

論文

血中濃度解析に基づくイトラコナゾール内用液剤の至適服用タイミングの検討

¹松元加奈 ^{2,3}仲村弥栄子 ⁴佐藤敦夫
⁵高岡葵 ⁶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・2017年度卒業生

⁶同志社女子大学・薬学部・医療薬学科・教授

Optimal time for taking itraconazole oral solution

- Examination based on the analysis of its blood concentration -

¹MATSUMOTO Kana ^{2,3}NAKAMURA Yaeko ⁴SATO Atsuo
⁵TAKAOKA Aoi ⁶MORITA Kunihiko

¹Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Associate professor

²Graduate School of Pharmaceutical Sciences Clinical Pharmaceutical Sciences,
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Graduate Student

³Department of Pharmacy, National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital, Pharmacist

⁴Respiratory department, National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital, Manager

⁵Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Graduate of 2017

⁶Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Doshisha Women's College of Liberal Arts, Professor

Abstract

In this study, we examined the optimal time for taking itraconazole (ITCZ) oral solution based on the analysis of its blood concentration. The trough blood concentrations of both itraconazole and its active metabolite hydroxy-ITCZ were about twice higher under taking ITCZ oral solution between meals than under taking it before meals. The results of this study show that the absorption of ITCZ oral solution was affected not only by the meal before taking but also by the meal after taking it. Our findings suggest that the timing for taking ITCZ oral solution was better between meals than before meals.

Key words: itraconazole, oral solution, taking timing, blood concentration

【緒言】

イトラコナゾール (ITCZ) は、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、表在性真菌症や深在性真菌症

の治療に使用されている。ITCZは難溶性薬物として知られているが、弱塩基性の性質をもつことから、胃内pHが低いタイミングで服用すれば溶解性が比較的高まり、吸収率が亢進することにより抗真菌効果の増大が期待できるた

め、胃酸分泌が亢進している「食直後」での服用が必須とされる。このことは、胃内pHが比較的高い状態にある患者、すなわち食事摂取が不十分な患者や、プロトンポンプ阻害薬あるいはH₂受容体拮抗薬等の胃酸分泌抑制薬を併用中の患者などではITCZの吸収率が低下し、結果として治療効果が減弱するという欠点につながることもなる¹⁻⁶⁾。この、胃内pHによって薬効が影響されやすい欠点を克服すべく、胃内pHとは無関係に一定した吸収率が得られ安定した治療効果が期待できるよう溶解補助剤であるhydroxypropyl- β -cyclodextrinを添加してITCZを可溶化した内用液剤が開発された。

ところで、内用液剤は言うまでもなくあらかじめ液状化された製剤であるため、先述のカプセル剤の場合のように難溶性のITCZを胃内で溶解させるための低pHの条件、すなわち「食直後」での投与は必須ではなく、むしろ胃内に食事残渣のないタイミングの方がITCZの最高血中濃度や血中濃度 - 時間曲線下面積が上昇し、抗真菌効果の増大が見込めることから、当該製剤の添付文書の用法では「空腹時」投与と規定されている。しかし、一般に「空腹時」がどのタイミングを指す用語であるのかについての定義は必ずしも明確化されてはおらず、前の食事から最も時間が経過して空腹感が最高潮に達する「次の食事の直前（食前）」を意味するのか、前の食事はもとより次の食事の影響をも最小にできる「食後2～3時間（食間）」を意味するのかは、患者は言うにおよばず服薬指導を担う薬剤師をはじめとする医療従事者にとっても明確な基準もエビデンスもない状況にあるといえる。

今回、ITCZの内用液剤投与後にITCZの血中濃度をモニタリングし、食前投与した場合と食間投与した場合の血中濃度を比較し得た症例を数例経験したので、それらをもとにITCZ内用液剤の至適投与タイミングについて考察する。

【症例と方法】

1. 症例

症例1：

70代、男性、身長174 cm、体重53 kg。

原疾患：肺結核、心筋梗塞、糖尿病、高血圧症、慢性閉塞性肺疾患、痛風。

感染症名：侵襲性肺アスペルギルス症。

経過：

20XX年5月、肺アスペルギルス症疑い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。翌日、ITCZ内用液剤20 mL (ITCZとして200 mg) 1日1回朝食前服用の併用投与が開始された。ITCZ内用液剤開始後およそ1か月が経過した時点でITCZおよびその活性代謝物である水酸化ITCZ (OH-ITCZ) の血中濃度モニタリングを実施したところ、服用24時間後（次回服用直前、トラフ）のITCZおよびOH-ITCZ濃度は、それぞれ1416 ng/mLおよび2069 ng/mLであった。同年8月、退院にともないMCFG投与は終了となり、抗真菌療法としてはITCZ内用液剤のみが先述の用量にて継続された。およそ9か月間が経過した20XX+1年5月、胸部X線検査にて肺アスペルギルス症の悪化を認め再入院。胸水の増加が認められたことからフロセミド錠20 mgの1日1回朝食後服用が追加された。さらに、ITCZ内用液剤の抗真菌効果増大を期待し、用量は不変のまま、服薬タイミングだけが「朝食前」から「午前中の食間」に切り替えられた。服薬タイミング切り替え1か月後のITCZおよびOH-ITCZのトラフ血中濃度は、それぞれ2397 ng/mLおよび3478 ng/mLにまで上昇し、胸水減少が認められた。なお、ITCZ内用液剤投与期間中にITCZの体内動態に影響を及ぼし得る薬剤の併用はなかった。

症例2：

60代、女性、身長161 cm、体重44 kg。

原疾患：胸膜炎。

感染症名：肺アスペルギローマ。

20XX年6月、肺結核疑いで同病院に入院。同年7月肺アスペルギローマと診断され、ITCZ内用液剤20 mL (ITCZとして200 mg) 1日1回昼食前服用が開始となった。その10日後、ITCZおよびOH-ITCZのトラフ血中濃度を測定したところ、それぞれ519 ng/mLおよび1055 ng/mLであった。症例1の場合と同様に抗真菌効果の増大を期待して、用量は不変のまま、内用液剤服薬タイミングだけが「昼食前」から「午前中の食間」に切り替えられた。その2週間後のITCZおよびOH-ITCZのトラフ血中濃度は、それぞれ1212 ng/mLおよび1933 ng/mLに上昇し、約2週間後、退院された。なお、ITCZ以外の薬剤投与はなかった。

症例1および2ともにITCZ内用液剤の服薬コンプライアンスに問題はなかったことが確認された。症例1および2のITCZ内用液剤タイミングの変更によるITCZおよびOH-ITCZトラフ血中濃度推移を図1に示す。

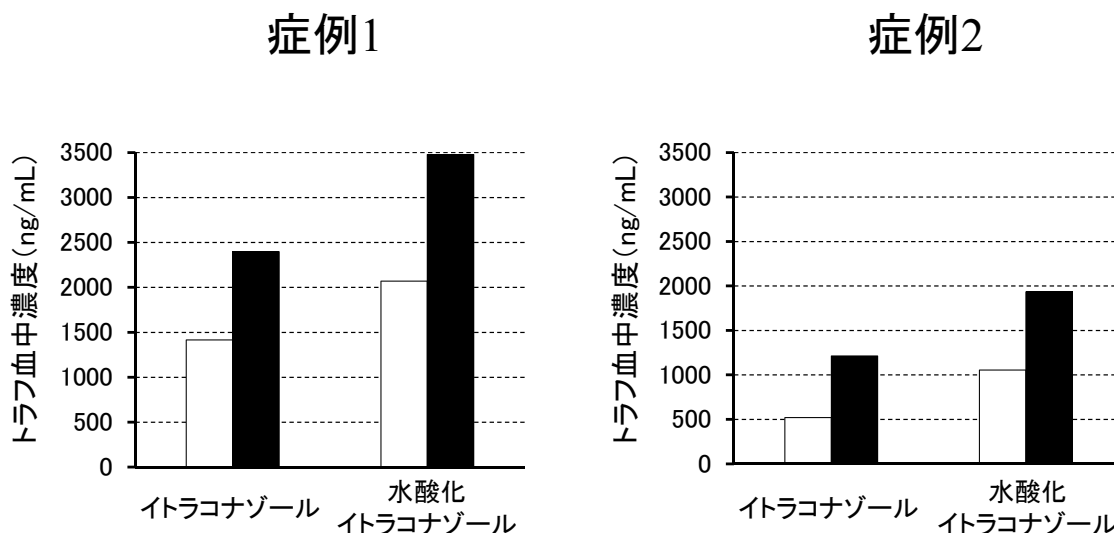


図1 イトラコナゾール内用液剤服用タイミングの変更によるイトラコナゾールおよび水酸化イトラコナゾールのトラフ血中濃度の推移。

□：食前投与、■：食間投与

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）より恵与された。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, 5 min）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, 5 min）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, 5 min）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；ジュ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。

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（承認番号：23-5）であり、今回の薬物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】

薬剤の用法には、「食前＝食事の約30分前」、「食直後＝食事後ただちに」、「食後＝食事の約30分後」、「食間＝食事の約2時間後⁷⁾」のように服用タイミングが明確に定義されている場合がある一方、緒言で紹介したように「空腹時」については時間的な定義が曖昧である。調剤関連の専門書でも、「空腹時」を胃や小腸に残留する食事内容物の影響が少なくなる時間帯である「食後2時間程度経過した時点」とする解釈や、直前の食事の胃内での残渣量が最も少なくなる「次の食事の前30分あたり」とする解釈などが混在した状況にある⁸⁾。

今回の研究対象薬剤であるITCZ内用液剤は、添付文書の用法の項に「空腹時に経口投与」と記載されているが、本邦における調剤業務のガイドラインである調剤指針⁹⁾に

は、当該薬剤の用法は「食前投与」とされている。一方で、添付文書記載の用法の設定根拠とされた研究論文^{10,11)}では、「内用液剤投与前10~12時間以上の絶食と投与後2~4時間の絶食」と「薬剤投与後の飲食も一定時間控える」ことを空腹時投与の設定条件として実施されていた。

今回の対象症例2例に対しては、いずれも当初は先述の調剤指針⁹⁾に示された「食前」投与が実施されたが、その後、抗真菌効果の増大を期待して原著論文^{10,11)}の設定に近い「食間（直前の食事の後2時間以上あけて）」投与に変更された結果、症例1ではITCZおよびOH-ITCZのトラフ血中濃度はいずれも1.7倍に、同じく症例2ではおよそ2倍に、それぞれ上昇が認められた。健康成人男性にITCZ内用液剤を今回の症例と同様20 mL（ITCZとして200 mg）を「空腹時」に投与した際の最高血中濃度到達時間は、ITCZで2.2時間、OH-ITCZで3.0時間であると報告されている¹⁰⁾。一方、実際の患者では、「空腹時」に投与しても健康成人に比べITCZ内用液剤の吸収が遅延し、ITCZおよびOH-ITCZ血中濃度はいずれも、薬剤服用2時間後よりも5時間後の方が高値であったとの報告¹²⁾もある。これらの報告を勘案すると、「食前」投与の場合、ITCZがまだ胃や小腸に滞留している状況下、すぐ後から入ってきた食事残渣の影響を受けてその吸収率が低下した可能性がある一方、「食間」投与の場合は、直前の食事の影響は既にほとんどなく、次の食事の影響を受けるまでには2時間もしくはそれ以上の時間があつたことでITCZの吸収への影響が少なかった可能性が、それぞれ考えられた。

肺アスペルギルス症患者に対するITCZの有効血中濃度域は、ITCZのトラフ濃度として500 ng/mL以上、およびITCZとOH-ITCZとの濃度の合算値として1000 ng/mL以上であることを著者らはすでに見出している¹³⁾。今回の対象2症例はいずれも、投与タイミングが変更される前の血中濃度はすでにこの報告¹³⁾の指標血中濃度域を上回ってはいたが、ITCZの抗真菌作用が濃度依存的に発揮されるとの知見¹³⁻¹⁵⁾があることと、投与タイミングの変更後にITCZの血中濃度の上昇と症状の改善が認められたことから、ITCZ内用液剤の「食間」投与への変更は奏効性を向上させるための有用な手段であったと考えられた。

一方、血中濃度上昇による副作用出現率上昇の可能性も懸念されるが、内用液剤を400 mg/dayまで増量した場合でも、トラフ血中濃度上昇にともなう有害事象の増加は認められなかったとの報告¹⁶⁾があり、安全性とトラフ血中濃度との関係は明らかではない。また、ITCZの血中濃度が低値にとどまった場合は、十分な治療効果が得られな

かったとする報告^{13,14)}があることをも考慮すると、ITCZ内用液剤の「食間」投与への服用タイミングの変更は、ITCZの血中濃度上昇による有害事象の出現を危惧する必要なく奏効性を向上させるための有用な手段であると考えられた。

ところで、ITCZ内用液剤固有の苦味をマスキングし、患者の服薬コンプライアンスを確保すべく、ゼリー製剤化¹⁷⁾や飲料水で希釈する^{18,19)}等の試みがなされている。本研究より、ITCZ内用液剤は、服用前の食事の存在のみならず、服用後の食事の影響をも受けることが示唆されたことより、今後、同時摂取される飲食物の影響をITCZの体内動態の確認をしながら評価していく必要があるといえる。

【結論】

ITCZ内用液剤は、薬剤服用前の食事のみならず、薬剤服用後の食事の影響も受ける可能性が示され、「空腹時投与」と指定されている服薬タイミングは、「食前投与」よりも、前後の食事からの間隔を最大限確保した「食間投与」が望ましいと考えられた。

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) 中島恵美編. ミクス薬学シリーズ7 床調剤学 改訂版. エルゼビア・サイエンスミク (東京): 2001.
- 8) 二宮英編. わかりやすい薬の知識 改訂版. 新日本法規出版 (名古屋): 2004.
- 9) 日本薬剤師会編. 第13改訂 調剤指針. 薬事日報社 (東京): 2011.
- 10) 丁宗鉄, 山本慧, 井上晃一, 鳥居慎一. Itraconazole 内用液の単回および反復投与における薬物動態. 日本化学療法学会雑誌. 2006; 54: 6-17.
- 11) Van de Velde VJ, Van Peer AP, Heykants JJ, Woestenborghs RJ, Van Rooy P, De Beule KL, Cauwenbergh GF. Effect of food on the pharmacokinetics of a new hydroxypropyl-beta-cyclodextrin formulation of itraconazole. *Pharmacotherapy*. 1996; 16: 424-8.
- 12) 杉田真理子, 奥村廣和, 松元加奈, 森田邦彦, 酒口弘光, 吉田喬. 造血幹細胞移植および急性白血病患者へのイトラコナゾール内用液投与時の薬物動態の検討. *医療薬学* 2012; 22 suppl: 436.
- 13) Nakamura Y, Matsumoto K, Sato A, Morita K. Effective plasma concentrations of itraconazole and its active metabolite for the treatment of pulmonary aspergillosis. *J Infect Chemother*. In press.
- 14) Andes D. In vivo pharmacodynamics of antifungal drugs in treatment of candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003; 47: 1179-86.
- 15) Hagihara M, Kasai H, Umemura T, Kato T, Hasegawa T, Mikamo H. Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of itraconazole in patients with fungal infections in intensive care units. *J Infect Chemother*. 2011; 17: 224-30.
- 16) 河野一郎, 松元加奈, 次郎丸高志, 陳之内文昭, 仙波雄一郎, 杉尾健志, 坂本佳治, 齋藤統之, 吉田周郎, 平安山英穂, 高瀬謙, 森田邦彦, 衛藤徹也. 血液悪性疾患患者の深在性真菌症発症予防におけるイトラコナゾール内用液のトラフ値測定意義に関する前方視的検討. *臨床血液*. 2016; 57: 2475-80.
- 17) 和田秀穂, 田邊誠子, 市川和子, 佐野史典, 久保安孝, 松橋佳子, 中西秀和, 田坂大象, 杉原尚. イトラコナゾール内用液1%のゼリー化による服薬アドヒアランス向上への試み. *Jpn J Antibiot*. 2009; 62: 17-25.
- 18) 山口博樹, 齋藤和憲, 小林愛, 海沼美千子, 檀和夫, 長谷川節雄. イトラコナゾール内用液の調整法が薬物血中濃度および飲みやすさに与える影響. *薬理と治療*. 2009; 37: 307-14.
- 19) 足立陽子, 角熊俊也, 鏡亮吾, 西尾晃, 赤坂浩司, 常峰紘子, 小高泰一, 平松靖史, 多田寛. イトラコナゾール内用液と飲料 (オレンジジュース) の同時服薬によるアドヒアランス向上への試み. *臨床血液*. 2010; 51: 315-9.