

研究ノート

胃部分切除一症例でのイトラコナゾール固形製剤と
内用液剤投与後の血中濃度比較¹松元加奈、^{2,3}仲村弥栄子、⁴佐藤敦夫、⁵森田邦彦¹同志社女子大学・薬学部・医療薬学科・准教授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同志社女子大学薬学部・医療薬学科・教授Blood concentrations of itraconazole and its metabolite after oral
administration to a patient with partial gastrectomy :
A comparison between solid preparation and oral solution¹ Kana Matsumoto, ^{2,3} Yaeko Nakamura, ⁴ Atsuo Sato, ⁵ Kunihiro Morita¹ Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts, Associate Professor² Department of Clinical Pharmaceutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts, Graduate Student³ Pharmacist, Department of Pharmacy, National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital⁴ Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital, Consultant⁵ Department of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Doshisha Women's College of Liberal Arts, Professor

Abstract

In this paper, we report that in pulmonary aspergillosis patient who had history of resection of the stomach, the blood concentrations of itraconazole (ITCZ) and its active metabolite, hydroxy-ITCZ (OH-ITCZ) after taking oral solid formulation of ITCZ were remarkably low, whereas their blood concentrations significantly increased after switching from the solid formulation to the solution formulation.

During administration of the ITCZ tablets (200 mg/day), trough blood concentration of ITCZ and OH-ITCZ were 15 ng/mL and 18 ng/mL, respectively. On the other hand, when it was switched from the tablet to the oral solution (200 mg/day as ITCZ), blood concentrations of ITCZ and OH-ITCZ increased to 1056 ng/mL and 1492 ng/mL, respectively. It was considered that the absorption of ITCZ tablets declined because the gastric acid secretion ability of the patients was decreased by gastrectomy.

Key words: itraconazole, hydroxyitraconazole, blood concentration, gastric pH, partial gastrectomy

【緒言】

アゾール系抗真菌薬であるイトラコナゾール (ITCZ) は、難溶性かつ弱塩基性であることからその固形製剤を経

口投与した際の溶解性は胃内pHの影響を大きく受けることが知られている¹⁻⁶⁾。本邦では1993年にカプセル剤が発売されたが、飲食物や併用薬剤など様々な要因による胃内pHの変動がカプセルからのITCZの溶出性や消化管からの

吸収率に影響し、結果として安定した治療効果が得られ難いという欠点があった。これを克服すべく、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、胃内pHによらず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が近年開発された。

著者らは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、その体内動態と薬効との関係に関する研究を展開してきた。今回、ITCZの固形製剤服用後の血中濃度が著しく低値にとどまり、内用液剤に変更後の血中濃度に顕著な上昇がみられた胃部分切除歴をもつ肺アスペルギルス症例について報告する。

【症例と方法】

1. 症例

60歳代、男性、身長170 cm、体重70 kg。

原疾患：高血圧症、十二指腸潰瘍、胃切除歴あり（約20年前に2/3を切除）。

感染症名：アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、侵襲

性肺アスペルギルス症。

経過：

20XX年6月、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症治療目的で国立病院機構南京都病院に入院。注射用ミカファンギンナトリウム (MCFG) が1日150 mgの用量で投与開始された。2週間後、MCFGからITCZ錠200 mgを1日1回朝食直後服用へと変更になった。その際、ITCZの体内動態に影響を及ぼし得る薬剤としてランソプラゾール錠30 mg/日が併用投与されていた。なお、ITCZ錠は朝食直後、ランソプラゾール錠は夕食後の服用であった。ITCZ錠に変更1週間後に退院し、ITCZ錠の服用を継続しつつ外来通院による治療へと切り替えられた。同年9月、ITCZ錠の服用開始から64日目（図1中のA）、その日の服用直前（トラフ）のタイミングでITCZおよびOH-ITCZ血中濃度を測定したところ、それぞれ15 ng/mLおよび18 ng/mLであり、ITCZおよびOH-ITCZともに有効血中濃度域とされる500 ng/mL^{7,9)}より著しく低値であった。翌日より、ITCZ錠からITCZ内用液剤20 mL (200 mg) 1日1回朝食2時間後服用に、ランソプラゾール錠からラニチジン錠75 mg/日にそれぞれ変更となった。同年10月、抗真菌薬調整目的で再入院。注射用MCFG 150 mg/日がITCZ

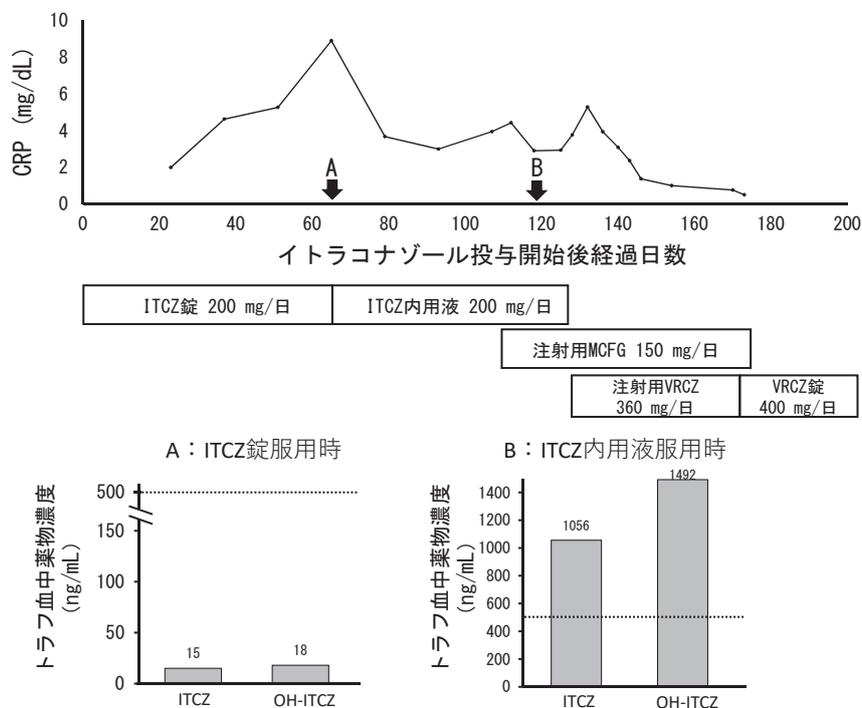


図1 CRP値と抗真菌薬療法の推移およびITCZおよびOH-ITCZ血中濃度

図中のAとBは、ITCZ錠および内用液剤服用時の血中濃度測定タイミングを示す。

図中の点線は、ITCZ血中濃度の有効域 (≥ 500 ng/mL)^{7,9)}を示す。

CRP：C反応性蛋白濃度、ITCZ：イトラコナゾール、OH-ITCZ：水酸化イトラコナゾール MCFG：ミカファンギン、VRCZ：ポリコナゾール

内用液剤との併用で再開されるとともにラニチジン錠はレバミピド錠300 mg/日に変更された。入院1週間後 (ITCZ内用液剤の開始から53日目、図1中のB)、ITCZおよびOH-ITCZ血中濃度をトラフのタイミングで測定したところ、それぞれ1056 ng/mLおよび1492 ng/mLを呈し、ITCZ錠服用中の前回測定時に比べ大幅に上昇していた。しかし、コンピュータ断層撮影画像により左上葉の浸潤影悪化が認められたため、侵襲性肺アスペルギルス症の悪化と診断され、ITCZ内用液剤からポリコナゾール (VRCZ) 注360 mg/日に変更された。

本症例のC反応性蛋白濃度 (CRP) と抗真菌薬療法の推移およびITCZおよびOH-ITCZ血中濃度を図1に示す。

2. ITCZ血中濃度測定法

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。

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.×150 mm, 5 μ m; ジーエルサイエンス株式会社製、東京) を用い、カラム温度は45°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は酸性条件下で溶けやすい性質を持ち、ITCZ固形製剤を経口投与した際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る¹⁶⁾。ITCZの固形製剤の添付文書では、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) やH₂受容体拮抗薬および制酸薬など胃内pHを上昇させ得る薬物との併用は、ITCZの溶解性を低下させ、吸収低下を招く可能性があるため、併用注意に挙げられている。一方で、ITCZとこれら胃酸分泌抑制薬等の投与タイミングをずらすことにより、その影響を少なくし得るとする報告⁵⁾があることから、今回の症例でもITCZは朝食直後に、PPIであるランソプラゾールは夕食後に、それぞれ服用するよう指示され、薬物相互作用の回避に向けて細心の注意が払われていた。また、患者や家族のアドヒアランスはきわめて良好で、入院期間中はもとより、退院後の服薬状況に何ら問題はなかったことが確認された。それにもかかわらず、ITCZ固形製剤服用時のトラフ血中濃度が有効域と報告されている500 ng/mL以上^{7,9)}を大きく下回った理由として、患者固有の胃酸分泌能が低かったことが考えられた。すなわち、当該患者は約20年前に胃の2/3を切除されていたことより、もとより胃酸分泌能が低かったため、胃内pHが十分に低下せず、ITCZの吸収低下につながったものと推察された。

内用液剤への切り替え後、ITCZおよびOH-ITCZ血中濃度はそれぞれ、約70および80倍に上昇した。これは、内用液剤は溶解補助剤としてhydroxypropyl- β -cyclodextrinを用いることにより液剤化したものであり、消化管内のpHに依存せず、安定した吸収動態を示すものであるためと考えられる。

本症例では、ITCZ内用液剤切り替え後、有効性を十分に発揮し得る血中濃度域まで到達し、一時的にCPR値が低下したにも関わらず、侵襲性アスペルギルス症の悪化を認め、最終的には救命に至らなかった。深在性真菌症治療は、経験的治療や先制攻撃治療などにより早期より十分な抗真

菌薬投与を行う初期治療が重要であるとされる^{10,11)}。このことが、ITCZ血中濃度が十分に上昇したにも関わらず、救命に至らなかった一因とも考えられた。

以上、今回の症例より、ITCZ固形製剤は、併用薬以外にも患者固有の胃酸分泌能自体によっても、その吸収率が大きく左右されることが示された。胃切除歴があるなど胃酸分泌能低下のおそれがある患者では、ITCZ固形製剤使用開始早期にその血中濃度を評価することや、胃内pHの影響を受けない内用液剤や注射剤の選択の必要性が高いものと考えられた。

【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プロツカーの影響. 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) 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.
- 8) Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit*. 2008; 30: 167-72.
- 9) Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61: 17-25.
- 10) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014. 2014; 協和企画, 東京.
- 11) Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 408-15.