

研究ノート

肺アスペルギルス症患者におけるイトラコナゾールおよび
その活性代謝物の血中濃度推移と肺組織移行性

—剤形間の血中濃度比較も含めた検討—

¹松元加奈、^{2,3}仲村弥栄子
⁴佐藤敦夫、⁵朝倉庄志、⁶森田邦彦¹同志社女子大学・薬学部・医療薬学科臨床薬剤学研究室・専任講師²同志社女子大学・大学院薬学研究科医療薬学専攻・大学院生³独立行政法人国立病院機構・南京都病院薬剤部・薬剤師⁴独立行政法人国立病院機構・南京都病院呼吸器科・診療部長⁵独立行政法人国立病院機構・南京都病院呼吸器外科・呼吸器外科医長⁶同志社女子大学・薬学部・医療薬学科臨床薬剤学研究室・教授Blood and Lung Concentrations of Itraconazole and its Active
Metabolite in Patients with Pulmonary Aspergillosis¹Kana Matsumoto, ^{2,3}Yaeko Nakamura,
⁴Atsuo Sato, ⁵Shoji Asakura, ⁶Kunihiko Morita¹ Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Lecturer² Department of Clinical Pharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences
Clinical Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts, Graduate student³ Department of Pharmacy, National Hospital Organization
Minami-Kyoto Hospital, Pharmacist⁴ Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization
Minami-Kyoto Hospital, Consultant⁵ Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization
Minami-Kyoto Hospital, Chief surgeon⁶ Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Professor

Abstract

A patient was given generic itraconazole (ITCZ) tablet, brand-name-ITCZ capsule, ITCZ oral solution and ITCZ injection to treat pulmonary aspergillosis. We monitored concentrations of ITCZ and its active metabolite hydroxy-ITCZ (OH-ITCZ) in plasma and lung tissues. During administration of the generic product (400 mg/day), trough plasma concentrations of ITCZ and OH-ITCZ were 76 ng/mL and 126 ng/mL, respectively. After administration of the brand-name product (200 mg/day), they increased to 229 ng/mL and 540 ng/mL, respectively. ITCZ and OH-ITCZ concentrations/dosage ratios were 6.1 and 8.4 times higher by switching to the brand-name product, respectively. It was suggested that there may be a difference in pharmacokinetics between the brand-name ITCZ and the generic. Also, we determined ITCZ and OH-ITCZ concentrations in infected and uninfected tissues of resected lung simultaneously. The ITCZ concentration in the infected lesion of the lung was approximately 2.3 times higher than that in plasma and 1.6 times higher than in uninfected lung tissue. The OH-ITCZ concentration in the infected lesion was higher than ITCZ in the same region. It was considered that the high concentrations of ITCZ and its metabolite at infected lesion were

due to their high affinities with ergosterol in fungal membrane.

Key Words: itraconazole, hydroxy-itraconazole, pharmacokinetics, generic drug, pulmonary aspergillosis

【緒言】

イトラコナゾール (ITCZ) は、アスペルギルス属、カンジダ属等に幅広い抗真菌スペクトルを有するトリアゾール系抗真菌薬である。本邦では1993年にカプセル剤が発売され、深在性真菌症の治療に使用されているが、弱塩基性薬物であることから経口投与後の溶解性は胃内pHの影響を受けやすく、飲食物や併用薬物など様々な要因により吸収率に個体差が生じることが問題視されてきた¹⁻⁶⁾。そのようななか、近年、溶解補助剤であるhydroxypropyl- β -cyclodextrinを添加することにより可溶化し、安定した吸収率が得られるよう工夫された内用液剤や注射剤も開発され、治療の幅に広がりをもたらされつつある。一方、カプセル剤の後発品も発売され、長期にわたる抗真菌薬投与が必要とされる深在性真菌症治療における医療経済的負担の軽減が可能になったものの、後発品では血中濃度が十分に上昇しないという報告^{7,8)}があるほか、吸収が安定しているとされる内用液剤であっても、疾患によってはその血中薬物濃度が異なる⁹⁾ことが報告されている。

著者らは種々の剤形のITCZ製剤が投与された患者を対象にITCZやITCZと同程度の抗真菌活性をもつ活性代謝物である水酸化ITCZ (OH-ITCZ) の血中濃度測定を行い、各種ITCZ製剤の体内薬物動態の評価を実施してきた。今回、肺アスペルギルス症に対しITCZカプセル剤の後発品から先発品へ、さらに内用液剤あるいは注射剤へと各種製剤が投与された一症例について、ITCZおよびOH-ITCZの血中濃度ならびに肺左上葉切除術時に肺感染部位への移行性を解析する機会を得たので報告する。

【症例と方法】

1. 症例

60歳代、男性、身長170 cm、体重70 kg。

原疾患：肺結核後遺症、糖尿病、関節リウマチ。

感染症名：肺アスペルギルス症。

ITCZによる治療の経過：

20XX年12月、国立病院機構南京都病院にて、肺アスペルギルス症治療目的でITCZカプセル剤の後発品である錠

剤が1日1回200 mgで投与開始された。1年3ヶ月経過した20XX+2年3月、 β -Dグルカン値の上昇を認め、同製剤1日1回400 mgに増量された。同年6月、咯血のため入院。気管支鏡検査にてアルベルギルスの菌糸が検出され、手術の方針となった。この時点 (ITCZ錠400 mg/日服用) での服用直前のITCZおよびOH-ITCZの血中濃度は、それぞれ76 ng/mL、126 ng/mLと低値であり、後発品の錠剤から先発品のカプセル剤1日1回200 mgに変更となった。カプセル剤への変更3週間後にITCZおよびOH-ITCZ血中濃度は、それぞれ229 ng/mL、540 ng/mLへと上昇したが、依然として低濃度との判断 (後述するITCZ至適血中濃度域350 ng/mL以上に未到達) で、同年7月より内用液剤1日1回20 mL (200 mg) に変更となった。同年8月、肺切除術の施行に際し、手術室入室後ITCZの注射剤200 mgが約1時間かけて点滴静脈内投与された。点滴開始約2.5時間後に肺組織摘出および採血が行われ、摘出された肺組織は、感染巣部、病巣周辺部および非病巣部にわけて約1.5 gずつ分取され、各分画中のITCZおよびOH-ITCZ濃度測定まで-80°Cで凍結保存された。また、同時刻に採取された血液は遠心分離後、血漿分画を同様に-80°Cで凍結保存された。これら試料を測定した結果、血中濃度はITCZが922 ng/mL、OH-ITCZが671 ng/mLであり、肺の病巣部ではITCZが2137 ng/g、OH-ITCZが2373 ng/g、病巣部周辺はITCZが1944 ng/g、OH-ITCZが990 ng/g、非病巣部はITCZが1334 ng/g、OH-ITCZが637 ng/gであった。手術後2ヶ月間にわたって内用液剤200 mg/日が継続され、その後の肺アスペルギルス症の再発は認められなかった。ITCZによる治療経過および血中濃度推移を図1に、肺摘出時の血中と肺組織各部位別のITCZおよびOH-ITCZ各濃度の比較を図2に、それぞれ示す。

なお、経口ITCZ製剤投与時の血中濃度は、いずれも各製剤投与開始2週間以上経過した時点のものであり、服薬直前 (トラフ) のタイミングで採血が行われた。また、ITCZの体内動態に影響を及ぼしうる薬剤としてITCZの固形製剤の吸収を低下させる可能性のあるランソプラゾール錠⁴⁾ (30 mg/日) が併用されていたが、ITCZの服用から7時間以上あけての服用であったことが確認された。

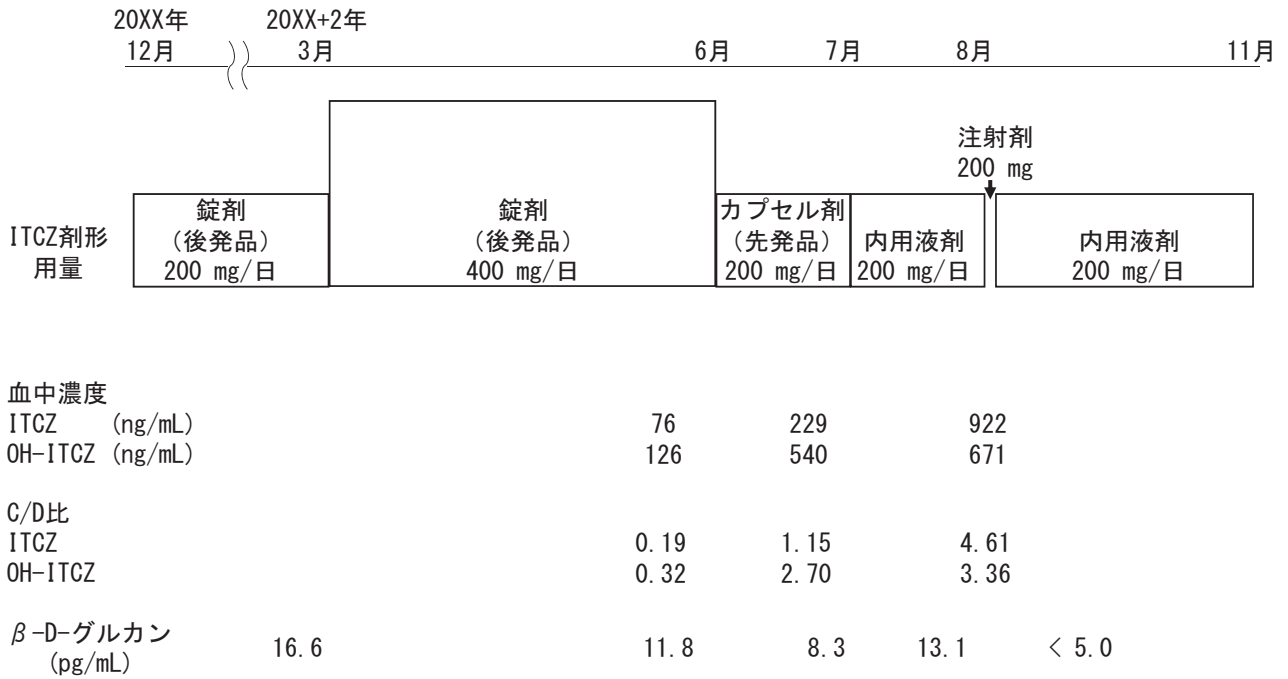


図1 イトラコナゾール投与と血中濃度およびβ-D-グルカン値の推移

ITCZ：イトラコナゾール OH-ITCZ：水酸化イトラコナゾール
 C/D比：血中濃度 (ng/mL) /イトラコナゾール投与量 (mg)

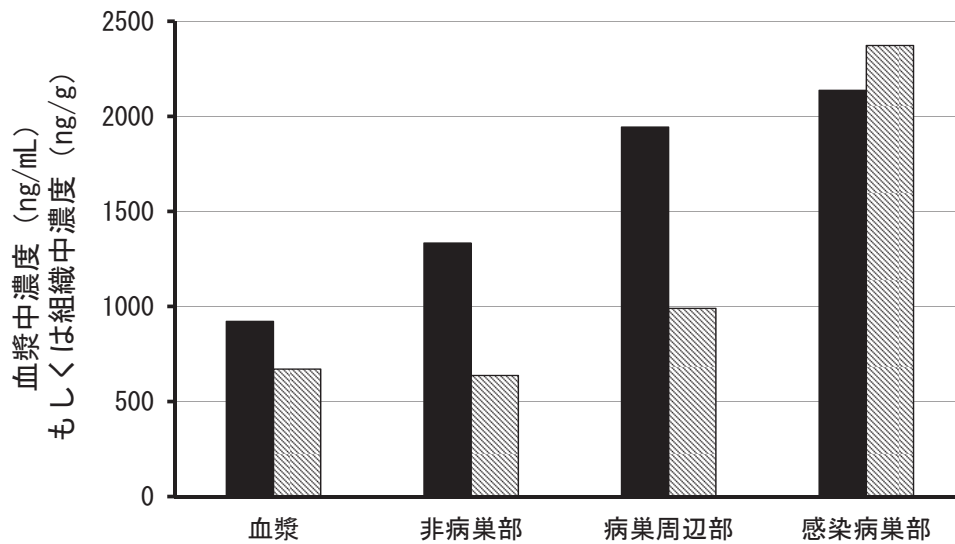


図2 血中および組織中のイトラコナゾールおよび水酸化イトラコナゾール濃度

■：イトラコナゾール濃度 ▨：水酸化イトラコナゾール濃度

2. ITCZ血中および肺組織中濃度測定法

2-1. 試薬

ITCZ、OH-ITCZおよび内標準物質の各原末はいずれもヤンセンファーマ株式会社（東京）より提供を受けた。アセトニトリルはHPLC用規格品（和光純薬工業株式会社、大阪）を用い、その他試薬類はすべて試薬特級品（同上）を用いた。

2-2. 試料前処理方法

血漿試料0.5 mLに10 μ g/mLの内標準物質のメタノール溶液0.05 mLおよび1 M炭酸ナトリウム溶液0.5 mLを加え、混和後に t -ブチルメチルエーテル5 mLを加えて10分間振盪した。遠心分離（3000 rpm, 5min）後に上清を分取し、1 M硫酸溶液1.5 mLを加え、再び10分間振盪した後、遠心分離（3000 rpm, 5min）した。有機層除去後に6 M水酸化ナトリウム0.6 mLを加え混和した。更に t -ブチルメチルエーテル4 mLを加えた後、10分間振盪し、遠心分離（3000 rpm, 5min）後、上清を分取し蒸発乾固した。残渣を次項に示す移動相200 μ Lに溶解し、その50 μ Lを高速液体クロマトグラフィー（HPLC）装置に注入した。

肺組織試料は、各部位を0.5 gずつ量りとり、生理食塩水で十分に洗浄した後、0.5 mLの生理食塩水を加えてホモジナイズしたものを試料懸濁液とし、血漿試料と同様の前処理を行い、HPLCによる測定に供した。

2-3. HPLC装置および分析条件

HPLC装置は、送液ユニットとしてLT-20AT、カラムオープンとしてCTO-20A、紫外可視分光光度検出器としてSPD-20A（いずれも島津製作所製、京都）を用いた。カラムはInertSustain[®] C18（4.6 mm I.D. \times 150 mm；ジエールサイエンス株式会社製）を用い、カラム温度は45 $^{\circ}$ Cに設定した。移動相にはアセトニトリル：0.02%ジエチルアミン溶液=6：4の混液を用い、流速1.0 mL/min、検出波長254 nmの条件下で分析した。本測定法における定量下限は1 ng/mLであった。

3. 倫理面への配慮

ITCZの患者薬物体内動態解析研究に関しては国立病院機構南京都病院の倫理審査委員会の承認済みであり、今回の血中および摘出肺組織中濃度測定および解析について当該患者に対し文書によるインフォームドコンセントがなされた。

【考察】

ITCZの有効血中濃度域に関しては、様々な見解が混在する状況にある。すなわちトラフ血中濃度350 ng/mL以上を有効濃度域とする報告¹⁰⁾や500 ng/mL以上を有効濃度域とする報告¹¹⁾、あるいは、ITCZとOH-ITCZの合算値が1000 ng/mL以上とする報告¹²⁾などがあり、未だ確固たるコンセンサスは得られていない。

今回の症例では、ITCZ後発品を通常用量（200 mg/日）で投与した際に効果不十分により倍量の400 mg/日まで増量されているが、血中濃度はITCZが76 ng/mL、OH-ITCZが126 ng/mLと、上述の有効とされるいずれの血中濃度域にも到達していなかった。一方、後発品の錠剤（400 mg/日）から先発品のカプセル剤（200 mg/日）への切り替え時に、半量に減量されているにも関わらず、先発品服用時の血中濃度は、ITCZが229 ng/mL、OH-ITCZが540 ng/mLと後発品使用時に比べ著しく上昇しており、血中濃度（ng/mL）を投与量（mg）で除した値（C/D比）は、後発品服用時がITCZは0.19、OH-ITCZは0.32であったのに対し、先発品服用時は、それぞれ1.15、2.70であり、先発品服用後に6.1倍および8.4倍に上昇した。看護師による見守りの下で服薬されていたため服薬コンプライアンスに関しては問題ないと考えられ、上述の後発品から先発品への切り替え時の血中濃度の差異は、先発品と後発品、それぞれの製剤特性の違いによる可能性が考えられた。弱酸性化合物であるITCZ（ $pK_a = 3.7$ ）は、酸性条件下で溶けやすい性質をもつ¹³⁾。このためITCZ経口投与時の消化管内での溶出とその後の吸収は胃内pHによって大きく影響され、固形製剤のバイオアベイラビリティは不安定であることが知られている¹⁻⁶⁾。そのため、先発品のカプセル製剤では消化管からの吸収を高めるべく、核となる物質にITCZを吹き付けることにより表面積を増大させ、消化管における消化液との接触を増大させる製剤設計上の工夫がなされている¹⁴⁾。しかし、これは先発品で用いられている製法であり、後発品では用いられていない。一般に、後発品は、溶出試験や健康成人における生物学的同等性試験などを経て先発品と同等であるとされているものの、実際の患者では、摂食状況や胃酸分泌能、消化管粘膜障害の程度など容態や併用薬も多様であることや長期における反復投与が行われるなどの、溶出試験や健康人での生物学的同等性試験での条件とは著しく異なる要因が重なり、ITCZの溶出や吸収に影響が及んだ結果であろうと推察された。

今回同様に、ITCZカプセル剤を臨床使用した際に患者血中薬物濃度が先発品と後発品で異なるとのいくつかの報告^{7,8)}もあることから、ITCZのような特殊な製剤化工夫が施されている経口製剤に関しては、実際の患者における体内薬物動態試験も実施し同等性を確認することが望まれる。

本症例ではITCZ先発品のカプセル剤服用時の血中濃度も十分な濃度域にまで到達していなかった。先述したように、ITCZは酸性条件下で溶けやすい性質をもつため、胃酸分泌を抑制する薬剤が併用されている場合や、食事摂取が不十分な場合には胃内のpHは十分には低下せず、結果としてITCZが十分に溶解せず吸収が低下する¹⁻⁶⁾。今回のITCZの錠剤やカプセル剤服用期間中は、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) であるランソプラゾールとの相互作用を避けるため、両者の服薬タイミングを7時間以上ずらしはしたものの、本症例のように長期にわたりPPIが投与されている場合では、胃内pHが常に上昇しており、服薬タイミングをずらすだけでは、相互作用を十分に避けることができなかつたことが原因の一つではないかと考えられた。PPI、H₂受容体拮抗薬あるいは制酸薬が投与されている患者や食事摂取が不十分な患者では、胃内pHの影響を受けない内用液剤や注射剤を選択すべきであろう。

ITCZは高い組織移行性を示すことが知られており¹⁵⁾、肺組織や菌球中への移行性についてもいくつかの報告¹⁶⁻¹⁹⁾がある。一般にITCZのような脂溶性が高い薬物の組織移行性は良好とされるが、そのみならず、真菌の構成成分であるエルゴステロールへの親和性が高いことが、菌球中でITCZが高濃度になる要因であると考えられている。既報における肺組織中と血漿中濃度との比は0.8~12.2、菌球中と血漿中濃度との比は0.9~4.3と症例や報告により組織移行性に大きな差がある¹⁶⁻¹⁹⁾。今回、血漿中に比べ肺正常組織 (非病巣部) のITCZ濃度は約1.4倍、さらに病巣部は非病巣部の1.6倍高濃度であったことから、ITCZの肺組織移行性は高く、病巣部ではより高濃度に移行することが確認された。このように病巣部やその周辺組織では、非病巣部に比べて高濃度にITCZが移行していたことより、報告により組織移行性に大きな差が生じるのは、摘出組織が真菌感染部位であったか否かに起因する可能性も考えられた。

ITCZ同様にOH-ITCZも高い肺組織への移行性が認められ、特に病巣部ではITCZに比べ、より高濃度であった。ITCZ注200 mgを単回投与した際の最高血中濃度到達時間は、ITCZが0.9時間、OH-ITCZが4.2時間であり、その最高血中濃度はITCZの方がOH-ITCZに比べ5.7倍高値であ

るが、反復投与した際の次回投与直前値は逆にOH-ITCZの方が高値になることが報告されている²⁰⁾。今回、手術室入室後にITCZ注200 mgを単回投与されており、その約2.5時間後の病巣部濃度はITCZよりOH-ITCZの方が高値であった。このことは、手術前のITCZ内用液剤の連続投与によりITCZおよびOH-ITCZがすでに十分に病巣部へ移行し、両者が病巣部へ蓄積していたことを反映するものと考えられた。

以上、今回の症例より、ITCZの高い肺組織および病巣組織移行性が確認された。ITCZは肺アスペルギルス症治療に有用性の高い薬剤であるといえるが、その後発品のなかには十分に血中濃度が上昇しない製剤が存在すること、服薬タイミングをずらしたとしても胃酸分泌抑制薬の併用により固形製剤の吸収が抑制される可能性があること、剤形により血中濃度が大きく変動することが確認された。ITCZによる治療効果が不十分と考えられる際には、速やかにその血中薬物濃度を評価し、用量や剤形変更を行う必要性が高いことが示唆された。

【参考文献】

- 1) Grant SM, Clissold SP. Itraconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in superficial and systemic mycoses. *Drugs*. 1989; 37: 310-44.
- 2) 小口勝司, 内田英二, 小林真一, 安原一, 坂本浩二, 永井敏晃. 経口抗真菌剤Itraconazoleの臨床第I相試験 (第2報). *基礎と臨床*. 1991; 25: 397-407.
- 3) Feola D, Rapp RP. Effect of food intake on the bioavailability of itraconazole. *Clin Infect Dis*. 1997; 25: 344-5.
- 4) Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of itraconazole. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998; 54: 159-61.
- 5) 杵崎正典, 生島繁樹, 池西政幸, 梶田貴司, 山本育由. イトラコナゾールの体内動態に及ぼすH₂ブロッカーの影響. *化学療法の領域*. 2003; 19: 1992-8.
- 6) 林雅彦, 北村晴生, 小川英美喜. イトラコナゾールの吸収に及ぼす食事と酸性飲料の影響. *TDM研究*. 2008; 25: 114-20.
- 7) 齋藤若奈, 宍倉裕, 西巻雄司, 菊地正, 笹森寛, 菊池喜博, 三木祐. イトラコナゾール後発品で血中濃度が上昇せず、肺アスペルギルス症が悪化した2例. *感染*

- 症学雑誌. 2014; 88: 469-73.
- 8) イトラコナゾール投与症例における先発品と後発品間の血中濃度の比較. 下村春奈, 仲村弥栄子, 儀賀ゆかり, 松元加奈, 佐藤敦夫, 倉澤卓也, 桑原健, 森田邦彦. TDM研究. 2011; 28 Suppl: S171.
- 9) Willems L, van der Geest R, de Beule K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharm Ther.* 2001; 26: 159-69.
- 10) Grigg AP, Brown M, Roberts AW, Szer J, Slavin MA. A pilot study of targeted itraconazole prophylaxis in patients with graft-versus-host disease at high risk of invasive mould infections following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34: 447-53.
- 11) Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit.* 2008; 30: 167-72.
- 12) Lamy T, Bernard M, Courtois A, Jacquelinet C, Chevrier S, Dauriac C, Grulois I, Guiguen C, Le Prise PY. Prophylactic use of itraconazole for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis in high risk neutropenic patients. *Leuk Lymphoma.* 1998; 30: 163-74.
- 13) Heykants J, Van Peer A, Van de Velde V, Van Rooy P, Meuldermans W, Lavrijsen K, Woestenborghs R, Van Cutsem J, Cauwenbergh G. The clinical pharmacokinetics of itraconazole: an overview. *Mycoses.* 1989; 32 Suppl 1: 67-87.
- 14) 下河恵子. イトリゾール[®]カプセル50の製剤設計と安定性. 化学療法の領域. 1982; 9: 1979-82.
- 15) Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection.* 2017; 12: 1-43.
- 16) 螺良英郎. 肺アスペルギローマに対するイトラコナゾールの臨床試験の共同研究成績 肺アスペルギローマ研究会. 結核. 1997; 72: 557-64.
- 17) 二木芳人, 佐々木隆, 吉田耕一郎, 宮下修行, 中島正光, 松島敏春. 肺アスペルギルス症治療におけるイトラコナゾールの有用性の検討 - 血中濃度推移の観点から -. 日本医真菌学会雑誌. 1996; 37: 239-43.
- 18) Coronel B, Levron JC, Dorez D, Van Devenne A, Archimbaud E, Mercatello A. Itraconazole lung concentrations in haematological patients. *Mycoses.* 2000; 43: 125-7.
- 19) Conte JE Jr, Golden JA, Kipps J, McIver M, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of itraconazole and 14-hydroxyitraconazole at steady state. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48: 3823-7.
- 20) イトリゾール[®]注1% 医薬品インタビューフォーム. ヤンセンファーマ株式会社. 2017年7月改訂.