.0008	0.0043	0.0047	0.0004

30

【0304】

単一50mg用量のLOZANOC 50mgカプセルを高脂肪食事の後に投与する場合、Cmax及びAUCにより測定されるピーク及び総生物学的利用能は、摂食条件下で単一100mgカプセル用量の標準製剤(100mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole))を投与後に認められるその約70%である。

40

【0305】

表34は、試験A(空腹状態で50mg用量のLOZANOCカプセル)と試験B(摂食状態で50mg用量のLOZANOCカプセル)についての非変換及びln-変換データのANOVAに基づく平均値の比及び90%信頼区間を示す。

表34-試験B対標準Dについての平均値の比及び信頼区間

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比、
及び90%信頼区間

試験A(空腹)対試験B(摂食)

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
比	1.2469	1.2158	1.9833	1.2676	1.2497	2.1342
CI	1.0683-1.4255	1.0396-1.3920	1.6998-2.2668	1.0933-1.4693	1.0781-1.4487	1.7600-2.5880
p値	0.0239	0.0447	<0.0001	0.0098	0.0139	<0.0001

10

【0306】

空腹状態で投与する場合、試験製剤(50mgのLOZANOCカプセル)の単一用量Cmaxは、高脂肪食事の投与後に投与した同じ用量のLOZANOCカプセル)のそれの約2倍である。AUCにより測定される総生物学的利用能は、摂食状態と比較して、空腹状態の方が約25%高い。LOZANOC50mgカプセルを高脂肪食事と一緒に投与した場合、ピーク濃度までの時間(Tmax)は、2.5時間から6時間に増加する。

20

【0307】

表35は、標準D(摂食状態で100mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole))に対する標準C(空腹状態で100mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole))についての非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比及び90%信頼区間を示す。

表35-標準C対標準Dについての平均値の比及び信頼区間

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比、
及び90%信頼区間

標準C(空腹)対標準D(摂食)

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
比	1.2933	1.2542	1.3542	1.3393	1.3265	1.4229
CI	1.1624-1.4242	1.1199-1.3884	1.1763-1.5320	1.1555-1.5523	1.1416-1.5421	1.1728-1.7240
p値	0.0003	0.0022	0.0013	0.0014	0.0024	0.0031

30

【0308】

空腹状態で投与すると、SPORANOX(登録商標)(itraconazole)100mgカプセルの単一用量Cmaxは、高脂肪食事の後に投与した同じ用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole)100mgカプセルのそれより約40%高く、AUCは、約30%高い。SPORANOX(登録商標)(itraconazole)100mgカプセルを高脂肪食事の後に投与した場合、ピーク濃度までの時間(Tmax)は、3時間から5時間に増加する。

40

【0309】

表36は、標準D(摂食状態で100mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole))に対する試験A(空腹状態で50mg用量のLOZANOCカプセル)についての非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比及び90%信頼区間を示す。

50

表36-試験A対標準Dについての平均値の比及び信頼区間

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく平均値の比、
及び90%信頼区間
試験A(空腹)対標準D(摂食)

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)	AUCt (ng·hr/ml)	AUCinf (ng·hr/ml)	Cmax (ng/ml)
比	0.9142	0.9687	1.2444	0.9760	0.9648	1.3954
CI	0.7847-1.0436	0.7785-1.0368	1.0686-1.4202	0.8434-1.1294	0.8337-1.1164	1.1533-1.6882
p値	0.2734	0.2467	0.0231	0.7829	0.6841	0.0646

10

【0310】

空腹条件下でLOZANOC 50mgカプセルの単一用量の総生物学的利用能(AUC)は、摂食状態で投与した場合の標準製剤SPORANOX(登録商標)(itraconazole) 100mgカプセルのそれと同等であるが、Cmaxは約30%高い。

【0311】

表37は、空腹及び摂食条件下で投与した試験及び標準製剤から代謝された2-ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータ(非変換)の一覧を示す。

20

表37-空腹及び摂食条件下の2-ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧

薬物動態パラメータの一覧

薬物動態パラメータ	算術平均±SD(%CV)			
	試験A	試験B	標準C	標準D
AUCt (ng·hr/ml)	1611.12 ± 851.06 (52.82)	1224.98 ± 800.59 (65.36)	2262.65 ± 1307.43 (57.78)	1760.13 ± 1233.23 (70.06)
AUCinf (ng·hr/ml)	1646.61 ± 907.11 (55.09)	1263.28 ± 874.05 (69.19)	2329.99 ± 1404.64 (60.29)	1814.12 ± 1304.81 (71.92)
Cmax (ng/ml)	121.09 ± 34.77 (28.71)	63.30 ± 27.76 (43.86)	135.48 ± 49.82 (36.78)	94.13 ± 48.79 (51.83)
Tmax (hr)	3.46 ± 1.34 (38.77)	9.54 ± 5.81 (60.86)	3.59 ± 0.87 (24.13)	7.11 ± 3.59 (50.42)
中央値Tmax (hr)	3.00	6.00	4.00	6.00
Ke (1/hr)	0.09 ± 0.03 (34.24)	0.09 ± 0.03 (32.59)	0.07 ± 0.02 (29.09)	0.09 ± 0.03 (33.97)
Elimhalf (hr)	8.75 ± 3.38 (38.67)	8.44 ± 3.57 (42.34)	10.71 ± 3.50 (32.63)	8.98 ± 3.77 (41.97)

30

40

【0312】

表38は、本試験で実施した比較に関する非変換及びln-変換データのANOVAに基づく平均値の比及び90%信頼区間を示す。予想されるように、代謝物データ(2-ヒドロキシイトラコナゾール)の比較結果は、親生成物(イトラコナゾール)で認められたものと一致する。

表38-2-ヒドロキシイトラコナゾールの平均値の比及び信頼区間

非変換及びLn-変換データのANOVAに基づく幾何平均、
平均値の比、及び90%信頼区間

	非変換データ			Ln-変換データ		
	AUC _t (ng・hr/ml)	AUC _{inf} (ng・hr/ml)	C _{max} (ng/ml)	AUC _t (ng・hr/ml)	AUC _{inf} (ng・hr/ml)	C _{max} (ng/ml)
試験A	1614.60	1690.23	121.27	1393.44	1415.14	115.92
試験B	1228.80	1267.09	63.42	1027.06	1047.24	57.84
標準C	2247.52	2313.99	135.43	1864.27	1906.30	123.78
標準D	1764.19	1818.55	94.28	1356.53	1384.97	82.20
試験A(空腹)対標準C(空腹)						
比	0.7184	0.7132	0.8955	0.7474	0.7424	0.9365
CI	0.6181-0.8187	0.6137-0.8127	0.8034-0.9876	0.6429-0.8690	0.6394-0.8619	0.8065-1.0875
p値	<0.0001	<0.0001	0.0625	0.0018	0.0013	0.4678
試験B(摂食)対標準D(摂食)						
比	0.6963	0.6968	0.6727	0.7571	0.7562	0.7037
CI	0.5701-0.8229	0.5715-0.8220	0.5418-0.6836	0.6522-0.8789	0.6523-0.8785	0.6070-0.8159
p値	0.0001	0.0001	<0.0001	0.0025	0.0022	0.0002
試験A(空腹)対試験B(摂食)						
比	1.3140	1.3024	1.9121	1.3567	1.3513	2.0039
CI	1.1325-1.4954	1.1226-1.4822	1.7175-2.1068	1.1688-1.5749	1.1658-1.5664	1.7284-2.3234
p値	0.0050	0.0063	<0.0001	0.0010	0.0010	<0.0001
標準C(空腹)対標準D(摂食)						
比	1.2740	1.2724	1.4364	1.3743	1.3764	1.5059
CI	1.1462-1.4017	1.1458-1.3990	1.3040-1.5687	1.1820-1.5979	1.1856-1.5980	1.2968-1.7487
p値	0.006	0.0005	<0.0001	0.0007	0.0006	<0.0001
試験A(空腹)対標準D(摂食)						
比	0.9152	0.9074	1.2862	1.0272	1.0218	1.4102
CI	0.7888-1.0416	0.7822-1.0327	1.1553-1.4172	0.8849-1.1024	0.8815-1.1844	1.2163-1.6350
p値	0.2680	0.2228	0.0005	0.7656	0.8091	0.0002

10

20

30

40

【 0 3 1 3 】

実施例 10 - 摂食及び空腹条件下で、50 mg LOZANOC Itraconazole を SPORANOX (登録商標) (itraconazole) と比較する生物学的利用能試験

試験の理論的根拠

この試験は、健康な男性及び女性被験者に単一経口用量として投与した場合、現在市販されているイトラコナゾールカプセル (欧州の或る国から購入した SPORANOX (登録商標))、100 mg (摂食及び空腹条件下) と比較した、イトラコナゾールカプセルの新規製剤 (SUBA (登録商標) - Itraconazole)、50 mg (摂食及び空腹条件下) の相対的生物学的利用能を決定するために実施した。SPORANOX (登

50

録商標)カプセルは、イトラコナゾールの吸収で高い患者間ばらつきを示し、場合によっては、極めて高いか、又は治療量以下の血漿レベルが経験される。生物学的利用能がより高いため、50mg用量のLOZANOCは、100mg用量のSPORANOX(登録商標)後に認められるものと類似したイトラコナゾールへの暴露をもたらすことが予想される。この試験には、食物が市販のSPORANOX(登録商標)カプセルの生物学的利用能に対して及ぼすことがわかっている有意な影響に起因する、新規LOZANOCカプセルに対する食物作用を調べるために、摂食/空腹比較を含めた。

【0314】

試験デザイン

これは、健康な男性及び女性被験者におけるランダム化、単一用量、オープンラベル、4方法クロスオーバー、相対的生物学的利用能試験である。合計36人の被験者が本試験に参加した。35人の被験者が試験を完了した。最初の投与前の28日の期間内にスクリーニングを実施した。各被験者は、4つの治療期間に参加し、第-1日(投与前日)から第3日(投与から48時間後)CRUに滞在した。各被験者に対し、第1日に投与を実施した。次に、被験者は、第4日(投与から72時間後)に外来患者として戻った。各投与の間に最低7日の間隔をあけた。

10

【0315】

試験処置

試験製剤：50mgイトラコナゾールを含有するカプセル(LOZANOC)。

標準製剤：100mgカプセルSPORANOX(登録商標)(itraconazole)

20

処置A：前夜から少なくとも10時間の絶食後にLOZANOCカプセル、50mgを投与。

処置B：少なくとも10時間の絶食後、高脂肪高カロリー食事の後にLOZANOCカプセル、50mgを投与。

処置C：前夜から少なくとも10時間の絶食後にSPORANOX(登録商標)(itraconazole)カプセル、100mgを投与。

処置D：少なくとも10時間の絶食後、高脂肪高カロリー食事の後にSPORANOX(登録商標)(itraconazole)カプセル、100mgを投与。

各被験者は、試験中に、合計4用量のイトラコナゾール(2用量のLOZANOCカプセルと2用量のSPORANOX(登録商標))を受けた。

30

【0316】

血液サンプルは、投与前および各用量の投与から0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、16、24、36、48及び72時間後に採取した。採取した後、遠心分離により血液細胞から血漿を分離した。血漿サンプルは全て、分析まで-20.0(±5)で凍結保存した。

【0317】

サンプル分析

血漿サンプル中のイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの分析は、十分に承認された分析方法を用いて、Covance Laboratories Europe(CLE), Harrogate, UKで、生物分析サービス局(Department of Bioanalytical Services)により実施された。固相抽出により血漿サンプルを調製した。遠心分離した溶出液を、タンデム質量分析検出を用いた液体クロマトグラフィー(LC-MS/MS)により定量した。

40

【0318】

薬物動態分析

WinNonlin Professional Version 5.2(Pharsight Corporation, Mountain View, California, USA)を用いて、Covance CRUにより薬物動態分析を実施した。ノンコンパートメント方法を用いて、イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの血

50

漿濃度から薬物動態パラメータを決定した。

【0319】

決定された薬物動態パラメータを表1に示す。

【0320】

相対的生物学的利用能の評価のために、SUBA（登録商標）- I t r a c o n a z o l e) カプセル（摂食及び空腹条件下で50mg）が試験製剤であり、SPORANOX（登録商標）（i t r a c o n a z o l e) カプセル（摂食及び空腹条件下で100mg）が標準製剤であった。摂食及び空腹条件について個別に統計解析を実施し、ヒドロキシイトラコナゾールについても同様に実施した。平均値が増加するにつれ、全ての薬物動態パラメータの分散も増加することから、解析の前に、薬物動態パラメータAUC0 - t l a s t、AUC0 - 及びCmaxを対数変換（底e）した後、混合モデルを用いて解析した。モデルは、母数効果としてシーケンス、期間及び処置を、またランダム効果としてシーケンス内被験者を含んだ。試験及び標準治験薬のこれらの薬物動態パラメータについて、最小2乗（LS）平均値を計算した。試験及び標準治験薬同士の平均差を計算した。混合モデルからの残差分散を用いて、試験及び標準治験薬同士の差について90%及び95%信頼区間（CI）を計算した。これらの値を逆変換して、標準治験薬に対する試験薬の比について、幾何LS平均値、点推定並びに90%及び95%CIを取得した。この方法は、有意性のレベル = 0.05でのシュイールマン（Schuirmann）の二重片側検定と同様のものではあった。

10

【0321】

食物作用

イトラコナゾール製剤について食物評価を個別に試験し、ヒドロキシイトラコナゾールについても同様に実施した。解析の前に、薬物動態パラメータAUC0 - t l a s t、AUC0 - 及びCmaxを対数変換（底e）した後、混合モデルを用いて解析した。モデルは、母数効果としてシーケンス、期間及び処置を、またランダム効果としてシーケンス内被験者を含んだ。これらの薬物動態パラメータについて、摂食及び空腹条件の場合のLS平均値を計算した。摂食及び空腹状態での処置同士の平均差を計算した。混合モデルからの残差分散を用いて、摂食及び空腹条件同士の差について90%及び95%信頼区間（CI）を計算した。これらの値を逆変換して、空腹条件に対する摂食条件の比について、幾何LS平均値、点推定並びに90%及び95%CIを取得した。

20

30

【0322】

ウェイルコクソン（Wilcoxon）の符号順位検定を用いて、パラメータtmaxをノンパラメトリック方法により分析した。食事条件同士の中央値差と、対応する90%及び95%CIを計算した。

【0323】

薬物動態結果

空腹及び摂食条件の両方で、LOZANOC及びSPORANOX（登録商標）（i t r a c o n a z o l e) を投与した後のイトラコナゾールの血漿濃度の概要を図33（線形）及び図34（対数変換）に示す。

【0324】

空腹条件で、LOZANOC及びSPORANOX（登録商標）（i t r a c o n a z o l e) を投与した後のイトラコナゾールの血漿濃度の概要を図35（線形）及び図36（対数変換）に示す。

40

【0325】

摂食条件で、LOZANOC及びSPORANOX（登録商標）（i t r a c o n a z o l e) を投与した後のイトラコナゾールの血漿濃度の概要を図37（線形）及び図38（対数変換）に示す。

【0326】

イトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧を表39に示す。

表39-空腹及び摂食条件でLOZANOC及びSPORANOX®(Itraconazole)製剤を投与した後の
イトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧

パラメータ	処置			
	50mg SUBA®-itraconazole カプセル		100mg Sporanox®(itraconazole) カプセル	
	空腹 (N=35)	摂食 (N=36)	空腹 (N=36)	摂食 (N=36)
AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	450 (56.8)	359 (65.4)	733 (52.6)	358 (102)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	659 ^b (34.7)	532 ^c (46.0)	920 ^d (37.3)	589 ^b (54.4)
C _{max} (ng/mL)	64.0 (57.5)	33.6 (68.9)	63.8 (62.0)	36.2 (88.2)
t _{max} ^a (h)	2.50 (1.00-5.15)	6.00 (1.00-12.0)	2.50 (1.50-5.00)	5.00 (2.00-8.05)
t _{1/2} ^a (h)	0.500 (0-1.50)	2.50 (0-8.02)	0.500 (0-1.00)	1.77 (0.500-4.00)
t _{1/2} ^a (h)	24.5 ^c (35.7)	21.5 ^c (34.6)	24.8 (33.2)	21.8 ^c (49.7)
CL/F (mL/分)	1245 ^c (35.0)	1566 ^c (46.0)	1924 (45.5)	2815 ^c (51.8)
V _d /F (L)	2637 ^c (36.3)	2919 ^c (38.7)	4138 (60.5)	5303 ^c (53.2)

幾何平均(CV%)データを表示する

N=試験対象である被験者の数

^a中央値(最小値-最大値)

^bN=25、^cN=26、^dN=34、^eN=28

【 0 3 2 7 】

空腹条件で、LOZANOC(50mg)及びSPORANOX(登録商標)(100mg)製剤の各々を経口投与した後、イトラコナゾールは急速に吸収され、投与から0.5時間後に血漿中に出現した。最大血漿濃度は、投与後2.5時間の中央値t_{max}で達成され、個々の被験者の値は、それぞれ、投与後1.0~5.2及び1.5~5.0時間であった。C_{max}に達した後、血漿濃度は、明らかな二相様式で低下し、いずれの製剤についても消失相の開始は、一般に投与後10~24時間に起こり、平均見掛け消失半減期は25時間であった(個々の被験者では、LOZANOC及びSPORANOX(登録商標)製剤のそれぞれについて13.8~67.4時間及び9.3~46.2時間の範囲)。空腹条件でのイトラコナゾールの相対的生物学的利用能の統計比較の概要を表40に示す。

表40-空腹条件で50mg LOZANOC及び100mg SPORANOX®(Itraconazole)を
投与後のイトラコナゾールの相対的生物学的利用能の統計比較

パラメータ	幾何LS平均		幾何LS平均の比 SUBA®:Sporanox® (90%CI)
	50mg SUBA®- itraconazole (空腹)	100mg Sporanox® (itraconazole) (空腹)	
AUC _{0-tlast} (ng·h/mL)	448	733	0.611 (0.557, 0.670)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	591	866	0.682 (0.629, 0.740)
C _{max} (ng/mL)	63.4	63.8	0.993 (0.859, 1.15)
t _{max} ^a (h)	2.5	2.5	0 (-0.580, 0.258)

10

^a中央値差(SUBA®-itraconazole-Sporanox®[itraconazole])

20

【 0 3 2 8 】

空腹条件で、LOZANOC製剤(50mg)として投与した場合、SPORANOX(登録商標)製剤(100mg)と比較して、AUC_{0-tlast}及びAUC_{0-∞}に基づくイトラコナゾールへの全身暴露は低かった(約32~39%)。最大血漿濃度は、類似しており、両製剤共に、投与後2.5時間の中央値t_{max}で急速に達成された。両製剤共に空腹条件で被験者間ばらつき(幾何CV%)は高く、おおむね類似しており、AUC_{0-tlast}が35%~37%、C_{max}が58%~62%の範囲であった。個々の被験者同士の最大及び最小暴露の差の大きさは、AUC_{0-tlast}に関して両製剤は類似していた(SUBA(登録商標)製剤と比較して、SPORANOX(登録商標)は3.8~3.6

30

倍)が、C_{max}については、SPORANOX(登録商標)製剤の方がLOZANOC製剤より顕著に高かった(それぞれ、17.3倍及び8.8倍)。摂食条件でのイトラコナゾールの相対的生物学的利用能の統計比較の概要を表41に示す。

表41-摂食条件で50mg LOZANOC及び100mg SPORANOX®(Itraconazole)を投与後の
イトラコナゾールの相対的生物学的利用能の統計比較

パラメータ	幾何LS平均		幾何LS平均の比 SUBA®:Sporanox® (90%CI)
	50mg SUBA®-itraconazole (摂食)	100mg Sporanox®(itraconazole) (摂食)	
AUC _{0-24h} (ng・h/mL)	359	358	1.00 (0.827, 1.22)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	521	591	0.883 (0.774, 1.05)
C _{max} (ng/mL)	33.6	36.2	0.927 (0.763, 1.12)
t _{max} ^a (h)	6	5	1.98 (0.500, 2.75)

10

^a 中央値差(SUBA®-itraconazole-Sporanox®[itraconazole])

20

【 0 3 2 9 】

統計解析から、摂食条件で投与した場合、2つの製剤のイトラコナゾール全身暴露（AUC及びC_{max}に基づく）は類似していることが判明した。さらに、LOZANOC及びSPORANOX（登録商標）製剤の中央値t_{max}も類似していた（それぞれ、6及び5時間で起こった）。両製剤共、空腹条件に比べて摂食条件で得られたAUC_{0-∞}及びC_{max}は被験者間ばらつき（幾何CV%）が高かった。LOZANOC製剤の場合、摂食条件での個々の被験者同士の最大及び最小暴露の差の大きさは、空腹条件に比べ高く、AUC_{0-∞}及びC_{max}は、それぞれ、5.8倍及び18.2倍であった。SPORANOX（登録商標）製剤の場合、被験者同士で観測された差は、AUC_{0-∞}が5.8倍、及びC_{max}が20.3倍であった。空腹条件で50mg LOZANOC製剤として、並びに摂食条件で100mg SPORANOX（登録商標）として投与したイトラコナゾールの相対的生物学的利用能の統計比較の概要を表42に示す。

30

表42-空腹条件で50mg LOZANOC及び摂食条件で100mg SPORANOX®(Itraconazole)を
投与後のイトラコナゾールの相対的生物学的利用能の統計比較

パラメータ	幾何LS平均		幾何LS平均の比 SUBA®:Sporanox® (90%CI)
	50mg SUBA®-itraconazole (摂食)	100mg Sporanox®(itraconazole) (摂食)	
AUC_{0-24} (ng·h/mL)	451	358	1.26 (1.03, 1.54)
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	650	593	1.10 (0.925, 1.30)
C_{max} (ng/mL)	63.6	36.2	1.76 (1.44, 2.14)
t_{max}^2 (h)	2.5	5	-2.50 (-3.00, -1.98)

10

²中央値差(空腹状態でのSUBA®-itraconazole-摂食状態でのSporanox®[itraconazole])

20

【0330】

AUC₀₋₂₄に基づくイトラコナゾールに対する全身暴露は、空腹条件で投与したSUBA（登録商標）製剤（50mg）と摂食条件で投与したSPORANOX（登録商標）製剤（100mg）で類似していた。統計解析から、SPORANOX（登録商標）製剤と比較して、LOZANOC製剤の方が、中央値 t_{max} は速く起こり、 C_{max} がより高いことが判明した。イトラコナゾールの被験者間ばらつき（幾何CV%、表42）は、空腹条件でLOZANOC製剤として投与した場合、摂食条件で投与したSPORANOX（登録商標）製剤と比較して、AUC₀₋₂₄がそれぞれ35%及び54%、 C_{max} がそれぞれ58%及び88%と低かった。個々の被験者同士の最大及び最小暴露の差の大きさも、LOZANOC製剤は、AUC₀₋₂₄及び C_{max} について、それぞれ、3.8倍及び8.8倍であり、SPORANOX（登録商標）製剤の場合のそれぞれ5.8倍、及び20.3倍と比較して低かった。

30

【0331】

イトラコナゾール暴露に対する食事条件の影響

イトラコナゾールの薬物動態に対する食事条件の影響の評価の概要を表43及び表44に示す。

表43-摂食及び空腹条件で50mg LOZANOCを投与後のイトラコナゾール暴露に対する食事条件の作用の統計比較

パラメータ	幾何LS平均		幾何LS平均の比 摂食:空腹 (90%CI)
	50mg SUBA®(itraconazole)カプセル		
	摂食	空腹	
AUC _{0-last} (ng.h/mL)	359	454	0.792 (0.718, 0.873)
AUC _{0-x} (ng.h/mL)	524	649	0.808 (0.734, 0.891)
C _{max} (ng/mL)	33.6	63.9	0.525 (0.446, 0.618)
t _{max} ^a (h)	6	2.5	4.23 (3.00, 5.00)

10

^a中央値差(摂食-空腹)

20

表44-摂食及び空腹条件で100mg SPORANOX®(Itraconazole)を投与後のイトラコナゾール暴露に対する食事条件の作用の統計比較

パラメータ	幾何LS平均		幾何LS平均の比 摂食:空腹 (90%CI)
	100mg Sporanox®(itraconazole)カプセル		
	摂食	空腹	
AUC _{0-last} (ng.h/mL)	358	733	0.488 (0.405, 0.587)
AUC _{0-x} (ng.h/mL)	567	866	0.654 (0.568, 0.754)
C _{max} (ng/mL)	36.2	63.8	0.568 (0.474, 0.681)
t _{max} ^a (h)	5	2.5	2.25 (1.75, 2.75)

30

^a中央値差(摂食-空腹)

40

【0332】

統計評価から、摂食条件で投与した場合、空腹条件と比較して、両製剤共に、イトラコナゾールのAUC_{0-tlast}、AUC_{0-x}及びC_{max}が低いことが判明した。食物作用は、SPORANOX（登録商標）製剤の方が、LOZANOC製剤と比較して顕著に現れ、摂食条件で、AUC_{0-x}は、それぞれ35%及び19%であった。C_{max}は、摂食条件で両製剤共に類似しており、空腹条件より43%～48%低かった。

【0333】

空腹及び摂食の両条件で、LOZANOC及びSPORANOX（登録商標）(itraconazole)製剤を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの血漿濃度の概要を図39（線形）及び40（対数変換）に示す。

50

【0334】

空腹条件で、LOZANOC及びSPORANOX（登録商標）（itraconazole）製剤を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの血漿濃度の概要を図41（線形）及び42（対数変換）に示す。

【0335】

摂食条件で、LOZANOC及びSPORANOX（登録商標）（itraconazole）製剤を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの血漿濃度の概要を図43（線形）及び44（対数変換）に示す。

【0336】

ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータを表45にまとめて示す。

10

【0337】

代謝物ヒドロキシイトラコナゾールは、空腹条件で、LOZANOC（50mg）及びSPORANOX（登録商標）（100mg）製剤を投与後に急速に形成され、定量可能な血漿レベルが、投与から0.5時間後に観測された。ヒドロキシイトラコナゾールの最大血漿濃度は、両製剤共に、3～4時間の中央値 t_{max} で起こり、個々の被験者その値は、投与後1.5～6時間であった。C $_{max}$ に達した後、ヒドロキシイトラコナゾールの血漿濃度は、明らかな単相様式で低下し、LOZANOC製剤の場合、消失相の開始は、おおむね投与後2.0～6.0時間であり、SPORANOX（登録商標）製剤の場合、投与後3.0～12.0時間であった。ヒドロキシイトラコナゾールの平均見掛け消失半減期は、6.4～10.0時間であり、個々の被験者では、それぞれ、3.1～15.6時間及び5.8～18.6時間の範囲の値であった。ヒドロキシイトラコナゾールに対する全身暴露は、LOZANOC及びSPORANOX（登録商標）製剤としてイトラコナゾールを投与後、いずれの場合も親薬物より高かった。代謝物の形成の程度は、摂食及び空腹条件で両製剤共に類似しており、これは、2.4～2.5のMRAUC及び2.0～2.1のMRC $_{max}$ を含む平均代謝比により示されている。

20

【0338】

空腹条件でのヒドロキシイトラコナゾールの相対的生物学的利用能の統計比較の概要を表46に示す。

表45-空腹及び摂食条件でLOZANOC及びSPORANOX®(Itraconazole)製剤を投与した後のヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧

パラメータ	処置			
	50mg SUBA®-itraconazole カプセル		100mg Sporanox®(itraconazole) カプセル	
	空腹 (N=35)	摂食 (N=36)	空腹 (N=36)	摂食 (N=36)
AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	1132 (45.5)	868 (49.1)	1802 (50.2)	890 (77.5)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1163 (44.7)	938 ^b (46.2)	1875 (47.6)	931 (74.4)
C _{max} (ng/mL)	129 (31.1)	71.2 (43.2)	137 (42.0)	76.7 (56.1)
t _{max} ^a (h)	3.00 (1.50-5.15)	8.00 (1.50-12.0)	4.00 (2.00-6.02)	6.00 (2.00-10.0)
t _{lag} ^a (h)	0.500 (0-1.00)	1.50 (0-8.02)	0.500 (0-1.00)	1.50 (0.500-4.00)
t _{1/2} (h)	6.44 (34.5)	7.15 ^b (27.7)	10.0 (27.8)	6.92 (28.8)
MR _{AUC}	2.51 (20.2)	2.42 (24.7)	2.46 (17.6)	2.49 (30.1)
MR _{Cmax}	2.01 (31.5)	2.12 (29.8)	2.14 (29.2)	2.12 (38.9)

10

20

幾何平均(CV%)データを表示する

N=試験対象である被験者の数

^a中央値(最小値-最大値)

^bN=34

30

表46-空腹条件で50mg LOZANOC及び100mg SPORANOX®(Itraconazole)を投与後の
ヒドロキシイトラコナゾールの相対的生物学的利用能の統計比較

パラメータ	幾何LS平均		幾何LS平均の比 SUBA®:Sporanox® (90%CI)
	50mg SUBA®-itraconazole	100mg Sporanox®(itraconazole)	
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1127	1802	0.625 (0.569, 0.687)
AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	1158	1875	0.618 (0.567, 0.673)
C _{max} (ng/mL)	128	137	0.935 (0.847, 1.03)
t _{max} ^a (h)	3	4	-0.508 (-1.00, -0.233)

10

^a中央値差(SUBA®-itraconazole-Sporanox®[itraconazole])

【0339】

20

親薬物に関しては、ヒドロキシイトラコナゾールに対する全身暴露の程度は、LOZANOC製剤として投与した場合、SPORANOX（登録商標）製剤と比較して低かった（AUCについては38%まで）。最大血漿濃度は、両製剤共に類似しており、LOZANOC及びSPORANOX（登録商標）製剤についてそれぞれ、投与後3及び4時間の中央値で到達した。被験者間ばらつき（幾何CV%、表47）は、いずれの製剤も空腹条件で高く、おおむね類似しており、AUC_{0-∞}が45%～48%で、C_{max}が、31%～42%であった。個々の被験者の最大及び最小暴露において、LOZANOC製剤の場合、AUC_{0-∞}及びC_{max}の差は5.5倍及び3.9倍、SPORANOX（登録商標）製剤の場合、7.8倍及び6.3倍であった。

【0340】

30

ヒドロキシイトラコナゾールに対する全身暴露（AUC及びC_{max}に基づく）は、親薬物と酷似しており、摂食条件で投与した場合、両製剤共に類似しており、また、空腹条件と比較して、より大きな被験者間ばらつき（幾何CV%）が認められた。空腹条件で50mg LOZANOCとして、及び摂食条件でSPORANOX（登録商標）として投与したヒドロキシイトラコナゾールの相対的生物学的利用能の統計比較の概要を表48に示す。

表47-摂食条件で50mg LOZANOC及び100mg SPORANOX®(Itraconazole)を投与後の
ヒドロキシイトラコナゾールの相対的生物学的利用能の統計比較

パラメータ	幾何LS平均		幾何LS平均の比 SUBA®:Sporanox® (90%CI)
	50mg SUBA®-itraconazole	100mg Sporanox®(itraconazole)	
$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·h/mL)	868	890	0.975 (0.809, 1.18)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	941	931	1.01 (0.838, 1.22)
C_{max} (ng/mL)	71.2	76.7	0.928 (0.791, 1.09)
t_{max}^a (h)	8	6	1.99 (0.975, 2.50)

^a中央値差(SUBA®-itraconazole-Sporanox®[itraconazole])

10

20

表48-空腹条件で50mg LOZANOC及び摂食条件で100mg SPORANOX®(Itraconazole)
を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの相対的生物学的利用能の
統計比較パラメータ

パラメータ	幾何LS平均		幾何LS平均の比 SUBA®:Sporanox® (90%CI)
	50mg SUBA®-itraconazole カプセル(空腹)	100mg Sporanox®(itraconazole) (摂食)	
$AUC_{0-t_{last}}$ (ng·h/mL)	1127	890	1.27 (1.07, 1.50)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	1159	931	1.24 (1.06, 1.46)
C_{max} (ng/mL)	128	76.7	1.67 (1.44, 1.93)
t_{max}^a (h)	3	6	-2.75 (-3.25, -2.25)

^a中央値差(空腹状態でのSUBA®-itraconazole-摂食状態でのSporanox®[itraconazole])

30

40

【 0 3 4 1 】

統計評価から、ヒドロキシイトラコナゾールの $AUC_{0-t_{last}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} に基づき、全身暴露は、SPORANOX (登録商標) (摂食) と比較して、LOZANOC 製剤 (空腹) の方が高いことが判明した。中央値 t_{max} は、SPORANOX (登録商標) (摂食) と比較して、SUBA (登録商標) 製剤 (空腹) の方が早く起こった。親薬物に関しては、ヒドロキシイトラコナゾールの被験者間ばらつき (幾何 CV %、表 4 6) は、各製剤で類似しており、一般に、空腹条件と比較して摂食条件の方が高かった。個々の被験者についての最大及び最小暴露の差の大きさは、LOZANOC 製

50

剤（空腹）の方が、S P O R A N O X（登録商標）（摂食）と比較して低く、A U C 0 - はそれぞれ 5 . 5 倍及び 3 . 9 倍で、C m a x が、それぞれ 1 2 . 5 倍及び 8 . 3 倍であった。

【 0 3 4 2 】

ヒドロキシイトラコナゾール暴露に対する食事条件の影響

ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態に対する食事条件の影響の評価を表 4 9 及び表 5 0 にまとめて示す。

【 0 3 4 3 】

親薬物に関しては、統計的評価から、ヒドロキシイトラコナゾールの A U C 0 - t l a s t、A U C 0 - 及び C m a x は、空腹条件と比較して、摂食条件で投与した場合、各製剤で低いことが判明した。食物作用は、L O Z A N O C 製剤に比べ S P O R A N O X（登録商標）製剤の方がより顕著に現れた。

10

表49-摂食及び空腹条件で50mg LOZANOCを投与後のヒドロキシイトラコナゾール暴露に対する食事条件の作用の統計比較

パラメータ	幾何LS平均		幾何LS平均の比 摂食:空腹 (90%CI)
	50mg SUBA®-itraconazoleカプセル		
	摂食	空腹	
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	868	1136	0.764 (0.705, 0.829)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	929	1170	0.794 (0.733, 0.861)
C _{max} (ng/mL)	71.2	129	0.553 (0.493, 0.622)
t _{max} ^a (h)	8	3	4.50 (3.50, 5.49)

20

30

^a中央値差(摂食-空腹)

表50-摂食及び空腹条件で100mg SPORANOX®(Itraconazole)を投与後の
ヒドロキシイトラコナゾール暴露に対する食事条件の作用の統計比較

パラメータ	幾何LS平均		幾何LS平均の比 摂食:空腹 (90%CI)
	100mg SUBA®-itraconazoleカプセル		
	摂食	空腹	
AUC _{0-24h} (ng.h/mL)	890	1802	0.494 (0.425, 0.574)
AUC _{0-∞} (ng.h/mL)	931	1875	0.497 (0.428, 0.576)
C _{max} (ng/mL)	76.7	137	0.561 (0.494, 0.636)
t _{max} ^a (h)	6	4	2.01 (1.51, 2.75)

^a中央値差(摂食-空腹)

10

20

【0344】

被験者間ばらつきは、両製剤共にイトラコナゾールAUC及びCmaxについて高かった。より高いばらつきが、空腹条件と比較して、摂食条件で、また、LOZANOC製剤と比較して、SPORANOX（登録商標）について認められた。

【0345】

イトラコナゾールを50mg LOZANOC製剤として空腹条件で投与した場合、摂食条件の100mg SPORANOX（登録商標）製剤と比較して、類似した総計暴露（AUC_{0-∞}）がもたらされ、Cmaxは約1.8倍高く、被験者間ばらつきは低かった。

【0346】

ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態は、摂食及び空腹条件で、LOZANOC及びSPORANOX（登録商標）製剤を投与後の親薬物の薬物動態を反映していた。

30

【0347】

有害事象の分析

頭痛は、最も多く報告された薬物関連の有害事象である。4人の被験者により、合計7つのエピソードが報告され、これらの被験者のうち3人が、少なくとも2つの処置期間で頭痛を報告した。1人の被験者は、摂食及び空腹の両条件で、100mg SPORANOX（登録商標）製剤を受けた後、軽度から中程度の頭痛の単一エピソードを経験し；1人の被験者は、摂食及び空腹の両条件で、50mg LOZANOC製剤を受けた後、軽度の頭痛の単一エピソードを経験し；1人の被験者は、50mg LOZANOC製剤（空腹条件）を受けた後、中程度の頭痛の単一エピソードを経験し；被験者23は、50mg LOZANOC製剤（空腹条件）及び100mg SPORANOX（登録商標）製剤（摂食条件）を受けた後、軽度から中程度の頭痛の単一エピソードを経験した。頭痛のエピソードは、投与後約2時間～6日の間に起こり、約3時間～7日間持続した。4人の被験者は全員、頭痛の治療のための併用薬（パラセタモール）を必要とした。

40

【0348】

疲労は、2番目に多く報告された薬物関連の有害事象であり、4人の被験者により単一エピソードが報告された（2人の被験者は、50mg LOZANOC製剤〔摂食条件〕を受けた後、また2人の被験者は、100mg SPORANOX（登録商標）製剤〔空腹条件〕を受けた後）。疲労のエピソードは全て軽度の重症度であり、治療なしで解消したが

50

、これらは、投与後 33 分～5 時間の間に起こり、30 分～約 23 時間持続した。この他に、2 人の被験者により報告された唯一の薬物関連の有害事象は、摂食条件で 50 mg LOZANOC 製剤を投与後の発疹であった。他の薬物関連の有害事象は全て、単一エピソードのみであり、眠気、腹痛及び唇の乾燥であった。

【0349】

論考

この試験では、摂食及び空腹の両条件で、50 mg LOZANOC 及び 100 mg SPORANOX (登録商標) (itraconazole) カプセル製剤として投与した場合のイトラコナゾールの相対的生物学的利用能を調べた。空腹条件で、臨床上用いられる 100 mg SPORANOX (登録商標) 製剤と比較して、50 mg LOZANOC としてイトラコナゾールを投与した場合、類似の最大血漿濃度をもたらすことが判明したが、全身暴露 (AUC に基づく) は、全体的に低かった。摂食条件では、イトラコナゾールに対する暴露は、両製剤共に空腹条件で認められるものより低かったが、食物は、LOZANOC と比較して、SPORANOX (登録商標) 製剤の方が大きな影響をもたらすことがわかり、AUC₀₋ 及び C_{max} は、両製剤で類似していた。

10

【0350】

AUC 及び C_{max} について被験者間ばらつきも、両方のイトラコナゾール製剤共高く、個々の被験者についての最大及び最小暴露の差の大きさと同様に、空腹条件に比べ摂食条件のほうが大きかった。しかし、摂食条件では、LOZANOC と比較して、SPORANOX (登録商標) 製剤の方が、より高い被験者間ばらつきが認められた。

20

【0351】

空腹条件での LOZANOC 製剤の投与は、イトラコナゾール暴露に関して、摂食条件での SPORANOX (登録商標) 製剤に対して利点を有することがわかった。LOZANOC 製剤は、要求されるイトラコナゾール用量の半分 (100 mg に対し 50 mg) の投与で、より迅速に C_{max} に到達し、しかも C_{max} が高く (1.8 倍以上)、類似の AUC₀₋、並びにより低い被験者間ばらつきをもたらした。

【0352】

50 mg LOZANOC 及び 100 mg SPORANOX (登録商標) 製剤としてのイトラコナゾールの単一経口用量は、安全で、本試験の健康な男性及び女性被験者により十分に忍容された。本試験中のいずれの有害事象も、薬物関連ではないと考えられた。本試験について報告された重篤な有害事象はなかった。全体として薬物関連の有害事象の発生は低く、摂食及び空腹の両条件で、LOZANOC 製剤の方が、SPORANOX (登録商標) 製剤に比べ若干高かった。

30

【0353】

両製剤共に、イトラコナゾール AUC 及び C_{max} について、被験者間ばらつきが認められた。空腹条件に比べ摂食条件で、また、LOZANOC 製剤に比べ SPORANOX (登録商標) に、より高いばらつきが認められた。

【0354】

空腹条件での 50 mg LOZANOC 製剤としてイトラコナゾールの投与は、摂食条件での 100 mg SPORANOX (登録商標) 製剤と比較して、類似の総計暴露 (AUC₀₋) をもたらし、C_{max} は約 1.8 倍高く、被験者間ばらつきは低かった。

40

【0355】

ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態は、摂食及び空腹条件で、LOZANOC 及び SPORANOX (登録商標) 製剤を投与後の親薬物の薬物動態を反映していた。

【0356】

50 mg LOZANOC 及び 100 mg SPORANOX (登録商標) 製剤として投与したイトラコナゾールの単一経口用量は、本試験の健康な男性及び女性被験者に投与した場合、安全で、十分に忍容されると考えられた。

【0357】

実施例 11：実施例 10 及び 9 に記載した試験のばらつき分析

50

実施した試験の主な目的は、SPORANOX（登録商標）100mgカプセルに対する本発明の経口固体剤形の50mgカプセルの生物学的利用能を評価することであった。しかし、本発明者らは、2つのSPORANOX（登録商標）100mgカプセル投与からのデータも、それ自身との「生物学的同等性」について評価した。この分析の結果を表51に示す。

表51-SPORANOX® 100mgカプセル第1及び第2オカレンスの「生物学的同等性」分析

	AUC比	C _{max} 比
Sporanox	0.802 (0.654-0.984)	0.792 (0.648-0.969)

10

【0358】

AUCデータは、平均値の比はちょうど80～125%の範囲内であったが、90%信頼区間の下限が、名目値の65.4%に過ぎなかったことを示している。さらに、AUC比の上限は、1.00に満たなかった。C_{max}データは類似していた（平均値の比は80%に非常に近く；90%CIの下限は64.8%；90%CIの上限は1.00に満たない）。データは、連続したSPORANOX（登録商標）100mgカプセル投与同士の生物学的利用能の差を示す。これは、SPORANOX（登録商標）100mgカプセルからのイトラコナゾールの生物学的利用能が、同じ被験者集団に別々の時機に投与した場合でも、大幅なばらつきを被りやすいことを明らかにしている。

20

【0359】

50mgカプセルの形態の本発明の経口固体剤形について対応する分析の結果を表52に示す。AUC平均値の比は、単位元に近く、90%CIは、80～125%の範囲内であった。C_{max}については、両投与共に被験者内CV%は、33.3%であり、従って、平均値の比に要求される90%CIは、0.80をわずかに下回ることになる。

30

表52-SUBACAP™ 50mgカプセル第1及び第2オカレンスの「生物学的同等性」分析

	AUC比	C _{max} 比
SUBACAP	0.985 (0.811-1.110)	0.901 (0.778-1.04)

40

【0360】

SPORANOX（登録商標）100mgカプセルからのイトラコナゾールの吸収は、大きなばらつきがあることがわかっている。ばらつきを低減することにより、処方者は、患者毎に達成される曝露に対する信頼性を高めることができる。ゆえに、本発明の経口固体剤形の50mgカプセルとSPORANOX（登録商標）100mgカプセルを比較する際、以下のことを理解するために臨床薬理学データを用いるのは妥当である：

1) 本発明の50mgカプセル経口固体剤形を受ける患者が、SPORANOX（登録商標）100mgカプセルを用いた場合の対応する確率と比較して、治療効果に必要な曝露より低い曝露を達成する確率。

50

2) 本発明の50mgカプセル経口固体剤形を受ける患者が、SPORANOX(登録商標)100mgカプセルを用いた場合の対応する確率と比較して、必要な暴露より高い暴露を達成する確率。

【0361】

このようにして本発明の経口固体剤形の50mgカプセルの性能を評価するために、データを個人レベルで分析した。従って、全て摂食状態での単一回投与後のAUC₀₋に基づく次の分析を以下に記載する。

【0362】

試験1(実施例9)及び試験2(実施例10)についての中央値、範囲及び4分位範囲(IQR)の分析。

1) 試験1でのAUC値の比較グラフ

2) 試験2でのAUC値の比較グラフ

3) 箱ひげ図及びパートレット(Bartlett)検定(製剤同士のばらつきの差を調べるため)

4) 試験1及び試験2についての最小阻害濃度(AUC/MIC)データ5に対するAUC₀₋の比

【0363】

Moultonら(Mouton, Dudleyら2005)による推奨に基づき、AUC₀₋を前記分析のために選択した。AUC₀₋に、AUC(0-t_{last})からの>30%外挿が必要であった場合には、データを除外した。

【0364】

表示する全ての箱ひげ図について、箱及びひげの高さは、AUCのばらつきを示す。箱ひげ図は、以下を示す：下側ヒンジ=25%分位数、中央=中央値(50%分位数)、上側ヒンジ=75%分位数。下側ひげ=下側ヒンジ-1.5×4分位範囲(IQR)、並びに上側ひげ=上側ヒンジ-1.5×IQR。下側及び上側ひげ外側のアウトライナーは、点として示す。

【0365】

パートレット検定(Snedecor及びCochran, (1989), Statistical Methods, Eighth Edition, Iowa State University Press)を用いて、k個のサンプルが、等しい分散を有するか否かを検定する。パートレット検定は、正規性からの逸脱に敏感である。パートレット検定では、2つの分布は、この分布の平均値又は中央値に関係なく、異なるばらつき(例えば、標準偏差を特徴とするもの)を有するという仮定を検証する。統計的有意性のカットオフとして、p値0.05を用いた。パートレット検定の結果を表53に示す結果の比較と共に、各箱ひげ図の下に示す。

【0366】

試験1

試験1における本発明の50mgカプセル経口固体剤形及びSPORANOX(登録商標)100mgカプセルAUC₀₋の中央値、IQR及び範囲を表に示す。対応する箱ひげ図を図45~47に示す。

10

20

30

40

表53-試験1における中央値、IQR及び範囲の分析

パラメータ	AUC _(0-∞) (ng·hr/ml)					
	本発明の50mgカプセル経口固体剤形			Sporanox		
	空腹	摂食	摂食及び空腹	空腹	摂食	摂食及び空腹
データポイントの数	N=25	N=26	N=50	N=33	n=28	N=58
中央値	699	515	632	868	527	765
IQR	534 - 812	394 - 681	472 - 755	701 - 1168	423 - 922	608 - 1092
Q ₂ -Q ₃	278	297	284	467	499	483
範囲	336-1267	249 - 1435	249-1435	576-2101	216 - 1254	216-2101

10

【0367】

非変換AUCの等分散性のパートレット検定により、0.002のp値が得られたが、これは、食物の摂取を含む、及び含まない各製剤の結果をプールした場合、分散が2つの製剤の間で有意に異なることを示している。図45から、本発明の50mgカプセル経口固体剤形は、SPORANOX（登録商標）100mgカプセル製剤より、ばらつきが少ないAUC_{0-∞}を有することが明らかである。

20

【0368】

図46の箱ひげ図から、本発明の50mgカプセル経口固体剤形は、摂食状態で、SPORANOX（登録商標）100mgカプセル製剤より、AUC_{0-∞}に関して、ばらつきが少ないことが明らかである。

【0369】

図47の箱ひげ図から、本発明の50mgカプセル経口固体剤形は、摂食状態で、SPORANOX（登録商標）100mgカプセル製剤より、ばらつきが少ないことが明らかである。

30

【0370】

図48の箱ひげ図から、本発明の50mgカプセル経口固体剤形は、いずれも空腹状態で、SPORANOX（登録商標）100mgカプセル製剤より、ばらつきが少ないことが明らかである。非変換AUCの等分散性のパートレット検定により、0.006のp値が得られたが、これは、空腹状態において、分散が2つの製剤の間で有意に異なることを示している。

【0371】

試験2

試験2における本発明の50mgカプセル経口固体剤形及びSPORANOX（登録商標）100mgカプセルAUC_{0-∞}の中央値、IQR及び範囲を表54に示す。対応する箱ひげ図分析を図49～50に示す。

40

表54-試験2(摂食のみ)における中央値、IQR及び範囲の分析

パラメータ	AUC _(0-∞) (ng·hr/ml)	
	本発明の50mgカプセル経口固体剤形	Sporanox
1回目の投与		
データポイントの数	n=32	n=38
中央値	505	765
IQR	416 - 882	456 - 1155
Q ₃ -Q ₁	466	699
範囲	299 - 1981	239 - 1816
2回目の投与		
データポイントの数	n=35	n=38
中央値	596	922
IQR	463 - 935	656 - 1211
Q ₃ -Q ₁	472	555
範囲	267 - 1723	289 - 6026

10

20

30

40

50

【0372】

非変換AUCの等分散性のパートレット検定により、 p 値 < 0.001 が得られたが、これは、各オカレンスの結果をプールした場合、分散が2つの製剤間で有意に異なることを示している。図49は、本発明の50mgカプセル経口固体剤形は、SPORANOX（登録商標）100mgカプセル製剤より、ばらつきが少ないことを示している。

【0373】

非変換AUCの等分散性のパートレット検定により、 p 値 < 0.001 が得られたが、これは、第2オカレンスについて、分散が2つの製剤間で有意に異なることを示している。図50は、本発明の50mgカプセル経口固体剤形が、SPORANOX（登録商標）100mgカプセル製剤より、ばらつきが少ないことを示しており、SPORANOX（登録商標）100mgカプセル群には2つの高い異常値が認められる。

【0374】

試験2は、反復試験であったため、2つの個別の投与同士の患者内ばらつきの調査も可能にした。2つのAUC_{0-∞}値間の差の絶対値(|m|)をデータペア毎に算出した。次に、これらのデータセットを用いて、SPORANOX（登録商標）100mgカプセル製剤と比較した本発明の50mgカプセル経口固体剤形の被験者内ばらつきを評価した（表55）。等級付けした絶対値を大きさに従ってプロットすると、Sporanoxに関連するより大きな被験者内ばらつきが容易に視覚化される（図51）。図51は、異常なSPORANOX（登録商標）100mgカプセル製剤絶対値4934ng·j/mlを除外していることに留意されたい。従って、投与の被験者内再現性に関して、本発明の経口固体剤形に有利な著しい差があると結論付けることができる。

【0375】

前述したように、パートレット検定により、2つの分布が、この分布の平均値又は中央値に関係なく、異なるばらつき（例えば、標準偏差を特徴とするもの）を有するという仮定を検証する。統計的有意性のカットオフとして、 p 値0.05を用いた。表56に、試験1及び2でのAUC分布から得られるパートレット検定の結果の一覧を示す。

表55-試験2-本発明の50mgカプセル経口固体剤形対SPORANOX® 100mgカプセル製剤における AUC_{0-∞}値の被験者内ばらつき

パラメータ	AUC _(0-∞) の被験者内ばらつき (ng・hr/ml)	
	本発明の50mgカプセル 経口固体剤形	Sporanox
再現値の数	n=28	n=31
∑ _{i=1} ⁿ x _i	4141	18091
算術平均	147.9	583.6
幾何平均	60.5	320.8
中央値	77	337
IQR	16 - 258	132 - 585
範囲	1 - 624	33 - 4934

パートレット検定結果	p<0.001
------------	---------

10

20

表56-パートレット検定結果-試験1及び試験2の一覧

試験	比較	p値
1	本発明の50mgカプセル経口固体剤形対Sporanox-摂食及び空腹状態をプール	0.002*
	本発明の50mgカプセル経口固体剤形対Sporanox-摂食状態のみ	0.494
	本発明の50mgカプセル経口固体剤形対Sporanox-空腹状態のみ	0.087
	空腹状態での本発明の50mgカプセル経口固体剤形対摂食状態でのSporanox	0.006*
2	本発明の50mgカプセル経口固体剤形対Sporanox-両オカレンスをプール	<0.001*
	本発明の50mgカプセル経口固体剤形対Sporanox-第1オカレンス	0.660
	本発明の50mgカプセル経口固体剤形対Sporanox-第2オカレンス	<0.001*

30

*p<0.05であれば、統計的に有意である

【0376】

表56の考察から以下の結論を導き出すことができる：

40

1) 試験1において、摂食及び空腹状態のデータをプールすると、本発明の50mgカプセル経口固体剤形のAUC_{0-∞}の分散は、SPORANOX（登録商標）100mgカプセルより有意に低い、これは、一部には、本発明の50mgカプセル経口固体剤形を空腹状態で投与した場合、分散が、摂食状態でのSPORANOX（登録商標）100mgカプセルと比べて有意に低いためである。

2) 試験2において、本発明の50mgカプセル経口固体剤形のAUC_{0-∞}の分散は、SPORANOX（登録商標）100mgカプセルについて観測された「第2オカレンス」作用のために、SPORANOX（登録商標）100mgカプセルより有意に低い、この作用は、本発明の50mgカプセル経口固体剤形には認められない。

【0377】

50

このように、本発明の50mgカプセル経口固体剤形の投与後の暴露は、摂食又は空腹状態のいずれで摂取したかとは関係なく、SPORANOX（登録商標）100mgカプセルより高い信頼度で予測できると考えられる。

【0378】

箱ひげ図分析はまた、SPORANOX（登録商標）100mgカプセルより、本発明の50mgカプセル経口固体剤形から送達される薬物の方が少ないことも示すことに気付かれるであろう。しかし、この所見は、試験1及び試験2から実施される生物学的同等性分析と一致しており（表57）、ここで、摂食状態での本発明の50mgカプセル経口固体剤形からのAUC_(0-72h)暴露は、試験1では生物学的に同等であり、試験2では20%超低かった。

10

表57-試験1及び試験2における本発明の経口固体剤形の50mgカプセル投与及びSPORANOX® 100mgカプセルの相対的生物学的利用能

試験	食事状態	AUC _(0-72h) 比(SUBACAP/Sporanox) (90% CI)
1	摂食	1.00 (0.827, 1.22)
	空腹	0.611 (0.557, 0.676)
2	摂食	0.774 (0.696, 0.861)

20

【0379】

箱ひげ図以外に、生のAUC₀₋データを調べる別の方法は、サイズに従ってこれらを等級付けして、プロットすることである。図52は、本発明の50mgカプセル経口固体剤形及びSPORANOX（登録商標）100mgカプセルに対する暴露が、最小量の薬物を吸収する被験者の50%でほぼ同じであることを示す。

【0380】

最大量の薬物を吸収する被験者の50%において、SPORANOX（登録商標）100mgカプセルに対するやや高い暴露がある（2倍の量の薬物がSPORANOX（登録商標）100mgカプセル中に存在することを考えれば、予想通り）。

30

【0381】

実施例12 - 摂食条件下で、SUBA（登録商標）-itraconazole 50mgカプセルをSPORANOX（登録商標）(Itraconazole) 100mgと比較する生物学的利用能試験

試験の理論的根拠

この試験は、LOZANOC（SUBA（登録商標）-itraconazole）とSPORANOX（登録商標）の生物学的同等性を決定するために実施した。増強された生物学的利用能のために、50mg用量のSUBA（登録商標）-itraconazoleは、より低い被験者間及び被験者内ばらつきで、100mgのSPORANOX（登録商標）投与後に観測されるものと同様のイトラコナゾールへの暴露をもたらすことがわかっている。標準製剤（SPORANOX（登録商標））は被験者内ばらつきが高いことがわかっているため、この試験では、反復2治療、4期間、2シーケンス試験デザインを用いて、2つの製剤（すなわち、100mgのSPORANOX（登録商標）と比較した50mg用量のLOZANOC）の生物学的同等性を評価する。さらに、本試験は、食物と一緒に投与すると、イトラコナゾールの生物学的利用能がほぼ2倍になることがわかっていることから、摂食条件下で実施する。

40

【0382】

50

この試験は、主な目標が、偏りを被らないと考えられる薬物動態パラメータに基づくものであるため、オープンラベルで、分析的には盲検である。被験者間ばらつきの影響を最小限にするために、クロスオーバーデザインを選択した。等数の被験者が、2つのシーケンスの各々で同じ順序で処置を受けるように、被験者をランダム化した。S P O R A N O X (登録商標) イトラコナゾールは、非常にばらつきの大きい薬剤であると考えられるため、S P O R A N O X (登録商標) イトラコナゾールの最大観測血漿濃度 (C m a x) の被験者内ばらつきを評価するために反復クロスオーバーデザインとして本試験を実施した。C m a x の被験者内ばらつきが、30%を超えることが判明したら、生物学的同等性の許容基準を広げることができる。各処置期間で、投与後120時間までの血液採取により、イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの予想見掛け血漿最終消失半減期 (t 1 / 2) : それぞれ、22時間及び7時間に基づき、イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータを適切に表すことが可能になる。本試験では14日のウォッシュアウト期間を選択したが、これは、次の処置期間が開始する前に、被験者の血流から、前の処置期間で投与された用量のイトラコナゾールが排出されることを確実にするのに適切な時間量であるとみなされたためである。

10

【0383】

試験デザイン

これは、健康な男性及び女性被験者における2処理、4期間、2シーケンス、単一用量、クロスオーバー、ランダム化、反復デザインの生物学的同等性試験である。合計48人の被験者が本試験に参加した。最初の投与前の28日の期間内にスクリーニングを実施した。各用量の投与の間に最低14日の間隔をあけた。被験者は、処置期間4において、その第6日の来院時に実施される試験後来院評価を受けた。

20

【0384】

試験処置

試験製剤：50mg イトラコナゾールを含有するカプセル (L O Z A N O C)。

標準製剤：100mg カプセル S P O R A N O X (登録商標) (i t r a c o n a z o l e)

各処置期間において、被験者は、次の2つの処置のうち1つを受けた：

処置A：高脂肪朝食後に1x50mg L O Z A N O Cカプセルを投与。

処置B：高脂肪朝食後に1x100mg L O Z A N O Cカプセルを投与。

30

【0385】

各被験者は、ランダム化スケジュールに従い、2つの処置期間中に処置Aを、また2つの処置期間中に処置Bを受けた。

【0386】

各用量の投与から1、2、3、3.5、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、8、10、12、24、36、48、72、96及び120時間後に血液サンプルを採取した。採取から1時間以内に、約4、1500gで10分間サンプルを遠心分離した。血清を-20で保存した。

【0387】

サンプル分析

血漿サンプル中のイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの分析は、承認された分析方法を用いて、Covance Laboratories Europe (CLE), Harrogate, UKの生物分析サービス局 (Department of Bioanalytical Services) により実施された。固相抽出により血漿サンプルを調製した。遠心分離した溶出液を、タンデム質量分析検出を用いた液体クロマトグラフィー (LC-MS/MS) により定量した。

40

【0388】

薬物動態分析

WinNonlin Professional Version 5.2 (Pharsight Corporation, Mountain View, Californ

50

ia, USA)を用いて、Covance CRUにより薬物動態分析が実施された。ノンコンパートメント方法を用いて、イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールの血漿濃度から薬物動態パラメータを決定した。

【0389】

決定された薬物動態パラメータを表1に示す。

【0390】

生物学同等性の評価のために、50mg SUBA(登録商標)イトラコナゾールを試験製剤とし、100mg SPORANOX(登録商標)を標準製剤とした。イトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールについて個別に統計解析を実施した。薬物動態パラメータAUC0-72h、AUC0-tlast、AUC0-、及びCmaxを対数変換した後、繰り返し測定、線形混合効果モデルを用いて分析した。この場合、製剤、期間及びシーケンスを固定因子として、またシーケンス内被験者をランダム効果としてみなした。このモデルから、最小2乗(LS)平均推定値の差及びこの差について対応する90%信頼区間(CI)を推定し、これらの値を対数スケールから逆変換して、幾何平均の比及びこれら平均値の比の90%CIの推定値を求めた。

10

【0391】

AUC0-72hの処置比(試験/標準)の90%CIが、イトラコナゾールについて0.80~1.25の範囲内に含まれていれば、製剤を生物学的に同等性であるとみなすことができる。標準製剤は非常にばらつきの大きい薬剤であると考えられるため、Cmaxの90%CI生物学的同等性許容範囲を拡張した。拡張の範囲は、Cmaxについて算出された被験者内ばらつき(CV%)に基づいた。欧州医薬品庁ガイダンス7(European Medicines Agency(EMA) Guidance 7)に従い許容される拡大Cmax下限及び上限を表58に示す。

20

表58-信頼区間許容範囲

被験者内ばらつきCV(%)	下限	上限
30	80.00	125.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
≥50	69.84	143.19

30

【0392】

モデルの適性を評価するために、残差プロットを作成した。このモデルを用いて、各処置について被験者内及び被験者間ばらつきを調べた。

40

【0393】

薬物動態分析

各々2回の投与時機で、摂食条件下、2つの異なる製剤(SUBA(登録商標)-itraconazole及びSPORANOX(登録商標)[Itraconazole])を投与後のイトラコナゾールの単一経口用量の薬物動態

各々2回の投与機会、摂食状態条件下、SUBA(登録商標)-itraconazole及びSPORANOX(登録商標)(itraconazole)を投与後のイトラコナゾールの血漿濃度の一覧を図53(線形)及び54(対数変換)に示す。

【0394】

イトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧を表59に示す。

50

【0395】

摂食条件下で、SUBA（登録商標）（50mg）及びSPORANOX（登録商標）（100mg）を経口投与した後、イトラコナゾールは着実に吸収され、投与から1.0時間後に血漿中に出現した。SUBA（登録商標）及びSPORANOX（登録商標）製剤の中央値 t_{max} （それぞれ、5.50及び5.00時間で起こった）は類似しており、個々の被験者の値は、それぞれ、投与後1.0～24.0時間及び1.0～10.0時間の範囲であった。平均最大血漿濃度は、SUBA（登録商標）製剤の方が、SPORANOX（登録商標）より低く、それぞれ、41.4ng/ml及び52.8ng/mlであった。C $_{max}$ に達した後、血漿濃度は、明らかな二相様式で低下し、消失相の開始は、両製剤共に、投与後おおむね12～24時間後に起こり、平均 $t_{1/2}$ は、SUBA（登録商標）及びSPORANOX（登録商標）製剤について、それぞれ、20.2及び23.9時間（個々の被験者の範囲は、それぞれ、9.57～46.4時間及び10.8～45.7時間の範囲）であった。

10

【0396】

一般に、幾何CV%から評価されるように、製剤の各々で、AUC $_{0-72h}$ 、AUC $_{0-t_{last}}$ 、AUC $_{0-}$ 及びC $_{max}$ について高い被験者間ばらつきが認められた。しかし、総計暴露の被験者間ばらつきは、SUBA（登録商標）製剤の方が、SPORANOX（登録商標）より一貫して低く、それぞれ、AUC $_{0-72h}$ については41.8%及び59.8%、AUC $_{0-t_{last}}$ については57.7%及び84.7%、AUC $_{0-}$ については51.3%及び67.0%の値であった。C $_{max}$ の被験者間ばらつきは、SUBA（登録商標）及びSPORANOX（登録商標）製剤で類似していた（それぞれ、59.8%及び65.2%）。

20

【0397】

イトラコナゾールの薬物動態パラメータについてのオカレンスの統計解析の概要を表60に示す。

表59-摂食条件下でSUBA®-itraconazole及びSPORANOX®(Itraconazole)製剤を
投与後のイトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧

パラメータ	処置					
	摂食状態での50mg SUBA®カプセル			摂食状態での100mg Sporanox®カプセル		
	オカレンス1	オカレンス2	平均	オカレンス1	オカレンス2	平均
AUC _{0-72h} (ng・h/mL)	547 (42.3)	536 (41.9)	552 (41.8)	637 (52.4)	794 (64.7)	712 (59.8)
N	40	41	81	39	40	79
AUC _{0-last} (ng・h/mL)	465 (60.7)	496 (55.0)	480 (57.7)	535 (81.4)	683 (86.1)	604 (84.7)
N	47	47	94	47	47	94
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	608 (52.8)	625 (50.8)	616 (51.3)	733 (61.8)	919 (70.2)	822 (67.0)
N	32	34	66	37	38	75
C _{max} (ng/mL)	39.3 (63.0)	43.6 (56.6)	41.4 (59.8)	47.0 (61.2)	59.3 (67.1)	52.8 (65.2)
N	47	47	94	47	47	94
t _{max} ^a (h)	5.50 (2.00-12.0)	5.50 (1.00-24.0)	5.50 (1.00-24.0)	5.00 (1.00-10.0)	5.00 (1.00-10.0)	5.00 (1.00-10.0)
N	47	47	94	47	47	94
t _{lag} ^a (h)	2.00 (0-8.00)	1.00 (0-8.00)	2.00 (0-8.00)	1.00 (0-4.00)	1.00 (0-4.00)	1.00 (0-4.00)
N	47	47	94	47	47	94
t _{1/2} (h)	20.2 (37.6)	20.2 (41.9)	20.2 (39.5)	23.3 (47.6)	24.5 (40.5)	23.9 (43.9)
N	32	34	66	37	38	75
CL/F (mL/分)	1371 (52.8)	1334 (50.8)	1352 (51.3)	2275 (61.8)	1813 (70.2)	2028 (67.0)
N	32	34	66	37	38	75
V ₂ /F (L)	2400 (30.6)	2332 (29.8)	2365 (30.0)	4598 (37.5)	3845 (54.3)	4000 (47.3)
N	32	34	66	37	38	75

幾何平均(CV%)データを表示する。

N=試験対象である被験者の数、AUC_{0-72h}=投与後0時間から72時間までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-last}=0時間から最終定量可能濃度までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}=0時間から無限大までの血漿濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最大血漿濃度、t_{max}=最大血漿濃度の時間、t_{lag}=吸収開始までの時間、t_{1/2}=見掛け血漿終末消失相半減期、CL/F=見掛け全身血漿クリアランス、V₂/F=終末相中の見掛け分布容積。

^a中央値(最小値-最大値)。

10

20

30

40

表60-イトラコナゾールの薬物動態パラメータのオカレンス分析

パラメータ	処置	幾何LS平均		比(オカレンス1:オカレンス2) (90%CI)
		オカレンス1	オカレンス2	
AUC _{0-72h} (ng・h/mL)	摂食状態での50mg SUBA®カプセル	539	546	0.987 (0.914, 1.07)
	摂食状態での100mg Sporanox®カプセル	615	780	0.789 (0.672, 0.925)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	摂食状態での50mg SUBA®カプセル	464	496	0.936 (0.851, 1.03)
	摂食状態での100mg Sporanox®カプセル	533	680	0.784 (0.665, 0.925)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	摂食状態での50mg SUBA®カプセル	593	631	0.939 (0.854, 1.03)
	摂食状態での100mg Sporanox®カプセル	703	911	0.771 (0.645, 0.921)
C _{max} (ng/mL)	摂食状態での50mg SUBA®カプセル	39.2	43.5	0.902 (0.807, 1.01)
	摂食状態での100mg Sporanox®カプセル	46.8	59.1	0.792 (0.704, 0.891)

AUC_{0-72h}=投与後0時間から72時間までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-tlast}=0時間から最終定量可能濃度までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}=0時間から無限大までの血漿濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最大血漿濃度、LS=最小2乗

10

20

【0398】

統計解析から、50mg SUBA（登録商標）製剤からの全身暴露（AUC及びC_{max}に基づく）は、SPORANOX（登録商標）のそれより、投与オカレンス間のばらつきが小さいことがわかった（図55）。SUBA（登録商標）製剤の幾何LS平均値の比は、単位元（0.902～0.987の範囲）に近かったのに対し；SPORANOX（登録商標）の比は、オカレンス2で認められる、より高い暴露のために、かなり低かった（0.771～0.792の範囲）。個々の被験者のプロフィールの考察から、2人の被験者（被験者27及び被験者42）が、異常な結果を有することが判明した。100mg SPORANOX（登録商標）による投与オカレンス間の暴露及びばらつきの増加は、これらの値によって部分的に説明することができる（表61）。

30

【0399】

摂食条件でのイトラコナゾールの生物学的同等性の統計解析を表62に示す。

表61-100mgSPORANOX®を投与後に異常値を示す被験者の薬物動態パラメータ

パラメータ	被験者27		被験者42	
	オカレンス1	オカレンス2	オカレンス1	オカレンス2
AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	1209	2449	904	4842
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	1389	2883	980	5601
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1519	3232	1092	6026
C _{max} (ng/mL)	108	171	83.4	329

AUC_{0-72h} = 投与後0時間から72時間までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-last} = 0時間から最終定量可能濃度までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞} = 0時間から無限大までの血漿濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最大血漿濃度

表62-摂食条件下で50mg SUBA®-itraconazole及び100mg SPORANOX®(itraconazole)を投与後のイトラコナゾールの薬物動態パラメータの生物学的同等性分析

パラメータ	幾何LS平均		比(摂食状態での50mg SUBA®カプセル: 摂食状態での 100mg Sporanox®カプセル) (90%CI)	被験者内ばらつきCV(%) (90%CI)	
	摂食状態での 50mg SUBA® カプセル	摂食状態での 100mg Sporanox® カプセル		摂食状態での 50mg SUBA® カプセル	摂食状態での 100mg Sporanox® カプセル
AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	536	692	0.774 (0.696, 0.861)	20.9 (17.4, 26.3)	44.8 (36.9, 57.6)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	479	602	0.797 (0.704, 0.901)	27.8 (23.6, 34.0)	51.2 (43.1, 63.7)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	611	800	0.763 (0.678, 0.859)	22.2 (18.1, 29.3)	47.4 (38.7, 62.1)
C _{max} (ng/mL)	41.3	52.6	0.785 (0.695, 0.888)	33.3 (28.3, 40.9)	35.5 (30.1, 43.5)

AUC_{0-72h} = 投与後0時間から72時間までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-last} = 0時間から最終定量可能濃度までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞} = 0時間から無限大までの血漿濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最大血漿濃度

【 0 4 0 0 】

全身暴露 (AUC及びC_{max}に基づく)の統計解析から、50mg SUBA (登録商標)カプセルは、イトラコナゾールに関して、100mg SPORANOX (登録商標)カプセルと生物学的に同等ではないことがわかった。AUCの測定値については、幾何平均値の比は0.763~0.797の範囲であり、幾何LS平均比の関連90%CIのいずれも、0.80~1.25の予め定めた同等性限界内に完全に含まれるものはなかった

。Cmaxについては、幾何LS平均比の比は、0.785であり、SUBA（登録商標）及びSPORANOX（登録商標）製剤の被験者内CV%は、それぞれ、33.3%及び35.5%であった。従って、標準製剤及び被験者内CV%に基づき、0.746～1.340の拡張された同等性範囲の使用が可能になったため、Cmaxに関して生物学的同等性を断定することはできない。

【0401】

総計暴露の被験者内ばらつきは、SUBA（登録商標）製剤の方が、SPORANOX（登録商標）よりかなり低く、それぞれ、AUC0-72hについては20.9%及び44.8%、AUC0-tlastについては27.8%及び51.2%、AUC0-については22.2%及び47.4%の値であった。各AUC測定値で、2つの製剤について得られた90%信頼区間範囲に重複はなかった。従って、被験者内ばらつきの差は、90%レベルで統計的に有意であった。

10

【0402】

Cmaxの被験者内ばらつきは、SUBA（登録商標）及びSPORANOX（登録商標）製剤共に類似していた（それぞれ、33.3%及び35.5%）。

【0403】

各々2回の投与時機で、摂食条件下、2つの異なる製剤（SUBA（登録商標）-itraconazole及びSPORANOX（登録商標）[Itraconazole]）を投与後のヒドロキシトラコナゾールの単一経口用量の薬物動態

各々2回の投与時機で、摂食条件下、SUBA（登録商標）-itraconazole及びSPORANOX（登録商標）(itraconazole)製剤を投与後のヒドロキシトラコナゾールの血漿濃度を図56（線形）及び57（対数変換）にまとめて示す。

20

【0404】

ヒドロキシトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧を表63に示す。

表63-摂食条件下でSUBA®-itraconazole及びSPORANOX®(Itraconazole)製剤を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータの一覧

パラメータ	処置					
	摂食状態での50mg SUBA®カプセル			摂食状態での100mg Sporanox®カプセル		
	オカレンス1	オカレンス2	平均	オカレンス1	オカレンス2	平均
AUC _{0-72h} (ng h/mL)	1089 (54.2)	1159 (49.3)	1123 (51.6)	1212 (72.8)	1492 (82.2)	1345 (78.1)
N	46	45	91	47	47	94
AUC _{0-last} (ng h/mL)	1025 (59.3)	1073 (54.9)	1049 (56.8)	1173 (75.8)	1455 (85.6)	1307 (81.4)
N	47	47	94	47	47	94
AUC _{0-∞} (ng h/mL)	1098 (55.5)	1169 (50.1)	1133 (52.6)	1223 (73.9)	1509 (84.2)	1358 (79.7)
N	46	45	91	47	47	94
C _{max} (ng/mL)	78.7 (36.3)	82.6 (35.8)	80.6 (35.9)	90.3 (43.1)	106 (50.2)	97.8 (47.3)
N	47	47	94	47	47	94
t _{max} ^a (h)	6.50 (2.00-24.3)	6.50 (2.00-24.0)	6.50 (2.00-24.3)	5.50 (2.00-10.0)	5.00 (2.00-10.0)	5.50 (3.00-10.0)
N	47	47	94	47	47	94
t _{lag} ^a (h)	1.00 (0-7.00)	1.00 (0-5.50)	1.00 (0-7.00)	1.00 (0-4.00)	1.00 (0-3.50)	1.00 (0-4.00)
N	47	47	94	47	47	94
t _{1/2} (h)	7.99 (32.8)	8.16 (29.7)	8.07 (31.1)	8.25 (34.6)	8.54 (35.1)	8.40 (34.7)
N	46	45	91	47	47	94
MR _{AUC}	2.00 (17.4)	1.97 (17.4)	1.98 (17.2)	1.97 (18.7)	1.95 (17.2)	1.96 (16.8)
N	32	34	66	37	38	75
MR _{C_{max}}	2.00 (32.3)	1.90 (28.9)	1.95 (30.8)	1.92 (28.0)	1.78 (26.6)	1.85 (27.4)
N	47	47	94	47	47	94

幾何平均(CV%)データを表示する。

N=試験対象である被験者の数、AUC_{0-72h}=投与後0時間から72時間までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-last}=0時間から最終定量可能濃度までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}=0時間から無限大までの血漿濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最大血漿濃度、t_{max}=最大血漿濃度の時間、t_{lag}=吸収開始までの時間、t_{1/2}=見掛け血漿終末消失相半減期、MR_{AUC}=AUCに基づく代謝率、MR_{C_{max}}=C_{max}に基づく代謝率
^a中央値(最小値-最大値)。

【 0 4 0 5 】

摂食条件下で、SUBA（登録商標）（50mg）及びSPORANOX（登録商標）（100mg）製剤を経口投与した後、ヒドロキシイトラコナゾールは着実に形成され、各製剤での出現は、類似しており（それぞれ、6.50及び5.50時間で起こった）、個々の被験者の値は、それぞれ、投与後2.0～24.3時間及び2.0～10.0時間の範囲であった。平均最大血漿濃度は、SUBA（登録商標）製剤の方が、SPORAN

O X (登録商標) より低く、それぞれ、 80.6 ng/ml 及び 97.8 ng/ml であった。C max に達した後、ヒドロキシイトラコナゾールの血漿濃度は、明らかな単相様式で低下し、消失相の開始は、両製剤共に、投与後おおむね 8 ~ 12 時間に起こり、平均 $t_{1/2}$ は、SUBA (登録商標) 及び SPORANOX (登録商標) 製剤について、それぞれ、8.07 及び 8.40 時間 (個々の被験者の範囲は、それぞれ、4.59 ~ 19.2 時間及び 4.15 ~ 21.5 時間の範囲) であった。ヒドロキシイトラコナゾールに対する全身暴露は、SUBA (登録商標) 及び SPORANOX (登録商標) 製剤としてイトラコナゾールを投与後、いずれも親薬物より高かった。代謝物の形成度は、1.95 ~ 2.0 の MRAUC 及び 1.78 ~ 2.0 の MR Cmax を含む平均代謝比により示されるように、両製剤共に類似していた。

10

【0406】

一般に、幾何 CV % から評価されるように、AUC_{0-72h}、AUC_{0-tlast} 及び AUC₀₋ について高い被験者間ばらつきが認められ、SUBA (登録商標) 製剤の Cmax の被験者間ばらつきは中程度であった。暴露の被験者間ばらつきは、SUBA (登録商標) 製剤の方が、SPORANOX (登録商標) より低く、それぞれ、AUC_{0-72h} については 51.6 % 及び 78.1 %、AUC_{0-tlast} については 56.8 % 及び 81.4 %、AUC₀₋ については 52.6 % 及び 79.7 %、Cmax については 35.9 % 及び 47.3 % の値であった。

【0407】

ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータについてのオカレンスの統計解析の概要を表 64 に示す。

20

【0408】

イトラコナゾールの薬物動態パラメータから認められるように、被験者 27 及び 42 は、投与オカレンス 2 の AUC 測定値でも異常な結果を示している。

【0409】

摂食条件でのヒドロキシイトラコナゾールの生物学的同等性の統計解析の概要を表 65 に示す。

表64-ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータのオカレンス分析

30

パラメータ	処置	幾何LS平均		比(オカレンス1:オカレンス2) (90%CI)
		オカレンス1	オカレンス2	
AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	摂食状態での50mg SUBA®カプセル	1085	1144	0.949 (0.867, 1.04)
	摂食状態での100mg Sporanox®カプセル	1206	1485	0.813 (0.704, 0.938)
AUC _{0-tlast} (ng·h/mL)	摂食状態での50mg SUBA®カプセル	1022	1071	0.954 (0.873, 1.04)
	摂食状態での100mg Sporanox®カプセル	1167	1448	0.806 (0.695, 0.935)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	摂食状態での50mg SUBA®カプセル	1094	1153	0.949 (0.868, 1.04)
	摂食状態での100mg Sporanox®カプセル	1217	1501	0.811 (0.701, 0.938)
C _{max} (ng/mL)	摂食状態での50mg SUBA®カプセル	78.5	82.4	0.952 (0.876, 1.04)
	摂食状態での100mg Sporanox®カプセル	90.1	105	0.854 (0.767, 0.951)

40

AUC_{0-72h} = 投与後0時間から72時間までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-tlast} = 0時間から最終定量可能濃度までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞} = 0時間から無限大までの血漿濃度-時間曲線下面積、C_{max} = 最大血漿濃度、LS = 最小2乗

表65-摂食条件下で50mg SUBA®-itraconazole及び100mg SPORANOX®(itraconazole)を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態パラメータの生物学的同等性分析

パラメータ	幾何LS平均		比(摂食状態での50mg SUBA®カプセル: 摂食状態での 100mg Sporanox®カプセル) (90%CI)	被験者内ばらつきCV(%) (90%CI)	
	摂食状態での 50mg SUBA® カプセル	摂食状態での 100mg Sporanox® カプセル		摂食状態での 50mg SUBA® カプセル	摂食状態での 100mg Sporanox® カプセル
AUC _{0-72h} (ng·h/mL)	1108	1338	0.828 (0.737, 0.929)	25.8 (21.9, 31.7)	44.0 (37.2, 54.4)
AUC _{0-last} (ng·h/mL)	1046	1300	0.805 (0.716, 0.905)	26.1 (22.2, 31.9)	45.7 (38.6, 56.6)
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	1117	1352	0.826 (0.736, 0.927)	25.9 (22.0, 31.8)	44.5 (37.6, 55.0)
C _{max} (ng/mL)	80.4	97.5	0.825 (0.754, 0.904)	24.7 (21.0, 30.1)	32.1 (27.3, 39.3)

AUC_{0-72h}=投与後0時間から72時間までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-last}=0時間から最終定量可能濃度までの血漿濃度-時間曲線下面積、AUC_{0-∞}=0時間から無限大までの血漿濃度-時間曲線下面積、C_{max}=最大血漿濃度

10

20

【0410】

50mg SUBA (登録商標)カプセルを用いた場合のヒドロキシイトラコナゾールに対する全身暴露(AUC及びC_{max}に基づく)の統計解析は、100mg SPORANOX (登録商標)カプセルを用いたものより低かった。AUC測定値については、幾何平均値の比は、0.805~0.828の範囲であり、関連90%CIは、単位元(unit)を除外した。同様に、C_{max}についても、幾何平均の比は、0.825であり、関連90%CIは、単位元(unit)を除外した。

【0411】

総計暴露の被験者内ばらつきは、SUBA (登録商標)製剤の方が、SPORANOX (登録商標)よりかなり低く、それぞれ、AUC_{0-72h}については25.8%及び44.0%、AUC_{0-last}については26.1%及び45.7%、AUC_{0-∞}については25.9%及び44.5%の値であった。各AUC測定値で、2つの製剤について得られた90%信頼区間範囲に重複はなかった。従って、被験者内ばらつきの差は、90%レベルで統計的に有意であった。

30

【0412】

C_{max}の被験者内ばらつきは、SUBA (登録商標)の方が、SPORANOX (登録商標)より低く、それぞれ、24.7%及び32.1%の値であった。しかし、この差は、90%レベルで統計的に有意ではなかった。

40

【0413】

摂食条件下でSUBA (登録商標)イトラコナゾール製剤として投与した場合、イトラコナゾールに対する全身暴露(AUC及びC_{max}に基づく)は、SPORANOX (登録商標)製剤と比較して20%~24%低かった(それぞれ、AUC_{0-72h}、536 ng·h/mL及び692 ng·h/mL; AUC_{0-last}、479 ng·h/mL及び602 ng·h/mL; AUC_{0-∞}、611 ng·h/mL及び800 ng·h/mL; 並びにC_{max}、41.3 ng·h/mL及び52.6 ng·h/mL)。

【0414】

両製剤共に、イトラコナゾールAUC及びC_{max}について被験者間ばらつきが認められた。しかし、総計暴露の被験者間ばらつきは、SUBA (登録商標)製剤の方が、SPORANOX (登録商標)製剤より一貫して低かった。

50

【0415】

SUBA（登録商標）製剤の全身暴露は、100mg SPORANOX（登録商標）のそれより、投与オカレンス間でばらつきがかなり小さかった。

【0416】

イトラコナゾールに対する総計暴露の被験者内ばらつきは、90%レベルで、SPORANOX（登録商標）と比較して、SUBA（登録商標）の方が、有意に低かった。Cmaxの被験者内ばらつきは、両製剤共に類似していた。

【0417】

ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態は、摂食条件でSUBA（登録商標）及びSPORANOX（登録商標）製剤を投与後の親薬物の薬物動態を反映していた。

10

【0418】

有害事象

50mg SUBA（登録商標）イトラコナゾール及び100mg SPORANOX（登録商標）（itraconazole）製剤として投与したイトラコナゾールの単一経口用量は、摂食条件で投与した場合、男性及び女性被験者により十分に忍容された。本試験中、重篤な有害事象及び重症な有害事象は報告されなかった。

【0419】

試験中に報告された有害事象の大部分は試験薬による処置とは無関係であった。薬物関連の有害事象の発生率（有害事象を報告した被験者の数）は、50mg SUBA（登録商標）-itraconazole投与後の方がやや低かった。薬物関連有害事象の数は、100mg SPORANOX（登録商標）に比べ、50mg SUBA（登録商標）-イトラコナゾール投与後の方が若干高かった。薬物関連有害事象のほとんどは、重症度が軽く、処置することなく解消された。

20

【0420】

論考

この試験では、摂食条件で、50mg SUBA（登録商標）-itraconazole及び100mg SPORANOX（登録商標）（itraconazole）カプセル製剤として投与した場合のイトラコナゾールの生物学的利用能を調べた。本試験は、反復デザインを用いて行ったが、これは、非常にばらつきが大きいイトラコナゾールの薬物動態を考えれば理にかなうものである。

30

【0421】

空腹条件で、臨床上用いられる100mg SPORANOX（登録商標）製剤と比較して、50mg SUBA（登録商標）製剤としてイトラコナゾールを投与した場合、20%~24%低い全身暴露（それぞれ、AUC_{0-72h}、536ng・h/mL及び692ng・h/mL；AUC_{0-tlast}、479ng・h/mL及び602ng・h/mL；並びにAUC_{0-∞}、611ng・h/mL及び800ng・h/mL）と、21%低い最大血漿濃度（それぞれ、41.3ng・h/mL及び52.6ng・h/mL）をもたらすことが判明した。全身暴露結果の統計解析（AUC及びCmaxに基づく）から、SUBA（登録商標）50mgカプセルが、100mg SPORANOX（登録商標）カプセルと生物学的に同等でないことが判明した。この結果は、摂食条件下のSPORANOX（登録商標）100mgカプセルと比較した摂食条件下の50mg SUBA（登録商標）カプセルが、ばらつきの大きい薬物についての生物学的同等性基準を満たすことを示した先行の生物学的利用能試験（実施例10）とは対照的である。しかし、この試験の結果は、SUBA（登録商標）製剤の方が、SPORANOX（登録商標）より、薬物動態プロファイルのばらつきが小さいことを明らかにした。

40

【0422】

被験者間ばらつきは、両方の治験薬の製剤共に、イトラコナゾールに対する全身暴露の全測定値について高かったが、SUBA（登録商標）製剤は、SPORANOX（登録商標）より、被験者間ばらつきが一貫して小さいことがわかった。Cmaxの被験者間ばらつきは、SUBA（登録商標）製剤及びSPORANOX（登録商標）製剤で類似してい

50

た。

【0423】

統計解析から、SUBA（登録商標）製剤による全身暴露は、投与オカレンス間でもばらつきが小さいことがわかった。SUBA（登録商標）製剤の幾何LS平均値の比（オカレンス1：オカレンス2）は、単位元に近かった（0.902～0.987の範囲）のに対し；SPORANOX（登録商標）の比は、かなり低かった（0.771～0.792の範囲）。

【0424】

100mg SPORANOX（登録商標）の投与後の暴露及び被験者間ばらつきの増加は、異常な薬物動態データを有する2人の被験者によって部分的に説明することができる。被験者27及び被験者42が、オカレンス1と比較してオカレンス2で暴露に有意な増加を呈示した。被験者27の場合、AUC値は、約2倍増加し、Cmaxは1.6倍増加した。被験者42は、オカレンス1とオカレンス2の間で、特に大きなばらつきを示し、AUC値は、約5.5倍増加し、またCmaxは、4倍増加した。100mg SPORANOX（登録商標）カプセルを投与後のこうした暴露増加の理由を見出すことはできなかった。

10

【0425】

総計暴露の被験者内ばらつきは、SUBA（登録商標）製剤の方が、SPORANOX（登録商標）よりかなり低かった（約50%）。2つの製剤のAUC0-72h、AUC0-tlast及びAUC0- について得られた信頼区間の分析は、これら範囲の重複がないことを示した。これに基づいて、SUBA（登録商標）製剤について認められた、より低い被験者内ばらつきは、SPORANOX（登録商標）と比較して90%レベルで統計的に有意であると結論付けられた。Cmaxの被験者内ばらつきは、SUBA（登録商標）及びSPORANOX（登録商標）製剤で類似していた。

20

【0426】

50mg SUBA（登録商標）及び100mg SPORANOX（登録商標）製剤としてのイトラコナゾールの単一経口用量は、安全であり、本試験において健康な男性及び女性被験者により十分に忍容された。試験中に報告された有害事象の大部分は試験薬による処置とは無関係であった。本試験中、重篤な有害事象及び重症な有害事象は報告されておらず、薬物関連有害事象のほとんどは、重症度が軽く、治療せずに解消された。頭痛が最もよく報告された薬物関連の有害事象であった。合計17のエピソードが、12人の被験者により報告され、そのうち4人が、少なくとも2つの処置期間において頭痛を報告した。全体として、頭痛の発生率及び頻度は、両方の処置で類似していた。

30

【0427】

本試験中に、臨床的検査評価、生命徴候、ECG及び身体検査所見において臨床的に有意な所見はなかった。

【0428】

摂食条件でSUBA（登録商標）イトラコナゾール製剤として投与した場合、イトラコナゾールに対する全身暴露（AUC及びCmaxに基づく）は、SPORANOX（登録商標）製剤と比較して、20%～24%低かった（それぞれ、AUC0-72h、536 ng・h/mL及び692 ng・h/mL；AUC0-tlast、479 ng・h/mL及び602 ng・h/mL；AUC0- 、611 ng・h/mL及び800 ng・h/mL；並びにCmax、41.3 ng・h/mL及び52.6 ng・h/mL）。

40

【0429】

両製剤共に、イトラコナゾールAUC及びCmaxについて被験者間ばらつきが認められた。しかし、総計暴露の被験者間ばらつきは、SUBA（登録商標）製剤の方が、SPORANOX（登録商標）製剤に比べ一貫して低かった。

【0430】

SUBA（登録商標）製剤の全身暴露は、100mg SPORANOX（登録商標）のそれより、投与オカレンス間でばらつきがかなり小さかった。

50

【0431】

イトラコナゾールに対する総計暴露の被験者内ばらつきは、90%レベルで、SUBA（登録商標）製剤の方が、SPORANOX（登録商標）に比べ有意に低かった。Cmaxの被験者内ばらつきは、両製剤共に類似していた。

【0432】

ヒドロキシイトラコナゾールの薬物動態は、摂食条件でSUBA（登録商標）及びSPORANOX（登録商標）製剤を投与後の親薬物のそれを反映していた。

【0433】

本試験中に、臨床的検査評価、生命徴候、ECG及び身体検査所見において臨床的に有意な所見はなかった。

10

【0434】

50mg SUBA（登録商標）及び100mg SPORANOX（登録商標）製剤として投与したイトラコナゾールの単一経口用量は、本試験において、摂食条件で健康な男性及び女性被験者に投与した場合、安全であり、十分に忍容されると考えられた。

【0435】

本試験のデータセットの再解析

試験プロトコルに予め規定されているわけではないが、出願人は、得られた結果をさらによく理解するために、データセットの再解析を実施した。具体的には、出願人は、次の2つの問題点を詳しく調べた：

1. 出願人は、欧州医薬品庁（European Medicines Agency）ガイドラインに、反復デザイン薬物動態試験からのデータを解析するのに用いることができる様々な統計方法が概説されていることに注目した。

20

2. 被験者27及び42が、オカレンス1と比較してオカレンス2で標準製剤を投与後に暴露の有意な増加を呈示したが、試験製剤の投与後にはそうでなかったことに注目し、出願人は、上記被験者を分析から除外した場合の生物学的同等性比較に対する影響を調べた。

【0436】

この試験からデータを解析するのに考えられる以下の3つの方法がある：

1) 2X2試験として用いられているのと同じ解析方法である「CHMPガイドラインと適合可能な手法（方法A）」；

30

2) 「CHMPガイドラインと適合可能な手法への若干の改変（方法B）」；

3) FDAガイドラインに概説されている別の方法（方法C）。

【0437】

最初に、出願人は、FDA方法、すなわち方法Cが最適な手法であると考え、本試験からの結果を解析する際にこれを用いた。しかし、この試験の終了後、出願人の判断は次の通りである：変動源が、ランダム効果ではなく固定効果であると考えられる場合には、方法Aが好ましく、変動源が、固定効果ではなくランダム効果であると考えられる場合に、方法Cは許容可能であるが、方法Aより広い信頼区間をもたらす傾向がある。

【0438】

方法Cを用いた本試験の結果をもとに、出願人は、方法Aを用いたデータの解析を依頼した。

40

【0439】

被験者42は、標準オカレンス2の後に、最大の暴露増加を示しているため、この被験者を生物学的同等性分析から除外する作用を調べることを決定した。

【0440】

以下は、既存のSAP（方法C）（表66）、及び方法A（表67）を用いて得られた生物学的同等性及び信頼区間の定性概要であり；「合」の値は、許容基準が満たされることを示し、「否」の値は、許容基準が満たされないことを示す。表68、表69及び表70には、定量概要を表示する。

【0441】

50

(表66に)表示する現行のSAP、方法Cによる定性概要の考察から、Cmax又はAUC0-72の何れかの比が許容基準を満たす複数の順列があることがわかる。全体として、観測可能な傾向又はパターンはない。しかし、順列のいずれも、許容可能な信頼区間(すなわち、0.80~1.25)を達成しなかった。標準製剤は、非常にばらつきが大きい薬剤であると考えられるため、Cmaxの90%CI生物学的同等性許容範囲を広げることができる。拡張の程度は、Cmaxについて算出された被験者内ばらつき(CV%)に基づく。(表66)及び(表67)に表示する定性概要は、被験者内ばらつきを示すが、これは、Cmax比を許容可能にするために、観測しなければならない。試験及び標準の両方について両オカレンスがプールされる基礎解析を除いて、被験者内ばらつき基準は満たされていない。

10

【0442】

方法Aによる定性サマリー(表67)の考察から、Cmax又はAUC0-72の何れかの比が許容基準を満たす複数の順列が存在することがわかる。全体として、観測可能な傾向又はパターンはない。しかし、順列のいずれも、許容可能な信頼区間(すなわち、0.80~1.25)を達成しなかった。さらに、被験者内ばらつき基準は満たされていない。

【0443】

従って、本試験のデータセットの再解析からの結論は、以下のようになる：

1. 一般に認められている統計方法を用いて、標準被験者内ばらつきに基づき、90%信頼区間を拡張した。

20

2. 全てのケースで、イトラコナゾールCmax及びAUC値は、拡張された90%信頼区間の下限に達さなかった。

3. 少数のケースで、Cmax及びAUCのT/R比は80~125%基準の範囲内であった。

4. 1被験者(被験者#42)からのデータを削除しても、結果は有意に変化しなかった。

表66-現行のSAP手法(方法C)を用いて実施した比較についての比及び信頼区間の定性概要

生物学的同等性		AUC ₀₋₇₂		C _{max}		CV%目標
試験	標準	比	CI	比	CI	
SUBACAP プールした 両オカレンス	Sporanox プールした両オカレンス	否	否	否	否	35%
SUBACAP プールした 両オカレンス	Sporanox オカレンス1のみ	合	否	合	否	40%
SUBACAP オカレンス1	Sporanox オカレンス1のみ	合	否	合	否	45%
SUBACAP プールした 両オカレンス	Sporanox プールした両オカレンス 被験者42を除く	合	否	合	否	50%
SUBACAP プールした 両オカレンス	Sporanox オカレンス1のみ -被験者42を除く	否	否	否	否	40%
SUBACAP オカレンス1	Sporanox オカレンス1のみ -被験者42を除く	合	否	否	NO 否	50%
薬剤性能		AUC ₀₋₇₂		C _{max}		CV%目標
試験	標準	比	CI	比	CI	
Sporanox オカレンス1の吸収の差	Sporanox オカレンス2の吸収の差	合	否	否	否	50%
Sporanox オカレンス1 (被験者42を除く)の 吸収の差	Sporanox オカレンス2 (被験者42を除く)の 吸収の差	合	否	合	否	50%
SUBACAP オカレンス1の吸収の差	SUBACAP オカレンス2の吸収の差	合	合	合	否	35%
SUBACAP オカレンス1 (被験者42を除く)の 吸収の差	SUBACAP オカレンス2 (被験者42を除く)の 吸収の差	合	合	合	否	35%

10

20

30

表67-EMA手法、方法Aを用いて実施した比較についての比及び信頼区間の定性概要

生物学的同等性		AUC ₀₋₂₄		C _{max}		CV%目標
試験	標準	比	CI	比	CI	
SUBACAP プールした 両オカレンス	Sporanox プールした両オカレンス	否	否	否	否	50%
SUBACAP プールした 両オカレンス	Sporanox オカレンス1のみ	合	否	合	否	40%
SUBACAP オカレンス1	Sporanox オカレンス1のみ	合	否	合	否	40%
SUBACAP プールした 両オカレンス -被験者42を除く	Sporanox プールした両オカレンス -被験者42を除く	否	否	合	否	35%
SUBACAP プールした 両オカレンス -被験者42を除く	Sporanox オカレンス1のみ -被験者42を除く	合	否	合	否	40%
SUBACAP オカレンス1 -被験者42を除く	Sporanox オカレンス1のみ -被験者42を除く	合	否	合	否	45%

10

20

表68-現行のSAP手法(方法C)を用いて実施した比較についての幾何LS平均の
定量概要

	幾何LS平均							
	AUC(0-72)		AUC(0-inf)		AUC(0-inf)		C _{max}	
	摂食状態での 50mg SUBA カプセル	摂食状態での 100mg Sporanox カプセル	摂食状態での 50mg SUBA カプセル	摂食状態での 100mg Sporanox カプセル	摂食状態での 50mg SUBA カプセル	摂食状態での 100mg Sporanox カプセル	摂食状態での 50mg SUBA カプセル	摂食状態での 100mg Sporanox カプセル
元の分析方法	536	692	479	602	611	800	41.3	52.6
既存のSAP								
SUBACAP プールした両オカレンス対 Sporanox プールした両オカレンス	537	690	482	599	607	800	41.4	52.4
SUBACAP プールした両オカレンス対 Sporanox オカレンス1のみ	538	637	492	561	611	736	41.4	49
SUBACAP オカレンス1対 Sporanox オカレンス1	534	616	486	530	593	697	39.3	46.7
SUBACAP プールした両オカレンス対 Sporanox プールした両オカレンス -被験者42を除く	527	673	480	565	594	779	40.6	51.4
SUBACAP プールした両オカレンス対 Sporanox オカレンス1のみ -被験者42を除く	526	614	480	556	603	714	40.3	46.9
SUBACAP オカレンス1対 Sporanox オカレンス1 -被験者42を除く	521	612	485	526	577	693	38.4	46.3
Sporanox オカレンス1対 オカレンス2の吸収の差	637	794	733	919	525	683	46.9	59.3
Sporanox オカレンス1対 オカレンス2(被験者42を除く)の 吸収の差	630	737	528	652	724	673	46.4	57.1
SUBACAP オカレンス1対 オカレンス2の吸収の差	547	556	464	519	608	624	39.3	43.6
SUBACAP オカレンス1対 オカレンス2(被験者42を除く)の 吸収の差	534	543	452	507	589	606	38.3	42.9

10

20

30

表69-EMEA手法、方法Aを用いて実施した比較についての幾何LS平均の定量概要

元の分析方法	幾何LS平均							
	AUC(0-72)		AUC(last)		AUC(Inf)		Cmax	
	摂食状態での 50mg SUBA カプセル	摂食状態での 100mg Sporanox カプセル	摂食状態での 50mg SUBA カプセル	摂食状態での 100mg Sporanox カプセル	摂食状態での 50mg SUBA カプセル	摂食状態での 100mg Sporanox カプセル	摂食状態での 50mg SUBA カプセル	摂食状態での 100mg Sporanox カプセル
EMEAガイドランスからの方法	536	692	478	602	611	600	41.3	52.6
SUBACAP プールした両オカレンス対 Sporanox プールした両オカレンス	537	690	492	600	612	799	41.4	52.5
SUBACAP プールした両オカレンス対 Sporanox オカレンス1のみ	526	699	481	556	603	734	40.6	48.9
SUBACAP オカレンス1対 Sporanox オカレンス1	534	636	466	530	585	697	39.3	46.6
SUBACAP プールした両オカレンス対 Sporanox プールした両オカレンス -被験者42を除く	527	673	481	584	599	726	40.6	51.4
SUBACAP プールした両オカレンス対 Sporanox オカレンス1のみ -被験者42を除く	526	634	480	566	603	734	40.3	48.9
SUBACAP オカレンス1対 Sporanox オカレンス1 -被験者42を除く	521	632	454	526	577	693	38.4	46.3

10

20

表70-現行のSAP手法(方法C)を用いて実施した比較についての比及び信頼区間の定量概要

元の分析方法	比(50mgSUBA:100mgSporanox)											
	AUC(0-72)			AUC(0-24)			AUC(0-6)			C _{max}		
	比	下側90%CI	上側90%CI	比	下側90%CI	上側90%CI	比	下側90%CI	上側90%CI	比	下側90%CI	上側90%CI
既存のSAP	0.774	0.696	0.861	0.797	0.704	0.901	0.763	0.678	0.869	0.785	0.695	0.888
SUBACAP プールした両オカレンス対 Sporanox プールした両オカレンス	0.772	0.700	0.865	0.821	0.723	0.932	0.760	0.676	0.885	0.789	0.706	0.888
SUBACAP プールした両オカレンス対 Sporanox オカレンス1のみ	0.872	0.786	0.966	0.879	0.773	0.997	0.854	0.760	0.954	0.860	0.757	0.958
SUBACAP オカレンス1対 Sporanox オカレンス1	0.867	0.760	0.989	0.887	0.762	1.019	0.850	0.737	0.981	0.848	0.736	0.973
SUBACAP プールした 両オカレンス対Sporanox プールした両オカレンス	0.783	0.702	0.873	0.822	0.721	0.936	0.762	0.676	0.888	0.791	0.698	0.896
SUBACAP プールした 両オカレンス対Sporanox オカレンス1のみ -被験者42を除く	0.827	0.763	0.938	0.864	0.767	0.974	0.844	0.761	0.937	0.831	0.751	0.930
SUBACAP オカレンス1対 Sporanox オカレンス1 -被験者42を除く	0.821	0.748	0.926	0.864	0.749	0.997	0.822	0.724	0.960	0.831	0.719	0.960
Sporanox オカレンス1対 オカレンス2の吸収の差	0.821	0.654	0.984	0.797	0.632	0.991	0.784	0.611	0.991	0.782	0.640	0.986
Sporanox オカレンス1対 オカレンス2(被験者42を除く)の 吸収の差	0.821	0.717	0.967	0.821	0.671	0.978	0.829	0.699	0.984	0.812	0.696	0.944
SUBACAP オカレンス1対 オカレンス2の吸収の差	0.885	0.811	1.11	0.885	0.767	1.04	0.974	0.834	1.14	0.901	0.778	1.04
SUBACAP オカレンス1対 オカレンス2(被験者42を除く)の 吸収の差	0.881	0.88	1.1	0.882	0.768	1.04	0.971	0.836	1.13	0.869	0.773	1.03

10

20

30

40

50

【0444】

実施例13 - 生物学的利用能試験全体の比較及び解析

表71は、生物薬学的試験の概略を示し、表71は、結果の比較を示す。試験全体を通して重要な所見の概要を以下に記載する。

【0445】

暴露の速度

摂食及び空腹状態で、単一用量の試験(1x50mg)及び欧州標準(1x100mg)製剤を投与後のイトラコナゾールに対する暴露の速度は同等であった:

・実施例10に記載の試験において、tmaxは、摂食状態で、試験製剤が6時間、標準製剤が5時間であり、空腹状態では、いずれの製剤も2.5時間であった。

・実施例12に記載の試験において、tmaxは、試験製剤が6.5時間、標準製剤が5.5時間であった。

【0446】

暴露の程度

単一用量試験

単一用量の試験（ $1 \times 50 \text{ mg}$ ）及び欧州標準（ $1 \times 100 \text{ mg}$ ）製剤を投与後の暴露の程度を、次の2つの生物学的同等性試験で調べた：（i）摂食及び空腹状態の両方で、4方法クロスオーバーデザイン（実施例10）及び（ii）摂食状態での反復デザイン試験（実施例12）。

【0447】

いずれの試験でも、 50 mg の試験イトラコナゾールは、摂食及び空腹状態の両方で、標準製剤と同等であるが、それより低い全体暴露を有した：

1) 摂食状態での実施例10において、試験製剤は、 AUC_{0-t} 値について提示された90%信頼区間及び試験/標準（ T/R ）比を満たした。 C_{max} に関して、 T/R 比は、0.93であったが、90%信頼区間の下限は、0.76であり、従って、 BE 基準を満たさなかった。

2) 空腹状態での実施例10では、 T/R 比は、 AUC_{0-t} 及び C_{max} について0.61及び0.99であった。

3) 摂食状態での実施例12では、 T/R 比は、 AUC_{0-t} 及び C_{max} について0.80及び0.79であり、90%信頼区間の下限は、両パラメータについて0.80に満たなかった。

【0448】

実施例10では、イトラコナゾールに対する暴露は、試験及び標準製剤共に、摂食状態と比較して空腹状態の方が高かったが、食物作用は、標準製剤より試験製剤の方が顕著ではなかった：

a) 試験製剤の空腹/摂食比： AUC_{0-t} 及び C_{max} について、それぞれ1.26及び1.90；

b) 標準製剤の空腹/摂食比： AUC_{0-t} 及び C_{max} について、それぞれ2.05及び1.76。

【0449】

米国産標準製剤を用いた単一用量試験に関し、以下のような所見を述べる事ができる：

a) AUC 及び C_{max} の両方について、用量 50 mg 、 60 mg 及び 70 mg の試験製剤の用量比例性生物学的利用能；

b) 単一 100 mg 用量の標準製剤からのイトラコナゾールの生物学的利用能は、 50 mg の試験製剤からのイトラコナゾールの生物学的利用能と同等であり；

c) 単一 110 mg 用量の試験製剤は、 200 mg 用量の標準製剤からのイトラコナゾールの生物学的利用能と同等である。

【0450】

複数用量試験

前述した単一用量試験と一致して、米国標準製剤を用いて実施した複数用量試験から、試験製剤が、標準製剤と比較して、試験製剤の方が20~30%低い AUC 及び C_{max} を呈示することが明らかになった：

1) 実施例6：連続15日にわたり投与した複数用量の試験製剤（ $2 \times 50 \text{ mg}$ カプセル）の AUC 及び C_{max} により測定されるイトラコナゾールの全体定常状態生物学的利用能は、摂食条件下で連続15日にわたり投与した複数用量の標準製剤（ $2 \times 100 \text{ mg}$ カプセル）のそれより約20%低い。

2) 実施例7：連続14.5日にわたり投与した1日2回用量の試験製剤（ $2 \times 50 \text{ mg}$ カプセル）の AUC 及び C_{max} により測定されるイトラコナゾールの全体定常状態生物学的利用能は、摂食条件下で連続14.5日にわたり投与した1日2回用量の標準製剤（ $2 \times 100 \text{ mg}$ カプセル）のそれより約30%低い。

【0451】

暴露のばらつき

10

20

30

40

50

単一用量試験

欧州標準薬の使用を含む両方の単一用量試験において、摂食状態で、試験製剤は、特に AUC_{0-t} について、標準製剤より暴露のばらつきが小さいことが明らかになった：

1) 実施例 12：試験製剤は、標準製剤より被験者内ばらつきが小さく、 AUC_{0-t} については 51.2% に対して 27.8% の %CV であった。

2) 実施例 10：試験製剤は、標準製剤より被験者内ばらつきが小さく、 AUC_{0-t} については 102 に対して 65 の %CV、 C_{max} については 88 に対して 66 であった。

【0452】

実施例 12 の試験の結果を考慮に入れて、標準製剤からの暴露のばらつきがより大きいのは、少なくとも部分的に、平均値の 5 倍まで高い量を吸収する少数の被験者によって説明される。

【0453】

複数用量試験 - 米国産標準製剤

食物と一緒に 1 日 2 回の投与後、SUBACAP (商標) 50 mg 硬質カプセル (2 x 50 mg) は、[(第 15 日の C_{max} - 第 15 日の C_{min}) / 第 15 日の C_{ave}] 及び [(第 15 日の C_{max} - 第 15 日の C_{min}) / 第 15 日の C_{min}] の両方によって決定されるように、米国産 SPORANOX (登録商標) (2 x 100 mg) より定常状態で変動が小さい (0.2667 に対し 0.1213 及び 0.29 に対し 0.118) ことが明らかになった。

【0454】

さらに、SUBACAP (商標) 50 mg 硬質カプセルを投与後の AUC 、 C_{max} 及び C_{min} の標準偏差の値は、SPORANOX (登録商標) と比較して、有意に低かったが、これは、試験製剤が、標準製剤と比較して少ない分散を呈示したことを示している。

【0455】

しかし、実施例 6 における 1 日 1 回投与の結果は、SUBACAP (商標) 50 mg 硬質カプセルと SPORANOX (登録商標) (2 x 100 mg) についての定常状態での変動 (第 15 日) が、両方の計算方法を用いて、ほぼ同様であった (0.9668 と 0.8518 に対し及び 1.41 と 1.31) ことを示しており、実際には、SUBACAP (商標) 50 mg 硬質カプセルの方がやや高かった。さらに、 AUC_{0-72h} 、 C_{max} 及び C_{min} の標準偏差の値は、SPORANOX (登録商標) と比較して、SUBACAP (商標) - Itraconazole を投与後の方が低かったが、その差は、1 日 2 回投与のレジメン後ほど顕著ではなかった。

表71-SUBACAP™50mgカプセル試験PKプログラムの概略

試験番号	n	日付	用量(SUBACAP™)	用量(Sporanox®)	摂食/空腹
HGN008	48	2010年11月	1 x 50 mg	1 x 100 mg	摂食
HGN007	36	2010年3月	1 x 50 mg	1 x 100 mg	摂食及び空腹
10850702	24	2008年10月	1 x 50 mg, 2 x 50 mg	1 x 100 mg, 2 x 100 mg	空腹
10850706	24	2008年8月	4 x 50 mg	4 x 100 mg	摂食
10850705	24	2008年8月	2 x 50 mg	2 x 100 mg	摂食
10850703	36	2008年7月	1 x 50 mg	1 x 100 mg	摂食及び空腹
CM3007	12	2007年9月	1 x 50 mg + 1 x 60 mg	2 x 100 mg	摂食及び空腹
CM2907	12	2007年6月	50 mg, 60 mg, 70 mg	1 x 100 mg	摂食

表72-1-IND試験後のPKパラメータ結果の比較

空腹状態での用量範囲10850752(N=24)				
パラメータ	1xSUBA®	1xSporanox®	比	90% C.I.
AUC _{0-t}	635.81	744.98	0.8535	0.7035 - 1.0354
AUC _{0-∞}	683.56	805.34	0.8488	0.7007 - 1.0282
C _{max}	70.72	59.45	1.1894	0.9517 - 1.4865
空腹状態での用量範囲10850752(N=24)				
パラメータ	2xSUBA®	2xSporanox®	比	90% C.I.
AUC _{0-t}	1674.84	1570.63	1.0664	0.8813 - 1.2903
AUC _{0-∞}	1814.68	1722.77	1.0534	0.8718 - 1.2727
C _{max}	156.50	122.01	1.2827	1.0295 - 1.5982
摂食及び空腹状態10850703(N=36)				
パラメータ	空腹状態でのSUBA®	空腹状態でのSporanox®	比	90% C.I.
AUC _{0-t}	676.00	927.60	0.7288	0.6299 - 0.8432
AUC _{0-∞}	735.77	1011.63	0.7273	0.6268 - 0.8440
C _{max}	69.92	71.26	0.9813	0.8113 - 1.1870
摂食及び空腹状態10850703(N=36)				
パラメータ	摂食状態でのSUBA®	摂食状態でのSporanox®	比	90% C.I.
AUC _{0-t}	533.30	692.62	0.7700	0.6639 - 0.8930
AUC _{0-∞}	588.76	762.64	0.7720	0.6656 - 0.8954
C _{max}	32.76	50.11	0.6538	0.5388 - 0.7934
摂食及び空腹状態10850703(N=36)				
パラメータ	空腹状態でのSUBA®	摂食状態でのSporanox®	比	90% C.I.
AUC _{0-t}	676.00	692.62	0.9760	0.8434 - 1.1294
AUC _{0-∞}	735.77	762.64	0.9648	0.8337 - 1.1164
C _{max}	69.92	50.11	1.3954	1.1533 - 1.6882
摂食状態での複数用量、低用量10850705(N=24)				
パラメータ	2xSUBA®	2xSporanox®	比	90% C.I.
AUC _{0-t}	12212	14649	0.8336	0.7535 - 0.9222
AUC _{0-∞}	17438	21695	0.8038	0.6832 - 0.9456
C _{max}	402	496	0.8107	0.7334 - 0.8962
摂食状態での複数用量、高用量10850706(N=24)				
パラメータ	4xSUBA®	4xSporanox®	比	90% C.I.
AUC ₀₋₇₂	44400.50	67186.24	0.6609	0.5974 - 0.7310
AUC _{0-∞} *	-	-	-	-
C _{max}	1042.83	1540.24	0.6771	0.6186 - 0.7410

10

20

30

40

表72-2-IND試験後のPKパラメータ結果の比較(続き)

試験HGN007-摂食状態(n=35)				
パラメータ	1xSUBA®	1xSporanox®	比	90% C.I.
AUC ₀₋₂₄	359	358	1.00	0.827, 1.22
AUC _{0-∞}	521	591	0.883	0.774, 1.05
C _{max}	33.6	36.2	0.927	0.783, 1.12
試験HGN007-空腹状態(n=35)				
パラメータ	1xSUBA®	1xSporanox®	比	90% C.I.
AUC ₀₋₂₄	448	733	0.611	0.557, 0.670
AUC _{0-∞}	591	866	0.682	0.629, 0.740
C _{max}	63.4	63.8	0.993	0.859, 1.15
試験HGN008-摂食状態、反復試験(n=48)				
パラメータ	1xSUBA®	1xSporanox®	比	90% C.I.
AUC ₀₋₂₄	479	602	0.797	0.704, 0.901
AUC _{0-∞}	611	800	0.763	0.678, 0.859
C _{max}	41.3	52.6	0.785	0.695, 0.888

10

20

30

40

50

【0456】

実施例4：この試験の結果は、AUC及びC_{max}のいずれの場合も、用量50mg、60mg及び70mgのSUBA（登録商標）-Itraconazoleの生物学的利用能について用量比例性生物学的利用能関係を示している。単一100mg用量のSPORANOX（登録商標）からのイトラコナゾールの生物学的利用能は、50mg用量のSUBA（登録商標）-Itraconazoleからのイトラコナゾールの生物学的利用能と同等であった。

【0457】

有効性試験

実施例14 - 足指の爪の爪真菌症の治療において、SPORANOX（登録商標）（itraconazole）カプセルに対し、SUBA（登録商標）-Itraconazoleカプセルの有効性及び安全性を比較する、ランダム化、二重盲検、複数部位、プラセボ対照試験

試験の理論的根拠

この試験では、足指の爪の爪真菌症の治療において、すでに市販されているイトラコナゾールの経口製剤であるSPORANOX（登録商標）（itraconazole）100mgカプセルに対し、SUBA（商標）-Itraconazole 50mgカプセルの相対的有効性及び安全性を比較した。また、有意性を調べるために、試験及び標準製剤の両者をプラセボ製剤に対しても比較した。

【0458】

試験デザイン

この試験は、現在市販されている標準製剤SPORANOX（登録商標）（itraconazole）100mgカプセルと、SUBA（商標）-Itraconazole 50mgカプセルを比較する、ランダム化、二重盲検、複数部位、プラセボ対照試験である。

【0459】

足指の爪の中程度から重症の爪真菌症との診断が確定された患者を以下のように、3つの治療グループの1つにランダム化した：

試験グループ：12週間にわたり朝食の約30分前に、1日1回SUBA（商標）-Itraconazole 2x50mgカプセル（100mg用量）；

標準グループ：12週間にわたり朝食の約30分前に、1日1回投与されるS P O R A N O X（登録商標）（i t r a c o n a z o l e）2 x 1 0 0 m gカプセル（200mg用量）；

プラセボグループ：12週間にわたり朝食の約30分前に、1日1回投与される2 x プラセボカプセル。

【0460】

175人の患者が本試験に参加した。76人の患者が、試験グループに参加し、75人が標準グループに、また24人がプラセボグループに参加した。本試験の3つの主要エンドポイントは、処置開始から24週間後の、治療的治癒、臨床的治癒及び菌類学的治癒とみなされる患者の割合であった。安全性は、有害事象の比較、生命徴候、EKGパラメータ、聴覚学、及び試験全体を通して得られた臨床検査結果の変化のモニタリングにより評価した。

10

【0461】

12週間の処置期間にわたる1日1回試験製剤100mg（2 x 50mgカプセル）、1日1回標準製剤200mg（2 x 100mgカプセル）、又は1日1回プラセボ（2 x カプセル）に、適切な患者を3 : 3 : 1の比でランダムに割り当てた。

【0462】

以下：

- 1) 治験来院の終了時（第24週）に治療的治癒；
- 2) 治験来院の終了時（第24週）に臨床的治癒；
- 3) 治験来院の終了時（第24週）に菌類学的治癒

20

とみなされた試験及び標準グループの患者の割合の差を評価することにより、非劣性を決定した。

【0463】

集団治療意図（ITT）を非劣性の一次解析に用いた。

【0464】

同じ3つの二分エンドポイントを用いて、プラセボに対する試験及び標準製剤の優位性を試験した。ITTは、全ての優位性解析に用いた。

【0465】

以下の4つの副次エンドポイントがあった：

30

- 1) 各処置グループにおいて、処置終了時（第12週）に治療的治癒とみなされた患者の割合；
- 2) 各処置グループにおいて、処置終了時（第12週）に臨床的治癒とみなされた患者の割合；
- 3) 各処置グループにおいて、処置終了時（第12週）に菌類学的治癒とみなされた患者の割合；
- 4) 各処置グループにおいて、試験中、再発を呈示した患者の割合。再発は、第12週に菌類学的治癒であったが、第24週に再感染したものと定義した。

【0466】

副次エンドポイントは全て、プラセボに対する優位性について試験した。非劣性及び優位性の全ての二次解析のために、ITTを用いた。

40

【0467】

統計方法

統計解析はすべて、SAS（登録商標）、Version 9.1.3を用いて実施した。

【0468】

全処置グループのベースライン比較可能性を適切な統計検定（例えば、一元配置分散分析、コクラン - マンテル - ヘンツェル（Cochran - Mantel - Haenszel）検定）を用いて比較した。これらのグループを基本的人口統計（年齢、性別、民族性、人種）、過去の足指の爪の爪真菌感染の回数、現在の感染の推定期間、感染した足の指

50

の数、感染した足の指の%、感染生物（白癬菌（*T. rubrum*）の存在又は非存在、及びトリコフィトン・メンタグロフィテス（*T. mentagrophytes*）の存在又は非存在）、同時足白癬感染の存在又は非存在、並びに合計NIRSスコアについて比較した。

【0469】

ITTへの算入に適した患者を用いて、標準グループに対する試験グループの非劣性の一次測定値を評価した。本試験の3つの主要エンドポイントは、以下の通りであった：治療来院の終了時（第24週）に治療的治癒、臨床的治癒及び菌類学的治癒とみなされた患者の割合。

【0470】

非劣性を証明するために、試験及び標準グループにおける治癒率の差を比較する上限95%信頼区間手法を用いた。第24週に、治療的治癒、臨床的治癒及び菌類学的治癒とみなされた標準グループと比較して、試験グループにおける患者の割合の差の下限95%信頼区間が、-20より大きければ、非劣性が証明されたものとみなした。非劣性の二次測定にもITTを用いた。

【0471】

4つの二分副次エンドポイントの各々について、主要エンドポイントに用いたものと同じ統計解析を用いた。具体的には、解析対象の、来院時に治癒とみなされた標準グループと比較して試験グループにおける患者の割合の差の下限95%信頼区間が、-20より大きければ、非劣性が証明されたものとみなした。全ての主要及び副次エンドポイントを、プラセボに対する優位性について検定した。全ての優位性試験にITTを用いた。

【0472】

3つの主要エンドポイント及び全4つの二分副次エンドポイントについて、試験又は標準グループにおいて治癒とみなされた患者の割合の差が、プラセボグループで治癒とみなされた患者の割合より統計的に大きければ（ $p < 0.05$ ）、プラセボに対する優位性が証明されたものとみなした。優位性検定のために、片側連続性補正Z検定を用いた。

【0473】

安全性解析には、ランダム化され、少なくとも1つの時機で、試験薬を使用した全ての患者が含まれる。臨床検査の解析のために、各実験室パラメータの記述的分析（平均値、標準偏差、中央値、最大及び最小値）を処置グループ毎に各時点で計算した。潜在的に臨床上有意な変化を示す傾向を呈示したあらゆる具体的検査パラメータを見出すために、以下のカテゴリー：検査正常範囲に満たない、これを超える、及びその範囲内を用いたシフト解析を実施した。

【0474】

相対的有効性分析

標準グループに対する試験グループの非劣性の一次測定値を、ITTへの算入に適した患者を用いて評価した。本試験の3つの主要エンドポイントは、治療来院の終了時（第24週）に、治療的治癒、臨床的治癒及び菌類学的治癒とみなされた患者の割合であった。患者は、臨床的治癒（NIRS：0）及び菌類学的治癒（陰性KOH及び真菌培養物）の両方であれば、治療的治癒とみなした。有効性の不足のために、第7回来院より前に、試験を中止した患者は全て、自動的に臨床的失敗、従って、治療的失敗とみなした。必要に応じて、第7回来院で、治療的治癒、臨床的治癒及び菌類学的治癒とみなされた標準グループと比較して、試験グループの患者の割合の差の下限95%信頼区間が-20より大きければ、非劣性が証明されたものとみなした。

【0475】

全ての一次及び副次エンドポイントを、プラセボに対する優位性について試験した。非劣性及び優位性の全ての二次分析にITTを用いた。有効性の不足のために、第7回来院より前に、試験を中止した患者は全て、臨床的失敗とみなした。KOH及び/又は真菌培養物のサンプルを取得した場合、結果を後の来院のために繰り越した。

【0476】

10

20

30

40

50

4つの副次エンドポイントの各々については、主要エンドポイントに用いたのと同じ統計解析を実施した。具体的には、解析対象の、来院時に治癒とみなされた標準グループと比較して試験グループの患者の割合の差の下限95%信頼区間が、-20より大きければ、非劣性が証明されたものとみなした。

【0477】

プラセボ分析に対する優位性

全ての優位性検定にITTを用いた。3つの主要エンドポイント及び全4つの二分副次エンドポイントについて、治癒とみなされた患者の割合の差が、プラセボグループで治癒とみなされた患者の割合より統計的に大きければ($p < 0.05$)、優位性が証明されたものとみなした。優位性検定のために、片側連続性補正Z検定を用いた。

【0478】

本試験からの結果の一覧を表73~78に示すが、これらは、SUBA(商標)-Iteraconazoleが、菌類学的治癒に関してプラセボより優れていることを明らかにしている。

表73-結果:非劣性(一次解析)の概要

一次解析-非劣性集団治療意図(ITT)				
第7回来院(第24週)での治療的治癒				
	N	治療的治癒	差	下側95%CI
試験	76	8 (10.53%)	6.47	-1.77
標準	74	3 (4.05%)		
第7回来院(第24週)での臨床的治癒				
	N	臨床的治癒	差	下側95%CI
試験	76	12 (15.79%)	10.38	0.92
標準	74	4 (5.41%)		
第7回来院(第24週)での菌類学的治癒				
	N	菌類学的治癒	差	下側95%CI
試験	76	25 (32.89%)	3.17	-10.62
標準	74	22 (29.73%)		

表74-結果:非劣性(二次解析)の概要

二次解析-非劣性(ITT)				
第6回来院(第12週)での治療的治癒				
	N	治療的治癒		
試験	76	0 (0.00%)		
標準	74	0 (0.00%)		
第6回来院(第12週)での臨床的治癒				
	N	臨床的治癒	差	下側95%CI
試験	76	1 (1.32%)	1.32	-2.17
標準	74	0 (0.00%)		
第6回来院(第12週)での菌類学的治癒				
	N	菌類学的治癒	差	下側95%CI
試験	76	16 (21.05%)	-0.57	-12.91
標準	74	16 (21.62%)		
処置グループ間の菌類学的再発(第6回来院から第7回来院)				
	N	再発	差	下側95%CI
試験	16	3 (18.75%)	-6.25	-36.47
標準	16	4 (25.00%)		

10

20

30

表75-結果:優位性(一次解析)の概要

一次解析-優位性(ITT)				
第7回来院(第24週)での治療的治癒				
	N	治療的治癒	比較	片側p値
試験	76	8 (10.53%)	試験対プラセボ	p = 0.0135*
標準	74	3 (4.05%)	標準対プラセボ	p = 0.2861
プラセボ	24	0 (0.00%)		
第7回来院(第24週)での臨床的治癒				
	N	臨床的治癒	比較	片側p値
試験	76	12 (15.79%)	試験対プラセボ	p = 0.0009*
標準	74	4 (5.41%)	標準対プラセボ	p = 0.1570
プラセボ	24	0 (0.00%)		
第7回来院(第24週)での菌類学的治癒				
	N	菌類学的治癒	比較	片側p値
試験	76	25 (32.89%)	試験対プラセボ	p = 0.0001*
標準	74	22 (29.73%)	標準対プラセボ	p = 0.0003*
プラセボ	24	1 (4.17%)		

*p<0.05であれば、統計的に有意である

10

20

30

表76-結果:優位性(二次解析)の概要

二次解析-優位性(ITT)				
第6回来院(第12週)での治療的治癒				
	N	治療的治癒		
試験	76	0 (0.00%)		
標準	74	0 (0.00%)		
プラセボ	24	0 (0.00%)		
第6回来院(第12週)での臨床的治癒				
	N	臨床的治癒	比較	片側p値
試験	76	1 (1.32%)	試験対プラセボ	p = 0.1377
標準	74	0 (0.00%)		
プラセボ	24	0 (0.00%)		
第6回来院(第12週)での菌類学的治癒				
	N	菌類学的治癒	比較	片側p値
試験	76	16 (21.05%)	試験対プラセボ	p = 0.2396
標準	74	16 (21.62%)	標準対プラセボ	p = 0.2210
プラセボ	24	3 (12.50%)		
処置グループ間の菌類学的再発(第6回来院から第7回来院)				
	N	再発	比較	片側p値
試験	16	3 (18.75%)	試験対プラセボ	p = 0.0096*
標準	16	4 (25.00%)	標準対プラセボ	p = 0.0179*
プラセボ	3	2 (66.67%)		

*p<0.05であれば、統計的に有意である

10

20

30

40

表77-中間来院有効性解析-非劣性

中間来院有効性解析-非劣性(ITT)				
第4回来院(第6週)での治療的治癒				
	N	治療的治癒		
試験	76	0 (0.00%)		
標準	74	0 (0.00%)		
第4回来院(第6週)での臨床的治癒				
	N	臨床的治癒		
試験	76	0 (0.00%)		
標準	74	0 (0.00%)		
第4回来院(第6週)での菌類学的治癒				
	N	菌類学的治癒	差	下側95%CI
試験	76	11 (14.47%)	7.72	-1.81
標準	74	5 (6.76%)		

10

20

表78-中間来院解析-優位性

中間来院優位性解析(ITT)				
第4回来院(第6週)での治療的治癒				
	N	治療的治癒		
試験	76	0 (0.00%)		
標準	74	0 (0.00%)		
プラセボ	24	0 (0.00%)		
第4回来院(第6週)での臨床的治癒				
	N	臨床的治癒		
試験	76	0 (0.00%)		
標準	74	0 (0.00%)		
プラセボ	24	0 (0.00%)		
第4回来院(第6週)での菌類学的治癒				
	N	菌類学的治癒	比較	片側p値
試験	76	11(14.47%)	試験対プラセボ	p = 0.0018*
標準	74	5 (6.76%)	標準対プラセボ	p = 0.0853
プラセボ	24	0 (0.00%)		

*p<0.05であれば、統計的に有意である

【0479】

図58からわかるように、SUBA(商標)-Itraconazoleは、いずれの有効性エンドポイントについても、プラセボに対して有意に優れていたが、SPORANOX(登録商標)(itraconazole)は、プラセボに対して有意に優れていなかった。

【0480】

SPORANOX(登録商標)(itraconazole)と比較して、SUBA(商標)-Itraconazoleの投与後の暴露の程度は、より信頼性が高いため、爪床中のイトラコナゾールの蓄積がより速くなり、感染を迅速に排除し、より速い臨床的治癒を可能にし得る。

【0481】

さらに、この試験の結果は、臨床的に有意である。LION Study(Evansら1999)による本試験の治癒速度を表示する図59に示すように、第24週でLOZANOCの治癒速度は、テルピナフィンパルス療法と同等であり、従来のイトラコナゾールの場合に予想されるものより高い。臨床的治癒の場合に、 $T_{12} \vee I_3$ が、 $p < 0.0015$; $T_{12} \vee I_4$ が、 $p = 0.0022$; また、完全治癒の場合に、 $T_{12} \vee I_3$ が、 $p = 0.0007$ 及び $T_{12} \vee I_4$ が、 $p = 0.0044$ である以外、全ての比較について、 $p < 0.0001$ である。

10

20

30

40

50

【0482】

足指の爪の爪真菌症の治療において、第24週で治療的治癒、臨床的治癒及び菌類学的治癒の主要エンドポイントを用いて測定されるように、1日1回100mg用量のSUBA(商標)-Itraconazoleカプセルは、1日1回200mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole)カプセルに対して非劣性であることが判明した。

【0483】

試験製剤は、第24週で、3つのエンドポイントの各々についてプラセボより優れていることが判明した。標準製剤は、第24週で、菌類学的治癒についてプラセボより優れているが、臨床的治癒又は治療的治癒についてはそうではないことが判明した。

10

【0484】

第12週の臨床的治癒及び菌類学的治癒の副次エンドポイントについては、試験製剤は、標準製剤に対して非劣性であることが判明した。標本の大きさが小さいため、いずれの処置も、これらの副次エンドポイントについてはプラセボより優れていなかった。第12週では、いずれのグループにも治療的治癒は認められなかった。

【0485】

菌類学的再発率は、標準グループ(25.00%)より、試験グループの方が低かった(18.75%)が、標本の大きさが小さい(各グループで、N=16)ために、統計的非劣性を達成することはできなかった。試験及び標準製剤のいずれも、再発率においてはプラセボ(66.67%)より優れていた。

20

【0486】

1日1回100mg用量のSUBA(商標)-Itraconazoleカプセルは、1日1回200mg用量のSPORANOX(登録商標)(itraconazole)カプセルと同様の安全性を有することが明らかにされた。

【0487】

有害事象の分析

本試験に参加した計175人の患者が、有害事象分析に含まれる。試験中に、90人の患者が、合計219件の有害事象を報告した。2つ以上の処置グループにおいて少なくとも1回報告された有害事象について、フィッシャー(Fisher)の正確検定分析を実施した。処置グループ間の有害事象の頻度に有意な差はなかった。本試験中報告又は観察された有害事象の種類、頻度若しくは重症度に関して、試験及び標準グループの間に有意な差はなかった。1日1回100mgで投与したSUBA(商標)-Itraconazoleカプセルの安全性プロファイルは、1日1回200mgで投与したSPORANOX(登録商標)(itraconazole)カプセルの既知の安全性プロファイルと一致する。本試験において、イトラコナゾールに起因すると考えられる有意に新規の、又は意外な有害事象は認められなかった。

30

【0488】

実施例15 - AUC/MIC比の比較及び臨床的有効性との関係

イトラコナゾールは、臨床診療へのその最初の導入以来、極めて多様な真菌感染を治療するのに用いられてきた。例えば、イトラコナゾールの100mgカプセル(SPORANOX(登録商標))剤形及び経口溶液の両方について、中咽頭カンジダ症において最小阻害濃度(MIC)値、血清レベル、及び臨床反応の間の関係を確立するデータがある(Cross, Baggら 2000)。アスペルギルス症の場合、様々な感染が重度の免疫抑制の状況下でも発生し、より大きな予測不可能性を招くことから、MIC値と臨床反応の間の関係を確立するのはより困難であった。しかし、アスペルギルス症のマウスモデルでは、MIC決定及び臨床反応の類似した陽性的中率が認められた(Denning, Radfordら 1997)。特に、アスペルギルス・フミガーツス(Aspergillus fumigatus)の株には、範囲の最大値でMIC値を示すものがある。しかし、トラゾール抗真菌薬に対する耐性が2%未満の株に起こり、イトラコナゾール、ボサコナゾール、及びポリコナゾールの間には交差耐性があるというエビデンスがある(

40

50

Pfaller, Boykenら 2011)。

【0489】

ヒストプラズマ症などの他の全身性感染の場合のMICレベルと臨床的ブレイクポイントとの関係については、限定されたエビデンスがある。しかし、ヒストプラズマ・カプスラーツム(Histoplasma capsulatum)に対する低いMICと、その臨床的有効性との関係は、ヒストプラズマ症の主要治療薬としてこの薬物の推奨を継続する上で十分に一貫性がある。

【0490】

以下：i) 多様な表在性及び全身性真菌感染を治療するのに、経口イトラコナゾールが、数十年にわたり好適に使用されてきたこと；並びにii) LOZANOC 50mg硬質カプセルとSPORANOX(登録商標) 100mgカプセルが、同じ原薬を含有していることを考えれば、2つの製剤のAUC/MIC比の比較の目標は、イトラコナゾールの臨床的有効性を予測することではない。この目標は、むしろ、以下：1) LOZANOC 50mg硬質カプセルが、SPORANOX(登録商標) 100mgカプセルを用いた場合の対応する確率と比較して、治療効果を得るのに必要なものより低い暴露を達成する確率；及び2) LOZANOC 50mg硬質カプセルを用いる患者が、SPORANOX(登録商標) 100mgカプセルを用いた場合の対応する確率と比較して、必要な暴露よりはるかに高い暴露を達成する確率を評価することである。

10

【0491】

表79A及び79Bは、具体的な表在性及び全身性真菌症の典型的感染生物及びそれらの対応するMIC範囲の一覧を示す。

20

表79A

適応症	病原菌	MIC範囲			
表在性真菌症					
皮膚真菌症	体部白癬	トリコフィトン属種(<i>Trichophyton sp.</i>)(ルブルム(<i>rubrum</i>), トンスランス・インタージターレ(<i>tonsurans interdigitale</i>), メンタグロフィテス(<i>mentagrophytes</i>), コンセントリシム(<i>concentricum</i>), ビオラセウム(<i>violaceum</i>)など)	0.01-8 MIC ₉₀ = 0.25-0.5	10	
		ミクロスポルム属種(<i>Microsporum sp.</i>)(カニス(<i>canis</i>), ギブセウム(<i>gypseum</i>)など)	0.01-4 MIC ₉₀ = 0.25-0.5		
		エピデルモフィトン・フロッコースム(<i>Epidermophyton floccosum</i>)	0.01-8 MIC ₉₀ = 0.125		
	股部白癬	トリコフィトン属種(<i>Trichophyton sp.</i>)(ルブルム(<i>rubrum</i>), トンスランス・インタージターレ(<i>tonsurans interdigitale</i>), メンタグロフィテス(<i>mentagrophytes</i>)など)	0.01-8 MIC ₉₀ = 0.25-0.5		
		ミクロスポルム属種(<i>Microsporum sp.</i>)(カニス(<i>canis</i>)など)	0.01-4 MIC ₉₀ = 0.25-0.5		
		エピデルモフィトン・フロッコースム(<i>Epidermophyton floccosum</i>)	0.01-8 MIC ₉₀ = 0.125		
	足白癬	トリコフィトン属種(<i>Trichophyton sp.</i>)(ルブルム(<i>rubrum</i>), トンスランス・インタージターレ(<i>tonsurans interdigitale</i>), メンタグロフィテス(<i>mentagrophytes</i>)など)	0.01-8 MIC ₉₀ = 0.25-0.5		20
		ミクロスポルム属種(<i>Microsporum sp.</i>)(カニス(<i>canis</i>), ギブセウム(<i>gypseum</i>)など)	0.01-4 MIC ₉₀ = 0.25-0.5		
		エピデルモフィトン・フロッコースム(<i>Epidermophyton floccosum</i>)	0.01-8 MIC ₉₀ = 0.125		
	手白癬	トリコフィトン属種(<i>Trichophyton sp.</i>)(ルブルム(<i>rubrum</i>), インタージターレ(<i>interdigitale</i>), メンタグロフィテス(<i>mentagrophytes</i>))	0.01-8 MIC ₉₀ = 0.25-0.5		
		エピデルモフィトン・フロッコースム(<i>Epidermophyton floccosum</i>)	0.01-8 MIC ₉₀ = 0.125		
	爪白癬	トリコフィトン属種(<i>Trichophyton sp.</i>)(ルブルム(<i>rubrum</i>), トンスランス・インタージターレ(<i>tonsurans interdigitale</i>), メンタグロフィテス(<i>mentagrophytes</i>)など)	0.01-8 MIC ₉₀ = 0.25-0.5		30
		ミクロスポルム属種(<i>Microsporum sp.</i>)(カニス(<i>canis</i>)など)	0.01-4 MIC ₉₀ = 0.25-0.5		
		エピデルモフィトン・フロッコースム(<i>Epidermophyton floccosum</i>)	0.01-8 MIC ₉₀ = 0.125		
	頭部白癬	トリコフィトン属種(<i>Trichophyton sp.</i>)(トンスランス・ビオラセウム(<i>tonsurans violaceum</i>), スーダネーゼ(<i>soudanese</i>), ショーエンレニイ(<i>schoenleinii</i>), メンタグロフィテス(<i>mentagrophytes</i>), ベルコースム(<i>verrucosum</i>)など)	0.01-8 MIC ₉₀ = 0.25-0.5		
ミクロスポルム属種(<i>Microsporum sp.</i>)(アウドウンテイ(<i>audouinii</i>), カニス(<i>canis</i>), ギブセウム(<i>gypseum</i>), フェルギネウム(<i>ferrugineum</i>)など)		0.01-4 MIC ₉₀ = 0.25-0.5			
癬風	マラセチア属種(<i>Malassezia sp.</i>)(フルフルール(<i>florifur</i>), グロボサ(<i>globosa</i>), オブツセ(<i>obtuse</i>), シンポジアリス(<i>sympodialis</i>)など)	0.3-16 MIC ₉₀ = 0.125			

表79B

適応症	病原菌	MIC範囲
全身性真菌症		
カンジダ症	カンジダ・アルビカンス(<i>C.albicans</i>)	0.008-8 MIC ₉₀ = 0.125
	カンジダ・パラプシローシス(<i>C.parapsilosis</i>)	0.016-2 MIC ₉₀ = 0.25
	カンジダ・グラブラータ(<i>C.glabrata</i>)	0.008-16 MIC ₉₀ = 16
	カンジダ・クルセイ(<i>C.krusei</i>)	0.008-8 MIC ₉₀ = 0.5
	カンジダ・トロピカリス(<i>C.tropicalis</i>)	0.03-8 MIC ₉₀ = 0.5
アスペルギルス症	アスペルギルス・フミガーツス・コンプレックス(<i>A.fumigatus complex</i>)	0.03-16 MIC ₉₀ = 0.5
	アスペルギルス・フラブス・コンプレックス(<i>A.flavus complex</i>)	0.03-8 MIC ₉₀ = 0.5
	アスペルギルス・テレウス・コンプレックス(<i>A.terreus complex</i>)	0.03-1 MIC ₉₀ = 0.25
	アスペルギルス・ニズランス・コンプレックス(<i>A.nidulans complex</i>)	0.03-8 MIC ₉₀ = 0.25
	アスペルギルス・ニゲール・コンプレックス(<i>A.niger complex</i>)	0.03-8 MIC ₉₀ = 0.5
ヒストプラズマ症	ヒストプラズマ・カプスラーツム(<i>H.capsulatum</i>)	0.03-8 MIC ₉₀ = 0.06

10

20

【0492】

表79を考察すれば、以下のことが認められるはずである。

【0493】

全ての白癬菌が、皮膚、毛髪及び爪などのケラチン様物質の感染を引き起こす能力を有する。この表に挙げた種は、記載されている臨床単位に最も一般的なものである (Rippon 1988; Elewski 1998)。

30

【0494】

概して、白癬菌は、一般に、イトラコナゾールに対して完全に感受性であると考えられており、耐性株は非常に稀である。しかし、表示されたMICデータは、異なる方法を使用し得る報告の集まりであり；白癬菌に対する抗真菌感受性試験のための標準化CLSI方法だけが、2008年に利用可能になった (CLSI書類M38-A2) (Fernandez-Torres, Carrilloら 2001; Sabatelli, Patelら 2006; Santos及びHamdan 2006)。

【0495】

癬風に関しては、7種のマラセチア (*Malassezia*) が、病原体として現在認識されている。抗真菌感受性試験は、これらが通常の培地上で容易に増殖しないため、困難である。しかし、これらは全てイトラコナゾールに対して感受性であると考えられる (Gueho, Midgleyら 1996; Nakamura, Kanoら 2000; Velegraki, Alexopoulosら 2004; Miranda, de Araujoら 2007)。

40

【0496】

数種のカンジダ (*Candida*) が病原体となり得るが、最も一般的には、カンジダ・アルビカンス (*C.albicans*) (約48%) が、次いでカンジダ・パラプシローシス (*C.parapsilosis*) (約19%)、カンジダ・グラブラータ (*C.glabrata*) (約18%)、カンジダ・クルセイ (*C.krusei*) (約5%)

50

及びカンジダ・トロピカリス (*C. tropicalis*) (約5%)が挙げられる。しかし、他の多数の種も単離することができる(約5%;例えば、カンジダ・ダブリニエンシス (*C. dubliensis*)、カンジダ・ギリエルモンジイ (*C. guilliermondii*)、カンジダ・ルシタニア (*C. lusitanae*)、カンジダ・ケフィール (*C. kefryi*)など)。全て遍在性であり、ヒトにおいて天然に存在する。CLSI及びEUCAST抗真菌感受性方法が利用可能である。イトラコナゾールに対する耐性 ($MIC > 1 \mu g/ml$) がほとんどの種で検出されている;しかし、それは、主にカンジダ・グラブラータ (*C. glabrata*) の単離菌に認められている (Espinel-Ingroff 2001; Pfaller, Messer 2002; Hajjeh, Sofair 2004; Richter, Galasko 2005; Chen, Slavin 2006; Cuenca-Estrella, Gomez-Lopez 2006; Pfaller及びDiekema 2007; Ellis及びHandke 2010)。

【0497】

全体として、アスペルギルス属 (*Aspergillus*) におけるイトラコナゾール耐性は低いままである。交差耐性を含むトリアゾール耐性のアスペルギルス・フミガーツス (*A. fumigatus*) 単離菌による侵襲性感染の出現は、欧州において関心が高まっており、様々なセンターで単離菌の3~6%が耐性と報告されている。しかし、これまでのところ、トリアゾール-及び/又は交差耐性アスペルギルス・フミガーツス (*A. fumigatus*) の同様の出現は、オーストラリアでは認められていない。メルボルンのThe Alfred Hospitalでの全アスペルギルス・フミガーツス (*A. fumigatus*) 単離菌についての近年の監視研究では、1年間(2009年5月~2010年4月)、トリアゾール耐性アスペルギルス・フミガーツス (*A. fumigatus*) 単離菌は同定されていない (Espinel-Ingroff 2001; Espinel-Ingroff, Boyle 2001; Pfaller, Messer 2002; Cuenca-Estrella, Gomez-Lopez 2006; Sabatelli, Patel 2006; Verweij, Mellado 2007; Kidd, Handke 2011) (S. Kidd、非公開データ)。

【0498】

イトラコナゾールは、ヒストプラズマ症の管理に重要な抗真菌薬である (Espinel-Ingroff 2001; Gonzalez, Fothergill 2005; Sabatelli, Patel 2006; Wheat, Freifeld 2007)。

【0499】

臨床ブレイクポイント及び最適治療効果のための目標AUC/MIC比を指定すれば、必要な最小AUCを計算することができる。表79に強調したように、これらのブレイクポイント及びAUC/MIC比は、感染生物に応じて変動するため、複数のシナリオを考慮することが有益である。例示の目的で、表80に、以下の根拠に基づいて選択した3つのシナリオを記載する。

【0500】

$MIC_{90} < 1 mcg/ml$ は、この適用に提案される適応症において、感染しやすい表在性及び全身性感染の大部分を治療するのに適している。

【0501】

$MIC_{90} > 4 mcg/ml$ は、通常、耐性であると考えられるが、場合により、臨床的に指示されれば、このレベルで耐性の生物に起因すると考えられる特定の真菌症を治療するために、イトラコナゾールが用いられる。

【0502】

$MIC_{90} = 16 mcg/ml$ は、菌類学実験室で用いられる標準0.0008~16 mcg/ml 試験範囲の最大極点である。

【0503】

10

20

30

40

50

トリアゾールクラスについて最適有効性が達成される比であると決定されている (Andes 2003) ことから、25を超える目標AUC/MIC比を表80に指定している。

表80:最適治療有効性に必要な最小AUCの計算値

シナリオ番号	臨床的ブレイクポイント (mcg/ml)	目標AUC/MIC比	必要な最小AUC ¹ (ng.hr/ml)
1	1	25	25
2	4	25	100
3	16	25	400

¹第2列と第3列を掛けることにより得られる

10

【0504】

図60では、個々の被験者のAUC_{inf}結果を、試験及び標準製剤の両方で最低から最高の順に並べて、表80に記載した最小AUC閾値を重ねた。これは、最適治療効果に必要な実際AUCを示し、実施例10に記載のLozanco 50mg硬質カプセルとSporanox (登録商標) 100mgカプセルの相対的性能を比較する(薬物動態の項を参照)。

20

【0505】

図61及び図62は、実施例12に記載した試験での各オカレンスについて同じ原理を適用する。

【0506】

図61及び図62を考察すると、製剤とは関係なく、実施例10及び12に記載する試験における被験者は全て、シナリオ1及び2で要望されるAUC/MIC比を超えるのに十分な暴露を達成したことが明らかである。経口イトラコナゾールについて予想し得るように、全員ではないにしろ大部分の被験者が、シナリオ3で要望されるAUC/MIC比を超えるのに十分な暴露を達成し、製剤間では明らかな差はなかった。

30

【0507】

イトラコナゾールの最も重要な薬物動態-薬力学(PK-PD)パラメータは、AUC/MIC比であり、これは、最適有効性のために25を上回る必要がある。以上のデータから、摂食状態で摂取される50mgの試験製剤は、MIC₉₀ > 4 mcg/mlの場合、上に挙げた生物についての上記目標を容易に、しかも、非常にばらつきの大きいSporanoxと比較して確実に達成し、MIC > 16 mcg/mlの場合にも大部分が同様であることが明らかである。

【0508】

重要な疑問は、Lozanco 50mg硬質カプセルを摂食若しくは空腹状態のいずれで摂取すべきか、又は食物とは無関係に摂取することができるか否か、である。実施例10に記載した試験により、摂食状態で摂取したLozanco 50mg硬質カプセルが、空腹状態より良好に機能したことが判明した。しかし、以下の3つの所見は、Lozanco 50mg硬質カプセルを食物とは無関係に摂取することができることを示唆している。

40

【0509】

1. 実施例10に記載した試験において、摂食及び空腹状態のデータをプールした場合、Lozanco 50mg硬質カプセルのAUC(0-inf)の分散は、Sporanox (登録商標) 100mgカプセルより有意に低かったが、これは、部分的に、摂食状態でのSporanox (登録商標) 100mgカプセルに対してLozanco 50mg硬質カプセルを空腹状態で摂取した場合、分散が有意に低いことによる。

【0510】

50

2. 実施例10に記載した試験：(i) 摂食状態でのSporanox(登録商標)100mgカプセルに対してLozanic 50mg硬質カプセルを空腹状態で摂取(図63)及び(ii) 摂食状態に対して空腹状態でLozanic 50mg硬質カプセルを摂取(図64)において、被験者の個々のAUC/MIC比を比較すると、Lozanic 50mg硬質カプセルの性能は、食物とは無関係に同等であることが明らかである。

【0511】

3. 実施例14に記載した爪真菌症有効性試験において、空腹状態で(朝食の30分前)Lozanic 50mg硬質カプセル投与したが、第24週に、プラセボに対し優れた有効率を示した。

【0512】

イトラコナゾールの最も重要なPK-PDパラメータは、AUC/MIC比であり、これは、最適有効性のために25を上回る必要がある。以上のデータから、空腹状態で摂取される50mgの試験製剤は、MIC $90 > 4$ mcg/mlの場合、上に挙げた生物についての上記目標を容易に、しかも、非常にばらつきの大きいSporanoxと比較して確実に達成し、MIC > 16 mcg/mlの場合にも大部分が同様であることが明らかである。

【0513】

Sporanoxは、多様な表在性及び全身性真菌感染の治療のための確立された抗真菌薬である。これは、個体間及び個体内ばらつきが大きいという周知の問題があるにもかかわらず、広く用いられている。「適正な」用量を得るためには、頻繁な薬物レベルモニタリングが必要であろう。

【0514】

Lozanic 50mg硬質カプセルは、標準製剤に対して、個体間及び個体内ばらつきが低い、食物作用がそれほど顕著ではないなどの利点を呈示することから、投与の予測可能性が高い。さらに、PK-PDパラメータから、Lozanic 50mg硬質カプセルが、いくつかの生物について、摂食及び空腹状態の両方で最適有効性のために25を上回る必要があるAUC/MIC比を達成することが明らかである。

【0515】

爪真菌症に関する臨床試験により、プラセボに対するLozanic 50mg硬質カプセルの優位性が判明した。しかし、Lozanic 50mg硬質カプセルは、特定の表在性及び全身性真菌症の治療において、Sporanoxに代わる治療薬と考えることができる。

【0516】

実施例16 - 65mg用量LOZANOCの試験

試験の理論的根拠

この試験では、空腹及び摂食条件下で健康な成人被験者に投与した場合の、SPORANOX(登録商標)100mgイトラコナゾールカプセルと比較した、65mgイトラコナゾール含有SUBA(登録商標)-Itraconazoleカプセル(「試験カプセル」)の相対的生物学的利用能を評価した。

【0517】

試験デザイン

本試験は、ランダム化、単一用量、4治療、4期間、クロスオーバー、オープンラベルの、盲検分析試験であり、空腹及び摂食条件下で、単一経口用量のe試験SUBA(登録商標)-Itraconazole65mgカプセルを標準SPORANOX(登録商標)(itraconazole)100mgカプセルと比較するために実施する。4つの投与期間の各々において、単一経口用量のイトラコナゾールを(1x65mg)SUBA(登録商標)-Itraconazoleカプセル若しくは(1x100mg)SPORANOX(登録商標)(itraconazole)カプセルの何れかとして被験者全員に投与する。

【0518】

10

20

30

40

50

試験期間の2つでは、前夜から少なくとも10時間の絶食後に、被験者に試験又は標準製剤の何れかを投与する。投与後、被験者全員が、投与からさらに4時間絶食を続けた。他の2つの期間では、前夜から少なくとも10時間の絶食後、FDA標準化高脂肪高カロリー朝食を取ったのち、被験者に試験又は標準製剤の何れかを投与する。標準化高脂肪朝食レジメン後の被験者に、食事開始の30分後、その試験処置(用量)を投与する。各試験処置/用量は、240mLの常温水と一緒に投与し、他の液体(「摂食」朝食と一緒に提供される牛乳以外)は、投与から1時間経過するまで、投与の1時間前から制限する。水は、他の時間も自由に勧められる。

【0519】

試験集団

全ての参加基準を満たす、52人の健康な非喫煙成人男性及び非妊娠女性被験者が、本試験に参加する。参加被験者は、年齢が18~65歳であり、そのボディマス指数(BMI)は、18.0~30.0kg/m²の範囲(両端の値を含む)である。

【0520】

試験処置

試験(A):前夜から少なくとも10時間の絶食後、1xSUBA(登録商標)-Itraconazole65mgカプセル。

試験(B):前夜から少なくとも10時間の絶食後、標準化高脂肪朝食を取ったのち、1xSUBA(登録商標)-Itraconazole65mgカプセル。

標準(C):前夜から少なくとも10時間の絶食後、1xSPORANOX(登録商標)(itraconazole)100mgカプセル。

標準(D):前夜から少なくとも10時間の絶食後、標準化高脂肪朝食を取ったのち、1xSPORANOX(登録商標)(itraconazole)100mgカプセル。

【0521】

被験者は、2つの期間(空腹状態1回と、摂食状態1回)で試験製剤(SUBA(登録商標)-Itraconazole65mgカプセル)を受け、他の2つの期間(空腹状態1回と、摂食状態1回)に標準製剤(SPORANOX(登録商標)(itraconazole)100mgカプセル)を受ける;投与の順序は、4シーケンス投与ランダム化スケジュールに従う。

【0522】

各試験期間に単一用量を投与し、4回の用量/処置投与の間に少なくとも14日のウォッシュアウト期間を設ける。

【0523】

各試験期間において、薬物動態分析のための血液サンプルを、投与から1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、8.0、9.0、10.0、11.0、12.0、16、24.0、36.0、48.0及び72.0*、96.0*及び120*時間後に採取する。*は、リターンサンプルを示す。

【0524】

薬物動学的分析

イトラコナゾール及びヒドロキシトリコナゾールについて、以下の薬物動態学的情報を計算するが、後者は情報を目的とする:

血漿濃度及び時点

被験者、期間、シーケンス、処置

AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max}、T_{max}、K_{el}、及びT_{1/2}

被験者間、被験者内、及び/又は総計ばらつき(取得可能であれば)。

【0525】

AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max}について得られた統計情報は、幾何平均、算術平均、平均値の比及び信頼区間(CI)であり、生物学的同等性を示すのに用いられる尺度のためには対数変換が提供される。イトラコナゾールのAUC_{0-t}、AUC₀₋

10

20

30

40

50

$i n f$ 、及び $C m a x$ の試験 / 標準比についての 90% 信頼区間が、80.00% ~ 125.00% の範囲内であれば、同等性が立証されることになる。同等性は、空腹条件下 (試験 A 対標準 C)、及び摂食条件下 (試験 B 対標準 D) で試験する。ANOVA により評価される被験者内ばらつきに基づき、ばらつきの大きい薬物については、必要に応じ、 $A U C 0 - t$ 、 $A U C 0 - i n f$ 、 $C m a x$ について標準範囲を拡張する。SUBA (登録商標) - Itraconazole 65 mg カプセルが、SPORANOX (登録商標) (itraconazole) 100 mg カプセルよりばらつきの少ないイトラコナゾール暴露をもたらすという仮定を検証するために、AUC の被験者間ばらつきを評価する。

【0526】

$A U C 0 - t$ 及び $A U C 0 - i n f$ の中央値、範囲及び四分位範囲 (IQR) を試験 A と標準 C (空腹)、及び試験 B と標準 D (摂食) との間で比較する。 $A U C 0 - t$ 及び $A U C 0 - i n f$ のばらつきを箱ひげ図を用いて、グラフにより比較し、パーレット検定により、試験及び標準製剤同士のばらつきの差を評価する。

【0527】

統計解析

関連する産業界のための FDA ガイダンス (FDA Guidances For Industry) に従い、薬物動態及び統計解析を実施する。

【0528】

生物学的同等性は、イトラコナゾール薬物動態パラメータに基づくが、完全な薬物動態及び統計解析は、ヒドロキシイトラコナゾールデータに基づいて実施する。

【0529】

試験の少なくとも 2 つの期間を完了する被験者を、最終データセットに算入する。

【0530】

全ての薬物動態及び統計計算に、統計解析システム (Statistical Analysis System) (SAS) を用いる。サンプル採取の実際の時間を用いて、各被験者についての濃度 - 時間の線形及び半対数グラフを取得する。平均結果のグラフ表示では、サンプル採取の予定時間を用いる。実際のサンプル採取時間からのずれを示す完全な一覧を作成する。採取した各サンプルについて報告された濃度値を記載する。

【0531】

濃度値が欠損した (採血の間違い、サンプルの紛失、定量が不可能なサンプル) 被験者からのデータは、残りのデータポイントを用いて薬物動態パラメータを推定することができる場合には用いてもよいが、それ以外の場合には、このような被験者からのデータは、最終解析から除外した。

【0532】

全ての処置について、以下の薬物動態情報をイトラコナゾール及びヒドロキシイトラコナゾールについて計算するが、後者は、情報の取得を目的とする。

【0533】

$C m a x$ は、観測される最大血漿濃度である。

【0534】

$T m a x$ は、 $C m a x$ が最初に観察される採取時間である。

【0535】

$A U C 0 - t$ は、0 時間から最終測定可能濃度までの曲線下面積であり、1 次台形公式を用いて計算する。

【0536】

$A U C 0 - i n f$ は、0 時間から時間無限大までの時間に対する血漿濃度の曲線下面積であり、 $A U C 0 - t$ と、消失速度定数 ($K e l$) に対する最終測定可能濃度 ($C t$) の比の合計として計算する。

【0537】

$K e l$ は、見掛け一次終末速度定数であり、時間に対する血漿濃度の曲線の半対数プロットから計算する。このパラメータは、最終対数 - 線形相 (例えば、3 つ以上の非ゼロ血

10

20

30

40

50

漿濃度)における最大ポイント数を用いて、線形最小2乗回帰分析により計算する。

【0538】

$T_{1/2}$ は、見掛け終末相半減期であり、 $\ln(2)/K_{el}$ として計算する。

【0539】

欠損したサンプル値については、濃度推定値を記載しないものとする。欠損値のあるサンプルは全て、サンプルの採取が予定されていなかったかのように扱った。

【0540】

得られる全てのパラメータ及び各予定採取時間での濃度について個々の平均値を一覧表に表示する。被験者が、ある分析物について、測定された C_{max} の5%を超える投与前(0時間サンプル)血漿レベルを有する場合、その被験者は、全てのBE試験評価から排除する。測定可能な血漿レベルが、それらの測定 C_{max} の5%以下である場合、その被験者のデータは、調節なしで全ての薬物動態測定値に算入する。

10

【0541】

投与後最初の10時間(約2x約5時間の T_{max} に基づく)までの間に嘔吐を経験する被験者からのデータは、試験から除外し、その期間からの彼らのサンプルは分析しないものとする。

【0542】

相対的生物学的利用能及び食物作用を決定するために、 $\alpha = 0.05$ での治療効果について試験する仮定で、SASのMIXEDプロシジャを用いて、分散分析を実施する。イトラコナゾール処置は、摂食及び空腹条件下で個別に試験し、情報の目的でヒドロキシイトラコナゾールについても同様に実施する。平均値が増加するにつれ、全ての薬物動態パラメータの分散も増加することから、分析の前に、パラメータを対数変換(底e)する。一例として生物学的利用能を用い、混合モデルからの残差分散を使用して、試験及び標準治験薬同士の差について90%CIを計算する。これらの値を逆変換して、標準治験薬に対する試験薬の比について、幾何LS平均値、点推定並びに90%CIを求める。この手順は、有意性のレベル0.05のシュイールマン(Schuirman)の二重片側検定と同様のものである。イトラコナゾールに関して、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、及び C_{max} の試験/標準比についての90%信頼区間が、80.00~125.00%の範囲内であれば、同等性が立証されたことになる。モデルの妥当性を評価するために、残差プロットを作成する。

20

30

【0543】

生物学的同等性を、空腹条件下(試験A対標準C)、及び摂食条件下(試験B対標準D)で検定する(7~9)。各製剤に対する食物作用は、試験Aと試験B及び標準Cと標準Dを比較することによる、イトラコナゾールの対数変換データに基づくものとする。イトラコナゾールの AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、及び C_{max} の試験/標準比についての90%信頼区間が全て、空腹状態と比較して摂食状態において80.00~125.00%の範囲内であれば、食物は、製剤の生物学的利用能に何の作用も及ぼさないと考えられる。摂食条件下での単一100mgカプセル剤形の標準製剤と比較した、空腹条件下での単一65mgカプセル剤形の試験製剤の相対的生物学的利用能(A対D)を情報の目的で表示する。非常にばらつきの大きい薬物の場合、Karalisらに記載の限界を用い、被験者内ばらつきに基づき、 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 、及び C_{max} について、90%信頼区間の標準範囲を拡張する。(13)

40

【0544】

ウェイルコクソンの符号順位検定を用いて、パラメータ t_{max} をノンパラメトリック法で分析する。

【0545】

イトラコナゾール暴露における被験者内ばらつきを比較するために、別のデータ解析を実施する。箱ひげ図を用いて、空腹及び摂食条件の試験及び標準製剤の間で、対数変換及び非変換 AUC_{0-t} 、 AUC_{0-inf} 及び C_{max} の分布をグラフにより比較する。パーレット検定(有意性レベル $p = 0.05$)を用いて、2つの製剤は、暴露のばらつき

50

に差があるという仮定を検証する。

【0546】

予測される結果

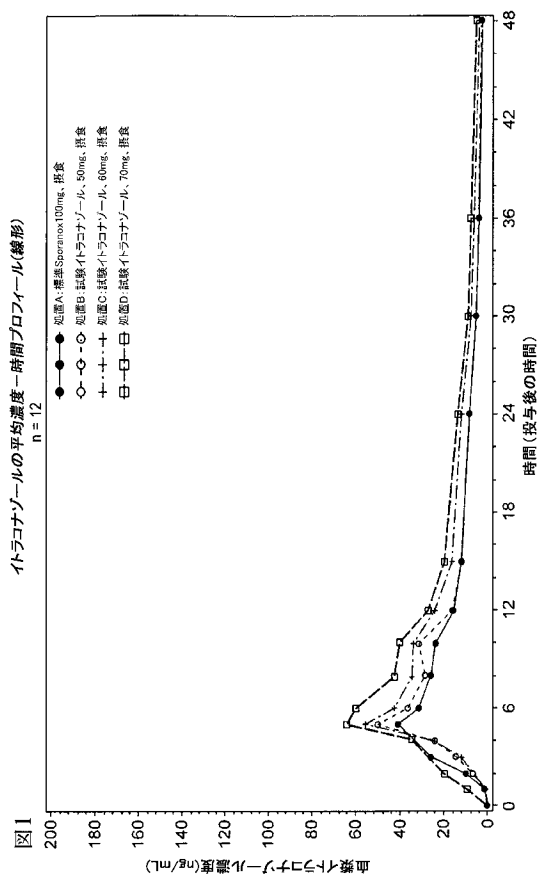
65mg SUBA (登録商標) 製剤は、100mg SPORANOX (登録商標) 製剤と生物学的に同等であると予測される。また、65mg SUBA (登録商標) 製剤は、60mg 製剤の値と70mg 製剤の値の間のAUC値をもたらすことも予測される(実施例4)。従って、主な薬物動態パラメータは、表5に示すものであってよい。

【0547】

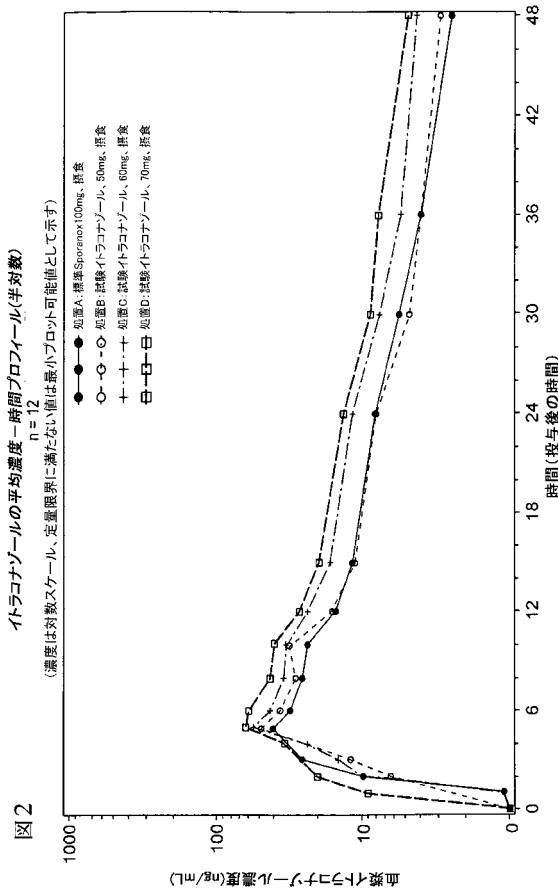
本明細書における詳細な説明に、本発明の様々な態様及び実施形態を記載するが、別途記載のない限り、これらのいずれも限定する意図はない。実際に、本開示を読んだ当業者は、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく、実施することができる変形、変更及び調節を思い描くであろう。特に記載のない限り、これらは全て、本発明の一部であると考えべきである。従って、出願人は、本明細書に記載する本発明は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されると考える。

10

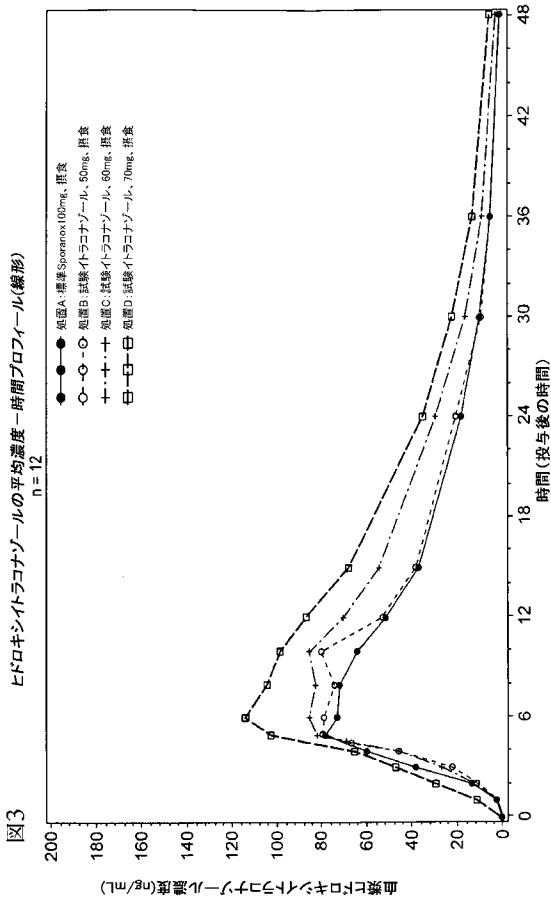
【図1】



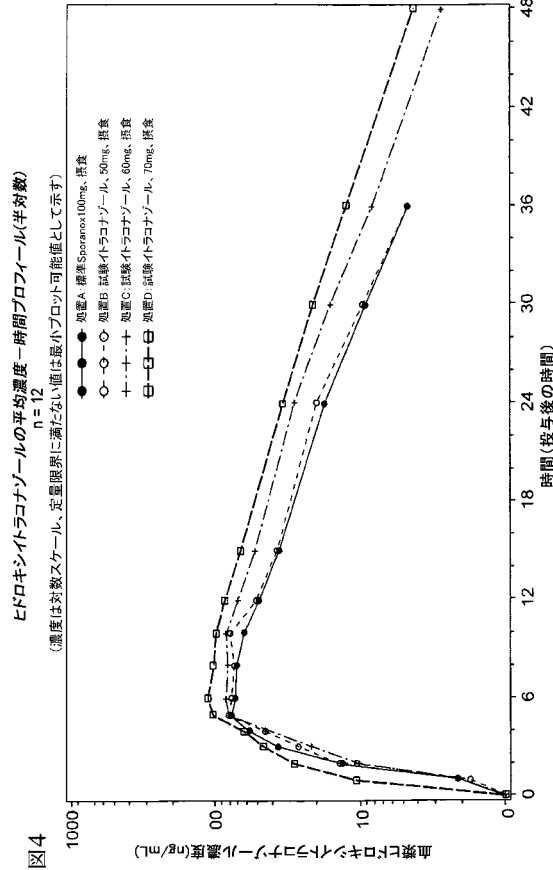
【図2】



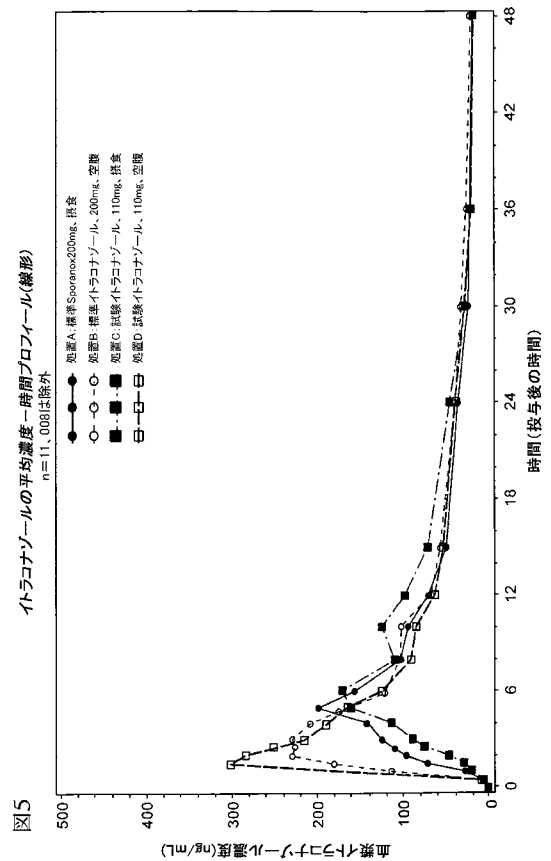
【 図 3 】



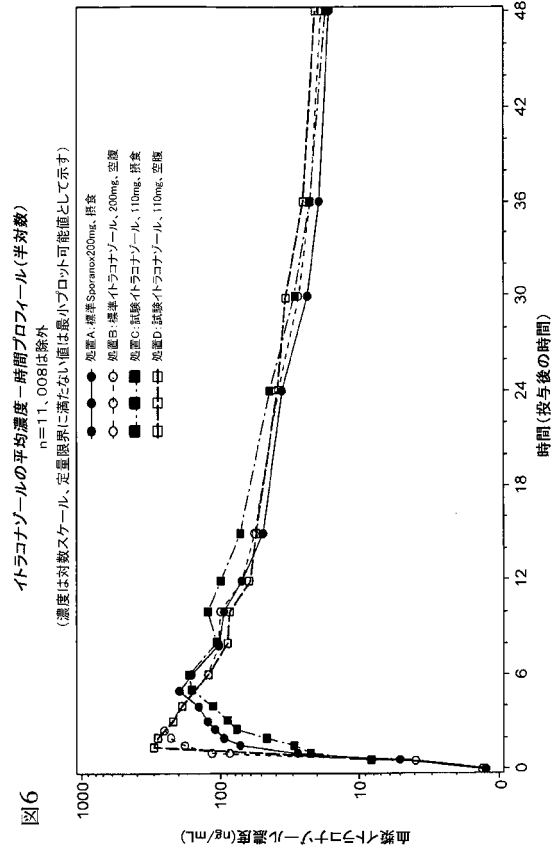
【 図 4 】



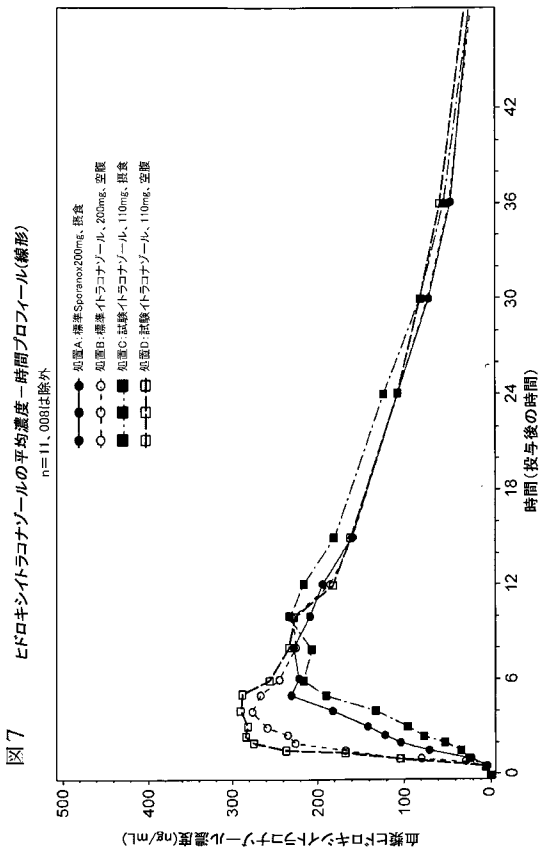
【 図 5 】



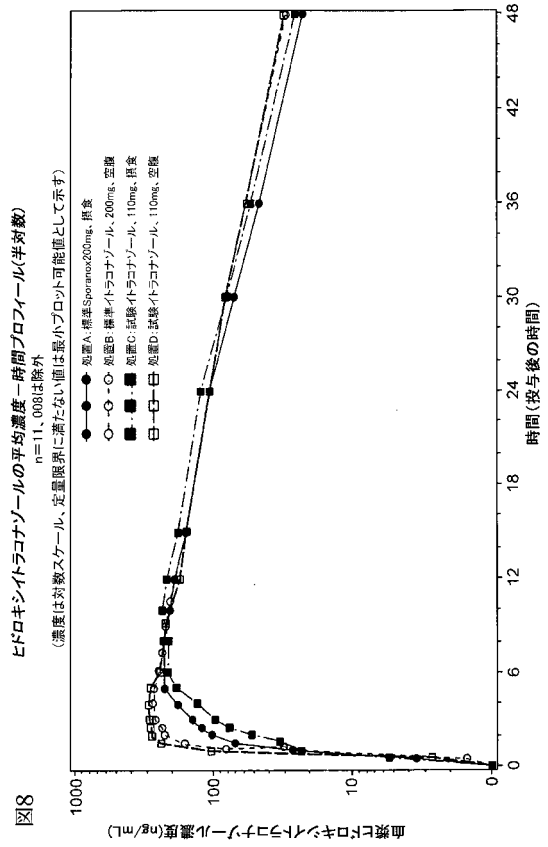
【 図 6 】



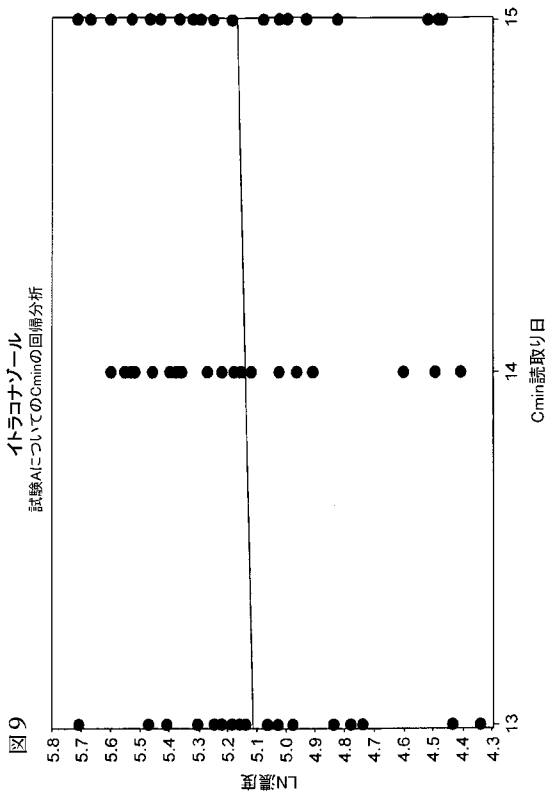
【 図 7 】



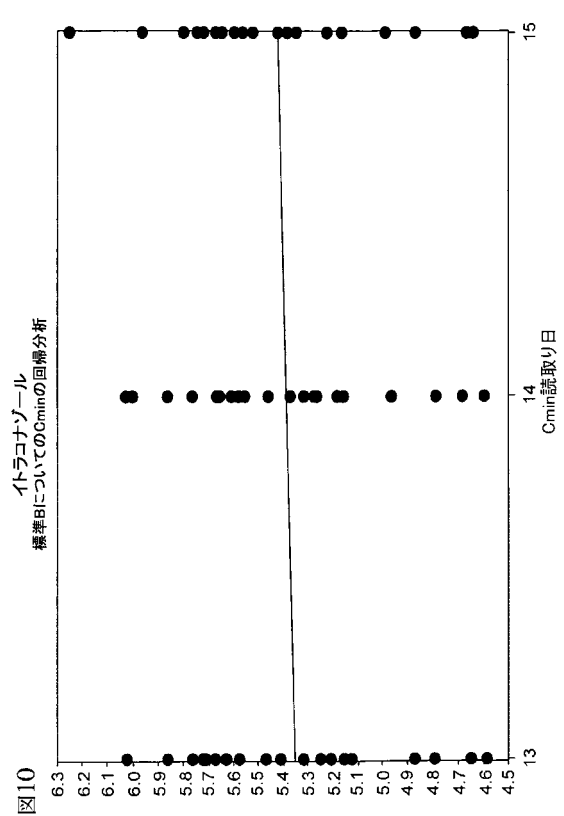
【 図 8 】



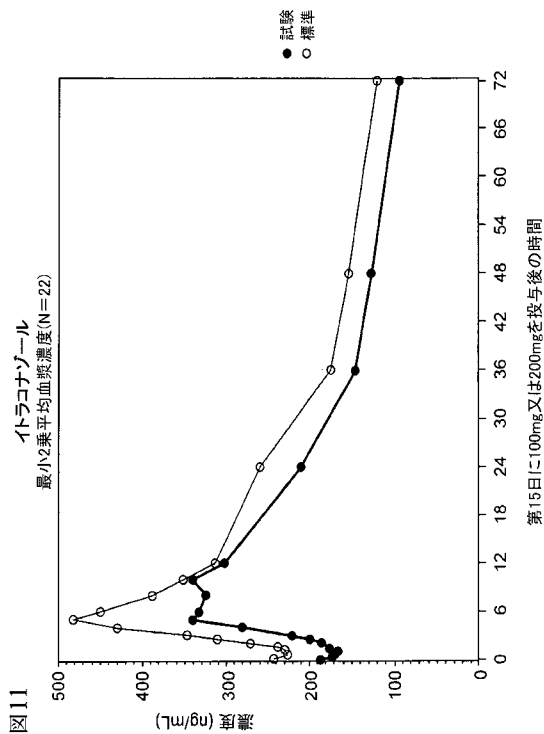
【 図 9 】



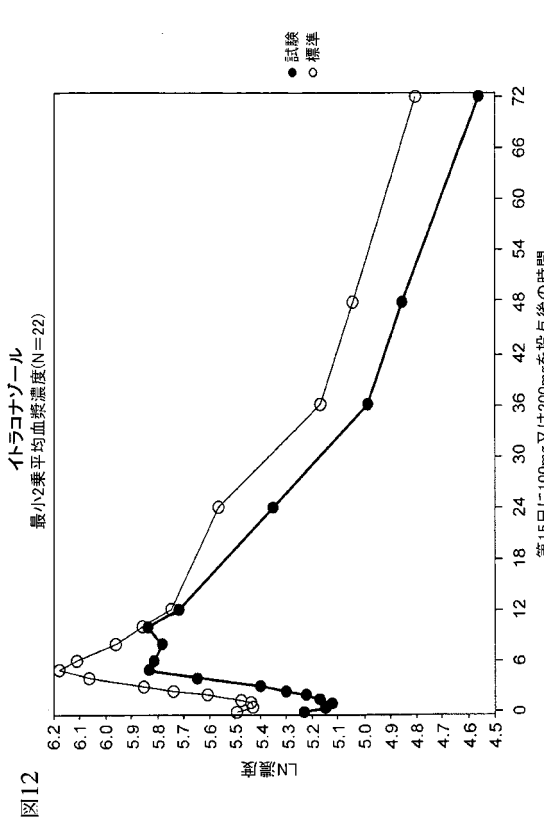
【 図 10 】



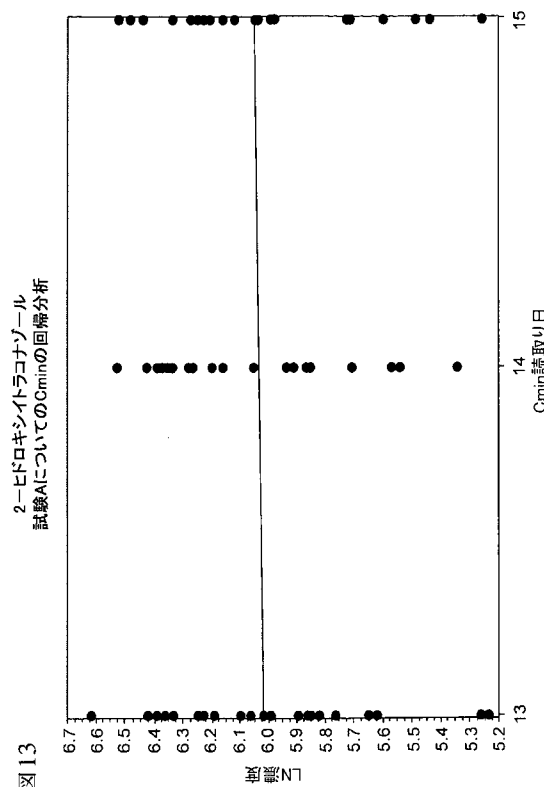
【 図 1 1 】



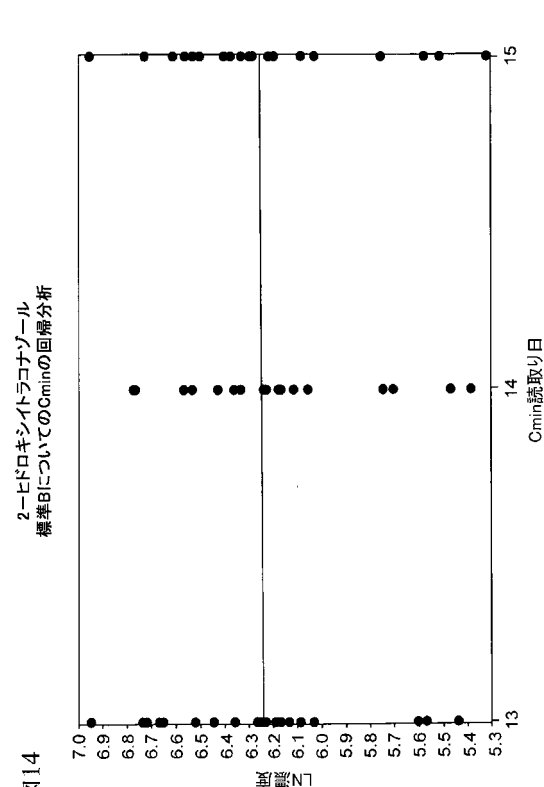
【 図 1 2 】



【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



【 図 1 5 】

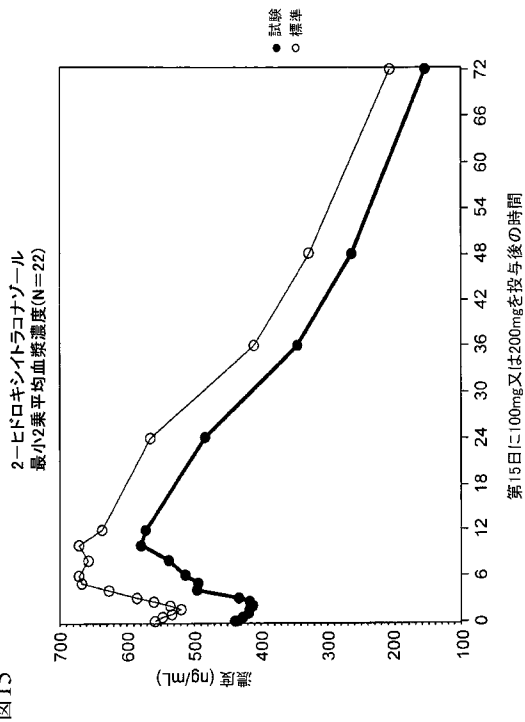


図15

【 図 1 6 】

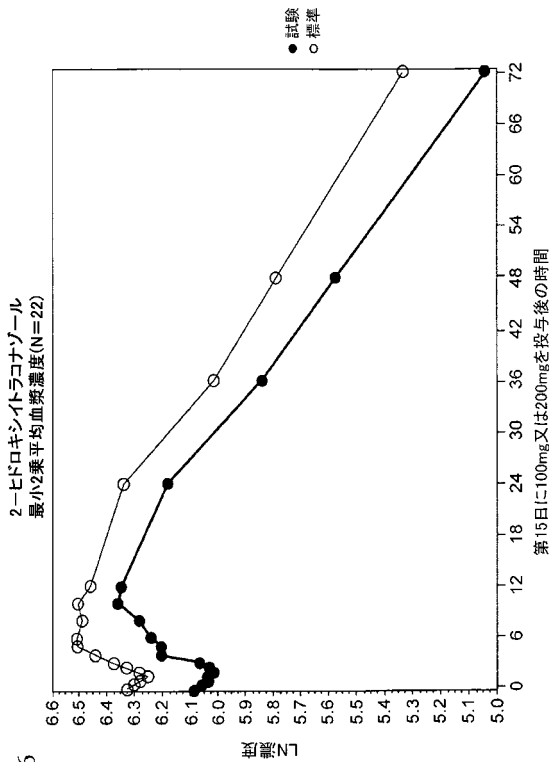


図16

【 図 1 7 】

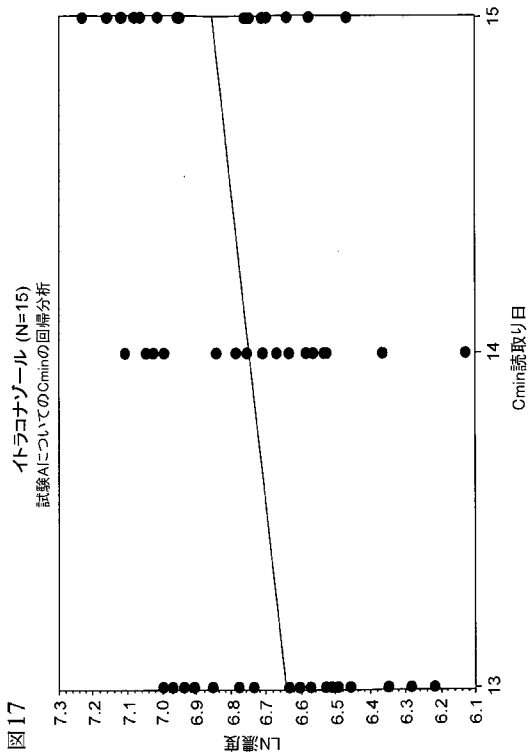


図17

【 図 1 8 】

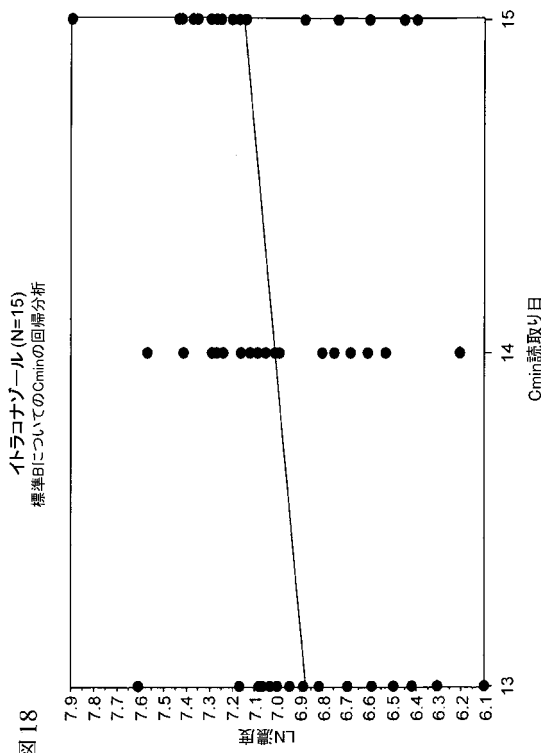
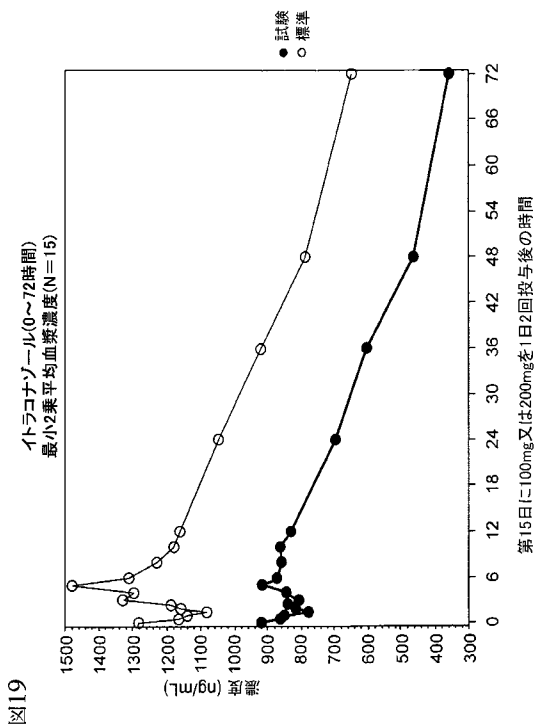
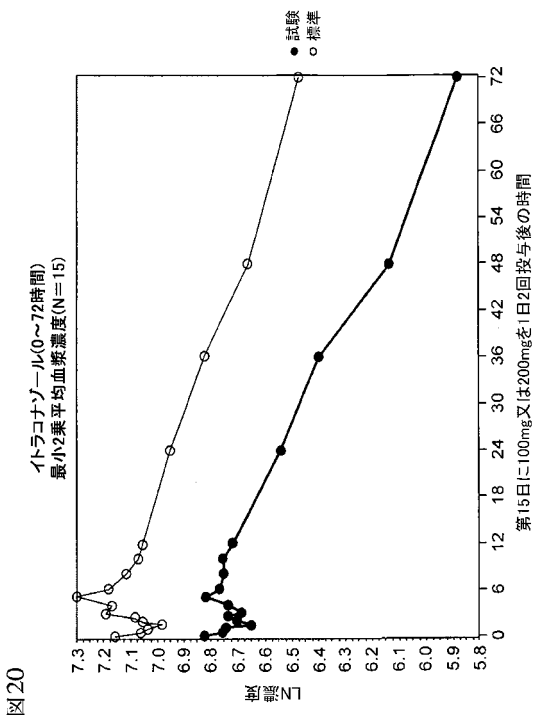


図18

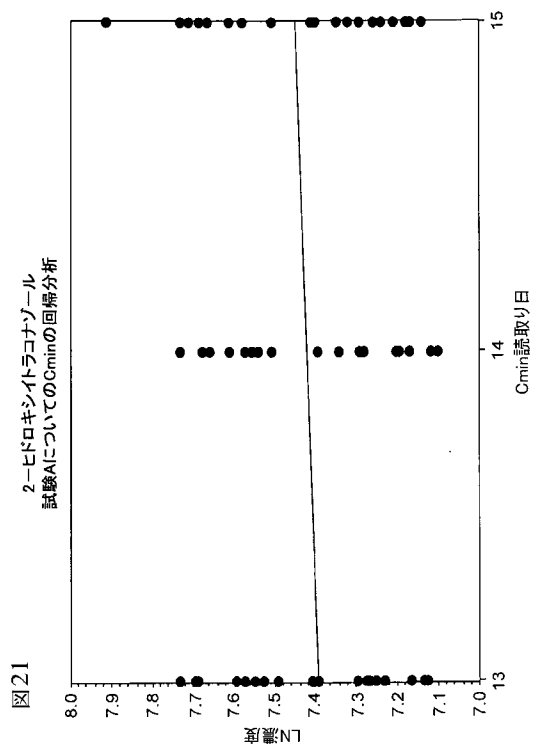
【 図 19 】



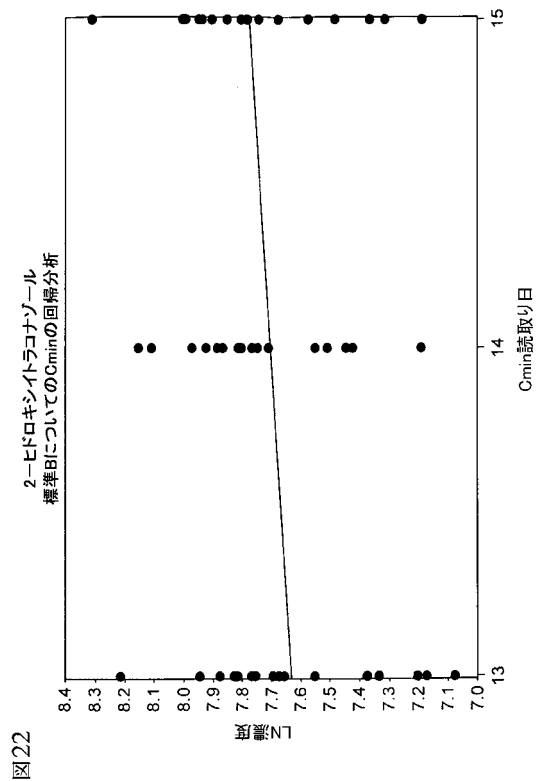
【 図 20 】



【 図 21 】



【 図 22 】



【 図 2 3 】

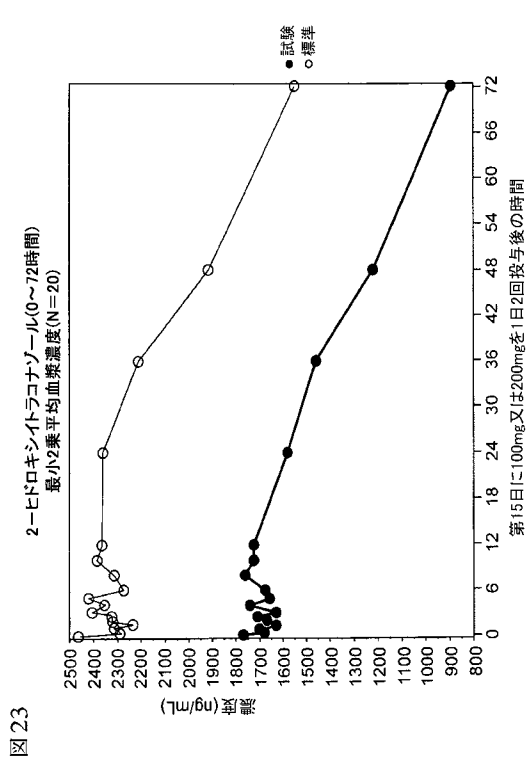


図 23

【 図 2 4 】

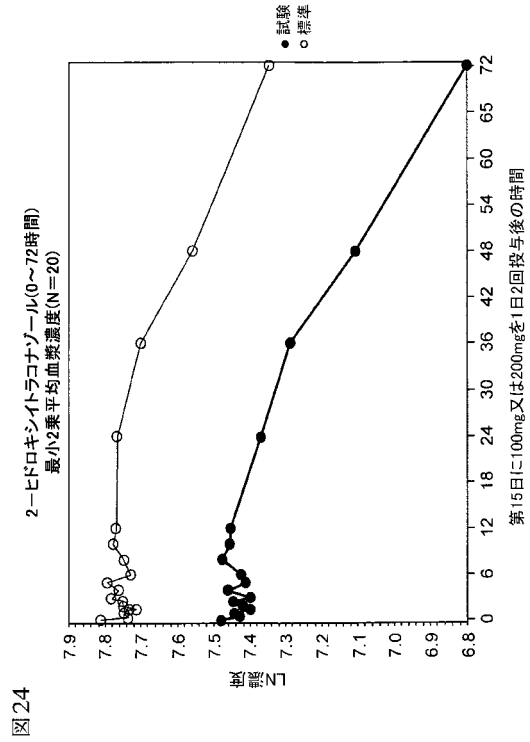


図 24

【 図 2 5 】

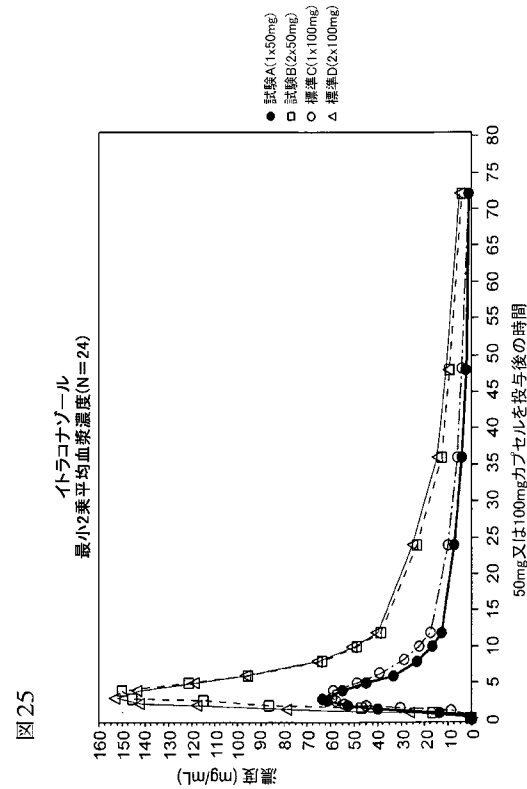


図 25

【 図 2 6 】

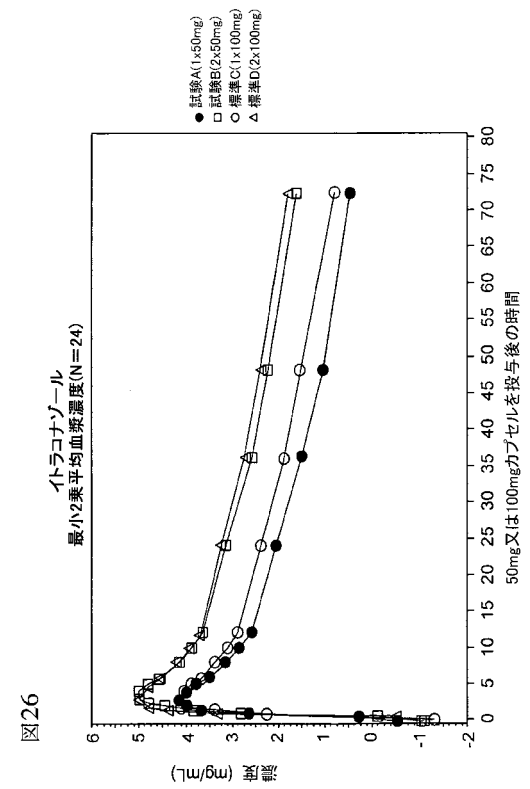
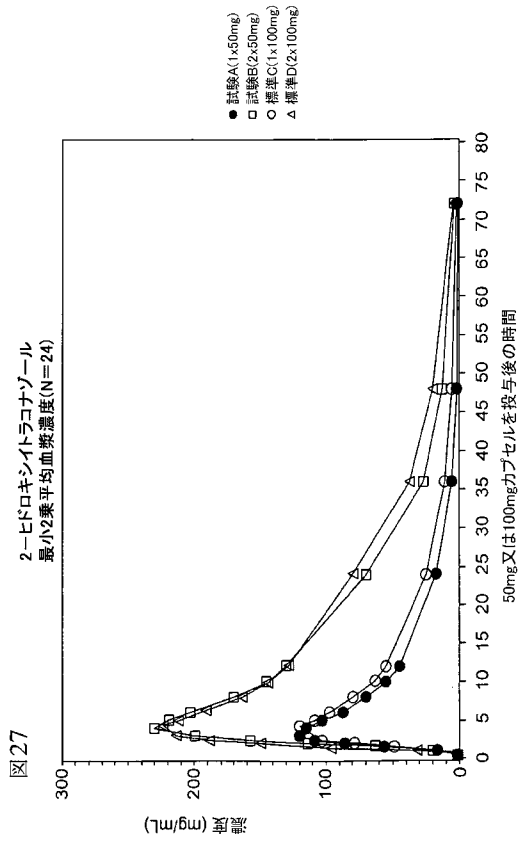
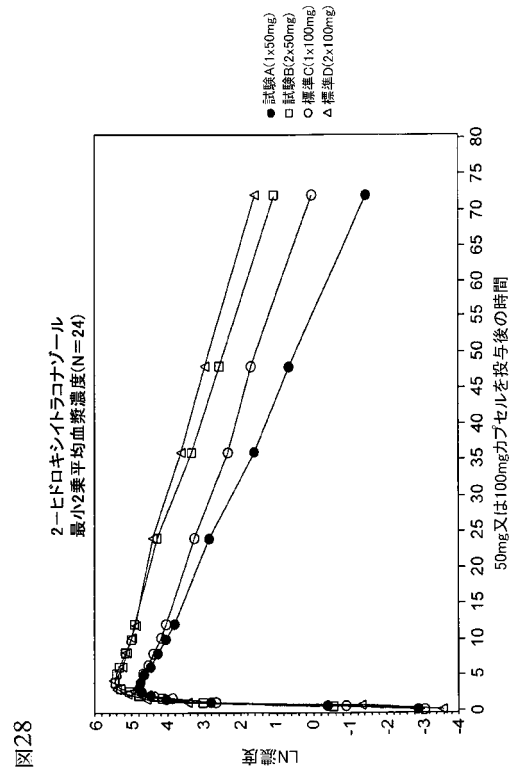


図 26

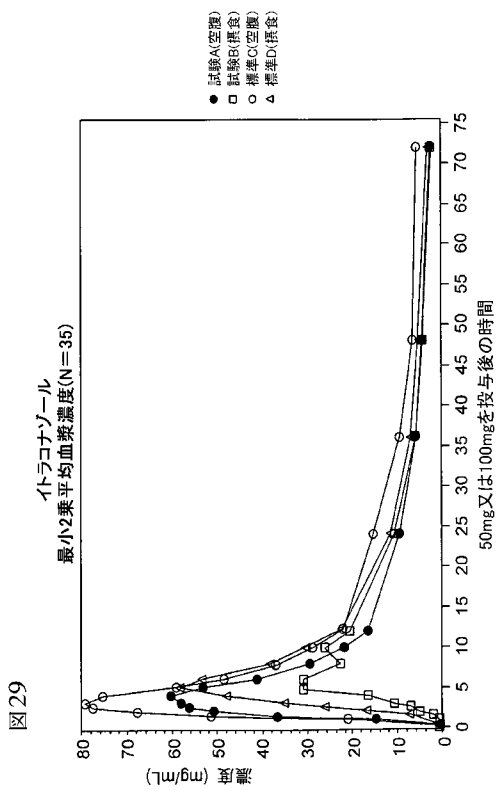
【 図 2 7 】



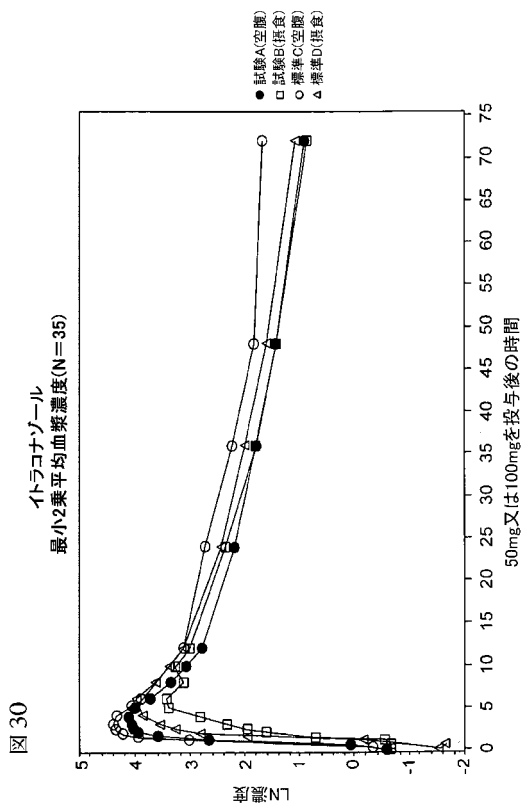
【 図 2 8 】



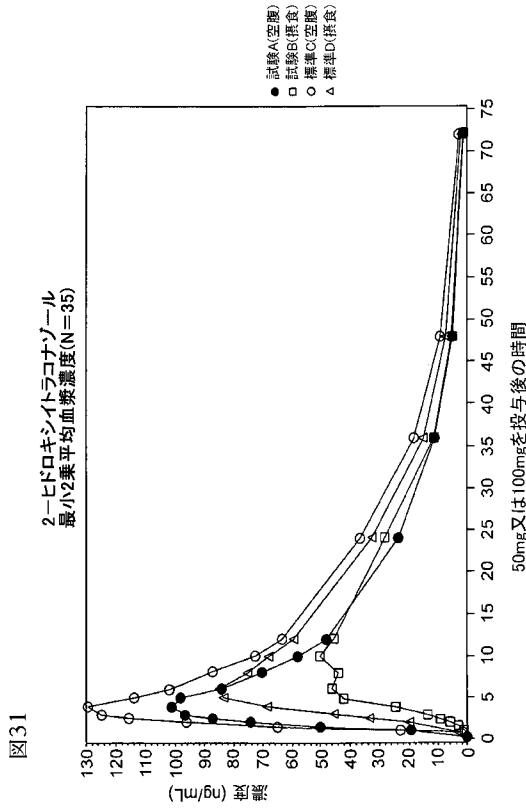
【 図 2 9 】



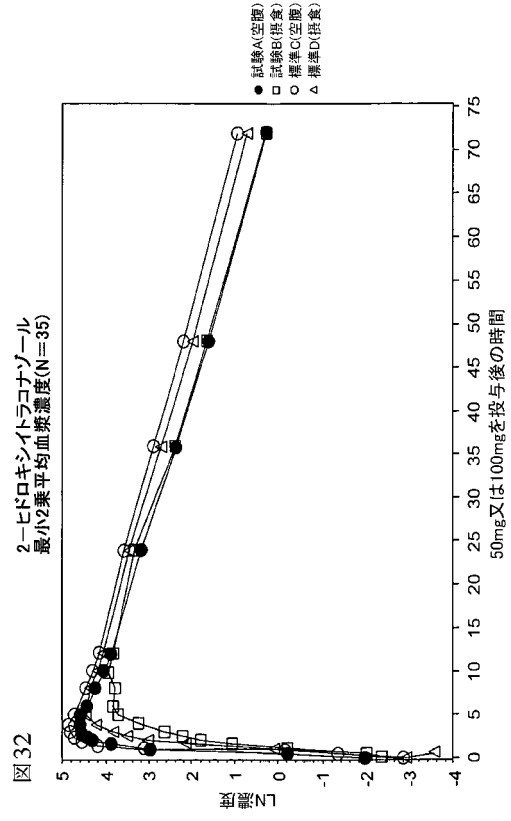
【 図 3 0 】



【 図 3 1 】



【 図 3 2 】



【 図 3 3 】

空腹及び摂食条件下で50mgLOZANOC及び100mgSPORANOX®(itraconazole)カプセルの
単一経口剤形を投与後のイトラコナゾールの幾何平均血漿濃度(線形スケール)

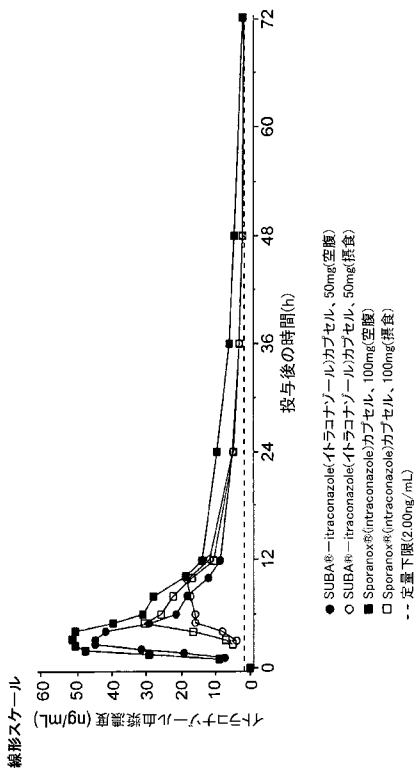


図 33

【 図 3 4 】

空腹及び摂食条件下で50mgLOZANOC及び100mgSPORANOX®(itraconazole)カプセルの
単一経口剤形を投与後のイトラコナゾールの幾何平均血漿濃度(半対数スケール)

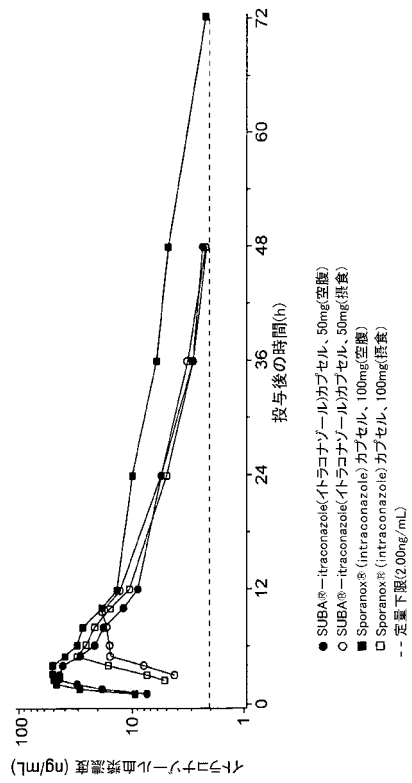
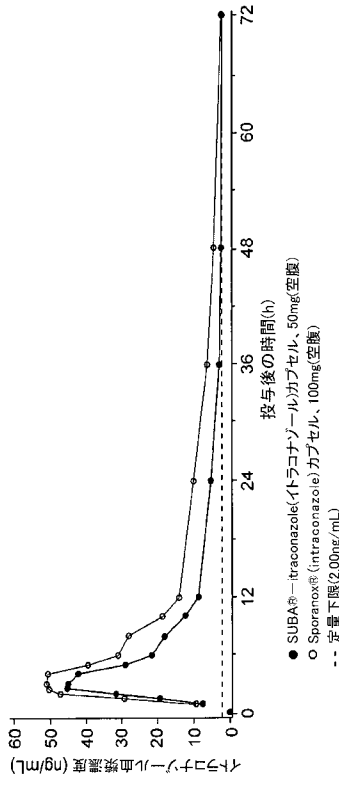


図 34

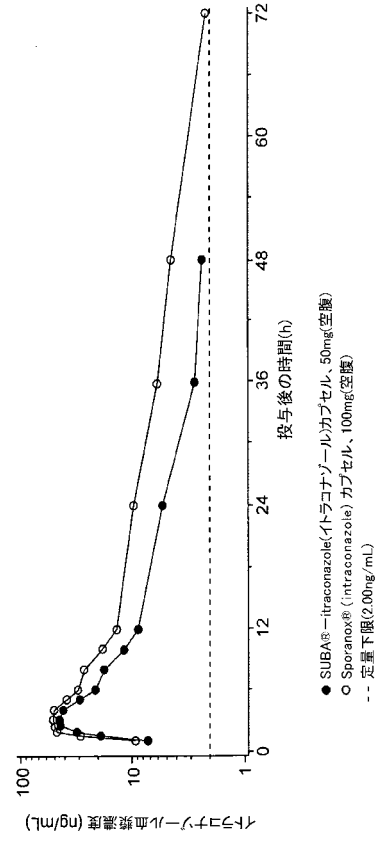
【 図 3 5 】

空腹条件下で50mgLOZANOC及び100mgSPORANOX®(itraconazole)カプセルの
単一経口剤形を投与後のイトラコナゾールの薬価平均血漿濃度(線形スケール)



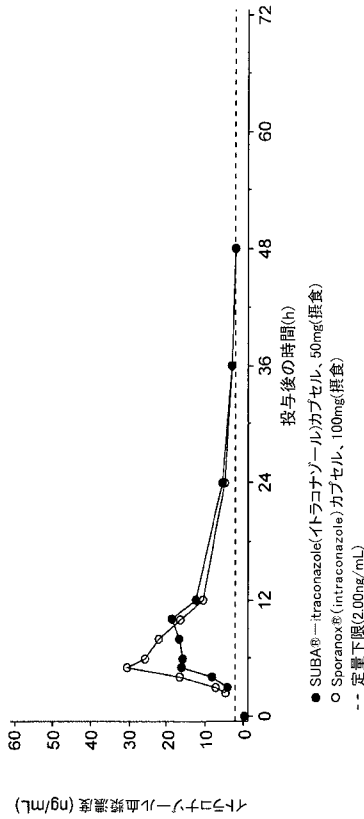
【 図 3 6 】

空腹条件下で50mgLOZANOC及び100mgSPORANOX®(itraconazole)カプセルの
単一経口剤形を投与後のイトラコナゾールの薬価平均血漿濃度(半対数スケール)



【 図 3 7 】

摂食条件下で50mgSUBA®-itraconazole及び100mgSPORANOX®(itraconazole)カプセルの
単一経口剤形を投与後のイトラコナゾールの薬価平均血漿濃度(線形スケール)



【 図 3 8 】

摂食条件下で50mgSUBA®-itraconazole及び100mgSPORANOX®(itraconazole)カプセルの
単一経口剤形を投与後のイトラコナゾールの薬価平均血漿濃度(半対数スケール)

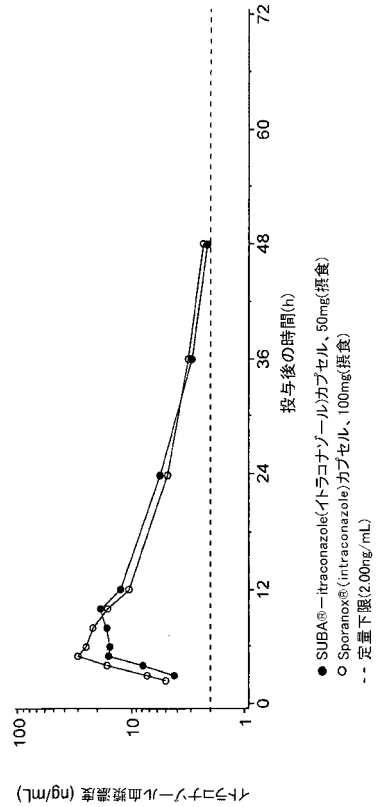


図 35

図 36

図 37

図 38

【 図 3 9 】

空腹及び摂食条件下で50mgLOZANOC及び100mgSPORANOX®(itraconazole)カプセルの単一経口剤形を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの幾何平均血漿濃度(線形スケール)

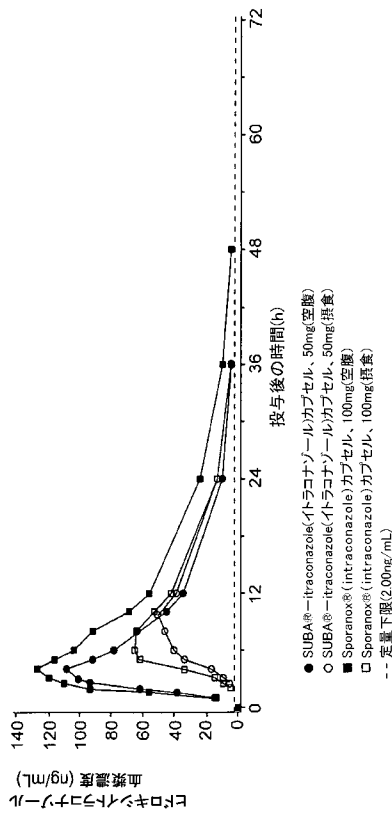


図 39

【 図 4 0 】

摂食及び空腹条件下で50mgLOZANOC及び100mgSPORANOX®(itraconazole)カプセルの単一経口剤形を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの幾何平均血漿濃度(半対数スケール)

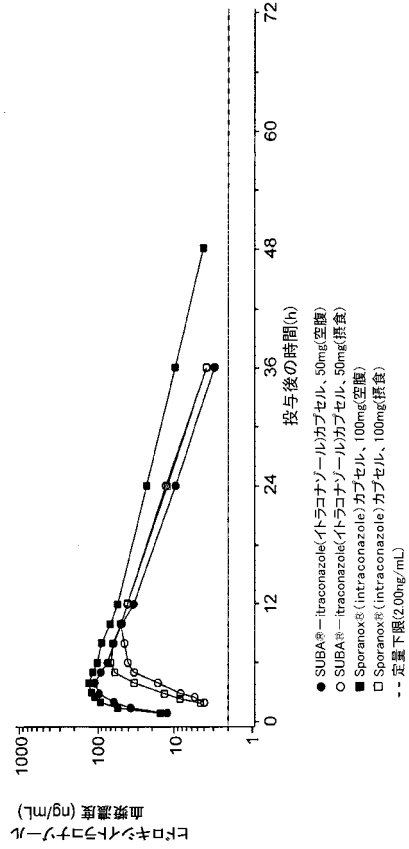


図 40

【 図 4 1 】

空腹条件下で50mgLOZANOC及び100mgSPORANOX®(itraconazole)カプセルの単一経口剤形を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの幾何平均血漿濃度(線形スケール)

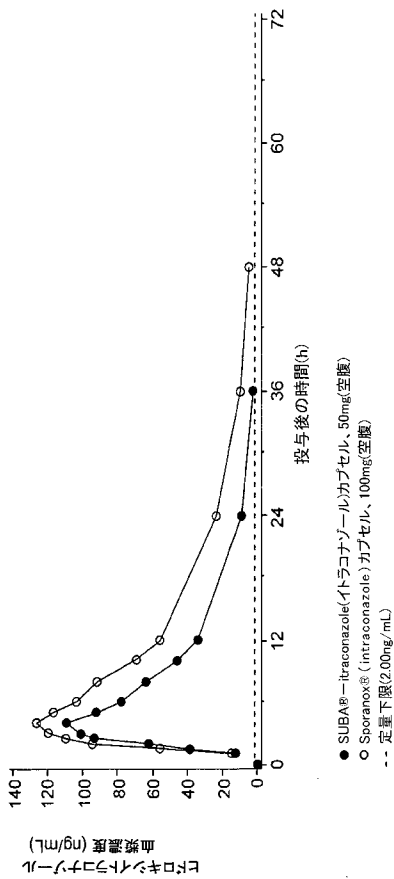


図 41

【 図 4 2 】

空腹条件下で50mgLOZANOC及び100mgSPORANOX®(itraconazole)カプセルの単一経口剤形を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの幾何平均血漿濃度(半対数スケール)

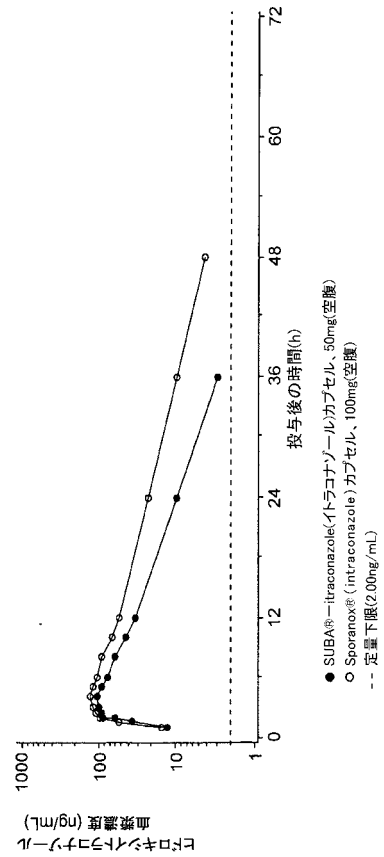


図 42

【 図 4 3 】

投与条件下で50mgLOZANOC及び100mgSPORANOX®(itraconazole)カプセルの
単一経口剤形を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの幾何平均血漿濃度(線形スケール)

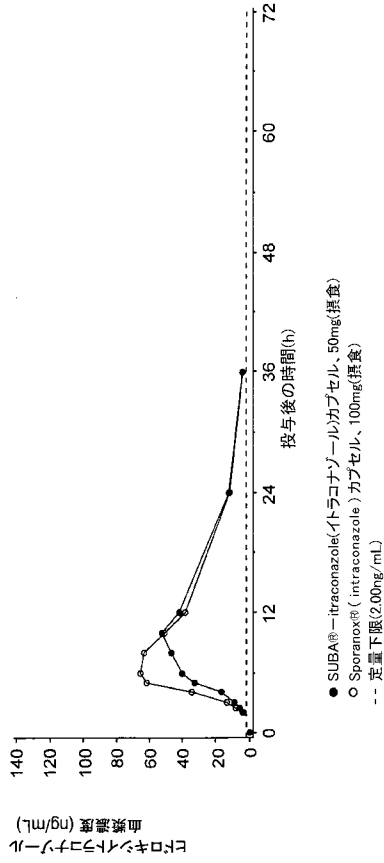


図43

【 図 4 5 】

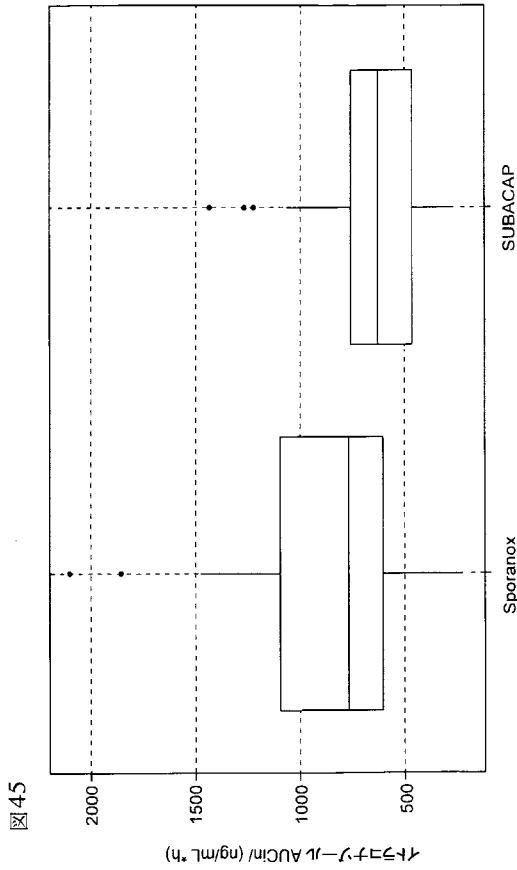


図45

【 図 4 4 】

投与条件下で50mgLOZANOC及び100mgSPORANOX®(itraconazole)カプセルの
単一経口剤形を投与後のヒドロキシイトラコナゾールの幾何平均血漿濃度(半対数スケール)

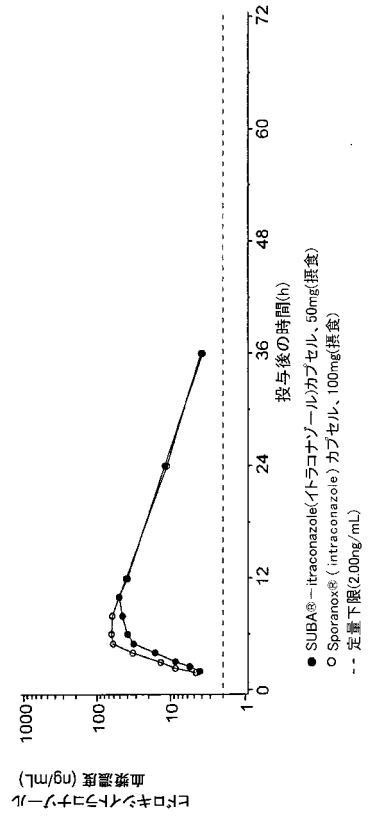


図44

【 図 4 6 】

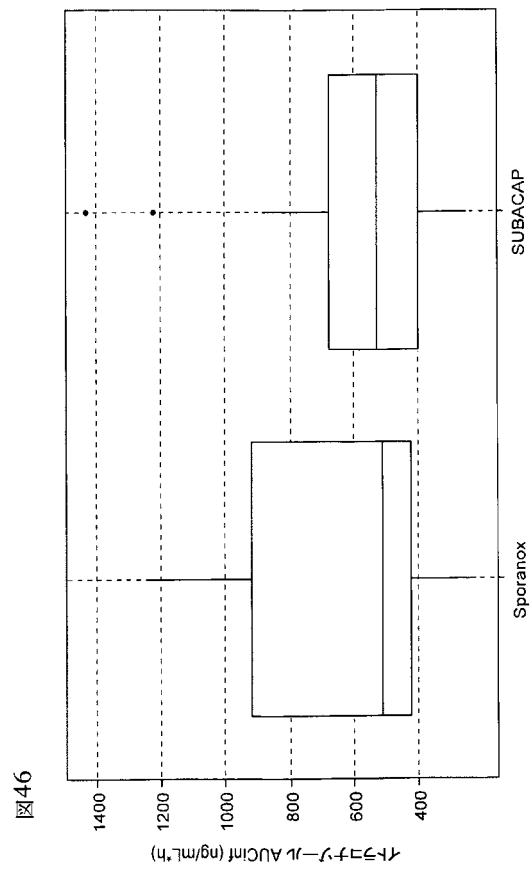
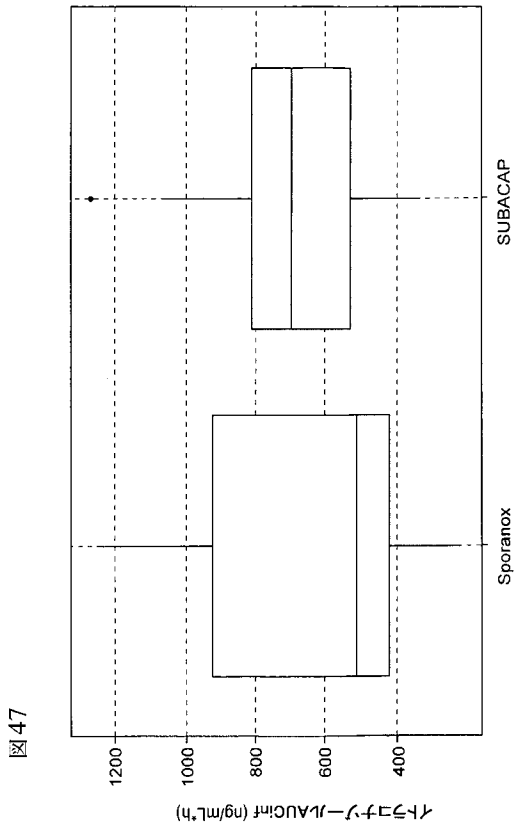
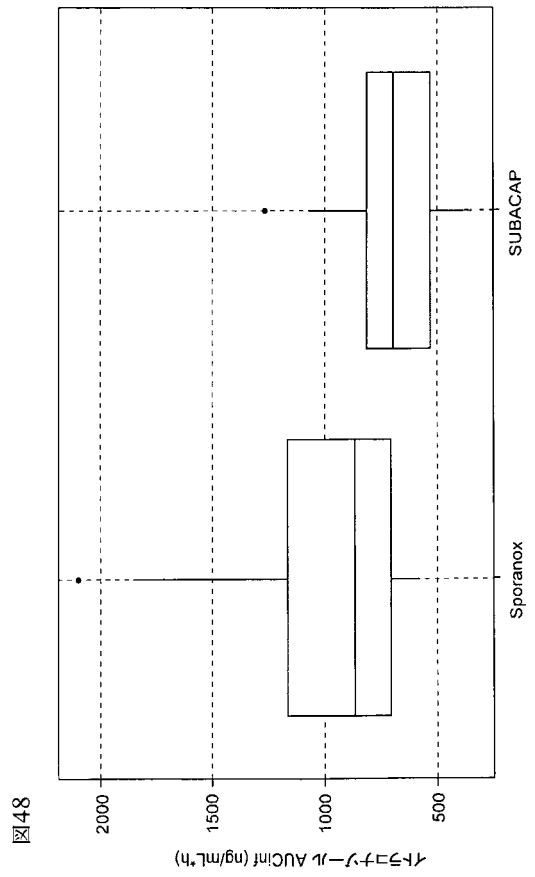


図46

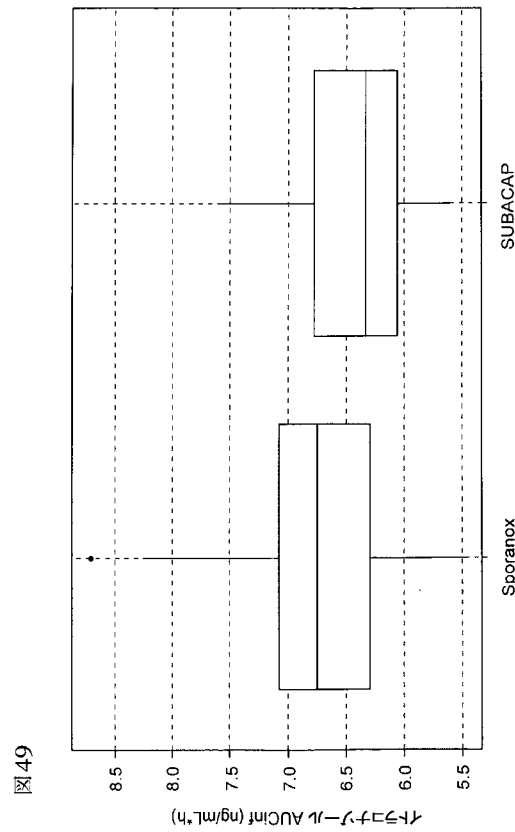
【 図 4 7 】



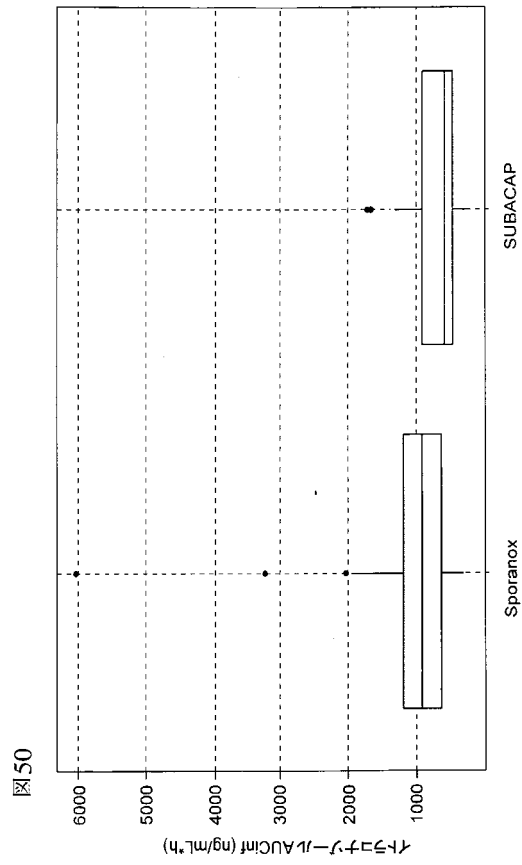
【 図 4 8 】



【 図 4 9 】



【 図 5 0 】



【 図 5 1 】

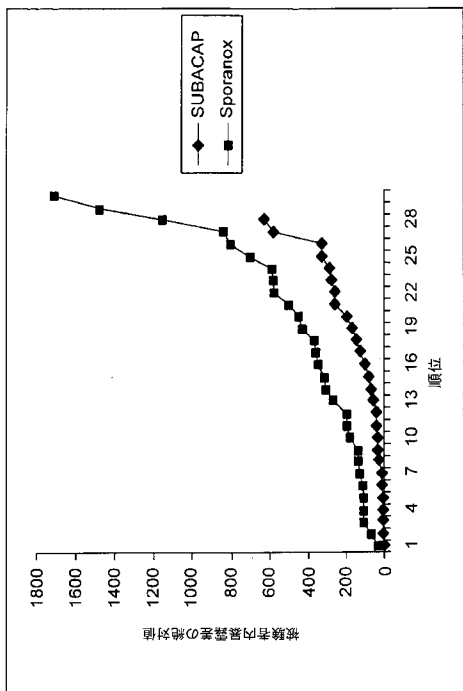


図51

【 図 5 2 】

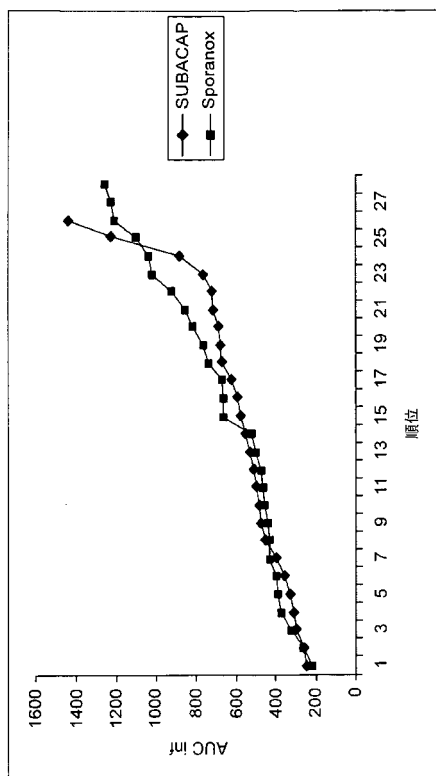


図52

【 図 5 3 】

図53
 100mgSPORANOX®itraconazoleカプセルの単一経口剤形を投与後のイトラコナゾールの
 幾何平均血漿濃度(線形スケール)

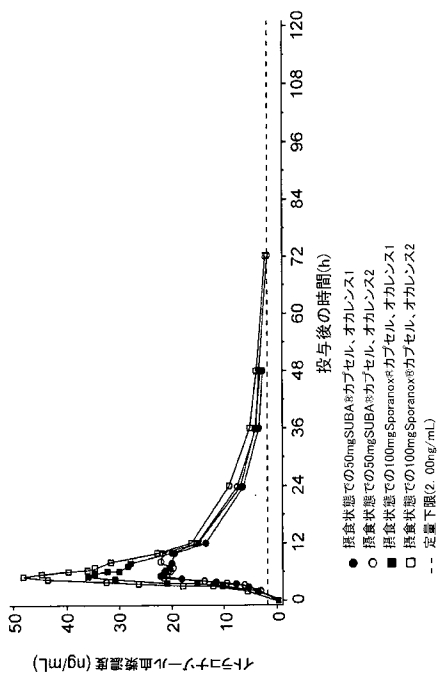


図53

【 図 5 4 】

図54
 50mgSUBA®itraconazole及び100mgSPORANOX®itraconazole
 カプセルの単一経口剤形を投与後のイトラコナゾールの
 幾何平均血漿濃度(半対数スケール)

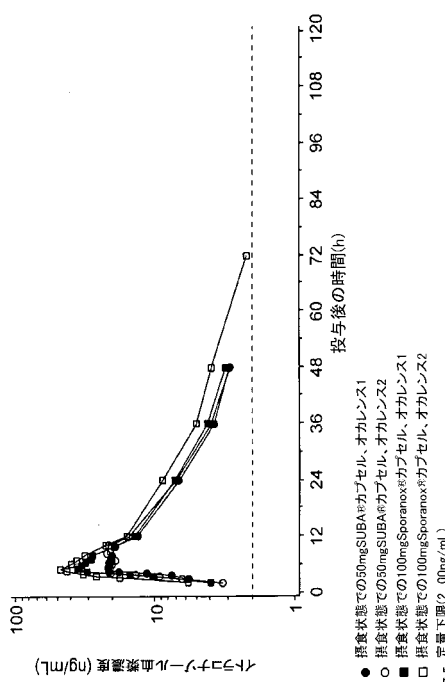


図54

【 図 5 5 】

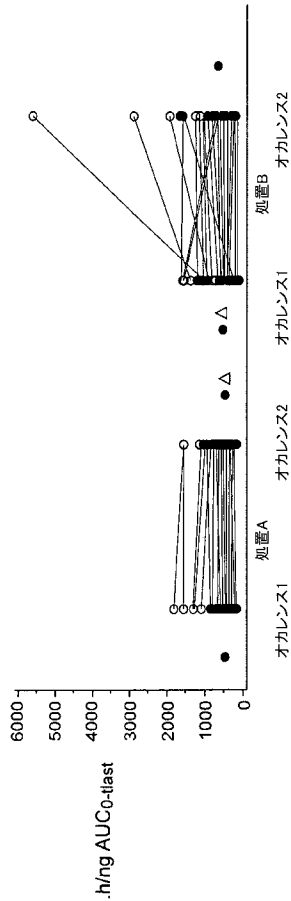


図 55

【 図 5 7 】

摂食条件下で50mgSUBA®-itraconazole及び
100mgSPORANOX®itraconazoleカプセルの単一錠口剤形を投与後の
ヒドロキシトラコナゾールの薬血平均血漿濃度(線形スケール)

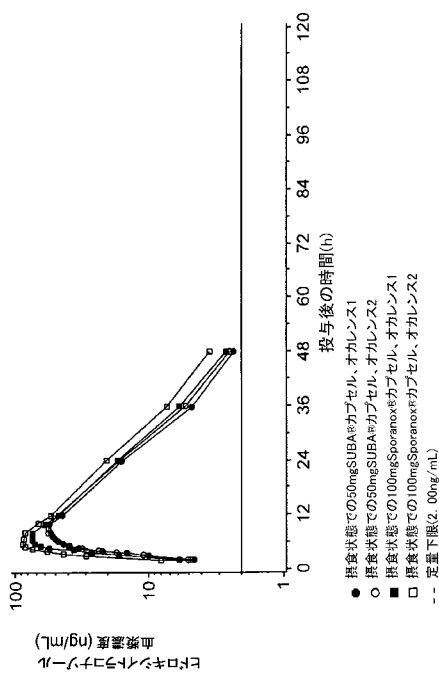


図 57

【 図 5 6 】

摂食条件下で50mgSUBA®-itraconazole及び
100mgSPORANOX®itraconazoleカプセルの単一錠口剤形を投与後の
ヒドロキシトラコナゾールの薬血平均血漿濃度(線形スケール)

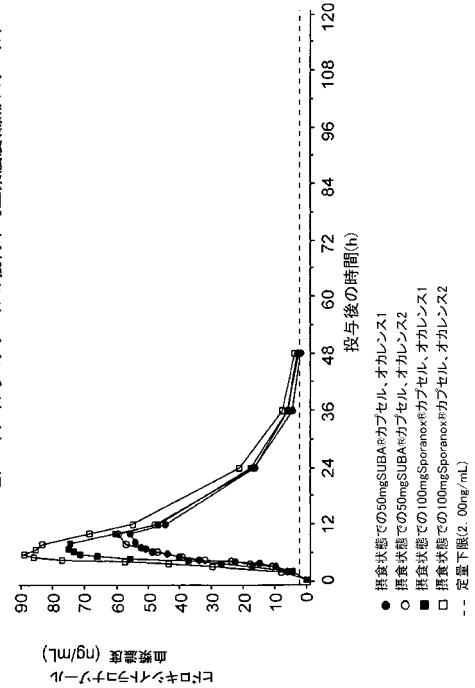
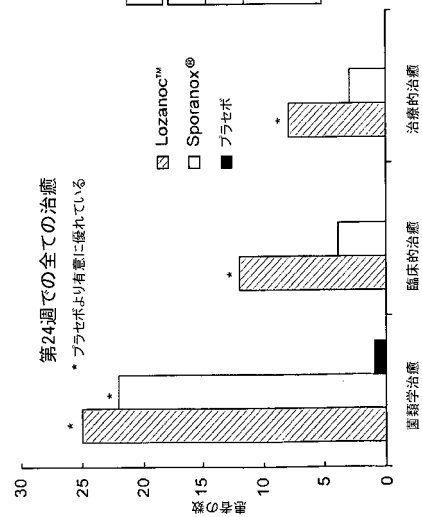


図 56

【 図 5 8 】

第24週での全ての治癒
* プラセボより有意に優れている

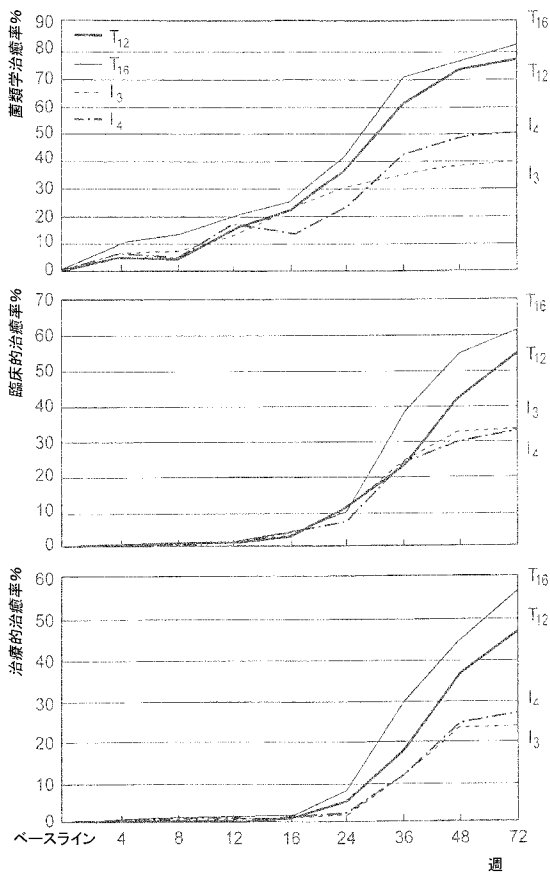


菌類学治癒	除菌菌体及び培養物
臨床的治癒	爪評定スコア0
治療的治癒	上記の両方
爪評定スコア	爪の欠損が10%未満で、 肥厚又は変色が認められなければ、0。

図 58

【 図 5 9 】

図 59



【 図 6 0 】

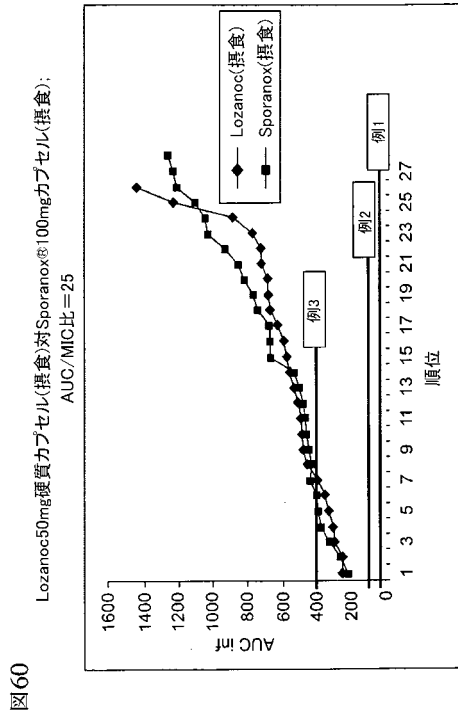


図 60

【 図 6 1 】

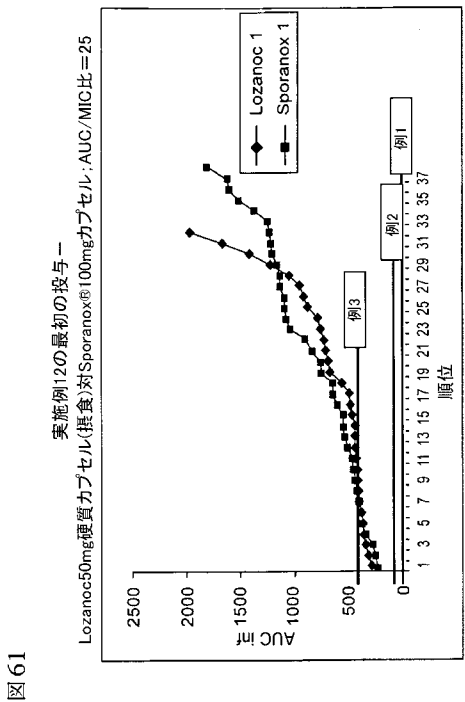


図 61

【 図 6 2 】

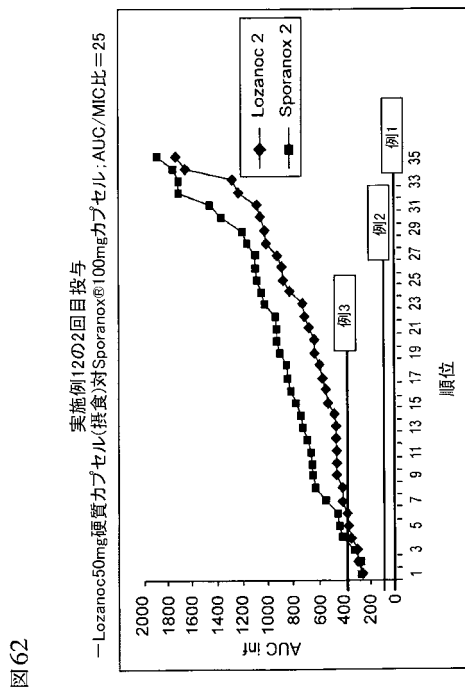


図 62

【 図 6 3 】

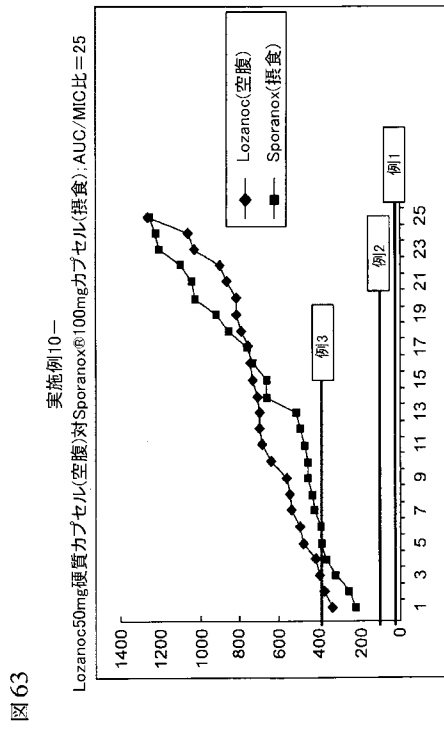


図 63

【 図 6 4 】

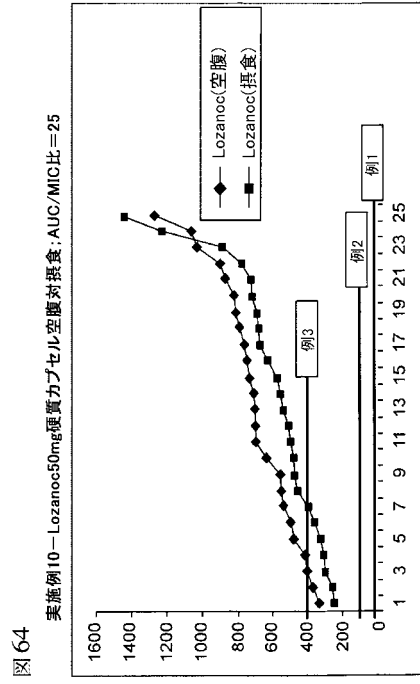




図 64

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2013/047135
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/496(2006.01)i, A61K 9/14(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/496; A61P 43/00; A61K 9/14; A61K 9/20; A61K 31/551; A61K 47/30		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: itraconazole, AUC, bioavailability, fed-state		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WOO, J. S. et al., 'Reduced food-effect and enhanced bioavailability of a self-microemulsifying formulation of itraconazole in healthy volunteers', European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2008, Vol. 33, pages 159-165. See abstract; tables 2 and 3; and page 162, right-column.	1-3,18-20,38-40 ,55-57,75-77,86-88 ,97-104,107-109
X	KR 10-2005-0026169 A (HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15 March 2005 See abstract; pages 3-10; examples 1-11; test examples 1 and 2; and table 3.	1-3,18-20,38-40 ,55-57,75-77,86-88 ,97-104,107-109
X	US 2008-0260835 A1 (HAYES, D. et al.) 23 October 2008 See abstract; paragraphs [0013]-[0023]; and claims 1-81.	1-3,18-20,38-40 ,55-57,75-77,86-88 ,97-104,107-109
A	DINUNZIO, J. C. et al., 'Production of advanced solid dispersions for enhanced bioavailability of itraconazole using KinetiSol(R) Dispersing', Drug Development and Industrial Pharmacy, 2010, Vol. 39, No. 9, pages 1064-1078. See abstract and pages 1068-1077.	1-3,18-20,38-40 ,55-57,75-77,86-88 ,97-104,107-109
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 September 2013 (13.09.2013)		Date of mailing of the international search report 16 September 2013 (16.09.2013)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer CHOI Sung Hee  Telephone No. +82-42-481-8740

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2013/047135

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 117-131 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Claims 117-131 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: (See the extra sheet.) because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: (See the extra sheet.)
3. <input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: (See the extra sheet.) because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. <input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. <input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/047135

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2008-0050450 A1 (ARNOLD, K. A. et al.) 28 February 2008 See abstract; paragraphs [0006]-[0016] and [0028]; and claims 1-10.	1-3, 18-20, 38-40 , 55-57, 75-77, 86-88 , 97-104, 107-109

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2013/047135

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
KR 10-2005-0026169 A	15/03/2005	AU 2004-270069 A1	17/03/2005
		AU 2004-270069 B2	13/03/2008
		CA 2538019 A1	17/03/2005
		CA 2538019 C	01/09/2009
		CN 100475211 C	08/04/2009
		CN 1849123 A	18/10/2006
		EP 1663231 A1	07/06/2006
		JP 2007-505103 A	08/03/2007
		WO 2005-023262 A1	17/03/2005
US 2008-0260835 A1	23/10/2008	AU 2000-72529 A1	28/06/2001
		AU 2000-72529 B2	04/08/2005
		AU 2001-23318 A1	09/07/2001
		AU 782469 B2	04/08/2005
		CA 2396380 A1	05/07/2001
		EP 1239831 A1	18/09/2002
		EP 1239831 A4	22/07/2009
		EP 1239831 B1	31/10/2012
		EP 2415462 A1	08/02/2012
		ES 2398643 T3	20/03/2013
		JP 2003-518483 A	10/06/2003
		JP 2012-236837 A	06/12/2012
		JP 5159012 B2	06/03/2013
		PT 1239831 E	23/01/2013
		US 2003-0086976 A1	08/05/2003
		US 2003-0225104 A1	04/12/2003
		US 6881745 B2	19/04/2005
WO 01-47492 A1	05/07/2001		
US 2008-0050450 A1	28/02/2008	AU 2007-265452 A1	03/01/2008
		AU 2007-265452 A2	23/04/2009
		BR PI0713533 A2	17/04/2012
		CA 2656277 A1	03/01/2008
		CN 101505733 A	12/08/2009
		CO 6150124 A2	20/04/2010
		EP 2037888 A2	25/03/2009
		IL 196108 D	01/09/2009
		JP 2009-541485 A	26/11/2009
		KR 10-2009-0045205 A	07/05/2009
		MX 2009000035 A	28/05/2009
		NO 20090068 A	23/03/2009
		RU 2009102262 A	10/08/2010
		US 2008-0220076 A1	11/09/2008
		WO 2008-002568 A2	03/01/2008
		WO 2008-002568 A3	17/04/2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2013/047135

* Continuation of Box No. II (Second reason)

Claims Nos.: 5, 7, 9, 11, 13, 22, 24, 26, 28, 30, 36, 42, 44, 46, 48, 50, 54, 59, 61, 63, 65,
67, 71, 72, 74, 85, 96, 106, 116, 131

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 5, 7, 9, 11, 13, 22, 24, 26, 28, 30, 36, 42, 44, 46, 48, 50, 54, 59, 61, 63, 65, 67, 71, 72, 74, 85, 96, 106, 116 and 131 do not comply with PCT Article 6 because they are referring to a multiple dependent claim which does not comply with PCT Rule 6.4(a).

* Continuation of Box No. II (Third reason)

Claims Nos.: 4, 6, 8, 10, 12, 14-17, 21, 23, 25, 27, 29, 31-35, 37, 41, 43, 45, 47, 49, 51-53,
58, 60, 62, 64, 66, 68-70, 73, 78-84, 89-95, 105, 110-115, 130

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(72)発明者 ヘイズ, デイヴィッド

オーストラリア連邦 西オーストラリア州 5073, ロスターヴァー, メイプルアヴェニュー
71

(72)発明者 ルーカス, ステファン

オーストラリア連邦 西オーストラリア州 5086, マニンガム, ロミリーアヴェニュー 20

Fターム(参考) 4C076 AA53 BB01 CC27 DD80 FF31 FF70

4C084 AA27 MA05 MA37 MA52 NA11 ZB26

4C086 AA01 AA02 BC50 GA02 GA07 GA12 MA37 MA52 NA11 ZB26